

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 23 日現在

機関番号：32612

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26350905

研究課題名(和文)短時間の高強度の運動が体脂肪分布、血中代謝指標、脂肪酸分画に及ぼす長軸的な効果

研究課題名(英文) Longitudinal effects of high-intensity interval training (HIIT) on fat distribution, metabolic parameters and composition of free fatty acids

研究代表者

河合 俊英 (KAWAI, TOSHIHIDE)

慶應義塾大学・医学部(信濃町)・講師(非常勤)

研究者番号：10276230

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：運動開始前の血中脂肪酸分画と体組成、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111例(男54/女57, 平均年齢 51.5 ± 1.1 歳(mean \pm SEM))が対象。DMでは、IGT, NGTに比較して、血中リノール酸濃度が有意に低く、血中リノール酸濃度は内臓脂肪面積と有意の逆相関を認めた。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50例(男16/女34)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。健常男性12例を対象とした高強度運動の指導後、16週後に、有意な運動耐容能の改善、筋肉量の増加を認めた。

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 111 Japanese (54 men/ 57 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 life-style modification. The study subjects were 50 Japanese. Based on the results, we made an exercise prescription. After 6 months, we found significant weight reduction, decreased blood pressures and improvement of glycemic control. We showed that a combined leg-cycling high-intensity interval training (HIIT) and arm-cranking-HIIT program improves aerobic capacity and muscle hypertrophy in 12 healthy male subjects.

研究分野：複合領域

キーワード：内臓脂肪 脂肪酸分画 リノール酸 インスリン抵抗性 高強度運動

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、その使用経験が蓄積しつつある。一方で、薬物治療に抵抗性を示す症例 (ノンレスポンドー) 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ても実施・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 23kg/m² 程度の軽度の肥満でも血管リスクが上昇することも示されている。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。

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 (Vague, Presse Med, 1947) により、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糖・脂質代謝指標の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係した筋肉内脂肪量 (Intramyocellular lipid: IMCL) 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性がある。

(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))。これまで、我々は脂肪毒性の中でも特に膵細胞に対する FFA の毒性を検討し、その毒性が FFA の飽和度や鎖長によって異なること、パルミチン酸による膵細胞毒性を示してきた (Kawai, Diabetes Res Clin Pract, 2001) が、一方で、FFA がインスリン抵抗性を惹起する機序を説明するものに、glucose fatty acid cycle (Randle cycle) 仮説があり、この仮説を基礎として、その分子機構が解明されつつある。すなわち、FFA が IKK を活性化し、IRS-1 のセリン残基のリン酸化亢進、チロシン残基のリン酸化抑制を介し PI3kinase 活性を抑制し、インスリン抵抗性を惹起することや FFA から誘導される活性酸素種による酸化ストレスもインスリン抵抗性を惹起することが示唆されている (Delarue, Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2007) また、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胝 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り、我々は、これまでに運動療法の FFA 分画、体脂肪分布への影響を検討してきた。当院通院中の患者について、高齢者やハイリスク患者にも安全な当院独自の運動負荷プロトコール「KE10-SENIOR protocol」を用いて最大酸素摂取量(VO_{2max})の 50%($50\%VO_{2max}$)の運動処方を行った症例の約 2 年間の経過で、血中 FFA 分画のうち、ミリスチン酸(C14:0)、パルミチン酸(C16:0)の変化量と血中インスリン値、HOMA-IR の変化量との間に有意の正の相関があることを報告してきた。

2. 研究の目的

我が国において、肥満・糖尿病の運動療法として $50\%VO_{2max}$ の前後の有酸素運動が推奨され、全国民に対しても「1日1万歩」の運動指導が施されてきた。一方で、実地での運動療法の継続は容易ではなく、この原因として、日本糖尿病学会の調査によると、「運動を継続できない」最大の理由は医師・患者側ともに「時間がない」ことであった(Sato, Diabetol Int, 2012)。そこで、我々は、短時間・少ない頻度で行う高強度(「少しきつい」と感じる)インターバル運動(Gibala, J Physiol, 2012)に着目し、健常者を対象とした preliminary な検討を行った。この検討では、高強度($90\% VO_{2max}$ 以上)の1分間の運動と1分間の休憩を織り交ぜたプロトコールを1回あたり10分程度、2-3回/週の実施で、16週間後に除脂肪量の有意な増加を認め、代謝面におけるその有用性について報告した(大沢、第23回日本臨床スポーツ医学会総会、2012)。

これらのことから、本検討では、肥満・2型糖尿病患者の運動療法として、「時間がない」症例にとっても少ない時間で実践が可能かつ、健常者における代謝面での有用性が示唆された高強度(「少しきつい」と感じる)運動について、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。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、胝 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(ミリスチン酸やパルミチン酸など)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：2型糖尿病について血糖コントロール目的、肥満について減量目的を主訴に慶應義塾大学病院内科に入院した70歳までの男女を対象とする。当院スポーツ医学総合センター外来にてアンケート・行動記録票により身体活動量の評価を、栄養相談室にて食事調査を実施する。現在運動療法を行っておらず(60分/週末未満)重篤な合併症がなく運動療法の実施が可能で、薬物治療下の症例を含み $HbA1c < 8\%$ 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。

入院中の病院食として(標準体重(kg) \times 25kcal/kg)の治療食を提供する中で、食事調査による一日摂取カロリー、脂肪摂取量の評価、身長、体重、血圧、ウエスト/ヒップ径、CT検査により内臓脂肪面積・皮下脂肪面積・肝臓脂肪量・大腿筋肉脂肪量・筋肉量を評価する。またMSの診断基準の必須項目(ウエスト周囲長：男性85cm以上、女性90cm以上、内臓脂肪面積 100 cm^2)を確認する。安静時空腹時採血(遊離脂肪酸分画を含む糖・脂質代謝指標)、運動負荷試験後採血、OGTT($A1c < 6.5\%$ 未満で無投薬の症例のみ)を実施、加速度計(ライフコーダ)を1週間装着し、身体活動量(歩数・強度・量)を客観的に評価、同意の得られた一部の症例では、安静時の呼気ガス分析とグルコースクランプ試験により脂肪利用能およびインスリン抵抗性の詳細な評価も行う。

(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ール「KE10-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) 短時間の高強度(90% VO_{2max} : 「少しきつい」と感じる)運動の指導 : 個々の症例にとって「少しきつい」感じの運動を、90% VO_{2max} の運動と設定し、これを心拍数で代用する。上記で得られた最大酸素摂取量 (VO_{2max})・無酸素性域値 (anaerobic threshold (AT)) レベルなどの指標に基づき、個々の90% VO_{2max} に相当する運動強度を Karvonen の式(目標心拍数 = (最大運動負荷時の心拍数-安静時心拍数) × 90% + 安静時心拍数)により、心拍数として求める。心拍モニターを装着した被験者に、平坦なトレッドミル歩行台上での歩行あるいはジョギングを促し、目標心拍数に達するスピード(時速)を調節し、その自覚強度と共に体得してもらい、これを指導する。この「少しきつい」と感じる運動を2~3分の短時間であっても、週3回以上続けることを指導する。具体的には、被験者個人のライフスタイルの中で実施可能な時間(例えば、通勤時間中、日中休憩時間中、階段昇降の際など)に実施できるように、目標心拍数、継続時間、実施頻度をプリントして運動処方箋として運動療法手帳と共に渡し、実施を促す。

(4) 効果判定 : 6ヶ月後、1年後(以降1年毎)にベースラインでの検査を実施し、その変化を検討する。この評価に際し、我々がこれまでに実施してきた50% VO_{2max} の長時間の有酸素運動群での結果と比較を行う。

CTによる内臓脂肪量・肝脂肪量・筋肉内脂肪量・筋肉量・体脂肪絶対量の測定。仮説として、健常者を対象とした preliminary な検討結果からは、「少しきつい」と感じる運動では、体重の減量は顕著ではないが、内臓脂肪量・肝脂肪量の低下を認めることが予想される。

糖・脂質代謝指標、グルコースクランプによるインスリン抵抗性の改善。仮説として、代謝状態の改善、糖尿病治療薬の減量効果が期待される。脂肪酸分画における飽和脂肪酸の低下は、既報の50% VO_{2max} の有酸素運動群と同等の効果が予想される。

心肺持久力の改善(ATポイント、最大酸素摂取量)。既報の50% VO_{2max} 運動群と同

等の改善効果が期待される。

安静時呼気ガス分析。既報の50% VO_{2max} 運動群と同等の全身の脂肪利用の増加を認める

4. 研究成果

(1) FFA 分画と内臓脂肪、インスリン抵抗性との関連 : ベースラインで75g OGTT を施行した111例(男性54例/女性57例、平均年齢 51.5 ± 1.1 歳 (mean \pm SEM)、空腹時血糖 107.0 ± 1.5 mg/dl、HbA1c $5.7 \pm 0.9\%$) を対象とした。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糖尿病症例 ($n=7$) では、境界型 ($n=71$)、正常耐糖能者 ($n=33$) に比較して、主要脂肪酸分画のうち、血中リノール酸(C18:2)濃度が有意に低かった。血中リノール酸(C18:2)濃度が高いことは、内臓脂肪面積の少ないこと ($p<0.0001$)、空腹時血糖の低いこと ($p<0.0001$)、HbA1c 値の低いこと ($p=0.0146$) とそれぞれ有意に相関していた。このことは、リノール酸含有の多い食物の適正量の摂取が、内臓脂肪を分解しインスリン抵抗性の改善に寄与する可能性を示唆する。

(2) KEIO-SENIOR プロトコールによるメディカルチェックと運動処方の有効性 : 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ール KEIO-SENIOR を用いてメディカルチェックと運動処方を行った。運動処方を実施した50例(男性16例/女性34例)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 (71.8 ± 17.3 kg (mean \pm SD) 70.1 ± 16.8 kg ($p=0.009$))、血圧改善効果(収縮期 : 132.2 ± 16.6 mmHg 127.6 ± 14.8 mmHg ($p=0.024$))、拡張期 : 81.8 ± 12.5 mmHg 77.9 ± 8.9 mmHg ($p=0.044$))、糖代謝指標の改善(空腹時血糖 : 156.6 ± 74.6 mg/dl 130.3 ± 35.8 mg/dl ($p=0.030$))、HbA1c : $7.8 \pm 2.1\%$ $7.2 \pm 1.8\%$ ($p=0.011$)) を認めた。

(3) 高強度運動の効果：健常男性 12 名を対象として、1 回 16~24 分、週 2 回、16 週間、下肢エルゴメーター(Leg cycling (LC))のみを 90%VO₂ 以上で行う群 (n=7) と、下肢エルゴメーター(LC)に上肢エルゴメーター(Arm cycling (AC))を加えて 90%VO₂ 以上で行う群 (n=5) とに無作為に分けて、実施前後での運動耐容能、体組成を評価した。LC による評価で、LC 群では、最大運動レベルが 217 ± 27 267 ± 18 (Watt)へと 23.4%有意に改善した一方、LC+AC 群でも、225 ± 32 250 ± 23 (Watt)へと 11.0%有意に改善した。AC による評価では、LC 群では 93 ± 12 94 ± 20 (Watt)と有意な変化を認めなかったものの、LC + AC 群では 96 ± 12 120 ± 8 (Watt)へと 25%の有意な改善を認めた。体組成の変化では、大腿四頭筋面積が、LC 群では、69.8 ± 8.3(cm²) 75.2 ± 10.1(cm²)へと、LC+AC 群では 75.4 ± 5.7(cm²) 79.3 ± 7.5(cm²)へと有意な増加を認めた。

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 4 件)

Fujii C, Kawai T, Azuma K, Oguma Y, Katsukawa F, Hirose H, Tanaka K, Meguro S, Matsumoto H, Itoh H, Relationships between composition of major fatty acids and fat distribution, and insulin resistance in Japanese. J Diabetes Res 査読有、2017: ID 1567467, 9 pages, DOI: 10.1155/2017/1567467

Murakami R, Kawai T, Meguro S, Hayashi M, Itoh H, A case of autoimmune polyendocrine syndrome type I with strong positive GAD antibody titer, followed up with glucose tolerance measured by oral glucose tolerance test. Neuro Endocrinol Lett 査読有、37(8): 2017: 540-542. URL: www.nel.edu/Current_issue_0.htm

Kawai T, An attempt to design optimal personalized exercise prescriptions using the KEIO-SENIOR treadmill protocol for patients with type 2 diabetes. Pers Med Universe 査読有、

5: 2016: 27-31, DOI: 10.1016/j.pmu.2015.12.001

Osawa Y, Azuma K, Tabata S, Katsukawa F, Ishida H, Oguma Y, Kawai T, Itoh H, Okuda S, Matsumoto H, Effects of 16-week high-intensity interval training using upper and lower body ergometers on aerobic fitness and morphological changes in healthy men: a preliminary study. Open Access J Sports Med 査読有、5: 2014: 1-9, DOI: 10.2147/OAJSM.68932

[学会発表](計 9 件)

河合 俊英ほか、中高年肥満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ール(KEIO-SENIOR)とその臨床応用、第 34 回日本肥満症治療学会学術集会、2016 年 7 月 1 日、東京コンベンションホール(東京都中央区)

河合 俊英ほか、血中脂肪酸分画と体組成、経口糖負荷試験(OGTT)時の糖代謝指標との関連、第 89 回日本内分泌学会学術総会、2016 年 4 月 21 日、国立京都国際会館(京都府京都市)

河合 俊英、2 型糖尿病患者、個々の症例にふさわしい運動処方の試み、第 20 回国際個別化医療学会学術集会、2015 年 5 月 24 日、イイノホール(東京都千代田区)

河合 俊英ほか、糖尿病患者のメディカルチェックのためのトレッドミルプロトコール「KEIO-SENIOR」(K)と Bruce プロトコール(B)との対比、第 58 回日本糖尿病学会年次学術集会、2015 年 5 月 23 日、海峡メッセ下関(山口県下関市)

東宏一郎、大澤祐介、田畑尚吾、長野雅史、藤井千華子、河合俊英ほか、高強度インターバルトレーニングと血中高分子量アディポネクチン濃度との関連、第 88 回日本内分泌学会学術総会、2015 年 4 月 24 日、ホテルニューオータニ(東京都千代田区)

河合 俊英ほか、75g 経口糖負荷試験(OGTT)の経時的変化と血中脂肪酸分画、体脂肪分布の関連、第 88 回日本内分泌

学会学術総会、2015年4月24日、ホテルニューオータニ（東京都千代田区）

東宏一郎、大澤祐介、長野雅史、田畑尚吾、堀澤栞里、勝川史憲、小熊祐子、石田浩之、河合俊英、松本秀男、健常男性における高強度インターバル運動の効果、第25回日本臨床スポーツ医学会学術集会、2014年11月8日、国立スポーツ科学センター（東京都北区）

河合 俊英ほか、運動処方作成を目的としたトレッドミルプロトコール「KEIO-SENIOR」(K)と心筋虚血の評価を目的としたBruceプロトコール(B)の対比、第25回日本臨床スポーツ医学会学術集会、2014年11月8日、国立スポーツ科学センター（東京都北区）

河合 俊英ほか、運動処方のためのTreadmill protocol「KEIO-SENIOR(K)」とBruce protocol(B)との対比、第35回日本肥満学会学術集会、2014年10月25日、宮崎シーガイアコンベンションセンター（宮崎県宮崎市）

〔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

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 (非常勤)
研究者番号：10276230

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし

(4) 研究協力者

東 宏一郎 (AZUMA, Koichiro)
藤井 千華子 (FUJII, Chikako)