

平成 30 年 6 月 21 日現在

機関番号：27301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K01724

研究課題名(和文) 運動による肝脂肪減少に骨格筋の代謝産物は寄与するのか

研究課題名(英文) Dose skeletal muscle derived metabolite affects exercise induced reduction of intrahepatic fat.

研究代表者

飛奈 卓郎 (Tobina, Takuro)

長崎県立大学・看護栄養学部・准教授

研究者番号：60509678

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：β-アミノイソ酪酸(BAIBA)はバリンの代謝産物として骨格筋から産生される物質であり、肝臓の脂質代謝を高める作用が報告されている。本研究では運動による肝臓脂肪の減少にBAIBAが関与するかを調査した。3か月の運動介入の結果、BAIBAと肝臓脂肪量の変化量、並びに大腿筋断面積の変化量に正の相関を認めた。介入前の肝臓脂肪量が高値と低値の群に分けたところ、高値群の肝臓脂肪量とBAIBAの変化量は正の相関、低値群では負の相関が認められた。

本研究は運動による血中BAIBA濃度の変化と肝臓脂肪量の変化に関連がある可能性を示し、また介入前の肝臓脂肪量によってその関連性が異なる可能性を示した。

研究成果の概要(英文)：Beta-aminoisobutyric acid (BAIBA), a product of valine degradation, is a known myokine. Serum BAIBA activates beta-oxidation in hepatocytes. This study investigated whether moderate intensity exercise training increase serum BAIBA and it affects intrahepatic fat. After 3 months exercise training intervention, there were positive relationship between the changes of thigh cross sectional area, intrahepatic fat, and BAIBA. The association was found in subjects with higher intrahepatic fat, however negative correlation was found in subjects with lower intrahepatic fat.

This study demonstrated that blood BAIBA concentration may influence of exercise induced intrahepatic fat alternation. In addition, the relationship might difference depend on the initial intrahepatic fat level.

研究分野：運動生理学

キーワード：運動療法 乳酸閾値 脂肪肝

1. 研究開始当初の背景

日本人は欧米人ほどシビアな肥満を呈さずとも糖尿病を発症する。内臓脂肪の過剰蓄積と同様に、肝臓や骨格筋へ蓄積される脂肪(異所性脂肪)もインスリン抵抗性を惹起させる因子であり、日本人は白人に比べて肝脂肪が蓄積しやすいことが1つの原因であると考えられている。運動による内臓脂肪の減少がインスリン抵抗性の改善や糖尿病の予防に有効であるが、運動は体重減少と独立して糖尿病の発症を予防することも知られている。運動の効果に、糖の2大貯蔵庫である骨格筋と肝臓の変化が密接に関係することは容易に想像できる。

先行研究では運動は骨格筋、食事制限は肝臓の脂肪が減少しやすいことが報告されているが、我々は食事制限を伴わない運動トレーニングでも肝脂肪が減少することを見いだしている。

一方、糖尿病患者では骨格筋のエネルギー代謝が低下していることが報告されていたため、我々は運動や食事の介入による骨格筋のミトコンドリア量の変化を調査したところ、観察群と比べて運動群でのみ、ミトコンドリア量の有意な増加を示した。骨格筋のミトコンドリア増殖刺激は、PGC-1によって強力に刺激される。我々は乳酸閾値強度の運動が生活習慣病の予防と治療に効果的であることを長年に亘り示してきたが、その機序の1つが骨格筋のPGC-1の誘導であると考えている。実際に乳酸閾値強度の運動で、骨格筋のPGC-1の遺伝子発現が増加することも確認している。

最近、骨格筋のPGC-1の新たな作用して生理活性を有するアミノ酸代謝物を血中へ放出することが発見された。-アミノイソ酪酸(BAIBA)と呼ばれるこの物質は、チミンやBCAAであるバリンの代謝によって産生される。BAIBAは褐色脂肪細胞への分化を誘導する他に、肝臓の-酸化系を亢進させる。また骨格筋のPGC-1の発現を増加させたマウスではBAIBAが増加すること、ヒトにおいてBAIBAの血中濃度と心疾患のリスクが逆相関することが報告されている。

骨格筋を構成するアミノ酸のうち35~40%がBCAAである。バリンを潤沢に含む骨格筋の分解と合成は運動によって促進されるため、BAIBAが骨格筋と肝臓や他の器官とのクロストークのメッセンジャーになっている可能性は高い。

2. 研究の目的

本研究は、低強度の運動や食事制限によって血液中のBAIBAの濃度が増加するか、血中のBAIBAの変化と肝脂肪、糖・脂質代謝や炎症系マーカーといったメタボリックシンドローム関連因子の関連、栄養摂取とBAIBA変化の関連について調査することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) BAIBA分析の試料と保存状態の検討

血液中のBAIBAの分析を行う上で血清と血漿のどちらを用いるべきか、また採血後の保存温度と保存可能期間を検討した。血清または血漿(EDTA-2Naを含む採血管で採取)を、室温で12時間、24時間、3日間保存した。また4、30と80で12時間、24時間、3日間、7日間、14日間、28日間、保存した後に分析した。

BAIBAの分析にはLC/MS/MSを用い、親水性相互作用型クロマトグラフィー(HILIC)で分離分析を行った。分析は4重測定で行った。

(2) 低強度運動のトレーニングによるBAIBAの変化と肝臓脂肪量並びにメタボリックシンドローム関連項目の関係

対象者と介入方法

対象者はメタボリックシンドロームの診断基準を1つでも有する成人男女でBMI25以上の者である。介入期間は3か月とした。対象者はランダムに食事群(n=12)、運動群(n=12)、観察群に(n=9)分けられた。

介入方法

運動群へは乳酸閾値強度の運動を1週間当たり300分以上実施するように指導した。運動様式はステップ運動、自転車エルゴメーター、またはジョギングとした。6週目で運動強度の修正を目的とした運動負荷試験を実施した。期間中、食習慣は変えないように指示をした。

食事群へは1日の目標エネルギー摂取量はBMI22kg/m²相当の体重×25kcalと設定した。目標栄養構成は炭水化物60%、たんぱく質15%、脂質25%とした。対象者に毎週3日分の食事記録と食物摂取頻度調査票を提出してもらい、それをもとに管理栄養士が週1回30分間の個別指導を行った。食事指導の際のツールとして、食事バランスガイドと食物摂取頻度調査法を使用した。

観察群へはこれまでの生活を変えないように指示した。

測定項目

すべての測定は早朝空腹状態で実施した。肝臓脂肪量はCTにて評価し、肝臓と脾臓のHounsfield units(HU)の比を評価値とした。遠心分離で得た血漿は80で保管された。BAIBAの分析は研究(1)と同様の方法で行った。

(3) 一過性運動によるBAIBAの変化と骨格筋Alanine-glyoxylate aminotransferase2(AGXT2)のタンパク発現

対象者と運動条件

治療中の疾患のない成人男性を対象に、乳酸閾値強度の走運動を30分行い、運動前、

運動直後、運動 1 時間後、2 時間後、3 時間後に採血と筋生検によって外側広筋から筋組織を得た。同様の測定を 4 回実施して一過性の低強度の運動によって BAIBA が増加するかを、BAIBA の合成酵素である AGXT2 の変化と合わせて調査した。

測定項目

測定は早朝空腹状態で実施し、BAIBA の分析は上記の研究 (1) と同様に行った。AGXT2 のタンパク発現量はウエスタン・ブロッティング法にて分析した。

4. 研究成果

(1) BAIBA 分析の試料と保存状態の検討

保存の温度と期間を変えて BAIBA の分析を行った。採血直後の分析値を基準として比較したところ、室温 (22) 保存では血清、血漿とも 24 時間後から有意に高い値を示した。血清、血漿とも 4 保存では 3 日目以降、30 では 7 日目以降で有意に高い値を示した。80 では 28 日目でも採血直後の値と有意差を認めなかった。また 28 日後の値では血漿に比べて血清がおよそ 10% 高値であった。

血清、血漿とも BAIBA は 12 時間までであれば安定であるが、それ以上の期間であれば 80 で保存すべきであること、保存期間に応じて血清は血漿に比べて数値が高くなりやすいことを示した。

(2) 低強度運動のトレーニングによる BAIBA の変化と肝臓脂肪量並びにメタボリックシンドローム関連項目の関係

各群の介入前後で安静時の BAIBA 濃度に有意な差は認められなかった (図 1)。また食事群のみ L/S 比が増加、つまり肝臓脂肪量が低下するという結果を得た (図 2)。運動群で差が見られなかったのは介入前の L/S 比が高いことに起因するかもしれない。

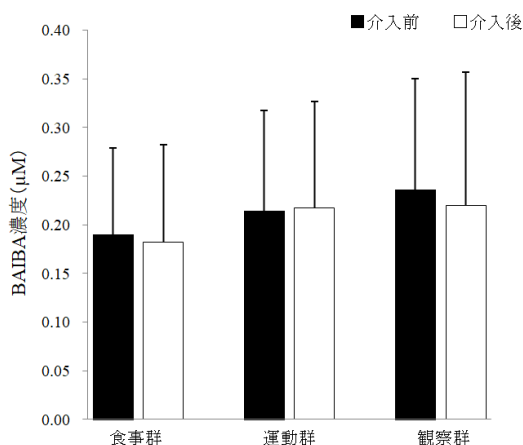


図 1. BAIBA の介入前後比較

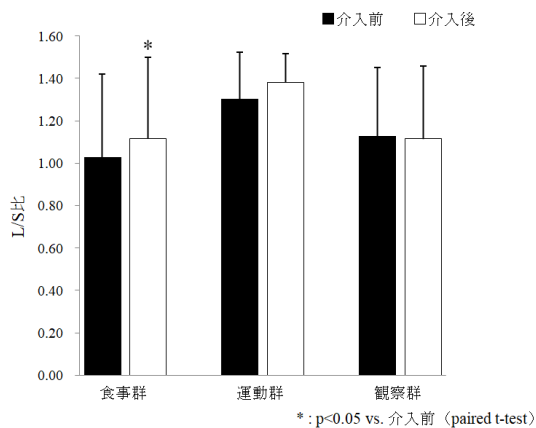


図 2. 肝臓脂肪量の介入前後比較

運動群

運動群では大腰筋面積変化量と正の相関 (図 3) また L/S 比変化量 (図 4)、レプチン濃度変化量と負の相関を認めた。

運動群で L/S 比の初期値が高い群と低い群に分けて、介入前後の BAIBA の変化と L/S 比の変化を比較した。その結果、L/S 比低値群では負の相関 (図 5)、L/S 比高値群では正の相関 (図 6) を認めた。

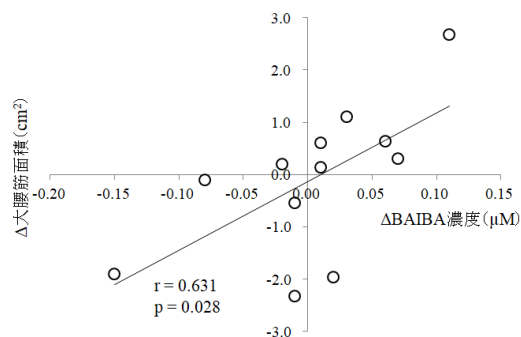


図 3 大腿筋面積変化量 BAIBA 変化量の関係

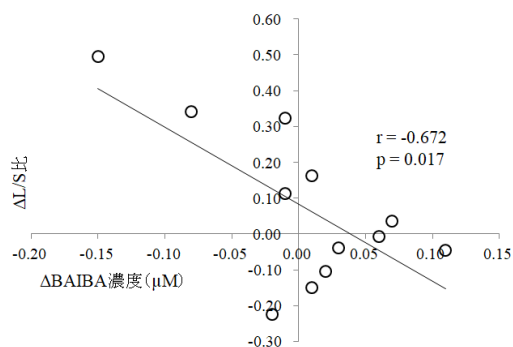


図 4 BAIBA 変化量と L/S 比変化量の関係

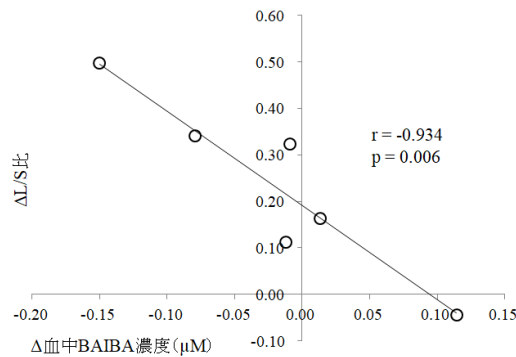


図5 L/S比低値群のBAIBA変化量とL/S比変化量の関係

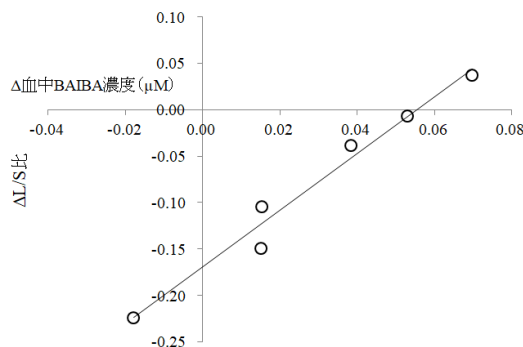


図6 L/S比高値群のBAIBA変化量とL/S比変化量の関係

食事群

食事群では大腿筋面積、炭水化物摂取量、安静時高分子アディポネクチン濃度と血中BAIBA濃度に正の相関を認めた。

(3) 一過性運動によるBAIBAの変化と骨格筋AGXT2のタンパク発現

30分の乳酸閾値強度の走運動前後の変化では、血中BAIBA濃度の経時的な変化に有意差は認められなかったが、実施した4回すべてで運動前に比べて運動直後で高い値を示し、2群の比較では有意差を認めた(図7)。また、その後の時間経過とともに低下していくという結果も同様であった。運動1回1回がBAIBAの血中濃度を高めることで身体に変化を及ぼす可能性を示した。

一方でAGXT2の経時的な変化には有意差を認めず、また共通した変化も確認できなかったことから、低強度の一過性運動後、少なくとも3時間ではAGXT2の増加が認められない可能性を示した。

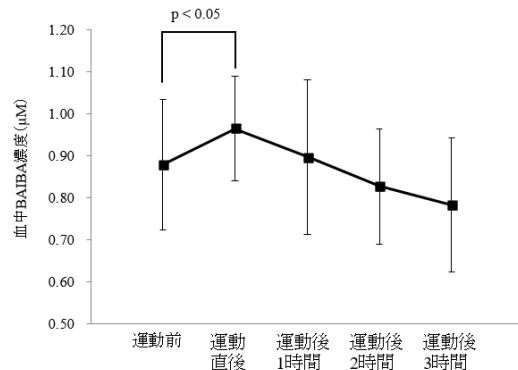


図7 一過性運動後のBAIBAの変化

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)

石原麻由、飛奈卓郎、塩瀬圭佑、吉村英二、熊原秀晃、綾部誠也、松田拓朗、清永明、檜垣靖樹、田中宏暁：運動介入による肝臓脂肪の変化と血中アミノイソ酪酸濃度の関連：第72回日本体力医学会：2017年9月

Ishihara Mayuu, Tobina Takuro, Shiose Keisuke, Yoshimura Eiichi, Kumahara Hideaki, Ayabe Makoto, Matsuda Takuro, Kiyonaga Akira, Higaki Yasuki, Tanaka Hiroaki: Influence of Energy Restriction and Moderate Intensity Exercise Training on Serum Beta-Aminoisobutyric acid, 22nd annual congress of the European College of Sports Science, 2017年7月

石原麻由、永山千尋、飛奈卓郎：アミノイソ酪酸定量を目的とした試料・保存方法の検討：第71回日本体力医学会大会：2016年9月

〔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

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

(2) 研究分担者

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

(3) 連携研究者

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