

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 4 年 6 月 7 日現在

機関番号：34315

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K11612

研究課題名(和文)身体活動・運動行動の生体内誘発メカニズムにおける腸内細菌由来モノアミンの関与

研究課題名(英文) Involvement of gut microbiome-derived monoamines in the induction mechanism of voluntary physical activity behavior

研究代表者

村上 晴香 (Murakami, Haruka)

立命館大学・スポーツ健康科学部・教授

研究者番号：20344880

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、腸内細菌叢 - モノアミン - 運動意欲・行動誘発の経路を明らかにすることを目的に行った。成人男女111名を対象に、運動意欲や日常身体活動レベルを評価した。さらに、腸内細菌叢の構成割合および血中ドーパミン濃度を測定した。BacteroidesやSlackiaなど、いくつかの腸内細菌は、運動意欲や日常身体活動レベルと有意な関連を示した。ドーパミンを産生するBacillusは運動意欲と正の相関を示したものの、血中ドーパミンとの間に有意な相関は認められなかった。一部の腸内細菌叢と運動意欲との間に関連は認められたものの、ドーパミンを介した経路については更なる検討が必要である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

適切な身体活動量や運動の実施は、生活習慣病や認知症等の発症リスクを低下させることが報告されており、一般的にも身体活動や運動の重要性は広く知られている。しかしながら、我々の身体活動は年々減少しており、その重要性は認知しているものの、それを“行動”として起こすことの困難さを示している。本研究のような運動の意欲や行動の誘発の基礎にある生体内メカニズムが明らかになることで、そのメカニズムに即したアプローチ方法への構築へとつながり、国民の身体活動増大や運動習慣の形成につながるものと考えられる。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study was to clarify the pathway of gut microbiome - blood monoamine - exercise motivation and behavior. One hundred eleven adults participated in this study. We evaluated the motivation to exercise using a questionnaire and the level of daily physical activity using an accelerometer. The composition of the gut microbiome and the blood dopamine concentration were also analyzed. Several gut bacteria, such as Bacteroides and Slackia, have been shown to be significantly associated with exercise motivation and daily physical activity level. Bacillus, which produces dopamine, significantly showed a positive correlation with exercise motivation, but no significant correlation with blood dopamine concentration. Although some gut microbiome have been associated with exercise motivation, further research for dopamine-mediated pathways is needed.

研究分野：行動生理学

キーワード：腸内細菌 モノアミン ドーパミン 運動意欲 身体活動

1. 研究開始当初の背景

適切な身体活動量や運動の実施は、生活習慣病や認知症等の発症リスクを低下させることが報告されており (Oguma et al. 2004) 一般的にも身体活動や運動の重要性は広く知られている。しかしながら、我々の身体活動は年々減少しており、その重要性は認知されているものの、それを“行動”として起こすことの困難さを示している。一方、個々人に目を向けると、同じ環境や状況にあっても、ある者はジョギングやスポーツを実施できているにも関わらず、ある者は全く実施しないというケースが見受けられる。つまり、ある個人の生体内においては、何らかしらの身体活動・運動行動メカニズムが誘発され、実際の“行動”を起こしていると捉えることができる。この身体活動や運動行動を誘発する生体内のメカニズムが“何で”あるかを明らかにすれば、単に漠然としたアプローチではなく、そのメカニズムに則した環境整備や介入方法が開発され、ひいては人々の行動変容や行動の習慣化を起こし、健康の維持・増進や疾患予防へと繋げることが可能であると考えられる。

身体活動・運動行動を誘発する生体内メカニズムに関しては、主に動物を対象とした研究で検討されてきた。日常的によく走るマウスを選択的に交配させて作成された high running マウスの脳内を調べると、報酬作用等に関わるドーパミン受容体遺伝子の発現が高まっていた (Mronikowski et al., 2004)。また、摂食行動の調節を司る脳内のレプチン受容体を欠損させたマウスにおいては、活動量が低下することが報告されている (Huo et al., 2009)。我々もこれまで、このような動物実験の知見をもとに、人を対象に遺伝子多型を解析し、レプチン受容体遺伝子多型の違いが日常の身体活動量に影響を及ぼしていることを明らかにしてきた (Murakami et al., 2014)。さらに、近年、健康や疾患との関わりにおいて腸内細菌叢が注目されている。腸内細菌叢は、人の大腸においては、約 1000 種類、約 100 兆個存在すると言われており、それら腸内細菌が産生する物質が人の生体内で重要な役割を果たしていることが明らかになりつつある。これら腸内細菌が産生する物質の一つに、セロトニンやドーパミンがある。このような物質は、血液や迷走神経を介して、人の脳へと作用し、うつや食欲といった人の感情や行動にも影響することが示唆されている (O' Mahony et al., 2015)。これらのことから、腸内細菌が産生するセロトニンやドーパミンといったモノアミンは、人の脳へ作用し、我々の日常の身体活動量や運動の実施といった行動にも影響を及ぼしているのではないかと考えられる。

2. 研究の目的

腸内細菌叢が産生するモノアミン、特にドーパミンが、人の日常生活における身体活動・運動行動に影響を及ぼしているかを明らかにする。

3. 研究の方法

(1) 研究プロトコル

本研究は、N 県 M 市において進行中の腸内細菌研究を基盤に実施した。この研究は、腸内細菌叢と生活習慣病発症との関連を明らかにするために実施しているものである。本研究では、この腸内細菌研究の対象者において、血中のドーパミン濃度を測定するとともに、運動に対する意欲、運動習慣、日常の身体活動パターンを調査した。

(2) 対象者

進行中の腸内細菌研究における 20~39 歳までの成人男女 117 名を対象に行った。なお、この腸内細菌研究から対象者を抽出する段階で、重篤な疾患や腸疾患を有する者については除外した。本研究では、このうち、血中ドーパミン濃度を分析できた 111 名を対象に解析を行った。

(3) 体組成

対象者の身長および体重が測定され、BMI (体重 kg/身長 m²) が計算された。

(4) 運動意欲、運動習慣の評価

運動に対する意欲として、運動に関する「感情経験」、「態度」、「行動意図」に関する項目について、それぞれ 2 つの設問を用いて評価した。回答はリッカート法の尺度による 5 件法で得られた。これら 5 つの回答肢に対して 1 から 5 の変数を与え解析に用いた。本研究に用いた設問内容については、原田ら (2019) により尺度の妥当性と信頼性が確認されており、また運動行動との関連についても確認が行われている項目である。

また、運動習慣については、「1 日合計 30 分以上の軽く汗をかく運動を週 2 回以上、1 年以上実施している」ものを「運動習慣あり」として分類し、それ以外を「運動習慣なし」と

して分類した。

(5) 日常の身体活動の評価

3次元加速度計 (Actimarker EW4800 ;パナソニック社製, 日本) を用いて日常生活における身体活動を測定した。研究対象者は、起床から就寝までの間、水泳や入浴のような水中での活動以外において、3次元加速度計を腰部に14日間装着した。得られたデータより、3メッツ以上の強度における身体活動量 (メッツ・時/日) (以下、中高強度身体活動量) および歩数 (歩/日) の平均値を算出した。さらに、1.1 METs から 1.5 METs まで (セデンタリー) の時間 (分/日)、1.5 METs から 3.0 METs 未満 (低強度身体活動) の時間 (分/日)、3.0 METs から 6.0 METs 未満 (中強度身体活動) の時間 (分/日)、5.0 METs 以上の時間 (分/日)、6.0 METs 以上の時間 (分/日) についても算出した。

(6) 血中ドーパミン濃度の定量

採血は、10時間以上の絶食後、早朝空腹時において行われた。採取した血液を 3000 rpm で 20 分間の遠心分離を行い血漿を得た。得られた血漿 100ul を用いて、ELISA 法 (Dopamine ELISA Kit, KA3838, Abnova, Taipei) にて血中ドーパミン濃度を測定した。

(7) 腸内細菌叢の評価

本研究においては、進行中の腸内細菌研究により得られた腸内細菌叢のデータを2次利用することで本研究の解析に用いた。

進行中の腸内細菌研究においては、対象者は自宅にてふん便を採取した後、速やかにグアニジン溶液入りの保存容器へ入れ、室温にて保管した。その後、研究者へ受け渡しを行った。採取から1週間以内を目途にサンプルからDNA抽出が行われ、16S rRNA 遺伝子をターゲットとしたシーケンスを実施し、腸内細菌を属レベルまで同定した。この情報を基に、各個人の腸内細菌叢の構成割合を算出した。

(8) 統計解析

数値は平均値 ± 標準偏差にて示した。2群間の平均値の比較には対応のある t-test または対応のない t-test を用いた。3群以上の平均値の比較には1元配置の分散分析を用いた。腸内細菌叢と運動意欲あるいは血中ドーパミン濃度との関連については、Spearman の相関係数を用いて評価した。なお、有意水準は 0.05 未満とした。統計解析には IBM SPSS statistics ver. 23 (日本 IBM 社製, 日本) を用いた。

4. 研究成果

(1) 対象者の特性

本研究対象者の年齢は、 31.4 ± 5.2 歳 (20 ~ 39 歳) であり、BMI は 22.0 ± 3.5 (16.7 ~ 36.6) であった。

(2) 運動意欲や運動習慣、日常身体活動レベルの状況

運動意欲については、運動に関する「感情経験」の設問『運動をした後は、気持ちがすっきりする』に対して、全くあてはまらないと回答した者の割合は 0.9% であり、あまりあてはまらないは 3.6%、どちらともいえないは 9.9%、少し当てはまるは 42.3%、とてもよくあてはまるは 43.2% であった。一方、設問『運動をした後は汗をかいて気持ち悪い』に対して、全くあてはまらないと回答した者の割合は 27.9% であり、あまりあてはまらないは 41.4%、どちらともいえないは 12.6%、少し当てはまるは 12.6%、とてもよくあてはまるは 5.4% であった。運動への「態度」に関する設問『自分にとって運動を行うことは楽しいことだ』に対して、全くそう思わないと回答した者の割合は 1.8% であり、あまりそう思わないは 10.8%、少しだけそう思うは 22.5%、ややそう思うは 31.5%、非常に強くそう思うは 33.3% であった。運動の「行動意図」に関する設問『仕事や家事などで忙しい時でも、運動を行いたい』に対して、全くそう思わないと回答した者の割合は 12.6% であり、あまりそう思わないは 35.1%、どちらともいえないは 18.9%、少しそう思うは 22.5%、強くそう思うは 10.8% であった。

また、本研究対象者のうち、運動習慣者の割合は、男性で 30.4%、女性で 16.9% であった。1日当たりの歩数の平均値は、男性で 6485 ± 2086 歩であり、女性で 7477 ± 2946 歩であった。中高強度身体活動量については、男性で 2.8 ± 1.4 メッツ・時/日、女性で 3.0 ± 1.8 メッツ・時/日であった。

(3) 血中ドーパミン濃度

本研究対象者における血中ドーパミン濃度は、男性で 0.31 ± 0.27 ng/ml、女性で 0.34 ± 0.20 ng/ml であり、男女差は認められなかった。

(4) 腸内細菌叢 (属レベル) と血中ドーパミン濃度、運動意欲、身体活動量との関係

属レベルにおける腸内細菌の構成割合と運動意欲との関連について検討したところ、*Stackia* が、運動意欲に関する多くの項目との間に負の相関を示した ($r=-0.277 \sim -0.222, p<0.05$)。その他、少なくとも 2 つ以上の運動意欲の項目との間に有意な相関を示した腸内細菌は、*Bacteroides*、*Senegalimassila*、*Gordonibacter*、*Desulfovibrio*、*Eubacterium*、*uncultured* (*Lachnospiraceae* 科)であった。また、そのうち、血中ドーパミンと有意な相関を示したものは、*uncultured* (*Lachnospiraceae* 科)であり、相関係数は 0.219 であった ($p<0.05$)。さらに、1 つの運動意欲の項目と有意な相関を示し、かつ血中ドーパミン濃度とも有意な相関を示したものは、*Atopobium* と *Streptococcus* であった。すでにドーパミンを産生する腸内細菌として報告されている *Bacillus* については、運動意欲の一つの項目と正の相関を示すものの、血中ドーパミン濃度との間に有意な相関は認められなかった。

また、腸内細菌と日常身体活動レベルとの関係については、*Scherichia-Shigella* および *Faecalitalea* が、歩数や中高強度身体活動量との間に有意な負の相関を示した。また、*Bifidobacterium* については、歩数や中高強度身体活動量、低強度身体活動時間、中強度身体活動時間との間に有意な正の相関を示した。

このように、一部の腸内細菌叢と運動意欲との間に関連は認められたものの、ドーパミンを介した経路については更なる検討が必要である。

< 引用文献 >

- Oguma et al. Physical activity decreases cardiovascular disease risk in women: review and meta-analysis. *Am J Prev Med.* 2004; 26(5): 407-18.
- Mronikowski et al., The evolution of gene expression in mouse hippocampus in response to selective breeding for increased locomotor activity. *Evolution.* 2004; 58(9): 2079-86.
- Huo et al., Leptin-dependent control of glucose balance and locomotor activity by POMC neurons. *Cell Metab.* 2009, 9(6): 537-47.
- Murakami et al., The Q223R polymorphism in the leptin receptor associates with objectively measured light physical activity in free-living Japanese. *Physiol Behav.* 2014, 22; 129: 199-204.
- O' Mahony et al., Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis. *Behav Brain Res.* 2015, 15; 277: 32-48.
- 原田ら, 運動に関する感情経験, 態度, および行動意図尺度の作成と運動行動との関連性の検討. *体力科学.* 68 (2); 105-116, 2019.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Murakami H, Kawakami R, Nakae S, Yamada Y, Nakata Y, Ohkawara K, Sasai H, Ishikawa-Takata K, Tanaka S, Miyachi M.	4. 巻 7
2. 論文標題 Accuracy of 12 Wearable Devices for Estimating Physical Activity Energy Expenditure Using a Metabolic Chamber and the Doubly Labeled Water Method: A Validation Study.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 JMIR mHealth and uHealth	6. 最初と最後の頁 e13938
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2196/13938	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Park J, Kato K, Murakami H, Hosomi K, Tanisawa K, Nakagata T, Ohno H, Konishi K, Kawashima H, Chen YA, Mohsen A, Xiao JZ, Odamaki T, Kunisawa J, Mizuguchi K, Miyachi M	4. 巻 21
2. 論文標題 Comprehensive analysis of gut microbiota of a healthy population and covariates affecting microbial variation in two large Japanese cohorts.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BMC Microbiol	6. 最初と最後の頁 151
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s12866-021-02215-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Triplette J, Gando Y, Murakami H, Kawakami R, Tanisawa K, Ohno H, Konishi K, Tanimoto M, Tanaka N, Kawano H, Yamamoto K, Morishita A, Iemitsu M, Sanada K, Miyatake N, Miyachi M	4. 巻 13
2. 論文標題 Effect of a 1-year intervention comprising brief counselling sessions and low-dose physical activity recommendations in Japanese adults, and retention of the effect at 2 years: a randomized trial.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BMC Sports Sci Med Rehabil	6. 最初と最後の頁 133
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s13102-021-00360-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件／うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Park J, Chen Y-A, Mohsen A, Kawashima H, Hosomi K, Tanisawa K, Ohno H, Konishi K, Natsume-Kitatani Y, Murakami H, Miyachi M, Kunisawa J, Mizuguchi K.
2. 発表標題 A study of gut microbial variations associated with phenotypic metadata in a healthy Japanese population.
3. 学会等名 International Society For Computational Biology（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 二宮友佳, 中瀧崇, 南里妃名子, 大野治美, 谷澤薫平, 小西可奈, 村上晴香, 恒松雄太, 佐藤道大, 渡辺賢二, 宮地元彦
2. 発表標題 日本人における身体活動量とコリバクチン産生菌の関連.
3. 学会等名 第23回日本健康支援学会年次学術大会
4. 発表年 2022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

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