

令和 2 年 6 月 15 日現在

機関番号：24302

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2017～2019

課題番号：17H02176

研究課題名（和文）代謝・マイオカイン・腸バリアに着目した骨格筋と腸の臓器相関に関する体力科学的研究

研究課題名（英文）The physical fitness study on the crosstalk between skeletal muscle and gut with a focus on metabolism, myokine, and intestine barrier

研究代表者

青井 渉 (Aoi, Wataru)

京都府立大学・生命環境科学研究科・准教授

研究者番号：60405272

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 12,000,000円

研究成果の概要（和文）：腸バリア機能、腸内細菌叢の変化と骨格筋の代謝・分泌能の関係について検討した。実験モデルマウスにおいて、腸バリア機能の破綻が耐糖能、骨格筋代謝を低下させることを示した。また、運動トレーニングを行ったマウスの腸内細菌を移植したマウスでは、骨格筋の代謝・分泌性因子が高まることを示した。一方、骨格筋代謝能の減弱したマウスでは、マイオカイン分泌能の低下とともに腸バリア機能が低下する可能性を示した。以上の結果は、腸と骨格筋の臓器連関を支持するものである。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、腸バリア機能、腸内細菌叢の変化は骨格筋の代謝を調整すること、逆に骨格筋の代謝・分泌機能は腸管免疫機能に影響を与えることが示され、腸内環境と骨格筋は血液を介して互いに協調しあっていることが明らかになった。体力向上、健康づくりにおいて、腸と骨格筋がともに良好な機能を保持することが重要であり、このことを考慮した運動習慣、食習慣を検討することが有意義と考えられる。

研究成果の概要（英文）：This study examined the interactions between intestine barrier function, microbiota and metabolic/secretory function of skeletal muscle. We found that impairment of intestine barrier function caused glucose intolerance with muscle metabolic dysfunction in experimental mouse models. In addition, in the mice transplanted with microbiota from trained mice, metabolic/secretory factors in skeletal muscle were enhanced. On the other hand, in the mice with impaired muscle metabolism, myokine secretory- and intestinal barrier- functions were suppressed. These results support the concept of organ communication between skeletal muscle and gut.

研究分野：スポーツ生理学

キーワード：骨格筋 運動 腸内環境 マイオカイン 代謝

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

骨格筋は主要な代謝臓器であり、運動能力を支持するとともに体脂肪量、血糖値を調節する役割を持つ。また、マイオカインを分泌する機能を有し、自己分泌、傍分泌、さらには内分泌作用を介して、運動による生理変化、体力向上、疾病予防作用に寄与すると考えられている。一方、腸のバリア機能は、異物の侵入を抑えることで生体防御に重要な役割を担っている。腸のタイトジャンクションが損傷すると、細胞間隙から病原体、毒素が血液中へ侵入し、慢性炎症を惹起する。また、腸内細菌叢のプロファイルが、免疫機能の調整、代謝物の修飾等を介して、全身の臓器に影響を与えることがわかってきた。すなわち、骨格筋と腸は全身の臓器に影響を与え、生体の恒常性維持、体力の維持・向上に重要な役割を果たしていると考えられる。我々は、予てから骨格筋の代謝・分泌機能に着目し、マイオカインが腸における前がん病変の抑制、免疫機能を調整に寄与することを示してきた。また、長期間の運動習慣は腸内細菌プロファイルを顕著に改善すること、プロバイオティクスの摂取が骨格筋の炎症応答やインスリン感受性を改善することを報告してきた。これらの知見を踏まえて、骨格筋と腸が影響をおよぼし合い、互いの機能を調節するのではないかと考えた。

2. 研究の目的

骨格筋における代謝・分泌機能と腸における細菌叢・バリア機能の相互作用について検討することで、骨格筋と腸の臓器連関について体力科学的見地から検証することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 運動および骨格筋 AMPK が腸バリア機能に及ぼす影響についての検討

ICR マウスに強度の異なるトレッドミル走運動を負荷した。蛍光標識デキストランの経口投与し、血漿蛍光強度を測定することで腸管透過速度を評価した。また、小腸組織を採取し、タイトジャンクション、炎症性因子、酸化障害を測定した。

骨格筋には AMPK 3 サブユニットが特異的に存在し、活性を制御している。そのため、3 遺伝子の欠損マウスを用いて、骨格筋の代謝・分泌特性とともに腸バリア機能を検討した。欠損マウスおよび野生型マウスに蛍光標識デキストランを経口投与し、腸管透過速度を評価した。また、小腸組織を採取し、タイトジャンクションタンパク質を測定した。

(2) 腸バリア機能破綻が骨格筋代謝に及ぼす影響についての検討

食品添加物 (Polysorbate80, 酸化チタン) の摂取により腸管バリア機能の破綻した Leaky gut モデルを作製した。Polysorbate80 含有水を 4 週間摂取させた後、蛍光標識デキストランを経口投与し、腸管透過速度を評価した。小腸タイトジャンクションタンパク質、血漿エンドトキシン、骨格筋代謝関連タンパク質について測定した。

酸化チタン混餌食を 8 週間摂取させ、腸管透過速度、骨格筋代謝関連タンパク質、炎症指標を測定した。液性因子の関与を検討するため、マウスから採取した血漿を C2C12 筋管細胞に添加し、糖代謝シグナルに及ぼす影響を検討した。また、水溶性食物繊維 Partially hydrolyzed guar gum をマウスに摂取させ、腸バリア機能、代謝指標に及ぼす影響についても検討した。

(3) 便移植による腸内細菌叢干渉が骨格筋代謝に及ぼす影響についての検討

走運動トレーニング (週 5 回・4 週間) を行った B6J マウス (ドナー) から嫌氣的に採取した腸内便を、無菌マウス (レシピエント) に経口投与し、腸内に細菌を定着させた。その後、高脂肪含有食 (40% 脂肪) を 8 週間摂取させ、臓器重量、耐糖能、血漿代謝物、骨格筋代謝関連因子について、安静マウスから得た便を投与したマウスと比較した。

4. 研究成果

(1) 運動および骨格筋 AMPK が腸バリア機能に及ぼす影響についての検討

走運動を負荷したマウスにおいて、運動強度に依存して血漿蛍光強度が高く、腸管透過性の亢進が認められた。このとき腸組織のタンパク質酸化修飾がみられ、腸バリア機能の破綻に酸化ストレスが関与することが示唆された。AMPK 3遺伝子の欠損により骨格筋代謝を低下させたマウスにおいて、腸管透過性が高値であるとともに、タイトジャンクションタンパク質が低値である傾向を観察した。また欠損マウスでは、大腸前がん病変形成を抑制し、腸管免疫を調整するマイオカイン Secreted Protein Acidic and Rich in Cysteine の発現および作用が減弱することが観察され、骨格筋の代謝・分泌作用が腸機能に影響を及ぼすことが示唆された。

(2) 腸バリア機能破綻が骨格筋代謝に及ぼす影響についての検討

Polysorbate80 誘発 Leaky gut モデルマウスにおいて、バリア機能の低下したマウスは、血漿インスリン濃度が上昇する一方で骨格筋インスリンシグナル伝達系の活性化が起こらず、インスリン感受性が減弱することを観察した。走運動時におけるグリコーゲン利用が促進され、運動時の筋代謝能を損なう可能性が示唆された。血漿エンドトキシン濃度、骨格筋 TNF 発現量が高値であったため、透過性亢進にともなう炎症により、代謝能の減弱につながった可能性がある。

酸化チタン誘発 Leaky gut モデルマウスでは、糖負荷後の血糖が高値であるとともに、インスリン負荷による血糖降下作用の抑制が観察された。この時、腸管透過性の亢進は、代謝能の低下に先行してみられたことから、透過性の亢進が引き金となり、骨格筋耐糖能の減弱につながったと考えられる。この腸バリア機能の破綻したマウスから採取した血漿を培養筋管細胞に添加したところ、糖取り込みシグナル経路の減弱が見られ、液性因子が関与したことが示唆された。一方、水溶性食物繊維を摂取させたマウスでは、腸管透過性の亢進が抑制され、耐糖能が維持された。

(3) 便移植による腸内細菌叢干渉が骨格筋代謝に及ぼす影響についての検討

走運動トレーニングを負荷したマウス（ドナーマウス）から採取した便から腸内細菌叢のメタゲノム解析を行い、菌叢プロファイルの結果を得た。さらに、ドナーから得た便を投与したマウス（レシピエントマウス）の便の腸内細菌叢を測定し、一定種類の細菌が便移植により定着することを観察した。8週間高脂肪食を摂取させたところ、耐糖能の減弱を抑制した。このとき、骨格筋において、糖代謝関連およびタンパク質合成系に關与する遺伝子群の発現が高値であった。また、血漿中の胆汁酸組成を評価したところ、運動マウス由来のレシピエントは、安静マウス由来のレシピエントと比較して抱合型の割合が高い一方で遊離型の割合が低く、これらの変化が骨格筋代謝に影響する可能性について考察した。

以上の一連の研究より、腸バリア機能、腸内細菌叢の変化と骨格筋の代謝・分泌能の間に密接な関係が存在することが示され、このことが運動による体力向上、疾病予防に寄与することが示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 11件／うち国際共著 3件／うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Nylen, C., Aoi, W., Abdelmoez, A.M., Lassiter, D.G., Lundell, L.S., Wallberg-Henriksson, H., Naslund, E., Pillion, N.J., Krook, A.	4. 巻 315
2. 論文標題 IL6 and LIF mRNA expression in skeletal muscle is regulated by AMPK and the transcription factors NFYC, ZBTB14 and SP1	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.	6. 最初と最後の頁 E995-E1004
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/ajpendo.00398.2017	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 該当する
1. 著者名 Nakayama, A., Aoi, W., Takami, M., Hirano, N., Ogaya, Y., Wada, S., Higashi, A.	4. 巻 69
2. 論文標題 .Effect of downhill walking on next-day muscle damage and glucose metabolism in healthy young subjects	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J. Physiol. Sci.	6. 最初と最後の頁 31-38
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12576-018-0614-8	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 Tanaka, M., Takagi, T., Naito, Y., Uchiyama, K., Hotta, Y., Toyokawa, Y., Ushiroda, C., Hirai, Y., Aoi, W., Higashimura, Y., Mizushima, K., Okayama, T., Katada, K., Kamada, K., Ishikawa, T., Handa, O., Itoh, Y	4. 巻 33
2. 論文標題 Secreted protein acidic and rich in cysteine functions in colitis via IL17A regulation in mucosal CD4+ T cells	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J. Gastroenterol. Hepatol.	6. 最初と最後の頁 671-680
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jgh.13842	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 Aoi, W., Maoka, T., Abe, R., Fujishita, M., Tominaga, K.	4. 巻 62
2. 論文標題 Comparison of the effect of non-esterified and esterified astaxanthins on endurance performance in mice	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J. Clin. Biochem. Nutr.	6. 最初と最後の頁 161-166
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3164/jcbrn.17-89	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 Takami, M., Aoi W., Terajima, H., Tanimura, Y., Wada, S., Higashi, A.	4. 巻 64
2. 論文標題 Effect of dietary antioxidant-rich foods combined with aerobic training on energy metabolism in healthy young men	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J. Clin. Biochem. Nutr.	6. 最初と最後の頁 79-85
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3164/jcfn.18-40	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 Tanimura, Y., Aoi, W., Mizushima, K., Higashimura, Y., Naito, Y.	4. 巻 104
2. 論文標題 Combined treatment of dipeptidyl peptidase-4 inhibitor and exercise training improves lipid profile in KK/Ta mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Exp. Physiol.	6. 最初と最後の頁 1051-1060
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1113/EP087449	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 Abe, R., Aoi, W., Harada, K., Iwasa, M., Saruwatari, A., Odani, K., Yoshii, K., Ito, C., Ohmi, N., Takayama, Y., Nishikawa, K., Wada, S., Higashi, A.	4. 巻 8
2. 論文標題 Lower birth weight is associated with higher sprint performance in female university students	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J. Phys. Fitness Sports Med.	6. 最初と最後の頁 117-125
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7600/jpfs.8.117	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Aoi, W., Hirano, N., Lassiter, D.G., Bjornholm, M., Chibalin, A.V., Sakuma, K., Tanimura, Y., Mizushima, K., Takagi, T., Naito, Y., Zierath, J.R., Krook, A.	4. 巻 33
2. 論文標題 Secreted Protein Acidic and Rich in Cysteine (SPARC) improves glucose tolerance via AMP-activated protein kinase activation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 FASEB J.	6. 最初と最後の頁 10551-10652
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1096/fj.201900453R	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 該当する

1. 著者名 Kawamura, A., Aoi, W., Abe, R, Kobayashi, Y., Wada, S., Kuwahata, M., Higashi, A.	4. 巻 69
2. 論文標題 Combined intake of astaxanthin, -carotene, and resveratrol elevates protein synthesis during muscle hypertrophy in mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nutrition	6. 最初と最後の頁 110561
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.nut.2019.110561	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 Taketani, H., Nishikawa, T., Nakajima, H., Kodo, K., Sugimoto, S., Aoi, W., Horike, S., Meguro-Horike, M., Ishiba, H., Seko, Y., Umemura, A., Yamaguchi, K., Moriguchi, M., Yasui, K., Itoh, Y.	4. 巻 12
2. 論文標題 Aging-associated impairment in metabolic compensation by subcutaneous adipose tissue promotes diet-induced fatty liver disease in mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Diabetes Metab. Syndr. Obes.	6. 最初と最後の頁 1473-1492
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2147/DMSO.S214093	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 Aoi, W., Zou, X., Xiao, J.B., Marunaka, Y.	4. 巻 1
2. 論文標題 Body fluid pH balance in metabolic health and possible benefits of dietary alkaline foods	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 eFood J.	6. 最初と最後の頁 12-23
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2991/efood.k.190924.001	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 該当する

〔学会発表〕 計14件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 青井 渉
2. 発表標題 運動トレーニングによる生体適応と酸化ストレス管理
3. 学会等名 第70回日本酸化ストレス学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 河村亜希, 青井渉, 和田小依里, 東あかね
2. 発表標題 複数の抗酸化食品の摂取が10週間のレジスタンス運動による筋力およびエネルギー代謝の適応におよぼす影響
3. 学会等名 日本アミノ酸学会第11回学術大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 谷村祐子, 青井渉, 井上亮, 水島かつら, 内藤裕二
2. 発表標題 自発運動によるLactobacillus属の増加に対する食餌の影響
3. 学会等名 第72回日本体力医学会大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kawamura, A., Aoi, W., Wada, S., Higashi, A.
2. 発表標題 Dietary antioxidants-contained foods promote skeletal muscle adaptation and reduce fatigue induced by resistance training
3. 学会等名 American College of Sports Medicine 2018 Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 青井渉
2. 発表標題 運動トレーニングによる適応と酸化ストレス・レドックス管理
3. 学会等名 第73回日本体力医学会大会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 河村亜希, 青井渉, 高見真, 和田小依里, 東あかね
2. 発表標題 複数の抗酸化食品の摂取がレジスタンス運動トレーニングによる骨格筋適応におよぼす影響
3. 学会等名 日本スポーツ栄養学会第4回大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 高見真, 青井渉, 河村亜希, 和田小依里, 東あかね
2. 発表標題 複数の抗酸化食品の摂取が有酸素運動トレーニングによる骨格筋適応におよぼす影響
3. 学会等名 日本スポーツ栄養学会第4回大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 河村亜希, 青井渉, 和田小依里, 東あかね
2. 発表標題 複数の抗酸化食品の摂取がレジスタンス運動トレーニングによる骨格筋適応および疲労感におよぼす影響
3. 学会等名 第72回日本体力医学会大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 小谷日向子, 青井 渉, 島田秋音, 小林ゆき子, 桑波田雅士
2. 発表標題 酸化チタンの摂取が腸管バリア機能および骨格筋糖代謝に及ぼす影響
3. 学会等名 第73回日本栄養・食糧学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Aoi, W.
2. 発表標題 Intestinal microbiota mediates exercise-induced metabolic improvement through bile acids modification in mice
3. 学会等名 Cell Symposia Exercise Metabolism (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小谷日向子、青井渉、島田秋音、小林ゆき子、桑波田雅士
2. 発表標題 マウスにおける腸管バリア機能の破綻は耐糖能を低下させる
3. 学会等名 第58回日本栄養・食糧学会近畿支部大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Iwasa M, Miyazaki H, Aoi W
2. 発表標題 The effects of milk casein hydrolysate and its derived peptides on glucose metabolism in C2C12 skeletal muscle cells
3. 学会等名 13th Asian Congress of Nutrition (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Aoi, W., Gotoh, Y., Kosaka, H., Suzuki, T.
2. 発表標題 Lactococcus lactis subsp. cremoris FC-fermented milk intake modulates energy metabolism in mouse skeletal muscle
3. 学会等名 International Conference of Food Factors 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 Iwasa, M., Aoi, W.	4. 発行年 2017年
2. 出版社 Elsevier	5. 総ページ数 490
3. 書名 Dairy in human health and disease across the lifespan	

1. 著者名 Aoi, W., Naito, Y.	4. 発行年 2019年
2. 出版社 Taylor & Francis Group	5. 総ページ数 406
3. 書名 Extreme and Rare Sports: Performance Demands, Drivers, Functional Foods, and Nutrition	

〔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
研究 分担者	内藤 裕二 (Naito Yuji) (00305575)	京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・准教授 (24303)	
研究 分担者	佐久間 邦弘 (Sakuma Kunihiro) (60291176)	東京工業大学・リベラルアーツ研究教育院・教授 (12608)	
連携 研究者	谷村 祐子 (Tanimura Yuko) (90551458)	愛知東邦大学・人間学部・准教授 (33937)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
連携研究者	井上 亮 (Inoue Ryo) (70443926)	摂南大学・農学部・教授 (34428)	