

平成 30 年 5 月 15 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K01615

研究課題名(和文) 廃用性筋萎縮を最小限にとどめる新たな栄養学的手法の開発 -機能性脂質に着目して-

研究課題名(英文) Preventive effects of functional lipids on immobilization-induced muscle atrophy

研究代表者

寺田 新 (Terada, Shin)

東京大学・大学院総合文化研究科・准教授

研究者番号：00460048

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：怪我や故障などによる身体活動量の低下にともない骨格筋は萎縮する。スポーツ選手にとってこのような廃用性筋萎縮は、現場復帰の遅れやパフォーマンスの低下につながるため、最小限にとどめることが重要となる。本研究では、特徴的な機能を有する「機能性脂質」を活用した新たな廃用性筋萎縮の予防法の開発を目指した。その結果、通常の脂肪酸よりも炭素数が少ない中鎖脂肪酸と呼ばれる機能性脂質の摂取により、筋タンパク質の分解系が抑制され、ギプス固定や除神経に伴う廃用性筋萎縮が一部軽減される可能性が示された。

研究成果の概要(英文)：This study evaluated the effects of the dietary intake of functional lipids on hindlimb casting- and denervation-induced skeletal muscle atrophy in rats. Consequently, our results demonstrated that dietary intake of medium-chain fatty acids partly prevented the immobilization-induced decreases in muscle mass and muscle protein content by inhibiting the ubiquitin-proteasome pathway, suggesting that the functional lipid may be a new nutritional strategy to attenuate immobilization-induced muscle atrophy.

研究分野：スポーツ栄養学

キーワード：中鎖脂肪酸 短鎖脂肪酸 廃用性筋萎縮 ユビキチンリガーゼ ラット

1. 研究開始当初の背景

怪我や故障などによる身体活動量の低下にとともに骨格筋は萎縮する。スポーツ選手にとってこのような廃用性筋萎縮は、現場復帰の遅れやパフォーマンスの低下につながるため、最小限にとどめることが重要となる。筋萎縮を予防するための様々な方法が検討されているが、食事は毎日必ず行うことであり、その中で筋萎縮を抑制できる栄養成分を摂取することができれば、無理なく筋萎縮を予防することが可能となる。

廃用性筋萎縮の予防や筋肥大に関する栄養学的研究は、主に骨格筋の材料となるたんぱく質の効果に着目して行われてきた。その結果、摂取量としてはスポーツ選手が通常摂取する量よりも多くの量(体重1kgあたり~2.5g程度)のたんぱく質を摂取すると効果的である可能性が示されている。しかしながら、たんぱく質の摂取だけでは廃用性筋萎縮を完全に抑制できるわけではない。さらに、大量に摂取した場合には、むしろたんぱく質の分解能が亢進してしまうことも報告されている。したがって、栄養学的手法によりさらなる廃用性筋萎縮の抑制効果を得ようとするならば、全く異なるアプローチが必要となる。

脂質は三大栄養素の一つであるが、スポーツ選手にとっては体重増加につながる有害物質として扱われる場合が多い。しかしながら、近年の研究により、体脂肪の蓄積予防やガンの発症抑制など有用な生理活性を持つ「機能性脂質」と呼ばれる脂質が存在することが明らかとなっている。申請者は、これまでにこの機能性脂質に関する研究に従事してきており、その中で、通常の食用油(長鎖脂肪酸)よりも炭素数が少ない短鎖脂肪酸および中鎖脂肪酸と呼ばれる機能性脂質が廃用性筋萎縮を抑制する効果を有する可能性を示唆する知見を得ていた。これらの脂肪酸は、体脂肪がつきにくい脂質としても知られていることから、怪我で活動量が減少したスポーツ選手でも、体重増加を予防しながら筋萎縮を抑制できる可能性も高い。以上のことから、スポーツ選手の廃用性筋萎縮の予防法に機能性脂質を活用できる可能性が極めて高いと考えられ、本研究では短鎖および中鎖脂肪酸の摂取が廃用性筋萎縮に及ぼす影響について検討することを第一の目的とした。さらに、その抑制効果が認められた場合には、従来有効であるとされてきたたんぱく質摂取と組み合わせた場合にどのような相加・相乗効果が得られるかを検討し、廃用性筋萎縮に対する抑制効果を最大限に高める新たな栄養学的手法の開発に向けた基礎データを得ることを目指した。

2. 研究の目的

以下の3つの研究課題を行うことにより、機能性脂質が廃用性筋萎縮予防のための新たな栄養学的手法として活用できるかどうか

か検討することを目的とした。

研究課題 : 中鎖脂肪酸による廃用性筋萎縮抑制効果の検討

炭素数が8個のオクタン酸および10個のデカン酸の摂取により、廃用性筋萎縮が抑制できるか検討する。また、中鎖脂肪酸による廃用性筋萎縮の抑制効果が認められた場合には、その科学的根拠を示せるように、分子メカニズムを解明する。

研究課題 短鎖脂肪酸による廃用性筋萎縮抑制効果の検証

短鎖脂肪酸、特に炭素数が4個の酪酸の摂取による廃用性筋萎縮抑制効果とその分子メカニズムの検討を行う。

研究課題 機能性脂質と高たんぱく質食の組み合わせによる相加効果・相乗効果の検討

研究課題1および2において筋萎縮の抑制効果が認められた機能性脂質と高たんぱく質食の組み合わせにより、廃用性筋萎縮に対する予防効果を最大限に高められるかを明らかにする。

3. 研究の方法

研究課題

Wistar系ラットの一方の後肢にギプス固定を施し、3、7、14日間その状態を保つことで廃用性筋萎縮を生じさせた。ギプス固定開始3日前から、一方の群には一般的な食用油(長鎖脂肪酸)であるコーン油を配合した飼料(LCT群)を、もう一方の群には、中鎖脂肪酸(炭素数が8個のオクタン酸および10個のデカン酸)を配合した飼料(MCT群)を摂取させた。ギプス固定期間終了後に、麻酔下にて足底筋、ヒラメ筋を摘出し、筋重量および筋タンパク質量を測定した。ギプス固定を行っていない脚をコントロール脚とし、ギプス固定脚における骨格筋重量および筋タンパク質量がコントロール脚と比較してどれだけ減少したかという減少率を計算し、筋萎縮の程度の指標とした。また、筋タンパク質分解に関わる2つの経路(オートファジー系、ユビキチン・プロテアソーム系)の指標として、LC3-I&IIおよびMuRF-1発現量をウエスタンブロッティング法にて行った。

研究課題

骨格筋培養細胞であるL6細胞を、筋芽細胞から筋管細胞へと分化誘導したのち、酪酸とともに3日間培養した。培養終了後に、L6筋管細胞を回収し、筋タンパク質量を測定した。

次に、C57BL/6Jマウスの一方の後肢の座骨神経を一部切除(除神経手術)し、廃用性筋萎縮を生じさせた。除神経手術の3日前から、一方の群には普通食を、もう一方の群にはトリグリセリド型の酪酸であるトリブチリンを配合した飼料を摂取させた。1週間の介入期間終了後に後肢骨格筋群(腓腹筋、ヒラメ

筋、足底筋)を摘出し、研究課題と同様の方法により筋萎縮の程度を評価した。

研究課題

Wistar 系ラットの一方の後肢の座骨神経を一部切除(除神経手術)し、廃用性筋萎縮を生じさせた。除神経手術の3日前から、1)普通食、2)高たんぱく質食、3)中鎖脂肪酸食、4)高たんぱく質+中鎖脂肪酸食のいずれかを摂取させた。除神経手術から1週間後に麻酔下にて骨格筋(足底筋、ヒラメ筋)を摘出し、研究課題と同様の方法により筋萎縮の程度を評価した。

4. 研究成果

研究課題の成果

全てのギプス固定期間において、LCT 群および MCT 群の両群で、無処置である対照脚と比較してギプス固定を行ったギプス脚の筋重量および筋タンパク質量に大きな減少が認められた(図1、対照脚に対する減少率を示している)。速筋線維優位型である足底筋では、筋重量および筋タンパク質量の減少率が、統計的には有意ではないものの、LCT 群と比較して MCT 群で低い値を示す傾向にあった。さらに、遅筋線維優位型であるヒラメ筋では、LCT 群と比較して MCT 群で有意に低い値であった(図1)。以上のことから、中鎖脂肪酸油の摂取により、ギプス固定に伴う廃用性筋萎縮を一部抑制できる可能性が示唆された。

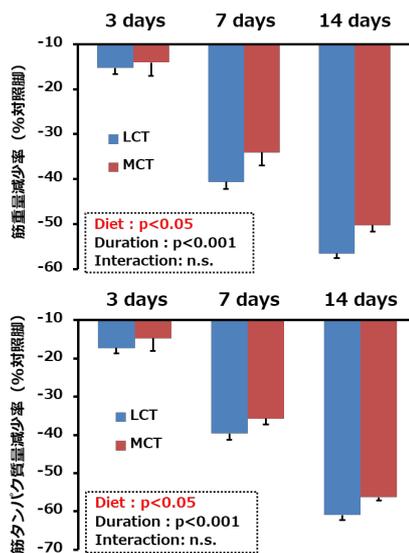


図1. 中鎖脂肪酸摂取がギプス固定に伴う廃用性筋萎縮に及ぼす影響

廃用性筋萎縮の主要な要因として、ユビキチン-プロテアソーム系におけるタンパク質分解が亢進することが挙げられる。また、ユビキチン-プロテアソーム系の中でも、筋特異的ユビキチンリガーゼである MuRF-1 は、

主要な筋線維タンパク質であるミオシン重鎖を標的としており、この系における骨格筋タンパク質分解の指標として用いられている。したがって、本研究ではユビキチン-プロテアソーム系によるタンパク質分解の指標として MuRF-1 の発現量について検討を行った。その結果、全てのギプス固定期間において、LCT 群では対照脚と比較してギプス脚で MuRF-1 タンパク質発現量が高値を示した。一方、MCT 群においては、ギプス脚における MuRF-1 タンパク質発現量の増加は認められず、LCT 群と比較しても有意に低い値を示した(図2)。なお、オートファジー系の指標である LC3-II/-I 比には、LCT 群と MCT 群の間に有意な差は認められなかった。

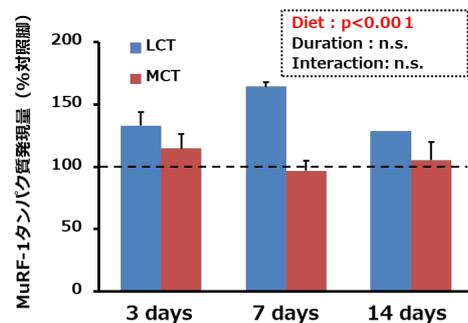


図2. 萎縮筋における筋特異的ユビキチンリガーゼ MuRF-1 の発現量に及ぼす中鎖脂肪酸摂取の効果

以上の結果から、中鎖脂肪酸油による廃用性筋萎縮抑制のメカニズムの一つとして、ユビキチンリガーゼである MuRF-1 の発現抑制が関与していたと考えられる。

研究課題の成果

短鎖脂肪酸の一つである酪酸とともに培養した L6 筋管細胞では、何も作用させていない細胞と比較して、総タンパク質量が有意に高い値を示していた。また、この細胞においては、ヒストンのアセチル化も有意に高い値を示していたことから、酪酸は骨格筋細胞において、エピジェネティックな制御を介して、遺伝子発現を亢進し、タンパク質の合成作用を高める作用を有している可能性が示唆された。

培養細胞において上記のような効果が認められたことから、酪酸のトリグリセリド型であるトリブチリンを含んだ飼料を、除神経を施したマウスに対して摂取させた。しかしながら、筋萎縮の割合(対照脚を100%とした時の相対値)は、普通食を摂取したマウスと同等であった。したがって、酪酸には、不活動にともなう廃用性筋萎縮に対する予防効果は小さいと考えられる。

研究課題の成果

研究課題の結果から、中鎖脂肪酸の摂取

により廃用性筋萎縮を一部抑制できる可能性が示唆された。そこで、これまで廃用性筋萎縮に効果的であると言われていた高たんぱく質食と中鎖脂肪酸を組み合わせた場合に廃用性筋萎縮に対してさらなる抑制効果が得られるかどうか検討した。

高たんぱく質食を摂取した群および中鎖脂肪酸食を摂取した群では、除神経にともなう廃用性筋萎縮が、普通食を摂取した群に比べて一部抑制されていた。さらに、高たんぱく質と中鎖脂肪酸を組み合わせた群では、それぞれを単独で摂取した群よりも廃用性筋萎縮に対してより大きな効果が得られる傾向にあった。現在、関連分子を測定し、メカニズムについての検討を行っている。

以上、3つの研究課題から、機能的脂質の一つである中鎖脂肪酸の摂取によって、不活動に伴う廃用性筋萎縮を一部軽減できる可能性が示唆された。この結果は、これまでの手法とは全く異なる、廃用性筋萎縮に対する新たな栄養学的手法の開発につながる結果であると考えられる。

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)

[雑誌論文](計14件)

近藤早希, 青山敏明, 大関正直, 深澤 歩, 寺田 新. 運動後のホワイトチョコレート摂取がマウスの摂食行動およびグリコーゲン回復に及ぼす影響. 日本スポーツ栄養研究誌. 11, 2018, 34-40. (査読有)

丸山まいみ, 寺田 新, 大家千枝子, 岡村信一, 木村典代. 牛乳・糖質混合溶液の摂取が運動後のインスリン分泌に及ぼす影響 -女子大学生を対象とした検討-. 日本スポーツ栄養研究誌, 11, 2018, 79-85. (査読有)

Yumiko TAKAHASHI, Yutaka MATSUNAGA, Yuki TAMURA, Shin TERADA, Hideo HATTA. Pre-exercise high-fat diet for 3 days affects post-exercise skeletal muscle glycogen repletion. Journal of Nutritional Science and Vitaminology, 63, 2017, 323-330. (査読有)

Yudai NONAKA, Shogo URASHIMA, Makoto INAI, Shuhei NISHIMURA, Kazuhiko HIGASHIDA, Shin TERADA. Effects of rapid or slow body weight reduction on intramuscular protein degradation pathways during equivalent weight loss on rats. Physiological Research, 66, 2017, 823-831. (査読有)

Shuhei NISHIMURA, Makoto INAI, Tetsuo TAKAGI, Yudai NONAKA, Shogo URASHIMA,

Kazumitsu HONDA, Toshiaki AOYAMA, Shin TERADA. Preventive effects of the dietary intake of medium-chain triacylglycerols on immobilization-induced muscle atrophy in rats. Journal of Oleo Science, 66, 2017, 917-924. (査読有)

Jin-Ho KOH, Chad R. HANCOCK, Shin TERADA, Kazuhiko HIGASHIDA, John O. HOLLOSZY, Dong-Ho Han. PPAR is essential for maintaining normal levels of PGC-1 and mitochondria and for the increase in muscle mitochondria induced by exercise. Cell Metabolism, 25, 2017, 1176-1185. (査読有)

樋口 満, 寺田 新. スポーツ栄養トピックス -長時間運動におけるエネルギー補給法に関する最新情報-. ソフト・ドリンク技術資料, 181, 2017, 1-9 頁.

稲井 真, 西村脩平, 浦島章吾, 野中雄大, 木村典代, 寺田 新. 運動後の糖質・牛乳混合物の摂取がマウス骨格筋および肝臓におけるグリコーゲン回復に及ぼす影響. 日本スポーツ栄養研究誌, 10, 2017, 38-47. (査読有)

稲井 真, 西村脩平, 浦島章吾, 野中雄大, 木村典代, 寺田 新. 糖質摂取のタイミングの違いが運動後の筋グリコーゲン回復率に及ぼす影響. 日本スポーツ栄養研究誌, 10, 2017, 48-57. (査読有)

寺田 新, 稲井 真. 運動後の栄養補給法に関する最近の知見. 臨床スポーツ医学, 33, 2016, 1144-1149.

Yumiko TAKAHASHI, Yuki TAMURA, Yutaka MATSUNAGA, Yu KITAOKA, Shin TERADA, Hideo HATTA. Effects of taurine administration on carbohydrate metabolism in skeletal muscle during the post-exercise phase. Journal of Nutritional Science and Vitaminology, 62 巻, 257-264 頁, 2016 年

寺田 新, 野中雄大, 東田一彦. 運動による抗糖尿病効果とエビジェネティクス. 体育の科学, 66, 2016, 36-43.

Yudai NONAKA, Tetsuo TAKAGI, Makoto INAI, Shuhei NISHIMURA, Shogo URASHIMA, Kazumitsu HONDA, Toshiaki AOYAMA, Shin TERADA. Lauric acid stimulates ketone body production in the KT-5 astrocyte cell line. Journal of Oleo Science, 65, 2016, 693-699 頁. (査読有)

野中雄大, 東田一彦, 木村典代, 寺田新. 酪酸摂取がラット骨格筋における糖輸送体 GLUT-4 タンパク質の発現量に及ぼす影響. 体力科学, 65, 2016, 169-176. (査読有)

[学会発表](計 25 件)

寺田 新. 脂質による代謝調節機能 - スポーツ栄養学の新たな可能性 -. 第 22 回日本体力医学会東海地方会学術集会, 2018 年 3 月, 愛知県

Shin TERADA. Lipid nutrition: New insights into sports nutrition, Annual Sport Science Meeting for Doctoral Students, 2018 年 3 月, ハンガリー

寺田 新. スポーツ栄養学の最近の話題. 第 28 回日本スプリント学会, 2017 年 12 月, 三重県

Shin TERADA. Recent progress in nutritional strategies to promote post-exercise recovery and adaptation. Japan Table Tennis Association Sports Science and Medical Committee International Meeting 2017, 2017 年 9 月, 東京都

寺田 新. 脂質によってパフォーマンスは向上するのか? -効果的な脂質摂取法の開発に向けた萌芽研究-. 日本スポーツ栄養学会第 4 回大会, 2017 年 8 月, 東京都

寺田 新, 野中雄大. 骨格筋インスリン抵抗性に対する絶食の効果. 第 35 回日本肥満症治療学会シンポジウム「骨格筋代謝からみた肥満減量指導」, 2017 年 6 月, 岩手県

野中雄大, 寺田 新. 肥満ラットにおける短期間の絶食が膵臓のインスリン含量に及ぼす影響. 第 72 回日本体力医学会大会, 2017 年, 愛媛県

近藤早希, 青山敏明, 寺田 新. 運動後のホワイトチョコレート摂取がマウスの摂食行動および筋グリコーゲン回復に及ぼす影響. 第 64 回日本栄養改善学会学術総会, 2017 年 9 月, 徳島県

近藤早希, 谷澤薫平, 鈴木克彦, 寺田新, 樋口 満. 運動前の糖質摂取が運動中の血糖値の変化に及ぼす影響 - 朝食摂取の有無による違いの検討 -. 日本スポーツ栄養学会第 4 回大会, 2017 年 8 月, 東京都.

寺田 新. スポーツ栄養学研究の今昔, 第

58 回全日本病院学会, 2016 年 10 月, 熊本県

寺田 新. 脂質による代謝調節機能-スポーツ栄養・健康栄養における新たな可能性 -, 第 71 回日本体力医学会大会シンポジウム, 2016 年 9 月, 岩手県

浦島章吾, 野中雄大, 寺田 新. 中鎖脂肪酸の摂取による脂肪性肝疾患の予防効果. 第 71 回日本体力医学会大会, 2016 年, 岩手県

野中雄大, 浦島章吾, 寺田 新. 分散型および連続型絶食が高脂肪食負荷ラットにおける糖代謝機能に及ぼす影響. 第 71 回日本体力医学会大会, 2016 年, 岩手県

野中雄大, 高木哲雄, 本多数充, 青山敏明, 寺田 新. 中鎖脂肪酸によるアストロサイトにおけるケトン体産生の増強効果. 日本油化学会第 55 回年会, 2016 年 9 月, 奈良県

寺田 新, 稲井 真, 西村脩平, 浦島章吾, 野中雄大, 木村典代. 糖質・牛乳混合物摂取による運動後のグリコーゲン回復促進効果. 日本スポーツ栄養学会第 3 回大会, 2016 年 7 月, 愛媛県

野中雄大, 浦島章吾, 稲井 真, 西村脩平, 寺田 新. 短期間の絶食による急速な減量が高脂肪食摂取によるインスリン抵抗性に及ぼす影響. 第 70 回日本栄養・食糧学会大会, 2016 年 5 月, 兵庫県

寺田 新. 牛乳摂取によるインスリン分泌促進効果と血糖コントロール (Coingestion of milk affects blood glucose and insulin responses to glucose load.), 第 93 回日本生理学会, 2016 年 3 月, 北海道

寺田 新. 運動後の栄養補給法に関する最近の知見, 第 70 回日本体力医学会大会, 2015 年 9 月, 和歌山県

寺田 新. 健康の維持・増進およびパフォーマンス向上のための効果的な減量法とは?, 第 7 回分子骨格筋代謝研究会, 2015 年 8 月, 京都府

西村脩平, 野中雄大, 稲井 真, 浦島章吾, 寺田 新. ギブス固定によるラット骨格筋萎縮に対する中鎖脂肪酸油の抑制効果. 第 70 回日本体力医学会大会, 2015 年, 和歌山県

②野中雄大, 東田一彦, 寺田 新. PPAR 活性化剤が骨格筋における糖輸送体

GLUT-4 の発現量に及ぼす影響, 第 70 回日本体力医学会大会, 2015 年, 和歌山県

⑳ 浦島章吾, 野中雄大, 稲井 真, 西村脩平, 寺田 新. 糖・脂質混合物の摂取が運動後の筋グリコーゲン回復に及ぼす影響. 第 2 回日本スポーツ栄養学会大会, 2015 年, 滋賀県

㉑ 野中雄大, 浦島章吾, 稲井 真, 西村脩平, 寺田 新. 減量速度の違いが骨格筋重量に及ぼす影響. 第 2 回日本スポーツ栄養学会大会, 2015 年, 滋賀県

㉒ Yudai NONAKA, Shin TERADA. Differential effects of rapid or slow body weight loss on muscle weight and protein degradation pathways in rat skeletal muscle. The 12th International Society of Sports Nutrition Annual Conference, 2015 年, Austin, TX, USA

㉓ Yudai NONAKA, Kazuhiko HIGASHIDA, Michiyo KIMURA, Shin TERADA. Effects of dietary intake of butyrate on GLUT-4 content in rat skeletal muscle. The 12th Asian Congress of Nutrition (ACN 2015), 2015 年, 横浜市

〔図書〕(計 1 件)

寺田 新. スポーツ栄養学: 科学の基礎から「なぜ?」にこたえる. 東京大学出版会, 2017 年

〔その他〕

<https://sites.google.com/site/shinterad-alab/>

<https://www.facebook.com/Shin.Terada.Lab/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

寺田 新 (TERADA, Shin)

東京大学・大学院総合文化研究科・准教授

研究者番号: 00460048