

平成 29 年 9 月 4 日現在

機関番号：34315

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2013～2016

課題番号：25282219

研究課題名（和文）身体活動・運動トレーニングによる大腸ガン発症予防機序に関する研究

研究課題名（英文）A study for elucidating mechanisms underlying preventive effects of physical activity/exercise training on 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

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,900,000 円

研究成果の概要（和文）：実験動物の骨格筋を対象とした試験管内(in vitro)の実験から、ヒトの運動トレーニング実験まで行い、異なる強度の運動トレーニングが、大腸がんの発症予防に有効である機序を明らかにした。特に高強度・短時間・間欠的運動トレーニングは、運動強度依存性の活動筋中のAMPK活性を上昇させ、それがPGC1 α の発現量を高め、さらにそれが、大腸における前がん細胞であるACFのアポトーシスを誘導するSPARC発現量を高め、それにより血中のSPARC濃度が増加することにより将来の大腸がん発症リスクを低下させることが明らかになった。

研究成果の概要（英文）：By conducting experiments including in vitro study to human training study, we found a mechanism underlying preventive effects of exercise training, especially high intensity intermittent exercise training, on colon cancer development as follows. First, high intensity intermittent exercise elevated AMPK whose activity is exercise-intensity dependent. Second, AMPK activation enhances PGC1 α expression in exercised muscle. Third, PGC1 α induced SPARC protein. Fourth, this increased expression of SPARC elevated its serum concentration after exercise. The increased concentration of SPARC which is known to induce apoptosis of pre-cancer cell of ACF in colon may reduce risk of developing colon cancer.

研究分野：スポーツ健康科学

キーワード：大腸がん 身体活動 運動トレーニング ACF SPARC

1 . 研究開始当初の背景

疫学的研究からは、身体活動・運動は大腸がんの予防効果があることが確実である。しかし、その機序は不明である。

2 . 研究の目的

本研究では、身体活動・運動による大腸がん予防の機序を生物学的に明らかにすることを目的とした。

特に本研究では、骨格筋で合成され、運動中に骨格筋から分泌されるマイオカインの一つである secreted protein acidic and rich in cysteine (SPARC) に注目した。SPARC は、循環血を経て、大腸に至り、大腸の前がん細胞である aberrant crypt foci (ACF) のアポトーシスを誘導し、ACF 数を減少させることが示唆されている。

3 . 研究の方法

(1) DMH を腹腔投与した 4 週齢 Fischer ラットを高強度・短時間・間欠的運動トレーニング (HIIST) 群と非トレーニングコントロール群 (各 $n = 8$) に分け、トレーニング群には体重の 16% の重りを付けて、20 秒の水泳運動を 10 秒の休憩を挟み 12 回、週 5 日、4 週間行わせた。

(2) Wistar ラットを対象に、高強度・短時間間欠的水泳運動トレーニング (HIIST) を連続 5 日行い、2 日後に安静時及び高強度・短時間・間欠的水泳運動 (HIIS) を行わせた。

(3) AMPK の活性化剤である AICAR を 4 週齢の Wistar ラットに腹腔投与して、投与後 8 時間後及び 12 時間後に解剖を行った。

(4) 4 週齢の Wistar ラットから epitrochlearis 筋を取り出し、それは AMPK を含む酸化された液体中で 6 時間培養した。

(5) 若年男性 8 名に最大酸素摂取量の 170% の強度の 20 秒間の運動を 10 秒間の休憩を挟み、6 ~ 7 回で疲労困憊に至るまで行わせ、運動の前後に肘静脈から採血した。

(6) 若年男性を対象に、最大酸素摂取量の 170% の強度の 20 秒間の運動を 10 秒の休憩を挟み、6 回 ~ 7 回で疲労困憊に至る運動を週 4 回、6 週間実施した。トレーニングの前後で外側広筋からバイオプシー法で筋サンプルを採取、PCR 法で mRNA を測定した。

4 . 研究成果

(1) DMH により、大腸内の ACF 数は、安静群 (122 ± 47) に比べて HIIST 度・短時間・間欠的水泳トレーニング群の値 (47 ± 22) は有意に低値を示した。

(2) HIIST を行ったのちに HIIS を行ったときの血中 SPARC 濃度は、他の 3 群よりも有意に高い値であった。

(3) epitrochlearis 筋の AMPK 活性は、AICAR 投与により有意に上昇した。同時に PGC 1 α 濃度も上昇した。それに伴い、同筋中の SPARC 濃度及び血中の SPARC 濃度が

上昇した。

(4) 試験管内における epitrochlearis 筋の AICAR 培養により同筋中の SPARC mRNA 濃度が上昇した。

(5) 高強度・短時間・間欠的運動直後の血中 SPARC 濃度は、中等度強度の運動後の値と差がなかった。中等度運動では運動後、安静時の値に戻ったが、高強度・短時間・間欠的運動後には、運動終了後 30 分まで運動前の値より有意に高かった。また運動後において、運動終了 30 分後、1 時間後、3 時間後の高強度・短時間・間欠的運動後の値は、中等強度の運動の値より有意に高かった。

(6) 高強度・短時間・間欠的運動トレーニングにより、ヒト大腿広筋の SPARC mRNA 濃度が約 40%、有意に増加した。

これらの研究結果より、運動強度依存性の AMPK 活性の上昇により、活動筋中で SPARC が合成され、それが運動中に血中に分泌され、それが、多段階発がん過程をとる大腸がんの最初のステップである ACF の数を減らすことにより将来の大腸がんの発生を抑制するという機序が明らかになった。

5 . 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 11 件)

K Matsuo, K Sato, K Suemoto, E Miyamoto-Mikami, N Fuku, K Higashida, K Tsuji, Y Xu, X Liu, M Iemitsu, T Hamaoka, I Tabata. A mechanism underlying preventive effect of high intensity training on colon cancer. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 2017.5. doi: 10.1249/MSS.0000000000001312. 査読あり

N Horii, N Hasegawa, S Fujie, M Uchida1, E Miyamoto-Mikami, T Hashimoto, I Tabata, M Iemitsu. High-intensity intermittent exercise training with chlorella intake accelerates exercise performance and muscle glycolytic and oxidative capacity in rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 312(4):R520-R528, 2017. doi: 10.1152/ajpregu.00383.2016, 査読あり

Miyamoto-Mikami E, K Sato, T Kurihara, N Hasegawa, S Fujie, S Fujita, K Sanada, T Hamaoka, I Tabata, M Iemitsu. Endurance training-induced increase in circulating irisin

levels is associated with reduction of abdominal visceral fat in middle-aged and older adults. Plos One 10(3):e0120354, 2016. doi: 10.1371/journal.pone.0120354, 査読あり

田畑泉. タバタトレーニング-その理論と発展-日本スポーツ栄養学会雑誌 9:2-8, 2016.

Sun X, ZB Cao, K Tanizawa, T Ito, S Oshima, Y Ishimi, I Tabata, M Higuchi. Associations between the serum 25(OH)D concentration and lipid profiles in Japanese men. J Atheroscler Thromb 22(4): 355-362, 2015. doi: 10.5551/jat.26070, 査読あり

Kawakami R, H Murakami, K Sanada, N Tanaka, Susumu S. Sawada, I Tabata, M Higuchi, M Miyachi. Calf circumference as a surrogate marker of muscle mass for diagnosing sarcopenia in Japanese men and women. Geriatrics & Gerontology International 15(8):969-976, 2015. doi: 10.1111/ggi.12377, 査読あり

Cao ZB, Oh T, Miyatake N, Tsushita K, Higuchi M, Tabata I. Steps per day required for meeting physical activity guidelines in Japanese adults. J Physical Activity and Health 11(7): 1367-1372, 2014. doi: 10.1123/jpah.2012-0333, 査読あり

Park J, K Ishikawa-Takata, S Tanaka, Y Hikiyara, K Ohkawara, S Watanabe, M Miyachi, A Morita, N Aiba, I Tabata. The relationship of body composition to daily physical activity in free-living Japanese adult men. Br J Nutri 111(1):182-188, 2014. doi: 10.1017/S0007114513001918, 査読あり

Gando Y, H Murakami, R Kawakami, N Tanaka, K Sanada, I Tabata, M Higuchi, M Miyachi. Light-intensity physical activity is

associated with insulin resistance in elderly Japanese women independent of moderate-to vigorous-intensity physical activity. J Phys Act Health 11(2):266-271, 2014. doi: 10.1123/jpah.2012-0071, 査読あり

Sun X, Z-B Cao, Y Zhang, Y Ishimi, I Tabata, M Higuchi. Association between serum 25-hydroxyvitamin D and inflammatory cytokines in healthy adults. Nutrients 6(1):221-230, 2014. doi: 10.3390/nu6010221, 査読あり

Kawano H, K Yamamoto, Y Gando, M Tanimoto, H Murakami, Y Ohmori, K Sanada, I Tabata, M Higuchi, M Higuchi. Lack of age-related increase in carotid artery wall viscosity in cardiorespiratory fit men. J Hypertens 31(12):2370-2379, 2013. doi: 10.1097/HJH.0b013e328364cbba, 査読あり

〔学会発表〕(計 17 件)

Horii N, N Hasegawa, S Fujie, M Uchida1, E Miyamoto-Mikami, T Hashimoto, I Tabata, M Iemitsu. Intermittent training and chlorella intake enhances muscle glycolytic and oxidative metabolism in rat. Annual meeting of American College of Sport Medicine, Denver, USA, 2nd June, 2017. Tsuji K, Y Xu, S Tone, Y Tojo, N Shiozawa, I Tabata. Effects of hyperoxic gas inspiration during high intensity exercise on excess post-exercise oxygen consumption. Annual meeting of American College of Sport Medicine, Denver, USA, 2nd June, 2017.

Hasegawa N, S Fujie, N Horii, I Tabata, M Iemitsu. Short periods of high-intensity intermittent exercise

decreases arterial stiffness via upregulation of endothelial nitric oxide signalling. Annual meeting of American Heart Association, New Orleans, USA, 13th November, 2016.

街勝憲、徐宇中、田畑泉.高強度短時間間欠の運動における高強度酸素吸入が運動後に与える影響. 第71回日本体力医学会大会.アイーナ(盛岡市), 9月24日, 2016.

宮本(三上)恵里、街勝憲、長谷川夏輝、藤江隼平、浜岡隆文、金久博昭、田畑泉、家光素行.高強度短時間間欠のトレーニングに対する骨格筋遺伝子発現変動の網羅的解析.第71回日本体力医学会大会 アイーナ(盛岡市), 9月23日, 2016.

Tabata I. The rise of Tabata training and why it works. Work Shop, The 7th Asia Conference of Kinesiology, Incheon National University, Incheon, Korea, 23th November, 2016.

徐宇中、街勝憲、本間俊行、栗原俊之、家光素行、田畑泉.疲労困憊に至らない高強度・短時間・間欠的クロストレーニングと疲労困憊に至る高強度・短時間・間欠的トレーニングが最大酸素摂取量(VO_{2max})に及ぼす影響.第70回日本体力医学会大会, 和歌山県民文化会館(和歌山市), 9月19日, 2015.

堀居直希、佐藤幸治、長谷川夏輝、藤江隼平、溝口亨、大西真人、田畑泉、家光素行.長期的な間欠の短時間高強度運動およびクロレラ摂取による無酸素性運動能力と骨格筋の解糖系代謝調節の併用効果. 第70回日本体力医学会大会(和歌山市), 9月19日, 2015.

田畑泉. タバタトレーニング ~その理論と発展~.特別講演. 日本スポーツ栄養学会第2回大会, 立命館大学(草津市), 7月4日, 2015.

徐宇中、街勝憲、田畑泉.高強度・短時

間・間欠的クロス運動(HIICE)中の酸素摂取量に関する研究.日本体育学会第66回大会, 国士舘大学(東京都), 8月26日, 2015

田畑泉、佐藤幸治、宮本恵理、街勝憲、徐宇中、家光素行.高強度クロス運動トレーニングが糖負荷試験成績に与える影響に関する研究.第29回日本体力医学会近畿地方会.同志社大学(京都市)、1月2日、2015.

徐宇中、街勝憲、田畑泉.高強度・短時間・間欠的クロス運動トレーニングが有酸素性及び無酸素性エネルギー供給機構に与える影響. 第69回日本体力医学会大会 長崎大学(長崎市)9月19日、2014.

田畑泉.高強度・短時間・間欠的トレーニングについて.教育講演.第22回日本運動生理学会大会.川崎医療福祉大学(倉敷市).7月19日、2014.

Zhong Y, K Tsuji, M Iemitsu, I Tabata. Effects of 2 days/w high intensity intermittent cross training on maximal oxygen uptake. Annual meeting of American College of Sport Medicine, Indianapolis, USA, 31st May 31, 2013.

田畑泉.Tabata protocol.学際的シンポジウム2 日本発の運動・トレーニング法. 日本体育学会第64回大会, 立命館大学(草津市), 8月29日, 2013.

田畑泉、徐宇中、街勝憲.疲労困憊に至らない高強度・間欠的クロス運動トレーニング(HIICT)の開発.日本体育学会第64回大会, 立命館大学(草津市), 8月29日, 2013.

徐宇中、街勝憲、家光素行、栗原俊之、田畑泉.週2回の高強度・間欠的クロス運動トレーニング(HIICT)が最大酸素摂取量に及ぼす影響.日本体育学会第64回大会,立命館大学(草津市), 8月29日, 2013.

〔図書〕(計 1 件)

田畑泉. タバタ式トレーニング～究極の
科学的肉体改造メソッド～. 扶桑社(東
京)7月2日, 2015.

127 ページ

〔その他〕

ホームページ等

tabatatraininglabo.com.

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

(4) 研究協力者

松生香里 (Matsuo, Kaori)
佐藤幸治 (Sato, Koji)
東田一彦 (Higashida, Kazuhiko)
宮本恵理 (Miyamoto, Eri)
家光素行 (Iemitsu, Motoyuki)
浜岡隆文 (Hamaoka, Takahumi)
末本 顕 (Suemoto, Ken)
街 勝憲 (Tsuji, Katsunori)
徐 宇中 (Xu, Yuzhong)
劉 辛 (Liu, Xin)