

有酸素運動トレーニングによるインスリン抵抗性の改善と アディポサイトカインの関連

—運動トレーニングで血中アディポネクチンは増加するか？—

福岡大学	田中宏暁
(共同研究者) 同	清永 明
中村学園大学	熊原秀晃
福岡大学	飛奈卓郎
同	吉村英一

Association between Exercise Training and Adipocytokine Release on Insulin Resistance

by

Hiroaki Tanaka, Akira Kiyonaga
Takuro Tobina, Eiichi Yoshimura
Fukuoka University
Hideaki Kumahara
Nakamura Gakuen University

ABSTRACT

Adiponectin is an abundantly secreted adipocytokine that modulates various biological functions. The increase in plasma adiponectin that accompanies exercise training has been shown to play a significant protective role against insulin resistance, dyslipidemia, and atherosclerosis. However, a previous study demonstrated that moderate intensity exercise training increases insulin sensitivity, despite decreases in plasma adiponectin. This study investigates the association between exercise and blood adiponectin concentration in subjects with metabolic syndrome.

A total of 37 subjects were randomly assigned to an exercise or a diet group. The exercise group was instructed to perform exercise training for 300 min/wk at lactate threshold intensity. The diet group was instructed by a dietician to restrict energy intake using the following formula: $\text{Height}^2 \text{ (m)} \times 22 \text{ (BMI)} \times 25 \text{ (kcal/d)}$. Body composition, aerobic capacity, glucose and lipid metabolism were assessed in pre and post intervention for all subjects.

Body mass, fat mass, fat percentage, and visceral fat were reduced in both groups after intervention. Aerobic capacity was increased only in the exercise group. Lean body mass significantly decreased only in the diet group. Exercise training decreased HbA1c (JDS), and plasma glucose as indicated by a 2-h oral glucose tolerance test. HOMA-IR was significantly lower in post intervention compared to baseline in the diet group. However, blood adiponectin concentration was unchanged in both groups. Furthermore, high molecular adiponectin concentration was reduced in the exercise group.

This study suggests that exercise training improves glucose metabolism without an associated increase in plasma adiponectin.

要 旨

本研究の目的は運動による糖代謝能の改善に血中アディポネクチン濃度が関与するかを、メタボリックシンドロームと、その危険因子を有する者で調査することを目的とした。

対象者は運動群 12 名と食事群 15 名に無作為に割り当てられ、3 ヶ月間の介入に参加した。運動群は乳酸閾値強度の運動を週当たり 300 分実施するよう指導された。食事群は理想体重 (BMI 22 の体重) $\times 25$ (kcal) を 1 日の摂取エネルギー量とした減量プログラムを実施した。

介入前後の比較の結果、運動群は血中アディポネクチン濃度に差を認めず、また高分子アディポネクチンが有意に低下したのにもかかわらず、HbA1c (JDS) と経口糖負荷試験の血糖 2 時間値が低下した。また食事群でも両サイトカインに有意な変化を認めなかったが HOMA-IR は低下した。

本研究は身体運動や食事制限による糖代謝の初期の改善効果に血中アディポネクチン濃度が強く影響する因子でない可能性を示した。

緒 言

メタボリックシンドロームは内臓脂肪の過剰蓄積を主因とした、アディポサイトカインの分泌異常による代謝不良状態と考えることができる。数あるアディポサイトカインの中でも特に血液中で高濃度に存在するアディポネクチンがインスリン抵抗性の発生と密接に関係するとの報告が散見されている。この理論に基づけば、運動トレーニングや食事制限によって内臓脂肪を減少させることで血中のアディポネクチン濃度が増加してインスリン抵抗性が改善すると考えられる。しかし若年者を対象とした我々の研究では、運動トレーニングによって血中アディポネクチン濃度が低下したにもかかわらず、インスリン感受性が向上する結果を得ている。さらに特

筆すべきは、運動トレーニングの中止によって血中アディポネクチン濃度が増加すると同時に、インスリン感受性が低下するという点である¹⁾。この現象は上述の理論と相反する結果である。

上記の研究対象者は若年者であること、またメタボリックシンドロームのリスクを保有している者ではない。そのため実際の運動療法が必要な生活習慣病の患者やメタボリックシンドロームの対象者では異なる結果が得られるかもしれない。そこで本研究では中年から高齢の生活習慣病患者とメタボリックシンドロームの判定基準を1つでも満たすものを対象に、運動トレーニングが血中のアディポネクチンに非依存的にインスリン抵抗性を改善するかを検証する。さらに食事制限による減量と血中アディポネクチンの変化を合わせて調査し、比較することで、それぞれの特徴を見出すことを目的とする。

1. 実験方法

1.1 対象者

対象者は、新聞広告による応募者の中から40歳以上かつメタボリックシンドロームの診断基準値である腹囲周囲径が男性85cm以上、女性90cm以上もしくは内臓脂肪型肥満の基準値である内臓脂肪面積100cm²以上を採用した²⁾。対象者はすべての測定終了後、無作為に運動群、食事制限群に振り分けられた。本研究方法は、福岡大学研究倫理委員会の承諾を受け、対象者から署名入りの同意書を得た。

1.2 運動介入

運動群は、食習慣を維持するように促し、乳酸閾値(LT)強度による有酸素運動を主体とした監視型トレーニング(週3回を推奨)と自宅での自主トレーニング(120分以上を推奨)を行った。監視型トレーニングは、自転車エルゴメーター、ベンチステップ運動、歩行・走行を組み

合わせ計60分/回行った。LT強度での運動の目標時間は300分/週以上とし、監視型で不足する分は自宅にて運動を行った。

また負荷修正のためステップテストを介入前、介入開始6週間後に実施した。高さ15cmのステップ台(エアロビックステップ、コンビウエルネス社)を用いて踏み台昇降運動による間歇式多段階運動負荷試験を行った。LT強度の判定は、Ayabe et al³⁾の方法より運動中の血中乳酸値にて算出し、ステップテスト中に得られた乳酸値により、安静時から0.1mmol/l増加した乳酸値に相当する運動負荷強度を評価した。ステップテストで評価されたLTに相当する心拍数をターゲットとし運動負荷をコントロールした。

1.3 食事制限

食事群は日常の身体活動量を維持するように促し、食事指導を1回/週実施した。食事群の目標摂取エネルギーは、標準体重(身長(m)×身長(m)×22)×25kcal/日とした。

週に1度の食事指導で処方されたエネルギーから食事バランスガイド⁴⁾と食事摂取頻度調査の結果を食事指導のツールとして用いて食事指導を行った。目標摂取エネルギーバランスはタンパク質:脂質:炭水化物=15:25:60とした。食事記録表による食事調査の結果の算出にはエクセル栄養君 Ver4.0(建帛社、東京)を用い、週に1度の簡易食事調査もエクセル栄養君の食物摂取頻度調査 FFQg Ver 2.0を用いて行った。

1.4 形態測定

すべての身体組成は下着の状態での測定を実施した。身長は身長計を用いて0.1cm単位で評価した。体重は電磁式電子台秤(新光電子社、東京)を用いて0.01kg単位で測定した。対象者の身体組成は水中体重法で測定した。身体密度は、水中体重測定時の残気量をO₂ re-breathing法で

測定し、残気量補正して求めた⁵⁾。体脂肪率は、Brozek et al. の式で算出した⁵⁾。すべての身体計測と体組成の測定は12時間以上の絶食で実施した。

1.5 CT検査

内臓脂肪面積の評価のためにCTスキャン(Multi-CT Aquilion TSX-101A Scanner, 東芝メディカルシステム, 東京)による測定を実施した。L4-L5を中心とした2mm厚の画像データを上下6枚加算し10mmのボリュームデータを作成し、腹部脂肪算出専用ソフトを用いて評価した。すべての対象者はCT測定の3時間前から絶食、水のみ摂取で検査を実施した。

1.6 血液検査

血液サンプルは12時間以上の絶食下で肘静脈から採取し、血糖値、HbA1c、インスリン、中性脂肪、HDLコレステロール、アディポネクチン、高分子アディポネクチンの分析を行った。空腹時血糖とインスリンからHOMA-IRを算出した。また介入前後に経口糖負荷試験を行い、血糖2時間値を測定した。

運動の慢性的な効果を見るために介入12週間の最後のトレーニング48時間後に採血を行った。

すべての血液サンプルの分析は株式会社SRL(東京, 日本)によって実施された。

1.7 有酸素性作業能力

有酸素性作業能は自転車エルゴメーター(REHcor, Lode, フローニンゲン, オランダ)を用いて漸増運動負荷試験にて評価した。最初の4分間をウォーミングアップとして、仕事率を10wattsにセットして60rpmでペダリングさせ、その後ランプ式に漸増させた。負荷の漸増幅は性別と年齢、または医師の判断によって次の4つのうちから選択された ①男性65歳未満; 15

watts/min ②男性65歳以上; 10watts/min ③女性65歳未満; 10watts/min ④女性65歳以上; 8watts/min。負荷試験は対象者が漕げなくなる最大まで続け、最大努力での酸素摂取量を算出した。最大酸素摂取量の基準を満たすことができなかった対象者が含まれるため、標記はPeak VO₂とした。

運動中の呼気ガスはミキシングチャンバー法を用いて測定し、O₂とCO₂の割合は質量分析計にて評価された(ARCO-1000, アルコシステム, 千葉)。血中の乳酸濃度を測定するために30秒毎に耳朶から採血を行った。血液サンプルは20μlの採血管に入れて乳酸分析器(Biosen 5040, EKF Diagnostik, バーレベン, ドイツ)で評価された。乳酸閾値(LT)の決定は、watts-乳酸濃度をlog-logスケールにし、最小二乗法を用いて決定した。

1.8 統計処理

本研究の結果は、平均値±標準偏差で示した。介入前後の群内比較は対応のあるt検定を用いた。各群の変化量に対処のないt検定を用いて比較した。すべての結果は、危険率5%未満を有意差ありとした。

2. 結果

本研究の対象者は運動群12名(男性6名, 女性6名)と、食事群15名(男性9名, 女性6名)であり群間で男女比に差は認められなかった(P=0.84, カイ二乗検定)。平均年齢は運動群57±10歳, 食事群55±10歳であった。運動群の運動実施時間は559±342分/週であった。

2.1 身体組成の変化

介入群ごとの身体組成の変化を表1に示した。両群ともに体重, BMI, 腹囲, 体脂肪率, 体脂肪量, 内臓脂肪面積は減少した(P<0.05)。また食事群

表 1 運動と食事の介入による身体組成の変化

	運動群			食事群		
	介入前	介入後	変化量	介入前	介入後	変化量
体重 (kg)	77.3±12.7	74.1±12.9 *	-3.2±2.1 †	77.3±14.5	70.3±12.1 *	-7.1±4.0
BMI	29.7±3.2	28.5±3.1 *	-1.2±0.9 †	29±3.8	26.3±3.2 *	-2.6±1.5
腹囲 (cm)	100±7	97±7 *	-4±4	101±9	94±9 *	-7±4
体脂肪率 (%)	33.7±7.8	31.1±7.8 *	-2.6±1.9	34.2±6.5	30.4±6.2 *	-3.8±2.8
体脂肪量 (kg)	25.9±7.0	22.8±6.4 *	-3.0±1.9	26.7±8.1	21.5±6.1 *	-5.2±3.7
除脂肪体重 (kg)	51.5±11.4	51.3±11.9	-0.2±1.4	51.0±10.5	49.0±9.5 *	-2.0±3.0
内臓脂肪面積 (cm ²)	218±99	193±83 *	-26±23 †	188±48	141±57 *	-46±28

* P<0.05 (介入前との比較), † P<0.05 (運動群と食事群の比較) (平均 ± 標準偏差)

表 2 運動と食事の介入による有酸素性作業能力の変化

	運動群			食事群		
	介入前	介入後	変化量	介入前	介入後	変化量
Peak VO ₂ (ml/min)	1935±693	2034±727	99±209	1748±502	1689±486	-60±193
Peak VO ₂ (ml/min/kg)	24.3±6.5	26.5±6.8	2.2±2.9	22.6±5.3	24.1±6.2 *	1.5±2.8
VO ₂ at LT (ml/min)	922±308	1057±325	135±96 †	888±267	806±193	-82±153
LT (METs)	5.2±0.9	6.9±1.2 *	1.7±1.0 †	5.5±1.2	6.3±1.3 *	0.8±0.8

* P<0.05 (介入前との比較), † P<0.05 (運動群と食事群の比較) (平均 ± 標準偏差)

表 3 運動と食事に介入による糖・脂質代謝関連の血液物質の変化

	運動群			食事群		
	介入前	介入後	変化量	介入前	介入後	変化量
空腹時血糖値 (mg/dl)	110±14	106±13 *	-4±5	111±16	101±9 *	-10±16
HbA1c (%)	5.1±0.2	5.0±0.2 *	-0.1±0.1	5.2±0.5	5.1±0.3	-0.2±0.4
インスリン (μIU/ml)	11.9±4.3	9.9±5.0	-2.0±4.4	10.3±5.1	7.4±2.7 *	-2.9±4.3
HOMA-IR	3.3±1.4	2.6±1.4	-0.7±1.3	2.9±1.9	1.9±0.8 *	-1.1±1.7
血糖 OGTT2 時間値 (mg/dl)	182±56	158±64 *	-23±33	156±48	137±42	-19±43
TG (mg/dl)	121±72	134±104	13±59	137±56	107±47	-30±64
HDL-c (mg/dl)	51.4±10.6	54.7±11	3.3±6.7	48.1±11.7	48±10.7	-0.1±6.2
アディポネクチン (μg/ml)	8.5±4.0	7.4±3.2	-1.1±2.2	8.2±3.2	8.1±3.4	-0.2±1.8
高分子アディポネクチン (μg/ml)	4.2±2.7	3.4±2.3 *	-0.8±0.9 †	4.3±2.7	4.4±2.7	0.1±1.2

* P<0.05 (介入前との比較), † P<0.05 (運動群と食事群の比較) (平均 ± 標準偏差)

でのみ除脂肪体重が有意に減少した (P<0.05). 各群の変化量の比較の結果, 体重, BMI と内臓脂肪面積の減少量は運動群が少なかった.

2.2 有酸素性作業能力の変化

体重当たりの Peak VO₂ と乳酸閾値強度 (LT) は両群ともに増加したが, 絶対値での比較では運動群のみ LT 時の酸素摂取量が増加した. また LT 時の酸素摂取量と運動強度の増加は食事群に比べて運動群が有意に大きかった.

2.3 糖代謝の変化

運動群と食事群ともに空腹時血糖値は介入後

に有意に減少した. 血中インスリンと HOMA-IR は食事群でのみ減少したが, その変化量に運動群との差は認めなかった. 運動群でのみ, HbA1c (JDS), 血糖 OGTT2 時間値と高分子アディポネクチンに有意な減少を認めた. さらに高分子アディポネクチンの変化量に, 運動群と食事群の間で有意な差を認めた.

3. 考 察

メタボリックシンドロームは, 内臓脂肪の過剰蓄積に起因したアディポサイトカインの分泌異常による代謝不良の状態と考えられる. 本研究では, 運動トレーニングや食事制限によって

体脂肪量、体脂肪率と内臓脂肪面積が減少して、HOMA-IR や OGTT の血糖 2 時間値などの糖代謝の指標が改善したにもかかわらず、血中アディポネクチンは増加を認めなかった。殊更、高分子アディポネクチンは運動群の介入後で減少し、その変化量に運動群と食事群で差を認めた。これは運動群の高分子アディポネクチンが介入後に有意に減少したためであるが、それでも運動群の糖代謝能が向上したことは、標的組織での高分子アディポネクチンの作用が強くなった、あるいは他の経路の働きが向上したために高分子アディポネクチンが不必要になったと考えられる。身体で最も大きな糖質の貯蔵庫は骨格筋であり、骨格筋にはアディポネクチンの受容体が存在する。本研究ではアディポネクチンの作用の変化（受容体以降のシグナリング）については検証を行っていないため、より詳細な情報を得るために今後の研究が必要である。

食事群では除脂肪体重が有意に減少した。骨格筋量の減少はインスリン抵抗性の増加の危険因子となる⁶⁾。本研究の食事群は除脂肪体重が減少したがインスリン抵抗性は改善した。これは骨格筋量の減少による負の影響よりも、全身の糖代謝能の向上が大きいためと考えられる。長期間に亘る除脂肪体重の減少、糖代謝能向上の上限に対する影響を検討する必要があるが、過度な筋量の減少を予防しながらの食事制限・摂取法の必要性を示唆させる結果である。

本研究では体重、BMI と内臓脂肪面積の変化量に群間で差を認めた。体脂肪量と除脂肪体重の減少量は群間で差を認めるほどではないが、その差を合わせると 4kg になり、運動群と食事群の体重の変化量の差と、ほぼ等しい数値となる。このような相乗効果によって体重と BMI の変化量に差が生じたと考えられる。

また体脂肪の減少量の差は介入方法の違いによるものであろう。食事群の平均摂取エネルギー

量は 1462kcal/日であり、日常の食事が 2000kcal/日とすれば 540kcal/日のエネルギー制限となる。一方で運動群のエクササイズと体重から算出した平均エネルギー消費量は 376kcal/日であった。およそ 170kcal/日が運動群と食事群の差となり、12 週間（84 日）を積算するとおよそ 14000kcal、つまり身体の脂肪 2kg に相当する。これが運動群と食事群の脂肪量の変化量に差が認められた原因であると考えられる。

食事群においても体重あたりの Peak VO₂ と LT が有意に増加しているが、体重で標準化していない Peak VO₂ と LT 時の VO₂ には差を認めていないことから、この変化は体重減少に依存したものと考えられる。有酸素性作業能力の向上は運動群特有の変化である。

骨格筋のエネルギー代謝の向上は有酸素性作業能力の向上に直結し、また糖代謝能の向上にも強く影響する可能性が示されている⁷⁾。運動群は骨格筋のエネルギー代謝の向上がアディポネクチン非依存的に糖代謝を向上させた 1 つの要因であると考えられる。

内臓脂肪の過剰蓄積だけではなく、肝臓や骨格筋への脂肪の過剰蓄積がインスリン抵抗性を惹起することが知られている^{8,9)}。運動や食事制限によるエネルギー出納バランスを負にすることで異所性脂肪を減少させることも、アディポネクチン非依存的にインスリン抵抗性を改善する 1 つの要因と考えられる。

4. まとめ

本研究は運動による糖代謝能の向上が血中アディポネクチン濃度に非依存的に起こることを、メタボリックシンドロームまたはそのリスク保有者でも確認した。

謝 辞

本研究を実施するにあたり参加していただき

た対象者の皆様，研究遂行に多大なるご支援を賜りました東京都長寿医療センター研究所の綾部誠也先生，福岡大学スポーツ科学部の桧垣靖樹先生，松田拓朗先生に深くお礼申し上げます。また本研究の遂行にご助成賜りました公益財団法人石本記念デサントスポーツ科学振興財団に心よりお礼申し上げます。

文 献

- 1) Yatagai, T., Nishida, Y., Nagasaka, S., Nakamura, T., Tokuyama, K., Shindo, M., Tanaka, H., Ishibashi, S.: Relationship between exercise training-induced increase in insulin sensitivity and adiponectinemia in healthy men. *Endocr J.*, **50**:233-8(2003)
- 2) メタボリックシンドローム診断基準検討委員会：メタボリックシンドロームの定義と診断基準．日本内科学会誌，**94**:794-809(2005)
- 3) Ayabe, M., Yahiro, T., Mori, Y., Takayama, K., Tobina, T., Higuchi, H., Ishii, K., Sakuma, I., Yoshitake, Y., Miyazaki, H., Kiyonaga, A., Shindo, M., Tanaka, H.: Simple assessment of lactate threshold by means of the bench stepping in older population. *Int. J. Sport Health Sci.*, **1**:207-215(2003)
- 4) 武見ゆかり，吉池信男(編集)：「食事バランスガイド」を活用した栄養教育・食育実践マニュアル．第一出版(2007)
- 5) Goldman, R.: A method for underwater weighing and the determination of body density. In: Techniques for Measuring Body Composition. Brozek J, Hershel A, Eds. In: ER B (ed). Washington, DC, National Research Council, 78-89(1961)
- 6) Srikanthan, P., Karlamangla, A.S.: Relative muscle mass is inversely associated with insulin resistance and prediabetes. Findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **96**:2898-903(2011)
- 7) Ritov, V.B., Menshikova, E.V., He, J., Ferrell, R.E., Goodpaster, B.H., Kelley, D.E.: Deficiency of subsarcolemmal mitochondria in obesity and type 2 diabetes. *Diabetes.*, **54**:8-14(2005)
- 8) Yoshimura, E., Kumahara, H., Tobina, T., Matono, S., Kiyonaga, A., Kimura, M., Tsukikawa, H., Kono, S., Etou, T., Irie, S., Anzai, K., Tanaka, H.: Relationships between fat deposition in the liver and skeletal muscle and insulin sensitivity in Japanese individuals: A pilot study. *Diabetes. Metab. Syndr. Obes.*, **4**:35-43(2011)
- 9) Yoshimura, E., Kumahara, H., Tobina, T., Ayabe, M., Matono, S., Anzai, K., Higaki, Y., Kiyonaga, A., Tanaka, H.: Relationships between body fat accumulation, aerobic capacity and insulin resistance in Japanese participants. *Obes. Res. Clin. Pract.*, **5**:e143-e150(2011)