

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 25 日現在

機関番号：32612

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23500854

研究課題名(和文) 体脂肪分布、血中脂肪酸分画、フィットネスに及ぼす2種類の運動介入の効果の比較検討

研究課題名(英文) Comparison of 2 ways exercise-intervention for effects on fat distribution, fractions of free fatty acids and physical fitness

研究代表者

河合 俊英 (Kawai, Toshihide)

慶應義塾大学・医学部・講師

研究者番号：10276230

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円、(間接経費) 1,170,000円

研究成果の概要(和文)：有酸素運動開始前のヒト血中脂肪酸分画と体脂肪組成、経口糖負荷試験(OGTT)時の各指標との関連を検討した。OGTTを施行した83例(男46/女37, 平均年齢 52.4 ± 12.2 歳(mean \pm SD))が対象。運動開始前にはDMでは、IGT, NGTに比較して、血中リノール酸濃度が有意に低かった。独自のトレッドミルプロトコール"KEIO-SENIOR"で運動処方をした43例(男15/女28)で、運動処方6ヶ月後に有意な減量効果、血圧改善、糖代謝指標の改善を認めた。12例(男6/女6)で、運動開始時から約2年後に、リノール酸濃度について、その変化量と内臓脂肪面積との変化量との間に有意な逆相関がみられた。

研究成果の概要(英文)：We evaluated the relationships between the composition of free fatty acids (FFA) and metabolic parameters, including body fat distribution. The study subjects were 83 Japanese (46 men/37 women) who underwent 75g-OGTT. 24 fractions of serum FFA, lipids, and fat distribution by CT scanning were measured. Our data suggest that linoleic acid level was inversely correlated with accumulation of visceral fat in relation to a reduction of insulin resistance. We evaluated an original treadmill protocol "KEIO-SENIOR" which we developed for patients with diabetes who need exercise prescription. The study subjects were 43 Japanese. Based on our findings, we made an exercise prescription. After 6 months, we found significant weight reduction, decreased blood pressures and improvement of glycemic control. We followed 12 subjects for about 2 years. Our data suggest that the changes in linoleic acid level were inversely correlated with the changes in visceral fat in relation to insulin resistance.

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：健康・スポーツ科学、応用健康科学

キーワード：血中脂肪酸分画 エクササイズ 体脂肪分布

1. 研究開始当初の背景

(1) 近年、わが国において過食と運動不足を背景にメタボリックシンドローム（以下 MS と略）および 2 型糖尿病は増加傾向にあり、日本人 MS 患者数は約 2,000 万人、糖尿病患者数は約 890 万人（平成 19 年国民健康栄養調査の概要）でこのうち約 9 割は 2 型糖尿病と推測されている。近年の分子生物学的手法を加えた研究の進歩により、その病態の解明が進み、血管合併症予防のための血糖コントロールの重要性の認識が浸透し、その治療法、特に薬物療法の進歩は目覚ましい。最近ではインクレチン関連薬に多大な期待が寄せられ、使用経験の蓄積が待たれるところである。一方で、薬物治療に抵抗性を示す症例（ノンレスポnder）も少なからず存在するが、その背景には基盤としての食事・運動療法が十分に指導されていない、あるいは指導されているにもかかわらず実施・継続が困難な場合が多い。

(2) MS を伴う 2 型糖尿病患者では、糖尿病は内臓脂肪蓄積を基盤とした一連の代謝異常の結果として生じるものと考えられ、病初期から大血管障害を合併しやすい。さらに日本人を対象とした疫学研究である久山町研究によれば、MS 非合併の 2 型糖尿病患者では、血糖コントロールが心血管疾患を効果的に減少させたにもかかわらず、MS 合併 2 型糖尿病患者では、血糖をコントロールしても心血管疾患を必ずしも予防できないことが示されている。また同研究では、2 型糖尿病患者に限って BMI:23 程度の軽度の肥満でも血管リスクが上昇することも示している。これらの結果は、特に MS を伴う 2 型糖尿病患者では、肥満の改善（エネルギーバランスの是正）なしに予後の改善は望めないことを意味しており、食事療法および運動療法の重要性を再認識する結果である。

ただし、過食や運動不足によって肥満をきたしても、全ての人々が MS や 2 型糖尿病になるわけではない。脂肪の絶対量だけでなく、脂肪のつき方（体脂肪分布）が代謝面への影響を考える上で重要であることは、1940 年代より上半身肥満と下半身肥満の対比により (Vague, Presse Med, 1947)、さらに 1980 年代に入り CT や MRI といった画像診断の進歩とともに内臓脂肪と皮下脂肪の対比で示され、さらに最近では、インスリンの標的器官である肝臓や筋肉への異所性脂肪蓄積が

インスリン作用を減弱させ（インスリン抵抗性）、MS や糖尿病の発症にかかわることが分かってきた。現在までに多くの食事および運動による減量介入研究が行われ、5-10%の減量により代謝指標の改善だけではなく、20%以上の内臓脂肪の減少や著明な脂肪肝の改善が報告されてきた。さらに体脂肪分布の改善や代謝改善の程度は減量幅に依存し、その手段は問わないと考えられてきた。その一方で、インスリン抵抗性と密接に関連した筋肉内脂肪量については、減量により不変～減少まで報告により一致をみておらず、全身とは別に筋肉内固有のエネルギーバランスを考える必要がある。

(3) 脂肪分解によって生じる遊離脂肪酸 (Free fatty acid: FFA) は、食物中に含まれ、脂肪細胞において取り込み・放出されるが、その過剰な状態は筋肉や肝臓でのインスリン抵抗性を惹起し、膵細胞からのインスリン分泌を抑制する（広義の脂肪毒性 (lipotoxicity)）。FFA が筋肉細胞のミトコンドリアに過度の負荷をかけ、不完全な酸化をきたすことがインスリン抵抗性をきたす可能性も報告されている (Koves, Cell Metab, 2008)。このような FFA の筋肉に対する作用にも膵細胞に対する影響と同様に、その鎖長・飽和度が関与する可能性がある。臨床的には、食事療法単独群と食事・運動療法併用の減量群での生検筋を用いた比較検討で、食事療法単独群では、筋肉内脂肪の減少を認める一方で、運動療法併用群では著明な筋細胞のミトコンドリア機能の改善を認めるも筋肉内脂肪量 (Intramyocellular lipid: IMCL) は不変であることが示されている (Toledo, Diabetes, 2008)。インスリン感受性、筋肉ミトコンドリア活性は、健康人に比し 2 型糖尿病患者では著明に低下しており、運動療法により 2 型糖尿病患者において代償性の筋肉内脂肪の増加がおり、結果として筋肉内脂肪は減少しなかったことが推測される。

2. 研究の目的

こうした背景のもとで、MS を伴う 2 型糖尿病患者の運動療法においては、全身的なエネルギーバランスのみならず筋肉内のエネルギーバランスが考慮されるべきと思われる。現在、わが国における糖尿病や肥満の運動療法はその重要性は認識されているが、食事療法

と同様、確立したものがなく、主に一般健康人に対して示された、週 1000Kcal のエネルギー消費の増加を目指すことを主な指針とし、わずかでも身体活動量を増やすことが実際の指導となっていることが多い。本研究では、目的が明確で異なる 2 種類のアプローチ、すなわち、(1)全身のエネルギーバランス改善を目的とした身体活動量を増加させる運動群 (non-exercise activity thermogenesis (NEAT)群) と(2)筋肉のエネルギーバランス改善を目的として強度をより強調した運動療法群 (無酸素閾値 (anaerobic threshold (AT)運動群)を用いて介入研究を行い、その効果を体脂肪分布、糖・脂質代謝指標のほか心肺フィットネスの変化を主たる評価項目として検討することとした。さらに、筋肉でのエネルギー基質としての FFA とその分画に着目し、膵細胞毒性を惹起し、また、脂肪組織での炎症の引き金となる飽和脂肪酸 (パルミチン酸やステアリン酸など) の運動介入による動態を評価し、体脂肪分布の変化、運動療法の効果の指標となる可能性を探ることを目的とする。

3 . 研究の方法

(1) 対象のリクルートとベースラインの評価：現在運動療法を行っておらず (60 分/週未満)、重篤な合併症がなく運動療法の実施が可能で、ウエスト径が男性 85cm 以上、女性 90cm 以上でありかつ A1c<8%の糖尿病患者に関して下記のベースラインの評価を行う。食事調査による一日摂取カロリーの評価、身長、体重、血圧、ウエスト/ヒップ径、CT 検査による内臓脂肪面積・皮下脂肪面積・肝臓脂肪量、安静時空腹時採血 (遊離脂肪酸 24 分画を含む糖・脂質代謝指標)、75g-OGTT (A1c6.5%未満で無投薬の症例のみ) を実施。

(2) 安全に運動を実施するためのメディカルチェック：肥満、糖尿病患者では動脈硬化性病変が潜在する可能性があり、安全に運動療法を実施するためには事前のメディカルチェックが重要である。当院では、スポーツ医学総合センターにて、トレッドミルプロトコル「KEIO-SENIOR」を独自にプログラムしてきたが、これをメディカルチェックに使用する。

(3) 有酸素運動での運動処方：上記のメディカルチェックで得られた個人の最大酸素摂取量に相当する最大心拍数を参考に、Karvonen の式 (: 処方心拍数 = (最大心拍数-安静時心拍数) + 安静時心拍数) から、至適の運動心拍数を求め、これに相当するスピードをフラットにしたトレッドミル台より実践から求め、個々に運動処方せんとして渡した。

(4) 長軸的な効果の検討：上記の処方せんにて、運動を実践した後、代謝指標についての変化を検討する。

4 . 研究成果

(1) ベースラインでの知見：ベースラインで 75g OGTT を施行した 83 例 (男 46 / 女 37, 平均年齢 52.4 ± 12.2 歳 (mean \pm SD))、空腹時血糖 106.7 ± 16.8 mg/dl, HbA1c $5.7 \pm 0.5\%$, を対象とし、空腹時血清にて遊離脂肪酸 24 分画、高分子量アディポネクチン、レプチンを、臍高部 CT スキャンにて、内臓脂肪面積、皮下脂肪面積、肝脾コントラストを測定した。この結果、運動による開始前には DM では、IGT, NGT に比較して、主要脂肪酸分画のうち、血中リノール酸 (C18:2) 濃度が有意に低く、ドコサヘキサエン酸 (C22:6)、エイコサペンタエン酸 (C20:5) 濃度が有意に高かった。血中リノール酸濃度は糖尿病の発症について、内臓脂肪面積、HOMA-1R と逆相関、ISI (comp) と正相関していることと関連する可能性がある。

一般的に、2 価の不飽和脂肪酸であるリノール酸は、不飽和化酵素、伸展化酵素によってアラキドン酸 (C20:4) キASCADE を増幅し、炎症惹起と関連し動脈硬化を促進し、生体にとっては主に悪影響を及ぼすと考えられている (Cooper, Atherosclerosis, 2008)。逆に、微量の共役リノール酸は、脂肪細胞のアポトーシスを誘導する可能性が示唆されており、本検討からは、適量のリノール酸は、内臓脂肪量の減少に関連してインスリン抵抗性を改善させる可能性が考えられる。

(2) KEIO-SENIOR プロトコルによる運動処方の有用性：開始前の横断的評価を終えた後に、有酸素運動のためのメディカルチェックのツールとして我々が独自に考案したトレッドミルプロトコル KEIO-SENIOR を用いて運動処方を行った。運動処方を実施した 43 例 (男 15 / 女 28) にて、運動処方実施前後での体重、糖脂質代謝指標への影響を検討し、運動処方 6 ヶ月後に有意な減量効果 (69.3 ± 17.0 kg (mean \pm SD) 68.1 ± 17.5 kg (p=0.018)), 血圧改善効果 (収縮期 : 133.5 ± 16.8 mmHg 128.2 ± 15.8 mmHg (p=0.038) , 拡張期 : 82.2 ± 13.3 mmHg 78.9 ± 9.0 mmHg (p=0.041)), 糖代謝指標の改善 (空腹時血糖 : 160.4 ± 77.1 mg/dl 135.3 ± 37.4 mg/dl (p=0.030) , HbA1c : $7.8 \pm 2.0\%$ $7.2 \pm 1.8\%$ (p=0.016)) を認めた。

(3) 長軸的な運動の効果：長軸的に AT 運動群として継続し評価できた症例はならず、NEAT 群としての評価となった。長軸的に経過観察できた 12 例 (男 6 / 女 6) にて、長軸的な血中脂肪酸分画 24 分画、体脂肪分布の評価を行った。開始時から 1.96 ± 1.58 年後に、内臓脂肪面積 99.8 ± 47.3 108.6 ± 53.4 cm²(NS)へと変化した。横断的検討で最

も強い相関にあったリノール酸濃度については、その変化量と内臓脂肪面積との変化量との間に有意な逆相関 ($r=-0.693$, $p<0.05$) がみられ、ここでも、リノール酸濃度が減少することが内臓脂肪面積を増加させることと関連がある可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 0 件)

[学会発表](計 9 件)

河合俊英ら、ヒト血中脂肪酸分画と体脂肪分布、経口糖負荷試験(OGTT)時の各指標との関連、第 34 回日本肥満学会年次学術集会、2013 年 10 月 12 日、東京

Kawai T et al, Relationships between changes in composition of major fatty acids and changes in fat distribution, and insulin resistance in Japanese. 73rd Annual Meeting of the American Diabetes Association. June 21-25, 2013, Chicago, USA.

河合俊英ら、体脂肪分布、血中脂肪酸分画、経口糖負荷試験(OGTT)時の各指標の経時的変化の関連、第 56 回日本糖尿病学会年次学術集会、2013 年 5 月 18 日、熊本

河合俊英ら、中高年肥満・糖尿病患者に対する運動処方作成を目的としたトレッドミルプロトコル「KEIO-SENIOR」とその臨床応用、第 23 回日本臨床スポーツ医学会学術集会、2012 年 11 月 4 日、横浜

河合俊英ら、中高年肥満者への運動処方作成を目的とした Treadmill protocol 「KEIO-SENIOR」とその臨床応用、第 33 回日本肥満学会年次学術集会、2012 年 10 月 12 日、京都

Kawai T et al, A treadmill protocol “KEIO-SENIOR” for the elderly to evaluate their physical fitness and make a prescription for exercise. 72nd Annual Meeting of the American Diabetes Association. June 8-12, 2012, Philadelphia, USA.

河合俊英ら、中高年者の運動処方作成を目的としたトレッドミルプロトコル「KEIO-SENIOR」とその臨床応用。第 55 回日本糖尿病学会年次学術集会、2012 年 5 月 19 日、横浜

Kawai T et al, Relationships between composition of major fatty acids and fat distribution, and insulin resistance in Japanese. 71st Annual Meeting of the American Diabetes Association. June 24-28, 2011, SanDiego, USA.

河合俊英ら、血中脂肪酸分画と体脂肪分布、経口糖負荷試験(OGTT)時の各指標との関連、第 54 回日本糖尿病学会年次学術集

会、2011 年 5 月 21 日、札幌

[図書](計 0 件)

[産業財産権]

出願状況(計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

国内外の別:

取得状況(計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年月日:

国内外の別:

[その他]

6. 研究組織

(1) 研究代表者

河合 俊英(KAWAI Toshihide)

慶應義塾大学・医学部・講師

研究者番号: 10276230

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし