

2015年 12月24日

博士学位論文審査報告書

大学名	早稲田大学
研究科名	スポーツ科学研究科
申請者氏名	谷口 祐一
学位の種類	博士 (スポーツ科学)
論文題目	Effects of endurance exercise on serum fibroblast growth factor 21 level 持久性運動が血清 Fibroblast growth factor 21 濃度に及ぼす影響
論文審査員	主査 早稲田大学教授 樋口 満 教育学博士 (東京大学) 副査 早稲田大学教授 坂本静男 医学博士 (聖マリアンナ医科大学) 副査 早稲田大学教授 村岡 功 博士 (医学) (東京医科大学)

糖尿病などの代謝性疾患は罹患者数が世界的に上昇しており、その発症予防対策に強い関心が持たれている。代謝性疾患の罹患には肥満が強く関係している一方で、高い心肺持久力は肥満度に関わらず代謝性疾患の発症率低下につながる事が報告されているため、持久性運動により高い心肺持久力を維持・獲得することが代謝性疾患の予防に重要であると考えられる。また、高い心肺持久力や持久性運動における疾病予防機序の解明は、その機序を標的とした栄養・運動処方などにつながり、疾患の発症予防および改善に役立つことが期待されている。近年、運動による代謝改善作用を仲介する機序として、サイトカインに強い興味・関心が寄せられているが、サイトカインに関する知見の多くは動物実験によってもたらされており、高い心肺持久力および持久性運動による疾病予防機序と血中サイトカイン濃度との関係性についてはこれまでにヒトを対象とした十分なエビデンスが得られていない。

先行研究において、主に肝臓から分泌されるサイトカインであるFibroblast growth factor (FGF) 21の血中濃度が一過性の持久性運動によって増加することが示唆されている。この運動誘発性の血中FGF21濃度の増加は運動による健康増進効果を仲介している可能性が考えられる。しかしながら、安静時における高い血中FGF21濃度がFGF21の代謝改善作用の減弱 (FGF21抵抗性) と関係していることや、安静時の高い血中FGF21濃度が糖尿病などの代謝性疾患の発症リスクと関係することが報告されている。従って急性運動とは異なり、高い心肺持久力の維持・向上や定期的な持久性運動の実施はむしろ安静時の血中FGF21濃度の低下と関係し、このFGF21抵抗性の予防・改善作用が代謝性疾患の発症リスク低減につながると考えられる。しかし、これまでに心肺持久力および持久性運動とFGF21抵抗性との関係や、血中FGF21濃度に関わる規定因子については十分な知見が得られていない。

そこで本博士学位論文では、心肺持久力および持久性運動と血中FGF21濃度との関係性について明らかにするため以下に示す2つの研究課題が実施された。

研究課題1では、心肺持久力と血清FGF21濃度との関係性を検証し、また血清FGF21濃度

を規定する要因を明らかにすることを目的としてヒト試験が行われた。日本人中高年男性(年齢:30 - 79歳, 166名)を対象とした横断研究を実施し、その後、持久性トレーニングが血清FGF21濃度に及ぼす影響を明らかにするために、若年の持久性競技者(21名)と一般人(25名)との比較が行われた。心肺持久力の指標として最高酸素摂取量($VO_2\text{peak}$)を測定し、血清FGF21濃度はELISA法にて分析し、内臓・皮下脂肪面積はMRI法にて算出された。

中高年男性における低持久力群と高持久力群との比較を行ったところ、高持久力群において有意に低い血清FGF21濃度が認められた(低持久力群: $277.5 \pm 118.2 \text{ ng/mL}$ vs. 高持久力群: $228.6 \pm 107.0 \text{ ng/mL}$, $p = 0.007$)。また、血清FGF21濃度は $VO_2\text{peak}$ と有意な負の相関関係を示し($r = -0.355$, $p < 0.001$)、重回帰分析において、内臓脂肪面積が最も強い関係性を示した一方で($\beta = 0.360$, $p < 0.01$)、 $VO_2\text{peak}$ も独立した負の規定因子であることが明らかとなった($\beta = -0.174$, $p = 0.019$)。さらに若年者における比較を行ったところ、持久性競技者における血清FGF21濃度が一般人と比較してELISA法における検出下限値を示す頻度が有意に高いことが認められた(一般人: 24.0% vs 持久性競技者: 71.4%, $p = 0.001$)。

本研究の結果から、日本人成人男性において高い心肺持久力が低い血清FGF21濃度と関係していることが明らかとなった。この関係性は、習慣的に持久性運動を実施することにより高い心肺持久力を保持することで、FGF21抵抗性に起因する代謝性疾患の発症を予防することができる可能性を示唆している。

本研究はすでに以下に示す米国の学術専門誌に原著論文として掲載されている。

Taniguchi H, Tanisawa K, Sun X, Cao ZB, Oshima S, Ise R, Sakamoto S, Higuchi M.

Cardiorespiratory fitness and visceral fat are key determinants of serum fibroblast growth factor 21 concentration in Japanese men. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2014 Oct;99(10):E1877-84.

研究課題2では、持久性運動が血清FGF21濃度に及ぼす影響と、血清FGF21濃度の変化と関係する要因を明らかとすることを目的としてヒト介入試験が実施された。研究方法としては、33名の日本人高齢男性(年齢:62-76歳)を対象としたランダム化クロスオーバー比較試験が実施された。具体的には、自転車エルゴメーターを用いて週に3回の持久性運動を負荷し、運動介入期間は5週間と設定された。運動強度は1週目を60%、2-3週目を70%、4-5週目を75%最大酸素摂取量($VO_2\text{max}$)とし、運動時間は1-2週目を30分/回、3-5週目を45分/回とされた。また、肝内脂肪量はMagnetic resonance spectroscopy (MRS)法にて算出された。

5週間の持久性運動の結果、コントロール期間と比較して運動期間の肝内脂肪(コントロール期間: $0.3 \pm 1.2\%$ vs 運動期間: $-0.6 \pm 1.4\%$, $p = 0.021$)、および血清FGF21濃度(コントロール期間: $20.4 \pm 65.5 \text{ pg/mL}$ vs 運動期間: $-29.6 \pm 65.1 \text{ pg/mL}$, $p = 0.026$)の変化量がそれぞれ有意に低い値を示した。また相関分析の結果、血清FGF21濃度の変化量は肝内脂肪の変化量とのみ有意な正の相関関係を示した($r = 0.366$, $p = 0.006$)。

本研究の結果から、5週間の持久性運動が高齢男性の血清FGF21濃度を低下させること、そして、その血清FGF21濃度の変化量が肝内脂肪の変化量と有意な正の相関関係を示すことが明らかとなった。従って一過性運動による影響とは異なり、習慣的な持久性運動は肝内脂肪量の減少に伴うFGF21抵抗性の改善作用により、代謝性疾患の発症リスクの低下につながる可能性が示唆された。

本研究は以下に示す米国の学術専門誌に原著論文として掲載が予定されており、すでにPubMedで閲覧できるようになっている。

Taniguchi H, Tanisawa K, Sun X, Kubo T, Higuchi M. Endurance exercise reduces hepatic fat content and serum fibroblast growth factor 21 levels in elderly men. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2015 Nov 12;jc20153308. [Epub ahead of print]

本博士学位論文では、研究課題1における中高年男性に対する横断的な検討において、血清FGF21濃度に対して内臓脂肪面積が独立して正の、心肺持久力が独立して負の関係性を持つことが明らかとなった。また研究課題2における介入研究では、高齢男性に対して5週間の持久性運動を実施した結果、肝内脂肪の減少に伴って血清FGF21濃度が低下することが明らかとなった。これらの結果は、心肺持久力および持久性運動による疾病予防機序がFGF21抵抗性の改善作用により一部説明できることを示唆している。

今後の研究課題としては、横断的手法を用いて肝内脂肪、内臓脂肪および心肺持久力がそれぞれ独立してFGF21抵抗性と関係しているのかを検討する必要があると考えられる。また、介入研究では運動期間が5週間と短期間であったために、心肺持久力と内臓脂肪面積がFGF21抵抗性と関係しなかった可能性が考えられる。従って、より長期的かつ大規模な介入研究を今後実施していく必要があると考えられる。さらに、本研究では高強度の持久性運動によるFGF21抵抗性改善作用について明らかとすることができたが、高齢者や肥満者にとって実施が容易な低～中強度の持久性運動によってFGF21抵抗性が改善されるのかについても今後検討していく必要があると考えられる。

以上、2つの研究課題で明らかにされた知見は、健康スポーツ科学という近年とくに注目されている研究分野への学問的寄与とともに、国民の健康の保持増進に大いに貢献できるものと期待される。

よって、谷口祐一が申請した博士学位論文は、博士（スポーツ科学）の学位を授与するに十分値するものと認める。

以 上