

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 12 日現在

機関番号：32610

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23590752

研究課題名(和文)炎症性老化に対する運動トレーニングの改善効果：その分子機構とマクロファージの役割

研究課題名(英文)Effects of exercise training on inflammaging: the role of macrophages in the molecular mechanisms

研究代表者

木崎 節子 (Kizaki, Takako)

杏林大学・医学部・教授

研究者番号：00322446

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,300,000円、(間接経費) 1,290,000円

研究成果の概要(和文)：運動トレーニングは脂肪組織への炎症性マクロファージの誘導に対する抑制作用があり、肥満における慢性炎症状態を改善する効果が認められた。マクロファージにghrelinが発現し、抗炎症作用を示すことを見出した。ghrelinは肥満によって減少するが、運動トレーニングにはghrelinを増加し炎症反応を抑制する効果があることが示唆された。さらに、マクロファージに発現する時計遺伝子Rev-erbは、炎症性ケモカインの1つである単球走化性因子の発現誘導を抑制し接着能や遊走能を低下させた。Rev-erbの発現は老化に伴い低下することから、炎症性老化への関与が示唆された。

研究成果の概要(英文)：Exercise training prevented the infiltration of inflammatory macrophages to adipose tissue and exerted anti-inflammatory effects for obesity-related chronic inflammation. Expression of ghrelin, which exerts potent anti-inflammatory effects, in peritoneal macrophages was decreased by obesity and recovered by exercise training, suggesting that exercise training suppresses obesity-induced inflammation through ghrelin. On the other hand, a circadian clock gene Rev-erb modulates the inflammatory function of macrophages through the direct regulation of a chemokine Ccl2 expression. Overexpression of Rev-erb in murine macrophage cell line RAW264 cells suppressed the induction of Ccl2 following a LPS endotoxin challenge, resulting in impaired the activity of cell adhesion and migration. These data suggest that Rev-erb regulates the inflammatory infiltration of macrophages through the suppression of Ccl2 expression and participates in aging- or obesity-associated inflammation.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：社会医学・衛生学

キーワード：マクロファージ 炎症反応 老化 運動トレーニング グレリン 時計遺伝子

### 1. 研究開始当初の背景

我が国では、高齢化社会の到来とともに、糖尿病などの代謝異常、循環器疾患、癌、神経変性疾患といった老化関連疾患が増加してきて、その予防策・治療法の開発は急務となっている。老化は全身性の軽度な炎症病態（炎症性老化）で、炎症は老化を促進するという考え方が浸透しつつある。実際に、加齢性疾患の糖尿病や動脈硬化症などが炎症性の病態を示すことが明らかにされてきた。例えば、糖尿病ではカロリーの過剰摂取と運動不足による内蔵肥満により白色脂肪組織へ炎症性マクロファージが浸潤し、脂肪細胞とマクロファージの相互作用によって炎症性サイトカインが産生される。その結果、脂肪組織での炎症が始まり、さらに全身性慢性炎症へと進行し、インスリン抵抗性が引き起こされると考えられている。すなわち、低レベルの全身性慢性炎症が老化を促進するととらえることができ、別々のテーマであった「アンチエイジング」と「炎症反応制御」が1つの問題として理解されるようになってきた。

運動は内蔵脂肪蓄積を抑制するため、糖尿病をはじめとするメタボリックシンドロームの病態改善にきわめて有効な手段である。しかし、運動には単に体重減少や内蔵脂肪減少だけで評価するのでは拾い上げられない、その他に重要な効果があると推測されてきた。実際、運動が免疫系を修飾することは広く認められているばかりでなく、日常的に適度な運動を行うと全身性の炎症反応を軽減することや、アルツハイマー病の予防や進行抑制にも効果があることが報告されている。すなわち、そのメカニズムの解明によって、多くの慢性疾患の進行を効果的に抑制する運動療法の確立や抗炎症分子の解明が期待される。

### 2. 研究の目的

身体活動量と炎症反応と慢性疾患がどのようにリンクしているかを、マクロファージに焦点を当て分子レベルで解析し、アンチエイジングのための効果的な運動処方と運動による炎症制御機構の解明を目的とする。さらに、最近、時計遺伝子の周期性とその破綻が、炎症反応や運動能力に影響を与えることや、反対に、老化などの生理的变化は、概日リズムに対して強い影響を与えることなどが示唆されている。そこで、本研究では、これまで運動の抗炎症効果や炎症反応制御機構において着目されてこなかった新たな分子を検索し、肥満や老化関連疾患治療へと繋げたい。

### 3. 研究の方法

#### (1) 遺伝子発現解析

マクロファージはさまざまな肥満関連分子を産生し、脂肪蓄積とともにその発現が変化し、肥満に伴う合併症発症に関与すること

が示唆されている。そこで、マクロファージ細胞株 RAW264 細胞またはマウス腹腔マクロファージについてマイクロアレイ解析を行い、肥満や老化による炎症反応誘導にかかわる遺伝子発現の変化を解析し、さらに、定量 RT-PCR により確認した。

#### (2) 遺伝子の発現調節とマクロファージ機能解析

標的遺伝子をベクターに組み込み RAW264 細胞にトランスフェクトし強発現株を樹立した。また、RAW264 細胞に標的遺伝子の siRNA をトランスフェクトし、RNA 干渉法によりその発現をノックダウンした。それぞれの細胞についてマクロファージ機能変化を解析した。

#### (3) 肥満に伴うマクロファージの機能変化と運動トレーニング効果の解析

C57BL/6J マウスを普通食または高脂肪食で6週間飼育した。また、肥満による炎症反応への運動の効果を検討するため、高脂肪食マウスを2群に分け、一方に自走回転ケージによる運動トレーニングを実施した。それぞれのマウスから腹腔マクロファージと脂肪組織を採取し、遺伝子発現および機能解析を行った。

#### (4) 老化や肥満によるマクロファージの時計遺伝子発現への影響の解析

1~1.5 年齢の C57BL/6J マウスを老化マウスとして使用した。また、C57BL/6J マウスを高脂肪食で6週間飼育し、食事性肥満マウスとして、ob/ob<sup>-/-</sup> マウスを遺伝的肥満マウスとして使用した。これらマウスから腹腔マクロファージを採取し、時計遺伝子 Rev-erb 発現の日内周期を Real-time PCR 法により解析した。

### 4. 研究成果

#### (1) 肥満による炎症反応誘導機構と運動効果

高脂肪食群のマウスは普通食群のマウスに比べて3週目から体重の有意な増加が認められた。一方、高脂肪食・運動トレーニング群では6週目に普通食群と比べて有意な体重の増加が認められたが、高脂肪食・非運動群に比べて有意に低かった。

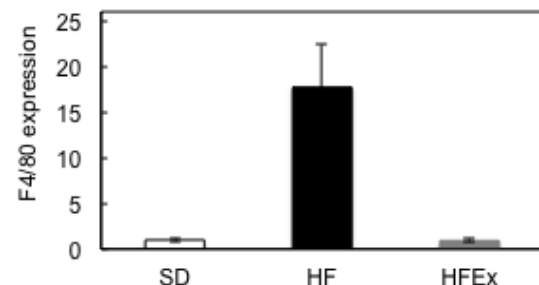


図1 脂肪組織へのマクロファージ浸潤に対する運動効果

SD: 普通食群、HF: 高脂肪食群、HFEx: 高脂肪食・運動トレーニング群

高脂肪食群の脂肪組織では、マクロファージのマーカーである F4/80 の遺伝子発現は普通食群の2倍になり、運動トレーニング群では普通食群と有意差は認められなかった(図1)。さらに、炎症性サイトカイン(TNF)の発現も高脂肪食群で増大するが、運動トレーニングにより普通食群と同レベルまで抑制された。すなわち、高脂肪食により脂肪組織のみでなく全身性に炎症性マクロファージが誘導されるが、運動トレーニングはそれを抑制することが示された。

(2) 肥満による炎症反応へのマクロファージ・ghrelinの関与

炎症性サイトカイン TNF 産生能は肥満マウス腹腔マクロファージで上昇し、運動トレーニングにより低下した。マイクロアレイ解析により、胃から分泌され摂食促進ホルモンとして知られている ghrelin とその受容体がマクロファージに発現していることを見出した。興味深い事に、肥満マウス腹腔マクロファージでは ghrelin 発現量が低下し、運動トレーニングにより回復した。一方、腹腔マクロファージまたはマクロファージ細胞株 RAW264 細胞の培養系に ghrelin を添加すると、リポ多糖刺激による TNF 産生能は抑制された(図2)。さらに、RNAi 法により RAW264 細胞の ghrelin 発現量を低下させると、TNF 産生能は増強された。すなわち、マクロファージにおいて ghrelin は抗炎症作用を示し、肥満による ghrelin の発現量低が慢性炎症状態の惹起に繋がり、運動トレーニングはそれを改善する効果があることが示唆された。

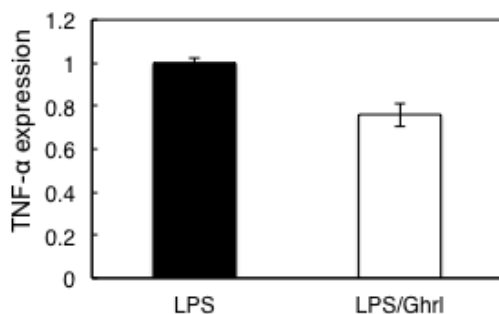


図2 マクロファージにghrelinを添加するとLPS刺激によるTNF $\alpha$ 産生が抑制される

(3) 老化や肥満によるマクロファージの *Rev-erb* 遺伝子発現への影響

マイクロアレイ解析により、生体内時計機構で働いている *Rev-erb* がマクロファージに発現していることを見出した。マウス腹腔マクロファージにおける *Rev-erb* 遺伝子発現は明期(zeitgeber time, ZT10)で高く、暗期(ZT22)で低かった。このことから、マクロファージにおける *Rev-erb* の遺伝子発現には日内の周期性があることが確認された。さらに、老化や肥満により明期での *Rev-erb* の遺伝子発現は減少した。以上の結果より、老化や肥満による全身性の慢性炎症に *Rev-erb* が関与する可能性が示された。

(4) *Rev-erb* による *Ccl2* 遺伝子発現への影響

腹腔マクロファージ、及び RAW264 細胞を LPS で刺激した時の *Ccl2* 発現誘導は *Rev-erb* 作用薬の GSK4112、及び Hemin 処理により低下した。*Rev-erb* 強発現細胞株では *Ccl2* 遺伝子の発現誘導、及び *Ccl2* タンパク質の分泌が低下した(図3)。

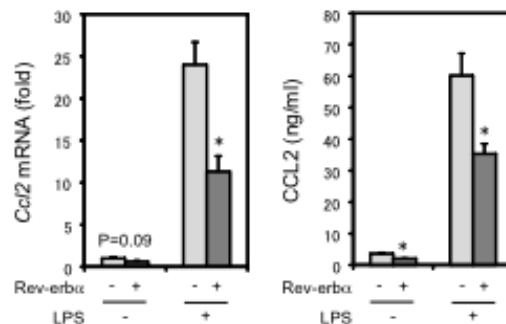


図3 *Rev-erb*過剰発現がCCL2発現に与える影響

腹腔マクロファージにおける *Ccl2* 遺伝子発現は野生型に比べ *Rev-erb* ノックアウトマウスで高く、LPS 刺激による *Ccl2* 遺伝子の発現誘導も亢進していた。同じ傾向がインテグリン 1 の遺伝子発現でも見られた。以上の結果より、in vitro と同様に in vivo でも *Rev-erb* は *Ccl2* 発現を負に制御していることが示唆された。

以上から、ghrelin には抗炎症作用があり、高脂肪食肥満はマクロファージの ghrelin 発現量を抑制し炎症反応を増強するが、運動トレーニングにはそれを回復する作用が認められた。すなわち、脂肪組織と全身性の炎症反応が2型糖尿病におけるインシュリン抵抗性の引き金となると考えられていることから、運動トレーニングによるインシュリン抵抗性の改善効果には ghrelin の関与が示唆された。

さらに、マクロファージに発現する時計遺伝子の *Rev-erb* が炎症性ケモカインの1つである *Ccl2* の発現調節を介して、炎症性機能を修飾することを見出した。*Rev-erb* の発現は老化や肥満により低下することから、老化や肥満関連慢性疾患への関与が推測された。

今後、本研究で明らかにした抗炎症性分子 ghrelin と *Rev-erb* について治療のためのターゲット分子としての可能性を検証する。

##### 5. 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26件)

Sato, S., Sakurai, T., Ogasawara, J., Takahashi, M., Izawa, T., Imaizumi, K., Taniguchi, N., Ohno, H. and Kizaki, T.: A circadian clock gene, *Rev-erb* ,

- modulates the inflammatory function of macrophages through the negative regulation of Ccl2 expression. *J. Immunol.* 192: 407-417, 2014. 査読有 doi:10.4049/jimmunol.1301982
- Ogasawara, J., Ito, T., Wakame, K., Kitadate, K., Sakurai, T., Sato, S., Ishibashi, Y., Izawa, T., Takahashi, K., Ishida, H., Takabatake, I., Kizaki, T. and Ohno, H.: ETAS, an enzyme-treated asparagus extract, attenuates amyloid  $\beta$ -induced cellular disorder in PC12 cells. *Nat. Prod. Commun.* 9: 561-564, 2014. 査読有 doi:なし
- Sakurai, T., Ito, T., Wakame, K., Kitadate, K., Arai, T., Ogasawara, J., Kizaki, T., Sato, S., Ishibashi, Y., Fujiwara, T., Akagawa, K., Ishida, H. and Ohno, H.: Enzyme-treated *Asparagus officinalis* extract shows neuroprotective effects and attenuates cognitive impairment in senescence-accelerated mice. *Nat. Prod. Commun.* 9: 101-106, 2014. 査読有 doi:なし
- Sato, S., Shirato, K., Mitsuhashi, R., Inoue, D., Kizaki, T., Ohno, H., Tachiyashiki, K. and Imaizumi, K.: Intracellular  $\beta$ -adrenergic receptor signaling specificity in mouse skeletal muscle in response to single-dose  $\beta$ -agonist clenbuterol treatment and acute exercise. *J. Physiol. Sci.* 63: 211-218, 2013. 査読有 doi: 10.1007/s12576-013-0253-z
- Sakurai, T., Kitadate, K., Nishioka, H., Fujii, H., Ogasawara, J., Kizaki, T., Sato, S., Fujiwara, T., Akagawa, K., Izawa, T. and Ohno, H.: Oligomerised lychee fruit-derived polyphenol attenuates cognitive impairment in senescence-accelerated mice and endoplasmic reticulum stress in neuronal cells. *Br. J. Nutr.* 110: 1549-1558, 2013. 査読有 doi:10.1017/S000711451300086X
- Sakurai, T., Ogasawara, J., Kizaki, T., Sato S, Ishibashi Y, Takahashi M, Kobayashi, O., Oh-Ishi, S., Nagasawa, J., Takahashi, K., Ishida, H., Izawa, T. and Ohno, H.: The Effects of Exercise Training on Obesity-Induced Dysregulated Expression of Adipokines in White Adipose Tissue. *Int. J. Endocrinol.* 2013: 801743, 2013. 査読有 doi:10.1155/2013/801743
- Nagasawa, J., Kizaki, T. and Ohno, H.: Exercise and oxidative stress in hypoxia. *J. Phys. Fit. Sports Med.*, 2: 481-486, 2013. 査読有 doi:10.7600/jpfsm.2.481
- Arai, T., Oh-ishi, T., Yamamoto, H., Nuno, H., Kamizono, J., Uehara, M., Kubota, T., Sakurai, T., Kizaki, T. and Ohno, H.: Copy number variations due to large genomic deletion in X-linked chronic granulomatous disease. *PLoS One*, 7: e27782, 2012. doi:10.1371/journal.pone.0027782
- Ohno, H., Shirato, K., Sakurai, T., Ogasawara, J., Sumitani, Y., Sato, S., Imaizumi, K., Ishida, H. and Kizaki, T.: Effect of exercise on HIF-1 and VEGF signaling. *J. Phys. Fit. Sports Med.*, 1: 5-16, 2012. 査読有 doi:10.7600/jpfsm.1.5
- Kizaki, T., Sato, S., Sakurai, T., Ogasawara, J., Imaizumi, K., Izawa, T., Nagasawa, J., Saitoh, D., Haga, S. and Ohno, H.: The effects of exercise on macrophage function. *J. Phys. Fit. Sports Med.*, 1: 113-124, 2012. 査読有 doi:10.7600/jpfsm.1.113
- Sato, S., Shirato, K., Kizaki, T., Ohno, H., Tachiyashiki, K. and Imaizumi, K.: Effects of  $\beta$ -agonists and exercise on  $\beta$ -adrenergic receptor signaling in skeletal muscles. *J. Phys. Fit. Sports Med.*, 1: 139-144, 2012. 査読有 doi:10.7600/jpfsm.1.139
- Shirato, K., Kizaki, T., Ohno, H. and Imaizumi, K.: Effects of exercise on the hexosamine biosynthetic pathway and glycosylation. *J. Phys. Fit. Sports Med.*, 1: 145-150, 2012. 査読有 doi:10.7600/jpfsm.1.145
- Ogasawara, J., Sakurai, T., Kizaki, T., Ishibashi, Y., Izawa, T., Sumitani, Y., Ishida, H., Radak, Z., Haga, S. and Ohno, H.: Higher Levels of ATGL Are Associated with Exercise-Induced Enhancement of Lipolysis in Rat Epididymal Adipocytes. *PLoS One*, 7:e40876, 2012. 査読有 doi:10.1371/journal.pone.0040876
- Ogasawara, J., Kitadate, K., Nishioka, H., Fujii, H., Sakurai, T., Kizaki, T., Izawa, T., Ishida, H. and Ohno, H.: Oligonol-induced Degradation of Perilipin 1 is Regulated through Lysosomal Degradation Machinery. *Nat. Prod. Commun.*, 7: 1193-1196, 2012. 査読有 doi:なし
- Ogasawara, J., Sakurai, T., Kizaki, T., Takahashi, K., Sumitani, Y., Ishida, H., Izawa, T., Toshinai, K., Nakano, N. and Ohno, H.: Effect of physical exercise on lipolysis in white adipocytes. *J. Phys. Fit. Sports Med.* 1: 351-356, 2012. 査読有 doi:10.7600/jpfsm.1.351
- Sakurai, T., Ogasawara, J., Kizaki, T.,

Ishibashi, Y., Fujiwara, T., Akagawa, K., Izawa, T., Radák, Z. and Ohno, H.: Exercise training and the promotion of neurogenesis and neurite outgrowth in the hippocampus. *J. Phys. Fit. Sports Med.* 1: 333-338, 2012. 査読有 doi:10.7600/jpfs.1.333

Izawa, T., Ogasawara, J., Sakurai, T., Nomura, S., Kizaki, T. and Ohno, H.: Recent advances in the adaptations of adipose tissue to physical activity: Morphology and adipose tissue cellularity. *J. Phys. Fit. Sports Med.* 1: 381-387, 2012. 査読有 doi:10.7600/jpfs.1.381

Ogasawara, J., Kitadate, K., Nishioka, H., Fujii, H., Sakurai, T., Kizaki, T., Izawa, T., Ishida, H. and Ohno, H.: Comparison of the effect of oligonol, a new lychee fruit-derived low molecular form of polyphenol, and epigallocatechin-3-gallate on lipolysis in rat primary adipocytes. *Phytother. Res.* 250: 467-471, 2011. 査読有 doi:10.1002/ptr.3296

Kizaki, T., Maegawa, T., Sakurai, T., Ogasawara, J., Ookawara, T., Oh-ishi, S., Izawa, T., Haga, S. and Ohno, H.: Voluntary exercise attenuates obesity-associated inflammation through ghrelin expressed in macrophages. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 413: 454-459, 2011. 査読有 doi:10.1016/j.bbrc.2011.08.117

Sakurai, T., Ogasawara, J., Kizaki, T., Ishibashi, Y., Fujiwara, T., Akagawa, K., Izawa, T., Oh-ishi, S., Haga, S. and Ohno, H.: Involvement of leucine zipper transcription factor-like protein (Lztl1) in the attenuation of cognitive impairment by exercise training. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 416: 125-129, 2011. 査読有 doi:10.1016/j.bbrc.2011.11.008

[学会発表](計 27 件)

小笠原準悦、櫻井拓也、石橋義永、木崎節子、白土 健、今泉和彦、井澤鉄也、大野秀樹：シンポジウム“脂肪蓄積と代謝異常に対する運動の効果 動物実験で得られた知見のヒトへの応用”：運動と脂肪細胞の働き。第 160 回日本体力医学会関東地方会、調布、2014 年 3 月 8 日。Kizaki, T., Sato, S. and Ohno, H.: A circadian clock gene Rev-erb modulates inflammatory functions of macrophages through negative regulation of monocyte chemoattractant protein-1 expression. 第 42 回日本免疫学会学術総会、幕張、2013 年 12 月 11 日。

佐藤章悟、木崎節子、櫻井拓也、小笠原準悦、石橋義永、長澤純一、桜井智野風、井澤鉄也、今泉和彦、芳賀脩光、大野秀樹：時計遺伝子 Rev-erb は MCP1 遺伝子の発現を抑制しマクロファージ免疫機能を制御する。第 68 回日本体力医学会大会、東京、2013 年 9 月 21 日。

小笠原準悦、櫻井拓也、木崎節子、佐藤章悟、石橋義永、井澤鉄也、宮崎裕美、齋藤大蔵、十枝内厚次、大石修司、芳賀脩光、大野秀樹：水泳運動は前駆細胞からの褐色脂肪細胞化を促す。第 68 回日本体力医学会大会、東京、2013 年 9 月 21 日。

Ogasawara, J., Ito, T., Takanari, J., Sakurai, T., Kizaki, T., Sato, S., Ishibashi, Y., Nagasawa, J., Saito, D., Nakano, N., Izawa, T. and Ohno, H.: Inhibitory effect of ETAS against amyloid beta-induced cellular disorder in PC12 cells. 21<sup>st</sup> International Congress on Nutrition and Integrative Medicine, Sapporo, Jul 27, 2013.

櫻井拓也、小笠原準悦、木崎節子、長澤純一、芳賀脩光、大野秀樹：運動は肥満による脂肪組織の線維化関連因子の発現増加を減弱させる。第 21 回日本運動生理学学会大会、川越、2013 年 7 月 27 日。

小笠原準悦、櫻井拓也、佐藤章悟、石橋義永、長澤純一、大石修司、芳賀脩光、井澤鉄也、木崎節子、大野秀樹：持久性走トレーニングによる白色脂肪細胞の脂肪分解反応の亢進には ATGL の発現変化が関与する。第 158 回日本体力医学会関東地方会、新座、2013 年 7 月 13 日。

小笠原準悦、櫻井拓也、木崎節子、佐藤章悟、石橋義永、井澤鉄也、齋藤大蔵、大石修司、芳賀脩光、大野秀樹：水泳運動により誘導される肩甲骨周囲骨格筋群の褐色脂肪細胞化の検討。第 83 回日本衛生学会学術総会、金沢、2013 年 3 月 25 日。

Sakurai, T., Kitadate, K., Nishioka, H., Wakame, K., Fujii, H., Ogasawara, J., Kizaki, T., Sato, S., Ishibashi, Y., Fujiwara, T., Akagawa, K., Imaizumi, K., Saitoh, D., Izawa, T. and Ohno, H.: The enzyme-treated Asparagus officinalis extract shows anti-stress effects in neuronal cells and prevents cognitive impairment in senescence-accelerated mice. The 6th International Niigata Symposium on Diet and Health, Niigata, Oct 17, 2012.

櫻井拓也、小笠原準悦、木崎節子、佐藤章悟、井澤鉄也、芳賀脩光、今泉和彦、大石修司、大野秀樹：運動は肥満による脂肪組織のデルマトポンチン発現増加を減弱させる。第 67 回日本体力医学会大会、岐阜、2012 年 9 月 15 日。

小笠原準悦、櫻井拓也、木崎節子、井澤鉄也、武政徹、芳賀脩光、長澤純一、大野秀樹：水泳運動は骨格筋前駆細胞から褐色脂肪細胞への分化を促進する。第20回日本運動生理学学会大会、つくば、2012年7月29日。

Sakurai, T., Kitadate, K., Nishioka, H., Wakame, K., Fujii, H., Ogasawara, J., Kizaki, T., Sato, S., Ishibashi, Y., Imaizumi, K., Saitoh, D., Izawa, T. and Ohno, H.: The extract from stems of *Asparagus officinalis* enhances the expression of heat shock proteins and shows anti-stress effects in neural cells. The 20th International Congress on Nutrition and Integrative Medicine, Sapporo, Jul 22, 2012.

小笠原準悦、櫻井拓也、木崎節子、石橋義永、炭谷由計、井澤鉄也、石田均、鈴木健二、芳賀脩光、大野秀樹：水泳運動は骨格筋前駆細胞から褐色脂肪細胞への分化シグナルを促進する。第82回日本衛生学会学術総会京都、2012年3月25日。Sakurai, T., Kitadate, K., Nishioka, H., Wakame, K., Ogasawara, J., Kizaki, T., Ishibashi, Y., Fujiwara, T., Akagawa, K., Nakano, N., Izawa, T. and Ohno, H.: Preventive effects of Oligonol on cognitive impairment in senescence-accelerated mice and identification on its molecular target in hippocampus. The 19th International Congress on Nutrition and Integrative Medicine. Sapporo, Oct 16. 2011.

小笠原準悦、櫻井拓也、木崎節子、石橋義永、住谷由計、井澤鉄也、宮崎裕美、大石修司、芳賀脩光、大野秀樹：骨格筋から褐色脂肪細胞への分化機構に及ぼす寒冷曝露と水泳運動の効果。第66回日本体力医学会大会、下関、2011年9月17日。

櫻井拓也、小笠原準悦、木崎節子、井澤鉄也、長澤純一、芳賀脩光、大野秀樹：運動は老化促進モデルマウスの認知機能障害を予防する。第19回日本運動生理学学会大会、徳島、2011年8月26日。

〔図書〕(計13件)

大野秀樹、木崎節子：身体の活性酸素消去を高める方法。In: 活性酸素の本当の姿、鈴木敬一郎編(有)ナッパ、p.149-169、2014。

木崎節子、佐藤章悟、大河原知水：マクロファージは褐色脂肪組織に燃料を補給する。In: ここまでわかった燃える褐色脂肪の不思議。斎藤昌之、大野秀樹編(有)ナッパ、p.56、2013。

木崎節子、鈴木健二、芳賀脩光：UCP2は活性酸素を制御する。In: ここまでわかった燃える褐色脂肪の不思議。斎藤昌之、

大野秀樹編(有)ナッパ、p.100、2013。  
大野秀樹、上野伸正、木崎節子：水泳は褐色脂肪組織のグッド・ストレス。In: ここまでわかった燃える褐色脂肪の不思議。斎藤昌之、大野秀樹編(有)ナッパ、p.150、2013。

大野秀樹、櫻井拓也、小笠原準悦、石橋義永、木崎節子：第23章燃焼系素材と運動。In: 機能性食品素材と運動療法 - 生活習慣病予防と運動機能維持向上を目指して - 。大澤俊彦、佐藤祐造監修。大阪シーエムシー出版、p.177-184、2012。

小笠原準悦、木崎節子、石橋義永、芳賀脩光、大野秀樹：エネルギースタンとしての脂肪組織。In: 脂肪組織のエクササイズバイオロジー 一冊まるごと脂肪組織と運動の話。井澤鉄也、駒林隆夫編。東京、(有)ナッパ、p.23-70、2011。

櫻井拓也、小笠原準悦、木崎節子、炭谷由計、石田均、大野秀樹：内分泌器官としての脂肪組織：アディポカインの分泌。In: 脂肪組織のエクササイズバイオロジー 一冊まるごと脂肪組織と運動の話。井澤鉄也、駒林隆夫編。東京、(有)ナッパ、p.71-130、2011。

〔産業財産権〕

出願状況(計 0件)

取得状況(計 0件)

〔その他〕

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

木崎 節子 (KIZAKI TAKAKO)

杏林大学・医学部・教授

研究者番号：00322446

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

大野 秀樹 (OHNO HIDEKI)

杏林大学・医学部・教授

研究者番号：00133819