

運動習慣のある高齢者におけるマイオカインの発現解析

徳島大学大学院 ソシオ・アーツ・アンド・サイエンス研究部

准教授 山口 鉄生

(共同研究者)

長崎県立大学栄養健康学部

講師 飛奈 卓郎

福岡大学スポーツ科学部

教授 田中 宏暁

国立医薬品食品衛生研究所安全情報部 主任研究官 田邊 思帆里

はじめに

運動習慣はサルコペニアや生活習慣病の発症に大きく関わるが、運動習慣が身体へ及ぼす影響については十分に解明されていない。骨格筋から血液中に分泌されて遠隔の臓器に作用するものはマイオカインと呼ばれており、これまでに運動と関連する複数のマイオカインが報告されている（図1）¹。運動の効果は長期にわたる継続的な実践により誘導されやすいと考えられるが、運動に関する研究は、一時的な運動負荷後の特定の因子の変化を調べた報告が多く、長期の運動効果を調べた報告は少ない。本研究では運動習慣者の骨格筋における遺伝子の発現変化を網羅的に調べることで運動習慣がマイオカインの発現へ及ぼす影響について調べる。

図1

運動に関連するマイオカイン

1. Interleukin-15
2. Brain-derived neurotrophic factor
3. Fibroblast growth factor-21
4. Luekemia inhibitory factor
5. Irisin
6. Secreted protein acidic and rich in cysteine

結 果

3年間以上の運動習慣者6名と非運動習慣者4名に筋生検を行い、骨格筋における遺伝子の発現を、マイクロアレイ（Agilent社）を用いて網羅的に調べた（図2）。アレイ解析ソフトであるGeneSpring（Agilent社）を用いてデータ解析を行い、非運動群（N=4）と比べて運動群（N=6）で発現変化の大きかった遺伝子を抽出した。運動群で統計学的に有意（t-test、 $p < 0.05$ ）に増加した遺伝子は23個、低下した遺伝子は64個

図2

3年以上の運動習慣



➡ 新規マイオカインの探索

であった。その中で、運動群で発現が変化し、分泌性たんぱく質を作ると考えられる遺伝子を示す(図3、4)。

図3

運動群で増加した遺伝子

- 1. Secretoglobin, family 1D, member 2**
- 2. Secretoglobin, family 1D, member 1**
- 3. Brain-derived neurotrophic factor**

図4

運動群で低下した遺伝子

- 1. Leptin**
- 2. Serum amyloid A2**
- 3. Somatomedin B and thrombospondin, type 1 domain containing**
- 4. Steroidogenic acute regulatory protein**
- 5. Bone morphogenetic protein 7**

考 察

有意に変化した8つの遺伝子の中で、骨格筋との関連性が報告されている3つの遺伝子の作用について以下に示す。

1. brain-derived neurotrophic factor (BDNF)

BDNFは神経細胞の生存維持、神経突起の伸長促進、神経伝達物質の合成促進などの作用を示し、学習や記憶機能において重要な役割を担っていると考えられている。うつ病では海馬でのBDNFの発現低下が関与しており、抗うつ剤によりBDNFが増加して、うつ症状が改善することが報告されている。うつ病のみでなく、統合失調症、摂食障害、認知症などの精神障害においても血中BDNFの有意な低下が報告されている。一方で、身体運動がラットの海馬や大脳皮質のBDNFのmRNA発現量を高め、空間記憶を高めることが報告されている。またヒトでも運動によるうつ病の改善作用が複数の研究によって実証されている。さらに、BDNFは摂食行動の抑制や糖代謝に働くことが報告されている²。一過性の運動によって骨格筋で

BDNFの発現が増加することが複数報告されているが、血中では増加が見られないとする報告もみられる。

2. leptin

レプチンは遺伝性肥満マウスの病因遺伝子の研究によって発見された。脂肪細胞より分泌され、主に視床下部の受容体を介して強力な摂食抑制やエネルギー消費亢進をもたらす。レプチンの作用不足は肥満症の成因に重要な役割を持つと考えられている。運動によって血中のレプチンが低下すること、またレプチン抵抗性が改善することが複数報告されている。ヒトの骨格筋からもレプチンが産生されることが報告されている³。

3. bone morphogenetic protein 7 (BMP7)

BMP7はTGF β スーパーファミリーの一つで軟骨と骨形成を促進する。筋肥大にBMP7が関連することが報告されている⁴。

上に述べた遺伝子の発現が運動習慣により骨格筋で変化していた。これらの遺伝子からタンパク質が作られ、それがマイオカインとして血液を介して各組織に作用している可能性がある。今後これらの遺伝子の機能解析を行い、また運動習慣における意義を検討し、サルコペニアや生活習慣病に対する次世代の治療法の開発へつなげたい。

要 約

運動習慣はサルコペニアや生活習慣病の発症に大きく関わるが、運動習慣が身体へ及ぼす影響については十分に解明されていない。本研究では運動習慣者の骨格筋における遺伝子の発現変化を網羅的に調べることで運動習慣がマイオカインの発現へ及ぼす影響について調べた。3年間以上の運動習慣者6名と非運動習慣者4名に筋生検を行い、骨格筋における遺伝子の発現を、マイクロアレイを用いて網羅的に調べた結果、運動群で統計学的に有意に増加した遺伝子は23個、低下した遺伝子は64個であった。それらの中で、運動群で発現が変化し、かつ分泌性たんぱく質と考えられる遺伝子は8つであった。これらの遺伝子からタンパク質が作られ、それがマイオカインとして血液を介して各組織に作用している可能性がある。今後これらの遺伝子の機能解析を行い、運動習慣で増加する意義を検討し、サルコペニアや生活習慣病に対する次世代の治療法の開発へつなげたい。

文 献

1. Byunghun S, Hee-Jae K, Jinsoo K, Wook S. Exercise-induced myokines in health and metabolic diseases. Integrative Medicine Research, 3 (4) :172-179 (2014) .

2. 熊谷秋三, 中野裕史, 野藤悠, Radak Z. 認知機能および脳由来神経栄養因子に関する運動疫学, *Research in Exercise Epidemiology*, 9:1-14 (2007) .
3. Wolsk E, Mygind H, Grøndahl TS, Pedersen BK, van Hall G. Human skeletal muscle releases leptin in vivo. *Cytokine*. 60 (3) :667-673 (2012) .
4. Winbanks CE, Chen JL, Qian H, Liu Y, Bernardo BC, Beyer C, Watt KI, Thomson RE, Connor T, Turner BJ, McMullen JR, Larsson L, McGee SL, Harrison CA, Gregorevic P. The bone morphogenetic protein axis is a positive regulator of skeletal muscle mass. *J Cell Biol*. 28; 203 (2) :345-357 (2013) .