

Original article

Effects of exercise with ultra-soft rubber bands on glucose metabolism and endocrinologyTian Zheng¹⁾, Masayuki Yagi¹⁾, Mari Ogura^{1,2)}, Takeshi Terasaka^{3,4)},
Shoji Kuwabara⁴⁾, Yoshikazu Yonei^{1,5)}

- 1) Anti-Aging Medical Research Center and Glycative Stress Research Center,
Faculty of Life and Medical Sciences, Doshisha University, Kyoto, Japan
- 2) Kyoto Bunkyo Junior College, Kyoto, Japan
- 3) Kyowa Rubber Co. Ltd., Osaka, Japan
- 4) EWP Co. Ltd., Shimane, Japan
- 5) Nippon Kokan Hospital, Kawasaki, Kanagawa, Japan

Glycative Stress Research 2022; 9 (4): 206-220
(c) Society for Glycative Stress Research

(原著論文：日本語翻訳版)

超軟質ゴムバンドを用いたエクササイズによる糖代謝・内分泌への影響田 政¹⁾、八木雅之¹⁾、小椋真理^{1,2)}、寺阪 剛^{3,4)}、桑原匠司⁴⁾、米井嘉一^{1,5)}

- 1) 同志社大学大学院生命医科学研究科アンチエイジングリサーチセンター
糖化ストレス研究センター、京都
- 2) 京都文教短期大学食物栄養学科、京都
- 3) 共和ゴム株式会社、大阪
- 4) EWP 株式会社、島根
- 5) 日本鋼管病院、川崎、神奈川

抄録

【目的】 近年増加の一途をたどる糖化ストレス関連疾患（2型糖尿病やメタボリックシンドロームなど）に対する療法としては、食事療法と運動療法が重要である。今回は、健常者を対象として、超軟質ゴムバンドを用いた筋肉負荷運動が糖化ストレスおよび耐糖能関連指標、内分泌指標に及ぼす影響について検討した。

【方法】 対象は健康な男女（男性：2名、女性：20名、44.9 ± 10.1歳）を対象とし、超軟質ゴムバンドを用いた規定エクササイズを1日1回6分間（6M群15名）もしくは10分間（10M群7名）、8週間実施した。6M群と10M群を合わせた群をTotal群（22名）とした。主要評価項目は、糖代謝関連血液検査（ペントシジン、インスリン [immune reactive insulin: IRI]、HbA1c、空腹時血糖 [fasting plasma glucose: FPG]）、皮膚蛍光性終末糖化産物（AGEs）量（skin AGE fluorescence: SAF）、内分泌関連血液検査（insulin-like growth factor-I: IGF-I, dehydroepiandrosterone-sulfate: DHEA-s）とした。

連絡先：教授 米井嘉一
同志社大学大学院生命医科学研究科アンチエイジングリサーチセンター／
糖化ストレス研究センター
〒610-0321 京都府京田辺市多々羅都谷 1-3
TEL & FAX: 0774-65-6394 e-mail: yyonei@mail.doshisha.ac.jp
共著者：田 政 tomtomtom1990@hotmail.com; 八木雅之 myagi@mail.doshisha.ac.jp;
小椋真理 m-ogura@po.kbu.ac.jp; 寺阪 剛 t-terasaka@kyowa-r.com;
桑原匠司 shoji.kuwabara@ewp.ai

Glycative Stress Research 2022; 9 (4): 206-220
本論文を引用する際はこちらを引用してください。
(c) Society for Glycative Stress Research

【結果】 主要評価項目の8週後変化率 (Total 群) は、ペントシジン (-10.9%, $p < 0.001$)、IRI (-33.6%, $p = 0.005$)、HbA1c (-2.6%, $p = 0.002$)、DHEA-s (+16.1%, $p = 0.010$)、副次評価項目 TG (-38.3%, $p = 0.039$) に有意な変化がみられた。空腹時血糖 (-7.4%, $p = 0.001$) は10M群のみ、SAF (-5.3%, $p = 0.021$) は6M群のみに有意な低下がみられた。いずれの項目も介入前値は正常範囲内であり、これらの項目には男女差、エクササイズ時間に有意差が認められなかった。IGF-I、コルチゾル、E2、総テストステロンには有意な変化がなかった。安全評価項目と自他覚所見には有害事象は認められなかった。

【結論】 本試験品を使用した運動により耐糖能、インスリン抵抗性、終末糖化産物 (ペントシジン、SAF) が改善、さらには若さと健康を保つために重要なDHEA-sも増加させた。特記すべきは、これらの項目は正常範囲からの改善であったことである。短時間で遂行できる本療法は、安全性が高い健康増進法であることが示唆された。

KEY WORDS: 身体運動、糖代謝、インスリン抵抗性、性ホルモン、糖化ストレス、超軟質ゴムバンド

はじめに

糖化ストレス (glycative stress) とは体内に炭水化物由来や脂肪酸由来の短鎖アルデヒドができやすい状態を意味する。短鎖アルデヒドは反応性が高く、蛋白を構成するリジンやアルギニン残基のカルボニル化修飾を惹起し、反応が進行すると終末糖化産物 (advanced glycation endproducts: AGEs) を産生する。その結果、糖尿病合併症をはじめアルツハイマー型認知症、白内障、加齢黄斑変性、皮膚老化など様々な加齢性疾患の発症リスクを高める¹⁻⁴⁾。また、糖化ストレスは、AGEs 負荷による膵β細胞のインスリン産生低下と糖化インスリンの増加を介して耐糖能が低下をきたし、さらに糖化ストレスが助長するという悪循環を惹起する⁵⁾。この悪循環を遮断するために、早期から糖化ストレス対策に取り組むことが重要である。

糖化ストレス対策の基本は食事療法と運動療法である。糖尿病や食後高血糖 (血糖スパイク) は炭水化物由来アルデヒド産生を引き起こすが、一方、高脂肪食は脂肪酸由来アルデヒド産生を引き起こす⁶⁾。従って、糖化ストレスの制御のためには血糖管理に加えて、脂質異常症を並行して是正することが重要である。従って、食事療法と運動療法を組み合わせることが推奨される。

我々は、前回、超軟質ゴムバンド (共和ゴム) を用いた筋肉負荷運動が血糖スパイクを抑制することを報告した⁷⁾。血糖スパイクを制御すれば、連鎖反応的に生じる多種アルデヒド産生 (アルデヒドスパーク) が抑えられ、引き続き血管内皮細胞障害も予防できると期待している。

今回は、20歳以上65歳未満の健康な男女を対象とし、超軟質ゴムバンドを用いた筋肉負荷運動が糖化ストレスおよび耐糖能関連指標、内分泌指標に及ぼす影響について検討した。

方法

対象

対象は、20歳以上65歳未満の健康な男女を対象とし、選択基準に該当し、除外基準に抵触しておらず、試験責任医師の判断により試験参加が妥当と判断された者23名を被験者として本試験に組み込んだ。

選択基準を以下に示す。

- 1) 試験参加の同意取得時点での年齢が20歳以上65歳未満の男女
- 2) 健康な者で慢性身体疾患がない者
- 3) 本試験の目的、内容について十分な説明を受け、同意能力があり、よく理解した上で自発的に参加を志願し、書面で本試験参加に同意できる者
- 4) 指定された検査日に来所でき、検査を受ける事のできる者
- 5) 試験責任医師が本試験への参加を適当と認めた者

除外基準を以下に示す。

- 1) 現在、何らかの疾患を患い薬物治療を受けている者
- 2) 脂質異常症、高血圧、糖尿病、精神疾患、睡眠障害や重篤な疾患の既往歴・現病歴のある者
- 3) 過去1ヶ月において、疾患治療を目的とした、薬物の服薬習慣のある者 (頭痛、月経痛、感冒などの頓服歴は除く)
- 4) 肝、腎、心、肺、血液等の重篤な障害の既往歴・現病歴のある者
- 5) 過去1ヶ月間において200 mL、又は3ヶ月以内に400 mLを超える献血等をした者
- 6) 高度の貧血がある者

- 7) 10分間のエクササイズ運動が困難な者
- 8) 日常的な飲酒量が純アルコール換算で平均60g/日を超える者
- 9) 試験期間中、生活習慣を変更する可能性のある者(長期の旅行など)
- 10) 現在、ならびに過去3ヶ月以内において、糖代謝関連を標榜する機能性表示食品・健康食品類の継続的な摂取習慣のある者、また試験期間中に摂取予定のある者(健康維持を目的した摂取は可)
- 11) 妊娠中、授乳中あるいは妊娠の可能性のある者
- 12) 現在、他ヒト臨床試験に参加している者、他ヒト臨床試験参加後、3ヶ月間が経過していない者
- 13) その他、試験責任医師が本試験の対象として不適当と判断した者

試験デザイン

本試験はエクササイズの実施内容によって2群に群分けしたオープンラベル試験とした。

被験者は超軟質ゴムバンドを用いた以下のエクササイズを1日1回6分間もしくは10分間、8週間実施した。試験期間は2021年8月～10月とした。

■ 6M群：超軟質ゴムバンドを用いたエクササイズハーフセット(6分間)

1. サイドベント：3秒で倒し、3秒で戻す。(2分間)
2. ヒップアブダクション：3秒で開き、3秒で戻す。左右行う。(2分間)
3. マーチング：上げて3秒間キープし下す。左右行う。(2分間)

■ 10M群：超軟質ゴムバンドを用いたエクササイズフルセット(10分間)

1. ショルダーフレクション：3秒で上げて、3秒で下す。(2分間)
2. サイドベント：3秒で倒し、3秒で戻す。(2分間)
3. アブダクション：3秒で開き、3秒で戻す。左右行う。(2分間)
4. ニーエクステンション：上げて3秒間キープし下す。左右行う。(2分間)
5. マーチング：上げて3秒間キープし下す。左右行う。(2分間)

使用した超軟質ゴムバンドは、共和ゴム株式会社(大阪府枚方市)製で、シリコン素材を超軟質に特殊加工しており、大きな負荷をかけずとも容易に筋肉を動かすことを企図して製作されたものである⁷⁾。

本試験は、23名で試験を開始し、10M群1名が被験者都合により中止、全22名にて試験終了となった。

評価項目

主要評価項目は、糖代謝関連血液検査(ペントシジン、インスリン [immune reactive insulin: IRI]、HbA1c、空腹時血糖 [fasting plasma glucose: FPG])、皮膚蛍光性AGEs量 (skin AGE fluorescence: SAF)、内分泌関連血液検査 (insulin-like growth factor-I: IGF-I, dehydroepiandrosterone-sulfate: DHEA-s, esutoradiol: E2, 総テストステロン)とした。蛍光性AGEs量は、エクササイズ実施前、実施2週後、実施4週後、実施6週後、実施8週後に測定を実施、糖代謝関連血液検査、内分泌関連血液検査は、エクササイズ実施前、実施4週後、実施8週後に検査を実施した。

副次評価項目は、コレステロール、コレステロール/DHEA-s比、エストロジオール、総テストステロン、中性脂肪 (triglyceride: TG)とし、エクササイズ実施前、実施4週後、実施8週後に検査を実施した。また血液学検査、血液生化学的検査、医師問診/有害事象判定ならびに被験者日誌で安全性を評価した。

統計解析

検査結果数値はMicrosoft Office Excel 2016 (Microsoft Corp.)を用いて累計表に集計した。統計解析はExcel統計((株)社会情報サービス、東京)など適切な統計解析ソフトを用いて実施し、すべての検定について有意水準は両側5%とした。各項目のエクササイズ実施前との比較は対応のあるt検定、各群のエクササイズ実施前と実施8週後、12週後の変化量の比較についてはStudentのt検定を行った。データの多重性は考慮せず、欠損値はなかった。

解析対象

試験後の症例検討会において試験完遂した全22名の被験者を解析対象とした。解析は以下の3群で実施した。

- 6M群 (15名)
- 10M群 (7名)
- 6M群と10M群の両群を合わせた被験品エクササイズ (Total)群 (22名)

6M群15名(男性:1名、女性:14名)の年齢は、44.07 ± 11.26歳、10M群7名(男性:1名、女性:6名)の年齢は、46.57 ± 6.84歳、Total群22名(男性:2名、女性:20名)の年齢は、44.86 ± 10.14歳であった (Table 1)。

Table 1. Subject profile.

	Group	n	Mean	SD
	Total	22	44.86 ±	10.14
Age	6 min	15	44.07 ±	11.26
	10 min	7	46.57 ±	6.84

SD, standard deviation, SD, standard deviation.

倫理審査

本試験は、ヘルシンキ宣言（2013年WMAフォルタレザ総会で修正）および人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（文部科学省、厚生労働省告示）を遵守した。本試験は「一般社団法人糖化ストレス研究会」（東京都新宿区）にてヒト試験倫理委員会を開催し、試験の倫理性および妥当性について審議を行い、承認された（GSE 2021-007）。本試験については臨床試験事前登録を行った（UMIN #000045177）。

結果

主要評価項目

糖代謝関連血液検査（ペントシジン、インスリン、HbA1c、空腹時血糖）

ペントシジン

男女合計解析（Table 2）では、ペントシジンは、6M群で 26.68 ± 7.96 pmol/mL から 24.11 ± 6.73 pmol/mL へ（-9.6%, $p = 0.012$ ）、10M群で 26.49 ± 5.23 pmol/mL から 22.91 ± 4.47 pmol/mL（-13.5%, $p < 0.001$ ）、Total群で 26.62 ± 7.20 pmol/mL から 23.73 ± 6.13 pmol/mL（-10.9%, $p < 0.001$ ）と8週後に有意な減少が認められた。女性のみ解析（Table 3, Fig. 1-a）では、6M群で 26.24 ± 8.06 pmol/mL から 23.67 ± 6.75 pmol/mL へ（-9.8%, $p = 0.011$ ）、10M群で 26.72 ± 5.61 pmol/mL から 22.98 ± 4.83 pmol/mL へ（-14.0%, $p < 0.001$ ）、Total群で 26.38 ± 7.41 pmol/mL から 23.47 ± 6.24 pmol/mL へ（-11.0%, $p < 0.001$ ）で8週後に有意な減少が認められた。

インスリン (IRI)

男女合計解析（Table 2）では、IRIは、6M群で 5.90 ± 3.04 μ U/mL から 4.37 ± 2.05 μ U/mL へ（-25.9%, $p = 0.009$ ）、Total群で 6.84 ± 4.23 μ U/mL から 4.54 ± 2.46 μ U/mL へ（-33.6%, $p = 0.005$ ）で8週後に有意な減少が認められたが、10M群では有意な変動はなかった。女性のみ解析（Table 3, Fig. 1-b）では、6M群で 6.07 ± 3.07 μ U/mL から 4.36 ± 2.12 μ U/mL へ（-28.2%, $p = 0.009$ ）、Total群で 6.38 ± 3.32 μ U/mL から 4.56 ± 2.58 μ U/mL へ（-28.5%, $p = 0.001$ ）と8週後に有意な減少が認められたが、10M群では有意な変動はなかった。

HbA1c

男女合計解析（Table 2）では、HbA1cは、6M群で 5.97 ± 1.63 % から 5.78 ± 1.48 % へ（-3.2%, $p = 0.004$ ）、Total群で 5.79 ± 1.37 % から 5.64 ± 1.25 %（-2.6%, $p = 0.002$ ）へと8週間で有意な減少が認められたが、10M群では有意な変動はなかった。女性のみ解析（Table 3, Fig. 1-c）では、6M群で 5.99 ± 1.69 % から 5.81 ± 1.53 % へ（-3.0%,

$p = 0.004$ ）、Total群で 5.80 ± 1.44 % から 5.65 ± 1.31 %（-2.6%, $p = 0.002$ ）へと8週後に有意な減少が認められたが、10M群では有意な変動はなかった。

空腹時血糖 (FPG)

男女合計解析（Table 2）では、FPGは、10M群で 90.14 ± 8.51 mg/dL から 83.43 ± 7.69 mg/dL へ（-7.4%, $p = 0.001$ ）と8週後に有意な減少が認められたが、6M群とTotal群においては有意な変動はなかった。女性のみ解析（Table 3, Fig. 1-d）では、10M群で 88.00 ± 7.23 mg/dL から 81.67 ± 6.87 mg/dL へ（-7.2%, $p = 0.001$ ）と8週後に有意な減少が認められたが、6M群とTotal群においては有意な変動はなかった。

皮膚蛍光性 AGEs量

男女合計解析（Table 2）では、SAFは、6M群で 2.08 ± 0.35 から 1.97 ± 0.33 へと（-5.3%, $p = 0.021$ ）、8週後に有意な減少が認められたが、10M群とTotal群では有意な変動はなかった。女性のみ解析（Table 3, Fig. 1-e）では、6M群で 2.09 ± 0.36 から 1.96 ± 0.34 へと（-6.2%, $p = 0.021$ ）8週後に有意な減少が認められたが、10M群とTotal群では有意な変動はなかった。

内分泌関連血液検査

IGF-I

IGF-Iは、男女計、女性のみいずれの群においても有意な変動は認められなかった（Table 2, 3, Fig. 1-f）。

DHEA-s

男女合計解析（Table 2）では、DHEA-sは、6M群で 142.20 ± 80.26 μ g/dL から 171.47 ± 109.11 μ g/dL へ（+20.6%, $p = 0.015$ ）、Total群で 141.86 ± 79.76 μ g/dL から 164.68 ± 99.24 μ g/dL（+16.1%, $p = 0.010$ ）へと8週間で有意な増加が認められたが、10M群では有意な変動はなかった。女性のみ解析（Table 3, Fig. 1-g）では、6M群で 124.86 ± 48.88 μ g/dL から 145.79 ± 53.50 μ g/dL へ（+16.8%, $p = 0.004$ ）、Total群で 129.00 ± 62.18 μ g/dL から 144.90 ± 60.75 μ g/dL（+12.3%, $p = 0.004$ ）へと8週間で有意な増加が認められたが、10M群では有意な変動はなかった。

副次評価項目

コルチゾル、コルチゾル/DHEA-s、エストラジオール、総テストステロン

男女計、女性のみ解析で、上記3項目ではいずれの群においても、8週後に有意な変動は認められなかった（Table 2, 3）。

中性脂肪 (トリグリセリド : TG)

男女合計解析（Table 2）では、TGは、6M群で 97.80 ± 48.98 mg/dL から 75.00 ± 42.87 mg/dL へ（-23.3%, $p =$

Table 2. Test results (Endpoints): Total male-female analysis.

	Group	Comparison of before and after								Group comparison (p value)
		n	0 w		4w		P value	8w		
			Mean	SE	Mean	SE	rate of change	Mean	SE	rate of change
Pentosidine (pmol/mL)	Total	22	26.62 ± 7.20	24.10 ± 6.32	0.000	23.73 ± 6.13	0.000			
	6min	15	26.68 ± 7.96	24.06 ± 6.69	0.000	24.11 ± 6.73	0.007		0.140	
	10min	7	26.49 ± 5.23	24.19 ± 5.46	0.031	22.91 ± 4.47	0.000			
IRI (μU/mL)	Total	22	6.84 ± 4.23	4.85 ± 2.97	0.026	4.54 ± 2.46	0.001			
	6min	15	5.90 ± 3.04	3.86 ± 1.56	0.026	4.37 ± 2.05	0.022		0.308	
	10min	7	8.84 ± 5.54	6.96 ± 4.00	0.514	4.91 ± 3.13	0.028			
HbA1c (%)	Total	22	5.79 ± 1.37	5.76 ± 1.28	0.650	5.64 ± 1.25	0.001			
	6min	15	5.97 ± 1.63	5.92 ± 1.52	0.462	5.78 ± 1.48	0.002		0.250	
	10min	7	5.40 ± 0.17	5.41 ± 0.16	0.743	5.33 ± 0.19	0.252			
FPG (mg/dL)	Total	22	96.82 ± 45.57	97.95 ± 51.59	0.778	90.95 ± 29.62	0.140			
	6min	15	99.93 ± 54.61	102.80 ± 61.77	0.326	94.47 ± 34.93	0.611		0.116	
	10min	7	90.14 ± 8.51	87.57 ± 5.60	0.356	83.43 ± 7.69	0.001			
Intensity of SAF	Total	22	2.08 ± 0.39	2.05 ± 0.34	0.585	2.00 ± 0.34	0.221			
	6min	15	2.08 ± 0.35	2.03 ± 0.29	0.114	1.97 ± 0.33	0.016		0.272	
	10min	7	2.09 ± 0.47	2.09 ± 0.43	0.834	2.09 ± 0.35	0.735			
IGF-I (ng/mL)	Total	22	147.14 ± 47.72	150.86 ± 57.35	0.586	142.95 ± 47.21	0.409			
	6min	15	154.13 ± 53.34	155.27 ± 64.30	0.804	148.07 ± 50.82	0.266		0.661	
	10min	7	132.14 ± 27.00	141.43 ± 36.71	0.333	132.00 ± 35.98	0.983			
DHEA-s (μg/dL)	Total	22	141.86 ± 79.76	160.41 ± 88.72	0.006	164.68 ± 99.24	0.001			
	6min	15	142.20 ± 80.26	169.40 ± 88.50	0.001	171.47 ± 109.11	0.002		0.145	
	10min	7	141.14 ± 78.67	141.14 ± 86.09	0.695	150.14 ± 71.66	0.290			
Cortisol (μg/dL)	Total	22	7.61 ± 2.49	8.27 ± 3.17	0.197	7.75 ± 2.16	0.223			
	6min	15	7.92 ± 2.50	8.75 ± 2.83	0.100	7.93 ± 2.43	0.423		0.808	
	10min	7	6.94 ± 2.31	7.23 ± 3.56	0.796	7.34 ± 1.37	0.310			
Cortisol/ DHEA-s	Total	22	0.07 ± 0.04	0.06 ± 0.04	0.936	0.06 ± 0.03	0.424			
	6min	15	0.07 ± 0.04	0.06 ± 0.03	0.303	0.06 ± 0.03	0.191		0.297	
	10min	7	0.06 ± 0.04	0.07 ± 0.06	0.574	0.06 ± 0.03	0.670			
Estradiol (pg/mL)	Total	22	55.24 ± 86.50	49.97 ± 60.57	0.224	61.97 ± 76.29	0.138			
	6min	15	71.04 ± 99.37	49.58 ± 58.60	0.610	47.03 ± 60.57	0.623		0.170	
	10min	7	21.37 ± 26.00	50.81 ± 64.57	0.274	93.97 ± 94.48	0.162			
Total testosterone (ng/mL)	Total	22	0.54 ± 0.82	0.58 ± 1.03	0.249	0.60 ± 0.99	0.355			
	6min	15	0.52 ± 0.82	0.60 ± 1.12	0.558	0.51 ± 0.85	0.668		0.040	
	10min	7	0.60 ± 0.81	0.54 ± 0.79	0.016	0.80 ± 1.22	0.047			
TG (mg/dL)	Total	22	107.50 ± 82.92	126.09 ± 187.31	0.517	79.59 ± 46.48	0.009			
	6min	15	97.80 ± 48.98	83.27 ± 36.87	0.216	75.00 ± 42.87	0.025		0.770	
	10min	7	128.29 ± 125.82	217.86 ± 308.22	0.119	89.43 ± 52.07	0.220			

See text for abbreviations.

Table 3. Test results (Endpoints): Female analysis.

	Group	Comparison of before and after							Group comparison (p value)	
		n	0 w		4w		P value	8w		8 w
			Mean	SE	Mean	SE	rate of change	Mean	SE	
Pentosidine (pmol/mL)	Total	20	26.38 ± 7.41	23.99 ± 6.59	0.000	23.47 ± 6.24	0.000			
	6min	14	26.24 ± 8.06	23.83 ± 6.86	0.001	23.67 ± 6.75	0.011	0.136		
	10min	6	26.72 ± 5.61	24.37 ± 5.88	0.061	22.98 ± 4.83	0.000			
IRI (µU/mL)	Total	20	6.38 ± 3.32	4.39 ± 2.18	0.025	4.56 ± 2.58	0.001			
	6min	14	6.07 ± 3.07	3.84 ± 1.61	0.015	4.36 ± 2.12	0.009	0.720		
	10min	6	7.08 ± 3.76	5.68 ± 2.71	0.662	5.02 ± 3.37	0.064			
HbA1c (%)	Total	20	5.80 ± 1.44	5.77 ± 1.34	0.763	5.65 ± 1.31	0.002			
	6min	14	5.99 ± 1.69	5.94 ± 1.57	0.574	5.81 ± 1.53	0.004	0.486		
	10min	6	5.35 ± 0.13	5.37 ± 0.11	0.748	5.27 ± 0.12	0.257			
FPG (mg/dL)	Total	20	96.35 ± 47.77	98.10 ± 54.11	0.545	90.75 ± 31.05	0.241			
	6min	14	99.93 ± 56.52	103.29 ± 63.91	0.250	94.64 ± 36.15	0.727	0.129		
	10min	6	88.00 ± 7.23	86.00 ± 4.40	0.533	81.67 ± 6.87	0.005			
Intensity of SAF	Total	20	2.11 ± 0.40	2.07 ± 0.35	0.501	2.02 ± 0.35	0.182			
	6min	14	2.09 ± 0.36	2.03 ± 0.30	0.051	1.96 ± 0.34	0.008	0.287		
	10min	6	2.15 ± 0.48	2.15 ± 0.43	0.837	2.15 ± 0.34	0.741			
IGF-I (ng/mL)	Total	20	143.80 ± 47.57	147.60 ± 58.33	0.626	139.00 ± 45.11	0.410			
	6min	14	149.79 ± 52.58	151.00 ± 64.48	0.805	142.07 ± 47.20	0.184	0.509		
	10min	6	129.83 ± 28.52	139.67 ± 39.37	0.381	131.83 ± 38.86	0.860			
DHEA-s (µg/dL)	Total	20	129.00 ± 62.18	146.00 ± 69.64	0.012	144.90 ± 60.75	0.004			
	6min	14	124.86 ± 48.88	150.93 ± 57.22	0.001	145.79 ± 53.50	0.004	0.139		
	10min	6	138.67 ± 84.72	134.50 ± 91.31	0.445	142.83 ± 74.94	0.507			
Cortisol (µg/dL)	Total	20	7.65 ± 2.52	8.44 ± 3.16	0.149	7.78 ± 2.11	0.229			
	6min	14	7.82 ± 2.56	8.71 ± 2.93	0.100	7.78 ± 2.44	0.460	0.685		
	10min	6	7.25 ± 2.35	7.78 ± 3.56	0.673	7.77 ± 0.96	0.274			
Cortisol/DHEA-s	Total	20	0.07 ± 0.04	0.07 ± 0.04	0.865	0.06 ± 0.03	0.609			
	6min	14	0.08 ± 0.04	0.06 ± 0.02	0.353	0.06 ± 0.03	0.252	0.237		
	10min	6	0.07 ± 0.04	0.08 ± 0.06	0.423	0.07 ± 0.03	0.481			
Estradiol (pg/mL)	Total	20	59.67 ± 89.53	53.72 ± 62.29	0.232	65.82 ± 78.97	0.161			
	6min	14	75.26 ± 101.55	52.12 ± 59.85	0.655	49.04 ± 62.22	0.726	0.192		
	10min	6	23.28 ± 27.63	57.45 ± 67.49	0.283	104.97 ± 97.81	0.186			
Total testosterone (ng/mL)	Total	20	0.29 ± 0.10	0.27 ± 0.11	0.107	0.29 ± 0.09	0.606			
	6min	14	0.30 ± 0.10	0.30 ± 0.11	0.956	0.28 ± 0.09	0.644	0.089		
	10min	6	0.27 ± 0.09	0.22 ± 0.11	0.018	0.31 ± 0.08	0.104			
TG (mg/dL)	Total	20	94.65 ± 44.96	88.10 ± 40.60	0.976	75.85 ± 42.28	0.010			
	6min	14	101.71 ± 48.38	85.86 ± 36.83	0.181	76.71 ± 43.87	0.014	0.288		
	10min	6	78.17 ± 29.78	93.33 ± 47.85	0.240	73.83 ± 38.22	0.461			

See text for abbreviations.

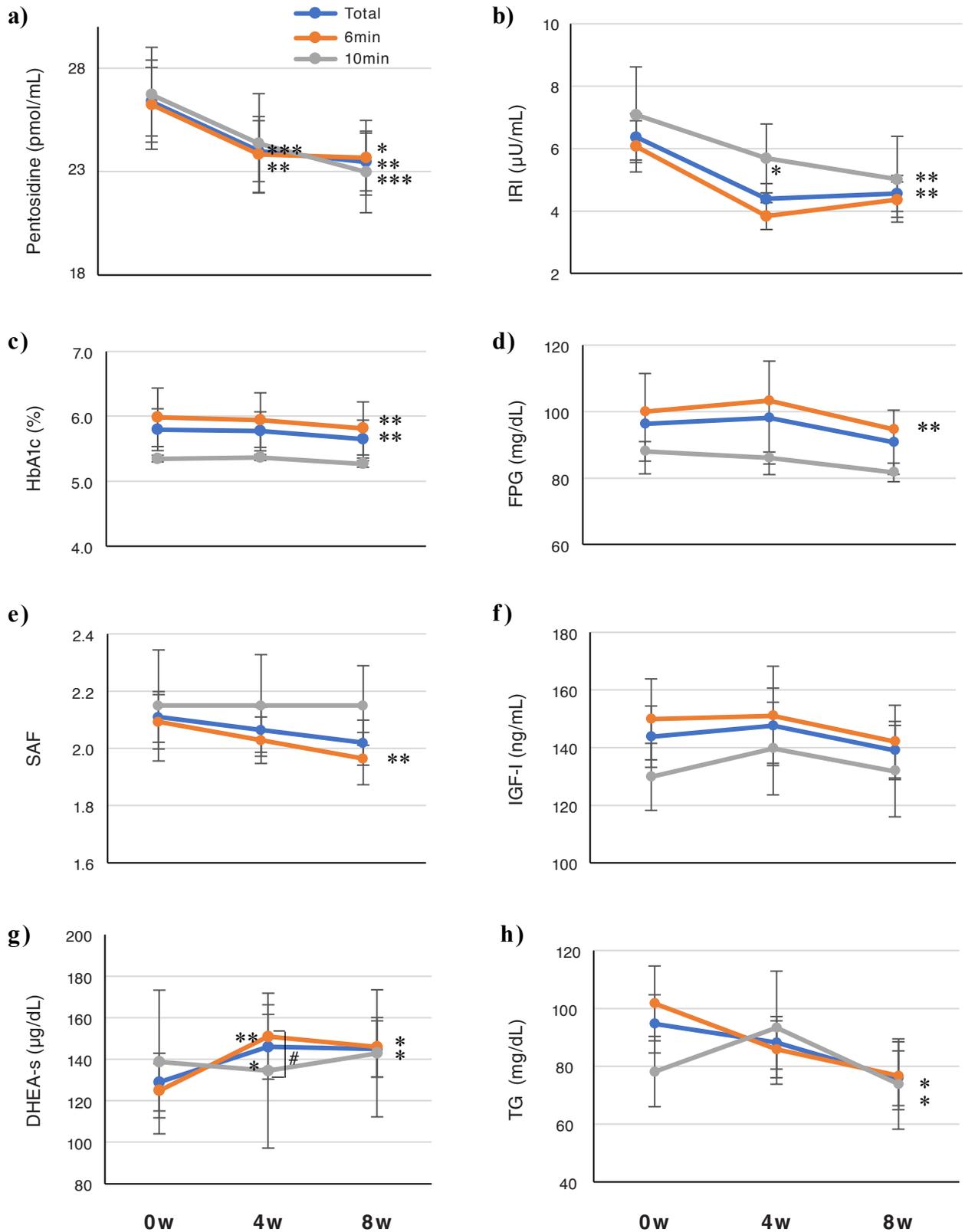


Fig. 1. Changes of the endpoint items in the female analysis by the exercise intervention.

(a) Pentosidine, (b) IRI, (c) HbA1c, (d) FPG, (e) SAF, (f) IGF-I, (g) DHEA-s, (h) TG.

Results are expressed as mean \pm SEM, * p < 0.05, ** p < 0.01, paired-t test vs pre-values. IRI, immune reactive insulin; HbA1c, hemoglobin A1c; FPG, fasting plasma glucose; SAF, skin AGE fluorescence; IGF-I, insulin-like growth factor-I; DHEA-s, dehydroepiandrosterone-sulfate; TG, triglyceride; SEM, standard error mean.

0.037)、Total群で 107.50 ± 82.92 mg/dLから 79.59 ± 46.48 mg/dL (-38.3%, $p = 0.039$)へと8週間で有意な減少が認められたが、10M群では有意な変動はなかった。女性のみ解析 (Table 3, Fig. 1-h) では、6M群で 101.71 ± 48.38 mg/dLから 76.71 ± 43.87 mg/dLへ (-24.6%, $p = 0.014$)、Total群で 94.65 ± 44.96 mg/dLから 75.85 ± 42.28 mg/dL (-19.9%, $p = 0.010$)へと8週間で有意な減少が認められたが、10M群では有意な変動はなかった。

安全性評価項目

経時比較もしくは群間比較において有意な差が認められた項目は、血液学的検査では白血球数 (WBC)、血色素量 (Hb)、ヘマトクリット値 (Ht)、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球色素濃度 (MCHC)、血小板数 (PLT)、血液生化学検査では総蛋白 (TP)、アルブミン定量、クレアチニン (CRE)、 γ -グルタミルトランスぺプチダーゼ (γ -GTP)、アルカリフォスファターゼ (ALP)、乳酸脱水素酵素 (LDH)、CRP定量、HDL-コレステロール (HDL-C)、総ビリルビン (T-BIL)、ナトリウム (Na)、カリウム (K)、クロール (Cl)、鉄 (Fe) であった (Table 4, 5)。これらの変化は生理的変動の範囲内であった。

安全性

試験品が起因と考えられる副作用、また試験品が起因と考えられる有害事象は全ての被験者において確認されなかった。

考察

糖代謝・耐糖能の改善

糖代謝・耐糖能関連指標については、8週後にFPGの有意な低下 (10M群 -7.4%)、HbA1cの有意な低下 (6M群 -3.2%)、IRIの有意な低下 (6M群 -25.9%) を認めた (括弧内の数値は全例解析の値を示す)。これらの成績は、身体運動により糖代謝・耐糖能が改善したことを示している。重要な点は、FPG、HbA1c、IRIのいずれも前値が基準値範囲内 (病的水準ではない) で、現状以上の改善余地が少なかったことである。身体運動が健康増進に有用であることを意味する所見である。

また、今回の試験ではTGの改善 (6M群 -23.3%) も認められた。TGの低下は脂肪酸由来アルデヒド産生⁶⁾を軽減すると予想され、糖化ストレスへの上乗せ効果が期待できる。

FPG、HbA1c、IRIの変化率をみると、FPG、HbA1cに比べてIRI低下率が大きいことがわかり、インスリン抵抗性が改善されている。グルコース上昇刺激による膵 β 細胞からインスリン分泌量が少なくすむので、インスリン生合成に伴う β 細胞の負荷が軽減する。

β 細胞内では、プレプロインスリン、プロインスリンを経て、インスリンが合成される (Fig. 2)⁵⁾。プロインスリンは分泌顆粒内においてプロホルモン変換酵素 (proprotein convertase) の作用により、インスリンB鎖とCペプチドをつなぐArg 31-Arg 32、ならびにCペプチドとA鎖をつなぐLys 64-Arg 65のC端側で切断される。次に、これら塩基性アミノ酸 (Arg, Lys) はカルボキシペプチダーゼEの作用により取り除かれ、インスリンとCペプチドが作られる⁸⁾。糖化ストレス亢進時には、血中短鎖アルデヒド量が増えて β 細胞内に移行、細胞内の糖化 (カルボニル化) プロインスリンが増える。アミノ基 (-NH₂) を2個有するArg, Lysはカルボニル化修飾を受けやすく、その結果、カルボキシペプチダーゼEに対して抵抗性が生じる。従って、糖化ストレス亢進時にはインスリン生成量が低下する。

これに加えて、糖化ストレス亢進時には、インスリン (IRI) の構成比が変化すると推測される。糖化インスリンの比率が増し、活性を有するインスリンは減少する。反対に糖化ストレスが軽減すれば、 β 細胞内の糖化プロインスリンや糖化インスリンが減少して、その結果、インスリン生成量が増え、構成比は糖化インスリンが減り、インスリンの割合が増える。

我々が通常用いるIRI値は、インスリンペプチド特定部位に対する抗原性を利用して測定しているため、免疫学的交叉反応性を示し、インスリン (糖化・非糖化)、プロインスリン (糖化・非糖化) の総計量を表す。健康人の空腹時プロインスリン量は0.05 ~ 0.4 ng/mLで、IRI値に対する割合は5 ~ 48%である⁹⁾。

Fig. 3に、糖化ストレス亢進時と改善時におけるIRIの変化を推測した模式図を示す。身体運動により、IRIにおけるプロインスリンの比率が減り、IRI値が減少する。プロインスリン、インスリンにおける糖化修飾の比率が減る。その結果、IRI値が減るにも関わらず、インスリン活性が増加し、インスリン抵抗性が改善すると推測される。この仮説を証明するためには、IRIにおける糖化・非糖化のインスリン、プロインスリンを測定する必要がある。これは今後の課題である。

糖化ストレスの軽減

今回の試験では、6M群、10M群でペントシジンが有意に減少した。蛍光性AGEs量については、被験者の平均年齢は45歳で、母集団データ^{10, 11)}に照合するとこの年齢の男女の平均SAF値は2.0 ~ 2.2であり、被験者の前値 (2.08 ± 0.35) もこの範囲内にある。すなわち、被験者の糖化ストレスレベルは平均的であり、少なくとも病的ではなく、これ以上の改善の余地は少ないと言える。それにもかかわらず、6M群で有意な低下が認められた (変化率 -5.3%)。今回の身体運動は、健常と思われる人に対しても糖化ストレスの軽減に有効であると考えられる。

Table 4. Test results (Safety endpoints): Total male-female analysis.

	Group	Comparison of before and after							Group comparison (p value)	
		n	0 w		4w		P value	8w		8 w
			Mean	SE	Mean	SE	rate of change	Mean	SE	
WBC (/ μ L)	Total	22	6100.00 \pm 1232.88	5222.73 \pm 1350.06		0.003	5945.45 \pm 1545.59	0.869	0.053	
	6min	15	6086.67 \pm 1238.74	5173.33 \pm 1295.36		0.003	6200.00 \pm 1645.60	0.585		
	10min	7	6128.57 \pm 1219.74	5328.57 \pm 1454.76		0.273	5400.00 \pm 1126.31	0.000		
RBC ($\times 10^4$ / μ L)	Total	22	439.05 \pm 33.65	445.09 \pm 34.21		0.100	447.18 \pm 29.12	0.078	0.334	
	6min	15	440.60 \pm 34.39	444.13 \pm 31.43		0.335	445.87 \pm 32.57	0.358		
	10min	7	435.71 \pm 31.75	447.14 \pm 39.43		0.202	450.00 \pm 19.49	0.068		
Hb (g/dL)	Total	22	12.95 \pm 1.32	13.17 \pm 1.46		0.097	13.22 \pm 1.20	0.055	0.279	
	6min	15	12.97 \pm 1.42	13.07 \pm 1.42		0.440	13.14 \pm 1.31	0.320		
	10min	7	12.91 \pm 1.07	13.39 \pm 1.52		0.140	13.39 \pm 0.89	0.030		
Ht (%)	Total	22	40.56 \pm 3.55	40.77 \pm 3.81		0.545	41.87 \pm 3.12	0.008	0.351	
	6min	15	40.62 \pm 3.75	40.73 \pm 3.73		0.740	41.65 \pm 3.51	0.096		
	10min	7	40.44 \pm 3.08	40.86 \pm 3.97		0.600	42.34 \pm 1.98	0.022		
MCV (fL)	Total	22	92.50 \pm 4.87	91.55 \pm 4.35		0.011	93.68 \pm 4.19	0.000	0.599	
	6min	15	92.20 \pm 4.93	91.60 \pm 4.36		0.213	93.47 \pm 4.27	0.002		
	10min	7	93.14 \pm 4.67	91.43 \pm 4.30		0.003	94.14 \pm 3.98	0.040		
MCH (pg)	Total	22	29.48 \pm 1.65	29.54 \pm 1.73		0.482	29.55 \pm 1.64	0.364	0.825	
	6min	15	29.40 \pm 1.74	29.37 \pm 1.80		0.712	29.45 \pm 1.71	0.501		
	10min	7	29.66 \pm 1.43	29.89 \pm 1.50		0.155	29.76 \pm 1.48	0.582		
MCHC (%)	Total	22	31.90 \pm 0.64	32.25 \pm 0.88		0.010	31.54 \pm 0.74	0.000	0.865	
	6min	15	31.88 \pm 0.72	32.03 \pm 0.88		0.290	31.51 \pm 0.75	0.002		
	10min	7	31.93 \pm 0.40	32.71 \pm 0.67		0.004	31.60 \pm 0.72	0.109		
PLT ($\times 10^4$ / μ L)	Total	22	29.74 \pm 6.57	27.64 \pm 6.43		0.004	28.75 \pm 6.53	0.183	0.197	
	6min	15	31.47 \pm 6.73	29.29 \pm 6.60		0.048	30.01 \pm 6.96	0.185		
	10min	7	26.03 \pm 4.27	24.10 \pm 4.25		0.022	26.04 \pm 4.42	0.039		
TP (g/dL)	Total	22	7.39 \pm 0.37	7.49 \pm 0.38		0.147	7.43 \pm 0.34	0.555	0.755	
	6min	15	7.43 \pm 0.39	7.61 \pm 0.35		0.035	7.49 \pm 0.26	0.457		
	10min	7	7.30 \pm 0.29	7.21 \pm 0.27		0.434	7.30 \pm 0.43	0.978		
ALB (g/dL)	Total	22	4.52 \pm 0.32	4.52 \pm 0.32		0.836	4.49 \pm 0.27	0.747	0.215	
	6min	15	4.51 \pm 0.34	4.60 \pm 0.31		0.135	4.53 \pm 0.26	0.716		
	10min	7	4.53 \pm 0.28	4.36 \pm 0.28		0.017	4.40 \pm 0.26	0.213		
BUN (mg/dL)	Total	22	14.68 \pm 3.65	14.04 \pm 4.19		0.652	13.25 \pm 3.38	0.110	0.780	
	6min	15	14.72 \pm 3.46	14.47 \pm 3.94		0.890	13.63 \pm 3.67	0.207		
	10min	7	14.59 \pm 4.03	13.11 \pm 4.54		0.093	12.44 \pm 2.48	0.371		
CRE (mg/dL)	Total	22	0.71 \pm 0.15	0.70 \pm 0.13		0.262	0.64 \pm 0.15	0.000	0.317	
	6min	15	0.68 \pm 0.14	0.67 \pm 0.13		0.851	0.60 \pm 0.14	0.000		
	10min	7	0.78 \pm 0.13	0.75 \pm 0.14		0.120	0.72 \pm 0.12	0.022		
UA (mg/dL)	Total	22	4.30 \pm 1.03	4.19 \pm 1.07		0.544	4.25 \pm 1.20	0.789	0.364	
	6min	15	4.19 \pm 1.06	4.15 \pm 1.17		0.911	4.20 \pm 1.31	0.886		
	10min	7	4.53 \pm 0.94	4.29 \pm 0.80		0.260	4.36 \pm 0.92	0.145		
AST (U/L)	Total	22	19.82 \pm 5.70	22.23 \pm 7.97		0.013	21.32 \pm 6.84	0.052	0.187	
	6min	15	18.87 \pm 5.29	19.60 \pm 3.26		0.147	19.13 \pm 3.81	0.336		
	10min	7	21.86 \pm 6.01	27.86 \pm 11.41		0.046	26.00 \pm 9.17	0.097		

ALT (U/L)	Total	22	17.73 ± 13.86	20.50 ± 21.92	0.202	20.18 ± 19.95	0.134	0.284
	6min	15	14.13 ± 7.46	13.07 ± 5.21	0.977	13.47 ± 4.18	0.473	
	10min	7	25.43 ± 19.94	36.43 ± 32.87	0.060	34.57 ± 30.16	0.211	
γ-GT (U/L)	Total	22	22.27 ± 17.52	20.55 ± 15.13	0.228	20.18 ± 12.66	0.646	0.268
	6min	15	21.60 ± 17.87	17.27 ± 8.73	0.014	18.53 ± 10.38	0.171	
	10min	7	23.71 ± 16.67	27.57 ± 21.99	0.083	23.71 ± 15.96	0.524	
ALP (U/L)	Total	22	66.64 ± 17.44	64.95 ± 17.37	0.409	63.59 ± 16.97	0.108	0.055
	6min	15	67.67 ± 17.09	64.40 ± 17.46	0.195	62.33 ± 16.74	0.002	
	10min	7	64.43 ± 17.95	66.14 ± 17.10	0.091	66.29 ± 17.14	0.433	
LDH (U/L)	Total	22	227.45 ± 29.42	226.91 ± 41.07	0.953	216.82 ± 29.14	0.009	0.659
	6min	15	228.20 ± 30.05	229.67 ± 44.49	0.829	218.47 ± 25.02	0.026	
	10min	7	225.86 ± 27.94	221.00 ± 31.76	0.383	213.29 ± 36.18	0.172	
CPK (U/L)	Total	22	99.45 ± 45.57	100.27 ± 61.36	0.959	112.82 ± 74.20	0.073	0.464
	6min	15	95.60 ± 45.98	99.73 ± 65.72	0.630	111.60 ± 82.32	0.125	
	10min	7	107.71 ± 43.57	101.43 ± 50.74	0.473	115.43 ± 52.66	0.330	
CRP (mg/dL)	Total	22	0.09 ± 0.15	0.22 ± 0.21	0.013	0.05 ± 0.07	0.269	0.066
	6min	15	0.12 ± 0.17	0.20 ± 0.23	0.060	0.06 ± 0.09	0.002	
	10min	7	0.04 ± 0.05	0.25 ± 0.18	0.090	0.03 ± 0.02	0.332	
TC (mg/dL)	Total	22	212.18 ± 32.41	208.64 ± 34.02	0.331	210.45 ± 37.58	0.647	0.338
	6min	15	209.80 ± 35.79	206.80 ± 34.18	0.561	205.93 ± 41.82	0.405	
	10min	7	217.29 ± 22.77	212.57 ± 33.34	0.449	220.14 ± 23.50	0.585	
LDL-c (mg/dL)	Total	22	123.36 ± 24.91	121.64 ± 25.18	0.776	122.36 ± 27.12	0.843	0.244
	6min	15	121.73 ± 28.53	122.13 ± 25.30	0.573	118.33 ± 30.02	0.480	
	10min	7	126.86 ± 13.75	120.57 ± 24.90	0.361	131.00 ± 16.48	0.366	
HDL-c (mg/dL)	Total	22	69.45 ± 14.19	66.68 ± 12.79	0.081	72.68 ± 16.80	0.080	0.694
	6min	15	69.40 ± 14.83	68.13 ± 11.93	0.721	73.00 ± 17.65	0.158	
	10min	7	69.57 ± 12.72	63.57 ± 13.97	0.012	72.00 ± 14.79	0.284	
Bil (mg/dL)	Total	22	0.76 ± 0.26	0.68 ± 0.30	0.105	0.86 ± 0.42	0.108	0.390
	6min	15	0.74 ± 0.26	0.71 ± 0.32	0.686	0.86 ± 0.43	0.114	
	10min	7	0.80 ± 0.26	0.60 ± 0.23	0.029	0.86 ± 0.39	0.724	
Na (mEq/L)	Total	22	140.18 ± 1.82	138.77 ± 1.65	0.000	139.14 ± 1.58	0.001	0.067
	6min	15	139.87 ± 2.03	138.93 ± 1.84	0.021	139.20 ± 1.64	0.038	
	10min	7	140.86 ± 0.99	138.43 ± 1.05	0.000	139.00 ± 1.41	0.010	
K (mEq/L)	Total	22	4.69 ± 0.39	5.10 ± 0.56	0.001	5.23 ± 0.45	0.000	0.107
	6min	15	4.77 ± 0.36	5.11 ± 0.64	0.029	5.17 ± 0.40	0.004	
	10min	7	4.51 ± 0.41	5.09 ± 0.31	0.006	5.36 ± 0.51	0.011	
Cl (mEq/L)	Total	22	101.45 ± 1.97	100.41 ± 2.04	0.003	102.00 ± 1.93	0.151	0.122
	6min	15	101.13 ± 2.28	100.47 ± 2.19	0.078	102.07 ± 1.95	0.053	
	10min	7	102.14 ± 0.64	100.29 ± 1.67	0.011	101.86 ± 1.88	0.649	
Ca (mg/dL)	Total	22	9.40 ± 0.34	9.40 ± 0.39	0.912	9.28 ± 0.21	0.081	0.832
	6min	15	9.41 ± 0.32	9.46 ± 0.37	0.495	9.28 ± 0.20	0.152	
	10min	7	9.37 ± 0.39	9.27 ± 0.40	0.143	9.27 ± 0.23	0.370	
Fe (μg/dL)	Total	22	87.95 ± 34.61	80.45 ± 37.58	0.710	94.14 ± 41.52	0.195	0.320
	6min	15	82.47 ± 34.25	85.67 ± 37.18	0.392	93.00 ± 41.37	0.134	
	10min	7	99.71 ± 32.38	69.29 ± 35.96	0.063	96.57 ± 41.72	0.955	

See text for abbreviations.

Table 5. Test results (Safety endpoints): Female analysis.

	Group	Comparison of before and after							Group comparison (p value)	
		n	0 w		4w		P value	8w		8 w
			Mean	SE	Mean	SE	rate of change	Mean	SE	
WBC (μL)	Total	20	6075.00 ± 1290.30	5050.00 ± 1242.78	0.000	5880.00 ± 1574.99	0.817	0.084		
	6min	14	6064.29 ± 1279.29	5128.57 ± 1329.57	0.004	6100.00 ± 1658.74	0.697			
	10min	6	6100.00 ± 1315.29	4866.67 ± 987.70	0.074	5366.67 ± 1213.35	0.000			
RBC (×10 ⁴ /μL)	Total	20	437.90 ± 33.91	441.20 ± 31.81	0.305	444.80 ± 29.50	0.123	0.087		
	6min	14	441.93 ± 35.22	443.64 ± 32.48	0.586	444.00 ± 32.93	0.643			
	10min	6	428.50 ± 28.49	435.50 ± 29.40	0.403	446.67 ± 19.12	0.035			
Hb (g/dL)	Total	20	12.88 ± 1.33	12.99 ± 1.34	0.304	13.09 ± 1.18	0.112	0.109		
	6min	14	12.99 ± 1.47	13.03 ± 1.46	0.694	13.06 ± 1.32	0.569			
	10min	6	12.63 ± 0.88	12.90 ± 1.02	0.293	13.17 ± 0.77	0.032			
Ht (%)	Total	20	40.37 ± 3.59	40.31 ± 3.61	0.934	41.55 ± 3.08	0.014	0.100		
	6min	14	40.65 ± 3.88	40.57 ± 3.81	0.917	41.37 ± 3.46	0.190			
	10min	6	39.70 ± 2.68	39.70 ± 3.00	0.993	41.95 ± 1.87	0.014			
MCV (fL)	Total	20	92.30 ± 5.06	91.35 ± 4.49	0.019	93.45 ± 4.32	0.001	0.707		
	6min	14	92.00 ± 5.04	91.36 ± 4.42	0.214	93.21 ± 4.31	0.005			
	10min	6	93.00 ± 5.03	91.33 ± 4.64	0.010	94.00 ± 4.28	0.076			
MCH (pg)	Total	20	29.39 ± 1.71	29.41 ± 1.75	0.834	29.43 ± 1.67	0.610	0.697		
	6min	14	29.34 ± 1.78	29.31 ± 1.85	0.773	29.39 ± 1.75	0.502			
	10min	6	29.52 ± 1.50	29.62 ± 1.46	0.233	29.50 ± 1.44	0.944			
MCHC (%)	Total	20	31.87 ± 0.65	32.19 ± 0.81	0.014	31.48 ± 0.71	0.000	0.639		
	6min	14	31.89 ± 0.75	32.06 ± 0.91	0.245	31.52 ± 0.77	0.003			
	10min	6	31.83 ± 0.34	32.48 ± 0.40	0.005	31.38 ± 0.52	0.031			
PLT (×10 ⁴ /μL)	Total	20	30.35 ± 6.58	27.96 ± 6.64	0.002	29.22 ± 6.66	0.159	0.114		
	6min	14	32.03 ± 6.63	29.53 ± 6.78	0.022	30.36 ± 7.08	0.141			
	10min	6	26.43 ± 4.48	24.30 ± 4.56	0.026	26.57 ± 4.57	0.039			
TP (g/dL)	Total	20	7.42 ± 0.36	7.51 ± 0.39	0.175	7.46 ± 0.34	0.534	0.781		
	6min	14	7.48 ± 0.36	7.64 ± 0.35	0.065	7.50 ± 0.27	0.713			
	10min	6	7.27 ± 0.30	7.20 ± 0.29	0.604	7.35 ± 0.45	0.636			
ALB (g/dL)	Total	20	4.52 ± 0.31	4.51 ± 0.33	0.889	4.48 ± 0.28	0.624	0.457		
	6min	14	4.54 ± 0.34	4.60 ± 0.33	0.268	4.53 ± 0.27	0.988			
	10min	6	4.45 ± 0.21	4.28 ± 0.23	0.040	4.35 ± 0.24	0.373			
BUN (mg/dL)	Total	20	14.82 ± 3.76	13.99 ± 4.32	0.457	13.16 ± 3.49	0.044	0.927		
	6min	14	14.95 ± 3.47	14.29 ± 4.02	0.774	13.47 ± 3.75	0.031			
	10min	6	14.52 ± 4.35	13.30 ± 4.88	0.193	12.43 ± 2.68	0.504			
CRE (mg/dL)	Total	20	0.68 ± 0.12	0.67 ± 0.10	0.277	0.61 ± 0.12	0.000	0.163		
	6min	14	0.66 ± 0.12	0.65 ± 0.09	0.852	0.57 ± 0.10	0.000			
	10min	6	0.75 ± 0.10	0.71 ± 0.10	0.135	0.69 ± 0.12	0.055			
UA (mg/dL)	Total	20	4.09 ± 0.83	3.96 ± 0.76	0.453	3.96 ± 0.74	0.451	0.736		
	6min	14	4.04 ± 0.94	3.91 ± 0.81	0.643	3.91 ± 0.78	0.675			
	10min	6	4.18 ± 0.44	4.05 ± 0.60	0.471	4.07 ± 0.63	0.273			
AST (U/L)	Total	20	19.15 ± 5.16	21.30 ± 7.49	0.030	19.85 ± 4.44	0.169	0.257		
	6min	14	18.79 ± 5.47	19.21 ± 3.03	0.237	18.57 ± 3.29	0.640			
	10min	6	20.00 ± 4.24	26.17 ± 11.48	0.071	22.83 ± 5.27	0.201			

ALT (U/L)	Total	20	15.20 ± 9.39	16.65 ± 16.02	0.390	16.25 ± 10.56	0.202	0.417
	6min	14	13.71 ± 7.54	12.14 ± 4.03	0.752	13.00 ± 3.93	0.475	
	10min	6	18.67 ± 12.00	27.17 ± 25.69	0.124	23.83 ± 15.93	0.328	
γ-GT (U/L)	Total	20	20.15 ± 16.43	17.80 ± 10.54	0.156	17.80 ± 9.40	0.657	0.342
	6min	14	21.00 ± 18.35	16.79 ± 8.84	0.027	17.86 ± 10.42	0.208	
	10min	6	18.17 ± 10.43	20.17 ± 13.42	0.175	17.67 ± 6.42	0.584	
ALP (U/L)	Total	20	66.20 ± 18.21	64.00 ± 17.90	0.305	63.25 ± 17.72	0.162	0.046
	6min	14	67.21 ± 17.61	63.43 ± 17.68	0.156	61.71 ± 17.16	0.003	
	10min	6	63.83 ± 19.33	65.33 ± 18.35	0.171	66.83 ± 18.46	0.307	
LDH (U/L)	Total	20	226.80 ± 30.69	227.80 ± 42.18	0.863	216.80 ± 30.19	0.014	0.382
	6min	14	227.29 ± 30.90	232.36 ± 44.86	0.536	219.64 ± 25.49	0.050	
	10min	6	225.67 ± 30.17	217.17 ± 32.77	0.122	210.17 ± 38.19	0.144	
CPK (U/L)	Total	20	91.85 ± 40.47	88.40 ± 46.14	0.641	93.55 ± 31.66	0.136	0.882
	6min	14	90.64 ± 43.55	86.36 ± 44.09	0.830	90.71 ± 26.78	0.224	
	10min	6	94.67 ± 31.98	93.17 ± 50.26	0.655	100.17 ± 40.06	0.438	
CRP (mg/dL)	Total	20	0.09 ± 0.16	0.24 ± 0.22	0.012	0.05 ± 0.08	0.474	0.048
	6min	14	0.12 ± 0.18	0.21 ± 0.23	0.056	0.06 ± 0.09	0.004	
	10min	6	0.04 ± 0.05	0.29 ± 0.17	0.086	0.04 ± 0.02	0.195	
TC (mg/dL)	Total	20	210.40 ± 33.47	206.20 ± 34.71	0.293	208.55 ± 38.78	0.653	0.239
	6min	14	208.29 ± 36.58	204.50 ± 34.24	0.477	203.57 ± 42.31	0.349	
	10min	6	215.33 ± 24.05	210.17 ± 35.45	0.480	220.17 ± 25.38	0.451	
LDL-c (mg/dL)	Total	20	121.50 ± 25.19	121.10 ± 24.46	0.872	119.90 ± 27.24	0.729	0.398
	6min	14	119.57 ± 28.32	119.57 ± 24.23	0.644	116.21 ± 29.97	0.515	
	10min	6	126.00 ± 14.67	124.67 ± 24.61	0.731	128.50 ± 16.52	0.590	
HDL-c (mg/dL)	Total	20	70.60 ± 13.97	67.90 ± 11.68	0.129	73.50 ± 16.79	0.152	0.746
	6min	14	69.43 ± 15.35	67.93 ± 12.32	0.658	72.57 ± 18.19	0.238	
	10min	6	73.33 ± 9.46	67.83 ± 10.02	0.025	75.67 ± 12.70	0.426	
Bil (mg/dL)	Total	20	0.73 ± 0.24	0.67 ± 0.32	0.239	0.83 ± 0.42	0.113	0.125
	6min	14	0.71 ± 0.23	0.71 ± 0.33	0.939	0.86 ± 0.45	0.071	
	10min	6	0.77 ± 0.27	0.58 ± 0.25	0.069	0.77 ± 0.35	0.783	
Na (mEq/L)	Total	20	140.15 ± 1.85	138.70 ± 1.71	0.000	139.00 ± 1.58	0.001	0.095
	6min	14	139.93 ± 2.09	138.93 ± 1.91	0.021	139.14 ± 1.68	0.016	
	10min	6	140.67 ± 0.94	138.17 ± 0.90	0.000	138.67 ± 1.25	0.018	
K (mEq/L)	Total	20	4.72 ± 0.40	5.10 ± 0.59	0.003	5.23 ± 0.47	0.001	0.159
	6min	14	4.79 ± 0.36	5.10 ± 0.67	0.056	5.16 ± 0.42	0.008	
	10min	6	4.55 ± 0.43	5.10 ± 0.33	0.020	5.38 ± 0.54	0.029	
Cl (mEq/L)	Total	20	101.50 ± 2.04	100.50 ± 2.06	0.002	102.05 ± 2.01	0.187	0.164
	6min	14	101.21 ± 2.34	100.43 ± 2.26	0.044	102.14 ± 1.99	0.071	
	10min	6	102.17 ± 0.69	100.67 ± 1.49	0.017	101.83 ± 2.03	0.655	
Ca (mg/dL)	Total	20	9.40 ± 0.35	9.40 ± 0.40	0.953	9.28 ± 0.22	0.090	0.437
	6min	14	9.42 ± 0.32	9.44 ± 0.38	0.768	9.27 ± 0.21	0.101	
	10min	6	9.35 ± 0.42	9.28 ± 0.43	0.302	9.30 ± 0.24	0.681	
Fe (μg/dL)	Total	20	83.05 ± 32.30	77.55 ± 37.81	0.873	92.25 ± 42.76	0.139	0.350
	6min	14	79.29 ± 33.25	85.21 ± 38.44	0.290	92.79 ± 42.82	0.099	
	10min	6	91.83 ± 28.08	59.67 ± 29.34	0.085	91.00 ± 42.59	0.964	

See text for abbreviations.

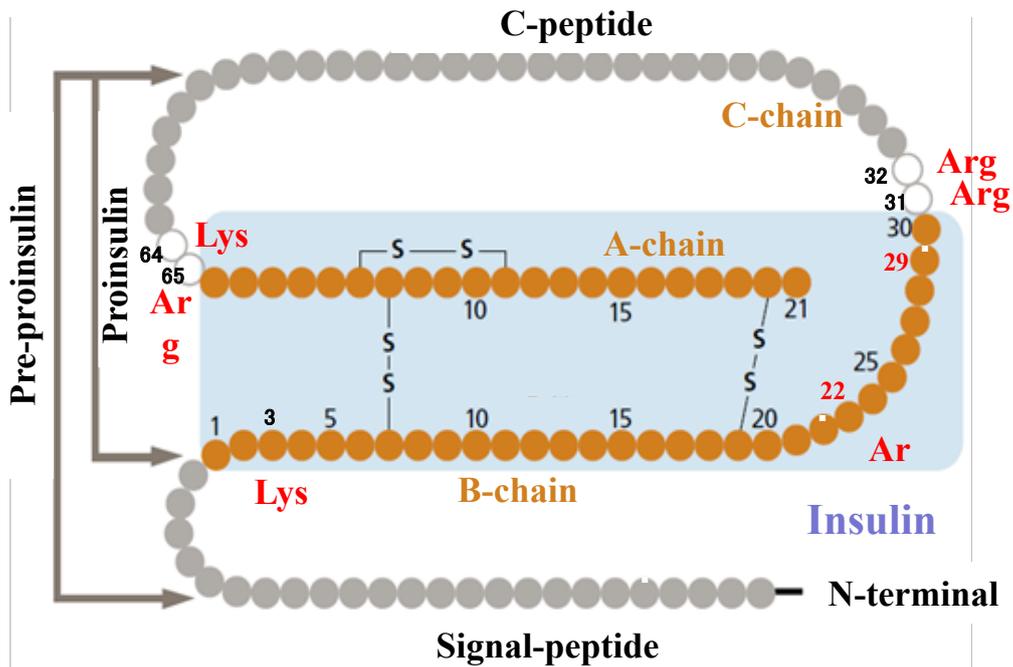


Fig. 2. The structure of insulin, proinsulin and pre-proinsulin.

The figure quoted from Reference 5).

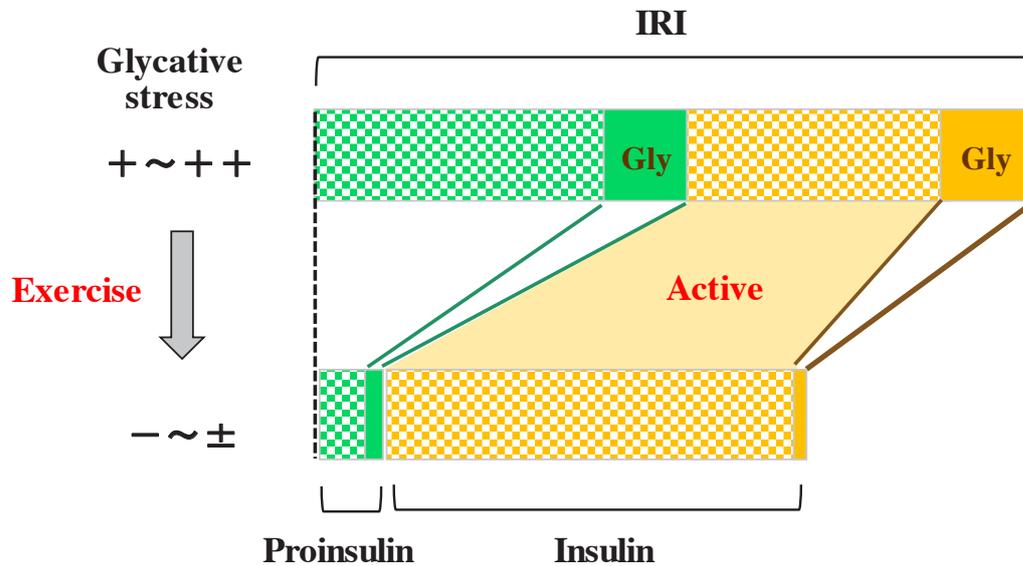


Fig. 3. IRI compositional changes by exercise (speculated schematic).

If physical exercise decreases glycative stress, expectedly insulin action would increase despite the decrease in IRI. IRI, immune reactive insulin; Gly, glycated proinsulin or insulin.

身体運動によりインスリン抵抗性が改善した理由

グルコースの約70%が骨格筋で消費されることから、インスリンが効率よく作動するかどうかは、骨格筋におけるグルコース代謝が大きく影響する。骨格筋細胞表面のインスリン受容体にインスリンが結合すると、糖輸送体4 (glucose transporter 4: GLUT4) が細胞表面に移動し (トランスロケーション)、GLUT4を介してグルコースが細胞内に流入する¹²⁾。骨格筋の収縮運動 (ミオシンとアクチンのスライディング) は GLUT4 遺伝子の発現を促し、GLUT4 生成量が増加、細胞質内に多く貯蔵される^{12,13)}。そのため、インスリン刺激による GLUT4 トランスロケーションが増え、細胞表面の GLUT4 量が増える。その結果、インスリンが効率よく、グルコースを取り込むようになる。本試験においても筋収縮運動により筋細胞内にて GLUT4 生成量が増加した可能性がある。

DHEA分泌の増加

被験者の平均年齢は45歳で、この年齢の男の平均 DHEA-s 値は、日本人の母集団データ^{14,15)}と照合すると、男性 175 $\mu\text{g/dL}$ 、女性 160 $\mu\text{g/dL}$ であり、被験者の前値 (男女 $142.20 \pm 80.26 \mu\text{g/dL}$ 、男性:、女性: $129.00 \pm 62.18 \mu\text{g/dL}$) はこの値よりも低い。すなわち、被験者の DHEA-s 値は同年齢集団の平均値よりも約20%低い状態

であった。不十分な身体活動量・運動不足が原因として大きいと考えられる。このような集団では、6M群で有意な増加が認められ (変化率+20.6%)、8週間で平均レベルまで回復したと解釈できる。

DHEAは副腎皮質球状帯のDHEA産生細胞にて生合成される。加齢に伴って産生量が低下する要因として、細胞質内への老廃物 (リポフスチン) 蓄積が挙げられる¹⁶⁾。老廃物は蛋白や脂質が酸化や糖化によって形成された変性物で、AGEsの存在も確認されている。今回の試験では身体運動によりAGEsすなわち糖化ストレスが減少したことから、DHEA産生細胞へのERストレスも軽減された結果として、DHEA産生量・分泌量が増加した可能性が考えられる。

テストステロンの変化

試験結果では、総テストステロン値に有意な変化はなかったが、その構成要素が変化した可能性がある。今回測定したのは総テストステロンであり、その構成は遊離テストステロン、アルブミン結合型テストステロン、SHBG (sex hormone-binding globulin) 結合型テストステロンである。このうち遊離テストステロンとアルブミン結合型テストステロンがアンドロゲン活性 (男性ホルモン活性) を有する (Fig. 4)¹⁷⁾。SHBGとは、性ホルモン結合グロブリン (Sex

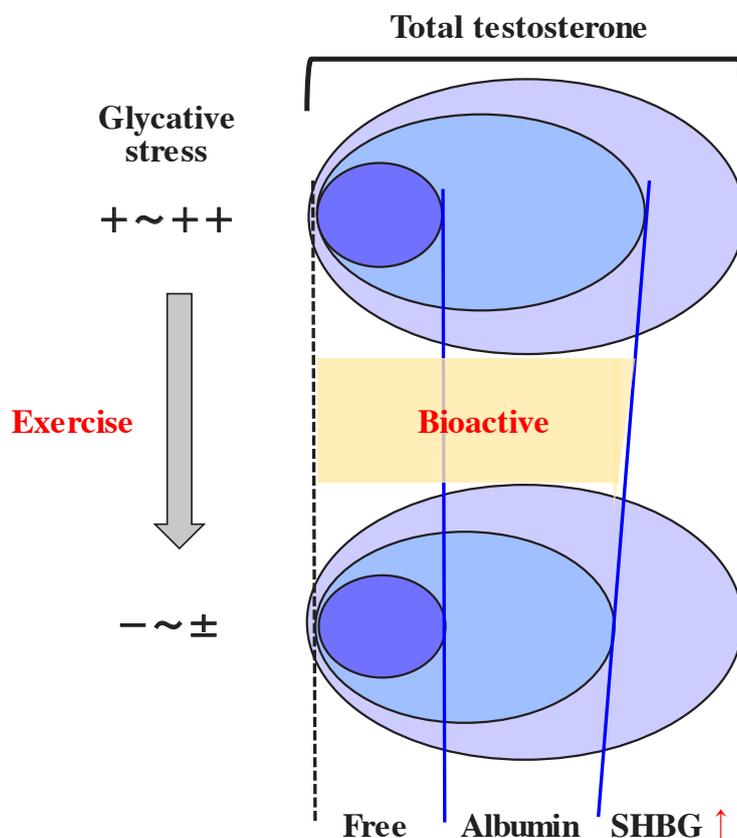


Fig. 4. Total testosterone compositional changes by exercise (speculated schematic in female).

If physical exercise decreases glycative stress, expectedly SHBG would increase and bioactive testosterone may decrease in the female. SHBG, sex hormone-binding globulin.

Hormone-Binding Globulin) のことで、主に肝臓で合成され血中に分泌される糖蛋白であり、性ホルモンの結合輸送体として機能する。近年、SHBGが脂肪細胞における脂肪分解を亢進させ脂肪細胞を縮小させる作用が見出され、脂質代謝の観点からも注目されている。SHBGは、肥満、糖尿病、メタボリックシンドローム (MS) で低下する。特にインスリン抵抗性が亢進するとSHBGは低下し^{18, 19)}、食事療法・運動療法により感受性が回復するとSHBGが上昇する。これらの変化は男女ともに共通である。今回の試験では身体運動によりインスリン抵抗性が改善したため、SHBGは増加したと予想される。総テストステロン挙動は男女で異なる。男性では総テストステロンとSHBGは負の相関を示し、女性では正の相関を示す²⁰⁾。総テストステロン高値は男性ではMS発現率の低下と、女性ではMS発現率の上昇という相関性がある。

女性においては、アンドロゲン活性の増加は、多嚢胞性卵巣 (PCOS) の発症リスクの増加と妊孕性低下につながる^{21, 22)}。女性のみでの解析結果では、総テストステロンの変化はないため、SHBG増加すれば活性型テストステロンは低下することになる。アンドロゲン活性の低下は、PCOSやMSリスクを低下させる方向に作用する。身体活動量を増やすことは、SHBG産生を増やし、アンドロゲン活性の制御につながるため、女性にとって好影響であると推測される。

研究限界

今回の測定では血清インスリン値はIRIとして測定したため、インスリン、プロインスリンの両者が検出され、しかも糖化インスリン、糖化プロインスリンを除外することができない。糖化ストレスの観点から血中インスリン動態を解析するためには、糖化・非糖化のインスリン/プロインスリンの解析を行う必要がある。また、総テストステロンは変化なかったが、アンドロゲン活性の変動については確認できなかった。アンドロゲン活性の評価のためには遊離テストステロンやSHBGを合わせて測定する必要がある。今後の課題としたい。

安全性評価

本試験品を使用した運動は、負荷も軽度であり、有害事象は確認されず、安全性については大きな問題がないと判断した。

結論

本試験品を使用した運動により耐糖能、インスリン抵抗性、AGEs (ペントシジン、SAF) が改善、さらには若さと健康を保つために重要なDHEA-sも増加させた。特記すべきは、これらの項目は正常範囲からさらに改善されたことである。超軟質輪ゴムを用いた短時間で遂行できるこの運動は、安全性が高い健康増進法であることが示唆された。

利益相反申告

本研究を施行するにあたり共和ゴム株式会社より研究支援を受けた。

参考文献

- 1) Nagai R, Jinno M, Ichihashi M, et al. Advanced Glycation End Products and Their Receptors as Risk Factors for Aging. *Anti-Aging Med.* 2012; 9: 108-113.
- 2) 米井嘉一, 市橋正光, 高部稚子. 老化制御と皮膚疾患. *日本臨床.* 2016; 74: 1541-1547.
- 3) Hirakawa Y, Inagi R. Glycative stress and its defense machinery glyoxalase 1 in renal pathogenesis. *Int J Mol Sci.* 2017; 18: 174.
- 4) Egawa T, Hayashi T. Association of glycative stress with motor and muscle function. *Front Physiol.* 2022; 13: 855358.
- 5) Yonei Y, Yagi M, Takabe W. Stop the “Vicious Cycle” induced by glycative stress. *Glycative Stress Res.* 2020; 7: 13-21.
- 6) Sato K, Zheng Y, Martin-Morales A, et al. Generation of short chain aldehydes and glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase (GAPDH). *Glycative Stress Res.* 2022; 9: 129-134.
- 7) Tian Z, Yagi M, Ogura M, et al. Amelioration of postprandial hyperglycemia by exercise with ultra-soft rubber bands: A non-crossover test. *Glycative Stress Res.* 2020; 7: 258-267.
- 8) 松野正平, 松谷紀彦, 古田浩人. インスリン遺伝子異常と糖尿病. *糖尿病.* 2019; 62: 468-470.
- 9) 今村諒道, 横野浩一, 馬場茂明. 血中プロインスリン測定法と意義. *臨床化学.* 1980; 9: 370-377.
- 10) Nomoto K, Yagi M, Arita S, et al. A Survey of Fluorescence Derived from Advanced Glycation End Products in the Skin of Japanese: Differences with Age and Measurement Location. *Anti-Aging Medicine.* 2012; 9: 119-124.
- 11) Morita Y, Yagi M, Ishizaki K, et al. Evaluation of the glycative stress by non-invasive skin AGEs measurement devices. *Glycative Stress Res.* 2019; 6: 92-102.
- 12) 林 達也, 中野雅子, 米光 新. 運動による糖代謝活性化の分子機構に基づいた新しい運動プログラムの開発. *デサントスポーツ科学.* 2001; 22: 31-40.
- 13) Hayashi T, Hirshman MF, Kurth EJ, et al. Evidence for 5' AMP-activated protein kinase mediation of the effect of muscle contraction on glucose transport. *Diabetes.* 1998; 47: 1369-1373.
- 14) Sumida Y, Yonei Y, Kanemasa K, et al. Lower circulating levels of dehydroepiandrosterone, independent of insulin resistance, is an important determinant of severity of non-alcoholic steatohepatitis in Japanese patients. *Hepatol Res.* 2010; 40: 901-910.
- 15) Nomoto K, Arita S, Yonei Y. Development of a Model of Functional Endocrine Age in Japanese People: Serum Dehydroepiandrosterone-sulfate (DHEA-s) Concentration as an Index of Aging. *Anti-Aging Med.* 2011; 8: 69-74.
- 16) Yanase T, Muta K, Nawata H. DHEA: Effects on oxidative and glycative stress and glucose metabolism. *Glycative Stress Res.* 2020; 7: 42-49.
- 17) Yeap BB. Testosterone and ill-health in aging men. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2009; 5: 113-121.
- 18) Nagata C, Shimizu H, Takami R, et al. Relations of insulin resistance and serum concentrations of estradiol and sex hormone-binding globulin to potential breast cancer risk factors. *Jpn J Cancer Res.* 2000; 91: 948-953.
- 19) Yasui T, Uemura H, Irahara M, et al. Associations of endogenous sex hormones and sex hormone-binding globulin with lipid profiles in aged Japanese men and women. *Clin Chim Acta.* 2008; 398: 43-47
- 20) 熊谷秋三, 古賀五月, 岸本裕歩, 他. 2型糖尿病を伴う閉経後女性の性ホルモン, 性ホルモン結合蛋白とメタボリックシンドロームの関連. *健康科学.* 2012; 34: 9-14.
- 21) Iwashita M, Mimuro T, Watanabe M, et al. Plasma levels of insulin-like growth factor-I and its binding protein in polycystic ovary syndrome. *Horm Res.* 1990; 33 Suppl 2: 21-6.
- 22) Goodman NF, Cobin RH, Futterweit W, et al. American association of clinical endocrinologists, American college of endocrinology, and androgen excess and PCOS society disease state clinical review: Guide to the best practices in the evaluation and treatment of polycystic ovary syndrome: Part 1. *Endocr Pract.* 2015; 21: 1291-1300.