香川県立保健医療大学リポジトリ

運動トレーニングとアディポカイン

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 公開日: 2021-06-21 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 新見, 道夫, 奥田, 篤 メールアドレス: 所属:
URL	https://kagawa-puhs.repo.nii.ac.jp/records/287

運動トレーニングとアディポカイン

新見 道夫[1)]*，奥田 篤[2)]

[1)] 香川県立保健医療大学大学院
[2)] 香川県立保健医療大学大学院保健医療学研究科保健医療学専攻

Exercise Training and Adipokine

Michio Niimi[1)]*，Atushi Okuda[2)]

[1)] *The Graduate school of Kagawa Prefectural University of Health Sciences*
[2)] *The Graduate school of Kagawa Prefectural University of Health Sciences*
Graduate school of health sciences <master's Degrees> Course of health Sciences

要旨

アディポカインであるレプチン，アディポネクチン，vaspin は，ヒトにおいて肥満とインスリン感受性に関連している．レジスチンはヒトでは白血球と脂肪細胞で発現が認められるが，ヒトの血中レジスチン値がインスリン抵抗性，２型糖尿病，肥満に関連しているかどうかは一定の見解が得られていない．

運動はインスリン感受性を良くし，インスリン抵抗性の改善を促進することが知られている．本稿では，アディポカインと運動トレーニングの効果との関連について要約する．

１）インスリン感受性を改善させる長期の運動トレーニングにより，体脂肪の変化で期待される減少以上に，血中レプチン濃度は低下した．

２）定期的な運動は，肥満者において体重減少を引き起こし，その変化により血漿アディポネクチン濃度は増加した．運動の効果はアディポネクチン濃度において限定的であり，トレーニング計画に伴う体重減少をきたし，脂肪組織が減少した場合に認められる．

３）運動トレーニングは，２型糖尿病患者で，体重の減少なしに血中レジスチン濃度と炎症性サイトカインの減少を認めた．

４）vaspin はインスリン感受性改善効果をもつ新規アディポカインである．ヒトにおいて，血清 vaspin 濃度は体格指数（BMI）と正に相関していた．しかしながら，血中 vaspin 濃度は肥満児において，短期のライフスタイル改善により減少したが，健常人，耐糖能障害者，２型糖尿病患者の運動トレーニングにより増加した．それ故，ヒトの代謝調節における vaspin の役割は現時点では不明である．

Key Words: 運動（exercise），レプチン（leptin），アディポネクチン（adiponectin），レジスチン（resistin），vaspin

* 連絡先：〒 761-0123　香川県高松市牟礼町原 281-1　香川県立保健医療大学大学院　新見 道夫
* Correspondence to: Michio Niimi, The Graduate school of Kagawa Prefectural University of Health Sciences, 281-1 Murecho-hara, Takamatsu, Kagawa 761-0123 Japan

はじめに

メタボリックシンドロームは，内臓脂肪肥満や 糖尿病，高血圧，脂質異常症が複合した病態であり，動脈硬化性疾患の発症要因として非常に重要である[1, 2]．厚生労働省の調査によれば，メタボリックシンドロームの割合は 40 ～ 74 歳の男性が 27.0%，女性が 11.9%で，減少する傾向は一向に認められず，国民の健康にとって深刻な問題である[3]．

アディポカインは脂肪細胞から分泌され，様々な生理活性を有する分泌蛋白であるが，この中にはインスリン感受性に関与するものがある．このインスリン感受性を改善する善玉アディポカインとしては レプチンやアディポネクチン，visceral adipose tissue derived serine protease inhibitor (vaspin) が，インスリン抵抗性を惹起するアディポカインとしてはレジスチンが知られている．アディポカインはメタボリックシンドロームや糖尿病との関連性が強く，脂肪細胞の大型化，さらには動脈硬化と深く関係している[4]．

運動や身体活動の増加は，肥満や高血圧の予防および軽減，インスリン抵抗性，脂質異常の改善などをもたらし，心血管病の予防に有効であることは多くの研究から明らかにされている[5, 6]．

肥満の運動療法には有酸素運動が主に勧められ，運動量と頻度は 1 日 30 分以上（できれば毎日），または週 180 分以上を目標にする．また，筋肉量が低下している高齢者には，軽度のレジスタンス運動が有用である．

運動は生活習慣病対策に好影響を及ぼすと考えられるが，最近になり，そのメカニズムはアディポカインとの関係から明らかにされつつある[5, 6]．

本稿では，運動により血中アディポカインであるレプチン，アディポネクチン，レジスチン，vaspin などがどのように関連し，エネルギー代謝に影響を与えるかについて概説する．

1．レプチン

レプチンは代表的な脂肪細胞由来のホルモンであり，前駆体からシグナルペプチドが除去された 146 アミノ酸からなるペプチドホルモンで，分子量は約 16,000 である．脂肪細胞から循環血液中に分泌されたレプチンは視床下部のレプチン受容体に作用し，強力な摂食抑制とエネルギー消費を促し，体重を減少させる．大半の肥満者では，レプチン抵抗性の状態にあり，血中レプチン濃度は高い[7]．

運動トレーニングによる体脂肪の減少は，産生部位の減少となるため，レプチン濃度は低下すると考えられるが，一方で，体脂肪減少効果は，レプチン分泌量の増加，感受性の亢進による可能性も考えられる．

これまでの報告によると，運動によるレプチン濃度への急性効果は一定でない．運動中は血中カテコラミンが上昇し，血中レプチン濃度を低下させる．しかし，血中レプチン濃度を上げる成長ホルモン，甲状腺ホルモン分泌が増加するため，運動後のレプチンの増減はどのホルモンの作用が強く出現するかによると考えられる[6]．

定期的な有酸素運動による長期間（1 年間）の運動トレーニングでは，体脂肪の変化で期待される減少以上に，血中レプチン濃度は低下したと報告されている[8]．その原因として，インスリンやエピネフリンの変化を介したレプチン合成への影響，糖・脂質代謝の変化などが考えられる．また，Kondo ら[9] は，肥満の若い女性において 7 ヶ月間の運動トレーニングを実施し，レプチンおよび炎症のマーカーである高感度 C- 反応性蛋白 (CRP), tumor necrosis factor- α（TNF- α）は減少し，アディポネクチンは増加したと報告している．しかし，Kraemer ら[10] は，肥満女性で 9 週間の短期間の有酸素運動の効果を検討し，最大酸素摂取量は改善したが，体脂肪率，体格指数は変化せず，血清レプチン濃度も有意な変動は認められなかったと述べている．

このように，少なくとも体脂肪が減少するような継続的な運動では，血中レプチン濃度は低下すると考えられ，運動評価のマーカーとして有用である．

2．アディポネクチン

アディポネクチンはヒト脂肪組織特異的に発現した遺伝子，*ADIPOQ* の産物で，244 アミノ酸からなる分泌蛋白である．血中では線維状ドメインを中心とした 3 量体を形成し，それらが更に多量体を形成して血漿中に存在すると考えられている[11]．

アディポネクチンはレプチンとは異なり，肥満により肥大化した脂肪細胞では分泌量は減少し，血中濃度は低くなる．ヒトを対象とした大規模研究において，アディポネクチンの血中濃度が低いと，メタボリックシンドロームの危険因子数が増え，冠動脈疾患の合併率が高くなる[4]．また，糖尿病発症の予測因子となる[12]．このようにアディポネクチンの分泌異常が動脈硬化に影響を及ぼしている可能性は高い．

運動によるアディポネクチンおよびアディポネクチン受容体の変化については数多く報告されているが，その成績は対象がヒトか動物か，運動強度，運動時間，観察期間，アディポネクチンの測定法などにより一定しない[5]．

非肥満の健常者における急性の運動および定期的有酸素トレーニングにおいて，アディポネクチンの変化は見られない．一方，肥満者においては，定期的な有酸素運動は体重減少および体脂肪量減少を引き起こし，その変動により血中アディポネクチン濃度は増加し，インスリン感受性を改善させる（Fig.1）[5]．また, Olson ら[13] は，過体重の健康女性において，1 年間の中等度強度のレジスタンス運動の効果について検討し，高感度 CRP の改善とアディポネクチン濃度の増加を報告している．

Yokoyama ら[14] は，2 型糖尿病患者において 3 週間のインターベンション（食事療法と運動療法）を実施

し，インスリン感受性の改善を認めたが，アディポネクチン濃度の変化は認められなかったと報告している．しかし，Bluher ら[15] は，２型糖尿病やインスリン抵抗性患者を対象に 60 分間の有酸素運動を週３回，４週間実施してアディポネクチン量の変動を検討し，総アディポネクチン濃度は上昇したが，インスリン抵抗性と関連が深いといわれている高分子量アディポネクチンの増加は認められなかったと述べている．

３．レジスチン

レジスチンは肥満・インスリン抵抗性の病態によりその発現が増加し，インスリン抵抗性改善薬である peroxisome proliferator-activated receptor γ（PPAR

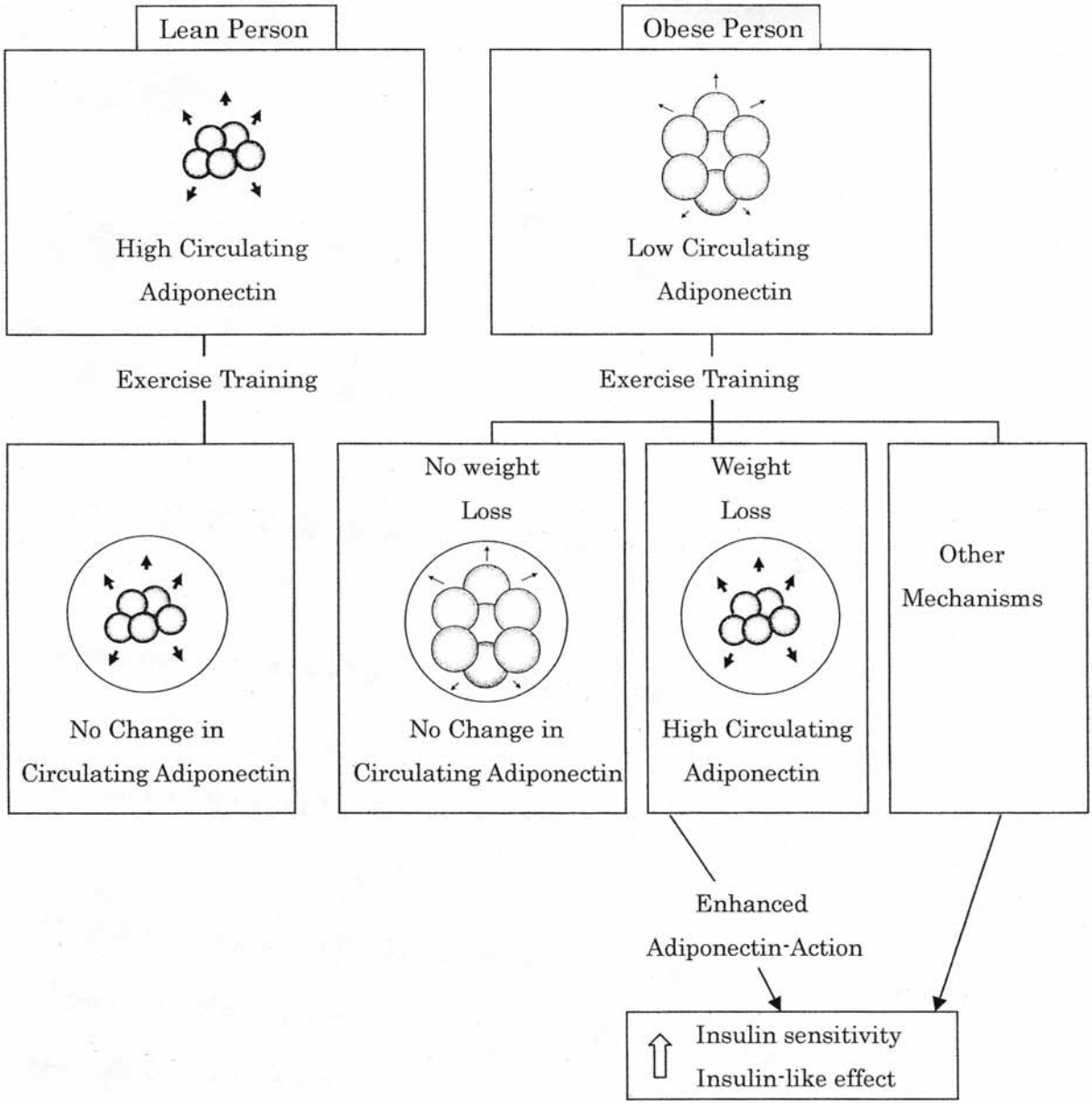

Fig. 1　Regulating of circulating adiponectin levels upon exercise training in normal and obese individuals[5].

This figure depicts the fact that adipose tissue in normal individuals express and high levels (thick arrows) of adiponectin and that this does not seem to be alterd upon exercise training. However, in obese insulin-resistant individuals the enlarged adipose tissue mass is known to produce less adiponectin (thin arrows). This defect is unaltered in obese individuals who remain obese. With exercise training an increase in adiponectin production toward normal levels occurs only upon concomitant weight loss.

γ）アゴニスト，チアゾリジン誘導体の投与により，その発現レベルが低下するアディポカインである[16]．また，レジスチンの遺伝子組み換え蛋白質のマウスへの投与がインスリン抵抗性を惹起すること，レジスチンの中和抗体を肥満・2型糖尿病マウスへ投与すると，インスリン抵抗性を低減させることが示されている．

ヒトにおける主な発現部位は，マウスにおける脂肪細胞と異なり，単球・マクロファージであり，マウスとヒトとでは，異なる病態生理学的意義を持つ可能性が示唆されている．

ヒトにおける血中レジスチン濃度は，2型糖尿病や肥満で高値である，あるいは不変であるとの報告があり，一定の見解が得られていない[17]．Osawa ら[18]は，レジスチンを2型糖尿病の候補遺伝子として着目し，ヒトレジスチン遺伝子の1塩基多型（SNP）を解析し，転写調節領域に存在する SNP-420 が2型糖尿病感受性に関連することを明らかにし，レジスチン血中濃度は SNP-420 の遺伝子型と強く関連していると報告している．また，血中レジスチンはインスリン抵抗指数 homeostasis model assessment insulin resistance index（HOMA-R）とは正に，炎症マーカーである高感度 CRP とは正に，HDL- コレステロールとは負に関連していたと述べている．

Prestes ら[19]は，非肥満の閉経後の女性で，1回の急性運動と 16 週間のレジスタンス運動における血中レジスチンと炎症性サイトカインの変化について報告している．すなわち，1回のレジスタンス運動により血中レジスチンは 24，48 時間後に前値と比較して減少し，長期のレジスタンス運動群においても，運動前，運動直後において減少しており，同様に IL-6 も減少したと述べている．

長期有酸素運動では，過体重の青年において，トリグリセリドの改善と関連して，血中レジスチン濃度は減少したと報告されている[20]．また，Kadoglou ら[21]は，週4回，45～60 分の有酸素運動プログラムを 16 週間，肥満のある糖尿病患者で実施し，血中レジスチン濃度は，インスリン抵抗性の改善とともに減少し，また，炎症性サイトカインである IL-6，IL-18 の減少が認められたと述べている．

いずれにしても，運動トレーニングにより血中レジスチンは炎症性サイトカインとともに減少する．

4．Vaspin

vaspin は肥満や2型糖尿病の動物モデルである OLETF ラットの内臓脂肪組織から肥満に伴って発現が上昇する遺伝子群から同定された．その構造からセリンプロテアーゼインヒビター遺伝子ファミリーに属しているため visceral adipose tissue derived serine protease inhibitor (vaspin) と命名された[22]．

Hida ら[22]は OLETF ラットをコントロール群，自発運動群，ピオグリタゾン群，インスリン投与群に分けて 50 週齢に至るまで観察し，vaspin の OLETF ラットにおける発現調節について観察した．6週齢では vaspin mRNA の発現を認めなかったが，肥満とインスリン抵抗性がピークとなる 30 週齢では，精巣周囲脂肪，腸間膜脂肪，後腹膜脂肪に vaspin mRNA は強く発現し，皮下脂肪やほかの臓器には発現を認めなかった．その後，インスリンの分泌低下と体重減少をきたす 50 週齢では vaspin の発現は減弱したと報告している．また，vaspin にインスリン抵抗性の改善作用があることは，vaspin リコンビナント蛋白質を用いた高脂肪高蔗糖食肥満糖尿病マウスの実験より明らかにされている．

ヒトにおける vaspin の発現についても報告されており，内臓脂肪組織と皮下脂肪組織から検出され，BMI 25 以下では検出されず，2型糖尿病で発現陽性率が高かったと述べている[23]．また，Youn ら[24]は vaspin 血中濃度を測定し，女性の方が男性に比べて高く，耐糖能正常群と2型糖尿病患者群では有意な差は認めず，耐糖能正常群で BMI と有意に相関し，4週間の運動トレーニング後，増加したと報告している．

Lee ら[25]は，血中 vaspin 値と短期集中型ライフスタイル改善効果との関連性について肥満児で検討し，血清 vaspin 濃度はライフスタイル改善により HOMA-R や CRP とともに有意に減少したと報告している．

このように，vaspin の臨床的意義についてはまだ十分明らかではないが，運動トレーニングによる糖脂質代謝改善の指標になるかどうか注目される．

文　献

1）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．日内会誌　94: 188-203, 2005.

2）新見道夫．メタボリックシンドロームと心血管病および慢性腎臓病との関連．香川県内科医会誌 45: 3-8, 2009.

3）厚生統計協会．厚生の指標増刊，国民衛生の動向 57(9), 2010.

4）Matsuzawa Y, Funahashi T, Kihara S, Shimomura I. Adiponectin and metabolic syndrome. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 24(1): 29-33, 2004.

5）Vu V, Riddell MC, Sweeney G.Circulating adiponectin and adiponectin receptor expression in skeletal muscle: effects of exercise. Diabetes Metab Res Rev 23: 600-611, 2007.

6）江崎治，三浦進司．運動とアディポサイトカイン．Adiposcience　4: 255-259, 2007.

7）新見道夫．レプチン．日本臨床　68(増刊 1): 133-136, 2010.

8）Reseland JE, Anderssen SA, Solvoll K, Hjermann I, Urdal P, Holme I, et al. Effect of long-term

changes in diet and exercise on plasma leptin concentrations. Am J Clin Nutr 73: 240-245, 2001.
9) Kondo T, Kobayashi I, Murakami M. Effects of exercise on circulating adipokine levels in obese young women. Endocr J 53(2): 189-195, 2006.
10) Kraemer RR, Kraemer GR, Acevedo EO, Hebert EP, Temple E, Bates M, et al. Effects of aerobic exercise on serum leptin levels in obese women. Eur J Appl Physiol Occup Physiol 80(2): 154-158, 1999.
11) Maeda K, Okubo K, Shimomura I, Funahashi T, Matsuzawa Y, Matsubara K. cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (Adipose Most Abundant Gene Transcript 1). Biochem Biophys Res Commun 221: 286-289, 1996.
12) Li S, Shin HJ, Ding EL, van Dam RM. Adiponectin levels and risk of type 2 diabetes, A systemic review and meta-analysis. JAMA 302 (2): 179-188, 2009.
13) Olson TP, Dengel DR, Schmitz KH. Changes in inflammatory biomarkers following one-year of moderate resistance training in overweight women. Intern J Obes 31: 996-1003, 2007.
14) Yokoyama H, Emoto M, Araki T, Fujiwara S, Motoyama K, Morioka T, et al. Effect of aerobic exercise on plasma adiponectin levels and insulin resistance in type 2 diabetes, Diabetes Care 27(7): 1756-1758, 2004.
15) Bluher M, Brennan A, Kelesidis, Kratzsch J, Fasshauer M, Kralisch S, et al. Total and high-molecular weight adiponectin in relation to metabolic variables at baseline and in response to an exercise treatment program. Diabetes Care 30: 280-285, 2007.
16) Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. Nature 409: 307-312, 2001.
17) Steppan CM, Lazar MA. The current biology of resistin. J Intern Med 255: 439-447, 2004.
18) Osawa H, Tabara Y, Kawamoto R, Ohashi J, Ochi M, Onuma H, et al. Plasma resistin, associated with single nucleotide polymorphism-420, is correlated with insulin resistance, lower HDL cholesterol, and high-sensitivity C-reactive protein in the Japanese general population. Diabetes Care 30(6): 1501-1506, 2007.
19) Prestes J, Shiguemoto G, Botero JP, Frollini A, Dias R, Leite R, et al. Effects of resistance training on resistin, leptin, cytokines, and muscle force in elderly post-menopausal women. J Sports Sci 27(14): 1607-1615, 2009.
20) Jones TE, Basilio JL, Brophy PM, McCammon MR, Hickner RC. Long-term exercise training in overweight adolescents improves plasma peptide YY and resistin. Obesity 17(6): 1189-1195, 2009.
21) Kadoglou NP, Perrea D, Iliadis F, Angelopoulou N, Liapis C, Alevizos M. Exercise reduces resistin and inflammatory cytokines in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 30(3): 719-721, 2007.
22) Hida K, Wada J, Eguchi J, Zhang H, Baba M, Seida A, Hashimoto I, et al. Visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor: A unique insulin-sensitizing adipocytokine in obesity. Prc Natl Acad Sci USA 102(30): 10610-10615, 2005.
23) Kloting N, Berndt J, Kratzsch J, Lee N, Kovacs P, Fasshauer M, et al. Vaspin gene expression in human adipose tissue: association with obesity and type 2 diabetes. Biochem Biophys Res Commun 339(1): 430-436, 2006.
24) Youn BS, Kloting N, Kratzsch J, Lee N, Park JW, Song E-S, et al. Serum vaspin concentrations in human obesity and type 2 diabetes. Diabetes 57 (2): 372-377, 2008.
25) Lee MK, Jekal Y, Im J-A, Kim E, Lee SH, Park J-H, et al. Reduced serum vaspin concentrations in obese children following short-term intensive lifestyle modification. Clinica Chimica Acta 411: 381-385, 2010.

Abstract

Adipokines, such as leptin, adiponectin, and visceral adipose tissue derived serine protease inhibitor (vaspin) are associated with insulin sensitivity and obesity in humans. Although resistin is expressed primarily in leukocytes and adipocytes in humans, it remains controversial whether circulating resistin levels are associated with insulin resistance, type 2 diabetes, or obesity in humans.

Exercise is known to improve insulin sensitivity and promote improvements in insulin resistance. In this review, we summarize the relationships between adipokines and exercise training effects.

1) Long-term exercise training that improves insulin sensitivity resulted in a decrease in blood leptin concentrations in humans beyond the reduction expected as a result of changes in fat mass.
2) Regular exercise can cause weight loss and this alteration has been shown to increase plasma adiponectin concentrations in obese subjects. The effects of exercise on adiponectin concentrations could, at least in part, be determined by the adipose tissue mass loss associated with training programs that induce weight loss.
3) It has been reported that exercise training, without weight loss, decreased resistin and inflammatory cytokines in patients with type 2 diabetes.
4) Vaspin is a novel adipokine with potential insulin sensitizing effects. In humans, serum vaspin concentrations positively correlate with body mass index (BMI) . However, serum vaspin concentrations are decreased by short-term lifestyle modification in obese children, but increased by exercise training in control, impaired glucose-tolerant and Type 2 diabetic patients. Therefore, the role of vaspin in human metabolic regulation is unclear at present.

受付日　2010 年 10 月　5 日
受理日　2010 年 12 月 14 日