

概要書

早稲田大学審査学位論文

博士（スポーツ科学）

Effects of antioxidant vitamins and polyphenols on  
skeletal muscle adaptation and endurance capacity

抗酸化ビタミンおよびポリフェノールが骨格筋の  
適応および持久力に及ぼす影響

2018年1月

早稲田大学大学院 スポーツ科学研究科

矢田 光一

YADA, Koichi

研究指導教員： 鈴木 克彦 教授

## Chapter 1 (Background)

運動トレーニングは競技者のパフォーマンス向上のためのみならず、非鍛錬者においても生活習慣病の予防・改善のため、また生活の質の向上のために広く行われている。一方で、激しい運動を行った場合に酸化ストレスが生じることが示されている。酸化ストレス状態とは生体内の活性酸素の産生系がその消去系を上回った状態と定義され、過度の酸化ストレス状態はタンパク質、脂質、核酸などを酸化することにより生体にダメージを与える。実際に活性酸素は筋の張力を低下させることが報告されており、パフォーマンスに影響している可能性も考えられる。したがって、ビタミンCやビタミンE、ポリフェノールなど抗酸化物質を摂取することが重要であると考えられてきている。

一方で、活性酸素は、ミトコンドリア新生、血管新生、glucose transporter 4 および抗酸化酵素の発現など運動による骨格筋の適応のシグナルとしての役割があることが報告されてきている。転写補助因子である Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha (PGC-1 $\alpha$ )はこれらの運動による骨格筋の適応のマスターレギュレータであると報告されており、AMP-activated kinase (AMPK), p38 mitogen activated protein kinase (MAPK), and Ca<sup>2+</sup>などにより活性化もしくは発現が誘導される。活性酸素もまた PGC-1 $\alpha$  を制御することが *in vitro* の実験で示されている。さらに、Gomez-cabrera et al. (2008) は、動物実験でビタミンCの摂取により運動による PGC-1 $\alpha$  タンパク質量や、その下流の転写因子の mRNA の発現量が低下したと報告している。Ristow et al. はヒトでビタミンCとビタミンEの摂取により運動トレーニングによるインスリン感受性の亢進が抑制されたと報告している。しかしながら、我々や他の研究者の以前の研究では抗酸化物質は運動トレーニング効果を妨げないと報告しており、抗酸化物質の種類、量、運動強度、運動様式などの条件により抗酸化物質投与がトレーニングによる骨格筋の適応に及ぼす影響に関しては未だ不明な点が多い。また、抗酸化物質には様々な種類があり、ポリフェノールは植物由来の成分であり、強力な抗酸化能力の他にも抗炎症、抗肥満、脂質代謝の亢進など様々な作用を有している。

そこで、本研究では、抗酸化物質投与が骨格筋の適応に及ぼす影響および持久力に及ぼす影響を抗酸化物質の種類による違いやそのメカニズムに焦点に当てて検討することを目的とした。

## Chapter 2 (Study 1)

Chapter 2 ではビタミンC投与が低強度長時間の水泳運動トレーニングによる骨格筋の適応に及ぼす影響を検討した。ビタミンCの投与により、骨格筋の酸化

ストレスマーカーである血漿の d-ROMs と骨格筋の protein carbonyl が低下した。しかし、運動トレーニングによるミトコンドリア新生の指標であるクエン酸合成酵素(CS)や解糖系に関連するヘキソキナーゼ活性には影響を及ぼさなかった。一方で、ビタミン C 投与により骨格筋のカタラーゼ活性とグルタチオン量の増加が生じた。以上の結果より、ビタミン C の投与は酸化ストレスを軽減していたものの、低強度長時間の水泳トレーニングによる骨格筋の適応には影響を及ぼさないことが示された。

### Chapter 3 (Study 2)

Chapter 3 ではビタミン C とビタミン E の投与が急性運動による骨格筋の適応に関連するマーカーの発現に及ぼす影響およびそのメカニズムを検討した。ビタミン C とビタミン E の投与により、運動により生じた酸化ストレス指標の増加は抑制された。しかし、急性運動によりミトコンドリア新生の指標である CS と血管新生の指標である vascular endothelial growth factor (VEGF) の遺伝子発現の増加が認められたが、ビタミン C とビタミン E 投与の影響は認められなかった。また PGC-1 $\alpha$  に関しても運動による上昇は認められたもののビタミン C とビタミン E 投与の影響は認められなかった。また抑制的に働く転写補助因子である nuclear receptor corepressor 1 (NCoR1) は運動により低下したが、こちらもビタミン C とビタミン E 投与の影響は認められなかった。一方で、PGC-1 $\alpha$  を制御している AMPK や p38MAPK といったリン酸化酵素の運動による活性化はビタミン C とビタミン E の投与により抑制された。以上の結果より、ビタミン C とビタミン E による酸化ストレスの抑制により PGC-1 $\alpha$  を制御しているとされる AMPK や p38MAPK といったリン酸化酵素の活性化は抑制されるものの、運動による PGC-1 $\alpha$  やミトコンドリア新生や血管新生の指標の上昇には影響を及ぼさないことが示された。すなわち Ca<sup>2+</sup> や Sirtuin1(SIRT1) など AMPK や p38MAPK 以外の PGC-1 $\alpha$  を制御している経路があり、その経路は活性酸素の影響を受けていないため PGC-1 $\alpha$  やミトコンドリア新生、血管新生の指標の遺伝子発現の増加が生じたと考えられる。

### Chapter 4 (Study 3)

Chapter 4 ではタヒボポリフェノールが運動パフォーマンスに及ぼす影響とそのメカニズムを検討した。タヒボポリフェノールは、アマゾン川流域に自生するタバブイヤ・アペラネダエというノウゼンカズラ科の樹木の内樹皮より抽出されたポリフェノールである。タヒボポリフェノールの投与により、疲労困憊運動に至るまでの運動時間の延長が認められた。その際、タヒボポリフェノール投与による

血糖値の上昇, 筋グリコーゲンの上昇, 血中尿素窒素の低下, 骨格筋の酸化ストレスの軽減, SIRT1 の発現量の増加, 肝臓および骨格筋でのグリセロールの低下が生じていた. さらに, タヒボポリフェノールの投与により骨格筋ではグリコーゲン合成酵素の遺伝子発現の増加およびグリコーゲン分解酵素の遺伝子発現の低下が, 肝臓では糖新生に関連する酵素の遺伝子発現の増加が生じていた. したがって, タヒボポリフェノールは, 糖新生の亢進や筋グリコーゲンの合成促進などの糖代謝の調節や酸化ストレスの軽減を介して持久力を向上させることが示された. 本研究において PGC-1 $\alpha$  やミトコンドリア新生の指標であるシトクロム c の発現には単回のタヒボポリフェノール投与は影響を及ぼさなかったものの, SIRT1 の発現量の増加を生じさせている. したがって, 長期の投与ではミトコンドリア新生などの骨格筋の適応を介してパフォーマンスを向上させる可能性も考えられる.

#### **Chapter 5 (Conclusion)**

以上の結果より, ビタミン C やビタミン E などの抗酸化物質の投与により, 酸化ストレスが軽減することは認められ, AMPK や p38MAPK といったリン酸化酵素の運動による活性化は抑制されたものの, 運動トレーニングによる骨格筋の適応や急性運動による骨格筋の適応に関連する因子の発現量の増加には影響を及ぼさないことが示された. これは骨格筋の適応は複数の経路で制御されておりいくつかの経路が抑制されても活性酸素非依存的な経路の活性化により骨格筋の適応が生じると考えられる. また, タヒボポリフェノールの投与により, 持久力の増加が認められた. さらに, タヒボポリフェノールの投与により酸化ストレスは軽減していたにもかかわらず, SIRT1 の発現量の増加が生じていた. これはタヒボポリフェノールが抗酸化作用とは別に SIRT1 の発現を増加させる作用のためであると考えられる.