

## 科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成 25 年 6 月 17 日現在

機関番号	33111
研究種目	若手研究（B）
研究期間	2011～2012
課題番号	23700787
研究課題名（和文）	身体運動による骨格筋温度の上昇は骨格筋エネルギー代謝を調節する因子か？
研究課題名（英文）	Possible role of elevated muscle temperature in the regulation of muscle metabolism during exercise
研究代表者	
	越中 敬一（Koshinaka Keiichi）
	新潟医療福祉大学・健康科学部健康栄養学科・助教
	研究者番号：30468037

## 研究成果の概要（和文）：

本研究では、身体運動によって生じる骨格筋温度の上昇が、身体運動中の骨格筋エネルギー代謝を調節する要因である可能性を動物実験により検討した。その結果、骨格筋温度の上昇はそのものが刺激となり、糖取り込みの亢進などの身体運動様作用を惹起することを明らかにした。このことは、身体運動によって生じる骨格筋温度の上昇が、身体運動中の骨格筋エネルギー代謝の調節に重要な役割を担っている可能性を示している。

## 研究成果の概要（英文）：

In the present study, we examined the effect of elevated muscle temperature on muscle metabolism. As results, we provided evidence that elevated muscle temperature *per se* has exercise-like effects on rat skeletal muscle. This emphasizes the potential role that elevated muscle temperature may play in the regulation of muscle metabolisms during exercise.

## 交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	2,000,000	600,000	2,600,000

## 研究分野：

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：AMPK、PI3K、熱、骨格筋

## 1. 研究開始当初の背景

骨格筋は可塑性の高い組織であり、急性・慢性的な細胞内・外の環境変化（刺激）に対応し種々の細胞応答を誘発して骨格筋のエネルギー代謝を調節する。身体運動（刺激）は骨格筋の細胞応答として、糖・アミノ酸取り込みの亢進、蛋白合成・グリコーゲン合成の促進、インスリン作用の増強、ミトコンドリアの増加等を誘発することが知られており、これらは身体運動の急性・慢性（トレ

ニング）効果と称され、身体運動が体力増強効果や健康増進効果をもたらす科学的根拠とされている。

これらの細胞応答は一見それぞれに独立した細胞応答であるかのような印象を受けるが、近年骨格筋の AMP-activated protein kinase (AMPK) という蛋白質が身体運動によって活性化されるとあたかも “Master switch” のように働き、種々の細胞応答を一斉に惹起することが明らかとなった。つまり、AMPK を活性化させることで身体運動によ

る骨格筋の細胞応答が生じるのである。申請者は動物実験において、AMPK 活性が運動強度依存的に活性化すること、また、AMPK 活性を著しく亢進させる高強度・短時間の運動（3分20秒間の水泳運動）では運動時間が数分と短いにも関わらず、従来から生活習慣病の予防・治療に有用とされていた低・中強度の長時間運動（3時間の水泳運動）と同等のインスリン作用増強効果が得られたことをすでに報告している（Koshinaka *et al.* 2009, Koshinaka *et al.* 2008）。これらのことは、AMPK 活性を高いレベルにまで上昇させることができれば、短い運動時間でも最大の細胞応答が得られる可能性を示唆している。

## 2. 研究の目的

身体運動による AMPK の活性化はいかにして調節されているのか？申請者は AMPK の活性調節を研究する過程で、身体運動によって産生される“熱”に着眼した。申請者は単離骨格筋の短期培養システムを開発し、成熟した骨格筋を試験管内で熱刺激をすると AMPK 活性が急性に活性化されることを発見した。そこで本研究では、仮説「身体運動による骨格筋温度の上昇は AMPK を活性化し骨格筋のエネルギー代謝を調節する」を提唱し、動物実験によって検証を試みた。

## 3. 研究の方法

全ての実験には雄性 Wistar ラットを用いた。

(1) 筋活動による骨格筋温度の変化を測定した

- ① 走行運動と骨格筋温度：ラットに 15m/分の速度でトレッドミル走行運動を 90 分間負荷し、後肢骨格筋である長指伸筋とヒラメ筋の温度変化を測定した。
- ② ラットの ulnar nerve を電気刺激によって刺激し、上肢骨格筋である滑車上筋に強縮の筋収縮をさせて温度変化を測定した。

(2) 後肢骨格筋温度を生体内で人工的に上昇させた

- ③ イソフルラン麻酔下において、後肢骨格筋を 42℃の温水中に浸水させることによって骨格筋温度を人工的に上昇させた。この際、長指伸筋とヒラメ筋の温度変化を測定し、生体内における骨格筋糖取り込み量を測定した。

(3) 骨格筋温度を試験管内で人工的に上昇させた

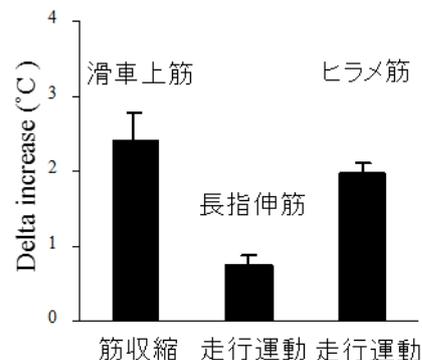
- ④ 長指伸筋を摘出し、試験管内において 36～42℃の温水で熱刺激した。この際、骨格筋温度の変化を測定し、骨格筋糖取り込み量を測定した。また、細胞内エネルギー基質の変化も測定した。
- ⑤ 長指伸筋を摘出し、試験管内において 36～42℃の温水で熱刺激した。この際、AMPK を含む細胞内情報伝達分子の活性化を測定した。
- ⑥ 長指伸筋を摘出し、試験管内において 36～42℃の温水で熱刺激した。この際、細胞内情報伝達分子の阻害剤を前処置し、骨格筋糖取り込み量に与えを測定した。

## 4. 研究成果

結果：①と②に関して

本実験で用いたトレッドミル走行運動の運動強度は低強度に分類される。走行運動の終了直後、骨格筋温度は～2℃の上昇を示した。高強度の身体運動が骨格筋温度を上昇させることは知られているが、本実験によって低強度の運動においても骨格筋温度が上昇することが明らかになった。さらに、トレッドミル走行運動のような全身性の身体運動に加え、電気刺激による極めて局所の筋活動においても骨格筋温度の上昇を認めた。以上のことは、身体運動による骨格筋温度の上昇は様々な様式の筋活動によって起こりえる現象であることが分かった。

骨格筋の温度変化

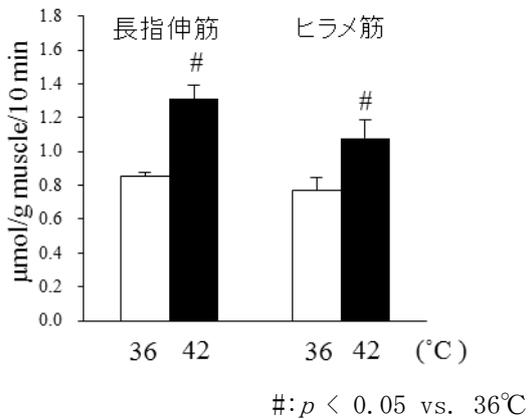


結果：③に関して

後肢を 42℃の温水中で熱刺激をすると、36℃の温水の場合に比べ長指伸筋とヒラメ筋の温度は～4℃上昇した。この際、生体内において糖取り込み量を測定してみたところ、筋線維組成に関わらず有意な糖取り込み量の増加を認めた。このことは、生体内において

骨格筋温度の上昇は糖取り込みを亢進させる刺激になりえることを示している。

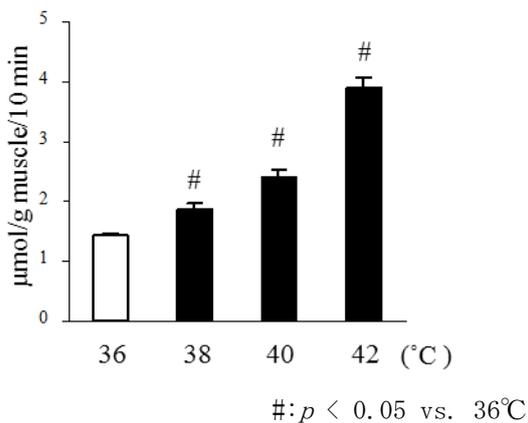
生体内における骨格筋糖取り込み量



結果：④に関して

長指伸筋を摘出し、試験管内において 36～42°Cの温水で熱刺激をすると、骨格筋温度は～6°C上昇した。この際、糖取り込み量を測定してみたところ、骨格筋温度の上昇にともない有意な糖取り込み量の増加を認めた。このことは、骨格筋温度の上昇はそのものが糖取り込みを亢進させる刺激であることを示している(図)。さらに、骨格筋温度の上昇は筋グリコーゲン量や ATP, PCr 量の減少を誘発した。このことは、骨格筋温度の上昇によって身体運動によって認められるような様々な身体運動様作用が惹起されることを示している。

試験管内における骨格筋糖取り込み量

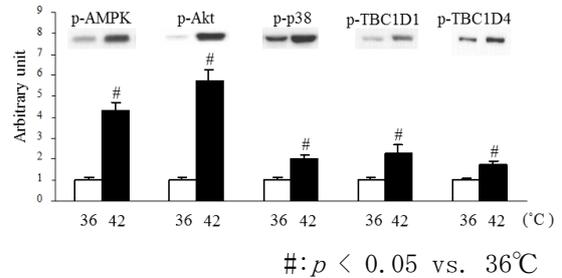


結果：⑤に関して

骨格筋の糖取り込みは様々な分子が活性

化することによって生じることが知られている。そこで、長指伸筋を摘出し 42°Cの温水で熱刺激をすると、36°Cの温水の場合に比べ AMPK, Akt, p38MAPK, TBC1D1, TBC1D4 と呼ばれる糖取り込みの亢進に関連する分子が活性化することが分かった。

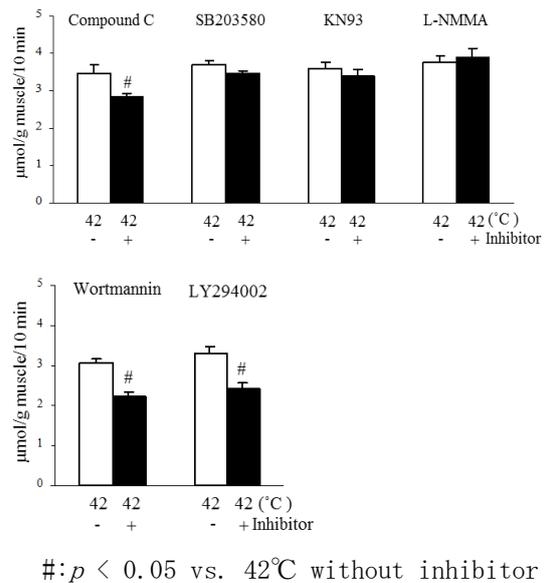
骨格筋温度の上昇による細胞内情報伝達分子の活性化



結果：⑥に関して

骨格筋温度の上昇による糖取り込みの亢進を機能的に担う責任分子を、阻害剤の前処置により検討した。AMPK, PI3K, CaMKII, p38MAPK, 一酸化窒素合成酵素の阻害剤を検討した結果、AMPKの阻害剤 (compound C) と PI3Kの阻害剤 (wortmannin, LY294002) が骨格筋温度の上昇による糖取り込みの亢進を一部阻害した。このことは、骨格筋温度の上昇は AMPK や PI3K の活性化を介して糖取り込みを亢進している可能性を示している。

試験管内における骨格筋糖取り込み量 (阻害剤の影響)



まとめ：

研究者番号：30468037

本研究から、骨格筋温度の上昇はそのものが刺激となり、糖取り込みの亢進や筋グリコーゲンの減少などの身体運動様作用を惹起することを明らかにした。また、糖取り込みの亢進に関して、骨格筋温度の上昇は糖取り込みの亢進に関連する様々な細胞内情報伝達分子を活性化するが、それらのうち、AMPK と PI3K の活性化が重要であることが分かった。これらのことは、身体運動によって生じる骨格筋温度の上昇が、身体運動中の骨格筋エネルギー代謝の調節に重要な役割を担っている可能性を示している。

骨格筋温度の人工的な上昇によって身体運動を行うことなく AMPK の活性化を含む身体運動様作用が得られるという事実は、スポーツ競技者や高齢者等の身体運動が困難な対象に対して、より効率的且つ有効的なトレーニング法や運動処方を提示できる可能性を有している。

本研究結果は、運動生理・生化学の分野にインパクトを与え、身体トレーニングや運動処方に関する科学的基礎の確立やその応用的発展に貢献することが期待される。

#### 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)

[学会発表] (計3件)

- ① 越中敬一、熱刺激による骨格筋の糖取り込み亢進作用は AMPK と PI3K を介する、第 67 回日本体力医学会大会、2012 年 9 月 15 日、岐阜
- ② 越中敬一、身体運動の骨格筋糖取り込み促進作用における骨格筋温度変化の重要性、第 66 回日本体力医学会大会、2011 年 9 月 17 日、山口
- ③ 越中敬一、身体運動による熱産生が骨格筋代謝の調節因子である可能性についての検討、第 3 回分子骨格筋代謝研究会、2011 年 6 月 11 日、京都

[その他]

ホームページ等

<http://www.nuhw.ac.jp/faculty/health/hn/teacher/koshinaka.html>

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

越中 敬一 (Koshinaka Keiichi)

新潟医療福祉大学 健康科学部健康栄養学科・助教