

---

---

# The Journal of Physical Fitness and Sports Medicine (JPFMSM)

Official Journal of the Japanese Society of Physical Fitness and Sports Medicine

---

Volume 7, Number 4 July 25, 2018

## CONTENTS

### *Special Issue*

#### *Foreword*

#### **Special Issue “Aging and Skeletal Muscle Atrophy”**

K. Goto, K. Tanaka and H. Waki .....203

#### *Review Article*

#### **Mitochondrial calcium regulation during and following contractions in skeletal muscle**

H. Eshima, DC. Poole and Y. Kano .....205

#### *Short Review Article*

#### **Notch signaling in the regulation of skeletal muscle stem cells**

S. Fujimaki and Y. Ono .....213

#### *Regular Articles*

#### **Age-related changes in myostatin expression in rat skeletal muscles**

T. Shibaguchi, T. Maeoka, T. Yoshihara, H. Naito, K. Goto, T. Yoshioka and T. Sugiura .....221

#### **The effect of advanced glycation end products on cellular signaling molecules in skeletal muscle**

T. Egawa, Y. Ohno, S. Yokoyama, A. Goto, R. Ito, T. Hayashi and K. Goto .....229

#### *Regular Article*

#### **Caloric restriction suppresses exercise-induced hippocampal BDNF expression in young male rats**

S. Dobashi, C. Aiba, D. Ando, M. Kiuchi, M. Yamakita and K. Koyama .....239

#### *Short Communication*

#### **Effect of paprika xanthophyll supplementation on oxygen uptake in athletes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study**

T. Ichihara, A. Nishino, T. Takaha, T. Kuriki, H. Nihei, H. Yasui, T. Maoka and K. Kawamoto .....247

## Abstracts

## The Journal of Physical Fitness and Sports Medicine (JPFSM)

Vol. 7, No. 4 July 2018

## Special Issue

## Review Article

骨格筋の収縮とミトコンドリアによるカルシウムイオン制御 (p. 205-211)

<sup>1</sup>ユタ大学医学部, <sup>2</sup>日本学術振興会, <sup>3</sup>カンザス州立大学獣医学部, <sup>4</sup>電気通信大学基盤理工学専攻

江島弘晃<sup>1,2</sup>, David C Poole<sup>3</sup>, 狩野 豊<sup>4</sup>

骨格筋において、安静時の細胞質Ca<sup>2+</sup>動態は、細胞膜、ミトコンドリア膜および筋小胞体 (SR) 膜におけるCa<sup>2+</sup>輸送によって調節される。骨格筋の収縮弛緩サイクルは、SRによるCa<sup>2+</sup>放出と取込による制御が重要である。著者らは*in vivo*条件下のCa<sup>2+</sup>動態の観察モデルを構築し、収縮中および筋収縮後のCa<sup>2+</sup>動態を評価した。その結果、SRに加えて、ミトコンドリアによるCa<sup>2+</sup>取込が細胞質のCa<sup>2+</sup>動態に重要であることを明らかにした。本総説は骨格筋の細胞内Ca<sup>2+</sup>動態におけるミトコンドリアの役割について概説した。

## Short Review Article

骨格筋幹細胞制御におけるNotchシグナルの役割

(p. 213-219)

<sup>1</sup>長崎大学大学院医歯薬学総合研究科・硬組織疾患基盤研究センター・筋骨格分子生物学研究グループ, <sup>2</sup>日本学術振興会, <sup>3</sup>国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED)

藤巻 慎<sup>1,2</sup>, 小野悠介<sup>1,3</sup>

骨格筋幹細胞であるサテライト細胞は、骨格筋の発達、維持、修復、再生に必須の役割を担う。成熟した骨格筋において、通常、サテライト細胞は休止状態で存在しているが激しい運動等により筋損傷が起こると速やかに活性化する。活性化したサテライト細胞は増殖を繰り返し、その大部分は分化・融合して新しい筋線維を形成する。一方、一部の細胞は自己複製して再び休止状態に戻り、幹細胞プールを維持する。本総説で着目するNotchシグナルは、進化的に広く保存されたシグナル伝達経路であり、さまざまな細胞の機能調節に重要である。近年の遺伝子改変マウスを用いた研究によって、Notchシグナルがサテライト細胞の休止状態を維持するとともに、自己複製を促進することで幹細胞プールを維持していることが明らかになった。さらに、サルコペニアや筋ジストロフィーといった筋疾患の発症にNotchシグナルの不活性化が関連することも報告されている。本総説は、最新の知見を踏まえ、筋発生および筋再生におけるNotchシグナルの役割について概説した。

## Regular Articles

ラット骨格筋におけるミオスタチンタンパク質発現の加齢性変化 (p. 221-227)

<sup>1</sup>金沢大学国際基幹教育院, <sup>2</sup>山口大学教育学部スポーツ健康科学教室, <sup>3</sup>順天堂大学大学院スポーツ健康科学研究科, <sup>4</sup>豊橋創造大学大学院健康科学研究科, <sup>5</sup>弘前学院大学

芝口 翼<sup>1</sup>, 前岡剛至<sup>2</sup>, 吉原利典<sup>3</sup>, 内藤久士<sup>3</sup>, 後藤勝正<sup>4</sup>, 吉岡利忠<sup>5</sup>, 杉浦崇夫<sup>2</sup>

近年、骨格筋成長の負の制御因子であるミオスタチンが加齢性の筋萎縮 (サルコペニア) に対して重要な役割を果たす可能性が示唆されている。しかしながら、骨格筋におけるミオスタチンタンパク質発現の加齢性変化については、未だ統一した見解が得られていない。そこで、本研究では、ラット骨格筋のミオスタチンタンパク質発現の加齢性変化について、遅筋・速筋の両側面から検証した。異なる週齢 (7週齢と1年齢, 2年齢) のWistar系雄性ラットから遅筋であるヒラメ筋と、速筋である足底筋、長趾伸筋、及び前脛骨筋を採取した。1~2年齢の間に、全ての骨格筋において筋量と筋原線維タンパク質量が有意に低下した。また、骨格筋のミオシン重鎖分子種発現は、加齢に伴い全ての骨格筋で遅筋型アイソフォームの方向へ移行したが、このような変化は既に1年齢の時点で観察された。一方、速筋である足底筋、長趾伸筋、前脛骨筋のミオスタチンタンパク質発現量は、7週齢及び/または1年齢と比較して2年齢で有意に高い値を示したが、遅筋であるヒラメ筋では有意な変化が認められなかった。以上の結果から、加齢に伴う速筋でのミオスタチンタンパク質発現の増加は、速筋線維の選択的萎縮を特徴とするサルコペニアの発症・進行に重要な役割を果たすことが示唆された。

糖化反応生成物による骨格筋細胞内シグナル伝達分子への影響 (p. 229-238)

<sup>1</sup>京都大学大学院人間・環境学研究科健康運動学研究室, <sup>2</sup>京都大学大学院人間・環境学研究科運動医科学研究室, <sup>3</sup>豊橋創造大学大学院健康科学研究科生理学研究室, <sup>4</sup>豊橋創造大学保健医療学部生理学研究室

江川達郎<sup>1,2,3</sup>, 大野善隆<sup>4</sup>, 横山真吾<sup>4</sup>, 後藤亜由美<sup>2,3</sup>, 伊藤理香<sup>3</sup>, 林 達也<sup>2</sup>, 後藤勝正<sup>3,4</sup>

糖化反応生成物 (advance glycation end products: AGEs) の体内蓄積は、タンパク質の機能や細胞内シグナル伝達を阻害して様々な加齢性疾患の発症に関与することが明らかになっている。近年、AGEsの蓄積が加齢に伴う筋量減少、筋力低下、筋機能低下、いわゆるサルコペニアの進展に寄与することが示唆されている。しかしながら、AGEsによる骨格筋内の分子動態の変化については十分に明らかにされていない。そこで本研

究は、AGEs刺激を行った骨格筋のタンパク質リン酸化状態の変化を網羅的に解析し、AGEsが細胞内シグナル伝達動態におよぼす影響を明らかにすることを目的とした。Glucose由来AGEs (0.1mg/ml) をC2C12骨格筋細胞に添加して5日間分化誘導したところ、添加しなかった群に比べて筋骨形成が抑制された。また、筋細胞内へのN $\epsilon$ -carboxymethyl-lysineの蓄積も認められた。逆相タンパク質アレイ解析により、4種類のAGEs (glyoxylic-, pyruvate-, glycolaldehyde-, and glucose-induced AGEs) によって刺激を行った筋細胞内のタンパク質リン酸化状態を解析したところ、リン酸化が促進したタンパク質リン酸化部位が8個、減少したタンパク質リン酸化部位が64個見つかった。AGEsにより最もリン酸化が促進したのはsignal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) Tyr<sup>705</sup>であり、最も減少したのはextracellular signal-regulated kinase (ERK) Thr<sup>202</sup>/Tyr<sup>204</sup>であった。インスリン/インスリン様成長因子シグナルを構成する大部分のタンパク質のリン酸化状態は低下した。STAT3 Tyr<sup>705</sup>のリン酸化増加とERK Thr<sup>202</sup>/Tyr<sup>204</sup>のリン酸化減少は、AGEsを高量含む食事を16週間摂取させたマウスの骨格筋においても認められた。以上の結果から、AGEs蓄積は骨格筋細胞内のシグナル伝達システムを障害し、骨格筋量減少を招く可能性が示唆される。

### Regular Article

若齢ラットに対する摂取カロリー制限は運動誘発性の海馬脳由来神経栄養因子 (BDNF) 発現を抑制する (p. 239-245)

<sup>1</sup>山梨大学大学院医工学農学総合教育部, <sup>2</sup>日本学術振興会, <sup>3</sup>山梨大学大学院教育学研究科, <sup>4</sup>山梨大学大学院総合研究部, <sup>5</sup>北里大学一般教育部

土橋祥平<sup>1,2</sup>, 饗場千夏<sup>3</sup>, 安藤大輔<sup>4</sup>, 木内政孝<sup>3</sup>, 山北満哉<sup>5</sup>, 小山勝弘<sup>4</sup>

本研究では、12週間にわたる低強度運動と摂取カロリー制限の同時介入が、若齢ラット海馬のBDNFレベル、および酸化ストレスレベルに及ぼす影響を検討した。7週齢Wistar系雄性ラット(n=26)を被験動物とした。餌を自由に摂取する群とそこから40%減じた群に大別し、それぞれを運動の有無でさらに2群に分類(Con群:n=7, Ex群:n=6, CR群:n=7, ExCR群:n=6)して12週間の介入を行った。海馬BDNF量は、Con群と比較してEx群で有意な高値を示したものの(p=0.007), ExCR群ではEx群で認められた海馬BDNF量の増大が有意に抑制された。酸化ストレスマーカーである4-hydroxy-2-nonenal(4-HNE)の海馬での発現レベルも、Con群に比較しEx群で有意に増大したものの、ExCR群ではその増大が抑制され、Ex群に比較して有意な低値を示した。また、海馬内のBDNF量と4-HNE量の間有意な正の相関関係が確認され(r=0.725, p<0.001), 海馬内における酸化ストレスがBDNF発現のトリガーとして機能している可能性が示唆された。若齢ラットに対する低強度運動は、生体の適応応答を賦活化するシグナルとしての酸化ストレスを増大させることでBDNF発現の亢進に寄与するが、摂取カロリー制限

を組み合わせると低強度運動による有益な効果が相殺されてしまう可能性が示唆された。

### Short Communication

パブリカキサントフィルの経口摂取がアスリートの酸素摂取量に与える影響—ヒト二重盲検ランダム化試験 (p. 247-252)

<sup>1</sup>江崎グリコ株式会社健康科学研究所, <sup>2</sup>福島県スポーツ課, <sup>3</sup>京都薬科大学代謝分析学分野, <sup>4</sup>一般財団法人生産開発科学研究所食物機能研究室, <sup>5</sup>福島大学人間発達化学類

市原敬司<sup>1</sup>, 西野 梓<sup>1</sup>, 鷹羽武史<sup>1</sup>, 栗木 隆<sup>1</sup>, 二瓶秀子<sup>2</sup>, 安井裕之<sup>3</sup>, 眞岡孝至<sup>4</sup>, 川本和久<sup>5</sup>

キサントフィルは緑黄色野菜の天然色素であり、強い抗酸化活性と、ヒト臨床試験により発見された様々な有益な効果から、注目が高まっている。赤パブリカの果実には、キサントフィルが豊富に含まれており、キサントフィル摂取の有望な供給源である。我々が以前実施したヒトでの摂取試験で、パブリカキサントフィルの経口摂取が、キサントフィルの血漿中への分布と、さらに赤血球中には、より優先的に分布することを確認し、赤血球の機能向上に役立つことを示した。今回の研究では、パブリカキサントフィルの摂取が、トレッドミル運動中のアスリートの呼吸に与える影響について調査することを目的としている。ヒト二重盲検ランダム化試験において、14人のアスリートにパブリカキサントフィル9.0 mgを含む試験飲料、またはプラセボ飲料を摂取させた。血漿カロテノイドレベルを分析するために、摂取前と摂取4週間後に採血を行った。また、被験者に、摂取前と、摂取4週間後にトレッドミル運動(12 km/hr, 20分間)を実施し、運動20分間の呼気ガスを分析した。その結果、パブリカキサントフィル摂取群において、摂取4週間後、総血漿キサントフィルと総血漿カロテノイドがプラセボ群に比べ、有意に高値を示した(それぞれ、p=0.014, 0.043)。さらにトレッドミル運動では、パブリカキサントフィル摂取群で、 $\dot{V}O_2$ ,  $\dot{V}CO_2$ ,  $\dot{V}E$ がプラセボ群に比べ有意に低値を示した。これらの結果より、パブリカキサントフィルを摂取したアスリートは、少ない酸素摂取量で同強度の運動を実施可能であることが示された。また、運動後の疲労感もパブリカキサントフィル摂取群で有意に低値を示した。