

令和 4 年 6 月 9 日現在

機関番号：34533

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2021

課題番号：18K17742

研究課題名（和文）腸内フローラを治療ターゲットとした身体活動戦略の構築

研究課題名（英文）Developing a physical activity strategy to improve gut microbiota

研究代表者

宮本 俊朗（MIYAMOTO, TOSHIAKI）

兵庫医療大学・リハビリテーション学部・准教授

研究者番号：30709340

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：【研究目的】本研究の目的は、日本人の腸内細菌叢の構成を変化させる身体活動の条件を明らかにすることであった。

【方法】本研究では、健康若年成人男性30名（平均20.7歳）に対して、ランダム化クロスオーバー比較対照試験を実施した。参加者は、6週間のコントロール（Control）施行、6週間の中強度運動施行（INT）の両施行を実施した。INTは中強度の身体活動を週150分（50分の運動を週3回）を実施し、介入前後の腸内細菌叢の構成の変化を評価した。

【結果】6週間のINTにより、Proteobacteria門（Bilophia属、Parasutterella属）が有意に減少したことを見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

腸内に存在する細菌の種類や数は非常に多く、その構成が様々な疾患の要因になり得ることが報告されている。腸内細菌の構成は食事の影響を多分に受けるが、同じ生活習慣の範疇である身体活動が腸内細菌に及ぼす影響は完全には明らかになっていなかった。

本研究では、日本人の食生活で形成された腸内細菌であっても、中強度の身体活動を週に150分実施すれば腸内細菌の構成を変化させ得ることを明らかにした。本研究結果は、本邦における健康増進・疾病予防の戦略構築において重要であるものと思われる。

研究成果の概要（英文）：Aim: The purpose of this study was to identify the prescription of physical activity that could change the composition of the gut microbiota in a Japanese population.

Methods: In this study, a randomized crossover controlled trial was carried out on 30 healthy young adult men (20.7 averaged years old). Participants underwent both a 6-week control trial and a 6-week moderate-intensity physical activity trial (INT). Ex consisted of 150 minutes of moderate-intensity physical activity per week (50-minute exercise by three sessions per week), and the gut microbiota was evaluated before and after each trial.

Result: It was found that six weeks of Ex significantly reduced the Proteobacteria phylum (Bilophia and Parasutterella Genuses).

研究分野：理学療法

キーワード：腸内細菌叢 身体活動 運動

### 1. 研究開始当初の背景

身体活動は、食事と独立した腸内細菌叢の構成決定因子である可能性が示唆されており (Campbell SC, et al., 2016) 腸内細菌叢の恒常性を維持・改善するための治療的戦略の一つとして考えられている (Monda V, et al., 2017)。身体活動と腸内細菌叢の関連に関する報告は、動物実験での結果が主であり、ラットにおける随意運動は腸内細菌叢の多様化を惹起するとともに、代謝産物の短鎖脂肪酸を増加させ (Matsumoto M, et al., 2008) その影響はラットの成人期よりも青年期において高いことが報告されている (Mika A, et al., 2015)。一方で、ヒトを対象とした研究では、健康成人よりもプロラグビー選手において、Firmicutes 門に多様性を認めることや (SF Clarke 2014) 高体力の若年成人男性 (Estaki M, et al., 2016) や活動量の高い成人女性 (Bressa C, et al., 2017) において腸内細菌が多様化し、酪酸を産生する細菌群を多く認めたとしている。これらの報告は、ヒトにおいても身体活動は腸内細菌叢の構成と何らかの関連性を有している可能性を強く示唆する内容であるが、先行研究の対象者は非常に限局しているため、更なる研究の進展が期待されている。

次世代シーケンサーの登場により、腸内細菌叢の解析研究が飛躍的に進んだのがごく最近のことであり、ヒトにおける腸内細菌叢と身体活動に関する研究は国際的にも非常に少なく、身体活動量と腸内細菌叢の関連性をはじめ、身体活動介入によって腸内細菌叢に質的量的変化をもたらすことができるかは明らかとなっていない。

### 2. 研究の目的

本研究では、ヒトでの腸内細菌叢の構成を変化させうる身体活動の条件を明らかにし、腸内細菌叢を治療ターゲットとした身体活動戦略の構築につなげることを目的とした。

### 3. 研究の方法

本邦における健康成人男性の腸内細菌叢に中強度の有酸素運動が与える影響を検証するために以下の介入研究を実施した (UMIN000035008)。

#### (1) 対象

健康成人男性 30 名 (年齢: 20.7 ± 0.6 歳、身長: 171.8 ± 5.8 cm、体重: 65.5 ± 10.1 kg) を対象とした。

#### (2) 研究デザイン

研究デザインは AB/BA クロスオーバー比較介入試験とし、全ての対象者に対して、平常通り生活習慣を送る 6 週間 (CON)、週 3 回の有酸素運動を実施する 6 週間 (INT) の 2 条件をランダムに行った (図 1)。

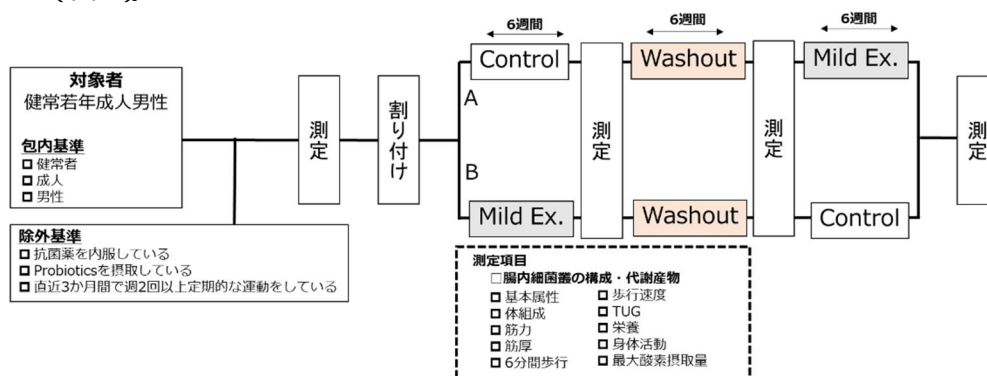


図 1 研究の流れ

#### (3) 研究プロトコル

対象者は研究データ計測と検体提出のために、計 5 回実験室に足を運んだ。初回には、対象者の持久力を評価するとともに、有酸素運動時の心拍数の決定するために、心肺運動負荷試験を実施し、最大酸素摂取量 (VO<sub>2max</sub>: Maximum Oxygen Uptake) 最大心拍数、換気性作業閾値 (VT: Ventilatory Threshold) を計測し、心拍予備能 (HRR: Heart Rate Reserve) を算出した。CON および INT の前後には、身体組成 (体重、体脂肪率、骨格筋量) 膝伸展筋力、心肺運動負荷試験を実施するとともに、対象者が採取した便検体を回収した。

##### 有酸素運動の介入

対象者は INT の介入期間中に週 3 回の有酸素運動を計 18 回実施した。運動強度は 50% の HRR とし、有酸素運動中は心拍モニター計 (H10, Polar) で運動強度を調整した。対象者は、運動時の最大心拍数を記録するように指示されていた。

##### 食事摂取量と身体活動量の評価

CON および INT の各 6 週間の前 10 日と 6 週間の最終 10 日において、身体活動量計 (GT9X Link, Actigraph) を使用して、身体活動量の変化を評価した。また、各期間の前後において、簡易型

自記式食事歴法質問票 (Brief-type self-administrated diet history questionnaire) を使用して、食事摂取量を評価した。

#### 腸内細菌叢の解析

回収した糞便検体から DNA を抽出した後、次世代シーケンサーを用いて、16S rRNA 遺伝子解析を実施した。遺伝子情報から各菌種の相対値を比較するとともに、Shannon Index を算出した。

#### 統計学的解析

CON、INT の前後のデータを用いて、Friedman 検定または反復測定二元配置分散分析を実施した。有意水準は 5% として、平均値 ± 標準偏差で表した。

### 4. 研究成果

#### (1) 結果の概要

30 名の対象者のうち、全ての測定と 8 週間ずつの CON と INT (18 回の有酸素運動) を完了した 28 名 (年齢:  $20.7 \pm 0.7$  歳、身長:  $170.4 \pm 5.5$  cm、体重:  $65.1 \pm 10.2$  kg) のデータを最終解析に使用した。有酸素運動時の心拍数の目安は  $120.7 \pm 9.3$  bpm で設定され、18 回の有酸素運動時における最大心拍数は  $134.5 \pm 11.6$  bpm であり、HRR の  $52.8 \pm 7.7$  % であった。

#### 食事摂取量と身体活動量の変化

INT 前後の推定食事摂取量はそれぞれ  $1995.2 \pm 595.1$  kcal と  $1978.4 \pm 798.1$  kcal で、食事量に有意な変化を認めなかった。また、INT 前後の不活動時間はそれぞれ、 $408.9 \pm 40.2$  分/日と  $385.2 \pm 47.6$  分/日で有意差を認めなかったが、歩数と中高強度身体活動量がそれぞれ、 $6524.1 \pm 601.8$  歩から  $8419.6 \pm 1986.7$  歩/日、 $43.2 \pm 13.1$  MET-h/日から  $56.4 \pm 16.0$  MET-h/日へと有意に増加していた。

#### 身体組成と身体機能の変化

6 週間の INT によって、体重および体脂肪率に有意な変化は認められなかった。最大酸素摂取量に有意差を認めなかったが、VT 時の酸素摂取量は有意に上昇した (図 2)。膝伸展筋力は有意な変化を認めなかった。

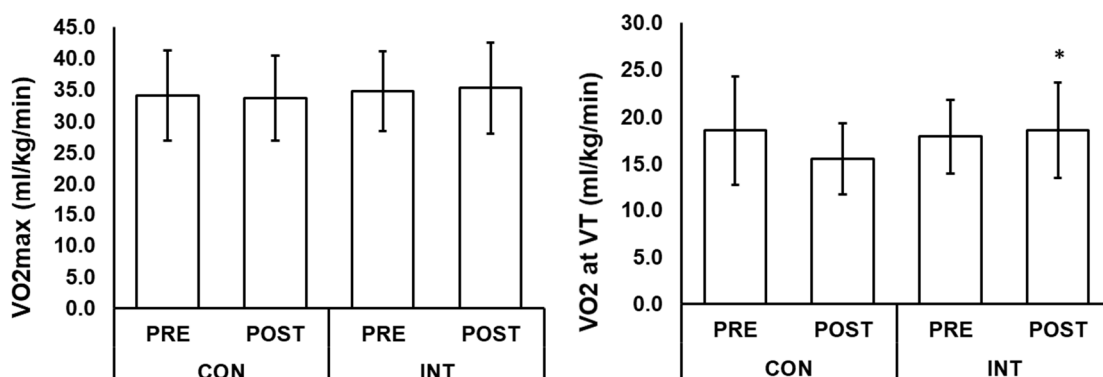


図 2 持久力の変化

#### 腸内細菌叢の変化

6 週間の INT による Shannon Index は有意な変化を認めなかった。門 (Phylum) レベルの解析では、Proteobacteria が有意に減少し、科 (Family) レベルでは、Coriobacteriaceae、Lachnospiraceae、Acidaminococcaceae、Burkholderiaceae が有意に減少したのに対し、Bacteroidaceae、Marinifilaceae、Buminococcaceae、Veillonellaceae が有意に上昇した。また、属 (Genus) レベルでの解析で有意な変化を示した菌種は表 1 の通りである。

表 1 変化した腸内細菌叢

Phylum	Family	Genus
Actinobacteria	Coriobacteriaceae	Collinsella
Actinobacteria	Eggerthella	Eggerthella
Bacteroidetes	Bacteroidaceae	Bacteroides
Bacteroidetes	Porphyromonadaceae	Odoribacter
Firmicutes	Bacillales Family XI, Incertae Sedi	Gemella
Firmicutes	Clostridiaceae	Butyrivibrio
Firmicutes	Erysipelotrichaceae	Erysipelotrichum
Firmicutes	Eubacteriaceae	[Eubacterium] ventriosum group
Firmicutes	Lachnospiraceae	[Ruminococcus] torques group
Firmicutes	Lachnospiraceae	Agathobacter
Firmicutes	Lachnospiraceae	Anaerostipes
Firmicutes	Lachnospiraceae	Blautia
Firmicutes	Lachnospiraceae	Fuscatenibacter
Firmicutes	Lachnospiraceae	Lachnoclostridium
Firmicutes	Lachnospiraceae	Lachnospira
Firmicutes	Lachnospiraceae	Lachnospiraceae NK4A136 group
Firmicutes	Lachnospiraceae	Lachnospiraceae UCG-004
Firmicutes	Lachnospiraceae	Roseburia
Firmicutes	Oscillospiraceae	Faecalibacterium
Firmicutes	Oscillospiraceae	Flavonifractor
Firmicutes	Oscillospiraceae	Ruminiclostridium 9
Firmicutes	Oscillospiraceae	Ruminococcaceae UCG-013
Firmicutes	Veillonellaceae	Dialister
Firmicutes	Veillonellaceae	Veillonella
Proteobacteria	Desulfuovibrionaceae	Biophila
Proteobacteria	Sutterellaceae	Parasutterella

#### (2) 総括

本研究課題開始当初では、腸内細菌叢に影響を及ぼす運動条件を明らかにすることを目的としていたが、研究遂行に COVID-19 の影響を多大に受け、年齢の異なる対象者での介入試験を実施することができなかった。

当該分野の先行研究では、比較的体強度の高い運動を日常から実施している対象者で腸内細菌叢の多様性を認めていたため、腸内細菌叢の変化には高強度の身体活動が必要であると考えられていたが、若年者において、6 週間の中強度の有酸素運動でも腸内細菌叢が有意に変化する結果が得られたことは意義深い。特に、腸内細菌叢は食習慣の影響を大きく受けるため、食習

慣の異なる海外の研究報告をそのまま我が国の対象者に当てはめることが難しいため、今回の日本人での結果は、我が国における当該分野の今後の研究活動の発展に寄与できるものと考えられる。今後は、異なった年齢を対象とすることや、異なった身体強度の介入試験が必要であり、また、変化するそれぞれの菌種が身体機能に与える影響を明らかにするために、動物実験と併せた検証が望まれる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔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
研究協力者	永井 宏達  (NAGAI KOUTATSU)	兵庫医療大学・リハビリテーション学部	
研究協力者	石戸 聡  (ISHIDO SATOSHI)	兵庫医科大学・病原微生物講座	
研究協力者	大野 博司  (OHNO HIROSHI)	理化学研究所・生命医科学研究センター	
研究協力者	加藤 完  (KATO TAMOTSU)	理化学研究所・生命医科学研究センター	
研究協力者	中西 裕美子  (YUMIKO NAKANISHI)	理化学研究所・生命医科学研究センター	
研究協力者	新 奈緒子  (ATARASHI NAOKO)	理化学研究所・生命医科学研究センター	

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