様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９　（共通）

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

令和　７ 年　 ６ 月　 ９ 日現在

機関番号：１６４０１
研究種目：基盤研究(C)（一般）
研究期間：2022～2024
課題番号：２２Ｋ１０５１０

研究課題名（和文）血球のミトホルミシスを利用した運動バイオマーカーの確立

研究課題名（英文）Establishment of exercise biomarkers utilizing mitoholmisis in blood cells

研究代表者
荻野　景規（Ogino, Keiki）

高知大学・医学部・特任教授

研究者番号：７０２０４１０４

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）　　3,200,000円

研究成果の概要（和文）：山口大学整形外科との共同研究で、整形外科術後患者を対象に、術後リハビリがADLにおよぼす効果と血球の抗酸化遺伝子群のmRNA発現及びミトコンドリアDNA量との関連性を検討した。この結果、退院後の歩行能力指標とSOD2が有意に関連することが判明した。
また高知大学で承認されたヒト対象研究「運動効果を反映する新たなバイオマーカーに関する研究_2」(ERB-11076)において、ヒト血漿中の沈殿分画に好中球顆粒タンパク質が存在する可能性を見出し、ミエロペルオキシダーゼやエラスターゼの測定手法を確立した。

研究成果の学術的意義や社会的意義
血球のSOD2のmRNA発現量は、整形外科術後患者の術後リハビリ効果を反映する血中バイオマーカーとして応用できる可能性がある。またヒト血漿中の沈殿分画の好中球関連タンパク質量は、さまざまな生活習慣や疾患活動性と関連する可能性があり、さらなる社会実装研究が望まれる。

研究成果の概要（英文）：In collaboration with the Department of Orthopedic Surgery at Yamaguchi University, we investigated the effects of postoperative rehabilitation on activities of daily living (ADL) and the association between mRNA expression of antioxidant gene and mitochondrial DNA levels in blood cells in patients who underwent orthopedic surgery. The results revealed a significant association between postoperative walking ability and SOD2.
Additionally, in the human subject study “Research on New Biomarkers Reflecting Exercise Effects_2” (ERB-11076) approved at Kochi University, the presence of neutrophil granule proteins in human plasma sediment fractions was identified, and measurement methods for myeloperoxidase and elastase were established.

研究分野：予防医学

キーワード：血中バイオマーカー　運動習慣

※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（共通）

１．研究開始当初の背景

運動による健康増進の機序として、「ミトホルミシス」が提唱されている。運動は筋組織に酸化ストレスを惹起し、これに応答して抗酸化遺伝子群の発現とミトコンドリアの生合成が促進される。この一連の応答は、長寿関連遺伝子であるサーチュイン（Sirtuin）の発現を誘導することから、「ミトホルミシス」と称される。

申請者は、これらのミトホルミシス関連シグナルが筋組織のみならず、末梢血単核球においても認められることを見出し、血中バイオマーカーとしての応用可能性に着目した。具体的には、術後リハビリテーションや運動習慣による健康増進効果の評価指標として、末梢血単核球における抗酸化遺伝子群の mRNA 発現量を指標化することの妥当性を、ヒトを対象とした研究により検証することを計画した。

さらに、運動による健康効果を抑制する因子として報告されているセレノプロテイン P（SEPP1）にも注目して研究を行った。SEPP1 は肝臓から分泌され、筋組織における抗酸化遺伝子の応答を阻害することが知られているが、申請者は末梢血単核球においても運動による SEPP1 の mRNA 発現変化が生じることを確認しており、本因子の役割についても解析した。

２．研究の目的

ヒト末梢血単核球の抗酸化遺伝子群の mRNA 発現量が、運動による健康増進効果や運動抵抗性の指標となるかどうかを、ヒト対象研究で検証する。

３．研究の方法

山口大学医学部整形外科との共同研究「整形外科手術前後のミトホルミシス現象を利用した患者活動量の定量化」(管理番号 H2020-128):
155 名の対象血液のうち、術前、術後６ヶ月後、1 年後の血液サンプルが揃った 119 名を対象に、全血血液検体から ＲＮＡ及びＤＮＡを抽出分離し、ＲＴ―ＰＣＲで増幅し、抗酸化酵素（SOD1, SOD2, カタラーゼ)、運動抵抗タンパク質 SEPP1 の mRNA 相対値及びミトコンドリア DNA 量を解析し、同時に測定している歩行数及び歩行関連運動能評価等との関連性から、抗酸化酵素、ERPP1 及びミトコンドリア DNA が、リハビリの効果予測因子となりうるかどうかを検証する。

高知大学環境医学で計画された「運動効果指標としての血中酸化ストレス関連バイオマーカーの測定方法に関する研究」(管理番号 H2020-094)では、11 名の介入研究で、一日３０分、週５日、４週間のジョギング程度の運動を行い、前、４週後、６週後、８週後の指先採血、静脈採血の全血及び単核球分画から RNA 及び DNA を分離し RT-PCR で増幅後、抗酸化酵素(SOD1, SOD2, カタラーゼ, SEPP1 の mRNA、ミトコンドリア DNA 量の経時的変化及びそれぞれの関連性を解析した。

高知大学環境医学で計画された「運動効果を反映する新たなバイオマーカーに関する研究_2」(ERB-11076)において、ヒト血漿中の好中球関連タンパク質と生活習慣との関連性を検討した。

４．研究成果

山口大学医学部整形外科との共同研究「整形外科手術前後のミトホルミシス現象を利用した患者活動量の定量化」(承認番号 H2020-128)では、155 名がエントリーされ、術前、術後６ヶ月後及び１年後の血液検体が揃った症例 119 名が最終的に解析された。その結果 （１）歩行数を規定する最も強力な因子は年齢であること、（２）術後 6 ヶ月後の歩行数の増加(術前の歩行数との差)が、1 年後の末梢血単核球の抗酸化酵素 SOD2mRNA の発現増加(6 ヶ月後との比率)と、有意に関連することがわかった。すなわち、術後リハビリによる歩行能力の上昇が、時差を伴って抹消血単核球の SOD2mRNA の発現増加に寄与している可能性が示唆された。この結果は、運動習慣による筋組織のミトホルミシス(ミトコンドリア生合成)が、半年後の末梢血で反映されることを示しており、運動によ

る全身への健康増進効果を反映する血中因子の存在を推察できる。この内容は、第 22 回日本予防医学会学術総会(東京)で発表される予定である。

高知大学医学部環境医学で施行された「運動効果指標としての血中酸化ストレス関連バイオマーカーの測定方法に関する研究」(管理番号 H2020-094)では、静脈血に替わって医療行為ではない指先採血で一連の運動バイオマーカー候補が測定可能かどうかを検証した。その結果、全血中のミトコンドリア DNA 量が、4 週間の運動負荷に対して優位に上昇しており、指先採血による検体でも運動効果を推定できる可能性が示唆された。これらを社会実装するためにも運動有無群による前向き介入研究をする必要がある。

「運動効果を反映する新たなバイオマーカーに関する研究_2」(ERB-11076)においては、ヒト血漿中の沈殿分画に好中球顆粒タンパク質が存在する可能性を見出し、対象沈殿に対するミエロペルオキシダーゼやエラスターゼの測定手法を確立した。

５．主な発表論文等

〔雑誌論文〕　計0件

〔学会発表〕　計0件

〔図書〕　計0件

〔出願〕　計1件

産業財産権の名称 喫煙検知方法	発明者 荻野景規	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2025-049547	出願年 2025年	国内・外国の別 外国

〔取得〕　計0件

〔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
研究分担者	今釜　崇 (Imagama Takashi) (00634734)	山口大学・医学部附属病院・講師 (15501)	
研究分担者	長岡　憲次郎 (Nagaoka Kenjiro) (40752374)	松山大学・薬学部・講師 (36301)	
研究分担者	菅沼　成文 (Suganuma Narufumi) (50313747)	高知大学・教育研究部医療学系連携医学部門・教授 (16401)	
研究分担者	栄徳　勝光 (Eitoku Masamitsu) (50552733)	高知大学・教育研究部医療学系連携医学部門・講師 (16401)	
研究分担者	ＮＡＪＩ　ＡＢＤＥＲＲＡＨＩＭ (abderrahim naji) (90650903)	高知大学・教育研究部医療学系連携医学部門・講師 (16401)	

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1件

国際研究集会	開催年
International Network Conference on Public Health 2025 and 5th Excellent Center for Public Health Research International Conference 28 MARCH, 2025	2025年～2025年

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