

## 運動により骨格筋から分泌される Irisin が 内臓脂肪減少に関与するのか？

立命館大学	家光素行
(共同研究者) 同	佐藤幸治
同	栗原俊之
同	藤田 聡
同	浜岡隆文

### Association between Exercise Training-induced Irisin Secretion and Reduction of Visceral Fat

by

Motoyuki Iemitsu, Koji Sato, Toshiyuki Kurihara,  
Satoshi Fujita, Takafumi Hamaoka  
*Ritsumeikan University*

#### ABSTRACT

One of the myokine, irisin is secreted from muscles. Irisin induces increasing thermogenesis via upregulation of uncoupling protein-1 mRNA expression in white adipose tissue. However, it is unclear that the effect of exercise training on circulating irisin levels is associated with alteration of body fat in healthy young and older adults.

**PURPOSE:** This study aimed to clarify the association between aerobic exercise training effects of circulating irisin levels and body fat in young and older adults.

**METHODS:** Twenty-five healthy young subjects (age  $22 \pm 4$  years, male:  $n = 16$ ; female:  $n = 9$ ) and 30 healthy old subjects (age  $67 \pm 7$  years, male:  $n = 12$ ; female:  $n = 18$ ) were participated in the present study. Each subject was randomly divided into two groups: the training group (young:  $n = 15$ , old:  $n = 14$ ) and the control group. Subjects

in the training group completed 8-week of aerobic exercise training (60–70% peak oxygen uptake [ $\dot{V}O_{2peak}$ ] for 45 min, 3 days/week). Before and after the intervention, we evaluated plasma irisin concentrations,  $\dot{V}O_{2peak}$  as an index of cardiorespiratory fitness, and cross-sectional area of abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue using by magnetic resonance imaging (MRI).

**RESULTS:** In the training groups of young and older adults,  $\dot{V}O_{2peak}$  was significantly increased after the intervention ( $P < 0.05$ ), and serum irisin level was significantly increased in the older training group after the intervention ( $P < 0.01$ ), but not change in the young training group. Additionally, there was a correlation between the training effects of serum irisin levels and abdominal visceral area ( $r = -0.54$ ,  $P < 0.05$ ) in the older. However, there were no significant associations between the training effects of serum irisin levels and abdominal subcutaneous area in the older.

**CONCLUSION:** These results suggest that the increased in serum irisin levels may be associated with exercise training-induced alternation of abdominal visceral area in older adults.

## 要 旨

irisin は骨格筋から分泌される myokine であり、白色脂肪細胞を褐色脂肪細胞化する作用が報告されている。しかしながら、ヒトの運動トレーニングに対する血中 irisin 濃度の応答と体脂肪減少量との関連性は明らかでない。【目的】本研究は、高齢者および若年者の有酸素性トレーニングに対する血中 irisin 濃度の応答と腹部内臓・腹部皮下脂肪変化量の関連性を検討することを目的とした。【方法】健常な若年者 25 名 ( $22 \pm 4$  歳) および高齢者 30 名 ( $67 \pm 7$  歳) をそれぞれトレーニング群 (若年者 15 名, 高齢者 14 名) と安静コントロール群に分け、運動介入群は 8 週間の有酸素性トレーニング (60-70%  $\dot{V}O_{2peak}$  強度の自転車運動を 45 分間, 週 3 回) を実施した。介入前後に安静時の血中 irisin 濃度と MRI 法による腹部内臓・腹部皮下脂肪面積の測定を行った。【結果】若年者のトレーニング群は、運動介入前後で血中 irisin 濃度が変化しなかった。一方、高齢者のト

レーニング群は、運動介入後に血中 irisin 濃度が増加し ( $P < 0.01$ )、血中 irisin 濃度の変化量と腹部内臓脂肪面積の減少量に有意な負の相関関係が認められた ( $r = -0.54$ ,  $P < 0.05$ )。しかしながら、腹部皮下脂肪面積の変化量と血中 irisin 濃度の変化量と間には若年者および高齢者ともに有意な相関関係は認められなかった。【結論】高齢者の有酸素性トレーニングは、血中 irisin 濃度を増加させ、この irisin 濃度の増加は有酸素性トレーニングによる腹部内臓脂肪量の減少に関与している可能性が示唆された。

## 緒 言

近年、国内外では心疾患、脳血管疾患、高血圧、糖尿病、脂質代謝異常などの生活習慣病の罹患率が増加しており、その背景には腹部内臓脂肪の蓄積を基盤としたメタボリックシンドロームの増大が関与している。一方、習慣的な運動は体内の脂肪蓄積の予防・改善につながるということが知られている<sup>1-3)</sup>。

従来、脂肪組織は摂取した余剰エネルギーを中性脂肪として脂肪滴を貯蔵する臓器であると考えられてきた。しかしながら、近年、白色脂肪細胞は、様々な生理活性物質としてアディポサイトカインを分泌することにより生体に作用し、生活習慣病リスクの増大に関与することが明らかになった<sup>4-7)</sup>。また、白色脂肪細胞と機能が異なる褐色脂肪細胞は、ミトコンドリアが多く存在することや peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) - $\gamma$  co-activator-1 $\alpha$  (PGC-1 $\alpha$ ) を介した uncoupling protein-1 (UCP-1) の高発現が認められており、ミトコンドリア内膜において UCP-1 を介したプロトン移動が生じることにより、多くの熱産生が生じるという特徴が報告されている<sup>8-11)</sup>。さらに、白色脂肪組織内には UCP-1 の発現が認められる脂肪細胞が散在しており、寒冷刺激やカテコラミン刺激などによって褐色化 (Browning) することが報告されている<sup>12,13)</sup>。

最近、PGC-1 $\alpha$  刺激によって筋細胞膜に局在する fibronectin type III domain containing 5 (FNDC5) と呼ばれるタンパクの発現が増加すること、また、FNDC5 の一部が irisin という myokine として分泌されることが報告された<sup>14)</sup>。骨格筋から分泌された irisin は、白色脂肪組織に作用することで PPAR- $\alpha$  を介して UCP-1 遺伝子発現を増加させ、白色脂肪前駆細胞を褐色脂肪細胞化させる作用があることが示されている<sup>15-16)</sup>。また、血中 irisin 濃度と 24 時間のエネルギー消費量との間には正の相関関係が認められている<sup>17)</sup>。さらに、運動刺激によって骨格筋の FNDC5 遺伝子発現が増大することや irisin 分泌が増加することが報告されている<sup>14,18)</sup>。これらの結果から、運動によって骨格筋からの分泌が増加する irisin は、白色脂肪前駆細胞を褐色脂肪細胞化させ、熱産生を増加させることで体脂肪を減少させている可能性が考えられる。しかしながら、Body Mass index (BMI) と血中 irisin 濃度<sup>19)</sup> あるいは骨格筋の FNDC5

遺伝子発現<sup>18,20)</sup> との間には正の相関関係があるという結果が報告されている。BMI には脂肪重量以外にも骨格筋など他の臓器重量が混在している値であることからこのような矛盾が生じている可能性が考えられる。

運動による irisin の応答変化において、高齢者が持久系トレーニングを実施した結果、血中 irisin 濃度および骨格筋の FNDC5 発現は増加することが報告されている<sup>14)</sup>。また、持久系トレーニングを習慣的に実施している高齢者は、非鍛錬者と比較して高い骨格筋の FNDC5 発現を有するが、若年者ではその差が認められなかったという結果が示されている<sup>18)</sup>。このように、運動トレーニングによる irisin の応答変化には年齢によって異なる可能性が考えられる。

そこで本研究は、若年者および高齢者を対象として、運動トレーニングによる血中 irisin 濃度の変化と体脂肪量の減少との関連性を縦断的に検討することを目的とした。本研究は、有酸素性トレーニング介入前後における血中 irisin 濃度の変化と腹部内臓脂肪・腹部皮下脂肪および全身脂肪重量の変化を測定し、これらの関連性について検討した。

## 1. 研究方法

### 1.1 被験者

健康な若年者 25 名 (22 $\pm$ 4 歳, 男性 16 名, 女性 9 名) および高齢者 30 名 (67 $\pm$ 7 歳, 男性 12 名, 女性 18 名) を対象とし、若年者および高齢者をそれぞれ 2 群にランダムに分割した: 若年者の運動トレーニング群 15 名 (22 $\pm$ 5 歳, 男性 11 名, 女性 4 名), 若年者のコントロール群 10 名 (21 $\pm$ 1 歳, 男性 5 名, 女性 5 名), 高齢者の運動トレーニング群 14 名 (65 $\pm$ 8 歳, 男性 6 名, 女性 8 名), 高齢者のコントロール群 16 名 (68 $\pm$ 6 歳, 男性 6 名, 女性 10 名)。すべての被験者は慢性疾患がなく、被験者の中には運動習慣のない被験者および活動的な被験者が含まれているが、スポーツ競技

者は含まれていなかった。本研究は、立命館大学の倫理審査委員会の承諾を受け、ヘルシンキ宣言の精神に則り行われた。被験者には、研究の目的および測定方法の説明をした後に実験参加の承諾を文書にて同意を得て、測定を実施した。

## 1.2 実験手順

被験者は、有酸素性トレーニング介入に先立ち、12時間以上の絶食後、早朝より測定を開始した。身長、体重を測定の後、座位安静状態にて採血を実施した。その後、体脂肪率および全身脂肪重量、腹部内臓脂肪面積、腹部皮下脂肪面積の測定を行い、最後に、最高酸素摂取量 ( $\dot{V}O_{2peak}$ ) の測定を実施した。若年者および高齢者のトレーニング群は、8週間のトレーニングが終了した48時間後にトレーニング前と同様の項目の測定を実施した。また、若年者および高齢者のコントロール群も同様の測定を実施した。コントロール群の被験者には、実験以前と同様の生活を送るように指示し、8週間後、トレーニング前と同様の項目の測定を実施した。

## 1.3 体組成の測定

体脂肪率および全身脂肪重量は、二重エネルギー X 線吸収測定法 (DXA 法: Lunnar iDXA; GEヘルスケアジャパン社製) により測定した。さらに、腹部内臓脂肪面積および腹部皮下脂肪面積は、磁気共鳴画像法 (Magnetic Resonance Imaging: MRI: Signa HDxt, 1.5T; GEヘルスケアジャパン社製) を用いて、腹部の横断画像をスライス幅 1cm, ギャップなしで連続的に撮影した。被験者の姿勢は仰臥位安静とし、撮像は、呼吸同期して TE/TR = 7ms/Respiration でマトリックス 384x384, FOV 420x420mm, 繰り返し 2 回で 8ch ボディアレイコイルを用いて行った。画像解析は、第3腰椎と第4腰椎の間の横断画像を分析対象とし、画像分析ソフト SliceOmatic Ver.4.3 (Image

labo 社) を用いて、腹部の皮下脂肪、内臓脂肪、それ以外の組織に色分けしてそれぞれの面積を求めた。

## 1.4 $\dot{V}O_{2peak}$ の測定

$\dot{V}O_{2peak}$  の測定は、自転車エルゴメーター (828E: Monark 社製) を用いた多段階漸増負荷法で行った。自転車エルゴメーターのペダルの回転数を 60 回転/分に設定し、目標心拍数を 110-120 拍/分として5分間のウォーミングアップを行わせ、その後、男性被験者は 90W (60-120W) から、女性被験者は 60W (30-90W) から運動を開始し、疲労困憊に至るまで1分毎に 15W ずつ負荷を増加した。運動中、各負荷ステージの心拍数と主観的運動強度 (RPE: rating of perceived exertion) をモニターした。運動中の呼気ガスは breath-by-breath 法により測定し、酸素と二酸化炭素の濃度分析およびガス量は 30 秒ごとの平均値を算出した (AE-310SRD: ミナト医科学社製)。  $\dot{V}O_{2peak}$  の評価基準は、1)  $\dot{V}O_2$  のレベリングオフが確認されること、2) 年齢から推定される最高心拍数 (220-年齢  $\pm$  5 拍/分) にほぼ到達していること、3) 換気交換比が 1.1 以上であること、4) RPE が 18 以上であることとし、この4つの指標のうち3つ以上を満たすことを条件とした。

## 1.5 血中 irisin 濃度の測定

座位安静状態にて肘正中静脈から採血した血液は、4°C で 3,000 回転、10 分間の遠心によって上清を分離し、血中 irisin 濃度を測定するまで -80°C で冷凍保存した。血清中の irisin 濃度は、酵素免疫測定法 (enzyme-linked immunosorbent assay: ELISA) 法を用いて、Phoenix Pharmaceuticals 社のプロトコルに従って測定した。吸光度値は、マイクロプレートリーダー (xMark microplate spectrophotometer; Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA, U.S.A) を用いて 450nm の波長で測定し、標

表 1 Subject characteristics in young control and training groups

	Young control (n=10)		Young training (n=15)	
	Pre	Post	Pre	Post
Sex (male/female)	5/5	-	11/4	-
Age (years)	21 ± 1	-	22 ± 5	-
Height (cm)	168 ± 12	-	170 ± 11	-
Body weight (kg)	62 ± 11	62 ± 11	64 ± 11	63 ± 11
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22 ± 2	22 ± 2	22 ± 2	22 ± 2
% fat (%)	21 ± 8	22 ± 8	19 ± 7	18 ± 6
Fat mass (kg)	12 ± 4	13 ± 4	11 ± 4	10 ± 4
Visceral adipose tissue (cm <sup>2</sup> )	30 ± 7	27 ± 4	31 ± 9	28 ± 9
Subcutaneous adipose tissue (cm <sup>2</sup> )	73 ± 29	79 ± 30	89 ± 36	80 ± 32
$\dot{V}O_{2peak}$ (ml/kg/min)	40 ± 6	40 ± 8	43 ± 8	48 ± 8

BMI: body mass index,  $\dot{V}O_{2peak}$ : peak oxygen uptake. Data are expressed as the mean ± SD

準曲線から各被験者の irisin 濃度を算出した。各被験者の血清 irisin 濃度はデュプリケートで測定し、その2つの値の平均値を用いた。

### 1.6 有酸素性トレーニング介入

有酸素性トレーニングには、自転車エルゴメーター (828E: Monark 社製) を使用した。自転車エルゴメーターのペダルの回転数を 60 回転/分に設定し、60–70%  $\dot{V}O_{2peak}$  の運動負荷を 1 日 45 分、週 3 回、8 週間実施した。実験開始 1 週目は、50%  $\dot{V}O_{2peak}$  の運動強度で 45 分間の運動を行った。ウォームアップとクーリングダウンは、40%  $\dot{V}O_{2peak}$  の運動強度でそれぞれ 5 分間行った。有酸素性運動トレーニングはすべて監視下で実施した。

### 1.7 統計解析

本研究結果は、すべて平均値 ± 標準偏差で表した。若年者および高齢者のトレーニング前後の両群間の各測定項目の比較は、繰り返しのある二元配置分散分析法により検定し、交互作用が認められた項目には、Fisher の PLSD 法を用いて post-hoc テストを実施した。また、若年者および高齢者のトレーニング期間前後の各変数の変化量における両群間の比較は、年齢と性別を共変量とした共分散分析法にて解析した。さらに、若年者および高齢者のトレーニング期間前後の血中

irisin 濃度の変化量と腹部内臓脂肪面積および腹部皮下脂肪面積、体重、全身脂肪量の変化量との関係をピアソンの相関係数によって検討するとともに、単回帰により回帰直線を求めた。危険率(P)は 5% 未満を有意水準とした。

## 2. 研究結果

### 2.1 若年者におけるトレーニング前後の比較

介入前の若年者のトレーニング群およびコントロール群の間において、年齢、身長、体重、BMI、体脂肪率、全身脂肪量、腹部内臓脂肪面積、腹部皮下脂肪面積、 $\dot{V}O_{2peak}$  には有意な差が認められなかった (表 1)。また、若年者のトレーニング期間前後における両群間の体重、BMI、体脂肪率、全身脂肪量、腹部内臓脂肪面積、腹部皮下脂肪面積、 $\dot{V}O_{2peak}$  には有意な差が認められなかった (表 1)。しかしながら、若年者のトレーニング期間前後の体重、体脂肪率、全身脂肪量の変化量においては、コントロール群と比較してトレーニング群で有意に低値を示した (体重:  $0.4 \pm 0.9$  vs  $-0.8 \pm 1.3$ ,  $P < 0.05$ , 体脂肪率:  $1.2 \pm 1.4$  vs  $-1.0 \pm 1.5$ ,  $P < 0.01$ , 全身脂肪量:  $0.8 \pm 0.9$  vs  $-0.8 \pm 1.1$ ,  $P < 0.01$ )。若年者のトレーニング期間前後の  $\dot{V}O_{2peak}$  変化量においては、コントロール群と比較してトレーニング群で有意に高値を示した ( $0.5 \pm 3.4$  vs  $4.2 \pm 2.3$ ,  $P < 0.01$ )。その他の測定項目に関しては、トレーニング期間前後の変化量

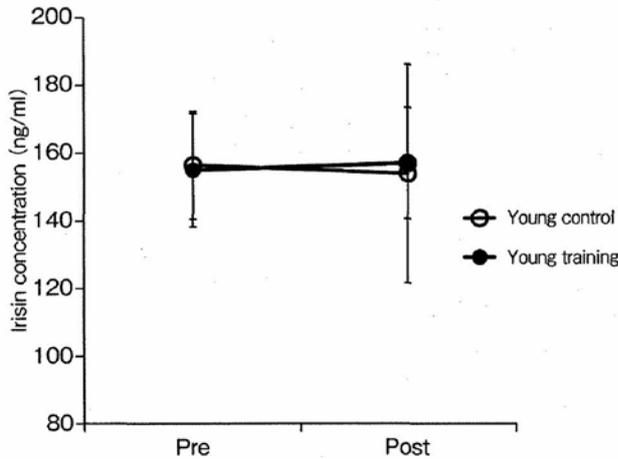


図 1 Serum irisin concentrations in young subjects before and after 8-week intervention period

において有意な差は認められなかった。

血中 irisin 濃度は、介入前の若年者のトレーニング群およびコントロール群の間において有意な差が認められなかった (図 1)。また、若年者のトレーニング前後における両群間の血中 irisin 濃度にも有意な差が認められなかった (図 1)。若年者のトレーニング期間前後の血中 irisin 濃度の変化量においては有意な差が認められなかった。

### 2.2 高齢者におけるトレーニング前後の比較

介入前の高齢者のトレーニング群およびコントロール群の間において、体重, BMI, 体脂肪率, 全身脂肪量, 腹部内臓脂肪面積, 腹部皮下脂肪面積,  $\dot{V}O_{2peak}$  には有意な差が認められなかった (表 2)。また、高齢者のトレーニング期間前後における両群間の年齢, 身長, 体重, BMI, 体脂肪率,

全身脂肪量, 腹部内臓脂肪面積, 腹部皮下脂肪面積,  $\dot{V}O_{2peak}$  には有意な差が認められなかった (表 2)。しかしながら、高齢者のトレーニング期間前後の体脂肪率, 全身脂肪量の変化量においては、コントロール群と比較してトレーニング群で有意に低値を示した (体脂肪率:  $0.3 \pm 1.9$  vs  $-0.9 \pm 1.0$ ,  $P < 0.05$ , 全身脂肪量:  $0.2 \pm 1.1$  vs  $-0.6 \pm 0.8$ ,  $P < 0.05$ )。また、高齢者のトレーニング期間前後の  $\dot{V}O_{2peak}$  変化量においては、コントロール群と比較してトレーニング群で有意に高値を示した ( $0.6 \pm 1.7$  vs  $5.0 \pm 2.7$ ,  $P < 0.01$ )。その他の測定項目に関しては、トレーニング期間前後の変化量において有意な差は認められなかった。

血中 irisin 濃度は、介入前の高齢者のトレーニング群およびコントロール群の間において有意な差が認められなかった (図 2)。高齢者のコントロール群のトレーニング前後の比較では、有意な差が認められなかったが、トレーニング群では、トレーニング前と比較してトレーニング後で有意に高値を示した (図 2)。高齢者のトレーニング期間前後の血中 irisin 濃度の変化量においてはコントロール群と比較してトレーニング群で有意に高値を示した ( $0.7 \pm 10.3$  vs  $28.1 \pm 27.8$ ,  $P < 0.01$ )。

### 2.3 トレーニングにおける血中 irisin 濃度と体組成の変化量における相関関係

若年者および高齢者のトレーニング介入におけ

表 2 Subject characteristics in old control and training groups

	Old control (n=16)		Old training (n=14)	
	Pre	Post	Pre	Post
Sex (male/female)	6/6	-	6/8	-
Age (years)	68 ± 6	-	65 ± 8	-
Height (cm)	159 ± 9	-	160 ± 9	-
Body weight (kg)	56 ± 12	56 ± 12	61 ± 12	61 ± 12
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22 ± 3	22 ± 3	24 ± 4	24 ± 4
% fat (%)	26 ± 8	26 ± 8	30 ± 10	29 ± 10
Fat mass (kg)	14 ± 6	14 ± 7	18 ± 8	18 ± 8
Visceral adipose tissue (cm <sup>2</sup> )	79 ± 64	76 ± 53	97 ± 75	82 ± 52
Subcutaneous adipose tissue (cm <sup>2</sup> )	106 ± 54	105 ± 54	141 ± 67	140 ± 76
$\dot{V}O_{2peak}$ (ml/kg/min)	25 ± 4	26 ± 5	25 ± 5	30 ± 6

BMI: body mass index,  $\dot{V}O_{2peak}$ : peak oxygen uptake. Data are expressed as the mean ± SD

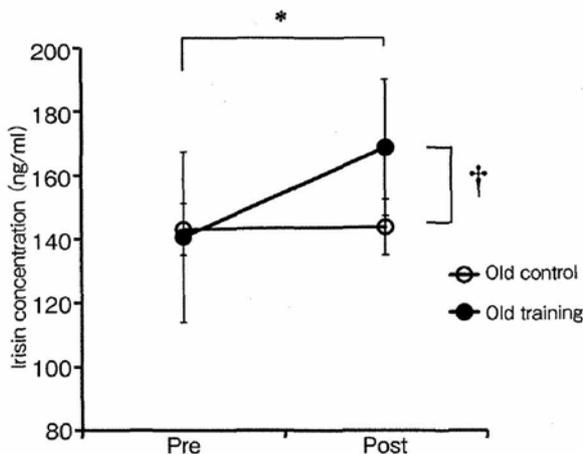


図2 Serum irisin concentrations in old subjects before and after 8-week intervention period  
 \*:  $P < 0.01$  (pre vs. post in old training group),  
 †:  $p < 0.01$  (old control vs. old training at post)

る血中 irisin 濃度の変化量と体重あるいは全身脂肪量の変化量との間に有意な相関関係は認められなかった(表3)。また、若年者のトレーニング介入における血中 irisin 濃度の変化量と腹部内臓脂肪面積の変化量との間に有意な相関関係は認められなかった(表3)が、高齢者のトレーニング介入における血中 irisin 濃度の変化量と腹部内臓脂肪面積の変化量との間に有意な負の相関関係が認められた( $y = -0.43x - 3.14$ ,  $r = -0.54$ ,  $P < 0.05$ ) (表3)。一方、若年者および高齢者のトレーニング介入における血中 irisin 濃度の変化量と腹部皮下脂肪面積の変化量との間には有意な相関関係は認められなかった(表3)。

### 3. 考 察

若年者の有酸素性トレーニング介入により血中 irisin 濃度は変化しなかったが、高齢者の有酸素性トレーニング介入により血中 irisin 濃度は有

意に増加した。興味深いことに、高齢者のトレーニング介入前後における血中 irisin 濃度の変化量と腹部内臓脂肪面積の減少量との間に有意な負の相関関係が認められた( $r = -0.54$ ,  $P < 0.05$ )。しかしながら、若年者では有意な相関関係は認められなかった。一方、トレーニング介入前後における腹部皮下脂肪面積の変化量あるいは全身脂肪量の変化量と血中 irisin 濃度の変化量と間には若年者および高齢者ともに有意な相関関係は認められなかった。これらの結果から、高齢者の有酸素性トレーニングは血中 irisin 濃度を増加させ、この irisin 濃度の増加は有酸素性トレーニングによる腹部内臓脂肪量の減少に関与している可能性が示唆された。

本研究では、高齢者のトレーニング介入前後の血中 irisin 濃度の変化量の個人差と腹部内臓脂肪面積の変化量の個人差との間においてのみ関連性が認められ、腹部皮下脂肪面積や全身脂肪量とは関連性が認められなかった。これらのメカニズムに関しては本研究結果から明らかにすることはできない。動物実験において、血中 irisin 濃度の増加は白色脂肪前駆細胞を褐色化(Browning)することにより熱産生を増大させ、エネルギー消費量を増加させることが示されている<sup>14)</sup>。また、ヒトの研究において、血中 irisin 濃度と24時間のエネルギー消費量との間には正の相関関係が認められている<sup>17)</sup>。骨格筋から分泌された irisin は、白色脂肪組織に作用することで PPAR- $\alpha$  を介して UCP-1 遺伝子発現を増加させ、白色脂肪前駆細胞を褐色脂肪細胞化させる作用があることが示されている<sup>15-16)</sup>。さらに、内臓脂肪と比較して

表3 Correlations of serum irisin concentrations with body composition

Parameter	Young training		Old training	
	r	P value	r	P value
Body weight (kg)	-0.248	0.380	0.181	0.543
Fat mass (kg)	-0.249	0.379	-0.39	0.172
Visceral adipose tissue (cm <sup>2</sup> )	-0.171	0.550	-0.537	0.046
Subcutaneous adipose tissue (cm <sup>2</sup> )	-0.371	0.177	0.302	0.302

皮下脂肪の方が褐色化 (Browning) されやすことが示されている<sup>10, 14)</sup> ことから、白色脂肪前駆細胞は、腹部内臓脂肪内にはあまり含まれていないかもしれない。これらの先行研究と本研究の結果から、高齢者の運動トレーニングにより増大した irisin は、皮下脂肪に局在する白色脂肪前駆細胞の PPAR- $\alpha$  の転写調節を活性化させ、UCP-1 遺伝子の発現を引き起こし、全身のエネルギー消費量を増大させた可能性が考えられる。そのエネルギー消費量増大の結果、腹部内臓脂肪の減少に貢献したかもしれない。運動によるエネルギー供給には内臓脂肪から動員される脂肪酸を利用される可能性が示された結果がいくつか報告されている<sup>1-3)</sup>。また、脂肪分解に対する感受性は皮下脂肪よりも内臓脂肪の方が高いことから、脂肪が減りやすい特性がある<sup>21)</sup>。このように、高齢者の有酸素性トレーニングにより増加した irisin は皮下脂肪に局在する白色脂肪前駆細胞を褐色化 (Browning) させることにより、腹部内臓脂肪の減少に関与しているのかもしれない。

本研究では、8週間の有酸素性トレーニング介入により若年者の血中 irisin 濃度は変化しなかったが、高齢者の血中 irisin 濃度は有酸素性トレーニングにより有意に増加した。先行研究において、運動トレーニングによる骨格筋 FNDC5 発現および血中 irisin 濃度の変化は一致した結果が得られていない。しかしながら、高齢者を対象とした先行研究において、Boströmら<sup>14)</sup> は持久系トレーニングにより血中 irisin 濃度および骨格筋の FNDC5 発現が増加することを報告している。また、Timmonsら<sup>18)</sup> は、習慣的に持久系トレーニングを実施している高齢者は、同年代の非鍛錬者と比較して高い骨格筋の FNDC5 発現を有するが、若年者ではその差が認められなかったという結果を報告している。一方、若年者から高齢者までを対象とした先行研究において、血中 irisin 濃度は運動トレーニングによって有意な変

化は認められないという結果が複数報告されている<sup>22, 23)</sup>。本研究における若年者および高齢者の有酸素性トレーニング群は、運動介入前後の  $\dot{V}O_{2peak}$  変化量が有意に増加しており、また、その増加の程度は同程度であったことから、若年者および高齢者ともに、同程度の運動負荷でトレーニングが実施されていたと考えられる。しかしながら、若年者と高齢者で運動トレーニングによる血中 irisin 濃度の応答変化には違いが認められた。このメカニズムに関しては本研究によって明らかにすることができないが、年齢と血中 irisin 濃度との間に負の相関があることが報告されている<sup>19)</sup>。そのため、加齢によって減少した血中 irisin 濃度が、運動トレーニングにより改善した可能性が考えられる。一方、若年者は血中 irisin 濃度が高いことから、トレーニング効果が得られ難かったのかもしれない。

本研究では、1日のエネルギー消費量を測定していないため、高齢者の有酸素性トレーニングによって増加した irisin 分泌による褐色化 (Browning) がエネルギー消費量を増加させたのか否かを検討することができなかった。今後は介入研究による血中 irisin 濃度の変化とエネルギー消費量との関係性を検討する必要がある。また、本研究では、MRI 画像の解析は腹部の内臓脂肪・皮下脂肪横断面積でしか評価していないため、今後の課題として、腹部内臓脂肪量および全身の皮下脂肪量との関連性を検討する必要がある。

#### 4. 結 論

本研究では、健常な若年者および高齢者を対象に、有酸素性トレーニング介入による血中 irisin 濃度の増大と体内脂肪の減少との関連性について縦断的に検討した。その結果、高齢者の有酸素性トレーニング介入により血中 irisin 濃度は有意に増加したが、若年者では変化しなかった。また、高齢者のトレーニング介入前後における血中

irisin 濃度の変化量と腹部内臓脂肪面積の減少量との間に有意な正の相関関係が認められたが、腹部皮下脂肪面積の変化量あるいは全身脂肪量の変化量と血中 irisin 濃度の変化量と間には有意な相関関係は認められなかった。以上の結果から、高齢者の有酸素性トレーニングは血中 irisin 濃度を増加させ、有酸素性トレーニングによる腹部内臓脂肪量の減少に影響している可能性が示唆された。

## 謝 辞

この研究の遂行にあたり、研究助成を賜りました(財)石本記念デサントスポーツ科学振興財団に厚く御礼申し上げます。また、本研究実施にあたり多大なご協力を頂いた立命館大学：真田樹義先生、宮本(三上)恵里先生、本間俊行先生、田畑泉先生、藤江隼平氏、長谷川夏輝氏に厚く御礼申し上げます。

## 文 献

- 1) Vissers D., Hens W., Taeymans J., Baeyens J.P., Poortmans J., Van Gaal L., The effect of exercise on visceral adipose tissue in overweight adults: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 8: e56415(2013)
- 2) Mourier A., Gautier J.F., De Kerviler E., Bigard A.X., Villette J.M., Garnier J.P., Duvallet A., Guezennec C.Y., Cathelineau G., Mobilization of visceral adipose tissue related to the improvement in insulin sensitivity in response to physical training in NIDDM. Effects of branched-chain amino acid supplements. *Diabetes Care*, 20: 385-391(1997)
- 3) Shimomura I., Tokunaga K., Kotani K., Keno Y., Yanase-Fujiwara M., Kanosue K., Jiao S., Funahashi T., Kobatake T., Yamamoto T., Masuzawa Y., Marked reduction of acyl-CoA synthetase activity and mRNA in intra-abdominal visceral fat by physical exercise. *Am. J. Physiol.*, 265: E44-E50(1993)
- 4) Uysal K.T., Wiesbrock S.M., Marino M.W., Hotamisligil G.S., Protection from obesity-induced insulin resistance in mice lacking TNF- $\alpha$  function. *Nature*, 389: 610-614(1997)
- 5) Shimomura I., Funahashi T., Takahashi M., Maeda K., Kotani K., Nakamura T., Yamashita S., Miura M., Fukuda Y., Takemura K., Tokunaga K., Matsuzawa Y., Enhanced expression of PAI-1 in visceral fat: possible contributor to vascular disease in obesity. *Nat. Med.*, 2: 800-803(1996)
- 6) Matsuzawa Y., Adipocytokines and metabolic syndrome. *Semin. Vasc. Med.*, 5: 34-39(2005)
- 7) Matsuzawa Y., The metabolic syndrome and adipocytokines. *FEBS Lett.*, 580: 2917-2921(2006)
- 8) Enerbäck S., Human brown adipose tissue. *Cell. Metab.*, 11: 248-252(2010)
- 9) Nedergaard J., Cannon B., How brown is brown fat? It depends where you look. *Nat. Med.*, 19: 540-541(2013)
- 10) Wu J., Cohen P., Spiegelman B.M., Adaptive thermogenesis in adipocytes: is beige the new brown? *Genes. Dev.*, 27: 234-250(2013)
- 11) Uldry M., Yang W., St-Pierre J., Lin J., Seale P., Spiegelman B.M., Complementary action of the PGC-1 coactivators in mitochondrial biogenesis and brown fat differentiation. *Cell. Metab.*, 3: 333-341(2006)
- 12) Young P., Arch J.R., Ashwell M., Brown adipose tissue in the parametrial fat pad of the mouse. *FEBS Lett.*, 167: 10-14(1984)
- 13) Nguyen K.D., Qiu Y., Cui X., Goh Y.P., Mwangi J., David T., Mukundan L., Brombacher F., Locksley R.M., Chawla A., Alternatively activated macrophages produce catecholamines to sustain adaptive thermogenesis. *Nature*, 480: 104-108(2011)
- 14) Boström P., Wu J., Jedrychowski M.P., Korde A., Ye L., Lo J.C., Rasbach K.A., Boström E.A., Choi J.H., Long J.Z., Kajimura S., Zingaretti M.C., Vind B.F., Tu H., Cinti S., Højlund K., Gygi S.P., Spiegelman B.M., A PGC1- $\alpha$ -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature*, 481: 463-468(2012)
- 15) Handschin C., Spiegelman B.M., The role of exercise and PGC1 $\alpha$  in inflammation and chronic disease. *Nature*, 454: 463-469(2008)
- 16) Kelly D.P., Medicine. Irisin, light my fire. *Science*, 336: 42-43(2012)
- 17) Swick A.G., Orena S., O'Connor A., Irisin levels correlate with energy expenditure in a subgroup of humans with energy expenditure greater than predicted by fat free mass. *Metabolism*, 62: 1070-1073(2013)
- 18) Timmons J.A., Baar K., Davidsen P.K., Atherton P.J., Is irisin a human exercise gene? *Nature*, 488: E9-E10; discussion E10-E11(2012)
- 19) Huh J.Y., Panagiotou G., Mougios V., Brinkoetter M., Vamvini M.T., Schneider B.E., Mantzoros C.S., FNDC5 and irisin in humans: I. Predictors of circulating concentrations in serum and plasma and II. mRNA expression and circulating concentrations in response to weight loss and exercise. *Metabolism*, 61: 1725-1738(2012)
- 20) Moreno-Navarrete J.M., Ortega F., Serrano M., Guerra E., Pardo G., Tinahones F., Ricart W.,

- Fernández-Real J.M., Irisin is expressed and produced by human muscle and adipose tissue in association with obesity and insulin resistance. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **98**: E769-E778 (2013)
- 21) Ibrahim M.M., Subcutaneous and visceral adipose tissue: structural and functional differences. *Obes. Rev.*, **11**: 11-18 (2010)
- 22) Pekkala S., Wiklund P.K., Hulmi J.J., Ahtiainen J.P., Horttanainen M., Pöllänen E., Mäkelä K.A., Kainulainen H., Häkkinen K., Nyman K., Alén M., Herzig K.H., Cheng S., Are skeletal muscle FNDC5 gene expression and irisin release regulated by exercise and related to health? *J. Physiol.*, **591**: 5393-5400 (2013)
- 23) Besse-Patin A., Montastier E., Vinel C., Castan-Laurell I., Louche K., Dray C., Daviaud D., Mir L., Marques M.A., Thalamas C., Valet P., Langin D., Moro C., Viguerie N., Effect of endurance training on skeletal muscle myokine expression in obese men: identification of apelin as a novel myokine. *Int. J. Obes.*, (2013) (In press)