

## 成人における食事改善と運動による減量に伴う アディポカインと動脈硬化危険因子の変化の関連性 －脂肪酸結合タンパク質4に着目して－

野間 彩花<sup>1)</sup>\*、沼尾 成晴<sup>2)</sup>\*、黒崎 喬嗣<sup>2)</sup>、  
内田 遼太<sup>2)</sup>、中垣内 真樹<sup>2)</sup> \*共同筆頭著者

### Association between change in fatty acid binding 4 concentration and cardiovascular diseases risk factors after weight loss in adults

Ayaka NOMA<sup>1)</sup>, Shigeharu NUMAO<sup>2)</sup>, Takashi KUROSAKI<sup>2)</sup>,  
Ryota UCHIDA<sup>2)</sup>, Masaki NAKAGAICHI<sup>2)</sup>

#### Abstract

**BACKGROUND** : Fatty acid binding protein 4 (FABP4) is one of adipokines. Blood FABP4 concentration is associated with cardiovascular diseases risk factors. **OBJECTIVE** : The purpose of this study was to investigate the association between change in fatty acid binding 4 concentration and cardiovascular diseases risk factors after weight loss by combined dietary restriction and exercise in adults. **METHODS** : Thirty-two men and women participated in 3-months or 6-months weight loss program. The program consisted of dietary restriction and exercise. Body composition (body weight and fat mass), cardiovascular diseases risk factors (blood pressure, high-density lipoprotein cholesterol [HDL-C], low-density lipoprotein cholesterol, triglycerides [TG] and fasting plasma glucose [FPG]), adipokines (FABP4, adiponectin [ADPN], leptin [LP], and interleukin-6 [IL-6]) were measured before and after the program. **RESULTS** : Body weight and fat mass significantly decreased by 3.6 kg and 2.7 kg, respectively after the program. HDL-C and TG concentration also significantly improved after the program. Significant improvements in ADPN, LP, and FABP4 concentration were observed. Changes in FABP4 concentration was positively correlated with change in FPG ( $r=0.632$ ,  $q=0.066$ ). Moreover, change in ADPN were significantly positively correlated with change in HDL concentration ( $r=0.758$ ,  $q=0.015$ ). **CONCLUSION** : These findings suggest that weight loss-induced change in FABP4 concentration plays an important factor to improve cardiovascular diseases risk factors.

Keywords : weight loss, triglycerides, adiponectin, leptin, non-controlled trial

1) 特定非営利活動法人 ウェルスポ鹿屋  
〒891-2393 鹿児島県鹿屋市白水町1 鹿屋体育大学 中垣内研究室 気付

2) 鹿屋体育大学  
〒891-2393 鹿児島県鹿屋市白水町1 National Institute of Fitness and Sports in Kanoya  
代表著者の通信先：中垣内真樹、鹿屋体育大学  
〒891-2393 鹿児島県鹿屋市白水町1 鹿屋体育大学  
Phone : 0994-46-4947 Fax : 0994-46-4947 E-mail : gaichi@nifs-k.ac.jp

受付日 : 2022.2.24, 採択日 : 2022.5.22

## I 緒言

令和2年人口動態統計<sup>1)</sup>によると、日本の死因順位は心疾患および脳血管疾患がそれぞれ第2位および第4位に挙げられている。また、これらの死因が全死因の約4割を占めている。心疾患や脳血管疾患など動脈硬化性疾患の予後は悪く、予後の改善が課題である。令和元年12月には「健康寿命の延伸等を図るための脳卒中、心臓病その他の循環器疾患に係る対策に関する基本法」<sup>2)</sup>が施行された。このように脳卒中や心臓病等を引き起こす原因の動脈硬化を防ぎ、個々人の健康寿命の延伸および生活の質の低下を抑制する取り組みは日本における社会的な重要課題といえる。

動脈硬化性疾患発症に関わる危険因子(動脈硬化危険因子)には、高血圧、脂質異常、糖尿病、および肥満が挙げられ、これらの危険因子の発症や悪化には、脂肪細胞から産生・分泌される生理活性物質(アディポカイン)の産生異常が知られている<sup>3)</sup>。動脈硬化危険因子に関与するアディポカインの一つとして、脂肪酸結合タンパク質4(fatty acid binding protein 4: FABP4)がある<sup>4)</sup>。脂肪細胞内で発現したFABP4は血液中に分泌され、血中FABP4濃度は肥満者では痩身者に比べて高値を示す<sup>5)</sup>。また、血中FABP4濃度は動脈硬化危険因子と関連すること<sup>5,6)</sup>が報告されている。このように、FABP4の多寡と動脈硬化危険因子との関連が示されており、血中FABP4濃度の低下と動脈硬化危険因子の改善には関連があると考えられる。

血中FABP4濃度の減少には減量の有効性が示唆されている。先行研究では、肥満女性における外科手術<sup>7)</sup>や運動実践による減量<sup>8)</sup>により、血中FABP4濃度の減少が認められている。その一方、食事制限のみによる減量<sup>9)</sup>や外科手術による減量<sup>10,11)</sup>では血中FABP4濃度が増加したとする報告もあり、減量が血中FABP4濃度に及ぼす効果は一致していない。加えて、我々が知る限り、食事改善と運動実践を併用した減量が血中FABP4濃度に及ぼす影響について検討されていない。さらに、血中FABP4濃度と動脈硬化危険因子との横断的な関連<sup>5,6,9)</sup>について検討されている一方で、減量による血中FABP4濃度の変化と動脈硬化危険因子の変化との縦断的な関連についての報告は少ない<sup>9)</sup>。

そこで本研究は、食事改善と運動実践を併用した減量に伴う血中アディポカインの変化と動脈硬化危険因子の変化との関連性を明らかにすることを目的とした。なかでも減量によりもたらされる血中FABP4濃度の変化と動脈硬化危険因子の変化との関連性に着目した。

## II 方法

### 1. 研究デザイン・対象者

本研究は単群による介入前後の比較であり、対照群のない非対照試験であった。対象者は、M県K町にて2019年7月～10月(2019群)および2021年7月～12月(2021群)に開催された減量教室に参加した34～69歳の成人40名(2019群:女性20名、2021群:男性7名および女性13名)であった。本減量教室は、自治体の広報誌を通じて対象者を募集し、すべての対象者は、自ら応募してきた者であった。対象者募集から分析までのフローチャートを図1に示す。本減量教室は2019群が3ヶ月間(全12回)、2021群が6ヶ月間(全24回)とし、教室の前後で身体形態測定、身体機能測定、および血液検査を実施した。本研究における分析時の除外基準は、参加を途中で辞退した者(2019群:n=6、2021群:n=2)、教室後血液検査を欠席した者(2019群:n=6、2021群:n=8)とし、身体組成・身体機能等測定における分析対象者は2019群の14名および2021群の18名を合わせて32名、血液検査における分析対象者は2019群の8名および2021群の10名を合わせて18名であった。なお、参加辞退者の辞退理由は体調不良、怪我、および自己都合であった。また、血液検査欠席者が多くいた理由は、対象者の多くは有職者であり、出勤日と検査日程の調整ができなかったためである。

本研究は、鹿屋体育大学自然科学系倫理審査小委員会の承認(第11-14号)の下、実施された。なお、すべての対象者には、口頭および文書で本研究の趣旨を十分に説明し、書面にて研究協力への同意を得た。

### 2. 教室内容

本減量教室は、減量を目的とした食事改善と運動実践を併用したプログラムで、1回90分の教室を週1回、3ヶ月(全12回)または6ヶ月間(全24回)実施した。第1～5回の教室では食事の改善方法について重点的に指導した。第6回目以降の教室では運動指導をおこなった。3ヶ月間の教室では期間全体で減量を、6ヶ月間の教室では前半3ヶ月間で減量を、後半3ヶ月間で体重維持を目標として指導した。対象者は、教室期間を通じて、日誌に朝の体重、食事内容、運動内容(実施した場合のみ)および歩数を毎日記録した。

#### 1) 食事指導

食事指導は、集団による講義形式を主とし、メタボリックシンドロームや生活習慣病に関する知識、疾病予防に対する減量の効果、減量するための考え方、栄養バランスの良い食事の重要性、および減量期間中の注意事項について指導した。また、エネルギー摂取量とエネ

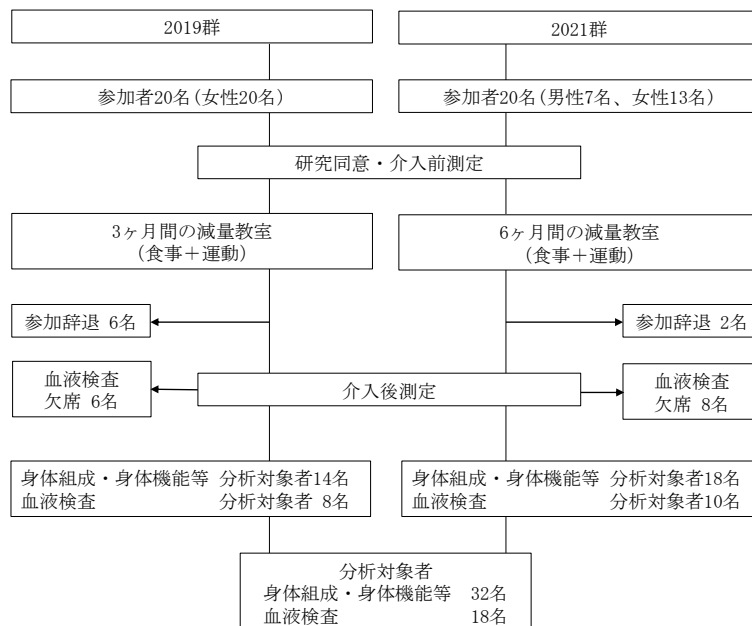


図1 研究フロー

ルギー消費量の関係性に着目し、エネルギー摂取量を抑え、エネルギー出納バランスを負にするための食事摂取のコツや日常生活においてエネルギー消費量を増加させる方法について指導した。対象者は教室期間中、カロリーブック（早わかりインデックス食材&料理カロリーブック、主婦の友社）を参考にしながら、各自でエネルギー摂取量を意識した食事を摂取し、日々の食事内容（使用した食材、食材の重量、エネルギー摂取量）を日誌に記録した。毎回の教室で1週間分の日誌を回収し、添削およびコメント記入後、対象者に返却した。食事指導および日誌の確認は全て、減量指導の豊富な経験や技能を有する管理栄養士1名が担当した。

## 2) 運動指導

運動指導は集団で実施し、1回の教室は、準備運動(10分)、主運動(55分)、整理運動を兼ねたストレッチ(15分)で構成され、運動の途中に10分程度の休憩を確保した。主運動では、有酸素性運動を中心に、筋力運動などを組み合わせ、教室毎に様々な種目を実施した。運動指導は、体育系大学教員および健康運動指導士の資格を有する者が担当した。

## 3. 評価項目

身体形態および身体組成測定、血圧測定、身体機能測定は、減量教室の初回と最終回の講義中に実施した。血液検査は、初回および最終回直近の休日に1回実施した。

### 1) 身体形態および身体組成

身長は、身長計で測定した。体重、体脂肪率、体脂肪量および筋肉量は、多周波数生体電気抵抗法に基づいた体組成計(DC-320、株式会社タニタ社製)により測定した。これらは、着衣分の重量(0.5kg)を差し引いた上で測定した。Body mass index(BMI)も合わせて算出した。腹囲の測定は、非伸縮性のメジャーを使用し、0.1cm単位で測定した。腹囲は、立位で上肢を体側に下垂した状態で呼吸時の臍位を測定した。測定は2回実施し、その平均値を測定値とした。また、腹囲の測定は教室前後ともに同一検者が実施した。

### 2) 血圧測定および血液検査

安静時の収縮期および拡張期血圧は、20分以上安静座位後、自動血圧計(HCR-7201、オムロン株式会社製)を用いて測定した。血液検査は、12時間以上の絶食状態で、肘静脈から血液を採取した。血液検査の測定項目は、高比重リポ蛋白コレステロール(high-density lipoprotein cholesterol: HDLC)、低比重リポ蛋白コレステロール(low-density lipoprotein cholesterol: LDLC)、中性脂肪(triglycerides: TG)、および空腹時血糖(fasting plasma glucose: FPG)であった。これらの項目の分析は一般社団法人日本健康倶楽部に委託した。アディポネクチン(adiponectin: ADPN)、レプチン(leptin: LP)、インターロイキン-6(interleukin-6: IL-6)、およびFABP4はenzyme-linked immune sorbent assay(Quantikine ELISA、R&D社製)にて測定した。ADPN、LP、IL-6、およびFABP4の測定は、付属のマニュアルに準じて実施した。血液サンプルは全て二重

測定した。またそれらの測定間の変動誤差 (inter-assay coefficient of variation) を除去するために、対象者それぞれの介入前後の血液サンプルの分析は同一プレートで実施した。測定内の変動誤差 (intra-assay coefficient of variation) は、すべての項目において6%未満であった。なお、本研究で使用したFABP4の測定方法は、複数の先行研究で報告がなされている<sup>12,13)</sup>。

### 3) 身体機能

身体機能は、全身持久力に関する項目として1マイル(約1609m)歩行による推定最大酸素摂取量( $\dot{V}O_2\max$ )を測定した。1マイル歩行終了直後の心拍数は心拍数計(A370、Polar Japan社製)で測定した。Rockport 1マイル歩行テストの回帰式<sup>14)</sup>を用いて、 $\dot{V}O_2\max$ を推定した。

### 4) 身体活動量

身体活動量は、3軸加速度計(HJA-750C Active style pro、オムロン株式会社製)を用いて、歩数を調査した。対象者には加速度計を7日間連続で腰部に装着することを指示した。その際、入浴や水泳などやむを得ない場合を除いて可能な限り長時間装着するよう指示した。なお、加速度計の装着時間が1日につき600分以上かつ4日以上得られたデータを解析に用いた。

## 4. 統計解析

数値は平均値 $\pm$ 標準偏差で示し、正規分布が仮定できない項目については中央値(四分位範囲)で示す。また、性差がある項目については男女別で示す。対象者の身体形態、身体組成、血圧、血液検査、エネルギー摂取量、身体機能および身体活動量の各測定項目の教室前後の変化を比較するために、正規分布が仮定できる場合には対応のあるt検定を、正規分布が仮定できない場合にはWilcoxonの符号順位検定を用いた。また、上記の項目について2019群と2021群との変化の割合の違いを比較するために、Mann-WhitneyのU検定を用いた。教室前後の測定項目の変化量についてCohen's  $d$ による効果量(effect size: ES)を算出した。その基準は $d \geq 0.20$ を小さい、 $d \geq 0.50$ を中くらい、および $d \geq 0.80$ を大きいとした。さらに、身体形態とアディポカインとの関連、および動脈硬化危険因子とアディポカインとの関連を検討するために、全対象者において年齢、性別、介入期間の違いを制御変数とした偏相関係数を算出した。偏相関係数の多重比較補正をするため、Benjamini & Hochberg法を用いてfalse discovery rate(閾値( $q$ )5%)による調整をおこなった。偏相関係数の効果量の基準は $r \geq 0.10$ を小さい、 $r \geq 0.30$ を中くらい、および $r \geq 0.50$ を大きいとした。統計処理にはIBM SPSS Statistics version

25を使用し、有意水準はいずれも5%とした。

## III 結果

### 1. 教室前後の変化

表1に全対象者および男女別の教室前後の身体形態、 $\dot{V}O_2\max$ 、および歩数の結果を示す。全対象者において、体重( $P < 0.001$ )、体脂肪率( $P < 0.001$ )、体脂肪量( $P < 0.001$ )、筋肉量( $P = 0.001$ )、BMI( $P < 0.001$ )、および腹囲( $P < 0.001$ )は有意に減少した。 $\dot{V}O_2\max$ は有意に改善した( $P < 0.001$ )。一方、歩数は有意に増加した( $P = 0.003$ )。

表2に動脈硬化危険因子、アディポカインの結果および血液検査分析対象者の特性を示す。HDL( $P = 0.002$ )、およびTG( $P = 0.002$ )は有意に改善した。また、ADPN( $P = 0.001$ )は有意に増加し、LP( $P < 0.001$ )、およびFABP4( $P = 0.005$ )は有意に減少した。

表3に2019群および2021群の教室前後の結果を示す。2019群と2021群の変化の割合を比較したところ、拡張期血圧( $P = 0.022$ )および歩数( $P < 0.001$ )に有意差が認められたが、それ以外の項目で有意差はなかった。

### 2. 教室前後の身体形態の変化とアディポカインの変化との関連

表4に教室前後の身体形態の変化とアディポカインの変化との偏相関係数を示す。血中LP濃度の変化は体重( $r = 0.849$ ,  $q = 0.004$ )、体脂肪量( $r = 0.738$ ,  $q = 0.022$ )およびBMIの変化( $r = 0.839$ ,  $q = 0.002$ )との間に有意な正の相関関係が認められた。また、FABP4濃度の変化は、体重の変化( $r = 0.684$ ,  $q = 0.004$ )との間に有意な正の相関関係が認められ、有意ではなかったがBMIの変化とも大きな正の相関係数( $r = 0.667$ ,  $q = 0.051$ )が認められた。ADPNの変化と身体形態の変化間との相関係数は有意ではなかったが、負の相関性が認められた。IL-6の変化は、いずれの身体形態の変化間とも有意な相関関係はなかった。

### 3. 教室前後のアディポカインの変化と動脈硬化危険因子の変化との関連

表5に教室前後のアディポカインの変化と冠動脈危険因子間における偏相関係数を示す。ADPNの変化とHDL( $r = 0.758$ ,  $q = 0.015$ )の変化との間に有意な正の相関関係が認められた。また、FABP4の変化とFPGの変化との間には有意ではないものの、高い正の相関係数( $r = 0.632$ ,  $q = 0.066$ )が認められた。

表1 教室前後の変化：身体形態・身体組成・身体機能・食事摂取調査・身体活動量

年齢 (歳)	全体										
	男性					女性					
	n	教室前	教室後	Δ%	P	効果量(d)	n	教室前	教室後	Δ%	P
32	51.3 ± 9.8	48.3 ± 8.2	77.7 ± 21.2	-3.7 ± 2.1	0.006	0.006	25	52.2 ± 10.2	59.6 ± 10.7	-5.6 ± 4.8	< 0.001
32	159.2 ± 6.4	168.2 ± 2.3	25.8 ± 8.0	-6.3 ± 7.7	0.056	0.056	25	156.6 ± 4.5	34.3 ± 6.5	-6.8 ± 7.3	< 0.001
32	67.1 ± 16.2	63.5 ± 15.3	8.0 ± 7.8	-5.2 ± 4.4	< 0.001	0.979	7	80.7 ± 22.2	23.6 ± 14.5	-9.6 ± 8.5	0.055
32	34.7 ± 7.5	32.4 ± 7.5	27.5 ± 7.8	-6.7 ± 7.2	< 0.001	0.969	7	27.5 ± 7.8	21.2 ± 12.5	-9.6 ± 8.5	0.307
32	23.8 ± 9.7	21.1 ± 8.4	54.1 ± 8.0	-11.3 ± 9.9	< 0.001	0.942	7	23.6 ± 14.5	37.1 ± 3.9	-11.8 ± 10.4	< 0.001
32	40.8 ± 8.7	40.1 ± 8.8	28.5 ± 8.0	-1.8 ± 2.5	0.001	0.629	7	54.1 ± 8.0	25.7 ± 4.5	-2.0 ± 2.6	0.001
32	26.3 ± 5.4	25.0 ± 4.9	97.8 ± 19.8	-5.0 ± 4.3	< 0.001	0.958	7	28.5 ± 8.0	87.0 ± 11.4	-5.4 ± 4.7	< 0.001
30	92.5 ± 14.7	88.5 ± 12.8	141.3 ± 15.0	-4.0 ± 5.5	< 0.001	1.015	7	97.8 ± 19.8	132.6 ± 22.6	-4.0 ± 6.0	0.003
32	138.9 ± 19.9	135.1 ± 23.3	96.1 ± 8.9	-2.4 ± 12.2	0.224	0.216	7	141.3 ± 15.0	86.6 ± 9.0	-3.7 ± 10.7	0.083
32	86.0 ± 14.5	88.7 ± 9.7	33.9 ± 6.9	5.3 ± 16.7	0.238	0.209	7	91.7 ± 8.9	27.3 ± 6.4	5.2 ± 18.1	0.414
29	24.7 ± 9.4	29.9 ± 6.8	9028.2 ± 4161.4	35.1 ± 47.0	< 0.001	0.561	7	32.3 ± 7.6	7317.2 ± 5159.7	63.6 ± 285.1	0.914
30	5290.3 ± 4717.9	7659.4 ± 4958.3	4652.7 ± 2613.0	89.2 ± 124.4	0.003	0.581	6	4652.7 ± 2613.0	5449.7 ± 5142.9	74.5 ± 115.7	0.027

データは平均値±標準偏差で示す。効果量はCohen's d を示す。

表2 血液検査分析対象者の特性および教室前後の血液検査項目の変化

年齢 (歳)	全体										
	男性					女性					
	n	教室前	教室後	Δ%	P	効果量(d)	n	教室前	教室後	Δ%	P
18	50.4 ± 10.0	45.5 ± 6.1	79.4 ± 29.2	-4.6 ± 1.9	0.027	14	51.8 ± 10.6	58.7 ± 10.9	-8.3 ± 4.6	< 0.001	
18	158.8 ± 6.5	167.8 ± 2.2	26.5 ± 10.2	-10.8 ± 6.7	0.033	14	156.3 ± 4.7	33.6 ± 7.4	-10.3 ± 7.4	< 0.001	
18	68.6 ± 19.2	63.3 ± 17.9	83.3 ± 30.6	-5.5 ± 4.4	< 0.001	1.502	4	64.3 ± 13.4	7.8 ± 17.0	-3.7 ± 10.7	0.083
18	35.5 ± 8.1	32.0 ± 8.3	29.4 ± 10.3	-10.4 ± 7.1	< 0.001	1.540	4	37.3 ± 6.8	20.4 ± 15.5	-6.8 ± 7.3	< 0.001
18	25.2 ± 11.7	21.0 ± 10.0	1.408 ± 4.08	-17.0 ± 9.2	< 0.001	1.408	4	24.8 ± 9.5	36.1 ± 3.5	-3.0 ± 2.4	0.001
18	40.9 ± 9.1	40.0 ± 9.5	53.5 ± 12.0	-2.4 ± 2.7	0.004	0.724	4	37.3 ± 4.1	27.2 ± 3.9	-11.8 ± 10.4	< 0.001
18	27.0 ± 6.5	25.0 ± 5.9	28.3 ± 10.6	-7.3 ± 4.3	< 0.001	1.430	4	26.3 ± 5.0	36.3 ± 3.7	-2.0 ± 2.6	0.001
17	94.8 ± 17.5	88.7 ± 15.6	94.0 ± 22.9	-6.2 ± 5.3	< 0.001	1.165	4	93.5 ± 14.5	87.1 ± 13.5	-6.7 ± 5.8	0.001
18	133.9 ± 19.7	129.9 ± 22.3	145.0 ± 35.0	-2.3 ± 14.1	0.414	0.201	4	133.7 ± 21.0	125.6 ± 16.7	-5.1 ± 10.8	0.075
18	80.4 ± 11.9	85.8 ± 9.9	93.0 ± 10.9	8.5 ± 18.1	0.061	0.473	4	86.0 ± 5.2	83.7 ± 8.9	8.5 ± 19.5	0.138
16	27.6 ± 23.9	29.7 ± 7.3	35.7 ± 7.8	-1.1 ± 14.9	0.715	0.095	4	34.2 ± 8.6	27.2 ± 6.3	-3.8 ± 17.4	0.770
17	5724.4 ± 5739.9	8832.8 ± 5993.6	10438 ± 4354.2	101.7 ± 138.0	0.01	0.709	4	4804.9 ± 2528.3	8338.8 ± 6483.3	79.1 ± 123.8	0.055
18	64.1 ± 14.2	71.2 ± 11.7	66.8 ± 7.2	12.8 ± 13.1	0.002	0.877	4	57.1 ± 4.3	72.5 ± 12.6	11.3 ± 10.8	0.007
18	120.7 ± 22.9	114.0 ± 22.9	104.0 ± 40.4	-4.8 ± 16.5	0.169	0.337	4	120.7 ± 18.2	116.9 ± 16.4	-1.6 ± 16.8	0.516
18	99.3 ± 38.2	68.9 ± 24.5	77.8 ± 14.7	-25.4 ± 30.0	0.002	0.890	4	89.9 ± 30.5	66.4 ± 26.5	-21.8 ± 32.7	0.016
18	96.3 ± 22.0	90.6 ± 9.3	88.3 ± 13.0	-3.7 ± 12.4	0.167	0.337	4	99.2 ± 23.5	91.3 ± 8.5	-5.5 ± 13.5	0.134
18	64.2 ± 36.0	87.3 ± 47.3	48.6 ± 29.4	45.3 ± 42.8	0.001	0.975	4	68.6 ± 37.4	89.9 ± 50.0	36.2 ± 33.3	0.004
18	142.5 ± 97.2	68.4 ± 56.0	47.0 ± 43.1	-53.8 ± 25.5	< 0.001	1.014	4	161.6 ± 97.6	74.5 ± 59.1	-57.2 ± 27.3	0.001
18	1.2 ± 0.9	1.1 ± 1.0	1.8 ± 1.7	44.8 ± 164.0	0.852	0.131	4	1.1 ± 0.6	0.6 ± 0.9	10.6 ± 110.4	0.350
18	20.2 ± 15.7	17.4 ± 13.9	23.6 ± 28.9	-10.8 ± 18.6	0.005	0.744	4	18.2 ± 9.6	15.6 ± 6.6	-8.3 ± 18.3	0.034

データは平均値±標準偏差で示す。効果量はCohen's d を示す。HDL-C: high-intensity lipoprotein cholesterol, LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol, TG: triglyceride, FPG: fasting plasma glucose, ADPN: adiponectin, LP: leptin, IL-6: interleukin-6, FABP4: fatty acid binding protein 4

表3 教室前後の各測定項目の結果：2019群および2021群

	2019群					2021群					2019群と2021群の変化比較	
	n	教室前	教室後	Δ %	P	n	教室前	教室後	Δ %	P	P	
年齢 (歳)	14	52.9± 7.8				18	50.1± 11.2					
身長 (cm)	14	157.7± 4.4				18	160.3± 7.5					
体重 (kg)	14	62.1± 12.2	58.4± 11.3	-5.9± 4.3	0.001	18	71.0± 18.1	67.5± 17.0	-4.6± 4.4	0.001	0.437	
体脂肪率 (%)	14	35.5± 6.0	32.8± 6.2	-7.7± 7.3	0.001	18	34.1± 8.6	32.2± 8.5	-6.0± 7.3	0.002	0.524	
体脂肪量 (kg)	14	22.6± 8.3	19.7± 7.4	-12.9± 9.7	0.001	18	24.8± 10.9	22.1± 9.2	-10.1± 10.2	0.002	0.437	
筋肉量 (kg)	14	37.2± 3.9	36.4± 4.0	-2.0± 2.7	0.021	18	43.7± 10.3	42.9± 10.5	-1.7± 2.5	0.017	0.785	
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	14	24.9± 4.4	23.5± 4.1	-5.5± 4.2	0.001	18	27.5± 5.9	26.1± 5.4	-4.6± 4.4	0.001	0.595	
腹囲 (cm)	14	89.2± 11.8	86.1± 12.1	-3.4± 6.2	0.045	16	95.4± 16.7	90.6± 13.4	-4.5± 4.9	0.003	0.598	
収縮期血圧 (mmHg)	14	137.1± 23.4	133.0± 26.5	-2.6± 12.1	0.397	18	140.3± 17.3	136.7± 21.1	-2.2± 12.7	0.404	0.928	
拡張期血圧 (mmHg)	14	89.1± 15.1	85.7± 9.1	-2.3± 13.1	0.341	18	83.5± 14.0	91.1± 9.8	11.2± 17.2	0.009	0.022	
HDLC (mg/dl)	8	60.5 (24.3)	69.4 (18.6)	17.2 (8.3)	0.017 <sup>a</sup>	10	60.6 (18.7)	69.7 (16.8)	13.0 (24.2)	0.074 <sup>a</sup>	0.799	
LDLC (mg/dl)	8	127.5 (28.5)	119.0 (25.5)	-3.7 (13.5)	0.441 <sup>a</sup>	10	120.0 (41.0)	119.5 (31.3)	-6.3 (27.5)	0.284 <sup>a</sup>	0.706	
TG (mg/dl)	8	88.0 (49.3)	50.0 (29.8)	-41.7 (26.0)	0.012 <sup>a</sup>	10	84.0 (68.5)	73.0 (44.0)	-13.1 (37.2)	0.066 <sup>a</sup>	0.055	
FPG (mg/dl)	8	92.5 (19.3)	89.0 (7.5)	-3.2 (20.5)	0.207 <sup>a</sup>	10	92.0 (20.8)	90.5 (18.0)	2.2 (14.1)	0.646 <sup>a</sup>	0.554	
ADPN (ug/ml)	8	54.8 (72.6)	66.5 (78.1)	27.9 (41.4)	0.025 <sup>a</sup>	10	65.2 (58.7)	109.5 (96.9)	53.9 (85.3)	0.005 <sup>a</sup>	0.134	
LP (ng/ml)	8	133.6 (158.1)	66.2 (75.0)	-69.0 (50.1)	0.012 <sup>a</sup>	10	132.2 (207.4)	81.7 (100.5)	-45.5 (39.1)	0.005 <sup>a</sup>	0.23	
IL-6 (pg/ml)	8	1.2 (1.1)	1.2 (0.7)	-4.1 (126.6)	0.779 <sup>a</sup>	10	0.9 (1.4)	0.9 (1.0)	-19.9 (86.2)	0.721 <sup>a</sup>	0.997	
FABP4 (ng/ml)	8	14.6 (9.1)	13.8 (8.3)	-8.6 (12.6)	0.025 <sup>a</sup>	10	16.0 (23.4)	12.0 (16.3)	-14.9 (35.1)	0.037 <sup>a</sup>	0.672	
推定最大酸素摂取量 (ml/kg/min)	10	24.0 (19.7)	28.6 (7.4)	16.5 (127.7)	0.005 <sup>a</sup>	16	25.0± 10.4	29.2± 8.0	31.3± 47.1	< 0.001	0.666	
歩数 (歩)	14	6823.9±6352.7	6484.8±6019.4	3.8± 45.8	0.623	16	3948.4±1985.4	8687.1±3703.3	163.9±123.8	< 0.001	<0.001	

データは平均値±標準偏差で示す。aは中央値(四分位範囲)で示す。HDLC: high-intensity lipoprotein cholesterol, LDLC: low-density lipoprotein cholesterol, TG: triglyceride, FPG: fasting plasma glucose ADPN: adiponectin, LP: leptin, IL-6: interleukin-6, FABP4: fatty acid binding protein 4  
a Wilcoxon 符号順位検定

表4 減量前後の形態の変化とアディポカインの変化間の偏相関係数

	ΔADPN	ΔLP	ΔIL-6	ΔFABP4
Δ体重	-0.606	0.849	0.295	0.684
q	0.086	0.004	0.597	0.004
Δ体脂肪率	-0.459	0.269	-0.21	0.038
q	0.267	0.635	0.738	0.913
Δ体脂肪量	-0.518	0.738	0.135	0.564
q	0.162	0.022	0.927	0.128
ΔBMI	-0.607	0.839	0.266	0.667
q	0.094	0.002	0.618	0.051
Δ腹囲	-0.473	0.419	0.086	0.38
q	0.944	0.374	0.969	0.442

qは棄却された全ての帰無仮説のうちαエラーが含まれている確率を示す。年齢、性別および教室期間の違いを制御変数とした。BMI: body mass index, ADPN adiponectin, LP: leptin, IL-6, interleukin-6, FABP4: fatty acid binding protein 4

表5 減量前後のアディポカインの変化と冠動脈危険因子変化間の偏相関係数

	Δ収縮期血圧	Δ拡張期血圧	ΔHDLC	ΔLDLC	ΔTG	ΔFPG
ΔADPN	0.092	0.047	0.758	0.123	-0.142	-0.455
q	0.962	0.98	0.015	0.912	0.93	0.261
ΔLP	0.271	-0.013	-0.25	0.044	0.07	0.534
q	0.656	0.963	0.624	0.964	0.957	0.147
ΔIL-6	0.098	-0.052	0.081	-0.182	0.311	0.252
q	0.969	0.988	0.945	0.812	0.602	0.642
ΔFABP4	-0.13	-0.299	-0.562	-0.37	0.04	0.632
q	0.914	0.614	0.116	0.453	0.929	0.066

qは棄却された全ての帰無仮説のうちαエラーが含まれている確率を示す。年齢、性別および教室期間の違いを制御変数とした。ADPN adiponectin, LP: leptin, IL-6, interleukin-6, FABP4: fatty acid binding protein 4, HDLC: high-intensity lipoprotein cholesterol, LDLC: low-density lipoprotein cholesterol, TG: triglyceride, FPG: fasting plasma glucose

#### IV 考察

本研究の対象者は2019年に3ヶ月間実施した減量教室と2021年に6ヶ月間実施した減量教室の参加者であった。介入期間は異なるものの教室前後の身体形態、動脈硬化危険因子、アディポカイン、 $\dot{V}O_2\max$ および歩数の変化については、2019年と2021年でほとんど違いがなかった(表3)。このことは、いずれの教室でも3ヶ月間を減量期間と位置づけ指導したことが影響したと考えられる。その証拠に、2021年の6ヶ月間の教室の体重減少は前半3ヶ月間に生じており、後半3ヶ月間ではほとんど生じていなかった。よって、介入期間の異なる教室間で体重減少に違いが認められず、またそれらに起因して変化すると考えられる動脈硬化危険因子やアディポカインといった項目にも違いがなかったものと推察される。

FABP4の発現は脂肪細胞やマクロファージなどで生じるが、その量は脂肪細胞で極めて多く<sup>15)</sup>、FABP4は主に脂肪細胞から血中に分泌される。血中FABP4濃度は体脂肪率や体脂肪量と正の相関を示し<sup>5,16)</sup>、体脂肪の減少と血中FABP4濃度の減少との関連が示唆されている。本研究の結果は、それらの知見を支持し、血中FABP4濃度の減少は体脂肪の減少に起因することを示唆している。同様の結果は、外科手術<sup>7,11)</sup>および運動トレーニングによる減量<sup>8)</sup>でも観察されている。一方、食事制限<sup>9)</sup>および外科手術による減量<sup>10)</sup>が血中FABP4濃度に及ぼす影響を検討した研究では結果が異なる。これらの研究では肥満女性が顕著に減量したが、血中FABP4濃度は増加した<sup>9,10)</sup>。このような結果が生じた明確な機序は不明であるが、観察(介入)期間に対する減量の大きさが関係していると推察される。これらの研究では減量期間が2ヶ月で約6kg(約3kg/月)<sup>9)</sup>および手術の3ヶ月後で約12kg(約4kg/月)<sup>10)</sup>の減量を達成している。一方、減量による血中FABP4濃度の減少を報告した研究では観察期間が3ヶ月で約4kg(約1.3kg/月)<sup>8)</sup>、6ヶ月で約17kg(約2.8kg/月)<sup>11)</sup>、および12ヶ月で約43kg(約3.6kg/月)<sup>7)</sup>の減量を達成しており、本研究でも3ヶ月間で約6kg(約2kg/月)および6ヶ月間で約5kg(約1kg/月)である。このように顕著な減量にもかかわらず血中FABP4が増加した<sup>9,10)</sup>研究では、他の研究と比べ観察期間が短いにも関わらず、比較的減量幅が大きい傾向が認められる。つまり、これらの研究は短期間で急激な減量であったことから、体脂肪の脂肪分解も他の研究に比べ急激に生じていた可能性がある。FABP4は脂肪細胞内の脂肪分解反応により血中に分泌される<sup>17)</sup>ことから、体脂肪の急激な分解は脂肪細胞から血中へのFABP4の分泌を促進した

のかもしれない。そのため、Comerford et al. (2014)<sup>9)</sup>やEngl et al. (2008)<sup>10)</sup>の研究では減量したにもかかわらず、血中FABP4濃度が減少せず増加したものと考えられる。

血中FABP4濃度は糖代謝異常以外にも高血圧症<sup>18)</sup>、および脂質異常症<sup>19)</sup>との関連が指摘されている。しかしながら、本研究では血中FABP4濃度の変化はそれらに關与する動脈硬化危険因子の変化との関連は認められなかった。その明確な理由は不明であるが、横断的研究と縦断的研究では結果が異なるのかもしれない。Comerford et al. (2014)<sup>9)</sup>は血中脂質とアディポカインの変化との関連を減量前後で縦断的に検討したが、それらの関連性は認められていない。また、対象者の既往も結果に影響を及ぼしているものと考えられる。血中FABP4濃度と高血圧症<sup>18)</sup>、および脂質異常症<sup>19)</sup>との関連を報告した研究の対象はそれぞれ高血圧者や糖尿病者を多く含む集団であり、本研究の対象とは異なる。このように、研究デザインの違いや対象者の特性の違いが研究結果に影響を及ぼしている可能性がある。

ADPNは主に抗動脈硬化作用、インスリン感受性亢進作用、および抗炎症作用を有する<sup>20)</sup>。血中ADPN濃度は、他のアディポカインと異なり肥満度と逆相関し、肥満者では低値を示す<sup>21)</sup>。一方、食事改善や食事改善と運動による体重や体脂肪の減少に伴い、血中ADPN濃度は増加し、その増加には減量の大きさが関連する<sup>22)</sup>。血中ADPN濃度の改善には初期体重よりも10%以上の減量が必要との報告もあり<sup>22)</sup>、比較的大きな減量を達成することが必要とされる。しかしながら、本研究の対象者の減量幅は初期体重の10%未満であるものの、食事改善と運動による減量前後で血中ADPN濃度が増加した。このことは、単純に減量幅だけでは血中ADPN濃度の改善を説明できず、他の要因の関与が示唆される。その要因の一つとして内臓脂肪の減少が考えられる。血中ADPN濃度の増加には内臓脂肪の減少も関連する<sup>23)</sup>。本研究では内臓脂肪の減少を直接評価できていないが、腹囲の減少が認められていることから、本研究の血中ADPN濃度の改善には内臓脂肪の減少も関与している可能性がある。また、本研究では減量前後の血中ADPN濃度の変化と血中HDL濃度の変化との間に正の相関関係が認められた。血中ADPN濃度と血中HDL濃度との関連性は大規模研究でも示されている<sup>24)</sup>。ADPNは、アポリポタンパク質A-1および肝臓のATP結合カセットタンパク質A1の産生を促進し、HDLを増加させることが報告されている<sup>25,26)</sup>。これらのことから、本研究の結果は、減量による血中ADPN濃度の増加が血中HDL濃度の改善に貢献したことを示唆している。

LPは摂食抑制作用だけでなく、炎症性サイトカイン発現増加作用やインスリン抵抗性促進作用を有する<sup>27)</sup>。LPの遺伝子発現は脂肪組織に特異的であり、成熟脂肪細胞では高濃度の発現が認められる<sup>28)</sup>。血中LP濃度は肥満者では普通体重者に比べ高値を示し、肥満度や体脂肪率と強い正の相関を示すこと<sup>29)</sup>が知られている。これらのことは、血中LP濃度の減少が体重や体脂肪の減少と密接に関連することを表している<sup>30)</sup>。本研究においても減量前後で血中LP濃度は低下した。また、その低下は体重、体脂肪量、およびBMIの変化と強い正の相関を示しており、先行研究の結果と一致する<sup>22)</sup>。しかしながら、血中LP濃度の変化と血中FPG濃度の変化との間に関連性が認められず、血中LP濃度の変化とインスリン抵抗性改善との関連性は確認できなかった。

本研究にはいくつかの限界がある。第一に、単群による研究デザインであり、対照群が設定できていない点である(非対照試験)。そのため、本研究の結果のみで測定項目の変化(特に動脈硬化危険因子およびアディポカインの変化)が経時的にもたらされたものかも明確に区別することはできない。しかしながら、動脈硬化危険因子およびアディポカインは何らかの介入がない限りは経時的に大きな変化を示さない<sup>31,32,33)</sup>。よって、解釈に注意は必要であるが、本研究で観察された動脈硬化危険因子およびアディポカインの変化は、主に減量によりもたらされたものと考えられる。第二に、本研究では介入期間の異なる減量教室の対象者を統合して分析を実施した点である。本研究のメインアウトカムであるアディポカインおよび動脈硬化危険因子の変化は、介入期間よりも体重や体脂肪減少に大きく影響を受ける。また、前述の通り、介入期間の違いによりその教室前後の測定項目の変化にほとんど違いは認められていない。そのため、本研究では減量という視点から動脈硬化危険因子とアディポカインに対する効果を検討するため、対象者を統合し分析した。しかしながら、介入期間の違いが血中アディポカイン濃度および冠動脈危険因子の変化に少なからず影響している可能性は否定できない。第三に、性別、年齢、体格および閉経状況を踏まえた検討ができていない点である。今回、血液分析できた対象者18名のうち、血中ADPN濃度が増加した者は17名、血中LP濃度が減少した者は18名、血中FABP4濃度が減少した者は15名であり、多くの対象者で好変化が認められている。しかしながら、減量とアディポカインの関係について結果を一般化するためには、今後それらの要因の影響を考慮した検討が必要である。第四に、当初の参加者から分析対象者が大幅に減少した点である。そのことが結果に影響を及ぼしている可能性がある。そこで、分析除外者(参

加辞退者と血液検査欠席者)と分析対象者について教室前の身体特性等を比較したところ、差はほとんど認められなかった。このことから本研究の結果に対して分析除外者によるバイアスの混入は小さいと考えられる。

## V 結論

本研究によりアディポカインの一つであるFABP4の血中濃度は、食事制限および運動実践による減量で減少することが明らかとなった。また、食事制限および運動実践による減量に伴う血中FABP4濃度の変化は血中FPG濃度の変化と正の関連が示唆された。血中ADPNやLP濃度についても減量後に改善が認められ、血中ADPNの変化は血中HDLC濃度の変化と正の関連性が認められた。これらの結果は、減量による動脈硬化危険因子の改善に血中ADPNだけでなく、血中FABP4の改善も重要であることを示唆している。

## 謝辞および利益相反

本研究は、宮崎県木城町からの鹿屋体育大学受託事業の助成を受け実施したものです。本研究を遂行するにあたって、協力いただいた宮崎県木城町の住民の皆様および福祉保健課のスタッフの皆様に感謝いたします。

開示すべき利益相反に相当する事項はありません。

## 文献

- 1) 厚生労働省: 令和2年(2020)人口動態統計(確定数)の概況.  
<https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei20/index.html> (参照日2022年1月19日).
- 2) 厚生労働省: 健康寿命の延伸等を図るための脳卒中、心臓病その他の循環器疾患に係る対策に関する基本法.  
[https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou\\_iryuu/kenkou/jyunkanki/index.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/kenkou/jyunkanki/index.html) (参照日2022年1月19日).
- 3) Gustafson B, Hammarstedt A, Andersson CX, Smith U.: Inflamed adipose tissue: a culprit underlying the metabolic syndrome and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2007; 27 (11): 2276-2283.
- 4) Furuhashi M, Hotamisligil GS.: Fatty acid-binding proteins: role in metabolic diseases and potential as drug targets. *Nat Rev Drug Discov*, 2008; 7 (6): 489-503.
- 5) Xu A, Wang Y, Xu JY, et al.: Adipocyte fatty acid-binding protein is a plasma biomarker closely



- associated with obesity and metabolic syndrome. *Clin Chem*, 2006; 52 (3): 405-413.
- 6) Xu A, Tso AW, Cheung BM, et al.: Circulating adipocyte-fatty acid binding protein levels predict the development of the metabolic syndrome: a 5-year prospective study. *Circulation*, 2007; 115 (12): 1537-1543.
  - 7) Simon I, Escote X, Vilarrasa N, et al.: Adipocyte fatty acid-binding protein as a determinant of insulin sensitivity in morbid-obese women. *Obesity*, 2009; 17 (6): 1124-1128.
  - 8) Choi KM, Kim TN, Yoo HJ, et al.: Effect of exercise training on A-FABP, lipocalin-2 and RBP4 levels in obese women. *Clin Endocrinol*, 2009; 70(4): 569-574.
  - 9) Comerford KB, Buchan W, Karakas SE.: The effects of weight loss on FABP4 and RBP4 in obese women with metabolic syndrome. *Horm Metab Res*, 2014; 46 (3): 224-231.
  - 10) Engl J, Ciardi C, Tatarczyk T, et al.: A-FABP-a biomarker associated with the metabolic syndrome and/or an indicator of weight change? *Obesity*, 2008; 16 (8): 1838-1842.
  - 11) Haider DG, Schindler K, Bohdjalian A, et al.: Plasma adipocyte and epidermal fatty acid binding protein is reduced after weight loss in obesity. *Diabetes Obes Metab*, 2007; 9: 761-763.
  - 12) Numao S, Nagasawa Y, Goromaru N, Tamaki S.: Comparison of plasma fatty acid binding protein 4 concentration in venous and capillary blood. *PLoS One*, 2019; 14: e0226374.
  - 13) Wang H, Cao J, Su JB, et al.: Serum fatty acid-binding protein 4 levels and responses of pancreatic islet  $\beta$ -cells and  $\alpha$ -cells in patients with type 2 diabetes. *Diabetol Metab Syndr*, 2021; 13: 70.
  - 14) Kline GM, Porcari JP, Hintermeister R, et al.: Estimation of  $\dot{V}O_2$ max from a one-mile track walk, gender, age, and body weight. *Med Sci Sports Exerc*, 1987; 19 (3): 253-259.
  - 15) Makowski L, Boord JB, Maeda K, et al.: Lack of macrophage fatty-acid-binding protein aP2 protects mice deficient in apolipoprotein E against atherosclerosis. *Nat Med*, 2001; 7: 699-705.
  - 16) Numao S, Uchida R, Kurosaki T, Nakagaichi M.: Differences in circulating fatty acid-binding protein 4 concentration in the venous and capillary blood immediately after acute exercise. *Journal of physiological anthropology*, 2021; 40: 5.
  - 17) Cao H, Sekiya M, Ertunc ME, et al.: Adipocyte lipid chaperone AP2 is a secreted adipokine regulating hepatic glucose production. *Cell Metab*, 2013; 17: 768-778.
  - 18) Ota H, Furuhashi M, Ishimura S, et al.: Elevation of fatty acid-binding protein 4 is predisposed by family history of hypertension and contributes to blood pressure elevation. *Am J Hypertens*, 2012; 25: 1124-1130.
  - 19) Cabré A, Lázaro I, Girona J, et al.: Plasma fatty acid binding protein 4 is associated with atherogenic dyslipidemia in diabetes. *JLipid Res*, 2008; 49: 1746-1751.
  - 20) da Silva Rosa SC, Liu M, Sweeney G.: Adiponectin Synthesis, Secretion and Extravasation from Circulation to Interstitial Space. *Physiology*, 2021; 36: 134-149.
  - 21) Arita Y, Kihara S, Ouchi N, et al.: Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun*, 1999; 257: 79-83.
  - 22) Klempel MC, Varady KA.: Reliability of leptin, but not adiponectin, as a biomarker for diet-induced weight loss in humans. *Nutr Rev*, 2011; 69: 145-154.
  - 23) Koh SJ, Hyun YJ, Choi SY, et al.: Influence of age and visceral fat area on plasma adiponectin concentrations in women with normal glucose tolerance. *Clin Chim Acta*, 2008; 389: 45-50.
  - 24) Yamamoto Y, Hirose H, Saito I, et al.: Correlation of the adipocyte-derived protein adiponectin with insulin resistance index and serum high-density lipoprotein-cholesterol, independent of body mass index, in the Japanese population. *Clin Sci (Lond)*, 2002; 103: 137-142.
  - 25) Matsuura F, Oku H, Koseki M, et al.: Adiponectin accelerates reverse cholesterol transport by increasing high density lipoprotein assembly in the liver. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007; 358: 1091-1095.
  - 26) Oku H, Matsuura F, Koseki M, et al.: Adiponectin deficiency suppresses ABCA1 expression and ApoA-I synthesis in the liver. *FEBS Lett*, 2007;

581: 5029-5033.

- 27) Pico C, Palou M, Pomar CA, Rodriguez AM, Palou A.: Leptin as a key regulator of the adipose organ. *Rev Endocr Metab Disord*, 2022; 23: 13-30.
- 28) Masuzaki H, Ogawa Y, Isse N, et al.: Human obese gene expression. Adipocyte-specific expression and regional differences in the adipose tissue. *Diabetes*, 1995; 44: 855-858.
- 29) Maffei M, Halaas J, Ravussin E, et al.: Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. *Nat Med*, 1995; 1: 1155-1161.
- 30) Hosoda K, Masuzaki H, Ogawa Y, et al.: Development of radioimmunoassay for human leptin. *Biochem Biophys Res Commun*, 1996; 221: 234-239.
- 31) Cipryan L, Dostal T, Plews DJ, Hofmann P, Laursen PB.: Adiponectin/leptin ratio increases after a 12-week very low-carbohydrate, high-fat diet, and exercise training in healthy individuals: A non-randomized, parallel design study. *Nutr Res*, 2021; 87: 22-30.
- 32) Rokling-Andersen MH, Reseland JE, Veierød MB, et al.: Effects of long-term exercise and diet intervention on plasma adipokine concentrations. *Am J Clin Nutr*, 2007; 86: 1293-1301.
- 33) Kadoglou NP, Iliadis F, Angelopoulou N, et al.: The anti-inflammatory effects of exercise training in patients with type 2 diabetes mellitus. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2007; 14: 837-843.