

令和 5 年 6 月 25 日現在

機関番号：33111

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2022

課題番号：19K11535

研究課題名（和文）組織温度の変化に起因したグリコーゲン代謝調節機構の解明とその実践的応用方法の検討

研究課題名（英文）Elucidation of regulatory mechanisms for human glycogen level by increased tissue temperature

研究代表者

越中 敬一（Keiichi, Koshinaka）

新潟医療福祉大学・健康科学部・准教授

研究者番号：30468037

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）：本研究課題では、組織温度の変化に起因したグリコーゲン代謝調節機構を明らかにすることを目的とした。ヒト身体に対して温熱刺激を負荷し、ヒト筋グリコーゲン代謝とヒト肝グリコーゲン代謝に与える影響を炭素磁気共鳴分光法(13C-MRS)によって測定した。一般的な入浴の様式によって身体に温熱刺激を負荷したところ、エネルギー消費量は増大し、糖質の有酸素的な利用量も増加した。一方、筋グリコーゲン量や肝グリコーゲン量に温熱刺激による影響は認められなかった。これらの結果により、一般的な入浴行為がヒトグリコーゲンに与える影響は限定的であることが明らかになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

身体におけるグリコーゲンの貯蔵量は、スポーツパフォーマンスの決定要因になりえる。入浴行為は、組織温度を上昇させ温熱刺激として身体のグリコーゲンレベルを低下させる可能性が予想された。しかしながら、本研究ではこの可能性は限定的である可能性が示唆された。この結果は、アスリートのコンディショニング法を考える上において重要な意義を示している。一方、入浴行為は様々な健康効果を誘発することが知られている。本研究では動物実験により、その作用機序の一部も合わせて明らかにした。入浴行為は日本人が一般的に、かつ日常に行う行為であるため、本結果が導く社会的意義は大きい。

研究成果の概要（英文）： The increased tissue temperature has been known as regulator of cellular energy metabolism, but it is not clear well the effect in human body. In the present study, our purpose was to investigate the effect increased tissue temperature on glycogen metabolism in human body. Healthy active subjects were imposed hot bath immersion as heat stimulation, and muscle and liver glycogen content were measured by carbon-13 magnetic resonance spectroscopy. During 20-min heat stimulation, the amount of energy expenditure and carbohydrate oxidation levels were increased above basal level. In contrast, at the end of the heat stimulation, both muscle and liver glycogen content were not different when compared to pre-heat stimulation level. These results suggest that typical bathing may have limited effect on glycogen metabolism in human body.

研究分野：エネルギー代謝

キーワード：筋グリコーゲン 肝グリコーゲン ヘパトカイン 温熱

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

スポーツ科学の分野において、運動前に骨格筋と肝臓に含まれるグリコーゲン量を高いレベルに至らしめることがパフォーマンスの発揮において重要であることは古くから良く知られている。そのため、グリコーゲンローディング法やグリコーゲンの超回復法など、糖質の摂取量を増加させることでグリコーゲン量を一時的に増やす栄養処方が大会前などの時期を中心に実施されている。しかしながら、普段から十分に糖質を摂取しているはずの日本人において、通常時のグリコーゲン量にはかなりの個人差が存在しており、グリコーゲンローディング時など多量の糖質を摂取した際にはその偏差が増強してしまう。このことは糖質の摂取量以外にも日本人のグリコーゲン量を規定する要因の存在を示唆しており、その要因の制御によって効果的かつ確実にグリコーゲン量を任意に変化させられることが期待される。

我々の研究グループは、ラットを用いた先行研究において、摘出したラット骨格筋に温熱刺激をして組織温度を高めると、熱量依存的に骨格筋内のアデノシン三リン酸量やクレアチンリン酸量が減少し、筋グリコーゲンが顕著に分解されてしまうことを認めている (Koshinaka, 2011)。またこの現象は、ラットの生体内において、温熱刺激を負荷した肝臓の肝グリコーゲンにも確認できる (未発表結果)。我々は以上の結果から、組織温度の上昇は身体のグリコーゲン量を低下させる主要な要因になりえると考えた。この現象がヒトの組織温度の上昇によっても生じる場合、日本人が日常的に行っている行為である温水への“入浴”は急性の温熱刺激として身体のグリコーゲン量を低下させ、特に持久系アスリートのパフォーマンスを低下させてしまう可能性が考えられる。一方、日常的な入浴行為はインスリン作用の増強などの様々な健康効果を誘発することが良く知られている。日常的な入浴行為を反復性の温熱刺激として捉える場合、入浴行為を繰り返す生活様式によってインスリン作用が増強し、身体のグリコーゲン量を増加させる可能性も考えられる。

2. 研究の目的

本研究では、「身体の組織温度の変化がヒト骨格筋と肝臓のグリコーゲン代謝に与える影響を明らかにする」ことを第一の目的としている。組織温度の上昇自体がグリコーゲン代謝の調節因子であるとの概念は特徴的であり、特にヒト肝臓におけるグリコーゲン代謝は、部位的な得意性からスポーツ科学の分野において研究が極めて遅れている分野である。本研究では、炭素磁気共鳴分光法(13C-MRS)を用いることにより非侵襲的に研究を推進していく。

また、本研究ではヒトでの実験に加えて動物実験を平行して行い、組織温度の上昇やその反復刺激が骨格筋と肝臓のグリコーゲン代謝に与える影響をヘパトカインを含む関連した分子の動態の観察と共に明らかにしていく。ヒト実験と動物実験で得られた生理反応や解釈を基盤とし、「スポーツ現場における実践的応用法の確立」を目指す。

3. 研究の方法

(1) ヒトの研究に関して：

健康で活動的な大学生を被験者とし、温熱刺激として半身浴もしくは全身浴を20分間負荷した。温熱刺激中に呼気ガスを採取し、エネルギー消費量を測定した。また、温熱刺激前と温熱刺激直後において骨格筋と肝臓の筋グリコーゲンを非侵襲的に測定した。その際、ヘパトカインの血中濃度の変化を合わせて検討した。

(2) ラットの研究に関して：

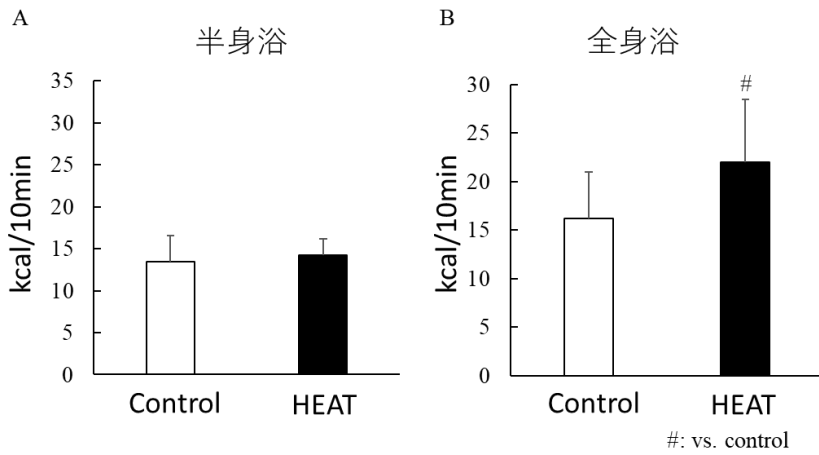
Wistar系雄性ラットを被験動物とし、温熱刺激として麻酔下で温水に30分間浸水した。この処置を反復的に1週間にわたり繰り返し、肝臓を摘出して生化学分析を行った。

4. 研究成果

(1) ヒトの研究：

エネルギー消費量に関して、半身浴の様式で温熱刺激を負荷した場合には刺激による有意な変化は認められなかったが(図1A)、全身浴の様式においては有意に増加を示した(図1B)。また、呼吸商から糖質の有酸素的な利用量が有意に増加していることも認めた。これらの結果は、温熱刺激によって身体の糖質の消費量が増大していることを示している。

図1 エネルギー消費量に与える影響



身体の糖質源は血糖値の他、筋グリコーゲンと肝グリコーゲンである。そこで、温熱刺激の前後においてそれぞれのグリコーゲン濃度を測定した。骨格筋のグリコーゲン濃度には有意な変化はなく (図 2A)、その結果は肝臓においても同様であった (図 2B)。

図2 グリコーゲン量に与える影響

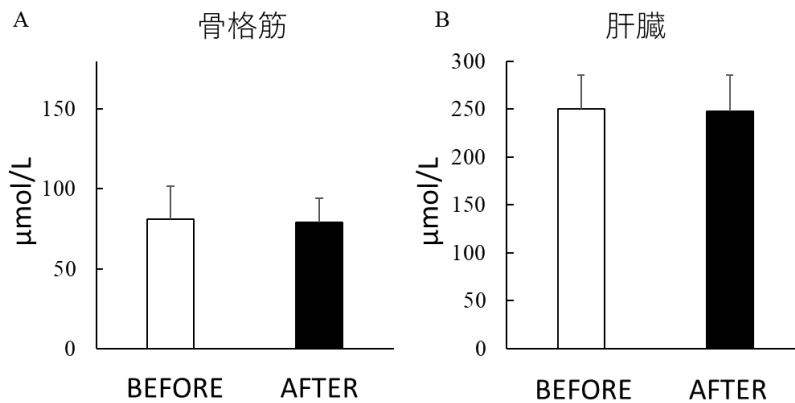
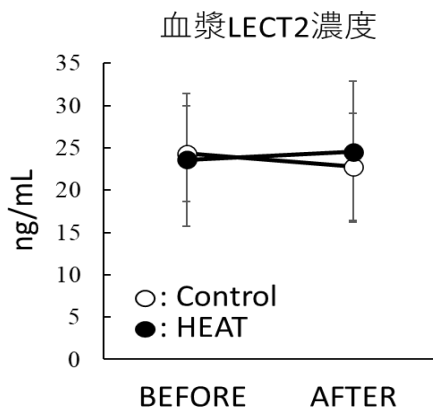


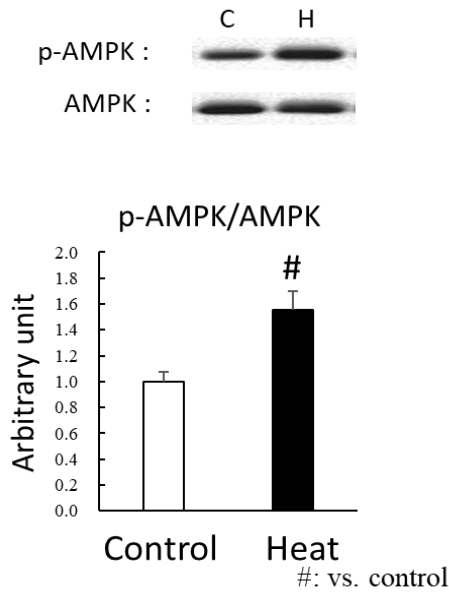
図3 血中ヘパトカイン濃度に与える影響



エネルギー消費量の増大は身体運動時と同様に血中のヘパトカイン濃度に影響を与える可能性がある。温熱刺激の前後において、ヘパトカインの1つである leukocyte cell-derived chemotaxin (LECT)2 の濃度を測定したところ、温熱刺激による影響は受けなかった (図 3)。同様に、他のヘパトカインである fibroblast growth factor (FGF)21 とカテプシン B にも影響を認めなかった。

(2) ラットの研究：

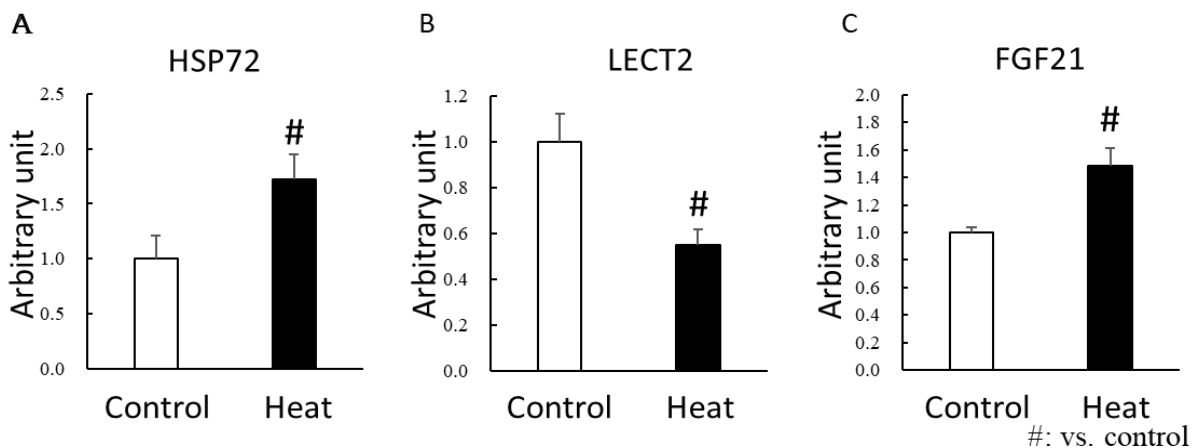
図4 肝臓の AMPK 活性に与える影響



ラットに温熱刺激を負荷し、刺激直後に肝臓を採取して AMP-activated protein kinase (AMPK) のリン酸化量を測定したところ、身体運動時と同様にリン酸化量が増大した (図 4)。AMPK の活性化はインスリン作用の増強などの生理作用を誘発するので、この結果は、温熱刺激によっても身体運動と同様の生理作用が肝臓に生じる可能性を示している。

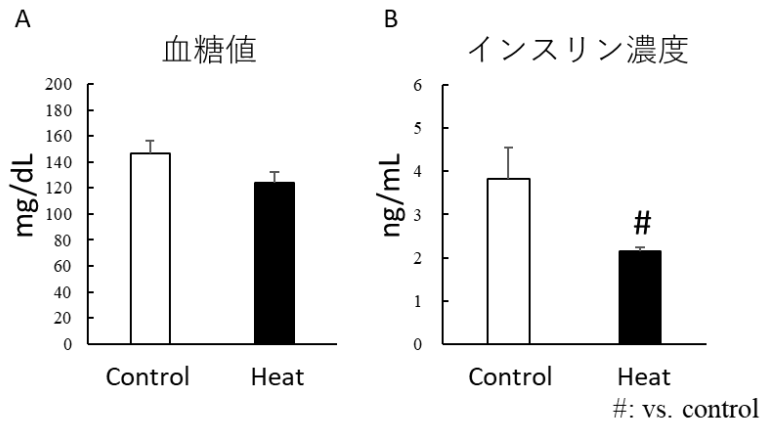
AMPK はインスリン作用を調節する要因であることに加えて、ヘパトカイン蛋白質量を調節する要因の 1 つでもある。急性の温熱刺激によって AMPK の活性化が確認できたことから、その反復的な刺激によってヘパトカイン蛋白質量が影響を受ける可能性がある。温熱刺激を一週間にわたり反復的に負荷したところ、heatshock protein (HSP) と FGF21 の蛋白質量は増加し、LECT2 は減少を示した (図 5)。これらの結果は、温熱刺激の反復的な処置はヘパトカイン蛋白質量を調節する要因になることが明らかになった。

図5 肝臓のヘパトカイン蛋白質量に与える影響



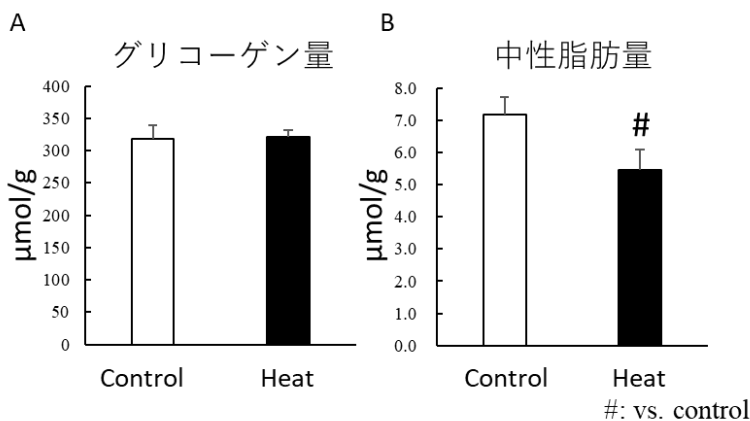
ヘパトカインである LECT2 は骨格筋のインスリン作用を増悪させること、また、HSP72 と FGF21 は末梢インスリン作用を増強させることが知られている。よってこれらのヘパトカインの変化から、温熱刺激の反復的な処置によって末梢組織のインスリン作用が増強した可能性が推察される。そこで、一週間の温熱刺激の処置が終了した翌日、6 時間の絶食後に血糖値と血漿インスリン濃度を測定した (図 6)。その結果、温熱刺激によって血糖値 (A) には変化が認められなかったが、血漿インスリン濃度 (B) は有意に低下をしていた。この結果は、末梢のインスリン作用が増強した可能性を示唆している。

図6 血糖値とインスリン値に与える影響



インスリン作用の増強は組織のグリコーゲン量を増加させる可能性がある。そこで、肝臓のグリコーゲン量を測定したところ、グリコーゲン量に温熱刺激による変化は認められなかった (図7A)。しかしながら、肝臓の中性脂肪量は有意な低下を示した (図7B)。

図7 グリコーゲン量と中性脂肪量に与える影響



(3) まとめ

アスリートは競技パフォーマンスを整える上でコンディショニングに多大な関心を注いでいるが、日本人が日常的に行う入浴行為に対する関心は極めて低い状況であった。本研究では、入浴行為による身体への温熱刺激が骨格筋と肝臓のグリコーゲン代謝に与える影響を検討した。その結果、入浴によりエネルギー消費量の増大にともない糖質の有酸素的利用は増大したが、その程度は組織のグルコーゲンレベルを低下させる程の影響を及ぼさなかった。この結果は、大事な試合前などにおける意識的な長湯など、または高い水温での入浴など、アスリートが自身の感覚に基づき自由に入浴をしても差支えないことを示している。

本研究における動物実験において、温熱刺激は肝臓の AMPK 活性を亢進させた。肝臓の組織温度の上昇は肝臓のヘパトカインの蛋白質発現をインスリン作用が増強する方向へ変容させており、ヒトにおいても反復的な入浴の繰り返しがヘパトカインを介して身体のインスリン作用を増強させる可能性が推察される。この可能性が正しければ、アスリートにとっても、グリコーゲンの貯蔵量の増加やグリコーゲンの回復速度の増強などの有益な生理現象が惹起されることが期待される。

以上の研究により、温熱刺激としての入浴行為が身体に与える影響とその将来的な可能性が提供された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 越中敬一, 中澤翔, 埴晴雄, 高橋英幸, 大浦拓徳, 佐藤晶子
2. 発表標題 血漿LECT2濃度に及ぼす運動習慣と温熱刺激の影響
3. 学会等名 第77回日本体力医学会大会（栃木）
4. 発表年 2022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	高橋 英幸 (Takahashi Hideyuki) (00292540)	筑波大学・体育系・教授 (12102)	
研究分担者	埴 晴雄 (Hanawa Haruo) (40282983)	新潟医療福祉大学・医療技術学部・教授 (33111)	

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