

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 5月17日現在

機関番号：17201

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2009～2011

課題番号：21700695

研究課題名（和文） 全身性炎症に対する肥満と身体活動の影響に関する分子疫学研究

研究課題名（英文） Molecular epidemiological study regarding the influence of physical activity and obesity on systemic inflammation

研究代表者

西田 裕一郎（NISHIDA YUICHIRO）

佐賀大学・医学部・助教

研究者番号：50530185

研究成果の概要（和文）：

加速度計を用いて客観的に評価された日常身体活動量と血中炎症性サイトカイン（IL-6、IL-8、IL-15、TNF- α ）の関連について検討した。40歳～69歳の日本人2,123名を対象として解析した結果、日常の歩数が多い者ほど、また、身体活動レベルが高い者ほどIL-6、IL-15、TNF- α が低値を示すということが分かった。さらに、身体活動強度別の解析により、肥満指標（BMIとウエスト周囲径）の影響を調整しても、中・高強度身体活動量とTNF- α の間に負の関連があるが認められた。本研究の結果から、3メッツ以上の中・高強度の日常身体活動量を増やすことが肥満と独立してTNF- α を低下させる可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：

We investigated associations of accelerometer-determined physical activity with circulating levels of inflammatory cytokines (IL-6, IL-8, IL-15, and TNF- α) in middle-aged Japanese people. Present analysis comprised 2123 eligible participants (893 men and 12130 women) aged 40 to 69 years. The daily step count and physical activity level were inversely associated with IL-6, IL-15, and TNF- α . As a result of analyzing the influence of physical activity intensity, we found that moderate plus vigorous physical activity were inversely related to TNF- α level, and these associations remained statistically significant even after adjustments with BMI and waist circumference. The current results suggest that an increase in the amount of moderate plus vigorous activity in daily life may contribute to a better level of TNF- α concentration.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	2,300,000	690,000	2,990,000
2010年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：健康・スポーツ科学・応用健康科学

キーワード：運動処方と運動療法

1. 研究開始当初の背景

(1) 糖尿病や肥満、がんなどを含む多くの

慢性疾患の発症は、炎症と密接に関係している。実際に、IL-6やTNF- α など炎症性の物

質がインスリン抵抗性（血糖値を正常に保つために必要なインスリンというホルモンのはたらきが悪いこと）を引き起こしたり、細胞のがん化やがん増殖を促すとの報告がある。また、多くの疫学研究により、全身性炎症（IL-6やTNF- α などの炎症性物質の血中濃度の上昇）が、糖尿病・肥満や心筋梗塞のリスクを増加させることが明らかとなっている。加えて、この全身性炎症は、上述の生活習慣病だけでなく、アルツハイマー病、サルコペニア（骨格筋減少症）、うつ病の発症にも密接に関連すると報告されている。

（2）免疫細胞と脂肪組織が炎症性物質

（IL-6やTNF- α などの炎症性サイトカイン）を産生・放出することがよく知られているが、これらの細胞と同様に、骨格筋細胞もさまざまな炎症性サイトカインを産生・放出する。身体活動は、これらの炎症性サイトカインの骨格筋における産生・放出を制御する。一過性の激しい運動がIL-6やTNF- α などの炎症性サイトカインの血中濃度を一時的に増加させるが、一方、定期的な適度な強度の運動トレーニングは安静時の炎症性サイトカインの血中濃度を低下させることが知られている。これまでに、質問紙法を用いて簡易に日常身体活動を評価し、特に代表的な炎症マーカーである血中CRPレベルとの関連について調査した疫学研究が報告されているが、質問紙法では特に身体活動の強度を正確に測定することが出来ないという限界がある。加速度計を用いて日常身体活動量を客観的に評価し、骨格筋で産生・放出されることが知られている複数の血中炎症性サイトカイン（TNF- α を含む）を測定して、身体活動と炎症性サイトカインの関連を調査した疫学研究はこれまでに行われていない。

（3）ところで、骨格筋からの炎症性サイトカインの産生・放出は、PGC1- α という筋遺伝子によりコントロールされると考えられている。先行研究によると、PGC1- α 遺伝子を筋特異的にノックアウトした動物（筋肉細胞でこの遺伝子をはたらかなくなる遺伝子操作をした動物）では、骨格筋細胞において、IL-6を含むいろいろな種類の炎症性サイトカインの発現（または、産生）が一斉に増加しており、同時に代表的な炎症性サイトカイン

であるIL-6の血中レベルも上昇していた。また、ヒトの骨格筋においても動物と同様の結果が得られており、PGC1- α の発現量（または、産生量）とIL-6の発現量との間に負の関連がある。研究代表者らは最近、成人男性を対象として、乳酸閾値強度と呼ばれる中等度強度の有酸素トレーニングにより、大腿四頭筋（太ももの筋）PGC1- α 遺伝子の発現が高まることを見出した（Nishida et al, *Int J Sports Med* 31: 656-670, 2011）。ちなみに、これと同じ運動プログラムで、インスリンのはたらきの増加、血圧やHDLコレステロールの改善など多くの有益な効用が認められている。乳酸閾値よりも低い強度の運動では骨格筋PGC1- α 遺伝子が活性化するとの報告は見当たらないので、我々は、中強度かそれ以上の強度の日常身体活動量（3メッツ以上）と血中炎症性サイトカイン濃度（筋において産生・放出されることが知られているもの）の間に負の関連があるとの仮説を立てて研究を開始した。

2. 研究の目的

加速度計付電子万歩計を用いて客観的に測定された身体活動指標と、筋より放出されることが知られている血中炎症性サイトカイン（IL-6、IL-8、IL-15、TNF- α ）の関連について検討すること。

3. 研究の方法

（1）日本多施設共同コーホート研究—佐賀地区—の調査参加者12,069名（2005年11月—2007年12月の期間に、旧佐賀市の40歳—69歳の居住者に対してベースライン調査を実施）の中で初期に参加した2,165名（男性916名、女性1,249名）の血清サイトカイン濃度を測定し、その中から加速度計法による身体活動データが得られなかった者を除外した2,123名（男性893名、女性1,230名）を解析対象とした。

（2）身体活動は加速度計付歩数計

（Lifecorder—EX、スズケン社製）を用いて評価した。Lifecorder—EXは、加速度センサーにより4秒毎に加速度（10段階）を算出し、正確な身体活動時間と強度の測定が可能である。被検者は10日間Lifecorder—EX

を装着し、その期間は普段どおりの生活を行うように指示された。Lifecorder—EX を装着したことによる影響を最小限にするために、測定期間の10日間のうち最初の3日間のデータは削除し、統計解析に使用しなかった。残りの7日間の測定データのうち、Lifecorder—EX の1日の装着時間が8時間以上ある日の測定データを、身体活動指標の算出に用いた。歩数、身体活動レベル (PAL : Physical Activity Level, 総エネルギー量を基礎代謝で除した値) に加えて、強度別に身体活動量 (メッツ・時/日) を算出した (すなわち、3メッツ未満の低強度身体活動量、3-6メッツの中強度身体活動量、6メッツ超の高強度身体活動量)。血清サイトカイン濃度 (IL—6、IL—8、IL—15、TNF— α) は、ELISA 法 (多種類サイトカイン同時測定試薬) で測定した。

(3) 統計解析は、PAL、強度別身体活動量などの身体活動指標 (四分位) と炎症性サイトカインの血中濃度 (対数変換値) について、性、年齢、飲酒、喫煙、エネルギー摂取量、BMI (またはウェスト周囲径) で調整し、共分散分析と重回帰分析を SAS 統計解析ソフト (version 9.1 for Windows, SAS Institute, Cary, NC, USA) を用いて行った。

4. 研究成果

(1) 男女別に研究参加者の特性をみると、喫煙者の割合は男性で32%、女性で8%であった。また、飲酒をする者の割合は、男性で79%、女性で38%であった。身体活動指標に関しては、中強度以上の身体活動量 (3メッツ以上) が女性より男性で高い値を示した。血中炎症性サイトカイン濃度については、IL-8、IL-15、TNF- α のレベルは、女性よりも男性で高値を示し、IL-6 濃度は同様のレベルであった。歩数や PAL、中強度以上身体活動量などの身体活動指標は、年齢との間に負の関連がみられた。また、これらの身体活動指標数が高い者では、女性では喫煙者の割合は少なく、男性では喫煙者の割合が多い傾向にあった。

(2) 身体活動指標と血中炎症性サイトカインの濃度の関連を検討した結果、歩数と PAL が高い者ほど IL—6、IL—15、TNF— α が低

値を示した ($P < 0.05$)。肥満指標 (BMI またはウェスト周囲径) を調整因子に加えても、この関連が弱まることはなかった。一方、IL—8 については、いずれの身体活動指標とも関連は認められなかった。さらに、身体活動強度の影響をみるために解析を行った結果、3メッツ未満の低強度身体活動量と2つの炎症性サイトカイン (IL-15、TNF- α) の間に負の関連が認められた。さらに、中・高強度身体活動量と TNF— α の間に負の関連があることが見出された ($P = 0.008$)。この関連は、歩数や PAL と炎症性サイトカイン (IL—6、IL—15、TNF— α) の関連と同じように、BMI やウェスト周囲径といった肥満指標で調整しても変わらなかった。

(3) 研究代表者が知る限り、加速度計付歩数計により客観的に測定された身体活動指標と、筋において産生・放出されることが知られている重要な複数の血中炎症性サイトカインの血清濃度の関連を検討した研究はこれまでに報告されておらず、本研究で初めて得られた知見である。一般に、全身性炎症への影響が最も大きいと考えられているファクターは肥満であり、また血中に存在する炎症性サイトカインは肪組織由来のもの割合が大きいとの報告もあるが、本研究では肥満の影響を除いても身体活動指標と血中炎症性サイトカインの関連が認められている。1. 研究開始当初の背景というセクションで、中強度かそれ以上の強度の日常身体活動量 (3メッツ以上) と血中炎症性サイトカイン濃度の間に負の関連があるとの仮説を立てたと述べたが、TNF— α については仮説どおりの結果が得られたと言える。この関連が生じるメカニズムについてははっきりとは分からないが、骨格筋の PGC1- α 遺伝子が関与していると推察される。上述したように、ある一定の活動強度 (乳酸閾値と呼ばれる強度) 以上の身体運動は、骨格筋の PGC1- α 遺伝子のはたらきを活性化することが分かっており、その PGC1- α のアップレギュレーションより骨格筋で産生される炎症性サイトカインが抑制される可能性がある。一方、3メッツ未満の低強度身体活動量と2つの炎症性サイトカイン (IL-15、TNF- α) の間にも負の関連が観察されたが予期しなかった結

果であり、この関連が生じるメカニズムについては、研究代表者は説明することが出来ない。中強度（3 メッツ）以上の身体活動が健康増進・疾病予防のために有益であることを示す膨大な科学的根拠が蓄積されているが、3 メッツ未満の低強度身体活動の影響についての報告は研究代表者が知る限り非常に少ない。しかし、3 メッツ未満の極めて軽い身体活動であっても、中年男女の血糖値の改善や、高齢者の健康関連指標の向上に役立つことを示唆した疫学研究の報告もある（どちらの研究でも質問紙ではなく加速度計をもちいて客観的に身体活動を測定している）。これらの先行研究と本研究の結果より、3 メッツ未満の低強度身体活動は骨格筋 PGC1- α とは別の機序により炎症性サイトカインを抑制し、それが血糖値の改善などの健康上有益な効果につながる可能性があるのではないかと推察する。

本研究の結果から、中強度（3 メッツ）以上の日常身体活動量の増加が、肥満と独立して血清 TNF- α 濃度の改善に寄与する可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕（計0件）

〔学会発表〕（計2件）

- ① 西田裕一郎、桧垣靖樹、田口尚人、原めぐみ、中村和代、南里妃名子、今泉猛、坂本龍彦、堀田美加子、新地浩一、田中恵太郎、身体活動が血中 IL-6、IL-8、IL-15、TNF- α に及ぼす影響、第22回日本疫学会学術総会、2012年1月27日、一ツ橋記念会堂（東京都）
- ② Yuichiro Nishida, Yasuki Higaki, Naoto Taguchi, Megumi Hara, Kazuyo Nakamura, Hinako Nanri, Takeshi Imaizumi, Tatsuhiko Sakamoto, Mikako Horita, Koichi Shinch, Keitaro Tanaka, Greater light-intensity physical activity is associated with higher levels of total and high-molecular-weight adiponectin, The Joint Scientific Meeting of

the International Epidemiological Association Western Pacific Region and the 20th Japan epidemiological Association, January 9, 2010, Saitama, Japan

6. 研究組織

(1) 研究代表者

西田 裕一郎 (NISHIDA YUICHIRO)
佐賀大学・医学部・助教
研究者番号：50530185

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：