

令和 4 年 6 月 17 日現在

機関番号：82632

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2021

課題番号：17K01878

研究課題名(和文) 運動によって獲得される腸内細菌叢の変化—運動の休止と再開がもたらす影響—

研究課題名(英文) Changes in the gut microbiota acquired by exercise - Effects of detraining and retraining-

研究代表者

谷村 祐子 (Tanimura, Yuko)

独立行政法人日本スポーツ振興センター国立スポーツ科学センター・スポーツ研究部・研究員

研究者番号：90551458

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、運動が腸内細菌叢を変化させることに着目し、脱トレーニングや運動の再開による腸内細菌叢の変化がもたらす生理的作用を解明することを目的とした。Balb/cマウスを3群(コントロール群、脱トレーニング+運動再開群、トレーニング群)に分け、回転かごによる運動を開始した。結果、脱トレーニングは腸内細菌叢に影響を与えることが示唆された。しかし、運動期間だけでなく、運動のタイミング、運動量によっても腸内細菌叢は影響を受ける可能性が高いと考えられた。さらに、実験期間中の体重変化から腸内細菌叢とエネルギー代謝が関連する可能性も示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究によって、トレーニングしているマウスでも、運動の休止が非トレーニングのマウスの腸内細菌叢に近づくこと、運動の再開によってトレーニングしているマウスの腸内細菌叢の構成に近づくことが示された。このことは腸内細菌叢の構成は運動によって可変的に制御される可能性が示唆された。本研究の結果は運動の継続や運動量、そしてタイミングによって、腸内細菌叢やそれに伴う生理的な変化をコントロールできる可能性を示し、腸の状態による身体制御の理解に役立つものと考えられる。

研究成果の概要(英文)：In this study, we investigated whether detraining and retraining affect the physiological effects of microbiota. Balb/c mice were divided into 3 groups (control, C; detraining and retraining, D; and training, T) and had voluntary exercise by wheel running machine for the experimental period including detraining and retraining. In the results, we found that detraining affected the microbiota composition. In addition, retraining also affected that. However, we thought the timing and the volume of exercise also have related to the factor for being changed the microbiota. Because the group after detraining and the control group were the same compositions of the microbiota. This suggested the exercise before detraining was not related to the change in the microbiota. On the other hand, the microbiota compositions after retraining had a changed toward the microbiota in training mice. It was suggested that the composition of the microbiota could be controllable and changeable by exercise.

研究分野：スポーツ生化学、スポーツ免疫学

キーワード：腸内細菌 腸内細菌叢 デイトレーニング リトレーニング 代謝

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年、腸内細菌自体が宿主に影響し各種臓器の働きに関与していることが注目されている。また腸内細菌叢の変化が、運動による盲腸内容物の短鎖脂肪酸(大腸粘膜のエネルギー源や腸内の弱酸性化を促す物質)や、乳酸菌の投与によるポリアミン(細胞の正常化を促す生理活性物質)の増加に関与することも報告されている。一方、抗菌ペプチドである *-cryptdin* の低下による腸内細菌叢の“dysbiosis”や *Lypd8* による腸内細菌の侵入を防止、特定の IgA による腸内細菌を制御などが腸内細菌を調節するものとして報告されている。

運動による腸内細菌叢の変化は現在いくつか報告されているものの、その代謝産物や腸内細菌自体に影響を与える物質についての報告は乏しく、上記のような腸内細菌の代謝産物や関連物質が腸内細菌叢の変化をもたらすメカニズムの解明が求められている。一方、これまでの運動と腸内細菌叢の研究では、ある一定期間の運動効果のみが着目されてきた。しかし、一生涯を通して運動をし続けるということは難しく、運動の休止や再開による運動の影響に関する知見を明らかにすることは、運動のあり方を考えるうえで重要である。

食事による腸内細菌叢の変化では、高 MAC (Microbiota-accessible carbohydrates: 腸内細菌の利用しやすい難消化性の炭水化物) 食から低 MAC 食への変化で腸内細菌叢が変化し、その群を高 MAC 食に戻すと、継続的に高 MAC 食を食べていた群構成に近づくことが報告されている。このような外的要因による腸内細菌叢の可逆的な変化が、どのように生じているのかを検査することは、腸内細菌叢を介する生体への影響の点から重要な課題である。一方、運動は筋や骨、持久能力を向上させるが、その多くの効果は運動の休止によって消失・減少する。しかし、骨格筋においては“マッスルメモリー”(脱トレーニングによって過去の運動効果が消失したように見えても、前より早く運動に順応すること)と呼ばれる現象がサテライトセルや糖輸送体 4 で報告されている。

このような先行研究から、腸内細菌叢の変化においても腸上皮細胞などで運動に対する“記憶”が残り、運動が休止されても再開時には運動に早く順応するではという着想に至った。

2. 研究の目的

本研究では、運動が腸内細菌叢を変化させることに着目し、脱トレーニングや運動の再開による腸内細菌叢の変化をもたらす生理的作用を解明することを目的とする。

3. 研究の方法

Balb/c マウス(6週齢)を2週間の飼育順化後、体重が均等になるように3群(コントロール群:C群、脱トレーニング+運動再開群:D群、トレーニング群:T群)に分けた。8週齢よりコントロール群を除いた群で、自発運動用の回転かごによる運動を開始し、回転数を記録した。

運動開始9週目より、D群は運動を一時中断し、運動17週目よりD群は運動を再開した。3群において運動開始、8、6、4週に新鮮便の採取を行った。また24週目(32週齢)においてマウスを解剖し、各臓器などを採取した。新鮮便は生体アンプリコンシークエンス解析により腸内細菌叢の種類、その割合について解析した。また、24週目の盲腸便については短鎖脂肪酸を解析した。

図1に実験デザインの概略を示す。運動開始1~8週をPhase1、9~16週をPhase2、17~24週をPhase3とした。

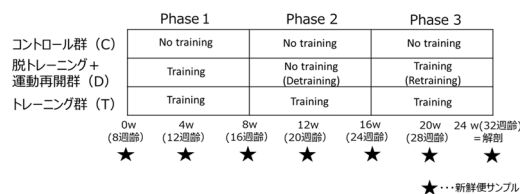


図1. 実験デザイン

4. 研究成果

運動介入期間全体における運動量はT群とD群間での差は認められなかった。しかし、週齢を経るにつれて有意な減少が認められた。Phase毎では、Phase2においてT群が有意に高値を示した(図2)。

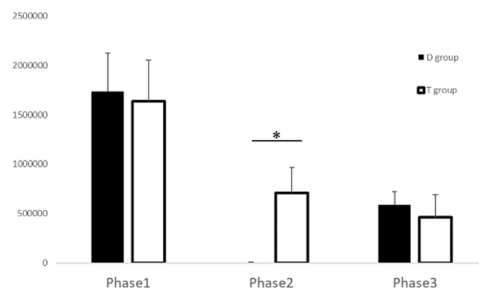


図2. Phase毎の運動量

運動介入期 (Phase1~3) における体重変動について図3に示した。運動期間全体を通して、体重変動は時間経過及び群において有意差があり、交互作用も有意な差が認められた。また、C群との比較ではT群は12~24週において有意な低値を示した。D群の体重はC群との比較で18~24週で有意な低値を示した。

このようにPhase2(トレーニング休止期間)後、D群の体重はC群との間に有意な差は認められなかった。しかし、トレーニング再開後2週間ではT群と有意な差が認められないほど減少した。また、24週後の体重当たりの臓器重量は、肝臓、筋肉(腓腹筋+平目筋)、脂肪ともにT群とD群に有意な差が認められなかったが、C群と比較すると2群とも有意に低値であった。

上記の結果から、組織重量や体重は運動休止しても、運動を再開することによって、トレーニングを継続している群と同等の体重の変化がみられた。

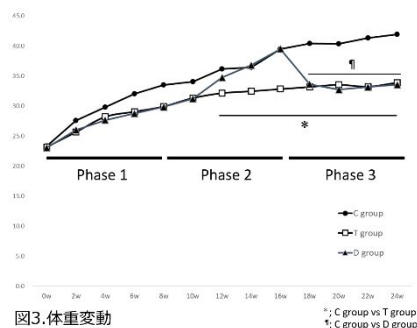


図3. 体重変動

*: C group vs T group
*: C group vs D group

腸内細菌叢の門レベルの Phase 毎の各群の変化を図4に示した。腸内細菌叢については、Bacteroidetes 門は3群間に有意差はないものの、週齢を経るにつれて有意に減少し、交互作用が認められた。16週はPhase2の終わりであり、T群のBacteroidetes 門はC群、D群と比較して有意に高値であった。これはトレーニングがBacteroidetes 門の減少を抑制していることを示唆している可能性がある。Bacteroidetes 門に属する菌は日和見菌という特徴以外に短鎖脂肪酸を産生する菌が含まれる。免疫機能の向上や脂肪細胞の脂質取り込み抑制による肥満抑制の役割をもつ菌が近年では注目されている。しかしながら、Phase3の終わり(24週)ではD群のみがC群と比較し有意な差が認められた。このことは、トレーニング休止からトレーニング再開の急激な刺激が菌叢に影響を与えた可能性がある。

Firmicutes 門も3群間に有意差はないものの、週齢を経るにつれて有意に増加し、交互作用が認められた。Phase2(16週)において、T群のFirmicutes 門はC群、D群と比較して有意に低値であった。これはトレーニングがFirmicutes 門の増加を抑制していることを示唆している可能性がある。この門に属する菌は、わずかな食物からエネルギーを産生することができるため、肥満の人に多いとも言われている。差の生じた16週はトレーニング休止期であり、T群のFirmicutes 門は少なく、D群・C群は多い。これは体重変動とも一致した変動であった。

また、D群はトレーニング休止の前に8週間のトレーニングを実施しているが、T、D群とともにC群と差がなかったことから、過去の我々の研究の結果と同様に腸内細菌の変化には16週間程度の期間が必要であるということも示唆している。腸内細菌叢における運動の記憶として8週間という期間が不足した可能性は否定はできない。

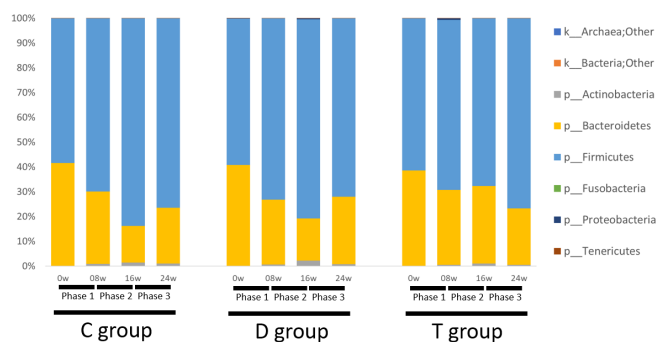


図4. 腸内細菌叢 (門レベル) の各群の変化

多様性については、Chao1(種の豊富さ)やShannon(種の均等度)において群間に有意な差は認められなかった。Shannon においてはPhase毎に増加する変化が認められた。この結果より、トレーニングの中断は多様性に影響しないことも考えられる。しかし、種の均等度は週齢の変化(加齢)によって影響を受けることが示唆された。

さらに、多様性の指標である群間の腸内細菌叢の細菌属構成(重みづけ主成分分析)の違いについてPhase毎に検討したものを図5に示した。0週(図5A)では、3群の分布が重なっていることが示されている。8週(図5B)においてもほぼ同様であるが、全体的に右上にシフトしている傾向を読み取ることができる。Phase2の終わりである16週(図5C)では、1サンプルはずれプロットがあるものの、C群が最も右上シフトし、D群ははずれプロットが1点あるものの、次いで右上にシフトした。T群は0 8wとほぼ同じ場所にプロットしている。運動再開後である24週(図5D)では、C群は16wと同じ場所にプロットしているものの、D群は全体的に16週と

同じ場所にプロットしているものの、2点は0 8wに近い値にプロットされている。

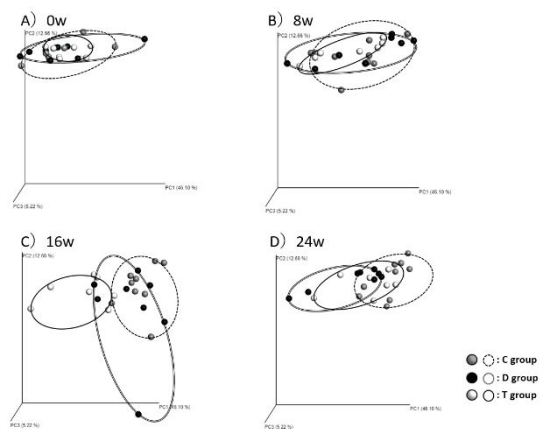


図5.Phase毎の細菌叢の構成の変化（β多様性の比較）

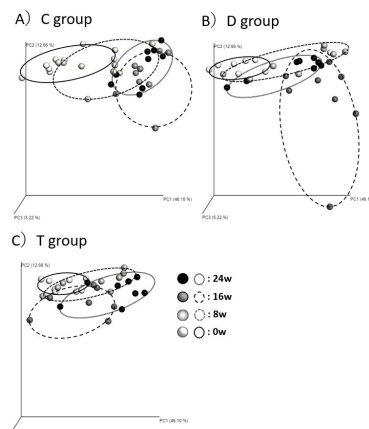


図6.群毎の細菌叢の構成の変化（β多様性の比較）

また、24週の解剖時に回収した盲腸内の短鎖脂肪酸（コハク酸、乳酸、プロピオン酸、酪酸）については群間の差は認められなかった。他の項目の変動傾向を考慮して、考察するならば、24週の時点では腸内細菌叢の違いは小さかったことから、短鎖脂肪酸を産生する菌の差は少なかったためこのような結果を得たのではないかと考える。他の項目で変化が大きい16週の時点での短鎖脂肪酸は群間での違いを得られたかもしれないと考える。ただ、16週の時点で変化があったとしても、その違いは運動再開することによってキャンセルされている。

以上のことから、運動の休止は腸内細菌叢に影響することが示唆された。一方で、一定期間の運動を経ないと腸内細菌叢の構成に影響を与えないことが示された。これは申請者が得た過去の結果と同様であった。よって、今回の実験デザインでは運動休止することによって、それまでの運動の経験に関係せず運動休止の影響を受けた。しかし、運動休止前の運動量、期間が影響する可能性は否定できない。また、運動休止後の再開については、運動量がない状態からでは腸内細菌叢に影響を与えた。また、一定の運動量がある場合には、それ以上の運動量が担保されない腸内細菌叢に影響をしない可能性が示唆された。これらのことから、運動期間だけでなく、運動のタイミング、運動量によっても腸内細菌叢は影響を受ける可能性が高いと考えられた。

また、運動再開後2週間でD群の体重はT群と同じ程度まで減少した。Phase3における運動量はT群とD群に差はなかったため、運動によるエネルギー消費では説明できない部分が残った。D群の腸内細菌叢は運動再開後T群に近づいたことから、腸内細菌叢の構成や各臓器のエネルギー代謝と関連する可能性が考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 谷村祐子、青井渉、井上亮、水島かつら、内藤裕二
2. 発表標題 自発運動によるLactobacillus属の増加に対する食餌の影響
3. 学会等名 第72回体力医学会大会（愛媛）
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	内藤 裕二 (Naito Yuji) (00305575)	京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・教授 (24303)	
研究分担者	青井 渉 (Aoi Wataru) (60405272)	京都府立大学・生命環境科学研究科・准教授 (24302)	

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
連携研究者	井上 亮 (Inoue Ryo) (70443926)	京都府立大学・生命環境科学研究科(系)・講師 (24302)	
連携研究者	水島 かつら (Mizushima Katsura) (20564115)	京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・助教 (24303)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------