

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 4 年 6 月 13 日現在

機関番号：34315

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K19962

研究課題名(和文) 習慣的な運動による腸内細菌叢改善は循環器疾患を予防するか

研究課題名(英文) The effect of changes in gut microbiota due to habitual exercise on prevention of cardiovascular disease

研究代表者

内田 昌孝(Uchida, Masataka)

立命館大学・立命館グローバル・イノベーション研究機構・助教

研究者番号：40779063

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：心血管疾患の基礎病変であるアテローム性動脈硬化発症の原因として肥満や腸内細菌叢の異常が指摘されている。運動習慣がアテローム性動脈硬化症を予防することは報告されているが、腸内細菌叢の変化を介した予防効果があるかは明らかでない。本研究は、病態モデルマウスを用いて、運動によるアテローム性動脈硬化発症予防に対する腸内細菌叢の影響を明らかにすることを目的とした。病態モデルマウスにおいて、自発運動による腸内細菌叢の部分的な改善や肝臓での脂質関連タンパクの増加による肝臓での脂質代謝改善が観察されたが、腸内細菌叢の移植実験より、腸内細菌叢単独の要因による予防効果ではないことが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究成果から自発運動による肝臓での脂質代謝改善や血中脂質改善によってアテローム性動脈硬化発症が予防され、肝臓でのヘパトカイン増加や腸内細菌叢の部分的な改善が予防効果に関連する可能性が示された。また、腸内細菌叢の改善が単独で病態改善に作用するのではなく、運動との協調的に作用によって予防効果が発揮される可能性も示された。本研究成果は、健康科学や予防医学の観点から、健康な生活を送るために腸内環境の改善と持続した運動の実施が重要であることを示すものである。

研究成果の概要(英文)：It has been reported that obesity and abnormalities in the gut microbiota are associated with the onset of atherosclerosis, which is the underlying lesion of cardiovascular disease. Although it has been reported that exercise habits prevent atherosclerosis, it is unclear that the effect of changes in the gut microbiota on prevention of atherosclerosis by exercise habits. The purpose of this study was to clarify the effect of the gut microbiota on the prevention of atherosclerosis caused by exercise using pathological model mice. We used pathological model mice (ApoE knockout) treated with high fat diet and/or voluntary exercise, and then were observed with pathological atherosclerosis and were analyzed gut microbiota composition. In conclusion, Voluntary exercise partially improved gut microbiota, and improvement of lipid metabolism in the liver due to an increase in lipid-related proteins in the liver.

研究分野：運動免疫

キーワード：腸内細菌 有酸素性運動 腸内環境 ヘパトカイン

1. 研究開始当初の背景

心血管疾患は、世界での主要な死亡原因の一つである。その基礎病変としてアテローム性動脈硬化症が挙げられる (Hossain et al., *N Engl J Med*, 2007)。このため、アテローム性動脈硬化症の予防は、心血管疾患リスクを低下させる上で重要である。

アテローム性動脈硬化症を予防するためには、適切な食事だけでなく習慣的な運動が推奨されている。有酸素性運動は、病変箇所への脂質代謝改善や免疫細胞蓄積抑制、抗炎症作用によって病変形成を抑制し、アテローム性動脈硬化症を予防する。すなわち、習慣的な運動は、脂質代謝や免疫機能の制御によって、アテローム性動脈硬化症を予防する可能性が考えられる。

一方で、Karlsson らは、アテローム性動脈硬化症発症の新たな原因として腸内細菌叢の異常であることを報告した (*Nature Commun*, 2012)。腸内細菌の産生する代謝産物 (TMA) は肝臓で FMO3 によって TMAO に代謝され、この TMAO が病変部位への免疫細胞の異常蓄積と炎症反応を惹起することで、アテローム性動脈硬化症の原因となることも報告された (Wan et al., *Cell*, 2015)。すなわち、腸内細菌叢の代謝産物による血管局所の免疫機能異常という腸と血管との臓器間ネットワークの不全がアテローム性動脈硬化症の原因となる。このことから、腸内細菌叢の改善はアテローム性動脈硬化症予防の根幹であると考えられる。運動は腸内細菌叢を変化させる (Clark et al., *Gut*, 2014) が、運動がアテローム性動脈硬化症を予防するメカニズムに腸内細菌叢の改善が関与するのかが明らかでない。

我々は、運動時に増加するストレスホルモンが免疫細胞の炎症作用を抑えることを報告した (Uchida et al., *J Immunol Methods*, 2013)。さらに、習慣的な有酸素性運動が腸内細菌叢の異常を改善し、メタリックシンドローム発症を予防すること、運動したマウスの腸内細菌叢 (改善した腸内細菌叢) の便移植により発症の予防ができることを明らかにした (矢野, 内田ら, *体育の科学*, 2018)。すなわち、運動習慣が腸内細菌叢を介して疾患予防効果を発揮することを明らかにしてきた。

これらの背景を踏まえ、「習慣的な運動による心血管疾患予防効果が、腸内細菌叢の変化を介して生じていることを明らかにすることができるかどうか」が本研究課題の核心をなす学術的問いである。

2. 研究の目的

本研究は、動脈硬化モデルマウスを用いて、運動習慣によるアテローム性動脈硬化発症に対する予防効果と腸内細菌叢変化との関連性を明らかにする。さらに、食事規制肥満モデルマウスを用いて、運動習慣によるアテローム性動脈硬化予防に及ぼす腸内細菌叢の直接的影響について検討することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 運動習慣によるアテローム性動脈硬化発症に対する予防効果と腸内細菌叢変化との関連性の検討

実験には 5 週齢の ApoE ノックアウト (ApoE KO, n=20) マウスと野生型 (WT, n=10) マウスを用いた。ApoE KO マウスは安静マウス群 (ApoE-Sed) および運動群 (ApoE-Ex) に分け飼育した。WT マウスは安静群のみ作成した。ApoE KO マウスは高脂肪食 (HFD) にて、WT マウスは通常食 (ND) にて 16 週間飼育を行った。自発運動は、24 時間アクセス可能な自由回転輪を用いて実施した。試料採取・解析項目：飼育期間終了後、麻酔科にて採血および臓器の採取を行った。血中および肝臓内の脂質指標 (中性脂肪) は比色法により測定した。肝臓脂質代謝関連遺伝子発現をリアルタイム PCR 法を用いて解析した。肝臓 Clusterin 濃度は ELISA 法にて測定した。肝臓内の免疫関連因子 (TNF- α , F4/80, CD11c, CD163) および脂質代謝関連因子 (*ppar- α* , *ppar- γ* , *UCP-1*, *ACC-1*, *Cpt1*) の遺伝子発現はリアルタイム PCR 法を用いて解析した。

動脈硬化病変の評価は OilRed O 染色にて血管内の脂質蓄積を評価した。動脈血管の下行大動脈から腹部大動脈の分岐部までを摘出し、10 中性緩衝%ホルマリン液で 24 時間固定した。その後、60% OilRed O 染色液で 37 °C にて 20 分静置し、デジタルカメラを用いて各動脈血管を撮影した。撮影した画像を Image J ソフトウェア ver1.48 を用いて、血管内の脂質沈着面積を定量化した。

糞便中の腸内細菌叢解析は、24 時間便から細菌 DNA を抽出し、次世代シーケンス法を用いて腸内細菌叢の細菌種の構成や量を網羅的に解析した (Ubeda et al., *J Exp Med*, 2012)。細菌 DNA の抽出には QIAamp DNA mini kit (Qiagen, Venencia, CA) を用いた。細菌 DNA 抽出後、Illumina MiSeq を用いて 3200 万リードの遺伝子をシーケンスした。シーケンス結果は QIIME version 1.8.0 ソフトを用いて解析し、operational taxonomic units (OTUs) を 97% 相同性のある遺伝子集団を 1 つの種類として算出した。各マウスの腸内細菌叢の分析は、SPSS ソフト (IBM SPSS Statistics, version 22, , NY) を使用した。

盲腸便を嫌氣的に回収し、便移植実験に用いるまで - 80 °C で凍結保存した。

(2) 自発運動を介したアテローム性動脈硬化予防に及ぼす腸内細菌叢変化の影響の検討

4週齢のC57BL/6マウスを用いて、(1)マウス(ドナーマウス)の盲腸便を4週齢のC57BL/6マウスへの便移植を行い、動脈硬化に関連する肥満に対する腸内細菌叢の関与について検討した。レシピエントマウスは、ApoE ノックアウトの安静群からの便移植(Sed-TP、n=3)群、ApoE ノックアウトの運動群からの便移植(Ex-TP、n=3)群、盲腸便を溶解した vehicle のみを投与する(Sham、n=3)群を作成した。便移植前に、マウスは、ampicillin および neomycin を溶かした蒸留水を1週間飲水させ、除菌期間を設けた。その後、盲腸内容物を嫌気的に取り出し、CO₂ バブリングした生理食塩水に懸濁し、マウスに経口投与した(0.2ml/mouse)。経口投与は、週1回、3週間実施した。疑似移植群には生理食塩水のみを経口投与した。マウスは高脂肪食を負荷し、食餌性肥満を誘導し、10週間飼育した。

血中および肝臓内の脂質指標(中性脂肪)は比色法により測定した。肝臓 Clusterin 濃度はELISA 法にて測定した。肝臓内の免疫関連因子(TNF- α)および脂質代謝関連因子(*ppar- α* 、*ppar- γ* 、*ucp-1*、*acc-1*、*cpt1*)の遺伝子発現はリアルタイム PCR 法を用いて解析した。

4. 研究成果

(1) 運動習慣によるアテローム性動脈硬化発症に対する予防効果と腸内細菌叢変化との関連性の検討

自発運動による身体特性および摂食量の変化

体重および精巣上体脂肪重量は、WT 群と比較して ApoE-Sed 群で有意に高値を示し、ApoE-Sed 群と比較して ApoE-Ex 群で有意に低値を示した。心臓重量は、WT 群と比較して ApoE-Sed 群で有意に低値を示し、ApoE-Sed 群と比較して ApoE-Ex 群で有意に高値を示した。腓腹筋および大腿四頭筋重量は各群間に有意な差は認められなかった。また、平均摂食量は、WT 群と比較して ApoE-Ex 群で有意に値を示したが、ApoE-Ex 群と比較して ApoE-EX 群で有意に増加した。

自発運動効果の検討

大腿四頭筋 CS 活性は、WT 群と比較して ApoE-Sed 群および ApoE-Ex 群で有意に低下し、ApoE-Sed 群と比較して ApoE-Ex 群で有意に高値を示した。

病変面積の変化

アテローム性動脈硬化病変の指標である動脈血管の脂肪沈着は、WT 群と比較して ApoE-Sed 群および ApoE-Ex 群で有意に増加し、ApoE-Sed 群と比較して ApoE-Ex 群で有意に低下した。

自発運動による肝臓内脂質変化と免疫および脂質代謝関連遺伝子発現変化

() 肝臓内脂質

肝臓内中性脂肪は、WT 群と比較して ApoE-Sed 群および ApoE-Ex 群で有意に増加し、ApoE-Sed 群と比較して ApoE-Ex 群で有意に低下した。

() 肝臓内免疫関連遺伝子発現

肥満は肝臓でのマクロファージの機能異常により、恒常的な炎症状態であり、肝臓での脂質代謝は炎症により抑制される(Kawano et al., Cell Metab, 2016)。本研究において、肝臓内での TNF- α 遺伝子発現は WT 群と比較して ApoE-Sed 群および ApoE-Ex 群で有意に増加し、ApoE-Sed 群と比較して ApoE-Ex 群で有意に低下した。肝臓内での F4/80 および CD11c 遺伝子発現は WT 群と比較して ApoE-Sed 群および ApoE-Ex 群で有意に増加し、ApoE-Sed 群と比較して ApoE-Ex 群で有意に低下した。肝臓内での、CD163 遺伝子発現は WT 群と比較して ApoE-Sed 群および ApoE-Ex 群で有意に低下し、ApoE-Sed 群と比較して ApoE-Ex 群で有意に増加した。

() 肝臓内脂質代謝関連遺伝子発現

肝臓内での *ppar- γ* および *ACC-1* 遺伝子発現は WT 群と比較して ApoE-Sed 群および ApoE-Ex 群で有意に増加し、ApoE-Sed 群と比較して ApoE-Ex 群で有意に低下した。肝臓内での *ppar- α* および *UCP-1* 遺伝子発現は WT 群と比較して ApoE-Sed 群および ApoE-Ex 群で有意に低下し、ApoE-Sed 群と比較して ApoE-Ex 群で有意に増加した。肝臓内での *Cpt1* 遺伝子発現は ApoE-Ex 群と比較して ApoE-Sed 群および WT 群で有意に増加した。

自発運動による肝臓内 TMAO 産生関連代謝因子の変化

アテローム性動脈硬化症発症の原因として腸内細菌の産生する代謝産物(TMA)は肝臓で FMO3 によって TMAO に代謝され、この TMAO が関与することが報告された(Karlsson et al., Nature Commun, 2012)。肝臓内での FMO3 タンパク質発現は ApoE-Ex 群と比較して ApoE-Sed 群および WT 群で有意に増加した。

自発運動による肝臓内 Clusterin 産生変化

肝臓から分泌される Clusterin は、食餌性肥満モデルマウスにおける脂肪肝発症を肝臓の脂質代謝を改善を介して、予防することが報告されている(Park et al., Sci Rep, 2020)。さらに、近年、Clusterin は有酸素性運動によって増加することが報告された(Miguel et al., Natur, 2021)。肝臓 Clusterin 濃度は、WT 群と比較して ApoE-Sed 群で増加する傾向が示され、ApoE-Sed 群と比較して ApoE-Ex 群で有意に増加した。

自発運動による腸内細菌叢変化

ApoE ノックアウトマウスと野生型マウスおよび自発運動による腸内細菌叢の変化は、腸内細菌叢の多様性、主座標解析および遺伝子発現量の比較にて分析し、評価を行った。腸内細菌叢の多様性を示す Shannon index は、ApoE ノックアウトマウスにおいて有意な低下を示し、ApoE-Sed 群と比較して ApoE-Ex 群で有意な増加を示した。さらに、主座標解析の結果、最も貢献度の高い PC1 (貢献度 52.29%) で ApoE ノックアウトマウスと野生型マウスが 2 つのグループに分かれたことから、腸内細菌叢に最も影響した因子として遺伝的背景が影響したことが推測された。また、PC2 (貢献度 22.77%) においては、ApoE-Sed 群と WT 群で 2 つのグループとして分かれており、一部の個体で自発運動によって、WT 群と同様の挙動を示したことから、ApoE-Ex 群では、部分的な腸内細菌叢の正常化が行われたことが推測された。腸内細菌叢遺伝子発現量を比較した結果、ApoE ノックアウトおよび自発運動の影響が観察された。*Bacteroidetes* 門は、WT 群と比較して ApoE-Sed 群および ApoE-Ex 群で有意に低下し、ApoE-Sed 群と比較して ApoE-Ex 群で有意に増加した。*Firmicutes* 門は、WT 群と比較して ApoE-Sed 群および ApoE-Ex 群で有意に増加し、ApoE-Sed 群と比較して ApoE-Ex 群で有意に低下した。*Firmicutes/Bacteroidetes* 比は、自発運動によって有意な低値を示した。

自発運動による腸内細菌叢変化と肝臓 Clusterin の関連性の検討

肝臓 Clusterin 濃度と腸内細菌叢の *Firmicutes/Bacteroidetes* 比は負の相関関係 ($p < 0.05$) が示された。

(2) 自発運動を介したアテローム性動脈硬化予防に及ぼす腸内細菌叢変化の影響の検討

ApoE ノックアウトの安静もしくは自発運動マウスの便移植による肥満予防効果の検討

各便移植群および Sham 群の体重は、飼育期間に依存して増加したが、各群間で有意な体重変化は観察されなかった。さらに、精巣上体脂肪の重量は、各群間で有意な変化は観察されなかった。また、骨格筋重量も各群間で有意な変化は観察されなかった。

ApoE ノックアウトの安静もしくは自発運動マウスの便移植による肝臓内脂質変化と免疫関連遺伝子発現変化

() 肝臓内脂質

ApoE ノックアウトの安静もしくは自発運動マウスの便移植による肝臓内脂質を検討した結果、肝臓内中性脂肪は、各群間で有意な変化は観察されなかった。

() 肝臓内免疫関連遺伝子発現

肝臓内での TNF- α 遺伝子発現は各群間で有意な変化は観察されなかった。

(3) 運動習慣によるアテローム性動脈硬化発症に対する予防効果と腸内細菌叢変化との関連性

本研究は、16 週間の自発運動がアテローム性動脈硬化病変を予防するメカニズムに腸内細菌叢の変化が関連すると仮説立て、実験を行った。ApoE ノックアウトマウスにおいて、明らかな体重増加と脂肪重量の増加、血中脂質指標の悪化が観察され、血管への脂肪沈着面積も増加した。しかし、自発運動は体重や脂肪重量、血管への脂肪沈着面積の増加を抑制し、血中脂質指標の悪化を予防した。さらに、腸内細菌の産生する代謝産物 (TMA) は肝臓で FMO3 によって TMAO に代謝され、この TMAO が病変部位への免疫細胞の異常蓄積と炎症反応を惹起することで、アテローム性動脈硬化症の原因となることが報告されており、本実験において、肝臓での FMO3 タンパク質発現は自発運動によって有意に増加していたことから、自発運動によるアテローム性動脈硬化病変の形成抑制に腸内細菌叢の代謝産物の変化は関与していない可能性が示唆された。血中の脂質指標の動態は肝臓で制御されている。肝臓での脂質関連タンパク質の自発運動による変化を検討した結果、アポリポロテインの一種である Clusterin が自発運動によって顕著に増加した。近年、肝臓で産生される Clusterin は、食餌性肥満モデルマウスにおける脂肪肝発症を肝臓の脂質代謝を改善を介して、予防することが報告されている(Park et al., Sci Rep, 2020)。このことから、自発運動による肝臓での Clusterin の増加が肝臓の脂質代謝改善に関与した可能性が示唆された。実際に、本実験において、肝臓の中性脂肪は自発運動によって有意に低下し、脂質代謝に関連した遺伝子発現も改善した。このことから、自発運動は肝臓での Clusterin 増加による脂質代謝改善により、血中脂質指標を改善させ、アテローム性動脈硬化病変の形成を予防した可能性が示唆された。

本実験において、ApoE ノックアウトマウスの腸内細菌叢は自発運動によって、類似性が変化し、*Bacteroidetes* 門の増加と *Firmicutes* 門の低下が観察され、*Firmicutes/Bacteroidetes* 比も、自発運動によって有意な低値を示した。肥満の腸内細菌叢の特徴として、*Firmicutes* 門の増加と *Bacteroidetes* 門の低下や *Firmicutes/Bacteroidetes* 比の低下が報告されている。さらに、やせ形の被験者が持つ腸内細菌叢が直接的な肥満抑制効果や脂質代謝の改善効果があることも報告された。このことから、自発運動による腸内細菌叢の部分的な改善が肥満抑制に関与した可能性が示唆された。さらに、*Firmicutes/Bacteroidetes* 比は肝臓の Clusterin 濃度と負の相関関係が示されたことから、自発運動による *Firmicutes/Bacteroidetes* 比の改善が肝臓の Clusterin 増加に関与することで肝臓脂質代謝改善や血中脂質指標の改善につながり、アテローム性動脈硬化病変の形成を阻害した可能性が示唆された。

(4) 自発運動を介したアテローム性動脈硬化予防に及ぼす腸内細菌叢変化

ドナーマウスの実験において、自発運動によるアテローム性動脈硬化病変形成の予防に肥満抑制や血中脂質指標の改善が関与することが明らかとなったため、運動によって形成された腸内細菌叢を介してその形質が伝搬すると仮説立て便移植実験を行った。便移植後、体重や脂肪重量の変化は観察されず、肝臓内の脂質指標の改善は観察されなかった。したがって、運動によって形成された腸内細菌叢は肥満の予防や肝臓内の脂質蓄積を予防する効果は有しないことが明らかとなった。

以上の結果から、自発運動による動脈硬化発症予防と腸内細菌叢の変化は明らかとなり、肝臓での脂質関連タンパク質の増加による脂質代謝改善や肥満予防が関与する可能性が考えられるものの、便移植による動脈硬化発症に関連した肥満の予防効果は生じなかった。本研究モデルでは、腸内細菌叢を介した動脈硬化発症の直接的影響は明らかとはならなかったものの、運動と腸内細菌叢との相互の関連によって動脈硬化発症が予防されている可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 9件/うち国際共著 4件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Uchida Masataka, Suga Tadashi, Terada Masafumi, Isaka Tadao	4. 巻 15
2. 論文標題 A pilot study: the relationship between salivary MCP-1 and IgA, and exercise performance in long-distance runners and sprinters	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 BMC Research Notes	6. 最初と最後の頁 118
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s13104-022-05989-2	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 Terada Masafumi, Uchida Masataka, Suga Tadashi, Isaka Tadao	4. 巻 1-15
2. 論文標題 Altered gut microbiota richness in individuals with a history of lateral ankle sprain	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Research in Sports Medicine	6. 最初と最後の頁 1~15
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1080/15438627.2022.2036989	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 Horii Naoki, Hasegawa Natsuki, Fujie Shumpei, Iemitsu Keiko, Uchida Masataka, Hamaoka Takafumi, Iemitsu Motoyuki	4. 巻 67
2. 論文標題 Effects of <i>Dioscorea esculenta</i> intake with resistance training on muscle hypertrophy and strength in sprint athletes	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition	6. 最初と最後の頁 338~343
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3164/jcbrn.19-124	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Fujie Shumpei, Hasegawa Natsuki, Horii Naoki, Inoue Kenichiro, Uchida Masataka, Iemitsu Motoyuki	4. 巻 13
2. 論文標題 Effects of combined exercise training and <i>Chlorella</i> intake on vasorelaxation mediated by nitric oxide in aged mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism	6. 最初と最後の頁 1~6
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1139/apnm-2020-0543	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Horie Naoki, Hasegawa Natsuki, Fujie Shumpei, Uchida Masataka, Iemitsu Motoyuki	4. 巻 34
2. 論文標題 Resistance exercise induced increase in muscle 5 dihydrotestosterone contributes to the activation of muscle Akt/mTOR/p70S6K and Akt/AS160/GLUT4 signaling pathways in type 2 diabetic rats	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The FASEB Journal	6. 最初と最後の頁 11047 ~ 11057
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1096/fj.201903223RR	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Inoue Kenichiro, Fujie Shumpei, Hasegawa Natsuki, Horie Naoki, Uchida Masataka, Iemitsu Keiko, Sanada Kiyoshi, Hamaoka Takafumi, Iemitsu Motoyuki	4. 巻 45
2. 論文標題 Aerobic exercise training-induced irisin secretion is associated with the reduction of arterial stiffness via nitric oxide production in adults with obesity	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism	6. 最初と最後の頁 715 ~ 722
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1139/apnm-2019-0602	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Uchida M, Horie N, Hasegawa N, Oyanagi E, Yano H, Iemitsu M.	4. 巻 11
2. 論文標題 Sparassis crispa intake improves the reduced lipopolysaccharide-induced TNF- production that occurs upon exhaustive exercise in mice.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nutrients	6. 最初と最後の頁 E2049
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/nu11092049.	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 Hasegawa N, Fujie S, Horie N, Uchida M, Toyama Y, Inoue K, Sanada K, Hamaoka T, Iemitsu M.	4. 巻 124
2. 論文標題 Aging-induced Elevation in Circulating Complement C1q Level Is Associated With Arterial Stiffness.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Exp Gerontol.	6. 最初と最後の頁 110650
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.exger.2019.110650.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Horie N, Hasegawa N, Fujie S, Uchida M, Iemitsu K, Inoue K, Iemitsu M.	4. 巻 63-64
2. 論文標題 Effect of combination of chlorella intake and aerobic exercise training on glycemic control in type 2 diabetic rats.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nutrition	6. 最初と最後の頁 45-50
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.nut.2019.01.008	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計18件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 5件)

1. 発表者名 Mio Shimomura, Shumpei Fujie, Natsuki Hasegawa, Naoki Horii, Yuta Toyama, Kenichirou Inoue, Masataka Uchida and Motoyuki Iemitsu.
2. 発表標題 Myokine: musclin is relate to prevention of atherosclerosis by aerobic exercise training
3. 学会等名 APS Integrative Physiology of Exercise 2020 conference (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Hiroki Kajimoto, Kenichirou Inoue, Naoki Horii, Shumpei Fujie, Natsuki Hasegawa, Masataka Uchida, Shousaku Kato, Shinohara Y, Motohiko Miyachi, Kiyoshi Sanada, Motoyuki Iemitsu.
2. 発表標題 Chronic dietary animal protein intake cancels resistance training-induced increase in arterial stiffness in older women
3. 学会等名 American College of Sports Medicine, American College of Sports Medicine 68th Annual Meeting. (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 内田昌孝, 堀居直希, 家光素行
2. 発表標題 有酸素性運動トレーニングによる持久性能力の向上に腸内細菌叢が及ぼす影響
3. 学会等名 第76回日本体力医学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 堀居直希, 梶本浩基, 井上健一郎, 家光恵子, 内田昌孝, 有光琢磨, 篠原靖司, 真田樹義, 宮地元彦, 家光 素行
2. 発表標題 高齢女性の習慣的なレジスタンス運動と高タンパク食摂取の併用による筋質向上に関わる血液バイオマーカーの検討
3. 学会等名 第76回日本体力医学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 井上健一郎, 藤江隼平, 堀居直希, 長谷川夏輝, 内田昌孝, 下村美桜, 家光素行
2. 発表標題 肥満ラットの有酸素性トレーニングによる動脈硬化度の低下に異なる筋線維タイプの骨格筋におけるFSTL1分泌が及ぼす影響
3. 学会等名 第76回日本体力医学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 内田昌孝, 堀居直希, 藤江隼平, 長谷川夏輝, 井上健一郎, 下村美桜, 家光恵子, 中山雄記, 高村裕介, 家光素行
2. 発表標題 プロバイオティクスサプリメント摂取が運動パフォーマンスに及ぼす影響
3. 学会等名 第75回日本栄養・食糧学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山崎エンヒ, 藤江隼平, 長谷川夏輝, 堀居直希, 井上健一郎, 内田昌孝, 奥村衣梨, 溝口亨, 家光素行
2. 発表標題 肥満ラットにおける有酸素性トレーニングとクロレラ摂取の併用が動脈硬化改善効果に及ぼす影響
3. 学会等名 第76回日本体力医学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Mio Shimomura, Naoki Horii, Shumpei Fujie, Kenichirou Inoue, Natsuki Hasegawa, Keiko Iemitsu, Masataka Uchida and Motoyuki Iemitsu.
2. 発表標題 Decreased Muscle-derived Musclin by Chronic Resistance Exercise is Associated with Improved Insulin Resistance in Rats with Type 2 Diabetes
3. 学会等名 APS annual meeting at Experimental Biology. (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 井上健一郎, 藤江隼平, 堀居直希, 長谷川夏輝, 内田昌孝, 下村美桜, 家光素行
2. 発表標題 肥満ラットの有酸素性トレーニングによる骨格筋及び心筋のFSTL1分泌が動脈のNO産生に及ぼす影響
3. 学会等名 第28回日本運動生理学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 下村美桜, 堀居直希, 藤江隼平, 長谷川夏輝, 家光恵子, 内田昌孝, 家光素行
2. 発表標題 糖尿病ラットの習慣的なレジスタンス運動によるマイオカイン: musclin発現が高血糖改善に関与する
3. 学会等名 第28回日本運動生理学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 内野崇雅, 藤江隼平, 長谷川夏輝, 堀居直希, 井上健一郎, 下村美桜, 内田昌孝, 家光素行
2. 発表標題 老齢マウスの有酸素性トレーニングによる骨格筋apelin分泌が動脈の一酸化窒素の産生に及ぼす影響
3. 学会等名 第28回日本運動生理学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 藤江隼平、長谷川夏輝、堀居直希、井上健一郎、奥村衣梨、溝口亨、内田昌孝、家光素行
2. 発表標題 老齡マウスにおける長期クロレラ摂取と有酸素性トレーニングの併用が心血管疾患リスクに及ぼす影響
3. 学会等名 第74回日本栄養・食糧学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 矢野博己、内田昌孝、渡邊知央、小引菜々子、三浦鈴夏、横川由佳、青木孝文、家光素行、小柳えり。
2. 発表標題 Tlr5遺伝子欠損マウスの腸内細菌叢と身体活動性。
3. 学会等名 第74回日本体力医学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 内田昌孝、堀居直希、長谷川夏輝、藤江隼平、小柳えり、矢野博己、家光素行。
2. 発表標題 有酸素性トレーニングによる持久性能力亢進に対する腸内細菌叢の影響。
3. 学会等名 第74回日本体力医学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 堀居直希、内田昌孝、長谷川夏輝、藤江隼平、小柳えり、矢野博己、家光素行。
2. 発表標題 老齡マウスにおける習慣的なレジスタンス運動が筋線維タイプ別のC1q遺伝子発現に及ぼす影響。
3. 学会等名 第74回日本体力医学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 長谷川夏輝, 藤江隼平, 堀居直希, 内田昌孝, 家光恵子, 外山雄大, 井上健一郎, 浜岡隆文, 家光素行.
2. 発表標題 有酸素性トレーニングによる局所の脂肪組織からのアディポネクチン分泌の亢進が動脈機能に及ぼす影響.
3. 学会等名 第74回日本体力医学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hiromi Yano, Nanako Kobiki, Chihiro Watanabe, Michael J. Kremenik, Takafumi Aoki, Masataka Uchida, Motoyuki Iemitsu, Eri Oyanagi.
2. 発表標題 Relationship between physical activity and gut microbiota in exercised TLR5 deficient mice.
3. 学会等名 The 14th ISEI symposium (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yano H, Kobiki N, Watanabe C, Kremenik M J, Aoki T, Uchida M, Iemitsu M, Oyanagi E.
2. 発表標題 Voluntary wheel running influences on dynamics of gut microbiota F/B ratio in TLR5 deficient mice.
3. 学会等名 24th Annual Congress of the European College of Sport Science (国際学会)
4. 発表年 2019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
---------	---------