

2. 食事・運動療法のサイエンス

江崎 治*・三浦 進司**

適度のカロリー制限, 適度の運動は, 肥満をベースにした生活習慣病(糖尿病, 高脂血症, 高血圧)の有効な予防法である。カロリー制限も運動も, 生体にとっては一時的に軽度のエネルギー不足の状態を作ることであるが, それらがなぜ生活習慣病を予防することになるのか, 不明な点が多い。

生体は外部のエネルギー供給状況により, 各組織の代謝を変化させる。運動は筋肉組織中のATPを多量に消費するため, それを補うように糖/脂質代謝を促進し, ATP産生量を高める。それにはAMPキナーゼの活性化や, 転写共役因子PGC-1 α 増加が関与することが多くの研究から明らかにされている。運動が終わり, 食事をして, エネルギー供給不足が解消すると, 筋肉はエネルギーを蓄積するように働き, グリコーゲンを合成し, 脂肪を蓄積して次の運動に蓄える。グリコーゲンの合成は糖輸送体(GLUT4)の増加で, 脂肪の蓄積は脂肪の合成をコントロールしている転写因子SREBP-1cの発現の増加で説明される。GLUT4の増加は, 結果的にインスリンの感受性の亢進を生じ, 糖尿病に対し予防的に働く。そのほか, 運動後には筋肉でLPLの発現量が増加し, 血液中の中性脂肪の分解が進むが, 運動選手に見られる血中中性脂肪値の低下とHDL-コレステロールの増加(動脈硬化の予防に関与)は, 筋肉でLPLの発現量の増加も一部関与している。

興味深いことに, 絶食も運動と同じような現象を引き起こし, 絶食によりエネルギー不足にした後に再摂食させると, 筋肉でのGLUT4, SREBP-1cの発現量が増加する。

適度のカロリー制限, 適度の運動を行うことは, 周期的にエネルギー不足の状態, refillingの状態を繰り返すことになり, 筋肉は脂肪を分解しやすく, また糖を代謝しやすくなり, これが生活習慣病を予防するようになると考えられる。

Molecular and biological aspects of exercise training and energy restriction

OSAMU EZAKI National Institute of Health and Nutrition



*えざき・おさむ: 独立行政法人国立健康・栄養研究所健康増進・人間栄養学研究系長。昭和52年岐阜大学医学部卒業。同年同大学医学部第一内科。昭和53年東京大学医学部第三内科研究生。昭和61年国立栄養研究所病態栄養部。平成13年現職。主研究領域/糖尿病学・栄養学・分子生物学。
**みうら・しんじ: 国立健康・栄養研究所生活習慣病研究部。

Key words

運動
転写因子
生活習慣病
筋肉

1. 運動トレーニングによる生活習慣病予防のエビデンス

2003年5月に、65歳以上の健康な女性を対象にした運動に関する大規模なコホート研究の結果が発表された¹⁾。今まで運動をあまりしない人を2群に分けて、新しく運動をした人(811人)、そのまま運動しなかった人(2,198人)の7年間の死亡率を調べた。驚くべきことに、今までより1.6km/日多く歩くようになった人は、何もしなかった人に比べて死亡率が40~50%低下した(図1)。さらに、1999年に発表された米国看護師7万人を対象とした大規模な追跡調査では、軽い運動により2型糖尿病の発症率が8年間に40%も低下することが示されている²⁾。ほとんど運動をしない群では13,283人中422人が糖尿病を発症したのに対して、軽い運動(週に1回30分程度のウォーキング)を行った群では14,564人中296人しか糖尿病を発症しな

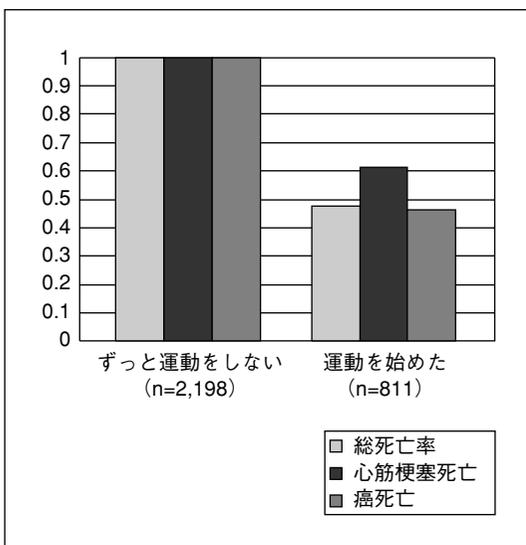


図1 運動をしていない65歳以上の女性が運動(歩行を中心)を始めてから7年間の死亡の相対危険

かった。また、歩くスピードも大切で、5km/時の速いスピードで歩くと、ゆっくり歩くより70%も糖尿病の発症率が低下した(図2)。このように、運動のレベルが強いほど糖尿病の発症率は低くなるが、軽度の運動でもかなりの糖尿病発症率の低下が認められることは、重要な意味がある。

どちらの研究も大規模な観察研究であり、介入研究でないので、他の交絡因子の影響を受けている可能性(たとえば運動をよくする人は、ほかにも長生きしようとかがけていて、これが糖尿病の発症を予防する)は否定できない。しかし、以下に述べるような動物実験の結果を考慮に入れて総合的に判断すると、日々の運動習慣は生活習慣病の発症を予防し、死亡率も低下させる可能性が高い。

2. 運動中に生じる代謝の変化

運動による筋肉での代謝の影響は、大きく分けて二つ考えることができる。運動中の変化と、運動を繰り返すこと(トレーニング)によって生じる変化である。

筋肉は安静時、脂肪組織から放出させる遊離脂肪酸(FFA)を主たるエネルギー源としている³⁾。運動中は多量のATPを必要とするため、糖質からも脂質からもエネルギーが供給されないと運動を維持することができない。運動強度が強くなると、脂質に比べて糖質からのエネルギー供給の比率が増加するが、絶対量としては両方からのエネルギー供給量は著明に増加する。運動中における糖の取り込み、脂肪燃焼の亢進機序として、AMPキナーゼの活性化が現在のところ一番有力な仮説である⁴⁾。細胞内のATPが少なくなり、AMPが増加する状態になるとAMPキナーゼが活性化され、GLUT4を細胞内プールから形質膜への移動(トランスロケーション)させ、糖の代謝を亢進させる。また、AMPキナーゼは、

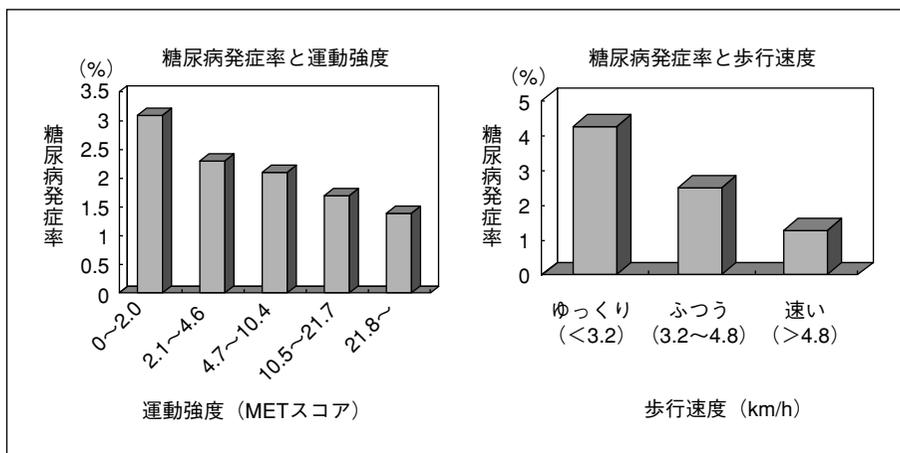


図2 運動習慣と糖尿病の発症率

ACC (アシル CoA カルボキシラーゼ) 酵素活性を抑制することにより、マロニル CoA の量を減少させ、ミトコンドリアにおける CPT1 を活性化させ、より多くの脂肪酸がミトコンドリアに流入して、脂肪酸のβ酸化が亢進する。また、この筋肉における脂肪酸のβ酸化の亢進は、肥満予防に関して重要な意味を持つ。安静時に脂肪組織から放出される FFA は、筋肉で使用される量より多く放出され、余分な FFA は肝で脂肪に合成されて蓄えられているが、絶食時にはカテコラミンの作用により、筋肉で使用されるよりも多い量の FFA が放出され、余った FFA が肝に流入し中性脂肪に変換され、脂肪肝を発症させる。運動時には絶食時よりも多量の血中 FFA を消費するため、脂肪肝は生じない。

3. 運動トレーニング後の代謝の変化

生活習慣病予防に重要だと思われる二つの変化が、運動を繰り返し行った後 (トレーニング) の筋肉で認められる。一つは GLUT4 の発現量の増加であり、もう一つはミトコンドリアの数の増加である (図3)。GLUT4 は血中から筋肉組織内へ糖を運ぶ蛋白質で、筋肉

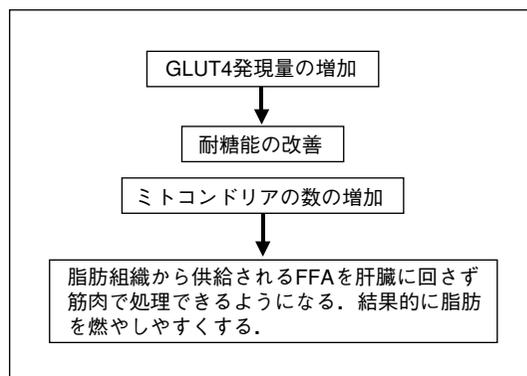


図3 運動トレーニング後の代謝の変化

における糖代謝の律速酵素となっている。GLUT4 の増加は耐糖能を高め、糖尿病を予防する⁵⁾。ミトコンドリアの数の増加は、安静時 (運動をしないうち) でも脂肪酸のβ酸化を促進し、脂肪組織から放出されている FFA を処理しやすくして、肝での中性脂肪の蓄積を抑制する。運動によるミトコンドリア数の増加機序は、転写共役因子 PGC-1α の増加による。われわれは、筋肉組織特異的に PGC-1α を過剰発現させたマウスを作成し、表現型の変化を調べた。その結果、PCC-1α 過剰発現マウスでは、ミトコンドリアの増加に伴い、筋肉の赤化が認められた⁶⁾。PGC-1α の過剰

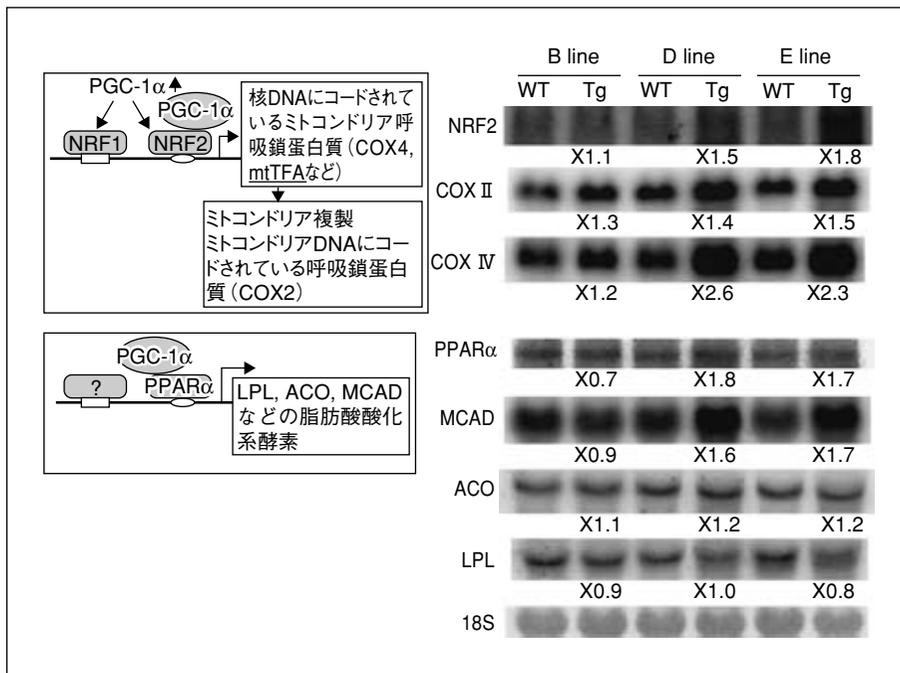


図4 PGC-1 α 過剰発現マウスの、ミトコンドリア呼吸鎖および脂肪酸酸化系蛋白質の発現量変化

B, D, E は、それぞれ異なる PGC-1 α 過剰発現マウスのライン。

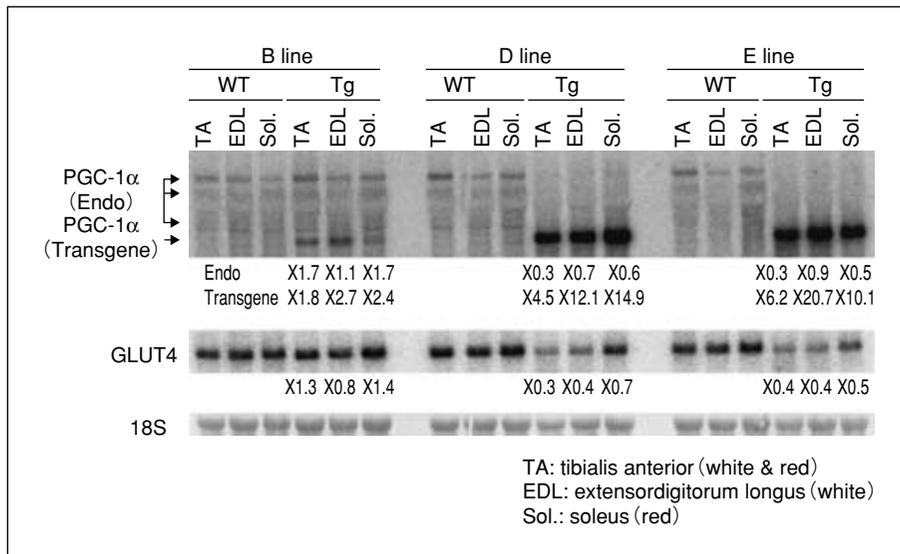


図5 PGC-1 α 過剰発現マウスの赤筋・白筋における PGC-1 α および GLUT4 発現パターン

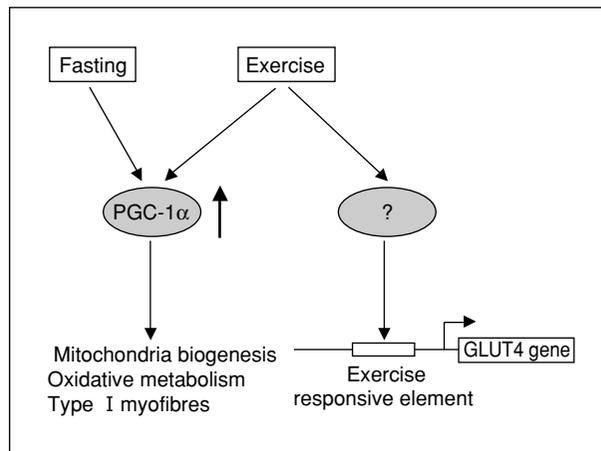


図6 PGC-1αは運動による GLUT4 発現増加へは関与しない

発現は NRF2, PPAR α といった転写因子を活性化し、これらのターゲット遺伝子である、COX II, COX IV および MCAD の発現量を増加させ、脂肪酸を燃焼しやすくしていることを明らかにした(図4)。しかし GLUT4 の発現量は増加せず、逆に低下した(図5)。インスリントランステスト (ITT) でもインスリン抵抗性を示し、耐糖能の面からは悪い結果になった。運動トレーニングは、ミトコンドリアの数も GLUT4 量も増加させることから、GLUT4 の発現を増加させる何らかの転写因子が PGC-1 α 以外に存在すると示唆される(図6)。われわれが行ってきたミニジーン GLUT4 を用いた研究から、運動依存性に GLUT4 の発現を増加させるシス・エレメントおよびその部位に結合する転写因子の分子量も推定されているが、蛋白の同定はされていない⁷⁾。この転写因子の同定が待たれる。

運動をした後食事をすると SREBP-1c が増加し、脂肪合成に関与する酵素も増加する⁸⁾。GLUT4 の発現の増加はグリコーゲンの蓄積を生じるが、SREBP-1c の増加は筋肉内の脂肪蓄積に関与すると考えられる。どちらも運動で生じたエネルギーの蓄積の減少を解消し、次の運動に備える生理的な反応と

考えられる。一般的に筋肉での脂肪の蓄積はインスリン抵抗性と関連があると考えられているが、運動選手のように筋肉内に脂肪が多く蓄積している場合でも、GLUT4 の発現量が多いとインスリン感受性はよい⁹⁾。筋肉でのインスリン抵抗性は脂肪蓄積により生じるのではなく、アシル CoA などの脂肪合成に関与する中間代謝産物が、インスリン抵抗性と関連すると考えられる。

4. 絶食と運動における筋肉代謝の共通点と相違点

マウスにカロリー制限 (Calorie restriction ; CR) を行うことは、軽い絶食状態を何回も繰り返すことに近い。これは通常自由摂食の 60~70% の食事を一度に与えるため、空腹になる時間が生じるためである。このように考えると、CR と運動トレーニングは、エネルギー代謝の増減を繰り返し行うという意味でよく似ている。また、安静時には脂質が筋肉でのエネルギー源として使用されやすくなること、脂肪組織での脂肪分解が亢進することも共通点である。相違点としては、絶食の場合、筋肉は糖の消費を節約するために脂肪をエネ

ルギーとして用いるが、運動は脂質も糖質もエネルギー源として用いること、また運動は多量のエネルギーを消費するが、絶食はエネルギー消費を減少させることが挙げられる。

しかし絶食または運動後、再食事をした後の遺伝子発現はどちらもよく似ており、エネルギーを蓄積するように働くため、GLUT4の発現量や、脂肪合成に関するSREBP-1cの発現量が増加する^{10,11)}。最近、糖尿病患者の筋肉でのSREBP-1cの発現量が、糖尿病のコントロールの悪い患者ほど減少していることが報告された。これらの結果から、SREBP-1cが筋肉での栄養状態のマーカー（発現量が高いほど代謝状態がよい）となる可能性がある¹²⁾。

[文献]

- 1) Gregg EW, Cauley JA, Stone K, *et al* : Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Relationship of changes in physical activity and mortality among older women. *JAMA* 2003 ; 289 : 2379—2386.
- 2) Hu FB, Sigal RJ, Rich-Edwards JW, *et al* : Walking compared with vigorous physical activity and risk of type 2 diabetes in women : a prospective study. *JAMA* 1999 ; 282 : 1433—1439.
- 3) Holloszy JO, Kohrt WM, Hansen PA : The regulation of carbohydrate and fat metabolism during and after exercise. *Front Biosci* 1998 ; 3 : D 1011—1027.
- 4) Mu J, Brozinick JT Jr, Valladares O, *et al* : A role for AMP-activated protein kinase in contraction- and hypoxia-regulated glucose transport in skeletal muscle. *Mol Cell* 2001 ; 7 : 1085—1094.
- 5) Ikemoto S, Thompson KS, Takahashi M, *et al* : High fat diet-induced hyperglycemia : prevention by low level expression of a glucose transporter (GLUT4) minigene in transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995 ; 92 : 3096—3099.
- 6) Miura S, Kai Y, Ono M, *et al* : Overexpression of Peroxisome Proliferator-activated Receptor γ Coactivator-1 α Down-regulates GLUT4 mRNA in Skeletal Muscles. *J Biol Chem* 2003 ; 278 : 31385—31390.
- 7) Tsunoda N, Maruyama K, Cooke DW, *et al* : Localization of exercise- and denervation-responsive elements in the mouse GLUT4 gene. *Biochem Biophys Res Commun* 2000 ; 267 : 744—751.
- 8) Ikeda S, Miyazaki H, Nakatani T, *et al* : Up-regulation of SREBP-1c and lipogenic genes in skeletal muscles after exercise training. *Biochem Biophys Res Commun* 2002 ; 296 : 395—400.
- 9) Goodpaster BH, He J, Watkins S, *et al* : Skeletal muscle lipid content and insulin resistance : evidence for a paradox in endurance-trained athletes. *J Clin Endocrinol Metab* 2001 ; 86 : 5755—5761.
- 10) Kamei Y, Mizukami J, Miura S, *et al* : A forkhead transcription factor FKHR up-regulates lipoprotein lipase expression in skeletal muscle. *FEBS Lett* 2003 ; 536 : 232—236.
- 11) Bizeau ME, MacLean PS, Johnson GC, *et al* : Skeletal muscle sterol regulatory element binding protein-1c decreases with food deprivation and increases with feeding in rats. *J Nutr* 2003 ; 133 : 1787—1792.
- 12) Sewter C, Berger D, Considine RV, *et al* : Human obesity and type 2 diabetes are associated with alterations in SREBP1 isoform expression that are reproduced ex vivo by tumor necrosis factor- α . *Diabetes* 2002 ; 51 : 1035—1041.

質 疑 応 答

座長(門脇) ありがとうございます。運動療法を中心にサイエンスから実際的なリコメンデーションまで幅広いお話をいただきました。ご意見あるいはご質問をお願いします。

春日雅人(神戸大) 一般に運動の効果は急性の効果と慢性の効果、トレーニング効果に分けて考えることが多いと思います。いまのPGC-1 α のメッセージが上がるのは、急性の効果でそうなるのか、トレーニング効果としてそうなるのか。その機序はAMPキナーゼが関係しているのでしょうか。

江崎 運動の急性期にミトコンドリアが増加しているかどうか調べていないので、PGC-1 の効果が急性期に認められるかどうかわかりません。おそらくPGC-1 が何回も増えていると、ミトコンドリアはだんだん増えてくると想定していますが、どれだけの期間PGC-1 が蛋白として増加すると、ミトコンドリアが増加するかは不明です。

2番目の質問はAMPキナーゼに関するも

のです。ネズミに AICAR を投与すると PGC-1 は増加しますが、ネズミに投与した場合は fasting を生じます。このため AICAR の作用か fasting のためかわからない。ところが *ex vivo* で、AICAR を直接筋肉組織に振りかけると、同じように PGC-1 が増えることを示した報告がありますので、たぶん AMP キナーゼが関与すると思っています。ただ、それだけでは直接の説明にはなりません。

座長 Spiegelman は AMP キナーゼの関与も否定はしていないと思いますが、CaM キナーゼ IV がかなり重要だと言っています。

山内敏正(東京大) 春日先生の質問と似ているところがありますが、GLUT4 の発現の増加が PGC-1 を介さないという非常に興味深いデータを拝見させていただきました。GLUT4 の発現増加も AMP キナーゼは介していると考えてよろしいでしょうか。

江崎 AMP キナーゼのドミナントネガティブをつくったグループの論文がありまして、そこには GLUT4 は全然減らないと出しています。ドミナントポジティブのデータがないのでわかりませんが、僕のほうもいまマウスをつくって解析していますので、だんだんわかってくると思います。

座長 山内先生も興味を持って研究されているようなので、山内先生も結果を出しているのではないかとと思っています。

中尾一和(京都大) 食事と運動療法、主に運動療法のお話をいただきました。私も運動療法の効果を発揮できる薬がつかれないかと、教室の林助手を中心としたグループで行っています。1錠飲めば雨の日には運動をしなくてもよいという薬がつかれないかと、いまなお研究しています。もう一つは、先生がおっしゃった 30 分間、5 km 歩けばよいということになりますと、この 30 分間に相当する運動をいかにほかの手段ですることが可能かが臨床的課題になります。一つは AMP

キナーゼの活性化薬剤でしょうし、もう一つは何らかの電気現象で筋肉を刺激することであろう。昨年(2002 年)、私どもは主には体幹部のインスリン抵抗性に関与している筋肉の低周波刺激で血糖が下がることを報告してきました。

先生に質問したいことは、先ほど先生がおっしゃった条件で歩行する効果がそのまま正しいとすれば、700 万人の糖尿病の方が半減するわけですね。

江崎 理論的には半減します。

中尾 それは予防的な面、糖尿病の方、あるいは肥満症の方で、その効果がどれくらい違うのでしょうか。今日は日本医学会と日本医師会の先生方がおられるので、これで半減したら、あとは何もしないでよいのではないかという誤解があったら困りますが、先生はいかが思われますか。

江崎 一次予防はリスクをあまり考えなくてよいのですが、糖尿病患者に運動療法を行うと低血糖や脳梗塞を起こしたりするので、やりにくいと思います。ですからなるべく元氣な時に運動習慣を身につけ、疾病を予防するのがよいと思います。実際は運動で行うことは苦痛で、普通の人にはなかなかできないことだと思います。

気をつけないといけないことは、運動を行うことによって関節を悪くしたり、(運動をする前に水分を取れと言っていますが)脱水を起こしたりすることがありますので、患者さんに注意点を説明しておくことが大切です。糖尿病の人の運動療法時には特に大切です。ただ治療効果としては、メカニズム的には同じことが起こりますので、糖尿病の人でも同じような効果が出ると思います。

それからご存じだと思いますが、薬として AMP キナーゼを活性化するのはメトホルミンとレプチンがありますが、メトホルミンは運動に比べると効果は弱いので、運動のほう

がよいと考えています。

座長 中尾先生の質問に関連して、運動を新たに始めると死亡率が半分が減るというのは非常にインプレッシブなデータです。そのメカニズムとしてはインスリン感受性をよくすることがメインなのか。あるいはそれとも関連しますが、減量効果を介しているのか。それとも減量とは独立ですか。

江崎 そこまでは解析していなかったと思いますが、ただし肥満度は交絡因子に入っていますから、肥満とは独立だと思えます。

下村伊一郎 (大阪大) Skeletal actin promoter での PGC-1 のトランスジェニックマウスのフェノタイプは、先生の予想と反して GLUT4 の遺伝子発現量が下がり、むしろ耐糖能が悪くなったという話を出されていました。このトランスジェニックマウスの筋肉の分化度は大丈夫なのでしょう。たとえば Myo-D や myogenin, あるいはマッスルクレアチンキナーゼの発現量は正常と同じでしょうか。というのは skeletal actin promoter で本来の PGC-1 の発現する時期とは違う時期にこれだけの PGC-1 を過剰発現させた場合、狙ったものとは違う変化が筋肉に起こっている可能性はないのでしょうか。

江崎 PGC-1 トランスジェニックマウスの作成には、アクチンプロモーターを用いています。このプロモーターは、胎児の時ではなく生後働くので、分化には大きく影響はしないと考えています。ジーンチップでの遺伝子発現プロファイルの解析を行っていますので、先生が言われた遺伝子はあとで帰ったら調べておきます。ジーンチップ解析では、GLUT4 のみならず、ほかの解糖系酵素もダウンレギュレーションし、脂肪の β 酸化系の酵素はアップレギュレーションされていました。

下村 以前マッスルクレアチンキナーゼプロモーターを用いて SREBP-1c を過剰発現させたモデルをつくりましたが、そのときに予

想とは反して中性脂肪だけは貯まりますが、筋肉の本来の性質がなくなり、フェノタイプは解析がなかなか難しいという経験を持ちました。

江崎 たしかにいろいろな筋肉の障害が来るために、セカンダリーエフェクトで GLUT4 が下がっている可能性はあります。しかしもし GLUT4 にダイレクトに効いているのであれば GLUT4 は増えるべきだと思っています。

中里雅光 (宮崎大) 運動には有酸素運動と筋の抵抗運動があります。2点おうかがいしたいのですが、最後の結論の30分間、5 km/h を有酸素運動ではなく、筋の抵抗運動も混ぜ合わせるとしたら、具体的にはどのような指示に相当するのかが1点です。もう1点はラットやマウスを使った場合に筋の抵抗運動をどのようなモデルで行えばよいかをおうかがいします。

江崎 ヒトで軽いレジスタンス運動でも GLUT4 が増えるというデータも最近は出てきています。しかし、レジスタンス運動が動脈硬化を進めると言っている人もいて、レジスタンス運動が本当に疾病の予防になっているかどうか、まだわかりません。

しかし、レジスタンス運動の軽いものを取り入れると筋力が強くなるので、さまざまな運動がしやすくなるメリットがあります。一方、一般の人が運動するときに楽なのはウォーキングです。たとえば玄米にぎにぎ運動やダンベルを行うようにいっても、初めは興味を持ってやっても、なかなか続かなくて難しい。レジスタンス運動で、長期間続けるのはなかなか難しいと考えています。

2点目の質問は、ネズミを金網にぶら下げてレジスタンス運動を行わせている人もいます。

中尾 これは「肥満の科学」のシンポジウムですので、糖尿病だけではなく、肥満を防

ぐための運動というところでディスカッションさせていただきたいのです。運動の効果は筋肉の GLUT4 だけではなく、中枢神経系を介する爽快感や、運動を達成しているときのメンタルな影響も考えなければならないと思います。それから運動しなければならぬときに、先生がおっしゃったように体重がかかりすぎて、かえって関節が負担になる。杉岡先生の世界です。

私どもが「スワロビクス」を発表したのは、体重がかからなくて、体幹部の特に糖代謝に関係する筋肉だけを椅子の上で行おうという提案です。今日は「肥満の科学」ですからぜひ聞いていただきたいと思います。進化の上で、運動を増やすことによって肥満や糖尿病の治療ができることは提唱されていることですが、癌が減少することに関してどのように位置づけができるのか、何かお考えがありますか。先ほどの発表で、癌も心筋梗塞も半減しているわけですね。

江崎 どうしてそうなるのか、僕もメカニズムはわかりません。あれはオブザベーションスタディなので、きちっとした介入研究が必要です。肥満を少なくすると癌も少なくなるというデータもありますが、交絡因子の分析が不十分なため、コンクルーシブではないと思います。

松澤佑次（住友病院） 中尾先生がおっしゃった肥満の科学という観点と、われわれが行ってきた観点から言いますと、下村先生が質問するかと思ったのですが、いまから十何年か前、運動をさせると筋肉の GLUT や LPL、アシル CoA 合成酵素はボンと上がります。しかし内臓脂肪は全く逆の動きで、おそらくエネルギーの流れのスイッチングが起こ

り、じっとしていれば内臓脂肪に貯まっていくエネルギーが全部筋肉のほうに行く。皮下脂肪は非常に安定して全然動かない。

要するに運動の効果の中には、内臓脂肪を減らすという非常に大きなファクターがある。岸本先生も運動をされてベルトが緩くなったとか、お腹が引き締まったとおっしゃっていて実感されていると思います。われわれがこのように考えたのは、昨日お見せしたような相撲取りです。彼らは毎日 7,000 kcal ぐらい食べて年々どんどん太っていきます。しかし現役の時代は内臓脂肪が全然貯まっていけないで、筋肉と皮下脂肪だけがどんどん増えてくる。

そういう意味では皮下脂肪は運動に非常に反応が弱く、女の人は貯まっていた、お産のときだけ燃える。内臓脂肪はエネルギーを早期に取り込み、早期に出すところがあり、運動はそういう効果はかなり強いのではないか。それが癌にまでつながる。内臓脂肪は乳癌や子宮頸癌と関係しますから、特に女性にはそのようなことが非常に効いているのではないか。そのように思って、内臓脂肪の発現のデータがあったらまた教えてほしいのです。当時はここまで行っていませんで、エネルギーの取り込み口と燃えるところ、貯めるところだけ行ったわけです。それだけコメントです。

江崎 どうもありがとうございました。

座長 松澤先生はたとえがお上手で、皮下脂肪は定期預金、内臓脂肪は普通預金と、いまのことを表現されていますが、すばらしいアイデアではないかと思っています。江崎先生、大変おもしろいお話をありがとうございました。