

令和 2 年 6 月 9 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K01842

研究課題名(和文)骨格筋を標的とした有酸素運動とEPAによるメタボリック症候群での介入の展開

研究課題名(英文)Effect of aerobic training and EPA on skeletal muscle in metabolic syndrome

研究代表者

小池 晃彦(Koike, Teruhiko)

名古屋大学・総合保健体育科学センター・教授

研究者番号：90262906

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：Sarcopenic Obesityは、老化による筋量減少と肥満による内臓量脂肪増加が併存する状態である。肥満による慢性炎症が、骨格筋の合成を低下させ筋量の低下を引き起こすかどうかを、食事性肥満モデルと老化促進モデルで検討するとともに有酸素運動の効果も検討した。肥満や老化では、慢性炎症やインスリン抵抗性は増加するが、高脂肪食の投与は、骨格筋合成の低下は引き起こすことはなく、回転ホイール走による有酸素運動との併用は、筋量を増やす可能性が示された。したがって、サルコペニアを予防する上で、高脂肪食と有酸素運動の併用が有効な可能性があるが、筋内異所性脂肪増加や代謝異常を起こさない方法である必要がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

人生100年時代では、超高齢期の生活の質向上が医療の目標となっており、筋力低下に代表されるフレイルな状態の予防対策が求められている。若～中年期では、肥満による代謝異常予防のため、動物性脂肪とカロリー摂取制限が有効だが、老年期以降では、フレイルの予防に視点をシフトした食事と運動が必要となる。動物性脂肪摂取は、代謝異常を引き起こすが、サルコペニア予防からは、有効な可能性もある。有酸素運動は、レジスタンス運動とは異なり筋量増加に対する効果は小さいが、高脂肪食による代謝異常を予防し、かつ高脂肪食との併用で骨格筋を増加させる(あるいは維持する)効果が期待できる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：Sarcopenic obesity is a condition in which muscle mass loss due to aging and visceral fat accumulation coexist. We investigated whether chronic inflammation due to obesity causes a decrease in skeletal muscle synthesis and a muscle mass loss in a diet-induced obesity model and an aging-promoting model. The effect of aerobic exercise on the changes in muscle mass was also tested. Chronic inflammation and insulin resistance increase in obesity and aging, but the administration of a high-fat diet did not cause a decrease in skeletal muscle synthesis, and the combination with aerobic exercise by spinning wheel increased muscle mass. Therefore, a combination of high-fat diet and aerobic exercise may be effective in preventing sarcopenia, but such intervention should not increase ectopic fat in muscle or metabolic abnormalities.

研究分野：スポーツ医学

キーワード：老化 インスリン抵抗性 メタボ サルコペニア フレイル

1. 研究開始当初の背景

超高齢社会となった日本では、中年期での肥満と、高齢期のフレイル(身体・精神の虚弱性)が、QOL や健康寿命を決定する主要因となっている。肥満と老化では、内臓脂肪や異所性脂肪が増加するという共通性があり、インスリン抵抗性や慢性炎症が惹起され、糖尿病を代表とする代謝異常を起こし、生命予後に直接関連する心血管障害、脳血管疾患の原因となる。さらに、異常脂肪の増加は、フレイルの主要因である骨格筋の減少とも関連がある可能性がある。肥満とともに骨格筋減少を合併する状態は、サルコペニック肥満と呼ばれる。代謝障害からフレイルに至る病態は、現代の生活習慣、特に高脂肪食、高果糖食に由来する栄養障害と身体活動低下に起因する一連の病態である可能性がある。

2. 研究の目的

本研究では、メタボリック症候群の原因である栄養障害(高果糖食、高脂肪食)や身体活動低下が、骨格筋合成・代謝異常に及ぼす影響を検討し、加齢にともなう骨格筋異常(老化)との関連性を明らかにする。さらに、有酸素運動や栄養介入がサルコペニアの予防手段となるかも検討する。

3. 研究の方法

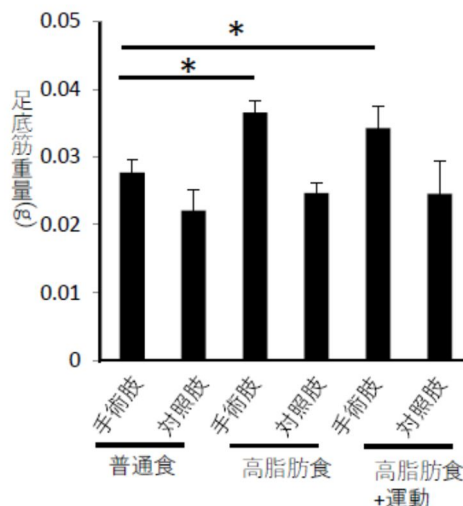
メタボリック症候群での骨格筋合成に関して、高果糖食負荷インスリン抵抗性マウス、高脂肪食負荷インスリン抵抗性マウス、老化促進マウスで検討した。運動負荷は、回転ホイールにより自発的有酸素運動を行わせた。骨格筋合成は、代償性筋肥大モデルと骨格筋細胞内シグナルで評価した。代償性筋肥大では、腓腹筋を切除した際に、代償性に作用する足底筋とヒラメ筋の筋肥大を評価する。

4. 研究成果

1) 高果糖食と骨格筋について

高果糖食は、体重増加はともなわず、脂肪肝、糖尿病などの代謝異常を生じ、インスリン抵抗性を増加させる。高果糖食により、骨格筋蛋白合成能が低下するかを、代償性筋肥大モデルを用い検討した。4週間と10週間の高果糖食負荷後、マウスのヒラメ筋と足底筋の代償性肥大は、普通食負荷をしたマウスと有意な差がなかった。我々は、高果糖食負荷ラットで、脂肪酸であるEPA投与群では、コーンオイル投与群と比べて、有意な内臓脂肪の低下があり、メタボリック症候群のモデルとして用いてきた。しかしながら、本実験では内臓脂肪量が、高果糖食群と普通食群とで有意な差がなかった。この点に関しては、果糖投与を飲水でも行ったが、やはり内臓脂肪量には有意な差がなかった。このことよりは、今回用いた高果糖食モデルが、メタボリック症候群のモデルとしては、適切ではなかった可能性がある。

2) 高脂肪食と骨格筋について

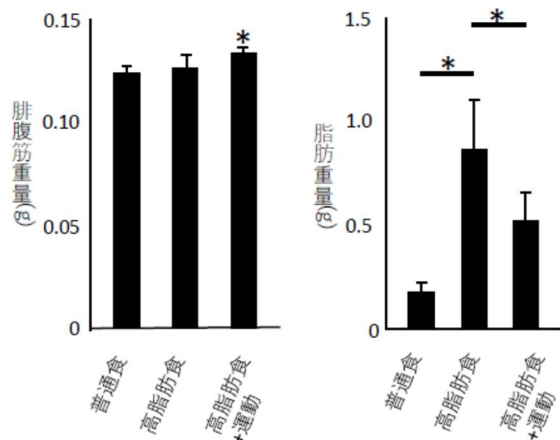


高脂肪食は、体重増加とともに、糖尿病、脂質異常症などの代謝障害を起こす。また、げっ歯類においても、内臓脂肪の増加を起こす。高脂肪食を、4週間負荷後に代償性筋肥大を検討したところ、足底筋で対照群と比較し有意な増加が見られた(図;手術肢)。この結果は、高脂肪食によるインスリン抵抗性状態では、筋蛋白合成が低下するという仮説とは異なり、むしろ合成を促進する可能性が示された。なお、高脂肪食に有酸素運動を負荷した群でも、筋量の増加が普通食群と比較して見られた。なお、手術肢では対照肢と比較し、有意な筋重量の増加が見られた(有意差は、示していない。)

3) 老化促進マウス(SAMP)での高脂肪食と骨格筋について

老化促進マウス(SAMP1)は、その対照マウス(SAMR1)と比較し、筋萎縮が早期におこる。1)2)は、若年マウスでの検討であったので、老化モデルマウスで高脂肪食が筋萎縮を促進するかどうか検討した。10週間の高脂肪食投与においては、SAMP1で高脂肪食は筋萎縮を起こさず、腓腹筋ではむしろ筋重量を増やした。

4) 有酸素運動と骨格筋



ランニングを代表とする有酸素運動は、ミトコンドリアを増やし、筋質を改善する効果があるが、筋肥大に対する効果は一般に弱い。しかしながら、私たちは、低強度有酸素運動が、レジスタンス運動による筋肥大を促進することを報告している。今回、回転ホイールを用いた自発運動と高脂肪食負荷の効果を検討した。若年マウスにおいては、高脂肪食負荷に対して、自発運動を追加することで、腓腹筋、足底筋重量が増加をした(図)。また、運動負荷をすることで、高脂肪食で増加した内臓脂肪量が有意に低下した(図)。

2)-4)の結果からは、動物性の高脂肪食が、骨格筋肥大を促進するという点で有用である可能性を示しており、有酸素運動との併用がその効果を促進するとともに、高脂肪食による代謝異常を抑制する手段となる可能性が示唆された。なお、その効果は、骨格筋の種類によっても異なっている。我々は、健康に望ましい脂肪、EPAが正常マウスにおいては骨格筋維持において有効な可能性を報告してきたが、動物性脂肪においても、代謝疾患を起さないように活用することが、高齢者のフレイル、サルコペニア予防にとって重要であると考え、研究を発展させる予定である。

5) 異所性脂肪について

異所性脂肪を減らしていくことが、栄養と運動の目的になる。特に、骨格筋の異所性脂肪について着目し、若年と老年の人に関しても共同研究で報告をした。今後は、動物と人での知見をつなげるように研究を進めて行く。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 12件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Yoshiko Akito, Natsume Yukie, Makino Taeko, Hayashi Takahiro, Umegaki Hiroyuki, Yoshida Yasuko, Cheng Xian Wu, Kuzuya Masafumi, Ishida Koji, Koike Teruhiko, Oshida Yoshiharu, Akima Hiroshi	4. 巻 45
2. 論文標題 Higher and Lower Muscle Echo Intensity in Elderly Individuals Is Distinguished by Muscle Size, Physical Performance and Daily Physical Activity	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Ultrasound in Medicine & Biology	6. 最初と最後の頁 2372 ~ 2380
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ultrasmedbio.2019.05.029	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 A. Yoshiko, T. Kaji, H. Sugiyama, T. Koike, Y. Oshida, H. Akima.	4. 巻 23(6)
2. 論文標題 Twenty-four months' resistance and endurance training improves muscle size and physical functions but not muscle quality in older adults requiring long-term care.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Nutr Health Aging	6. 最初と最後の頁 564-570
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12603-019-1208-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 K. Katayama, K. Ishida, R. Ando, T. Koike, Y. Oshida, H. Akima	4. 巻 15(4)
2. 論文標題 Muscle deoxygenation and neuromuscular activation in synergistic muscles during intermittent exercise under hypoxic conditions.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 231156
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-57099 -y.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 M. Ogawa, A. Yoshiko, N. Tanaka, T. Koike, Y. Oshida, H. Akima.	4. 巻 15(4)
2. 論文標題 Comparing intramuscular adipose tissue on T1-weighted and two-point Dixon images.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLoS ONE	6. 最初と最後の頁 231156
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0231156	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hioki Maya, Kanehira Nana, Koike Teruhiko, Saito Akira, Shimaoka Kiyoshi, Sakakibara Hisataka, Oshida Yoshiharu, Akima Hiroshi	4. 巻 132
2. 論文標題 Age-related changes in muscle volume and intramuscular fat content in quadriceps femoris and hamstrings	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Experimental Gerontology	6. 最初と最後の頁 110834 ~ 110834
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.exger.2020.110834	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Katayama Keisho, Smith Joshua R., Goto Kanako, Shimizu Kaori, Saito Mitsuru, Ishida Koji, Koike Teruhiko, Iwase Satoshi, Harms Craig A.	4. 巻 103
2. 論文標題 Elevated sympathetic vasomotor outflow in response to increased inspiratory muscle activity during exercise is less in young women compared with men	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Experimental Physiology	6. 最初と最後の頁 570 ~ 580
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1113/EP086817	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 Yoshiko Akito, Kaji Takashi, Sugiyama Hiroki, Koike Teruhiko, Oshida Yoshiharu, Akima Hiroshi	4. 巻 118
2. 論文標題 Muscle quality characteristics of muscles in the thigh, upper arm and lower back in elderly men and women	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 European Journal of Applied Physiology	6. 最初と最後の頁 1385 ~ 1395
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.1007/s00421-018-3870-7	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 Siriguleng, Koike Teruhiko, Natsume Yukie, Iwama Shintaro, Oshida Yoshiharu	4. 巻 67(5)
2. 論文標題 Effect of prior chronic aerobic exercise on overload-induced skeletal muscle hypertrophy in mice.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Physiological Research	6. 最初と最後の頁 765-775
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 Yoshiko Akito, Yamauchi Koun, Kato Takayuki, Ishida Koji, Koike Teruhiko, Oshida Yoshiharu, Akima Hiroshi	4. 巻 47
2. 論文標題 Effects of post-fracture non-weight-bearing immobilization on muscle atrophy, intramuscular and intermuscular adipose tissues in the thigh and calf	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Skeletal Radiology	6. 最初と最後の頁 1541 ~ 1549
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.1007/s00256-018-2985-6	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 Hioki Maya, Kanehira Nana, Koike Teruhiko, Saito Akira, Takahashi Hideyuki, Shimaoka Kiyoshi, Sakakibara Hisataka, Oshida Yoshiharu, Akima Hiroshi	4. 巻 119
2. 論文標題 Relationship between physical activity and intramyocellular lipid content is different between young and older adults	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 European Journal of Applied Physiology	6. 最初と最後の頁 113 ~ 122
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.1007/s00421-018-4005-x	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 Yoshiko Akito, Tomita Aya, Ando Ryosuke, Ogawa Madoka, Kondo Shohei, Saito Akira, Tanaka Noriko I., Koike Teruhiko, Oshida Yoshiharu, Akima Hiroshi	4. 巻 15
2. 論文標題 Effects of 10-week walking and walking with home-based resistance training on muscle quality, muscle size, and physical functional tests in healthy older individuals	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 European Review of Aging and Physical Activity	6. 最初と最後の頁 NA
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.1186/s11556-018-0201-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 A. Yoshiko, M. Hioki, N. Kanehira, K. Shimaoka, T. Koike, H. Sakakibara, Y. Oshida. H. Akima.	4. 巻 17
2. 論文標題 Three-dimensional comparison of intramuscular fat content between young and old adults.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 BMC Medical Imaging	6. 最初と最後の頁 1-8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12880-017-0185-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 A. Yoshiko, T. Kaji, H. Sugiyama, T. Koike, Y. Oshida, H. Akima.	4. 巻 98
2. 論文標題 Effect of 12-month resistance and endurance training on quality, quantity, and function of skeletal muscle in older adults requiring long-term care.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Experimental Gerontology	6. 最初と最後の頁 230-237
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.1016/j.exger.2017.08.036	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11件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 夏目有紀枝、山田貴子、飯田哲郎、尾崎信暁、楠正隆、押田芳治、小池晃彦
2. 発表標題 希少糖D-ブシコースは高シヨ糖食誘発インスリン抵抗性を改善する-インスリン正 常血糖クランプ法を用いて
3. 学会等名 第62回日本糖尿病学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 夏目有紀枝、小池晃彦、吉子彰人、石田浩司、秋間広、片山敬章、牧野多恵子、林尊弘、成憲武、梅垣宏行、吉田安子、葛谷雅文、押田芳治
2. 発表標題 標準BMIの高齢者における内臓脂肪および体組成、体力に対する運動介入の効果
3. 学会等名 第73回日本体力医学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小川まどか、田中憲子、吉子彰人、押田芳治、小池晃彦、秋間広
2. 発表標題 身体活動量と大腿部筋組織および筋内脂肪との関係に年齢が関係する
3. 学会等名 第73回日本体力医学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 A. Yoshiko, T. Kaji, H. Sugiyama, T. Koike, Y. Oshida, H. Akima
2. 発表標題 Effects of 12 months resistance and endurance training on muscle quantity, quality and physical functions in elderly requiring long-term care
3. 学会等名 International Conference of Frailty and Sarcopenia Research (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 A. Yoshiko, T. Kaji, H. Sugiyama, T. Koike, Y. Oshida, H. Akima
2. 発表標題 Effects of 24 months resistance and endurance training on muscle quality, quantity and physical functions in elderly with long-term care
3. 学会等名 The 65th ACSM Annual Meeting of American College of Sports Medicine (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 K. Katayama, JR. Smith, K. Goto, K. Shimizu, M. Saito, K. Ishida, T. Koike, S. Iwase, CA. Harms
2. 発表標題 Blunted sympathetic vasomotor outflow to inspiratory resistive breathing during exercise in women compared to men
3. 学会等名 The 65th ACSM Annual Meeting of American College of Sports Medicine (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 夏目有紀枝、楠正隆、小池晃彦、押田芳治
2. 発表標題 高齢2型糖尿病患者における骨粗鬆症治療薬イバンドロン酸の効果と生活習慣の関係
3. 学会等名 第61回日本糖尿病学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 吉子彰人、夏目有紀枝、梅垣宏行、吉田安子、牧野多恵子、林尊弘、石田浩司、小池晃彦、押田芳治、葛谷雅文、秋間広
2. 発表標題 高齢者における筋の質的指標と身体機能、体組成および身体活動量の関係
3. 学会等名 第73回日本体力医学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 日置麻也、兼平奈奈、小池晃彦、斎藤輝、高橋英幸、島岡清、榊原久孝、押田芳治、秋間広
2. 発表標題 中高齢者男女における筋電気刺激法による外側広筋のIMCLの早期変化
3. 学会等名 第73回日本体力医学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 吉子彰人、富田彩、安藤良介、小川まどか、近藤翔平、斉藤輝、田中恵子、小池晃彦、押田芳治、秋間広
2. 発表標題 高齢者に対する在宅での運動プログラムが骨格筋内脂肪指標、筋量および身体機能に及ぼす影響
3. 学会等名 第60回日本糖尿病学会大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 吉子彰人、夏目有紀枝、梅垣宏行、吉田安子、牧野多恵子、林尊弘、成憲武、石田浩司、片山敬章、小池晃彦、葛谷雅文、押田芳治、秋間広
2. 発表標題 高齢者における筋肉脂肪と身体活動量・活動強度との関係
3. 学会等名 第72回日本体力医学会大会
4. 発表年 2017年

〔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	岩間 信太郎 (Iwama Shintaro) (00733536)	名古屋大学・医学部附属病院・病院講師 (13901)	