

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 20 日現在

機関番号：13601

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2011～2012

課題番号：23659121

研究課題名（和文） 運動トレーニングによる ASC 遺伝子修飾は暑熱耐性を向上させる

研究課題名（英文） Modification of ASC genes by exercise training improves heat tolerance in middle aged and older people

研究代表者

能勢 博 (NOSE HIROSHI)

信州大学・医学系研究科・教授

研究者番号：40128715

研究成果の概要（和文）：

中高年女性 15 名を対象に、5 ヶ月間のインターバル速歩トレーニングを実施し、炎症関連遺伝子である ASC 遺伝子のメチル化、下肢屈曲筋力、耐糖能、腎の Na⁺貯留能、血中アルブミン量、血漿量、体温調節能を測定した。その結果、下肢屈曲筋力、血漿アルブミン量、血液量の上昇、体温調節能の改善を認めた。今後、ASC 遺伝子のメチル化との関連を解析する。

研究成果の概要（英文）：

We determined the changes of thigh muscle strength, glucose tolerance, renal Na⁺ retention ability, plasma albumin content, plasma volume, and thermoregulatory capacity after 5-month interval walking training using 15 middle-aged and older women. We found that the thigh muscle strength, plasma albumin content, plasma volume, and thermoregulatory capacity increased after training. We will analyze the results in relation with the change of methylation of ASC gene in the white blood cells.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	2,900,000	870,000	3,770,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：基礎医学・環境生理学（含体力医学・栄養生理学）

キーワード：暑熱耐性、熱中症予防、生活習慣病、遺伝子修飾、運動トレーニング

1. 研究開始当初の背景

我々は、最近、運動トレーニングによって白血球中の ASC (apoptosis associated speck-like protein containing a caspase recruitment domain) の遺伝子のメチル化（遺伝子修飾）が中高年者では若年者に比べ減少すること、しかし、運動トレーニングによってこのメチル化が 20%回復することを示唆する結果を得た (Int. J. Sports Med.,30:1-5, 2009)。一方、ASC 遺伝子は白血球 IL-1 β の産生を促進しラ氏島の β 細胞の細胞死を引き起こすことが報告されている□。すなわち、運動トレーニングによ

る ASC 遺伝子のメチル化は、白血球の IL-1 β の産生を抑制し、ラ氏島の β 細胞の細胞死を防ぎ、インシュリンの働きを活性化する可能性がある。実際、我々は中高年者を対象とした同運動トレーニングによって空腹時血糖が 20%低下することを報告した □□(Br. J. Sports Med.45:216-224,2011)。

一方、我々は最近、温熱脱水後に糖質を含む電解質溶液を摂取すると、含まない電解質溶液を摂取した場合に比べ、腎の遠位系ネフロンにおける Na（水）の再吸収量が増加し、血漿量の回復が促進することを発見した（投

稿準備中)。すなわち、糖質摂取によるインシュリン分泌が脱水後の血漿量回復に重要であることを示唆する結果を得た。

また、我々は、若年者・中高年者において、運動トレーニング後には、血漿量の増加に比例して体温調節能が改善すること (J. Appl. Physiol. 107:725-733, 2009, J. Appl. Physiol. 107:770-779, 2009, J. Appl. Physiol. 109:1247-1255, 2010)、さらに、この血漿量を利尿剤でトレーニング前の値に戻すと体温調節能の改善も消滅することを認め (J. Appl. Physiol., 110:976-980)、運動トレーニング後の血漿量の増加が体温調節能向上に必須であることを明らかにした。

以上の結果から、「運動トレーニングによる ASC 遺伝子修飾によってインシュリン分泌およびその感受性が亢進し、それによって腎臓における水・電解質の再吸収が促進し、血漿量が増加して暑熱耐性向上を引き起こすのではないか」という実験仮説を持つに至った。

2. 研究の目的

中高年者で熱中症が増加しているが、その主な原因は不活動による体温調節機能劣化が関与している可能性が高い。最近、不活動は、全身的な免疫異常・慢性炎症を引き起こし、これが糖尿病などの生活習慣病を引き起こすという考えが一般的である。実際、我々は運動トレーニングによって「免疫反応の感受性を調節する ASC 遺伝子が修飾 (メチル化) されること」を発見した。また、ASC 遺伝子のメチル化は IL-1 β の産生を抑制し、インシュリンの働きを活性化することが報告されている。一方、我々は、最近、「インシュリンが腎の Na (水) の再吸収量を促進し血漿量増加に重要であること」、さらに「この血漿量の増加が、ヒトにおける体温調節能の決定因子であること」を明らかにした。そこで、今回「運動トレーニングによる ASC 遺伝子修飾が暑熱耐性を向上させる」という仮説を検証する。

3. 研究の方法

実験室において、高血糖中高年者 20 名に 2 カ月間の持久性トレーニングを実施し、その前後で、ASC 遺伝子修飾、インシュリン分泌能・同感受性、腎 Na 再吸収量、血漿量、体温調節能を測定し、対照群 20 名と比較する。また、フィールドにおいては、被験者 100 名を対象に夏期の運動量と ASC 遺伝子修飾と空腹時血糖変化を比較する。以上の結果から「ASC 遺伝子のメチル化が亢進するとインシ

ュリンの働きが亢進し、血漿量が増加し、体温調節能が改善する」という仮説を立証する。

4. 研究成果

中高年女性 15 名に 2012 年 2 月から 9 月の 5 ヶ月間のインターバル速歩トレーニングを行い、その前後で、体力 (持久力、筋力)、血液量、血漿アルブミン量、体温調節能、腎臓の Na 再吸収量、糖負荷時のインシュリン分泌の感受性、ASC 遺伝子のメチル化を測定した。体温調節能は、市販されている下腿加温装置を用い、加温中の舌下温を熱電対で、皮膚血流をレーザードップラー法、発汗をカプセル法で測定した。腎臓の Na 再吸収量は、クレアチンクリアランスと血中、尿中 Na 排泄速度から算出した。

その結果、トレーニング後に持久力、血液量、血漿アルブミン量が増加し、体温調節能が改善した。インシュリン感受性、腎臓の Na 再吸収量、ASC 遺伝子のメチル化については、現在解析中である。

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 11 件)

① Masuki S, Sumiyoshi E, Koshimizu T, Qian J, Higuchi K, Tsujimoto G, and Nose H: Voluntary locomotion linked with cerebral activation is mediated by vasopressin V1a receptors in free-moving mice *J Physiol (Lond.)* in press. 2013, 査読有り
DOI:10.1113/jphysiol.2013.251876

② Okazaki K, Yazawa D, Goto M, Kmaijo Y, Furuhashi M, Gen-no H, Hamada K, and Nose H: Effects of macronutrient intake on thigh muscle mass during home-based walking training in middle-aged and older women, *Scandinavian Journal of Medicine Science in Sports*, in press, 2013, 査読有り
DOI : 10.1111/sms.12067

③ Kamijo Y, Ikegawa S, Okada Y, Masuki S, Okazaki K, Uchida K, Sakurai M, and Nose H: Enhanced renal Na⁺ reabsorption by carbohydrate in beverages during restitution from thermal and exercise-induced dehydration in men, *Am. J. Physiol.* 301: R824-R833, 2012, 査読有り
DOI: 10.1152.ajpregu.00588.2011.

④ Nose H, Morikawa M, Masuki S, Miyagawa K, Kamijo Y, and Gen-no H: Exercise training based on individual physical

fitness and interval walking training to prevent lifestyle-related diseases in middle-aged and older people, *J Phys Fitness Sports Med*,1(1):65-71, 2012. 査読有り

⑤能勢 博：メリハリをつけて歩くインターバル速歩—その方法と効果のエビデンス—
雑誌名：顎機能誌, J. Jpn. Soc. Stomatognath. Funct. 19:1-9, 2012, 査読有り

⑥Shimizu M, Miyagawa K, Iwashita S, Noda T, Hamada K, Genno H, and Nose H: Energy expenditure during 2-day trail walking in the mountains (2,857) and the effects of amino acid supplementation in older men and women, *Eur J Appl Physiol*, 112:1077-1086, 2012
DOI 10.1007/s00421-011-2057-2, 査読有り

⑦Ikegawa S, Kmaiyo Y, Okazaki K, Masuki S, Okada Y, and Nose H: Effects of hypohydration on thermoregulation during exercise before and after 5-day aerobic training in a warm environment, *J. Appl. Physiol.* 110: 972-980, 2011, 査読有り

⑧Miyagawa K, Kamijo Y, Ikegawa S, Goto M, and Nose H, Reduced hyperthermia-induced cutaneous vasodilation and enhanced exercise-induced plasma water loss at simulated high altitude (3,200m) in humans. *J Appl Physiol* 110: 157-165, 2011, 査読有り

⑨Morikawa M, Okazaki K, Masuki S, Kamijo Y, Yamazaki T, Gen-no H, and Nose H. Physical fitness and indices of . lifestyle-related diseases before and after interval walking training in middle-aged and older males and females. *Br J Sports Med*, 45:216-224, 2011, 査読有り

⑩Kamijo Y, Okada Y, Ikegawa S, Okazaki K, Goto M, and Nose H: Skin sympathetic nerve activity component synchronizing with cardiac cycle is involved in hypovolemic suppression of cutaneous vasodilatation in hyperthermia, *J Physiol (Lond)*, 589: 6231-6242, 2011、査読有り

⑪能勢 博：抗加齢の運動、医と食 3: 78—82, 2011, 査読有り

〔学会発表〕(計 32 件)

①Ogawa Y, Kamijo Y, Ikegawa S, Masuki S, Morita A, and Nose H: Head-up tilt suppressed sympathetic nerve activity synchronized with cardiac cycle to skin but

increased that to muscle in passively warmed men, *Experimental Biology* 2013, 2013.4.24., Boston,USA

②Kamijo Y, Okazaki K, Ikegawa S, Okada Y, and Nose H: Rapid plasma volume restoration increased skin sympathetic nerve activity component synchronized with cardiac cycle and cutaneous vasodilation in hypovolemic and passively warmed men, *Experimental Biology* 2013, 2013. 4.24,Boston,USA

③Sumiyoshi E, Masuki S, and Nose H: Vasopressin V1a receptor and pressor responses for food-seeking behavior in fasting mice, *Experimental Biology* 2013, 2013.4.22, Boston,USA

④Masuki S, Sumiyoshi E, Koshimizu T, Tsujimoto G, and Nose H: Vasopressin V1a receptor and voluntary locomotion linked with cerebral activation in free-moving mice, *Experimental Biology* 2013, 2013, 4.22.,Boston,USA

⑤増木静江、住吉愛里、能勢 博：Vasopressin V1a 受容体遺伝子と動機づけ行動—動物とヒトの双方向性研究：シンポジウム「腎尿細管の膜機能タンパク：分子から疾患まで」、第 90 回日本生理学会大会、2013 年 3 月 29 日、東京（招待講演）

⑥上條義一郎、小川 雄、能勢 博：ヒト暑熱馴化と圧反射性皮膚血流調節：シンポジウム「運動による暑熱耐性の獲得メカニズム—末梢と中枢の役割—」、第 90 回日本生理学会大会、2013 年 3 月 27 日、東京（招待講演）

⑦能勢 博：10 歳若返る！「インターバル速歩」—生活習慣病・介護予防のための新しい運動処方—、第 3 回日本腎臓リハビリテーション学会学術集会、招待講演、2013 年 3 月 23 日、宇都宮市（招待講演）

⑧Nose H: Interval walking training for middle-aged and older people: methods and evidence, 7th International Symposium on Medical Information and Communication Technology (ISMICT2013), key note lecture, <http://www.ismict2013.org/program.html>, March 6, 2013, Tokyo（招待講演）

⑨能勢 博：熱中症と生活習慣病にならない体づくり、第 51 回日本生気象学会大会、ラ

ンチオンセミナー、2012年11月10日、松本市（招待講演）

⑩能勢 博：膝関節症改善のための水中歩行トレーニングの自律神経学的背景：シンポジウム「しびれ・痛みと自律神経障害」、第65回自律神経学会総会、2012年10月25日、東京（招待講演）

⑪森田淳美、池川茂樹、上條義一郎、片岡由布子、能勢 博：5-アミノレブリン酸（ALA）摂取が運動時の呼吸循環応答とトレーニング量に与える影響、第67回日本体力医学会、2012年9月15日、岐阜市

⑫大塩琢也、半田秀一、上條義一郎、能勢博：水中歩行時の有酸素性運動能に及ぼす免荷率の影響、第67回日本体力医学会、2012年9月14日、岐阜市

⑬住吉愛里、増木静江、奥水崇鏡、辻本豪三、能勢 博：餌の探索行動におけるバゾプレッシン V1a 受容体の役割、第67回日本体力医学会、2012年9月14日、岐阜市

⑭小川 雄、上條義一郎、池川茂樹、増木静江、森田淳美、能勢 博：高体温時ヘッドアップテイルト時の右心房容量変化が皮膚血管コンダクタンスに及ぼす影響、第67回日本体力医学会、2012年9月14日、岐阜市

⑮能勢 博：10歳若返り！「インターバル速歩」－生活習慣病・介護予防のための新しい運動処方－、第23回日本スポーツ歯科医学会・総会・学術退会、教育講演、2012年7月15日、長野市（招待講演）

⑯能勢 博：生活習慣病・介護予防のための新しい運動処方：シンポジウム「生活習慣病とライフスタイルイノベーション」、第164回日本農芸化学会中部支部、2012年6月30日、伊那市（招待講演）

⑰Nose H: Anti-aging medicine and high intensity interval walking training in aging society,” Symposium on Exercise Makes Perfect!”, The 2nd International Conference on Anti-Aging Medicine, June 23, 2012, Yokohama (招待講演).

⑱能勢 博：熱中症予防・からだの対策～運動後に糖質・蛋白質を摂って熱中症にならないカラダを作ろう～、日本生気象学会・熱中症予防シンポジウム、2012年6月9日、京都（招待講演）

⑲能勢 博：災害地における健康増進のための運動と乳製品の活用、第66回日本栄養・食糧学会大会、2012年5月19日、仙台（招待講演）

⑳ Kamijo Y and Nose H: Exercise as a countermeasure against heat illness, the symposium on Exercise and Preventive Medicine, the 89th Annual Meeting of the Japanese Physiological Society, Matsumoto, March 29-31, 2012（招待講演）.

㉑ Masuki S and Nose H: Vasopressin V1a receptor and arterial pressure regulation at the onset of voluntary locomotion, the symposium on Central and Peripheral Regulation of Body Fluid, the 89th Annual Meeting of the Japanese Physiological Society, Matsumoto, March 29-31, 2012（招待講演）.

㉒能勢 博：運動習慣の定着を左右する遺伝子多型、第25回日本老年脳神経外科学会、2012年3月15日、松本

㉓ 上條義一郎、小川 雄、能勢 博：暑熱馴化時の皮膚血管拡張反応亢進は圧反射性に行われる、ワークショップ「体力向上と熱中症予防」、第66回日本体力医学会、2011年9月16-18日、下関（招待講演）

㉔ 半田秀一、上條義一郎、大塩琢也、能勢博：水中歩行時の換気・心拍応答に及ぼすBMIの影響、第66回日本体力医学会、2011年9月16-18日、下関市

㉕ 池川茂樹、高橋祐二、上條義一郎、増木静江、岡田芳幸、宮川 健、森川真悠子、源野広和、能勢 博：加速度・気圧連続測定による傾斜地自転車走行時の酸素摂取量の推定、第66回日本体力医学会、2011年9月16-18日、下関市

㉖ 宮川 健、源野広和、能勢 博：ヒマラヤトレッキング中の運動量と心拍数応答からみた高所馴化、第66回日本体力医学会、第66回日本体力医学会、2011年9月16-18日、下関市

㉗ 能勢 博：何故、今、ヒトかー運動時体温調節の特殊性ー、第25回 運動と体温の研究會、2011年9月15日、小倉（招待講演）

㉘ 能勢 博：人は山をめざす、マスターズ医科学シンポジウム、日本マスターズ陸上競技連合、2011年8月25日、和歌山（招待講演）

㉙ 能勢 博: インターバル速歩による健康づくり、第37回全国身体障害者福祉医療講習会・第17回補聴器キーパーソン全国会議、2011年6月12日、松本（招待講演）

㉚ 能勢 博: 高齢者の運動トレーニング、ワークショップ（抗加齢と運動）、第11回日本抗加齢医学会総会、2011年5月17日、京都（招待講演）

㉛ Masuki S, Mori M, Tabara Y, Miki T, Sakurai A, Hashimoto S, Morikawa M, Miyagawa K, Higuchi K, and Nose H: Vasopressin V1a receptor polymorphism and adherence to long-term interval walking training in middle-aged and older people, Experimental Biology 2011, April 9-13, 2011, Washington DC., USA

㉜ Masuki S, Koshimizu T, Qian J, Higuchi K, Tsujimoto G, and Nose H: Voluntary locomotion linked with cerebral activation is reduced in vasopressin V1a receptor knockout mice, Experimental Biology 2011, April 9-13, 2011, Washington DC., USA

〔図書〕（計1件）

能勢 博（分担）、中外医学社、熱中症 Review、2012、pp148-150

〔その他〕

能勢 博（監修）、NHK エンタープライズ、2013年、DVD 22分

6. 研究組織

(1) 研究代表者

能勢 博 (NOSE HIROSHI)

信州大学・医学系研究科・教授

研究者番号：40128715

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

谷口 俊一郎 (TANIGUCHI SHUNICHIRO)

信州大学・医学系研究科・教授

研究者番号：60117166