

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 6 月 3 日現在

機関番号：34315

研究種目：若手研究（A）

研究期間：2010～2012

課題番号：22680050

研究課題名（和文）サルコペニアの分子メカニズム解明と栄養・運動介入による予防法

研究課題名（英文）Molecular mechanisms of sarcopenia and nutritional/exercise intervention

## 研究代表者

藤田 聡（FUJITA SATOSHI）

スポーツ健康科学部・教授

研究者番号：80451863

## 研究成果の概要（和文）：

加齢に伴う骨格筋量の低下を予防するために、高齢者を対象にレジスタンス運動と必須アミノ酸摂取を実施し、タンパク同化作用への相乗効果を検討した。筋タンパク質合成に関わる mTOR シグナル因子の活性は年齢に関わらず単回のレジスタンス運動によって増加した。また長期的なレジスタンストレーニングは高齢者の筋量・筋力を有意に改善した。また運動後の必須アミノ酸摂取は運動による mTOR シグナル因子の活性を相乗効果的に増加した。

## 研究成果の概要（英文）：

The purpose of the study was to examine the effect of resistance exercise in combination with essential amino acids intake on the muscle anabolic response. Acute bout of resistance exercise increased the activity of mTOR signaling pathway in both young and older subjects. Exercise training using the same exercise protocol induced significant increases in muscle mass and strength. Furthermore, an acute bout of resistance exercise in combination with essential amino acids additively increased the activity of mTOR signaling pathway.

## 交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	2,900,000	870,000	3,770,000
2011 年度	2,800,000	840,000	3,640,000
2012 年度	3,000,000	900,000	3,900,000
総計	8,700,000	2,610,000	11,310,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：健康・スポーツ科学、スポーツ科学

キーワード：スポーツ生理学

## 1. 研究開始当初の背景

サルコペニア（加齢に伴う筋量と筋機能の低下）は筋力低下による転倒の危険性を高めるだけでなく、筋量減少に伴うインスリン抵抗性や糖尿病によって、高齢者の身体的自立を奪っていく。

（1）栄養摂取、特にタンパク質やアミノ酸の摂取は、骨格筋タンパク質の合成速度を急激に増加する。特にタンパク質同化作用の高

い必須アミノ酸（特にロイシン）の摂取は他の栄養素無しでもタンパク質合成速度を有意に増加する。さらに、若年者はアミノ酸に糖質を加えることで相乗効果的にタンパク質合成速度が増加する。しかし、糖質摂取に伴うインスリンが若年者のタンパク質合成を刺激するのに対し、高齢者ではインスリン抵抗性が引き金となり、アミノ酸と糖質の混合物によるタンパク質合成能が低下していること

が欧米の研究で指摘されている。つまり通常の食事にはタンパク質だけでなく、糖質や脂質が含まれていることを考慮すると、高齢者は日常生活での食事摂取によるタンパク質合成能力が低下していると予測される。しかし、日本人の高齢者において同様の栄養障害が認められるかどうかは検討されていない。(2)サルコペニアのもう一つの要因は不活動である。健康な若年者においても、運動制限やベッドレストによる筋量と筋力の低下は短期間でも顕著である。それに対してこの間、申請者が明らかにした研究成果から、若年者を対象とした一過性のレジスタンス運動は急激に筋タンパク質合成を刺激することを確認し(Dreyer, Fujita et al. J Physiol, 2006), またレジスタンス運動直後にアミノ酸を摂取することで、レジスタンス運動のみで得られるタンパク同化作用がさらに増加することが明らかとなった(Fujita et al. JAP, 2009)。しかし、高齢者を対象とした場合、長期的なレジスタンス運動と組み合わせる際に最も効果的なアミノ酸の配合に関しては未だ不明な点が多い。

## 2. 研究の目的

本研究では、まず筋タンパク質の合成を刺激し、筋タンパク質分解を抑制する栄養摂取と、運動刺激の生化学的な働きを明らかにし、その結果に基づいた運動とサプリメントによる介入試験を縦断的に実施することを想定し、3年間で以下の3つのテーマに焦点を絞って取り組むこととした。

(1)日本人における骨格筋タンパク質代謝に関連したインスリン抵抗性の検証:アミノ酸と糖質サプリメント摂取後のインスリン応答と骨格筋のタンパク質代謝を高齢者と若年者と比較調査し、加齢に伴うタンパク質代謝に関連した栄養障害の有無とそのメカニズムを横断的に検証した。

(2)異なる運動強度でのレジスタンス運動が骨格筋タンパク質代謝に及ぼす影響の検証:健康な若年者と高齢者を対象に、一過性のレジスタンス運動を中強度から高強度(50-70%1-RM)で行い、骨格筋のタンパク質代謝応答と筋肥大に関連するシグナル因子を調査することで、「運動強度」と「加齢」という要因がタンパク質代謝に及ぼす影響を横断的に検証し、さらにテーマ(3)で用いるトレーニング強度を決定した。

(3)長期的な運動と栄養介入によるサルコペニア対策の検証:縦断的な介入研究として、高齢者を対象とした運動とサプリメント摂取を12週間にわたって実施した。栄養摂取で用いられるサプリメントはテーマ(1)にて明らかとなったタンパク質同化作用の高いものを用い、テーマ(2)で検証した筋肥

大に必要な運動強度でのレジスタンス運動、あるいは有酸素運動とサプリメントの組み合わせが骨格筋量に与える影響を調査することとした。

## 3. 研究の方法

健康な高齢男女(65 - 85 歳)および若年男女(20 - 40 歳)の被験者を対象として、テーマ(1)一過性のアミノ酸と糖質サプリメントの摂取による骨タンパク質代謝動態とテーマ(2)一過性のレジスタンス運動後の筋タンパク質代謝動態、をそれぞれ調査し、日本人の骨格筋タンパク質の生化学的な特徴を横断的に調査した。そして、テーマ(3)健康な高齢者を対象として、12週間にわたる運動と栄養介入を実施し、運動と栄養摂取それぞれの効果と、2つのタンパク質同化作用の組み合わせによる相乗効果を検証した。

(1)平成22年度は、まずテーマ(1)に着手した。すなわち、日本人における骨格筋タンパク質代謝に関連したインスリン抵抗性を検証する目的で、健康な若年男性と高齢男性を対象とし、必須アミノ酸のみ、あるいは必須アミノ酸と糖質の混合物摂取前後におけるインスリン応答、骨格筋タンパク質の合成速度および筋肥大に関するシグナル因子の発現/活性を調査した。

(2)平成23年度は異なる運動強度での一過性レジスタンス運動(膝伸展運動:最大挙上重量の50%あるいは70%)に対する骨格筋タンパク質の代謝動態を調査することで、運動強度と加齢がタンパク質合成能に及ぼす影響を調査した。

(3)平成24年度は、テーマ(1)と(2)を引き継ぎつつ、<テーマ3>長期的な運動と栄養介入によるサルコペニア対策の検証、に着手した。健康な高齢男女を対象にして、骨格筋量の増加(筋肥大)を目的とした運動プログラム(レジスタンス運動、あるいは有酸素運動)と必須アミノ酸サプリメントの組み合わせを12週間継続して行い、介入前後での骨格筋量の変化を調査した。

## 4. 研究成果

(1)単回のレジスタンス運動(70%1-RM)に対する血中ホルモン応答および筋内シグナル因子の活性:単回のレジスタンス運動によるホルモン応答に関して、高齢者の成長ホルモン濃度曲線下面積(AUC)( $145 \pm 29$  ng/ml·min)は若年者( $689 \pm 360$  ng/ml·min)と比較して有意に低かった( $P < 0.05$ ) (図1)。同様に、高齢者のテストステロン AUC ( $1483 \pm 86$  pg/ml·min)も若年者( $2068 \pm 394$  pg/ml·min)と比較して有意な低下が認められた( $P < 0.05$ )。

しかしながら、筋タンパク合成関連シグナルである mTOR、P70S6K、ERK1/2 のリン酸化は若齢者、高齢者の両群運動 3 時間後に有意に増加したが、運動によるリン酸化の増加に関して群間で有意な差は認められなかった(図 2)。以上のことから、加齢に伴い単回のレジスタンス運動に対するタンパク同化ホルモンの応答は加齢とともに低下するものの、骨格筋のタンパク質合成に対する翻訳調節は加齢に関わらず活性化されることが示唆された。

(2) 長期レジスタンストレーニングによる筋量と筋機能の変化: 長期的レジスタンス運動により、高齢者の筋横断面積は運動前(右膝伸展筋群:  $56.8 \pm 2 \text{ cm}^2$ 、右膝屈曲筋群:  $26.8 \pm 0.8 \text{ cm}^2$ )と比較して運動後(膝伸展筋群:  $60.2 \pm 2.8 \text{ cm}^2$ 、膝屈曲筋群:  $30.2 \pm 0.8 \text{ cm}^2$ )に有意な増加を示した ( $P < 0.05$ ) (図 3)。同様に、両足の除脂肪量は運動前 ( $15.1 \pm 0.4 \text{ kg}$ ) と比較して運動後 ( $15.9 \pm 0.4 \text{ kg}$ ) で有意に増加した ( $P < 0.05$ )。さらに、筋力に関しては、運動前(等速性収縮による膝伸展力:  $137.8 \pm 6.6 \text{ N}\cdot\text{m}$ 、膝屈曲力:  $79 \pm 2.2 \text{ N}\cdot\text{m}$ )と比較して運動後(等速性収縮による膝伸展力:  $155.2 \pm 6.2 \text{ N}\cdot\text{m}$ 、膝屈曲力:  $87.6 \pm 2.6 \text{ N}\cdot\text{m}$ )で約 10-14%の増加が認められた ( $P < 0.05$ )。以上のことから加齢によって筋量と筋機能は低下するが、長期的なレジスタンストレーニングは高齢者の筋量を増加し、筋機能も有意に改善することが示された。

(3) レジスタンス運動と必須アミノ酸摂取による筋タンパク質代謝への影響: 若年者を対象として、単回のレジスタンス運動の 1 時間後に必須アミノ酸を摂取し、その 2 時間後(運動 3 時間後)に筋生検を採取した。その結果、レジスタンス運動のみで増加する p70S6K のリン酸化はアミノ酸摂取でより一層増加した ( $P < 0.05$ )。さらに、アミノ酸摂取によって、筋タンパク質分解の制御に関わるユビキチン・プロテアソーム系の Atrogin-1、MuRF-1 の mRNA 発現量が有意に低下し(図 4) Atrogin-1 と MuRF-1 を制御する FOXO3a の mRNA 発現量も有意に低下した ( $P < 0.05$ )。以上のことから、単回のレジスタンス運動に伴うタンパク同化作用は必須アミノ酸摂取によって相乗効果的に増加し、タンパク質分解を抑制することから、必須アミノ酸摂取は長期的により筋タンパク同化作用を高めることが示唆された。

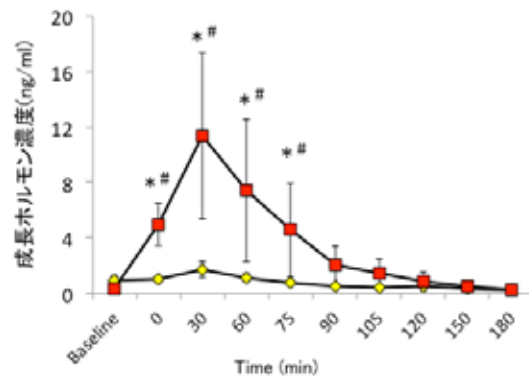


図1 単回のレジスタンス運動に対する若年者と高齢者の成長ホルモンの応答  
# $P < 0.05$  vs. 高齢者. \* $P < 0.05$  vs. 安静時

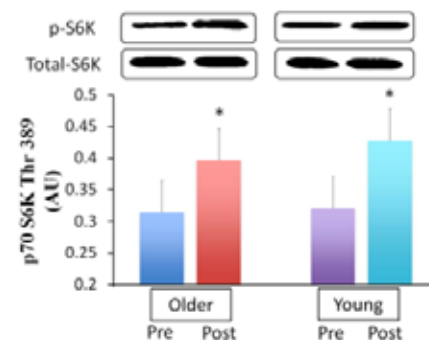


図2 単回のレジスタンス運動に対する若年者(Young)と高齢者(Older)の翻訳調節因子(p70S6K)のリン酸化の比較  
Pre(安静時)、Post(運動3時間後)\* $P < 0.05$  vs. Pre安静時

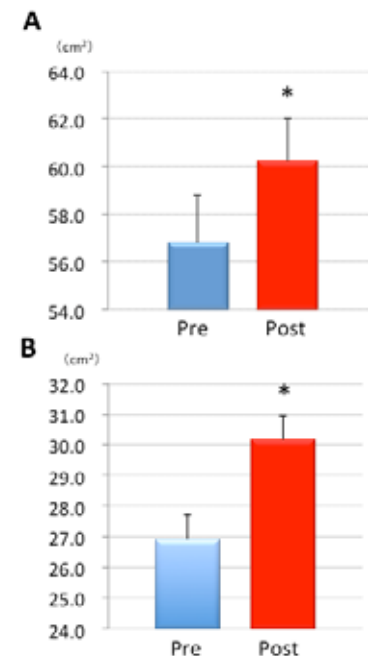


図3 長期レジスタンストレーニング前後における膝進展群(図3A)および屈曲群(図3B)の筋横断面積の変化  
Pre(トレーニング前)、Post(トレーニング後)  
\* $P < 0.05$  vs. Pre

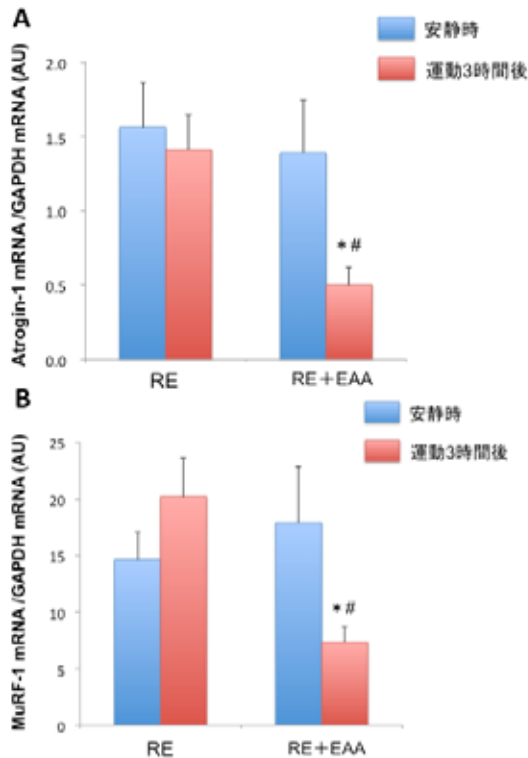


図4 一過性のレジスタンス前後におけるAtrogin-1 (図4A)およびMuRF-1 (図3B)mRNAの発現量変化 RE(運動のみ実施)、Post(運動後にアミノ酸摂取) \*P<0.05 vs. 安静時、#P<0.05 vs. RE群

## 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13件)

Ogasawara, R., Kobayashi, K., Tsutaki, A., Lee, K., Abe, T., Fujita, S., Nakazato, K., Ishii, N. mTOR signaling response to resistance exercise is altered by chronic resistance training and detraining in skeletal muscle. *J Appl Physiol.*, 査読有, 114(7), 2013, 934-40.

doi: 10.1152/jappphysiol.01161.2012.

Matveyenko, A.V., Liuwantara, D., Gurlo, T., Kirakossian, D., Dalla Man, C., Cobelli, C., White, M.F., Copps, K.D., Volpi, E., Fujita, S., Butler, P.C. Pulsatile Portal Vein Insulin Delivery Enhances Hepatic Insulin Action and Signaling. *Diabetes.*, 査読有, 61(9), 2012, 2269-79.

doi: 10.2337/db11-1462.

Kawamura, T., Okubo, T., Sato, K., Fujita, S., Goto, K., Hamaoka, T., Iemitsu, M. Glycerophosphocholine enhances growth hormone secretion and fat oxidation in young adults. *Nutrition*, 査読有, 28(11-12), 2012, 1122-6.

Sato, K., Iemitsu, M., Aizawa, K., Mesaki, N., Ajisaka, R., Fujita, S. DHEA administration and exercise training improves insulin resistance in obese rats. *Nutr Metab (Lond)*, 査読有, 9, 2012, 47.

Nishizawa, M., Hara, T., Miura, T.,

Fujita, S., Yoshigai, E., Ue, H., Hayashi, Y., Kwon, A.H., Okumura, T., Isaka, T. Supplementation with a flavanol-rich lychee fruit extract influences the inflammatory status of young athletes. *Phytother Res*, 査読有, 25(10), 2011, 1486-93

Sato, K., Iemitsu, M., Aizawa, K., Mesaki, N., Fujita, S. Increased muscular dehydroepiandrosterone levels are associated with improved hyperglycemia in obese rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 査読有, 301(2), 2011, E274-80

Fujita, S., Ohnishi, T., Okuda, S., Kobayashi, R., Fukuno, S., Furuta, D., Kikuchi, T., Yoshikawa, T., Fujita, N. In silico study on the substrate binding manner in human myo-inositol monophosphatase 2. *J Mol Model*, 査読有, 17(10), 2011, 2559-67.

Ozaki, H., Sakamaki, M., Yasuda, T., Fujita, S., Ogasawara, R., Sugaya, M., Nakajima, T., Abe, T. Increases in thigh muscle volume and strength by walk training with leg blood flow reduction in older participants. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 査読有, 66(3), 2011, 257-63.

Timmerman, K.L., Lee, J.L., Fujita, S., Dhanani, S., Dreyer, H.C., Fry, C.S., Drummond, M.J., Sheffield-Moore, M., Rasmussen, B.B., and Volpi, E. Pharmacological vasodilation improves insulin-stimulated muscle protein anabolism but not glucose utilization in older adults. *Diabetes*, 査読有, 59(11), 2010, 2764-71.

Yasuda, T., Fujita, S., Ogasawara, R., Sato, Y., Abe, T. Effects of low-intensity bench press training with restricted arm muscle blood flow on chest muscle hypertrophy: a pilot study. *Clin Physiol Funct Imaging*, 査読有, 30(5), 2010, 338-43.

Fry, C.S., Glynn, E.L., Drummond, M.J., Timmerman, K.L., Fujita, S., Abe, T., Dhanani, S., Volpi, E., Rasmussen, B.B. Blood flow restriction exercise stimulates mTORC1 signaling and muscle protein synthesis in older men. *J Appl Physiol*, 査読有, 108(5), 2010, 1199-209.

Dreyer, H.C., Fujita, S., Glynn, E.L., Drummond, M.J., Volpi, E., and Rasmussen, B.B. Resistance exercise increases leg muscle protein synthesis and mTOR signalling independent of sex. *Acta Physiol*, 査読有, 199(1), 2010, 71-81.

Yasuda, T., Abe, T., Brechue, W.F., Iida,

H., Takano, H., Meguro, K., Kurano, M., Fujita, S., and Nakajima, T. Venous blood gas and metabolite response to low-intensity muscle contractions with external limb compression. *Metabolism*, 査読有, 59(10), 2010, 1510-9.

〔学会発表〕(計 24 件)

佐藤幸治、藤田聡、山内秀樹、北村裕美、代谷陽子、湊久美子、家光素行. 運動トレーニングによる性ステロイドホルモン増加は 2 型糖尿病モデルラットの骨格筋糖代謝を亢進させる. 第 67 回日本体力医学会大会, 2012 年 9 月 15 日、長良川国際会議場(岐阜県)

小笠原理紀、小林幸次、鳥木新、李基赫、藤田聡、中里浩一、石井直方. レジスタンストレーニングに伴う骨格筋適応レベルの変化が一過性の筋同化応答に及ぼす影響. 第 67 回日本体力医学会大会, 2012 年 9 月 15 日、長良川国際会議場(岐阜県)

辻野真史、家光素行、佐藤幸治、松谷健司、高橋圭、浜岡隆文、田中賢治、平林由理、小林久峰、藤田聡. レジスタンス運動後のロイシン高配合必須アミノ酸混合物摂取が筋タンパク質分解の制御に及ぼす影響. 第 67 回日本体力医学会大会, 2012 年 9 月 14 日、長良川国際会議場(岐阜県)

Matsutani K, Sato K, Takahashi K, Tsujino M, Kurihara T, Iemitsu M, Hamaoka T, Fujita S. Effect of reduced training frequency on muscle mass and serum testosterone in older men. 17th EUROPEAN COLLEGE of SPORT SCIENCE, July 5, 2012, Bruges (Belgium)

Matstani K, Sato K, Iemitsu M, Kurihara T, Kimura T, Isaka T, Hamaoka T, FACSM, Fujita S. Low-intensity resistance training using an elastic band improves muscle mass and function in older people. 59th AMERICAN COLLEGE of SPORTS MEDICINE, June 2, 2012, San Francisco (USA)

Sato K, Minato K, Fujita S, Yamauchi H, Mesaki N, Iemitsu M. Exercise training-induced Improvement of Impaired muscle glucose metabolism is associated with muscular sex steroid hormone level in Zucker fatty diabetes rats. 59th AMERICAN COLLEGE of SPORTS MEDICINE, May 30, 2012, San Francisco (USA)

Ogasawara R, Kobayashi K, Tsutaki A, Lee K, Abe T, Fujita S, Nakazato K, Ishii N. Contraction-induced rpS6 phosphorylation is attenuated after chronic resistance training but recovered after short-term detraining. 59th AMERICAN

COLLEGE of SPORTS MEDICINE, May 30, 2012, San Francisco (USA)

〔図書〕(計 5 件)

著者名: 藤田聡、伊坂忠夫、出版社名: 光堂、書名: エクササイズ科学 体力づくりと疾病・介護予防のための基礎と実践、発行年: 2012、総ページ数: 279、担当箇所: 21-29

著者名: 藤田聡、出版社名: 講談社、書名: 健康・運動の科学 介護と生活習慣病予防のための運動処方、発行年: 2012、総ページ数: 189、担当箇所: 118-124

著者名: 田中喜代次、藤田聡、大蔵倫博、出版社名: 真興交易、書名: サルコペニアの基礎と臨床、発行年: 2011、総ページ数: 195、担当箇所: 86-92

著者名: 藤田聡、出版社名: 真興交易、書名: 運動生理学のニューエビデンス、発行年: 2010、総ページ数: 462、担当箇所: 114-121

著者名: 藤田聡、出版社名: ナップ、書名: 転倒予防のためのバランス運動の理論と実際、発行年: 2010、総ページ数: 132、担当箇所: 33-39、74-84

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

藤田 聡 (FUJITA SATOSHI)

立命館大学・スポーツ健康科学部・教授

研究者番号: 80451863