

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 23 日現在

機関番号：35314

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23500867

研究課題名(和文)性周期からみた持続的運動がDNA損傷に及ぼす影響とそれに伴う乳癌誘発の可能性

研究課題名(英文)Effects of menstrual cycle phase on exercise-induced whole body DNA damage and new insights into molecular mechanisms of breast cancer development

研究代表者

安田 従生 (YASUDA, NOBUO)

環太平洋大学・体育学部・准教授

研究者番号：00467119

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円、(間接経費) 900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、卵胞期及び黄体期において、持続的運動がDNA損傷と修復及びそれに伴う乳癌罹患率の減少に及ぼす影響について検討することを目的とした。被検者は、閉経前女性健常者とし、中強度自転車運動を卵胞期及び黄体期でそれぞれ2時間実施した。結果として、DNA損傷及び修復に顕著な差は認められなかった。さらに、乳癌リスクの低下に関連しているエストロゲン代謝物(2-OHE1/16 α -OHE1比)においても、有意な差は認められなかった。これらの結果から、卵胞期及び黄体期において、一過性の中強度有酸素運動が及ぼすDNA損傷及び修復に差が無く、さらに乳癌罹患率の減少に及ぼす影響も少ないことが示唆された。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study was to determine the effects of menstrual cycle phase on the relation between oxidative DNA damage and breast cancer following 2 h of prolonged cycling exercise in premenopausal women. Twelve recreationally active eumenorrheic women served as the subjects. Before and after 2 h of cycling exercise at 60%VO₂peak, spot urine was collected for later analysis of urinary biomarkers. All subjects performed the same exercise protocol during the follicular and luteal phase. With regard to the levels of urinary 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG, ng/mg creatinine) and ratio of estrogen metabolites (2-hydroxyestrone: 2-OHE1/16 α -hydroxyestrone, 16 α -OHE1), a two-way (time x phase) ANOVA showed no significant main effects or interaction. The findings of the present study indicate that the menstrual cycle phase appears not to influence oxidative DNA damage and incidence of breast cancer in premenopausal women following 2 h of acute bouts of moderate exercise.

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：健康スポーツ科学・応用健康科学

キーワード：応用健康科学 運動処方 運動療法 酸化ストレス

1. 研究開始当初の背景

生活習慣病の予防や健康の維持増進を促す持続的運動は抗酸化能を高めることが報告されている。また、女性ホルモンの一つであるエストロゲン (17 β -estradiol) は、細胞内で抗酸化物質として機能することが明らかとなっている。一方で、エストロゲンは、乳癌の発生・増殖に深く関与している。

(1) 持続的運動が DNA 損傷に関係し、DNA 損傷が発癌を誘発するのならば、運動による発癌率は高くなることが予想される。反対に、(2) 持続的運動が抗酸化能を高め、エストロゲンが抗酸化物質であるならば、高濃度のエストロゲンと持続的運動が及ぼす DNA 損傷の割合が減少すると予測できる。

このように、性周期からみた持続的運動が DNA 損傷とそれに伴う乳癌誘発の抑制に関する作用機序については未知な部分が多い。これらを解明することは、閉経前と閉経後の女性における有益性の高い運動処方・療法に寄与することとなる。

2. 研究の目的

本研究では、エストロゲン濃度が異なる性周期に着目し、閉経前女性健常者を対象として、(1)持続的運動が及ぼす DNA 損傷と、(2)それに伴う乳癌誘発の抑制に関する作用機序を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

閉経前女性健常者 (20 ~ 40 歳) と男性健常者 (20 ~ 40 歳: コントロール群) を対象に、最高酸素摂取量 (V_{O2}peak) の 60% の運動強度 (60%V_{O2}peak) で 2 時間の自転車運動を実施し、運動後に尿及び唾液を採取した。女性については卵胞期と黄体期で運動と検体採取をそれぞれ 2 回実施した。採取された検体から、DNA 損傷とそれに伴う乳癌誘発の抑制を生化学レベルで検出した。

測定項目は(1) 運動後の DNA 損傷とその修復のバランスを示すマーカーである urinary 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) (HPLC 法)、(2)(1)に付随する酸化ストレスマーカーとしての尿中バイオピリン (Urinary biopyrrins)、(3)乳癌関連マーカーである尿中エストロゲン代謝物 (2-hydroxyestrone:2-OHE1/16 β -hydroxyestrone:16 β -OHE1 比)、尿中メラト

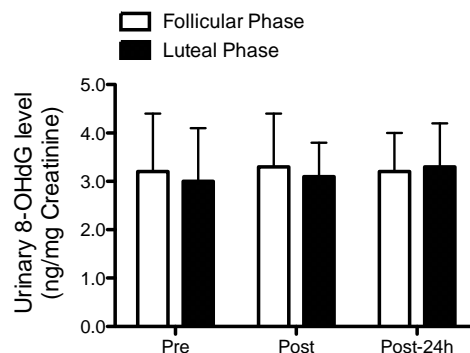
ニン (Urinary 6-sulfatoxymelatonin) 及び尿中ウロキナーゼ受容体 (Urinary levels of urokinase-type plasminogen activator receptor) の定量をそれぞれ HPLC 法及び ELISA 法により実施した。

4. 研究成果

(1) 酸化ストレスマーカー

DNA 損傷マーカー (Urinary 8-OHdG)

エストロゲン (17 β -estradiol) 濃度が異なる卵胞期と黄体期で、運動後の DNA 損傷とその修復のバランスを示す尿中 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) 値を定量した。結果として、卵胞期及び黄体期における DNA 損傷及び修復に関する顕著な差はないことが明らかとなった。つまり、DNA 損傷と修復のバランスが取られていたと考えられる。以上のことから、長時間で中強度の自転車運動が及ぼす DNA の損傷及び修復が 17 β -estradiol 濃度と関連性が低いということが示唆された。



尿中バイオピリン (Urinary biopyrrins)

酸化ストレスマーカーの一つである尿中バイオピリンは、活性酸素により酸化されたビリルビンの酸化代謝産物であり、その尿中排泄量は酸化ストレス量を反映するものと考えられている。運動と尿中バイオピリンに関する先行研究によれば、長時間持続的運動後の増加が認められている。本研究における尿中バイオピリン値において、性周期及び運動前後で顕著な差は認められなかった。酸化ストレスマーカーの一つである尿中 8-OHdG 値と同様に、2 時間の中強度持続的運動によって、酸化ストレスを誘発する閾値には達しないことが示唆された。

(2)乳癌関連マーカー

尿中エストロゲン代謝物 (Urinary estrogen metabolites)

有酸素運動を長期的に実施することにより、尿中 2-hydroxyestrone(2-OHE1)量を増加させ、16 -hydroxyestrone(16 -OHE1)量を減少させることで、2-OHE1/16 -OHE1 比が高くなり、このことが乳癌リスクの低下に関連していることが知られている。本研究における 2-OHE1/16 -OHE1 比において、性周期及び運動前後で顕著な差は認められなかった。これらのことから、閉経前女性における乳癌予防効果を得るには、長期的な有酸素運動の実施が必要であることが推察された。

尿中メラトニン (Urinary 6-sulfatoxymelatonin)

先行研究において、閉経前及び閉経後におけるメラトニンの体内産生量が多い程、乳癌発生リスクが低下し、乳癌予防効果が高くなることが報告されている。運動とメラトニンに関する先行研究において、長期間の運動と尿中メラトニンとの関連は無いとの報告がある。本研究結果において、性周期及び運動前後で顕著な差は認められなかった。これらのことから、一過性の中強度自転車運動による尿中メラトニンレベルへの影響は少なく、卵胞期及び黄体期において類似していることが示唆された。

尿中ウロキナーゼ受容体 (Urinary levels of urokinase-type plasminogen activator receptor)

乳癌関連マーカーとして、尿中ウロキナーゼ受容体が注目されつつある。尿中ウロキナーゼ受容体は、乳癌患者において増加することが知られているが、運動による影響を検討した報告は無い。本研究結果において、性周期及び運動前後で顕著な差は認められなかったが、このマーカーにおける詳細な検討が今後必要とされる。

結論として、エストロゲン濃度の異なる卵胞期及び黄体期において、一過性の中強度有酸素運動が及ぼす DNA 損傷及び修復には差が無く、さらに乳癌罹患率の減少に効果は少ないことが示唆された。閉経前女性における乳癌予防効果を得るには、長期的な有酸素運動

の実施が必要であることが推察されるが、今後の研究課題として、詳細な作用機序の解明が望まれる。

主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 0 件)

[学会発表](計 8 件)

Yasuda N. (2014). The influence of two different menstrual cycle phases on the relationship between DNA oxidation and hydration status following exercise. FASEB J, in press. Experimental Biology 2014, San Diego, U. S. A., April.

Yasuda N, Tanioka T, Kanaura M, Adachi A. (2013). Evaluation of menstrual cycle effects on mucosal immune function following intermittent exercise training. Journal of Science and Medicine in Sport, 16(6): S73. Asics Conference of Science and Medicine in Sport, Phuket, Thailand, October.

Yasuda N, Tanioka T. (2013). Sex-based comparisons in oxidative DNA damage following 2h moderate cycling exercise. FASEB Journal, April 9, 2013 27:712.9, Experimental Biology 2013, Boston, U. S. A., April.

Yasuda N, Tanioka T. (2012). Does 17beta-estradiol concentration influence on oxidative DNA damage following 2 hours of prolonged cycling exercise? The 85th Japanese Biochemical Society Annual Meeting, Fukuoka, Japan, December.

Yamamoto K, Iwashita N, Tanioka T, Yasuda N. (2012). Sex-based differences in salivary -amylase activity following maximal cycling exercise. Journal of Science and Medicine in Sport, 15(6): S254. Be Active 2012: Australian Conference of Science and Medicine in Sport, Sydney,

Australia, November.

Yasuda N, Tanioka T, Iwashita N, Yamamoto K. (2012). Effects of menstrual cycle phase on salivary -amylase activity following 2 hours of cycling exercise in recreationally active eumenorrheic women. Journal of Science and Medicine in Sport, 15(6): S274. Be Active 2012:Australian Conference of Science and Medicine in Sport, Sydney, Australia, November.

Teraoka R, Tanioka T, Yasuda N. (2012). Sex-based differences in salivary -amylase and IgA responses following submaximal cycling exercise. The Physiologist, 55(6): C47. The 12th Integrative Biology of Exercise Conference, Colorado, USA, October.

Yasuda N, Tanioka T. (2012). Effects of the menstrual cycle phase on oxidative DNA damage following submaximal cycling exercise. The Physiologist, 55(6): C77. The 12th Integrative Biology of Exercise Conference, Colorado, USA, October.

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：

取得年月日：

国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者

安田 従生 (YASUDA NOBUO)
環太平洋大学・体育学部・准教授
研究者番号：00467119

(2)研究分担者

谷岡 利裕 (TANIOKA TOSHIHIRO)
昭和大学・薬学部・助教
研究者番号：80360585

(3)連携研究者

()

研究者番号：