

有酸素運動後の摂食抑制に関する 消化管ホルモンの動態と食事のタイミングとの関係

大阪市立大学大学院 上 田 真 也
(共同研究者) 同 吉 川 貴 仁
同 桂 良 寛
同 白 井 達 矢
同 藤 本 繁 夫

The Relationship between Anorectic Gut Hormone Levels and Energy Intake Timing after Aerobic Exercise

by

Shin-ya Ueda, Takahiro Yoshikawa, Yoshihiro Katsura,
Tatsuya Usui, Shigeo Fujimoto
Department of Sports Medicine,
Osaka City University Graduate School of Medicine

ABSTRACT

The purpose of this study was to investigate relationships between anorectic gut hormone levels and energy intake timing after aerobic exercise. Seven young male subjects received a standardized breakfast, which was followed by constant cycling exercise at 50% $\dot{V}O_2\text{max}$ for 60 min. At lunch, a test meal was presented 30 minutes (30min session), 60 minutes (60min session), and 120 minutes (120min session) after aerobic exercise, and energy intake was calculated. Blood samples were obtained during three sessions for measurements of peptide YY (PYY) and glucagon-like peptide-1 (GLP-1). Exercise significantly increased PYY and GLP-1 levels, and this effect was maintained during the post-exercise period of 30min and 60min sessions for GLP-1. Energy intake was significantly higher after 120min session compared with 30min and 60min sessions. After

aerobic exercise, increase in GLP-1 was maintained during the post-exercise period of 30min and 60min sessions is likely to be associated with energy intake within 60 minutes after exercise was lower than those after 120min session.

要 旨

本研究では、有酸素運動後の摂食抑制に関する消化管ホルモンの動態と食事のタイミングとの関係について明らかにすることを目的とした。健常男性7名を対象に、朝食後、50% $\dot{V}O_2$ maxの運動強度で、60分間の自転車運動を実施した。昼食の食事テストは、運動終了30分後（30分試行）、運動終了60分後（60分試行）、運動終了120分後（120分試行）に行い、食事摂取量を算出した。血液検査項目は、Peptide YY（PYY）とGlucagon-like peptide-1（GLP-1）とした。その結果、PYYおよびGLP-1は、運動刺激によって増加し、GLP-1の増加は運動終了60分後まで持続した。運動後の食事摂取量は、運動終了30分後および60分後に摂取する時と比べて、運動終了120分後に摂取したときの方が有意に増加した。以上のことから、有酸素運動後、60分以内は摂食を抑制するGLP-1の増加が持続し、食事摂取量が運動終了120分後よりも少量ですむことが示唆された。

緒 言

食欲や摂食行動の調節因子として、消化管から分泌されるPeptide YY（PYY）やGlucagon-like peptide-1（GLP-1）などのホルモンが挙げられる¹⁻³。PYYとGLP-1は食後に主として、腸管に分布しているL細胞から分泌されて、血液や迷走神経を介して中枢に作用し、主に摂食を抑制することから⁴⁻⁹、肥満症に対する抗肥満薬としても注目されている^{10,11}。PYYの分子型には、PYY1-36とPYY3-36の2種類が存在しており、L細胞か

ら分泌されたPYY1-36は、Dipeptidyl peptidase-IV（DPP-IV）によって活性型のPYY3-36に転換される^{12,13}。GLP-1はGLP-1（1-37）とGLP-1（1-36）amideから、GLP-1（7-37）とGLP-1（7-36）amideとなり分泌されるが、ヒトでは大半をGLP-1（7-36）amideが占める。分泌されたGLP-1は、DPP-IVによって速やかにGLP-1（9-36）amideとなり不活化される⁷。

Martins et al.¹⁴は、健常者を対象に65%HRmaxの運動強度で、60分間の自転車運動を実施すると、内存性のPYYとGLP-1が増加して食欲が抑制することを報告した。我々もまた、健常者のみならず、肥満者においても50% $\dot{V}O_2$ maxの運動強度で、60分間の自転車運動を実施すると、PYYとGLP-1が増加して、食事摂取量が抑制することを報告した^{15,16}。これらの結果は、運動が単にエネルギー消費を亢進させる手段としてのみではなく、食欲のコントロールにも関与していることを示唆している。従って、肥満の予防・改善を目的として、運動指導と食事指導を併用する際、食欲のコントロールにも重点をおく必要があると考えられる。運動中や運動後にみられる摂食抑制ホルモンの血中動態と食事摂取量の抑制効果の持続時間について明らかにすることができれば、肥満者に対する運動指導や食事指導を行う際の一助となり得る。

そこで本研究では、有酸素運動後の消化管ホルモンの血中動態と食事摂取のタイミングによる食事摂取量の変化について明らかにすることを目的とした。

1. 方法

1.1 対象

対象者は健常男性7名(表1)である。対象には、高血圧、心疾患等の循環器疾患、消化器疾患、炎症性疾患、内分泌疾患を有する者は含まれておらず、喫煙習慣を有する者や定期的な運動を実施している者がいないことを予め確認した。本研究のプロトコルは、大阪市立大学医学部倫理委員会の承認(承認番号:1542)を得て各対象者には事前に本研究の主旨を説明し、全員から研究参加への同意を得た。

表1 対象の特性

(n=7)	mean ± S.D.	max	min
Year	22.3 ± 4.0	29	19
Height (cm)	173.4 ± 5.1	178.1	168.1
Weight (kg)	66.4 ± 3.0	70.1	61.9
BMI (kg/m ²)	22.1 ± 0.9	23.4	20.5
VO ₂ max (ml/kg/min)	47.1 ± 3.6	52.9	43.9
Fasting PYY (pmol/l)	9.5 ± 4.2	14.3	4.3
Fasting GLP-1 (pmol/ml)	0.4 ± 0.1	0.6	0.3

1.2 事前測定

身体組成(BMI, 体脂肪率)の測定はインピーダンス法¹⁷⁾ Biospace社製: In Body 3.0)により行った。最大酸素摂取量(VO₂max)の測定はリカンベント式自転車エルゴメーター(三菱社製: Strength ergo)を用いて20watt/minのランプ負荷法にて行った。換気諸量の測定は呼気ガス分析機(ミナト社製: AE-280S)を用い、breath-by-breath法にて行った。心拍数(HR)の測定にはDyna Scope(フクダ電子社製: DS-3140)を用いた。VO₂maxの達成条件は以下の三項目の基準から二項目以上を満たした場合とした。

- ① 年齢から推測した最大心拍数の90%以上
- ② Respiratory Exchange Ratioが1.1以上
- ③ 負荷量の増加にもかかわらずVO₂の増加が150ml/min以下

1.3 実験プロトコル

図1に実験プロトコルを示す。本研究の運動では、リカンベント式自転車エルゴメーター(三菱社製: Strength ergo)を用いた定常負荷運動を採用して、負荷強度は事前に測定した最大酸素摂取量の50%に設定した。

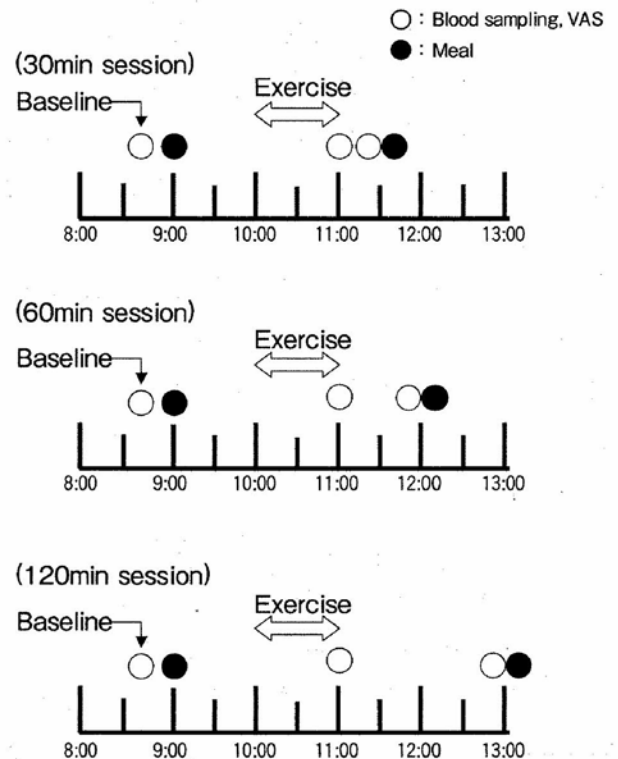


図1 実験プロトコル

前日はPM9:00より、夕食として規定食(532kcal:タンパク質13.9%,脂質26.6%,炭水化物59.5%)を摂り、以後、水以外は摂取しないようにした。検査当日はAM8:30に実験室に入室して10分間の座位安静をとった後、右肘静脈に挿入したカニューレから空腹時採血(20ml)と10cmのVisual analogue scores(VAS)を用いた食欲調査を実施した(Baseline)。VASは“これまでに感じたことのない満腹感”を0cm,“これまでに感じたことのない空腹感”を10cmとして、対象者自身が調査時の感覚をマークした。つまり、VASの値が0cmに近づくほど“食欲がなくなる”,10cmに近づくほど“食欲が増す”と判断した。その後、栄養摂取による差異がないように配慮す

るため、朝食として規定食（560kcal：タンパク質16.5%，脂質19.3%，炭水化物64.2%）を摂取させた。安静状態を保った後、AM 10:00より、60分間の定常負荷運動を行い、運動直後と昼食直前に採血を行い、同時にVASも調査した。昼食の摂取タイミングは、運動終了30分後（30分試行）、60分後（60分試行）、120分後（120分試行）の3試行を設けて、順序をランダムに設定し、同一被験者に約1週間の間隔をあけて別日に実施した。昼食は即席麺（タンパク質7.9%，脂質44.6%，炭水化物47.5%）を提供し、時間制限は設けずに満腹まで摂取させた。なお、対象に即席麺が嫌いである者がいないことを予め確認している。昼食は被験者自身が即席麺の摂取量が把握できないように即席麺を少量ずつ、注ぎ足しながら提供し、“運動すればたくさん食べることができる”といった運動が食事摂取量に及ぼす先入観を排除するように配慮した。また、実験中の会話においても食欲に関する話題を避けた。なお、食事摂取量は昼食として提供した即席麺の総エネルギー摂取量（kcal）として算出した。

1. 4 血液分析

EDTA採血管にて採取した血液サンプルは、3,000rpm×15分の遠心分離を行い、血漿を分離した後、直ちに-80℃で凍結保存した。その後、PYYはTotal PYY（PYY1-36とPYY3-36を含む）をELISA法（MILLIPORE社製：Human Gut Hormone Panel Kit）にて測定した。GLP-1（GLP-1（7-36）amideとGLP-1（9-36）amideを含む）はEIA法（矢内原研究所社製：GLP-1 EIA kit）にて測定した。

1. 5 統計処理

全てのデータは正規分布を示していたため、平均値±標準偏差で示した。消化管ホルモンおよび食欲調査の時系列データと食事摂取量の3試行間デサントスポーツ科学 Vol.31

の差は、反復測定の一元配置分散分析を用い、有意差が認められた場合にはTukey-Kramer検定を用いて比較した。なお、有意水準の判定はいずれも $p<0.05$ とした。

2. 結果

2. 1 食事摂取量と食欲の変化

運動終了120分後の食事摂取量は、運動終了30分後および60分後の値と比較して、有意（ $p<0.05$ ）に増加していた（図2）。VASはすべての試行において、運動直後に空腹時と比べて、有

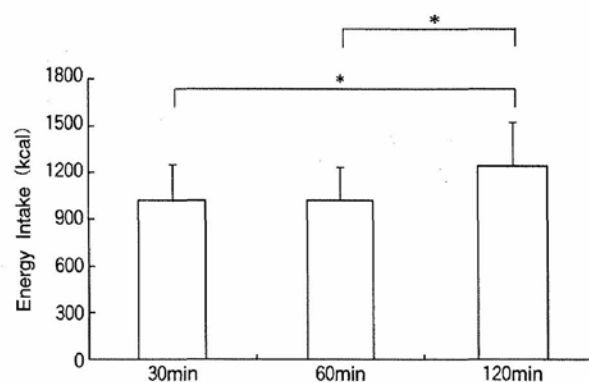


図2 各試行における食事摂取量 (* $p<0.05$)

意（ $p<0.01$ ）に低値を示した（図3）。また、運動終了30分後においても空腹時と比べて、有意（ $p<0.05$ ）に低値を示したが（図3A）、運動終了60分後および120分後では、空腹時と有意な差は認められなかった（図3B,C）。

2. 2 消化管ホルモンの血中動態

PYYはすべての試行において、運動直後に空腹時と比べて、有意（ $p<0.05$ ）に増加した（図4A-C）。しかし、運動終了30分後、60分後、120分後では、空腹時と有意な差を認めなかった（図4A-C）。また、運動終了120分後のPYYは、運動直後に比べて有意（ $p<0.05$ ）に減少した（図4C）。GLP-1もすべての試行において、運動直後に空腹時と比べて、有意（ $p<0.05$ ）に増加した（図4D-F）。しかし、PYYとは異なり運動終了

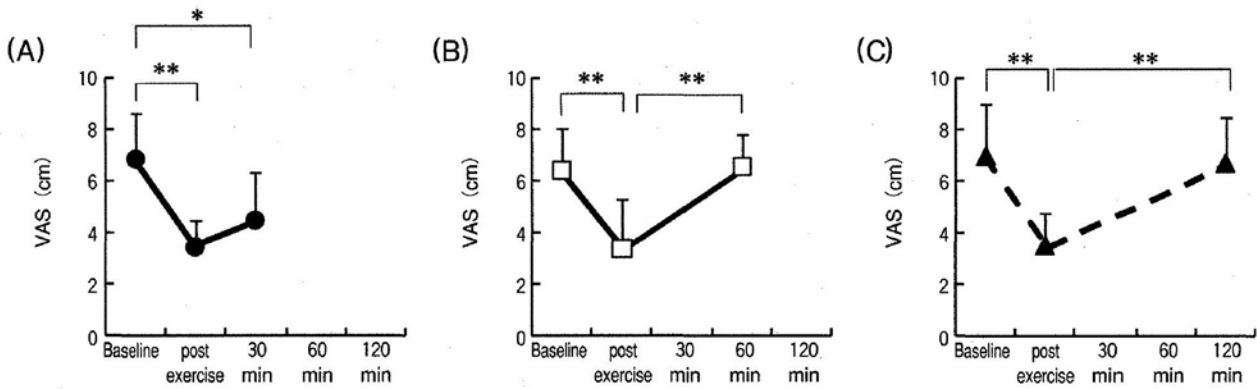


図3 主観的な食欲の変化
 (A) 30分試行 (B) 60分試行 (C) 120分試行 (* $p<0.05$, ** $p<0.01$)

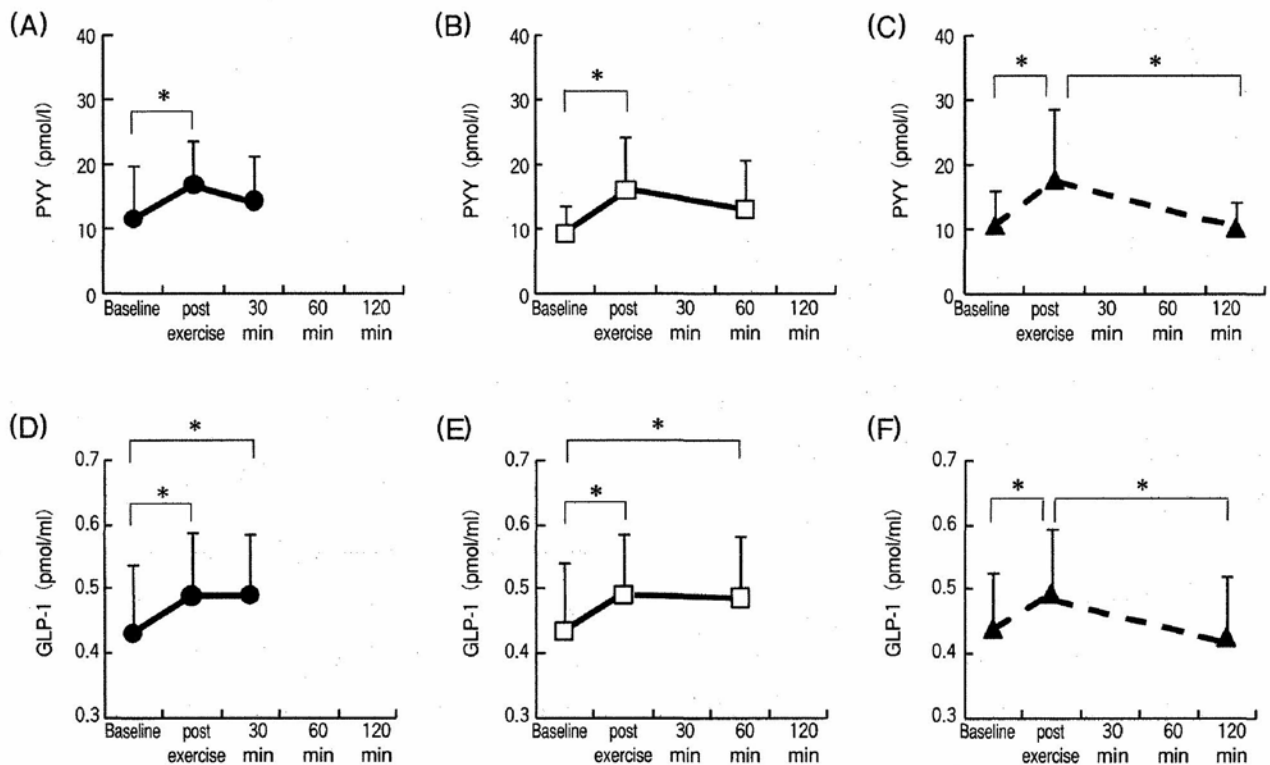


図4 消化管ホルモンの変化
 (A) 30分試行のPYY (B) 60分試行のPYY (C) 120分試行のPYY
 (D) 30分試行のGLP-1 (E) 60分試行のGLP-1 (F) 120分試行のGLP-1 (* $p<0.05$)

30分後および60分後では、空腹時と比べて有意 ($p<0.05$) に高値を示し (図4 D, E), 運動終了120分後で空腹時と有意な差を認めなくなった (図4 F).

3. 考察

本研究では、有酸素運動後の消化管ホルモンの血中動態と食事摂取のタイミングによる食事摂取

量の変化について検討した結果、運動後の食事摂取量は、運動終了30分後および60分後に摂取する時と比べて、運動終了120分後に摂取したときの方が有意に増加した。また、運動刺激によってPYYおよびGLP-1は有意に増加し、GLP-1の増加は運動終了60分後まで持続した。しかし、運動終了30分後のPYYは空腹時と有意な差を認めなかった。

先行研究において、我々は本研究の60分試行と同環境下のもと、運動を行う試行と行わない試行の2試行を実施して、食事摂取量の違いについて明らかにした¹⁵⁾。すなわち、有酸素運動60分後の食事摂取量は、運動をしない試行の食事摂取量に比べて有意に抑制されていた。従って、本研究の60分試行における食事摂取量は、運動を実施しない時よりも抑制されていると推察できる。PYYとGLP-1は主として同じ分泌細胞から分泌され、同じ摂食の抑制作用を有する消化管ホルモンであるが、我々は両ホルモンの血中動態は異なり、GLP-1の増加はPYYよりも長く続くこと^{15, 16)}、また、運動刺激による食事摂取量の変化にはGLP-1の増加量が関与していることを報告した¹⁸⁾。本研究でも、運動刺激によるGLP-1の増加は、運動終了60分後まで持続している。また、GLP-1は運動終了120分後で空腹時と有意な差を認めなくなっており、そのタイミングと並行して食事摂取量が増加した。従って、運動後60分以内は摂食を抑制するGLP-1の増加が持続して、食事摂取量が少量ですむが、運動終了120分後のGLP-1は、空腹時と有意な差がなくなり、運動刺激による食事摂取量が運動終了後60分以内よりも増加することが明らかとなった。運動を介した食事摂取量の減量を期待するなら、GLP-1の増加が持続している運動終了60分以内に食事をするのが望ましいと考えられる。

PYYは、血液や迷走神経を介して、視床下部の弓状核に発現する摂食促進ペプチドである neuropeptide Y (NPY) を低下させること、また、摂食抑制ペプチドである proopiomelanocortin (POMC) を活性化させることで食欲を減退させる機序が明らかとされている¹⁹⁾。これまで、ヒトを対象に一過性の運動を実施することで、PYYが増加することが報告されているが^{14-16, 18, 20)}、いずれも運動が終了すると速やかに減少しており、本研究も同じような動態を示している。注目すべき

ことは、PYYとGLP-1は同じ摂食の抑制作用を有する消化管ホルモンであるにも関わらず、運動後の血中動態は異なり、PYYの血中動態は食事摂取量の変化と一致していないことである。しかし、本研究の結果のみでは、その生理学的な作用機序を明らかにすることはできないため、今後さらに詳細な検討が必要である。

Martins et al.²⁰⁾ の報告、我々の先行研究^{15, 18)} および本研究の結果では、主観的な食欲の変化と食事摂取量は一致していないことから、主観的な食欲が実際の食事摂取量を必ずしも反映するとは限らないことが明らかとなった。本研究では、食欲の調査を“これまでに感じたことのない満腹感”を0cm、“これまでに感じたことのない空腹感”を10cmとして、対象者自身が調査時の感覚をマークした。本来、食欲の調査を実施する際は、Flint et al.²¹⁾ のVASを用いるのが一般的である。すなわち“hunger (空腹感)”, “satiety (満足感)”, “fullness (満腹感)”, “motivation to eat (どのくらい食べることができるのか)”の4項目をそれぞれ別々の10cmの尺度で調査する。King et al.²²⁾ は運動により食欲が低下する現象、すなわち“exercise-induced anorexia”を提唱してきた。しかし、我々の先行研究において、Flint et al.²¹⁾ のVASを用いて食欲の調査をしたが、“exercise-induced anorexia”を観察することができなかった¹⁵⁾。この結果の要因として、VAS中の食欲に関する知覚表現には、“satiety (満足感)”のような日本語に馴染みのない表現が存在することで、被験者の混乱を招いたと考えられる。今後、運動と食欲に関する研究を遂行するにあたって、VASに用いる表現語句の検討を行い、日本人に適応したVASを開発する必要性が示唆された。また、Martins et al.¹⁴⁾ は昼食にビュッフェ形式での食事を採用していたが、対象者自身が摂取量を把握しながら食事をおこなうため、運動の食事に対する先入観が大きく影響してしまう可能性を考察し

ている。本研究ではそのような先入観を排除するため、昼食に即席麺を採用し、対象者自身が摂取量を把握できないように摂取した量だけ補給していく方法で行った。しかし、食欲や食事摂取量の調査には、味覚、嗅覚、視覚等、各人の感覚や摂取する栄養素のバランス等も影響すると考えられるため、今後は異なった昼食の形式や内容においても検討する余地があると考えられる。

4. まとめ

有酸素運動後の消化管ホルモンの血中動態と食事摂取のタイミングによる食事摂取量の変化について検討した。その結果、60分間の有酸素運動後、60分以内は摂食を抑制するGLP-1の増加が持続し、食事摂取量が少量ですむが、運動終了120分後ではGLP-1も、空腹時と有意な差がなくなり、運動刺激による食事摂取量が増加することが示唆された。

謝 辞

本研究を遂行するにあたり、多大な研究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) Huda M.S., Wilding J.P., Pinkney J.H.: Gut peptides and the regulation of appetite., *Obes. Rev.*; 7: 163-182 (2006)
- 2) Näslund E., Hellström P.M.: Appetite signaling: from gut peptides and enteric nerves to brain., *Physiol. Behav.*; 92: 256-262 (2007)
- 3) Wren A.M., Bloom S.R.: Gut hormones and appetite control., *Gastroenterology*; 132: 2116-2130 (2007)
- 4) Batterham R.L., Bloom S.R.: The gut hormone peptide YY regulates appetite., *Ann. N.Y. Acad. Sci.*; 994: 162-168 (2003)
- 5) Batterham R.L., Cohen M.A., Ellis S.M., Le Roux C.W., Withers, D.J., Frost, G.S., Ghatei, M.A.,

- Bloom S.R.: Inhibition of food intake in obese subjects by peptide YY3-36., *N. Engl. J. Med.*; 349: 941-948 (2003)
- 6) Batterham R.L., Cowley M.A., Small C.J., Herzog H., Cohen M.A., Dakin C.L., Wren A.M., Brynes A.E., Low M.J., Ghatei M.A., Cone R.D., Bloom S.R.: Gut hormone PYY (3-36) physiologically inhibits food intake., *Nature*; 418: 650-654 (2002)
- 7) Gardiner J.V., Jayasena C.N., Bloom S.R.: Gut hormones: a weight off your mind., *J. Neuroendocrinol.*; 20: 834-841 (2008)
- 8) Kieffer T.J., Habener J.F.: The glucagon-like peptides., *Endocr. Rev.*; 20: 876-913 (1999)
- 9) Kreymann B., Williams G., Ghatei M.A., Bloom S.R.: Glucagon-like peptide-1 7-36: a physiological incretin in man., *Lancet*; 2: 1300-1304 (1987)
- 10) Boggiano M.M., Chandler P.C., Oswald K.D., Rodgers R.J., Blundell J.E., Ishii Y., Beattie A.H., Holch P., Allison D.B., Schindler M., Arndt K., Rudolf K., Mark M., Schoelch C., Joost H.G., Klaus S., Thöne-Reineke C., Benoit S.C., Seeley R.J., Beck-Sickinger A.G., Koglin N., Raun K., Madsen K., Wulff B.S., Stidsen C.E., Birringer M., Kreuzer O.J., Deng X.Y., Whitcomb D.C., Halem H., Taylor J., Dong J., Datta R., Culler M., Ortmann S., Castañeda T.R., Tschöp M.: PYY3-36 as an anti-obesity drug target. *Obes. Rev.*; 6: 307-322 (2005)
- 11) Halford J.C.: Obesity drugs in clinical development., *Curr. Opin. Investig. Drugs*; 7: 312-318 (2006)
- 12) Grandt D., Schimiczek M., Beglinger C., Layer P., Goebell H., Eysselein V.E., Reeve J.R. Jr.: Two molecular forms of peptide YY (PYY) are abundant in human blood: characterization of a radioimmunoassay recognizing PYY 1-36 and PYY 3-36. *Regul. Pept.*; 51: 151-159 (1994)
- 13) Grandt D., Schimiczek M., Struk K., Shively J., Eysselein V.E., Goebell H., Reeve J.R. Jr.: Characterization of two forms of peptide YY, PYY (1-36) and PYY (3-36), in the rabbit. *Peptides*; 15: 815-820 (1994)
- 14) Martins C., Morgan L.M., Bloom S.R., Robertson M.D.: Effects of exercise on gut peptides, energy intake and appetite., *J. Endocrinol.*; 193: 251-258 (2007)
- 15) Ueda S., Yoshikawa T., Katsura Y., Usui T., Nakao H., Fujimoto S.: Changes in gut hormone levels and negative energy balance during aerobic exercise in

- obese young males., *J. Endocrinol.*; 201: 151-159 (2009)
- 16) 上田真也, 吉川貴仁, 桂良寛, 白井達矢, 外林大輔, 中雄勇人, 藤本繁夫: 肥満者における一過性の中等度運動が消化管ホルモンの分泌と食事摂取量に及ぼす影響, *肥満研究*, 15, 69-74 (2009)
- 17) Segal K.R., Gutin B., Presta E., Wang J., Van Itallie, T.B.: Estimation of human body composition by electrical impedance methods: a comparative study., *J. Appl. Physiol.*; 58: 1565-1571 (1985)
- 18) Ueda S.Y., Yoshikawa T., Katsura Y., Usui T., Fujimoto S.: Comparable effects of moderate intensity exercise on changes in anorectic gut hormone levels and energy intake to high intensity exercise., *J. Endocrinol.*; 203: 357-364 (2009)
- 19) Ueno H., Yamaguchi H., Mizuta M., Nakazato M.: The role of PYY in feeding regulation., *Regul. Pept.*; 145: 12-16 (2008)
- 20) Broom D.R., Batterham R.L., King J.A., Stensel D.J.: Influence of resistance and aerobic exercise on hunger, circulating levels of acylated ghrelin, and peptide YY in healthy males., *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*; 296: R29-R35 (2009)
- 21) Flint A., Raben A., Blundell J.E., Astrup A.: Reproducibility, power and validity of visual analogue scales in assessment of appetite sensations in single test meal studies., *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*; 24: 38-48 (2000)
- 22) King N.A., Burley V.J., Blundell J.E.: Exercise-induced suppression of appetite: effects on food intake and implications for energy balance., *Eur. J. Clin. Nutr.*; 48: 715-724 (1994)