

令和 5 年 6 月 6 日現在

機関番号：12301

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20K07841

研究課題名（和文）中高年者の運動療法が体組成と血中リパーゼに与える影響の解析

研究課題名（英文）The effects of exercise on body composition and lipoprotein lipase in middle-aged people

研究代表者

木村 孝穂（Kimura, Takao）

群馬大学・大学院医学系研究科・准教授

研究者番号：90396656

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：本研究協力者として28人が登録し、13人が6か月間の運動量を終了した。運動療法は厚生労働大臣認定の運動型健康増進施設で健康運動指導士の指導の下実施した。運動療法で体脂肪量が減少し骨格筋量が増加した。糖代謝マーカーと脂質代謝マーカーは運動療法後に減少傾向を認めたが統計学的な有意差を認めなかった。リポタンパクリパーゼ（LPL）とアディポネクチンは運動後に増加傾向を示したが有意差を認めなかった。6か月間の運動療法の運動量と関係なく体脂肪量は減少し骨格筋量は増加した。血中の糖代謝や脂質代謝マーカーの変化と実施した運動療法の運動量との関連について解析を継続している。

研究成果の学術的意義や社会的意義

国内では急速に進行する高齢化と動脈硬化性疾患の増加への対応が喫緊の課題である。本研究は中高年者を対象とした運動療法が糖・脂質代謝に与える影響を明らかにすることが目的である。60歳前後の女性が週に1回以上、運動療法施設で健康運動指導士の指導の下、有酸素運動とレジスタンス運動を6か月間実施することで体脂肪が減少し、骨格筋量が増えることが明らかになった。血中の脂質・糖代謝マーカーの変化と運動量との関係については統計学的な変化を認めるには一定以上の運動量が必要と考えられる。本研究成果により個人レベルで糖・脂質代謝改善目的に必要な運動量がどのようなものかを明らかにし、社会の健康増進への貢献が期待できる。

研究成果の概要（英文）：28 people were enrolled as participants in this study, and 13 completed the exercise volume for 6 months. Exercise therapy was performed under the guidance of a health exercise instructor at an exercise-type health promotion facility certified by the Minister of Health, Labor and Welfare. Exercise reduced body fat and increased skeletal muscle mass. Markers of glucose metabolism and lipid metabolism tended to decrease after exercise, but there was no statistically significant difference. Lipoprotein lipase (LPL) and adiponectin tended to increase after exercise, but no significant difference was observed. Fat mass decreased and skeletal muscle mass increased regardless of the amount of exercise during the 6-month exercise regimen. We are continuing to analyze the relationship between changes in blood glucose metabolism and lipid metabolism markers and the amount of exercise during exercise therapy.

研究分野：lipid metabolism

キーワード：exercise lipid metabolism lipoprotein lipase glucose metabolism aging

1. 研究開始当初の背景

日本では食生活の欧米化と運動量低下による動脈硬化性疾患(耐糖能障害、脂質異常症、高血圧症等)の患者数増加に加え、急速な人口高齢化がもたらすサルコペニア(加齢と伴に進行する骨格筋量・骨格筋力の低下を起因とする体力・身体機能の低下)への対応が喫緊の課題である。この問題に対し、厚生労働省は運動型健康増進施設を認定し、有酸素運動による健康増進を推進している。本研究申請者はこれまでの研究で中性脂肪(TG)代謝の中心的役割を担うリポ蛋白リパーゼ(LPL)と血管内皮上に存在する LPL のアンカー蛋白である glycosylphosphatidylinositol-anchored high-density lipoprotein binding protein 1(GPIHBP1)は若年男性では筋肉量が多いほど血中濃度が高く、血中 TG が低くなり動脈硬化予防に寄与しうることを示してきた(図1)。一方で動脈硬化性疾患やサルコペニアの危険性が高い中高年者で筋肉量や運動が LPL を中心とする脂質代謝とどのような関連があるかは明らかでない。糖代謝と中性脂肪代謝は主要なエネルギー代謝系であり、中高年者が運動療法を実施した際の変化に関する報告は少ない。

2. 研究の目的

本研究では中高年者を対象として有酸素運動療法を行い、運動療法前後で研究対象者の体組成(体脂肪量、筋肉量)とTG、低密度リポ蛋白(LDL)、高密度リポ蛋白(HDL)、LPL、GPIHBP1 および肝性リパーゼ(HTGL)等の脂質代謝マーカーを経時的に測定し解析することにより「運動-体組成-LPL/GPIHBP1-TG 調節機構の存在を証明し」(図1)、体組成測定、血中 LPL および GPIHBP1 濃度測定の臨床検査値としての意義を確立することが目的である。本研究では中高年者の有酸素運動療法の体組成(骨格筋量、体脂肪量)への影響と血中脂質代謝(TG、sdLDL、LDL、HDL、LPL、GPIHBP1、HTGL 濃度)への影響を明らかにすることによって以下の2点が明らかになると期待される。

- (1) 運動-体組成-LPL/GPIHBP1-TG 調節機構の存在
- (2) 中高年者の運動療法によるサルコペニア予防と脂質代謝改善効果

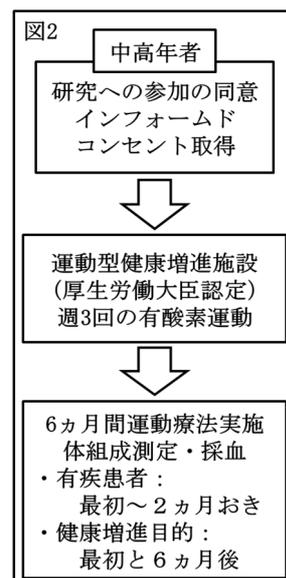
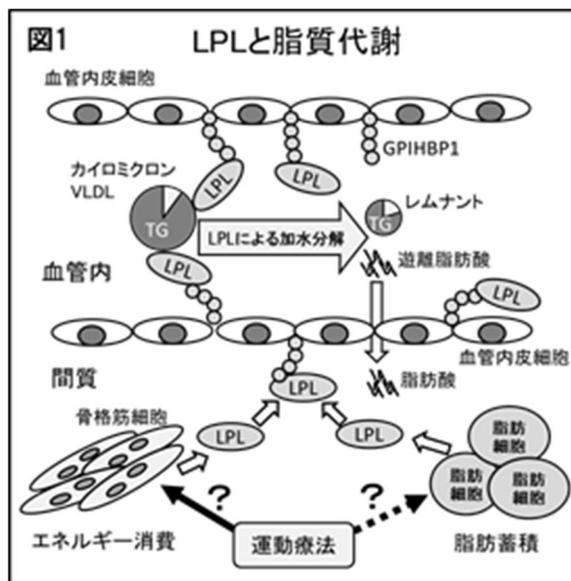
3. 研究の方法

適切なインフォームドコンセントの下、本研究に関する同意の得られた中高年者を対象に登録目標 100 名の前向き臨床研究を実施した(図2)。

体組成測定と採血の時期：有患者は運動療法開始時から2か月おきに6ヵ月間にわたり体組成測定(身長、体重、骨格筋量、体脂肪量)と採血を行った。健康増進目的の運動療法実施者は運動開始時と6ヵ月後に体組成測定と採血を実施した。

脂質・糖代謝マーカーの測定：得られた血液を使用し、血算、糖代謝マーカー、血中脂質、LPL、GPIHBP1 および HTGL 濃度を測定した。

有酸素運動療法：理学療法士および健康運動指導士の両方の資格と豊富な指導経験をもつ者の指導の下、対象者の身体状況に合わせた運動療法を実施した。運動療法の内容は日本糖尿病学会、アメリカスポーツ医学会の推奨強度を順守し最大酸素摂取量の50%程度を目安に30分間実施した。レジスタンス運動は腹直筋、大胸筋、大腿四頭筋、ハムストリングス、広背筋などの各大筋群に対して、筋肥大させるのに効果的な負荷量である8回から12回反復できる重さで3セットを目安に実施した。頻度は週に3回を目標とし、厚生労働大臣認定の運動型健康増進施設で実施した。運動療法は運動療法による筋肉量、心肺機能の変化を毎回評価し、必要に応じて負荷量を調節した。健康運動指導士が1対1で運動療法を実施した。運動療法前後の体組成の変化と血中脂質・リパーゼのデータを収集し解析を実施した。血中脂質、リパーゼの測定は通常診療で実施した検査の残余



検体を使用した。有酸素運動療法は健康増進または疾患の治療目的であり、体組成測定、採血は通常診療の範囲を超えることはなかった。

本研究は群馬大学の人を対象とする医学系研究倫理委員会の承認を得て実施した（試験番号 HS2019-223）

4. 研究成果

28人（男性1人、女性27人）を本研究実施中に研究協力者として登録した。2019年末に発生した新型コロナウイルス感染症の世界的流行の影響で28人の登録者の内、14人が運動療法中断となりその後再開できていない。また、研究開始時は週に3回の運動療法実施を目標としていたが週2回の実施に留まることが多かった。

女性27人の本研究登録時のLPL、GPIHBP1、HTGLと体組成、脂質・糖代謝マーカーとの相関：血中LPL濃度は体重と負の相関、体幹の骨格筋率と正の相関を認めたがGPIHBP1とHTGLは体組成のデータとの間に統計学的に有意な相関を認めなかった。

LPLはTG、空腹時インスリン値と負の相関を認めた。HTGLはTGと負の相関を認めた。

本研究登録者の女性27人中13人が6か月間の有酸素運動療法を実施し、運動療法並びに採血は事故等なく終了した。6か月間、運動療法を継続できた13人中、11人の血中LPL、GPIHBP1、HTGLの測定が終了している。この11人の運動療法実施前後の中央値は以下の表1の通りであった。以下にこの11人の解析結果を示す。

- 1) 運動療法の実施回数は毎週1回以下から3回等と個人差が大きい結果となった。
- 2) 体組成の変化：運動療法前と比較して運動後に四肢、体幹の脂肪量、体脂肪量、体脂肪指数が有意に減少し、骨格筋率、右腕骨格筋率、体幹骨格筋率が有意に増加した。この変化は6か月間に実施した運動量の影響は認めなかった。
- 3) 血中脂質・糖代謝マーカーの変化：TG、HDL-C、LDL-C、LPL、GPIHBP1、HTGL、遊離脂肪酸、アディポネクチンの測定値に運動療法前後で統計学的有意差を認めなかった。

表1 運動療法前後の体組成と血中脂質・糖代謝マーカーの中央値

	運動前（11人）		運動後（11人）	
年齢	62.0	歳	63.0	歳
BMI	23.7	Kg/m ²	23.5	Kg/m ²
体脂肪量	23.6	Kg	22.7	Kg
体脂肪率	38.4	%	38.5	%
骨格筋量	20.5	Kg	19.7	Kg
骨格筋率	32.4	%	32.8	%
HbA1c	6.0	%	5.9	%
空腹時血糖値	86.0	mg/dL	81	mg/dL
TG	92.0	mg/dL	100.9	mg/dL
HDL-C	63.2	mg/dL	65.4	mg/dL
LDL-C	106.6	mg/dL	101.4	mg/dL
LPL	83.1	ng/mL	100.5	ng/mL
GPIHBP1	860.7	pg/mL	791.8	pg/mL
HTGL	61.0	ng/mL	59.7	ng/mL
遊離脂肪酸	496.0	μEq/L	437	μEq/L
アディポネクチン	10.3	μg/mL	10.8	μg/mL

BMI, body mass index; GPIHBP1, glycosylphosphatidylinositol-anchored high-density lipoprotein binding protein 1; HbA1c, hemoglobin A1c; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; LPL, lipoprotein lipase; HTGL, hepatic lipoprotein lipase; TG, triglyceride.

- 4) 運動前後のLPL、GPIHBP1、HTGLと体組成との相関：運動療法を終了した11人の解析では運動前にLPLが体幹の骨格筋率と正の相関を認め、体幹の脂肪率の負の相関を認めたが、運動後にこれらの相関を認めなかった。
- 5) LPL、GPIHBP1、HTGLはいずれも運動前に脂質・糖代謝マーカーとの間に有意な相関を認めず、運動後にLPLとHDL-Cとの間に正の相関を認めた。
- 6) 6か月間に実施した運動療法の運動量と体組成との関係：運動療法を実施した回数が多いほど体重、BMIが低下した。運動療法の総計が多いほど体脂肪が減少し、骨格筋量が増加した。運動療法で実施した歩行距離の総計が長いほど運動後のHTGLが低下した。

まとめ

運動療法の実施日数が多いほど体重、体脂肪が減少し、骨格筋量が増加することが確認できた。その一方で運動療法前後における脂質・糖代謝マーカーの変化に統計学的な有意差を認めなかった。原因として運動療法を実施した日数や運動量の総計に大きな個人差を認めたことが考えられる。現在、血中の脂質・糖代謝マーカーに有意差を認める運動量がどの程度であるか、データ解析を進めている。本研究開始と同時に新型コロナウイルス感染症の世界的流行が発生し、運動療法を開始しても中断、中止となることが多く、研究実施に大きな影響を受けた。本研究で実施した運動療法は厚生労働大臣が認定した運動型健康増進施設で理学療法士と健康運動指導士の両方の資格を有する経験豊富な指導士が個別に運動プログラムを作成し、実際の運動療法も指導士の個別指導の下に実施した。適宜、全身状態を再評価して必要に応じて運動療法の負荷量を増減した。中高年者全員がこのように整備された環境で運動による健康増進を図るのは困難であるが本研究成果を基にどのような運動をどれくらい実施すれば脂質・糖代謝改善が期待できるかを明らかにし、個人レベルで適切な運動を実施できるようになるようなプログラム作成に貢献することが期待できる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 13件 / うち国際共著 2件 / うちオープンアクセス 13件）

1. 著者名 Nagasawa Takumi, Kimura Takao, Yoshida Akihiro, Tsunekawa Katsuhiko, Araki Osamu, Ushiki Kazumi, Ishigaki Hirotaka, Shoho Yoshifumi, Suda Itsumi, Hiramoto Suguru, Murakami Masami	4. 巻 13
2. 論文標題 Konjac Glucomannan Attenuated Triglyceride Metabolism during Rice Gruel Tolerance Test	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nutrients	6. 最初と最後の頁 2191 ~ 2191
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/nu13072191	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 Sakamaki Koji, Tsunekawa Katsuhiko, Ishiyama Nobuyoshi, Kudo Mizuho, Ando Kimiko, Akuzawa Masako, Nakajima Katsuyuki, Shimomura Yohnosuke, Araki Osamu, Kimura Takao, Murakami Masami	4. 巻 144
2. 論文標題 Association between high normal-range thyrotropin concentration and carotid intima-media thickness in euthyroid premenopausal, perimenopausal and postmenopausal women	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Maturitas	6. 最初と最後の頁 29 ~ 36
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.maturitas.2020.10.022	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 Martha Larasati, Kimura Takao, Yoshida Akihiro, Tsunekawa Katsuhiko, Aoki Tomoyuki, Araki Osamu, Nara Makoto, Ogiwara Takayuki, Sumino Hiroyuki, Murakami Masami	4. 巻 22
2. 論文標題 Association Between Insulin Resistance and Cardinal Rheological Parameters in Young Healthy Japanese Individuals During 75g Oral Glucose Tolerance Test	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Endocrine, Metabolic & Immune Disorders - Drug Targets	6. 最初と最後の頁 125 ~ 132
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2174/1871530321666210720124554	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 Song Wenxin, Beigneux Anne P., Winther Anne-Marie L., Kristensen Kristian K., Grønnemose Anne L., Yang Ye, Tu Yiping, Munguia Priscilla, Morales Jazmin, Jung Hyesoo, de Jong Pieter J., Jung Cris J., Miyashita Kazuya, Kimura Takao, et al	4. 巻 132
2. 論文標題 Electrostatic sheathing of lipoprotein lipase is essential for its movement across capillary endothelial cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Investigation	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1172/JCI1157500	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 該当する

1. 著者名 Hiramoto Suguru, Miyashita Daichi, Kimura Takao, Niwa Takahiko, Uchida Azusa, Sano Maika, Murata Mai, Nagasawa Takumi, Tsunekawa Katsuhiko, Aoki Tomoyuki, Yoshida Akihiro, Kato Toshimitsu, Yanagisawa Kunio, Tokue Yutaka, Murakami Masami	4. 巻 -
2. 論文標題 Serological Screening of Immunoglobulin G against SARS-CoV-2 Nucleocapsid and Spike Protein before and after Two Vaccine Doses among Healthcare Workers in Japan	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Tohoku Journal of Experimental Medicine	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1620/tjem.2022.J017	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 Tsunekawa Katsuhiko, Matsumoto Ryutaro, Ushiki Kazumi, Martha Larasati, Shoho Yoshifumi, Yanagawa Yoshimaro, Ishigaki Hiroataka, Yoshida Akihiro, Araki Osamu, Nakajima Kiyomi, Kimura Takao, Murakami Masami	4. 巻 13
2. 論文標題 Significance of serum branched-chain amino acid to tyrosine ratio measurement in athletes with high skeletal muscle mass	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BMC Sports Science, Medicine and Rehabilitation	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13102-020-00229-1	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 Ushiki Kazumi, Tsunekawa Katsuhiko, Shoho Yoshifumi, Martha Larasati, Ishigaki Hiroataka, Matsumoto Ryutaro, Yanagawa Yoshimaro, Nakazawa Asuka, Yoshida Akihiro, Nakajima Kiyomi, Araki Osamu, Kimura Takao, Murakami Masami	4. 巻 6
2. 論文標題 Assessment of exercise-induced stress by automated measurement of salivary cortisol concentrations within the circadian rhythm in Japanese female long-distance runners	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Sports Medicine - Open	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s40798-020-00269-4	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 Yoshida Akihiro, Kimura Takao, Tsunekawa Katsuhiko, Araki Osamu, Ushiki Kazumi, Ishigaki Hiroataka, Shoho Yoshifumi, Suda Itsumi, Hiramoto Suguru, Murakami Masami	4. 巻 76
2. 論文標題 Glucomannan Inhibits Rice Gruel-Induced Increases in Plasma Glucose and Insulin Levels	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Annals of Nutrition and Metabolism	6. 最初と最後の頁 259 ~ 267
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000508674	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 Yoshida Akihiro, Kimura Takao, Tsunekawa Katsuhiko, Shoho Yoshifumi, Yanagawa Yoshimaro, Araki Osamu, Aoki Tomoyuki, Ogiwara Takayuki, Murakami Masami	4. 巻 14
2. 論文標題 Age-Related Sex Differences in Glucose Tolerance by 75 g Oral Glucose Tolerance Test in Japanese	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nutrients	6. 最初と最後の頁 4868 ~ 4868
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/nu14224868	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 Kunitsu Tomoaki, Harada-Shiba Mariko, Sato Tomomi, Nonomura Kazuo, Kimura Takao, Miyashita Kazuya, Nakajima Katsuyuki, Murakami Masami	4. 巻 71
2. 論文標題 Development of hypertriglyceridemia due to GPIHBP1 autoantibodies prior to clinical diagnosis of systemic lupus erythematosus in a 14-year-old girl	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Allergology International	6. 最初と最後の頁 555 ~ 557
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.alit.2022.05.001	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 Zhang Guofu, Yang Qi, Mao Wenjian, Hu Yuepeng, Pu Na, Deng Hongbin, Yu Xianqiang, Zhang Jingzhu, Zhou Jing, Ye Bo, Li Gang, Li Baiqiang, Ke Lu, Tong Zhihui, Murakami Masami, Kimura Takao, Nakajima Katsuyuki, Cao Wangsen, Liu Yuxiu, Li Weiqin	4. 巻 16
2. 論文標題 GPIHBP1 autoantibody is an independent risk factor for the recurrence of hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Lipidology	6. 最初と最後の頁 626 ~ 634
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jacl.2022.08.001	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 該当する

1. 著者名 Tsunekawa Katsuhiko, Ushiki Kazumi, Martha Larasati, Nakazawa Asuka, Hasegawa Rika, Shimizu Risa, Shimoda Nozomi, Yoshida Akihiro, Nakajima Kiyomi, Kimura Takao, Murakami Masami	4. 巻 12
2. 論文標題 Differences in stress response between two altitudes assessed by salivary cortisol levels within circadian rhythms in long-distance runners	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-13965-w	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 Takao Kimura, Katsuhiko Tsunekawa, Takumi Nagasawa, Tomoyuki Aoki, Kazuya Miyashita, Akihiro Yoshida, Katsuyuki Nakajima, Masami Murakami	4. 巻 In press
2. 論文標題 Circulating levels of lipoprotein lipase and glycosylphosphatidylinositol-anchored high-density lipoprotein binding protein 1: new markers for cardiovascular diseases among noncommunicable diseases: a brief narrative review	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Laboratory and Precision Medicine	6. 最初と最後の頁 In press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 2件)

1. 発表者名 Takumi Nagasawa, Takao Kimura, Akihiro Yoshida, Hirotaka Ishigaki, Yoshifumi Shoho, Itsumi Suda, Suguru Hiramoto, Kazumi Ushiki, Katsuhiko Tsunekawa, Masami Murakami
2. 発表標題 Attenuation of triglyceride metabolism induced by konjac glucomannan supplementation to rice gruel
3. 学会等名 The 17th Congress of Asian Society for Clinical Pathology and Laboratory Medicine (ASCPaLM) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Akihiro Yoshida, Takao Kimura, Osamu Araki, Katsuhiko Tsunekawa, Kazumi Ushiki, Hirotaka Ishigaki, Yoshifumi Shoho, Itsumi Suda, Suguru Hiramoto, Masami Murakami
2. 発表標題 Inhibition of rice gruel-induced elevation in plasma glucose and insulin levels by glucomannan supplementation
3. 学会等名 The 17th Congress of Asian Society for Clinical Pathology and Laboratory Medicine (ASCPaLM) (国際学会)
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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
---------	---------