

日本赤十字広島看護大学特別講演会

メタボリックシンドローム防止と食習慣・運動習慣

日 時：平成19年10月27日（土） 13：30～15：00

場 所：日本赤十字広島看護大学 ソフィアホール

講演者：京都大学大学院人間・環境学研究科教授 森谷敏夫

1. 肥満・糖尿病と自律神経

脂肪細胞は不活発な「末梢の奴隷」との見方が一般的であった。しかし、「脂肪細胞は生体全体のエネルギー備蓄バランスの要として、自らの指令を中枢に発信し、きわめて活発に生命活動に関与していること」が明らかになってきた。適度な体脂肪量を維持し、一定の体重を保つ仕組みとその破綻としての肥満の遺伝的要因解明は、分子遺伝学的手法を駆使した最近の研究によって著しく進展した。図1はその概略である。白色脂肪組織に脂肪が蓄積すると脂肪細胞からレプチン（肥満遺伝子：OBタンパクとも呼ばれる。ラテン語、Leptos = 痩せるが語源）が内分泌され、大脳の視床下部の交感中枢（満腹中枢）の神経細胞膜に存在するレプチン受容体に結合して細胞を活性化する。交感神経活性の上昇は副交感中枢（摂食中枢）を抑制して摂食を抑えるとともに、 β_3 -アドレナリン受容体を介して白色脂肪組織（とくに内臓型）からの脂肪動員と褐色脂肪組織からの熱放散（脱共役蛋白質（UCP1）：ミトコンドリアでの酸化的リン酸化を脱共役させ、ATPを合成せずに、エネルギーを熱として放散する蛋白質ファミリーのひとつ）を促進し、これらの総合効果によって脂肪の過剰蓄積を防ぐものと考えられている。つまり、自律神経は、食欲やエネルギー代謝の調節に関わり、生体の体重を一定範囲に保つ上でも重要な役割を果たしているのである。因みに我々の男子学生を対象とした薬理ブロック実験で完全にヒトの自律神経活動を抑制すると安静時のエネルギー代謝は約300Kcal/日ほど低下する（Matsumoto et al., 1999）。日本人に多く認められている β_3 -アドレナリン受容体やUCP1の遺伝子変異が同時に存在する人では極論すれば一日当り約300Kcalほど少ない目に食べないと肥満することになる。

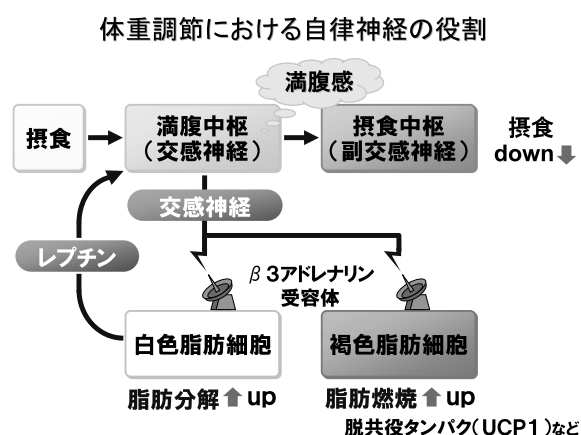


図1 体重調節における自律神経の役割

George Bray (1991) により提唱された MONA LISA (Most Obesity is Known as Low In Sympathetic Activity) 仮説、即ち、交感神経活動の低下と肥満とが密接に関連しているという考えは動物実験などから支持されてきた。肥満や糖尿病の改善効果は運動によるエネルギー消費によると考えられていたが、前述した機構が明らかとなった現在、エネルギー消費は第2義的なものとされる。実際、肥満した患者で体重減少を図る場合、その効率と有効性から食事制限が優先されるのが現状である。しかし、運動には自律神経活動を賦活化させ脂肪減量効果の促進や体組成の維持、他の生活習慣病危険因子の是正、運動機能の保全などの重要な意義があるので、食事制限と運動療法の併用が推奨される（森谷，2006；Moritani, Kimura, Hamada & Nagai, 2005）。

長年の運動不足やそれに伴う骨格筋の萎縮や交感神経活動の低下が、エネルギー消費機構や脂質代謝に影響を及ぼし肥満の発症・進展につながるというモナリザ仮説は、現代日本におけるメタボリックシ

ンドロームや肥満増加を考える上で非常に示唆に富むものでもある。

わが国の一人1日あたりのエネルギー摂取量は、1975年頃の2,226kcalをピークとして減少に転じ、2004年には1,902kcalと、終戦直後（1941年）の1,903kcalとほぼ同じ水準にまで低下している。この間、食事から摂取するエネルギー量は減少し続けているにもかかわらず肥満者は増え続けている。理由のひとつは、便利で体を動かさない近代的な生活による「エネルギー消費量の減少」が「エネルギー摂取量の減少」を上回り、「相対的なエネルギー過剰」となっていることが考えられる。さらに、モナリザ仮説が示唆するように、身体的不活発な生活によって筋萎縮や自律神経機能の活動が減弱し、結果として基礎代謝や熱産生が低下することも、エネルギー消費量の減少に関わっていると推察される。換言すれば、肥満やメタボリック症候群には、身体活動量の低下に加えて、自律的エネルギー調節機構に関わる自律神経系の活動レベルの低下や機能不全が関与する可能性がある。その典型例が中年以降の肥満である。

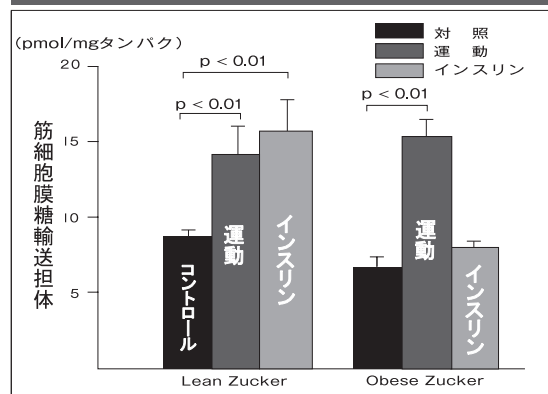
2. 肥満・メタボリック症候群における運動の効果

自律神経活動が低下している肥満者を対象にした有酸素運動のトレーニング効果に関する研究では、低強度（約50% V02max）の有酸素運動でも、総エネルギー消費量を増加させることにより、呼吸循環機能の有意な向上は認められないが、糖・脂質代謝の改善に十分効果を発揮することが明らかにされている。

慢性的な運動不足が、肥満や2型糖尿病におけるインスリン感受性の低下と密接な関係にあることは良く知られている。逆に、運動はインスリンとは別の細胞内シグナル伝達機構を介して、糖輸送を活性化できるので、インスリン抵抗性の存在下においても運動により糖輸送は通常正常に機能する（図2参照）。つまり、運動はインスリンと独立した細胞内機構により骨格筋の糖輸送担体（GLUT 4）のtranslocationを惹起し糖輸送を活性化することができる。インスリン感受性の改善は動脈硬化・心血管系疾患のリスクを軽減させることになり、臨床的意義も大きい。

運動中の脂肪の利用率は運動強度に依存する。最大酸素摂取量（V02max）の約50%の運動強度では、エネルギー源として糖質と脂質がほぼ同じ割合で利用されるため、高強度の運動に比べて脂肪燃焼率が

運動はインスリン抵抗性状態でも糖輸送を亢進する



King et al., Am J Physiol, 1993; J Clin Invest, 1992

図2 運動による糖取り込み効果

高くなり、脂質代謝の活性化に適している。米国スポーツ医学会は、呼吸循環機能を向上させる運動処方として、少なくとも50～85% V02maxの強度で、20分間の有酸素運動を週に3回、数カ月間継続することを推奨している。しかし、内臓脂肪型肥満者に発生している糖・脂質代謝異常の改善には必ずしもこの運動処方が適するとはかぎらない。一般的に肥満者や糖尿病患者の場合、運動不足を伴って嫌気性代謝閾値（AT）も低く、速歩程度で乳酸蓄積が起るこの運動閾値に達する場合もある。特に高齢者ではATレベルの運動が単純な歩行に相当する場合が大半である。また合併症の問題から運動制限が必要な場合も多い。これらを考慮すると、通常日本で推薦されている歩行レベルの軽度の運動が糖・脂質代謝を有意に改善させる運動刺激になるか、あるいは糖代謝改善に最低必要な運動強度や運動量が存在するかは临床上重要な課題である。

肥満・メタボリック症候群に対する運動の効果は、①エネルギー消費の増大と脂肪組織消費による減量、②脂肪合成の抑制、③基礎代謝の増加、④インスリン感受性の向上、⑤動脈硬化性血管障害の改善（HDLコレステロールの増加、中性脂肪の低下、血圧降下作用など）、⑥呼吸循環機能の増強と運動能力の向上、⑦ストレスの解消などが挙げられる（森谷，2007）。合併症を発症しやすい内臓脂肪型肥満では、内臓脂肪が皮下脂肪より効果的に運動で燃焼させる利点も指摘されており、中高年男性の半数がメタボリックシンドロームと推定されている昨今、運動の継続は生活習慣病の予防上、その重要性を益々増している。

3. 運動と筋細胞由来の生理活性物質

最近特にニューロサイエンスで注目を浴びている

のは運動トレーニングが脳に及ぼす影響であり、特に学習・記憶を司る海馬での脳由来神経栄養因子 (BDNF: Brain Derived Neurotrophic Factors) である (詳細な Review は Cotman and Berchtold, 2002; Cotman and Engesser-Cesa, 2002)。運動トレーニングにより増加する BDNF の主な機能は神経可塑性, 神経栄養伝達, 学習改善, 及び脳神経細胞保護 (虚血から来る脳損傷の抑制など) の多岐にわたるものである。特に注目したいのが, この BDNF のシナプス伝達亢進, 長期記憶 (Long Term Potentiation) の増強, 学習能改善及びシナプス蛋白合成などの機能である。ラットを7日間自由に走行させた時の海馬における BDNF の mRNA の発現を観察した実験では, 安静コントロール試行時よりも有意に遺伝子の発現が認められ, BDNF 蛋白量を比較した場合, 運動群では約2倍も増加していることが明らかとなった。興味深いことに BDNF の増加はトレーニング時の走行距離に依存しており, 長期にわたる運動トレーニングによっては著しい増加が起こる可能性が示唆されている。脳機能維持を目的とした運動となれば運動療法の見方もその重要性も変る可能性が大である。

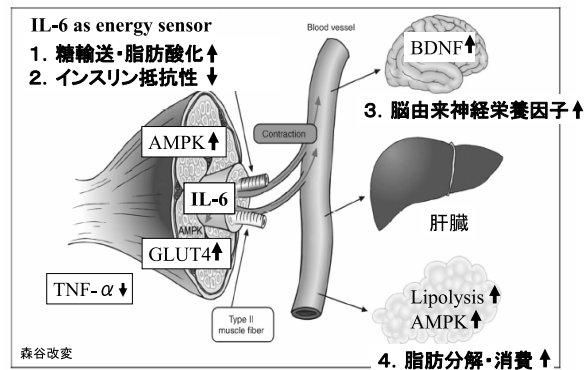


図3 筋細胞由来の生理活性物質(マイオサイトカイン)の役割 (Pedersen and Fischer (2007) を著者改変)

最新のヒトの知見では運動により筋細胞由来の生理活性物質 (総称して Myocytokine マイオサイトカイン: (注) 脂肪細胞由来の悪玉生理活性物質は Adipocytokine アディポサイトカイン) が筋活動に

ともない多量に放出されることが明らかとなって注目を浴びている (Pedersen & Fischer, 2007)。これは免疫を司るインターロイキン6 (IL-6) で, 図3の様に各種のターゲット臓器に作用して糖代謝, 脂質代謝, 脳由来神経栄養因子等を活性化することが指摘されている。今後, 筋収縮により惹起されるまだ未発見の Myokines の研究が更に進む可能性があり, 今後のこの分野の研究成果におおいに期待したいところである。

主な参考文献

- Bray, G.A. (1991). Obesity, a disorder of nutrient partitioning: The MONA LISA hypothesis. *Journal of Nutrition*, 121, 1146-1162.
- Cotman, C.W. & Berchtold, N.C. (2002). Exercise: a behavioral intervention to enhance brain health and plasticity. *Trends in Neuroscience*, 25, 295-301.
- Cotman, C.W. & Engesser-Cesar, C. (2002). Exercise enhances and protects brain function. *Exercise and Sports Science Review*, 30, 75-79.
- Matsumoto, T., Miyawaki, T., Ue, H., Kanda, T., Zenji, C., & Moritani, T. (1999). Autonomic responsiveness to acute cold exposure in obese and non-obese young women. *International Journal of Obesity*, 23, 793-800.
- 森谷敏夫 (2006). 生活習慣病における運動療法の役割. *日本整形外科スポーツ医学会雑誌*, 25, 361-368.
- Moritani, T., Kimura, T., Hamada, T., & Nagai, N. (2005). Electrophysiology and Kinesiology for Health and Disease. *Journal of Electromyography and Kinesiology*, 15, 240-255.
- 森谷敏夫 (2007). 運動による自律神経活動の賦活とその生理学的意義. 津田謹輔, 林 達也編, *糖尿病の食事・運動療法*, (pp.162-168). 東京, 文光堂.
- Pedersen, B.K. & Fischer C.P. (2007). Beneficial health effects of exercise - the role of IL-6 as a myokine. *Trends in Pharmacological Science*, 28(4), 152-156.