

機関番号：24303

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2009～2010

課題番号：21800045

研究課題名（和文）骨格筋分泌タンパク質のエネルギー代謝に関する効果の検討

研究課題名（英文）Effect of muscle derived protein on energy metabolism

研究代表者

谷村 祐子 (TANIMURA YUKO)

京都府立医科大学・医学研究科・助教

研究者番号：90551458

研究成果の概要（和文）：Fibroblast growth factor 21 (FGF21)は、肝臓・脂肪・骨格筋で産生・分泌され、脂肪細胞や骨格筋で糖取り込みの促進や脂肪細胞の分解に働き、メタボリックレギュレータとして、糖・脂質代謝を改善させる。本研究は、運動による骨格筋由来の FGF21 の変化を検討することにより、生活習慣病予防に対する運動効果のメカニズムを解明することを目的とした。健康成人男性において一過性高強度の持久性運動を実施すると血清 FGF21 は有意に増加することが示された。さらに、動物実験においてもヒトの実験と同様に、運動による血清 FGF21 の有意な増加を確認した。さらに、骨格筋 FGF21 の mRNA の発現、タンパク発現でも有意な増加が認められた。以上のことから、骨格筋由来の FGF21 が運動の代謝改善の効果を説明する候補になり得るかも知れない。

研究成果の概要（英文）：Fibroblast growth factor 21 (FGF21) is a novel metabolic regulator and improves glucose and lipid metabolism. FGF21 is produced and secreted by liver, adipose, and skeletal muscle. The aim of present study is to examine whether skeletal muscle derived FGF21 is regulated by exercise, so that we can elucidate the mechanism of the effect of exercise on lifestyle disease. Serum FGF21 significantly increased after acute exercise in young health males, as well as in human after acute exercise. In addition, FGF21 mRNA and protein expression in skeletal muscle of mice also significantly increase after acute exercise. These data indicate that muscle-derived FGF21 may be a candidate to explain the beneficial effects of exercise.

交付決定額

(金額単位：円)

| | 直接経費 | 間接経費 | 合計 |
|---------|-----------|---------|-----------|
| 2009 年度 | 860,000 | 258,000 | 1,118,000 |
| 2010 年度 | 870,000 | 261,000 | 1,131,000 |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 総計 | 1,730,000 | 519,000 | 2,249,000 |

研究分野：健康スポーツ科学

科研費の分科・細目：健康・スポーツ科学，スポーツ科学

キーワード：エネルギー代謝・持久性運動・FGF21

1. 研究開始当初の背景

エネルギー代謝は人が生活するうえで重要

な生体機構である。近年、増加している糖尿病は糖代謝異常疾患であり、代謝を改善する

ことが糖尿病改善の鍵となる。運動は糖代謝を改善させる手段として用いられている。これまで一般に運動によるエネルギー供給（グリコーゲンの分解）は、交感神経活動の亢進、アドレナリンやグルカゴンの増加によるものと考えられてきた。近年、新たに骨格筋分泌タンパク質がエネルギー代謝に関与していると報告され、筋によって産生・発現・放出される内分泌・傍分泌・自己分泌作用を持つサイトカインやその他のペプチドを「マイオカイン」と定義づけられている。

本研究で注目する骨格筋分泌タンパク質 FGF21 は、Akt によって調節される骨格筋分泌タンパク質であることが近年報告された。Akt はインスリン刺激によって活性化され、筋肉の糖の取り込みを促進すると報告されている。さらに、筋収縮は Akt を活性化させ、筋肥大に関与することが報告されている。運動は Akt を活性化させることが知られている。

骨格筋で分泌される FGF21 も運動による刺激がエネルギー代謝に関与している可能性が考えられ、マイオカインとしての作用を持つと考えられる。運動で FGF21 の分泌が増加すれば、運動による代謝改善のメカニズムの一つとして説明することができる。しかしながら、FGF21 について運動による変化を検討したものはない。

本研究では、生活習慣病に対する運動効果のメカニズム解明という観点から、運動による FGF21 の挙動を探ることを目的とする。本研究で着目している FGF21 は、運動と関連させた報告はなく、まずは基礎的な知見を得なければならない。特に、組織由来の産生源を探ることによって、有効な運動様式の探索に役立つ可能性がある。さらに、糖代謝マーカーとの変化と関連させて検討することによって、運動による生活習慣病予防効果のメカニズム解明において新たな機序を見いだせる可能性を示唆する。このことはこれから深刻化する生活習慣病の増加において、運動がどのような有益性をもつのかを理解することに貢献するものと考えられる。

2. 研究の目的

本研究は、運動の糖・脂質代謝の調節機構に FGF21 が関与しているかを検討することによって、運動による生活習慣病予防効果のメカニズム解明の新たな機序を解明することを目的とする。本研究では、新たな骨格筋分泌タンパク質である FGF21 に焦点をあて、ヒト及び動物（マウス）の一過性運動後に、血中及び組織 FGF21 がどのような挙動を示すか明らかにすることを旨とする。すなわち、運動

によって FGF21 が増加するか？さらに、動物実験において、その増加ほどの臓器由来なのかを検討する。

3. 研究の方法

(1) ヒト血清における一過性持久性運動に対する骨格筋分泌タンパク質の変動

インフォームドコンセントの得られた運動習慣・喫煙習慣・明らかな疾患等を有さない若年男性 19 名（年齢：23.7 ± 2.3 歳，身長：171.7 ± 5.7 cm，体重：66.0 ± 6.9 kg）に一過性高強度運動（75%VO₂max, 1 時間，自転車エルゴメータ運動）を実施し，絶食下においてその前後に採血を行った。測定項目は，血中 FGF21，インスリン，グルコース，グリセロール，遊離脂肪酸，ケトン体を測定した。FGF21，インスリンは ELISA 法にて測定し，グルコース・グリセロール・遊離脂肪酸・ケトン体は比色法にて測定した。

(2) マウス組織における一過性持久性運動に対する骨格筋分泌タンパク質の変動

8 週齢の ICR 雄性マウスに高強度の一過性運動（30m/min, 30 分）を実施し，安静飼育した同週齢のマウスを対照群とした。運動後に屠殺し，サンプル採取（血液，骨格筋，肝臓，脂肪）を行った。測定項目は，血中において，FGF21，インスリン，グルコース，グリセロール，遊離脂肪酸，ケトン体を測定した。FGF21，インスリンは ELISA 法にて測定し，グルコース・グリセロール・遊離脂肪酸・ケトン体は比色法にて測定した。さらに，骨格筋の FGF21 の mRNA 発現を定量 PCR 法によって，骨格筋・肝臓・脂肪のタンパク発現を ELISA 法によって測定した。

4. 研究成果

(1) ヒト血清における一過性持久性運動に対する骨格筋分泌タンパク質の変動

血中 FGF21 は 19 名中 11 名が検出限界以下を示し，個人差が非常に大きいパラメータであることが明らかになった（図 1）。検出可能値を示した 8 名において，血中 FGF21 は有意に増加し（ $P < 0.005$ ）（図 2），脂肪量と有意な相関を示した（ $P < 0.05$, $r = 0.78$ ）（図 3）。グリセロール，遊離脂肪酸とケトン体は運動後に有意に増加した（ $P < 0.05$, $P < 0.01$ and $P < 0.01$ ）。これらのことから運動による脂肪分解が生じたと考えられる。しかし，インスリン，グルコースは変化しなかった。運動後の血中 FGF21 はこれらの糖・脂質代謝物質と相関関係は認められなかった。

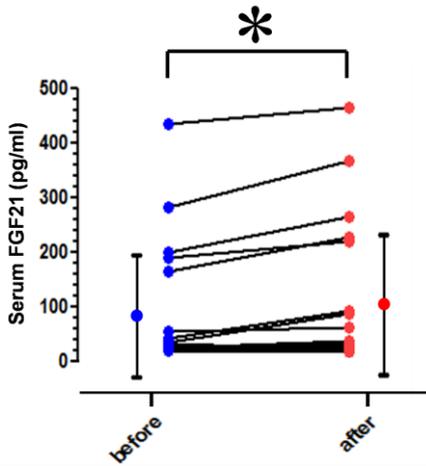


図 1. 健常若年男性による血清 FGF21 の変動 (全サンプル)

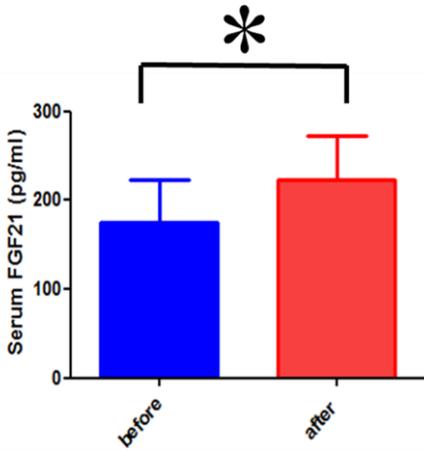


図 2. 健常若年男性による血清 FGF21 の変動 (検出可能域サンプルのみの解析)

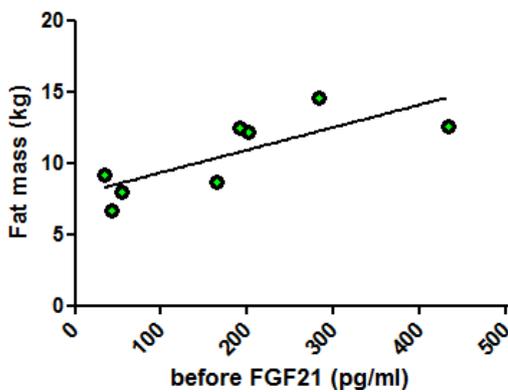


図 3. 安静時の血清 FGF21 と脂肪量の相関

(2) マウス組織における一過性持久性運動に対する一過性持久性運動に対する骨格筋分泌タンパク質の変動

運動によって血糖は減少傾向 ($P = 0.05$) であり, ケトン体は有意に増加した ($P < 0.05$). よって運動における糖取り込み及び, 脂肪分解が生じたと考えられる. さらに, 運動による血清 FGF21 の有意な増加を確認した ($P < 0.05$). また, 骨格筋における FGF21 の mRNA の発現, 及びタンパク発現では有意な増加が認められた ($P < 0.05$). (図 4). また, 肝臓・脂肪の FGF21 のタンパク発現も有意に増加していた.

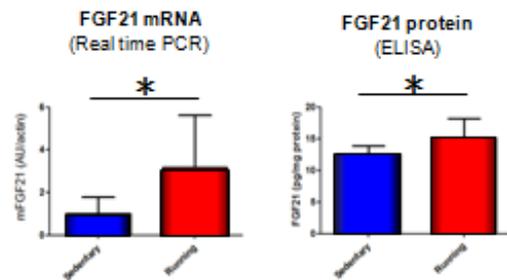


図 4. マウス骨格筋における一過性高強度運動による FGF21 の mRNA 発現と, タンパク発現の変化

これまで, 運動後に生じる糖・脂質代謝の変化は, エネルギー供給 (グリコーゲンの分解) は, 交感神経活動の亢進, アドレナリンやグルカゴンの増加によるものと考えられてきた. 近年, 骨格筋は運動刺激を受けやすい器官であるためその重要性の認識が高まっており, 特に, 骨格筋分泌タンパク質である「マイオカイン」は注目されている. マイオカインの歴史は浅く, その多くは不明である. しかし, 本研究では肝臓・脂肪・骨格筋で産生される FGF21 は, 運動によって, すべての臓器にて増加することが示された.

FGF21 は脂肪細胞・骨格筋で糖取り込みの促進や脂肪分解を引き起こす. 運動によって生じた本研究結果は, これまでに報告されてきた運動による代謝改善効果の一部を説明する可能性がある. また, ヒト・動物両実験において, 血中 FGF21 の増加が確認されている. 動物実験において, 確認された骨格筋, 肝臓, 脂肪から分泌された FGF21 がどのような分泌様式で生体に作用しているかを今後は検討していく必要がある. 骨格筋で生じた FGF21 が骨格筋に作用する自己分泌が生じていれば, 非常にリーズナブルな形で生体に作用していくものと思われる.

運動による代謝改善が、筋収縮を介してのAkt活性化によるFGF21が関与しているなら、運動をすることができない障害者や、激しい運動のできない高齢者においても、筋収縮を物理的に生じさせることによって、代謝改善する可能性が生じると思われる。

これらの結果より、一過性高強度運動の糖・脂質代謝の変化に、FGF21の増加が関与している可能性が示唆された。本研究の成果は、学術的な新知見を提供するだけでなく、エビデンスベースの一次予防としての運動療法の確立にも大きく貢献するものと考えられる。

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)

[学会発表] (計1件)

Yuko Tanimura, Wataru Aoi, Yoshikazu Takanami, Yukari Kawai, Ryuichi Ajisaka, Toshikazu Yoshikawa. Circulating Fibroblast Growth Factor 21 is induced by acute exercise in young sedentary males. The 15th Annual Congress of the European College of Sports Science. 2010年6月24日. Adam and Eve Hotel (Antalya, Turkey)

6. 研究組織

(1)研究代表者

谷村 祐子 (TANIMURA YUKO)
京都府立医科大学・医学研究科・助教
研究者番号：90551458