

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 28 年 6 月 27 日現在

機関番号：34315

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2013～2015

課題番号：25560379

研究課題名(和文)高齢者のレジスタンス・トレーニング効果の個人差を規定する血中バイオマーカーの同定

研究課題名(英文)Biomarkers which predicts the hypertrophic response of older individuals

## 研究代表者

藤田 聡 (Fujita, Satoshi)

立命館大学・スポーツ健康科学部・教授

研究者番号：80451863

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：加齢に伴うサルコペニア予防にはレジスタンス・トレーニング(RT)が有効だが、トレーニングに対する骨格筋の肥大率には個人差が存在する。

本研究では、成人を対象とし長期的な運動介入により骨格筋量の増加が高い群と低い群に焦点を当て、血液・筋組織中の因子の網羅的解析にて調査し、RTによる筋肥大の個人差のメカニズムを解明することを目的とした。その結果、筋中の17個のマイクロRNA(miRNA)が安静時において、また23個のmiRNAが一過性の運動において2群間で有意に異なることが示され、miRNAレジスタンス運動による筋肥大の応答性を事前に予測する因子となり得ることが示された。

研究成果の概要(英文)：Large variability exists in muscle adaptive response to resistance exercise (RE) training between individuals. We investigated how RE affects miRNA expression and whether the variability of muscle hypertrophy to RE training may be attributed to differential miRNA regulation in the skeletal muscle. After screening, all the men performed 12 wk of lower body RE training. Muscle biopsies were obtained from the vastus lateralis muscle at baseline, 3h after acute RE, and after the training period. Eighty-five and 102 miRNAs were differentially expressed after acute and chronic RE, respectively. Seventeen miRNAs were differentially expressed at baseline, and 23 miRNAs and 26 miRNAs were differentially regulated after acute and chronic RE, respectively, in the skeletal muscle between high and low responders, indicating that the expression patterns of several miRNAs are altered by acute or chronic RE.

研究分野：運動生理・生化学

キーワード：バイオマーカー 筋肥大 レジスタンス運動 高齢者 筋タンパク質合成

### 1. 研究開始当初の背景

加齢に伴う骨格筋量と筋機能の低下(サルコペニア)は筋力低下による転倒の危険性を高めるだけでなく、様々な代謝疾患のリスクを増加し高齢者の身体的自立を奪っていくため、その予防策としてレジスタンス運動が重要である。単回のレジスタンス運動は筋タンパク質の合成速度を増加し、タンパク同化作用を促す刺激である(Fujita et al. AJP 2009)。単回運動によるタンパク同化作用は約2日間持続することから、長期的なレジスタンス運動の繰り返しが筋肥大を引き起こすと考えられる。単回刺激に対する身体応答の個人差が長期的な筋肥大率の違いを引き起こす原因となっている可能性が高く、血中の成長ホルモン、IGF-1、性ステロイドなどの血液バイオマーカーの応答が注目されている。しかし、運動介入による筋肥大率には大きな個人差があり、運動強度、運動習慣や食事などを考慮してもトレーニング後の骨格筋の増加率が高い高応答群(high-responder)と増加率の低い低応答群(low-responder)が存在する(Davidsen et al. JAP2010)。これまで特定の遺伝的多型が筋肥大の個人差の一部に影響するという報告や(Pescatella et al. MSSE 2006)、一過性のレジスタンス運動に対する筋内の翻訳調節因子の活性と筋肥大との相関関係が報告されている(Terzis et al. EJAP 2008)。しかしながら、レジスタンス運動時に増加する血中の成長ホルモンやテストステロンなどのタンパク同化ホルモンや必須アミノ酸を血液・筋中因子と、長期的な筋肥大との関係性

に関しては明確な結論に至っていない。被験者を筋肥大率でクラスター分析すると、筋肥大の認められない low-responder が 25%以上にあつたことから(Bamman et al. JAP 2007)、サルコペニア予防に向けた運動プログラムの開発には low-responder への対策が必須であるが、現在のところ解決策は見いだされていない。

### 2. 研究の目的

本研究では主に以下の二つの研究課題に着手することを目的とした:

(1) 一般成人を対象として長期的なレジスタンス・トレーニングによる筋肥大率の高い high-responder と筋肥大率の低い low-responder が存在する要因を、一過性のレジスタンス運動に対する血中・筋中因子の変化を網羅的に解析することで同定する。

(2) 上記の研究目的にて明らかとなった血液・筋中因子を用いて介入前にスクリーニングを行い、長期的なレジスタンス・トレーニングによる筋肥大の度合いを事前に予測できるかどうかを検証する。

### 3. 研究の方法

本研究では高齢者を対象としたレジスタ

ス・トレーニングに伴う筋肥大の個人差を引き起こすメカニズム解明を主目的とし、長期的なレジスタンス・トレーニングを実施した際の筋肥大率の高い high-responder と筋肥大率の小さい low-responder を抽出し、単回運動を実施した際の血中・筋中因子の変化を網羅的に解析することで群間の違いを生み出す血液・筋組織中のバイオマーカーを探索・解析することとした。18名の成人男性を対象として、上肢のアームカール(70&1-RM、10回挙上×3セット)をトレーニングとして、週3回のトレーニングを6週間行い、MRI法にて上肢の筋横断面積を評価し、事前に high-responder と low-responder (各5名)をスクリーニングした。単回運動に対する応答を測定するために、70%1-RMの強度で膝伸展・屈曲運動(10回×3セット)を実施し、運動実施前および実施3時間後に大腿四頭筋より筋生検にて筋サンプルを採取した。さらに同じ被験者を対象として同様の膝伸展・屈曲運動を用いて12週間のレジスタンストレーニング(週3回)を実施した。またトレーニング期間終了後に安静時の筋生検を実施した。筋組織を用いて800種類のマイクロRNA(miRNA)の解析を行い、high-responder と low-responder で異なる miRNA を抽出した。

### 4. 研究成果

レジスタンストレーニングは上腕二頭筋(10.3%、-1.7-26.1%)、大腿四頭筋(6.7%、2.2-16.8%)、ハムストリングス(9.7%、1.6-18.4%)の筋横断面積が増加した(図1)。

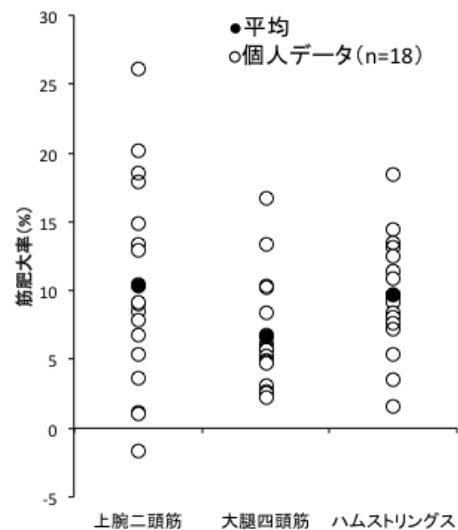


図1. レジスタンストレーニングによる各筋群における筋肥大率

下肢と上肢の筋肥大率には有意な相関関係が認められた(図2)筋中の17個のmiRNA(特に23b-3p, 26a-5p, 32-5p, 148b-3p)が安静時において、また23個のmiRNA(とくにlet-7a-5p, 95, 148a-3p, 376a-3p, 26)が一過性の運動において2群間で有意に異なることが示され、miRNA レジスタンス運動による筋

肥大の応答性を事前に予測する因子となり得ることが示された。

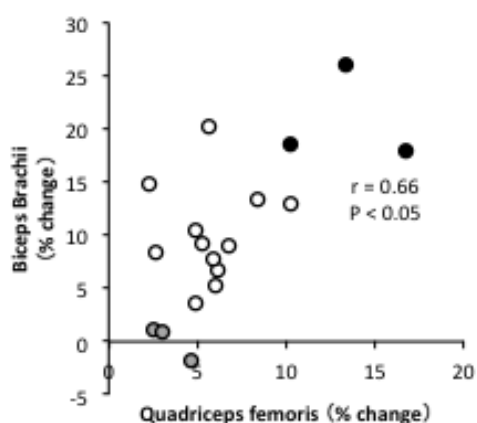


図2. レジスタンストレーニングによる上肢と下肢の筋肥大率の関係

## 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7件)

- Ogasawara R, Akimoto T, Umeno T, Sawada S, Hamaoka T, Fujita S. MicroRNA expression profiling in skeletal muscle reveals different regulatory patterns in high and low responders to resistance training. *Physiol Genomics*. Apr;48(4):320-4, 2016. doi: 10.1152/physiolgenomics.00124.2015
- Makanae Y, Ogasawara R, Sato K, Takamura Y, Matsutani K, Kido K, Shiozawa N, Nakazato K, Fujita S. Acute bout of resistance exercise increases vitamin D receptor protein expression in rat skeletal muscle. *Exp Physiol*. 100(10):1168-76, 2015. doi: 10.1113/EP085207.
- Markofski MM, Dickinson JM, Drummond MJ, Fry CS, Fujita S, Gundermann DM, Glynn EL, Jennings K, Paddon-Jones D, Reidy PT, Sheffield-Moore M, Timmerman KL, Rasmussen BB, Volpi E. Effect of age on basal muscle protein synthesis and mTORC1 signaling in a large cohort of young and older men and women. *Exp Gerontol*. 65:1-7, 2015. doi: 10.1016/j.exger.2015.02.015.
- Ogasawara R, Nakazato K, Sato K, Boppart MD, Fujita S. Resistance exercise increases active MMP and  $\alpha$ 1-integrin protein expression in skeletal muscle. *Nov* 20;2(11), 2014 pii: e12212, 2014. doi: 10.14814/phy2.12212.
- Sato, K., Samocha-Bonet, D., Handelsman, D.J., Fujita, S., Wittert, G.A., Heilbronn,

L.K. Serum sex steroids and steroidogenesis-related enzymes in skeletal muscle during experimental weight gain in men. *Diabetes & Metabolism*. 40(6):439-44, 2014. doi: 10.1016/j.diabet.2014.03.006.

〔学会発表〕(計10件)

- 小笠原理紀、北岡祐、東田一彦、中里浩一、藤田聡. 筋収縮による mTORC1 活性化は PGC-1 発現量の増加に関与しない. 第70回日本体力医学会大会、和歌山県民文化会館(和歌山県和歌山市) 9月18日(2015)
- Riki Ogasawara, Koji Sato, Kenji Matsutani, Takafumi Hamaoka, Marni Boppart, Satoshi Fujita. The Effect of Age and Resistance Training on  $\alpha$ 1 Integrin Expression and Activation in Human Skeletal Muscle. 62nd American College of Sports Medicine, May 28, 2015. San Diego, U.S.A.
- Satoru Ato, Yuhei Makanae, Kenji Matsutani, Riki Ogasawara, Koichi Nakazato, Naruhiro Shiozawa, Satoshi Fujita. Effect of Divergent Muscle Contraction Mode on Erk-mTOR Pathway. ACSM Conference on Integrative Physiology of Exercise. September 19, 2014 Miami, USA.
- Y. Takamura, K. Kitamura, T. Iwamoto, M. Nomura, Y. Ichiba, M. Murakoshi, A. Uchiyama, Y. Manabe, S. Fujita, N.L. Fujii. INGESTION OF PANAXATRIOL AMELIORATES INSULIN RESISTANCE IN KK-A<sup>y</sup> MICE BY PROMOTING INSULIN DEPENDENT GLUCOSE UPTAKE IN SKELETAL MUSCLE. 36TH ESPEN CONGRESS ON CLINICAL NUTRITION & METABOLISM, September 7, 2014. Geneva, Switzerland.
- 吉居尚美、松谷健司、佐藤幸治、小笠原理紀、栗原俊之、家光素行、藤田聡. レジスタンストレーニングによる筋肥大と摂取エネルギー量および摂取エネルギー量との関係. 第64回日本体育学会大会、立命館大学(滋賀県草津市) 8月30日(2014)
- 佐藤幸治、家光素行、松谷健司、栗原俊之、目崎登、浜岡隆文、藤田聡. 高齢者のレジスタンストレーニングによる骨格筋内性ステロイド合成の改善が筋量増大に関連する. 第68回日本体力医学会大会、日本教育会館(東京都千代田区) 9月21日(2013)
- 松谷健司、小笠原理紀、佐藤幸治、藤田聡. 有酸素性運動に伴う筋内アミノ酸濃度と mTORC1 の応答. 第68回日本体力医学会大会、日本教育会館(東京都千代田区) 9月21日(2013)

〔図書〕(計1件)

田口 素子、樋口 満(編)海老根直之、藤田 聡、木村 典代、小清水孝子、松本 恵、松本 範子、長島未央子、内藤 祐子、

呉 泰雄、麻見 直美、杉浦 克己、高田  
和子、横田由香里 「体育・スポーツ系指導  
者・学生のためのスポーツ栄養学」市村出版  
2014年 総ページ数 216 (p.70-p.84)

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

藤田 聡 (FUJITA, Satoshi)  
立命館大学スポーツ健康科学部・教授  
研究者番号：80451863

### (2) 研究分担者

浜岡隆文 (HAMAOKA, Takafumi)  
東京医科大学医学部・教授  
研究者番号：70266518

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