

非アルコール性脂肪肝は運動により体重減少とは関係なく改善する

我が国では、肥満人口の増加により非アルコール性脂肪肝（NAFLD）の有病率は著しく増加しています。その治療や予防には、従来からの食事療法に加えて、近年、運動療法はNAFLDの予防や治療に有用であることが知られています。しかしながら、運動療法が発揮する治療効果や病態改善のメカニズムは未だ不明です。

本研究グループは、NAFLDを有する中年肥満男性を対象に、3ヶ月間の運動介入（有酸素性運動トレーニング）もしくは減量介入（食事ダイエット）を実施しました。その結果、運動は、肝脂肪蓄積と肝硬度に対して、体重減少とは独立した改善効果を発揮することが分かりました。運動介入が有効に働くメカニズムとして、様々な生理活性物質の血中濃度を変化させ、NAFLDの病態関連因子を改善するとともに、抗酸化ストレス応答転写因子の活性化を介して、生体の抗炎症・酸化ストレス応答を誘導する可能性が示唆されました。

さらに、中高強度の身体活動（エネルギー消費量が安静時の3倍以上となる運動）に着目し、その増加量の高値群と低値群に分類して比較解析を行ったところ、介入前後において、高値群では、体重減少とは独立して、NAFLDの肝脂肪蓄積、肝機能障害、生理活性物質の血中濃度に大きな改善が認められました。

本研究成果により、NAFLDを有する中年肥満男性においては、運動が、体重減少を介さずに、肝脂肪蓄積と肝硬度の減少、および各病態関連因子の改善を誘導すること、また、その背景にある分子メカニズムが、世界に先駆けて明らかとなりました。

研究代表者

筑波大学医学医療系

正田 純一 教授

研究の背景

肥満は、非アルコール性脂肪性肝疾患（non-alcoholic fatty liver disease: NAFLD）^{注1)}を発症する重要な要因に位置付けられており、その治療には体重減少が肝要です。一方、多数の先行研究から、NAFLDの発症と進展には運動不足が関係していることが知られていますが、運動による直接的な体重減少効果は小さいため、治療としての運動の実践は、医療現場においては懐疑的に捉えられていました。本研究グループは、長年にわたって、中年肥満男性を対象とした運動療法に関する臨床試験を実施しており、これまでに、NAFLDの治療や病態改善に関する運動の有用性や、運動にはNAFLDの脂肪蓄積のみならず炎症・線維化を改善する効果があることを明らかにしてきました。これらの知見から、実際の食事制限に苦慮している大多数の肥満者に対しては、定期的に運動を実施することが勧奨されますが、運動の有用性に関するエビデンスは未だ少ない状況にあります。そこで本研究グループは、運動に関する臨床試験を実施しました。

研究内容と成果

本研究では、NAFLDを有する中年男性肥満者を対象に実施した、運動と食事に関する介入試験の解析を行いました。2014-2015年に本学主催で開催された、生活習慣の改善を目的とした3ヶ月間の介入試験に参加した185人を、6つの基準でスクリーニングし、有酸素性運動トレーニング群（運動介入^{注2)}）54人（平均年齢：49.8歳、平均BMI：28.2kg/m²）、および、食事ダイエット群（減量介入^{注3)}）29人（平均年齢：52.4歳、平均BMI：29.0kg/m²）を解析対象としました（図1）。それぞれの介入前後における、NAFLDの病態関連因子、肝臓や骨格筋、内臓脂肪組織から産生・分泌される血中生理活性物質^{注4)}（ヘパトカイン、マイオカイン、アディポカイン）の変動について、後ろ向き解析^{注5)}により比較検討を行いました。さらに、末梢血白血球における抗酸化ストレス応答転写因子（Nrf2）^{注6)}の標的分子の遺伝子発現量を解析しました。

その結果、減量介入群では、運動介入群と比較して確かな減量効果が認められ、それに伴って体脂肪量や腹囲も確実に減少しました。一方、運動介入群では、体重減少の効果は小さいものの、減量介入群に比べて、除脂肪量（骨格筋量）維持や大きな筋力の増大効果が見られました（図2）。次に、NAFLDの肝病態について、超音波エラストグラフィ^{注7)}を用いて、肝脂肪蓄積と肝弾性度（硬度）を測定したところ、体重1%の減少当たりの肝脂肪蓄積と肝弾性度は、減量介入群では、それぞれ-2.7%、-1.8%だったのに対して、運動介入群では、-12.2%、-8.6%と、大きな改善を示しました。このことから、運動介入は、体重減少とは独立して、肝脂肪蓄積は-9.5%、肝弾性度は-6.8%の改善効果を発揮したことが明らかになりました（図3）。

各種サイトカイン（免疫や炎症に関連する生理活性タンパク質）の分泌量については、運動介入群では減量介入群に比べて、血糖値を増加させるセレノプロテインPと糖脂質代謝を制御するマイオスタチンの減少、抗肥満作用を持つFGF21と骨格筋萎縮を抑制するフォリスタチンの増加などの変化が認められるとともに、細胞への糖取り込みの促進などを担うアディポネクチンの増加や、食欲抑制などに影響するレプチンとインスリン抵抗性の増大に関わるインターロイキン-6の減少は、いずれの介入群でも生じていました（図4）。また、運動介入群では減量介入群に比べて、炎症マーカーのフェリチンの分泌量が減少しましたが、酸化ストレスマーカーのTBARS、アポトーシス（細胞死）マーカーのM30、線維化マーカーのWFA⁺-M2BPについては、いずれの介入群も同等の減少が見られました（図5）。その原因として、運動によって、転写因子Nrf2が活性化され、生体側の抗炎症・酸化ストレス応答が誘導された可能性が推測されました（図6）。

続いて、運動介入群におけるサブ解析として、肥満の解消に有用とされる中高強度の身体活動(MVPA: エネルギー消費量が安静時の3倍以上の運動強度)^{注8)}の増加が大きい高値群(平均45.6分/日増加)と、低値群の2群(平均10.8分/日増加)に分け、これらを比較検討しました(図7)。両群の体重減少に差は認められませんでした。高値群では低値群に比べて、肝脂肪蓄積と肝機能障害の改善、FGF21の増加(糖脂質代謝異常の改善と抗肥満作用)、マイオスタチンやレプチンの減少など、NAFLD改善が認められました。

以上の結果より、運動は、特有の分子メカニズムにより、大きな体重の減少がなくても、十分なNAFLDの改善効果をもたらすこと、また、中高強度の身体活動量を増やすと、より大きな効果を得られることが示唆されました。

今後の展開

今後、運動療法を普及していくためには、前向き(prospective)に大規模な無作為化対照の臨床試験を考案し、運動が発揮する特有の効果について解明していかなくてはなりません。このような臨床試験においては、NAFLDの集団に対して、運動の強度、頻度および量が及ぼす影響について、それぞれ別個に評価し、有酸素運動、レジスタンス運動(筋肉トレーニング)、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も必要です。これらの知見は、将来的にNAFLDの診療ガイドライン作成のための重要なエビデンスになると期待されます。

参考図

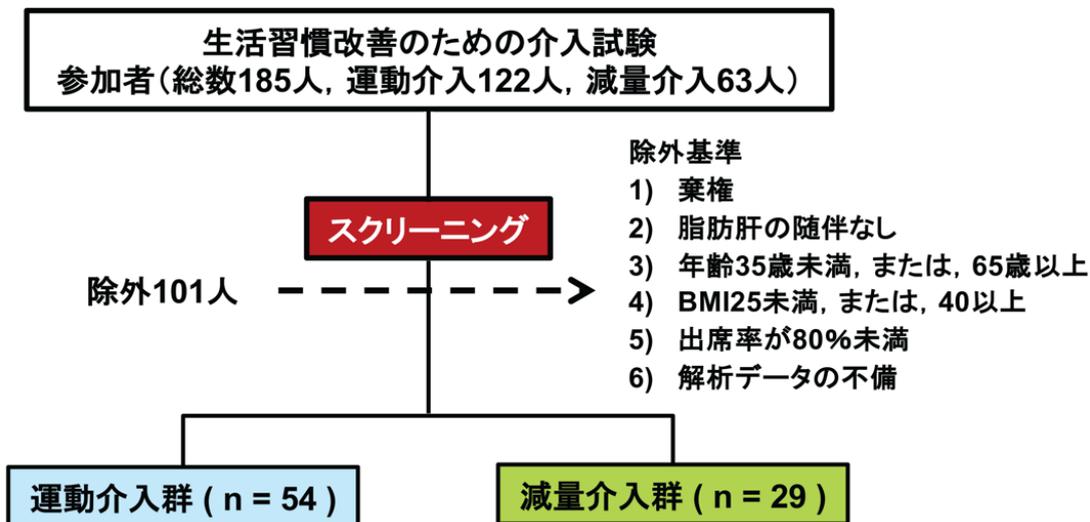


図1：生活習慣改善のための介入試験参加者の分類に関するフローチャート

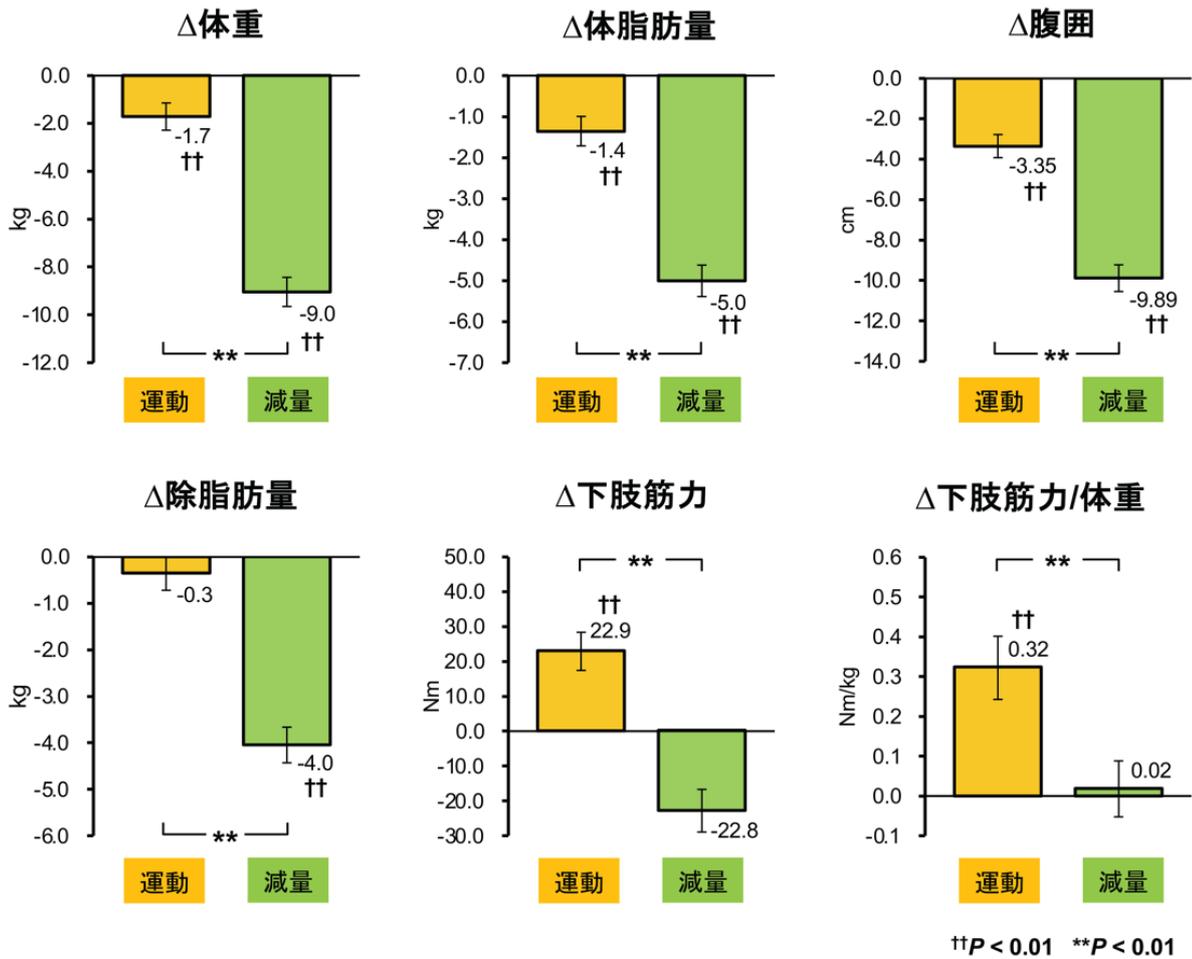


図2：運動介入（黄色）と減量介入（緑色）の前後における体組成と筋力の変化。

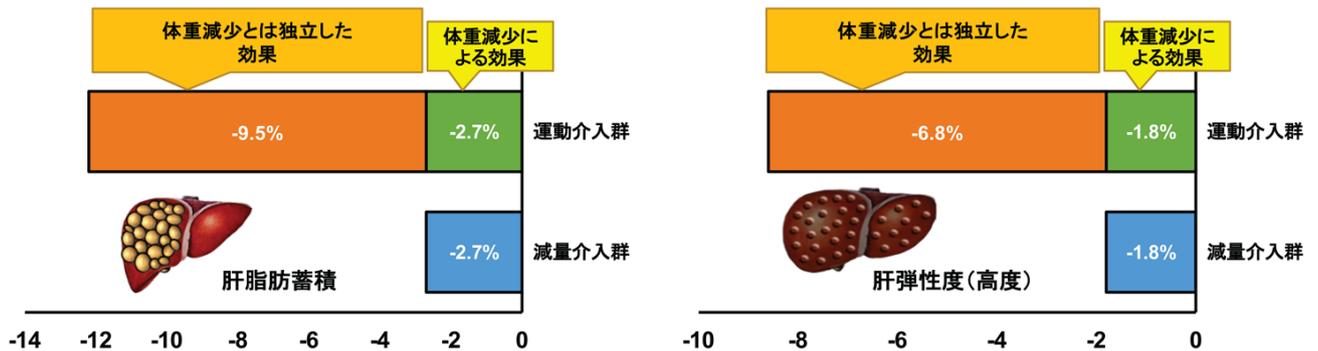


図3：運動介入と減量介入の前後における体重1%減少に当たる肝脂肪蓄積（左図）と肝弾性度（硬度、右図）の減少率。

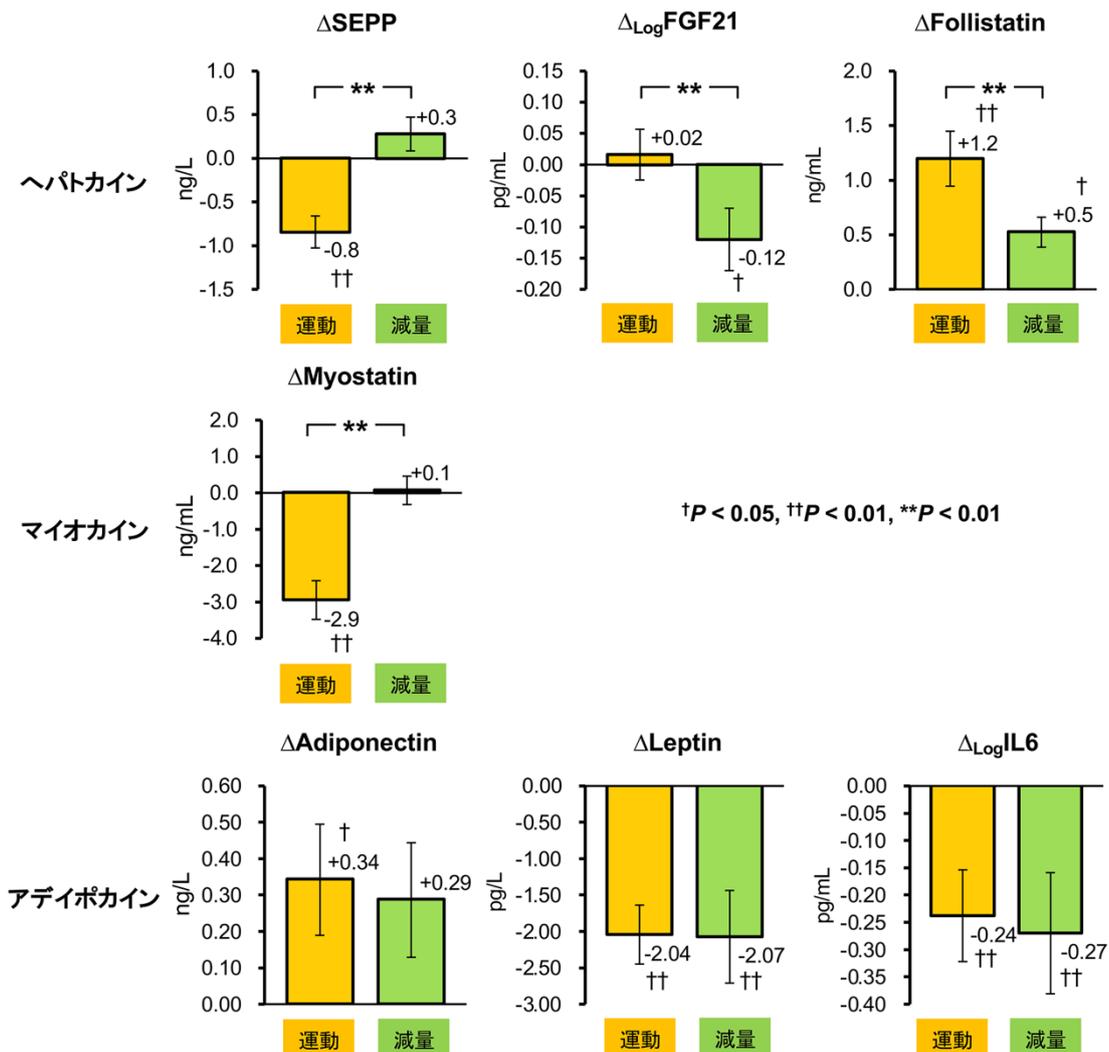
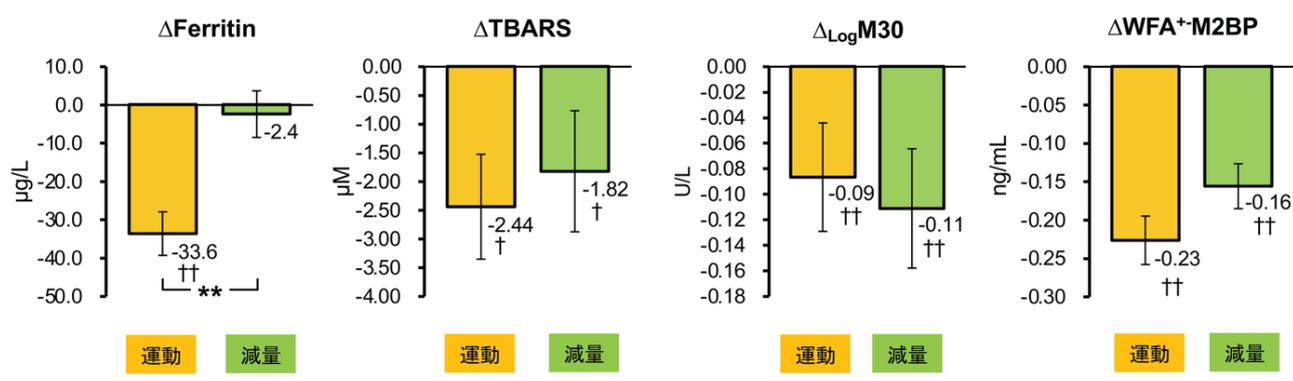
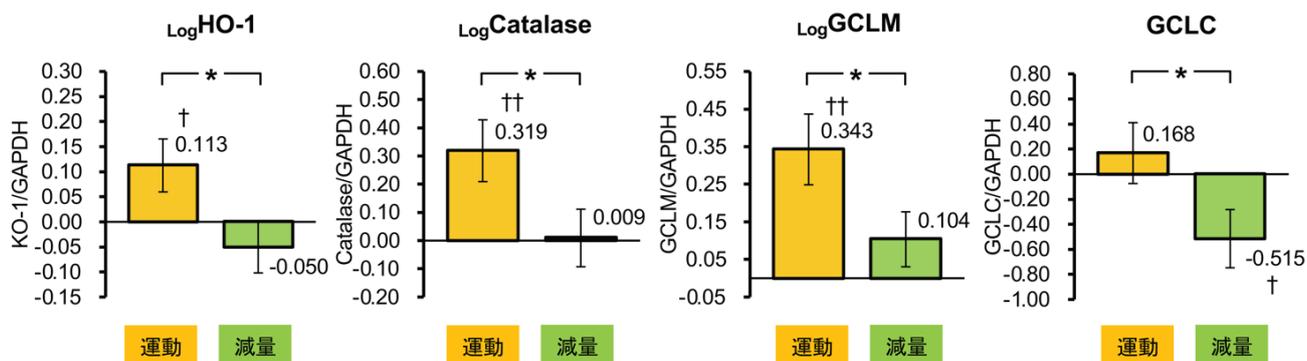


図4: 運動介入と減量介入の前後における生理活性物質ヘパトカイン (SEPP: セレノプロテインP、FGF21、フォリスタチン)、マイオカイン (マイオスタチン)、アディポカイン (アディポネクチン、レプチン、IL6: インターロイキン-6) の変化。



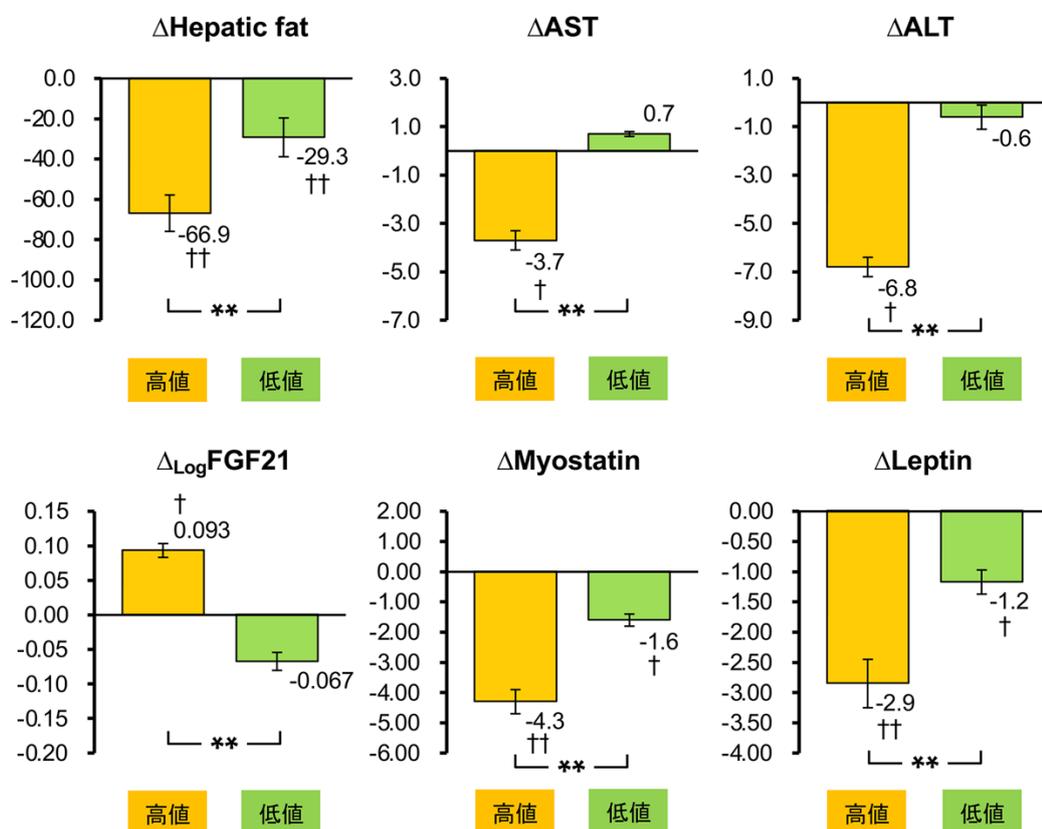
††P < 0.01, **P < 0.01

図5: 運動介入と減量介入の前後における炎症マーカー (フェリチン)、酸化ストレスマーカー (TBARS)、アポトーシスマーカー (M30)、肝線維化マーカー (WFA+M2BP) の変化。



† $P < 0.05$, †† $P < 0.01$, * $P < 0.05$

図6：運動介入と減量介入の前後における抗酸化ストレス応答転写因子Nrf2の標的遺伝子（HO-1, catalase, GCLM, GCLC）の変化。運動介入により標的遺伝子の発現レベルが増加しており、Nrf2が活性化していることが示された。



† $P < 0.05$, †† $P < 0.01$, ** $P < 0.01$

図7：中高強度の身体活動（MVPA）の増加が大きい高値群と低値群の2群の比較。運動介入の前後において、高値群では低値群に比べて、肝脂肪蓄積、肝機能検査値（AST、ALT）、FGF21、マイオスタチン、レプチンが大きく改善した。

用語解説

注1) 非アルコール性脂肪性肝疾患（non-alcoholic fatty liver disease: NAFLD）

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慢性肝疾患。

注2) 運動介入

NAFLD肥満者に対して、ウォーキングとジョギングで構成された有酸素性運動指導を積極的に行い、体力の増加を図る取り組み。

注3) 減量介入

NAFLD肥満者に対して、カウンセリング、摂取カロリーの減量などの積極的な指導を行い、食生活を改善させることにより体重減少を図る取り組み。

注4) 後ろ向き解析

試験結果や臨床結果などを、事後に統計的に解析する調査方法。

注5) 生理活性物質

本研究においては、肝臓、骨格筋や内臓脂肪から産生・分泌されるタンパク質の、ヘパトカイン、マイオカイン、アディポカインを指す。これらの物質はインスリン抵抗性を誘導し、NAFLDの病態形成に寄与することが報告されている。

注6) 抗酸化ストレス応答転写因子 (Nrf2: NF-E2 related factor 2)

痛みを起こす侵害刺激に対して、生体が発動する防御機構を制御する転写因子。抗炎症・酸化ストレス応答を誘導する。本研究グループの動物実験により、運動はNrf2を活性化することが判明している。

注7) 超音波エラストグラフィー (FibroScan502)

振動と超音波を用いて、肝臓の硬さや脂肪量を測定する装置。肝内の脂肪蓄積度、肝弾性度(肝線維化の進展度)を非侵襲的に評価できる方法として有用性が報告されている。

注8) 中高強度身体活動 (MVPA: moderate to vigorous physical activity)

身体活動の強度を表す単位「メッツ」(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)を用いたとき、3メッツ以上の身体活動を中強度とする。(例:普通歩行~速歩、ボーリング、バドミントンなど。)また、6メッツ以上の身体活動は高強度と定義される。(例:山登り、エアロビクス、ランニングなど。)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、様々ながんと強い関連があり、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。

研究資金

本研究は科学研究費補助金、アッヴィ合同会社研究助成金、第一三共奨学寄付金、他の研究プロジェクトの一環として実施されました。

掲載論文

【題名】 Weight loss-independent benefits of exercise on liver steatosis and stiffness in Japanese men with NAFLD

(運動は体重減少とは独立して、NAFLDを随伴する日本人男性の肝脂肪蓄積と肝弾性度を改善する)

【著者名】 Sechang Oh¹, Takehiko Tsujimoto, Bokun Kim, Fumihiko Uchida, Hideo Suzuki, Seiichiro Iizumi, Tomonori Isobe, Takeji Sakae, Kiyoji Tanaka², and Junichi Shoda³

¹筑波大学医学医療系 助教、²筑波大学体育系 名誉教授、³筑波大学医学医療系 教授

【掲載誌】 Journal of Hepatology Reports (JHEP Reports)

【掲載日】 2021年4月1日

【DOI】 10.1016/j.jhepr.2021.100253

問合わせ先

【研究に関すること】

正田 純一（しょうだ じゅんいち）

筑波大学医学医療系 医療科学 教授

筑波大学附属病院 つくばスポーツ医学健康科学センター

URL: <https://trios.tsukuba.ac.jp/researcher/0000001611>

【取材・報道に関すること】

筑波大学広報室

Tel: 029-853-2040

E-mail: kohositu@un.tsukuba.ac.jp