

## 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 25 年 5 月 22 日現在

機関番号：34315

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2010～2012

課題番号：22300241

研究課題名（和文）身体活動・運動による大腸がん発症予防機序に関する研究

研究課題名（英文）A study on the mechanisms explaining effects of exercise and physical activity on prevention of colon cancer

研究代表者

田畑 泉 (TABATA IZUMI)

立命館大学・スポーツ健康科学部・教授

研究者番号：20188402

研究成果の概要（和文）：

疫学的研究により明らかとなっている運動・身体活動量による大腸がん発症の機序において、本研究では、その生物学機序を明らかにすることを目的とした。従来、低い強度の長時間運動が、発がん物質による大腸がんの初期の細胞変異（aberrant crypt foci (ACF)）の発生を抑制することが明らかにされていたが、本研究ではさらに、高強度・短時間・間欠的運動でも同様な ACF 発生抑制効果があることが明らかになった。また、それに、運動・身体活動により動員される骨格筋における強度依存性の機序があることが示唆された。

研究成果の概要（英文）：

The present investigation demonstrated that high intensity intermittent swimming exercise decreases number of aberrant crypt foci (ACF), which is the first step of colon cancer induction, in the colonic mucosa of rat injected 1,2-dimethylhydrazine (DMH). Furthermore, the results suggested that intensity-related signals in skeletal muscle recruited during exercise and physical activities is involved in the mechanisms explaining prevention of colon cancer by exercise and physical activity.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	3,900,000	1,170,000	5,070,000
2011 年度	4,900,000	1,470,000	6,370,000
2012 年度	5,000,000	1,500,000	6,500,000
総計	13,800,000	4,140,000	17,940,000

研究分野：スポーツ健康科学

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、身体活動、大腸がん、予防

## 1. 研究開始当初の背景

本邦では、がんの発生、特に男女とも大腸がんの発生頻度が急上昇している。これは、大腸がんが生活習慣の変化により発症していること示唆している。生活習慣としての身体活動・運動との関連では、ヒトを対象とし

た疫学研究により、身体活動・運動の実施が大腸がんの発症抑制に働いていることが明らかとなっているしかし、身体活動・運動の強度、時間、頻度をどの程度行えば、大腸がんの予防に最も有効かというような研究報告や、運動によるガン予防の機序に関する研

究は世界的にない。そこで申請者は科学的根拠に基づいた大腸ガンの予防のための身体活動量・運動方法を確立することを目的に平成16～17年度文部科学省科学研究補助金萌芽的研究Bにより、“身体トレーニングによる大腸ガンの予防効果に関する研究（研究代表者：田畑泉）”に着手し、トレッドミル走行トレーニングが前ガン細胞（ACF）の成長を抑制することを観察した。

大腸がんは、多段階過程（前がん細胞の発生（aberrant crypt foci（ACF））→腺腫（ポリープ）の発生→がん腫の発生）を経て発症することが示唆されているが、上記の研究結果は、大腸がん発症の最も初期の部分（ACFの発生）において身体活動・運動による抑制効果があることを示すもので、身体活動・運動が大腸がんの一次予防と言う観点で大きな意義があることを示している。

このような研究成果は、近年、急激に増加している大腸がんを身体活動量・運動量の増加で一次予防する方策の高いエビデンスであり、今後の大腸がんの発症を予防する施策を展開するにはこのような研究は必須であると考えられる。

## 2. 研究の目的

そこで、本申請では、研究を進展させ初年度では、強度の差（低強度運動と中等度運動）や運動時間（短時間と長時間）の差、運動方法（自発運動と強制運動）が大腸内皮細胞 ACF の発生抑制効果に与える影響を観察し、次年度からには、その機序を明らかにするための生化学及び分子生物学的研究を行い、身体活動・運動量増加による大腸がん発症抑制に関する機序の解明を目的とする。

## 3. 研究の方法

本研究では、初年度に従来、報告のない水

泳運動を用いた低強度運動または中等度強度運動トレーニングが DMH（1,2-Dimethylhydrazine dihydrochloride）誘発大腸癌モデルラットにおける前ガン細胞数の削減効果について検討する。

具体的には1. Fisher系雄性ラット60匹に20 mg/kg BWの1,2-Dimethylhydrazine dihydrochloride（DMH）を5および6週齢時に投与する。7週齢からトレーニングを開始し、その結果を比較する。トレーニングとしては低強度運動（無負荷の水泳運動を2時間）、中強度運動（体重の5%の重りを装着し、20分の水泳運動を3分間の休憩を挟み2回）、高強度運動（体重の16%の重りをつけて20秒間の運動を10秒間の休憩を挟んで8～10回行う）を行った。

ラットの骨格筋である滑車筋を切り出して、試験管内で運動強度依存性の生化学的（生物学的）シグナルを発生させる薬物でインキュベーションすることにより、最近、運動による大腸がん発症抑制機序に関係があることが示唆されている secreted protein acidic and rich in cysteine（SPARC）の発現が変化するかを明らかにし、運動による SPARC 発現の機序を明らかにする。

## 4. 研究成果

高強度水泳運動トレーニング群の ACF 数（ $47 \pm 22$  個）は、非トレーニングコントロール群の ACF 数（ $122 \pm 47$  個）に比べて有意に低かった。また高強度素家運動トレーニング群の ACF 数は低強度長時間水泳トレーニング群よりも低い傾向があった。

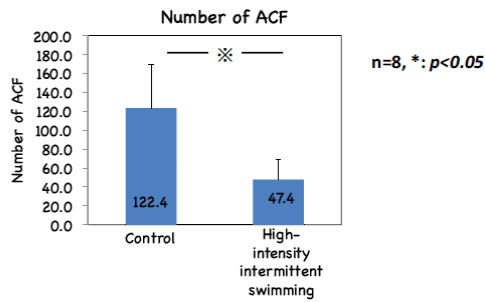


図1. 高強度・短時間・間欠的水泳トレーニングがDMHによるACFに与える影響

青井等の研究により、運動による大腸がんの発症抑制機序に運動で動員される骨格筋で合成・分泌されるタンパク質である SPARC が関与する可能性が示されている。In vitro の研究により、骨格筋における強度依存性の生化学的シグナルにより前がん細胞発生抑制効果の機序が一部、示された。

本研究の結果より、従来、報告の無かった高い強度の運動トレーニングによっても大腸がんの前がん細胞の発生が予防されることが明らかとなり、運動による大腸がん発症の機序に運動強度依存性の機序が存在することが示唆された。

##### 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 10 件)

- ① Miyatake N, T Numata, Cao ZB, M Miyachi, I Tabata. Relationship between predicted oxygen uptake and cigarette smoking in Japanese men. *Health* 4(7):423-428, 2012, 査読：有.
- ② Fujimoto E, W Yamaguchi, S Terada, M Higuchi, I Tabata. Change in PGC-1 $\alpha$  expression in rat skeletal muscle after low-intensity prolonged swimming exercise. *J Physiological Anthropology*30:23-27,

2011, 査読：有, PMID:21307617.

③ Sanada K, M Iemitsu, H Murakami, I Tabata, K Yamamoto, Y Gand, K Suzuki, M Higuchi, M Miyachi. PPAR  $\gamma$  2 C1431T genotype increases metabolic syndrome risk in young men with low cardiorespiratory fitness. *Physiol Genomics* 43:103-109, 2011, 査読：有, DOI: 10.1152/physiolgenomics.00129.2010.

④ Gando Y, K Yamamoto, H Kawano, H Murakami, Y Ohmori, R Kawakami, K Sanada, M Higuchi, I Tabata, M Miyachi. Attenuated age-related carotid arterial remodeling in adults with high level of cardiorespiratory fitness. *J Atheroscler Thromb* 18(3): 248-254, 2011, 査読：有, PMID:21123955

⑤ 山口航, 藤本恵理, 樋口満, 田畑 泉. 低強度・長時間水泳運動トレーニングによりラット骨格筋で発現するタンパク質のプロテオミクス;2D-DIGE 解析. *体力科学* 60(5):511-518, 2011, 査読：有.

⑥ Murakami H, M Iemitsu, K Sanada, Y Gando, Y Ohmori, R Kawakami, S Sasaki, I Tabata, M Miyachi. Associations among objectively measured physical activity, fasting plasma homocysteine concentration, and MTHFR C677T genotype. *Eur J Appl Physiol* 111(12):2997-3005, 2011, 査読：有, DOI: 10.1007/s00421-011-1926-z.

⑦ Fujimoto E, S Machida S, M Higuchi, I Tabata. Effects of nonexhaustive bouts of high-intensity intermittent swimming training on GLUT-4 expression in rat skeletal muscle. *J Physiol Sci* 60(2): 95-101, 2010, 査読：有, DOI: 10.1007/s12576-009-0072-4.

⑧ Miyatake N, M Fujii, M Miyachi, I

Tabata, T Suzue, T Hirano, T Numata.  
Changes in metabolic syndrome and its  
components with lifestyle modification  
Japanese men. *Inter Med* 49(4):261-265,  
2010, 査読 : 有, PMID:20154429

⑨ Oshima Y, K Kawaguchi, S Tanaka, K  
Ohkawara, Y Hikiyama, K  
Ishikawa-Takata, I Tabata. Classifying  
lifestyle and locomotive activities using a  
triaxial accelerometer. *Gait and Posture*  
31(3):370-374, 2010, 査読 : 有,  
DOI: 10.1016/j.gaitpost.2010.01.005.

⑩ Yamaguchi W, E Fujimoto, M Higuchi,  
I Tabata. A DIGE proteomic analysis for  
high-intensity exercise-trained rat skeletal  
muscle. *J Biochemistry*  
(Tokyo):148:327-333, 2010, 査読 : 有.  
DOI: 10.1093/jb/mvq073.

〔学会発表〕 (計 2 件)

- ① 松生香里, 街勝憲, 劉辛, 田畑泉. 高強度間欠的トレーニングにおける大腸ガンの予防効果. 第 66 回日本体力医学会大会. 海峡メッセ下関・下関生涯学習プラザ, 山口県, 2011 年 9 月 18 日
- ② Kaori M, K Tsuji, X Liu, I Tabata. High-intensity intermittent swimming training reduced in DMH-induced aberrant crypt foci in rat colon. Annual meeting of European College of Sport Sciences, Liverpool, England, 2011 年 7 月 7 日

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

田畑 泉 (TABATA IZUMI)  
立命館大学・スポーツ健康科学部・教授  
研究者番号 : 20188402