

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 3 年 6 月 9 日現在

機関番号：13501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2020

課題番号：17K01757

研究課題名(和文) 運動とカロリー制限の相互作用を活かした健康増進戦略

研究課題名(英文) Health promotion strategy by the interaction between exercise and calorie restriction.

研究代表者

小山 勝弘 (KOYAMA, Katsuhiko)

山梨大学・大学院総合研究部・教授

研究者番号：30313779

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：カロリー制限(CR)単独の寿命延長効果が注目されている。また同様に、習慣的な運動が有する健康増進効果も広く認められている。これらの生体保護作用は「低エネルギー状態」という共通因子を介して発現する可能性があるが、両者の相互作用は未知である。検討の結果、20%のCRを行う場合、単回摂取にして絶食時間を長くした方が、脂肪細胞の脂肪量を制御しやすい可能性が示された。またCRと習慣的な運動を組み合わせても、単純に両者の相加・相乗効果が発揮される訳ではないが、低頻度運動にCRを組み合わせることによって、繁忙な日常生活を送る現代人も、運動やCRによる健康増進効果を楽しみやすくなる可能性が示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

カロリー制限や間歇的絶食は細胞のエネルギーレベルを低下させて、様々な生体保護効果を引き起こすと考えられる。また定期的な運動も同様の効果があるとされている。しかし繁忙な日常生活を送る現代人にとって、運動する時間を創出し、その頻度を高めることは現実的な健康増進戦略にはならない。そのため、低頻度の運動であってもCRと組み合わせることで生体に対するインパクトを高めて、健康増進効果を楽しむ発想が重要となる。本研究では脂肪細胞の応答性に関して、運動とCRを組み合わせる意義を検討し、一部の指標においてその有用性を示唆する知見を得た。今後さらに、多様な組み合わせの効果について検討する価値があると思われる。

研究成果の概要(英文)：Calorie restriction (CR) and regular exercise have various health promoting effects on humans. The purpose of this study was to investigate the synergy effect of CR and low-frequency exercise on lipid metabolism in epididymal fat. CR by single meal a day that might lead long-term fasting elevated lipid metabolism than those by two- or three-times food intake. Combining a low-frequent exercise (five sessions per two week) and CR showed the equal health promoting effect on lipid metabolism by a high-frequency regular exercise (five sessions per week). From these results, it is possible that the health promotion strategy by the interaction between low-frequency exercise and CR might be appropriate for busy modern people.

研究分野：複合領域

キーワード：カロリー制限 習慣的運動 健康増進効果 給餌回数 炎症 運動頻度 精巣上体周囲脂肪

1. 研究開始当初の背景

習慣的な運動が抗酸化機能を高め、脂質・糖質代謝機能を改善させて多彩な予防医学的效果を発揮することは、すでに多くの実験研究や疫学研究が証明している。その分子基盤も明らかになりつつあり、細胞内エネルギーセンサーである AMPK (AMP-activated protein kinase)、その下流にある SIRT1 (Sirtuin 1) や PGC-1 α (peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator-1 α) 等が鍵因子として働いていることが確実視されている。しかしながら、運動による健康維持・増進や寿命/健康寿命の延伸効果(以下、健康増進効果)を、人々が十分に享受できていないことを指摘するデータも存在し、「身体不活動(運動不足)」が世界の非感染性疾患による死亡危険因子の第4位に挙げられるとの指摘もある。恐らく、運動の有用性を認識しつつも運動する十分な量(時間や頻度)が確保できないといった、現代人の繁忙な日常生活に起因しているものと考えられる。ここで大切なのは、闇雲に運動時間・頻度の増大を企図するのではなく、運動の単独介入に拘泥せずに、生活者の視点で実行可能性の高い他の何らかの働き掛けと併せて、健康増進効果を楽しむ現実的戦略を模索することである。

摂取カロリー制限(calorie restriction, 以下 CR)は、様々な動物種において極めて高いエビデンスレベルで健康増進効果が証明されており、運動との相加・相乗効果が期待できる現実的アプローチと思われる。なぜなら運動と CR は、いずれも細胞のエネルギーレベルを低減させる行為であり、「エネルギー不足」が共通の分子シグナルを介して生体保護作用を導くと想定されるからである。したがって CR は、運動による健康増進効果をさらに増幅する可能性を有し、また運動による生体への量的刺激が不十分な場合でも、それを補填して健康増進効果を引き出す役割を担うかも知れない。しかしこのような観点から、運動と CR の相互作用が健康増進効果に及ぼす影響に着目した先行研究は国内外にほとんど無い。

2. 研究の目的

習慣的な運動が健康増進効果を示すことは広く証明されているが、依然として「身体不活動」に起因する死亡が多い現状がある。CR の寿命延長効果も広く確認されており、運動と CR の生体保護作用は、細胞の「低エネルギー状態」に対する共通の鍵因子を介して発現すると考えられている。したがって運動と CR を同時介入する健康増進戦略を模索することは大変有意義である。

しかし CR の影響は、制限カロリー量の多寡、または絶食時間の長短のいずれに強く依存するものかは未だに解明されていない。本研究ではまずこの点を明らかにするため、制限カロリー量を同一とした条件において、給餌回数(言い換えれば、非摂餌時間、あるいは絶食継続時間)の相違が細胞のエネルギー状態に大きく影響を与えるとの仮説の下に、最も顕著な健康増進効果をもたらす CR 介入方法を検討することを目的とした。

次に上記の成果を踏まえて、運動と CR の相互作用、特に運動頻度と CR による健康増進効果への影響について、形態的指標や脂質代謝関連因子を中心に検討することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 給餌回数の異なるカロリー制限が健康増進効果に及ぼす影響の検証

生活習慣病の発症リスクが急増する壮年期への介入効果を検証するため、被験動物を 17 週齢の Wistar 系雄性ラット (n=28) とした。環境馴化を図るために 12 時間周期の明暗サイクル(0 時点灯, 12 時消灯)下に予備飼育を 2 週間行い、餌と水へのアクセスを 24 時間可能とした。予備飼育後、体重差などを考慮した上でランダムに 4 群に割り付け、8 週間の介入を行った。コントロール(以下 Con)群は餌と水を自由摂取とし、予備飼育同様の明暗サイクルの下で飼育した。CR 群への給餌は全て活動期に相当する暗期とし、給餌量については、個体毎に予備飼育後半 1 週間の平均摂餌量を基準として 20% (重量)を減じ、餌の組成などは変えないものとした。CR 群の給餌回数に関しては、これまでの多くの CR 研究で頻用されている単回給餌条件(以下 CRS)群の他に、活動期(暗期)に給餌を 2 回行う条件(以下 CRD)群と 3 回行う条件(以下 CRT)群を設け(各群 n=7)、飲水は 24 時間常に可能とした(図 1)。採取する試料は血液、下肢骨格筋、肝臓、精巣上体周囲脂肪、および脳とし、カロリー制限や絶食時間の影響を受けやすいと想定される肝臓と精巣上体周囲脂肪の脂質代謝に関連する遺伝子発現を mRNA レベルで検討した。

(2) 頻度の異なる運動トレーニングとカロリー制限との相互作用の検証

健康増進効果を発揮する運動の有用

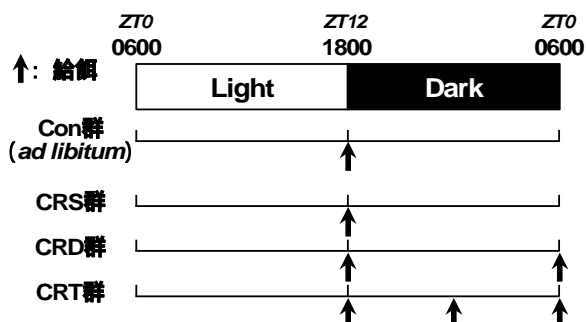


図1 給餌回数の異なるカロリー制限の検証方法

性を理解しつつも、十分な運動時間・頻度を確保できない現代人の繁忙な日常生活を考慮し、運動頻度に差をつけた検証も必要である。そこで先行した研究結果を受けて、健康増進効果に及ぼす「運動頻度の異なる2種類の運動トレーニング」と「単回給餌によるCR」の相互作用を検討した。被験動物を15週齢のWistar系雄性ラット(n=36)とした。環境馴化を図るために12時間周期の明暗サイクル(6時点灯,18時消灯)下に予備飼育を2週間行い、餌と水へのアクセスを24時間可能とした。予備飼育後、体重差などを考慮した上で、食餌条件(自由摂取,CR)、および運動条件(非運動,低頻度運動5回/2週,高頻度運動5回/週)の組み合わせからなる6群(自由摂取+非運動,Con群;自由摂取+低頻度運動,LF群;自由摂取+高頻度運動,HF群;CR+非運動,CR群;CR+低頻度運動,CRLF群;CR+高頻度運動,CRHF群;各群n=6)に分類し、8週間の介入を行った。CRは餌の組成を変化させずに、Con群の平均摂餌量から20%(重量)減じた量を給餌するものとした。なお、実験期間中は常時、全個体が自由に飲水できるものとした。運動実施群には、ラット用強制回転カゴを用いた低強度運動プログラム(10-12m/min,30分間/回)を(活動期)暗期に負荷し、運動頻度のみを変化させた。8週間の介入後、解剖により、血液、骨格筋、肝臓、精巣上体周囲脂肪、および脳サンプルを収集した。体重や精巣上体脂肪重量の他、血中脂質マーカー(総コレステロール,LDLコレステロール,HDLコレステロール,中性脂肪,遊離脂肪酸)、精巣上体周囲脂肪細胞の脂質分解因子(ATGL, adipose triglyceride lipase; HSL, hormone sensitive lipase)や炎症因子(LL-6, interleukin-6; TNF- α , tumor necrosis factor)のmRNA発現レベルについて検討した。

4. 研究成果

(1) 給餌回数の異なるカロリー制限が健康増進効果に及ぼす影響の検証

精巣上体周囲脂肪細胞におけるPGC-1 α 、あるいは脂肪酸合成酵素FAS(fatty acid synthase)mRNA発現レベルには、CRの給餌回数は大きな影響を及ぼさなかった。一方、体内時計の調節を司る転写因子として同定され、脂質合成を促進させると想定されるBMAL1(brain-muscle Arnt like protein 1)の発現は、Conと比べてCRで低下するが、給餌回数の増加に伴って増大する傾向が観察された(発現抑制の大きさは,CRS>CRD>CRT)。したがって脂質代謝の観点から、より大きな健康増進効果を期待できるCR(20%のカロリー制限)の介入方法は、最も非摂餌時間(絶食継続時間)が長くなる可能性が高い「単回給餌」(CRS)であることが示唆された。つまり、非摂餌時間の延長は確実に細胞のエネルギーレベルを低下させ、呼吸商の低下に反映される脂質代謝の亢進等の代謝的刺激が、ミトコンドリア機能の維持・向上に寄与して健康増進効果を生んでいる可能性が高いと考えられる。

(2) 頻度の異なる運動トレーニングとカロリー制限との相互作用の検証

8週間の介入の結果、解剖直前の体重と精巣上体周囲脂肪重量について、食餌による有意な主効果が観察されたが、運動頻度の相違による影響は認められなかった。また、腓腹筋の相対湿重量がCRHF群、すなわちCRと運動の相互作用により有意に増大することが観察された。血中中性脂肪濃度に関しては、運動の主効果が有意となり、多重比較検定の結果、CRHF群はCon群に比して約36%低値となり有意傾向を示した。精巣上体周囲脂肪に関して、脂質分解酵素であるATGLとHSLのmRNA発現応答を解析したところ、食餌と運動の有意な効果は観察されなかった。一方、精巣上体周囲脂肪における炎症性因子IL-6のmRNA発現については、食餌の主効果が有意となり、運動の主効果は有意傾向(低頻度>高頻度)となった(図2)。低頻度運動トレーニングとCRの組み合わせ(CRLF)によって、有意ではないものの高頻度運動トレーニング(HF)を上回る発現抑制が観察された。これらのことから、低頻度の運動介入であってもCRを併用することで、脂肪組織における炎症応答が大きく抑制される可能性が示唆された。

習慣的な運動と20%CRは単独で多くの健康増進効果を有することが証明されているが、両者を併用した場合に、単純にそれらに相加・相乗効果が期待できるとは言えない。いずれも細胞のエネルギーレベルを低下させる要因となるため、行う運動の強度や頻度、またはCRの程度の組み合わせ方により、正負両面の作用をもたらす可能性があると考えられる。しかし2週間に5回程度の低頻度運動トレーニングであっても、CRを組み合わせることによる健康増進効果も一定程度期待されるため、人への外挿を視野に入れた検討を継続していく必要があると思われる。

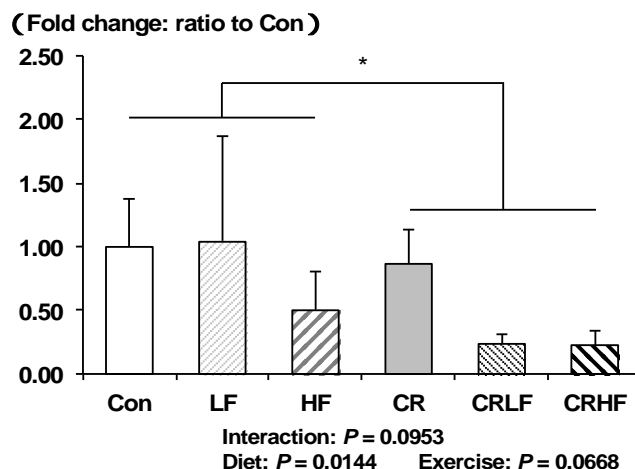


図2 精巣上体周囲脂肪IL-6 mRNA発現レベル

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Dobashi S, Aiba C, Ando D, Kiuchi M, Yamakita M, Koyama K	4. 巻 7
2. 論文標題 Caloric restriction suppresses exercise-induced hippocampal BDNF expression in young male rats.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Phys Fitness Sports Med	6. 最初と最後の頁 239-245
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.7600/jpfsm.7.239	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔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	安藤 大輔 (ANDO Daisuke) (10447708)	山梨大学・大学院総合研究部・准教授 (13501)	

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0件

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