動脈硬化予防としての運動・身体活動の意義

木庭 新治

Shinji Koba: Significance of exercise and physical activity for the prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases. J Jpn Coron Assoc 2018; 24: 26-31

I. はじめに

身体活動の不足は体脂肪の増加（肥満）、脂質異常症、メタボリックシンドローム、高血圧、糖尿病・耐糖能異常、血管内皮機能障害、体力の低下と関連し、動脈硬化性心血管疾患の危険因子である¹⁾。最近では「座位および臥位におけるエネルギー消費量が1.5メッツ以下のすべての覚醒行動」と定義される座位行動の増加も身体活動とは独立してさまざまな健康アウトカムの危険因子であることが報告されはじめて¹⁾。動脈硬化性疾患の予防における運動および身体活動の意義について解説する。

II. 身体活動と身体不活動の意義

身体活動は安静にしている状態より多くのエネルギーを消費するすべての身体の動きを指し、日常生活における労働、家事、通勤・通学等の「生活活動」と、体力向上、楽しみなどを目的とし、余暇時間に計画的・継続的に意図的に実施される「運動」の2つに分けられる（Fig. 1）¹⁾。身体活動の強さはエネルギー消費率であり、代謝率（metabolic equivalent, MET）で表す。これは安静時代謝に対する活動時代謝の比で、1 METは酸素摂取量3.5 mL/min/kgの代謝率に相当する。体力とは、身体活動を行う能力に関連する複数の要素から構成され、その要素には全身持久力、筋力、バランス能力、柔軟性などがあるが、全身持久力や心肺身体能力を体力（身体能力）として表現することが多い。

身体活動が冠動脈疾患の発症に影響することは1950年代に2階建てのロンドンバスの車掌と運転手、郵便配達員（当時は自転車で配達）と郵便局内勤者の運動量のきわめて異なる職種間での冠動脈疾患の発症率の差を示した疫学研究に端を発する。いずれも前者が冠動脈疾患の発症率および発症3ヵ月後の死亡率が有意に低いことを示した²⁾。バスの運転手は長時間の座位作業で、車掌は立っているうえに、車外を動き、階段を上下するきつめの身体活動量に匹敵した。両職

種間では体格、血圧や精神的ストレスなどの相違点もあったが、同様の観察結果が、米国やイスラエルからその後報告された。さらに多くのコホート研究で、余暇の活動量や体力の程度で群分けした集団の追跡により身体活動量の多い群、体力の高い群でのおおの最も低い群に比し、動脈硬化性心血管疾患の発症・死亡、さらにすべての死亡のリスクが低いことが示された³⁾。

「sit」を意味するラテン語の「sedere」に由来する「sedentary behavior（座位行動）」とはエネルギー消費量が1.0～1.5メッツのすべての覚醒行動として定義され、座位や臥位などの時間をさす。座位行動の時間の増加が、死亡や心血管疾患の独立した危険因子であることも報告されている（Fig. 2）⁴⁾。したがって、長時間の座位を避けることが推奨される。

III. 運動耐容能増加の機序

運動療法の身体における主たる効果はエネルギー消費量の増加と運動耐容能の増加である。これには、血管内皮機能の改善などによる末梢循環の改善、骨格筋の適応現象や脂肪酸の酸化能力の増加などによるエネルギー代謝・糖脂質代謝の改善や抗炎症・抗酸化作用など全身に対する作用が関与する。

動脈硬化の初期変化は血管内皮機能障害である。これは酸化ストレスによる活性酸素種の産生に対して抗酸化機能が十分制御できず、その結果、一酸化窒素（NO）の作用が減弱することに起因する（Fig. 3）^{5,6)}。その成因には炎症反応が関与する。運動特に有酸素運動は血管内皮にずり応力もたらし、NO合成酵素活性とNO利用、抗酸化酵素活性を増加させる。その結果、運動は酸化ストレスを制御し、血管内皮依存性血管拡張反応の増加をもたらし冠循環・末梢循環を改善させる。

有酸素運動による骨格筋細胞における糖脂質代謝への影響をFig. 4に示す⁷⁾。運動が骨格筋細胞の核内受容体型転写因子であるPPARs（peroxisome—proliferator activated receptors）とPPAR γ の活性化補助因子であるPGC-1 α （PPAR γ coactivator-1 α ）の発現を増加させることが下肢の筋生検で採取したヒトの骨格筋細胞を用いた研究で示されている。PPARsは α 、 γ 、 δ （ β ）の3種類がある。PPAR- α は脂肪酸を多量に消費する肝臓、腎臓、心臓、骨格筋、褐色脂肪組織

Fig. 1 健康づくりのための運動指針 2006 (文献 1 より引用改変)。

Fig. 2 座位行動時間の長さで臨床転帰 14 研究のメタ解析 (文献 4 より引用改変)。

に発現し、PPAR- γ は脂肪組織主体に、PPAR- δ は骨格筋主体に多くの臓器・組織に存在する⁸⁾。運動は循環血中、骨格筋、脂肪組織のリポ蛋白リパーゼ (LPL) 活性を高めて脂肪酸の供給と利用を促進させ、骨格筋細胞の脂肪酸の輸送に関与する細胞膜のトランスポーター (FAT: fatty acid translocase, FABP: fatty acid binding protein, CD36) やミトコンドリア内への流入に関与する carnitine palmitoyltransferase 1 (CPT) 活性や TCA サイクルで重要な役割をもつ α ケトグルタル酸脱水素酵素活性を増加させることにより好氣的代謝を促進させる^{9,10)}。電子伝達系の副産物として有害な活性酸素がある。骨格筋細胞のミトコンドリア内膜には活性酸素を抑制し、脂肪酸の酸化を促進させる脱共役蛋白 3 (UCP3: uncoupling

protein 3) があり、運動により UCP3 が増加することが示されている¹¹⁾。運動は 5'-AMP-activated protein kinase (AMPK) を活性化させ、グルコース輸送体 (GLUT-4) の増加および細胞内でのトランスロケーションの促進、インスリン感受性を高め、またアセチル CoA を産生し、さらに核に作用して PGC1 α を刺激する⁹⁾。その結果、運動は糖脂代謝に好影響をもたらす。また、運動により骨格筋細胞から Interleukin 6 (IL-6), leukemia inhibiting factor, irisin など「myokine」と呼ばれる多数のサイトカインが分泌され、血管内皮細胞、肝臓、脂肪組織に作用し抗動脈硬化作用を示すことが明らかになった^{12,13)}。また運動により脂肪細胞からも IL-6 やアディポネクチンなど「adipokine」と呼ばれる多数のサイトカイン

Fig. 3 活性酸素、一酸化窒素 (NO) と血管内皮機能障害の関連と有酸素運動トレーニングの効果.

炎症は活性酸素種の産生を増加させ、抗酸化能を減弱させ、血管内皮機能障害をもたらす。炎症 (青で表示) は活性酸素の増加、血管内皮機能障害を生じ、有酸素運動トレーニング (赤で表示) は酸化ストレスを減弱し、抗酸化能を増加させ、NO 産生・利用を増大させ、血管内皮機能を改善させる。NOS = NO 合成酵素 (文献 5 より引用)。Copyright©2015 Japan Section for International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy. All Rights Reserved.

Fig. 4 骨格筋細胞における糖脂質代謝と有酸素運動の効果.

赤字および赤線は運動後の変化を示す。 (+) は促進, (-) は抑制を示す。 ACC = acetyl-CoA carboxylase, MCD = malonyl-CoA decarboxylase. 他の略語は本文参照 (文献 7 より引用)。

Fig. 5 運動による骨格筋細胞のミトコンドリア調整。

運動は PGC-1 α 発現およびその活性を増加させ、NRF (nuclear respiratory factor) 1/2 を介してミトコンドリアを新生させ、TFAM (transcription factor A mitochondrial) を介してミトコンドリア動態に影響する。健康的なミトコンドリア (緑色で表示) は隣接したミトコンドリアと「fusion」により増大し、障害ミトコンドリア (赤色で表示) 部分は「fission」により分断され、残存機能部分は健康的なミトコンドリアと「fusion」により新しいミトコンドリアとなる一方、分断された障害部分はオートファージにより死滅する。運動は OPA1 (optic atrophy) や MFN (mitofusin) 1/2 を介した fusion と MFF1 (mitochondrial fission factor) や DRP1 (dynamain-related protein) を介した fission に関与する。運動は ULK1 (uncodinated-51-like kinase 1) と BECN1 を介したオートファージにも関与する。運動はミトコンドリアの新生、fusion、fission、mitophagy を介してその質を改善させる (文献 15 より引用)。

が分泌される。その結果、骨格筋細胞と脂肪組織が肝臓と連関してエネルギー制御機構を担い、慢性炎症・動脈硬化性疾患の発症・予防に関与する¹⁴⁾。

エネルギー代謝の主役であるミトコンドリアは、細胞がおかれた環境に応じて形態を変化させ、細胞のホメオスタシスに重要な役割を果たすオートファージの制御と関連することが近年指摘されている。ミトコンドリアが機能不全部を分離する分裂 (fission) と隣接するミトコンドリアの癒合 (fusion) である。運動は PGC-1 α 、ULK1 (uncoordinated-51-like autophagy-activating kinase 1) や fission・fusion に関与する因子を介して骨格筋のミトコンドリア動態に影響する (Fig. 5)¹⁵⁾。運動によりミトコンドリア数およびその酸化酵素活性の増加や酸化酵素が多い I 型 (遅筋) 筋線維の増加が報告されている。したがって、運動は骨格筋の適応とミトコンドリアの機能改善を介して有酸素運動能力を向上させる。

IV. 習慣的な身体活動と脂質組成

PPAR- α の賦活は LPL を活性化させ、LPL 促進因子であるアポ蛋白 (apo) A- V を増加させ、LPL 抑制因子である apoC- III の産生を低下させる。PPAR- α の賦活は脂肪酸の β 酸化に関与する酵素群を活性化させる。PPAR- α の賦活は肝臓での apoA- I, apoA- II の産生促進を介して HDL を増加させ、ABC A1 (ATP-binding cassette transporter 1) の発現を増加させる¹⁶⁾。その結果トリグリセライド (TG) の合成低下と異

化促進により VLDL と TG が低下し、HDL コレステロールが増加し、LDL の粒子径が増大し抗動脈硬化的リポ蛋白組成となる。また PPAR- α の賦活は抗酸化酵素活性を増加させる。PPAR- α 発現を促進させる運動はリポ蛋白組成を健康的にすることが指摘されている。フィンランドの 4 つの異なるコホートにおいて長期間の身体不活動と習慣的な身体活動による血清脂質組成の違いが報告された (Fig. 6)¹⁷⁾。調査対象は① 25~64 歳の同性の双子 5,663 組の中から 32 年間の調査で長期間の身体不活動と余暇の運動習慣を有した健康な 16 組を対象とした双子コホート、② 東フィンランド Pieksämäki コホートの住民 848 人のなかから登録時と 6 年後の調査で、ともに余暇の身体活動が 3 日 / 週以上の活動群 115 例と 1 日 / 週末未満の不活動群 144 例を対象に性・年齢を一致させた 115 組、③ 24~39 歳を対象とした The Cardiovascular Risk in Young Finns study コホートの登録時と 6 年後の調査で身体活動量がともに 21.6 METs・時間 / 週以上の活動群 300 例と 5.0 METs・時間 / 週以下の不活動群 333 例から性・年齢を一致させた 300 組、④ The Northern Finland Birth Cohort 6,007 例を対象に 14 歳時と 31 歳時の調査で 14 歳時に放課後の運動が 1 日 / 週以上の活動群と 1 日 / 週末未満の不活動群、31 歳時のきつめの運動 1 日 / 週以上で低強度の身体活動 4 日 / 週以上の活動群ときつめの運動 1 日 / 週末未満で低強度の身体活動 4 日 / 週末未満の不活動群に分類し、14 歳と 31 歳ともに活動群 622 例と両者とも不活動群 1,521 例を

Fig. 6 習慣的な身体活動者と不活動者との脂質組成の比較。

標準偏差の平均値と95%信頼区間を示す。活動者で有意な増加を赤字、有意な低下を青字で示す（文献17より引用）。

Fig. 7 体力とスタチン服用の有無による死亡リスクの比較。

死亡ハザード比と95%信頼区間は年齢、BMI、β遮断薬、カルシウム拮抗薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシンII受容体阻害薬、アスピリン、利尿薬、喫煙歴、心血管疾患の既往歴、高血圧、糖尿病の有無で補正。* $p < 0.01$, ** $p < 0.0001$ 対 低体力のスタチン服用群（文献19より作成）。

対象に性・年齢を一致させた622組である。リポ蛋白組成を核磁気共鳴によるメタボロミクスで測定した。4つのコホートで一致して、活動群でVLDL、LDL粒子が少なく、apoBが低値で、large HDL粒子が多く、VLDL粒子径が小さく、HDL粒子径が大きく、TGが低値で、large HDLコレステロール

ルが高値であった。したがって、習慣的な身体活動が抗動脈硬化的のリポ蛋白組成を維持することが示された。

V. 脂質低下薬と身体活動・体力の意義

スタチンを主体としたLDLコレステロール低下薬物療法の動脈硬化性心血管疾患の予防・治療のエビデンスは確立されているが、生活習慣の是正は治療の基本である。脂質異常症患者を対象にスタチン治療とスタチン治療と運動療法の併用療法の無作為比較試験3研究のメタ解析で、運動療法併用群で、LDLコレステロールとTGの低下傾向とHDLコレステロールの増加傾向を認めた¹⁸⁾。体力は運動療法併用群で有意に高値であった。米国の退役軍人を対象にスタチン治療と体力の意義を検討した研究結果をFig. 7に示す¹⁹⁾。脂質異常症と診断された10,043人をトレッドミル運動負荷試験で評価した体力の程度で4群に分け、さらにスタチン服用の有無で分け10年間追跡し死亡リスクを分析した。低体力のスタチン服用群を基準に死亡の補正ハザード比を解析すると、スタチン非服用者でも体力が高いと死亡リスクは有意に低かった。したがって体力を高めるために運動療法および習慣的に身体活動を高めることが重要である。

VI. おわりに

体力を高めることは動脈硬化性心血管疾患の予防に重要である。習慣的な身体活動や有酸素運動は、血管内皮機能を改

善させ、全身の血液循環を促進させ、骨格筋細胞のミトコンドリア機能とエネルギー代謝を向上させ、抗酸化力と体力を高め、抗動脈硬化的脂質組成を保つ重要な生活習慣である。

本論文に関して、開示すべき利益相反関係はない。

文 献

- 1) 日本動脈硬化学会編：動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017 年版. 日本動脈硬化学会, 2017
- 2) Morris JN, Heady JA, Raffle PA, et al: Coronary heart-disease and physical activity of work. *Lancet* 1953; **265**: 1053-1057
- 3) Koba S, Tanaka H, Maruyama C, et al: Physical activity in the Japan population: association with blood lipid levels and effects in reducing cardiovascular and all-cause mortality. *J Atheroscler Thromb* 2011; **18**: 833-845
- 4) Biswas A, Oh PI, Faulkner GE, et al: Sedentary time and its association with risk for disease incidence, mortality, and hospitalization in adults: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2015; **162**: 123-132
- 5) 木庭新治：動脈硬化予防としての心臓リハビリテーション. *心血管薬物療法* 2015; **3**: 45-50
- 6) Linke A, Erbs S, Hambrecht R: Exercise and the coronary circulation - alterations and adaptations in coronary artery disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2006; **48**: 270-284
- 7) 木庭新治：運動療法 運動による脂質低下機序. *日本臨牀* 2013; **71** (3, 増刊号): 501-505
- 8) Gervois P, Fruchart JC, Staels B: Drug insight: mechanisms of action and therapeutic applications for agonists of peroxisome proliferator-activated receptor. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007; **3**: 145-156
- 9) Kiens B: Skeletal muscle lipid metabolism in exercise and insulin resistance. *Physiol Rev* 2006; **86**: 205-243
- 10) Greene NP, Fluckey JD, Lambert BS, et al: Regulators of blood lipids and lipoproteins? PPAR δ and AMPK, induced by exercise, are correlated with lipids and lipoproteins in overweight/obese men and women. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2012; **303**: E1212-E1221
- 11) Fritz T, Krämer DK, Karlsson HK, et al: Low-intensity exercise increases skeletal muscle protein expression of PPAR δ and UCP3 in type 2 diabetic patients. *Diabetes Metab Res Rev* 2006; **22**: 492-498
- 12) Pedersen BK, Steensberg A, Fischer C, et al: Searching for the exercise factor: is IL-6 a candidate? *J Muscle Res Cell Motil* 2003; **24**: 113-119
- 13) Ost M, Coleman V, Kasch J, et al: Regulation of myokine expression: Role of exercise and cellular stress. *Free Radic Biol Med* 2016; **98**: 78-89
- 14) Thompson D, Karpe F, Lafontan M, et al: Physical activity and exercise in the regulation of human adipose tissue physiology. *Physiol Rev* 2012; **92**: 157-191
- 15) Drake JC, Wilson RJ, Yan Z: Molecular mechanisms for mitochondrial adaptation to exercise training in skeletal muscle. *FASEB J* 2016; **30**: 13-22
- 16) Yu XH, Zheng XL, Tang CK: Peroxisome proliferator-activated receptor α in lipid metabolism and atherosclerosis. *Adv Clin Chem* 2015; **71**: 171-203
- 17) Kujala UM, Mäkinen VP, Heinonen I, et al: Long-term leisure-time physical activity and serum metabolome. *Circulation* 2013; **127**: 340-348
- 18) Gui Y, Liao C, Liu Q, et al: Efficacy and safety of statins and exercise combination therapy compared to statin monotherapy in patients with dyslipidaemia: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2017; **24**: 907-916
- 19) Kokkinos PF, Faselis C, Myers J, et al: Interactive effects of fitness and statin treatment on mortality risk in veterans with dyslipidemia: a cohort study. *Lancet* 2013; **381**: 394-399