

令和 3 年 6 月 9 日現在

機関番号：16401

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2018～2020

課題番号：18H06344・19K21427

研究課題名(和文)運動の短期的効果を評価可能とする新たなバイオマーカーの確立～ミトホルミシスの応用

研究課題名(英文) Establishment of a new biomarker to assess the short-term effects of exercise - application of mitohormesis

研究代表者

荻野 志穂奈(Ogino, Shihona)

高知大学・医学部・客員助教

研究者番号：70746685

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,100,000円

研究成果の概要(和文)：高知大学で施行した14名のボランティアに対する運動介入研究の結果から、血球中のいくつかの抗酸化酵素(SOD1、SOD2およびGPX1)が運動によって有意に上昇することを見出した。さらに392名の健診機関を受診した健常成人に対する横断研究によって、血球中のSOD2が非喫煙者の運動習慣を現す独立予測因子であることが判明した。これらの結果は、2021年2月のKMS-Research Meetingおよび3月の第91回日本衛生学会で発表し、国際誌JCBNにアクセプトされた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究結果は、運動がもたらす健康増進の機序の一つであるミトコンドリア機能の上昇が、筋組織だけでなく血球でも起きている可能性を見出したものである。従来、運動の効果は、数ヶ月の継続によって得られる血圧の低下や耐糖能の改善が指標とされていた。本研究で見出された血球中のSOD2のmRNAの相対量は、比較的短期間の運動で上昇し、採血検体から評価が可能であることから、運動習慣を定着させるための動機付けの簡易な指標として有用である可能性がある。

研究成果の概要(英文)：Results of an exercise intervention study in 14 volunteers conducted at Kochi University showed that several antioxidant enzymes (SOD1, SOD2 and GPX1) in blood cells were significantly increased by exercise training for two weeks. In addition, a cross-sectional study of 392 healthy adults visiting a health check-up found that SOD2 in blood cells was an independent predictor of exercise habits in non-smokers. The results were presented at the KMS-Research Meeting in February 2021 and the 91st Annual Meeting of the Japanese Society for Hygiene in March 2021, and were accepted for publication in the international journal JCBN.

研究分野：予防医学

キーワード：運動療法 予防医学 酸化ストレス ミトコンドリア

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

我が国では、ライフスタイルの変化によって生活習慣病の有病者が急増していることから、前段階であるメタボリックシンドロームに対する特定保健指導が行われるようになった。その主軸のひとつが運動指導であるが、特に運動を行っていない集団に対して、新たに運動習慣を定着させることは非常に難しいと報告されている (Bouchard C, Compr Physiol 2011)。

運動と酸化ストレスの研究においては、健康を促進するはずの運動によって、健康を害するとされる酸化ストレスが生じるというパラドックスがあったが、2009年のRistowらの運動介入研究によって、運動によって生じる酸化ストレスが、運動による健康増進に必要な要素であることが示された。すなわち、運動で生じた筋組織での酸化ストレスに対して、それを克服するようにミトコンドリア機能が上昇し、抗酸化酵素群の発現誘導が起こりやすくなり、これらのシグナルが長寿遺伝子 SIRT の誘導を伴うこと (ミトホルミシス) が証明された。

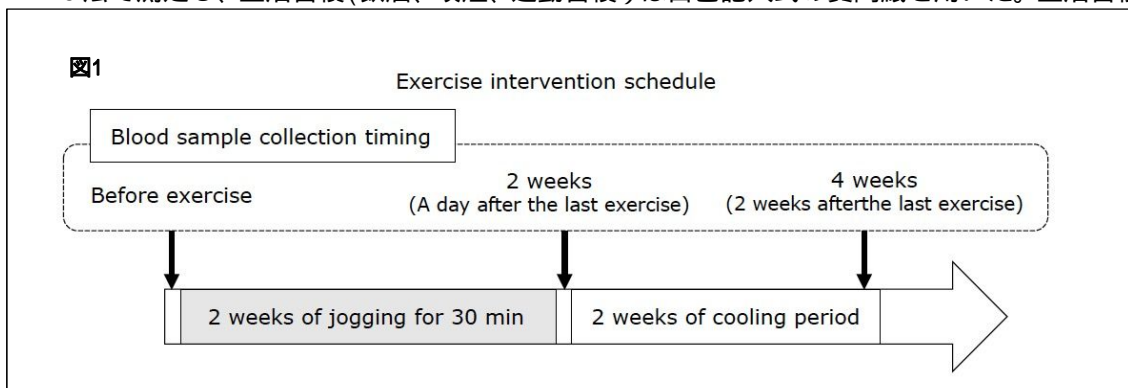
運動習慣が健康を促進する従来の指標は、運動開始から数ヶ月後に得られる血圧・脂質・耐糖能の改善等であったが、運動習慣の定着させる大きな障壁となっているのがこの数ヶ月の間、運動を継続させることである。ミトホルミシス現象を評価すれば、より短期的な運動の効果を評価することができるが、筋組織生検による侵襲性に問題がある。一方、我々は、運動習慣によって末梢血単核球の一部の抗酸化酵素の発現誘導が上昇する現象を以前の運動介入研究で見出していた (J Clin Biochem Nutri 2017)。そこで運動による筋組織でのミトホルミシス現象が血球でも惹起されていれば、より短期間での運動の効果を容易に評価することが可能になると考えられた。

## 2. 研究の目的

運動によって筋組織で生じるミトホルミシス現象が、血球中でも起きているのかどうか、運動介入研究および横断研究で確認する。

## 3. 研究の方法

本研究は介入試験と横断試験の二つからなる。介入研究: 健常者 14 人に対して 1 日 30 分のジョギングを週 5 日、2 週間行い、その後 2 週間をクーリング (運動しない期間) に設定した。介入前、介入後 (2 週間後)、クーリング後 (4 週間後) の 3 つのタイミングで静脈血を採取し、全血から単離した単核球の抗酸化酵素 (SOD1, SOD2, CAT, GPX1) 及び GAPDH の mRNA を RT-qPCR で測定し、その比を比較 Ct 法で算出した (図 1)。横断研究: 2021 年 1 月から 3 月に某健診機関の人間ドックを受診した健常成人 (投薬、妊娠、授乳を除外) のうち同意を得られた 392 名を対象とした。健診で得られた全血から RNA および DNA を抽出した。RNA は介入研究と同様に解析を行い、DNA は、既報の通り、ミトコンドリア DNA の一部の配列と核 DNA の一部の配列を RT-qPCR で解析し、その比を比較 Ct 法で算出した。介入、横断いずれの試験でも、血漿中の MDA (malondialdehyde) は TBARS 法で測定し、生活習慣 (飲酒、喫煙、運動習慣) は自己記入式の質問紙を用いた。生活習慣



や健診データ、抗酸化酵素やミトコンドリア DNA の相対値を統計学的に解析した。

#### 4 . 研究成果

運動介入研究の結果では、運動前と比較して運動後の末梢血単核球の、SOD 1、SOD2、GPX1 の mRNA が有意に上昇していた(図 2)。SOD1、GPX1 は介入後直後に上昇していたが、SOD2 は 4 週後から上昇していた。また運動介入開始前の段階において運動習慣のある群で有意に SOD2 が高値であった(図 3)ものの、運動習慣のあるなしにかかわらず有意に SOD2 は上昇していた。

横断研究の結果では、全血検体から抽出した SOD2 の mRNA は非喫煙者での運動習慣を現す独立予測因子であり(図 4)、相対的なミトコンドリア DNA 量と正の相関をもち、MDA と負の相関を持った。

これらの結果をあわせると、末梢血単核球での抗酸化酵素の変化は全血検体でもおおむね代替可能であると考えられた。また、横断研究において、SOD2 の上昇がミトコンドリア数の上昇と過酸化脂質の低下を伴っていたデータについては、筋組織でみられるミトホルミシス現象をそのまま現す結果となっ

ており、筋細胞で惹起される現象が血球でも起きている可能性が示唆された。SOD2 が上昇するのが、運動介入直後ではなく 2 週間のタイムラグがあることから、筋組織から血中へと徐々に上昇してくるようなミトホルミシスを誘導する分子の存在が推察される。今後の検討課題として

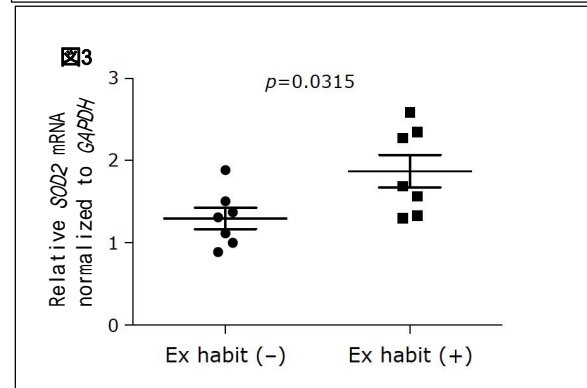
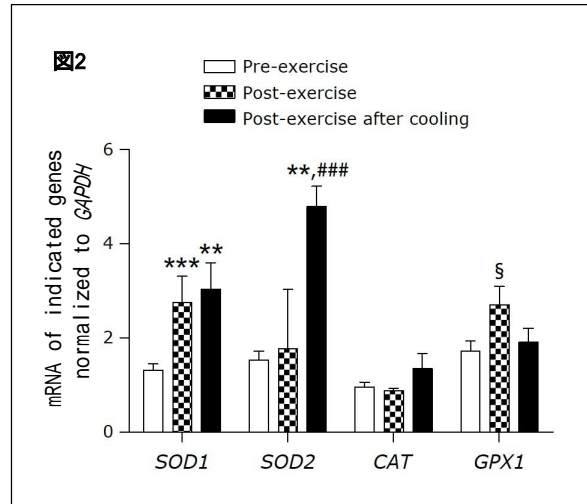


図4 Odds for exercise habits according to SOD2 mRNA

	Tertiles of SOD2			p for trend
	Q1 ( $\leq 0.34$ )	Q2 (0.35–0.54)	Q3 ( $\geq 0.55$ )	
Model 1	1	1.369 (0.822–2.278)	2.007 (1.200–3.356)	0.008
Model 2	1	1.259 (0.750–2.113)	1.781 (1.049–3.024)	0.032
Model 3	1	1.265 (0.742–2.155)	1.903 (1.090–3.323)	0.024
Model 4	1	1.126 (0.650–1.952)	1.592 (0.892–2.842)	0.116

Data are odds ratios and (95% confidence intervals). Model 1: no adjustment. Model 2: adjustment for age and sex. Model 3: adjustment for age, sex, BMI, ALT, TG, LDL-c, HbA1c, systolic blood pressure, MDA, mtDNA, and alcohol consumption. Model 4: smoking habit was added to model 3. Significant correlations ( $p < 0.05$ ) are denoted in bold.

は、運動習慣によって全血中の SOD2 の mRNA の上昇する群が、実際に既存の健康増進の指標である耐糖能の改善や血圧の低下といったアウトカムをより達成しやすいのかどうかをコホート研究で証明する必要がある。また、静脈採血ではなく指先からの血液採取検体でも解析可能であれば、医療行為ではないために運動実施者本人でも確認可能マーカーとなりうると思われることから、指先と静脈との検体間の関連性の検討もあわせて行うことを検討している。本研究の結果は、2021 年 2 月の KMS-Research Meeting および 3 月の第 91 回日本衛生学会で発表され、国

際誌 Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition にアクセプトされた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 荻野志穂奈 岡田洋右	4. 巻 -
2. 論文標題 糖尿病予防について	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 日本予防医学会	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	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 Shihona Ogino, 1, 2 Noriyoshi Ogino, Kotomi Tomizuka, Masamitsu Eitoku, Yosuke Okada, Yoshiya Tanaka, Narufumi Sugauma, and Keiki Ogino	4. 巻 68
2. 論文標題 SOD2 mRNA as a potential biomarker for exercise: interventional and cross-sectional research in healthy subjects	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J. Clin. Biochem. Nutr.	6. 最初と最後の頁 1-8
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3164/jcbn.21-24	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1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 荻野景規、荻野志穂奈、富塚琴美、荻野学芳、栄徳勝光、菅沼成文
2. 発表標題 運動習慣を反映するミトコンドリアバイオマーカーの検討
3. 学会等名 第91回日本衛生学会学術集会
4. 発表年 2021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
---------	---------