

骨格筋代謝制御因子を用いた女性sarcopenia肥満に対する 各種運動療法効果の検討

Myokines in various exercise therapy for female sarcopenia with obesity

———— 福島八枝子¹⁾・黒瀬聖司^{1,2)}・新野博美¹⁾・高尾奈那^{1,4)}・Ha Cao Thi Thu¹⁾・
玉ノ井厚子⁴⁾・堤博美⁴⁾・長谷川貴亮³⁾・中島敏明³⁾・木村穰^{1,4)}

要約 非糖尿病性の未治療肥満患者における Irisin と身体諸因子との相互関係を調査し、Irisin に対する分泌制御機構を臨床データより検討する事を目的とした。対象は関西医科大学健康科学センター肥満外来を受診した BMI 30 kg/m² 以上の肥満患者 66 名（男 / 女 : 19/47、年齢 45.7 ± 13.4 歳、体重 93.8 ± 17.6 kg、BMI 36.5 ± 4.7 kg/m²）とした。対象者 (n=66) の Irisin は、年齢と有意な負の相関関係を認め、体脂肪率と有意な正の相関を認めた。これらの結果から加齢と共に Irisin は減少し、骨格筋以外からの因子による Irisin への代償性分泌の可能性を示唆した。代償性には体脂肪率が示す脂肪組織由来と HOMA-IR から示されるインスリン抵抗性由来の経路が言われているが、どちらの寄与が大きいかは過去の研究からは明らかではない。そこで、従属変数に Irisin を用いた男女別でのステップワイズ重回帰分析の結果から、男女ともに HOMA-IR のみが独立変数として抽出された。Irisin 分泌制御にはインスリン抵抗性の関与が大きい可能性が示唆された。

Summary This study was performed to investigate the relationship between serum irisin levels and metabolic physical parameters for the Japanese patients with obesity without diabetes. Because there were still the complexity of the irisin secretory response, and especially the feedback mechanisms in tissue other than skeletal muscle even huge irisin studies were reported. Furthermore, no study has examined the relationship between irisin and metabolic parameters in the Japanese patients with obesity without diabetes.

The subjects were 66 untreated patients with obesity (BMI ≥30 kg/m²) who visited our obesity clinic in the department of Health science center in Kansai medical university. The subjects included 19 males and 47 females with a mean age of 45.7 ± 13.4 years, mean body weight of 93.8 ± 17.6 kg, and mean BMI of 36.5 ± 4.7 kg/m².

In this study, there was a negative correlation between irisin and age and a positive correlation between irisin and % body fat in all subjects. Some reports found that serum irisin levels were decreased due to age. Irisin secretion may be compensatively enhanced through a fat-derived feedback mechanism from an excess level of fat in patients with obesity. And also, serum irisin levels were positively correlated with HOMA-IR in males and females with obesity, and HOMA-IR was independently related to the irisin level. These results may indicate that insulin resistance might also be correlated with irisin secretion, since an increase in irisin promotes energy consumption, which contributes to weight loss, fat reduction, and improved insulin resistance.

Key Words: Myokine, Irisin, % body fat, Insulin resistance, Obesity treatment

Yaeko Fukushima^{a)}, *, Satoshi Kurose^{a) b)}, Hiromi Shinno^{a)}, Nana Takao^{a) d)},
Ha Cao Thu^{a)}, Atsuko Tamanai^{d)}, Hiromi Tsutsumi^{a)}, Takaaki Hasegawa^{c)},
Toshiaki Nakajima^{c)}, Yutaka Kimura^{a) d)}

1) 関西医科大学大学院医学研究科代謝機能制御系健康科学 2) 医仁会武田総合病院疾病予防センター
3) 獨協医科大学心臓血管内科 4) 関西医大健康科学センター

a) Department of Health Science, Graduate School of Medicine, Kansai Medical University, 2-3-1,
Shinmachi, Hirakata, Osaka, 573-1191, Japan

b) Disease Prevention Center, Ijinkai Takeda General Hospital, 28-1, Ishidamoriminamimachi, Fushimi-
ku, Kyoto, 601-1495, Japan

c) Department of Cardiovascular Medicine, Dokkyo Medical University, 880 Kitakobayashi, Mibu,
Tochigi, 321-0293, Japan

d) Health Science Center, Kanasai Medical University, 2-3-1, Shinmachi, Hirakata, Osaka, 573-1191, Japan

1. はじめに

近年、骨格筋は単なる運動器官ではなく、myokine と総称される様々な生理活性物質を産生していることが明らかとなってきた¹⁾。その分泌形態は、自己分泌的、傍分泌的に骨格筋または筋周囲組織へ作用し、さらに、内分泌的にも遠隔臓器へ作用する。骨格筋は、筋・骨代謝だけでなく糖脂質代謝にも関与し、骨格筋量の減少はインスリン抵抗性の要因になりうる²⁾。近年、sarcopenia を代表とする骨格筋量の減少が生体へ多大な影響を及ぼす事が報告されている。我々は肥満治療における骨格筋量の維持は、インスリン抵抗性の改善につながる可能性を減量に成功した女性肥満患者研究から示唆した³⁾。

Irisin は白色脂肪の褐色化をきたす事から、脂肪燃焼を促進すると共に体重増加の抑制効果がある事など、肥満治療に期待がもてる骨格筋 myokine の1つとして2012年にNature誌で初めて報告された⁴⁾。さらに、糖・脂質代謝と関係し、肥満や糖尿病発症へ抑制的に作用する anti-obesity effect が提唱されている⁵⁾。

しかし、Irisin は様々なメタボリックパラメーターとの関連を持つが、一定の見解は得られていない。Kurdiova らは、肥満者の血清 Irisin 値は非

肥満者より低値であるが、肥満者の骨格筋細胞内ならびに脂肪細胞内の FNDC5 mRNA 発現は増加しており、肥満状態に応答した Irisin の分泌促進が働いている可能性を示唆した⁶⁾。また Liu らは、非糖尿病性の肥満患者では高値であった Irisin 濃度は、T2DM 患者では低下していた事から Irisin の分泌制御パターンは、非糖尿病患者と糖尿病患者で異なる可能性を示唆した⁷⁾。

このように、Irisin の分泌にはいまだ不明な点が多い事から、我々は骨格筋以外の組織からの代償性分泌機構の可能性に着目した。本研究では、肥満患者における Irisin と身体諸因子との相互連関を調査し分泌制御機構を検討した。

2. 方法

【対象およびプロトコール】

本研究では、2013年から2014年までの間に当院肥満外来を受診したBMI 30 kg/m²以上の未治療肥満患者66名(男/女:19/47、年齢45.7 ± 13.4歳、体重93.8 ± 17.6 kg、BMI (Body mass index) 36.5 ± 4.7 kg/m²)を対象とした。なお、骨格筋代謝に影響するホルモン剤やステロイド服用者、インスリン抵抗性に関与する抗糖尿病薬服用者やインスリン使用者は除外した。

受診時に血液検査、DXA (X線二重エネルギー

法: DPX-NT (GE 社製)) による体組成、CPX (心肺運動負荷試験) による運動耐容能、HOMA-IR (インスリン抵抗性指標)、血清 Irisin 値を測定した。体組成結果から得られた四肢の骨格筋量を身長補正する Skeletal Muscle Index (SMI= ASM/height² (kg/ m²)) と、全身の除脂肪量を体重で補正する % skeletal muscle index(%SM= Total lean mass/ Bw *100 (%)) を骨格筋量の指標として用いた。

得られた結果から対象者全員と男女別での身体諸因子との関連性を検討した。

血液一般、生化学、myokine とした。Irisin 測定は採血後、直ちに 4℃、3000rpm で 10 分間の遠心分離を行い、血清保存容器にて ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) 測定まで -80℃ で凍結保存した。血清 Irisin 測定時に用いた ELISA 測定キットは、Irisin Kit (EK-067-29, Phoenix Pharmaceuticals, Burlingame, CA, USA) を使用した。プレートリーダーは POWERSCAN HT (DS ファーマバイオメディカル株式会社製、日本) を使用した。なお、インスリン抵抗性の指標は、HOMA-IR ((早朝空腹時血中インスリン濃度 (IRI) × 早朝空腹時血糖 (FBS)/405) を用いた。

【血液検査】

採血は、全例空腹時に行った。検査項目は末梢

【統計学的処理】

表 1. 対象者背景

背景因子	男性	女性	P Value a
人数 (%)	19 (28.8)	47 (71.2)	
喫煙習慣 (n, %) 喫煙 / 過去 / 非喫煙	2 (10.5) / 5 (26.3) / 21 (63.2)	4 (8.5) / 4 (8.5) / 39 (83.0)	0.214
アルコール習慣 (n, %) 定期的 / 時々 / 無し	4 (21.1) / 3 (15.8) / 12 (63.2)	4 (8.5) / 14 (29.8) / 29 (61.7)	0.244
服薬状況 (n, %) 降圧薬 / 抗糖尿病薬 / インスリン注射	5 (26.3) / 0 / 0	4 (8.5) / 0 / 0	0.023 ^a

表 2. 身体所見ならびに測定項目

項目	全対象者 (n=66)	男性 (n=19)	女性 (n=47)
年齢 (歳)	45.7 ± 13.4	47.9 ± 14.0	44.8 ± 13.2
身長 (cm)	160.0 ± 8.7	169.8 ± 6.1	156.0 ± 6.0**
体重 (kg)	93.8 ± 17.6	109.0 ± 17.7	87.7 ± 13.4**
BMI (kg/ m ²)	36.5 ± 4.7	37.6 ± 4.6	36.0 ± 4.8
体脂肪率 (%)	45.3 ± 10.0	35.5 ± 5.9	49.3 ± 8.4**
骨格筋率 (%)	51.4 ± 5.9	57.2 ± 4.1	49.1 ± 4.8**
四肢骨格指数 (kg/m ²)	7.8 ± 1.3	9.2 ± 1.1	7.2 ± 0.8**
下肢筋力 (kg/ kg)	1.4 ± 0.3	1.5 ± 0.3	1.3 ± 0.3
ATVO ₂ (ml/min/kg)	11.0 ± 1.8	10.9 ± 1.2	11.0 ± 2.1
Peak VO ₂ (ml/min/kg)	18.3 ± 3.9	20.3 ± 4.6	17.4 ± 3.2**
内臓脂肪面積 (cm ²)	187.2 ± 66.8	217.8 ± 55.0	174.7 ± 67.7*
皮下脂肪面積 (cm ²)	443.2 ± 125.4	433.2 ± 116.5	447.3 ± 129.8
空腹時血糖値 (mg/dL)	103.4 ± 21.8	107.8 ± 22.1	101.6 ± 21.7
空腹時血清インスリン値 (μ U/mL)	13.6 ± 7.8	14.2 ± 10.0	13.4 ± 6.9
HOMA-IR	3.5 ± 2.1	3.9 ± 2.9	3.3 ± 1.7
血清 Irisin 値 (ng/ml)	1.2 ± 0.2	1.1 ± 0.1	1.2 ± 0.2*

測定値はすべて平均値±標準偏差で表した。群間比較は、 χ^2 検定と独立したT検定を用いた。また各指標の関連はPearson相関係数を検定に用いた。多変量解析には単相関で有意差が得られた項目に、脂肪指標、骨格筋指標ならびに、調整因子である年齢を加えた項目を独立変数として用いたステップワイズ重回帰分析を行った。尚、統計処理は統計ソフトSPSSver21 for Windowsを用い、有意水準は5%未満とした。

3. 結果

【患者特性】

表1に患者背景を示す。喫煙歴、アルコール摂取に性差は認められなかった。服薬状況に関しては、男性が降圧剤を服用する比率が高かったが、それ以外では性差はみられなかった。身体所見ならびに測定項目では、性差が見られ、男性肥満群19名(年齢 47.9 ± 14.0 歳)では体重 109.0 ± 17.7 kg、骨格筋率 57.2 ± 4.1 kg/kgで、女性肥満群47名(年齢 44.8 ± 13.2 歳)では、体重 87.7 ± 13.4 kg、骨格筋率 49.1 ± 4.8 kg/kgと男性肥満群がいずれも高値であった($P < 0.01$) (表2)。

運動耐容能の指標であるPeakVO₂ (ml/min/kg)は、男性 20.3 ± 4.6 、女性 17.4 ± 3.2 であり、内臓脂肪面積(VFA)(cm²)は、男性 217.8 ± 55.0 、女性 174.7 ± 67.7 で、男性が有意に高値であった($P < 0.01$)。体脂肪率(%)は、男性 35.5 ± 5.9 、女性 49.3 ± 8.4 であり、血清Irisin値(ng/ml)は、男性 1.1 ± 0.1 、女性 1.2 ± 0.2 で女性肥満群が有意に高値を示した($P < 0.05$) (表3)。

【各因子とIrisinの関係】

表3. 男女別ステップワイズ重回帰分析結果

独立変数	男性 (n=19)		女性 (n=47)	
	β	p value	β	p value
HOMA-IR	0.664	0.003	0.425	0.004
年齢	-0.034	0.869	-0.128	0.396
BMI	0.169	0.434	-0.012	0.933
体脂肪率	0.153	0.449	0.061	0.680
骨格筋率	-0.107	0.585	-0.274	0.053
Peak VO ₂	0.019	0.924	-0.117	0.427

全対象者 (n= 66) のIrisinは年齢と有意な負の相関関係を認め ($r = -0.251$, $P < 0.05$)、体脂肪率と有意な正の相関を認めた ($r = 0.268$, $P < 0.05$) (図1)。男性肥満群 (n=19) でのIrisinは、IRI ($r = 0.536$, $P < 0.05$)、HOMA-IR ($r = 0.635$, $P < 0.01$) と有意な正の相関関係を認めた。さらに、体重 ($r = 0.491$, $P < 0.05$)、体幹除脂肪量 ($r = 0.579$, $P < 0.05$ につき進)、全身除脂肪量 ($r = 0.489$, $P < 0.05$)、空腹時血糖値 ($r = 0.491$, $P < 0.05$) と正の相関関係を認めた。女性肥満群 (n=47) においてIrisinは、HOMA-IR ($r = 0.385$, $P < 0.01$) とIRI ($r = 0.502$, $P < 0.01$) と有意な正の相関を示した (図2)。

次に、各々の男性肥満群、女性肥満群において従属変数にIrisinを用い独立変数を規定するため、ステップワイズ重回帰分析を行った。両群とも各々HOMA-IRが独立変数として抽出された (男性: $\beta = 0.635$, $R^2 = 0.369$, $P < 0.01$) (女性: $\beta = 0.385$, $R^2 = 0.129$, $P < 0.01$)。

4. 考察

これまでIrisinは年齢とともに減少することが報告されているが⁵⁾、本研究における肥満群のIrisinも年齢と負の関係 ($r = -0.251$, $P < 0.05$) を認めてた (図1)。一方、Kurdiovaらは、肥満者のFNDC5 mRNA発現亢進から過剰に蓄積した脂肪細胞によるa fat-derived feedback mechanismの可能性を示唆した⁶⁾。また、Rivadaらは、白色脂肪内のFNDC5発現を発見し、肥満状態においては、脂肪つまりアディポネクチンが骨格筋よりもIrisin制御に関与している可能性を示唆した⁸⁾。本研究においても、全対象者 (n=66) のIrisin濃度は体脂肪と正の相関 ($r = 0.268$, $P < 0.05$) を示し (図1)、これらの報告と矛盾しないと思われる。

Irisinは、糖脂質代謝と関係し^{4,5,7)}、糖尿病への進行抑制が示唆されている⁴⁾。HOMA-IRとIrisinの関係については、ParkらはIrisinとHOMA-IRは正の相関を示し⁹⁾、一方Al-Daghriらは、健常女性のIrisinはHOMA-IRと負の相関関係であったと報告した¹⁰⁾。さらに、Liuらは、高いインスリン抵抗性状態にตอบสนองしたIrisinの代償性分泌 the

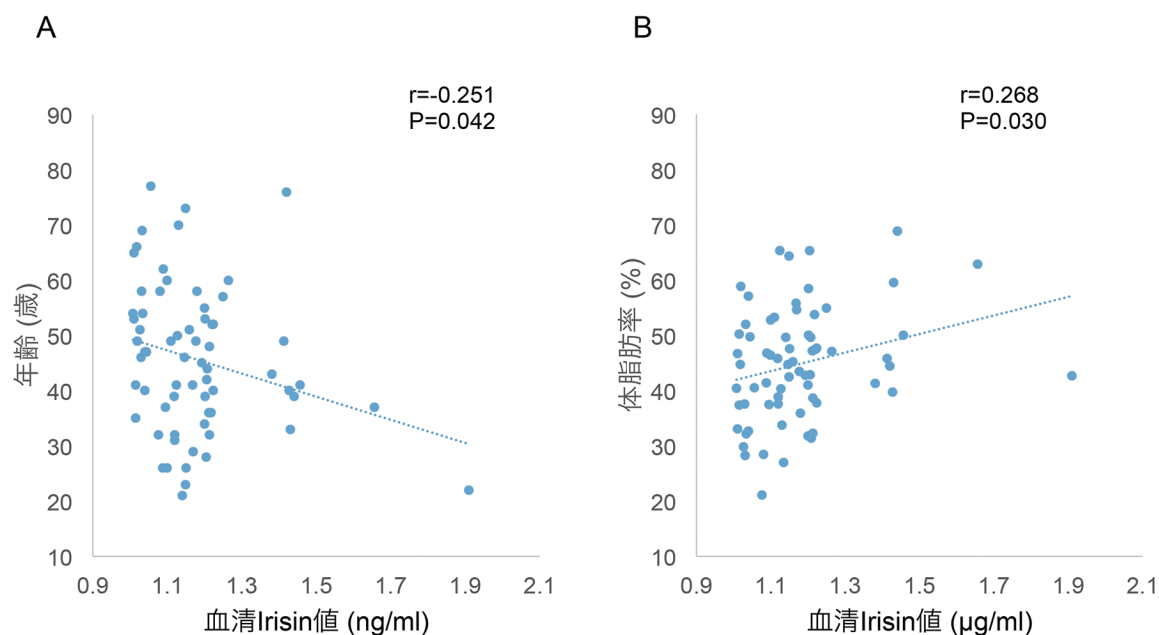


図1. 全対象者において血清 Irisin 値と相関を示す因子 (Pearson の相関係数)
血清 Irisin 値は年齢と負の相関を示し (A)、体脂肪率とは正の相関関係であった (B)

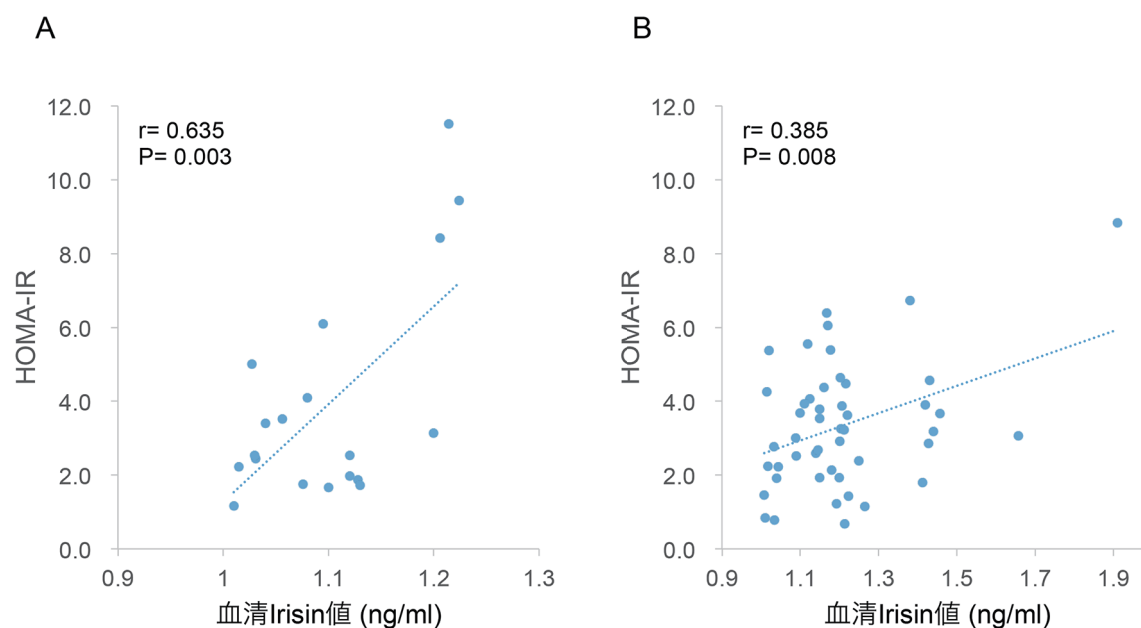


図2. 男女別における血清 Irisin 値と相関を認める因子 (Pearson の相関係数)
男性群、女性群共に血清 Irisin 値は HOMA-IR と正の相関を示した (A) (B)

PGC1 α -irisin-UCP1 signaling pathway の促進の可能性を指摘している⁷⁾。本研究においても、Irisin は、体脂肪率、HOMA-IR と正の相関関係を認め代償性分泌の可能性を臨床データから示唆した。しかしながら、その分泌制御は脂肪組織由来

またはインスリン抵抗性由来のどちらの寄与が大きいを示した過去の報告はない。我々は、BMI30 kg/m² 以上の日本人の非糖尿病性に限定した高度肥満対象者及び男女別に調査し Irisin と他のパラメーターとの関係を検討した。本研究では

Irisin は体脂肪率と HOMA-IR と正の相関関係を示し重回帰分析からインスリン抵抗性の関与が大きい結果となった。将来的には、Irisin を標的にした肥満治療の開発が期待される。しかしながら、肥満における状態 (BMI、体脂肪率、インスリン抵抗性レベル別など) により Irisin の分泌制御が異なる可能性があり、細分化された対象者での大規模調査並びに介入効果の検討が必要であると考えられた。

本研究はロート製薬女性健康科学研究助成を受けて遂行し、本研究の一部は EuroPRevent2015 (2015 年 5 月、Lisbon) と第 36 回日本肥満学会 (2015 年 10 月、名古屋) で報告した。

[文献]

- 1) Pedersen BK.: Muscle as a secretory organ. *Compr Physiol* 2013; 3: 1337-1362.
- 2) Moon SS.: Low skeletal muscle mass is associated with insulin resistance, diabetes, and metabolic syndrome in the Korean population. The Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES) 2009 - 2010. *Endocr J*, 2014; 61: 61-70.
- 3) Fukushima Y, Kurose S, Shinno H, et al.: Importance of Lean Muscle Maintenance to Improve Insulin Resistance by Body Weight Reduction in Female Patients with Obesity. *Diabetes Metab J* 2016; 40: 147-153.
- 4) Bostrom P, Wu J, Jedrychowski MP, Korde A, et al.: A PGC1-alpha-dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature* 2012; 481: 463-468.
- 5) Huh JY, Panagiotou G, Mougios V, et al.: FND5 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* 2014; 61: 1725-1738.
- 6) Kurdiova T, Balaz M, Ukropcova B.: Effects of obesity, diabetes and exercise on Fndc5 gene expression and irisin release in human skeletal muscle and adipose tissue: in vivo and in vitro studies. *J Physiol* 2014; 592: 1091-1107.
- 7) Liu JJ, Wong MD, Toy WC, et al.: Lower circulating irisin is associated with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 2013; 27: 365-369.
- 8) Roca-Rivada A, Castelao C, Senin LL, et al.: FND5/Irisin Is Not Only a Myokine but Also an Adipokine. *PLOS ONE* 2013; 8: e60563.
- 9) Park KH, Zaichenko L, Brinkoetter M, et al.: Circulating Irisin in Relation to Insulin Resistance and the Metabolic Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 4899-4907.
- 10) Nasser M. Al-Daghri, Khalid M. et al.: Irisin as a predictor of glucose metabolism in children: sexually dimorphic effects. *Eur J Clin Invest* 2014; 44: 119-124.