

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 12 日現在

機関番号：15301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23790664

研究課題名(和文) 定期的な運動が肥満関連バイオマーカー、酸化ストレス、抗酸化能に与える影響

研究課題名(英文) Effect of regular physical activity on overweight, oxidative stress, and antioxidant biomarkers

研究代表者

坂野 紀子 (Sakano, Noriko)

岡山大学・医歯(薬)学総合研究科・講師

研究者番号：80574813

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円、(間接経費) 990,000円

研究成果の概要(和文)：日本人の血清IL-18は、肥満者ほど高値を示すことが確認され、DNA酸化損傷マーカーである8-OHdGが高い者ほどIL-18も高く、抗酸化能SODが高い者ほどIL-18は低いことが示された。一方、血清MCP-4は、肥満者ほど有意に高値であったが、酸化ストレスとは逆相関を示したことから、MCP-4の上昇は内臓脂肪の蓄積を反映する一方、抗酸化能を高め、結果として酸化ストレスを低下させるなどの関連が考えられた。

研究成果の概要(英文)：Serum IL-18 levels were higher in Japanese subjects with obesity than in those without. In addition, serum IL-18 levels were significantly and positively correlated with urinary 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG), which is a biomarker of oxidative damage induced by DNA, and negatively correlated with plasma SOD, which is an antioxidant. Serum MCP-4 levels in subjects with obesity were also higher than those without. However, those were negatively correlated with oxidative stress marker. Therefore, while the higher levels of MCP-4 linked to visceral fat accumulation; MCP-4 may reduce oxidant stress through increasing antioxidant potential.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：社会医学・衛生学

キーワード：予防医学 酸化ストレス 抗酸化 肥満

## 1. 研究開始当初の背景

我々はこれまでに、成人約800名での生活習慣と酸化ストレスとの関連における横断研究に取り組み、喫煙や飲酒、食事等と酸化ストレスとの関連を解明し、予防医学的に有用な成果を見出した(論文1,2,3)。本研究は、この既存の大規模コホートを活用したもので、運動と肥満関連の最新バイオマーカーとの因果関係を縦断的かつ詳細に解明する試みである。酸化ストレスを用いた一連の研究の流れにおいて、本研究は世界初の大規模なコホート研究であり、生活習慣病予防の観点から、日常の運動による健康への影響を最新のバイオマーカーを用いて多角的に評価することで、今後の予防医学に資するものである。

### 【文献】

- 1) Noriko Sakano, et al. Plasma 3-Nitrotyrosine, urinary 8-Isoprostane and 8-OHdG among healthy Japanese people. Free Radical Research 43: 183-192, 2009.
- 2) Noriko Sakano, et al. Oxidative stress biomarkers and lifestyles in Japanese healthy people. J. Clin. Biochem. Nutr 44(2): 185-195, 2009.
- 3) Rani Sauriasari, Noriko Sakano, et al. C-reactive protein is associated with cigarette smoking-induced hyperfiltration and proteinuria in an apparently healthy population. Hypertension Research 33: 1129-1136, 2010.

## 2. 研究の目的

成人男女を対象とした定期的な運動が肥満関連バイオマーカーおよび酸化ストレス・抗酸化能に与える影響を大規模コホートで検討した研究は世界でもまだない。生活習慣病予防の観点から、定期的な運動が肥満改善および抗加齢に与える科学的影響についての縦断研究が必要である。本研究では、内臓脂肪に

関連する最新の肥満関連バイオマーカーと、生活習慣病との関連が指摘される酸化ストレスマーカーや抗酸化能を日本人コホートにおいて測定し、運動習慣との関連を詳細に解明することを目的とする。

本研究では、3年間の研究期間で下記の点を解明する。

- (1) わが国の成人における定期的な運動の量と質を詳細に解析し、肥満や生活習慣病との関連を明らかにする。
- (2) わが国の成人における運動の量や質と、肥満関連バイオマーカー、酸化ストレスバイオマーカー、抗酸化能等の指標との関連を新たに縦断的に解明する。

## 3. 研究の方法

平成19, 20年に実施した運動調査(3ヵ月)の参加者209名のうち、本研究に同意の得られた対象者について、既存の検体を用いて新たな肥満関連バイオマーカーおよび抗酸化能の測定を行う。また、すでに収集済みのデータの中から調査期間中の運動の量と質(運動の種類、頻度、時間)について詳細な解析を行い、運動調査開始前と終了後の生活習慣、血液データ、酸化ストレスとあわせて、今回の測定項目(肥満関連バイオマーカー、抗酸化能)との結果もあわせた総合的な解析を行う。

### (1) 対象者へのインフォームド・コンセント

平成19, 20年に受診した企業健診の実施機関である財団法人淳風会健康管理センターの承諾を得て、淳風会ホームページに「疫学研究・臨床研究についてのお知らせ(H23/6/27付)(<http://www.center.junpukai.or.jp/pdf/20110627ClinicalResearch.pdf>)として本研究の説明文書を掲載した[掲載期間:H23/6/27~H26.3.31]。さらに、対象の6企業に対して、担当の保健師を通じて個別に連絡をとり、対象となりうる運動調査参加者(計209名)へのインフォームド・コンセントを行った。そ

の結果、本研究に同意の得られた者は158名であり、参加拒否の51名は対象から除外した。

## (2) 運動調査データの詳細な解析

対象者(158名)のH19-20年に実施した運動調査における生活習慣アンケート(調査開始時および終了時)と運動記録帳(3ヵ月分)の記載内容をすべて入力し解析データとして整理した。生活習慣アンケートからは、平均的な1週間の運動量と運動強度を算出し、運動記録帳からは長期(3ヵ月)間の総運動量を算出した。また、食事に関する生活習慣アンケートFFQgのデータから、性別、年齢、体格(BMIなど)を考慮した基礎代謝量、エネルギー所要量、摂取エネルギー量などを算出した。

### [解析項目]

調査開始時

・1週間の運動量(エクササイズ; Ex.)と平均運動強度(メッツ)

・基礎代謝量、摂取エネルギー量(kcal)等  
運動調査中

・3ヵ月の総運動量と平均運動強度

終了時

・1週間の運動量と平均運動強度

・基礎代謝量、摂取エネルギー量等

## (3) 肥満関連バイオマーカー、抗酸化酵素の測定

1) 予備実験によるキットの選択、プロトコールおよび手技、CV等の確認

2) 本サンプルの測定

3) 測定項目と使用キット

### [肥満関連バイオマーカー]

インターロイキン-18(IL-18)

ELISA法、Human IL-18 ELISA Kit (MBL)

検体：血清

単球走化性タンパク質-4(MCP-4)

ELISA法、Duo Set ELISA Development System Human CCL13/MCP-4 (R&D)

検体：血清

### [抗酸化マーカー]

抗酸化酵素 Cu/Zn SOD

ELISA法、ヒトCu/Zn-SOD測定用ELISAキット(日研ザイル株式会社 日本老化制御研究所)

検体：血漿

抗酸化能Potential Anti Oxidant (PAO)

比色法、抗酸化能マーカーPAO測定キット(日研ザイル株式会社 日本老化制御研究所)

検体：血清

(4) 運動の量および質と肥満、生活習慣病と肥満関連バイオマーカーおよび抗酸化能の関連を統計解析にて分析

既存の調査データから算出した運動強度と運動量のデータを用いて、健診データ(生活習慣、血液検査値、酸化ストレスデータ等)との関連を統計解析により分析し、運動の量と質が生活習慣病予防に与える影響を解明する。

## 4. 研究成果

対象者(158名)の解析結果より、対象の属性は、健診では腹囲：男性 $85.7 \pm 8.0$  (cm)、女性 $77.5 \pm 10.0$  (cm)、BMI：男性 $24.1 \pm 3.2$  (kg/m<sup>2</sup>)、女性 $22.4 \pm 3.6$  (kg/m<sup>2</sup>)、血圧：男性 $133.5 \pm 16.9$  (mmHg)、女性 $121.9 \pm 18.8$  (mmHg)、LDL-C：男性 $131.0 \pm 33.4$  (mg/dl)、女性 $117.6 \pm 27.7$  (mg/dl)、高感度CRPについては男性 $0.084 \pm 0.117$  (mg/dl)、女性 $0.070 \pm 0.122$  (mg/dl)となっており、いずれも男性が有意に高値であったが比較的健常な集団であることがわかる。

血清IL-18の測定濃度は、男性が有意に高値であり、年齢やBMI、腹囲と有意な正の相関を示した。血清IL-18と酸化ストレスマーカーとの関連では、8-OHdGと正の相関、過酸化水素と負の相関、抗酸化能マーカーSODと負の相関を示した。

血清MCP-4の測定濃度は、男女差は認められ

ず、年齢とも有意な相関はみられなかった。血清MCP-4と有意な相関を示した項目は、男性では腹囲、BMI、空腹時血糖、抗酸化能SODであり、女性ではBMI、抗酸化能SOD、酸化ストレス8-OHdGであった。

以上より、日本人の血清IL-18は、肥満者ほど高値を示すことが確認され、DNA酸化損傷マーカーである8-OHdGが高い者ほどIL-18も高く、抗酸化能SODが高い者ほどIL-18は低いことが示された。一方、血清MCP-4は、肥満者ほど有意に高値であったが、酸化ストレスとは逆相関を示したことから、MCP-4の上昇は内臓脂肪の蓄積を反映する一方、抗酸化能を高め、結果として酸化ストレスを低下させるなどの関連が考えられた。

#### 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計0件)

今後、投稿する予定である。

〔学会発表〕(計5件)

坂野紀子、宮武伸行、織田かなえ、汪達紘、佐藤美恵、吉岡哲、依田健志、鈴江毅、平尾智広、荻野景規．日本人の血清IL-18と酸化ストレスマーカーとの関連、第84回日本衛生学会学術総会(岡山)、2014年5月25～27日；口演発表5/27

坂野紀子、宮武伸行、汪達紘、張燃、佐藤美恵、吉岡哲、依田健志、鈴江毅、平尾智広、荻野景規．企業健診受診者の血清MCP-4と酸化ストレスマーカーの関連性、第87回日本産業衛生学会学術総会(岡山)、2014年5月21～24日；ポスター発表5/23

坂野紀子、宮武伸行、吉岡哲、依田健志、鈴江毅、平尾智広、荻野景規．抗酸化能とメタボリックシンドロームとの関連．第83回日本衛生学会学術総会(金沢) 2013年3月24～26日；口演発表3/25

Noriko Sakano, Nobuyuki Miyatake, Suketaka Iwanaga, Kazuhisa Taketa, Noriko Takahashi, Da-Hong Wang, Sakiko Kanbara, Tomohiro Hirao, Keiki Ogino. Comparison of Serum Ferritin and Oxidative Stress Biomarkers between Japanese men with and without Metabolic Syndrome. 140th APHA Annual Meeting (American Public Health Association); 米国サンフランシスコ, 2012.10.27-31(Poster10/29)

坂野紀子、岩永資隆、武田和久、高橋紀子、佐藤美恵、神原咲子、汪達紘、宮武伸行、荻野景規．メタボリックシンドロームにおける酸化ストレスと鉄毒性の意義．第82回日本衛生学会学術総会(京都)、2012年3月24～26日、口演発表3/25

〔図書〕(計0件)

該当なし

〔産業財産権〕(計0件)

該当なし

〔その他〕(計0件)

該当なし

#### 6. 研究組織

(1)研究代表者

坂野 紀子 (Sakano Noriko)

岡山大学・医歯薬学総合研究科・講師  
研究者番号：80574813

(2)研究分担者

該当なし

(3)連携研究者

該当なし

(4)研究協力者

宮武 伸行 (Miyatake Nobuyuki)

香川大学・医学部・准教授

研究者番号：30510705

平尾 智広 (Hirao Tomohiro)

香川大学・医学部・教授

研究者番号：20325335

荻野 景規 (Ogino Keiki)

岡山大学・医歯薬学総合研究科・教授

研究者番号：70204104