

紅茶高分子ポリフェノール (MAF) がマウス骨格筋および 走行持久力に及ぼす効果

武政 徹¹・江口友昭²・小澤哲夫³・沼田 治³

The effect of black tea high-molecular-weight polyphenol (MAF) on skeletal muscle and running endurance in mice.

TAKEMASA Tohru¹, EGUCHI Tomoaki², OZAWA Tetsuo², NUMATA Osamu²

【背景】

骨格筋は、持続的に活動できる遅筋線維 (I 型) と収縮速度が速い速筋線維 (II 型) に大別でき、II 型はさらに有酸素代謝能力が高い IIA 線維と低い IIB 線維に分けられる。IIA 線維と IIB 線維を構成するミオシン重鎖のタイプはそれぞれ IIa と IIb である。適切な有酸素運動を継続的に行うことにより、有酸素代謝能の高い遅筋線維の割合を増やすことができる。運動刺激のシグナルの下流において実際に転写調節に関わる因子群についても明らかにされつつある。PGC-1 α や PPAR δ の過剰発現マウスでは遅筋線維が著明に増加して持久力も非常に高くなるとともに、高脂肪食誘導性の肥満にも耐性を示す^{1,2)}。最近の報告では、AMPK と PPAR δ を活性化する薬剤 (それぞれ AICAR と GW1516) をマウスに投与するだけで、筋線維タイプ転換、ミトコンドリア増生と脂肪酸代謝能亢進が誘導され、持久力も増強すると報告されている³⁾。持久力の向上に関わる現象としても、肥満や 2 型糖尿病の予防と治療の重要なターゲットとしても、この運動効果による筋線維タイプ変換機構は、注目されている。

紅茶より抽出した高分子ポリフェノールである MAF (Mitochondria Activation Factor) は、糖尿病モデルマウスへの腹腔内注射及び経口投与を行った本学生命環境科学研究科、沼田治教授の先行研究により、肝臓重量の低下、脂肪肝の改善、内臓脂肪量の低下を引き起こす作用のあることが確認されている。また、培養骨格筋細胞 C2C12 において MAF はミトコンドリア膜電位、ATP 産生量、PGC-1 α 、PPAR δ 、シトクロム C、COXIV のタンパク質発現量、脂質代謝や糖代謝に関わる PDK4、UCP3、CPT1、GLUT4 の mRNA 発現量を上昇させることが本研究室の熊谷千明により明らかにされた (未発表データ)。この結果から、MAF が生体において骨格筋の有酸素代謝能力を高め、骨格筋の遅筋化を促進し、持久能力を向上させる効果のあることが示唆された。そこで我々は、このことを生体で確かめるため、マウスに MAF を投与し、トレッドミルを用いて走行持久力を測定した。

【方法】

6 週齢のマウス (C57BL/6) を無作為にトレーニング群、非トレーニング群に分け、さらにそ

- 1 筑波大学大学院人間総合科学研究科体育科学専攻 Doctoral Program in Physical Education, Health and Sport Sciences, Graduate School of Comprehensive Human Sciences, University of Tsukuba
- 2 筑波大学大学院生命環境科学研究科生物科学専攻 Master's Program in Biological Sciences, Graduate School of Life and Environmental Sciences, University of Tsukuba
- 3 筑波大学大学院生命環境科学研究科構造生物科学専攻 Doctoral Program in Structural Biosciences, Graduate School of Life and Environmental Sciences, University of Tsukuba

それぞれの群を2つに分け、1つはDWで調製したMAF(0.04%)を、もう一つはコントロールとしてDWを自由飲水で経口投与した。各群の名称は以下の通り(各群n=7~8)。

- (1) 非トレーニング+DW群(Non-Tr.+DW群)
- (2) 非トレーニング+MAF群(Non-Tr.+MAF群)
- (3) トレーニング+DW群(Tr.+DW群)
- (4) トレーニング+MAF群(Tr.+MAF群)

トレーニングはトレッドミルによる強制運動を課し、トレーニング群には、傾斜0%で15m/min、30分間のトレーニングを週5日行わせた。また、持久力の測定として10週目に漸増負荷試験(持久力測定試験)を行い、マウスが疲労困憊に至るまでの走行時間を測定した。漸増負荷試験は、トレッドミルを用いて、はじめに15m/minで150分の走運動を負荷し、ついで30分ごとに16m/min、17m/min、18m/min、19m/min、20m/min、21m/min、22m/min、23m/min、24m/minという順序で走行速度を徐々に上げていくプロトコルで行った(Figure 1)。

【結果】

持久力測定試験において、走行時間の平均はNon-Tr.+DW群が218分、Non-Tr.+MAF群が178分、Tr.+DW群が276分、Tr.+MAF群が313分であった(Figure 2)。One-way

ANOVAとpost-hoc Tukey testを組み合わせた検定を行ったところ、Non-Tr.+DW群に比べてどの群も有意差は無いものの、Tr.+DW群が増加する傾向を示し、Tr.+MAF群がさらに増加する傾向を示した。このことから、MAFは運動トレーニングと組み合わせた時に効果を発揮し、走行持久力を増強させる可能性が考えられた。

【考察】

今回の実験から、MAF摂取と運動トレーニングの組み合わせにより、走行持久力が向上する可能性が示唆された。MAFには運動により活性化するシグナルを増強させる効果があることが考えられる。興味深い結果として、MAFのみの投与では持久力の増加に影響を及ぼさないことが分かった。このことは、MAFは運動により活性化するシグナルを亢進するが、MAF単体では運動シグナルを亢進させる力が弱いと考えられる。MAFの濃度をさらに高くすれば、MAF単体でも効果が現れるかもしれない。

今後の課題は、MAFが持久運動に関わる骨格筋の分子因子に及ぼす影響を解明することである。以前の報告に、PPAR δ のアゴニスト、GW1516と運動の組み合わせによって持久能力が向上したというものがある³⁾。このことか

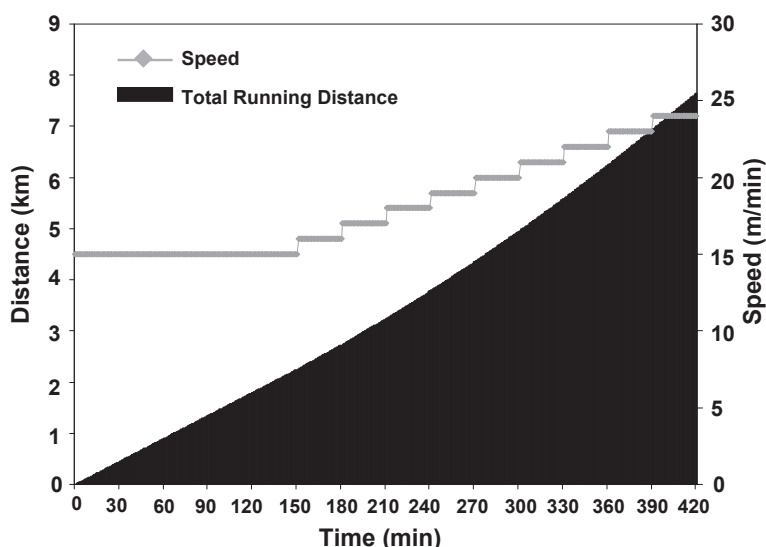


Figure 1. Endurance Measurement Test Protocol

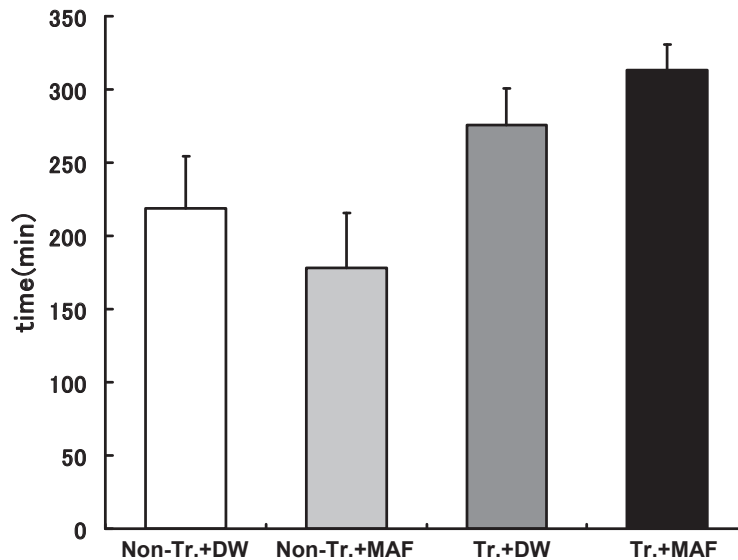


Figure 2. Endurance Measurement Test Result

ら、運動と共に薬剤を投与することで相乗的に有益な効果が現れる場合があることが分かる。これは、運動により代謝が変化したことにより薬剤の効果が現れやすくなったと考えられる。今回の我々の実験における、MAF 摂取と運動トレーニングの組み合わせによる相乗的な骨格筋のリプログラミング効果も、同様の理由によるものと示唆される。また、我々の実験結果と Vihang らの報告を合わせると、MAF の走行持久力亢進効果には、PPAR δ が関与していることが考えられる。

今回の研究は、紅茶由来成分が運動効果を促進する可能性を示唆した初めての知見である。同時に、この研究成果は、持久系競技者の有用なサプリメントとして、さらには 2 型糖尿病をはじめとするメタボリックシンドローム患者の

安全な治療薬として MAF の実用化に向けて道を開くものである。

【参考文献】

- 1) Jlandle Lin et al.(2002): Transcriptional co-activator PGC-1 α drives the formation of slow-twitch muscle fibres. Nature 418 : 797-801.
- 2) Serge Luquet et al.(2003): Peroxisome proliferator-activated receptor δ controls muscle development and oxidative capability. The FASEB Journal 17 : 2299-2301.
- 3) Vihang A. Narkar et al.(2008): AMPK and PPAR δ Agonists Are Exercise Mimetics. Cell 134 : 405-415.