

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 11 日現在

機関番号：32620

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2014

課題番号：25750362

研究課題名(和文) 運動強度に着目した異所性脂肪蓄積、インスリン抵抗性改善メカニズムの解明

研究課題名(英文) Role of exercise intensity on intramyocellular lipid level after exercise in subjects with moderate insulin resistance.

研究代表者

竹野 景海 (Takeno, Kageumi)

順天堂大学・医学部・助教

研究者番号：50459062

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：持久的アスリートは骨格筋細胞内脂質(IMCL)が肥満者と同様に蓄積しているがインスリン感受性が高い(アスリートパラドックス)。それをもたらす運動強度は不明である。運動習慣のない男性(HOMA-R >1.6)15名を対象に運動強度を低強度群(L群：7名)と高強度群(H群：8名)に割り付け5日間連続の運動介入を実施した。介入前後にインスリン抵抗性(IR)をグルコースクランプ法、IMCLを1H-MRSにより定量した。IRは両群ともに介入前後で改善を認め、IMCLはL群では有意な変化を認めなかったがH群では1.5倍に増加した。運動強度は、運動後の骨格筋細胞内脂質を規定する因子であることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：It is known that the increased intramyocellular lipid (IMCL) levels are closely associated with Insulin resistance (IR) in muscle. Interestingly, some reports suggested low intensity exercise (LIE) decreased IMCL and improved IR. On the other hand, a few reports showed vigorous intensity exercise (VIE) improved IR, but increased IMCL level. This phenomenon is known as athlete's paradox (AP). We hypothesized exercise intensity is one of the determinants of AP. We recruited 15 men with moderate insulin resistance (HOMA-R >1.6) and randomly assigned to LIE (40% VO2 peak) or VIE (70% VO2 peak) group. Each group performed with ergometer for 5 consecutive days. Before and 3-day after completion of protocol, IR was evaluated by glucose clamp. IMCL was measured by 1H-MRS. Both exercise protocol improved IR. In both group, IMCL level was recovered to baseline value at 3-day after last bout of exercise in LIE group, that in VIE group increased one and a half times from baseline.

研究分野：インスリン抵抗性

キーワード：運動療法 骨格筋細胞内脂質 運動強度

1. 研究開始当初の背景

運動が糖尿病や動脈硬化発症を予防することは、現在までの疫学的研究や前向き介入研究により立証されてきている。その結果を元にして、我が国においてもエクササイズガイドが作成され、健康を維持するために必要な運動の「強度」や「量」が提示されてきた。しかしながら、糖尿病診療の現場においても歩数をはじめとした「量」を中心とした指導が多くなされているのが実情であり、「強度」についてはあまり指導されていない傾向がある。また健康日本21の目標値も「歩数を増やす」ことが目標として強調されているものの、強度についてはほとんど言及されていない。

このように運動強度に基づいた指導がなされない原因として、“高強度”の運動がリスクの面で実行しづらいことに加え、トータルの“身体活動量”が同程度であれば、「強度」がそれ程強くなくても効果には大きな差は無いであろうと推測されてきたからである。しかしながら、近年の大規模調査により、その推測を否定する結果が得られ始めている。例えば台湾で行われた約42万人を対象とした疫学調査では運動内容が高強度(vigorous)であると、量依存的に死亡率が低下したが、中等度(moderate)ではそのような傾向が認められないことが明らかとなった。このように、運動の強度が糖尿病患者における死亡率や糖代謝と関連することが明らかとなったが、その因果関係やメカニズムについては不明な点が多く残されており、今後の検討が必要であると考えられる。

この点に関して、我々の研究グループでは proton magnetic resonance spectroscopy(¹H-MRS)による骨格筋細胞内脂質の測定と高インスリン正常血

糖クランプ法によるインスリン感受性の測定を駆使し、健常者からスポーツ選手、糖尿病患者まで数百例に上る症例を対象に測定を行った。その結果、低強度の身体活動は、骨格筋細胞内脂質を減少させインスリン抵抗性を改善する一方で、持続的な中～高強度の運動は、骨格筋細胞内脂質を増加させながらも、インスリン感受性を良好に保つという、運動強度により相反的な生理学的反応が生じる可能性が示された。しかしながら、なぜこのような相反的な現象が生じるのかは、ほとんど明らかになっていない。

2. 研究の目的

このような研究背景から本研究では、エネルギー消費量が同じであるが強度が異なる運動が筋インスリン抵抗性・骨格筋細胞内脂質へ与える影響を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

満20歳以上の習慣的な運動を行っていない下記の条件を満たした健常者20名を募集し、同意が取得された被験者を登録する。

年齢 20-50歳の男性 定期的運動習慣が週1回以下 下記のリスクファクターを少なくとも一つ持ち、かつ、HOMA-IR

1.6 の者

- ・脂質 TG 150mg/dL or HDL<40mg/dL
- ・血圧 SBP 130mmHg or DBP 85 mmHg
- ・空腹時血糖 110mg/dL

初回検査日に安静時の心拍数、血圧測定、を行い、その後体重と体脂肪量の測定、¹H-MRS法による前脛骨筋、ヒラメ筋における細胞内脂質の定量、MRIによる腹腔内脂肪・皮下脂肪量の定量を行った。その後、使い捨て生検針を用いて筋生検及び脂肪生検を施行した。筋生検終了後、安定同位

体[6,6-²H₂]glucose を用いた高インスリン正常血糖クランプ検査（インスリン注入速度 20mU/m²/min）により、肝臓、骨格筋のインスリン抵抗性を判定した。また、別日に 75g 経口糖負荷試験、最大酸素摂取量を測定し、その後 5 日間、運動の介入を行った。計画としては運動量（kcal）が同等になるようにし、測定した最大酸素摂取量（VO₂max）とその時点の心拍数を用いて、心拍数が VO₂max 時の 40% となる低強度運動と、心拍数が 70% となる高強度運動を、介入として施行した。5 日間の運動介入後に再度初回検査と同様の手順で検査を行い Primary な評価項目を骨格筋細胞内脂質蓄積とインスリン抵抗性として、生理学的な変化を評価した。

4. 研究成果

現時点で選出された 15 名に対して低強度運動群 7 名、高強度運動群 8 名に無作為割り付けが行われた。低強度運動群の平均年齢は 39.7 歳、BMI 28.1kg/m²、高強度運動群の平均年齢は 33.5 歳、BMI 26.5kg/m² で、その他体脂肪率、空腹時血糖値、脂質パラメータ、運動能力（最大酸素摂取量）に関しても両群間に差は認められなかった。運動介入後の結果、安定同位体を使用した高インスリン正常血糖クランプ検査にて測定した骨格筋インスリン感受性は、両群共に介入前に比較して改善を認めた（低強度群 2.48±0.47→3.46±1.00mg/kg/min P<0.05, 高強度群 3.15±1.64→3.65±1.39mg/kg/min P=0.07）。一方で、骨格筋細胞内脂質は、5 日間の介入により、低強度運動群はほとんど変化を認めなかったのに対し、大変興味深いことに、高強度運動群では介入前に比べ介入後には 1.5 倍以上の増加を認めた（図 1）。また安定同位体を使用した高インスリン

正常血糖クランプ検査で測定した肝インスリン感受性は介入前後で両群ともに変化なく（低強度群 73.5±10.8→80.2±8.0% P=0.36, 高強度群 68.5±14.5→74.5±14.2% P=0.13）。肝細胞内脂質は低強度群で減少傾向を認めた（12.3±5.9→10.7±5.9 P=0.07, 高強度群 7.8±6.9→7.7±7.7 P=0.9）。

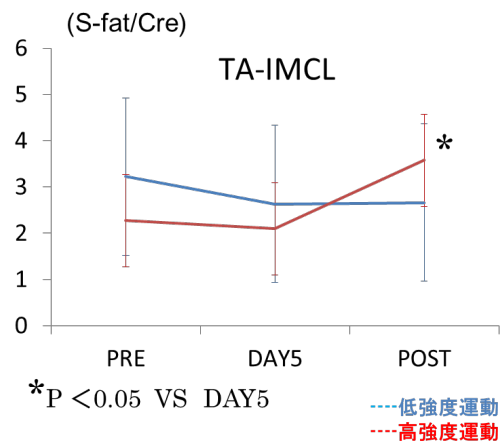


図 1. 骨格筋内細胞脂質の介入前後の結果

現在までの既報では、いずれの運動強度でも、介入によりインスリン感受性は改善する傾向が示されており、本研究でも同様の結果となった。一方で、インスリン感受性との相関が示唆されている骨格筋細胞内脂質に関しては、高強度の運動介入では増加する傾向であるのに対し、低～中強度の運動介入では不変もしくは減少する傾向にあると報告されている。しかしながら、これらは対象・期間・食事調整・測定している骨格筋、運動消費量が異なり、同一条件下のもとで、異なる運動強度による骨格筋内細胞内脂質の変化をみた報告はなされておらず、本研究が初めての報告になる。

運動による血糖降下作用は種々の既報により単回および持続的な効果に関して報告されており、一定の見解が得られている。骨格筋での糖取り込みは糖輸送担体である GLUT (glucose transporter) 4 により行われ、運動による AMP キナーゼの活性化が重要であると考えられている。本検討でも 5 日間の運動介入により、既報と同様に骨格筋イ

ンスリン感受性は改善を認めている。

一方で、骨格筋細胞内脂質量は、運動強度により変化を認めることが明らかとなった。骨格筋細胞内脂質はインスリン感受性と負の相関が認められることが過去の既報により明らかとなっているが、陸上の長距離ランナーのような修練された競技者においては、骨格筋細胞内脂質が蓄積しているにもかかわらず、インスリン感受性が良好であるという、“アスリートパラドックス”と呼ばれる現象が観察される。この現象は競技者だけでなく、一般対象者においても、最大酸素摂取量の70%前後の高強度の運動介入により観察されることが報告されており、運動の強度との関係が推察されている。本研究の結果、低強度運動群では骨筋細胞内脂質は低下～不変で骨格筋インスリン感受性は有意な改善を認めたのに対し、高強度運動群では骨筋細胞内脂質は増加したにもかかわらず、骨格筋インスリン感受性は改善傾向であり、運動強度は、運動後の骨格筋細胞内脂質量を規定する因子であることが示唆されると考えられる。

過去の既報では、低強度(40%VO₂max)と比較し、中強度運動(60%VO₂max)終了後では骨格筋における遊離脂肪酸の取り込みが亢進していることが報告されており、また単回の運動介入により、骨格筋細胞内脂質が増加する一方で、インスリン抵抗性を惹起させると推察される脂質構成成分であるセラミドやジアシルグリセロールが低下したとの報告がなされており、このようなパラドキシカルな変化を認める一つのメカニズムと考えられる。また骨格筋細胞内脂質の蓄積と、インスリン感受性の程度で被験者を分類した我々の検討では、骨格筋における細胞内脂質蓄積があってもインスリン抵抗性が生じないメカニズムの一部として、骨格筋における脂肪酸輸送担体の差が重要である事を報告しており、本研究でも同様のメカニズムが

働いている可能性も考察される。

しかしながら、¹H-MRS では主に中性脂肪量の計測となり、測定に限界があるため、今後本研究で施行した骨格筋生検の検体を用いてリピドーム解析やマイクロアレイ解析を行うことにより詳細な検討を加える予定である。

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)

[学会発表](計2件)

1. 船山 崇, 田村 好史, 竹野 景海, 川口 美奈子, 渡邊 隆宏, 加賀 英義, 古川 康彦, 鈴木 瑠璃子, 山本 理紗子, 笈 佐織, 藤谷 与士夫, 河盛 隆造, 綿田 裕孝

同一消費熱量運動実施下における運動強度差がインスリン抵抗性と異所性脂肪に及ぼす影響について

第58回日本糖尿病学会年次学術集会, 東京第一ホテル下関、下関、山口県(日本)2015年5月

2. Funayama T, Tamura Y, Takeno K, et al: Role of exercise intensity on intramyocellular lipid level after exercise in subjects with moderate insulin resistance. American Diabetes Association 75th Scientific Sessions. Boston, USA 2015年6月

6. 研究組織

(1)研究代表者

竹野 景海 (Takeno Kageumi)

順天堂大学・医学部・助教

研究者番号: 50459062