

令和 3 年 6 月 11 日現在

機関番号：12102

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2020

課題番号：18K11042

研究課題名（和文）非アルコール性脂肪性肝疾患に対する加速度訓練と水素による新しいハイブリッド治療

研究課題名（英文）A new hybrid treatment with acceleration training and hydrogen for non-alcoholic fatty liver disease

研究代表者

磯辺 智範 (Isobe, Tomonori)

筑波大学・医学医療系・教授

研究者番号：70383643

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）：加速度訓練と水素摂取によるハイブリッド治療が、NAFLD（nonalcoholic fatty liver disease；非アルコール性脂肪性肝疾患）の代謝改善と進展予防に効果的であることを明らかにし、“無理のない長続きする治療法”としての運動治療の実践プログラムを確立することを目的とした。検討項目は（1）水素水が運動耐容能に与える影響の評価、（2）全身振動刺激による新しい加速度訓練プログラムの考案である。結果、4週間以上の水素水の飲水は、体脂肪率を減少させると共に、運動耐容能を大きく向上させた。また、考案した新しい加速度訓練プログラムの実践は、参加者の疲労度や自覚症状を大きく改善させた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

代表者らが本研究から見出した結果は、運動を避ける傾向があるNAFLD患者でも快適に実践でき、運動習慣化に繋がる新たなNAFLD運動療法の構築に大きく貢献すると考える。また、心理面・身体面のQOL（quality of life）を維持・向上させることが期待できる。全国の病院、保健所や健康施設等で「楽しく実践でき、安全かつ効果が認められ、無理なく長続きする治療法」としての新しい加速度訓練プログラムと、運動耐容能の向上に繋がる水素水の摂取が活用されることを期待する。

研究成果の概要（英文）：The purpose of this study was to clarify that treatment by acceleration training and hydrogen water intake effectively improves the metabolism of NAFLD (nonalcoholic fatty liver disease). We aimed to (1) evaluate the effect of hydrogen water on exercise endurance capacity and (2) devise a new acceleration training program. As a result, drinking hydrogen water for four weeks or more greatly reduced the body fat percentage and significantly improved the exercise endurance capacity. In addition, the practice of the new acceleration training program devised with whole body vibration greatly improved the degree of fatigue and subjective symptoms of the obese participants with NAFLD.

研究分野：医学物理学、画像検査技術学

キーワード：非アルコール性脂肪性肝疾患 水素 加速度訓練 全身振動 運動 運動耐容能 疲労度

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

## 1. 研究開始当初の背景

ライフスタイルの欧米化に伴い、わが国では肥満者が増加の一途をたどっている。本邦における肥満者の約 30% が非アルコール性脂肪性肝疾患 (nonalcoholic fatty liver disease : NAFLD) と称される慢性肝障害に罹患している。NAFLD は、飲酒歴がないにも関わらず、アルコール性肝障害に類似した脂肪性肝障害を呈する症候群のことであり、肝細胞に脂肪沈着のみを認める単純性脂肪肝と、脂肪沈着に加えて肝細胞の壊死・炎症・線維化を伴う非アルコール性肝炎 (nonalcoholic steatohepatitis : NASH) に大別される。NASH は、NAFLD の重症型という位置づけであり、肝硬変や肝細胞癌を高確率に引き起こす。そのため、単純性脂肪肝の段階で適切な治療を施し、NASH に進行させないことは極めて重要である。

NAFLD に対しては、種々の治療法が試みられてきたが、「運動するのが面倒、食事管理ができない、薬を飲み続けられない」などの患者主体の理由により、治療が長続きしない例が多い。代表者らは、“無理のない長続きする治療法”が確立できれば、NASH への進行を抑えることができる考えた。代表者らの先行研究 (Ther Clin Risk Manag. 2014) において、動的トレーニングの実施が困難な NAFLD 患者にパワープレート (高速で微細振動するプラットフォーム上で運動訓練を実践する機器) を用いて加速度訓練を 1 回約 20 分、週 2 回、24 週間行った結果、骨格筋量の改善による廃用性筋萎縮の予防、さらに、骨格筋代謝機能の向上による糖代謝異常と肝機能障害が軽減した。以上より、加速度訓練は医療現場における NAFLD のマネージメントに活用すべき運動療法であると考えた。

酸化ストレスは NAFLD を含めた各種疾患や老化と密接な関連がある。また、筋組織の損傷や骨格筋の収縮不全を引き起こし、持続的運動の制限因子となることから、NAFLD 患者の運動習慣の形成・継続を妨害する。酸化ストレスを緩和する物質としては、水素が挙げられる。水素はヒドロキシルラジカルなど反応性の高い酸化剤と反応して酸化ストレスを緩和する。水素の摂取は、酸化ストレスを抑制し、NAFLD の改善と共に、運動耐容能を向上させる可能性がある。

上記の背景から、楽しく実践でき、安全性と有効性が認められ、無理なく長続きする治療法としての加速度訓練と水素の抗酸化作用に着目し、新しい加速度訓練プログラムの構築と水素摂取によるハイブリッド治療が、NAFLD の代謝改善と進展予防に効果的であることを明らかにし、治療の実践プログラムを確立することを目指す。

## 2. 研究の目的

加速度訓練と水素摂取によるハイブリッド治療が、NAFLD の代謝改善と進展予防に効果的であることを明らかにし、治療の実践プログラムを確立することを目的とした。目的達成のために、以下の 2 つの研究を実施した。

(1) 水素水が走行能力に与える影響を評価するために、野生型マウスに対して水素水を一定期間投与した後、トレッドミルテストを行い、水素水投与が運動耐容能の向上に効果があるかどうかを調べた。

(2) 全身振動刺激による新しい加速度訓練プログラムを考案し、運動療法としての実用性を検証した。

### 3. 研究の方法

(1) C57BL/6J の野生型マウス(8週齢、雄)を2群に分け、高濃度水素水(生成時 7.0 ppm)を自由飲水させる群(HW) および通常水を毎日自由飲水させる群(DW)とし、1、2、4、6週の間飼育した。水素水は朝、夜の1日2回交換した。

体組成測定: 4週時に体重測定、および小動物用CT撮影装置を用いて撮像を行い、体組成を比較した。CTでの評価項目は、皮下脂肪、内臓脂肪、脂肪率、および、筋肉量の4つとした。

トレッドミルテスト: 小動物用代謝計測システムが装備されているトレッドミル装置を用いて、運動強度を3分ごとに、5 m/minの初期走行速度から、28 m/minの最大速度まで段階的に増加させ(図1)、マウスがオールアウト状態になるまで走行運動を継続し、その時点での走行距離と50分走行時の酸素摂取量を比較した。

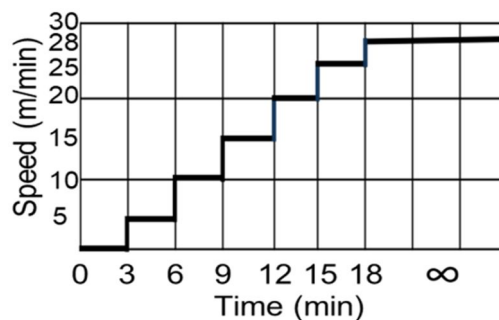


図1 トレッドミルテストのプロトコル

(2) 全身振動刺激によるリラクゼーションおよびストレッチングの25種目から構成された新しい加速度訓練プログラムを考案した。中高年NAFLD肥満者24名(57.6±8.1歳、男性37.5%、BMI 29.1±3.7 kg/m<sup>2</sup>)を対象とし、本プログラムを40分間実施した。疲労部位しらべと自覚症しらべを用いて疲労感を主観的に評価した。また、血中疲労マーカ(AST、ALT、LDH、CK、コルチゾール)、脂質代謝マーカの中性脂肪、および筋収縮たんぱく質のミオグロビン(Mb)を分析した。

### 4. 研究成果

(1) 4週間の水素水投与により、水素水群(HW)は通常水群(DW)に比べ、有意に体脂肪率が低かった(図2)。走行距離は「1週 = DW: 1121.0±182.2 m vs HW: 1158.8±214.1 m ( $P = 0.749$ ); 2週 = 1270.5±220.9 m vs 1446.3±353.0 m ( $P = 0.373$ ); 4週 = 4wDW: 1361.4±446.1 m vs 1847.3±465.0 m ( $P < 0.05$ ); 6週 = 1513.0±243.3 m vs 2078.6±388.2 m ( $P < 0.05$ )」であった。4週間以上の水素水投与で、水素水群は通常水群に比べ走行距離が有意に延長した(図3)。また、水素水群は通常水群に比べ走行による酸素摂取量(疲労度)が抑えられた(図4)。

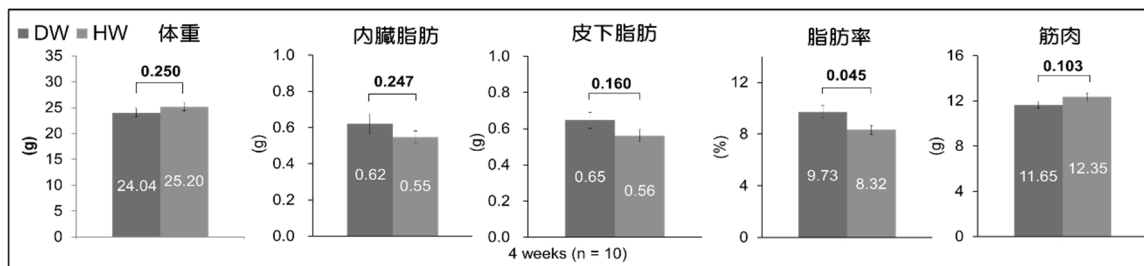


図2 体重およびCTによる体組成の比較

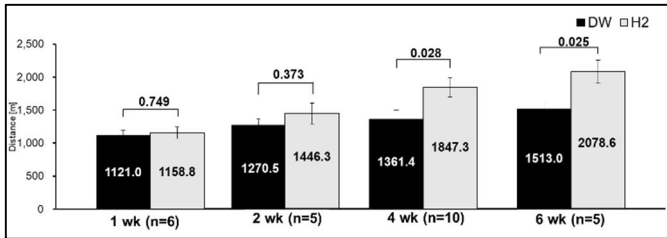


図3 オールアウト時の走行距離

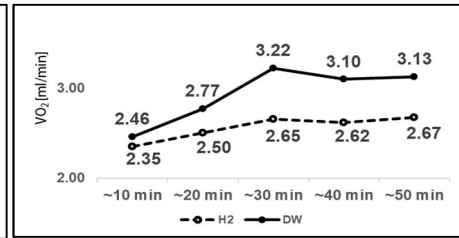


図4 走行時(50分)の酸素摂取量

水素水を投与することで、通常水群に対し筋肉量が増加する傾向がみられ、脂肪率が有意に減少した。この事象も運動耐用能の増加に寄与したと考えられた。水素水を4週間以上飲水させることで、オールアウト状態に達するまでの走行距離が通常水群に対し有意に延長した。水素水投与群同士での比較でも同様の結果であった。これは水素水の抗酸化作用により、オールアウト運動によって引き起こされる酸化ストレスを減少させ、筋肉疲労を軽減させるのに有用であったためと考えられる。

上記の結果から水素水の飲水は、酸化ストレスを抑制し、NAFLDを改善させると共に、運動耐容能を向上させ、NAFLD患者の運動習慣の形成に大きく貢献しうる。

(2) 40分間の本加速度訓練プログラム実施により(介入試験)介入前に比べ介入後、参加者の上半身および下半身の疲労感が有意に軽減した( $P < 0.05$ )(図5)。自覚症状の変化においては、介入後に眠気感、だるさ感、ぼやけ感の解消に有意な効果が示された。不安定感( $P = 0.13$ )と不解決感( $P = 0.08$ )の項目においては減少傾向があるが、有意差は示されなかった(図6)。

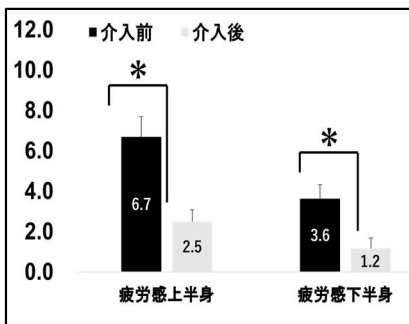


図5 疲労部位の変化

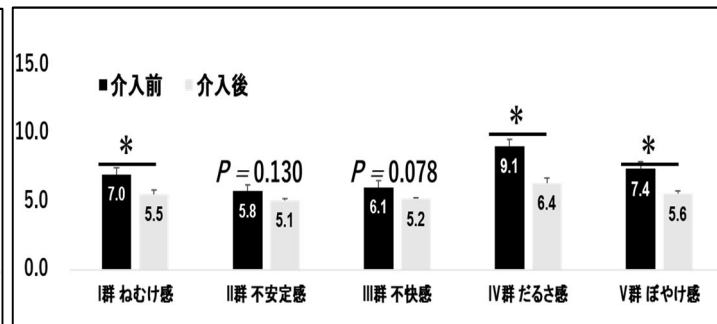


図6 自覚症状の変化

血中疲労マーカーに有意な変化はなく、40分の本プログラム実施による疲れは示されなかった。中性脂肪の有意な増加がみられ、本プログラムは脂質の利用率を高める可能性が示された。また、介入後、ミオグロビンの有意な増加がみられ、振動刺激による筋収縮が起こる運動の効果が明らかになった(図7)。代表者らが考案した新しい加速度訓練プログラムは、上記の結果から、今後、運動を避ける傾向がある人でも快適に実践でき、運動習慣化に繋がる新たなNAFLD運動療法の構築に貢献しうる。

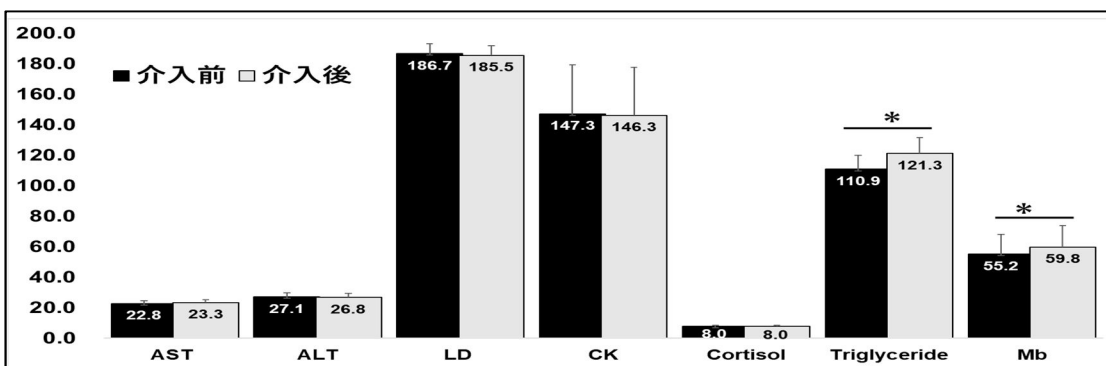


図7 血液因子の変化

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8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 2件）

1. 著者名 Takashi Shida, Natsumi Oshida, Hideo Suzuki, Kosuke Okada, Takahisa Watahiki, Sechang Oh, Taeho Kim, Tomonori Isobe, Yoshikazu Okamoto, Shunichi Ariizumi, Masakazu Yamamoto, Junichi Shoda	4. 巻 50
2. 論文標題 Clinical and anthropometric characteristics of non-obese NAFLD subjects in Japan	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Hepatology Research	6. 最初と最後の頁 1032-1046
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/hepr.13543.	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 Bokun Kim, Minjae Ku, Tanaka Kiyoji, Tomonori Isobe, Takeji Sakae, Sechang Oh	4. 巻 39
2. 論文標題 Cardiorespiratory fitness is strongly linked to metabolic syndrome among physical fitness components: a retrospective cross-sectional study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of physiological anthropology	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） 10.1186/s40101-020-00241-x.	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 磯辺智範, 只野喜一, 高倉 有, 佐藤英介	4. 巻 75
2. 論文標題 MRSによる代謝物定量への道のり	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 日本放射線技術学会雑誌	6. 最初と最後の頁 832-838
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.6009/jjrt.2019_JSRT_75.8.832	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 高倉 有, 佐藤英介, 磯辺智範	4. 巻 47
2. 論文標題 生理検査のアーチファクト MRI検査 動きのアーチファクト	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 検査と技術	6. 最初と最後の頁 704-707
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.11477/mf.1543207599	査読の有無 無
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 高倉 有, 佐藤英介, 磯辺智範	4. 巻 47
2. 論文標題 生理検査のアーチファクト MRI検査 磁化率のアーチファクト	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 検査と技術	6. 最初と最後の頁 638-641
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11477/mf.1543207578	査読の有無 無
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 高倉 有, 佐藤英介, 磯辺智範	4. 巻 47
2. 論文標題 生理検査のアーチファクト MRI検査 第2の化学シフトアーチファクト	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 検査と技術	6. 最初と最後の頁 551-554
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11477/mf.1543207551	査読の有無 無
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 Shida T, Akiyama K, Oh S, Sawai A, Isobe T, Okamoto Y, Ishige K, Mizokami Y, Yamagata K, Onizawa K, Tanaka H, Iijima H, Shoda J	4. 巻 53
2. 論文標題 Skeletal muscle mass to visceral fat area ratio is an important determinant affecting hepatic conditions of non-alcoholic fatty liver disease	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Gastroenterol	6. 最初と最後の頁 535-547
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00535-017-1377-3	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6件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 Sechang Oh, Bokun Kim, Tomonori Isobe, Takeji Sakae, Junichi Shoda
2. 発表標題 Anti-steatosis and fibrosis effect is a weight loss-independent benefit of regular exercise on NAFLD: a retrospective study
3. 学会等名 2020 International Congress on Obesity and Metabolic Syndrome (ICOMES) meeting (Virtual Congress) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yu Takakura, Ryo Nishino, Ruriko Hayakawa, Sechang Oh, Takeji Sakae, Ikuru Miura, Junichi Shoda, Tomonori Isobe
2. 発表標題 Molecular hydrogen improves exercise endurance capacity in mice
3. 学会等名 2020 International Congress on Obesity and Metabolic Syndrome (ICOMES) meeting (Virtual Congress) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Bokun Kim, Sechang Oh, Tomonori Isobe, Takeji Sakae
2. 発表標題 Decreased cardiorespiratory fitness is strongly associated with metabolic syndrome: A cross-sectional study
3. 学会等名 2020 International Congress on Obesity and Metabolic Syndrome (ICOMES) meeting (Virtual Congress) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 高倉 有, 西野 遼, 平野伸一, 早川瑠璃子, 呉 世昶, 森 祐太郎, 磯辺智範, 榮 武二
2. 発表標題 水素水による抗酸化能の増大が運動耐容能に与える影響
3. 学会等名 第28回日本運動生理学会大会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計3件

1. 著者名 磯辺智範、只野喜一	4. 発行年 2019年
2. 出版社 メジカルビュー社（東京）	5. 総ページ数 761
3. 書名 若葉マークの画像解剖学 改訂第3版（MRS）	

1. 著者名 磯辺智範、佐藤英介、佐藤広崇、平野雄二、高田健太、富田哲也、森 祐太郎、南木 融	4. 発行年 2018年
2. 出版社 金原出版株式会社	5. 総ページ数 566
3. 書名 MR・超音波・眼底 基礎知識図解ノート 第2版	

〔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	正田 純一  (Shoda Jyunichi)  (90241827)	筑波大学・医学医療系・教授   (12102)	
研究分担者	藤 栄治  (Warabi Eiji)  (70396612)	筑波大学・医学医療系・講師   (12102)	
研究分担者	岡本 嘉一  (Okamoto Yoshikazu)  (90420083)	筑波大学・医学医療系・講師   (12102)	

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
---------	---------