

令和 3 年 6 月 16 日現在

機関番号：34310

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2017～2020

課題番号：17K19936

研究課題名（和文）炎症性サイトカインの抑制はトレーニングによるミトコンドリア生合成促進を助長するか

研究課題名（英文）Effect of combination of endurance training and anti-inflammatory/antioxidant administration on mitochondrial biogenesis in skeletal muscle

研究代表者

高倉 久志（Takakura, Hisashi）

同志社大学・スポーツ健康科学部・助教

研究者番号：20631914

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 5,000,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、食餌性肥満動物モデルを用いて、運動トレーニングと抗炎症・抗酸化物質の投与の組み合わせが身体的特徴やミトコンドリア生合成に及ぼす影響について検討した。その結果として、肥満動物モデルに対しては運動トレーニングとメラトニン投与の組み合わせによって、対照群や運動トレーニングとメラトニン投与のどちらかのみの実験群と比較して最も体重が減少した。しかしながら、筋組織や脂肪組織重量、ミトコンドリア量などはその変化に附随する結果とはならなかったため、運動トレーニングとメラトニン投与の組み合わせの効果については今後より詳細なメカニズムの検討が必要であると言える。

研究成果の学術的意義や社会的意義

肥満や糖尿病などによる体内環境の変化がトレーニング効果獲得の阻害因子を増加させるのであれば、それを抑制しながら運動トレーニングが実施できれば、トレーニング効果が改善、助長される可能性が考えられ、運動療法の価値が高まることも考えられる。また、これまでに運動トレーニングによるミトコンドリア生合成の促進を阻害する因子の抑制によってミトコンドリア生合成の反応を改善、亢進できれば、新たな観点からの運動処方、トレーニング方法の開発にも寄与できるかもしれない。

研究成果の概要（英文）：This study examined the effects of a combination of exercise training and anti-inflammatory/antioxidant administration on physical characteristics and mitochondrial biogenesis in a high fat diet-induced obese animal model. In the model, the combination of exercise training and melatonin administration resulted in the most significant weight loss as compared to the control group or either individual factor. However, the weight of muscle tissue, adipose tissue, and mitochondria volume did not follow these changes, suggesting that the mechanism of the combination of exercise training and melatonin administration needs to be investigated in further detail.

研究分野：スポーツ生化学

キーワード：高脂肪食 炎症性サイトカイン メラトニン 持久的トレーニング 筋組織 体重

1. 研究開始当初の背景

日本の健康課題には平均寿命と健康寿命の差を短縮させ、個々の生活の質(QOL: quality of life)を低下させないことが挙げられるが、その対策法の1つには「継続的な運動」が効果的であると言える。その理由は、継続的な運動が心身の健康状態を改善すること、健康を損ね、死亡に至る危険因子(高血圧、高血糖、過体重・肥満など(厚生労働省健康局「健康日本 21(第2次)」))の上位に、運動不足や運動によって改善できる要因(運動による副次的効果)が多く含まれていることがある。上述の危険因子の元凶となるのが「肥満」である。肥満は単なる「結果」ではなく、そこから派生して疾患の原因となる。そのため、運動によってその解消に努めることが健康課題を達成する有力なアプローチであるかもしれない。継続的な運動によって肥満が解消されることは一般的にも知られており、その背景には脂肪燃焼能力が向上すること、すなわち骨格筋内ミトコンドリア量の増加が関与していると考えられる。

体脂肪量の増加に伴って肥大化した脂肪細胞では腫瘍壊死因子アルファ(TNF- α)やインターロイキン6(IL-6)などの炎症性サイトカインが増加する(Linden et al., 2014)。また、炎症性サイトカインはミトコンドリア生合成を抑制する(Remels et al., 2013)。これは炎症性サイトカインが増加する肥満状態においては、運動トレーニングによってミトコンドリア生合成が促されにくい可能性を示唆する。その一方で、抗炎症・抗酸化物質の投与は炎症性サイトカイン濃度を減少させ(Kawanishi et al., 2013)。健康ラットに対する抗酸化物質の投与と運動トレーニングの組み合わせが運動トレーニングのみと比較してミトコンドリア生合成を有意に促進する(Hamidie et al., 2015)報告もある。これらの先行研究をうまく組み合わせば、抗炎症・抗酸化物質の投与による炎症性サイトカイン濃度の減少が運動トレーニングによるミトコンドリア生合成の促進を助長することが予想できるが、このことについてはこれまでに検討されていない。これらの研究成果を踏まえると、肥満状態においては運動トレーニングによるミトコンドリア生合成の阻害を抑制するだけでも、トレーニング効果を効果的に獲得できる可能性を示唆している。運動によるミトコンドリア生合成の亢進には、ミトコンドリア生合成の鍵因子と呼ばれるPGC-1 α が骨格筋内にどの程度発現しているかが重要な要素の1つである。しかしながら、肥満状態での炎症性サイトカインの増加が、運動によるPGC-1 α 発現量の増加を生じにくくさせている可能性が示唆されている(Remels et al., 2013)。もし炎症性サイトカイン濃度を一時的に抑制でき、その間に運動トレーニングを実施できれば、肥満状態でのトレーニング効果が向上することが考えられる。

2. 研究の目的

肥満によって脂肪細胞が肥大化すると、炎症性サイトカインの分泌が増加する。近年、炎症性サイトカインはミトコンドリア生合成を抑制することが報告されている(Remels et al., 2013)。この背景として、炎症性サイトカインがミトコンドリア鍵因子であるPGC-1 α のプロモーター領域を阻害し、転写を抑制することが関与している。このことは炎症性サイトカインが増加する肥満状態においては、肥満解消のための運動を実施したとしても、その効果を得にくい可能性を示唆している。そこで本研究では、食餌性肥満動物モデルおよび健康ラットを用いて、運動トレーニングと抗炎症・抗酸化物質の投与の組み合わせが身体的特徴やミトコンドリア生合成に及ぼす影響について検討した。

3. 研究の方法

(1)食餌性肥満動物モデルに対する運動トレーニングと抗炎症・抗酸化物質の組み合わせが身体的特徴や代謝関連因子に及ぼす影響の検証

Wistar系雄性ラットに対して高脂肪食を8週間摂取させ、肥満動物モデルを作成した。摂取期間の決定理由は、少なくとも8週間の高脂肪食で炎症性サイトカインの発現が向上するからである(Linden et al., 2014)。また、本研究では抗炎症・抗酸化物質としてメラトニンを用いることとした。8週間の高脂肪食摂取期間終了後から、被験動物を高脂肪食+メラトニン非投与+非トレーニング群(HNS群)、高脂肪食+メラトニン投与+非トレーニング群(HMS群)、高脂肪食+非メラトニン非投与+トレーニング群(HNT群)、高脂肪食+メラトニン非投与+トレーニング群(HMT群)に分類した。運動形態はトレッドミル強制ランニングとし(時間:~80min, 速度:~27m/min, 斜度5°)、トレーニング期間は9週間とした。また、メラトニンの投与量は1日あたり5mg/kgとし、トレーニングを実施する群についてはトレーニング開始2時間前までに投与を終えるようにし、トレーニングを実施しない群についても同時間帯に投与を行った。運動トレーニング期間終了後には、体重や筋組織及び脂肪組織重量、ヒラメ筋における代謝関連因子のたんぱく質発現量を測定した。

(2)健康ラットに対する運動トレーニングと抗酸化物質の組み合わせがミトコンドリア生合成に及ぼす影響の検証

上記の研究と週齢などを合わせる目的で、Wistar系雄性ラットに通常食を8週間摂取させた後、被験動物を通常食+メラトニン非投与+非トレーニング群(NNS群)、通常食+メラトニン投

与+非トレーニング群 (NMS 群)、通常食+非メラトニン非投与+トレーニング群 (NNT 群)、通常食+メラトニン非投与+トレーニング群 (NMT 群) に分類した。運動形態はトレッドミル強制ランニングとし (時間: ~80 min, 速度: ~27 m/min, 斜度 5°)、トレーニング期間は9週間とした。また、メラトニンの投与量は1日あたり 5 mg/kg とし、トレーニングを実施する群についてはトレーニング開始 2 時間前までに投与を終えるようにした。運動トレーニング期間終了後には、体重や筋組織及び脂肪組織重量、ヒラメ筋における代謝関連因子のたんぱく質発現量を測定した。

4. 研究成果

(1) 食餌性肥満動物モデルに対する運動トレーニングと抗炎症・抗酸化物質の組み合わせが身体的特徴や代謝関連因子に及ぼす影響について

体重はメラトニン投与と運動の組み合わせによって最も減少することが示されたものの、筋組織や脂肪組織重量やそれに附随する結果とはならなかった (図 1)。また、本研究では運動トレーニングとメラトニン投与の組み合わせによってミトコンドリア生合成が他の実験群と比較して促進すると予想していたが、測定したミトコンドリア関連たんぱく質 (Cyto-c、COXIV、VDAC) についてはいずれも運動トレーニングとメラトニン投与の組み合わせによってミトコンドリア生合成が促進される可能性は示されなかった。また、Mb はトレーニングにより上昇傾向が認められ、HKII はミトコンドリア関連たんぱく質と同様の結果を示した。

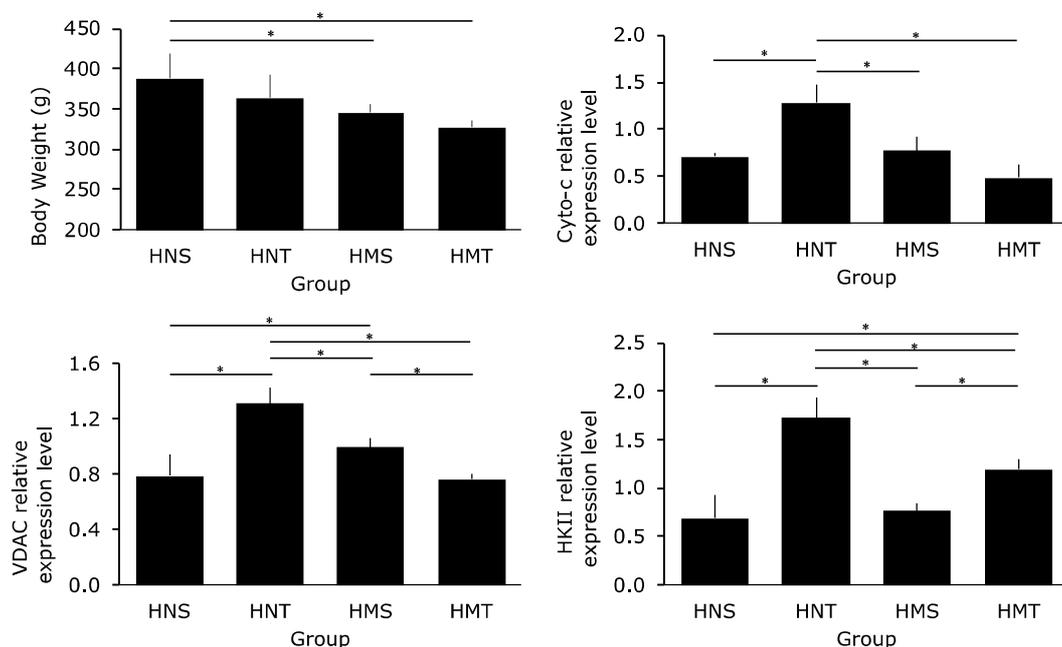


図1 食餌性肥満動物モデルに対する運動トレーニングとメラトニン投与の組み合わせが体重およびミトコンドリア関連タンパク質、解糖系酵素に及ぼす影響について (*: $p < 0.05$) .

(2) 健常ラットに対する運動トレーニングと抗酸化物質の組み合わせがミトコンドリア生合成に及ぼす影響について

通常食を摂取させた実験においては、体重はトレーニングを実施した群において減少することが示された (図 2)。また、高脂肪食摂取の場合と同様に運動トレーニングとメラトニン投与の組み合わせによってミトコンドリア生合成が促進すると予想していたが、測定したミトコンドリア関連たんぱく質 (Cyto-c、COXIV、VDAC) についてはいずれも運動トレーニングとメラトニン投与によって、他の3群と比較して変わらないか減少するという傾向を示しており、ミトコンドリア生合成が促進される可能性が示唆されなかった (図 2)。

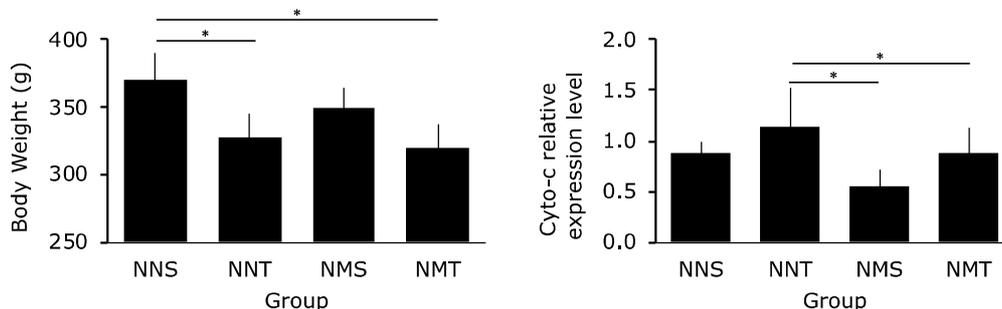


図2 健常ラットに対する運動トレーニングとメラトニン投与の組み合わせが体重およびミトコンドリア関連たんぱく質に及ぼす影響について (*: $p < 0.05$) .

以上の結果から、肥満動物モデルに対して運動トレーニングとメラトニン投与の組み合わせによって体重減少に有効であったことが示唆されたものの、ミトコンドリア生合成が促進される知見は得られなかった。脂肪重量や筋組織重量なども体重変化に附随した変化を得られなかった。また、健常ラットにおいても運動トレーニングとメラトニン投与の組み合わせによってミトコンドリア生合成が促進されるような結果は得られなかった。運動トレーニングとメラトニン投与の組み合わせによって上述のような適応に至ったのかについては、今後メカニズムをより詳細に検討する必要があると考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 6件/うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Hieda M, Takakura H and Komine H	4. 巻 22
2. 論文標題 Effect of Short-Term Aerobic Exercise Training on Adropin Levels in Obese Rats.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Exer Physiol	6. 最初と最後の頁 64-71
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 該当する
1. 著者名 Kato Hisashi, Shibahara Takuya, Rahman Nazibur, Takakura Hisashi, Ohira Yoshinobu, Izawa Tetsuya	4. 巻 6
2. 論文標題 Effect of a 9-week exercise training regimen on expression of developmental genes related to growth-dependent fat expansion in juvenile rats	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Physiological Reports	6. 最初と最後の頁 e13880 ~ e13880
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14814/phy2.13880	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 該当する
1. 著者名 中村 雅俊、藤堂 萌、海老根 直之、福岡 義之、高倉 久志、北條 達也	4. 巻 81
2. 論文標題 足浴がエネルギー代謝に及ぼす影響の検討	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 日本温泉気候物理医学会雑誌	6. 最初と最後の頁 70 ~ 75
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11390/onki.81_2.70	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 該当する
1. 著者名 Kato Hisashi, Masuda Shinya, Ohira Tomotaka, Ohira Luna, Takakura Hisashi, Ohira Yoshinobu, Izawa Tetsuya	4. 巻 6
2. 論文標題 Differential response of adipose tissue gene and protein expressions to 4 and 8 week administration of guanidinopropionic acid in mice	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Physiological Reports	6. 最初と最後の頁 e13616 ~ e13616
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14814/phy2.13616	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 該当する

1. 著者名 Kato Hisashi, Masuda Shinya, Ohira Tomotaka, Ohira Luna, Takakura Hisashi, Ohira Yoshinobu, Izawa Tetsuya	4. 巻 6
2. 論文標題 Differential response of adipose tissue gene and protein expressions to 4 and 8 week administration of guanidinopropionic acid in mice	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Physiological Reports	6. 最初と最後の頁 e13616 ~ e13616
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14814/phy2.13616	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 該当する

1. 著者名 Osawa Seita, Kato Hisashi, Maeda Yuki, Takakura Hisashi, Ogasawara Junetsu, Izawa Tetsuya	4. 巻 22
2. 論文標題 Metabolomic Profiles in Adipocytes Differentiated from Adipose-Derived Stem Cells Following Exercise Training or High-Fat Diet	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 966 ~ 966
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms22020966	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 該当する

1. 著者名 Sugiyama Ai, Kato Hisashi, Takakura Hisashi, Osawa Seita, Maeda Yuki, Izawa Tetsuya	4. 巻 40
2. 論文標題 Effects of physical activity and melatonin on brain derived neurotrophic factor and cytokine expression in the cerebellum of high fat diet fed rats	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neuropsychopharmacology Reports	6. 最初と最後の頁 291 ~ 296
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/npr2.12125	査読の有無 無
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 -

〔学会発表〕 計11件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 加藤久詞, 大澤晴太, 只野愛実, 前田優希, 高倉久志, 井澤鉄也
2. 発表標題 運動トレーニングに伴う体重・体脂肪量調節に及ぼすメラトニンの影響.
3. 学会等名 第74回日本体力医学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 杉山愛, 加藤久詞, 高倉久志, 井澤鉄也
2. 発表標題 脳栄養因子 (BDNF) に及ぼす高脂肪食 (HFD) ・運動トレーニング (TR) ・メラトニンの影響.
3. 学会等名 第27回日本運動生理学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kato H, Osawa S, Imai K, Takakura H, Ohira Y and Izawa T
2. 発表標題 Effect of exercise training on neurogenesis of adipose-derived stem cells isolated from fat-depot in high-fat diet-fed rats.
3. 学会等名 Exercise Metabolism (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 加藤久詞, 高倉久志, 井澤鉄也
2. 発表標題 Homeobox10は褐色脂肪組織における運動トレーニング適応に關与する
3. 学会等名 第26回日本運動生理学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 稗田睦子, 高倉久志, 加藤久詞, 井澤鉄也
2. 発表標題 トレーニングの回数はeNOS発現に影響するか?
3. 学会等名 第73回日本体力医学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 増田和実, 芝口翼, Perez-Lopez Claudia, 高倉久志
2. 発表標題 筋細胞のミトコンドリア内部におけるミオグロビンの相互作用.
3. 学会等名 第73回日本体力医学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 井澤鉄也, 加藤久詞, 大澤晴太, 今井一貴, 高倉久志, 大平充宣
2. 発表標題 運動トレーニングならびに高脂肪食摂取が脂肪組織由来幹細胞 (ADSC) の代謝プロファイルに及ぼす影響.
3. 学会等名 第73回日本体力医学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 加藤久詞, 今井一貴, 大澤晴太, 高倉久志, 大平充宣, 井澤鉄也
2. 発表標題 脂肪由来間葉系幹細胞の神経様細胞への分化能に及ぼす高脂肪食および運動トレーニングの影響.
3. 学会等名 第73回日本体力医学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山下こころ, 芝口翼, Claudia Perez Lopez, 高倉久志, 増田 和実
2. 発表標題 骨格筋ミトコンドリアに内在するMbと持久性トレーニングの影響について.
3. 学会等名 平成30年度北陸体育学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 加藤久詞, 有尾拓土, 高倉久志, 大平充宣, 井澤鉄也
2. 発表標題 褐色脂肪組織の発生遺伝子に及ぼす運動トレーニングの影響および高脂肪食摂取の影響.
3. 学会等名 第72回日本体力医学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 井澤鉄也, 加藤久詞, 高倉久志, 大平充宣
2. 発表標題 白色脂肪組織の成長に伴うホメオボックス遺伝子群の変化に及ぼす運動トレーニングの影響.
3. 学会等名 第72回日本体力医学会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔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
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------