

博士論文

肥満者の減量が血清脂質プロファイルに及ぼす影響

平成 21 年度

筑波大学大学院 人間総合科学研究科スポーツ医学

野又 康博

目次

略語一覧

第1章 序論

第1節 研究の背景 . . . 1

- 第1項 日本人における心血管系疾患
- 第2項 インスリン抵抗性と脂質代謝異常
- 第3項 血清脂質プロファイル測定の意義
- 第4項 研究の目的

第2節 用語の説明と定義 . . . 5

- 第1項 血清脂質プロファイル
- 第2項 血清リポタンパク
- 第3項 肥満
- 第4項 食後高脂血症

第3節 研究の限界 . . . 12

第2章 文献研究

第1節 血清脂質測定の意義と歴史 . . . 14

第2節 血清リポタンパクの測定法 . . . 16

第3節 肥満とインスリン抵抗性 . . . 19

第4節 運動と血清脂質代謝

- 第1項 全身持久性運動 . . . 22
- 第2項 レジスタンス運動 . . . 28
- 第3項 一過性の運動 . . . 28
- 第4項 肥満者の減量と血清脂質代謝 . . . 28

第 5 項 脂質代謝における性差	・ ・ ・ 33
第 3 章 研究の手順と課題	
第 1 節 研究手順	・ ・ ・ 34
第 2 節 研究課題	・ ・ ・ 35
第 4 章 研究方法	
第 1 節 対象者	・ ・ ・ 38
第 2 節 測定項目と測定方法	・ ・ ・ 38
第 3 節 減量プログラム	・ ・ ・ 42
第 5 章 介入研究	
第 1 節 2005年 茨城県筑西市減量教室（女性）	・ ・ ・ 44
第 2 節 2006年 茨城県筑西市減量教室（男性）	・ ・ ・ 49
第 3 節 2007年 茨城県筑波大学田中研究室減量教室（男性）	・ ・ ・ 54
第 4 節 2008年 千葉県袖ヶ浦市減量教室（男性・女性）	・ ・ ・ 59
第 6 章 血清脂質プロファイル法と従来の血清脂質測定法との関連	・ ・ ・ 66
第 1 節 緒言	・ ・ ・ 66
第 2 節 方法	・ ・ ・ 66
第 3 節 結果と考察	・ ・ ・ 67

第7章	身体的特徴の違いが血清脂質プロファイルに及ぼす影響	
第1節	緒言	・・・70
第2節	方法	・・・70
第3節	結果	・・・72
第4節	考察	・・・73
第8章	身体的特徴の違いが減量に伴う血清脂質プロファイル変化に及ぼす影響	
第1節	緒言	・・・80
第2節	方法	・・・80
第3節	結果	・・・81
第4節	考察	・・・84
第9章	減量プログラムの違いが減量に伴う血清脂質プロファイル変化に及ぼす影響	
第1節	緒言	・・・91
第2節	方法	・・・91
第3節	結果	・・・92
第4節	考察	・・・93
第10章	減量に伴う血清脂質プロファイル変化と炎症性の関連 および急性冠症候群因子（sLOX-1）との関連性	
第1節	緒言	・・・101

第2節 方法	・ ・ ・ 103
第3節 結果	・ ・ ・ 104
第4節 考察	・ ・ ・ 106
第11章 総括	
第1節 結語	・ ・ ・ 115
第2節 今後の検討課題	・ ・ ・ 117
文献	
謝辞	
関連論文	

略語一覧

本文で用いられている略語は以下の通りである。

ABCA1 : ATP-結合カセット輸送蛋白 A1 (ATP binding cassette transporter A1)

ACS : 急性冠症候群 (acute coronary syndrome)

BI 法 : 生体電気抵抗法 (bioelectrical impedance method)

BMI : 体格指数 (body mass index)

CDC : 米国疾病制御センター (Centers for Disease Control and Prevention)

CETP : コレステロール・エステル転送蛋白 (cholesterol ester transfer protein)

CE : コレステロール・エステル (cholesterol ester)

CM : カイロミクロン (chylomicron)

CM-C : カイロミクロンコレステロール (chylomicron cholesterol)

CT : コンピュータ断層撮影 (computed tomography)

DEXA 法 : 二重エネルギーX線吸収法 (dual energy X-ray absorptiometry)

FFA : 脂肪酸 (free fatty acid)

FM : 体脂肪量 (fat mass)

FFM : 除脂肪量 (fat free mass)

HDL : 高比重リポタンパク (high-density lipoprotein)

HDL-C : HDL-コレステロール (HDL cholesterol)

HMGCoA : ヒドロキシメチルグルタリル CoA (hydroxymethylglutaryl-CoA)

HPLC : 高速液体クロマトグラフィー (high performance liquid chromatography)

HTGL : 肝性トリグリセリドリパーゼ (hepatic triglycerol lipase)

IDL : 中間比重リポタンパク (intermediate density lipoprotein)

LCAT : レシチンコレステロールアシルトランスフェラーゼ (lecithin cholesterol acyltransferase)

LDL : 低比重リポタンパク (low-density lipoprotein)

LDL-C : LDL-コレステロール (LDL cholesterol)

LPL : リポタンパク分解酵素 (lipoprotein lipase)

MCP-1 : 単球の走化因子 (monocyte chemotactic protein-1)

MMP : マトリックスメタロプロテアーゼ (matrix metalloproteinase)

MRFIT スタディ : 心筋梗塞発症率多因子解析研究 (multiple risk factor intervention trial)

NMR : 核磁気共鳴 (nuclear magnetic resonance)

RER : 呼吸交換比 (respiratory exchange ratio)

sd LDL : 小粒子 LDL (small dense LDL)

SFA : 腹部皮下脂肪面積 (subcutaneous fat area)

SR-B1 : 酸化 LDL 受容体のひとつ (scavenger receptor class B type 1)

TC : 総コレステロール (total cholesterol)

TG : 総中性脂肪 (triacylglycerol)

TGL : 中性脂肪の多いリポタンパク (TG-rich lipoprotein)

TNF : 腫瘍壊死因子 (tumor necrosis factor)

VFA : 腹部内臓脂肪面積 (visceral fat area)

VLDL : 超低比重リポタンパク (very low-density lipoprotein)

$\dot{V}O_2$: 酸素摂取量 (oxygen uptake)

$\dot{V}O_{2max}$: 最大酸素摂取量 (maximal oxygen uptake)

$\dot{V}O_{2peak}$: 最高酸素摂取量 (peak oxygen uptake)

VT : 換気閾値 (ventilatory threshold)

第 1 章 序論

第 1 節 研究の背景

第 1 項 日本人における心血管疾患

心血管疾患は動脈硬化を基盤とする疾患であり，既に日本人の死因の第 1 位である悪性新生物に匹敵し，日本の心血管疾患による死亡率は米国と比較しても決して低いレベルではなく，同等レベルまで上昇していることが報告されている（2006 年厚生労働省調査）．日本において肥満，脂質異常症，耐糖能異常などの代謝性疾患は 1960 年代から 40 年間かけて急激に増加し，1961 年の 3% から 1988 年には 28% へ 9 倍に急増していることが，久山町研究（清原裕ら，2006）によって明らかになっている．これら代謝性疾患の急激な増加が心血管疾患発症に大きな影響を与えていることは容易に想像できる．

一方，肥満度が高くなるほど有病率や死亡率が上昇することは以前から知られているが（Tokunaga et al., 1990），大規模な疫学調査により，肥満者の死亡率が約 2 倍高いことが報告され，肥満のインスリン抵抗性や高脂血症への関連が報告されている（Elkeles et al., 1998; Tuomilehto et al., 2001; Maruyama et al., 2009）．

第 2 項 インスリン抵抗性と脂質代謝異常

HMGCoA 還元酵素阻害薬（スタチン）の投与による安全かつ確実な脂質低下効果，及びスタチンによる大規模な動脈硬化予防試験の結果から，スタチンのコレステロール（LDL）低下効果は冠動脈疾患抑制効果の 30~40%に過ぎず，

100%の防止は不可能であることが報告されている (Rubin, 2001). このことは LDL 以外の新たな冠動脈疾患のリスクファクターを想定する必要性を示している.

インスリン抵抗性の定義は「生理的なインスリン血中濃度では、インスリンの本来の作用が発揮されない」(Bosello et al., 2002) ことであり、インスリン抵抗性の脂質代謝にあたえる影響は、高トリグリセライド血症、低 HDL コレステロール血症、small dense LDL (sd LDL) の出現であると報告されている (Vakkilainen et al., 2003).

インスリン抵抗性においては、脂肪細胞が脂肪酸を細胞内に蓄えることが出来なくなり、門脈を介して遊離脂肪酸を肝臓に過剰供給する。その結果、肝臓における過剰な遊離脂肪酸が中性脂肪の合成を促進し、VLDL として血中に多量に分泌される。肝臓から分泌される VLDL には、小型 VLDL と大型 VLDL がある。正常状態で分泌される VLDL は、主に小型 VLDL であり、インスリン抵抗性や食後高脂血症状態では大型 VLDL が増加すると報告されている (Storlien et al., 1997). 大型 VLDL は中性脂肪を多く含有し、インスリンによる抑制を受けるが、小型 VLDL はインスリンの影響を受けない (Fernández et al., 1997). インスリン分泌が正常の状態では、食後門脈血中のインスリン濃度が増加することにより、肝臓での大型 VLDL の産生が抑えられる (Kuller et al., 2002). しかし、インスリン抵抗性状態では、食後のインスリンによる大型 VLDL 産生が抑制されず、食後高脂血症 (高中性脂肪血症) が出現する。さらに、肝臓におけるインスリンの作用不足は、リポタンパクリパーゼ (LPL) に対する親和性を阻害することから、大型 VLDL は血中に長く存在し、トリグリセライド血中濃度の上昇をまねく。

インスリン抵抗性におけるリポタンパク異常のひとつは、sd LDL が増えるこ

とである。sd LDL は、直径 25.5 nm 以下の小さな粒子であり、血管壁への侵入が容易であるとともに、酸化を受けやすくきわめて動脈硬化惹起性の高いリポタンパクであり、内皮機能の障害作用も報告されている (Tuomilehto et al., 2001)。一方、HDL は、VLDL と HDL との間で CETP (cholesterol ester transfer protein) を介したコレステロールエステルと中性脂肪との交換が起き、HDL は小型化し、最終的には腎からの排出によって HDL が減少する。このように、インスリン抵抗性は血清脂質の変化に大きい影響を与えていることが報告されているが、従来の血清脂質分析法ではその変化を的確に評価することが出来ず、肥満や減量による血清脂質のダイナミックな変化をとらえきれない。

第 3 項 血清脂質プロファイル測定の意義

肥満に代表される生活習慣病において体内の脂質代謝はダイナミックに変化しており、その結果として血清脂質に変化が現れる (Kuller et al., 2002)。それら変化を分析するためには血清脂質亜分画を含む、血清脂質動態を全体的、網羅的にとらえる必要があり、それを可能とする分析法が求められている。動脈硬化のリスクを予測するためには、総コレステロール (TC) のみを測る時代から、LDL-C, HDL-C を測る時代へと、さらに、レムナントや sd LDL のような血清脂質亜分画を測る時代に変化して来ている (Bosello et al., 2002)

血清脂質プロファイル法とは血清脂質変化を全体的に網羅的に分析する方法を言い、その方法として密度勾配超遠心、ポリアクリルアミドゲル電気泳動、NMR (核磁気共鳴)、高速液体カラムクロマトグラフィー法 (HPLC 法) などが報告され、各分析法で測定されるサブクラス情報の臨床的意義が検討されている (Usui et al., 2009; 岡崎ら, 2000)。

われわれは、カイロミクロンから超極小 HDL 分画まで 20 分画を精度良く定

量・分析できる全自動 HPLC システム (Okazaki et al., 1998) を用い、Skylight Biotech 社 (東京) に測定を依頼した。

第 4 項 研究の目的

血清脂質プロファイルを用いて、糖尿病やメタボリックシンドロームの罹患過程や有効薬剤の検討、食事を含む薬剤の治験、疫学調査の研究報告は多数ある (Boyle et al., 2002; Shadid et al., 2006; Varady et al., 2006; Haberbosch, 2007)。しかしながら、減量に伴う血清脂質プロファイルの変化や運動による血清脂質プロファイルの変化に関する報告は極めて少ない (Halverstadt et al., 2007)。そこで、われわれは、血清脂質プロファイルを用いて、食事改善や運動実践による肥満改善効果を血清脂質代謝変化から明らかにしようと考えた。

本博士論文では食事改善や運動実践による介入研究を複数回遂行し、肥満改善効果に伴う体重、体脂肪、内臓脂肪などの変化が血清脂質プロファイルに与える影響を分析した。そして、肥満改善効果の血清脂質代謝に与える影響を調べ、糖尿病や動脈硬化リスクファクターとの関連性を分析し、その上で結果を中高年の減量介入指導に反映させることを目的とした。

第2節 用語の説明と定義

第1項 血清脂質プロファイル

血清脂質プロファイル法とは血清脂質変化を網羅的に分析する方法を言い、種類として密度勾配超遠心，ポリアクリルアミドゲル電気泳動，NMR（核磁気共鳴），高速液体カラムクロマトグラフィー法（HPLC法）などが報告されている。本論文で用いた方法はHPLC法である（Okazaki et al., 1998）。装置はHPLC用ゲルろ過カラム（TSKgel Lipopro-pakXL.東ソー，内径 7.8 mm，長さ 30 cm）を2本接続し，血清 10 μ l を注入し，流速 0.7 ml/min で分離後，HPLC用酵素試薬（協和メデックス提供）を流速 0.35 ml/min で送り込み，テフロンチューブ（内径 0.4 mm，長さ 15 mm）内で 37°C 反応後，コレステロールおよび中性脂肪（TG）を 550 nm で検出する装置である。同一装置での測定精度（CV 値）による再現性は，HDL-C について 0.29~0.70%，LDL-C について 0.20~0.61%，VLDL-C について 0.71~1.19%，CM-C について 3.70~27.6%，LDL サイズについて 0.07~0.18%，HDL サイズについて 0.10~0.26% であると報告されている。

第2項 血清リポタンパク

リポタンパクは，血中で水に不溶性脂質（中性脂肪やコレステロール）を吸収部位（小腸）や合成部位（肝臓）から使用部位（末梢組織）へ運搬するための複合体粒子である。その構造はコレステロールエステルと中性脂肪からなる中心部と，水溶性を保つために，アポタンパクとリン脂質，遊離コレステロールからなる表層部をもつミセル様粒子である。種類には，カイロミクロン（CM），中間比重（IDL），低比重（VLDL），高比重（HDL），超高比重（VHDL）リポ

タンパクなどがあり、WHOによってその基準が定められている。

2-1. アポタンパク (apolipoprotein)

アポタンパクは、水に不溶性の脂質（エステル型コレステロール、中性脂肪など）を水に溶解させ、血液中を運搬するために重要な働きをしている。また、脂質代謝においても、酵素反応の制御、受容体の識別などに重要な働きをしている。測定可能なアポタンパクは、apoA1, apoA2, apoB, apoC2, apoC3, および apoE の6種類がある。

2-2. カイロミクロン (chylomicron: CM)

カイロミクロンは、比重 <0.96 g/ml, 粒子直径は80~1000 nmの粒子であり、その定量値を中性脂肪濃度として定義する。中性脂肪が主成分（約90%）で、小腸から吸収された外因性（食事性）の中性脂肪を含む。カイロミクロンには、外因性（食事由来）の中性脂肪が86.0~92.0%、コレステロールエステルが0.8~1.4%、遊離コレステロールが0.8~1.6%、リン脂質が6.0~8.0%、タンパク（アポタンパク）が1.0~1.5%含まれる。食事性（食餌由来）のカイロミクロンは、リンパ系を経て、血中に流入する。カイロミクロンのアポタンパクは、60%がapoC（C1, C2, C3）、22%がapoB（大部分は、腸由来のapoB-48）、6%がapoA1、6%がapoA2である。カイロミクロンとVLDLは、トリグリセリドリッチ（TG-rich, TGL）リポタンパクと呼ばれる。

2-3. 超低比重リポタンパク (very low-density lipoprotein: VLDL)

VLDLは、比重0.96~1.006 g/ml, 粒子直径は30~75 nmであり、その定量値は中性脂肪濃度として定義する。中性脂肪が主成分（約60%）で、主に内因

性の脂質（肝臓で合成された内因性中性脂肪と内因性コレステロール）を運搬する。VLDLは約40%がタンパク、50~60%が中性脂肪、15%がコレステロール、15%がリン脂質から構成されている。血清中の中性脂肪はVLDLに多く含まれている。血清VLDLに含まれる中性脂肪は肝臓で合成された中性脂肪（内因性トリグリセリド）である。アポタンパクは apoB-100, apoE である。亜分画として、large VLDL（粒子直径 64.0~44.5 nm）、medium VLDL（粒子直径 36.8~44.5 nm）、small VLDL（粒子直径 31.3~36.8 nm）の3分画が存在する。

2-4 中間比重リポタンパク (intermediate- density lipoprotein: IDL)

比重 1.006~1.019 g/ml, 粒子直径は 30~75 nm である。LPLによりVLDLやカイロミクロンが水解され中性脂肪を失う過程のリポタンパクをいう。レムナント (remnant) ともいわれる。通常は速やかに代謝されるが、インスリン抵抗性を背景としたメタボリックシンドロームの患者の多くは LDL 受容体、VLDL 受容体への結合が進まず、レムナントリポタンパクが血中に増加する。IDLは、含まれるアポタンパクの apoE を介して（レムナント受容体により）肝臓に取り込まれ、肝性トリグリセリドリパーゼ (HTGL) により分解され、LDLになる。

2-5. 低比重リポタンパク (low- density lipoprotein: LDL)

LDLは比重 1.019~1.063 g/ml, 粒子直径 16~30 nm であり、その定量値はコレステロール濃度として定義する。LDLはVLDL→IDL→LDLと代謝されて生成される ($\alpha 2$ 経路)。LDLは、約40%がコレステロールにより構成されていて、主としてコレステロールを、肝臓をはじめとしてほとんどの組織に供給

している。LDLは、約45%がコレステロール（遊離コレステロールが8%、コレステロールエステルが37%）、5~10%が中性脂肪、20~30%がリン脂質から構成されている。リポタンパクの中でもコレステロール含有量が特に多く、「悪玉」と呼ばれることもある。apoBやapoEを認識するLDL受容体を介して末梢の細胞に取り込まれ異化される。LDLに含まれるアポタンパクは殆ど（98%）がB-100であり、極少量のapoA1, apoA2, apoC, apoEを含む。亜分画として、large LDL（粒子直径 28.6~30.0nm）、medium LDL（粒子直径 25.5~28.6 nm）、small LDL（粒子直径 25.5~23.0 nm）、very small LDL（粒子直径 16.0~23.0 nm）の4分画が存在する。

2-6. 高比重リポタンパク(high-density lipoprotein: HDL)

比重 1.063~1.21 g/ml のリポタンパク。粒子径は 8.0~16.0 nm であり、その定量値はコレステロール濃度として定義する。血管内皮に蓄積したコレステロールを除去し、動脈硬化を抑える働きをするので、「善玉」と呼ばれる。

HDLは、主に肝臓と小腸で合成される。合成された新生 HDL (nascent HDL) は、末梢組織の細胞膜表面に接着し、ATP binding cassette transporter A1 (ATP-結合カセット輸送蛋白 A1: ABCA1) などの作用により、細胞膜から遊離コレステロールを引き抜いて HDL 内部に取り込む。取りこまれた遊離コレステロールは、新生 HDL 表面に存在する lecithin cholesterol acyltransferase (レシチンコレステロールアシルトランスフェラーゼ: LCAT) の作用で、レシチンのβ位の脂肪酸とエステル結合され、コレステロールエステルとして HDL 内部を構成する。このように円盤状だった新生 HDL は、コレステロールエステルが、内部の核層に移行すると、球状の HDL₃ になる (リモデリング)。HDL₃ は、細胞膜から遊離コレステロールを引き抜き、LCAT によりコレステロールエステ

ル量を増して、より大きな粒子の HDL2 に成熟する。HDL2 のコレステロールエステルは、肝臓の HDL 受容体 (SR-B1 : scavenger receptor class B type 1) などを介して取り込まれ、肝臓にコレステロールを逆転送する。このようにして、HDL は、末梢組織で不必要なコレステロールを肝臓に逆転送し、末梢組織にコレステロールが蓄積しないようにする (Jhon et al., 2006; Phu et al., 2006)。肝臓に逆転送されたコレステロールは、胆汁酸に変換 (転換) されるか、コレステロールのまま胆汁中に分泌される。HDL は、カイロミクロンや VLDL の代謝からも形成される。このように、HDL は、コレステロールを末梢組織から除去し、肝臓に転送して異化するコレステロール逆転送系の主役である。さらに HDL は、炎症を抑制 (抗炎症作用) し、動脈硬化を抑制 (抗動脈硬化作用) する効果がある。

亜分画として、very large HDL (粒子直径 13.5~16.0 nm)、large HDL (粒子直径 12.1~13.5 nm)、medium HDL (粒子直径 10.9~12.1 nm)、small HDL (粒子直径 9.8~10.9 nm) very small HDL (粒子直径 6.8~9.8 nm) の 5 分画が存在する。HDL に含まれるアポタンパクは apoA1, apoA2 である。

分子の大きさから考えて、新生 HDL は very small HDL 亜分画、HDL3 は small HDL から medium HDL 亜分画、HDL2 は large HDL から very large HDL に相当する。

2-7. スモールデンス LDL (small dense LDL: sd LDL)

sd LDL は、小型の比重が重い LDL である。粒子径は 16.0~23.0 nm であり、LDL 受容体と結合親和性が悪いことから、血中滞在時間が正常 LDL より長くなり酸化 LDL になり易い。血管内皮と長時間接触するため、血管内皮細胞の間隙を通過して、動脈壁に浸透し、血管壁に炎症を進展させる。酸化 LDL はマク

ロファージに取り込まれ、マクロファージを泡沫化させ動脈硬化の要因となる。

分子の大きさから考えて、small dense LDLはsmall, very small LDL 亜分画に相当する。

2-8. レムナントリポタンパク (remnant lipoprotein)

リポタンパクリパーゼ (LPL) の作用により、カイロミクロンやVLDLより、トリグリセリドが失われた残余体は、レムナント (remnant: レムナントリポタンパク) と呼ばれる。食餌性リポタンパク代謝で生じるカイロミクロンレムナントや、肝で合成されリポタンパク代謝で生じるVLDLレムナントとがある。主要なアポタンパクは、カイロミクロンレムナントではapoB-48で、VLDLレムナントではapoB-100である。レムナントは、コレステロールと中性脂肪をほぼ同量 (30~40%) 含み、apoEとコレステロールエステルに富んでいる。IDL分画をレムナントと呼ぶこともある。肝臓から分泌されたVLDLは、リポタンパクリパーゼ (LPL) の作用を受けて中性脂肪含量が減少し、より小型で比重の高いレムナントになる。この小型VLDLレムナントは、血管壁に取り込まれやすく、レムナント中のコレステロールが血管壁に蓄積し、アテロームの原因となる。

分子の大きさから考えて、Remnant CMはlarge VLDL 亜分画に、remnant VLDL 亜分画はsmall VLDLからlarge LDL 亜分画に相当する。

第3項 肥満

日本肥満学会の肥満症診断基準検討委員会 (松澤ら, 2000) は、日本における多数の集団を対象にした分析結果から、BMIと疾病合併率との間にはBMI 22

を極小値とする J カーブの関係が成り立つことを報告し、肥満の判定基準を BMI 25 以上と定義している。本研究もこれに準じ、BMI 25 以上を肥満、BMI 22 以上 25 未満は肥満傾向と定義した。

第 4 項 食後高脂血症

食後の血清中性脂肪の上昇の程度が、通常より大きく遅延している状態を「食後高脂血症」という。中性脂肪の代謝遅延のため、中性脂肪値の上昇は、食後 6 時間以上続くことが多い。1 日 3 回食事をする場合、前の食事で上昇した血清中性脂肪濃度がもとのレベルにもどる前に、次の食事を摂取することになる。そのため、中性脂肪値が常時高い状態を維持する結果となる。食後高脂血症は、食事由来の脂肪を運搬するカイロミクロンの過剰な存在と同時に、肝臓で合成される VLDL の存在とともに中性脂肪上昇に寄与する。そして、中性脂肪代謝過程で生じるレムナントリポタンパクの血中での停滞が、動脈硬化性病変の発症と進展に深く関与することとなる (Bosello et al., 2002)。

第3節 研究の限界

1. 定義に伴う限界

前節で本博士論文を通じて使用する用語の定義を明確にした。本博士論文における結論は、この定義の範囲内で検討し、導き出されたものである。

2. 標本抽出に伴う限界

本研究における標本として用いた対象者は、33歳から64歳までの男性97名、女性60名である。これらの対象者は、母集団から無作為に抽出された集団ではなく、筑西市、筑波大学、袖ヶ浦市でおこなわれた減量教室に参加可能であった近隣住民である。したがって、本研究で得られた結果は、地域やライフスタイルの異なる集団全体に当てはまるとはいえない。この点は、本研究における標本抽出に伴う限界である。

3. 群分け方法に伴う限界

本研究における対象者は、減量プログラムの違いから、食事制限のみを指導した（diet: D）群、食事制限と複合運動の指導を組み合わせた（diet and combined exercise: DE）群、運動のみを指導した（exercise: E）群のいずれかに分けられた。各群への群分けは、対象者のライフスタイル（職の有無、日々のスケジュールなど）や整形外科的疾患（腰痛、膝痛など）の有無を考慮して決められたものであり、無作為な群分け方法をとっていない。これは、対象者の減量プログラムへの参加継続率を高めるためであるが、その過程の中で各群の特徴に何らかの偏りが生じた可能性を否定できない。この点は、本研究における群分け方法に伴う限界である。

4. 対照群の設定方法に伴う限界

本研究において、対照群に割り当てられた対象者はいない。なぜならば、本研究のように対象者を地域情報誌などで募集した場合、体重に変化がおこらないことを希望する応募者は皆無であるため、対象者を満足させつつ対照群に割り当てることは非常に難しいからである。そこで、本研究では一部の対象者について、減量前の測定のさらに3ヵ月前に減量前後と同一の項目を測定した。その対象者には、3ヵ月間、普段と変わらない生活を続けるように指示し、その3ヵ月間の変化を対照群の結果として扱った。このようにして得られた対照群の結果は、減量に伴う変化と加齢に伴う変化とを比較する上で有用であるが、測定値の季節変動など、その他の系統的誤差を排除できるものではない。この点は、本研究における対照群の設定方法に伴う限界である。

第2章 文献研究

第1節 血清脂質測定の意義と歴史

脂質と動脈硬化の関連についての最初の論文は、20世紀の初頭にロシアの Anitschkow が家兎にコレステロールを与えることによって粥状硬化病変を起こすことができることを発見した論文といわれる (Anitschkow et al., 1913). その後、1930年代にノルウェーの医師 Carl Muller が今でいう家族性高コレステロール血症の家系を調査し、高コレステロール血症、黄色腫症、狭心症を3徴とする病態を遺伝性の疾患として確立し、臨床的にコレステロールと動脈硬化の因果関係を明らかにした (Muller, 1939).

米国においては国立衛生研究所 (NIH) の中に、現在の National Heart Lung and Blood Institute (NHLBI) のもととなる心臓研究所が1948年に設立された。そして多額の調査研究費を注ぎ込み心筋梗塞の予防に動き出した。その頃、Gofman ら (1950) はリポタンパクを密度の差を利用して超遠心で分析する方法を確立し、いわゆる LDL(低密度リポタンパク)コレステロールが動脈硬化に関連することを報告した。1963年に行われた Seven Countries Study の横断的調査の結果から、Baker ら (1963) は、脂質が高コレステロール血症を通じ、心臓病(冠動脈疾患)の発生と死亡に大きな影響を与えていることを報告している。また、MRFIT スタディにおいては、36万人という多数の人々を対象として、高血圧、高コレステロール血症、喫煙など複数の危険因子の組み合わせで、冠動脈疾患による死亡が指数関数的に増加することを報告している (Hulley et al., 1976).

1948年10月米国公衆衛生局は、当時米国人の死亡原因の1位であった心血管病の原因を探るために、ボストン郊外のフラミンガム町において長期の疫学研究を開始した。対象となったのはフラミンガム町に住む健康な男女 5209人（30～62歳）である。2年に1度、身体検査、心臓に関する各種検査、アンケート調査が行われ、追跡中に心血管病を発症した人のデータをもとに心血管病の原因を探る研究が進められた（Dawber et al., 1957）。研究開始から9年後、血圧値とコレステロール値が高い患者で心血管病が多いことがわかり、さらに喫煙や座りがちの生活も心血管病のリスクを増大させることが確認された。

その後、心血管病のリスクファクターが特定され、多くの臨床試験を経て、リスクファクターを改善すれば心血管病を予防できることを明らかにした。フラミンガム研究の始まった頃、心臓発作や脳卒中は加齢とともに避けられないものと考えられていたが、フラミンガム研究におけるリスクファクターの発見およびその予防により、米国だけでも数百万人もの命が救われたと報告されている（Kannel et al., 1986）。

現在、この成果は世界中に恩恵をもたらし、高血圧、高コレステロール血症、喫煙、脂肪分の多い食事、運動不足などが心血管病につながるリスクファクターであることは、公衆衛生の基本と考えられるようになったが、これはひとえにフラミンガム研究の成果と言える（Gordon, 1977）。フラミンガム研究の調査対象は、今では孫の時代に入っており、保存血清は新しい危険因子が示唆される度にこれを確認するための基準血清として使われている。

フラミンガム研究の大きな功績の一つは、どういう人が動脈硬化になりやすいかということ、早い時期から数値化して明確に示してきたことであり、高脂血症治療においても、疫学研究の所見を介入試験で証明・確認し、その結果をガイドラインとして反映させたことである（Frick, 1987）。現在の高脂血症の診

断・治療ガイドラインはフラミンガム研究がその骨格を作ったと言っても過言ではない。

第2節 血清リポタンパクの測定法

コレステロールをはじめとする脂質は、両親媒性のタンパク質と結合し、脂質タンパク質複合体(リポタンパク)として血漿中に分散されて存在する。Macheboef ら (1929) が 50%硫酸アンモニウムによる沈殿法でウマ血清から初めてリポタンパクを単離して以来、血清リポタンパク分析のために開発された様々な手法(電気泳動, 超遠心, 沈澱法, 免疫学的手法等)を用いて研究されてきた。Blix ら (1947) は α -, β -グロブリンに相当する移動度をもつ2種類のリポタンパクを報告し、Lindren ら (1955) は、分析用超遠心を導入し、比重差によってリポタンパクを分離し同定する研究を行った。Havel (1951) は段階的超遠心浮上(SUC)法によって主要クラス分離のカットオフ比重を定め、これは現在リポタンパク分類の基本とされている。

2-1 超遠心法

血漿リポタンパクは、比重の軽い脂質成分を含み、カイロミクロンや large VLDL 分画はそのままで、それ以下の分画は、溶質の寄与を除いた塩溶液の比重が 1.006~1.210 の間の適切な遠心力場で浮上する。したがって、通常タンパクの分離に用いられる超遠心沈降法をそのまま浮上法に適用可能である。血清リポタンパクは他のタンパクに比べ、主要クラス間で比重の差が大きいため、分画遠心法や密度勾配平衡法が有力な分離手段となる。しかし、時間を要し、大量の試料や高度な技術が必要なこと、自動化が難しいことから一般的には用

いられない。遠心用試験管へのリポタンパクの付着，高塩濃度，高重力下での変性や分解が指摘されているが，現在においてもリポタンパク分析法の基本であることに変わりはない。

2-2 電気泳動法

リポタンパクの電気泳動は，ろ紙，酢酸セルロース膜，アガロースゲル，ポリアクリルアミドゲルを支持体として行われ，その実験操作は血清タンパクの電気泳動法と同様であるが，検出手段として脂質染色が用いられる。酵素法による発色も試みられているが，色素が油溶性なことに由来する問題点も多い。

リポタンパク粒子の表面の負電荷が，LDL，VLDL，HDLの順に増加するため β ，pre β ， α -リポタンパクの順に泳動される。ポリアクリルアミドゲルでは分子ふるい効果のため，泳動は大きさの順にpre β ， β ， α -リポタンパクの順に泳動される。電気泳動法は微量の血清から簡単にリポタンパクの分布が検討できるため，臨床検査室でリポタンパクのプロファイル検討に広く用いられている。しかし，定性的な手段としては優れているが定量性の点で問題がある。最近ではポリアクリルアミドゲルを用いた電気泳動により，サイズの違いによるLDLサブクラスの分離が試みられ，また毛細管電気泳動法による分離なども検討されており，半定量的な分析手段として有効である。

2-3 結合沈殿法

結合沈殿法は1960年代からHDL-Cの定量法として広く用いられてきた(Seigler et al., 1981)。硫酸多糖類などの多価陰イオンはリポタンパクと不溶性の複合体，または可溶性の可逆的，不可逆的複合体を形成する(Burstein et al., 1969)。リポタンパクや脂質の組成の違いにより沈殿の生成能に差がみられ，一

般に apoB を含み粒子径の大きい方が沈殿をつくりやすい (CM>VLDL>LDL>HDL). 適当な 2 価の金属イオン (Mn, Mg, Ca など) の添加, イオン強度の低下, pH の低下, 糖類や界面活性剤の添加により沈殿の生成が促進され, 各クラスの段階的沈殿法に利用される. 超遠心法と組み合わせて主要クラス的大量調製法として, また少量の血清から簡単な操作で特定の分画を沈殿分離できるため簡易定量法として広く用いられている. このため, 米国疾病制御センター (CDC: Centers for Disease Control and Prevention) の基準法 (heparin-Mn²⁺) となっている. しかし, 乳び検体は測定できないことや沈殿の分離操作が自動化できないため, 最近ではホモジニアス法が代わりに用いられるようになった.

2-4 ホモジニアス法

コレステロールに作用する酵素の修飾や界面活性剤を組み合わせることによって, リポタンパクの種類による酵素の反応性に着目した新しいリポタンパクの分析法である (Steele et al., 1976). リポタンパクの分離操作を行わないため, 自動分析装置で簡便に分析でき, LDL-C や HDL-C の臨床検査法として急速に普及している. しかし, 分離内容について直接検討できず, 試薬メーカーによるキット間での差異も指摘されている.

2-5 リポタンパクプロファイル法

リポタンパクプロファイル法には, NMR 法 (核磁気共鳴法) と HPLC 法がある. NMR 法は米国で開発され, 磁気環境の中での末端メチル基のシグナルの違いを捕らえ, 直接リポタンパクサブクラス粒子の大きさと量を測定しようとするものである (Blake et al., 2002; Kuller et al., 2002). HPLC 法によるリポ

タンパクプロファイル法は日本で開発された方法である。リポタンパクの各主要クラス内には無数のサブクラスが存在すると考えられるため、全体像を網羅的に把握できるクロマトグラフィー法が適していると考えられる (Okazaki et al., 1998)。岡崎ら (1982) は少量の血清から短時間でリポタンパク中のコレステロールをサイズに基づいて定性的・定量的にプロファイルできるシステムを確立した。この方法は、主要なリポタンパククラス (CM, VLDL, LDL, HDL) の迅速・正確な測定が可能であり、装置間変動が小さく、1時間当り 50 検体以上の分析が可能である。

装置は、ゲルろ過 HPLC カラム (TSK gel Lipopropak XL/東ソー, 内径 7.8 mm, 長さ 30cm) 2 本を接続し、血清 10 μ l または細胞培養上清 200 μ l を注入し、流速 0.7 ml/min で分離後、コレステロールおよび中性脂肪をオンライン酵素反応で検出する。さらに、HPLC パターンをサイズで定義した 20 個の分画ピークにガウス近似法を用い、主要 4 クラス (CM, VLDL, LDL, HDL) および 3 つの VLDL サブクラス (大・中・小), 4 つの LDL サブクラス (大・中・小・極小), 5 つの HDL サブクラス (極大・大・中・小・極小) のコレステロールおよび中性脂肪量を求めることが出来る。同一装置での測定精度 (CV 値) による再現性は HDL-C について 0.29~0.70%, LDL-C について 0.20~0.61%, VLDL-C について 0.71~1.19%, CM-C について 3.70~27.60%であったと報告されている (Okazaki et al., 1998)。

第 3 節 肥満とインスリン抵抗性

インスリン抵抗性症候群 (肥満を含む) における脂質代謝異常の特徴は、高中性脂肪血症, 低 HDL 血症, small dense LDL (sd LDL) の出現と食後高脂

血症である (Vakkilainen et al., 2003). インスリン抵抗性症候群の病態としての定義は「生理的なインスリン血中濃度では、インスリンの本来の作用が発揮されない」ことである (Rubin, 2001).

インスリンの本来の作用とは、筋肉・肝臓・脂肪細胞におけるエネルギーの蓄積である。筋肉・肝臓においてはグリコーゲンとして蓄えられ、脂肪細胞においては脂肪酸としてエネルギーが蓄積される。筋肉や肝臓のグリコーゲンとしての蓄積容量はわずかであり、筋肉には約1日分、肝臓でも数日分のエネルギーしか蓄積することは出来ない。それを越えた余剰なカロリーはすべて脂肪酸として脂肪細胞に蓄えられることになる。つまりインスリン抵抗性症候群とは、脂肪細胞がそれ以上エネルギーを蓄積出来ない状態と理解される。

インスリン抵抗性症候群（肥満を含む）においては、脂肪細胞が脂肪酸を細胞内に蓄えることが出来なくなり、門脈を介して遊離脂肪酸を肝臓に過剰供給する (Rubin, 2001)。肝臓においてもインスリン抵抗性は存在し、過剰な遊離脂肪酸は TG の合成と apoB100 の合成を促進し、VLDL として血中に分泌される (Verd et al., 1999)。肝臓から TG を含有して分泌される VLDL には、small VLDL (VLDL2, 小型 VLDL) と large VLDL (VLDL1, 大型 VLDL) の 2 種類が存在する。

血清中性脂肪値が正常状態で分泌される VLDL は、主に VLDL2 であり、高 TG 血症や食後高脂血症状態では、VLDL1 が分泌される (Fujino et al., 2003)。インスリン抵抗性の状態で分泌されるのが VLDL1 である。VLDL1 は VLDL2 に比べ粒子サイズが大きく、中性脂肪を多く含有する。VLDL1 の肝臓内での合成は、インスリンによる抑制を受けるが、VLDL2 はインスリンの影響を受けない (Fox et al., 1996)。インスリン抵抗性のない正常状態では、食後門脈血中のインスリン濃度が増加することにより、肝臓での VLDL1 産生が抑えられる。

しかしインスリン抵抗性状態では、食後のインスリンによる VLDL1 産生抑制がかからず、食後高脂血症が出現する (Rubin, 2001).

肝臓におけるインスリンの作用不足は、apoC3 の発現を増加させるため、VLDL1 に apoC3 が多く分布する結果となる。apoC3 は、apoB100 や apoE の LDL 受容体親和性を阻害し、また apoC2 の LPL に対する親和性を阻害することから、VLDL1 は血中に長く存在することになり (Vakkilainen et al., 2003), 中性脂肪値が上昇する要因となる。

Cholesterol ester transfer protein (コレステロール・エステル移転タンパク : CETP) は、リポタンパク間の中性脂質 (コレステロール・エステルや中性脂肪) の濃度を均一にする作用を持つ (Newnham et al., 1990). 中性脂肪を多く含む VLDL1 に代謝遅延が起こると、CETP の働きで VLDL 中の中性脂肪と LDL 中のコレステロール・エステルの交換が起こる (Yamashita et al., 1992). 通常 LDL は VLDL の最終代謝産物であるが、CETP を介して LDL に中性脂肪が負荷されると、LDL は LPL や HL (肝性リパーゼ) の代謝を受け小型化し、small dense LDL が生成するようになる (Honma et al., 1994).

VLDL と HDL との間でも CETP を介したコレステロール・エステルと中性脂肪との交換が起きる。HDL へ転送された中性脂肪は、肝性リパーゼにより代謝され HDL は小型化する (Newnham et al., 1990). HDL はもともと粒子サイズの小さなリポタンパクであるが、さらに小型化するとリポタンパクの表面に保有していた apoA1 が HDL から離れ、apoA1 の腎からの排出がおこり、さらなる HDL の減少がもたらされる (Barter et al., 2003). 一方、VLDL などに転送されたコレステロール・エステルは血中で代謝を受けないため、コレステロール・エステルに富んだ VLDL レムナントとして血中に増加する。

こうして、肥満に代表されるメタボリックシンドロームのインスリン抵抗性

から始まる脂肪細胞の一連の流れにより, 高中性脂肪血症, 低 HDL 血症, small dense LDL の出現を引き起こす.

第 4 節 運動と血清脂質代謝

第 1 項 全身持久性運動

1. 中性脂肪

横断的また縦断的研究において, 全身持久性運動によって中性脂肪は減少することが報告されている. この減少は basal の中性脂肪量と相関し (Kokkinos et al., 1998), その減少率は, 運動習慣がなく中性脂肪値が高い人において大きく, 中性脂肪値が低い人は, 運動による減少率が少ないと言われている (Marti et al., 1990).

2. コレステロール

横断的または縦断的研究において, 持久性運動による血清コレステロールの変化は一定していない (Seip et al., 1993). その変化量は basal のコレステロール値や介入研究の長さとは無関係であると報告されている (Kiens et al., 1980). Seip ら (1993) は体脂肪の減少と血清コレステロールの減少とが相関することを報告している. 持久性運動による血清コレステロールの減少は, 体重, 体脂肪, 食事性の脂質の変化と運動プログラムに依存すると考えられるが, 結果は一致していない.

3. カイロミクロンと超低密度リポタンパク

運動量が少なく脂質代謝が正常な人は、食後において、カイロミクロンと VLDL が増加し、食後の一過性運動によってその量は減少する (Sady et al., 1986). 食後の一過性運動による減少量はダイエットや長期の運動トレーニングによる減少より大きいと報告されている (Böheim et al., 1998).

4. 低密度リポタンパク

冠動脈疾患のリスクファクターとしての LDL-C は、高脂肪食摂取者において高く (Després et al., 1998), 高飽和脂肪酸摂取により増加する (Coresh et al., 1996). また、有酸素性運動によって減少するという報告と変化しないとする報告があり、結果は一致していない。直接的な心不全の予測因子としての small dense LDL は中性脂肪濃度の上昇と相関している (Després et al., 1998). Williams ら (1990) は、過体重であるが健康な人々に 1 年間の運動介入を行った結果、一週間あたりの走行距離や体脂肪の減少率は small dense LDL 濃度の変化と有意に相関したと報告している。Halle ら (1997) は、高コレステロール血症の健常男性について横断的な調査を行い、身体活動量が増えれば中性脂肪値や small dense LDL 値が減少すると報告している。さらに、small dense LDL 量は BMI ではなく、最大酸素摂取量と関係することを多変量解析により明らかにしている。LDL の粒子径の変化と有酸素性運動との関係については、報告が少なく明らかではない。

5. 高密度リポタンパク

運動と HDL-C の関係については、多くの総説がある。HDL-C はエネルギー放出を伴う有酸素運動において、量依存的に上昇し効果が出るまで少なくとも

12 週程度以上必要であると報告されている (Thompson, 1999). Tran ら (1985) はメタ分析によって, basal の血清 HDL-C のレベルと運動による HDL-C の変化量は逆相関すると報告している. しかし, Halle ら (1997) は無関係であったと報告し, その関連は一定していない. Wood ら (1991) は食事のみと食事と運動を併用する減量プログラムで, 両グループとも体重と体脂肪率が減少, HDL-C は上昇したが, 食事+運動群の方が有意に効果的であったと報告している. Thompson ら (1991) は, 特別な食事とサプリメントを用いて, 体重と体脂肪率を変化しないような条件で運動介入しても, HDL-C が 3~8 mg/dl 上昇したと報告している. これらの結果から, 体重や体組成の変化のない運動トレーニングにおいて, HDL-C が上昇し, さらに体脂肪の変化は HDL-C の上昇を補強すると考えられる. これは, とくに中性脂肪が高く, 内臓脂肪の多い男性の運動介入にあてはまる (Coulliard et al., 2003).

Crouse ら (1990) は一過性の運動において HDL2 が上昇し, HDL3 が減少し, 総じて HDL-C 量には変化が無かったと報告し, HDL 亜分画と HDL 粒径の測定の意義を述べている. 持久性運動によっても HDL2 が上昇し, HDL3 が減少する (Thompson et al., 1999). Williams ら (1990) は一年間の運動介入によって HDL2 が上昇し, HDL3 が減少すると報告している.

6. アポタンパク

ある種のアポタンパクは冠動脈疾患の明らかなリスクファクターである. 運動によって apoA1 は増加する (Roche et al., 1991) と言われているが, 変化しなかったという報告もある (Brewer et al., 1988). apoA2 は運動による影響がはっきりしないが, Williams ら (1990) は運動介入によって, BMI の減少量で補正しても有意に apoA2 が上昇したと報告している. 一方, apoB は通常 LDL-C

の変化と同じように変動するが、LDL-Cと同様に運動による変化は一定しない (Després et al., 1998). Pan ら (2008) は1年間の運動介入において運動量と apoB に有意な逆相関は認められなかったと報告している。

apoE のフェノタイプや機能と運動に関する報告は数多い。Aasvee ら (1996) は運動後において血液中の apoE は減少すると報告し、男性では変化するが女性では変化しないと報告している。しかしながら、St-Amand ら (1999) は男性において、身体活動量と apoE フェノタイプとが関連することを報告し、最大酸素摂取量と中性脂肪は apoE2 のホモタイプにおいて相関し、apoE3 ホモタイプでは逆相関する。そして、apoE4 のホモタイプではそのような関係は認められないと報告している。Thompson ら (1999) は、apoE3 ホモタイプの男女のみで LDL-C レベルは最大酸素摂取量と逆相関するが、HDL2 のみでは正相関すると報告している。apo E2 は apoE 受容体との結合力が弱いため apoE 受容体と結合できず、中性脂肪が分解されずに高脂血症になりやすい (Schmitz et al., 2001)。

7. リポタンパク代謝に関わる酵素群 (表 2-4-1)

運動によって変化するリポタンパク代謝酵素について表 2-4-1 に記載する。LPL 活性は筋肉や脂肪細胞のバイオプシー試料やヘパリンを導入後の血中の LPL の量を測定する。充分量の強さと持続時間を持つ運動は筋内の中性脂肪を分解する必要から筋内の LPL の合成を高める。血漿内の LPL 活性は運動後 4～18 時間変化しないが、持久性運動のアスリートにおいては運動後 LPL 活性が急上昇することが報告されている (Bergeron et al., 2001)。

Seip ら (1993) は、一般的に4日間の運動によって LPL の mRNA 増加にスイッチが入り、連続した 13 日間の運動によっても脂肪組織の LPL は変化しな

いが、筋内の LPL は mRNA 量, LPL 酵素のタンパク量, 酵素活性とも増加すると報告している. Grandjean ら (2004) は身体的活動量の多い男性では, LCAT (lectin cholesterol acyltransferase) 活性は高いが, 運動によって変化しないと報告している.

表2-4-1 Lipoprotein enzymes and transfer protein changes with exercise

Enzyme	Single Exercise Session	Regular Exercise Participation
LPL	activity mass	Delayed change (at least 4 hr) No information
HL	activity mass	Increased Increased
LCAT	activity mass	No change (may be reduced with weight loss) No information
CETP	activity mass	Increase/no change No information
	activity mass	No change/increased Increased

LPL, lipoprotein lipase; HL, hepatic lipase; LCAT, lecithin cholesterol acyltransferase; CETP, cholesteryl ester transfer protein

第2項 レジスタンス運動

レジスタンス運動によっては、脂質やリポタンパクは変化しないというのが定説である。初期の中性脂肪値が高い人であっても、レジスタンス運動によって中性脂肪値は変化しない (Boyden et al., 1993)。レジスタンス運動後に体重、筋肉量、体脂肪量が変わらなければ、血清コレステロール、LDL-C, apoB100に変化はない (Kokkinos et al., 1998)。

第3項 一過性の運動

短い期間での低強度の一過性運動は中性脂肪やコレステロールの血中濃度を変化させない (Kokkinos et al., 1998)。しかし、運動強度を上げることや運動時間を延ばすことによってコレステロール濃度は減少する傾向にあり、その減少は運動の強さではなく、総放出エネルギーと相関する。VLDL-CやLDL-Cは、短期間運動では変化しない。一過性の低強度、低持続時間、低エネルギー放出の運動は食後高脂血症に有効であり、血清脂質プロファイルに変化を与えるためには、最低 1200 kcal/週以上の運動エネルギー放出が必要である (Ferguson et al., 1998)。

第4項 肥満者の減量と血清脂質代謝

運動や絶食は重要な脂肪分解の刺激である。絶食はインスリン、グルコースの血中濃度を下げ、血清のカテコールアミン、グルカゴン、遊離脂肪酸濃度を上昇させ、脂肪酸化の方向へ代謝を転換する (Bergman et al., 1999)。脂肪細胞の分解速度は男性に比べて女性が、太った人よりも痩せた人で早く basal の値に戻ると報告されている (Horowitz, 1999)。中程度の持久性運動において、男性よりも女性において、太った人より痩せた人のほうが遊離脂肪酸やグルコ

ースの分泌量は多い (Vettor et al., 1997). Varady ら (2006) は血清脂質プロファイルを用いて, 100 名の中年男性に 24 週の持続性の運動の介入の結果, 体脂肪量と独立して HDL 分画濃度が上昇し, small LDL 分画濃度と VLDL 分画濃度が減少して, よりリスクの低いプロファイルになったと報告している. O'Neil ら (1997) は 125 名の健康な若年男性についての 5 年間追跡調査から, small dense LDL は BMI で決定され, HDL2 量は生活習慣の運動量で決定されると報告している. 若年男性においても, 良好なりポタンパクプロファイルを得るためには, 十分な生活運動量と低体重の必要性を報告している. 肥満者に対する運動療法と食事療法は, 肥満や血清脂質異常, 運動耐容能低下に好ましい効果をもたらす (Krotkiewski et al., 1979; Peters et al., 1986; Tanaka et al., 1992) .

一般的に肥満者ではリポタンパク代謝に異常が認められ, 高率に高 TG 血症, 低 HDL コレステロール血症を合併する (Kaplan, 1989) . 肥満者では高インスリン血症を伴うことが知られており (Krotkiewski et al., 1979), 運動療法により血漿インスリン濃度が低下すると報告されている (Lucas et al., 1988).

表 2-4-4 (a) ~ 2-4-4 (c) に減量と血清脂質に関する報告をまとめる. しかし, データは欧米人がほとんどであり, アジア人特に日本人のデータが少ないのが現状である.

表2-4-4 (a) Plasma lipid changes in studies involving exercise training.

Literature Citation	Subjects/Groups	Mode	Length	Δ body weight	Δ blood lipid
Leon et al., 1984	N = 48 men with Type 2 Diabetes with high cholesterol and TG; 5 exercise groups	Treadmill walking	12 W	NS Δ	NS Δ
Sopko et al., 1985	N = 21 men, 19-44 yr with normal TC; 1.Exercise-weight const 2.Exercise-weight loss 3.Hypocaloric diet-weight loss 4.Cont (RCT)	Treadmill walking or jogging (44-60 Km/week)	15 W	-6kg, group 2 and 3 (P<0.001)	1. Inc. pre HDL-C>group 2 than group 1 and group 3 (P<0.01) 2. Dec. TG, LDL-C group 2 (P<0.01) 3. Dec TG group 3 (P<0.01)
Cauley et al., 1987	N = 203 postmenopausal women; 57.7yr with high TG; 1.Exercise, community-based 2.Control (RCT)	Unsupervised walking group (4.8km/session or 11.3km/week)	24 M	NS Δ	NS Δ
King et al., 1991	N = 168 men + 132 women, 50-65yr with normal TC men, high TC women; 1.Hard-intensity, supervised 2.Hard-intensity, home based 3.Moderate-intensity, home based 4.Control (RCT)	Walking and/or jogging	12 M	NS Δ	NS Δ
Wood et al., 1991	N = 119 men and 112 women, 25-49 yr with elevated TC; 1.Exercise + Hypocaloric diet 2.Hypocaloric diet 3.Exercise 4.Control (RCT)	Brisk walking or jogging	12 M	1.-5.1kg 2.-4.1kg 3.-1.3kg	Inc. HDL-C group 1 (P<0.01) Dec. TG, LDL-C group 1 and 2 (P<0.01) Dec. TG group 1 (P<0.05)
Hellenius et al., 1993	N = 157 men, 30-60yr with elevated TC; 1.Exercise 2.Reduced-fat diet 3.Exercise + Reduced-fat diet 4.Control (RCT)	Brisk walking or jogging	24 W		Inc. LDL-C group 2 and 3 (P<0.05)
Seip et al., 1996	N = 28 men + 29 women, 60-72yr with normal, border line, high TC; Exercise vs. cont (RCT)	walking, jogging, cycle ergometer	9-12 M	-2.6kg men (P<0.002) -2.4kg women (P<0.003)	Inc. HDL-C (P<0.003) Dec. TG, LDL-C (P<0.05) Dec. TG (P<0.0001)

RCT, randomized control trial; NS Δ, no significant difference between the changes with training and control group; Inc. increase; Dec. decrease; M, month; W, week

表2-4-4 (b) Plasma lipid changes in studies involving exercise training.

Literature Citation	Subjects/Groups	Mode	Length	Δbody weight	Δblood Lipid
Lindheim et al., 1994	N = 95 women (postmenopausal), 42-59yr with high TC and high HDL-C;	Treadmill walking and cycle ergometer	24 W	NS Δ	Inc. HDL-C group 2 and 3 (P<0.01) Dec. TG group 1 (P,0.05) Inc. TG group 3 (P<0.05)
Williams et al., 1994	1.Exercise 2.Hormon therapy replacement (HRT) 3.Exercise + HRT Cont (RCT) N = 130men, 30-59yr	Brisk walking and/ or running	12 M	-1.3kg group 1 -2.2kg group 2 (P<0.005)	Inc.HDL group 2 > group 1 (P<0.05)
King et al., 1995	1.Exercise 2.Hypocaloric diet 3.Control (RCT) N = 114 men + 93 women, 50-65yr	walking or jogging	24 M	NS Δ	NS Δ
Leon et al., 1996	1.Hard-intensity supervised exercise 2.Hard-intensity, home based 3.Moderate-intensity, homebased 4.Control (RCT) N = 22 men, 22-4yr with normal TC;	Steir climbing and treadmill walking	12 W	NS Δ	NS Δ
Ready et al., 1996	Exercise vs cont (RCT) N = 56 women, mean 61.3yr with high TC;	Treadmill walking	24 W	NS Δ	NS Δ
	1.Exercise 2.More Exercise 3.Cont (RCT)				

RCT, randomized control trial; NS Δ, no significant difference between the changes with training and control group; Inc, increase; Dec, decrease; M, month; W, week;

表2-4-4 (c) Plasma lipid changes in studies involving exercise training.

Literature Citation	Subjects/Groups	Mode	Length	Δbody weight	Δblood Lipid
Crouse et al., 1997	N = 26 men, 47yr with elevated TC 1 Hard intensity exercise 2 Moderate-intensity exercise no control	Cycle elgometer	24 W	-1.2 to -1.5kg (P<0.05)	NSΔ
Katzel et al., 1997	N = 21 men, 46-80yr with normal TC, low HDL-C 1 Exercise 2 Exercise + diet no control	Treadmill walking and cycle ergometer	36 W	-3.1kg group 1 and -8.1kg group 2 (P<0.01)	Inc. HDL-C group 1 and 2 (P<0.05) Dec. TC and LDL-C group 2 (P<0.05)
Kraemer et al., 1997	N = 36 women, 35yr with noeal TC Hypocaloric low-fat diet	Treadmill walking and cycle ergometer. jogging rowing, stair climber + strength training	12 W		
Stefanick et al., 1998	N = 177 women, 45-64yr + 90 men, 30-64yr with high TC and low HDL-C 1 Exercise 2 diet 3 diet + exercise 4 Control (RCT)	Brisk walking or jogging (supervised + additional home-based exercise for minimum of 16km/week)	12 M	women: -2.7kg group 2, -3.1kg group 3 men: -2.8kg group 2, -3.1kg group 3 (P<0.001)	Dec. TC (P<0.003) and Dec. LDL-C (P<0.05) group 3 only NSΔ HDL-C, TG
Vasankari et al., 1998	N = 34 men, 34-52yr + N = 70 women, 31-58yr + N = 70 women, 31-58yr, with high TC	Walking (70% of exercise time) + ski machine, dancing circuit training	40 W	-2.9 kg (men) -1.8kg (women) (P<0.001)	Inc. HDL-C in both men and women (P>0.001) Dec. LDL-C in both men (P>0.001) and women (P>0.01) NSΔ TC, TG

RCT, randomized control trial; NSΔ, no significant difference between the changes with training and control group; Inc, increase; Dec, decrease; M, month; W, week;

第5項 脂質代謝における性差

脂肪酸（FFA）の遊離における男女差は男女の体脂肪量の違いによる。血漿への FFA の放出は筋肉組織のエネルギーの必要量に依存し、利用される FFA の量は男性より女性で、痩せた人よりも太った人で大きい (Romijn et al., 2000)。一般的に男性は女性に比較して中性脂肪濃度が高く、VLDL の中性脂肪含量が多い。このことは中性脂肪の合成には大きな差は無いが、中性脂肪の分解速度が女性の方が大きいことに起因する (Watts, 2000)。

肝からの合成分泌は男性の方が多いが、女性は FFA を効率的に分解するため血液中に残った VLDL 量は減少する (Mitterndorfer et al., 2006)。しかしながら、VLDL の合成異化に関しては異なる見解も存在する (Kesäniemi et al., 1985)。運動や絶食（エネルギーの枯渇）は重要な脂肪分解刺激となる。絶食の刺激はインスリン濃度や血糖を下げ、カテコールアミンやグルカゴンや FFA の濃度を上げる。このことは代謝が炭水化物酸化から脂肪酸化に変わったことを意味する。脂肪分解刺激による脂肪細胞内の脂肪分解は、女性は男性よりも早く進行し、早く基底状態にもどる (Mitterndorfer et al., 2006)。インスリンは脂肪細胞分解と遊離脂肪酸の血流内への放出を阻害するが、このインスリン作用の男女差は明らかではない (Abbasi et al., 2000)。

女性は男性に比べ、中程度の持久性運動における遊離脂肪酸やグルコースの分泌量は多い (Henderson et al., 2007)。

第3章 研究の手順と課題

第1節 研究手順

介入研究

- a. 2005年 茨城県明野町減量教室測定者（女性 28名 D, DE群）
- b. 2006年 茨城県明野町減量教室測定者（男性 32名 D, DE群）
- c. 2007年 筑波大学田中研減量教室測定者（男性 44名 D, E群）
- d. 2008年 千葉県袖ヶ浦市減量教室測定者（男性 21名 女性 32名 DE群, コントロール群各 10名）

全データ統合

基礎研究 血清脂質プロファイル法と従来の血清脂質測定法との関連

横断研究 身体的特徴の違いが血清脂質プロファイルに及ぼす影響

縦断研究 身体的特徴の違いが減量に伴う血清脂質プロファイル変化に及ぼす影響

応用研究 1 減量プログラムの違いが減量に伴う血清脂質プロファイル変化に及ぼす影響

応用研究 2 肥満者の減量に伴う血清脂質プロファイル変化と炎症性因子との関連性

総括

第2節 研究課題

本博士論文では、減量に伴う血清脂質プロファイル変化を明らかにするため、4期にわたり減量教室を開催した。各期とも減量プログラムを提供し、減量に伴う血清脂質プロファイル変化の再現性を検討するとともに、減量が血清脂質プロファイル変化に及ぼす影響を検討した（第5章）。その後、すべての結果を1つのデータとしてまとめ、以下に示す研究課題を検討した（第6～8章）。応用研究はそれぞれの介入研究における特異性、地域性、年齢構成、男女比などを考慮し、同一教室内での変化を比較検討することとした（第9、10章）。

第1項 血清脂質プロファイル法と従来の血清脂質測定法との関連（第6章）

血清脂質プロファイル法を運動や減量の脂質代謝研究に導入するに当たって、その再現性と従来の脂質測定法との関連性を調べる必要がある。再現性および従来法との相関を検討した。

第2項 身体的特徴の違いが血清脂質プロファイルに及ぼす影響（第7章）

先行研究から、体重、体脂肪量、性別、閉経の有無が血清脂質変化と関連性のあることが示されている。これらの因子が、本研究で扱う肥満者の血清脂質プロファイルに対してどのように影響しているか明らかでない。そこで、すべての対象者の減量前の測定値から、身体組成、内臓脂肪面積と血清脂質プロファイルの関連性を男女別、肥満度別、閉経の有無とに分けて横断的に検討した。

第 3 項 身体的特徴の違いが減量に伴う血清脂質プロファイル変化に及ぼす影響 (第 8 章)

横断研究から示される身体的特徴と血清脂質プロファイル変化の関連性と同様に、減量に伴う血清脂質プロファイル変化に身体的特徴が影響を及ぼしている可能性がある。特に、体重や身体組成の変化と血清脂質変化の関連性は、多くの先行研究により指摘されている (Pritchard et al., 1991; Ramsdale et al., 1994)。そこで、4 期にわたる対象者の減量前後のデータに基づいて、身体的特徴とその変化が減量に伴う血清脂質プロファイル変化に及ぼす影響を検討した。

第 4 項 減量プログラムの違いが減量に伴う血清脂質プロファイル変化に及ぼす影響 (第 9 章 応用研究 1)

多くの先行研究から、食事改善による減量プログラムと運動を中心とした減量プログラムの血清脂質に与える影響が報告されているが、血清脂質プロファイルに与える影響についての報告は極めて少ない。そこでわれわれは 2007 年筑波大学田中研究室で開催された運動教室のデータを基に、食事改善による減量プログラムと運動を中心とした減量プログラムにおける血清脂質プロファイルの変化の相違を比較検討した。

第5項 肥満者の減量における血清脂質プロファイル変化と炎症反応を中心とした急性冠症候群因子 (sLOX-1) との関連 (第10章 応用研究 2)

急性心筋梗塞, 不安定狭心症などの急性冠症候群 (ACS) は, 突然に発症し生命予後を脅かす重篤な病態であり, その発症の予知予測が可能になれば多くの症例が救命され予後も改善しうるものと思われる. 粥状動脈硬化の発生・進展とそのプラーク破綻には, 血管を構成する内皮細胞, 平滑筋細胞のみならず, 侵入したマクロファージ, T細胞をも絡めた炎症反応や免疫応答など, 複雑な相互作用が介入するものと考えられる.

最近の研究により, 大きな脂質コア (lipid core またはnecrotic core) と薄い線維性皮膜 (fibrous cap) と多くの炎症性の血球細胞浸潤のある病変は, 不安定であり容易に破綻しやすい病変 (不安定プラーク) と考えられる (Libby, 2001). この不安定プラークの要因のひとつが酸化LDLとその受容体と考えられ, 不安定プラークのマーカールとしての可溶性酸化LDL受容体 (sLOX-1) が注目されている (Sawamura et al., 1997). 生活習慣の改善および薬剤投与などにより酸化LDLが減少すると, 血中sLOX-1濃度も減少することが報告されている (Hayashida et al., 2005). われわれはACSの要因を明らかにするため, 2006年茨城県明野町で開催された減量教室のデータを基に, 京都大学 (医) 循環器内科学教室と共同で以下の項目について検討した.

- 1) 血清脂質プロファイルの変化と炎症関連タンパクやアディポサイトカインの関連性,
- 2) sLOX-1 の変化と炎症関連タンパクやアディポサイトカインの関連性.

第4章 研究方法

第1節 対象者

本研究の対象者は、2005、2006年茨城県明野町でおこなわれた第1期、第2期、2007年筑波大学田中研究室でおこなわれた第3期、2008年千葉県袖ヶ浦市でおこなわれた第4期の減量教室の参加者である。最終的な参加者は、肥満または肥満傾向の男性131名、同女性76名である。対象者の募集には地域情報誌を利用し、電話で応募者の身体的特徴を把握し対象者とした。応募者が多い場合は、抽選によって決定した。対象者を決定した後、研究の目的や減量プログラムの内容、測定内容についての説明会を開催し、研究内容を十分に理解した上で研究参加への同意を得た。

第2節 測定項目と方法

1. 身長と体重

身長 (height) は身長計を用いて 0.1 cm 単位で測定し、体重 (weight) は体重計を用いて、0.1 kg 単位で測定した。その際、着衣分の重量 (0.5~1.0 kg) を測定値から差し引いた。また、BMI は $\text{weight}/\text{height}^2$ (kg/m^2) として算出した。

2. 身体組成

体脂肪量 (fat mass: FM)、除脂肪量 (fat-free mass: FFM) は二重エネルギー

X線吸収法 (DEXA 法, Lunar 社製) と生体電気抵抗法 (bioelectrical impedance method: BI 法, オムロン製 HBF-300) により算出した。

3. 腹部脂肪面積

腹部内臓脂肪面積 (visceral fat area: VFA) や腹部皮下脂肪面積 (subcutaneous fat area: SFA) は computed tomography (CT) による腹部横断画像を利用した。仰臥位にて腹部 (臍高位) の CT 画像を撮影した後、内臓脂肪計測 PC ソフト Fat Scan (ver. 2.0) (N2 システム) を用いてそれぞれの値を算出した。

4. エネルギー摂取量および身体活動量

1日あたりのエネルギー摂取量は秤量法に基づき、3日間の食事記録により調査した。対象者には調査期間中に摂取したものをすべて秤量し、記録するよう指示した。管理栄養士がエネルギー摂取量の計算し、記録した。身体活動量は1軸加速度計 (Lifecorder, スズケン社製) を用いて算出した。減量介入前2週間から減量介入終了までの身体活動量を測定した。

5. 最大酸素摂取量

運動負荷試験には Monark 社製 cycle ergometer (Model 818E) を用いた。テスト中の換気および呼気ガス諸量は、Mijnhardt 社製の自動呼気ガス分析器 (Oxycon-Alpha) を用いて breath-by-breath 法により分析し、一回換気量 ($\dot{V}E$)、酸素摂取量 ($\dot{V}O_2$)、二酸化炭素排出量 ($\dot{V}CO_2$)、呼吸交換比 (RER) を30秒ごとの平均値として求めた。運動負荷試験には、すべての対象者に対して、負荷をかけない2分間のウォーミングアップ後、毎分 15 watts ずつ段階的に負荷

強度を高める多段階漸増負荷法を用いて、 $\dot{V}O_2$ 、 $\dot{V}T$ および $\dot{V}O_{2peak}$ を測定した。サドル高は対象者の脚長にあわせて調節され、ペダルが最下部に達したときに膝関節が大きく曲がらないように設定した。運動負荷試験中のペダルの回転数は、メトロノーム音に合わせ 60 rpm 一定に維持するよう対象者に指示した。 $\dot{V}O_2$ 、 $\dot{V}T$ は $\dot{V}CO_2$ の増加が酸素摂取量 $\dot{V}O_2$ の増加を上回る時点での $\dot{V}O_2$ と定義し、V-slope 法によって決定した (Beaver et al., 1985)。本研究では 1) $\dot{V}O_2$ の leveling-off ($\dot{V}O_2$ の上昇度が前負荷での $\dot{V}O_2$ と比較して 150 ml/min 未満)、2) RER が 1.10 以上、3) 運動時の心拍数の最大値が予測最大 HR (220 - 暦年齢) の 90%以上の 3つの判定基準のうち 2つ以上を満たすことを条件 (Tanaka et al., 1990) とし、運動負荷テスト時点での対象者の最大有酸素性を最高酸素摂取量 ($\dot{V}O_{2peak}$) とした。そして、 $\dot{V}O_{2peak}$ を $\dot{V}O_{2max}$ の代換えとして本研究では用いた。

6. 血液分析

対象者に採血の 2 日前より激しい運動は控えるよう指示し、12 時間以上の絶食状態で肘正中皮静脈から採血し、血清分離後測定まで $-80^{\circ}C$ にて保存した。血液は、通常健康診断項目のほかに、インスリン、グルコース、HbA1c (ヘモグロビン A1c)、総コレステロール、中性脂肪、HDL-C、遊離脂肪酸 (FFA)、高感度 C 反応性タンパク (hsCRP) の測定した。測定は江東微生物研究所に依頼した。LDL-C は Friedewald 法 (Friedewald, 1972)。HOMA (homeostasis model assessment-insulin resistance) 法は Matthews 法 (Matthews et al., 1985) にて算出した。レプチン (leptin)、IL-6 (interleukin-6)、TNF- α (tumor necrosis factor- α)、アディポネクチン (adiponectin) は ELISA 法 (R&D 社 USA) で測定した。血清脂質プロファイルは HPLC 法にて測定した。測定は

Skylight Biotech 社（東京）に依頼した.

第3節 減量プログラム

1. 食事制限プログラム

食事制限プログラムは、4群点数法（香川，2002）を用いて、栄養バランスを考慮した食事を摂取するように指導した。具体的には、男性では一食あたり約560 kcal，1日で約1680 kcalを目標に，第1群（乳・乳製品／卵）から1点（80 kcal），第2群（魚介・肉類／豆・豆製品）から2点（160 kcal），第3群（野菜／芋類／果物／きのこ／海藻）から1点（80 kcal），第4群（穀物／砂糖／油脂／その他嗜好品）から3点（240 kcal）の範囲内で食品を選んで摂取するように指導した。女性では一食あたり約400 kcal，1日で約1200 kcalを目標に，第1群（乳・乳製品／卵）から1点（80 kcal），第2群（魚介・肉類／豆・豆製品）から1点（80 kcal），第3群（野菜／芋類／果物／きのこ／海藻）から1点（80 kcal），第4群（穀物／砂糖／油脂／その他嗜好品）から2点（160 kcal）の範囲内で食品を選んで摂取するように指導した。対象者には1食ごとの食事内容を記録させ，各介入参加時に提出させた。その記録をもとに摂取エネルギー量を確認し，管理栄養士が食習慣などについて指導した。

2. 運動プログラム

運動プログラムは運動実践群（E群）と運動実践+食事改善群（DE群）に90分間／回，3回／週，提供された。内容は，ウォーキングやジョギングなどの有酸素性運動（60分間）を中心に，その前後にウォーミングアップ，クーリングダウン（それぞれ15分間）から構成されるものであった。教室に参加しない日も自宅でできるだけウォーキングやジョギングを実践するように指導した。運動強度は，最初は運動に慣れることを目標に，その後徐々に強度を上げ，最

終的には拍数予備 (HR reserve) の 50%~70%, もしくは自覚的運動強度 13 (ややきつい) を目標にした。運動時間は, 運動初期は 20~30 分程度に抑え, 整形外科系の障害を起さぬよう配慮した。運動時間は, 教室を重ねるごとに延ばし, 教室終了時には 40 分~60 分のウォーキングやジョギングを習慣化させた。

第5章 介入研究（各運動教室の内容と結果）

第1節 2005年 茨城県明野町減量教室

1. 対象者

33歳から60歳までの女性43名が参加した。教室完了者36名（ドロップアウト7名）のうち喫煙，糖尿病，高血圧などの血清脂質に影響のある服薬者を除外した。最終的に，D群14名，DE群14名を解析の対象とした。対象者の身体的特徴は表5-1-1に示した。群間に有意差はなかった。

表 5-1-1 対象者の身体的特徴

	D (n = 14)	DE (n = 14)	P value
Age (years)	53.8 ± 5.7	50.3 ± 8.9	ns
Body weight (kg)	60.8 ± 6.8	61.2 ± 9.3	ns
Body mass index (kg/m ²)	26.4 ± 2.0	25.7 ± 3.2	ns
Fat mass (kg)	21.4 ± 3.4	21.1 ± 5.5	ns
Lean mass (kg)	39.4 ± 4.4	40.1 ± 4.1	ns
Visceral fat area (cm ²)	85.8 ± 20.6	86.5 ± 48.6	ns
Subcutaneous fat area (cm ²)	240.0 ± 59.4	229.1 ± 76.9	ns
Total fat area (cm ²)	325.9 ± 61.9	315.3 ± 114.7	ns

2. 減量プログラム

D群，DE群ともに共通した食事プログラムを提供した。また，DE群に対しては，週3回の運動プログラムを提供した。介入期間は13週間であり，D群への介入回数は7回，DE群への介入回数は39回であった。

3. 統計解析

各項目の測定結果は平均値±標準偏差で示した。各群における減量に伴う測定項目の変化の有意性は対応のある t 検定によって検討し、減量に伴う変化を比較するために二元配置の分散分析を施した。すべての統計解析には SPSS 11.5 J を用い、統計学的有意水準を 5% に設定した。

4. 結果

各群の減量に伴う測定項目の変化を表 5-1-2, 5-1-3, 5-1-4 に示した。体重, BMI, 体脂肪, 内臓脂肪面積などの形態および身体組成はすべての項目において有意に減少した。二元配置の分散分析の結果, 身体組成のすべての項目において, 減量方法による交互作用は認められなかった。血清脂質は, 遊離脂肪酸を除くすべての項目で有意に減少した (HDL-C は増加)。しかし, 二元配置の分散分析の結果, リン脂質以外の交互作用は認められなかった。血清脂質プロフィールにおいて, large VLDL, VLDL 粒径, LDL 亜分画 (large, medium) 以外すべての項目で D 群, DE 群とも有意に減少した。二元配置分散分析の結果, medium HDL のみ D 群, DE 群との交互作用を認めた。

表 5-1-2 減量に伴う測定項目の変化

	D (n = 14)	DE (n = 14)	Interaction
Age (years)	53.8 ± 5.7	48.6 ± 8.9	
Body weight (kg)			0.704
Baseline	60.8 ± 6.8	61.2 ± 9.3	
Change	-7.3 ± 2.7	-7.8 ± 3.4	
Body mass index (kg/m ²)			0.902
Baseline	26.4 ± 2.0	25.7 ± 3.2	
Change	-3.2 ± 1.1	-3.3 ± 1.4	
Fat mass (kg)			0.715
Baseline	21.4 ± 3.4	21.1 ± 5.5	
Change	-4.8 ± 2.3	-5.1 ± 2.8	
Visceral fat area (cm ²)			0.916
Baseline	85.8 ± 20.6	86.5 ± 48.6	
Change	-26.9 ± 11.2	-26.1 ± 27.6	
Subcutaneous fat area (cm ²)			0.890
Baseline	240.0 ± 59.4	229.1 ± 76.9	
Change	-74.3 ± 41.8	-72.6 ± 28.2	
Total fat area (cm ²)			0.879
Baseline	325.9 ± 61.9	315.3 ± 114.7	
Change	-101.4 ± 46.0	-98.8 ± 46.3	

D, diet only; DE, diet and exercise; interaction, repeated 2-way ANOVA

表 5-1-3 減量に伴う血清脂質の変化

	D (n = 14)	DE (n = 14)	Interaction
TC (mg/dL)			0.232
Baseline	223.2 ± 28.6	228.3 ± 36.0	
Change	-6.6 ± 23.8	-4.9 ± 26.5	
TG (mg/dL)			0.831
Baseline	87.5 ± 41.0	93.4 ± 54.0	
Change	-18.3 ± 32.4	-15.3 ± 41.9	
HDLC (mg/dL)			0.270
Baseline	70.0 ± 24.1	67.0 ± 18.8	
Change	0.9 ± 7.1	5.1 ± 11.8	
LDLC (mg/dL)			0.420
Baseline	135.7 ± 29.6	142.8 ± 36.8	
Change	-3.8 ± 23.8	-2.6 ± 18.8	
Phospho lipid (mg/dl)			0.042
Baseline	228.8 ± 24.4	231.3 ± 21.0	
Change	-10.5 ± 16.0	-4.4 ± 20.5	
Free fatty acid			0.186
Baseline	0.7 ± 0.2	0.8 ± 0.2	
Change	-0.1 ± 0.2	0.0 ± 0.3	

D, diet only; DE, diet and exercise; interaction, repeated 2-way ANOVA

表 5-1-4 減量に伴う血清脂質プロファイルの変化

	D (n = 14)	DE (n = 14)	Interaction
large VLDL (mg/dl)			0.461
Baseline	30.7 ± 27.1	30.0 ± 24.3	
Change	-12.4 ± 22.1	-4.7 ± 25.9	
medium VLDL (mg/dl)			0.997
Baseline	15.1 ± 9.3	15.6 ± 9.9	
Change	-3.9 ± 6.9	-3.4 ± 7.8	
small VLDL (mg/dl)			0.717
Baseline	7.9 ± 2.8	8.1 ± 4.0	
Change	-1.5 ± 2.1	-1.5 ± 1.8	
large LDL (mg/dl)			0.236
Baseline	34.2 ± 8.7	33.6 ± 7.0	
Change	-0.3 ± 7.4	2.9 ± 6.5	
medium LDL (mg/dl)			0.361
Baseline	41.8 ± 8.2	43.7 ± 11.5	
Change	-2.4 ± 7.3	0.0 ± 6.6	
small LDL (mg/dl)			0.753
Baseline	27.5 ± 5.2	29.3 ± 9.9	
Change	-3.0 ± 4.5	-2.5 ± 5.0	
very small LDL (mg/dl)			0.979
Baseline	17.3 ± 3.4	18.7 ± 5.8	
Change	-1.9 ± 2.9	-1.9 ± 3.1	
very large HDL (mg/dl)			0.570
Baseline	8.5 ± 6.1	8.2 ± 6.1	
Change	1.3 ± 2.2	2.4 ± 6.3	
large HDL (mg/dl)			0.213
Baseline	20.0 ± 13.2	17.6 ± 12.0	
Change	0.5 ± 3.8	2.7 ± 5.4	
medium HDL (mg/dl)			0.050
Baseline	20.8 ± 4.1	19.6 ± 3.9	
Change	-3.7 ± 3.5	-1.3 ± 2.9	
small HDL (mg/dl)			0.120
Baseline	15.1 ± 1.7	14.6 ± 2.1	
Change	-2.0 ± 1.4	-1.0 ± 1.8	
very small HDL (mg/dl)			0.968
Baseline	8.3 ± 1.5	8.4 ± 1.5	
Change	-0.9 ± 1.2	-0.8 ± 1.5	
VLDL particule size (nm)			0.719
Baseline	41.8 ± 1.8	42.4 ± 1.4	
Change	-0.7 ± 1.5	-0.5 ± 2.1	
LDL particule size (nm)			0.344
Baseline	24.9 ± 0.3	24.8 ± 0.3	
Change	0.1 ± 0.2	0.2 ± 0.2	
HDL particule size (nm)			0.766
Baseline	11.0 ± 0.3	10.9 ± 0.4	
Change	0.2 ± 0.2	0.2 ± 0.3	

D, diet only; DE, diet and exercise; interaction, repeated 2-way ANOVA

第2節 2006年 茨城県明野町減量教室

1. 対象者

32歳から66歳までの男性42名が参加した。教室完了者35名（ドロップアウト7名）の中から喫煙，糖尿病，高血圧などの血清脂質に影響のある服薬者を除外した。最終的に，D群16名，DE群16名を解析の対象とした。対象者の身体的特徴は表5-2-1に示した。群間に有意差はなかった。

表 5-2-1 対象者の身体的特徴

	D (n = 16)	DE (n = 16)	P value
Age (years)	48.8 ± 12.2	51.5 ± 12.8	ns
Body weight (kg)	74.9 ± 6.8	75.9 ± 6.2	ns
Body mass index (kg/m ²)	26.6 ± 2.6	26.9 ± 1.9	ns
Fat mass (kg)	18.6 ± 4.8	19.2 ± 3.4	ns
Lean mass (kg)	56.3 ± 6.7	56.7 ± 5.0	ns
Visceral fat area (cm ²)	171.1 ± 72.2	165.4 ± 44.1	ns
Subcutaneous fat area (cm ²)	175.5 ± 60.5	188.4 ± 54.9	ns
Total fat area (cm ²)	346.6 ± 101.0	358.8 ± 82.3	ns

2. 減量プログラム

D群，DE群ともに共通した食事プログラムを提供した。また，DE群に対しては，週3回の運動プログラムを提供した。介入期間は13週間であり，D群への介入回数は7回，DE群への介入回数は39回であった。

3. 統計解析

各項目の測定結果は平均値±標準偏差で表した。各群における減量に伴う測定項目の変化の有意性は対応のあるt検定によって検討し，減量に伴う変化を比較するために二元配置の分散分析を施した。すべての統計解析にはSPSS 11.5

J を用い、統計学的有意水準を 5% に設定した。

4. 結果

各群の減量に伴う測定項目の変化を表 5-2-2, 5-2-3, 5-2-4 に示した。体重, BMI, 体脂肪, 内臓脂肪面積は D 群と DE 群で有意に減少した。二元配置の分散分析の結果, これらの項目で交互作用が認められ, DE 群は D 群に比べ有意に減少することが示された。

血清脂質において, 遊離脂肪酸を除くすべての項目で有意に変化した (HDL-C のみは増加)。二元配置の分散分析の結果, TC, TG, LDL-C において交互作用が認められ, DE 群は D 群に比べ有意に減少することが示された。

血清脂質プロファイルにおいて large LDL, medium HDL 亜分画以外すべての項目で D 群, DE 群とも有意に減少した。二元配置の分散分析の結果すべての VLDL 亜分画, LDL 亜分画 (medium, small, very small), VLDL 粒径において交互作用が認められ, DE 群は D 群に比べ有意に減少することが示された。

表 5-2-2 減量に伴う測定項目の変化

	D (n = 16)	DE (n = 16)	Interaction
Age (years)	48.8 ± 12.2	51.5 ± 12.8	
Body weight (kg)			0.034
Baseline	74.9 ± 6.8	75.9 ± 6.2	
Change	-5.4 ± 3.3	-9.2 ± 5.3	
Body mass index (kg/m ²)			0.028
Baseline	26.6 ± 2.6	26.9 ± 1.9	
Change	-1.8 ± 1.0	-3.2 ± 1.9	
Fat mass (kg)			0.048
Baseline	18.6 ± 4.8	19.2 ± 3.4	
Change	-2.4 ± 2.5	-4.6 ± 2.9	
Lean mass (kg)			0.09
Baseline	56.3 ± 6.7	56.7 ± 5.0	
Change	-3.0 ± 1.8	-4.7 ± 3.0	
Visceral fat area (cm ²)			0.045
Baseline	171.1 ± 72.2	165.4 ± 44.1	
Change	-39.4 ± 46.2	-72.7 ± 37.2	
Subcutaneous fat area (cm ²)			0.062
Baseline	175.5 ± 60.5	188.4 ± 54.9	
Change	-50.7 ± 26.7	-77.1 ± 42.1	
Total fat area (cm ²)			0.039
Baseline	346.6 ± 101.0	353.8 ± 82.3	
Change	-90.1 ± 68.8	-149.8 ± 75.4	

D, diet only; DE, diet and exercise; interaction, repeated 2-way ANOVA

表 5-2-3 減量に伴う血清脂質の変化

	D (n = 16)	DE (n = 16)	Interaction
TC (mg/dL)			0.005
Baseline	200.4 ± 29.6	229.9 ± 45.4	
Change	2.1 ± 23.0	-17.0 ± 26.6	
TG (mg/dL)			0.004
Baseline	114.7 ± 56.5	149.3 ± 51.2	
Change	-13.1 ± 54.0	-72.2 ± 44.8	
HDLC (mg/dL)			0.205
Baseline	54.0 ± 9.3	56.9 ± 11.8	
Change	3.6 ± 9.0	8.5 ± 10.7	
LDLC (mg/dL)			0.011
Baseline	123.4 ± 25.8	143.1 ± 40.0	
Change	1.1 ± 17.2	-21.1 ± 24.6	
Phospho lipid (mg/dl)			0.001
Baseline	210.3 ± 25.8	237.9 ± 33.8	
Change	6.1 ± 29.3	-29.3 ± 22.9	
Free fatty acid			0.469
Baseline	0.7 ± 0.3	0.7 ± 0.2	
Change	0.0 ± 0.3	-0.1 ± 0.4	

D, diet only; DE, diet and exercise; interaction, repeated 2-way ANOVA

表 5-2-4 減量に伴う血清脂質プロファイルの変化

	D (n = 16)	DE (n = 16)	Interaction
large VLDL (mg/dl)			0.010
Baseline	54.6 ± 43.7	71.0 ± 33.5	
Change	-11.4 ± 35.0	-44.9 ± 29.2	
medium VLDL (mg/dl)			0.004
Baseline	18.7 ± 11.1	25.3 ± 8.6	
Change	-3.5 ± 9.5	-13.9 ± 7.7	
small VLDL (mg/dl)			0.001
Baseline	8.6 ± 2.8	10.9 ± 2.6	
Change	-0.5 ± 2.7	-4.0 ± 2.2	
large LDL (mg/dl)			0.162
Baseline	24.9 ± 5.7	30.0 ± 8.5	
Change	2.0 ± 5.3	-1.8 ± 8.0	
medium LDL (mg/dl)			0.030
Baseline	38.5 ± 11.8	44.0 ± 10.8	
Change	-2.2 ± 7.5	-8.8 ± 7.6	
small LDL (mg/dl)			0.026
Baseline	26.2 ± 11.0	28.6 ± 6.8	
Change	-3.5 ± 6.2	-8.0 ± 3.6	
very small LDL (mg/dl)			0.013
Baseline	16.1 ± 7.2	17.8 ± 4.2	
Change	-1.4 ± 4.0	-4.7 ± 2.5	
very large HDL (mg/dl)			0.478
Baseline	3.4 ± 0.8	4.3 ± 1.7	
Change	0.7 ± 1.3	1.1 ± 1.8	
large HDL (mg/dl)			0.090
Baseline	7.9 ± 4.7	10.0 ± 6.2	
Change	1.9 ± 3.7	5.4 ± 6.2	
medium HDL (mg/dl)			0.471
Baseline	17.8 ± 4.6	17.7 ± 4.5	
Change	-0.2 ± 3.8	-1.3 ± 4.2	
small HDL (mg/dl)			0.686
Baseline	14.2 ± 3.1	13.4 ± 1.9	
Change	-1.7 ± 2.1	-2.0 ± 2.0	
very small HDL (mg/dl)			0.659
Baseline	10.3 ± 2.2	10.3 ± 1.7	
Change	-0.7 ± 1.8	-1.0 ± 1.7	
VLDL particule size (nm)			0.005
Baseline	47.3 ± 2.2	47.9 ± 1.5	
Change	0.0 ± 1.7	-2.4 ± 2.4	
LDL particule size (nm)			0.365
Baseline	24.7 ± 0.5	24.7 ± 0.3	
Change	0.2 ± 0.3	0.3 ± 0.3	
HDL particule size (nm)			0.192
Baseline	10.5 ± 0.2	10.6 ± 0.3	
Change	0.2 ± 0.2	0.3 ± 0.3	

D, diet only; DE, diet and exercise; interaction, repeated 2-way ANOVA

第3節 2007年 筑波大学田中研究室減量教室

1. 対象者

31歳から63歳までの男性65名が参加した。教室完了者59名（ドロップアウト6名）の中から喫煙，糖尿病，高血圧などの血清脂質に影響のある服薬者を除外した。最終的に，D群22名，E群22名を解析の対象とした。対象者の身体的特徴は表5-3-1に示した。群間に有意差はなかった。

表 5-3-1 対象者の身体的特徴

	E (n=22)	D (n=22)	P value
Age (years)	46.0 ± 8.4	49.0 ± 9.6	ns
Body weight (kg)	88.8 ± 11.8	87.7 ± 11.2	ns
Body mass index (kg/m ²)	30.5 ± 3.2	30.6 ± 3.4	ns
Fat mass (kg)	29.0 ± 6.3	27.5 ± 7.0	ns
Lean mass (kg)	60.0 ± 6.1	60.2 ± 5.5	ns
Visceral fat area (cm ²)	187.8 ± 63.9	196.2 ± 59.7	ns
Subcutaneous fat area (cm ²)	252.4 ± 81.4	232.4 ± 74.0	ns
Total fat area (cm ²)	440.2 ± 111.0	428.6 ± 111.1	ns

2. 減量プログラム

D群には食事プログラムを提供した。また，E群に対しては，週3回の運動プログラムを提供した。介入期間は14週間であり，D群への介入回数は8回，E群への介入回数は41回であった。減量プログラムの内容については，第4章に詳述した。

3. 統計解析

各項目の測定結果は平均値±標準偏差で表した。各群における減量に伴う測定項目の変化の有意性是对応のある検定によって検討し，減量に伴う変化を比

較するために二元配置の分散分析を施した。すべての統計解析には SPSS 11.5 J を用い、統計学的有意水準を 5%に設定した。

4. 結果

各群の減量に伴う測定項目の変化を表 5-3-2, 5-3-3, 5-3-4 に示した。各身体組成、内臓脂肪面積はすべて有意に減少した。二元配置の分散分析の結果、すべての項目について D 群, E 群との交互作用が認められ、D 群は E 群に比べ有意に減少することが示された。

血清脂質は、すべての項目で有意に変化した (HDL-C のみは増加) が、両群の交互作用は認められなかった。血清脂質プロファイルにおいて、large LDL, medium HDL 亜分画以外すべての項目で D 群, E 群とも有意に減少した。二元配置の分散分析の結果、LDL 亜分画 (medium, small, very small), HDL 亜分画 (large, small, very small), HDL 粒径において両群の交互作用が認められた。

表 5-3-2 減量に伴う測定項目の変化

	E (n = 22)	D (n = 22)	Interaction
Age (years)	49.0 ± 9.6	46.0 ± 8.4	
Body weight (kg)			< 0.001
Baseline	87.7 ± 11.2	88.8 ± 11.8	
Change	-4.0 ± 2.9	-10.3 ± 3.0	
Body mass index (kg/m ²)			< 0.001
Baseline	30.6 ± 3.4	30.5 ± 3.2	
Change	-1.5 ± 1.0	-3.6 ± 1.1	
Fat mass (kg)			< 0.001
Baseline	27.5 ± 7.0	29.0 ± 6.3	
Change	-4.0 ± 3.4	-8.7 ± 3.7	
Lean mass (kg)			0.001
Baseline	60.2 ± 5.5	60.0 ± 6.1	
Change	0.0 ± 2.1	-2.6 ± 2.8	
Visceral fat area (cm ²)			0.017
Baseline	196.2 ± 59.7	187.8 ± 63.9	
Change	-32.5 ± 35.7	-57.8 ± 37.4	
Subcutaneous fat area (cm ²)			< 0.001
Baseline	232.4 ± 74.0	252.4 ± 81.4	
Change	-39.8 ± 26.2	-70.6 ± 25.5	

D, diet only; E, exercise only; interaction, repeated 2-way ANOVA

表 5-3-3 減量に伴う血清脂質の変化

	E (n = 22)	D (n = 22)	Interaction
TC (mg/dL)			0.524
Baseline	231.9 ± 40.0	210.8 ± 39.3	
Change	-27.5 ± 16.0	-23.7 ± 24.0	
TG (mg/dL)			0.937
Baseline	194.3 ± 116.7	169.3 ± 111.9	
Change	-70.0 ± 83.4	-67.9 ± 99.9	
HDLC (mg/dL)			0.743
Baseline	50.3 ± 11.6	54.6 ± 11.5	
Change	1.2 ± 5.0	0.5 ± 10.6	
LDLC (mg/dL)			0.578
Baseline	113.6 ± 37.2	109.7 ± 29.1	
Change	-4.3 ± 20.4	-14.9 ± 18.9	
Phospho lipid (mg/dl)			0.317
Baseline	226.9 ± 28.7	225.0 ± 51.5	
Change	-18.8 ± 18.7	-26.5 ± 33.2	
Free fatty acid (meq /ml)			0.204
Baseline	0.6 ± 0.2	0.7 ± 0.3	
Change	0.0 ± 0.2	-0.1 ± 0.3	

D, diet only; E, exercise only; interaction, repeated 2-way ANOVA

表 5-3-4 減量に伴う血清脂質プロファイルの変化

	E (n = 22)	D (n = 22)	Interaction
large VLDL (mg/dl)			0.405
Baseline	82.6 ± 52.8	82.5 ± 61.3	
Change	-28.7 ± 37.5	-38.7 ± 53.0	
medium VLDL (mg/dl)			0.179
Baseline	23.6 ± 9.8	22.5 ± 11.6	
Change	-5.4 ± 7.4	-8.6 ± 9.1	
small VLDL (mg/dl)			0.133
Baseline	8.7 ± 2.4	8.7 ± 4.1	
Change	-1.5 ± 2.0	-2.6 ± 3.0	
large LDL (mg/dl)			0.863
Baseline	25.4 ± 11.6	25.4 ± 7.4	
Change	0.4 ± 8.4	0.1 ± 7.2	
medium LDL (mg/dl)			0.050
Baseline	44.1 ± 16.2	43.8 ± 12.2	
Change	-0.9 ± 8.5	-5.7 ± 8.3	
small LDL (mg/dl)			0.034
Baseline	30.1 ± 9.5	28.0 ± 8.6	
Change	-2.8 ± 5.5	-6.2 ± 5.7	
very small LDL (mg/dl)			0.011
Baseline	13.7 ± 4.6	12.4 ± 3.8	
Change	-1.0 ± 3.0	-3.1 ± 2.8	
very large HDL (mg/dl)			0.569
Baseline	2.8 ± 1.2	3.0 ± 1.0	
Change	1.7 ± 0.9	1.8 ± 0.8	
large HDL (mg/dl)			0.048
Baseline	6.2 ± 4.3	6.9 ± 3.6	
Change	0.6 ± 3.0	2.8 ± 4.9	
medium HDL (mg/dl)			0.438
Baseline	13.2 ± 4.4	16.7 ± 4.9	
Change	-0.3 ± 3.8	-1.0 ± 3.1	
small HDL (mg/dl)			>0.001
Baseline	13.2 ± 2.2	15.6 ± 3.2	
Change	0.3 ± 2.4	-2.7 ± 2.3	
very small HDL (mg/dl)			>0.001
Baseline	6.4 ± 1.6	7.5 ± 1.4	
Change	0.4 ± 2.3	-2.0 ± 1.2	
VLDL particule size (nm)			0.601
Baseline	45.5 ± 1.6	45.2 ± 1.8	
Change	-0.9 ± 1.6	-1.2 ± 1.8	
LDL particule size (nm)			0.184
Baseline	24.7 ± 0.4	24.8 ± 0.3	
Change	0.1 ± 0.3	0.3 ± 0.3	
HDL particule size (nm)			0.003
Baseline	10.5 ± 0.3	10.5 ± 0.2	
Change	0.0 ± 0.3	0.2 ± 0.2	

D, diet only; E, exercise only; interaction, repeated 2-way ANOVA

第4節 2008年袖ヶ浦市運動教室

1. 対象者

男性は34歳から66歳までの男性42名が、女性は42歳から64歳までの40名が参加した。教室完了者は男性34名、女性36名であった。そのうち喫煙、糖尿病、高血圧などの血清脂質に影響のある服薬者を除外し、男性21名、女性32名を解析の対象とした。対象者の身体的特徴は表5-4-1に示した。コントロール群は測定後、教室前まで普段と変わらない生活をするように指示し、教室前までの3ヵ月間の変化をコントロール群の変化とした。喫煙、糖尿病、高血圧などの血清脂質に影響のある服薬者を除外し、男性10名、女性10名をコントロール群とした。

表5-4-1 対象者の身体的特徴

(男性)			
	DE (n = 21)	C (n = 10)	P value
Age (years)	50.7 ± 9.9	53.2 ± 5.6	ns
Body weight (kg)	78.0 ± 9.9	72.6 ± 9.0	ns
Body mass index (kg/m ²)	27.3 ± 3.0	24.4 ± 1.3	ns
Fat mass (kg)	21.5 ± 6.6	18.9 ± 4.7	ns
Waist (cm)	94.7 ± 6.8	91.0 ± 7.1	ns

(女性)			
	DE (n = 32)	C (n = 10)	P value
Age (years)	51.3 ± 9.2	54.6 ± 7.3	ns
Body weight (kg)	68.0 ± 10.8	63.1 ± 10.1	ns
Body mass index (kg/m ²)	28.1 ± 3.6	26.2 ± 3.3	ns
Fat mass (kg)	28.2 ± 7.7	24.8 ± 6.6	ns
Waist (cm)	96.9 ± 7.2	91.0 ± 7.0	ns

2. 減量プログラム

袖ヶ浦市減量プログラムは、長年袖ヶ浦市と筑波大学が協力して構築したものである。プログラムは前に述べた運動教室と相違し、30名ほどを1グループ

とした集団指導を基本とし、14週間、週1回、1回90分の講話＋実習形式によった。

食事に関する講話と実習は、管理栄養士1名、保健師1名、補助スタッフ3～4名（栄養士）によりおこなわれた。食事指導では、4群点数法を用いて1食あたり400 kcal（女性）、560kcal（男性）を目安に栄養バランスのよい食事が摂取できるよう導いた（男性1680 kcal/day、女性1200 kcal/day）。

運動指導は運動に関する講話と実習から構成され、センター内のスタジオを用いてデンマーク体操、エアロビックダンスなど有酸素性運動中心に健康運動指導士1～2名の指導によりおこなわれた。参加者には、健康ダイアリーを配布し、体重変化、食事内容の詳細、体調などを記録するよう求めた。（詳しくは第3章3節に述べた。）

3. 統計解析

各項目の測定結果は平均値±標準偏差で表した。ベースライン時の各測定項目の平均値を比較するためには一元配置の分散分析を用い、有意性が認められた項目についてBonferonniの多重比較検定を用い事後検定をおこなった。また、各群における減量に伴う測定項目の変化の有意性是对応のあるt検定、減量に伴う変化を比較するために二元配置の分散分析を施した。すべての統計解析にはSPSS 11.5 Jを用い、統計学的有意水準を5%に設定した。

4. 結果

各群の減量に伴う測定項目の変化を表5-4-2、5-4-3、5-4-4に示した。男女ともコントロール群に比べ、体重、BMI、体脂肪、腹囲とも有意に減少した。コレステロール、中性脂肪、HDL-C、LDL-Cにおいても、男女ともコントロール

群に比べ有意に減少した。

血清脂質プロファイルは男性において large VLDL 亜分画, LDL 亜分画 (medium , small, very small), HDL 亜分画 (small, very small) はコントロール群に比べ有意に減少し, large HDL, HDL 粒径は有意に増加していた。女性において, LDL 亜分画 (medium, small, very small), HDL 亜分画 (small, very small) はコントロール群に比べ有意に減少したが, large HDL, HDL 粒径の増加には有意性はなく, 男女差が認められた。

表 5-4-2 減量に伴う測定項目の変化

(男性)			
	DE (n = 21)	C (n = 10)	Interaction
Age (years)	50.7 ± 9.9	53.2 ± 5.6	
Body weight (kg)			< 0.001
Baseline	78.0 ± 9.9	72.6 ± 9.0	
Change	-6.9 ± 3.2	-1.2 ± 1.6	
Body mass index (kg/m ²)			< 0.001
Baseline	27.3 ± 3.0	24.4 ± 1.3	
Change	-2.4 ± 1.1	-0.3 ± 0.5	
Fat mass (kg)			< 0.001
Baseline	21.5 ± 6.6	18.9 ± 4.7	
Change	-4.4 ± 2.1	-1.3 ± 1.3	
Waist (cm)			< 0.001
Baseline	94.7 ± 6.8	91.0 ± 7.1	
Change	-7.2 ± 3.8	-1.3 ± 1.8	
(女性)			
	DE (n = 32)	C (n = 10)	Interaction
Age (years)	51.3 ± 9.2	54.6 ± 7.3	
Body weight (kg)			< 0.001
Baseline	68.0 ± 10.8	63.1 ± 10.1	
Change	-8.0 ± 2.7	0.1 ± 1.4	
Body mass index (kg/m ²)			< 0.001
Baseline	28.1 ± 3.6	26.2 ± 3.3	
Change	-3.3 ± 1.1	0.1 ± 0.6	
Fat mass (kg)			< 0.001
Baseline	28.2 ± 7.7	24.8 ± 6.6	
Change	-6.5 ± 2.7	0.2 ± 1.2	
Waist (cm)			< 0.001
Baseline	96.9 ± 7.2	91.0 ± 7.0	
Change	-8.7 ± 2.8	0.1 ± 2.9	

DE, diet and exercise; C, control; interaction, repeated 2-way ANOVA

表 5-4-3 減量に伴う血清脂質の変化

(男性)

	DE (n = 21)	C (n = 10)	Interaction
TC (mg/dL)			< 0.001
Baseline	200.2 ± 33.7	200.9 ± 56.6	
Change	-19.2 ± 26.8	-5.5 ± 16.9	
TG (mg/dL)			< 0.001
Baseline	166.5 ± 64.2	136.6 ± 54.8	
Change	-72.4 ± 54.2	-18.2 ± 32.0	
HDLC (mg/dL)			<0.05
Baseline	55.9 ± 14.8	54.0 ± 12.2	
Change	3.3 ± 9.3	0.4 ± 5.5	
LDLC (mg/dL)			<0.05
Baseline	120.2 ± 35.0	126.9 ± 45.7	
Change	-9.0 ± 30.2	-3.4 ± 19.7	

(女性)

	DE (n = 32)	C (n = 10)	Interaction
TC (mg/dL)			< 0.001
Baseline	213.8 ± 37.1	223.3 ± 47.8	
Change	-9.2 ± 32.2	7.5 ± 18.1	
TG (mg/dL)			< 0.001
Baseline	132.2 ± 60.5	107.7 ± 56.6	
Change	-38.6 ± 65.4	-8.4 ± 16.5	
HDLC (mg/dL)			<0.05
Baseline	59.2 ± 12.6	69.4 ± 18.2	
Change	0.3 ± 6.8	-2.6 ± 5.6	
LDLC (mg/dL)			<0.05
Baseline	137.7 ± 35.3	145.0 ± 49.1	
Change	-1.9 ± 29.1	4.6 ± 14.0	

DE, diet and exercise; C, control; interaction, repeated 2-way ANOVA

表 5-4-4 減量に伴う血清脂質プロファイルの変化
(男性)

	DE (n = 21)	C (n = 10)	Interaction
large VLDL (mg/dl)			0.050
Baseline	69.1 ± 30.6	63.6 ± 32.4	
Change	-33.9 ± 26.3	-8.6 ± 7.9	
medium VLDL (mg/dl)			0.179
Baseline	17.4 ± 6.7	19.1 ± 6.4	
Change	-5.4 ± 4.4	3.1 ± 4.2	
small VLDL (mg/dl)			0.273
Baseline	6.2 ± 1.8	6.8 ± 1.4	
Change	-1.5 ± 2.0	-1.7 ± 2.1	
large LDL (mg/dl)			0.863
Baseline	23.8 ± 6.8	22.7 ± 9.4	
Change	0.2 ± 5.8	-1.8 ± 8.3	
medium LDL (mg/dl)			0.050
Baseline	41.6 ± 13.0	45.8 ± 17.7	
Change	-5.4 ± 9.7	-2.6 ± 15.3	
small LDL (mg/dl)			0.034
Baseline	25.3 ± 8.4	30.2 ± 10.7	
Change	-4.2 ± 8.3	-1.2 ± 8.1	
very small LDL (mg/dl)			0.011
Baseline	11.6 ± 3.8	14.9 ± 5.3	
Change	-1.2 ± 4.2	-0.7 ± 3.7	
very large HDL (mg/dl)			0.569
Baseline	3.3 ± 1.3	3.0 ± 0.9	
Change	0.4 ± 1.1	-0.1 ± 0.7	
large HDL (mg/dl)			0.048
Baseline	10.3 ± 5.3	8.3 ± 3.5	
Change	1.8 ± 3.7	1.4 ± 2.1	
medium HDL (mg/dl)			0.438
Baseline	17.3 ± 4.6	14.5 ± 3.3	
Change	-0.2 ± 2.9	2.4 ± 2.3	
small HDL (mg/dl)			>0.001
Baseline	13.0 ± 2.2	13.4 ± 2.1	
Change	-0.7 ± 1.9	0.9 ± 1.7	
very small HDL (mg/dl)			>0.001
Baseline	8.1 ± 1.3	8.9 ± 1.5	
Change	-0.1 ± 1.3	0.3 ± 1.5	
VLDL particule size (nm)			0.601
Baseline	47.5 ± 1.0	46.3 ± 1.6	
Change	-0.9 ± 1.6	-0.3 ± 1.9	
LDL particule size (nm)			0.184
Baseline	24.9 ± 0.4	24.7 ± 0.3	
Change	0.2 ± 0.4	0.0 ± 0.2	
HDL particule size (nm)			0.003
Baseline	10.6 ± 0.2	10.5 ± 0.2	
Change	0.1 ± 0.2	0.0 ± 0.1	

DE: diet & exercise. C: control. Interaction: repeated 2way ANOVA.

(女性)			
	DE (n = 32)	C (n = 10)	Interaction
large VLDL (mg/dl)			0.405
Baseline	50.4 ± 26.5	41.1 ± 25.9	
Change	-19.7 ± 25.9	-2.6 ± 7.5	
medium VLDL (mg/dl)			0.179
Baseline	14.8 ± 5.8	13.5 ± 9.5	
Change	-3.4 ± 6.2	-2.3 ± 3.8	
small VLDL (mg/dl)			0.133
Baseline	6.1 ± 2.0	5.5 ± 2.9	
Change	-0.8 ± 1.9	-1.1 ± 1.7	
large LDL (mg/dl)			0.863
Baseline	28.6 ± 7.5	29.5 ± 8.7	
Change	-0.2 ± 7.0	0.7 ± 4.8	
medium LDL (mg/dl)			0.050
Baseline	44.7 ± 10.2	47.8 ± 14.1	
Change	-0.4 ± 9.7	2.6 ± 4.5	
small LDL (mg/dl)			0.034
Baseline	27.3 ± 8.0	26.7 ± 8.3	
Change	-3.6 ± 6.7	2.0 ± 2.5	
very small LDL (mg/dl)			0.011
Baseline	13.3 ± 4.1	12.8 ± 3.9	
Change	0.9 ± 1.2	0.8 ± 1.3	
very large HDL (mg/dl)			0.569
Baseline	3.6 ± 1.5	4.4 ± 1.8	
Change	1.7 ± 0.9	-0.2 ± 1.2	
large HDL (mg/dl)			0.048
Baseline	11.0 ± 5.0	14.0 ± 7.4	
Change	1.8 ± 2.9	0.5 ± 2.9	
medium HDL (mg/dl)			0.080
Baseline	16.4 ± 2.9	19.2 ± 5.5	
Change	0.1 ± 2.0	1.2 ± 2.2	
small HDL (mg/dl)			>0.001
Baseline	12.9 ± 1.8	14.3 ± 1.7	
Change	-0.9 ± 1.7	0.3 ± 1.2	
very small HDL (mg/dl)			>0.05
Baseline	8.6 ± 1.3	9.0 ± 1.0	
Change	-0.4 ± 1.4	0.1 ± 0.5	
VLDL particule size (nm)			0.121
Baseline	46.0 ± 1.6	46.0 ± 1.2	
Change	-1.5 ± 1.7	0.5 ± 1.0	
LDL particule size (nm)			0.565
Baseline	25.0 ± 0.3	25.1 ± 0.1	
Change	0.1 ± 0.3	0.0 ± 0.2	
HDL particule size (nm)			0.554
Baseline	10.7 ± 0.2	10.7 ± 0.2	
Change	0.1 ± 0.1	0.0 ± 0.1	

DE: diet & exercise. C: control. Interaction: repeated 2way ANOVA.

第6章 血清脂質プロファイル法と従来の血清脂質測定法との関連

第1節 緒言

血清脂質プロファイル法を用いて脂質代謝変化を検討するに当たって、血清脂質プロファイル法の再現性および従来の脂質測定法との関係を調べる必要がある。そのため、同一血清を用いて血清脂質プロファイルの再現性を検討し、同一対象者の血清を従来の血清脂質分析法と血清脂質プロファイル法で測定しその相関を求めた。

第2節 方法

1. 対象者

本節において、4期にわたる減量教室参加者（男子97名，女子60名）の減量前の血清を用いた。再現性は同一血清を3回繰り返し測定することにより求めた。

2. 測定

従来法による血清脂質は総コレステロール，中性脂肪，LDL-C，HDL-C，遊離脂肪酸（FFA），を測定した。血清脂質プロファイルは高速液体クロマトグラフィー法（high performance liquid chromatography）にて測定した。血清脂質は江東微研，血清脂質プロファイル法は Skylight Biotech 社（東京）に依頼した。

3. 統計解析

値は平均値±標準偏差で表し、相関関係の検討には Pearson の積率相関係数 (r) を求めた。すべての統計解析には SPSS 11.5 J を用い、統計学的有意水準を 5% に設定した。

第 3 節 結果と考察

再現性

VLDL 亜分画 (large $7.2 \pm 18.2\%$, medium $5.2 \pm 9.8\%$, small $6.8 \pm 8.8\%$)
LDL 亜分画 (large $3.2 \pm 2.5\%$, medium $4.5 \pm 5.7\%$, small $3.5 \pm 2.7\%$, very small $2.8 \pm 3.4\%$) HDL 亜分画 (very large $2.2 \pm 1.8\%$, large $2.6 \pm 1.8\%$, medium $2.2 \pm 4.4\%$, small $1.2 \pm 2.1\%$, very small $1.8 \pm 1.2\%$) VLDL 粒径 $8.6 \pm 1.2\%$, LDL 粒径 $1.2 \pm 0.98\%$, HDL 粒径 $0.9 \pm 2.8\%$ であった。標準偏差は、Okazaki et al., (1982) や Kinoshita et al., (2004) の報告に比べて高めであったが、精度上問題の無い範囲と考えられた。

従来 of 血清脂質測定値との相関

総コレステロールは LDL 亜分画 (large, medium, small, very small) と、中性脂肪は VLDL 亜分画 (large, medium, small) と LDL-C は LDL 亜分画 (large, medium, small, very small) と HDL-C は HDL 亜分画 (very large, large, medium) と男女とも高い正の相関を示し、遊離脂肪酸も男女とも medium, small VLDL と正の相関を示した。このことは先行研究 (Okazaki et al., 1998) と一致する。従来 of 血清脂質との相関を表 6-1 に散布図を 図 6-1, に示す。

表 6-1 従来法と血清脂質プロファイル法との相関

(男性)

	largeVLDL	mediumVLDL	smallVLDL
TC	.288(**)	.320(**)	.373(**)
TG	.939(**)	.832(**)	.560(**)
FFA	.312(**)	.334(**)	.392(**)
LDL-C	-0.091	0.006	0.137
HDL-C	-.240(*)	-.267(**)	-0.04

	largeLDL	mediumLDL	smallLDL	very smallLDL
TC	.665(**)	.809(**)	.778(**)	.627(**)
TG	-.310(**)	-0.093	0.182	0.172
FFA	-0.099	-0.03	0.049	0.108
LDL-C	.789(**)	.898(**)	.792(**)	.629(**)
HDL-C	.214(*)	-0.006	-.220(*)	-0.192

	very largeHDL	largeHDL	mediumHDL	smallHDL	very smallHDL
TC	.218(*)	-0.042	0.106	.217(*)	-0.012
TG	-0.061	-.233(*)	-.217(*)	-0.179	0.163
FFA	-0.068	-.210(*)	0.019	0.089	0.029
LDL-C	0.046	-0.187	-0.051	.208(*)	-0.025
HDL-C	.669(**)	.806(**)	.883(**)	.347(**)	-.237(*)

TC, total cholesterol; TG, triglyceride; FFA free fatty acid; ** P < 0.01, *P < 0.05

(女性)

	largeVLDL	mediumVLDL	smallVLDL
TC	0.057	0.229	.381(**)
TG	.847(**)	.764(**)	.549(**)
FFA	0.16	.277(*)	.455(**)
LDL-C	0.033	0.208	.350(**)
HDL-C	-.515(**)	-.467(**)	-.289(*)

	largeLDL	mediumLDL	smallLDL	very smallLDL
TC	.727(**)	.815(**)	.731(**)	.626(**)
TG	-.258(*)	0.036	0.21	0.119
FFA	-0.038	0.035	0.086	0.069
LDL-C	.784(**)	.938(**)	.849(**)	.697(**)
HDL-C	0.106	-0.216	-.328(**)	-0.182

	very largeHDL	largeHDL	ediumHDL	smallHDL	very smallHDL
TC	0.116	0.038	0.052	0.217	0.2
TG	-.321(*)	-.392(**)	-.495(**)	-0.194	-0.067
FFA	0.019	0.034	0.083	0.076	0.024
LDL-C	-0.189	-.304(*)	-0.192	0.185	0.18
HDL-C	.816(**)	.932(**)	.804(**)	0.202	0.099

TC, total cholesterol; TG, triglyceride; FFA free fatty acid; ** P < 0.01, *P < 0.05

第7章 身体的特徴の違いが血清脂質プロファイルに及ぼす影響

第1節 緒言

第2章4節に述べた文献研究から、全身持久性運動が血清脂質変化と関連することは明らかである。しかし、体重および身体組成の変化が各血清脂質に与える影響については明らかにはなっていない。そのため、これらの因子の変化が血清脂質プロファイルに与える影響について明らかにすることを目的とした。そこで、4回の運動教室参加者の減量前の測定値から、体重、身体組成、内臓脂肪面積と血清脂質プロファイルの関連性を横断的に検討し、男女別の相違や肥満度別、閉経の有無による血清脂質プロファイルへの影響を検討した。

第2節 方法

1. 対象者

本節の対象者は、4回の減量教室で分析した31～66歳の肥満および肥満傾向男性97名と33～64歳の肥満女性60名である。対象者の身体的特徴は表7-1に示した。

表 7-1 対象者の身体的特徴

	men (n = 97)	women (n = 60)
Age (years)	48.9 ± 10.3	51.1 ± 8.5
Body weight (kg)	82.5 ± 11.5	64.7 ± 10.2
Body mass index (kg/m ²)	28.8 ± 3.4	27.1 ± 3.3
Fat mass (kg)	24.2 ± 7.4	24.9 ± 7.3
Lean mass (kg)	58.3 ± 5.9	39.8 ± 3.9
Abdominal circumference (cm)	99.0 ± 8.3	95.8 ± 7.8
Visceral fat area (cm ²)	183.4 ± 60.9	86.2 ± 38.0
Subcutaneous fat area (cm ²)	221.5 ± 76.5	234.0 ± 68.6

2. 検討項目

男女別，肥満度別，月経の有無による身体的特徴と脂質プロファイルの変化を見るために，体重，BMI，体脂肪量，除脂肪量，腹囲，内臓脂肪面積，皮下脂肪面積と脂質プロファイルの各亜分画量を比較した．測定法は第 4 章 2 節に詳述した．

3. 統計解析

値は平均値±標準偏差で表し，男女差，肥満度差，月経の有無による差の検定は等分散を仮定した t 検定を用いた．相関関係の検討には Pearson の積率相関係数 (r) をおこなった．すべての統計解析には SPSS 11.5 J を用い，統計学的有意水準を 5% に設定した．

第3節 結果

1. 男女差

VLDL 亜分画 (large, medium, small) と VLDL 粒径において男性は女性に比較して有意に高い傾向にあり. 逆に LDL 亜分画 (large, very small), HDL 亜分画 (very large, large, medium) において, 女性は男性より有意に高い傾向にあった. (表 7-2-1)

脂質プロファイルと身体組成の相関については, 表 7-2-2 に示した. 体重, BMI, 体脂肪量は HDL 亜分画 (very large, large, medium) と男女とも有意に相関した. 女性では, 腹囲径, 内臓脂肪面積と LDL 亜分画 (small, very small) とは正相関を示し, very large, large HDL とは負相関を示した. 一方, 男性では, 腹囲径, 内臓脂肪面積と small, very small LDL とは有意に相関せず, medium HDL とのみ有意な負相関を示した. 女性において, 体重, BMI, 体脂肪量, 腹囲径, 内臓脂肪とが large VLDL と正相関を示すのに対して, 男性は small HDL と負相関を示した.

2. 肥満度別

BMI > 30 の上位 15 名, BMI < 25 の下位 15 名の身体組成 (表 7-3-1, 7-3-2) および脂質プロファイル (表 7-3-3, 7-3-4) を比較した. 男女とも体重, BMI, 体脂肪量, 内臓脂肪, 皮下脂肪に有意な差を認めた. しかしながら, 男性の脂質プロファイルは small VLDL, small LDL, small HDL の各亜分画, VLDL 粒径のみに有意な差を認めたが, 女性は large VLDL, LDL 亜分画 (medium, small, very small), HDL 亜分画 (very large, large, medium), VLDL 粒径, HDL 粒径に有意な差を認め, 女性は男性より肥満と減量前の血清脂質亜分

画の関連が強い傾向が認められた。

3. 閉経の有無

特に女性においてホルモンと血清脂質が関連し、閉経により脂質代謝が変化することが報告されている (Horton et al., 2002)。その中で閉経により血清脂質のプロファイルが変化するという報告 (Rebuffe et al., 1985) や変化しないという報告もある (Magkos et al., 2006)。そこで、今回の参加者で閉経前 23 名と閉経後 37 名の身体組成 (表 7-4-1) および脂質プロファイル (表 7-4-2) を比較した。形態および身体組成 (体重, BMI, 体脂肪量, 内臓脂肪面積) は閉経前の女性のほうが高い傾向にあった。脂質プロファイルにおいて, small VLDL, large LDL, small HDL において閉経後女性のほうが有意に高い傾向にあったが, その他の亜分画には有意な差は認められなかった。

4 節 考察

脂肪酸の遊離における男女差は体脂肪量の違いによると考えられる。血液内への脂肪酸の放出は筋肉組織のエネルギーの必要量に依存し、放出される脂肪酸量は男性より女性で、痩せた人よりも太った人で大きいと報告されている (Kisserbah et al., 1981)。一般的に男性は女性に比較して血清中性脂肪量が高く, VLDL の中性脂肪含量が高い。このことは中性脂肪の合成には男女差は無いが, 中性脂肪の分解速度が女性ほうが大きいことに起因する (Watts et al., 2000)。肝からの VLDL 合成分泌は男性のほうが多いが, 女性は遊離脂肪酸を効率的に分解するため血液中の VLDL 量は減少する。 (Mitterndorfer et al., 2006)。われわれのデータにおいても VLDL 亜分画において, 男性のほうが有

意に高いことが示された。今後減量における中性脂肪代謝における男女差を検討することは意義があると考えられた。

運動や絶食（エネルギーの枯渇）は重要な脂肪分解刺激となり、絶食の刺激はインスリン濃度や血糖を下げ、カテコールアミンやグルカゴンや遊離脂肪酸の濃度を上げる。このことは代謝が炭水化物酸化から脂肪酸化に変わったことを意味する。このような脂肪分解刺激による脂肪細胞内の脂肪分解は女性のほうが早く進行し、早く基底状態にもどると報告されている。(Mitterndorfer et al., 2006)。インスリンは脂肪細胞分解と遊離脂肪酸の血流内への放出を阻害するが、このインスリン作用の男女差は明らかではない (Abbasi et al., 2000)。しかし、VLDL やその代謝産物はインスリンの感受性と関係が深く、HDL 亜分画 (large, very large) は女性において高いと報告されている (Henderson et al., 2007)。われわれのデータにおいても同様な結果を得ている。

肥満はインスリン感受性を阻害する要因であるが、この作用の男女差は明らかではない。一般的に肥満者ではリポタンパク代謝に異常が認められ、高率に高トリグリセライド血症、低 HDL コレステロール血症を合併するとされている (Kaplan et al., 1989)。そのため、高肥満男女 (BMI > 30) と肥満傾向男女 (BMI < 25) との身体特性と脂質プロファイルの相違を検討した。その結果、肥満度の差は女性に強くみられ、VLDL, HDL 亜分画にその差は顕著であった。

閉経の有無による脂質変化において、身体特性の差ほど血清脂質プロファイルに差が無かった。このことは Magkos ら (2006) が報告しているように閉経による血清脂質変化は顕著でないのかもしれない。さらに、閉経の有無による脂質代謝が減量によってどのように変化するか興味のあるところでもある。

表 7-2-1 男女別血清脂質プロファイル (baseline)

	men (n = 97)	women (n = 60)	P value
Large VLDL (mg/dl)	73.8 ± 48.0	40.3 ± 27.6	***
Medium VLDL (mg/dl)	21.6 ± 10.0	14.8 ± 7.7	***
Small VLDL (mg/dl)	8.5 ± 3.2	6.9 ± 2.9	**
Large LDL (mg/dl)	25.7 ± 8.5	31.1 ± 8.0	***
Medium LDL (mg/dl)	42.8 ± 13.1	43.8 ± 10.1	
Small LDL (mg/dl)	27.8 ± 8.9	27.9 ± 7.9	
Very Small LDL (mg/dl)	13.9 ± 5.0	15.6 ± 5.0	*
Very Large HDL (mg/dl)	3.3 ± 1.3	5.8 ± 4.8	***
Large HDL (mg/dl)	8.0 ± 4.9	18.7 ± 12.2	***
Medium HDL (mg/dl)	16.3 ± 4.9	20.1 ± 3.9	*
Small HDL (mg/dl)	14.0 ± 2.8	13.8 ± 2.1	
Very Small HDL (mg/dl)	8.2 ± 2.1	8.5 ± 1.4	
VLDL Particle Size (nm)	46.4 ± 2.0	44.2 ± 2.5	***
LDL Particle Size (nm)	24.8 ± 0.4	24.9 ± 0.3	**
HDL Particle Size (nm)	10.5 ± 0.2	10.8 ± 0.3	***

表 7-2-2 身体組成と血清脂質プロファイル法との相関 (baseline)
(男性)

	largeVLDL	mediumVLDL	smallVLDL
体重	0.17	0.109	-0.042
BMI	0.129	0.105	0.048
体脂肪量	.208(*)	0.171	0.035
腹囲径	0.18	0.163	0.094
内臓脂肪面積	0.174	0.132	0.099
皮下脂肪面積	0.028	-0.006	-0.092

	largeLDL	mediumLDL	smallLDL	very smallLDL
体重	-0.056	0.048	0.058	-0.123
BMI	0.099	0.169	0.117	-0.074
体脂肪量	0.049	0.185	0.19	-0.036
腹囲径	0.04	0.086	0.054	-0.122
内臓脂肪面積	0.089	0.15	0.098	-0.042
皮下脂肪面積	0.058	0.062	-0.057	-.239(*)

	very largeHDL	largeHDL	mediumHDL	smallHDL	very smallHDL
体重	-.266(**)	-.261(**)	-0.188	-.304(**)	0.019
BMI	-.205(*)	-.260(**)	-0.137	-.274(**)	0.066
体脂肪量	-.259(**)	-.304(**)	-0.162	-.261(**)	-0.056
腹囲径	-.215(*)	-.280(**)	-0.17	-.299(**)	0.01
内臓脂肪面積	-0.159	-0.207	-.241(*)	-0.174	0.085
皮下脂肪面積	-0.148	-0.137	-0.055	-.255(*)	0.065

** P<0.01, * P<0.05

(女性)

	largeVLDL	mediumVLDL	smallVLDL
体重	.328(**)	0.133	-0.082
BMI	.364(**)	0.168	-0.014
体脂肪量	.356(**)	0.096	-0.133
腹囲径	.326(*)	.272(*)	0.198
内臓脂肪面積	.422(*)	.416(*)	.465(*)
皮下脂肪面積	0.115	0.099	0.189

	largeLDL	mediumLDL	smallLDL	very smallLDL
体重	-0.168	0.209	0.245	0.036
BMI	-0.146	0.216	0.235	0.023
体脂肪量	-0.175	0.228	0.212	-0.056
腹囲径	0.076	.320(*)	.318(*)	0.165
内臓脂肪面積	0.099	0.334	.439(*)	.403(*)
皮下脂肪面積	0.119	0.277	0.275	0.131

	very largeHDL	largeHDL	mediumHDL	smallHDL	very smallHDL
体重	-.393(**)	-.412(**)	-.342(**)	0.012	0.198
BMI	-.403(**)	-.426(**)	-.361(**)	0.007	0.157
体脂肪量	-.455(**)	-.458(**)	-.392(**)	-0.064	0.176
腹囲径	-.363(**)	-.399(**)	-.271(*)	0.058	0.158
内臓脂肪面積	-.477(**)	-.543(**)	-0.303	0.329	0.168
皮下脂肪面積	-.380(*)	-0.363	-0.138	0.186	0.086

** P<0.01, * P<0.05

表 7-3-1 BMI > 30 と BMI < 25 の対象者の身体的特長（男性）(baseline)

	BMI>30 (n = 15)	BMI<25 (n =15)	P value
Age (years)	42.3 ± 10.3	52.4 ± 10.5	*
Body weight (kg)	101.9 ± 10.0	71.5 ± 6.2	***
Body mass index (kg/m ²)	34.9 ± 2.8	24.9 ± 0.5	***
Fat mass (kg)	36.1 ± 6.6	17.2 ± 2.4	***
Lean mass (kg)	65.1 ± 5.5	54.3 ± 6.5	**
Abdominal circumference (cm)	112.2 ± 6.3	90.3 ± 3.9	***
Visceral fat area (cm ²)	227.9 ± 72.4	168.2 ± 52.5	*
Subcutaneous fat area (cm ²)	339.0 ± 63.3	129.3 ± 17.0	**

** P < 0.01, * P < 0.05

表 7-3-2 BMI > 30 と BMI < 25 の対象者の身体的特長（女性）(baseline)

	BMI>30 (n = 15)	BMI<25 (n =15)	P value
Age (years)	47.1 ± 8.7	50.0 ± 8.8	
Body weight (kg)	76.9 ± 9.7	56.5 ± 6.2	***
Body mass index (kg/m ²)	61.5 ± 2.7	23.3 ± 1.3	***
Fat mass (kg)	33.6 ± 7.2	18.4 ± 3.3	***
Lean mass (kg)	43.4 ± 4.4	38.1 ± 3.7	**
Abdominal circumference (cm)	104.8 ± 5.2	89.6 ± 7.2	***
Visceral fat area (cm ²)	135.0 ± 17.6	54.1 ± 31.9	***
Subcutaneous fat area (cm ²)	327.3 ± 24.7	181.1 ± 61.3	***

*** P < 0.001, ** P < 0.01, * P < 0.05

表 7-3-3 BMI > 30 と BMI < 25 の対象者の血清脂質プロファイル (男性)
(baseline)

	BMI>30 (n = 15)	BMI<25 (n =15)	P value
Large VLDL (mg/dl)	80.4 ± 35.4	75.7 ± 42.2	
Medium VLDL (mg/dl)	23.6 ± 8.2	22.2 ± 10.8	
Small VLDL (mg/dl)	8.6 ± 3.0	8.0 ± 3.2	*
Large LDL (mg/dl)	28.0 ± 12.7	22.3 ± 6.7	
Medium LDL (mg/dl)	46.7 ± 19.3	37.1 ± 10.8	
Small LDL (mg/dl)	28.8 ± 10.3	24.3 ± 6.8	*
Very Small LDL (mg/dl)	12.9 ± 1.6	12.7 ± 4.2	
Very Large HDL (mg/dl)	3.0 ± 1.1	3.0 ± 1.1	
Large HDL (mg/dl)	6.8 ± 4.1	8.0 ± 4.5	
Medium HDL (mg/dl)	15.4 ± 4.8	14.8 ± 3.9	
Small HDL (mg/dl)	14.8 ± 3.0	12.3 ± 2.8	*
Very Small HDL (mg/dl)	7.5 ± 1.9	8.2 ± 1.8	
VLDL Particle Size (nm)	46.0 ± 1.3	47.3 ± 2.0	*
LDL Particle Size (nm)	24.9 ± 0.3	24.7 ± 0.5	
HDL Particle Size (nm)	10.5 ± 0.2	10.5 ± 0.2	

** P < 0.01, * P < 0.05

表 7-3-4 BMI > 30 と BMI < 25 の対象者の血清脂質プロファイル (女性)
(baseline)

	BMI>30 (n = 15)	BMI<25 (n =15)	P value
Large VLDL (mg/dl)	54.4 ± 32.0	34.0 ± 32.1	*
Medium VLDL (mg/dl)	16.7 ± 8.2	14.5 ± 10.1	
Small VLDL (mg/dl)	6.9 ± 2.7	6.8 ± 3.4	
Large LDL (mg/dl)	30.2 ± 7.6	31.7 ± 8.4	
Medium LDL (mg/dl)	46.5 ± 9.7	39.7 ± 8.8	*
Small LDL (mg/dl)	30.4 ± 8.4	24.7 ± 6.9	*
Very Small LDL (mg/dl)	16.1 ± 5.5	15.4 ± 5.4	*
Very Large HDL (mg/dl)	3.7 ± 1.9	9.2 ± 5.8	**
Large HDL (mg/dl)	9.7 ± 4.2	20.7 ± 11.2	**
Medium HDL (mg/dl)	16.2 ± 3.3	19.0 ± 4.1	*
Small HDL (mg/dl)	13.6 ± 2.8	13.3 ± 1.2	
Very Small HDL (mg/dl)	8.6 ± 1.5	8.1 ± 1.2	
VLDL Particle Size (nm)	45.6 ± 2.1	43.2 ± 2.1	**
LDL Particle Size (nm)	24.9 ± 0.2	25.0 ± 0.4	
HDL Particle Size (nm)	10.6 ± 0.2	11.1 ± 0.4	**

** P < 0.01, * P < 0.05

7-4-1 閉経前後の対象者の身体組成 (baseline)

	pre menopausal (n = 23)	post menopausal (n = 37)	P value
Age (years)	43.0 ± 7.8	56.1 ± 3.9	***
Body weight (kg)	69.7 ± 12.4	61.7 ± 7.2	**
Body mass index (kg/m ²)	28.3 ± 4.4	26.4 ± 2.3	*
Fat mass (kg)	28.1 ± 9.3	22.9 ± 4.8	**
Lean mass (kg)	41.6 ± 3.9	38.7 ± 3.6	**
Abdominal circumference (cm)	97.4 ± 9.5	94.9 ± 6.4	
Visceral fat area (cm ²)	71.2 ± 47.2	91.9 ± 33.5	**
Subcutaneous fat area (cm ²)	221.9 ± 98.0	238.6 ± 56.1	

*** P < 0.001, ** P < 0.01, * P < 0.05

表 7-4-2 閉経前後の対象者の脂質プロファイル (baseline)

	pre menopausal (n = 23)	post menopausal (n = 37)	P value
Large VLDL (mg/dl)	42.9 ± 30.9	38.7 ± 25.7	
Medium VLDL (mg/dl)	13.3 ± 7.2	15.8 ± 7.9	
Small VLDL (mg/dl)	5.8 ± 2.9	7.6 ± 2.7	*
Large LDL (mg/dl)	28.3 ± 6.3	32.8 ± 8.4	*
Medium LDL (mg/dl)	42.4 ± 9.0	44.6 ± 10.7	
Small LDL (mg/dl)	27.1 ± 7.6	28.3 ± 8.2	
Very Small LDL (mg/dl)	14.4 ± 3.9	16.3 ± 5.5	
Very Large HDL (mg/dl)	6.0 ± 5.7	5.7 ± 4.3	
Large HDL (mg/dl)	15.0 ± 10.7	14.5 ± 9.6	
Medium HDL (mg/dl)	17.5 ± 3.8	18.5 ± 4.0	
Small HDL (mg/dl)	13.0 ± 2.1	14.3 ± 2.0	*
Very Small HDL (mg/dl)	8.1 ± 1.5	8.7 ± 1.2	
VLDL Particle Size (nm)	45.0 ± 2.6	43.7 ± 2.3	*
LDL Particle Size (nm)	24.9 ± 0.2	24.9 ± 0.3	
HDL Particle Size (nm)	10.8 ± 0.4	10.8 ± 0.3	

** P < 0.01, * P < 0.05

第 8 章 身体的特徴の違いが減量に伴う血清脂質プロファイル変化に及ぼす影響

第 1 節 緒言

第 7 章では形態および身体的特徴（体重，BMI，体脂肪量，除脂肪量，腹囲，内臓脂肪面積，皮下脂肪面積）と血清脂質プロファイルの各亜分画量が男女別，肥満度別，月経の有無などの条件により異なることを横断的に検討した。

第 8 章においては男女別，肥満度別，月経の有無などの条件別に，減量前と減量後での身体的特徴の変化と血清脂質プロファイル亜分画の変化を比較することにより，減量による脂質代謝への影響を縦断的に検討する。

第 2 節 方法

1. 対象者

本節の対象者は，4 回の減量教室で分析した 32～66 歳の肥満および肥満傾向男性 97 名と女性 60 名である．対象者の身体的特徴は表 8-1 に示した．

表 8-1 対象者の身体的特長

	men (n = 97)	women (n = 60)
Age (years)	48.9 ± 10.3	51.1 ± 8.5
Body weight (kg)	82.5 ± 11.5	64.7 ± 10.2
Body mass index (kg/m ²)	28.8 ± 3.4	27.1 ± 3.3
Fat mass (kg)	24.2 ± 7.4	24.9 ± 7.3
Lean mass (kg)	58.3 ± 5.9	39.8 ± 3.9
Abdominal circumference (cm)	99.0 ± 8.3	95.8 ± 7.8
Visceral fat area (cm ²)	183.4 ± 60.9	86.2 ± 38.0
Subcutaneous fat area (cm ²)	221.5 ± 76.5	234.0 ± 68.6

2. 検討項目

減量の効果を検討するため男女別，肥満度別，月経の有無による身体的特徴と脂質プロファイルの変化量を検討した．形態および身体組成項目として体重，BMI，体脂肪量，除脂肪量，腹囲，内臓脂肪面積，皮下脂肪面積と脂質プロファイルの各亜分画量を選び，減量前後の変化を比較した．測定法は第4章2節に詳述した．

3. 統計解析

数値は平均値±標準偏差で表し，男女差，肥満度差，月経の有無による差の検定は等分散を仮定した t 検定を用いた．相関関係の検討には Pearson の積率相関係数 (r) を用い，2 グループ間の減量に伴う変化を比較するため二元配置の分散分析を施した．すべての統計解析には SPSS 11.5 J を用い，統計学的有意水準を 5% に設定した．

第3節 結果

4回の減量教室（男性97名，女性60名）において，体重は男性： $-8.8 \pm 5.1\%$ ，女性： $-11.9 \pm 3.8\%$ 減少した．体脂肪量で男性： $-21.4 \pm 13.7\%$ ，女性： $-23.2 \pm 8.7\%$ ，内臓脂肪面積で男性： $-27.0 \pm 13.7\%$ ，女性： $-27.2 \pm 21.3\%$ ，皮下脂肪面積で男性： $-28.1 \pm 15.6\%$ ，女性： $-31.4 \pm 10.9\%$ ，総コレステロールで男性： $-9.6 \pm 10.6\%$ ，女性： $-1.7 \pm 12.4\%$ ，中性脂肪で男性： $-30.3 \pm 10.6\%$ ，女性： $-17.0 \pm 38.0\%$ といずれも有意に減少した．

1. 減量における血清脂質の変化（男女差）

身体組成（BMI, 内臓脂肪面積）、中性脂肪、コレステロールの変化量に男女間の交互作用が認められ、BMI、皮下脂肪の変化量は女性のほうが、内臓脂肪面積、総コレステロール、中性脂肪の変化量は男性のほうが有意に減少した。血清脂質プロファイルにおいて、medium VLDL, LDL亜分画 (medium, small, very small), very small HDL亜分画は男性のほうが有意に減少し、LDL粒径の変化量も有意に増加傾向であった。（表8-2-1, 8-2-2）

男性において、体重, BMI, 体脂肪の変化量はVLDL 亜分画 (medium, small), LDL亜分画 (small, very small), HDL亜分画 (small, very small) の変化量と有意な正の相関を示し、large HDL亜分画変化量と負の相関を示した。内臓脂肪面積変化量はsmall VLDL, very small LDL亜分画の変化量と有意な正の相関を示し、large HDL変化量とは有意な負の相関を示した。皮下脂肪面積変化量はvery small LDL, small HDL変化量と有意な正の相関を示した。身体組成変化量とlarge HDL亜分画変化量との高い負の相関が男性に特徴づけられる。

女性において、体重, BMIの変化量はVLDL 亜分画 (medium, small), small HDL亜分画変化量と有意な正の相関を示したが、男性のようにLDL亜分画変化量と相関しなかった。内臓脂肪面積変化量はLDL 亜分画 (small, very small), small HDL亜分画変化量と有意な正の相関を示した。皮下脂肪面積変化量はlarge LDL変化量と負の相関を示し、LDL 亜分画 (medium, small), small HDL変化量と正の相関を示し、男性とは異なる相関を示した。女性の体組成変化量はlarge LDL亜分画変化量とは有意な相関を示さなかった。（表8-2-3）

2. 減量前の肥満度と減量における血清脂質の変化（肥満度別）

BMI > 30対象者（男女15名）とBMI < 25の対象者（男女15名）の身体的特徴

と血清脂質変化量（表8-3-1, 8-3-2）および血清脂質プロファイル変化量を比較した。（表8-3-3, 8-3-4）

男性は高肥満群と低肥満群とも、BMI、体脂肪量において有意に減少し、高肥満群は低肥満群に比べ有意に減少量が大きかった。女性についても同様な結果であり、その減少量は女性のほうが男性より有意に高かった。男女とも皮下脂肪面積、総コレステロールは高肥満群のほうが有意に減少した。HDL-Cは高肥満群で減少、低肥満群で増加傾向があり交互作用が認められた。

血清脂質プロファイル変化は、男性でHDL 亜分画（large, medium）、HDL 粒径に高肥満群と低肥満群との交互作用が認められ、large HDLは低肥満群が高肥満群に比べ増加傾向にあった。medium HDLでは高肥満群が減少傾向、低肥満群で増加傾向を示した。女性は両群においてLDL亜分画（medium, small, very small）、すべてのHDL亜分画に交互作用が認められた。高肥満群は低肥満群に比べLDL亜分画の減少量が高く、男性と同様large HDLでは低肥満群のほうが高肥満群に比べ有意に増加傾向にあった。その他のHDL亜分画（medium, small, very small）は高肥満群で有意に減少傾向であった。

3. 減量における血清脂質の変化（閉経の有無）

特に女性において女性ホルモンと血清脂質が関連し、閉経により脂質代謝が変化することが報告されている（Horton et al., 2002）。その中で閉経により血清脂質のプロファイルが変化するという報告（Rebuffe et al., 1985）や変化しないという報告もある（Magkos et al., 2006）。

そこで、今回、閉経前 23 名と閉経後 37 名の身体組成（表 8-4-1）および脂質プロファイル（表 8-4-2）を減量前後で比較し、閉経による脂質代謝への影響を検討した。

減量によって、形態および身体組成（体重、BMI、体脂肪量、内臓脂肪面積、皮下脂肪面積）は有意に減少し、閉経の有無で有意な交互作用は認められなかった。血清脂質においても同様に閉経の有無で有意な交互作用は認められなかった。（表 8-4-1）

血清脂質プロファイルにおいても、LDL 亜分画（large, medium）を除くすべての亜分画において減量によって有意に変化した。その中で large LDL 亜分画、HDL 亜分画（very large, large）LDL, HDL 粒径は増加傾向その他の亜分画はすべて減少傾向であった。しかし、閉経前後での交互作用は認められなかった。（表 8-4-2）

第4節 考察

一般的に男性は女性に比較して血清中性脂肪濃度が高く、VLDL の中性脂肪含量が高い。このことは中性脂肪の合成には男女差は無いが、中性脂肪の分解速度が女性のほうが大きいことに起因する（Watts, 2000）。女性よりも男性のほうが運動や減量によるコレステロールや中性脂肪の減少量が高いことが報告されている（Fox et al., 1996）。われわれのデータにおいても同様に、男性において中性脂肪やコレステロールの減少量が多い傾向が認められた。また、medium VLDL, LDL 亜分画（medium, small, very small）、very small HDL 亜分画は男性のほうが有意に減少した。減量による内臓脂肪面積や皮下脂肪面積変化量と血清脂質亜分画の変化量の相関に男女差が認められた。また、男性においては身体組成変化量と large HDL 亜分画変化量とに高い負の相関が示されたが、女性では有意な相関が認められなかった。さらに詳細な検討が必要であるが、減量における脂質代謝変化に性差があることが明らかになった。

Halverstadt ら (2007) は、血清脂質プロファイル法を用いて検討し、100 名の中年男性に 24 週の持久性の運動の介入をおこなうと、体脂肪と独立して HDL 分画濃度が上昇、small LDL 分画濃度と VLDL 分画濃度が減少し、よりリスクの低いプロファイルになったことを報告している。Halle ら (1997) は、125 名の健康な若年男性について 5 年間追跡調査をおこない、small dense LDL 分画量は BMI で決定され、HDL2 分画量は生活習慣運動量で決定されると報告している。われわれのデータにおいても、男女とも VLDL 亜分画 (medium, small), LDL 亜分画 (medium, small, very small) とともに減少し、その減少量は高肥満群において高かった。このことは Halle ら (1997) の報告に一致する。

Crouse ら (1990) は一過性の運動において HDL2 の亜分画が上昇し、HDL3 亜分画減少し、総じて HDL-C 量には変化が無かったと報告している。持久性運動によっても HDL2 が上昇し、HDL3 が減少すると報告されている (Thompson et al. 1991)。Williams ら (1990) は一年間の運動介入によって HDL2 が上昇し、HDL3 が減少すると報告している。われわれのデータにおいても、男女とも large HDL では低肥満群、高肥満群ともに有意に増加傾向にあり、その他の HDL 亜分画 (medium, small, very small) は有意に減少傾向であり、Crouse ら (1990) や Williams ら (1990) の報告と一致する。

減量によって、形態や身体組成項目 (体重, BMI, 体脂肪量, 内臓脂肪面積, 皮下脂肪面積) は有意に減少し、閉経の有無で有意な交互作用は認められなかった。また、血清脂質プロファイルにおいても、LDL 亜分画 (large, medium) を除くすべての亜分画において減量によって有意に変化したが、閉経前後での交互作用は認められなかった。このことは Magkos ら (2006) が報告しているように閉経の血清脂質変化に対する影響は小さいのかもしれない。

表 8-2-1 男女別身体組成および血清脂質変化 (変化量)

	men (n = 97)		women (n = 60)		interaction
Age (years)	48.9 ± 10.3		51.1 ± 8.5		
Body weight (kg)	-7.3 ± 4.2	***	-7.8 ± 2.9	***	0.663
Body mass index (kg/m ²)	-2.5 ± 1.5	***	-3.2 ± 1.2	***	0.015
Fat mass (kg)	-5.2 ± 3.7	***	-5.8 ± 2.7	***	0.074
waist (cm)	-7.8 ± 4.7		-7.5 ± 4.2	***	0.463
Visceral fat area (cm ²)	-49.9 ± 40.7	***	-26.4 ± 21.5	***	0.004
Subcutaneous fat area (cm ²)	-59.2 ± 32.9	***	-73.4 ± 34.3	***	0.053
TC (mg/dL)	-21.9 ± 24.2	*	-4.8 ± 27.8	**	0.001
TG (mg/dL)	-67.4 ± 82.9	***	-28.6 ± 61.7		0.016
Free fat acid	0.0 ± 0.3		-0.1 ± 0.3		0.471
LDLC (mg/dL)	-11.5 ± 23.8	*	-1.1 ± 25.4	*	0.069
HDL (mg/dL)	2.9 ± 9.3	**	1.7 ± 8.6	***	0.206

*** P < 0.001, ** P < 0.01, * P < 0.05

表 8-2-2 男女別血清脂質プロファイルの変化 (変化量)

	men (n = 97)		women (n = 60)		interaction
Large VLDL (mg/dl)	-32.9 ± 39.7		-13.8 ± 25.4		0.011
Medium VLDL (mg/dl)	-7.3 ± 8.3	*	-3.3 ± 6.7	*	0.013
Small VLDL (mg/dl)	-2.0 ± 2.6	**	-1.1 ± 1.9	**	0.077
Large LDL (mg/dl)	0.2 ± 7.1		0.6 ± 7.0		0.809
Medium LDL (mg/dl)	-4.5 ± 8.7		-0.7 ± 8.4		0.056
Small LDL (mg/dl)	-4.9 ± 6.3	**	-3.2 ± 5.8	**	0.005
Very Small LDL (mg/dl)	-2.2 ± 3.4	**	-2.1 ± 3.1	**	0.001
Very Large HDL (mg/dl)	1.3 ± 1.3	*	7.2 ± 6.0	*	0.237
Large HDL (mg/dl)	2.4 ± 4.5	*	1.7 ± 4.7	*	0.611
Medium HDL (mg/dl)	-0.6 ± 3.5	**	-2.4 ± 3.3	**	0.441
Small HDL (mg/dl)	-1.4 ± 2.4	***	-1.1 ± 1.7	***	0.171
Very Small HDL (mg/dl)	-0.7 ± 1.9	**	-0.6 ± 1.4	**	0.035
VLDL Particle Size (nm)	-1.4 ± 1.9		-1.1 ± 1.8		0.252
LDL Particle Size (nm)	0.2 ± 0.3	***	0.1 ± 0.3	***	0.001
HDL Particle Size (nm)	0.2 ± 0.3	***	0.1 ± 0.2	***	0.197

*** P < 0.001, ** P < 0.01, * P < 0.05

表 8-2-3 身体組成と血清脂質プロファイルとの相関 (変化量)

(男性)

	largeVLDL差	mediumVLDL差	smallVLDL差
体重差	0.213	.276(*)	.333(*)
BMI差	0.227	.295(*)	.359(**)
体脂肪差	0.15	0.212	.306(*)
腹囲差	0.034	0.12	0.196
内臓脂肪面積差	0.178	0.162	.294(*)
皮下脂肪面積差	0.154	0.198	0.222

	largeLDL差	mediumLDL差	smallLDL差	very smallLDL差
体重差	-0.088	0.213	.398(**)	.440(**)
BMI差	-0.088	0.224	.415(**)	.457(**)
体脂肪差	-0.051	0.237	.430(**)	.432(**)
腹囲差	-.355(*)	-0.017	.374(**)	.438(**)
内臓脂肪面積差	-0.085	0.087	0.248	.289(*)
皮下脂肪面積差	-0.031	0.135	0.260	.326(*)

	very largeHDL差	largeHDL差	mediumHDL差	smallHDL差	very smallHDL差
体重差	0.023	-.418(**)	0.125	.557(**)	.389(**)
BMI差	-0.017	-.463(**)	0.112	.576(**)	.405(**)
体脂肪差	0.08	-.458(**)	0.003	.433(**)	.314(*)
腹囲差	0.013	-.439(**)	-0.123	.348(*)	.349(*)
内臓脂肪面積差	-0.106	-.437(**)	-0.05	0.264	0.11
皮下脂肪面積差	-0.065	-0.169	0.111	.378(**)	0.24

** P<0.01, * P<0.05

(女性)

	largeVLDL差	mediumVLDL差	smallVLDL差
体重差	0.154	.355(**)	.363(**)
BMI差	0.122	.361(**)	.381(**)
体脂肪差	0.157	0.117	.283(*)
腹囲差	0.085	0.079	0.045
内臓脂肪面積差	0.221	0.141	0.176
皮下脂肪面積差	0.085	0.138	-0.083

	largeLDL差	mediumLDL差	smallLDL差	very smallLDL差
体重差	-0.237	-0.125	0.029	0.069
BMI差	-0.207	-0.082	0.033	0.061
体脂肪差	-0.162	.244(*)	.347(**)	.334(**)
腹囲差	-0.087	-0.058	.333(**)	.329(**)
内臓脂肪面積差	-0.207	0.023	.337(**)	.328(**)
皮下脂肪面積差	-.271(*)	.272(*)	.297(*)	0.246

	very largeHDL差	largeHDL差	mediumHDL差	smallHDL差	very smallHDL差
体重差	0.014	-0.18	0.006	.297(*)	0.217
BMI差	0.005	-0.167	0.071	.331(**)	0.236
体脂肪差	0.044	-0.141	-0.01	.295(*)	0.191
腹囲差	-0.051	-0.198	-0.218	0.054	0.082
内臓脂肪面積差	-0.051	-0.141	0.045	.283(*)	0.141
皮下脂肪面積差	-0.146	-0.171	0.181	.333(**)	0.138

** P<0.01, * P<0.05

表 8-3-1 BMI > 30とBMI < 25の対象者の身体的特徴と血清脂質変化（男性）
（変化量）

	BMI>30 (n = 15)		BMI<25 (n =15)		interaction
Age (years)	42.3 ± 10.3		52.4 ± 10.5		
Body weight (kg)	-8.1 ± 4.4	***	-5.6 ± 3.1	***	0.074
Body mass index (kg/m ²)	-2.9 ± 1.5	***	-1.9 ± 1.2	***	0.000
Fat mass (kg)	-7.3 ± 4.6	***	-3.4 ± 2.0	***	0.006
waist (cm)	-7.8 ± 5.3	***	-6.2 ± 3.1	***	0.334
Visceral fat area (cm ²)	-57.4 ± 42.7	***	-51.2 ± 36.6	**	0.733
Subcutaneous fat area (cm ²)	-69.1 ± 42.8	***	-37.0 ± 22.2	**	0.064
TC (mg/dL)	-32.5 ± 24.9	***	-11.7 ± 29.7	*	0.047
TG (mg/dL)	-49.0 ± 55.4	***	-81.0 ± 88.7	**	0.246
Free fat acid	-0.1 ± 0.3		0.0 ± 0.3		0.443
LDLC (mg/dL)	-19.0 ± 24.9	*	-2.4 ± 28.8	*	0.102
HDLc (mg/dL)	-3.7 ± 7.0		6.9 ± 10.7	**	0.003

*** P < 0.001, ** P < 0.01, * P < 0.05

表 8-3-2 BMI > 30とBMI < 25の対象者の身体的特徴と血清脂質変化（女性）
（変化量）

	BMI>30 (n = 15)		BMI<25 (n =15)		interaction
Age (years)	47.1 ± 8.7		50.0 ± 8.8		
Body weight (kg)	-9.8 ± 3.0	***	-5.9 ± 1.5	***	<0.001
Body mass index (kg/m ²)	-4.0 ± 1.2	***	-2.4 ± 0.6	***	<0.001
Fat mass (kg)	-7.9 ± 2.7	***	-3.9 ± 1.6	***	<0.000
waist (cm)	-9.5 ± 3.3	***	-6.8 ± 5.2	***	0.098
Visceral fat area (cm ²)	-47.9 ± 34.8	***	-11.3 ± 14.1	***	0.011
Subcutaneous fat area (cm ²)	-79.7 ± 34.9	***	-64.8 ± 27.3	***	0.377
TC (mg/dL)	-13.0 ± 22.9		5.7 ± 21.7		0.029
TG (mg/dL)	-44.6 ± 51.8	**	-39.5 ± 84.6	**	0.843
Free fat acid	0.0 ± 0.3		-0.1 ± 0.3		0.745
LDLC (mg/dL)	-4.0 ± 19.0		6.2 ± 14.0		0.107
HDLc (mg/dL)	-0.7 ± 4.9		6.6 ± 11.7	*	0.035

*** P < 0.001, ** P < 0.01, * P < 0.05

表 8-3-3 BMI > 30 と BMI <25 の対象者の血清脂質プロファイル変化(男性)
(変化量)

	BMI>30 (n = 15)	BMI<25 (n =15)	interaction
Large VLDL (mg/dl)	-23.8 ± 26.7 ***	-33.1 ± 27.4 ***	0.355
Medium VLDL (mg/dl)	-5.9 ± 6.6 ***	-7.9 ± 6.8 ***	0.417
Small VLDL (mg/dl)	-1.7 ± 2.2 ***	-1.7 ± 1.7 ***	0.968
Large LDL (mg/dl)	-2.0 ± 7.3	2.5 ± 7.3	0.103
Medium LDL (mg/dl)	-5.6 ± 8.8 *	-2.3 ± 9.3 *	0.324
Small LDL (mg/dl)	-4.2 ± 6.3 ***	-3.7 ± 5.1 ***	0.836
Very Small LDL (mg/dl)	-1.7 ± 3.1 **	-1.5 ± 2.3 **	0.857
Very Large HDL (mg/dl)	1.6 ± 1.1 ***	0.8 ± 1.3 ***	0.102
Large HDL (mg/dl)	0.4 ± 2.2 *	3.3 ± 4.4 **	0.031
Medium HDL (mg/dl)	-1.5 ± 2.1	1.3 ± 3.2	0.007
Small HDL (mg/dl)	-1.0 ± 2.9 *	-0.7 ± 1.2 *	0.742
Very Small HDL (mg/dl)	-0.5 ± 2.4	-0.4 ± 1.4	0.888
VLDL Particle Size (nm)	-0.6 ± 1.6 **	-1.4 ± 1.6 **	0.149
LDL Particle Size (nm)	0.1 ± 0.3 *	0.3 ± 0.3 **	0.242
HDL Particle Size (nm)	0.0 ± 0.2 *	0.2 ± 0.3 *	0.055

*** P < 0.001, ** P < 0.01, * P < 0.05

表 8-3-4 BMI > 30 と BMI <25 の対象者の血清脂質プロファイル変化(女性)
(変化量)

	BMI>30 (n = 15)	BMI<25 (n =15)	interaction
Large VLDL (mg/dl)	-21.3 ± 33.7 **	-16.4 ± 25.6 **	0.656
Medium VLDL (mg/dl)	-4.1 ± 8.3 **	-5.1 ± 7.0 **	0.715
Small VLDL (mg/dl)	-1.2 ± 1.9 **	-1.5 ± 2.0 **	0.631
Large LDL (mg/dl)	-0.2 ± 5.5	2.4 ± 5.8	0.212
Medium LDL (mg/dl)	-3.0 ± 7.3	2.3 ± 6.6	0.048
Small LDL (mg/dl)	-5.6 ± 6.3 ***	-1.2 ± 3.3 ***	0.001
Very Small LDL (mg/dl)	-3.5 ± 3.5 **	-1.3 ± 2.2 ***	0.061
Very Large HDL (mg/dl)	0.9 ± 0.9	2.4 ± 6.6	0.064
Large HDL (mg/dl)	1.6 ± 2.1 **	2.8 ± 5.4 **	0.008
Medium HDL (mg/dl)	-1.3 ± 1.8	-0.4 ± 2.9	0.074
Small HDL (mg/dl)	-1.8 ± 1.8 **	-0.4 ± 2.0 **	0.004
Very Small HDL (mg/dl)	-1.1 ± 1.5 *	-0.2 ± 1.7 *	0.035
VLDL Particle Size (nm)	-1.5 ± 1.5 ***	-1.2 ± 1.3 *	0.536
LDL Particle Size (nm)	0.2 ± 0.3 **	0.2 ± 0.3 **	0.563
HDL Particle Size (nm)	0.2 ± 0.2 **	0.1 ± 0.3 **	0.951

*** P < 0.001, ** P < 0.01, * P < 0.05

表 8-4-1 閉経前後の対象者の身体組成と血清脂質変化 (変化量)

	pre (n = 23)		post (n = 37)		interaction
Age (years)	43.0 ± 7.8		56.1 ± 3.9		
Body weight (kg)	-8.3 ± 3.1	***	-7.5 ± 2.7	***	0.297
Body mass index (kg/m ²)	-3.4 ± 1.2	***	-3.2 ± 1.1	***	0.544
Fat mass (kg)	-6.4 ± 3.1	***	-5.4 ± 2.4	**	0.135
waist (cm)	-7.6 ± 4.6	***	-7.5 ± 4.0	***	0.960
Visceral fat area (cm ²)	-23.6 ± 35.7	**	-27.5 ± 14.0	***	0.664
Subcutaneous fat area (cm ²)	-65.1 ± 30.0	***	-76.5 ± 36.0	***	0.431
TC (mg/dL)	-3.4 ± 23.5		-5.6 ± 30.4		0.773
TG (mg/dL)	-33.7 ± 45.6	**	-25.5 ± 70.1	**	0.620
Free fat acid	-0.1 ± 0.3		-0.1 ± 0.2		0.086
LDLC (mg/dL)	1.4 ± 15.4		-2.6 ± 30.0		0.851
HDL (mg/dL)	1.5 ± 9.2		1.8 ± 8.3		0.154

*** P < 0.001, ** P < 0.01, * P < 0.05

表 8-4-2 閉経前後の対象者の血清脂質プロファイル変化 (変化量)

	pre (n = 23)		post (n = 37)		interaction
Large VLDL (mg/dl)	-19.3 ± 24.5	***	-10.5 ± 25.7	***	0.193
Medium VLDL (mg/dl)	-3.1 ± 5.6	***	-3.5 ± 7.3	***	0.832
Small VLDL (mg/dl)	-0.6 ± 1.6	***	-1.3 ± 2.0	***	0.145
Large LDL (mg/dl)	0.4 ± 5.1		0.7 ± 8.0		0.886
Medium LDL (mg/dl)	-0.7 ± 6.0		-0.7 ± 9.7		0.990
Small LDL (mg/dl)	-3.3 ± 5.6	***	-3.1 ± 6.0	***	0.900
Very Small LDL (mg/dl)	-2.1 ± 3.2	***	-2.2 ± 3.2	***	0.908
Very Large HDL (mg/dl)	1.4 ± 5.2	**	1.4 ± 1.9	**	0.966
Large HDL (mg/dl)	1.4 ± 4.1	**	2.0 ± 3.8	*	0.521
Medium HDL (mg/dl)	-1.0 ± 1.8	**	-1.2 ± 3.5	**	0.836
Small HDL (mg/dl)	-1.0 ± 1.8	***	-1.2 ± 1.7	***	0.550
Very Small HDL (mg/dl)	-0.6 ± 1.4	**	-0.6 ± 1.4	**	0.969
VLDL Particle Size (nm)	-1.6 ± 1.4	**	-0.8 ± 2.0	***	0.114
LDL Particle Size (nm)	0.1 ± 0.3	***	0.2 ± 0.2	**	0.851
HDL Particle Size (nm)	0.1 ± 0.2	***	0.2 ± 0.2	***	0.484

*** P < 0.001, ** P < 0.01, * P < 0.05

第9章 減量プログラムの違いが減量に伴う血清脂質プロファイル変化に及ぼす影響

第1節 緒言

第7章、第8章から血清脂質プロファイルを利用して、減量における脂質代謝変化を捉えうることがわかった。肥満者に対する運動療法と食事療法は、肥満や血清脂質異常、運動耐容能低下に好ましい効果をもたらす (Svendsen et al., 1993 ; Reid et al., 1994) 。減量プログラムの内容からみると、運動療法のみではほとんど効果がないか、あっても弱いとする報告 (Svendsen et al., 1994) や食事療法と運動療法の組み合わせで食事介入のみより効果的であるとする報告 (Tanaka et al., 1989, 1992) やその逆の報告 (Reid et al., 1994) もあり、混沌としている。そのため、応用研究として、血清脂質プロファイルを活用し、運動介入と食事介入による減量における脂質代謝の相違を検討することとした。第8章で減量による脂質代謝変化に男女差の存在を認めたので、対象者は男性に限定した。

第2節 方法

1. 対象者および測定法

本節の対象者は、2007年筑波大学田中研究室減量教室の参加者とした。BMI 25以上の肥満中高年男性44名(35~60歳)を食事改善群(n=22)と、運動実践群(n=22)の2群に割り付け、13週間の減量介入をおこなった。食事改

善群は、4群点数法に基づき摂取エネルギーを1680 kcal/日に制限した。

栄養指導は週に1度管理栄養士が担当し、運動実践群は週3回の有酸素性運動を中心としたプログラムを13週間おこなった。減量前後に、血清脂質プロファイル（全12分画）の測定およびDEXA法による身体組成、CT法による皮下脂肪面積、内臓脂肪面積を測定した。血液分析は一般測定項目のほかに、hsCRP、IL-6、TNF- α 、レプチン、アディポネクチンを測定した。

2. 統計解析

各項目の測定結果は平均値±標準偏差で表した。各群における減量に伴う測定項目の変化の有意性は対応のあるt検定によって検討し、減量に伴う変化を比較するために二元配置の分散分析を施した。相関関係の検討にはPearsonの積率相関係数（r）を用いた。すべての統計解析にはSPSS 11.5 Jを用い、統計学的有意水準を5%に設定した。相関に関しては、減量による形態および身体組成の変化と脂質プロファイルの変化を検討するため、食事改善群と運動実践群を分けずに44名を1グループとして解析した。

第3節 結果

1. エネルギー摂取量と身体活動量

食事改善群では、エネルギー摂取量は介入前（2037.7 ± 76.7 kcal/day）から介入後（1530.8 ± 68.6 kcal/day）有意に減少し、身体活動量は介入前（331.0 ± 40.4 kcal/day）から介入後（351.0 ± 33.7 kcal/day）で変化はなかった。

運動実践群では、エネルギー摂取量は介入前（2239.3 ± 103.9 kcal/day）から介入後（2157.9 ± 74.3 kcal/day）で変化はなく、身体活動量は（256.7 ± 32.1

kcal/day) から介入後 (451.6 ± 38.3 kcal/day) 有意に増加した。

2. 身体組成および血清脂質プロファイル

減量介入により、体重、BMI、体脂肪、内臓脂肪面積は有意に減少し、これらの項目においては両群に交互作用が認められ、食事介入群の減少量が高かった。(表 9-2-1) しかし、従来の血清脂質分析では、いずれの測定項目においても有意に減少したが、有意な交互作用は認められなかった。(表 9-2-2)

血清脂質プロファイルにおいては各亜分画で有意に減少し、LDL 亜分画 (medium, small, very small), HDL 亜分画 (large, small, very small), HDL 粒径に有意な交互作用が認められたが、VLDL 亜分画には交互作用は認められなかった。(表 9-3-1)

LDL 亜分画 (medium, small, very small) において、食事改善群は運動実践群に比較して減少量が大きかった。(図 9-2) HDL 亜分画において、large HDL は運動実践群に比較して食事改善群で有意に増加し、small, very small HDL 亜分画量は運動実践群において増加傾向であり食事改善群では減少傾向であった。(図 9-3)

体重、BMI、体脂肪量の変化量は VLDL 亜分画 (medium, small) の変化量、LDL 亜分画 (small, very small) の変化量、HDL 亜分画 (small, very small) の変化量と有意な正の相関を示し、large HDL 亜分画の変化量と有意な負の相関を示した。内臓脂肪面積の変化量は small VLDL 亜分画、very small LDL 亜分画の変化量と有意な正の相関を示し、large HDL 亜分画と有意な負の相関を示した。皮下脂肪面積は very small LDL 亜分画、small HDL 亜分画の変化量とのみ正の相関を示した。(表 9-2-4)

第4節 考察

1. エネルギー摂取量と身体活動量

食事改善群でエネルギー摂取量は有意に減少し、身体活動量には変化が無かった。逆に運動実践群は、エネルギー摂取量には変化はなく身体活動量は有意に増加した。介入期間 100 日とし単純にエネルギー出納を考えてみると、

食事改善群

摂取エネルギー変化 $1530.8 - 2037.7 = -407 \text{ kcal} \times 100 \text{ 日} = -40,700 \text{ kcal}$

身体活動量変化 $331.0 - 351.0 = -20.0 \text{ kcal} \times 100 \text{ 日} = -2000 \text{ kcal}$

計 $-42,700 \text{ kcal}$

運動実践群

摂取エネルギー変化 $2157.9 - 2239.3 = -82.6 \text{ kcal} \times 100 \text{ 日} = -8,260 \text{ kcal}$

身体活動量変化 $256.7 - 451.6 = -194.9 \text{ kcal} \times 100 \text{ 日} = -19,490 \text{ kcal}$

計 $-27,750 \text{ kcal}$

特異性を無視した単純な計算であるが、食事改善群は運動群に比較して約 40%エネルギー出納が負に傾いていることとなる。

2. 身体組成および血清脂質プロファイル

従来 of 血清脂質分析法ではすべての項目で有意に減少したが、食事改善群と運動実践群との交互作用は認められなかった。しかし、血清脂質プロファイルにおいては LDL 亜分画 (medium, small, very small) において交互作用が認められ、すべての LDL 亜分画において、運動実践群に比較し食事改善群の減少量が高かった。HDL 亜分画 (large, small, very small), HDL 粒径にも有意

な交互作用が認められたが、VLDL 亜分画には交互作用は認められなかった。Hellénius ら (1996) は、exercise 群 (E), diet 群 (D), exercise + diet 群 (DE), 3 群の 24 週間の介入を行い比較検討した。D 群および DE 群において有意に体重が減少し LDL-C が減少したが、HDL-C は減少しなかったと報告している。われわれのデータにおいては、食事改善群は LDL 亜分画 (medium, small, very small) において運動実践群より減少したことは、前述したようにエネルギーバランスの相違のためと推測される。

HDL-C の減少量は両群に交互作用はなかった。しかし、血清脂質プロファイルでは、食事群は large HDL において有意に増加、small, very small HDL 亜分画において有意に減少した。このことは食事改善群と運動実践群において HDL-C の総量は変化しないが、HDL 分画を詳細に検討すれば食事と運動の脂質代謝変化の相違を捉えうる可能性を示唆する。

分子の大きさから考えて very large および large HDL は mature type の HDL2 であると考えられ、medium, small HDL はその分子量から HDL3, very small HDL は nascent (新生) HDL と考えられる。nascent HDL や HDL3 は mature type の HDL2 より血管内の余分の遊離コレステロールを引き抜く能力が高いと考えられ (Phu et al., 2006), nascent HDL や HDL3 が増加傾向にあるのは運動の効果と考えられる。食事改善では mature type の HDL2 が増加すると考えられる。Crouse ら (1990) は一過性の運動において HDL2 が上昇し、HDL3 が減少し、総じて HDL-C 量には変化が無かったと報告し、HDL 亜分画と HDL 粒径の測定の意義を述べている。

内臓脂肪面積の変化量は LDL 亜分画の変化量と有意な正の相関をし、large HDL 亜分画と有意な負の相関を示した。この結果は内臓脂肪が small dense LDL と正相関し、HDL2 分画と逆相関するという Vakkilainen ら (2003) の

報告と一致する。3つの HDL 亜分画 (medium, small, very small) の変化量は、身体組成変化量、腹部脂肪変化量と有意な相関を示した。しかし、large HDL 亜分画は負の相関を示し、small, very small HDL 分画とは正相関を示したことは、これら CETP を介した亜分画同士や VLDL 分画の関与も示唆される (Bosello et al., 2002)。

表 9-2-1 減量における運動群と食事群の身体組成変化

	E (n = 22)	D (n = 22)	Interaction
Age (years)	49.0 ± 9.6	46.0 ± 8.4	
Body weight (kg)			< 0.001
Baseline	87.7 ± 11.2	88.8 ± 11.8	
Change	-4.0 ± 2.9	-10.3 ± 3.0	
Body mass index (kg/m ²)			< 0.001
Baseline	30.6 ± 3.4	30.5 ± 3.2	
Change	-1.5 ± 1.0	-3.6 ± 1.1	
Fat mass (kg)			< 0.001
Baseline	27.5 ± 7.0	29.0 ± 6.3	
Change	-4.0 ± 3.4	-8.7 ± 3.7	
Lean mass (kg)			0.001
Baseline	60.2 ± 5.5	60.0 ± 6.1	
Change	0.0 ± 2.1	-2.6 ± 2.8	
Visceral fat area (cm ²)			0.017
Baseline	196.2 ± 59.7	187.8 ± 63.9	
Change	-32.5 ± 35.7	-57.8 ± 37.4	
Subcutaneous fat area (cm ²)			< 0.001
Baseline	232.4 ± 74.0	252.4 ± 81.4	
Change	-39.8 ± 26.2	-70.6 ± 25.5	

D, diet only; E, exercise only; interaction, repeated 2way ANOVA

表 9-2-2 減量における運動群と食事群の血清脂質変化

	E (n = 22)	D (n = 22)	Interaction
TC (mg/dL)			0.524
Baseline	231.9 ± 40.0	210.8 ± 39.3	
Change	-27.5 ± 16.0	-23.7 ± 24.0	
TG (mg/dL)			0.937
Baseline	194.3 ± 116.7	169.3 ± 111.9	
Change	-70.0 ± 83.4	-67.9 ± 99.9	
HDLc (mg/dL)			0.743
Baseline	50.3 ± 11.6	54.6 ± 11.5	
Change	1.2 ± 5.0	0.5 ± 10.6	
LDLc (mg/dL)			0.578
Baseline	113.6 ± 37.2	109.7 ± 29.1	
Change	-4.3 ± 20.4	-14.9 ± 18.9	
Phospho lipid (mg/dl)			0.317
Baseline	226.9 ± 28.7	225.0 ± 51.5	
Change	-18.8 ± 18.7	-26.5 ± 33.2	
Free fat acid (meq /ml)			0.204
Baseline	0.6 ± 0.2	0.7 ± 0.3	
Change	0.0 ± 0.2	-0.1 ± 0.3	

D, diet only; E, exercise only; interaction, repeated 2way ANOVA

表 9-2-3 減量における運動群と食事群の血清脂質プロファイルの変化

	E (n = 22)	D (n = 22)	Interaction
large VLDL (mg/dl)			0.405
Baseline	82.6 ± 52.8	82.5 ± 61.3	
Change	-28.7 ± 37.5	-38.7 ± 53.0	
medium VLDL (mg/dl)			0.179
Baseline	23.6 ± 9.8	22.5 ± 11.6	
Change	-5.4 ± 7.4	-8.6 ± 9.1	
small VLDL (mg/dl)			0.133
Baseline	8.7 ± 2.4	8.7 ± 4.1	
Change	-1.5 ± 2.0	-2.6 ± 3.0	
large LDL (mg/dl)			0.863
Baseline	25.4 ± 11.6	25.4 ± 7.4	
Change	0.4 ± 8.4	0.1 ± 7.2	
medium LDL (mg/dl)			0.050
Baseline	44.1 ± 16.2	43.8 ± 12.2	
Change	-0.9 ± 8.5	-5.7 ± 8.3	
small LDL (mg/dl)			0.034
Baseline	30.1 ± 9.5	28.0 ± 8.6	
Change	-2.8 ± 5.5	-6.2 ± 5.7	
very small LDL (mg/dl)			0.011
Baseline	13.7 ± 4.6	12.4 ± 3.8	
Change	-1.0 ± 3.0	-3.1 ± 2.8	
very large HDL (mg/dl)			0.569
Baseline	2.8 ± 1.2	3.0 ± 1.0	
Change	1.7 ± 0.9	1.8 ± 0.8	
large HDL (mg/dl)			0.048
Baseline	6.2 ± 4.3	6.9 ± 3.6	
Change	0.6 ± 3.0	2.8 ± 4.9	
medium HDL (mg/dl)			0.438
Baseline	13.2 ± 4.4	16.7 ± 4.9	
Change	-0.3 ± 3.8	-1.0 ± 3.1	
small HDL (mg/dl)			>0.001
Baseline	13.2 ± 2.2	15.6 ± 3.2	
Change	0.3 ± 2.4	-2.7 ± 2.3	
very small HDL (mg/dl)			>0.001
Baseline	6.4 ± 1.6	7.5 ± 1.4	
Change	0.4 ± 2.3	-2.0 ± 1.2	
VLDL particule size (nm)			0.601
Baseline	45.5 ± 1.6	45.2 ± 1.8	
Change	-0.9 ± 1.6	-1.2 ± 1.8	
LDL particule size (nm)			0.184
Baseline	24.7 ± 0.4	24.8 ± 0.3	
Change	0.1 ± 0.3	0.3 ± 0.3	
HDL particule size (nm)			0.003
Baseline	10.5 ± 0.3	10.5 ± 0.2	
Change	0.0 ± 0.3	0.2 ± 0.2	

D, diet only; E, exercise only; interaction, repeated 2way ANOVA

図 9-1 運動群, 食事群のVLDL亜分画の変化量

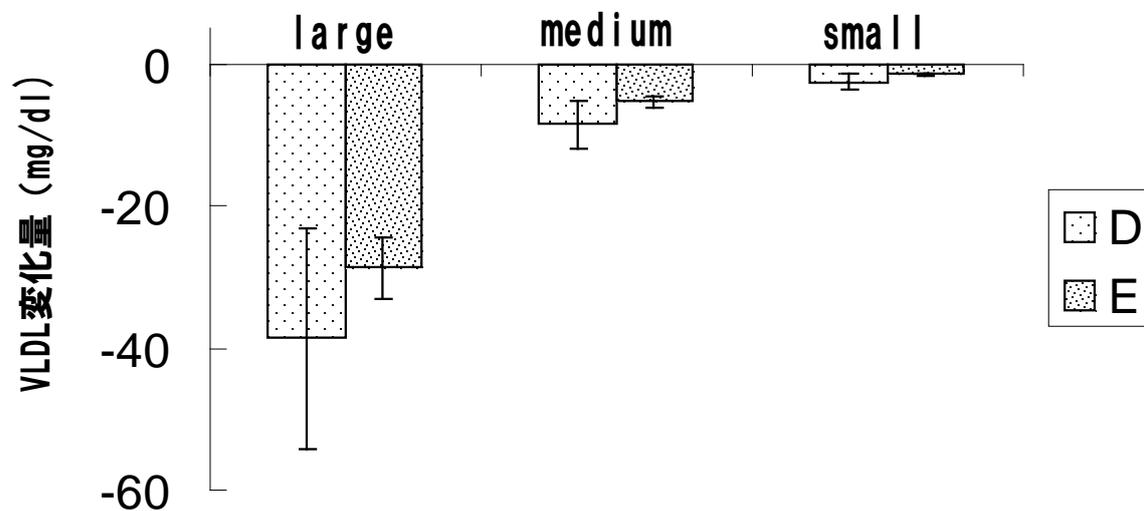


図 9-2 運動群, 食事群のLDL亜分画の変化

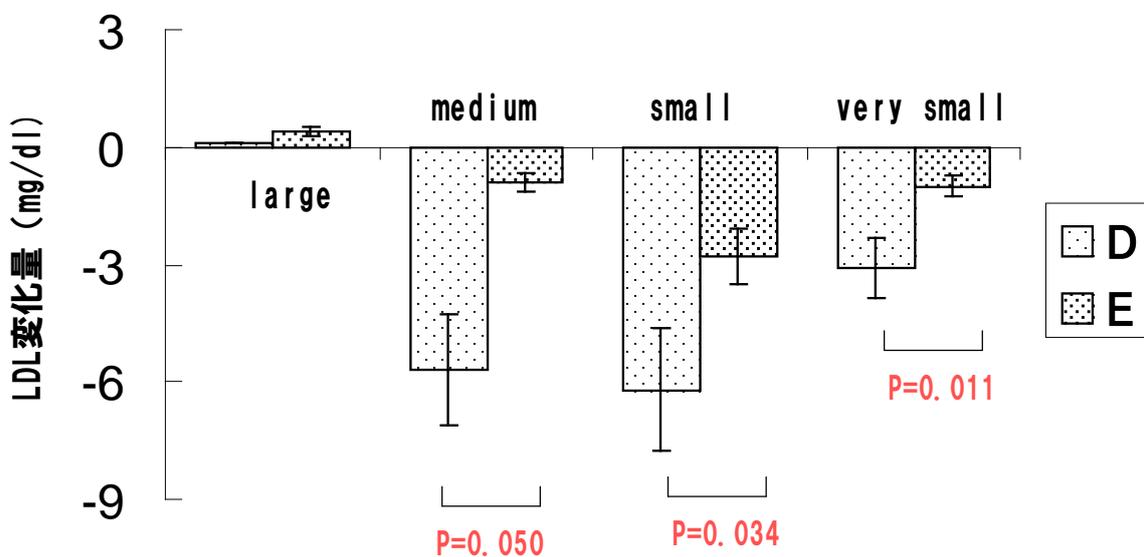


図 9-3 運動群, 食事群のHDL亜分画の変化

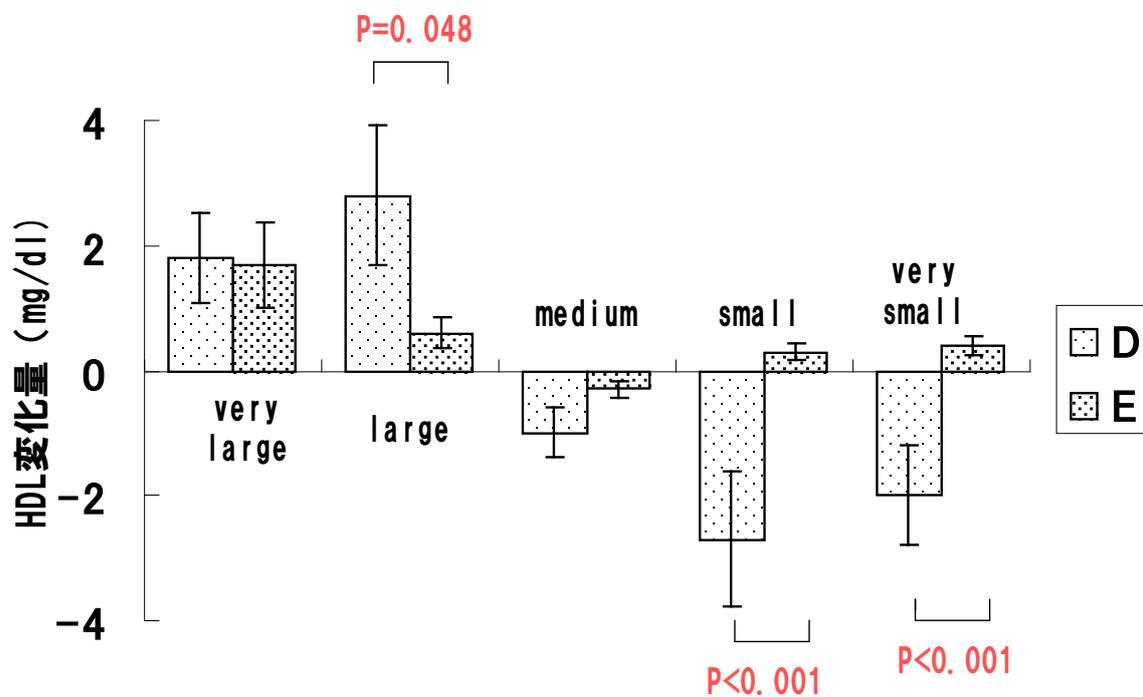


表 9-2-4 食事改善, 運動実践群における身体組成と血清脂質プロファイル法との相関 (変化量)

* 食事改善群、運動実践群を1グループとして解析

(食事改善群+運動実践群)

	largeVLDL差	mediumVLDL差	smallVLDL差
体重差	0.213	.427(**)	.283(*)
BMI差	0.227	.301(*)	.459(**)
体脂肪差	0.163	0.252	.282(*)
腹囲差	0.134	0.213	0.201
内臓脂肪面積差	0.178	0.162	.323(*)
皮下脂肪面積差	0.212	0.065	0.222

	largeLDL差	mediumLDL差	smallLDL差	very smallLDL差
体重差	-0.138	0.113	.428(**)	.345(**)
BMI差	-0.123	0.201	.396(**)	.357(**)
体脂肪差	-0.113	0.237	.528(**)	.398(**)
腹囲差	-.355(*)	-0.101	.408(**)	.368(**)
内臓脂肪面積差	-0.186	0.111	0.232	.299(*)
皮下脂肪面積差	-0.123	0.135	0.235	.388(**)

	very largeHDL差	largeHDL差	mediumHDL差	smallHDL差	very smallHDL差
体重差	0.223	-.368(**)	0.151	.452(**)	.366(**)
BMI差	-0.11	-.403(**)	0.201	.498(**)	.365(**)
体脂肪差	0.08	-.358(**)	0.099	.452(**)	.280(*)
腹囲差	0.089	-.396(**)	-0.223	.399(*)	.283(*)
内臓脂肪面積差	-0.186	-.456(**)	-0.036	0.211	0.181
皮下脂肪面積差	-0.124	-0.191	0.111	.402(**)	0.214

** P<0.01, * P<0.05

第10章 減量に伴う血清脂質プロファイル変化と炎症性の 関連および急性冠症候群因子（LOX-1）との関連性

第1節 緒言

急性心筋梗塞、不安定狭心症などの急性冠症候群（ACS）は、突然に発症し生命予後を脅かす重篤な病態であり、その発症の予知が可能になれば多くの症例の予後が改善しうるものと思われる。その主な基盤病変は冠動脈の粥状動脈硬化であるが、その発症の分子機構は粥状動脈硬化プラークの単なる進展・拡大ではなく、プラークの破綻あるいは糜爛と続発する血栓形成である。これまでの研究により、心筋梗塞全体のうちおよそ70%はあまり目立たない狭窄部位から発症していることが、冠動脈造影検査により明らかにされており（Steinberg et al., 1997）必ずしも病変の狭窄度のみで急性冠症候群の危険を予測できない。そのため、破綻しやすいプラーク（不安定プラーク）を高い感度と特異性で検出する方法が求められている。

最近の研究により、大きな脂質コア（lipid core またはnecrotic core）と薄い線維性皮膜（fibrous cap）を持ち、多くの炎症性の血球細胞浸潤のある病変は不安定であり、容易に破綻しやすい病変と考えられている（Libby, 2001）。不安定プラークの要因のひとつは酸化LDLであり、酸化LDLが泡沫細胞化や細胞死、Matrix metalloproteinase（マトリックスメタロプロテアーゼ：MMP）や組織因子（tissue factor）の発現と活性化を誘導し、プラークの破綻や糜爛を引き起こすと考えられている。酸化LDLにより惹起される炎症性サイトカインなどにより、間接的にこれらのプラーク破綻へと誘導する因子の発現や活性が高めら

れている (Steinberg et al., 1997).

酸化 LDL と血管壁に存在する細胞との相互作用は重要な役割を演じているものと考えられるが、クラス A スカベンジャー受容体 (SR-A), CD36, lectin-like oxidized LDL receptor-1 (LOX-1) など、複数の酸化 LDL 受容体がこれに関与すると考えられる (Kume et al., 2001). LOX-1 は SR-A や CD36 などとは類似の構造を持たず、レクチン様の構造を細胞外に持つ分子量約 40kD (ヒト) の II 型の膜タンパク質である (Sawamura et al., 1997). LOX-1 の発現は、TNF などの炎症性刺激、アンジオテンシン II, 酸化 LDL などにより誘導される。LOX-1 は活性化された血管内皮細胞のみならず、マクロファージや活性化された平滑筋細胞においても発現しており、動脈硬化初期病変を覆う内皮細胞のみならず、マクロファージや平滑筋細胞などにも強い発現が認められる (Sawamura et al., 1997). LOX-1 を介した酸化 LDL の取り込みが内皮細胞では NO (一酸化窒素) の産生を抑制し、単球の走化因子 MCP-1 や細胞外基質を分解する MMP を誘導し、平滑筋細胞ではアポトーシスを誘導するなど、動脈硬化プラークの破綻にかかわる可能性が示されている (Li et al., 2003). また、細胞表面に発現された LOX-1 は、その一部が何らかのプロテアーゼにより膜近傍の細胞外ドメインにて切断され、可溶性分子となって放出される (Murase et al., 2000). その血中濃度は急性冠症候群の急性期には高い値をとり、高感度 CRP と比べて一般の急性炎症ではその値が上昇することがなく、より心血管に特異的なマーカーであると考えられる。さらにそれらの ROC 曲線を比較すると、可溶性 LOX-1 の診断感度・特異度は炎症のマーカーである高感度 CRP よりも明らかに優れていることが示されている (Hayashida et al., 2005).

そこで、われわれは京都大学 (医) 循環器内科学教室と共同で減量過程における

- 1) 脂質プロファイルの変化と炎症関連タンパクやアディポサイトカインの関連性
- 2) LOX-1の変化と炎症関連タンパクやアディポサイトカインの関連性について検討した.

第2節 方法

1. 対象者および測定法

本節の対象者は、2006年茨城県明野町で開催された減量教室の参加者とした。結果の詳細は第4章2節で述べた。また、プログラムおよび測定方法は第3章に詳述した。sLOX-1の測定は発光ELISA法（Ueda et al., 2006）を用い、京都大学（医）循環器内科学教室にて測定した。また、減量とその他の項目との関係を調べるため、D群・DE群を分けずに32名を1グループとして検討した。

2. 統計解析

各項目の測定結果は平均値±標準偏差で表した。各群における減量に伴う測定項目の変化の有意性は対応のあるt検定によって検討し、減量に伴う変化を比較するために二元配置の分散分析を施した。重回帰分析はstepwise法により、標準偏回帰係数（ β ）と重相関係数（ R ）を検討した。相関関係の検討にはPearsonの積率相関係数（ r ）を用いた。すべての統計解析にはSPSS 11.5 Jを用い、統計学的有意水準を5%に設定した。

第3節 結果

1. 脂質プロファイルの変化と炎症関連タンパクやアディポサイトカインの関連性

減量教室前後において、体重 -9.6%、BMI -9.5%、体脂肪量 -19.0%、腹部内臓脂肪面積 -33.2%有意に減少した。血清脂質項目において、TC -5.6%、中性脂肪 -22.0%、LDL-C -6.9%と有意に減少した。(HDL-Cは13.7%増加)。血糖関連項目においてインスリン -5.6%、ヘモグロビンA1c -4.7%、HOMA指数 -0.8%有意に減少した。血糖は有意に減少しなかった。炎症性マーカーにおいてhsCRP -22.3%、IL-6 -7.5%、TNF α -10.1%有意に減少した。アディポサイトカインでは、leptinは-57.9%有意に減少、adiponectinは52.0%有意に増加し、インスリン感受性の指標と考えられるleptin/adiponectin比(Koebnick et al., 2007)は-65.5%有意に減少した。sLOX-1も-60.9%有意に減少した。

減量によって血清脂質が減少(HDL-Cは増加)、インスリン感受性指標(インスリン、HOMA指数、leptin/adiponectin比)およびHbA1cは減少し、減量の有効な効果が認められた。また、炎症性マーカー、leptin、sLOX-1は有意に減少、adiponectinは有意に増加した。これらのことは、減量によって血管壁の炎症が沈静化することを示唆している。また、減量によってsLOX-1が減少することは新しい発見であった(表10-1)。

減量によって、VLDL亜分画(large, medium, small)は平均-23.2%有意に減少し、LDL亜分画(very large, large)は平均-16.2%有意に減少した。一方、HDL亜分画(very large, large)は平均68.4%有意に増加した。減量によってHDL亜分画(very large, large)は増加、VLDL亜分画(large, medium, small)、LDL亜分画(very large, large)は有意に減少

した。この結果は第 8 章の結果と一致する (表 10-2)。

血清脂質プロファイルとインスリン感受性項目、炎症マーカー、アディポサイトカインとの相関を表 10-3 に示す。VLDL 亜分画 (medium, small) large LDL 亜分画はインスリン感受性関連項目 (インスリン, HOMA 指数 leptin/adiponectin 比) と有意な相関を示した。small, very small LDL 亜分画は高感度 CRP, IL-6 の炎症性マーカーと有意な相関を示し, very small LDL 亜分画と adiponectin は有意な負の相関を示した。sLOX-1 は減量前の VLDL 亜分画 (large, medium, small), large LDL 亜分画と有意な正の相関を示し, 変化量では LDL 亜分画 (large, medium, small) と有意な正の相関を示した。(表 10-4)

2. sLOX-1の変化と炎症関連タンパクやアディポサイトカインの関連性

表 10-5 に sLOX-1 と他の測定項目の baseline と減量に伴う変化量の相関を示した。sLOX-1 は減量前の体重, BMI, 高感度 CRP, leptin と有意な相関を示し, その変化量は体重, BMI, 体脂肪量, 腹部皮下脂肪量面積, 総コレステロール, LDL-C, 高感度 CRP, leptin の変化量と有意な正の相関を示した。sLOX-1 は減量によって減少し, その減少は, 体脂肪量, 腹部脂肪面積などとの関連が示唆された。また, コレステロールの減少量と強い関連性がみられ, 血清脂質プロファイルにおいても LDL 亜分画との強い相関が認められた。このことはコレステロール代謝との関連性を示すものであり, 高感度 CRP とも有意な相関を示すことから炎症性の関連も考えられた。図 10-1 に sLOX-1 の変化量と BMI の変化量および高感度 CRP の変化量の散布図を示す。どちらも良好なる相関が認められた。sLOX-1 の変化量を従属変数とし, 有意な変化量 (体重, BMI, 体脂肪量, 腹部皮下脂肪量面積, 総コレステロール, LDL-C, 高感度 CRP, leptin)

を独立変数として stepwise 法による重回帰分析をおこなった (表 10-6). その結果, BMI と高感度 CRP が選択され, 全分散の 30.4%が高感度 CRP の変化量によって, 15.5%が BMI の変化量で説明出来ることが示された. 年齢と体重で補正しても有意性は変化しなかった.

第 4 節 考察

1. 脂質プロファイルの変化と炎症関連タンパクやアディポサイトカインの関連性

減量によって sLOX-1 は減少することが明らかになった. このことは新知見であったので外国雑誌に投稿し受理された (関連論文). 減量による VLDL 亜分画 (medium, small) および large LDL 亜分画の変化量は, インスリン感受性指標 (インスリン, HOMA 指数) と有意な正の相関を示した. Artz ら (2004) は, 2 型糖尿病においてレムナント VLDL が増加することを報告し, 肥満においてもレムナント VLDL が増加することが報告されている (Katsanos., 2004). レムナント VLDL とこれら亜分画との分子量が近似していることから, VLDL 亜分画 (medium, small) および large LDL 亜分画のインスリン感受性との関連性が示唆される.

Koebnick ら (2007) は leptin/adiponectin 比がインスリン抵抗性の指標になることを報告している. われわれのデータにおいても leptin/adiponectin 比が, 分子的にレムナント VLDL に相当する medium, small VLDL, large LDL と有意な正相関を示し, 彼らの見解と一致する.

炎症タンパクとして知られる CRP の変化量は LDL 亜分画 (small, very small) の変化量と有意な正の相関を示し, 炎症性サイトカインとして知られ

る IL-6 の変化量も LDL 亜分画 (small, very small) の変化量と正の相関を示した。LDL 亜分画 (small, very small) は分子量的に small dense LDL と近似し、この亜分画は炎症性との関連性が示唆され、炎症反応との関連指標になる可能性を示している (Coresh et al., 1996)。

2. sLOX-1の変化と炎症関連タンパクやアディポサイトカインの関連性

減量前の sLOX-1 は体重, BMI, 体脂肪と有意に相関し、減量によって BMI, 体脂肪量, 腹部皮下脂肪面積の変化量と有意に相関, LDL 亜分画 (large, medium, small) 変化量と有意に相関することから sLOX-1 は、脂質代謝、特に LDL 代謝異化に関連があることを示す。一方、sLOX-1 の変化量は、高感度 CRP のような炎症性マーカーと有意な相関を示すことから血管内の炎症性イベントとの関連が示唆され、Hayashida ら (2005) のデータと一致する。sLOX-1 変化量は腹部内臓脂肪面積変化量と有意な相関を示さず、皮下脂肪と有意な相関を示した点についてさらにして検討を重ねていきたい。

表 10-1 減量に伴う測定項目の変化 (n = 32)

	baseline	change	percent change	
Age (years)	50.3 ± 12.4			
Body weight (kg)	75.4 ± 6.4	-7.5 ± 4.8	-9.6 ± 5.8	***
Body mass index (kg/m ²)	26.8 ± 2.2	-2.6 ± 1.7	-9.5 ± 6.0	***
Fat mass (kg)	18.9 ± 4.0	-3.6 ± 2.9	-19.0 ± 15.0	***
Lean mass (kg)	56.5 ± 5.8	-3.9 ± 2.6	-6.6 ± 4.0	***
Visceral fat area (cm ²)	168.1 ± 57.7	-57.2 ± 44.2	-33.2 ± 23.8	***
Subcutaneous fat area (cm ²)	182.4 ± 56.9	-64.9 ± 37.6	-35.8 ± 18.1	***
TC (mg/dL)	216.2 ± 41.0	-13.5 ± 28.6	-5.6 ± 12.6	**
HDLc (mg/dL)	55.6 ± 10.6	6.2 ± 10.1	13.7 ± 23.5	**
LDLc (mg/dL)	134.0 ± 35.0	-10.8 ± 23.9	-6.9 ± 16.2	*
Triglycerides (mg/dL)	133.2 ± 55.6	-44.8 ± 56.9	-22.0 ± 48.9	***
Phospho lipid (mg/dl)	225.1 ± 32.9	-12.9 ± 31.3	-4.9 ± 14.1	*
Free fat acid	0.7 ± 0.2	0.0 ± 0.4	5.3 ± 54.8	
Fasting glucose (mg/dL)	98.5 ± 17.0	-2.9 ± 12.1	-1.8 ± 13.2	
Insulin (μU/mL)	7.3 ± 4.8	-2.3 ± 4.4	-5.6 ± 5.7	*
hemoglobin A1c (%)	5.5 ± 0.7	-0.3 ± 0.5	-4.7 ± 7.8	**
HOMA	1.8 ± 1.4	-0.6 ± 1.2	0.8 ± 2.7	*
sLOX-1 (pg/ml)	3.4 ± 2.5	-2.4 ± 2.3	-60.9 ± 35.9	***
high sensitive CRP (mg/L)	1.4 ± 1.8	-0.5 ± 1.7	-22.3 ± 110.0	*
TNF-α (pg/ml)	0.7 ± 0.2	-0.1 ± 0.2	-10.1 ± 29.0	*
Interleukin-6 (pg/ml)	2.2 ± 1.5	-0.7 ± 1.5	-7.5 ± 76.3	*
Leptin (ng/ml)	6.5 ± 4.4	-3.7 ± 4.0	-57.9 ± 48.7	***
adiponectin (μg/ml)	4.1 ± 1.5	1.8 ± 1.7	52.0 ± 55.1	***
Leptin/adiponectin	1.8 ± 1.9	-1.3 ± 1.6	-65.5 ± 41.1	***

***P < 0.001, ** P < 0.01, * P < 0.05

表 10-2 減量に伴う血清脂質プロファイルの変化 (n = 32)

	baseline	change	percent change	
Large VLDL (mg/dl)	63.4 ± 38.7	-29.4 ± 35.7	-24.9 ± 71.1	***
Medium VLDL (mg/dl)	22.3 ± 10.2	-9.1 ± 9.9	-26.6 ± 53.0	***
Small VLDL (mg/dl)	9.8 ± 2.9	-2.4 ± 3.0	-18.3 ± 36.7	***
Large LDL (mg/dl)	27.6 ± 7.6	0.0 ± 7.0	2.0 ± 23.5	
Medium LDL (mg/dl)	41.5 ± 11.4	-5.7 ± 8.1	-13.0 ± 18.7	**
Small LDL (mg/dl)	27.5 ± 8.9	-5.9 ± 5.4	-20.2 ± 19.1	***
Very Small LDL (mg/dl)	17.0 ± 5.8	-3.2 ± 3.6	-15.5 ± 22.8	***
Very Large HDL (mg/dl)	3.9 ± 1.4	0.9 ± 1.6	29.5 ± 45.2	**
Large HDL (mg/dl)	9.0 ± 5.6	3.8 ± 5.4	107.3 ± 235.7	**
Medium HDL (mg/dl)	17.7 ± 4.5	-0.8 ± 4.0	-0.3 ± 24.3	
Small HDL (mg/dl)	13.8 ± 2.5	-1.9 ± 2.0	-12.6 ± 13.6	***
Very Small HDL (mg/dl)	10.3 ± 1.9	-0.9 ± 1.7	-6.4 ± 17.0	**
VLDL Particle Size (nm)	47.6 ± 1.9	-1.3 ± 2.4	-2.6 ± 4.9	*
LDL Particle Size (nm)	24.7 ± 0.4	0.2 ± 0.3	0.9 ± 1.2	***
HDL Particle Size (nm)	10.5 ± 0.3	0.2 ± 0.3	2.2 ± 2.5	***

***P < 0.001, ** P < 0.01, * P < 0.05

表 10-3 血清脂質プロファイルと測定項目との相関 (変化量) (n = 32)

	insulin	HOMA	lnCRP	IL-6	TNF α	leptin	adiponectin	L/A
large VLDL	r = 0.307	r = 0.268	r = 0.011	r = 0.162	r = -0.244	r = 0.179	r = 0.323	r = 0.075
medium VLDL	r = 0.451 *	r = 0.416 *	r = 0.125	r = 0.11	r = -0.301	r = 0.308	r = 0.279	r = 0.457 *
small VLDL	r = 0.583 **	r = 0.589 **	r = 0.194	r = 0.042	r = -0.273	r = 0.432 *	r = 0.314	r = 0.584 **
large LDL	r = 0.365 *	r = 0.391 *	r = -0.002	r = 0.066	r = -0.078	r = 0.545 **	r = 0.072	r = 0.567 **
medium LDL	r = 0.379 *	r = 0.356 *	r = 0.139	r = 0.231	r = -0.031	r = 0.607 **	r = -0.024	r = 0.327
small LDL	r = 0.287	r = 0.222	r = 0.500 **	r = 0.389 *	r = -0.033	r = 0.44 *	r = -0.054	r = 0.242
very small LDL	r = 0.199	r = 0.129	r = 0.414 *	r = 0.325	r = 0.056	r = 0.331	r = -0.360 *	r = 0.174
very large HDL	r = -0.099	r = -0.072	r = 0.178	r = -0.262	r = -0.144	r = -0.248	r = -0.246	r = -0.204
large HDL	r = -0.247	r = -0.214	r = 0.067	r = -0.295	r = -0.105	r = -0.356 *	r = 0.156	r = -0.278
medium HDL	r = -0.238	r = -0.234	r = -0.166	r = -0.167	r = 0.063	r = -0.245	r = 0.037	r = -0.283
small HDL	r = -0.05	r = -0.094	r = -0.112	r = -0.001	r = 0.184	r = -0.245	r = -0.079	r = -0.036
very small HDL	r = 0.042	r = -0.036	r = -0.082	r = -0.038	r = 0.215	r = 0.029	r = -0.112	r = -0.052
VLDL粒径	r = 0.12	r = 0.092	r = 0.009	r = 0.142	r = -0.16	r = 0.102	r = 0.226	r = 0.019
LDL粒径	r = 0.104	r = 0.172	r = -0.178	r = -0.256	r = -0.171	r = 0.021	r = 0.294	r = 0.206
HDL粒径	r = -0.182	r = -0.144	r = -0.256	r = -0.26	r = -0.103	r = -0.417 *	r = 0.366 *	r = -0.34 *

** P < 0.05; * P < 0.01 L/A, leptin / adiponectin ratio

表 10-4 s LOX-1 と血清脂質プロファイルとの相関 (n = 32)

	baseline		change	
large VLDL	r = 0.356	*	r = 0.228	
medium VLDL	r = 0.376	*	r = 0.265	
small VLDL	r = 0.397	*	r = 0.369	
large LDL	r = 0.342	*	r = 0.514	**
medium LDL	r = 0.292		r = 0.562	**
small LDL	r = 0.182		r = 0.391	*
very small LDL	r = 0.103		r = 0.210	
very large HDL	r = 0.022		r = -0.052	
large HDL	r = -0.168		r = -0.216	
medium HDL	r = -0.105		r = -0.172	
small HDL	r = -0.028		r = -0.054	
very small HDL	r = -0.031		r = 0.006	
VLDL粒径	r = 0.278		r = 0.209	
LDL粒径	r = 0.044		r = -0.123	
HDL粒径	r = -0.104		r = -0.243	

***P < 0.001, ** P < 0.01, * P < 0.05

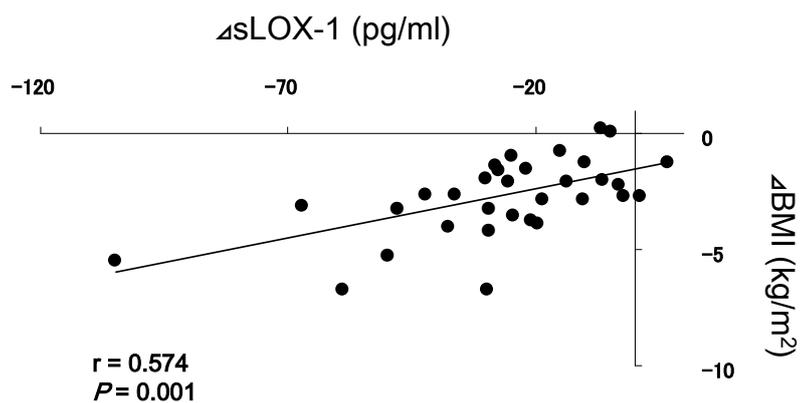
表 10-5 sLOX-1 と各測定項目との相関 (n = 32)

	baseline	change
Body weight (kg)	r = 0.473 *	r = 0.542 **
Body mass index (kg/m ²)	r = 0.453 *	r = 0.574 ***
Fat mass (kg)	r = 0.343	r = 0.570 **
Visceral fat area (cm ²)	r = -0.135	r = 0.252
Subcutaneous fat area (cm ²)	r = 0.319	r = 0.498 **
TC (mg/dL)	r = 0.275	r = 0.405 *
Triglycerides (mg/dL)	r = 0.361	r = 0.219
HDLC (mg/dL)	r = -0.213	r = -0.254
LDLC (mg/dL)	r = 0.276	r = 0.489 **
Fasting glucose (mg/dL)	r = -0.328	r = 0.097
hemoglobin A1c (%)	r = -0.281	r = 0.022
Maximal oxygen uptake (ml/kg/min)	r = 0.053	r = -0.129
high sensitive CRP (mg/L)	r = 0.575 ***	r = 0.564 **
TNF- α (pg/ml)	r = 0.263	r = 0.321
Interleukin-6 (pg/ml)	r = 0.146	r = 0.196
Leptin (ng/ml)	r = 0.421 *	r = 0.468 *
adiponectin (μ g/ml)	r = -0.177	r = 0.176

***P < 0.001, ** P < 0.01, * P < 0.05

図 10-1 sLOX-1 変化率と BMI および hsCRP 変化率との相関
(A : BMI 変化率, B : hsCRP 変化率)

(A)



(B)

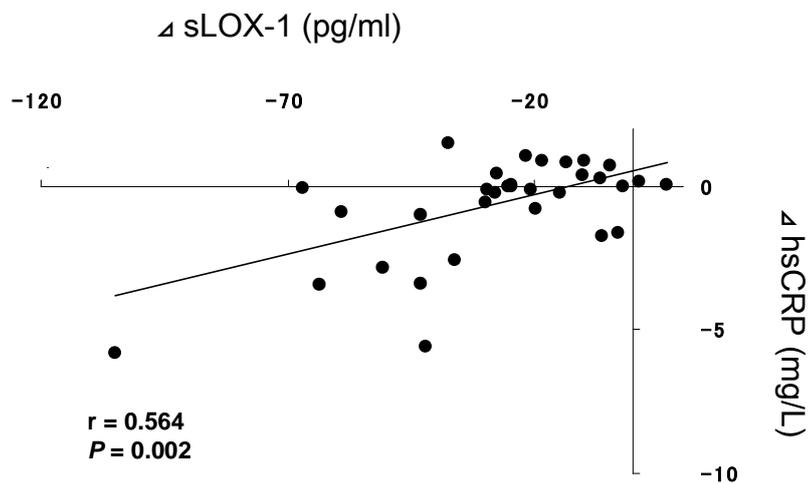


表 10-6 ステップワイズ法による重回帰分析

Independent variable	Beta	<i>P</i>	Change in R ² (%)
Δ BMI	0.574	0.001	30.4
ΔhsCRP	0.128	0.006	15.5

第 11 章 総括

第 1 節 結語

本博士論文では、減量に伴う血清脂質プロファイルの変化を明らかにすることを目的とし、以下のように検討課題を設定し検討を加えた。

- 1) 基礎研究：血清脂質プロファイル法と従来の血清脂質測定法との関連。
- 2) 横断研究：身体的特徴の違いが血清脂質プロファイルに及ぼす影響。
- 3) 縦断研究：身体的特徴の違いが減量に伴う血清脂質プロファイルの変化に及ぼす影響。
- 4) 応用研究 1：減量プログラムの違いが減量に伴う血清脂質プロファイルの変化に及ぼす影響。
- 5) 応用研究 2：減量に伴う血清脂質プロファイル変化と炎症性の関連および急性冠症候群因子（LOX-1）との関連。

そして減量介入を 4 回遂行することにより以下の結論を得た。

- 1) 血清脂質プロファイルの測定精度は良好であり、従来の脂質測定法と高い相関を示すこと。
- 2) 横断研究や縦断研究に血清脂質プロファイルを応用することにより、従来の血清脂質分析では明らかに出来なかった
 - a. 性差によって脂質代謝が変化すること。
 - b. 初期 BMI によって脂質代謝が変化すること。
 - c. 閉経の有無によって脂質代謝に有意な差異がないことを明らかにした。

3) 応用研究 1 において、減量プログラムの方法の違いを血清脂質プロファイルを用いて検討し、HDL 亜分画上に食事改善群と運動実践群との変化が認められることを示した。

4) 応用研究 2 において

a. レムナント VLDL 相当分画 (small VLDL, large LDL) はインスリン感受性と関連すること。

b. sd LDL 相当分画 (small LDL, very small LDL) は炎症性と関連すること。

c. 急性冠症候群のマーカーと考えられる sLOX-1 が、肥満度に応じて増加し、減量によって減少し、その減少が血清脂質プロファイルの LDL 亜分画や炎症性マーカーと相関することを明らかにした。

第2節 今後の検討課題

本博士論文で得られた結論を一般化するためには、以下の点を留意し検討を加える必要がある。1. 対象者数：本研究において検討した標本数は男女とも小さく、一般化のためにはより広い年代について検討する必要がある。2. 減量介入の期間：本研究で収集されたデータは、すべて3ヵ月間の減量前後に測定されたものである。減量に伴う血清脂質プロファイル変化を詳細に検討するためには、1ヵ月ごとに反復して測定することや期間を長くすることが必要かもしれない。減量介入の期間を6ヵ月間に延長したり、減量後の追跡調査を徹底するといった研究が有意義であると考えられる。3. 急性冠症候群：対象者は中年男性のみであった。本研究においても脂質代謝に性差があることは明らかとなった。中年肥満女性にも同様なことが言えるのかは、重要な検討課題である。

引用文献

Aasvee K., Jauhiainen M., Kurvinen E., Tur I., Sundvall J., Roovere T., Baburin A. (1996) Determinants of risk factors of atherosclerosis in the postinfarction period: the Tallinn MI study. *Scand J Clin Lab Invest* 66: 191-9.

Abbasi AA., Kasmikha R., Sotingeanu DG. (2000) Metformin-induced lacticacidemia in patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocr Pract* 6: 442-6.

Anitschkow N., Chalатов S. (1913) Uber experimetelle cholesterinsteatose und ihre bedeutung fur die entstehung einiger pathologischer processe. *Zentbl Allg Pathol Anatomie* 24: 1-9.

Artz E., Freemark M. (2004) The pathogenesis of insulin resistance in children: metabolic complications and the roles of diet, exercise and pharmacotherapy in the prevention of type 2 diabetes. *Pediatr Endocrinol Rev* 1: 296-309.

Baker BM., Franyz ID Jr., Keys A., Kinsell W., Page IH. (1963) The national diet-heart study. An initial report. *JAMA* 185: 105-6.

Barter PJ., Brewer HB Jr., Chapman MJ., Hennekens CH., Rader DJ., Tall AR. (2003) Cholesteryl ester transfer protein: a novel target for raising HDL and inhibiting atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 23: 160-7.

Bergeron J., Couillard C., Després JP., Gagnon J., Leon AS., Rao DC., Skinner JS., Wilmore JH., Bouchard C. (2001) Race differences in the response of postheparin plasma lipoprotein lipase and hepatic lipase activities to endurance exercise training in men: results from the HERITAGE Family Study. *Atherosclerosis* 159: 399-406.

Bergman BC., Butterfield GE., Wolfel EE., Casazza GA., Lopaschuk GD., Brooks GA. (1999) Evaluation of exercise and training on muscle lipid metabolism. *Am J Physiol* 76: E106-17.

Beaver WL., Wasserman K., Whipp BJ. (1985) Improved detection of lactate threshold during exercise using a log-log transformation. *J Appl Physiol* 59: 1936-40.

Blake GJ., Otvos JD., Rifai N., Ridker PM. (2002) Low-density lipoprotein particle concentration and size as determined by nuclear magnetic resonance spectroscopy as predictors of cardiovascular disease in women. *Circulation* 106: 1930-37.

Blix G., Pedersen KO. (1947) Electrophoresis and ultracentrifugation of lipid-free human serum. *Acta Chem Scand* 1: 511-20.

Böheim M., Nerlich AG., Hagedorn HG., Schleicher ED. (1998) Patients with diabetes-induced microangiopathy show a reduced frequency of carcinomas. *In Vivo* 12: 667-70.

Bosello O., Zamboni M. (2002) The metabolic syndrome. *Eat Weight Disord* 7: 82-93.

Boyden PA., Graziano JN. (1993) Multiple modes of termination of re-entrant excitation around an anatomic barrier in the canine atrium during the action of d-sotalol. *Eur Heart J Suppl H*: 41-9.

Boyle PJ., King AB., Olansky L., Marchetti A., Lau H., Magar R., Martin J. (2002) Effects of pioglitazone and rosiglitazone on blood lipid levels and glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: a retrospective review of randomly selected medical records. *Clin Ther* 24: 378-96.

Brewer HB., Gregg RE., Hoeg JM., Fojo SS. (1988) Apolipoproteins and lipoproteins in human plasma: an overview. *Clin Chem* 34: B4-B8.

Burstein M., Morfin R. (1969) Effect of heparin and protamine on the electrophoretic motility of the serum lipoproteins. *Nouv Rev Fr Hematol* 9: 365-74.

Channon KM., Clegg RJ., Bhatnagar D., Ishola M., Arrol S., Durrington PN. (1990) Investigation of lipid transfer in human serum leading to the development of an isotopic method for the determination of endogenous cholesterol esterification and transfer. *Atherosclerosis* 80: 217-26.

Coresh J., Kwiterovich PO Jr. (1996) Small, dense low-density lipoprotein particles and coronary heart disease risk: A clear association with uncertain implications. *JAMA* 276: 914-5.

Coulliard EM., Skoumas J., Pitsavos C., Panagiotakos DB., Chrysohoou C., Zeimbekis A. (2003) Physical activity, high density lipoprotein cholesterol and other lipids levels, in men and women from the ATTICA study. *Lipids Health Dis* 12: 2-3.

Crouse SF., Lessard CS., Rhodes J., Lowe RC. (1990) Oxygen consumption and cardiac response of short-leg and long-leg prosthetic ambulation in a patient with bilateral above-knee amputation: comparisons with able-bodied men. *Arch Phys Med Rehabil* 71: 313-7.

Dawber TR., Moor FE., Mann GV. (1957) Coronary heart disease in the Framingham study. *Am J Public Health* 47: 4-24.

Després JP., Hong Y., Rice T., Gagnon J., Nadeau A., Pérusse L., Bouchard C., Leon AS., Skinner JS., Wilmore JH., Rao DC. (1998) Familial clustering of insulin and abdominal visceral fat: the HERITAGE Family Study. *J Clin Endocrinol Metab* 83: 4239-45.

Després JP., Couillard C., Bergeron N., Prud'homme D., Bergeron J.(1998) Postprandial triglyceride response in visceral obesity in men. *Diabetes* 47: 953-60.

Elkeles RS., Diamond JR., Poulter C., Dhanjil S., Nicolaides AN., Mahmood S., Richmond W., Mather H., Sharp P., Feher MD. (1998) Cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. A double-blind placebo-controlled study of bezafibrate: the St. Mary's,

Ealing, Northwick Park Diabetes Cardiovascular Disease Prevention (SENDCAP) Study. *Diabetes Care* 21: 641-8.

Ferguson MA., Alderson NL., Trost SG., Essig DA., Burke JR., Durstine JL. (1998) Effects of four different single exercise sessions on lipids, lipoproteins, and lipoprotein lipase. *J Appl Physiol* 85: 1169-74.

Fernández-Real JM., Ricart W., Casamitjana R. (1997) Lower cortisol levels after oral glucose in subjects with insulin resistance and abdominal obesity. *Clin Endocrinol (Oxf)* 47: 583-8.

Fox AA., Thompson JL., Butterfield GE., Gylfadottir U., Moynihan S., Spiller G. (1996) Effects of diet and exercise on common cardiovascular disease risk factors in moderately obese older women. *Am J Clin Nutr* 63: 225-33.

Frick MH. (1987) Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med* 317: 1237-45.

Friedewald WT. (1972) Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 18, 499-502.

Fujino T., Asaba H., Kang MJ., Ikeda Y., Sone H., Takada S., Kim DH., Ioka RX., Ono

M., Tomoyori H., Okubo M., Murase T., Kamataki A., Yamamoto J., Magoori K., Takahashi S., Miyamoto Y., Oishi H., Nose M., Okazaki M., Usui S., Imaizumi K., Yanagisawa M., Sakai J., Yamamoto TT. (2003) Low-density lipoprotein receptor-related protein 5 (LRP5) is essential for normal cholesterol metabolism and glucose-induced insulin secretion. *Proc Natl Acad Sci* 100: 229-34.

Gofman JW., Lindgren F. (1950) The role of lipids and lipoproteins in atherosclerosis. *Science* 111: 166-71.

Gordon T. (1977) High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. *Am J Med* 62: 707-14.

Grandjean PW., Katsanos CS., Moffatt RJ. (2004) Effects of low and moderate exercise intensity on postprandial lipemia and postheparin plasma lipoprotein lipase activity in physically active men. *J Appl Physiol* 96: 181-8.

Haberbosch W. (2007) Effects of thiazolidinediones on dyslipidemia in patients with type 2 diabetes. Are all equally vasoprotective? *Herz* 32: 51-7.

Halle M., Berg A., Franz I., Keul J. (1997) Physical activity and lipoprotein metabolism: epidemiological evidence and clinical trials. *Eur J Med Res* 2: 259-64.

Halverstadt A., Phares DA., Wilund KR., Goldberg AP., Hagberg JM. (2007) Endurance exercise training raises high-density lipoprotein cholesterol and lowers small

low-density lipoprotein and very low-density lipoprotein independent of body fat phenotypes in older men and women. *Metabolism* 56: 444-50.

Hansel B., Giral P., Nobecourt E., Chantepie S., Bruckert E., Chapman MJ., Kontush A. (2004) Metabolic syndrome is associated with elevated oxidative stress and dysfunctional dense high-density lipoprotein particles displaying impaired antioxidative activity. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 4963-71.

Haskell WL. (1984) The influence of exercise on the concentrations of triglyceride and cholesterol in human plasma. *Exerc Sport Sci Rev* 12: 205-44.

Havel RJ. (1951) The ultracentrifugal characterization and isolation of human blood lipids and lipoproteins, with applications to the study of atherosclerosis. *Phys Colloid Chem* 55: 80-93.

Hayashida K., Kume N., Murase T., Minami M., Nakagawa D., Inada T., Tanaka M, Ueda A., Kominami G., Kambara H., Kimura T., Kita T. (2005) Serum soluble lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 levels are elevated in acute coronary syndrome: a novel marker for early diagnosis. *Circulation* 112: 812-8.

Hellénus ML., Näslund GK., Fredrikson M., U de Faire (1996) Effect of diet and physical exercise intervention programmes on coronary heart disease risk in smoking and non-smoking men in Sweden. *J Epidemiol Community Health* 50: 131–136.

Henderson BC., Sen U., Tyagi N., Moshal KS., Kartha GK., Rosenberger D., Joshua IG., Tyagi SC. (2007) Cardiac synchronous and dys-synchronous remodeling in diabetes mellitus. *Antioxid Redox Signal* 9: 971-8.

Honma Y., Ozawa H., Kobayashi T., Yamaguchi H., Sakane H., Mikami Y., Mikami Y., Nakamura H. (1994) Effects of bezafibrate therapy on subfractions of plasma low-density lipoprotein and high-density lipoprotein, and on activities of lecithin:cholesterol acyltransferase and cholesteryl ester transfer protein in patients with hyperlipoproteinemia. *Atherosclerosis* 106: 191-201.

Horowitz R. (1999) The physiological role of titin in striated muscle. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 138: 57-96.

Horton TJ., Emily K., Miller EK., Glueck D., and Tench K. (2002) No effect of menstrual cycle phase on glucose kinetics and fuel oxidation during moderate-intensity exercise. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 282: E752-E762.

Hulley S., Ashman P., Kuller L., Lasser N., Sherwin R. (1976) The multiple risk factor intervention trial (MRFIT). A national study of primary prevention of coronary heart disease. *JAMA* 235: 825-7.

James AP., Slivkoff-Clark K., Mamo JC. (2003) New insights into cardiovascular disease risk in subjects with visceral obesity. *Asia Pac J Public Health* 15: Suppl: S37-40.

John F., Oram., Ashley M., Vaughan L. (2006) ATP-Binding Cassette Cholesterol Transporters and Cardiovascular Disease. *Circulation Research* 99: 1031-43.

Kannel WB., Eaker ED. (1986) Psychosocial and other features of coronary heart disease: insights from the Framingham Study. *Am Heart J* 112: 1066-73.

Kaplan NM. (1989) Resistant hypertension. Evaluation and treatment. *Hosp Pract (Off Ed)* 24: 105-8.

Katsanos CS. (2004) Lipid-induced insulin resistance in the liver: role of exercise. *Sports Med* 34: 955-65.

Kesäniemi YA., Beltz WF., Grundy SM. (1985) Comparisons of metabolism of Apolipoprotein B in normal subjects, obese patients, and patients with coronary heart disease. *J Clin Invest* 76: 586-95.

Kiens B., Jörgensen I., Lewis S., Jensen G., Lithell H., Vessby B., Hoe S., Schnohr P. (1980) Increased plasma HDL-cholesterol and apoA-1 in sedentary middle-aged men after physical conditioning. *Eur J Clin Invest* 10: 203-9.

King RF., Hobkirk JP., Cooke CB., Radley D., Gately PJ. (2006) Low-density lipoprotein sub-fraction profiles in obese children before and after attending a residential weight loss intervention. *Metabolism* 55: 1302-7.

Kinoshita M., Fujita M., Usui S., Maeda Y., Kudo M., Hirota D., Suda T., Taki M., Okazaki M., Teramoto T. (2004) Scavenger receptor type BI potentiates reverse cholesterol transport system by removing cholesterol ester from HDL. *Atherosclerosis* 173: 197-202.

Kissebah AH., Alfarsi S., Adams PW. (1981) Integrated regulation of very low density lipoprotein triglyceride and apolipoprotein-B kinetics in man: normolipemic subjects, familial hypertriglyceridemia and familial combined hyperlipidemia. *Metabolism*.30: 856-68.

Koebnick C., Shaibi GQ., Kelly LA., Roberts CK., Lane CJ., Toledo-Corral C. (2007) Leptin-to-adiponectin ratio as independent predictor of insulin sensitivity during growth in overweight Hispanic youth. *J Endocrinol Invest* 30: RC13-6.

Kokkinos PF., Narayan P., Collieran J., Fletcher RD., Lakshman R., Papademetriou V. (1998) Effects of moderate intensity exercise on serum lipids in African-American men with severe systemic hypertension. *Am J Cardiol* 81: 732-5.

Krotkiewski M., Mandroukas K., Sjöström L., Sullivan L., Wetterqvist H., Björntorp P. (1979) Effects of long-term physical training on body fat, metabolism, and blood pressure in obesity. *Metabolism* 28: 650-8.

Kuller L., Arnold A., Tracy R., Otvos J., Burke G., Psaty B., Siscovick D., Freedman

DS., Kronmal R. (2002) Nuclear magnetic resonance spectroscopy of lipoproteins and risk of coronary heart disease in the cardiovascular health study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 22: 1175–80.

Kume N., Kita T. (2001) Roles of lectin-like oxidized LDL receptor-1 and its soluble forms in atherogenesis. *Curr Opin Lipidol* 12: 419-23.

Li D., Liu L., Chen H., Sawamura T., Ranganathan S., Mehta JL. (2003) LOX-1 mediates oxidized low-density lipoprotein-induced expression of matrix metalloproteinases in human coronary artery endothelial cells. *Circulation* 107: 612-7.

Libby P. (2001) Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 104: 365-72.

Lindren FT., Elliott HA., Gofman JW. (1955) The distribution and chemical composition of ultracentrifugally separated lipoproteins in human serum. *Phys Colloid Chem* 34: 1345-53.

Lucas M M., Carol M., Alexander J W. (1988) Exercise of self-care agency and patient satisfaction with nursing care. *Nursing Administration Quarterl* 12: 23-30.

Macheboef M., Bull S. (1929) *Soc Chem Biol* 11: 268-273.

Magkos F., Bruce W. PattersonMN., Mittendorfer B. (2006) No effect of menstrual

cycle phase on basal very-low-density lipoprotein triglyceride and apolipoprotein B-100 kinetics. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 291: E1243-49.

Marmillot P., Rao MN., Liu QH., Lakshman MR. (1999) Desialylation of human apolipoprotein E decreases its binding to human high-density lipoprotein and its ability to deliver esterified cholesterol to the liver. *Metabolism* 48: 1184-92.

Marti B., Suter E., Riesen WF., Tschopp A., Wanner HU., Gutzwiller F. (1990) Effects of long-term, self-monitored exercise on the serum lipoprotein and apolipoprotein profile in middle-aged men. *Atherosclerosis* 81: 19-31.

Maruyama K., Hirobe K., Noda H., Iso H., Dohi S., Terai T., Fujioka S., Goto K., Horie S., Nakano S. (2009) Associations between Blood Lipid Profiles and Risk of Myocardial Infarction Among Japanese Male Workers: 3M Study. *J Atheroscler Thromb* Sep 14. [Epub ahead of print]

Matthews DR., Hosker JP., Rudenski AS., Naylor BA., Treacher DF., Turner RC. (1985) Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 28: 412–419.

Mitterndorfer W., Gombotz H., Weh B., Rehak P.(2006) In-hospital cardiac resuscitation outside the ICU by nursing staff equipped with automated external defibrillators-the first 500 cases. *Resuscitation* 70: 416-22.

Muller C. (1939) Angina pectoris in hereditary xanthomatosis. *Arch Intern Med* 64: 675-700.

Murakami T., Michelagnoli S., Longhi R., Gianfranceschi G., Pazzucconi F., Calabresi L., Sirtori CR., Franceschini G. (1995) Triglycerides are major determinants of cholesterol esterification/transfer and HDL remodeling in human plasma. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 15: 1819-28.

Murase T., Kume N., Kataoka H., Minami M., Sawamura T., Masaki T., Kita T. (2000) Identification of soluble forms of lectin-like oxidized LDL receptor-1. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 20: 715-20.

Newnham HH., Hopkins GJ., Devlin S, Barter PJ. (1990) Lipoprotein lipase prevents the hepatic lipase-induced reduction in particle size of high density lipoproteins during incubation of human plasma. *Atherosclerosis* 82: 167-76.

Okazaki M., Hagiwara N., Hara I. (1982) Heterogeneity of human serum highdensity lipoproteins on high performance liquid chromatography. *J Biochem (Tokyo)* 92: 517-24.

Okazaki M., Komoriya N., Tomoike H., Inoue N., Usui S., Itoh S., Hosaki S. (1998) Quantitative detection method of triglycerides in serum lipoproteins and serum-free glycerol by high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 709: 179-87.

O'Neil CE., Nicklas TA., Myers L., Johnson CC., Berenson GS. (1997) Cardiovascular risk factors and behavior lifestyles of young women: implications from findings of the Bogalusa Heart Study. *Am J Med Sci* 314: 385-95.

Pan., Pratt CA. (2008) Metabolic syndrome and its association with diet and physical activity in US adolescents. *J Am Diet Assoc* 108: 276-86.

Peters RK., Thomas D., Hagan DG., Mack TM., Henderson BE. (1986) Risk factors for invasive cervical cancer among Latinas and non-Latinas in Los Angeles County. *Natl Cancer Inst* 77: 1063-77.

Phu T., Duong., Heidi L., Collins., Nickel M., Lund-Katz S., George H., Michael C. (2006) Characterization of nascent HDL particles and microparticles formed by ABCA1-mediated efflux of cellular lipids to apoA-I. *J Lipid Res* 47, 832-43.

Pritchard KA., Schwarz MS., Medow M.B.(1991) Effect of low-density lipoprotein on endothelial cell membrane fluidity and mononuclear cell attachment. *Am J Physiol Cell Physiol* 260: C43-C49.

Ramsdale SJ., Bassej EJ. (1994) Changes in bone mineral density associated with dietary-induced loss of body mass in young women. *Clin Sci (Lond)* 87: 343-348.

Rebuffe-Scrive M., Enk L., Crona N. (1985) Fat cell metabolism in different regions in women: effect of menstrual cycle, pregnancy and lactation. *J Clin Invest* 75: 1973-6.

Reid CM., Dart AM., Dewar EM., Jennings GL. (1994) Interactions between the effects of exercise and weight loss on risk factors, cardiovascular haemodynamics and left ventricular structure in overweight subjects. *J Hypertens* 12: 291-301.

Ribas V., Sánchez-Quesada JL., Antón R., Camacho M., Julve J., Escolà-Gil JC., Vila L., Ordóñez-Llanos J., Blanco-Vaca F. (2004) Human apolipoprotein A-II enrichment displaces paraoxonase from HDL and impairs its antioxidant properties: a new mechanism linking HDL protein composition and antiatherogenic potential. *Circ Res* 95: 789-97.

Roche D., Miguères ML., Lequang NT., Burstein M., Ekindjian OG., Girard-Globa A. (1991) Concentrations of high-density lipoprotein subfraction HDL2 and lipoprotein A-I in a random population of healthy subjects. *Clin Chem* 37: 2111-3.

Romijn JA., Coyle EF., Sidossis LS., Rosenblatt J., Wolfe RR. (2000) Substrate metabolism during different exercise intensities in endurance-trained women. *J Appl Physiol* 88: 1707-14.

Rubin F. (2001) Effect of fenofibrate on progression of coronary-artery disease in type 2 diabetes: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study, a randomised study. *Lancet* 357: 905-10.

Sady SP., Thompson PD., Cullinane EM., Kantor MA., Domagala E., Herbert PN. (1986) Prolonged exercise augments plasma triglyceride clearance. *JAMA* 256: 2552-5.

Sawamura T., Kume N., Aoyama T., Moriwaki H., Hoshikawa H., Aiba Y., Tanaka T., Miwa S., Katsura Y., Kita T., Masaki T. (1997) An endothelial receptor for oxidized low-density lipoprotein. *Nature* 386: 73-7.

Schmitz KH., Schreiner PJ., Jacobs DR., Leon AS., Liu K., Howard B., Sternfeld B. (2001) Independent and interactive effects of apolipoprotein E phenotype and cardiorespiratory fitness on plasma lipids. *Ann Epidemiol* 11: 94-103.

Seigler L., Wu WT. (1981) Separation of serum high-density lipoprotein for cholesterol determination: ultracentrifugation vs precipitation with sodium phosphotungstate and magnesium chloride. *Clin Chem* 27: 838-41.

Seip RL., Moulin P., Cocke T., Tall A., Kohrt WM., Mankowitz K., Semenkovich C., Ostlund R., Schonfeld G. (1993) Exercise training decreases plasma cholesteryl ester transfer protein. *Arterioscler Thromb* 13: 1359-67.

Shadid S., LaForge R., Otvos JD., Jensen MD. (2006) Treatment of obesity with diet/exercise versus pioglitazone has distinct effects on lipoprotein particle size. *Atherosclerosis* 188: 370-6.

St-Amand J., Moorjanit S., Lupien PJ., Prud'homme D., Després JP. (1999) The relation of plasma triglyceride, apolipoprotein B, and high-density lipoprotein cholesterol to postheparin lipoprotein lipase activity is dependent on apolipoprotein E polymorphism. *Metabolism* 45: 261-7.

Steele BW., Koehler DF., Azar MM., Blaszkowski TP., Kuba K., Dempsey ME. (1976) Enzymatic determinations of cholesterol in high-density-lipoprotein fractions prepared by a precipitation technique. *Clin Chem* 22: 98-101.

Steinberg D., Lewis A. (1997) Conner memorial lecture: oxidative modification of LDL and atherogenesis. *Circulation* 95: 1062-71.

-

Storlien LH., Kriketos AD., Calvert GD., Baur LA., Jenkins AB. (1997) Fatty acids, triglycerides and syndromes of insulin resistance. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 57: 3 79-85.

Svendsen OL., Hassager C., Christiansen C. (1993) Effect of an energy-restrictive diet, with or without exercise, on lean tissue mass, resting metabolic rate, cardiovascular risk factors, and bone in overweight postmenopausal women. *Am J Med* 95: 131-40.

Sawamura T., Kume N., Aoyama T., Moriwaki H., Hoshikawa H., Aiba Y., Tanaka T., Miwa S., Katsura Y., Kita T., Masaki T. (1997) An endothelial receptor for oxidized low-density lipoprotein. *Nature* 386: 73-7.

Tanaka K., Kim HS., Wakita M., Hazama T., Maeda K. (1989) Effect of aerobic conditioning plus caloric restriction in obese middle-aged women. *Jpn J Apple Physiol* 19: 495-504.

Tanaka, K., Takeshima, N., Kato, T., Niihata, S., Ueda, K. (1990) Critical determinants of endurance performance in middle-aged and elderly endurance runners with

heterogeneous training habits. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 59: 443-449.

Tanaka K., Nakadomo F., Watanabe K., Inagaki A., Matsuura K. (1992) Body composition prediction equations based on bioelectrical impedance and anthropometric variables for Japanese obese women. *Am J Hum Biol* 4: 739-745.

Thompson PD., Cullinane EM., Sady SP., Flynn MM., Chenevert CB., Herbert PN. (1991) High density lipoprotein metabolism in endurance athletes and sedentary men. *Circulation* 84: 140-52.

Thompson JW., Lee JM., Gebremariam A., Card-Higginson P., Shaw JL., Davis MM. (1999) Poor performance of body mass index as a marker for hypercholesterolemia in children and adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med* 163: 716-23.

Thompson PD. (1999) Evaluating and managing athletes with valvular heart disease. *Conn Med* 63: 665-75.

Tokunaga K., Tarui S., Kanai H., Matsuzawa Y., Kotani K. (1990) Close correlation of intra-abdominal fat accumulation to hypertension in obese women. *Hypertension* 16; 484-90.

Tran ZV., Weltman A. (1985) Differential effects of exercise on serum lipid and lipoprotein levels seen with changes in body weight. A meta-analysis. *JAMA* 254: 919-24.

Tuomilehto J., Lindström J., Eriksson JG, Valle TT., Hämäläinen H., Ilanne-Parikka P., Keinänen-Kiukaanniemi S., Laakso M., Louheranta A., Rastas M., Salminen V., Uusitupa M., Finnish Diabetes Prevention Study Group. (2001) Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 344: 1343-50.

Ueda A., Kume N., Hayashida K., Hayashida M., Asai M., Kita T. (2006) ELISA for soluble form of lectin-like oxidized LDL receptor-1, a novel marker of acute coronary syndrome. *Clin Chem* 52: 1210-1211,

Usui S., Mizuno T., Okazaki M., Nakamura M., Sakurabayashi I. (2009) Evaluation of a gel-permeation high-performance liquid chromatography for determining triglyceride levels in serum major lipoproteins, compared with the ultracentrifugation/precipitation method. *Clin Biochem* 42: 114-7.

Usui S., Nakamura M., Jitsukata K., Nara M., Hosaki S., Okazaki M. (2000) Assessment of between-instrument variations in a HPLC method for serum lipoproteins and its traceability to reference methods for total cholesterol and HDL-cholesterol. *Clin Chem* 46: 63-72.

Vakkilainen J., Steiner G., Ansquer JC., Rubin F., Rattier S., Foucher C., Hamsten A., Taskinen MR.; DAIS Group. (2003) Relationships between low-density lipoprotein particle size, plasma lipoproteins, and progression of coronary artery disease: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS). *Circulation* 107: 1733-7.

Varady KA., Lamarche B., Santosa S., Demonty I., Charest A., Jones PJ. (2006) Effect of weight loss resulting from a combined low-fat diet/exercise regimen on low-density lipoprotein particle size and distribution in obese women. *Metabolism* 55: 1302-7.

Verd JC., Peris C., Alegret M., Díaz C., Hernández G., Vázquez M., Adzet T., Laguna JC., Sánchez RM. (1999) Different effect of simvastatin and atorvastatin on key enzymes involved in VLDL synthesis and catabolism in high fat/cholesterol fed rabbits. *Br J Pharmacol* 127: 1479-85.

Vettor R., Macor C., Rossi E., Piemonte G., Federspil G (1997) Impaired counterregulatory hormonal and metabolic response to exhaustive exercise in obese subjects. *Acta Diabetol* 34: 61-6.

Vries R., Borggreve SE., Dullaart RP. (2003) Role of lipases, lecithin:cholesterol acyltransferase and cholesteryl ester transfer protein in abnormal high density lipoprotein metabolism in insulin resistance and type 2 diabetes mellitus. *Clin Lab* 49: 601-13.

Watts NB. (2000) Focus on primary care postmenopausal osteoporosis: an update. *Obstet Gynecol Surv* 55: S49-55.

Will S., Devane-Bell J. (1991) strength training does not improve lipoprotein-lipid profiles in men at risk for CHD. *Med Sci Sports Exerc* 23: 1134-9.

Williams RA., Putnam D., Weese D., Whitlock K. (1990) The effect of inpatient psychiatric hospitalization on weight gain in children and adolescents. *Psychiatr Hosp* 21: 119-23.

Wilund KR., Ferrell RE., Phares DA., Goldberg AP., Hagberg JM. (2002) Changes in high-density lipoprotein-cholesterol subfractions with exercise training may be dependent on cholesteryl ester transfer protein (CETP) genotype. *Metabolism* 51: 774-8.

Wood PD., Terry RB., Stefanick ML., Haskell WL. (1991) Contributions of regional adipose tissue depots to plasma lipoprotein concentrations in overweight men and women: possible protective effects of thigh fat. *Metabolism* 40: 733-40.

Yamashita S., Matsuzawa Y. (1992) HDL and arteriosclerosis. *Nippon Naika Gakkai Zasshi* 81: 1806-12.

清原裕 ら (2006) 代謝性疾患調査 (久山町研究). *日本臨床* 64 suppl 6: 91-95.

岡崎 三代 (2000) ゲルろ過クロマトグラフィー用いた血清リポタンパクの分析. *分析* 12: 723-729.

謝辞

博士論文を終えるにあたり、筑波大学大学院修士課程に入学してから今日に至るまでの5年間、懇切丁寧なご指導を請け賜りました筑波大学大学院人間総合科学研究科スポーツ医学教授 田中喜代次先生に深甚なる謝意を表します。また、筑波大学大学院人間総合科学研究科スポーツ医学専攻長 鯨坂隆一教授、筑波大学大学院人間総合科学研究科体育科学准教授 大森 肇先生、筑波大学大学院人間総合科学研究科スポーツ医学講師 飯田 薫子先生からは、本博士論文全般にわたる貴重なご指摘、ご指導をいただきました。ここに深く謝意を表します。

本博士論文を作成するために用いたデータは、茨城県筑西市明野、千葉県袖ヶ浦市および筑波大学田中研究室で開催された減量教室においてすべて収集されました。教室開催やデータ収集にあたり多大なご指導、ご協力をいただいた茨城県筑西市明野保健福祉センターの職員の皆さま、千葉県袖ヶ浦市健康づくり支援センターの職員の皆さま、および筑波大学大学院人間総合科学研究科田中研究室の院生、OB・OGの方々に心より敬意と感謝を申し上げます。

最後に、快く被験者になっていただき、さまざまな測定と運動教室にご参加された皆様に敬意と感謝の意を表するとともに、末長く健康を維持されることを心より願っております。