

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 11 日現在

機関番号：13601

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2013～2014

課題番号：25670117

研究課題名(和文)炎症関連遺伝子修飾からみた運動と5-アミノレブリン酸の併用効果

研究課題名(英文) Combined effects of exercise and 5-amino-levulinic acid intake on methylation of inflammatory genes

研究代表者

能勢 博 (NOSE, Hiroshi)

信州大学・学術研究院医学系・教授

研究者番号：40128715

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：5-アミノレブリン酸摂取が、うつ病患者、要介護者のインターバル速歩トレーニングの効果と炎症関連遺伝子のメチル化に及ぼす影響を検証することを目的とした。中高年のうつ患者を、ALA摂取、プラセボ摂取の2条件にわけ、それぞれ6日間のトレーニングを実施した。その後10日間の無介入期間を置いて摂取条件を入れ替え、同様にトレーニングを実施した。要介護者にも同様に実施した。その結果、うつ患者において、ALA摂取が運動実施率、運動効率を増加させ、乳酸産生を抑制し、うつ症状を改善した。要介護者については、現在、結果を解析中である。また、炎症関連遺伝子修飾についても今後実施する予定である。

研究成果の概要(英文)：We investigated the effects of 5-aminolevulinic acid supplementation during interval walking training (IWT) in depressive patients and older people who needed nursing care. First, nine depressive patients were randomly divided into ALA intake (ALA) and placebo intake (CNT) conditions. They performed IWT for 6 days while they intake either of the supplements. Then, after a 10-day washout period, they underwent the same protocol but while the condition was changed. Thus, the experiment was performed by double-blind and cross-over method. We have done the experiment in the similar protocol in the older people. We found in the patients that the training achievements were higher in ALA than CNT with improved symptoms. We have not finished analyzing the results in the older people. Also, we will investigate the effects of the supplementation on the inflammatory gene methylation in future.

研究分野：スポーツ医科学

キーワード：スポーツ医科学 運動生理学 好氣的運動能 メチル化 ALA

1. 研究開始当初の背景

ALA は体内代謝物質だが、その摂取はミトコンドリア内の電子伝達系を活性化し ATP の産生効率を上昇させることが動物実験で報告されている。最近、我々は、中高年者に ALA を 1 週間摂取させると、運動効率の増加、運動時の血漿乳酸濃度の低下、さらに日常の運動実施率の向上が起きることを発見した。

ところで、我々は、これまで 5,200 名の中高年者を対象に「熟年体育大学」事業を実施し、インターバル速歩トレーニングを 5 ヶ月間実施すれば、筋力、持久力が最大 20% 増加し、それに比例して高血圧、高血糖、肥満などの生活習慣病の症状が 20% 改善、うつ指標が 50% 改善、医療費が 20% 削減できることを報告した (Mayo Clinic Proc., 82:803-811, 2007, J. Physiol. (Lond.), 587: 5569-5575, 2009, Br. J. Sports Med. 45:216-224, 2011)。さらに、このうち 2,000 名余りの被験者について白血球から遺伝子を採取し、その一部についてトレーニングの前後で、炎症促進遺伝子のメチル化を測定した (Int. J. Sports Med., 30: 1-5, 2010)。その結果、運動実施率が高い被験者ほど、NF B など炎症促進遺伝子のメチル化が増加し、逆に CBP など炎症抑制遺伝子のメチル化が減少することを発見した (Int. J. Sports Med., in press, 2015)。これらの結果は「加齢・運動不足による筋肉内のミトコンドリア有酸素運動能の劣化と、それに続く全身の慢性炎症が生活習慣病の根本原因である」という最近運動生理学で広まりつつ概念と軌を一にする。

一方、うつ病患者、要介護者では、インターバル速歩は心理的・身体的障壁が高く、その導入が困難であった。そこで、うつ病患者、要介護者における、ALA 摂取が、運動効率上昇、乳酸産生抑制によって、イン

ターバル速歩トレーニングの導入に有利に働くのではないかと考えた。

2. 研究の目的

5-アミノルプリン酸摂取が、うつ病患者、要介護者のインターバル速歩トレーニング導入と、炎症関連遺伝子のメチル化に及ぼす効果を検証する。

3. 研究の方法

うつ患者または要介護者(後期高齢者)に、まず短期間投与し、その運動継続率への影響を明らかにし、次に、長期間投与によって、生活習慣病、うつ症状、炎症関連遺伝子のメチル化に及ぼす効果を検証することとした。

ALA 短期間投与が運動の継続率に及ぼす影響を明らかにする目的で、うつ症状を呈する中高年女性 9 名を対象とした。彼らを ALA 摂取条件、プラセボ摂取条件のそれぞれ 4 名、5 名の 2 群に無作為にわけ、インターバル速歩トレーニングを実施させ、その間の運動実施率を測定した。さらに、トレーニング前後で自転車エルゴメータを用いて運動負荷漸増を行い、その際の運動効率、最高酸素摂取量、血中乳酸濃度を測定した。そして、それらの変化量とうつ症状の変化量を条件間で比較した。その後、ALA 摂取の影響が消失するとされる 1 週間を置いて、ALA 摂取条件とプラセボ摂取条件の被験者を交替させ、さらに 1 週間のインターバル速歩トレーニングを実施し、最初の 1 週間と同様の測定を行い、それぞれの測定値変化量を条件間で比較した。このように実験はクロスオーバー、二重盲検方式で行った。

さらに、同様の実験を介護度 1,2 の要介護者 10 名について行った。

4. 研究成果

うつ患者において、ALA 摂取が、1 週間の運動実施率の増加、運動効率の上昇、乳酸産生の抑制、うつ症状の改善を引き起こすことが明らかとなった。

要介護者については、現在、結果を解析中である。

ALA の長期投与が、炎症性遺伝子のメチル化については、まだ実施していない。その理由は、先行研究で、ALA と同様、ミトコンドリア機能を亢進すると考えられている Co-EnzymeQ10 をインターバル速歩トレーニング中に 1 ヶ月間投与しても、炎症関連遺伝子のメチル化に顕著な変化を認められなかったからである。一方、インターバル速歩トレーニングを 5 ヶ月間実施し、その間乳製品を摂取した群では、炎症関連遺伝子のメチル化が有意に変化することが明らかになった。そのため、本研究申請で、当初予定していたプロトコルより、より長期間の摂取介入実験が必要と考えられたからである。

今後、5 ヶ月間のインターバル速歩と ALA 摂取の炎症関連遺伝子のメチル化に及ぼす影響について、検証する予定である。

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 2 件)

1. Zhang Y, Hasegimoto S, Fujii C, Hida S, Ito K, Matsumura T, Sakaizawa T, Morikawa M, Masuki S, Nose H, Higuchi K, Nakajima K, Taniguchi S: NFkB2 gene as a novel candidate that epigenetically responds to interval walking training, Int. J. Sports Med., 査読有り、印刷中、DOI: 10.1055/s-0035-1547221.

2. Kito H, Ryokawa A, Kinoshita Y, Sasayama D, Sugiyama N, Ogihara T, Yasaki T, Hagiwara T, Inuzuka S, Tkahashi T, Genno H, Nose H, Hanihara T, Washizuka S, and Amano N: Comparison of alterations in cerebral hemoglobin oxygenation in late life depression and Alzheimer's disease as assessed by near-infrared spectroscopy, Behavioral and Brain Function, 査読あり 10 巻, 2014, 1-9, <http://www.behavioralandbrainfunction.com/content/10/1/8>

[学会発表](計 10 件)

1. 鈴木 宏、森川明代、増木静江、小川 雄、上條義一郎、中島元夫、能勢 博：中高年うつ女性患者に対する 5-アミノレプリン酸摂取とインターバル速歩の併用効果、第 70 回日本体力医学会、2015 年 9 月 18-20 日、和歌山市 (発表確定)
2. 増木静江、森川真悠子、降幡真由佳、片岡由布子、真鍋憲正、住吉愛里、小川 雄、上條義一郎、能勢 博、高齢者における運動 + 牛乳摂取の筋力・持久力向上効果、第 70 回日本体力医学会、2015 年 9 月 18-20 日、和歌山市 (発表確定)
3. 増木静江、谷口俊一郎、能勢 博：運動 + 乳製品摂取の生活習慣病予防効果：筋力と慢性炎症反応への影響、シンポジウム「超高齢社会における運動生理学の役割：基礎と応用」、第 92 回日本生理学会大会、2015 年 3 月 21 日、神戸市
4. 片岡由布子、上條義一郎、小川 雄、住吉愛里、仲江真理、増木静江、能勢 博：運動 + 糖質蛋白質補助食品摂取が高齢者の体温・血圧調節に及ぼす影響、69 回日本体力医学会大会、2014 年 9 月 20 日、長崎市

5. 仲江真理、上條義一郎、小川 雄、片岡由布子、細江和典、谷口俊一郎、能勢博：還元型コエンザイム Q10 摂取による高齢者の運動トレーニング実施率改善効果、69 回日本体力医学会大会、2014 年 9 月 20 日、長崎市
6. 能勢 博、増木静江、森田淳美、岡崎和伸、上條義一郎：運動と栄養補助食品摂取の併用で加速する体力・生活習慣病改善効果、シンポジウム「栄養・内臓機能面からみたりハビリテーション」、第 91 回日本生理学会大会、2014 年 3 月 18 日、鹿児島市
7. 能勢 博：中高年者向けのインターバル速歩トレーニング、ワークショップ「宇宙飛行士の運動トレーニングと体力医学研究」第 2 回宇宙医学生物学研究ワークショップ、宇宙航空研究開発機構 (JAXA)、2014 年 3 月 7 日、東京都
8. Nose H: Impact of milk intake during exercise training on thermoregulatory and muscle adaptation. In: IDF World Dairy Summit, 2013 年 11 月 1 日、Yokohama
9. 能勢 博：中高年者にとって効果的な高強度運動トレーニングとは、第 5 回リサーチコア公開講演会「身体活動・身体不活動の科学：疫学および分子生物学からの解明」、2013 年 10 月 17 日、福岡市
10. 能勢 博：遺伝子から見えてきた運動処方の未来、第 23 回脳血管シンポジウム「脳血管疾患 - 新たな治療へ」、2013 年 9 月 14 日、大阪市

〔図書〕(計 4 件)

1. 能勢 博 (分担)：運動と体力、「標準生理学(第 8 版)」、医学書院、東京、pp893-910, 2014.
2. 能勢 博：山に登る前に読む本 - 運動生理学からみた科学的登山術 -、講談社ブルー

バックス、pp1-185, 2014.

3. 能勢 博：「歩き方を変える」だけで 10 歳若返る、主婦と生活社、東京、pp1-191、2013.
4. 能勢 博 (分担)：運動体力の生理、「新訂生理学実習書」、日本生理学会教育委員会監修、南江堂、東京、pp199-204、2013.

6 . 研究組織

(1)研究代表者

能勢 博 (NOSE, Hiroshi)

信州大学・学術研究院医学系・教授

研究者番号：40128715

(3)連携研究者

谷口 俊一郎 (TANIGUCHI, Shun' ichiro)

信州大学・学術研究院医学系・教授

研究者番号：60117166