

肥満者の動脈硬化予防に対する
運動トレーニングの新たな意義に関する検討
—脂肪細胞由来抗動脈硬化性因子（アディポネクチン）に対する
運動トレーニングの効果—

東京医科大学	高波嘉一
(共同研究者) 同	下光輝一
同	川合ゆかり
財団法人和歌山 健康センター	木下藤寿
同	茂原治

**Effect of Aerobic Exercise Training on the Secretion of a
Novel Adipocyte-Derived Antiatherogenic Protein, Adiponectin**

by

Yoshikazu Takanami, Teruichi Shimomitsu,
Yukari Kawai
*Department of Preventive Medicine and Public Health,
Tokyo Medical University*
Fujihisa Kinoshita, Osamu Mohira
Wakayama Wellness Foundation

ABSTRACT

In this study, we verified the hypothesis that aerobic exercise training could increase adiponectin, a newly identified adipocyte-derived antiatherogenic plasma protein, in connection with the improvement of exercise tolerance and the reduction of body fat. We randomly divided the sedentary middle-aged subjects in to two groups: one that engaged in 30-60 minutes of aerobic exercise at least 3 times a week for 3 months (exercise group, n=14), and one age-matched group that underwent no modifications in physical activity

(control group, n=12). Maximum oxygen uptake ($\dot{V}O_{2max}$), indices of body fat, serum lipids and serum adiponectin levels were analyzed before each experiment and after 3 months of exercise training or after 3 months of no modifications in activity (control group). Visceral fat area (VFA) and subcutaneous fat area (SFA) at the umbilical level were determined by computed tomographic scanning. $\dot{V}O_{2max}$ increased and body weight decreased significantly following the 3-month exercise training period. Significant reductions in VFA and SFA were observed after the exercise. Also, there was a significant increase in serum adiponectin levels following the 3-month exercise training period (5.2 ± 2.2 to $5.9 \pm 2.6 \mu\text{g/ml}$; $p < 0.02$), however, no significant change was observed in all parameters of the control group. Furthermore, the changes in serum adiponectin levels were correlated with changes in $\dot{V}O_{2max}$, body weight and VSA as a result of the exercise training. In conclusion, mild aerobic exercise training increases serum adiponectin levels through the improvement of exercise tolerance and the reduction of abdominal obesity.

要 旨

本研究の目的は、有酸素運動トレーニングが運動耐容能の改善や体脂肪蓄積の改善を介して、脂肪細胞由来の抗動脈硬化性血漿蛋白アディポネクチンを増加させるとの仮説を検証することである。非活動的な中高年者を対象とし、有酸素運動1回30～60分、週3回以上、3カ月間継続する運動群(14名)と、そのまま非活動的な生活習慣を3カ月間維持する対照群(12名)とに分けた。3カ月間の前後に最大酸素摂取量($\dot{V}O_{2max}$)、体脂肪指標、血清脂質、血清アディポネクチン濃度を測定した。3カ月間の運動トレーニング後に $\dot{V}O_{2max}$ は有意に増加、体重は有意に減少し、臍位の腹部断層写真により評価した内臓脂肪面積、皮下脂肪面積も有意に減少した。さらに、血清アディポネクチン濃度は運動トレーニング後に有意に増加した(5.2 ± 2.2 to $5.9 \pm 2.6 \mu\text{g/ml}$; $p < 0.02$)。しかし対照群ではすべてのパラメーターにおいて変化が認められなかった。また運動トレーニング前後の $\dot{V}O_{2max}$ 、体重、内臓脂肪面積の変化と血清アディポネクチン濃度の変化との間に有意な相関が認められた。

以上より、有酸素運動トレーニングは運動耐容能の改善や内臓脂肪蓄積の改善を介して、アディポネクチン分泌を増加させることが示唆された。

緒 言

糖尿病、高血圧、脂質代謝異常等の冠危険因子を合併するマルチプルリスクファクター症候群はメタボリックシンドロームとも呼ばれ、わが国や欧米における動脈硬化性疾患の発症基盤として、近年特に重要視されている。このような病態が最近急増している背景として、運動不足、過栄養といった生活習慣要因による体脂肪過剰蓄積が存在する。特に腹腔内臓脂肪蓄積がマルチプルリスクファクターの合併をもたらし、動脈硬化易発症状態と深く関連することが示唆されている¹⁾。

一方、ヒト脂肪組織トランスクリプトーム解析により、脂肪組織が様々な生理活性物質(アディポサイトカイン)を合成・分泌する機能を有していることが明らかになってきた。その1つであるアディポネクチンは脂肪組織に特異的に発現する遺伝子産物として同定され、血管保護作用、血管内皮細胞の接着分子発現抑制作用、マクロファ-

ジの抗泡沫化作用等を示すことにより、初期の動脈硬化病変形成を強力に抑制する抗動脈硬化因子であることが報告されている²⁾。さらに最近、門脇らによりアディポネクチンがインスリン抵抗性改善作用を有することが報告され³⁾、インスリン抵抗性に対するアディポネクチンの関与に大きな関心が寄せられている。すなわち、アディポネクチンの低下が動脈硬化や糖尿病、インスリン抵抗性の共通の上流に存在し、種々の生活習慣病発症と深く関連している可能性がある。また、アディポネクチンは脂肪細胞由来にもかかわらず、その血中濃度は脂肪の過剰蓄積により低値を示す⁴⁾。これには過剰蓄積した脂肪細胞の質的・機能的変化によるアディポネクチン分泌不全が関与するものと考えられている。

多くの生活習慣病の基盤となる動脈硬化を予防・改善するために運動トレーニングが有効であることは従来よりよく知られているが、その機序については未だ不明な点も少なくない。運動トレーニングは体脂肪量、特に内臓脂肪を減少させる有効な手段であると同時に、脂肪細胞の質的改善をもたらし、脂肪細胞由来のアディポネクチン分泌不全を改善することで、動脈硬化予防・改善に大きく貢献する可能性が考えられる。本研究ではこの仮説を検証するために、中高年者を対象に運動トレーニングが体脂肪、内臓脂肪、およびアディポネクチン分泌にどのような影響をおよぼすかを検討し、動脈硬化予防に対する運動の有効性を裏付ける新たな機序の解明を試みた。

1. 研究方法

軽度の肥満、高血圧、高脂血症などの冠危険因子を持ち、非活動的な中高年者26名を対象とした。対象者全員に研究の内容等につき十分な説明を行い、本研究に被験者として参加することの同意を文書にて得た。さらに、対象者を無作為に2群に分け、片方は運動群(14名)として、有酸素

運動を1回に30~60分、週3回以上、3カ月間継続して行うように指導した(図1)。もう一方は

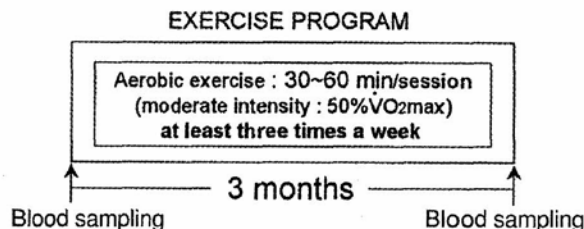


図1 Exercise Program

対照群(12名)として、従来通りの非活動的な生活を3カ月間継続させた。各群の介入前のプロフィールは表1の通りである。運動群が行った有酸

表1 Characteristics of Subjects

Group	Control (no modification in life-style)	Exercise
Number	12	14
Sex (male/ female)	8 / 4	11 / 3
Age (y)	52.0 ± 9.0	51.9 ± 4.3
Bodyweight (kg)	67.5 ± 7.5	66.6 ± 11.4
Body mass index (kg/m ²)	24.8 ± 2.5	24.3 ± 2.7
Blood pressure (mmHg)		
Systolic	147 ± 20	150 ± 15
Diastolic	91 ± 11	89 ± 10
Total cholesterol (mg/dl)	227 ± 53	222 ± 31

mean ± S.D.

素運動は、事前に実施した運動負荷試験で求めた最大酸素摂取量($\dot{V}O_{2max}$)の50%に相当する心拍数を目安とした運動強度で、自転車エルゴメーター、ウォーキングなどを行うこととした。

各群とも3カ月間の介入前後において採血、身体計測、運動負荷試験を行った。採血は12時間以上絶食後の早朝空腹時に実施した。採取した血液より常法に従って血清を分離し、測定まで-40℃にて保存した。後日この血清を用いて、総コレステロール(T-Chol)、トリグリセライド(TG)を酵素法により、高比重リポタンパクコレステロール(HDL-Chol)を直接法により測定した。またアディポネクチンはELISAを利用した大塚製薬社製のキットを用いて測定した。内臓脂肪面積、皮下脂肪面積はCTを用い、臍位の腹部断層撮影

表2 Changes in Anthropometric Parameters after 3-Month Treatment

	Control (no modification in life-style)		Exercise	
	before	3 months after	before	3 months after
	Body Weight (kg)	67.5 ± 7.5	67.0 ± 7.4	66.6 ± 11.4
BMI (kg/m ²)	24.8 ± 2.5	24.6 ± 2.3	24.3 ± 2.7	23.5 ± 2.6 †
Waist (cm)	85.2 ± 7.5	83.8 ± 6.8	84.1 ± 8.6	79.4 ± 8.9 †
Hip (cm)	93.7 ± 5.0	93.0 ± 4.6	92.1 ± 6.0	91.2 ± 6.3
VFA(cm ²)	91.5 ± 39.2	87.5 ± 40.5	103.6 ± 39.3	84.1 ± 41.5 †
SFA(cm ²)	161.3 ± 74.6	151.0 ± 61.1	136.2 ± 41.4	112.7 ± 34.8**
VO ₂ max(ml/kg/min)	33.7 ± 4.0	33.6 ± 4.0	33.8 ± 4.8	35.1 ± 4.2

mean ± S.D. **: p<0.01 vs. before †: p<0.001 vs. before

表3 Changes in Serum Lipids and Adipocytokines after 3-Month Treatment

	Control (no modification in life-style)		Exercise	
	before	3 months after	before	3 months after
	T-Chol (mg/dl)	227.3 ± 52.7	231.8 ± 48.2	222.1 ± 31.0
HDL-Chol (mg/dl)	64.4 ± 20.3	63.7 ± 22.4	54.4 ± 9.9	61.4 ± 15.1*
TG (mg/dl)	201.8 ± 246.7	188.7 ± 153.9	165.9 ± 145.8	134.5 ± 92.0
Adiponectin(μg/ml)	5.2 ± 3.2	5.5 ± 3.5	5.2 ± 2.2	5.9 ± 2.6*

mean ± S.D. *: p<0.05 vs. before

像より求めた。

すべての結果は平均値±標準偏差で示した。統計解析には paired t-test を用い、危険率5%未満を有意差ありと判断した。

2. 研究結果

2.1 体脂肪指標、運動耐容能の変化

体脂肪指標、運動耐容能は、対照群では3カ月間の前後でいずれの項目にも有意な変化は認められなかった。しかし運動群においては、3カ月間の運動トレーニング後に体重、Body Mass Index (BMI)、ウエスト周囲径、内臓脂肪面積、皮下脂肪面積が有意に減少し、また VO₂max は有意に増加した (表2)。

2.2 血清脂質、血清アディポネクチン濃度の変化

血清脂質およびアディポネクチンは、対照群では3カ月間の前後でいずれの項目にも有意な変化は認められなかった。しかし運動群においては、3カ月間の運動トレーニング後に血清 HDL-Chol

値の有意な増加が認められ、また血清アディポネクチン濃度は約11%の増加を示した (表3)。

2.3 運動トレーニングに伴う各項目の変化と

血清アディポネクチン濃度の変化の相関

運動トレーニングによるアディポネクチンの増加に関与した因子を推定するために、運動群における3カ月間の運動トレーニング前後の体脂肪指標、運動耐容能の変化と、血清アディポネクチン濃度の変化との相関について検討した。単相関でみた結果、体重変化、ウエスト周囲径変化、内臓脂肪面積変化、VO₂max の変化が血清アディポネクチン濃度の変化と有意な相関を示した (表4)。

表4 The Correlations between Δ Several Parameters and Δ Serum Adiponectin after 3-Month Exercise

	Δ Serum Adiponectin	
	r	P
Δ Body Weight	-0.641	0.012
Δ Waist Circumference	-0.748	0.001
Δ Hip Circumference	-0.207	0.487
Δ VFA	-0.556	0.047
Δ SFA	-0.391	0.192
Δ VO ₂ max	0.669	0.015

3. 考 察

運動習慣が動脈硬化や冠動脈疾患の予防に有効であることは、これまでの多くの疫学報告により支持されおり、我が国でも生活習慣病予防対策として日常の身体活動量を増やすことが広く奨励されている。運動が動脈硬化の発症を予防する機序としては、高脂血症や糖尿病などの個々の動脈硬化危険因子を改善することだけでなく、その源流にあるインスリン抵抗性や内臓脂肪蓄積を改善する効果が重要と考えられている⁵⁾。内臓脂肪は運動により消費されやすいため、運動療法によく反応して明らかな減少を示す⁶⁾。またインスリン抵抗性の出現には内臓脂肪から分泌されるいくつかの因子が関与する⁷⁾ことから、運動による内臓脂肪の減少はインスリン抵抗性改善をもたらし、種々の動脈硬化危険因子の一括改善にもつながるという意味で、動脈硬化予防に非常に有効な手段とされている⁸⁾。

近年になり分子細胞生物学の長足の進歩に伴い、これまでエネルギー貯蔵組織としてのみ認識されてきた脂肪組織・脂肪細胞が、内分泌組織として重要な生体調節機能を担っていることが明らかになってきた。ヒトゲノムプロジェクトの一環として行われた脂肪組織発現遺伝子の解析により、脂肪組織は多くの遺伝子を発現しており、その20～30%がホルモン、増殖因子、サイトカインといった、いわゆる内分泌タンパク質、アディポサイトカインであることが判明した⁹⁾。それらアディポサイトカインの中には、脂肪蓄積とともにその発現が亢進あるいは低下し、肥満の合併症発症に強く関与するものが見出され、脂肪組織が糖・脂質代謝異常、動脈硬化の発症・進展に深く関わることが認識された。

このヒト脂肪組織発現遺伝子解析研究において、脂肪組織に高発現しており、かつ脂肪組織特異的な分泌タンパク質遺伝子の存在が新たに明らかと

なり、その遺伝子産物としてアディポネクチンが同定された¹⁰⁾。アディポネクチンは244アミノ酸からなる分泌タンパク質であり、66アミノ酸の線維状コラーゲン様モチーフ (G-X-Y) を持ち、補体系のC1qやコラーゲン VIII, X とホモロジーを有しており、デフェンスコラーゲンファミリーに属する生体防御に関与するタンパクである。またゲル濾過などの解析によりヒト血中では多量体を形成し、その血中濃度が3～30 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と比較的高濃度で存在していることがわかった⁴⁾。

アディポネクチンはコラーゲン I, III, V と結合能が高く、ラットの頸動脈バルーンモデルを用いた検討では、バルーン傷害血管内皮下にアディポネクチンの集積が観察された¹¹⁾。この現象は傷害血管保護的な役割を担っていることを示唆するものである。またアディポネクチンは血管内皮細胞において、NF κ Bの制御を通じて¹²⁾、TNF- α 依存性の接着分子VCAM-1, ICAM-1, E-セレクチンの発現を抑制し、血管内皮細胞と単球との接着を阻害する¹³⁾。さらに、マクロファージの貪食能およびTNF- α 産生も低下させ¹⁴⁾、また種々の増殖因子による血管平滑筋細胞の増殖を抑制する作用を示す¹⁵⁾。これらの結果より、アディポネクチンは生体内において、抗動脈硬化ホルモンとして重要な役割を担っているものと推察されている。

アディポネクチンの血中濃度は肥満者において低く、特に肥満合併症発症と強く連関する内臓脂肪の蓄積とともに低下することが知られている。これは肥大脂肪細胞において発現増加するTNF- α が自己分泌・傍分泌的に働いて、アディポネクチンの発現を抑制することによると考えられている¹⁶⁾。すなわち、運動不足や過食などの悪い生活習慣が内臓脂肪蓄積を促し、ひいてはアディポネクチン分泌低下を介して、動脈硬化促進的に作用することが考えられる。また悪い生活習慣を改善することで、アディポネクチン分泌の増加が認められ

ば、生活習慣改善による動脈硬化予防の新たな機序として注目すべきものといえよう。これまでに、高度肥満患者に対する外科的治療による減量で血中アディポネクチン濃度が上昇したとの報告がある¹⁷⁾が、減量を伴わない運動トレーニングではアディポネクチン濃度は変化しなかったことが報告されている¹⁸⁾。そこで今回、比較的軽い強度の有酸素的運動トレーニングが体重や内臓脂肪の減少をもたらした場合、血中アディポネクチン濃度は上昇するという仮説を立て、これを検証するために本研究を実施した。

今回採用した運動トレーニングは、50% $\dot{V}O_{2max}$ 強度で1回30～60分、週3回以上、3カ月間継続して行うというもので、事前の検討でこのプロトコルが体重や内臓脂肪の減少をもたらすことを確認している。今回も運動群では平均で体重が2.3kg (3.3%) の減少、ウエスト周囲径が4.7cm (5.6%) の減少、内臓脂肪面積が17.4cm² (19.0%) の減少と、この運動トレーニングが体重および内臓脂肪の減少に有効なプロトコルであったことが示された。また運動群で血清HDLコレステロールが12.6%増加しており、血清脂質の改善にも有効であった。

今回の運動トレーニングにより、血清アディポネクチン濃度は平均で11%の増加を示し、生活習慣の介入によるアディポネクチン分泌増加が初めて確認された。さらにこの増加が体脂肪、特に内臓脂肪の減少に伴う脂肪細胞の質的変化によるものである可能性について検討するために、運動トレーニングによる体脂肪指標の変化と血清アディポネクチン濃度の変化との相関を見た。単相関では血清アディポネクチン濃度の変化は体重変化、ウエスト周囲径変化、内臓脂肪面積変化と有意な負の相関を示し、また $\dot{V}O_{2max}$ の変化と有意な正相関を示した。しかしヒップ周囲径の変化、皮下脂肪面積の変化との相関は認められなかった。この結果は、今回認められた運動トレーニング後の

血清アディポネクチン濃度の上昇が主に内臓脂肪の減少に伴う脂肪細胞の質的変化によるアディポネクチン分泌増加に由来するものであった可能性を示唆するものと考えられる。また、運動トレーニングにより有酸素的運動能力が高まった者ほど、血清アディポネクチン濃度がよく上昇していたことから、運動トレーニングによる運動耐容能の改善は、アディポネクチンのような抗動脈硬化因子の改善にもつながることが示唆された。

これまでアディポネクチンに対する介入の効果を検討した報告はいくつかあるが、外科的手段による減量で体重を平均23.3kg (22%) 減少させた場合、血中アディポネクチン濃度が46%上昇したというもの¹⁶⁾ や、インスリン抵抗性改善薬であるチアゾリジン誘導体の投与により血中アディポネクチン濃度が投与前の2～3倍に上昇したとするもの¹⁹⁾ など、比較的大きな変化が観察されている。今回運動習慣の介入により認められた11%程度のわずかな増加が、動脈硬化予防の観点から臨床上どのような意義を有するかは不明である。しかし、運動は周知の通り、糖・脂質代謝改善、血圧低下、血管内皮機能改善等の動脈硬化予防に対する多面的な効果を併せ持つことから、今回観察された血清アディポネクチン濃度の上昇も、その多面的効果の新たな一面として動脈硬化予防に寄与していることが推察される。

今後はより長期的かつ積極的な生活習慣の介入で、顕著な体重および体脂肪の減少が達成された際に、血清アディポネクチン濃度の変化がどの程度認められるか、また臨床上問題となるような低アディポネクチン血症の改善に運動が有効かどうかなどを詳細に検討し、運動の動脈硬化予防機序としてのアディポネクチン増加の意義をさらに明らかにする必要があると考える。

4. まとめ

比較的軽い強度の有酸素的運動トレーニングが

体重や内臓脂肪の減少をもたらし、アディポネクチン分泌を増加させるとの仮説を検証するために、50% $\dot{V}O_{2max}$ 強度の運動を1回30～60分、週3回以上、3カ月間継続した前後の体脂肪指標、血清脂質、血清アディポネクチン濃度の変化について検討した。

1. 3カ月間の運動トレーニング後に体重、Body Mass Index (BMI)、ウエスト周囲径、内臓脂肪面積、皮下脂肪面積が有意に減少し、また $\dot{V}O_{2max}$ は有意に増加した。

2. 運動トレーニング後に血清HDL-Chol値の有意な増加が認められ、また血清アディポネクチン濃度は約11%の増加を示した。

3. 運動トレーニングによる体重変化、ウエスト周囲径変化、内臓脂肪面積変化、 $\dot{V}O_{2max}$ の変化と血清アディポネクチン濃度の変化との間に有意な相関関係が認められた。

以上より、日常の運動習慣が体脂肪、特に内臓脂肪蓄積状態を改善し、それに伴い抗動脈硬化作用を有するアディポネクチンの分泌増加をもたらすことで、動脈硬化予防に寄与することが示唆された。

謝 辞

本研究に対し助成を賜りました財団法人石本記念デサントスポーツ科学振興財団に深謝いたします。

文 献

- 1) Matsuzawa, Y., Nakamura, T., Shimomura, I., et al.; Visceral fat accumulation and cardiovascular disease. *Obes. Res.*, 5, 645S-647S (1995)
- 2) 下村伊一郎, 船橋徹, 木原進士ら: 生活習慣病の主役: アディポサイトカイン, 実験医学 20, 1762-1767 (2002)
- 3) Yamauchi, T., Kamon, J., Waki, H., et al.; The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity, *Nature Medicine.*, 7, 941-946 (2001)
- 4) Arita, Y., Kihara, S., Ouchi, N., et al.; Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 257, 79-83 (1999)
- 5) Buemann, B., Tremblay, A.; Effects of exercise training on abdominal obesity and related metabolic complications. *Sports Med.*, 21, 191-212 (1996)
- 6) Shimomura, I., Tokunaga, K., Kotani, K. et al.; Marked reduction of acyl-CoA synthetase activity and mRNA in intra-abdominal visceral fat by physical exercise, *Am. J. Physiol.* 265, E44-50 (1993)
- 7) 大内乗有, 船橋徹, 松澤佑次: 分子糖尿病学の進歩—基礎から臨床まで—アディポネクチンとレジスチン. p 53-59, 金原出版 (2002)
- 8) 高波嘉一, 下光輝一, 木村稜ら; インスリン抵抗性にともなう脂質代謝障害に運動療法はいかなる効果をもたらすか. 健康医科学 14, 93-102 (1999)
- 9) Maeda, K., Okubo, K., Shimomura, I., et al.; Analysis of an expression profile of genes in the human adipose tissue. *Gene.*, 190, 227-235 (1997)
- 10) Maeda, K., Okubo, K., Shimomura, I., et al.; cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (adipose most abundant gene transcript1). *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 221, 286-289 (1996)
- 11) Okamoto, Y., Arita, Y., Nishida, M., et al.; An adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, adheres to injured vascular walls, *Horm. Metab. Res.*, 32, 47-50 (2000)
- 12) Ouchi, N., Kihara, S., Arita, Y., et al.; Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF-kappaB signaling through a cAMP-dependent pathway, *Circulation*, 102, 1296-1301 (2000)
- 13) Ouchi, N., Kihara, S., Arita, Y., et al.; Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation*, 100, 2473-2476 (1999)
- 14) Ouchi, N., Kihara, S., Arita, Y., et al.; Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages, *Circulation*, 103, 1057-1063 (2001)
- 15) Arita, Y., Kihara, S., Ouchi, N., et al.; Adipocyte-derived plasma protein adiponectin acts as a

- platelet-derived growth factor-BB-binding protein and regulates growth factor-induced common postreceptor signal in vascular smooth muscle cell, *Circulation*, 105, 2893-2898 (2002)
- 16) Fasshauer, M., Klein, J., Neumann S., et al.; Hormonal regulation of adiponectin gene expression in 3T3-L1 adipocytes, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 290, 1084-1089 (2002)
- 17) Yang, W.S., Lee, W.J., Funahashi. T., et al.; Weight reduction increases plasma levels of an adipose-derived anti-inflammatory protein, adiponectin. *J. Clin. Endocrinol Metab.*, 86, 3815-3819 (2001)
- 18) Hulver, M.W., Zheng, D., Tanner, C.J., et al.; Adiponectin is not altered with exercise training despite enhanced insulin action, *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 283, E861-E865 (2002)
- 19) Hirose, H., Kawai, T., Yamamoto, Y., et al.; Effects of pioglitazone on metabolic parameters, body fat distribution, and serum adiponectin levels in Japanese male patients with type 2 diabetes, *Metabolism*, 51, 314-317 (2002)