

令和 2 年 11 月 18 日現在

機関番号：37111

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2017

課題番号：16K16571

研究課題名(和文) ビタミンDと運動が骨格筋ミトコンドリア新生ならびに品質管理機能に及ぼす影響

研究課題名(英文) Effects of vitamin D and exercise on skeletal muscle mitochondrial biogenesis and quality control

研究代表者

羅 成圭 (Ra, Song-Gyu)

福岡大学・スポーツ科学部・助教

研究者番号：60741999

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,200,000円

研究成果の概要(和文)：血中ビタミンD濃度が高いと持久力(有酸素性運動能力)が高いということが知られている。持久力には骨格筋のミトコンドリアが重要である。そこで我々は、ビタミンDと運動が骨格筋のミトコンドリアに及ぼす影響を検証した。ビタミンDを含まない食餌で実験動物を9週間飼育すると、骨格筋のミトコンドリア新生の指標であるPGC-1 や分裂の指標となるDrp1が減少した。しかし、融合にかかわるOPA1や品質管理にかかわるParkinは変化しなかった。一方で、通常の食餌で飼育した実験動物に運動トレーニングをおこなうと、骨格筋のビタミンD受容体が増加し、運動が骨格筋へのビタミンDの作用を高める可能性が示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

体内にビタミンDの量は、骨格筋の量や機能に強く影響する。また、細胞のエネルギー産生向上であるミトコンドリアの量や機能の低下は様々な病気の発症と関連している。我々は実験動物を用いて、食餌由来のビタミンDの欠乏が骨格筋のミトコンドリアの量と機能を低下させる可能性を見出した。日本人の8割はビタミンDが不足しており、4割は欠乏状態にあると報告されている。本研究の成果は、日本におけるビタミンD不足や欠乏に警鐘を鳴らすものであり、ビタミンD欠乏によって引き起こされる種々の健康問題解決の糸口になる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：Several studies have reported that there are significant correlation between endurance performance and serum vitamin D concentration. Mitochondria in the skeletal muscle is key factor for aerobic performance. The aim of present study was to test the effects of vitamin D and exercise on the skeletal muscle mitochondria.

PGC-1 and Drp1 protein expression in the skeletal muscle as an indices of mitochondrial biogenesis and fission significantly reduced after the vitamin D deficient diet for 9 weeks. However, OPA1 and Parkin protein expression as an indices of mitochondrial fusion and quality control did not changed by vitamin D deficient diet.

Exercise training for 4 weeks significantly increased vitamin D receptor protein expression in the rat skeletal muscle.

研究分野：分子スポーツ栄養学

キーワード：ビタミンD ミトコンドリア新生 ミトコンドリアダイナミクス ミトコンドリア品質管理

1. 研究開始当初の背景

ミトコンドリアは ATP を合成する細胞内小器官であるため、骨格筋におけるミトコンドリアの量は持久力（有酸素性運動能力）の決定因子である。加齢に伴うミトコンドリアの減少は、持久力を低下させ生活習慣病発症の要因となる。

ミトコンドリアは数が増える（新生）だけでなく活発に融合（fusion）と分裂（fission）を繰り返す。その過程で異常が生じたミトコンドリアは選択的に分解される（mitophagy）。これをミトコンドリアの品質管理（quality control）というが、老化した筋では品質管理機能が低下し異常ミトコンドリアが蓄積する。これがアポトーシス（細胞死）の引き金となり、生活習慣病やサルコペニア（加齢性筋萎縮症）の発症に繋がる。

運動をすると筋では転写共役因子である PGC-1 α のタンパク質発現が高まり、ミトコンドリア新生が起こる。また運動は、ミトコンドリアの品質管理機能も高める。しかしこれらの機能を高めるには、ある程度以上の運動の強度と時間が必要であるが、高齢者や低体力者にとっては容易なことではない。そこで、ミトコンドリアへの運動効果を模倣するような栄養素があれば運動の代替手段として有用だと考えられるがそのような栄養素は知られていない。

近年、骨格筋にビタミン D 受容体が発現しており、ビタミン D が骨格筋へ直接作用する可能性が報告されている。また疫学的調査研究によると、血中ビタミン D 濃度が高い方が持久力が高いという報告がある。すなわち、ビタミン D は骨格筋に直接作用し運動と類似した効果を有する可能性がある。そこで我々はビタミン D の運動代替作用に着目した。

2. 研究の目的

ビタミン D と運動が骨格筋のミトコンドリア新生、ダイナミクス、ならびに品質管理機能に及ぼす影響を検証すること。

3. 研究の方法

(1) ビタミン D の欠乏が骨格筋のミトコンドリアに及ぼす影響を検証するために、Wistar 系雄性ラットをビタミン D 欠乏食（0 IU/kg 重量：欠乏食群）またはビタミン D 通常食（2000 IU/kg：通常食群）で 9 週間飼育した。飼育終了後、ラットのヒラメ筋を採取し、ミトコンドリア新生の指標として PGC-1、ミトコンドリアダイナミクス（分裂と融合）の指標として Drp1 および OPA1、そして品質管理機能の指標として Parkin のタンパク質発現量をウエスタンブロッティング法により定量評価した。

(2) ビタミン D は骨格筋に存在するビタミン

D 受容体（Vitamin D receptor: VDR）を介して作用する。そこで我々は運動トレーニングが骨格筋の VDR タンパク質発現量に及ぼす影響を検討するために、Wistar 系雄性ラットに回転輪付きケージを用いた自発回転輪走（Voluntary wheel running: VWR）とトレッドミルによる走トレーニング（Treadmill）を 1 ヶ月負荷した。トレーニング終了後、ラットのヒラメ筋、足底筋、上腕三頭筋を採取しウエスタンブロッティング法により VDR タンパク質発現量を定量評価した。

4. 研究成果

(1) ビタミン D の欠乏がミトコンドリア新生を低下させる可能性

9 週間の飼育終了後のラットヒラメ筋において、ミトコンドリア新生にかかわる PGC-1 のタンパク質発現量は欠乏食群において通常食群と比較して有意に低下していた。また、ミトコンドリアの分裂にかかわる Drp1 タンパク質発現量も欠乏食群において有意に低い値を示した。一方で、ミトコンドリアの融合にかかわる OPA1 タンパク質発現量に変化は見られなかった。さらに、ミトコンドリアの品質管理機能にかかわる Parkin タンパク質発現量においても有意な変化は認められなかった。（図 1）

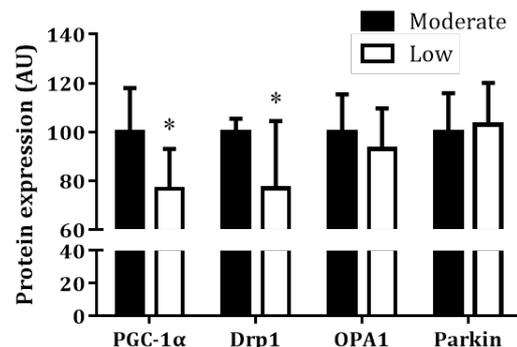


図1. ビタミン D の欠乏がラットヒラメ筋ミトコンドリアの新生、ダイナミクス、品質管理機能に及ぼす影響
Wistar系雄性ラットをビタミン D 通常食 (Moderate) または欠乏食 (Low) で 9 週間飼育し、ヒラメ筋のミトコンドリア関連タンパク質発現量を評価した。値は平均値 ± 標準偏差 (n=7-10)。*, p<0.05 vs. Moderate

(2) 運動トレーニングが骨格筋の VDR 発現量を高める可能性

先行研究において、一過性の運動が骨格筋の VDR タンパク質発現量を一過性に高めることが報告されている。本研究では、運動トレーニングの VDR タンパク質発現量に対する効果を検証するとともに、VDR の変化が筋活動依存的であるか検証するために異なる部位の筋を用いる二つの走トレーニング（VWR と

Treadmill) を負荷した。

VWR群におけるVDRタンパク質発現量は、足底筋と上腕三頭筋において有意に増加した。しかし、ヒラメ筋においてはVDRタンパク質発現量に変化は見られなかった(図2)。一方、Treadmill群においてはヒラメ筋と足底筋のVDRタンパク質発現量が有意に増加し、上腕三頭筋ではその変化が認められなかった(図3)。これらの結果は、走トレーニングで用いられた部位依存的にVDRタンパク質発現量が増加したことを示すものである。

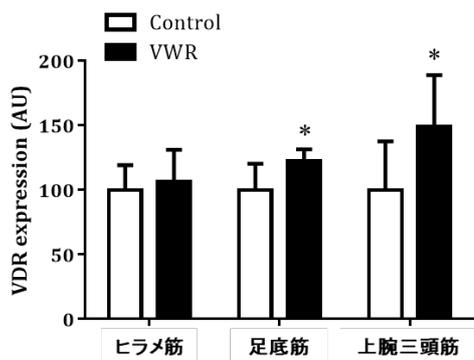


図2. 自発回転輪走が骨格筋のビタミンD受容体発現量に及ぼす影響

Wistar系雄性ラットに回転輪付きケージを用いた自発回転輪走を1ヵ月負荷し、ヒラメ筋、足底筋、上腕三頭筋のビタミンD受容体発現量を評価した。値は平均値±標準偏差(n=7)。
*, p<0.05 vs. Control

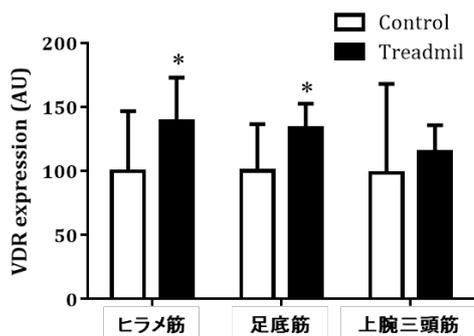


図3. トレッドミル走が骨格筋のビタミンD受容体発現量に及ぼす影響

Wistar系雄性ラットにトレッドミル走トレーニングを1ヵ月負荷し、ヒラメ筋、足底筋、上腕三頭筋のビタミンD受容体発現量を評価した。値は平均値±標準偏差(n=10-12)。
*, p<0.05 vs. Control

(3) まとめ

本研究ではビタミンD欠乏食を用いてラットを飼育することで、体内のビタミンDが不足した際の骨格筋ミトコンドリアへの影響を検討した。さらに、運動トレーニングが骨格筋VDRタンパク質発現量に及ぼす影響を検証した。その結果、ビタミンDの欠乏は骨格筋のミトコンドリア新生や分裂を抑制する可能性が示された。一方、運動トレーニングは活動部位依存的に骨格筋のVDRタンパク質発現量を増加させた。これらの結果は、ビタミンDの欠乏は骨格筋ミトコンドリア

の維持に悪影響を及ぼす可能性があること、また運動トレーニングは骨格筋VDRタンパク質発現量を高めることで筋へのビタミンDの作用を高める可能性があることを示すものである。

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0件)

〔学会発表〕(計3件)

- 1) 羅成圭、河本絵美、中川洋成、富賀裕貴、中島志穂子、田中宏暁、檜垣靖樹、川中健太郎. 筋線維タイプおよび運動トレーニングが骨格筋ビタミンD受容体発現量に及ぼす影響. 第72回日本体力医学会大会(愛媛). 2017.9.16-18.
- 2) 中川洋成、羅成圭、富賀裕貴、中島志穂子、田中宏暁、檜垣靖樹、川中健太郎. 食餌中のビタミンD欠乏がラットの骨格筋量とインスリン情報伝達に及ぼす影響. 第72回日本体力医学会大会(愛媛). 2017.9.16-18.
- 3) 中川洋成、羅成圭、富賀裕貴、中島志穂子、田中宏暁、檜垣靖樹、川中健太郎. 食餌中のビタミンD欠乏がラットの耐糖能力に及ぼす影響. 第71回日本栄養・食糧学会大会(沖縄). 2017.5.19-21.

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

羅 成圭 (RA Song-Gyu)

福岡大学・スポーツ科学部・助教

研究者番号：60741999

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：

(4) 研究協力者

()