

体重が減らなくても運動で肝脂肪が減る

中高強度の身体活動量は非アルコール性脂肪性肝疾患の肝病態を体重減少とは独立に改善させる

研究成果のポイント

1. 中高強度の身体活動量は、非アルコール性脂肪性肝疾患の肝病態を改善する。
2. その効果は、体重の減少とは独立に作用する。
3. 週に250分以上の中高強度の身体活動の実践は、肥満者の肝臓における脂肪蓄積、炎症、酸化ストレスを抑止する効果があるものと推測される。

国立大学法人筑波大学(以下筑波大学) 医学医療系 正田純一教授らの研究グループは、中年肥満男性を対象に実施された減量介入試験の成績に関して解析(後ろ向き解析)を行い、運動が非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)の肝病態に与える影響を、その強度と量の観点より詳細に検討しました。

筑波大学体育系の田中喜代次教授の研究室にて実施された減量介入試験(2009-2013年)に参加した男性肥満者169名を解析の対象としました。生活記録機を用いて測定した日常の身体活動状況の長期記録データを、中高強度の身体活動(MVPA:運動によるエネルギー消費量が安静時の3倍以上の運動)の量について週150分未満、週150分以上250分未満、週250分以上に分類した上で、NAFLD量と減量介入の前後におけるNAFLD病態の改善度について、比較検討しました。

解析結果より、身体活動量を増やすほど、NAFLD肥満者の身体組成、肝脂肪蓄積、糖脂質代謝、アディポカイン不均衡、炎症・酸化ストレス状態に対する優れた改善効果が確認されました。特記すべき重要なポイントは、250分/週以上のMVPAの実践は、週150分未満、週150分以上250分未満の実践に比べると、体重減少とは独立して、善玉コレステロール(HDL-cholesterol)と抗炎症性アディポカイン(adiponectin)の増加、肝臓の貯蔵鉄(ferritin)と過酸化脂質(TBARS)の減少を導きました。すなわち、酸化ストレス状態や炎症病態を改善する効果が認められました。また、末梢単核球の解析より、250分/週以上のMVPAの実践が脂肪酸代謝を制御し、肥満者の肝臓における脂肪蓄積を抑える効果があるものと推測されました。

本論文の意義は、MVPAが、体重減少を介さずに、NAFLDの肝脂肪蓄積および関連病態因子の改善を誘導する独立した因子であることを世界に先駆けて見出した点にあります。また、NAFLDの管理に重要であると考えられてきたMVPAの「時間」および「強度」の運動処方を提案した点にも意義があります。

本研究の成果は、2015年3月27日付で米国肝臓病学会の学術誌「HEPATOLOGY」に論文掲載されました。また、本論文は同雑誌のEditorialにて高い評価を受けました。

* 本研究は、日本学術振興会が助成する科学研究費補助金事業・研究課題「転写因子賦活を介した骨格筋の代謝および運動機能の改善による肥満関連肝疾患の予防効果」(研究期間:平成23~25年度)によって実施されました。

研究の背景

わが国では食習慣の欧米化と運動不足に伴い、肥満人口が増加の一途にあります。最近の人間ドック全国集計の成績によれば、肝機能異常を有する成人の頻度が急増しています。その背景には、内臓型肥満の増加に関連した非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) の増加が大きく関わっています。NAFLD においては、心血管系障害のリスクが上昇するほか、糖尿病のリスク因子も上昇することにより、肝疾患のみならず全身疾患として捉えることが重要です。NAFLD の発症とその進展の予防には、食事・運動療法以外に有効とされる治療法は未だありません。慢性肝障害を有する人に対しては、運動療法を適用することで、慢性肝疾患の肝炎病態や肝線維化を改善し、その進展を抑えられることが明らかになりつつあります。しかしながら、そうした運動あるいは身体活動の有用性に関する証拠は少ないのが現実です。本論文では、筑波大学体育系スポーツ医学専攻が実施した、中年肥満男性を対象とした減量教室の成績を後向きに解析し、身体活動量の増加が NAFLD 肝病態に及ぼす効果、ならびにその分子メカニズムについて検討しました。

研究内容と成果

米国スポーツ医学会におけるガイドラインでは、肥満者の減量のためには、週250分以上の中高強度身体活動 (MVPA) が有効であると推奨されています。しかしながら、NAFLD に有用な運動療法の手法は未だ確立されていません。そこで、肥満者を対象に減量プログラムを提供し、NAFLD に効果的な運動を実践するための MVPA 量について検討を行いました。

筑波大学主催の食事療法、食事および運動療法による減量介入 (2009～2013 年) に参加した男性の NAFLD 肥満者 169 名 (年齢 31～67、肥満度 BMI 25～49) を対象としました。生活記録機を用いて測定した日常の身体活動状況の長期記録データを利用し、MVPA 量について週 150 分未満 (平均 101 分/週) 実践した 40 名、週 150 分以上 250 分未満 (平均 216 分/週) 実践した 42 名、週 250 分以上 (平均 410 分/週) 実践した 87 名に分類しました。それと同時に、減量介入の前後における NAFLD 病態の改善度について、比較検討しました。

解析の結果、(1) 250 分/週以上の MVPA の実践は、週 150 分未満、週 150 分以上 250 分未満の実践と比べると、体重減少とは独立して、HDL-cholesterol (善玉コレステロール) と adiponectin (抗炎症性アディポカイン) の増加、ferritin (肝臓の貯蔵鉄) と TBARS (過酸化脂質) の減少を誘導しました。すなわち、酸化ストレス状態や炎症病態を改善する効果がありました。(2) 内臓脂肪面積は、週 150 分未満、週 150 分以上 250 分未満、週 250 分以上の順に、MVPA 量の増加に反比例して減少しました。(3) 250 分/週以上および週 150 分以上 250 分未満の実践は、週 150 分未満に比べると、ウエスト周囲長、総体脂肪量、血中中性脂肪濃度を減少させました。

さらに、末梢血単核球における脂肪酸代謝因子の遺伝子発現を測定したところ、250 分/週以上の MVPA の実践は、週 250 分未満に比べると、脂肪酸の生合成に関わるタンパク質 (SREBP1c) の発現を低下させる一方で、脂肪酸のミトコンドリア内への輸送にかかわる酵素 (CPT1) の発現を増加させました。これらの変化は、肥満者の肝臓における脂肪蓄積を抑える方向に働くものと推測されました。

以上の結果より、NAFLD 肥満者の病態改善効果を得るためには、適切な食事療法と共に 250 分/週以上の MVPA 量を維持出来る内容のライフスタイルを実践することが有用であると考えられました。

今後の展開

NAFLD の治療として運動を含む身体活動の恩恵に関する証拠は全般的に少ないのが現状です。肝臓に蓄積した脂肪を減らすために必要な身体活動の用量 (強度および量) は、現在も十分には解明されていません。今後、効果を得るのに最適な運動量を勧告できるようにするためには、身体活動量の相対的重要性の解明を目的とした無作為化対照試験が必要です。さらに、このような臨床試験では NAFLD 集団に対して、身体活動の強度、頻度および量の影響をそれぞれ別個に評価し、有酸素運動、レジスタンス運動、または、複数モード併用療法の相対的な効力を検討することが必要です。これらの情報は今後の NAFLD 診療ガイドライン作成のための重要な証拠となります。

NAFLD 病態因子の変化

図1

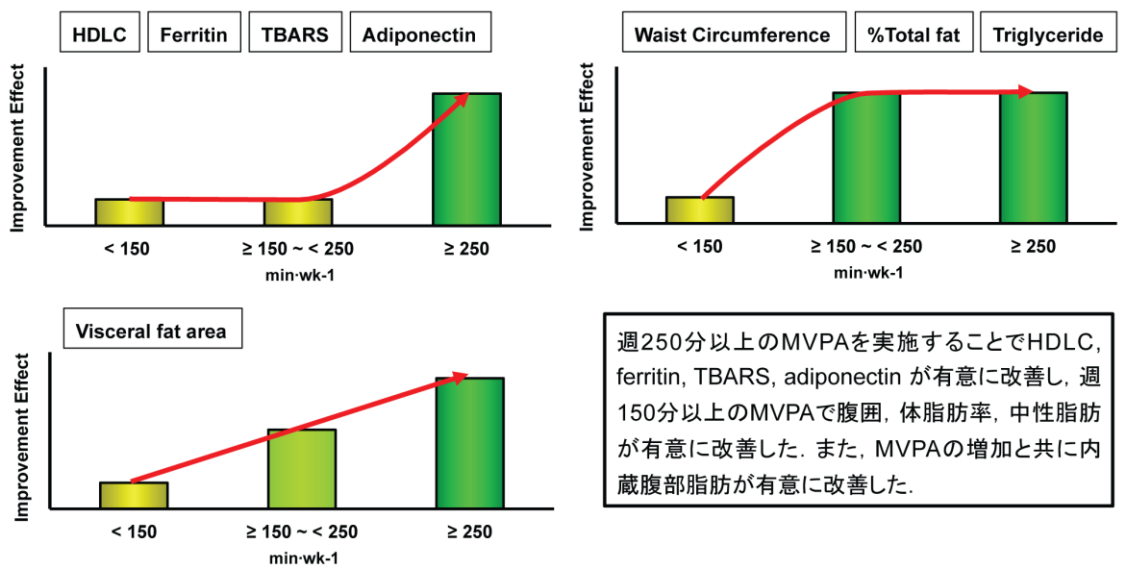
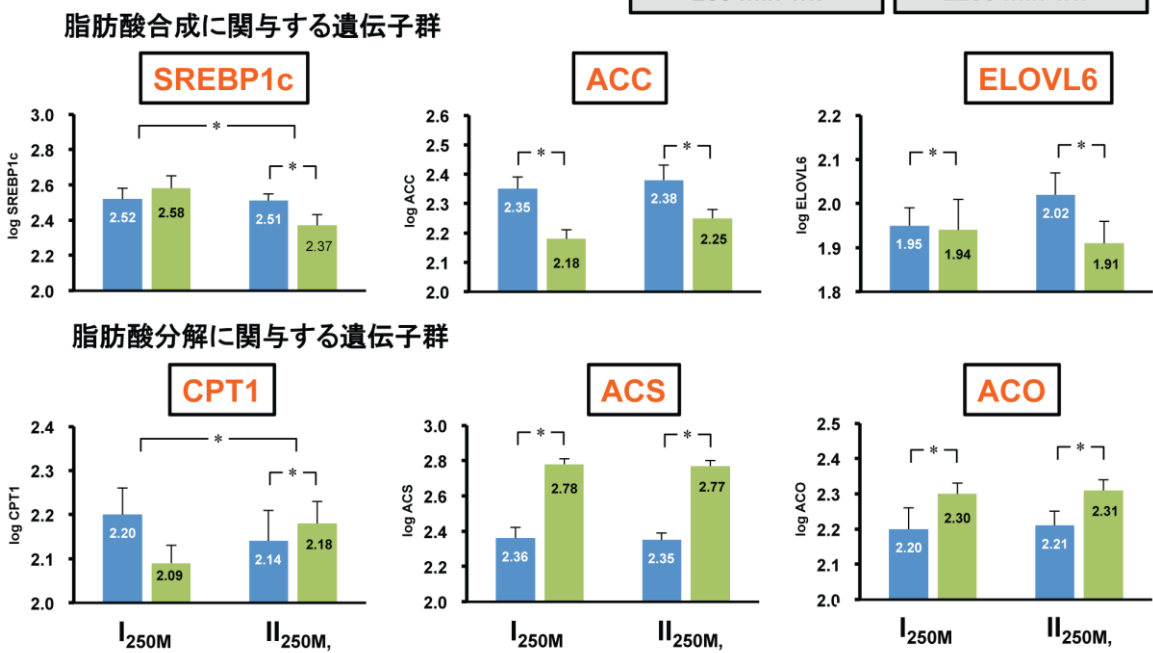


図2

脂質代謝関連遺伝子の変化

I_{250M}, n = 41 <250 min-wk⁻¹ II_{250M}, n = 69 ≥250 min-wk⁻¹



Abbreviations: **SREBP1c**, sterol regulatory element-binding protein 1c; **ACC**, acetyl-CoA carboxylase; **SCD1**, stearoyl-CoA desaturase-1; **ACS**, acyl-CoA synthetase; **CPT1**, carnitine palmitoyltransferase I; **ACO**, acyl CoA oxidase

週250分以上のMVPAを実施すると, 末梢単核球において, 脂肪酸代謝関連因子のうち, 脂肪酸合成に関するSREBP1cの発現は減少し, 一方, 脂肪酸分解に関するCPT1の発現は増加した.

用語解説

- 注1) 非アルコール性脂肪性肝疾患: 飲酒歴はなく、糖尿病や肥満などの生活習慣病と関連して、肝細胞に余剰な脂肪が蓄積して肝機能障害を引き起こす病態を非アルコール性脂肪性肝疾患 (non-alcoholic fatty liver disease: NAFLD) という。
- 注2) 減量介入: 肥満気味の人に対して、カウンセリング、摂取カロリーの減量、身体活動の増加などの積極的指導を行い、生活様式を改善させて体重の減少を図る取り組み。
- 注3) 後ろ向き解析: 試験結果や臨床結果などを事後に統計的な解析をして調べる方法。
- 注4) 中高強度身体活動 (moderate to vigorous physical activity): 3 メッツ (身体活動の強度を表す単位「運動によるエネルギー消費量が安静時の何倍にあたるかを示す」) 以上の中強度 例) ふつう歩行～速歩、ボーリング、バドミントンおよび 6 メッツ以上の高強度 例) 山登り、エアロビクス、ランニングに相当する身体活動量をさす。中高強度の身体活動は、肥満に加えて心血管疾患、2 型糖尿病、様々な癌と強い関連があり、これらに対して予防的役割を有することが報告されている。
- 注5) アディポカイン不均衡: アディポカインは脂肪細胞から分泌される生理活性タンパク質の総称。動脈硬化を促進させる方向に働くタンパク質と動脈硬化に予防的に働くタンパク質が含まれており、アディポカイン不均衡 (作用異常) により非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) が生じる。
- 注6) Adiponectin: 脂肪細胞から分泌されるアディポカインの一種である。生理作用として、細胞への糖取り込み促進、脂肪酸の燃焼、インスリン感受性の亢進、動脈硬化の抑制、抗炎症作用など多彩である。
- 注7) Ferritin: 内部に鉄を貯蔵できる蛋白分子であり、肝臓、脾臓など各臓器に存在しており、微量ながら血液中にも存在している。血中フェリチンを検査することにより、肝臓における貯蔵鉄の量や炎症病態の有無について調べることが可能である。
- 注8) TBARS: チオバルビツール酸反応性物質 (Thiobarbituric Acid Reactive Substances : TBARS) は、脂質過酸化反応のスクリーニングとモニタリングで用いられる物質である。脂質過酸化反応は細胞損傷の機構としてよく知られている。TBARS は細胞内酸化ストレスのマーカーとなる。

掲載論文

- 【題名】 Moderate to Vigorous Physical Activity Volume is an Important Factor for Managing Non-alcoholic Fatty Liver Disease: A Retrospective Study (中高強度の身体活動量は非アルコール性脂肪性肝疾患のマネージメントにおける重要な因子である一後ろ向き解析研究)
- 【著者名】 Sechang Oh, Takashi Shid, Kazumasa Yamagishi, Kiyoji Tanaka, Rina So, Takehiko Tsujimoto, Junichi Shoda
- 【掲載誌】 HEPATOLOGY 2015;61:1205-1215
DOI: 10.1002/hep.27570

問い合わせ先

正田 純一(しょうだ じゅんいち)
筑波大学 医学医療系 教授