

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 27 年 6 月 3 日現在

機関番号：12102

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2013～2014

課題番号：25882007

研究課題名(和文) 運動に対する気道内IGF-1の応答

研究課題名(英文) The effects of exercise on airway derived IGF-1

研究代表者

今井 智子 (IMAI, Tomoko)

筑波大学・スポーツR&amp;Dコア・研究員

研究者番号：50613593

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,100,000円

研究成果の概要(和文)：インスリン様成長因子(IGF-1)は骨格筋の筋成熟や筋肥大を誘導する作用をもつ。一方、気道内 IGF-1は気道のリモデリング、収縮、炎症を惹起する。本研究は運動が血中IGF-1を増加させ、さらに気道内 IGF-1の分泌量を変化させるか検討し、運動が気道収縮を起こす要因、すなわち運動誘発性喘息の発症メカニズムの基礎的研究を行うことを目的とした。健常男性において一過性高強度レジスタンス運動を実施した結果、血中IGF-1は有意に増加したが、気道内 IGF-1は微量で検出出来なかった。ただし、気道炎症の指標である呼気NOは5名に増加がみられた。運動ストレスが気道に与える影響はさらなる検討が必要である。

研究成果の概要(英文)：Insulin-like growth factor-1 (IGF-1) is essential for skeletal muscle hypertrophy and development. IGF-1 is also known to be involved in airway remodeling, constriction, and inflammation. The aim of present study was to determine whether airway-derived IGF-1 is regulated by acute high-intensity exercise, so that we can elucidate the mechanism of exercise-induced asthma (EIA) response.

In young healthy men after acute high-intensity exercise, we could not detect for airway derived IGF-1 but serum IGF-1 significantly increased. In 5 individuals, the amount of exhaled nitrous oxide increased after acute high-intensity exercise. The effects of airway stress caused by acute high-intensity exercise requires further investigation.

研究分野：スポーツ医学

キーワード：気道内IGF-1 高強度レジスタンス運動 気道炎症

## 1. 研究開始当初の背景

気管支上皮細胞から産生される気道内インスリン様成長因子 (IGF-1) は気道のリモデリングおよび気道炎症を引き起こす重要な因子である。しかしながら、気道内 IGF-1 の機序は不明なことが多く、特にメカニカルストレスが IGF-1 の産生を惹起するか否かは明らかではない。

一方、IGF-1 の分泌は主に肝臓で成長ホルモン (GH) により刺激される。その他、筋のメカニカルストレスにより自己分泌および周辺分泌される。IGF-1 の作用は骨格筋の肥大、骨量の増加であり、分泌量の低下が筋量低下、筋萎縮に影響する。そのため、血中 IGF-1 は運動トレーニングのバイオマーカーとして知られている。

運動ストレスによる血中 IGF-1 の応答については多くの報告がある。それらの報告によると高強度レジスタンス運動後には血中 IGF-1 の増加がみられる。一方、運動に対する気道内 IGF-1 の応答は検討されていない。運動による換気量の増加は、肺胞や気道のストレッチ刺激、気流によるズリ応力などを増す。これらの気道に対するメカニカルストレスは気管支上皮細胞からの IGF-1 分泌を促進する可能性が考えられる。

さらに、近年、肺がん患者の血中 IGF-1 が高いことが報告されており、血中 IGF-1 と気道内 IGF-1 の濃度に関連がみられる可能性がある。すなわち、運動ストレスは血中 IGF-1 を増加するだけでなく、気道内 IGF-1 の分泌に影響する可能性がある。気道内 IGF-1 の増加は、運動誘発性喘息 (EIA) および運動誘発性気管支収縮 (EIB) を誘発する因子の一つとなりうる。したがって、気道内 IGF-1 の応答を検討により EIA や EIB の発症メカニズム解明が期待できる。

近年、気道内の炎症を非侵襲的に評価できる方法として呼気凝縮液 (EBC) による評価法が確立された。この方法は気道から分泌されるバイオマーカーを定量的に評価できるため、病態解明や治療効果の判定として期待されている。

そこで、本検討は運動ストレス前後の気道内 IGF-1 の応答を EBC にて検討することとした。

## 2. 研究の目的

本研究は、運動による IGF-1 の応答を検討することにより、EIA、EIB のメカニズムの基礎的研究を行うことを目的とする。さらに、本研究では気道炎症の指標である呼気 NO および気道抵抗の変動を検討し、一過性運動が

気道にどのような影響を示すか明らかにすることを旨とする。すなわち、一過性高強度運動により気道内 IGF-1 が増加し、さらに気道炎症、および気道抵抗に変動がみられるか検討することを目的とした。

## 3. 研究の方法

対象は健常男性 12 名 (平均±標準偏差: 年齢 24±3.2 歳, 身長 173.1±5.4cm, 体重 73.3±11.4kg) とした。インフォームドコンセントが得られた対象者は喫煙習慣および明らかな疾患を有さなかった。運動課題は高強度レジスタンス運動とした (5 種目: 腹筋, バーチカルベンチプレス, ラットプルダウン, レッグプレス, レッグエクステンション, 1 RM 75%, 10 回×3 セット)。また、運動条件と比較するため同一被検者にて安静条件で測定を行った。測定は 3 ポイントとした (before, after, after 30min)。

測定項目は EBC の IGF-1, GH, IL-17, 呼気一酸化窒素 (呼気 NO), 呼吸抵抗値, 呼吸機能検査, 血中 IGF-1, 血中 IL-17, 血中乳酸, アレルゲン特異的 IgE とした。

EBC は呼気凝縮液採取装置 (R-Tub, フクダ産業, 千葉) を用いて 10 分間の安静呼吸にて採取した。EBC の IGF-1 および IL-17 は ELISA 法にて測定した。呼気 NO はポータブル測定器 (NIOX MINO, Aerocrine 社, スウェーデン) にて測定した。呼吸抵抗値は総合呼吸抵抗測定装置 (MostGraph-01, チェスト株式会社, 東京), 呼吸機能検査はスパイロメータ (HI-801, チェスト株式会社, 東京) にて測定した。血中 IGF-1 は IRA 法, GH は IRMA 法, 血中 IL-17 は ELISA 法を用いた。血中 IGF-1 と血中 GH は検査機関にて測定した。血中乳酸は簡易血中乳酸測定器 (ラクテート・プロ™2 LT-1730, アークレイ株式会社, 京都) にて測定した。アレルゲン特異的 IgE は FEIA 法にて検査機関で測定された。

## 4. 研究成果

### (1) 一過性レジスタンス運動における EBC IGF-1 および血中 IGF-1 の応答

12 名の EBC を採取し、ELISA 法にて IGF-1 および IL-17 の検出を行った。しかしながら、IGF-1 および IL-17 ともに微量であり、データの検出には至らなかった。

血中 IGF-1 は安静条件と運動条件に交互作用が認められ、時間要因のみ明らかな差を

認めた ( $p < 0.05$ ) (図 1).

血中 IL-17 は運動により明らかな変動は認められなかった (図 2). また, 血中 GH には明らかな変動は認められなかった. (安静条件 vs 運動条件: before  $1.1 \pm 3.2$  vs  $1.5 \pm 4.1$ , after  $0.4 \pm 0.8$  vs  $1.6 \pm 2.6$ , after 30min  $0.4 \pm 0.8$  vs  $1.3 \pm 1.6$  (ng/ml)). 血中乳酸は運動前後で明らかな変動が認められ ( $p < 0.05$ ), 高強度レジスタンス運動として十分な強度であったことが確認された (運動条件: before  $1.1 \pm 0.2$ , after  $9.3 \pm 3.0$ , after 30min  $3.4 \pm 1.3$  (mmol/l)).

以上から, 一過性高強度運動により血中 IGF-1 は明らかな増加を示したが, EBC の IGF-1 は検出できなかった. 血中 IGF-1 増加は気道内 IGF-1 の分泌に明らかな影響を及ぼさない可能性が推察された.

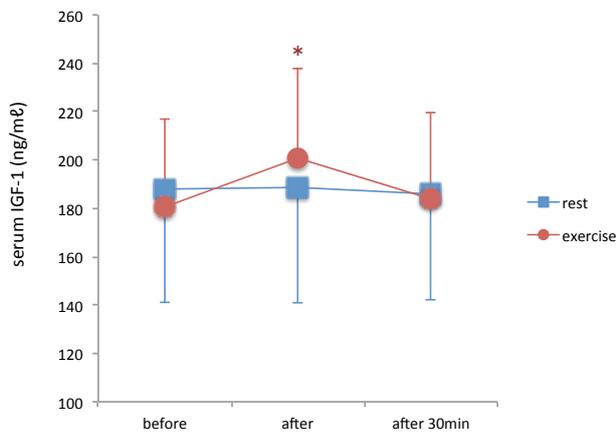


図 1. 一過性レジスタンス運動による血清 IGF-1 の変動 (\* $p < 0.05$  vs before)

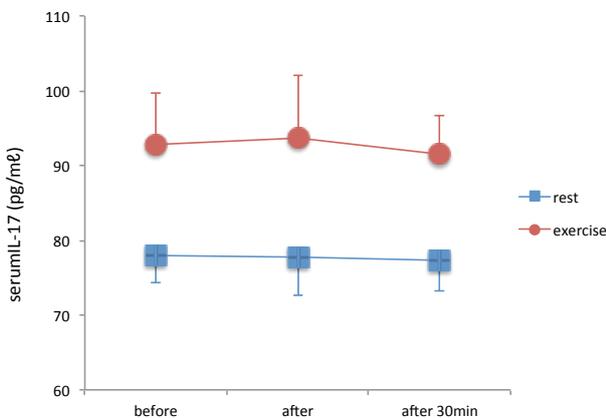


図 2. 一過性レジスタンス運動による血清 IL-17 の変動

(2) 一過性レジスタンス運動における呼気 NO および気道抵抗の変動

呼気 NO 測定器の精度は  $\pm 5$ ppb または  $\pm 10\%$  のため, before に比べて after で 5ppb 以上または  $\pm 10\%$  変動した 8 名の呼気 NO の変動を検討した. 5 名は運動後に呼気 NO が減少し, 3 名は増加した (図 3).

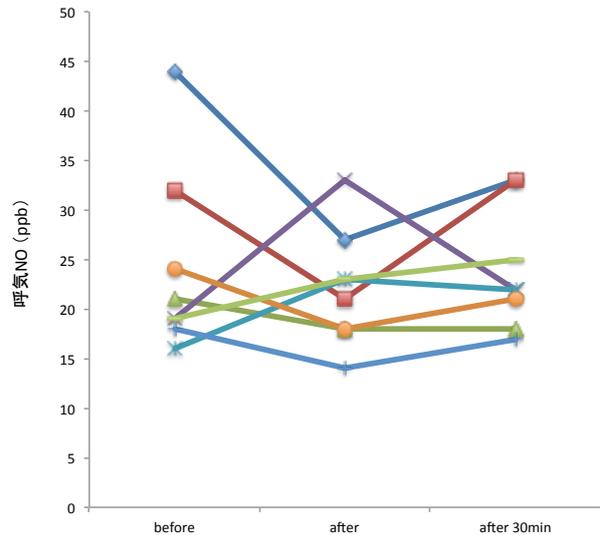


図 3. 一過性レジスタンス運動による呼気 NO の変動

気道抵抗値を示す指標である R5, Fres には運動前後で明らかな変動は認められなかった. (運動条件 R5: before  $1.8 \pm 0.5$ , after  $1.69 \pm 0.5$ , after 30min  $1.74 \pm 0.7$  (H<sub>2</sub>O/L/s)) (運動条件 Fres: before  $6.1 \pm 1.1$ , after  $5.9 \pm 1.2$ , after 30min  $6.0 \pm 1.7$  (Hz)) 呼吸機能検査は安静条件と運動条件で明らかな差は認められなかった (安静条件 vs 運動条件: 努力肺活量  $4.9 \pm 0.5$  vs  $4.9 \pm 0.7$  (l), 一秒間の努力呼気量  $4.4 \pm 0.5$  vs  $4.3 \pm 0.7$  (l/s)). アレルゲン特異的 IgE は 12 名中, 11 名が保有していた. 呼気 NO, 呼吸抵抗値の変動にアレルゲン特異的 IgE の影響はみられなかった.

本検討では 5 名の呼気 NO が一過性高強度運動後に低下し, 3 名は増加した. 運動による呼気 NO の変動には運動前の気道内の状態が影響した可能性が推察される.

一方, 気道内 IGF-1 の応答は検出することができなかった. 本検討は健常者のみを対象としており, EIA および EIB 罹患者の検討は行っていない. 今後は EIA および EIB 罹患

者の気道内 IGF-1 の応答を検討し, 運動ストレスが気道に与える影響について検討する必要がある.

## 5. 主な発表論文等

[学会発表] (計 1 件)

① 今井智子, 曾根良太, 渡部厚一: 一過性レジスタンス運動における呼気一酸化窒素の応答. 第 69 回 日本体力医学会. 2014 年 9 月 20 日, 長崎大学 (長崎県長崎市)

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

今井 智子 (IMAI, Tomoko)  
筑波大学 スポーツ R&D コア・研究員  
研究者番号: 50613593