

令和 5 年 6 月 2 日現在

機関番号：24405

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2022

課題番号：21K14803

研究課題名（和文）運動後の骨格筋におけるビタミンAの機能性に関する研究

研究課題名（英文）Functional analysis of vitamin A in post-exercise skeletal muscle

研究代表者

北風 智也（Kitakaze, Tomoya）

大阪公立大学・大学院農学研究科 ・助教

研究者番号：50874278

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,600,000円

研究成果の概要（和文）：トレッドミルを用いた強制運動によって、マウス肝臓中レチニルエステルと骨格筋中レチノール量が増加した。また、運動を模した代償性過負荷モデルを用いて骨格筋を解析した結果、過負荷によって、ビタミンAの取り込みに関与するタンパク質の発現量が顕著に増加した。ビタミンA欠乏食の摂取は過負荷による骨格筋量の増加量を低下させた。また、マウスの足底筋にレチノイン酸受容体のアンタゴニストを投与した結果、過負荷による骨格筋量の増加量とタンパク質合成の増加率が低下した。以上の結果から、運動によってビタミンA代謝が変動することが明らかとなり、運動による骨格筋量の増加にビタミンAシグナルが関与することが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

骨格筋量の低下は運動機能の低下だけでなく2型糖尿病などの代謝疾患のリスク増加にもつながる。骨格筋の量的・質的な増強には運動が有効であるが、運動による骨格筋の量的・質的な増強効果の分子機構は未だ不明な点が多い。本研究から、運動によって身体のビタミンA代謝が変化し、運動による骨格筋量の増加にビタミンAシグナルが関与することが明らかとなった。これらの成果は運動による健康増進効果におけるビタミンAシグナルの重要性を新たに示したものであり、学術的価値は高い。また骨格筋でのビタミンA代謝を調節することがロコモティブシンドロームやメタボリックシンドロームへの対応策にもなり得ることが期待される。

研究成果の概要（英文）：Treadmill exercise increased retinylesters in the liver and retinol in the skeletal muscle of mice. Tenotomy-caused functional overload increased muscle mass and mRNA expression of protein involved in vitamin A uptake. Furthermore vitamin A-deficient diet suppressed overload-increased muscle mass and protein synthesis in the plantaris muscle. Retinoic acid receptor antagonist also suppressed overload-increased muscle mass and protein synthesis in the plantaris muscle. These results indicated that exercise changes vitamin A metabolism in the liver and skeletal muscle, and suggested that vitamin A signaling is involved in exercise-induced increases in skeletal muscle mass.

研究分野：栄養生化学

キーワード：骨格筋 ビタミンA 運動 筋肥大

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

骨格筋は体重の約 40%を占め、総エネルギー消費の約 30%を占める人体で最大の組織である。骨格筋量は不活動や加齢などにより低下するが、骨格筋量の低下は運動機能の低下だけでなく 2 型糖尿病などの代謝疾患のリスク増加にもつながる。骨格筋の量的・質的な増強には運動が有効であるが、運動による骨格筋の量的・質的な増強効果の分子機構は未だ不明な点が多い。ビタミン A は、発生、炎症応答、エネルギー代謝など様々な生体機能に関与している。体内に取り込まれたビタミン A は必要に応じて、貯蔵型のレチニルエステル、輸送型のレチノール、活性型のレチノイン酸へと変換される。レチノイン酸は核内受容体であるレチノイン酸受容体 (RAR) のリガンドとして機能し、下流の遺伝子発現を調節する。体内のビタミン A 濃度は、各部位におけるビタミン A 代謝酵素の発現量で厳密に制御されている。様々な環境 (気温や 24 時間の明暗周期など) や状況 (運動時や発熱時など) において生体内のビタミン A 濃度が変化することが報告されているが、それらの環境や状況におけるビタミン A 代謝の変化の生理的意義は不明な点が多い。ビタミン A を摂取することで骨格筋における β -酸化や糖代謝が亢進することが報告されている。また、申請者は先行研究から、RAR 依存的にトランスグルタミナーゼ 2 (TG2) の発現が増加し、筋肥大を誘発することを明らかにしている。これらのことから、ビタミン A シグナルの活性化は骨格筋を量的・質的に増強し得るが、運動後の内在性ビタミン A の機能は不明である。

2. 研究の目的

申請者はマウスを用いた検討から、運動後の骨格筋において、輸送型のレチノールを活性型のレチノイン酸へと代謝するいくつかの酵素の発現量が増加することを見出しており、運動後の骨格筋においてビタミン A 代謝が亢進し、ビタミン A が運動後の骨格筋で何らかの働きを有していることを示唆している。本研究では「運動によるビタミン A 代謝の変化が骨格筋機能にどのように関与するのか?」を明らかにすることを目的として、下記の (1) 運動による肝臓と骨格筋でのビタミン A 代謝調節機構に関する検討と、(2) 運動による骨格筋重量の増加におけるビタミン A シグナルの作用に関する検討を主たる目的とした。

3. 研究の方法

C57BL/6J マウスにトレッドミルを用いた短期の強制運動を行った (実験 1)。C57BL/6J マウスのヒラメ筋及び腓腹筋の一部を除去することで運動を模した代償性過負荷モデルを用いて、ビタミン A 代謝に関わる因子の発現量を検討した (実験 2)。3 週齢の C57BL/6J マウスに 6 週間、通常食またはビタミン A 欠乏食を摂取させた後、代償性過負荷のための手術を行った (実験 3)。C57BL/6J マウスに代償性過負荷のための手術を行う際、足底筋にレチノイン酸受容体のアンタゴニストを投与した (実験 4)。

4. 研究成果

実験 1 でトレッドミルを用いた短期の強制運動直後のマウス肝臓及び骨格筋中のレチノイド量を解析した結果、運動直後の肝臓中レチニルパルミタートとレチニルステアレート量が有意に増加した。肝臓中レチノール量は運動によって減少する傾向が得られた。腓腹筋中のレチノール量は運動によって有意に増加した。血中レチノール濃度は変化しなかった。運動後の肝臓では、ビタミン A 代謝に関わる ALDH1A1, DHRS3, RDH10 の発現量が減少し、ビタミン A 応答遺伝子である TG2 の mRNA 発現量も減少した。一方、運動後の骨格筋では、ALDH1A1 と TG2 の発現量が増加した。

実験 2 で代償性過負荷による運動モデルにおいて、過負荷 3 日目において、ビタミン A 代謝に関わる因子がタンパク質レベルで増加し、特に、ビタミン A の取り込みに関わる LRP1 のタンパク質発現量が顕著に増加した。

実験 3 でビタミン A 欠乏食を摂取させたマウスの体重と摂食量に変化はなかった。肝臓及び血中のレチノイド量を解析した結果、ビタミン A 欠乏食を摂取させたマウスの肝臓中レチノールとレチニルパルミタートとレチニルステアレート量が有意に減少した。ビタミン A 欠乏食を摂取させたマウスの血清中レチノール濃度も有意に減少した。通常食を摂取させたマウスと比較して、ビタミン A 欠乏食を摂取させたマウスでは、代償性過負荷による足底筋重量の増加が抑制された。SUnSET 法を用いて骨格筋中のタンパク質合成を評価した結果、通常食を摂取させたマウスと比較して、ビタミン A 欠乏食を摂取させたマウスでは、代償性過負荷によるタンパク質合成の増加率が低下した。一方で、ビタミン A の取り込みに関わる LRP1 のタンパク質発現量はビタミン A 欠乏食の摂取による影響がなかった。

実験 4 でレチノイン酸受容体のアンタゴニストである AGN193109 の足底筋への投与は過負荷

による筋重量の増加とタンパク質合成の増加を抑制した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Tomoya Kitakaze, Masako Inoue, Hitoshi Ashida	4. 巻 67
2. 論文標題 Aged Garlic Extract Prevents Alcohol Induced Cytotoxicity through Induction of Aldehyde Dehydrogenase 2 in the Liver of Mice	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Molecular Nutrition & Food Research	6. 最初と最後の頁 2200627 ~ 2200627
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/mnfr.202200627	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 Tomoya Kitakaze, Rina Tatsumi, Mayu Yamaguchi, Aino Nakatsuji, Naoki Harada, Ryoichi Yamaji	4. 巻 24
2. 論文標題 All-Trans Retinoic Acid-Responsive LGR6 Is Transiently Expressed during Myogenic Differentiation and Is Required for Myoblast Differentiation and Fusion	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 9035 ~ 9035
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms24109035	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 Tomoya Kitakaze, Takashi Sugihira, Hiromichi Kameyama, Asami Maruchi, Yasuyuki Kobayashi, Naoki Harada, Ryoichi Yamaji	4. 巻 71
2. 論文標題 Carotenoid transporter CD36 expression depends on hypoxia-inducible factor-1 in mouse soleus muscles	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition	6. 最初と最後の頁 112 ~ 121
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3164/jcbr.21-163	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7件（うち招待講演 0件/うち国際学会 2件）

1. 発表者名 北風 智也
2. 発表標題 プロビタミンAカロテノイドによる骨格筋量の調節
3. 学会等名 第76回日本栄養・食糧学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 北風 智也、野村 拓也、芦田 均
2. 発表標題 アリール炭化水素受容体を介した脂肪減少はBMAL1の発現抑制に依存する
3. 学会等名 第76回日本栄養・食糧学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 北風 智也、伊木 日菜子、芦田 均
2. 発表標題 ビスクロンによる肝細胞におけるアルコール代謝酵素の発現誘導とアルコール毒性に対する保護効果について
3. 学会等名 第75回日本酸化ストレス学会 学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Tomoya Kitakaze, Takashi Sugihira, Hiromichi Kameyama, Asami Maruchi, Naoki Harada, Ryoichi Yamaji
2. 発表標題 Carotenoid transporter CD36 expression depends on HIF-1 under normal physiological conditions in soleus muscles of mice
3. 学会等名 22nd IUNS-ICN International Congress of Nutrition (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Tomoya Kitakaze
2. 発表標題 Luteolin and kaempferol modulate the expression of drug-metabolizing enzymes through AhR- and Nrf2-pathways
3. 学会等名 2022 Korean Society of Food Science and Nutrition International Symposium and Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 北風 智也、岸 優樹、中辻 あいの、原田 直樹、山地 亮一
2. 発表標題 レチノイン酸応答遺伝子トランスグルタミナーゼ2の運動による発現調節機構について
3. 学会等名 第61回 日本栄養・食糧学会 近畿支部大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 北風 智也
2. 発表標題 食品成分の機能性と代謝調節を考える
3. 学会等名 フードサイエンスフォーラム第25回学術集会
4. 発表年 2022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