

## 【奨励賞受賞者研究トピックス】

# 運動療法のメカニズム：細胞老化の視点から

津島 博道

地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター  
老化制御研究チーム 老化細胞

キーワード：運動療法、慢性疾患、細胞老化

### 1. はじめに

運動は、加齢に伴う炎症など一部の老化の特徴を抑制できるアンチエイジング効果を持つことが知られている<sup>[1-3]</sup>。また、身体的不活動は老化を促進し、様々な慢性疾患の要因となることが知られている<sup>[4]</sup>。運動は様々な疾患に対して有効性の高い非薬物療法として認知されている<sup>[5]</sup>。世界保健機関（WHO）はこのような疾患のリスクを減らすため、成人に対し毎週150分以上の中強度の身体活動を奨励しているが、世界の約27.5%がこの推奨を満たしていないと報告されている<sup>[6]</sup>。

一方で、運動の抗老化作用や疾患の進行を遅らせる効果については、その基礎となる詳細なメカニズムは未だ明らかにされていない。様々な運動の生化学的メカニズムを解明できれば、疾患に対してより効果的な運動処方の選択や運動の生化学的作用点を標的とした薬剤の開発などが期待される。

近年、加齢により組織に蓄積する老化細胞が様々な慢性疾患病態に関与することが明らかになってきた。運動は、ヒトやげっ歯類において細胞老化を抑制することが以前より報告されている<sup>[7]</sup>。本稿では運動の抗老化作用のメカニズムについて、細胞老化の視点から概説する。

### 2. 細胞老化

ヒトを含む哺乳動物は、加齢に伴い様々な組織に細胞老化を起こした細胞（老化細胞）が蓄積することが知られている<sup>[8]</sup>。細胞老化の誘導には複数のがん抑制タンパク質が関与し<sup>[9]</sup>、古くから細胞自律的ながん抑制機構として機能することが知られていた<sup>[10]</sup>。また老化細胞は、様々な生理活性物質を分泌する senescence-associated secretory phenotype (SASP) と呼ばれる表現型を示し、非細胞自律的に近傍の細胞に影響を与える<sup>[11]</sup>。SASP を介した老化細胞の作用が、組織の老化や慢性疾患病態を引き起こすと考えられている。

近年、遺伝学的・薬理的な手法により老化細胞除去を行った研究から、老化細胞の除去（セノリシス）が組織機能を回復させたり、病態を軽減させたりする作用を持つことが明らかになり、老化細胞が様々な疾患の創薬・治療標的として期待されている<sup>[12]</sup>。

### 3. 運動と細胞老化

健康な人間が習慣的に身体活動を行うと、末梢血T細胞において細胞老化マーカーであるp16<sup>INK4a</sup>陽性細胞数が低下することが示されている。さらに、その身体活動の頻度や強度とp16<sup>INK4a</sup>には負の相関があることが報告されている<sup>[13-15]</sup>。また長期間のランニングやレジスタンス運動を含む介入研究では、単核細胞や脂肪組織、血管内皮細胞、内皮前駆細胞におけるp16<sup>INK4a</sup>の発現が低下することから<sup>[7, 16, 17]</sup>、身体活動量の多いヒトでは、様々な細胞種で老化細胞のレベルが低いことが示唆される（表1）。しかし一方で、冠動脈バイパス術を受けた高齢患者においては、運動習慣と末梢血T細胞におけるp16<sup>INK4a</sup>の発現に相関は認められず<sup>[18]</sup>、また、急性的なサイクリングを行った研究でも、筋細胞において細胞老化マーカー senescence-associated  $\beta$  galactosidase (SA- $\beta$ -Gal) の活性に影響が認められなかったことから<sup>[19]</sup>、運動による細胞老化への影響は健康状態や運動強度・期間に依存する可能性が示唆された。

動物モデルを用いた研究においても、運動が細胞老化に及ぼす効果が明らかになっている（表2）。マウスやラットの自然老化、肥満モデル、D-ガラクトース誘導性老化モデルにおいて、ホイール走行装置やトレッドミル、スイミングなどの長期的な運動を行わせた研究では、心臓、血管内皮、脂肪組織、肝臓、骨格筋など様々な組織におけるp16<sup>INK4a</sup>発現レベルの低下が確認された。ただし、その効果は一部の組織に限定されており、腎臓や脾臓、皮膚では影響を示さなかったことから、運動による抗細胞老化効果は組織によって異なる可能性が示唆されている<sup>[20-29]</sup>。

運動が細胞老化を抑制する要因として、テロメラーゼ活性や酸化ストレスへの影響が関連すると考えられている。細胞老化は、細胞分裂によるテロメア短縮や酸化ス

連絡先：〒173-0015 東京都板橋区栄町35番2号  
E-mail 1：spt4527@tmig.or.jp  
E-mail 2：spt4527@gmail.com

表1 ヒト試験における運動によるセノリティック効果

著者 (発表年)	対象	対象者の年齢	対象臓器/ 細胞	運動の種類	運動プロトコル	細胞老化への影響	参考文献
Liu et al. (2009)	ヒト, 健康者; n=170	18-80歳	T細胞	習慣的な身体活動	1か月あたり240分未満と240分以上の比較 (0-1900分/月)	p16 <sup>lnk4a</sup> ↓	13
Tsygankov et al. (2009)	ヒト, 健康者; n=170	18-80歳	T細胞	習慣的な身体活動	1か月あたり240分未満と240分以上の比較 (0-1900分/月)	p16 <sup>lnk4a</sup> ↓	14
Song et al. (2010)	ヒト, 健康者; n=104	18-80歳	T細胞	習慣的な身体活動	身体活動習慣 (0~2000分/月) と細胞老化マーカーの相関	p16 <sup>lnk4a</sup> ↓	15
Pustavoitau et al. (2016)	ヒト, 冠動脈バイパス術を受けた高齢患者; n=47	56-81歳	T細胞	習慣的な身体活動	1か月あたり240分未満と240分以上の比較 (0-4000分/月)	p16 <sup>lnk4a</sup> →	18
Werner et al. (2009)	ヒト, 中年のマラソンランナーやトライアスロン選手; n=25/低活動的な対象者; n=21	49-52歳	単核細胞	ランニング	平均走行距離 80±7.5km/週, 35±2.7年間継続 (対照群: 1時間以下/週, 過去1年間)	p16 <sup>lnk4a</sup> ↓	7
Rossmann et al. (2017)	ヒト, トレーニングを受けた健康な高齢者; n=12/低活動的な対象者; n=13	58-63歳	血管内皮細胞	運動トレーニング	1日45分以上, 週5日, 5年間/対照群: 1日30分未満, 週2日以内, 少なくとも過去2年間	p16 <sup>lnk4a</sup> ↓, p21 ↓	16
Justice et al. (2018)	ヒト, 高齢の過体重/肥満者; n=8	67-77歳	脂肪組織	レジスタンストレーニング	1RMの70%の負荷で10回×3セット/日, 3日/週, 5ヵ月間	p16 <sup>lnk4a</sup> ↓	17

Chen XK et al. 2021 [3]より改変引用

トレスにより DNA 損傷応答により誘導される。長期間の運動は、テロメラーゼ逆転写酵素を活性化し、テロメア結合因子や DNA 修復タンパク質の発現を増加させることが報告されている [7, 20, 21]。

一方で、過度な負荷のかかる運動は炎症反応や酸化ストレスを誘導すると考えられている。重りを装着した状態でスイミングを長期間行わせると、海馬における細胞老化マーカーの発現が増加することが報告されている [30]。また、ダウンヒル（下り坂）条件下でトレッドミル運動に負荷をかけた状態では、骨格筋の間葉系前駆細胞 (Fibro-adipogenic progenitor; FAP) において細胞老化マーカーの発現が増加することが示されている [31]。

老化細胞は、組織の老化や加齢性疾患の増悪化などの有害な作用を持つ一方で、生体にとって有益な作用を持つことも知られている。皮膚創傷や筋損傷における組織再生の過程において、細胞老化は SASP を介して細胞の分化を促進し、組織再生に貢献することが示されている [32, 33]。ダウンヒル条件下でのトレッドミル運動においても、運動によって誘導された骨格筋の間葉系前駆細胞の細胞老化が、SASP やアポトーシスの促進を介して筋肉の再生と慢性的な軽度の炎症の軽減に寄与することが示唆され、老化細胞の有益な作用が運動で発揮されることが示されている [31]。

以上をまとめると、運動による細胞老化への影響は、組織・細胞の種類、身体状況、運動の形式・強度によって異なり、特定の条件下で細胞老化抑制作用が示されること、また細胞老化に対する影響が生じやすい組織があることが示唆される。

#### 4. おわりに

運動による細胞老化の制御に関する研究はまだ限られており、どのような運動形式（強度や種類）がどの組織や細胞の老化に影響を及ぼすのか、除去もしくは誘導された老化細胞が生体にとってどのような作用を持つのか、細胞老化の制御を仲介する因子は何かなど、未だ不明な点が多い。運動によって分泌される因子は、運動模倣薬としての有効性も期待される。運動によって生体内に誘導されることが知られるインターロイキン-15 を外部から投与することで、皮膚創傷治癒が促進され、運動を介入した時と同様の効果を示すことが報告されている [25]。このように、運動が細胞老化を制御するメカニズムを解明することは、細胞老化を標的とした新規治療法や薬剤の開発につながると期待される。

#### 5. 謝辞

第46回日本基礎老化学会で発表した研究成果は現在論文執筆中であり、当該研究に関連した運動と細胞老化に関する研究論文のミニレビューを寄稿させていただきました。研究を行うにあたり、御協力頂いた多くの先生方にこの場をお借りして御礼申し上げます。特に、国立長寿医療研究センターの浅井 あづさ 博士、細山 徹 博士、至学館大学の多田 敬典 博士、東京都健康長寿医療センターの研究所の杉本 昌隆博士に深謝いたします。

#### 引用文献

- Garatachea N, Pareja-Galeano H, Sanchis-Gomar F, et al. Exercise attenuates the major hallmarks of aging. *ejuvenation Res.* 18 (1): 57-89, 2015.
- Woods JA, Wilund KR, Martin SA, et al. Exercise,

表2 動物実験における運動によるセノリティック効果

著者 (発表年)	対象	対象の週月齢	対象臓器/ 細胞	運動の種類	運動プロトコル	細胞老化への影響	参考文献
Werner et al. (2008)	マウス(C57BL/6), 正常マウス; n=8-12	8週齢	心臓	ホイール走行装置 (自発的運動)	平均走行距離 5,100±800m/日, 21日間	p16 <sup>Ink4a</sup> ↓	20
Werner et al. (2009)	マウス(C57BL/6), 正常マウス; n=6-8	8週齢	単核細胞, 大動脈	ホイール走行装置 (自発的運動)	平均走行距離 4280±670m/日, 21日間	p16 <sup>Ink4a</sup> ↓	7
Kröllner-Schön et al. (2012)	マウス(C57BL/6), 正常マウス; n=6	8週齢	血管内皮細胞	ホイール走行装置 (自発的運動)	平均走行距離 4336 ± 842 m/日, 8週間	p16 <sup>Ink4a</sup> ↓	21
Schafer et al (2016)	マウス(p16 <sup>Ink4a</sup> - EGFP Tg), 肥満モデル; n=6-7	8ヶ月齢	脂肪組織, 肝臓, 大動脈, 骨格筋, 膵臓, 腎臓, 心臓	ホイール走行装置 (自発的運動)	平均走行距離 3,391±1166m/日, 16日間	p16 <sup>Ink4a</sup> ↓ →, p21 ↓ →, SA-β-gal ↓ → (組織により異なる結果)	22
Zhang et al. (2016)	ラット(SD), 自然老化モデル	20ヶ月齢	膝蓋腱	トレッドミル	30分/日 (13m/分), 5回/週, 4-8週間	SA-β-gal ↓	23
Yoon et al. (2019)	マウス(C57BL/6), 自然老化モデル; n=5	19ヶ月齢	骨格筋	トレッドミル	30分/日 (2回/日), 5回/週, 4週間	p16 <sup>Ink4a</sup> ↓, p21 ↓	24
Wong et al. (2019)	マウス(C57BL/6), 自然老化モデル; n=6	3-5ヶ月齢, 24ヶ月齢	真皮, 表皮	トレッドミル	10-16 m/分 (33日間) + 8 m/分 (5日間)	p16 <sup>Ink4a</sup> →, p21 →	25
Jang et al. (2019)	マウス(C57BL/6), 肥満モデル; n=3	10週齢	海馬	トレッドミル	1時間/日 (8-16m/分), 5 回/週, 12週間	p16 <sup>Ink4a</sup> ↓, p21 ↓, SA-β-gal ↓	26
Saito et al. (2020)	マウス (Balb/c), 正常マウス; n=3-5	13週齢	骨格筋の間葉系前駆細胞 (Fibro-adipogenic progenitor; FAP)	トレッドミル	17 m/分のダウンヒルト レッドミル (-20°), 30分	Cdkn2a ↑, Cdkn1a ↑, p16 <sup>Ink4a</sup> ↑, SA-β-gal ↑	31
Bao et al. (2020)	マウス(C57BL/6), 自然老化モデル; n=5	19ヶ月齢	腎臓	回転式トレッドミル	5-60分/日 (3.2-4.8 m/分), 5回/週	SA-β-gal ↓	27
Huang et al. (2013)	ラット(SD), D-ガラクトース誘発 老化モデル; n=5-6	7週齢	肝臓	スイミング	60分/日, 5回/週, 12週間	p21 ↓, SA-β-gal ↑	28
Fan et al. (2017)	ラット(SD), D-ガラクトース誘発 老化モデル; n=7	4ヶ月齢	骨格筋	スイミング	45分/日, 5回/週, 6週間	SA-β-gal ↓	29
Liu et al. (2019)	ラット(SD), 正常ラット; n=3	8-10週齢	海馬	スイミング	60分/日, 5週間, 尾の付け 根に重りを装着	p21 ↑, SA-β-gal ↑	30

Chen XK et al. 2021 [3]より改変引用

- inflammation and aging. *Aging Dis* 3(1): 130-40, 2012.
- Chen XK, Yi ZN, Wong GT, *et al.* Is exercise a senolytic medicine? A systematic review. *Aging Cell* 20(1): e13294, 2021.
- Booth FW, Roberts CK and Laye MJ. Lack of exercise is a major cause of chronic diseases. *Compr Physiol* 2(2): 1143-211, 2012.
- Pedersen BK and Saltin B. Exercise as medicine-evidence for prescribing exercise as therapy in 26 different chronic diseases. *Scand J Med Sci Sports* 25 Suppl 3: 1-72, 2015.
- Guthold R, Stevens GA, Riley LM, *et al.* Worldwide trends in insufficient physical activity from 2001 to 2016: a pooled analysis of 358 population-based surveys with 1.9 million participants. *Lancet Glob Health* 6(10): e1077-e1086, 2018.
- Werner C, Fürster T, Widmann T, *et al.* Physical exercise prevents cellular senescence in circulating leukocytes and in the vessel wall. *Circulation* 120(24): 2438-47, 2009.
- Dimri GP, Lee X, Basile G, *et al.* A biomarker that identifies senescent human cells in culture and in aging skin in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A* 92(20): 9363-7, 1995.
- Ben-Porath I and Weinberg RA. The signals and pathways activating cellular senescence. *Int J Biochem Cell Biol* 37(5): 961-76, 2005.
- Campisi J. Cellular senescence as a tumor-suppressor mechanism. *Trends Cell Biol* 11(11): S27-31, 2001.
- Coppé JP, Desprez PY, Krtolica A, *et al.* The senescence-associated secretory phenotype: the dark side of tumor suppression. *Annu Rev Pathol* 5: 99-118, 2010.
- Zhang L, Pitcher LE, Yousefzadeh MJ, *et al.* Cellular senescence: a key therapeutic target in aging and diseases. *J Clin Invest* 132(15): e158450, 2022.
- Liu Y, Sanoff HK, Cho H, *et al.* Expression of p16 (INK4a) in peripheral blood T-cells is a biomarker of human aging. *Aging Cell* 8(4): 439-48, 2009.
- Tsygankov D, Liu Y, Sanoff HK, *et al.* A quantitative model for age-dependent expression of the p16INK4a tumor suppressor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106(39): 16562-7, 2009.
- Song Z, von Figura G, Liu Y, *et al.* Lifestyle impacts on the aging-associated expression of biomarkers of DNA damage and telomere dysfunction in human blood. *Aging Cell* 9(4): 607-15, 2010.
- Rossman MJ, Kaplon RE, Hill SD, *et al.* Endothelial cell senescence with aging in healthy humans: prevention by habitual exercise and relation to

- vascular endothelial function. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 313 (5) : H890-H895, 2017.
17. Justice JN, Gregory H, Tchkonja T, *et al.* Cellular Senescence Biomarker p16INK4a+ Cell Burden in Thigh Adipose is Associated With Poor Physical Function in Older Women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 73 (7) : 939-945, 2018.
  18. Pustavoitau A, Barodka V, Sharpless NE, *et al.* Role of senescence marker p16 INK4a measured in peripheral blood T-lymphocytes in predicting length of hospital stay after coronary artery bypass surgery in older adults. *Exp Gerontol* 74 : 29-36, 2016.
  19. Wu J, Saovieng S, Cheng IS, *et al.* Ginsenoside Rg1 supplementation clears senescence-associated  $\beta$ -galactosidase in exercising human skeletal muscle. *J Ginseng Res* 43 (4) : 580-588, 2019.
  20. Werner C, Hanhoun M, Widmann T, *et al.* Effects of physical exercise on myocardial telomere-regulating proteins, survival pathways, and apoptosis. *J Am Coll Cardiol* 52 (6) : 470-82, 2008.
  21. Kröller-Schön S, Jansen T, Hauptmann F, *et al.* a IAMP-activated protein kinase mediates vascular protective effects of exercise. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 32 (7) : 1632-41, 2012.
  22. Schafer MJ, White TA, Evans G, *et al.* Exercise Prevents Diet-Induced Cellular Senescence in Adipose Tissue. *Diabetes* 65 (6) : 1606-15, 2016.
  23. Zhang J, Yuan T and Wang JH. Moderate treadmill running exercise prior to tendon injury enhances wound healing in aging rats. *Oncotarget* 7 (8) : 8498-512, 2016.
  24. Yoon KJ, Zhang D, Kim SJ, *et al.* Exercise-induced AMPK activation is involved in delay of skeletal muscle senescence. *Biochem Biophys Res Commun* 512 (3) : 604-610, 2019.
  25. Wong W, Crane ED, Kuo Y, *et al.* The exercise cytokine interleukin-15 rescues slow wound healing in aged mice. *J Biol Chem* 294 (52) : 20024-20038, 2019.
  26. Jang Y, Kwon I, Cosio-Lima L, *et al.* Endurance Exercise Prevents Metabolic Distress-induced Senescence in the Hippocampus. *Med Sci Sports Exerc* 51 (10) : 2012-2024, 2019.
  27. Bao C, Yang Z, Li Q, *et al.* Aerobic Endurance Exercise Ameliorates Renal Vascular Sclerosis in Aged Mice by Regulating PI3K/AKT/mTOR Signaling Pathway. *DNA Cell Biol* 39 (2) : 310-320, 2020.
  28. Huang CC, Chiang WD, Huang WC, *et al.* Hepatoprotective Effects of Swimming Exercise against D-Galactose-Induced Senescence Rat Model. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2013 : 275431, 2013.
  29. Fan J, Yang X, Li J, *et al.* Spermidine coupled with exercise rescues skeletal muscle atrophy from D-gal-induced aging rats through enhanced autophagy and reduced apoptosis via AMPK-FOXO3a signal pathway. *Oncotarget*. 8 (11) : 17475-17490, 2017.
  30. Liu B, Liu W, Liu P, *et al.* Silibinin Alleviates the Learning and Memory Defects in Overtrained Rats Accompanying Reduced Neuronal Apoptosis and Senescence. *Neurochem Res* 44 (8) : 1818-1829, 2019.
  31. Saito Y, Chikenji TS, Matsumura T, *et al.* Exercise enhances skeletal muscle regeneration by promoting senescence in fibro-adipogenic progenitors. *Nat Commun* 11 (1) : 889, 2020.
  32. Demaria M, Ohtani N, Youssef SA, *et al.* An essential role for senescent cells in optimal wound healing through secretion of PDGF-AA. *Dev Cell* 31 (6) : 722-33, 2014.
  33. Chikenji TS, Saito Y, Konari N, *et al.* p16INK4A-expressing mesenchymal stromal cells restore the senescence-clearance-regeneration sequence that is impaired in chronic muscle inflammation. *EBioMedicine* 44 : 86-97, 2019.