

令和 6 年 6 月 3 日現在

機関番号：32663

研究種目：若手研究

研究期間：2022～2023

課題番号：22K17774

研究課題名（和文）レジスタンストレーニング特異的な健康効果の発現に対する新規筋核追加の役割

研究課題名（英文）The role of newly myonuclear accretion on resistance training-induced health effects expression.

研究代表者

阿藤 聡 (Ato, Satoru)

東洋大学・健康スポーツ科学部・助教

研究者番号：20825731

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,600,000円

研究成果の概要（和文）：レジスタンス運動は骨格筋の肥大と発揮筋力の増加をもたらす運動トレーニング様式であるだけでなく、エネルギー代謝機構を改善することが明らかになっている。運動による筋肥大時には骨格筋幹細胞である筋サテライト細胞の活性化・融合によって多核の骨格筋細胞（筋線維）に新たな細胞核を供給する。本研究では筋サテライト細胞を時期特異的に除去可能なマウスを用い、代償性過負荷（実験動物を対象とした収縮による筋肥大モデル）による筋肥大に伴う筋サテライト細胞を介した新たな筋核の追加が筋肥大時のミトコンドリア機能維持に関与している可能性を明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究によって得られた成果は骨格筋エネルギー代謝を制御する新たな細胞内機構として骨格筋細胞の多核性の役割について今後さらに詳細な機構を研究する上での足掛かり的な知見となったと考える。骨格筋は全身のエネルギー代謝においても重要な役割を果たすことから、今後骨格筋の多核性によるミトコンドリア生後機構の解明は全身のエネルギー代謝調節を改善する新たな介入標的へと発展する可能性がある。

さらに、再生医療分野で開発されている幹細胞操作技術により筋核数の操作が可能になれば、運動の適用が困難な低体力者や高齢者において運動に替わる全く新しい全身代謝機能の改善方策の提供に発展できる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：Resistance exercise is not only an exercise training modality that results in skeletal muscle hypertrophy and increased exerted muscle strength, but has also been shown to improve energy metabolism. During exercise-induced muscle hypertrophy, muscle satellite cells, which are skeletal muscle stem cells, are activated and fused to provide new cell nuclei to multinucleated skeletal muscle cells (myofibers). In this study, we used mice in which muscle satellite cells can be removed, and clarified the possibility that new muscle nuclei mediated by muscle satellite cells may be involved in the maintenance of mitochondrial function during muscle hypertrophy induced by compensatory overload (a model of contraction-induced muscle hypertrophy in experimental animals).

研究分野：運動生理学

キーワード：筋核 筋サテライト細胞 ミトコンドリア レジスタンス運動 筋肥大 タンパク質合成

## 1. 研究開始当初の背景

骨格筋は身体を駆動する運動器としての役割のみならず、身体最大のエネルギー代謝器官でもある。骨格筋量、筋力は健康であっても老化に伴い低下し、近年これらが糖尿病や独立した死亡リスク因子となることも明らかになってきた。したがって、生涯を通じた骨格筋量・機能の維持は健康寿命を延伸する重要な要素である。骨格筋量と機能の維持・改善方策として「運動」を凌駕する手段は現在まで確立されていない。特に、筋に負荷を与えて運動を行う RT は筋量と筋力のみならず、栄養感受性の増加やエネルギー代謝機能を改善するなど様々な健康増進効果を発現させる。一方で、RT による健康増進の機序は明らかになっていない。

骨格筋の細胞（筋線維）は一つの細胞に複数の核を持つ多核の細胞である。運動により筋線維が肥大する際には、筋線維の周囲に存在する骨格筋幹細胞(SC)の活性化・融合を介して核が増加する。申請者はこれまでに RT による筋核の増加と筋肥大の程度が正の関連性を持つことを観察してきた (Ato et al. 2019 Exp Physiol)。さらに、遺伝子改変マウスを用いた近年の研究は収縮による十分な筋肥大応答には核の追加が必須である可能性を示している (Fukuda et al. 2019 Elife, Goh et al. 2019 Elife)。一方で、筋線維への新たな核の追加は顕著な筋肥大を伴わずに代謝機能の亢進を引き起こす持久性運動においても観察される。また、筋核の供給能を欠損させたマウスでは運動による筋持久力の改善が抑制されることが観察されている (Jackson et al. 2015 Skelet Muscle)。したがって、運動による核の追加は、骨格筋量の調節と共に代謝機能の亢進にも関与している可能性がある。しかし、RT による新たな核の追加がエネルギー代謝機能の亢進に対して果たす役割は明らかになっていなかった。

## 2. 研究の目的

本研究は RT による筋肥大に伴う核の追加がエネルギー代謝機能の亢進に果たす役割を機能欠損実験によって因果関係の側面から明らかにすることを目的とした。

## 3. 研究の方法

筋サテライト細胞を任意の時期に除去可能な遺伝子組換えマウス (Pax7-DTA マウス) を対象とし、実験動物の収縮による筋肥大モデルである代償性過負荷法を用いて筋サテライト細胞を介した新たな筋核の追加の阻害が筋肥大およびエネルギー供給機構に及ぼす影響を検討した。

## 4. 研究成果

まず、我々は筋サテライト細胞の除去によって収縮による筋肥大が抑制されることを観察し、先行研究における観察を支持する結果を得た。

次に Pax7-DTA マウスに筋肥大刺激を負荷した際の筋内のタンパク質合成応答の評価を行った。タンパク質合成応答の評価を *in vivo* SUnSET 法、リボソーム量の評価を rRNA プローブでそれぞれ行った結果、収縮によるタンパク質合成の増加応答には SC を除去することで筋核の追加を阻害したことによる影響は認められなかった(図 1)。一方で、ミトコンドリアの量並びに機能を評価する為、caldiolipin 指向性 probe と SDH 染色により筋肥大刺激を負荷した筋の組織化学解析を行うと、SC の除去によって筋線維内の SDH 活性が著しく低下していることを発見した(図 2)。また、この際の骨格筋内の遺伝子発現変化について、骨格筋組織を対象とした RNA-seq によって評価したところ、Pax7-DTA マウスの過負荷筋ではミトコンドリアの生合成・品質管理に関与する遺伝子の発現がコントロールマウスの過負荷筋と比較して顕著に低下していることを観察した。

これらの観察結果より、筋肥大に伴う SC を介した新規筋核の追加は筋肥大時のミトコンドリア恒常性維持に関与している可能性が明らかとなった。また、筋核の追加を課したミトコンドリア恒常性維持機構が筋肥大に関与している可能性が示唆された。

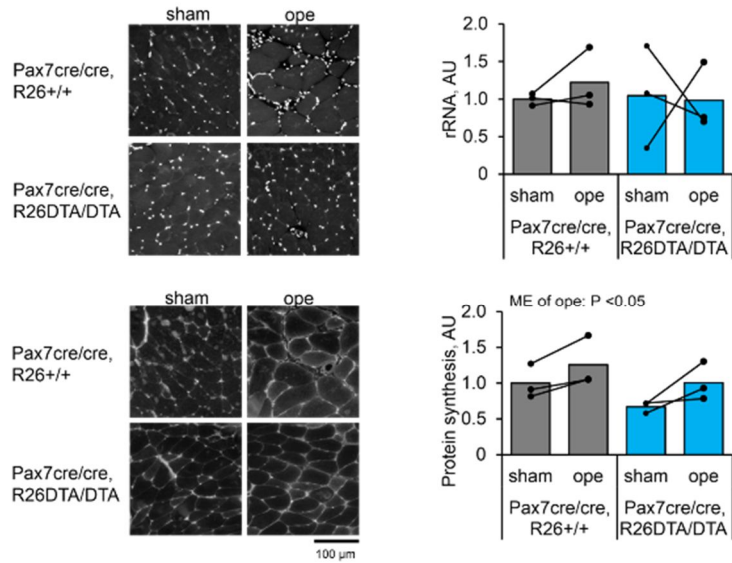


図1: 筋サテライト細胞の除去が筋肥大時のタンパク質合成応答に及ぼす影響

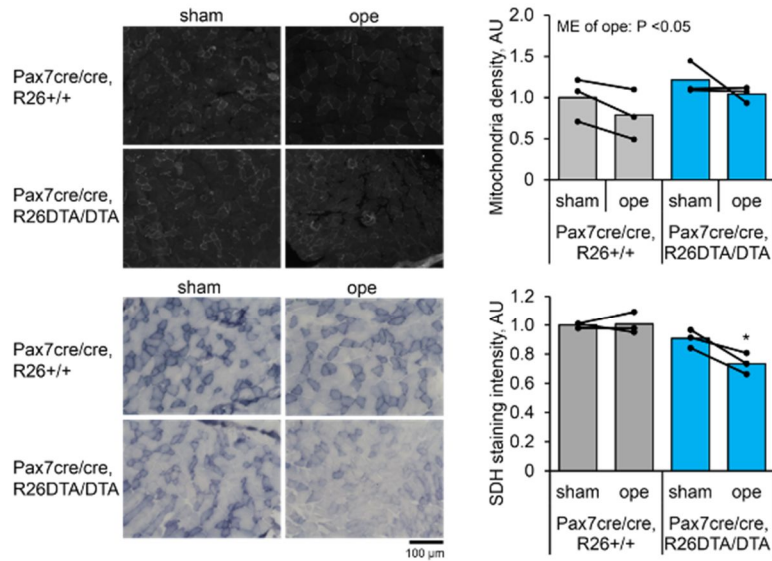


図2: 筋サテライト細胞の除去が筋肥大時のmitochondrialに及ぼす影響

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Fujikura Yuri, Yamanouchi Keitaro, Sugihara Hidetoshi, Hatakeyama Masaki, Abe Tomoki, Ato Satoru, Oishi Katsutaka	4. 巻 32
2. 論文標題 Ketogenic diet containing medium-chain triglyceride ameliorates transcriptome disruption in skeletal muscles of rat models of duchenne muscular dystrophy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biochemistry and Biophysics Reports	6. 最初と最後の頁 101378 ~ 101378
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bbrep.2022.101378	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 Ato Satoru, Matsunami Hiroshi, Ogasawara Riki	4. 巻 78
2. 論文標題 Aging Is Associated With Impaired Postprandial Response of Skeletal Muscle Protein Synthesis to High-Intensity Muscle Contraction in Mice	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 The Journals of Gerontology: Series A	6. 最初と最後の頁 587 ~ 595
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/gerona/glad014	査読の有無 無
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1件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 阿藤聡, 藤田諒, 小笠原理紀
2. 発表標題 筋サテライト細胞欠損は筋線維のSDH活性の低下を伴い収縮による筋肥大適応を障害する
3. 学会等名 第9回日本筋学会学術集会
4. 発表年 2023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
---------	---------