

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年5月20日現在

機関番号：32511

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2009～2011

課題番号：21300254

研究課題名（和文）アンチ・エイジングを目的とした運動による筋局所の性ホルモン産生

研究課題名（英文）Local muscular steroidogenesis and exercise for anti-aging

研究代表者

目崎 登 (MESAKI NOBORU)

帝京平成大学・地域医療学部・教授

研究者番号：30010408

研究成果の概要（和文）：

本研究では、加齢により高頻度に発症する生活習慣病やサルコペニアと骨格筋や心臓の局所性ステロイドホルモン合成能の関連性を検討し、アンチ・エイジングのための運動療法に筋局所の性ステロイドホルモン変動がどのように貢献しているのかを明らかにすることを目的とした。本研究成果は、加齢によって生活習慣病やサルコペニアの発症リスクが激増することに対して局所で産生されている性ホルモンが関与し、局所の性ホルモンの動態に基づくより効果的な運動指導法の戦略を組み立てる基礎的な知見となり得るデータが示された。

研究成果の概要（英文）：

Sex steroid hormones are mainly produced and secreted by the ovary, testis, and adrenal cortex and affect diverse physiological processes of target organs or tissues, such as reproductive organs, bones, liver, heart, vasculature, brain, and skeletal muscles. Previously, we demonstrated that skeletal muscles are capable of locally synthesizing circulating DHEA to testosterone and estrogen. This study examined association of life-style related diseases and sarcopenia in local skeletal and cardiac muscles and intended to apply it to exercise therapy for anti-aging. Our data demonstrated that local steroidogenesis is involved in age-related life-style related diseases and sarcopenia, suggesting that this mechanism provides beneficial information as a basic finding of the exercise therapy for anti-aging prevention.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
平成21年度	6,700,000	2,010,000	8,710,000
平成22年度	3,700,000	1,110,000	4,810,000
平成23年度	3,300,000	990,000	4,290,000
総計	13,700,000	4,110,000	17,810,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：健康スポーツ科学・応用健康科学

キーワード：加齢、老化、自己分泌

1. 研究開始当初の背景

加齢により、性ホルモン（アンドロゲンや

エストロゲン）分泌量が低下するとともに、生活習慣病、筋量・筋力の低下（サルコペニ

アの発症)、心血管疾患などの罹患率が増え、特に女性では閉経後数年間でそのリスクは急増する。男性ホルモンであるテストステロンは筋量や筋力増加に、女性ホルモンであるエストロゲンは代謝や動脈・心筋保護に関与すると推測されており、加齢に伴う性ホルモンレベルを維持改善することはアンチ・エイジングの関連から重要と考えられる。これまで性ホルモンは、卵巣・精巣といった内分泌腺からの産生が主と考えられてきたが、我々は、骨格筋局所においても性ホルモンが合成されることを明らかにしてきた。しかしながら、性ホルモンが卵巣や精巣といった内分泌経路のみならず、末梢組織における局所の性ホルモン産生機構が高齢期、代謝疾患、運動トレーニングに与える影響については明らかにされていない。

2. 研究の目的

本研究は、加齢により高頻度に発症する生活習慣病やサルコペニアと骨格筋や心臓の局所性ステロイドホルモン合成能の関連性を検討し、アンチ・エイジングのための運動療法に局所の性ステロイドホルモン変動がどのように貢献しているのかを明らかにすることを目的とする。

3. 研究の方法

本研究では3年間の申請期間中で、加齢により高頻度に発症する生活習慣病やサルコペニアと骨格筋や心臓の局所性ステロイドホルモン合成能の関連性を検討し、アンチ・エイジングのための運動療法に性ステロイドホルモン変動がどのように貢献しているのかを解明することを目的とし、以下の3つの研究課題を設定した。

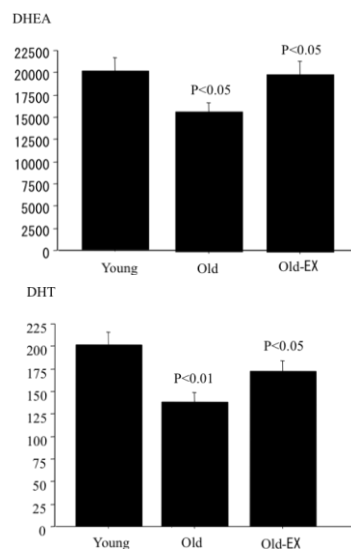
- (1) 骨格筋および心筋の性ホルモン産生の加齢変化と運動の影響
- (2) 生活習慣病における局所の性ホルモン産生の変動と運動の影響
- (3) 性差の影響

4. 研究成果

<平成21年度>

加齢に伴う骨格筋の局所の性ホルモン産生機構の変化について検討した。対象はオスSDラット(若年群:12ヶ月齢、高齢群:24ヶ月齢、各群15匹)を用いた。測定組織は、骨格筋(腓腹筋、ヒラメ筋)、心臓、精巣とした。測定項目は、組織中ホルモン濃度(testosterone、DHT、DHEA、estradiol)はEIA法により測定した。骨格筋中DHEAおよびDHTレベルは、加齢に伴い明らかに低下した。また、高齢群における一過性運動後の骨格筋中DHEAおよびDHT濃

度は明らかに増大した。一方、骨格筋中testosteroneおよびestradiolレベルに変化は認められなかった。加齢に伴い骨格筋局所のステロイドホルモンレベルは低下し、運動は加齢に伴う骨格筋局所の性ホルモン合成を活性化させる可能性が示唆された。



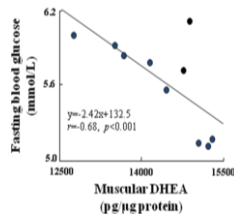
<平成22年度>

加齢に伴い、生活習慣病疾患リスクは増大する。その要因の1つに運動不足や食生活の乱れによる肥満が関与していると考えられる。肥満は内分泌機能の低下をもたらす、性ホルモン産生も低下させる。我々は、骨格筋内で性ステロイドホルモンを代謝合成できることを明らかにしてきたが、その性ステロイドホルモンが骨格筋内でどのような役割を担っているのかは不明である。最近我々は、骨格筋内の性ステロイドホルモンは筋内の糖代謝を亢進させることを証明した。

そこで、平成22年度では、肥満ラットを用いて、運動トレーニングおよび性ホルモンの前駆体であるDHEA摂取による骨格筋局所の性ホルモン産生と糖代謝の分子調節経路の変化について明らかにすることを目的とした。14週間高ショ糖食を与えた肥満モデルラットにDHEA摂取、あるいはトレッドミル運動トレーニング(25m/min、60分/日、5日/週×12週間)を実施し、摘出した腓腹筋内の性ホルモン濃度および性ホルモン合成酵素、糖代謝調節シグナル経路のタンパク発現を検討した。DHEA摂取あるいは運動トレーニングにより有意に空腹時血中インスリン濃度、血糖値が改善した。骨格筋内DHEAとDHT濃度、さらにDHEAからDHTへの代謝酵素である5 α -reductaseのタンパク発現は運動トレーニング、DHEA摂取により有意に増加し

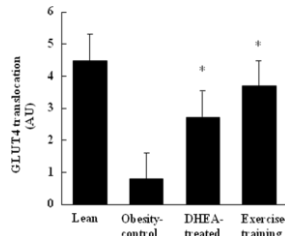
た。また、運動トレーニング、DHEA 摂取により、糖代謝調節シグナル経路である Akt と PKC ζ/λ のリン酸化が亢進し、さらに GLUT4

Fasting blood glucose



発現も増加した。また、骨格筋の DHEA と DHT の濃度に、空腹時血糖、インスリン濃度、インスリンシグナル経路と有意な相関がみられたことから、骨格筋内の性ステロイドホルモンの増大は肥満によりインスリン抵抗性の改善に関与する可能性が示された。

GLUT4



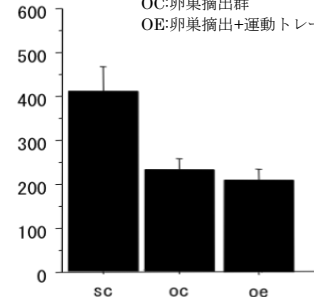
<平成 23 年度>

アンドロゲンなどの性ホルモンは加齢に伴い低下するため、高齢者や閉経後女性では、筋機能の低下や生活習慣病の発症との関連性が指摘されている。閉経後女性における運動トレーニングが骨格筋および心筋における性ホルモン合成に及ぼす影響を明らかにするため、卵巣摘出ラットを用いて持久性トレーニングによる性ホルモン合成酵素の遺伝子およびタンパク発現、組織中ホルモン濃度について検討した。対象は卵巣摘出メスラット (12 週齢: 40 匹) とし、卵巣摘出メスラット運動群 (n=20) と卵巣摘出メスラットコントロール群 (n=20) に分けた。運動は、トレッドミル走 (25 m/min、60 分/日、5 日/週×12 週間) を行い、12 週間の運動トレーニング終了後に骨格筋 (腓腹筋、ヒラメ筋)、心臓の各臓器を摘出した。測定項目は、各群における性ホルモン合成酵素の遺伝子発現量 (Real-time Quantitative RT-PCR 法) およびタンパク発現 (Western Blot 法) および組織中ホルモン濃度は ELISA 法により検討した。卵巣摘出により骨格筋中の DHEA、testosterone、estradiol、DHT 濃度は明らかに減少し、閉経に伴う血中性ホルモンの減少と同様に、骨格筋中の性ホルモンレベルも減少することが明らかとなった。一方、卵巣摘出メスラットでは、骨格筋中の性ホルモン合成酵素である 5 α -reductase の遺伝子

発現が増大する傾向が認められた。また、持久性トレーニングによる骨格筋中の性ホルモン濃度に明らかな変化は認められなかった。以上のことより、閉経に伴う血中の性ホルモン濃度の減少は、骨格筋局所の性ホルモン産生機構に影響を及ぼし、運動トレーニングに伴う骨格筋の適応過程に血中と骨格筋の性ホルモン産生機構が関与している可能性が示唆された。

DHT

SC:セデナタリー群
OC:卵巣摘出群
OE:卵巣摘出+運動トレーニング群



5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 4 件)

① Katsuji Aizawa, Motoyuki Iemitsu, Seiji Maeda, Noboru Mesaki, Takashi Ushida, Takayuki Akimoto. Endurance exercise training enhances local sex steroidogenesis in skeletal muscle. *Med Sci Sports Exerc.* 査読有, 43, 2011. 2072-2080. <http://www.acsm.org/>

② Koji Sato, Motoyuki Iemitsu, Katsuji Aizawa, Noboru Mesaki, Satoshi Fujita. Increased muscular dehydroepiandrosterone levels are associated with improved hyperglycemia in obese rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 査読有, 301, 2011. 274-280. <http://ajpendo.physiology.org/>

③ Katsuji Aizawa, Motoyuki Iemitsu, Seiji Maeda, Takeshi Otsuki, Koji Sato, Takashi Ushida, Noboru Mesaki, Takayuki Akimoto. Acute exercise activates local bioactive androgen metabolism in skeletal muscle. *Steroids.* 査読有, 75, 2010, 219-223. <http://www.journals.elsevier.com/steroids/>

④ 相澤勝治, 目崎 登. 身体活動・運動と生活習慣病-運動生理学と最新の予防・治療-. 性差と身体活動・体力, *日本臨床.* 査読無, 67, 2009, 221-224.

<http://www.nippon-rinsho.co.jp/>

〔学会発表〕(計11件)

- ① 目崎 登. 【特別講演】女性スポーツ医学—その基礎と臨床—. 第20回日本柔道整復接骨医学会. 2011, 10.22-23, 幕張.
- ② 相澤勝治, 目崎 登. 筋適応における局所アンドロゲン産生機構の役割. 第19回日本運動生理学学会大会. 2011, 8.25-26, 徳島.
- ③ 佐藤幸治, 家光素行, 相澤勝治, 目崎 登, 藤田 聡. 運動による骨格筋内の性ホルモン増大がインスリン抵抗性改善に関連するか?. 第19回日本運動生理学学会大会. 2011, 8.25-26, 徳島.
- ④ Koji Sato, Motoyuki Iemitsu, Katsuji Aizawa, Noboru Mesaki, Satoshi Fujita. Increased muscular dehydroepiandrosterone levels are associated with improved hyperglycemia in obese rats. Annual Congress of the European College of Sports Science, 2011, 7.6-9, Liverpool.
- ⑤ Koji Sato, Motoyuki Iemitsu, Noboru Mesaki, Izumi Tanabe, Satoshi Fujita. DHEA administration and exercise training improves insulin resistance in obese rats. The Inaugural International Academy of Sportology, 2011, 3.5, Tokyo
- ⑥ 相澤勝治. 骨格筋局所の性ホルモン産生と運動適応メカニズム. シンポジウム: 分子・遺伝子レベルのスポーツ科学. 第150回日本体力医学会関東地方会記念大会. 2010, 11.20, 東京.
- ⑦ 相澤勝治, 和田正吾, 目崎 登, 牛田多加志, 秋本崇之. 骨格筋における運動誘発性アンドロゲン産生の調節機序. 第65回日本体力医学会. 2010, 9.16-18, 千葉.
- ⑧ 佐藤幸治, 家光素行, 相澤勝治, 藤田 聡, 目崎 登, 鯨坂隆一, 田畑 泉. DHEA投与が1型糖尿病モデルラットにおける血糖値および骨格筋代謝調節経路に及ぼす影響. 第65回日本体力医学会. 2010, 9.16-18, 千葉.
- ⑨ 相澤勝治. 高齢者の運動と筋機能: 中高齢期における筋機能改善と局所アンドロゲン産生. シンポジウム: ヒトの身体運動による種々の適応能を探る. 第18回日本運動生理学学会大会. 2010, 7.31-8.1, 鹿児島.
- ⑩ 相澤勝治, 和田正吾, 家光素行, 牛田多加志, 目崎 登. 骨格筋における活性型アンドロゲン産生の調節機序. 第64回日本体力医学会. 2009, 9.18-20, 新潟.
- ⑪ Katsuji Aizawa, Natsumi Suzuki, Imai Tomoko, Kazuhiro Shimizu, Nanba Hideyuki, Shinya Kuno, Noboru Mesaki, Takayuki

Akimoto. Changes in anabolic hormones during low intensity resistance training in older adults. BASES Annual Conference. 2009, 8.13-15, Leeds, England.

〔図書〕(計3件)

- ① 相澤勝治, 真興交易医書出版部, 運動生理学のニューエビデンス. 宮村実晴編集. 第13章: 運動とホルモン; アンドロゲン: 骨格筋の適応, 2010年11月15日発行399-340.
- ② 家光素行, 真興交易医書出版部, 運動生理学のニューエビデンス. 宮村実晴編集. 第13章: 運動とホルモン; 血管拡張・収縮物質, 2010年11月15日発行399-396.
- ③ 秋本崇之, 真興交易医書出版部, 運動生理学のニューエビデンス. 宮村実晴編集. 第15章: 運動と免疫; 感染防御のしくみと粘膜面における感染防御, 2010年11月15日発行426-431.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

目崎 登 (MESAKI NOBORU)
帝京平成大学・地域医療学部・教授
研究者番号: 30010408

(2) 研究分担者

秋本 崇之 (AKIMOTO TAKAYUKI)
東京大学・医学系研究科・講師
研究者番号: 00323460

家光 素行 (IEMITSU MOTOYUKI)
立命館大学・スポーツ健康科学部・准教授
研究者番号: 90375460

相澤 勝治 (AIZAWA KATSUJI)
専修大学・文学部・講師
研究者番号: 80375477