

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 5 日現在

機関番号：37111

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2012～2013

課題番号：24800078

研究課題名(和文) 血管内皮機能からみた運動と食事の生活習慣病改善効果に関する研究

研究課題名(英文) Effect of exercise training and diet on vascular endothelial function in patients with metabolic syndrome

研究代表者

道下 竜馬 (MICHISHITA, Ryoma)

福岡大学・スポーツ科学部・助教

研究者番号：10632028

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,300,000円、(間接経費) 690,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、運動トレーニングと食事制限の介入研究を行い、運動と食事による肥満高血圧ならびに脂質異常症患者の血管機能の改善効果について検討した。12週の介入後、運動群でのみ大動脈ステイフネスやHDL-C、有酸素性作業能力、大腿筋断面積の有意な改善が認められ、HDL-Cの増加は大腿筋断面積の増加や週あたりの運動時間と有意な正の相関関係を認めた。本研究の結果より、軽強度の運動トレーニングは肥満高血圧ならびに脂質異常症患者の血管機能の改善に有効であることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：This study was designed to clarify the difference in effects of exercise training and diet intervention on improvement in vascular function in obese patients with hypertension and dyslipidemia. After 12 weeks intervention, the arterial stiffness, HDL-C, aerobic capacity and middle thigh muscle area improved in only exercise training group. From our results, the lifestyle modification, especially exercise training was considered to be very important to reduce the risk of cardiovascular disease. Therefore, these results suggest that the aerobic exercise training might be a good treatment to improve the vascular function in obese patients with hypertension and dyslipidemia.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：応用健康科学

キーワード：メタボリックシンドローム 血流依存性血管拡張反応 脈波伝播速度 無作為化比較対照試験

1. 研究開始当初の背景

血管内皮は、血管の最も内層に位置しており、元来は単なる血管内腔と血管壁を隔てるバリアのようなものと考えられていた。1980年代に入り、血管内皮からは血管拡張物質である一酸化窒素 (NO) やプロスタグランジン₂、内皮由来弛緩因子 (EDHF)、血管収縮物質であるアンジオテンシン やエンドセリン-1などの様々な生理活性物質を産生、分泌することが明らかにされてきた (Hypertension. 1989, Am J Hypertens. 1990)。これまでに、NOの代謝産物であるNOxや標的物質のグアニル酸シクラーゼの産物であるcGMPが、血管内皮機能のバイオマーカーとされてきたが、現在では虚血後の血管拡張反応 (Flow-Mediated Vasodilation; FMD) を測定することが容易となり、血管内皮機能の評価指標として期待されている (Hypertens Res. 2008)。

一方、一定水準以上の日常身体活動量の保持は、健康の維持・増進、疾患の予防や改善に重要である。日常身体活動量は心・血管病や代謝性疾患などの発症、それらによる死亡率と密接に関連しており、日常生活での身体活動の維持・向上が疾病の発症や死亡を抑制させることが近年の多くの疫学調査で報告されている (Circulation. 2011)。我々は、これまでに生活習慣病の治療・予防を目的とした運動療法についての研究を進め、低強度の運動が高血圧の改善 (Hypertension. 1985) やHDL-コレステロール (HDL-C) の増加 (Metabolism. 1999)、糖代謝指標の向上 (Diabetes Care. 2001) に有効であることを多数報告してきた。また、我々は肥満女性を対象に有酸素性作業能力の指標である最大酸素摂取量 (VO₂max) と単球数、好中球数、高感度CRPとの関係について検討を行った結果、冠危険因子を多く保有している症例、VO₂maxが低値である症例ほど単球数、好中球数が高値であることを報告した (J Cardiol. 2008)。さらに、肥満女性に対して12週間の乳酸閾値強度の運動療法を施行したところ、単球数、好中球数は介入前に比べて有意に低下し、VO₂maxの増加は単球数、好中球数の低下と有意な相関関係にあることを報告した (Am J Med Sci. 2010)。これらの結果は、有酸素性作業能力の低下は炎症を機転とした動脈硬化進展に関与し、軽強度の運動療法は心・血管保護作用を有している可能性を示唆している。現在、運動トレーニングによる抗動脈硬化作用に対する機序の解明が進められているが、未だ不明な点が多いのが現状である。

2. 研究の目的

本研究では血管機能として、血管内皮機能や大動脈スティフネス、アディポサイトカインに着目し、生活習慣病とメタボリックシンドロームの改善を目的とした介入研究の結果から、日常身体活動量の増加が血管機能に

及ぼす影響、運動トレーニングと食事制限による血管機能の改善効果、ならびにその改善機序を解明することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 研究デザイン

メタボリックシンドロームならびにその予備群を対象に運動トレーニング、食事制限、観察のグループに分けて3ヶ月の介入を行った。介入は複数年にわたり随時行い、運動介入群には、1週間あたり300分の有酸素運動を実施。食事制限群には、肥満解消のガイドラインに従い、BMI 22.0kg/m²から算出される理想体重に25.0を掛け合わせた数値 (kcal/日) を1日の摂取量とした、食事指導を行った。両群ともに介入前、12週後に検査を実施し、各群の改善効果の比較検討を行った (図1)。



図1. 研究プロトコール

(2) 測定項目

身体組成:

身長、体重、体脂肪率、除脂肪体重 (水中体重秤量法にて評価)

CT検査:

内臓脂肪面積、皮下脂肪面積、大腿部骨格筋面積、大腿部筋内脂質量

運動負荷試験:

最高酸素摂取量 (peak VO₂)、無酸素性作業閾値 [第一心音振幅の屈曲点を使用し、至適運動強度を決定 (Circ J. 2013)]

血液検査:

末梢血一般、炎症マーカー (高感度CRP)、HDL-C、LDL-コレステロール (LDL-C)、中性脂肪、HbA_{1c}、空腹時血糖、空腹時インスリン、アディポサイトカイン (高分子量アディポネクチン、TNF- α 、IL-6)

血管内皮機能検査:

血管内皮機能は、Flow-Mediate Vasodilator (FMD; UNEX社製) を用いて測定した。本測定は超音波装置を用いて血流依存性血管拡張反応を評価する方法であり、対象者の上腕部を5分間完全駆血し、駆血解除後の血管系を超音波にて判定する方法である (J Am Coll Cardiol. 2002)。本法は、駆血により生じた虚血に対する防御機転として種々の血管拡張物質 (NOやプロスタサイクリン、EDHFなど) が血管

内皮より産生放出されることによる現象を評価しており、現在、血管内皮機能を容易に測定できる方法として注目されている。

大動脈スティフネスの測定：
動脈硬化（大動脈スティフネス）は、血圧非依存性動脈脈波 [Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI) VaSera VS-1000 (FUKUDA電子社製)] を用いて測定した。CAVIは、上腕および足首に血圧測定用のカフを装着するのみで測定可能な簡便な検査法である。

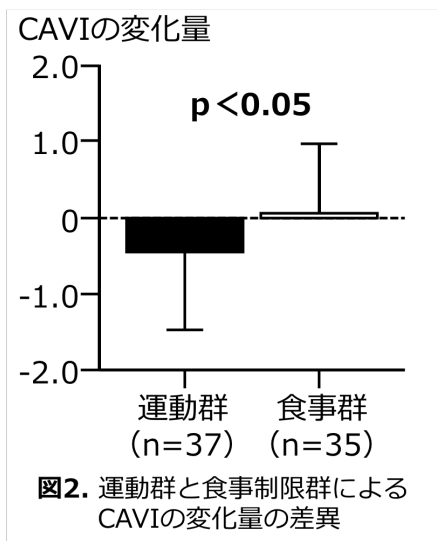
4. 研究成果

(1) 運動トレーニングと食事制限が肥満高血圧患者の大動脈フティフネスにおよぼす影響

本プログラムに参加した者のうち、正常高値血圧または高血圧を有する肥満者109名（男性50名、女性59名）を対象に運動トレーニングと食事制限の介入研究を行い、運動と食事による大動脈フティフネスの改善効果について検討した。

対象者を無作為に運動トレーニング（n=37）と食事制限（n=35）、観察（n=37）の3群に割り付けた。運動介入群には1週間あたり300分の乳酸閾値強度の有酸素性運動を実施し、食事制限群には肥満解消のガイドラインに従い、BMI 22.0kg/m²から算出される理想体重に25.0を掛け合わせた数値（kcal/日）を1日の摂取量とした食事指導を行った。3ヶ月間の介入を行い、介入前後に検査を実施してCAVIを評価した。

3ヶ月の介入後、収縮期血圧、拡張期血圧、BMI、腹囲は運動群、食事制限群ともに有意に低下した（ $p < 0.05$ ）。CAVIとpeak VO₂は運動群のみ有意な改善が認められた（ $p < 0.05$ ）。安静時血圧とCAVIの変化量の差異について運動群と食事制限群で比較したところ、収縮期血圧と拡張期血圧の変化量は両群間に有意差を認めなかったものの、運動群は食事制限群に比べてCAVIの変化量が有意に大きかった（**図2**、 $p < 0.05$ ）。



本研究の結果より、軽強度の運動トレーニングは肥満高血圧患者の大動脈フティフネスの改善に有効であることが示唆された。

(2) 運動トレーニングと食事制限が肥満者ならびに脂質異常症患者のHDL-Cの改善におよぼす影響

肥満者のHDL-Cに影響を及ぼす要因について横断的に検討するとともに、運動トレーニングと食事制限の介入によるHDL-Cの改善効果について検討した。

対象は肥満者175名（男性82名、女性93名）であり、そのうち156名を無作為に運動トレーニング（n=56）と食事制限（n=49）、観察（n=51）の3群に割り付け、3ヶ月間の介入を行った。

HDL-Cに影響をおよぼす要因についてStepwise重回帰分析を用いて横断的に検討したところ、男女ともにpeak VO₂がHDL-Cに対する有意な独立変数であった（男性； $r^2=0.121$ 、 $p < 0.01$ 、女性； $r^2=0.116$ 、 $p < 0.01$ ）。3ヶ月の介入後、HMW-アディポネクチンは食事制限群のみ有意に増加し、HDL-Cや大腿部筋横断面積、peak VO₂は運動群でのみ有意な改善が認められた（ $p < 0.05$ ）。また、HDL-Cの変化量は1週あたりの合計運動時間と有意な正の相関関係を認めた（**図3**、 $r=0.346$ 、 $p < 0.05$ ）。

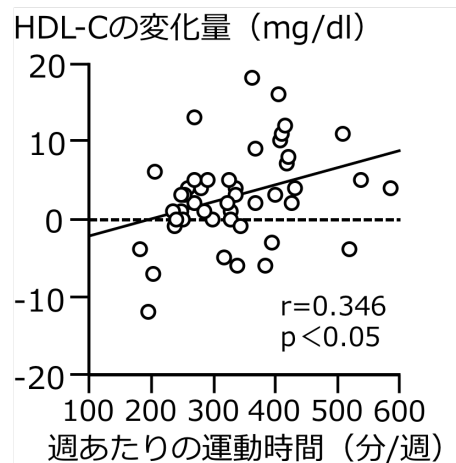
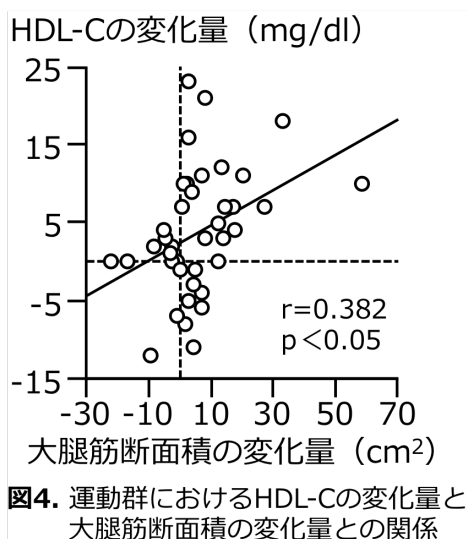


図3. 運動群におけるHDL-Cの変化量と週あたりの運動時間との関係

本プログラムに参加した者のうち、脂質異常症を有する患者120名（男性43名、女性77名）を対象に、同様の運動トレーニングと食事制限の介入研究を行い、両介入によるHDL-Cの改善効果について検討したところ、肥満者と同様にHDL-Cや大腿部筋横断面積、peak VO₂は運動群でのみ有意な改善が認められた（ $p < 0.05$ ）。また、HDL-Cの変化量は大腿部筋横断面積の変化量と有意な正の相関関係を認めた（**図4**、 $r=0.382$ 、 $p < 0.05$ ）。

これらの結果より、peak VO₂は独立したHDL-Cの予測因子であった。また、運動トレーニングは肥満者や脂質異常症患者の

HDL-C増加に有効であり、1週あたりの合計運動時間による影響を受けることが明らかとなった。



総括

肥満や高血圧、脂質異常症を有する患者へ生活指導を行うにあたっては、従来の危険因子のみならず血管機能の改善を目指すためにも、減塩や食事制限だけではなく積極的に運動指導を行う必要があると考えられる。

本研究の結果から、運動・食事制限による血管機能の改善効果を明らかにすることができた。また、動脈硬化進展抑制のための運動の役割や有症患者に対する運動指導の目安を示すことができ、今後の動脈硬化症予防や改善の一助になりうると考えられる。

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 3 件)

- (1) 道下竜馬, 田中宏暁, 熊原秀晃, 綾部誠也, 飛奈卓郎, 吉村英一, 松田拓朗, 檜垣靖樹, 清永明: 肥満者のHDL-コレステロールに影響を及ぼす要因探索ならびに運動トレーニングの効果の検討. 第34回日本肥満学会, 2013年10月12日(東京国際フォーラム, 東京都千代田区).
- (2) 道下竜馬, 栗山緑, 町田由紀子, 熊原秀晃, 綾部誠, 飛奈卓郎, 吉村英一, 松田拓朗, 檜垣靖樹, 清永明, 田中宏暁: 運動トレーニングと食事制限が肥満高血圧患者の動脈コンプライアンスにおよぼす影響. 第21回西日本肥満研究会, 2013年7月20日(ロワジールホテル那覇, 沖縄県那覇市).
- (3) Tanaka H, Michishita R, Kumahara H, Ayabe M, Tobina T, Yoshimura E,

Matsuda T, Higaki Y, Kiyonaga A: Aerobic exercise training is the best treatment to increase the high-density lipoprotein cholesterol in patients with dyslipidemia. The 81st European Atherosclerosis Society Congress, June 4, 2013 (Lyon, France).

〔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〕
ホームページ等
福岡大学基盤研究機関 身体活動研究所
<http://www.fuipa.spo.fukuoka-u.ac.jp/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者
道下 竜馬 (MICHISHITA, Ryoma)
福岡大学・スポーツ科学部・助教
研究者番号: 10632028

(2) 研究分担者
()

研究者番号:

(3) 連携研究者
()

研究者番号:

(4) 研究協力者
田中 宏暁 (TANAKA, Hiroaki)
福岡大学・スポーツ科学部・教授
研究者番号: 00078544

清永 明 (KIYONAGA, Akira)
福岡大学・スポーツ科学部・教授
研究者番号：70177955

檜垣 靖樹 (HIGAKI, Yasuki)
福岡大学・スポーツ科学部・教授
研究者番号：10228702

熊原 秀晃 (KUMAHARA, Hideaki)
中村学園大学・栄養科学部・講師
研究者番号：40389367

綾部 誠也 (AYABE, Makoto)
岡山県立大学・情報工学部・准教授
研究者番号：80407238

飛奈 卓郎 (TOBINA, Takuro)
長崎県立大学・看護栄養学部・講師
研究者番号：60509678

吉村 英一 (YOSHIMURA, Eiichi)
熊本県立大学・環境共生学部・講師
研究者番号：70613214