

令和 3 年 6 月 5 日現在

機関番号：35309

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2020

課題番号：18K17839

研究課題名(和文) 運動後の筋力回復・筋肥大を促進するアルギニンの新たな生物学的役割

研究課題名(英文) Effects of arginine ingestion on skeletal muscle force recovery and hypertrophy

研究代表者

神崎 圭太 (Kanzaki, Keita)

川崎医療福祉大学・医療技術学部・講師

研究者番号：30637286

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、非必須アミノ酸であるアルギニンの摂取が、筋力回復を促進するメカニズムと哺乳類ラパマイシン標的タンパク質複合体1 (mTORC1) を活性化するか否かを検討した。その結果、アルギニンを摂取させたラットでは、1) 伸張性収縮後に筋力回復が促進されるが、この要因の1つはアルギニンから産生された一酸化窒素による炎症性細胞の浸潤防止にあること、2) 遅筋のmTORC1が活性化されるが、これにはCASTOR1-GATOR2複合体経路は関与しないことを示唆する知見が得られた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、アルギニン摂取が筋力回復を促進する要因の1つが、炎症性細胞の浸潤防止にあること、およびアルギニン摂取が、遅筋において、タンパク質合成に重要な役割を果たすmTORC1を活性化するという新たな知見が得られた。特に後者の知見は、単一の非必須アミノ酸の摂取により、筋タンパク質合成が増加する可能性があることを初めて示すものである。今後、アルギニンが筋タンパク質合成を増加させることや不活動に伴う遅筋の萎縮を軽減することが明らかになれば、ロイシン (mTORC1活性化により筋タンパク質合成を増加させる必須アミノ酸) とともに、アルギニンも筋萎縮に対抗する栄養成分の候補となる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study was to examine the mechanism by which arginine ingestion facilitates recovery of muscle function and the effect of arginine ingestion on muscle anabolic signaling. The present results suggest that arginine ingestion (i) accelerates force recovery following eccentric contractions, which is caused partly by nitric oxide mediated inhibition of inflammatory cells infiltration, and (ii) activates mammalian target of rapamycin complex 1 in slow-twitch but not in fast-twitch muscles.

研究分野：運動・栄養生理学

キーワード：アルギニン 骨格筋 一酸化窒素 NADPHオキシダーゼ mTORC1 遅筋 CASTOR1

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

#### (1) 筋力回復に対するアルギニンの効果

等尺性収縮や短縮性収縮とは異なり伸張性収縮後には、筋力の低下が数日間継続する。この原因は、カルパインによるタンパク質の分解や、筋に浸潤した炎症性細胞によるタンパク質の酸化的修飾にある。最近我々は、伸張性収縮後に低下した筋力の回復が、アルギニンの経口摂取により促進されることを見出した。しかしながら、そのメカニズムは不明であった。アルギニンは一酸化窒素の前駆体である。一酸化窒素の産生が増加した条件下では、血管内皮細胞の接着分子の増加抑制により、炎症性細胞の浸潤が防止されることが報告されている。これらの知見からは、アルギニンの摂取が伸張性収縮後の筋力回復を促進する原因の1つが、炎症性細胞の浸潤防止にあると考えられるが、この点については検討されていなかった。

#### (2) 筋肥大に対するアルギニンの効果

哺乳類ラパマイシン標的タンパク質複合体 1 (mTORC1) は、骨格筋のタンパク質合成に重要な役割を果たしており、mTORC1 が活性化すると筋タンパク質合成が増加する。ロイシンの摂取により、骨格筋の mTORC1 が活性化することは広く認められているが、近年このメカニズムの1つが、ロイシンセンサーである Sestrin の GATOR2 複合体からの解離にあることが示された。アルギニンセンサーである CASTOR1 の GATOR2 複合体からの解離によっても、mTORC1 の活性化が起こるといふ培養細胞での知見からは、アルギニンの摂取によっても、骨格筋の mTORC1 が活性化することが考えられるが、この点に関する検討はほとんどなされていなかった。

### 2. 研究の目的

本研究では、アルギニンが筋力回復を促進するメカニズムと、アルギニンに筋タンパク質合成を促進する効果があるかを明らかにすることを目的とし、以下の課題に取り組んだ。

課題1：アルギニンの摂取が伸張性収縮後の炎症性細胞の浸潤に及ぼす影響

アルギニンの摂取が伸張性収縮後に起こるマクロファージの浸潤を防止するか、およびこの作用には一酸化窒素が関与するかを検討した。

課題2：アルギニンの摂取が安静時および等尺性収縮後の mTORC1 活性化に及ぼす影響

アルギニンの摂取が速筋と遅筋の mTORC1 を活性化させるかを、安静時と等尺性収縮後において検討した。

### 3. 研究の方法

#### (1) 課題1

7週齢の Wistar 系雄性ラットを control (C) 群, arginine (A) 群, arginine + L-NAME (AN) 群の3群に分類し, A 群には 0.4% アルギニン溶液を, AN 群にはこれに 0.03% L-NAME (一酸化窒素合成酵素の阻害剤) を加えた溶液を自由飲水投与した。投与3日後に, 左脚の下腿前部の筋に, 200回の伸張性収縮を負荷した。反対脚は安静脚とした。収縮3日後に長趾伸筋と前脛骨筋を摘出し, 筋力測定と生化学的分析にそれぞれ供した。

#### (2) 課題2

7週齢の Wistar 系雄性ラットを C 群, A3 群, A10 群の3群に分類した。16~18時間の絶食後に, 左脚の下腿三頭筋に3秒間の最大収縮を10回×3セット(収縮間の休息は7秒、セット間の休息は180秒)負荷した。反対脚は安静脚とした。収縮終了2時間後に, C 群には蒸留水を, A3 群には体重1kg 当たり 3 mmol (3 mmol/kg) のアルギニンを, A10 群には 10 mmol/kg のアルギニンを胃ゾンデを用いて投与した。投与1時間後に, 腓腹筋(速筋)とヒラメ筋(遅筋)を摘出し, 生化学的分析に供した。

### 4. 研究成果

#### (1) 課題1

C 群と AN 群では, 安静脚に比べて収縮脚の固有筋力(単位断面積あたりの張力)に有意な低値が認められたが, A 群では差異はみられなかった(図1)。また, C 群と AN 群においては, 安静脚に比べて収縮脚で, CD68 (マクロファージのマーカー) および NOX2 (NADPH オキシダーゼ) の発現量に有意な高値がみられた(図2)。PECAM1 (内皮細胞接着分子) の発現量には, 全ての群で変化がみられなかった。

以上の結果は, アルギニンの摂取が伸張性収縮後の筋力回復を促進することに, 一酸化窒素の作用が関与すること, およびこの作用メカニズムの1つは, 炎症性細胞の浸潤防止にあることを

示唆する。

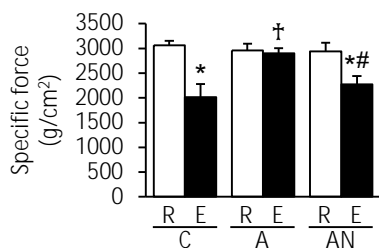


図 1. 伸張性収縮 3 日後における固有筋力の変化

\* $P < 0.05$  vs. rested (R) leg, † $P < 0.05$  vs. R leg of C group, # $P < 0.05$  vs. excised (E) leg of A group.

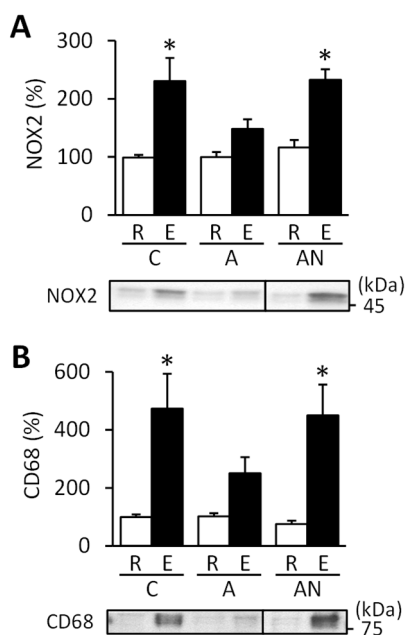


図 2. 伸張性収縮 3 日後における NOX2 および CD68 の発現量の変化

\* $P < 0.05$  vs. rested (R) leg.

## (2) 課題 2

腓腹筋では、安静脚と収縮脚の両方において、mTORC1 活性化の指標であるリボソーム S6 キナーゼ (S6K) Thr389 のリン酸化の程度に、3 群間で差異はみられなかった (図 3A)。一方ヒラメ筋では、安静脚において、C 群と A3 群に比べて A10 群で、S6K のリン酸化が有意な高値を示した (図 3B)。A10 群で mTORC1 の活性化がみられた原因が、CASTOR1 の GATOR2 複合体からの解離にあると考え、安静脚のヒラメ筋を用いて、抗 WDR24 (GATOR2 複合体の構成タンパク質) 抗体による共免疫沈降を行ったが、GATOR2 複合体に結合する CASTOR1 の発現は、A10 群だけでなく、C 群においても認められなかった (図 4)。

以上の結果は、アルギニンの摂取は安静時においてのみ、遅筋の mTORC1 を活性化させることを示すが、この作用が CASTOR1-GATOR2 複合体経路を介して起こることを支持する知見は得られなかった。

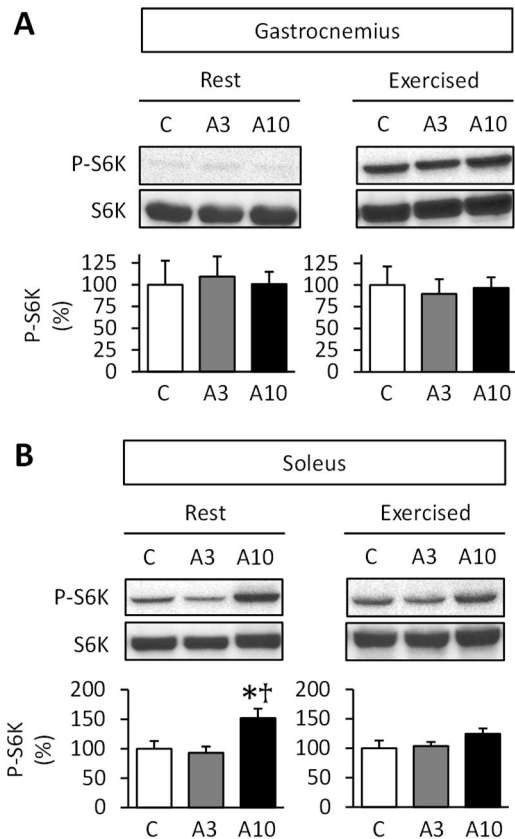


図3. アルギニン摂取による S6K のリン酸化の変化

\* $P < 0.05$  vs. C group,  $^{\dagger}P < 0.05$  vs. A3 group.



図4. アルギニン摂取による CASTOR1 と WDR24 の結合性の変化

(3) 今後の課題

本研究では、アルギニンの摂取は、1) 伸張性収縮後の筋力回復を促進するが、この要因の1つは一酸化窒素による炎症性細胞の浸潤防止にあること、2) 遅筋の mTORC1 を活性化させるが、これには CASTOR1-GATOR2 複合体経路は関与しないことを示唆する知見が得られた。今後は、アルギニンが遅筋特異的に mTORC1 を活性化させるメカニズムや、アルギニンの摂取が不活動に伴う遅筋の萎縮を軽減するかを明らかにすることが必要である。

<引用文献>

- Kanzaki et al. (2017) *J Appl Physiol* 122: 396-405.
- Pizza et al. (2005) *J Physiol* 562: 899-913.
- Anthony et al. (2000) *J Nutr* 130: 2413-2419.
- Wolfson et al. (2016) *Science* 351: 43-48.
- Chantranupong et al. (2016) *Cell* 165: 153-164.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 神崎圭太、中村博範、渡邊大輝、和田正信
2. 発表標題 アルギニンの摂取が伸張性収縮後の筋力回復を促進するメカニズム
3. 学会等名 日本運動生理学会27回大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山崎幸、清水梨紗、林菜菜美、神崎圭太
2. 発表標題 アルギニン摂取が骨格筋の mTORC1 シグナルに及ぼす影響
3. 学会等名 第74回日本栄養・食糧学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 神崎圭太、丸中絢華、山崎幸
2. 発表標題 レジスタンス運動が骨格筋のアミノ酸センサーの発現に及ぼす影響
3. 学会等名 第74回日本栄養・食糧学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 神崎圭太
2. 発表標題 伸張性収縮後の筋力回復に効果的な栄養戦略はあるのか?-アミノ酸やタンパク質の摂取に着目して-
3. 学会等名 第28回日本運動生理学会大会
4. 発表年 2021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
--	---------------------------	-----------------------	----

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