

令和 3 年 8 月 13 日現在

機関番号：84305

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2020

課題番号：18K10881

研究課題名（和文）運動療法による生活習慣病リスク改善の個人差の要因の検討

研究課題名（英文）Exploring the mechanism of individual effect of exercise therapy

研究代表者

同道 正行（Domichi, Masayuki）

独立行政法人国立病院機構（京都医療センター臨床研究センター）・臨床研究企画運営部・研究員

研究者番号：80625046

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：運動による個人差の一要因として褐色脂肪組織が関連するかについて検討するために以下を行なった。これらの成果について学会発表ないしは論文発表を行った。1) 褐色脂肪組織の簡易な評価法としてサーモグラフィ法を考案した。2) サーモグラフィ法を用いて異なる運動習慣を持つ者の褐色脂肪組織を評価した。その結果、運動種目により褐色脂肪組織への異なる影響が観察された。3) 寒冷暴露後の呼気アセトン、長距離選手と比較して、短距離選手で有意に増加した。4) 運動介入による効果と褐色脂肪関連遺伝子多型との関連を検討した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

運動療法は、生活習慣病の予防や改善に効果的であるがその効果には個人差がある。我々は、先行研究で、褐色脂肪組織（BAT）に関連する遺伝子多型（3AR）が運動療法後の個人差に関連することを報告している。BATは交感神経刺激により熱産生やホルモン分泌をする組織である。しかし、BATの評価法である18FDG-PET/CT法による被曝などの制限により、運動がBATに与える影響について検討された研究は少ない。そこで、本研究では、簡易なBAT評価法の開発、および、それを用いた長期的な運動によるBATへの効果について検討を行った。本研究は、BATが運動療法による個人差の違いを説明するための一助となる。

研究成果の概要（英文）：We conducted as followed to examine whether brown adipose tissue is involved in individual differences of exercise therapy. We made presentations at academic conferences or papers on these achievements. 1) Devised a thermography method as a simple method for detecting brown adipose tissue activity. 2) Using the thermography method, we compared brown adipose tissue activity between people with habitual exercise. 3) Breathe acetone level in sprinter is significantly increased after cold exposure and higher than long-distance runners. 4) Investigated the relationship between the effects of exercise intervention and brown adipose-related gene polymorphisms.

研究分野：褐色脂肪組織

キーワード：褐色脂肪組織 サーモグラフィ 運動 遺伝子多型

1. 研究開始当初の背景

運動療法は、生活習慣病の予防や改善に効果的であるが運動療法の効果には個人差がある。我々は、先行研究で、褐色脂肪組織に関連する遺伝子多型 ($\beta 3AR$) が運動療法後の個人差に関連することを報告している。褐色脂肪組織は交感神経刺激により熱産生やホルモン分泌をする組織である。しかし、褐色脂肪組織の評価法である ^{18}F FDGPET/CT 法による被曝などの制限により、運動が褐色脂肪組織に与える影響について検討された研究は少ない。

2. 研究の目的

そこで、本研究の目的は、1) 簡易な褐色脂肪組織評価法の開発、および、それを用いた 2) 長期的な運動による褐色脂肪組織への効果について検討を行った。

3. 研究の方法

A) 24 名の成人男性を対象に常温 (27°C)、水浸漬 (両腕を 19°C の水に 5 分)、寒冷曝露 (薄着で室温 19°C、2 時間 (非ふるえ)) で、サーモカメラによる皮膚温度 (鎖骨上窩、対照部位として鎖骨下) を測定し、 ^{18}F FDG-PET/CT 法で求めた褐色脂肪組織活性との対応関係を調べた。

B) 確立したサーモグラフィ法を用いて、30 名の大学陸上部 (長距離選手、短距離選手) の褐色脂肪組織および脂肪燃焼の指標として呼気アセトン評価した。さらに近年、BAT が活性脂質を放出する組織として報告されつつあるため、19°C、2 時間の寒冷曝露前後に採血を行い、米国との共同研究としてリピドミクス解析を行なった。

C) 成人男女 33 名 (>40 歳) を対象に、12 週間の運動介入を行ない、網羅的遺伝子多型解析を行い、遺伝子多型と体脂肪減少との関連について検討を行なった。

4. 研究成果

A) その結果、褐色脂肪組織部位である鎖骨上窩については、寒冷曝露により %鎖骨上窩の温度 ($[\text{鎖骨上窩} - \text{鎖骨下}] / \text{鎖骨下} \times 100\%$) が最適の指標で、 $r = 0.76$ 、的中率 85.4% で ^{18}F FDG-PET/CT との関連が認められた。つまり、寒冷曝露を行なった際の、BAT が存在する部位である鎖骨上窩の皮膚温度と褐色脂肪組織が存在しない部位である胸部の皮膚温度の差を褐色脂肪組織活性値とすることができた。これにより、サーモグラフィ法による妥当性の高い簡易なヒト褐色脂肪組織活性評価法を確立できた。本成果については、他集団 ($n = 20$) でも同様の結果が得られるか再確認を行なった。その結果、サーモグラフィ法は、 ^{18}F FDG-PET/CT ($r = 0.76, P < 0.05$) や寒冷誘導熱産生 ($r = 0.49, P < 0.05$) と有意な相関が認められ、本手法の外的妥当性が確認された。

B) 短距離選手の褐色脂肪組織活性は長距離選手よりも高値であり、それと同時に呼気アセトン値も寒冷曝露後に短距離選手の方が長距離選手よりも高値を示した。これは高強度運動が長時間低強度運動よりも褐色脂肪組織活性に良影響を与えることを示唆

するものである。興味深いことに、寒冷曝露前の陸上部のリピドミクスの総値は、一般成人のそれよりも高値であった。さらに、寒冷曝露後において褐色脂肪組織低活性の陸上部のリピドミクスの総値は、一般成人と比較して劇減したが、この変化は褐色脂肪組織高活性の陸上部では見られなかった。これは、習慣的な運動により、生理活性脂質代謝を改善する可能性を示しており、さらに、これらの生理活性脂質は、褐色脂肪組織から放出されている可能性がある。

C) n 数が限られていながらも UCP1 遺伝子多型と 12 週間の運動介入後の体脂肪減少との関連がみつけられた。β3AR 多型と 12 週間の運動介入後のむくみ率との関連が認められた。今後はさらに、褐色脂肪組織との関連についての検討を引き続き行っていく。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Nirengi S, Wakabayashi H, Matsushita M, Domichi M, Suzuki S, Sukino S, Suganuma A, Kawaguchi Y, Hashimoto T, Saito M, Sakane N.	4. 巻 14
2. 論文標題 An optimal condition for the evaluation of human brown adipose tissue by infrared thermography.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 PLoS One.	6. 最初と最後の頁 e0220574.
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1371/journal.pone.0220574.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Onda M, Kuwanoe T, Hashimoto A, Horiguchi M, Domichi M, Sakane N.	4. 巻
2. 論文標題 Pharmacist-Delivered Smoking Cessation Program in Community Pharmacy (The FINE Program) in Japan-The Development of a Training Course and a Feasibility Study.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Pharm Pract.	6. 最初と最後の頁
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1177/0897190019889745.	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 -
1. 著者名 Sukino S, Nirengi S, Kawaguchi Y, Kotani K, Tsuzaki K, Okada H, Suganuma A, Sakane N.	4. 巻 10
2. 論文標題 Effects of a Low Advanced Glycation End Products Diet on Insulin Levels: The Feasibility of a Crossover Comparison Test.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of clinical medicine research	6. 最初と最後の頁 405-410
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.14740/jocmr3301w	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Fuse S, Nirengi S, Amagasa S, Homma T, Kime R, Endo T, Sakane N, Matsushita M, Saito M, Yoneshiro T, Kurosawa Y, Hamaoka T.	4. 巻 23
2. 論文標題 Brown adipose tissue density measured by near-infrared time-resolved spectroscopy in Japanese, across a wide age range.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Biomed Opt.	6. 最初と最後の頁 1-9
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1117/1.JBO.23.6.065002.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Miyazaki R, Ando H, Hamasaki T, Higuchi Y, Oshita K, Tashiro T, Sakane N.	4. 巻 13
2. 論文標題 Development and initial validation of the Morningness-Eveningness Exercise Preference Questionnaire (MEEPQ) in Japanese university students.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PLoS One.	6. 最初と最後の頁 e0200870
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0200870. eCollection 2018.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

[学会発表] 計6件(うち招待講演 0件/うち国際学会 4件)

1. 発表者名 同道正行、二連木晋輔、若林斉、松下真美 鈴木新一、竹下尚男、河口八重子、菅沼彰子、鋤納心、斉藤昌之、坂根直樹
2. 発表標題 寒冷曝露による呼気アセトン濃度の変化
3. 学会等名 第39回日本肥満学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Domichi M, Onda M, Kuwanoe T, Hashimoto A, Horiguchi M, Abe K, Suganuma A, Nirengi S, Sakane N.
2. 発表標題 Effectiveness of a pharmacist-delivered smoking cessation program in community pharmacy (FINE project):A feasibility study in Japan
3. 学会等名 The 12th International Diabetes Federation Western Pacific Region Congress (IDF-WPR 2018) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 坂根 直樹、Chen Julia、深澤 桃子、Chen Qian、Burns Samuel、クマール 圭、二連木 晋輔、高橋 かおる、菅沼 彰子、葛谷 英嗣、Dwivedi Gaurav
2. 発表標題 個人毎の最適なエネルギー摂取やお勧めの栄養素バランスを提示する糖尿病発症予測システムの開発 機序計算モデルを用いて
3. 学会等名 第61回 日本糖尿病学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Nirengi S, Wakabayashi H, Matsushita M, Domichi M, Suzuki S, Hashimoto T, Sukino K, Sugauma A, Kawaguchi Y, Saito M, Sakane N.
2. 発表標題 Non-invasive evaluation of human brown adipose tissue using infrared thermography
3. 学会等名 The 12th International Diabetes Federation Western Pacific Region Congress (IDF-WPR 2018) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Sakane N, Kotani K, Nirengi S, Takahashi K, Sano Y, Okazaki K, Sato J, Suzuki S, Morita S, Oshima Y, Izumi K, Kato M, Ishizuka N, Noda M, Kuzuya H.
2. 発表標題 The impact of lifestyle intervention on stages of change toward healthy eating and development of diabetes in prediabetic individuals in precontemplation stage
3. 学会等名 American Diabetes Association 78th Scientific Sessions (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Nirengi S, Taniguchi H, Ishihara K, Hernandez-Saavedra D, Domichi M, Kotani K, Bussberg V, Kiebish M, Wakabayashi H, Matsushita M, Saito M, Sakane N, Stanford K.
2. 発表標題 Exercise improves BAT-released signaling lipids capacity in response to cold exposure.
3. 学会等名 Metabolic Conference 2021. (国際学会)
4. 発表年 2021年

〔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	坂根 直樹 (Sakane Naoki) (40335443)	独立行政法人国立病院機構(京都医療センター臨床研究センター)・臨床研究企画運営部・研究室長 (84305)	

6. 研究組織（つづき）

	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	二連木 晋輔 (Nirengi Shinsuke) (70741156)	独立行政法人国立病院機構（京都医療センター臨床研究センター）・臨床研究企画運営部・研究員 (84305)	

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			
米国	The Ohio State University			
米国	Berg			