

一過性持久性運動によるマウス骨格筋および血中サイトカインの変動 Changes of cytokines in mouse skeletal muscle and plasma by a single bout of endurance exercise.

1K09A017-2

指導教員 主査 鈴木克彦 先生

イ ミンジョン

副査 赤間高雄 先生

【目的】

近年、運動器官である骨格筋から様々なサイトカインが産生されると報告され、マイオカイン(Myokine)と命名されている。マイオカインには interleukin (IL)-6、IL-7、IL-15、Irisin、Leukaemia inhibitory factor (LIF)、Myostatin などが含まれており、骨格筋における脂質代謝、糖代謝、筋萎縮の改善をはじめ、血管新生、肝グリコーゲンの分解促進、骨形成促進、白色脂肪の褐色脂肪化によるエネルギー消費の促進、膵臓におけるインスリン分泌促進など、他臓器における代謝などの内分泌機能に関わっていることが明らかになっている。運動がマイオカインの産生に影響を与えることが報告されているが、まだ十分に検討されていない点が多い。一方、マラソンのような生体負荷の高い運動が様々な血中サイトカイン濃度の上昇を誘導することが報告されており、IL-6、IL-1 receptor antagonist (IL-1ra)、Monocyte chemotactic protein 1 (MCP-1)、Myeloperoxidase (MPO)の上昇が認められている。激運動によるこれらのサイトカインの変動は骨格筋損傷や腎不全などにも関連すると考えられているが、経時的な観察が十分に行われておらず、不明な点が多い。運動の種類、強度、時間など運動条件により、運動が身体に及ぼす影響が異なることから、運動によって機能を発現するサイトカインの種類も異なる可能性が考えられる。実際、様々な先行研究から運動条件によりサイトカインの変動パターンが異なることが報告されている。現代人の健康づくりにおいて運動の重要性が高まってきた現在、運動によるサイトカインの変動を調べる研究が必要と考えられる。そこで本研究では、運動条件の一つとして、生体負荷の高い一過性持久性運動により骨格筋内や血中のサイトカインがどのような経時的変動を示すのか検討を行うことを目的とした。

【方法】

6 週齢の C57BL/6 雄マウス(n=35)を安静群(n=8)と運動群(n=27)に分け、運動群には 25m/min のトレッドミル走行運動を 1 時間行った。運動直後、2 時間後、6 時間後の経時的な観察を行うために運動群を 3 群(各 n=9)に分けて解剖を行い、骨格筋と血液を採取した。一過性持久性運動による骨格筋内サイトカインの変動を調べるために、腓腹筋を用いて PGC-1 α (Peroxisome proliferator activated receptor gamma coactivator-1 α)、Myostatin、LIF、IL-6、IL-7、IL-1 β 、IL-1ra、FNDC5 (fibronectin type III domain containing 5)の mRNA 発現量を real-time PCR で測定した。また、血中のサイトカインの変動を調べるために、血中の IL-6、IL-1ra、MCP-1、MPO の濃度を酵素免疫測定法で測定した。統計処理は一元配置分散

分析を行い、Bonferroni 法による多重比較検定を行った。

【結果】

腓腹筋における mRNA 発現量は、PGC-1 α と IL-6 で有意な上昇が認められた。運動 6 時間後、IL-6 の mRNA 発現が安静、運動直後、運動 2 時間後に比べ有意に上昇した。PGC-1 α は、安静、運動直後に比べ運動 2 時間後に有意な上昇が認められた。運動 6 時間後にも安静、運動直後に比べ有意な上昇が認められたが、運動 2 時間後に比べると有意に減少した。マウス血中における IL-6、MCP-1、IL-1ra、MPO の濃度は、すべての項目で有意な変動は認められなかった。しかし、血中 IL-6 濃度は運動後上昇する傾向が見られ、運動 2 時間後に最大値を示した。

【考察】

骨格筋内 IL-1ra、IL-1 β の mRNA や血中 MCP-1、IL-1ra、MPO の濃度が変動していないことから、本研究で認められた骨格筋 IL-6 mRNA の上昇は運動負荷自体や炎症による反応ではない可能性が考えられた。一方、IL-6 の産生に転写因子である NF- κ B が関与していることが報告されており、NF- κ B は運動や活性酸素により活性化されることが知られている。本研究で行った長時間の運動が活性酸素の産生を誘導し、骨格筋の NF- κ B が活性化されることにより誘導された可能性が示唆されるので、今後骨格筋における活性酸素産生量や NF- κ B 活性について検討が必要と考えられる。血中 IL-6 濃度は、運動や時間による有意な変動は認められなかったが、運動 2 時間後に約 4 倍上昇し、6 時間後には安静時の濃度に戻る傾向が見られ、運動 6 時間後に有意な上昇を認めた骨格筋 IL-6 mRNA の変動パターンと相違した。サイトカインはあらゆる細胞で産生され、個体の恒常性維持のために細胞間のクロストークを担っていることから、運動 2 時間後の血中 IL-6 上昇に関しては骨格筋だけでなく、他の産生源による可能性が考えられる。

【結論】

マウスにおける 1 時間の速度 25m/min のトレッドミル走行運動は、PGC-1 α の mRNA 発現や IL-6 の mRNA 発現を亢進するが、IL-15、Irisin、IL-7、Myostatin、LIF、IL-1 β 、IL-1ra の mRNA には影響しないことが示された。血中においては IL-6、MCP-1、MPO、IL-1ra の濃度を測定したが、いずれの項目でも有意な変動は認められなかったため、1 時間の速度 25m/min のトレッドミル走行運動には影響されることが示唆された。