

平成 30 年 5 月 17 日現在

機関番号：13903

研究種目：若手研究(A)

研究期間：2014～2017

課題番号：26702028

研究課題名(和文) 運動による骨格筋肥大適応を決定づける分子機構の解明と新規介入法開発への応用

研究課題名(英文) Molecular mechanisms of exercise-induced muscle hypertrophy

研究代表者

小笠原 理紀(Ogasawara, Riki)

名古屋工業大学・工学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：10634602

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 17,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、運動による骨格筋肥大の分子メカニズムについて検討した。従来、運動による骨格筋肥大は免疫抑制剤ラパマイシンのターゲットであるタンパク質複合体mechanistic target of rapamycin complex 1 (mTORC1)を介すと考えられてきたが、我々はラパマイシンでは運動による骨格筋肥大を完全には抑制できないことを明らかにした。さらに、新規のメカニズムとしてラパマイシンでは抑制できない mTORC1の機能やmTORC2が筋タンパク質合成の調節を介して骨格筋肥大に関与していることを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：We investigated the molecular mechanisms of exercise-induced muscle hypertrophy. Our data suggest that exercise-induced increase in muscle protein synthesis and muscle hypertrophy are mechanistic target of rapamycin (mTOR) signaling-dependent processes. Furthermore, both rapamycin-sensitive and -insensitive mTOR (rapamycin-insensitive mTOR complex 1 (mTORC1) and mTORC2) signaling regulate these event.

研究分野：運動生理学

キーワード：骨格筋 タンパク質代謝 シグナル伝達 筋収縮 翻訳調節 mTOR ラパマイシン

### 1. 研究開始当初の背景

運動は安全な非薬理的介入手段であり、特に“高強度レジスタンス運動 (RE)” は日常生活において効果的に骨格筋量の増加に取り組める唯一の介入手段として広く認知されている。しかし、“運動” による筋肥大のメカニズムは未だに不明な点が多く、現在推奨されている高強度RE プロトコルはメカニズムに基づいたものではなく、経験則に基づいたものである。したがって、メカニズムを解明することで、それに基づいて従来よりも効果的な介入方法の開発や従来とは全く異なったアプローチにより効率的に筋肥大を引き起こすことが可能となる可能性がある。

### 2. 研究の目的

本研究では、“運動” による骨格筋肥大を決定づける分子機構について、特に mechanistic target of rapamycin (mTOR) に着目して解明し、それに基づいて新規の運動・栄養介入法の開発を目指す。運動によって引き起こされる分子応答のうち筋肥大適応に必要なものは何であるのか、また、どのような刺激 (運動・栄養介入) がそのような分子応答を引き起こしうるのか探索する。

### 3. 研究の方法

#### ・小動物レジスタンス運動モデル

実験動物 (マウス・ラット) を対象とし、麻酔下で表面電極を用いて経皮的に電気刺激を行い、筋収縮を誘発した。電気刺激の周波数は 100 Hz とし、電圧は最大トルクが発揮されるように毎回設定した (~30 V)。右脚に電気刺激を行い、左脚をコントロールとした。

#### ・阻害剤投与

使用阻害剤 (図 1):

ラパマイシン

mTORC1 特異的なアロステリック阻害剤。ただし、mTORC1 のすべての機能は阻害しない。

AZD8055

ATP 競合性 mTOR 阻害剤。mTORC1 と mTORC2 の機能を阻害する。

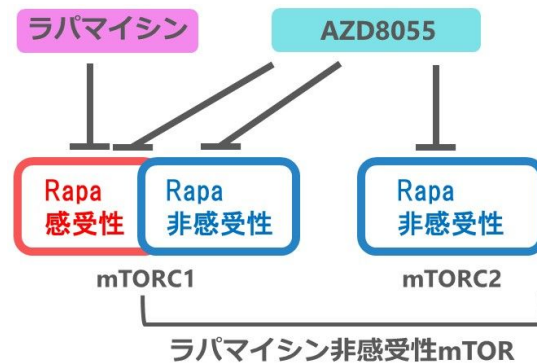


図 1 阻害剤による mTOR の機能阻害

### 4. 研究成果

・ラパマイシンはレジスタンス運動による筋タンパク質合成の増加と筋肥大を完全には抑制しない。

これまでの協働筋切除による代償性の過負荷による筋肥大モデルでの研究成果から、レジスタンス運動を含む筋収縮による筋タンパク質合成の増加と慢性効果としての筋肥大はラパマイシンによって阻害されると考えられてきた (ラパマイシン感受性)。しかし、レジスタンス運動モデルを用いてラパマイシンの影響について検討したところ、レジスタンス運動による筋タンパク質合成の増加と筋肥大について一部は抑制されたものの、完全には抑制されなかった (図 2)。

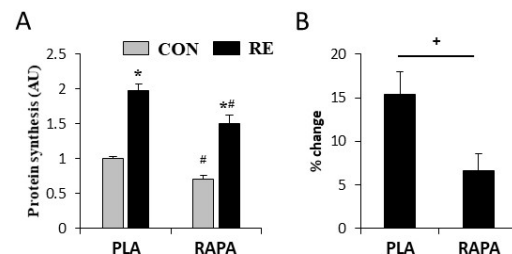
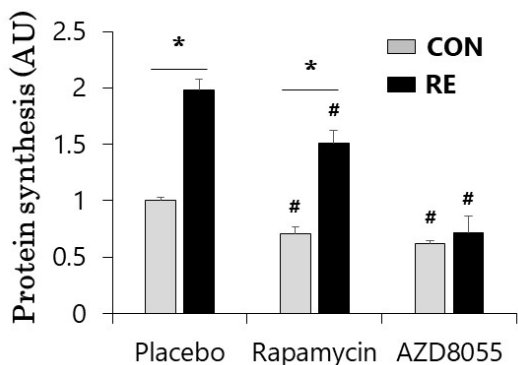


図 2 レジスタンス運動による筋タンパク質合成の増加 (A) と筋肥大 (B) にラパマイシンが及ぼす影響。CON: コントロール、RE: レジスタンス運動、PLA: プラセボ、RAPA: ラパマイシン。

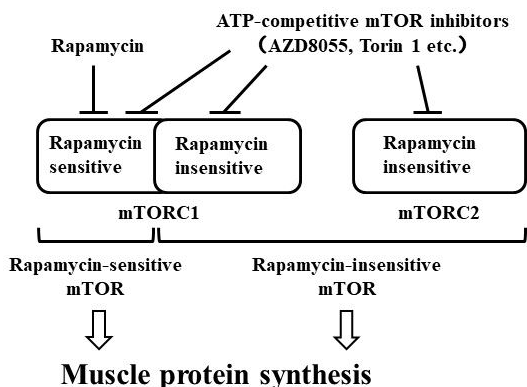
・ラパマイシン感受性 mTOR だけでなくラパマイシン非感受性 mTOR も筋タンパク質合成を調節する。

レジスタンス運動による筋タンパク質合成の増加は、mTOR の機能 (mTORC1 と mTORC2) を阻害する AZD8055 によって完全に抑制された (図 3)。



**図 3 レジスタンス運動による筋タンパク質合成の増加にラパマイシンと AZD8055 が及ぼす影響。**

これらの結果から、レジスタンス運動による筋タンパク質合成の増加は mTOR を介して生じること、さらにラパマイシン感受性 mTOR とラパマイシン非感受性 mTOR の両者がこの調節に関与していることが示唆される (図 4)。



**図 4 mTOR と筋タンパク質合成の関係**

従来レジスタンス運動による筋タンパク質合成の増加はラパマイシン感受性 mTOR 依

存的であると考えられていた。したがって、本研究の成果はレジスタンス運動による筋タンパク質合成の増加においてラパマイシン非感受性 mTOR が関与しているという新規のメカニズムを提示したといえる。

ラパマイシン非感受性 mTOR は筋タンパク質合成のみならず、タンパク質の分解や糖の取り込み、脂質代謝にも関わる可能性があることから、その活性化調節機構および下流経路に関して幅広い観点から検討していく必要がある。

### 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)

[雑誌論文](計 2 件)

Riki Ogasawara and Takeshi Sugino-hara. Rapamycin-insensitive mechanistic target of rapamycin regulates basal and resistance exercise-induced muscle protein synthesis. FASEB Journal, In press.

Riki Ogasawara, Satoshi Fujita, Troy A Hornberger, Yu Kitaoka, Yuhei Makanae, Koichi Nakazato, Naokata Ishii. The role of mTOR signaling in the regulation of skeletal muscle mass in a rodent model of resistance exercise. Scientific Reports, 6 31142 2016

[学会発表](計 3 件)

小笠原理紀, 杉野原武史, 池田千咲, 大矢知恵梨, 松井俊憲, 松波京. レジスタンス運動によって活性化されるラパマイシン非感受性 mTOR シグナルの解析. 第 72 回日本体力医学会大会, 2017

Riki Ogasawara and Takeshi Sugino-hara. The role of rapamycin-insensitive mTOR

signaling in the regulation of muscle protein synthesis in a rat model of resistance exercise. *Experimental Biology* 2017

小笠原理紀. ラパマイシンはレジスタンストレーニングによる筋肥大を完全には抑制しない. 第4回骨格筋生物学研究会, 2016

〔その他〕

ホームページ等

[http://researcher.nitech.ac.jp/html/100000423\\_ja.html](http://researcher.nitech.ac.jp/html/100000423_ja.html)

## 6 . 研究組織

### (1)研究代表者

小笠原 理紀 (OGASAWARA, Riki)

名古屋工業大学・工学研究科・准教授

研究者番号 : 10634602