

研究区分	教員特別研究推進（独創・先進的研究）
------	--------------------

研 究 テーマ	運動後に血中に増加する代謝物の病態生理学的効果の検討				
研究組織	代 表 者	所属・職名	食品栄養科学部・教授	氏名	保坂 利男
	研究協力者	所属・職名	食品栄養科学部・修士2年	氏名	柴山 紗侑里
		所属・職名	食品栄養科学部・修士1年	氏名	酒井 彩那
		所属・職名	食品栄養科学部・修士1年	氏名	鈴木 美羽
		所属・職名	食品栄養科学部・助教	氏名	榛葉 有希
		所属・職名	食品栄養科学部・博士1年	氏名	小花 勇一郎
		所属・職名	食品栄養科学部・修士1年	氏名	新城 ナレタ えみ
		所属・職名	食品栄養科学部・4年生	氏名	清澤 多笑
	発 表 者	所属・職名	食品栄養科学部・教授	氏名	保坂 利男

講演題目
運動後に血中に増加する種々の代謝物（代謝中間体）の病態生理学的作用に関して
研究の目的、成果及び今後の展望
「運動後に血中に増加する代謝物は、異なる生理機能や糖尿病を含めた非感染性疾患に対する機序が存在するのではないか？」という仮説を元に、Cell Reports 33 108554 2020 の論文で運動後に増加する3つの代謝物（代謝中間体）についての病態生理学的作用について検討することを目的とした。 ヒポキサンチンは、運動後30分後に血中に増加する。生体内で生成・分泌される臓器の1つは肝臓と思われる。ヒポキサンチンの作用をヒポキサンチン代謝の酵素であるキサンチン酸化還元酵素が認められない培養骨格筋細胞であるC2C12で検討した。血清濃度と同じ濃度で30分刺激では糖脂質代謝に効果は認めず、24時間刺激で、糖取り込み低下、AMPK活性低下、NOX4の活性化、炎症サイトカインの発現増加、解糖系・ミトコンドリアのATP産生低下と代償的にβ酸化律速酵素CPT1の発現増加を認めた。 コハク酸は、運動中に骨格筋内でのpH低下にともない骨格筋から血中に分泌される。血中コハク酸の作用は多くの報告があるが詳細な作用は不明のままであり、細胞内と血清のpHの関係からトランスポーターを使って細胞に取り込まれて作用するのではなく、SUCNR1レセプターに結合して細胞内作用することが主作用であり、骨格筋培養細胞では、SUCNR1は発現しておらず、発現を認める肝臓培養細胞HepG2で検討することとした。低用量のコハク酸では、特に生理作用認めず、高容量で脂肪合成阻害、糖新生抑制することが示唆され、アゴニスト、レセプター阻害薬の検討からも上記を示唆する結果となっている。今後、レセプター結合後の細胞内シグナルを含めて検討予定である。 βアミノイソ酪酸(BAIBA)も運動後血清で増加するマイオカインと考えられているが、動物実験などで糖代謝を改善するなどの報告はなされているが生理的作用は不明である。肥満糖尿病マウスに3カ月間餌に投与することで、体重、血糖値、内臓脂肪など見た目は変わらなかったが、インスリン負荷試験で、血糖低下をBAIBA非投与群より優位に認めたことから、インスリン抵抗性が改善させることを見い出した。ヒトにおいて血清BAIBAは感度以下のものも多く認めたが、尿中BAIBAは、低値群に対して5倍程度多い高値群に分けることができ、低値群では欠食習慣と有意な関係を認めた。インスリンがBAIBAの分泌に関与していないかの確認のため、血清解析をおこなったが、インスリン値には、両群間で有意な変化は認めていない。今後は、ヒトから培養細胞の実験でBAIBA発現または運動による分泌増加のメカニズムを検討する予定である。 ヒポキサンチン、コハク酸、BAIBAそれぞれの病態生理作用メカニズムの検討をおこなった。濃度、刺激時間、細胞内作用メカニズム及びヒトでの検討は継続中であるが、運動後の血中増加との関連を結びつけることは出来ておらず、今後関連性をヒトやマウスの検討も含めて行えればと考えている。