

令和 4 年 5 月 6 日現在

機関番号：17702

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18K10838

研究課題名(和文) 脂肪酸結合タンパク質4と運動による脂質代謝亢進との関連

研究課題名(英文) Relationship between blood fatty acid-binding protein 4 and lipid metabolism induced by exercise

研究代表者

沼尾 成晴 (NUMAO, Shigeharu)

鹿屋体育大学・スポーツ生命科学系・准教授

研究者番号：90454074

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：血中脂肪酸結合タンパク質4 (FABP4) 濃度は筋力系競技者よりも有酸素性系競技者で低値を示した。これは、トレーニング様式により血中FABP4濃度に対する影響が異なることを示唆している。また、一過性の有酸素性運動では運動中、血中FABP4濃度に変化はなかったが、運動終了後以降に血中FABP4濃度が上昇した。このことは運動中に生じる何らかの生理的要因が運動後の血中FABP4濃度に影響を及ぼしていることを示唆している。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究成果は、運動に対する血中FABP4の応答を明らかにでき、FABP4の生理的役割を解明する上で有用な情報を得られたことである。一般的に血中FABP4の増加は疾患の発症と関連するが、運動中や運動後で生じる血中FABP4増加の意味はそれとは異なる生理的反応であると考えられる。今後、その意味を明らかにすることは、運動により生じる生理的適応や反応の理解に繋がるとともに、運動の新たな効果やその機序の発見にも貢献できると考えられる。

研究成果の概要(英文)：Blood fatty acid-binding protein 4 (FABP4) concentration was lower in aerobic than in strength athletes. This suggests that training mode has different effects on blood FABP4 concentrations. In addition, blood FABP4 concentration did not change during acute constant-load exercise, but it increased after the end of the exercise. This suggests that some physiological factors induced by acute exercise influence the blood FABP4 concentration.

研究分野：運動生理学

キーワード：一過性運動 運動トレーニング アディポカイン 脂質代謝

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

脂肪酸結合タンパク質 4 (fatty acid-binding protein4: FABP4) は、脂肪細胞に多く発現し、脂肪分解や脂肪酸輸送など脂質代謝に関与する(Furuhashi et al., 2014)。FABP4 は、脂肪細胞から血中へ分泌され、血中 FABP4 濃度の増加は各種疾患の発症と関連する(Furuhashi et al., 2014)。そのため、血中 FABP4 濃度の増加は身体に悪影響を及ぼす要因であると考えられている。

一方で、FABP4 は脂肪分解刺激を発端として、脂肪細胞から血中へ分泌されるため (Cao et al., 2013)、脂肪分解刺激の亢進は血中 FABP4 濃度の増加をもたらすと考えられる。有酸素性運動では、脂肪分解刺激の亢進により脂肪分解が促進され、脂肪酸の酸化が増加する(Romijn et al., 1993)。そのため、有酸素性運動による脂質代謝亢進に伴い血中 FABP4 が増加する可能性が考えられる。また、有酸素性運動の長期トレーニングでは脂質代謝亢進の適応が生じることから、その適応に対して血中 FABP4 も反応する可能性がある(Krskova et al., 2012)。このように有酸素性運動により生じる血中 FABP4 の振る舞いは、身体に悪影響を及ぼす要因ではなく、脂質代謝亢進を示す生理的応答と捉えられる。しかしながら、有酸素性運動の代謝亢進と血中 FABP4 の関連は明らかではない。それらの関連が明らかとなれば、血中 FABP4 の生理的役割の理解につながるとともに、脂質代謝亢進のバイオマーカーとして発展させることが可能となる。

2. 研究の目的

本研究の目的は、有酸素性運動による脂質代謝亢進と血中 FABP4 との関連を明らかにすることであった。本目的を達成するために以下の課題を設定した。

【課題 1】 指尖血中の FABP4 濃度についての検討

目的：血中 FABP4 濃度に関する研究を進める上で、簡易な血中 FABP4 濃度測定を実現するため、静脈血と指尖血における血中 FABP4 濃度の差異を明らかにした。

【課題 2】 運動競技種目の違いによる血中 FABP4 濃度の差異についての検討

目的：持久系および筋力系トレーニングを習慣的に実施している者の血中 FABP4 濃度を比較し、長期間の運動トレーニング種目による血中 FABP4 濃度の違いを明らかにした。

【課題 3】 一過性有酸素性運動による血中 FABP4 濃度動態についての検討

目的：一過性有酸素性運動中および運動後の血中 FABP4 および脂質代謝指標を経時的に測定し、一過性有酸素性運動による血中 FABP4 濃度と脂質代謝との関連を明らかにした。

3. 研究の方法

【課題 1】

(1) 対象者

若年成人男女 28 名 (年齢 22.1±1.4 歳) を対象とした。

(2) プロトコル

ベッド上で仰臥位の対象者に対し、前腕皮静脈から静脈血を採取し、その後、5 分以内に手指から末梢血 (指尖血) を採取した。

(3) 測定項目

身体計測

身長、体重、および身体組成 (体脂肪率、体脂肪量、および除脂肪量) を測定した。

血液検査

静脈血および指尖血の FABP4 濃度を測定した。

(4) 統計解析

静脈血および指尖血中の FABP4 濃度の平均値の差を検討するため、対応のある t 検定を用いた。また、静脈血および指尖血中の FABP4 濃度の関連を検討するため、ピアソンの積率相関係数を算出した。系統的誤差の混入を確認するため、Bland-Altman 分析を用いた。統計的有意水準は 5% 未満に設定した。

【課題 2】

(1) 対象者

持久系競技者 11 名、筋力系競技者 11 名、および非競技者 11 名 (年齢 20.8±1.2 歳) を対象とした。対象は全て男性であった。

(2) プロトコル

持久系競技者、筋力系競技者、および非競技者において、身体計測、身体機能測定、および安静時血液検査を実施した。

(3) 測定項目

身体計測

身長、体重、身体組成 (体脂肪率、体脂肪量、および除脂肪量) および周径 (上腕囲、胸囲、および大腿囲) を測定した。

身体機能測定

- ・筋力
握力および膝伸展パワーを測定した。
- ・有酸素性能力
自転車エルゴメータを用いて最大酸素摂取量を測定した。

血液検査

血糖、総コレステロール、高密度リポタンパク質コレステロール、低密度リポタンパク質コレステロール、インスリン、クレアチニン、および FABP4 濃度を測定した。また、クレアチニン濃度を用いて推算糸球体濾過量(eGFR)を推定式にて算出した。

(4)統計解析

持久系競技者、筋力系競技者、および非競技者間で FABP4 濃度の平均値の差を比較するため、一元配置の分散分析を用いた。また、FABP4 濃度を従属変数、体格指数(BMI)、体脂肪率、胸囲、上腕囲、大腿囲、インスリン濃度、最大酸素摂取量および eGFR を独立変数としたステップワイズ重回帰分析を行った。統計的有意水準は 5%未満に設定した。

【研究課題 3】

(1)対象者

活動的な若年成人男性 11 名 (年齢 24.4±1.4 歳) を対象とした。

(2) プロトコル

3 つの試行 (クロスオーバー試験) を実施し、血中 FABP4 濃度および脂質代謝指標を経時的に測定した。3 つの試行は以下の通りである。

低強度運動 (最大酸素摂取量の 40%強度) + 60 分間の安静 (LE)

中強度運動 (最大酸素摂取量の 60%強度) + 60 分間の安静 (ME)

100 分間の安静 (Con)

* 中強度運動の運動時間は低強度運動と同等の消費カロリーに達するまでとした。

* 血液は運動前、運動直後、運動終了 30 分後、および運動終了 60 分後の計 4 回、前腕皮静脈から静脈血を採取した。

(3) 測定項目

身体計測

身長、体重、身体組成 (体脂肪率、体脂肪量、および除脂肪量) を測定した。

有酸素性能力測定

自転車エルゴメータを用いて最大酸素摂取量を測定した。

血液検査

ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、アドレナリン、ノルアドレナリン、インスリン、ナトリウム利尿ペプチド、総コレステロール、高密度リポタンパク質コレステロール、低密度リポタンパク質コレステロール、中性脂肪、血糖、遊離脂肪酸、グリセロール、クレアチニン、および FABP4 濃度を測定した。ヘモグロビン濃度、およびヘマトクリット値から血漿量の変動を評価し、血液検査項目の濃度を補正した。また、クレアチニン濃度を用いて推算糸球体濾過量(eGFR)を推定式にて算出した。

(4)統計解析

ホルモンおよび代謝産物の経時的な変化の違いを比較するため、試行と時間を要因とした対応のある二元配置の分散分析を用いた。交互作用が認められた場合には、ボンフェローニ法による事後検定を実施した。統計的有意水準は 5%未満に設定した。

4. 研究成果

【課題 1】

安静時の FABP4 濃度は静脈血と指尖血間で有意な差は認められなかった ($p > 0.05$)。また、静脈血と指尖血間の相関係数は有意であり、 $r = 0.962$ ($p < 0.05$) と非常に高い値を示した (図 1)。Bland-Altman 分析では、有意な系統的誤差は認められず ($p > 0.05$)、95% limit of agreement 内に 92.8% の値が含まれていた。

得られた知見

安静時における静脈血と指尖血の FABP4 濃度には違いがなく、FABP4 濃度の測定に指尖血を利用できることが明らかとなった。よって、臨床現場でも簡易な採血方法で FABP4 濃度を測定することが可能であることが示された。

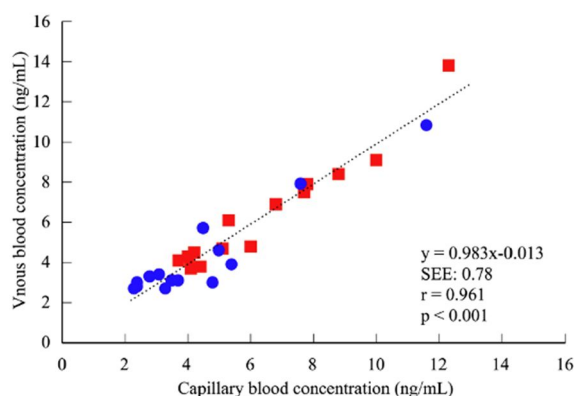


図1 静脈血および指尖血の血中FABP4濃度の散佈図
●は男性、■は女性

【課題 2】

(1) 身体計測、身体機能および血液指標

筋力系競技者は、持久系競技者および非競技者に比べ、体重、体脂肪量、除脂肪量、および骨格筋量は有意に高値を示した (すべて $p < 0.05$)。また、上腕囲、胸囲、および大腿囲も持久系競技者および非競技者に比べ、筋力系競技者で有意に高値を示した (すべて $p < 0.05$)。一方、最大酸素摂取量は、筋力系競技者および非競技者に比べ、持久系競技者で有意に高値を示した ($p < 0.05$)。

持久系競技者では、非競技者に比べ、低密度リポタンパク質コレステロール濃度が有意に低値を示した ($p = 0.04$)。また、持久系競技者では、筋力系競技者に比べ、クレアチニン濃度は有意に低く ($p < 0.05$)、eGFR は有意に高かった ($p < 0.05$)。

(2) FABP4 濃度 (図 2)

持久系競技者では、筋力系競技者および非競技者に比べ、FABP4 濃度は有意に低値を示した ($p < 0.05$)。

FABP4 濃度の予測因子として、体脂肪率 ($p < 0.05$) および eGFR ($p < 0.05$) が採択された。

得られた知見

持久系競技者では、筋力系および非競技者に比べ血中 FABP4 濃度が低く、長期間の運動トレーニング種目により血中 FABP4 に及ぼす影響は異なることが明らかとなった。持久系競技者における低い血中 FABP4 濃度は、運動トレーニングにより生じた脂肪量の低下と腎機能の向上によりもたらされると推察される。

【課題 3】

(1) ホルモン動態

アドレナリン濃度は LE および ME ともに運動前後で有意に増加し ($p < 0.05$)、その増加に有意差はなかった ($p > 0.05$)。ノルアドレナリンおよびナトリウム利尿ペプチド濃度は LE および ME ともに運動前後で有意に増加し ($p < 0.05$)、その増加は LE よりも ME で有意に大きかった ($p < 0.05$)。アドレナリン、ノルアドレナリンおよびナトリウム利尿ペプチド濃度は、LE および ME ともに運動後は運動前の値に戻った。Con では試行全体を通して、アドレナリン、ノルアドレナリンおよびナトリウム利尿ペプチド濃度に有意な変化は認められなかった。

(2) 代謝産物動態

グリセロール濃度は LE および ME ともに運動前後で有意に増加し ($p < 0.05$)、その増加は LE よりも ME で有意に大きかった ($p < 0.05$) が、LE および ME ともに運動後は運動前の値で推移した。遊離脂肪酸濃度には全ての試行中で有意な変化はなかった ($p > 0.05$)。血糖濃度は運動前後に ME で有意に低下し ($p < 0.05$)、Con では試行開始 40 分後に有意に増加した ($p < 0.05$)。運動後の血糖濃度は LE、ME、および Con それぞれの間に有意差が認められた ($p < 0.05$)。

(3) FABP4 濃度 (図 3)

FABP4 濃度は LE および ME ともに運動前後で有意な変化は認められなかった ($p > 0.05$)。一方、運動後において FABP4 濃度は LE および ME ともに有意に増加し ($p < 0.05$)、その増加に違いはなかった ($p > 0.05$)。Con では試行中、FABP4 濃度に変化は認められなかった ($p > 0.05$)。

得られた知見

一過性有酸素性運動中の脂肪分解の亢進や亢進度合いの違いは、運動中の血中 FABP4 濃度に影響を及ぼさないことが明らかとなった。一方、安静時には血中 FABP4 濃度が変化しないにも係わらず、一過性有酸素性運動後には運動強度に関係なく、血中 FABP4 濃度の上昇が見られた。このことは、血中 FABP4 の増加には運動中に生じる何らかの生理的要因が関与することを示唆している。運動後に血中 FABP4 増加が生じる要因とその増加の生理的意義について今後検討する予定である。

引用文献

Furuhashi et al. Fatty acid-binding protein 4 (FABP4): Pathophysiological insights and potent clinical biomarker of metabolic and cardiovascular diseases. Clin. Med. Insights Cardiol., 8(Suppl 3), 2014: 23-33.

Cao et al. Adipocyte lipid chaperone AP2 is a secreted adipokine regulating hepatic glucose production.

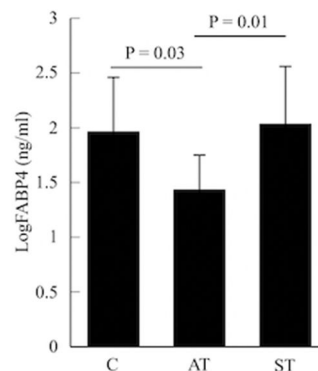


図2 運動種目別の血中FABP4濃度
C:非競技者、AT:持久系競技者
ST:筋力系競技者

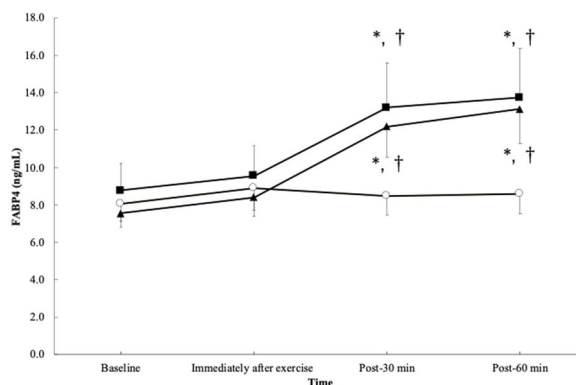


図3 一過性有酸素性運動前後の血中FABP4濃度推移
○はCon、▲はLE、■はME
* vs 同時点のCon、† vs baseline

Cell Metab., 17(5), 2013:768-778.

Romijn et al. Regulation of endogenous fat and carbohydrate metabolism in relation to exercise intensity and duration. *Am. J. Physiol.*, 265, 1993: E380-391.

Krskova et al. Aerobic training lasting for 10 weeks elevates the adipose tissue FABP4, Gialpha, and adiponectin expression associated by a reduced protein oxidation. *Endocr. Regul.*, 46(3), 2012:137-146.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Numao Shigeharu, Urita Yoshihisa, Matsumura Isao, Takai Yohei, Uchida Ryota, Kurosaki Takashi, Nakagaichi Masaki	4. 巻 180
2. 論文標題 Difference in circulating fatty acid binding protein 4 concentration in trained men	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Gazzetta Medica Italiana - Archivio per le Scienze Mediche	6. 最初と最後の頁 575-582
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.23736/S0393-3660.21.04589-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Numao Shigeharu, Uchida Ryota, Kurosaki Takashi, Nakagaichi Masaki	4. 巻 40
2. 論文標題 Differences in circulating fatty acid-binding protein 4 concentration in the venous and capillary blood immediately after acute exercise	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Physiological Anthropology	6. 最初と最後の頁 5
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s40101-021-00255-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Numao Shigeharu, Uchida Ryota, Kurosaki Takashi, Nakagaichi Masaki	4. 巻 18
2. 論文標題 Circulating Fatty Acid Binding Protein 4 Concentration Increases with an Acute Maximal Exercise Independently of Exercise Training Status	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Sport and Health Science	6. 最初と最後の頁 237-246
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.5432/ijshs.202040	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Numao Shigeharu, Nagasawa Yoshinori, Goromaru Naomi, Tamaki Shunichi	4. 巻 14
2. 論文標題 Comparison of plasma fatty acid binding protein 4 concentration in venous and capillary blood	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0226374
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1371/journal.pone.0226374	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 沼尾成晴, 内田遼太, 黒崎喬嗣, 中垣内真樹
2. 発表標題 持久系競技者と筋力系競技者における漸増負荷運動に対する血中脂肪酸結合タンパク質4の応答
3. 学会等名 第75回日本体力医学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 沼尾成晴, 長澤吉則, 五郎丸直美, 田巻俊一
2. 発表標題 静脈血と指尖血の脂肪酸結合タンパク質4濃度の比較
3. 学会等名 第74回日本体力医学会大会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------