

令和 3 年 6 月 22 日現在

機関番号：13601

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2020

課題番号：18K10885

研究課題名（和文）インターバル速歩+5-アミノレブリン酸摂取の生活習慣病改善効果

研究課題名（英文）Effects of exercise and 5-aminolevulinic acid on the lifestyle-related diseases prevention

研究代表者

森川 真悠子（MORIKAWA, MAYUKO）

信州大学・先鋭領域融合研究群バイオメディカル研究所・助教（特定雇用）

研究者番号：10596068

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：インターバル速歩トレーニングを継続しているが、生活習慣病の症状が高止まりしている中高年者について、1ヶ月間のインターバル速歩トレーニングを実施させ、その間、5-アミノレブリン酸を摂取する条件（ALA条件）と、プラセボ条件の2群に分け、体力、生活習慣病関連指標、炎症関連遺伝子のメチル化に及ぼす影響を検証することを目的とした。

今回の結果から、ALA摂取で日々の速歩トレーニング量を亢進させることは分かったが、体力・生活習慣病関連指標などに及ぼす効果については、今後さらに解析を進める予定である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

我々は、加齢に伴う体力（筋力）の低下が生活習慣病の根本原因であることを示唆する結果を得た。さらに健常中高年者を対象に、1週間のインターバル速歩+5-アミノレブリン酸摂取がミトコンドリア機能を改善することを明らかにした。そこで、生活習慣病「患者」を対象に、より長期間（1ヶ月間）の「インターバル速歩」+5-アミノレブリン酸摂取の体力、生活習慣病に及ぼす効果を個体・遺伝子レベルで検証する。これらが明らかになれば、高齢者の生活習慣病予防、介護予防の為の運動処方導入の一助となると考える。さらにはその結果、高齢者医療費を削減でき、我が国存亡の危機の解決策になるのではないかと考える。

研究成果の概要（英文）：We continued the interval walking training, but for middle-aged and elderly people who have high symptoms of lifestyle-related diseases, we have them carry out the interval walking training for one month, and during that time, the condition to take 5-aminolevulinic acid (It was divided into two groups, ALA condition) and placebo condition. The purpose was to examine the effects on physical fitness, lifestyle-related disease-related indicators, and methylation of inflammation-related genes.

From this result, it was found that ALA supplementation improved IWT achievement, but the effect on physical fitness and lifestyle-related disease-related indicators will be further analyzed in the future.

研究分野：運動生理学

キーワード：中高年者 インターバル速歩 5-アミノレブリン酸 生活習慣病予防 体力向上 炎症関連遺伝子

1. 研究開始当初の背景

超高齢社会の課題として医療費の高騰があり、運動処方はその最も有効な手段として、期待されている。体力は20歳台をピークとし、30歳以降10歳加齢するごとに5~10%ずつ低下する。これは加齢現象の一つで、肌にしわがよる、髪の毛が薄くなるのと同様、加齢に伴って筋肉が萎縮するからで、加齢性筋減少症(サルコペニア)と呼ばれている。興味深いのは、この体力(筋力)低下と医療費が見事に相関することである。このことは「加齢による体力の低下が生活習慣病の根本原因である」という説(Handachin C, Spiegelman BM; Nature 454:463-469, 2008)を強く支持する。

我々は、この仮説を検証すべく、松本市で中高年者の為の運動増進プログラム「熟年体育大学」事業を立ち上げ、過去15年余りで、8,700名の中高年者を対象に「インターバル速歩トレーニング」を実施し、体力向上が生活習慣病の症状(医療費)に及ぼす効果を検討した。その結果、5ヶ月間の同トレーニングで、「体力(筋力)が10%向上し、高血圧、高血糖、肥満の症状が20%改善、医療費が20%抑制する」ことを明らかにした(Mayo Clin Proc 82: 803-11, 2007; Br J Sports Med 45: 216-24, 2011; J Physiol 587: 5569-75, 2009; Exerc Sport Sci Rev, 45: 154-162, 2017)。また、同トレーニングによって、白血球内のASC遺伝子の脱メチル化が起き(Int J Sports Med, 30: 1-5, 2010)、*NFKB2* 遺伝子のメチル化が起き(Int J Sports Med, 36:769-775, 2015)、体内の炎症反応が抑制されることも明らかにした。さらに、同トレーニング中に乳製品を摂取すると筋肥大が促進され(Scand J Med Sci Sports, 23: e286-e292, 2013)、*NFKB2* など炎症促進遺伝子の不活性化が促進すること(PLoS ONE, 12:e0176757, 2017)を明らかにした。以上の結果は、加齢による筋力低下が、ミトコンドリア機能を劣化させ、それが生活習慣病の根本原因である」という説を強く示唆する。

一方、我々は、すでに6ヶ月以上インターバル速歩を実施している中高年者を対象に、さらに「1週間」インターバル速歩を実施してもらい、その際、5-アミノレブリン酸を摂取した条件(ALA条件)とプラセボを摂取した条件(プラセボ条件)について、トレーニング前後で、自転車を用いた運動負荷漸増試験中の酸素摂取量、二酸化炭素産生量、乳酸閾値を、クロスオーバー・二重盲検法で検討した(J Appl Physiol, 120:87-96, 2016)。その結果、ALA条件で、酸素摂取量、二酸化炭素産生量が低下し、乳酸閾値が上昇し、トレーニング実施率が増加した。以上の結果は、ALA摂取によってミトコンドリア機能が改善することを示唆する。

しかし、生活習慣病「患者」における、より長期間(1ヶ月間)のALA摂取の体力、生活習慣病改善、炎症関連遺伝子のメチル化に及ぼす効果は不明である。これらが明らかになれば、高齢者の生活習慣病予防、介護予防の為の運動処方の導入の一助となると考えた。

2. 研究の目的

インターバル速歩トレーニングを6ヶ月以上継続しているが、生活習慣病の症状(高血圧、高血糖、肥満)が高止まりしている中高年者について1ヶ月間のインターバル速歩を実施させ、その間、ALA条件とプラセボ条件について、体力、生活習慣病症状、炎症関連遺伝子のメチル化に及ぼす効果を検証する。

3. 研究の方法

被験者は、「松本市熟年体育大学いきいき健康ひろば」事業に6ヶ月以上参加し、最高血圧130mmHg以上かつ最低血圧85mmHg以上、または空腹時血糖値110mg/dl以上またはBMI 25kg/m²以上のいずれか2つの条件を満たす者で、中高年者30名(男性9名、女性21名)を対象とした。

本研究は二重盲検法、クロスオーバー方式で行った。まず、被験者30名をALA(50mg)摂取条件(ALA条件) プラセボ条件の2群に15名ずつ無作為に分け、1ヶ月間のインターバル速歩を実施し、その間、それぞれ指定された試験物を摂取した。介入中の運動量は携帯型カロリー計で行い、介入終了後にPC端末からサーバーコンピュータに転送し、テキストファイルとして一括ダウンロードした。介入前後の測定項目としては、筋力、持久力測定、生活習慣病指標に関連する血液検査、炎症関連遺伝子のメチル化測定用の血液採取を行うほかに、循環調節能に関しては全身の脈波伝播速度(オシロメトリック法)と頸動脈コンプライアンス(超音波ドップラー法)を測定し、血糖調節能に関しては介入前後で数日間にわたって酵素電極法による血糖値連続測定(CGM法)を行った。

その後、1ヶ月以上のウォッシュアウト期間をおいた後、群間で摂取物を入れ替えて、再度1ヶ月間実施し、その前後で同じ項目について測定した。

上記で採取した血液サンプルを用いて、DNAを抽出し、Pyrosequencing(パイロシーケンス)法により、介入前後における*NFKB2* 遺伝子のメチル化率を測定した。

4. 研究成果

インターバル速歩トレーニングを継続しているが、生活習慣病の症状(高血圧、高血糖、肥満)

が高止まりしている中高年者において、ALA 条件ではプラセボ条件に比べて、日々の速歩運動トレーニング量を増加させる傾向にあった。体力、循環調節能、血糖調節能に及ぼす効果については、現在、検証中である。

炎症反応促進のキー遺伝子である *NFKB2* 遺伝子のメチル化測定を行った結果については、両群ともに、介入前後のメチル化率に有意な差を認めなかった。今回の結果からは、炎症関連遺伝子のメチル化に及ぼす効果は検出されなかった。

今後、生活習慣病「患者」を対象に、運動と ALA 摂取の効果についてさらに検証していく予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 3件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Masuki S, Morikawa M, Nose H	4. 巻 94
2. 論文標題 High intensity walking time is a key determinant to increase physical fitness and improve health outcomes after interval walking training in middle-aged and older people	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Mayo Clinic Proceedings	6. 最初と最後の頁 2415-2426
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.may0cp.2019.04.039	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 能勢 博、森川真悠子、増木静江	4. 巻 72
2. 論文標題 10歳若返る！「インターバル速歩」- 生活習慣病・介護予防のための新しい運動処方システム	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 月間せんい	6. 最初と最後の頁 101-107
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	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 能勢 博、内田晃司、森川真悠子、増木静江	4. 巻 43
2. 論文標題 運動と乳製品摂取で熱中症を予防する、In：一歩先ゆく熱中症・脱水予防	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 救急医学	6. 最初と最後の頁 942-948
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	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 能勢 博、森川真悠子、降幡真由佳、増木静江	4. 巻 39
2. 論文標題 糖尿病患者向けの効果的な歩行のコツ-インターバル速歩のススメ	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Modern Physician	6. 最初と最後の頁 49-52
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	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 Masuki S, Morikawa M, Nose H	4. 巻 in press
2. 論文標題 Internet of Things (IoT) System and Field Sensors for Exercise Intensity Measurements	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Comprehensive Physiology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 増木静江、森川真悠子、内田晃司、能勢 博	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 運動+乳製品摂取の体力向上・生活習慣病改善効果	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 糖尿病・内分泌代謝科	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 -

〔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
研究分担者	能勢 博 (NOSE HIROSHI) (40128715)	信州大学・医学部・特任教授 (13601)	
研究分担者	増木 静江 (MASUKI SHIZUE) (70422699)	信州大学・学術研究院医学系・教授 (13601)	

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