

令和 6 年 6 月 11 日現在

機関番号：24302

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20H04080

研究課題名（和文）腸内環境と骨格筋代謝のコミュニケーションに着目した運動効果の実験的・疫学的検証

研究課題名（英文）Experimental and epidemiological examination of the exercise effects on the communication between gut environment and skeletal muscle metabolism

研究代表者

青井 渉（Aoi, Wataru）

京都府立大学・生命環境科学研究科・准教授

研究者番号：60405272

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 10,900,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は、腸内環境と骨格筋代謝の関係を、実験動物、培養細胞、ヒトにおいて検討したものである。運動を習慣化させたマウスの腸内細菌を移植したマウスでは、骨格筋のエネルギー代謝が高まり、このことに腸内細菌による一次胆汁酸の脱抱合が関与することを示した。また中高齢者を対象とした横断研究においても、身体活動および食習慣と血液中胆汁酸組成の関連を認めた。一連の結果より、運動による代謝適応には、血液中代謝物の変化を介した腸内環境と骨格筋代謝のコミュニケーションが関与することを示唆した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、腸内細菌叢の変化が、骨格筋のエネルギー代謝、ひいては全身の耐糖能や体組成を調整することが示された。また、運動習慣による代謝疾患の予防や体力の向上には、腸内細菌の働きによる血液中代謝物濃度の調整が関与することが示唆された。適切な運動習慣、食習慣は、健全な腸内環境ならびに骨格筋栄養素代謝を支え、両者のコミュニケーションが健康づくりに寄与すると考えられる。

研究成果の概要（英文）：This study examined the relationship between gut environment and skeletal muscle metabolism in experimental animals, cultured cells, and humans. In recipient mice transplanted with gut microbiota from exercise-acclimated mice, energy metabolism in skeletal muscle was enhanced, indicating that deconjugation of bile acids by gut microbiota was involved in the activated metabolism. A cross-sectional study in middle-aged and elderly subjects also showed associations of physical activity and dietary habits with circulating bile acid composition. These results indicate that metabolic benefits of exercise involve communication between gut environment and skeletal muscle metabolism via changes in blood metabolites.

研究分野：スポーツ生理学

キーワード：骨格筋 エネルギー代謝 腸内細菌 臓器連関 血液中因子

1. 研究開始当初の背景

骨格筋は運動能力、体脂肪量、血糖値を調整する臓器である。腸内細菌叢の詳細な情報を得ることが可能となり、血液成分に影響を与え、全身の臓器機能に干渉することがわかってきた。運動習慣によって腸内細菌叢が変化することがヒト、マウスにおいて示されているが、このことが運動によるエネルギー代謝の適応効果に關与するかどうかは不明である。腸内細菌は様々な代謝物を生成し、これらが生理機能に影響を与えることが示唆されている。胆汁酸は肝臓で合成された後、消化管内に分泌され、腸内細菌により代謝された後、多くは循環中へ移送される。そのため、腸内細菌が血液中胆汁酸を介して全身に影響を及ぼす可能性がある。腸内環境が内分泌系を介して骨格筋の代謝に影響を与え、全身の恒常性維持、健康増進に重要な役割を果たす可能性を考えた。

2. 研究の目的

骨格筋のエネルギー代謝機能の向上にむけて、腸内細菌による代謝物の質的制御に着目し、臓器間のコミュニケーションを体力科学的見地から検証することを目的とした。実験的および疫学的研究により、血液中代謝物の体内動態、代謝調節作用、身体活動との関連を解明することを目指す。

3. 研究の方法

(1) 動物実験モデルにおける検証

運動、安静両ドナーマウスから採取した便をレシピエントマウスに8週間投与した。この期間中、高脂肪食摂取および安静条件下で飼育し、耐糖能の減弱を誘発した。血液中の代謝関連指標および胆汁酸組成を評価し、両者の関連を検討した。また骨格筋組織において、糖取り込み能、インスリン依存・非依存代謝指標、ミトコンドリア関連指標、炎症関連指標について比較した。さらに、ドナー、レシピエント両マウスから腸内細菌叢プロファイルを獲得し、胆汁酸組成との関連を検討した。

(2) 細胞実験モデルにおける検証

脂肪酸処理によってインスリン感受性を減弱させた骨格筋管細胞C2C12を用いた。遊離型あるいはタウリン抱合型胆汁酸を、インスリン存在下あるいは非存在下で作用させ、糖取り込み能、インスリン依存および非依存糖代謝経路、炎症関連指標について評価した。

(3) 人間集団を対象とした疫学研究における検証

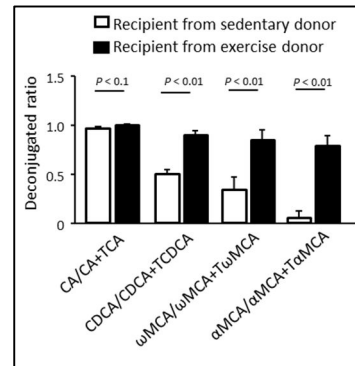
コホート研究参加者から基礎情報、生活習慣等情報をもとに50 - 60歳代男性147名を解析対象とした。血清中胆汁酸組成を測定し、各胆汁酸濃度および胆汁酸脱抱合率と体組成、体力、生活習慣との関連を解析した。

4. 研究成果

(1) 動物実験モデルにおける検証

骨格筋発現プロファイルを比較したところ、運動ドナー由来のレシピエントにおいて、糖代謝関連因子、ミトコンドリア関連因子、成長因子、マイオカイン、受容体などの増加がみられた。また、糖代謝シグナル経路、カルシウム依存性シグナル伝達経路、成長因子シグナル経路の活性化がみられた。血漿中の一次胆汁酸の脱抱合率、および便中の胆汁酸加水分解

酵素活性が、運動ドナー由来のレシピエントで高値であった（右図）。ネットワーク解析においても、腸内細菌 - 胆汁酸脱抱合 - 骨格筋代謝シグナルの関連が観察され、腸内細菌が胆汁酸を介して骨格筋代謝を活性化したことが示唆された。また、高強度走運動（最大運動強度 80%以上）を負荷したマウスをドナーとするレシピエントでも、高脂肪食条件下での血糖上昇が抑制され、耐糖能の改善を観察した。そのため、運動マウス由来の腸内細菌による糖代謝改善作用は、幅広い運動強度において認められることが示唆された。一方、高強度運動直後には、腸管バリア機能の低下がみられた。腸組織で生じる酸化ストレスによりタイトジャンクションが破綻し、腸管透過性が亢進することが示唆された。水溶性食物繊維を摂取させたマウスでは、高強度運動による腸管透過性の上昇は抑制され、食事による腸内環境の改善が腸管バリア機能の維持に寄与することが示唆された。



(2) 細胞実験モデルにおける検証

タウリン抱合型ムリコール酸と比較して、遊離型では糖取り込み能および AMPK・Akt のリン酸化レベルが高かった。一方、遊離型胆汁酸において炎症性因子 CCL2 の発現が低かった。したがって、インスリン抵抗性状態の筋管細胞において、炎症性シグナルの抑制を介した糖代謝の改善効果が示唆された。

(3) 人間集団を対象とした疫学研究における検証

胆汁酸プロファイルと体格、体力、身体活動、食習慣の関係について、重相関分析をしたところ、身体活動および茶摂取とデオキシコール酸濃度の間に負の相関を認めた。また、コレステロール摂取量と抱合型一次胆汁酸濃度の間に正の相関を認めた。

以上、一連の研究より、腸内環境の変化と骨格筋の代謝・分泌能の間の密接な関係が示され、このことが運動による体力向上、代謝疾患予防に寄与することが示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 12件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 9件）

1. 著者名 Morishima, S., Aoi, W., Kawamura, A., Kawase, T., Takagi, T., Naito, Y., Tsukahara, T., Inoue, R.	4. 巻 68
2. 論文標題 Intensive, prolonged exercise seemingly causes gut dysbiosis in female endurance runners.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J. Clin. Biochem. Nutr.	6. 最初と最後の頁 253 ~ 258
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3164/jcbn.20-131.	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 Aoi, W. and Tanimura, Y.	4. 巻 12
2. 論文標題 Roles of skeletal muscle-derived exosomes in organ metabolic and immunological communication	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Front in Endocrinol (Lausanne)	6. 最初と最後の頁 697204 ~ 697204
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fendo.2021.697204. eCollection 2021	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 Aoi, W., Iwasa, M., Marunaka, Y.	4. 巻 88
2. 論文標題 Metabolic functions of flavonoids: From human epidemiology to molecular mechanism	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neuropeptides	6. 最初と最後の頁 102163 ~ 102163
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.npep.2021.102163	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 Nishimura, S., Aoi, W., Kodani, H., Kobayashi, Y., Wada, S., Kuwahata, M., Higashi, A.	4. 巻 8
2. 論文標題 Polysorbate 80 induced leaky gut impairs skeletal muscle metabolism in mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Physiological Reports	6. 最初と最後の頁 e14629 ~ e14629
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14814/phy2.14629	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 Kawamura, A., Aoi, W., Abe, R., Kobayashi, Y., Kuwahata, M., Higashi, A.	4. 巻 10
2. 論文標題 Astaxanthin-, -Carotene-, and Resveratrol-Rich Foods Support Resistance Training-Induced Adaptation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Antioxidants	6. 最初と最後の頁 113 ~ 113
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/antiox10010113	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 Iwasa, M., Takezoe, S., Kitaura, N., Sutani, T., Miyazaki, H., Aoi, W.	4. 巻 106
2. 論文標題 A milk casein hydrolysate derived peptide enhances glucose uptake through the AMP activated protein kinase signalling pathway in skeletal muscle cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Experimental Physiology	6. 最初と最後の頁 496 ~ 505
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1113/EP088770	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 Aoi, W., Iwasa, M., Aiso, C., Tabata, Y., Gotoh, Y., Kosaka, H., Suzuki, T.	4. 巻 612
2. 論文標題 Lactococcus cremoris subsp. cremoris FC-fermented milk activates protein synthesis and increases skeletal muscle mass in middle-aged mice	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 176 ~ 180
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2022.04.097	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 Aoi, W., Inoue, R. Mizushima, K., Honda, A., Bjornholm, M., Takagi, T., Naito, Y.	4. 巻 26
2. 論文標題 Exercise-acclimated microbiota improves skeletal muscle metabolism via circulating bile acid deconjugation	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 106251 ~ 106251
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2023.106251	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 該当する

1. 著者名 Shigeta, M., Aoi, W., Morita, C., Soga, K., Inoue, R., Fukushima, Y. Kobayashi, Y., Kuwahata, M.	4. 巻 22
2. 論文標題 Matcha green tea beverage moderates fatigue and supports resistance training-induced adaptation	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Nutrition Journal	6. 最初と最後の頁 32 ~ 32
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12937-023-00859-4	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 Takami, M., Aoi, W., Ando, C., Kato, Y., Kobayashi, Y., Kuwahata, M.	4. 巻 9
2. 論文標題 High-intensity exercise training induces the oxidative modification of malate dehydrogenase 2 in skeletal muscles	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Advances in Redox Research	6. 最初と最後の頁 100076 ~ 100076
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.arres.2023.100076	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 Takami, M., Aoi, W., Matsumoto, K., Kato, Y., Kobayashi, Y., Kuwahata, M.	4. 巻 74
2. 論文標題 High-intensity exercise impairs intestinal barrier function by generating oxidative stress	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition	6. 最初と最後の頁 136 ~ 140
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3164/jcbn.23-96	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 青井 涉	4. 巻 76
2. 論文標題 骨格筋と腸のクロストーク “筋腸連関” からみる代謝、運動の機能制御	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 日本栄養・食糧学会誌	6. 最初と最後の頁 305 ~ 312
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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計12件（うち招待講演 10件 / うち国際学会 3件）

1. 発表者名 青井 渉
2. 発表標題 サルコペニア予防のための運動の効果 - マイオカインに注目して
3. 学会等名 第63回日本老年医学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 青井 渉
2. 発表標題 骨格筋と腸の臓器連関からみた運動ベネフィット
3. 学会等名 第21回日本抗加齢医学会総会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 青井 渉
2. 発表標題 サルコペニア予防における運動効果の分子メカニズム
3. 学会等名 第8回日本サルコペニア・フレイル学会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 青井 渉
2. 発表標題 臓器連関からみた骨格筋と腸の機能制御
3. 学会等名 第7回日本筋学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Aoi, W., Sakuma, K., Krook, A.
2. 発表標題 SPARC, a Muscle-secreted Protein, Improves Glucose Tolerance via AMP-activated Protein Kinase in Skeletal Muscle.
3. 学会等名 Experimental Biology 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 青井 渉
2. 発表標題 腸内環境に依存する液性因子による骨格筋代謝修飾作用
3. 学会等名 第75回日本体力医学会大会 シンポジウム
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 青井 渉
2. 発表標題 骨格筋の分泌機能とサルコペニア・フレイル
3. 学会等名 第7回日本サルコペニア・フレイル学会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 青井 渉
2. 発表標題 骨格筋機能におけるフードサイエンス
3. 学会等名 第7回日本サルコペニア・フレイル学会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Aoi, W.
2. 発表標題 Immune-metabolic Interaction between Skeletal Muscle and Gut
3. 学会等名 The 8th Asian Conference for Frailty and Sarcopenia (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Aoi, W.
2. 発表標題 The Potential Role of Astaxanthin in Metabolic Health and Exercise Performance
3. 学会等名 The 19th International Symposium on Carotenoids (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 青井 渉
2. 発表標題 スポーツ栄養からみる腸バリア・免疫・代謝の機能連関
3. 学会等名 スポーツ栄養学会第9回大会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 青井 渉
2. 発表標題 腸シグナルによる骨格筋代謝制御
3. 学会等名 第10回日本サルコペニア・フレイル学会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Aoi, W.	4. 発行年 2021年
2. 出版社 Elsevier	5. 総ページ数 344
3. 書名 Sarcopenia: Molecular Mechanism and Treatment Strategies	

〔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	内藤 裕二 (Naito Yuji) (00305575)	京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・教授 (24303)	
研究分担者	小山 晃英 (Koyama Teruhide) (40711362)	京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・講師 (24303)	
研究分担者	井上 亮 (Inoue Ryo) (70443926)	摂南大学・農学部・教授 (34428)	

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		
スウェーデン	Karolinska Institutet		