

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 4 年 5 月 16 日現在

機関番号：32666

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K20051

研究課題名(和文) 乳酸は一過性の高強度運動によるミトコンドリア生合成を高める因子であるか否か

研究課題名(英文) Does lactate promote mitochondrial biogenesis in hippocampus following a single bout of intense exercise?

研究代表者

朴 ジョンヒョク (Park, Jonghyuk)

日本医科大学・大学院医学研究科・ポストドクター

研究者番号：80835843

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)：長期間の運動トレーニングは海馬のミトコンドリア生合成を増加させることが報告されている。しかし、この増加に対する一過性運動の影響については明らかにされていない。本研究では、マウスに強度の異なる一過性運動(低・中・高)を課したところ、乳酸閾値を上回る高強度運動後のみ、海馬ミトコンドリア生合成の増加がもたらされた。その増加機序には、運動で高まる血中乳酸が脳に取り込まれ、海馬の乳酸輸送担体(MCT)の発現増加を介して海馬ミトコンドリア生合成の増加を促進することが明らかとなった。これらの結果から、一過性運動後の海馬機能向上に運動で高まる乳酸が重要な役割を果たしていることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

運動がミトコンドリア生合成にもたらす影響を調べた研究が増えてきている。しかし、それは長期間のトレーニングによる効果を示す研究結果が多い。本研究の成果は、一過性の運動、特に乳酸上昇を引き起こす強度の運動が脳、とりわけ認知機能を担う海馬領域のミトコンドリア生合成を高めることを明らかにした。一方、アルツハイマー病由来の認知機能低下では脳のミトコンドリア量の低下も報告されており、運動により脳のミトコンドリア生合成を高めることが運動による認知機能向上の重要な要因である可能性がある。従って、この後、健康の維持増進のために高強度運動を推奨していく上での重要な基礎的研究結果となりえることが期待される。

研究成果の概要(英文)：Regular exercise training induces mitochondrial biogenesis in the hippocampus. However, it remains unclear whether a single bout of exercise would increase hippocampal mitochondrial biogenesis. Eight-week-old male ICR mice were subjected to a single bout of exercise at three different intensities. High-intensity, but not low- or moderate-intensity, increased blood lactate concentration and enhanced PGC-1 α mRNA expression and mitochondrial DNA (mtDNA) in the hippocampus. Moreover, i.p. lactate injection increased hippocampal extracellular lactate concentration to the same as blood lactate level, but this was suppressed by administering UK5099, a monocarboxylate transporters inhibitor. Hippocampal MCT1, and MCT2 mRNA expression, except MCT4, also increased after high-intensity exercise, which was abolished by UK5099 administration. Thus, a single bout of exercise above the lactate threshold could provide an effective strategy for increasing mitochondrial biogenesis in the hippocampus.

研究分野：運動生理学

キーワード：一過性運動 高強度 乳酸 海馬 ミトコンドリア生合成

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

長期的な運動トレーニングは骨格筋だけでなく、脳のさまざまな領域（海馬、視床下部、大脳皮質）においてミトコンドリア DNA (mtDNA) を増加させることが明らかになっており、その機序には Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1 α (PGC-1 α) が重要な役割を果たしている。しかし、海馬ミトコンドリア生合成の増加に対する一過性運動の影響については検討されていなかった。申請者は、これまでに一過性運動が海馬ミトコンドリア生合成に与える影響を調べたところ、一過性の低強度（トレッドミル速度 10m/分）と中強度運動（20m/分）では海馬のミトコンドリア生合成の増加はみられなかったが、高強度運動（20m/分～疲労困憊）では運動 12 時間後に海馬の PGC-1 α mRNA 発現が増加し、48 時間後に mtDNA が増加することを見出した。しかし、その増加機序は未だ解明できていなかった。

近年、乳酸が骨格筋のミトコンドリア生合成の増加を促す一つの因子となりえる可能性が示唆されている。一方、長期記憶形成、学習や認知機能の向上には海馬での乳酸利用が不可欠であることが明らかになっている。これらの結果は、一過性の高強度運動誘発の乳酸が海馬のミトコンドリア生合成の増加にも関与する可能性を示唆している。しかし、実際に運動により増加する血中乳酸が脳内に取り込まれ、その乳酸が海馬の PGC-1 α 等の因子を増加させ、最終的にミトコンドリア生合成の増加をもたらすという作用機序については解明されていない。

2. 研究の目的

(1) 血中で増加した乳酸が海馬内乳酸濃度に影響を与えるかをマイクロダイアリシス法にて検討した。

(2) 乳酸の腹腔内投与および一過性の高強度運動による血中乳酸濃度の増加が海馬ミトコンドリア生合成を高める要因であるか否かを明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 8 週齢の雄 ICR マウスに腹腔内に乳酸 (2g/kg) を投与しタイムコースで血中乳酸濃度の変化を観察した。なお、別の ICR マウスを用いてマイクロダイアリシス実験のために海馬へのガイドカニューレ挿入手術を施し、5 日間の回復期間を設けた。条件としては 1) Vehicle+乳酸投与群 (Vehicle+Lac)、2) UK5099+乳酸投与群 (UK5099+Lac) に分け、Vehicle または海馬の乳酸輸送担体 (MCT) 阻害薬 UK5099 を腹腔内に投与し、30 分後に乳酸を腹腔内に投与した。その際にガイドカニューレを透析プローブに差し替え、リンゲル液をマイクロインジェクションポンプに繋ぎ流速 1 μ L/min で灌流した。その後、脳灌流液を 10 分間隔で回収し、その回収したサンプルを用いて海馬の細胞外乳酸濃度を測定した。

(2) 8 週齢の雄 ICR マウスを 1) コントロール群 (Cont)、2) 乳酸投与群 (Lac)、3) UK5099+乳酸投与群 (UK5099+Lac) の 3 群に分けた。Vehicle または UK5099 を腹腔内投与し、30 分後に Saline または乳酸を腹腔内に投与した。投与 12 時間後に海馬を摘出し、リアルタイム RT-PCR 法により PGC-1 α 、MCTs mRNA 測定を行った。また、投与 48 時間後の海馬は mtDNA コピー数の測定に用いた (図 2A)。

(3) 8 週齢の雄 ICR マウスをトレッドミル走に充分慣れさせた後、1) コントロール群 (Cont)、2) 高強度運動群 (Ex)、3) UK5099 投与+高強度運動群 (UK5099+Ex) の 3 群に分けた。運動負荷の手順は以下の通りで、トレッドミル速度 20m/min より開始、1 分間走運動を行い、10 秒間の休憩をはさみ 3 回行わせることを 1 セットとし、3 セット後に 5m/min ずつ速度を上げ、マウスが疲労困憊に至るまでの高強度走運動を課した。運動終了 12 時間後、海馬を摘出し、PGC-1 α 、MCTs mRNA 測定に用いた。運動 48 時間後の海馬から mtDNA コピー数の測定を行った (図 3A)。

4. 研究成果

(1) 乳酸の腹腔内投与後、血中乳酸濃度は15分後にピーク (15.5 ± 1.8 mM) に達し180分後に安静時レベルまで下がった (図1A)。次に、乳酸腹腔内投与後、海馬の細胞外乳酸濃度をマイクロダイアリス法により測定した結果、Vehicle+Lac群において乳酸投与10分後から60分まで、安静時に比べ有意な増加が認められた。しかし、この増加はUK5099投与により抑制された (図1B)。

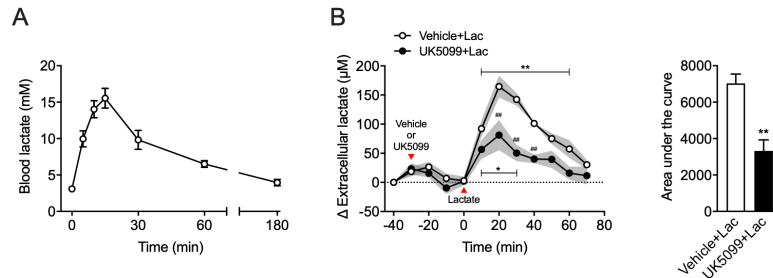


図1. 乳酸腹腔内投与による血中および海馬細胞外乳酸濃度の変化

(2) 腹腔内への乳酸投与によりLac群とUK5099+Lac群ともに血中乳酸濃度の増加を示した (図2B)。海馬PGC-1 α 、MCT1 mRNA発現量はCont群と比べLac群で有意に増加し、MCT2、mtDNAは増加傾向を示した (図2C)。しかし、これらの増加はUK5099+Lac群ではみられなかった (図2B、C)。

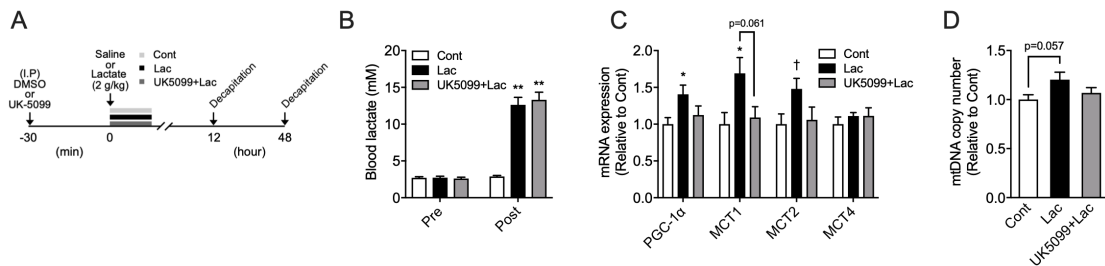


図2. 乳酸腹腔内投与後の血中乳酸濃度、海馬PGC-1 α 、MCTs mRNA発現量、mtDNAの変化

(3) 一過性の高強度運動に伴い血中乳酸濃度が上昇し (図3B)、その後、海馬PGC-1 α 、MCT1と2 mRNA発現量が有意に増加し (図3C)、海馬mtDNA量の増加が認められた (図3D)。しかし、これらの増加はUK-5099投与により消失した (図3C、D)。

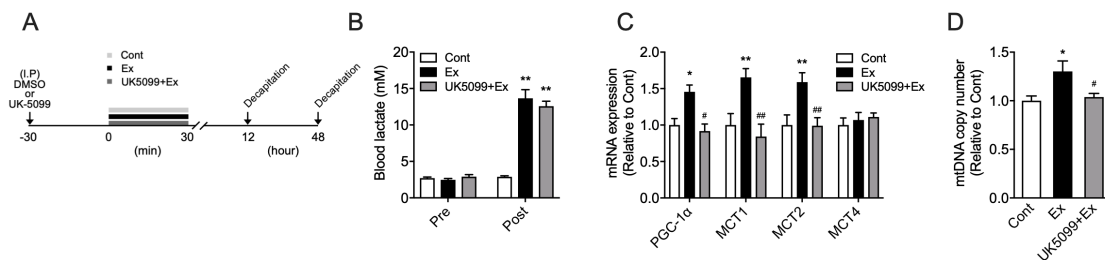


図3. 一過性の高強度運動後の血中乳酸濃度、海馬PGC-1 α 、MCTs mRNA発現量、mtDNAの変化

(4) まとめ

マイクロダイアリス実験により血中で増加した乳酸はMCTを介して脳内に取り込まれ、海馬乳酸濃度を高めることが示された。また、一過性の高強度運動が海馬ミトコンドリア合成を増加させる作用機序として、運動により高まる血中乳酸が脳内に入り込み、MCT発現増加を介して、最終的に海馬ミトコンドリア合成の増加をもたらすことが示唆された。これらの結果は、健康の維持増進のために高強度運動を推奨していく上での重要な基礎的研究結果となりうることを期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Park Jonghyuk, Kim Jimmy, Mikami Toshio	4. 巻 12
2. 論文標題 Exercise-Induced Lactate Release Mediates Mitochondrial Biogenesis in the Hippocampus of Mice via Monocarboxylate Transporters	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Physiology	6. 最初と最後の頁 736905
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fphys.2021.736905	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 Mikami Toshio, Kim Jimmy, Park Jonghyuk, Lee Hyowon, Yaicharoen Pongson, Suidasari Sofya, Yokozawa Miki, Yamauchi Ken	4. 巻 11
2. 論文標題 Olive leaf extract prevents obesity, cognitive decline, and depression and improves exercise capacity in mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 12495
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-021-90589-6	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 Kawaguchi Kenji, Park Jonghyuk, Masaki Takahiro, Mezaki Yoshihiro, Ochi Sae, Matsuura Tomokazu	4. 巻 24
2. 論文標題 Comprehensive gene expression profiling of human astrocytes treated with a hepatic encephalopathy-inducible factor, alpha 1-antichymotripsin	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochemistry and Biophysics Reports	6. 最初と最後の頁 100855 ~ 100855
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bbrep.2020.100855	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 Mikami Toshio, Tano Kohei, Lee Hosung, Lee Hyowon, Park Jonghyuk, Ohta Fumiaki, LeBaron Tyler W., Ohta Shigeo	4. 巻 97
2. 論文標題 Drinking hydrogen water enhances endurance and relieves psychometric fatigue: a randomized, double-blind, placebo-controlled study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Canadian Journal of Physiology and Pharmacology	6. 最初と最後の頁 857 ~ 862
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1139/cjpp-2019-0059	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 Nomoto Hideki, Maehashi Haruka, Shirai Misako, Nakamura Mariko, Masaki Takahiro, Mezaki Yoshihiro, Park Jonghyuk, Aizawa Mamoru, Ohkawa Kiyoshi, Yoshida Kiyotsugu, Matsuura Tomokazu	4. 巻 32
2. 論文標題 Bio-artificial bone formation model with a radial-flow bioreactor for implant therapy?comparison between two cell culture carriers: porous hydroxyapatite and -tricalcium phosphate beads	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Human Cell	6. 最初と最後の頁 1~11
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s13577-018-0218-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 -

〔学会発表〕 計2件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 朴ジョンヒョク, 金芝美, 三上俊夫
2. 発表標題 一過性の高強度運動による海馬ミトコンドリア生合成の増加に対する乳酸の関与
3. 学会等名 第74回日本体力医学大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 三上俊夫, 朴ジョンヒョク, 金芝美
2. 発表標題 継続的運動は不活動由来の認知機能低下とうつ様症状の発症を予防する
3. 学会等名 第74回日本体力医学大会
4. 発表年 2019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
---------	---------