

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 22 日現在

機関番号：34315

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25282200

研究課題名(和文)サルコペニア予防に向けた運動とは? : 異なる運動様式の相互作用の分子機序解明

研究課題名(英文) Exercise intervention to prevent sarcopenia: molecular mechanisms involved in concurrent exercise

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

交付決定額(研究期間全体) : (直接経費) 12,100,000円

研究成果の概要(和文) : 本研究では、「一過性のレジスタンス運動と有酸素性運動の分子相互作用のメカニズムを解明し、その結果に基づいた適切なトレーニング様式の組み合わせが骨格筋量と筋機能に及ぼす影響を検討する」ために、動物モデルとヒトを対象とした臨床研究にて、有酸素性運動の実施がレジスタンス運動の前あるいはレジスタンス運動後に実施された際の影響を検討した。動物実験においてはレジスタンス運動後の有酸素性運動の実施が、レジスタンス運動実施に伴う筋たんぱく質合成の増加を妨げることが示唆されたが、若年者を対象としたトレーニング実験の結果においては運動実施順序の異なる群間で明確な筋肥大の差は確認されなかった。

研究成果の概要(英文) : Concurrent training, a combination of endurance (EE) and resistance exercise (RE) performed in succession, may compromise the muscle hypertrophic adaptations induced by RE alone. We used an animal model to investigate whether EE before or after RE affects the molecular signaling associated with muscle protein synthesis. Our results suggested that the last bout of exercise dictates the molecular responses and that mTORC1 signaling induced by any prior bout of RE may be downregulated by a subsequent bout of EE. On the contrary, young men performed the concurrent training three times per week for 12 weeks, the results were conflicting. We compared the exercise order of RE and EE in same session on the same individuals by using unilateral leg exercise for RE. We found no significant difference in the magnitude of increase in strength or muscle CSA after the training period. Further studies are necessary to investigate further on the effect of concurrent training in longer intervention.

研究分野：運動生理学

キーワード：レジスタンス運動 有酸素性運動 コンカレント運動 骨格筋 たんぱく質代謝 高齢者

1. 研究開始当初の背景

骨格筋量は 30 歳代を境にして 50 歳まで約 10%減少するが 50 歳を超えると 80 歳までにさらに 30~40%の筋量が低下する。この加齢に伴う骨格筋量の低下をサルコペニア (sarcopenia:sarco=肉、penia=減少) と呼ぶ。サルコペニア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。つまりサルコペニア対策は、今日の介護予防における最重要課題と言える。サルコペニアを引き起こすメカニズムは未だ明確には解明されていないが、加齢に伴い運動激や栄養摂取などのタンパク質の合成速度を増加する因子に対する感受性が低下し、長期的に骨格筋量の減少に繋がっていると推測される。

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激に増加する (Fujita et al. J Physiol, 2007)。さらに、若年者において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合成速度が増加する。しかし、高齢者の場合はアミノ酸ので得られたタンパク質合成能が糖質摂取により阻害される (Volpi et al JCEM, 2000)。これは、糖質摂取に伴う内因性の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合成能が低下しているためである (Rasmussen, Fujita et al. FASEB J, 2006)。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。

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、翻訳調節を介し、同時に筋タンパク質合成を増加させることを報告した (Dreyer, Fujita et al. J Physiol, 2006)。

有酸素性運動、特にウォーキングは高齢者が最も手軽に取り組める運動形態である。一過性の有酸素性運動は顕著なタンパク質同化作用を示さないが、高齢者におけるタンパク質合成に関連したインスリン抵抗性を改善し、インスリン刺激によるタンパク合成能を若年者のレベルまで改善する (Fujita et al. Diabetes, 2007; 図 1、図 3)。つまり有酸素性運動を長期的に継続することによって、高齢者の食事摂取によるタンパク質合成能が改善され、筋量減少を抑制する可能性が示唆される。

以上の研究結果から、レジスタンス運動と有酸素性運動を組み合わせることで、運動刺激と栄養刺激による筋タンパク質の代謝を向

上させ、効果的にサルコペニア予防を実践できると予想できる。しかし、長期的な介入研究において、レジスタンス運動と有酸素性運動を組み合わせは、レジスタンス運動のみ実施した場合と比較して、筋量と筋力の増加が低減されることも報告されている (Hickson et al. EJAP 1980, Ronnestad et al. EJAP 2012)。このメカニズムは明確ではないが、一過性の有酸素性運動に伴うシグナル伝達経路の活性化が、レジスタンス運動に伴うシグナル伝達経路の活性を阻害し、筋タンパク質合成を抑制する可能性が指摘されている (図 3)。しかしながら、現在のところヒトを対象として、レジスタンス運動と有酸素性運動の相互作用の分子機序についての調査は実施されていない。

2. 研究の目的

本研究では、「一過性のレジスタンス運動と有酸素性運動の分子相互作用のメカニズムを解明し、その結果に基づいた適切なトレーニング様式の組み合わせが骨格筋量と筋機能に及ぼす影響を検討する」ために、3 つのテーマを通じて研究を実施することを目的とした。まず <テーマ 1> と <テーマ 2> において、一過性の有酸素性運動による栄養障害の改善効果と、有酸素性運動とレジスタンス運動の組み合わせが骨格筋タンパク質の代謝調節に及ぼす影響を調査する。さらに、それらのデータに基づいて、<テーマ 3> では 2 つの運動プログラムの最適な組み合わせを検討し、高齢者の骨格筋量の増加に貢献する最適な運動プログラムの開発を試みる。

3. 研究の方法

動物モデル実験：まず基礎研究として、有酸素性運動とレジスタンス運動の組み合わせが骨格筋タンパク質の代謝に及ぼす影響を検討するために、動物モデルを用いて、有酸素性運動の実施がレジスタンス運動の前あるいはレジスタンス運動後に実施された際の、運動誘発性の mTORC1 および AMPK のシグナル因子の応答を調査した。SD ラットに有酸素性運動 (25m/min, 60min) あるいは経皮電気刺激によるレジスタンス運動 (アイソメトリックの最大収縮、3x10 秒、5 セット) を用いた。

臨床試験：運動週間のない健康な若年男性 10 名 (21.5±0.4 yr, 173.2±1.5 cm, 68.6±2.9 kg) を対象として、レジスタンス運動を行ってから有酸素性運動を行う脚 (RE EE 脚)、有酸素性運動を行ってからレジスタンス運動を行う脚 (EE RE 脚) というように、同一セッションに個人の両脚で別々の運動実施順序で行うコンカレントトレーニングを週 3 回の頻度で 12 週間実施した。トレーニング介入の前後で、筋力、筋量および最大酸素摂取量の測定を行った。

4. 研究成果

動物モデル実験：mTORC1 活性の指標である p70S6K のリン酸化は運動の実施順序に関わらず、レジスタンス運動の3時間後に有意に増加したが、その増加はレジスタンス運動実施後の群で有意に低値を示した。さらにたんぱく質合成速度の増加も有酸素性運動をレジスタンス運動の後に実施した群において、有意に低値を示した。AMPK と Raptor の増加はレジスタンス運動後に有酸素性運動を実施した群でのみ確認された。以上の結果から、レジスタンス運動による筋たんぱく質の代謝はその後に実施される有酸素性運動により阻害されることが明らかとなり、異なる形態の運動を実施する際には、その順序において最後に実施する運動が分子レベルでの制御に強く影響することが示された。

臨床試験：最大酸素摂取量は12週間の介入前後で、 $9.5 \pm 1.5\%$ の増加率を示した。等尺性最大筋力の増加率は12週間の介入前後で、レッグエクステンションは、RE EE脚で $21.4 \pm 9.4\%$ 、EE RE脚で $17.8 \pm 3.1\%$ 、レッグフレクションは、RE EE脚で $28.8 \pm 6.0\%$ 、EE RE脚で $25.6 \pm 5.2\%$ を示した。両脚間で有意差は確認されなかった。筋横断面積は12週間の介入前後で、大腿四頭筋は、RE EE脚で pre: $7808.6 \pm 229.2 \text{ mm}^2$, post: $8538.2 \pm 246.2 \text{ mm}^2$ ($p < 0.01$ vs pre)、EE RE脚で pre: $7755.1 \pm 271.9 \text{ mm}^2$, post: $8391.5 \pm 284.7 \text{ mm}^2$ ($p < 0.01$ vs pre)、ハムストリングスは、RE EE脚で pre: $3837.4 \pm 139.9 \text{ mm}^2$, post: $4264.5 \pm 131.5 \text{ mm}^2$ ($p < 0.01$ vs pre)、EE RE脚で pre: $3837.6 \pm 153.6 \text{ mm}^2$, post: $4321.1 \pm 156.8 \text{ mm}^2$ ($p < 0.01$ vs pre)を示し、いずれも有意な増加を示したが、両脚間で有意差は確認されなかった。筋体積は12週間の介入前後で、大腿四頭筋は、RE EE脚で pre: $2240.2 \pm 80.5 \text{ cm}^3$, post: $2433.4 \pm 78.4 \text{ cm}^3$ ($p < 0.01$ vs pre)、EE RE脚で pre: $2241.7 \pm 74.6 \text{ cm}^3$, post: $2451.7 \pm 75.7 \text{ cm}^3$ ($p < 0.01$ vs pre)、ハムストリングスは、RE EE脚で pre: $778.6 \pm 44.9 \text{ cm}^3$, post: $865.6 \pm 40.5 \text{ cm}^3$ ($p < 0.01$ vs pre)、EE RE脚で pre: $784.5 \pm 41.2 \text{ cm}^3$, post: $876.3 \pm 37.1 \text{ cm}^3$ ($p < 0.01$ vs pre)を示し、いずれも有意な増加を示したが、両脚間で有意差は確認されなかった。本研究では、運動実施順序に関わらず同様の筋肥大を示し、運動の実施順序による肥大抑制の影響は確認されなかった。したがって、同一被験者で運動実施順序の異なる2種の運動様式をコンカレントトレーニングとして実施しても、レジスタンス運動と有酸素性運動の実施順序は骨格筋肥大に影響しない可能性が示唆された。

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5件)

1. Kido K, Sato K, Makanae Y, Ato S, Hayashi

T, Fujita S. Herbal supplement Kamishimotsuto augments resistance exercise-induced mTORC1 signaling in rat skeletal muscle. *Nutrition* 32(1):108-13, 2015.

2. Ogasawara, R., Sato, K., Matsutani, K., Nakazato, K., Fujita, S. The order of concurrent endurance and resistance exercise modifies mTOR signaling and protein synthesis in rat skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 306(10):E1155-62, 2014.

3. Sato, K., Fujita, S., Iemitsu M. Acute administration of diosgenin or dioscorea improves hyperglycemia with increases muscular steroidogenesis in STZ-induced type 1 diabetic rats. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 143C:152-159, 2014.

[学会発表](計16件)

1. Fujita S. COUNTERMEASURE AGAINST BLUNTED SKELETAL MUSCLE STEROIDOGENESIS. 20th annual Congress of the European College of Sport Science. June 26, 2015. Malmö, Sweden

2. Satoru Ato, Yuhei Makanae, Kohei Sase, Koichi Nakazato, Naruhiro Shiozawa, Satoshi Fujita. Effects Of Various Contraction Modes With Equivalent Exercise Volume On Muscle Mtor Signaling. 62nd American College of Sports Medicine, May 28, 2015. San Diego, U.S.A.

3. Kohei Kido, Kenji Matsutani, Satoru Ato, Yuhei Makanae, Koji Sato, Satoshi Fujita. Acute Resistance Exercise Enhances Translocation of GLUT4 and Signaling Pathways in Glucose Metabolism. 62nd American College of Sports Medicine, May 27, 2015. San Diego, U.S.A.

4. Yuhei Makanae, Riki Ogasawara, Koji Sato, Kenji Matsutani, Naruhiro Shiozawa, Koichi Nakazato, Satoshi Fujita. Resistance Exercise-induced Reactive Oxygen Species In Rat Skeletal Muscle Activates Mtor1 Via Erk1/2 Signaling. 62nd American College of Sports Medicine, May 27, 2015. San Diego, U.S.A.

5. Yuhei Makanae, Riki Ogasawara, Kenji Matsutani, Koichi Nakazato, Naruhiro Shiozawa, Satoshi Fujita. Resistance Exercise, But Not Endurance Exercise, Increases Vitamin D Receptor And CYP27B1 Expression In Rat Skeletal Muscle. ACSM Conference on Integrative Physiology of Exercise. September 20, 2014. Miami, USA.

6. Kohei Kido, Satoru Ato, Yuhei Makanae, Tadahiro Hayashi, Satoshi Fujita. Herbal Medicine Kamishimotsuto Stimulates mTORC1 Signaling after Resistance Exercise in Rat Skeletal Muscle. ACSM Conference on

Integrative Physiology of Exercise .
September 18 , 2014 Miami, USA.

7. 木戸康平、阿藤聡、蒔苗裕平、佐藤幸治、三宅龍樹、藤田聡 . レジスタンス運動は GLUT4 のトランスロケーションをより長時間促進する : 有酸素性運動との比較 . 第 70 回日本体力医学会大会、和歌山県民文化会館 (和歌山県和歌山市) 9 月 19 日 (2015)
8. 松谷健司、小笠原理紀、佐藤幸治、蒔苗裕平、阿藤聡、吉居尚美、藤田聡 . 一過性の有酸素性運動がラット骨格筋内の ATF4 およびアミノ酸トランスポーターに及ぼす影響 . 第 68 回日本栄養・食糧学会大会、酪農学園大学 (北海道札幌市) 5 月 31 日 (2014)
9. 小笠原理紀、佐藤幸治、松谷健司、中里浩一、藤田聡 . レジスタンス運動と有酸素性運動の実施順が筋タンパク質同化応答を決定する . 第 68 回日本体力医学会大会、日本教育会館 (東京都千代田区) 9 月 22 日 (2013)

〔図書〕(計 1 件)

田口 素子、樋口 満 (編) 海老根直之、藤田 聡、木村 典代、小清水孝子、松本恵、松本 範子、長島未央子、内藤 祐子、呉 泰雄、麻見 直美、杉浦 克己、高田和子、横田由香里 「体育・スポーツ系指導者・学生のためのスポーツ栄養学」市村出版 2014 年 総ページ数 216 (p.70-p.84)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

名称 :
発明者 :
権利者 :
種類 :
番号 :
出願年月日 :
国内外の別 :

取得状況 (計 0 件)

名称 :
発明者 :
権利者 :
種類 :
番号 :
取得年月日 :
国内外の別 :

〔その他〕

ホームページ等

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

(2) 研究分担者

浜岡隆文 (HAMAOKA, Takafumi)
東京医科大学医学部・教授
研究者番号 : 70266518

家光素行 (IEMITSU, Motoyuki)
立命館大学スポーツ健康科学部・教授
研究者番号 : 90375460