

〈総説〉

運動と骨格筋のミトコンドリアダイナミクス

中野 大輝*・町田 修一*

Exercise and mitochondrial dynamics in skeletal muscle

Daiki NAKANO* and Shuichi MACHIDA*

Abstract

The aim of this mini review was to summarize the effect of exercise on mitochondrial dynamics in skeletal muscle. Although mitochondrial dynamics may be unaffected by a bout exercise at low-intensity, chronic exercise training at low-intensity could promote the mitochondrial dynamics. High-intensity exercise training such as high-intensity interval training seems to be more effective in the mitochondrial dynamics in skeletal muscle.

Key words: mitochondrial dynamics, exercise, skeletal muscle, exercise intensity

はじめに

古くからミトコンドリアの機能が運動によって向上することが示され⁸⁾, これまで数多くの研究が行われてきた。一方で, これまで行われてきた筋萎縮や筋肥大の研究は, 筋サテライト細胞や筋タンパク質の合成と分解の観点からアプローチしたものが多い¹⁾。しかしながら, 近年, その筋肥大および筋萎縮にミトコンドリアが関与している可能性が示された¹³⁾²³⁾。本ミニ総説では, 運動刺激が骨格筋におけるミトコンドリアダイナミクスに及ぼす影響について先行研究に基づいて概説する。

I. ミトコンドリアダイナミクス

1. ミトコンドリアダイナミクスの制御因子

ミトコンドリアは独自の遺伝子 (mitochondrial

DNA; mtDNA) を持ち, 呼吸鎖に関わる遺伝子発現を制御している。ミトコンドリア呼吸機能の低下により活性酸素種 (reactive oxygen species: ROS) が過剰に生産され, 様々な基質が損傷を受ける。中でもミトコンドリア由来の ROS により mtDNA の損傷が生じ, 損傷した mtDNA が蓄積することでミトコンドリアの機能が低下する。その対抗策として, mtDNA の損傷に反応してミトコンドリア同士が融合し, 蓄積された変異 mtDNA を集合させその集合部分を分裂させる⁴⁾³⁵⁾。また, 他にも膜電位の低下や, ミトコンドリア内の Ca^{2+} 濃度の上昇などによっても分裂が誘発される³⁰⁾。変異した mtDNA の蓄積や ATP 生産に必要な膜電位の低下などのような機能不全を示す刺激に反応し, 融合と分裂 (ミトコンドリアダイナミクス) を行うことで自身の品質管理を行っている。これまで, ミトコンドリアダイナミクスに関わるタンパク質が数多く報告されており, 融合には Mitofusin1 および 2 (Mfn1, Mfn2) と Optic atrophy 1 (Opa1) が⁴⁾¹⁹⁾, 分裂には Dyna-

* 順天堂大学大学院スポーツ健康科学研究科
Graduate School of Health and Sports Science,
Juntendo University

表1 ヒトおよびモデル動物における運動刺激に対するミトコンドリアダイナミクス関連因子の応答

対象	著者, 年	運動様式	被検者 被検体	単回もしくは トレーニング	運動条件	強度	被検筋 分析項目	融合			分裂		形態	機能	
								Mfn1 (MFN1)	Mfn2 (MFN2)	Opa1 (OPA1)	Ddp1 (DRP1)	Fis1 (FIS1)			Mif (MIF)
ヒト	Cartoni et al. 2005	自転車	男性 36±4.9歳	単回	10 km タイムトライアル	超最大強度	外側広筋 mRNA	↑	↑	—	—	—	—	COX4 (mRNA) ↑	
	Pealy et al. 2014	自転車 歩行	男性: 10名 女性: 7名	トレーニング	60分 (20分自転車, 40分トレッドミル歩行)	80-85% HRmax	外側広筋 mRNA	→	→	↑	→	→	→	インスリン感受性 ↑ 安静時脂質酸化 ↑ VO2max ↑ COXIV ↑	
	MacInnis et al. 2017	自転車 (片脚)	男性 66±1歳	トレーニング	5日/週, 12週間 低強度一定負荷	50% Wpeak	外側広筋 タンパク質	—	↑	—	—	—	—	—	—
	Perry et al. 2010	自転車	男性 23±1歳	トレーニング	3日/週, 2週間 高強度インターバルトレーニング	90% VO2peak	外側広筋 タンパク質	↑	→	—	↑	→	→	→	CS, β-HAD 活性 ↑ COX4 ↑
	Jamart et al. 2013	強制走運動	雌性マウス 12週齢	単回	10 m/分, 90分	55% of VO2max	腓腹筋 mRNA	→	→	→	→	→	→	→	→
	Picard et al. 2013	自発走運動	雌性マウス 8週齢	単回	3時間	—	ヒラメ筋 タンパク質 腓腹筋 長趾伸筋	—	→	→	→	→	→	→	脂肪滴 ↓
	Vainshein et al. 2015	強制走運動	マウス 3ヵ月齢	単回	持久的運動 (低速45分+漸増オールアウト) 合計96分程度	オールアウト	前脛骨筋 タンパク質	—	—	—	↑	→	→	→	COX4 (mRNA) ↑
	Maron et al. 2015	強制走運動	雌性ラット 12ヵ月齢	トレーニング	持久的トレーニングモデル 30分/日, 5回/週, 3ヵ月	70% VO2max	腓腹筋 タンパク質	↓	—	—	→	→	→	→	VO2max ↑ COXIV ↑
	Feng et al. 2013	強制走運動	雌性ラット 8週齢	トレーニング	持久的トレーニングモデル 26 m/分, 1時間/日, 8週間	26 m/分 傾斜15% 10 Hz	外側広筋 タンパク質	—	→	→	→	→	→	→	PGC-1α ↑ COXIV ↑ COX 活性 ↑
	Iqbal et al. 2013	電気刺激	雌性ラット 6ヵ月齢	トレーニング	持久的トレーニングモデル 3時間/日, 7日	—	前脛骨筋 タンパク質	—	↑	↑	↓	→	→	→	—
Kitaoka et al. 2015	電気刺激	雌性ラット 10週齢	トレーニング	レジスタンストレーニングモデル 3秒収縮-7秒休息/セット 5セット, 4週間, 計12回	30 V, 100 Hz	腓腹筋 タンパク質	↑	↑	↑	→	→	→	→	UQCRC2 ↑ SOD2 ↑ MCT4 ↑ COX4 ↑	
Takeda et al. 2018	スイミング	雌性マウス 8週齢	トレーニング	20分スイム-10分休息/セット 10-12セット, 5回/週, 6週間	体重の10%の重り	腓腹筋 タンパク質	—	↑	↑	↑	→	→	→	PGC-1α ↑ total OXPHOS ↑	
Kitaoka et al. 2018	自発走運動	雌性マウス 8週齢	トレーニング	4週間	—	腓腹筋 タンパク質	—	↑	↑	↑	→	→	→	PGC-1α ↑ COXIV ↑	

HRmax: 最大心拍数
VO2max: 最大酸素摂取量
VO2peak: 最高酸素摂取量
Wpeak: 最高仕事率

ミトコンドリアダイナミクス関連因子

タンパク質発現
(遺伝子発現)

min related protein 1 (Drp1) および Fission protein 1 (Fis1) が関わっていることが知られている²⁵⁾。また, Drp1 には活性型と不活性型があり, それぞれ Ser616 と Ser637 がリン酸化されることで制御されている²⁶⁾。これまでに, 融合促進性タンパク質である Opa1 の発現減少または Mfn1, Mfn2 の抑制により, 呼吸機能は低下することが報告されている³⁾³²⁾。

骨格筋は収縮速度の観点から遅筋線維 (Slow-twitch fiber) および速筋線維 (Fast-twitch fiber) に分類される。また, 代謝的な観点から酸化系 (Oxidative) と解糖系 (Glycolytic) に分類することができ, 酸化系能力の高い筋線維 (SO 線維, Type I), 酸化系能力と解糖系能力の両方が高い筋線維 (FOG 線維, Type II a) および解糖系能力が高い筋線維 (FG 線維, Type II b) から構成される。FG 線維に比べ SO, FOG 線維が優位の筋においてミトコンドリアの量が多い。これは, 姿勢維持および歩行などの低強度運動において優先的に酸化的な筋線維が動員されるためであるが, それにより常に酸化ストレスに暴露されている。骨格筋細胞において, その酸化ストレスがミトコンドリアダイナミクスに対して影響を与えると考えられている¹²⁾。このことから, 酸化的な筋線維が優位の骨格筋において, ミトコンドリアダイナミクス関連タンパク質 (Mfn2, Opa1, Drp1, Fis1) の発現量が高い状態が維持されている¹¹⁾。

2. ミトコンドリアの形態変化

ミトコンドリアダイナミクスを制御するタンパク質のバランスが変化することによって, ミトコンドリアの形態が変わることが培養細胞レベルで明らかとなっている³³⁾。また, ミトコンドリアダイナミクス関連遺伝子のノックダウンや過剰発現モデルを用いた研究によって, *in vivo* においてもタンパク質とミトコンドリア形態の関連が明らかとなりつつある。融合促進性タンパク質である Mfn1 および Mfn2 のノックダウンによって, 融合が阻害されミトコンドリアは断片化する¹⁷⁾。興味深いことに, 有酸素性能力の高い骨格筋において Mfn2 タンパク質

の発現が高く¹¹⁾, 有酸素性能力の高い筋線維においてミトコンドリアが長軸方向へより接続している²⁰⁾。このことから, ミトコンドリア形態と呼吸機能が密接に関連していることが考えられる。

II. 運動とミトコンドリアダイナミクス

ミトコンドリアダイナミクスや形態に対して, 運動や筋収縮刺激がどのような影響を与えているのかについては明らかになりつつある³⁴⁾。しかしながら, ミトコンドリアダイナミクス関連タンパク質の発現量を効率的に高めるための運動条件などは不明である。そこで運動によるミトコンドリアダイナミクスへの影響を検討したこれまでの先行報告について, 単回およびトレーニングによる影響に着目して, ヒトおよび動物を対象とした研究について概説する。

1. 単回の運動による影響

運動がミトコンドリアダイナミクスに与える影響を明らかにするため, 本項では単回の運動に対するミトコンドリアダイナミクス関連因子の応答についての先行研究を概説する。運動習慣のあるサイクリストを対象とした研究によると, 10 km タイムトライアル形式の自転車ペダリングは, 運動前に比べてペダリング終了24時間後において *MFN1* および *MFN2* の遺伝子発現が, それぞれ2.4倍と2.7倍増加していることが示された²⁾。論文には運動強度の記載はないが, 10 km タイムトライアル形式であることから, 最大努力の超最大運動強度であると推定される。また, 96分程度の漸増負荷による単回の超最大運動をマウスに負荷すると, 前脛骨筋における *Drp1* の遺伝子発現が約2.2倍増加した³¹⁾。一方, 約 50% $\dot{V}O_{2max}$ の運動強度で90分間, 単回の強制走運動を行わせたマウスの腓腹筋における *Mfn1*, *Mfn2* および *Drp1* の遺伝子発現は変化しなかった¹³⁾。また, 自発走運動が可能となる環境に3時間暴露したマウスのヒラメ筋, 腓腹筋, 長趾伸筋のいずれの筋においても, *Mfn2* および *Opa1* のタンパク質発現に影響がなかった²⁴⁾。以上の報告を踏まえると, 単回の運動では低強度よりも高強度での運動刺激に対

して遺伝子発現レベルで変化することが示された。

2. トレーニングによる影響

前項において、単回の運動に対するミトコンドリアダイナミクス関連因子の遺伝子発現は、運動強度によって違いがみられる可能性を示した。そこで本項では遺伝子発現に違いがみられた運動強度に着目し、タンパク質発現レベルで運動のトレーニング効果を概説する。

若年男性を対象に90% $\dot{V}O_{2peak}$ の強度における2週間の高強度インターバルトレーニングを実施することで、外側広筋における融合促進のMfn1(35%)、およびFis1(111%)やDrp1(47%)のようなミトコンドリア分裂を制御するタンパク質の発現が増加した²¹⁾。また、高強度インターミットントのスイミングトレーニングモデルを実施したマウスの腓腹筋において、Mfn2(約1.4倍)、Opa1(約3倍)およびDrp1(約1.4倍)のタンパク質発現が増加した²⁷⁾。さらに、ラットを用いた高強度の電気刺激によるレジスタンストレーニング(30V, 100Hz, 4週間)によって、腓腹筋におけるMfn1(24%)、Mfn2(14%)およびOpa1(20%)のタンパク質発現が増加した¹⁵⁾。一方、若年男性を対象に実施された低強度の持続的トレーニング(50% W_{peak} , 30分間, 2週間)によって、Mfn2のタンパク質発現が16%増加したが¹⁷⁾、その増加の程度は上記の高強度運動トレーニングよりも低かった。また、1時間の低負荷(26m/分)の走運動を週5回、8週間実施したラットの外側広筋(約86%が解糖系の筋線維)において、細胞質におけるMfn2のタンパク質発現は変化しなかった⁸⁾。さらに、動物用トレッドミルを用いた長時間・低強度(120分, 31m/分)の全身性の持続的トレーニング¹⁴⁾を実施した我々の先行研究においても、遅筋線維優位のヒラメ筋におけるMfn2およびDrp1のタンパク質発現量は変化せずトレーニング効果は認められなかった(未発表)。このことから、低強度負荷よりも高強度負荷での運動トレーニングによって、骨格筋のミトコンドリアダイナミクス関連タンパク質の発現が増加すると考えられる。

しかしながら、ラットの前脛骨筋および長趾伸筋に対する低強度の電気刺激による7日間の継続的な筋収縮(10Hz, 3時間/日, 7日間連続)によっても、融合を制御するタンパク質(Mfn2とOpa1)の発現量がそれぞれ53%と36%増加した¹¹⁾。また、12ヵ月齢のラットに対して週5回の70% $\dot{V}O_{2max}$ における30分の走運動を3ヵ月間継続すると、Fis1のタンパク質発現が増加しMfn1のタンパク質発現が低下する傾向にあった¹⁸⁾。このことから、低強度であってもトレーニングの頻度や期間によって影響を受ける可能性がある。

3. 運動に対する加齢の影響

老齢期(35ヵ月齢)の骨格筋において、若齢(5ヵ月齢)のラットに比べてDrp1(2.5倍)とFis1(92%)のタンパク質発現が高値を示した一方でMfn2のタンパク質発現が44%低値を示し、ミトコンドリアダイナミクスのバランスが分裂優位になることが報告されている¹¹⁾。また、ミトコンドリアの融合を促進するOpa1をノックアウトすることで、骨格筋の萎縮および全身性の老化が促進されることが報告されている²⁸⁾。このように若齢期と老齢期の間で、ミトコンドリアダイナミクス関連タンパク質の発現パターンが大きく異なることから、運動トレーニングに対する応答性に加齢による影響がみられる可能性がある。また、最近、1~2時間程度の運動を週3日間から5日間、定期的に行っている高齢者の骨格筋において、融合促進(MFN1, MFN2, OPA1)および分裂促進(DRPI)の遺伝子発現が、運動習慣のない高齢者に比べて高いことが示され²⁸⁾、高齢期の運動によってもミトコンドリアダイナミクス関連タンパク質の発現が増加すると考えられる。実際に、中高齢者(66±1歳)を対象に、80~85%最大心拍数での持続的トレーニング(週5回, 12週間)を実施すると、DRP1およびOPA1の遺伝子発現量が30%~75%程度増加し、MFN1およびMFN2の遺伝子発現量は増加傾向(約30%)にあった⁷⁾。しかしながら、老齢期(24ヵ月齢)のマウスに自発走を実施させると、若齢期(8週齢)のマウスと比較してミトコンドリアダイナミクス関連

タンパク質の発現が同程度増加することから¹⁶⁾, 加齢によるトレーニング効果の影響は少ないと考えられる。

Ⅲ. 運動強度とミトコンドリアの品質管理能力

単回の最大努力での超高強度運動によって、骨格筋のミトコンドリアダイナミクス関連因子の遺伝子発現が変化した²⁾³¹⁾。しかしながら、単回の低強度筋収縮刺激ではその遺伝子発現およびタンパク質発現は変化しなかった^{13,24)}。このことから、運動強度の違いによってミトコンドリアダイナミクスに対する影響が異なる可能性が示された。Picardら(2013)の研究において、単回の自発走運動によってミトコンドリアの形態は変化しなかったことから、単回の低強度運動による影響は少ないと考えられる。上記のような、運動強度によってミトコンドリアダイナミクス関連因子の応答が異なる要因に、筋線維のタイプが考えられる。低強度の運動では酸化的な線維が多く動員され、強度が高くなるにつれて解糖的な筋線維の動員が増加するが、ラットの酸化的な筋線維が優位の骨格筋において、ミトコンドリアダイナミクス関連タンパク質の発現量が高い状態で維持されているので¹¹⁾, ミトコンドリアダイナミクス関連タンパク質の発現が低い解糖的な筋線維の動員が高まるような高強度の運動によって影響がみられた可能性がある。

一方、高強度インターバルトレーニングのような高強度でのトレーニングによって、ミトコンドリアダイナミクス関連タンパク質の発現が増加した²¹⁾²⁷⁾。また、定期的な高強度の電気刺激によってミトコンドリアダイナミクス関連タンパク質の発現が増加した¹⁵⁾。しかしながら、低強度の運動トレーニングによって、骨格筋のミトコンドリアダイナミクス関連タンパク質の発現量に影響がない⁸⁾, もしくは高強度に比べて影響が少なかった¹⁷⁾。これらの先行研究から、より高い強度の運動刺激に対してミトコンドリアダイナミクス関連タンパク質発現が応答することが考えられる。

単回の運動による影響と同様に、酸化的な筋線維が優位の筋に比べて解糖的な筋線維が優位の筋においてミトコンドリアダイナミクス関連タンパク質の発現が低い¹¹⁾ことを考慮する必要がある。Iqbalら(2013)の研究において、分析に用いられた被検筋は前脛骨筋および長趾伸筋であり、解糖的な筋線維(Type II x, Type II b) および酸化的な筋線維(Type I, Type II a)の割合は、両骨格筋においてそれぞれ約90%と約10%である⁶⁾。また、Kitaokaら(2015)が対象とした筋は腓腹筋であり、約80%が解糖的な筋線維である⁶⁾。一方、我々の先行研究では、酸化的な筋線維が優位のヒラメ筋においては、低強度運動トレーニングではその効果は確認できなかった(未発表)。このことから、ミトコンドリアダイナミクス関連タンパク質の発現が低い解糖的な筋線維において、より高いトレーニング効果が得られた可能性がある。しかしながら、これまで同一筋における運動強度の違いに着目した先行研究がなく、今後、筋線維組成および運動強度に着目して研究が行われる必要があると考えられる。

分子メカニズムに着目してみると、ミトコンドリアダイナミクス関連タンパク質の発現は、ROS, Ca²⁺ および AMP-activated protein kinase (AMPK) によって影響を受けることが示されている⁵⁾²⁹⁾³⁰⁾³⁵⁾。AMPKはAMP:ATPの比を感受し⁹⁾, 高強度負荷での運動によって活性が高くなる⁵⁾。また、AMPKはミトコンドリアの分裂を促進させる²⁹⁾ことから、低強度よりも高強度負荷での運動トレーニング²¹⁾²⁷⁾においてミトコンドリア分裂を制御する因子(Drp1)が増加したと考えられる。

Ⅳ. 結 論

本ミニ総説では、先行研究に基づき、運動刺激が骨格筋におけるミトコンドリアダイナミクスに及ぼす影響について概説し、特に運動強度に着目して考察した。運動によって骨格筋のミトコンドリア品質管理能力を向上させるには、より高い運動強度での運動トレーニングが効果的であることが示唆された。しかしながら、どの程度まで高強度で実施する

べきか、また低強度であっても、繰り返し刺激を与えるトレーニングに対する適応については、現時点では不明な点が多く残されており、今後の検討課題である。

謝 辞

本総説は、順天堂大学スポーツ健康科学部共同研究のご支援をいただきました。ここに深く感謝の意を表します。

引用文献

- 1) Booth, F. W. & Seider, M. J. (1979) Early change in skeletal muscle protein synthesis after limb immobilization of rats. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*, 47(5), 974-977.
- 2) Cartoni, R., Léger, B., Hock, M. B., Praz, M., Crettenand, A., Pich, S., Ziltener, J. R., Luthi, F., Dériaz, O., Zorzano, A., Gobelet, C., Kralli, A. & Russell, A. P. (2005) Mitofusins 1/2 and ERR α expression are increased in human skeletal muscle after physical exercise. *J. Physiol* 567(1), 349-358.
- 3) Chen, H., Chomyn, A. & Chan, D. C. (2005) Disruption of fusion results in mitochondrial heterogeneity and dysfunction. *J Biol Chem*, 280, 26185-26192.
- 4) Chen, H., Vermulst, M., Wang, Y. E., Chomyn, A., Prolla, T. A., McCaffery, J. M. & Chan, D. C. (2010) Mitochondrial Fusion Is Required for mtDNA Stability in Skeletal Muscle and Tolerance of mtDNA Mutations. *Cell*, 141, 280-289.
- 5) Chen, Z. P., Stephens, T. J., Murthy, S., Canny B. J., Hargreaves M., Witters L. A., Kemp B. E., & McConell G. K. (2003) Effect of Exercise Intensity on Skeletal Muscle AMPK Signaling in Humans. *Diabetes*, 52(9), 2205-2212.
- 6) Eng, C. M., Smallwood, L. H., Rainiero M. P., Lahey, M., Ward S. R. & Lieber R. L. (2008) Scaling of muscle architecture and fiber types in the rat hindlimb. *J. exp. Biol*, 211, 2336-2345.
- 7) Fealy, C. E., Mulya, A., Lai, N. & Kirwan, J. P. (2014) Exercise training decreases activation of the mitochondrial fission protein dynamin-related protein-1 in insulin-resistant human skeletal muscle. *J Appl Physiol*, 117, 239-245.
- 8) Feng, H., Kang, C., Dickman, J. R., Koenig, R., Awoyinka, I., Zhang, Y. & Ji, L. L. (2013) Training-induced mitochondrial adaptation: Role of peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator-1 α , nuclear factor- κ B and β -blockade. *Exp Physiol*, 98, 784-795.
- 9) Hoffman, N. J., Parker, B. L., Chaudhuri, R., Fisher-Wellman, K. H., Kleinert, M., Humphrey, S. J., Yang, P., Holliday, M., Trefely, S., Fazakerley, D. J., Stöckli, J., Burchfield, J. G., Jensen, T. E., Jothi, R., Kiens, B., Wojtaszewski, J. F., Richter, E. A. & James, D. E. (2015) Global Phosphoproteomic Analysis of Human Skeletal Muscle Reveals a Network of Exercise-Regulated Kinases and AMPK Substrates. *Cell Metab*, 22(5), 922-935.
- 10) Holloszy, J. O. (1967) Biochemical adaptations in muscle: Effects of exercise on mitochondrial oxygen uptake and respiratory enzyme activity in skeletal muscle. *J Biol Chem*. 242(9), 2278-2282.
- 11) Iqbal, S., Ostojic, O., Singh, K., Joseph, A. M. & Hood, D. A. (2013) Expression of mitochondrial fission and fusion regulatory proteins in skeletal muscle during chronic use and disuse. *Muscle Nerve*, 48, 963-970.
- 12) Iqbal, S. & Hood, D. A. (2014) Oxidative stress-induced mitochondrial fragmentation and movement in skeletal muscle myoblasts. *Am J Physiol Cell Physiol*, 306, C1176-C1183.
- 13) Jamart, C., Naslain, D., Gilson, H. & Francaux, M. (2013) Higher activation of autophagy in skeletal muscle of mice during endurance exercise in the fasted state. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 305, E964-E974.
- 14) Kawanishi, N., Takagi, K., Lee, H. C., Nakano, D., Okuno, T., Yokomizo, T. & Machida, S. (2018) Endurance exercise training and high-fat diet differentially affect composition of diacylglycerol molecular species in rat skeletal muscle. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 314(6), R892-R901.
- 15) Kitaoka, Y., Ogasawara, R., Tamura, Y., Fujita, S. & Hatta, H. (2015) Effect of electrical stimulation-induced resistance exercise on mitochondrial fission and fusion proteins in rat skeletal muscle. *Appl Physiol Nutr Metab*, 40, 1137-1142.
- 16) Kitaoka, Y., Fujimaki, S., Machida, M. & Takemasa, T. Effect of voluntary wheel running exercise on mitochondrial fusion and fission proteins in aged mouse skeletal muscle. *Adv Exerc Sports Physiol*, 24(3), 39-43.
- 17) MacInnis, M. J., Zacharewicz, E., Martin, B. J., Haikalis, M. E., Skelly, L. E., Tarnopolsky, M. A.,

- Murphy, R. M. & Gibala, M. J. (2017) Superior mitochondrial adaptations in human skeletal muscle after interval compared to continuous single-leg cycling matched for total work. *J Physiol*, 595, 2955–2968.
- 18) Marton, O., Koltai, E., Takeda, M., Koch, L. G., Britton, S. L., Davies, K. J., Boldogh, I. & Radak, Z. (2015) Mitochondrial biogenesis-associated factors underlie the magnitude of response to aerobic endurance training in rats. *Pflüg Arch Eur J Physiol*, 467, 779–788.
- 19) Meeusen, S., DeVay, R., Block, J., Cassidy-Stone, A., Wayson, S., McCaffery, J. M. & Nunnari, J. (2006) Mitochondrial inner-membrane fusion and crista maintenance requires the dynamin-related GTPase Mgm1. *Cell*, 127, 383–395.
- 20) Mishra, P., Varuzhanyan, G., Pham, A. H. & Chan, D. C. (2015) Mitochondrial dynamics is a distinguishing feature of skeletal muscle fiber types and regulates organellar compartmentalization. *Cell Metab*, 22, 1033–1044.
- 21) Perry, C. G. R., Lally, J., Holloway, G. P., Heigenhauser, G. J. F., Bonen, A. & Spriet, L. L. (2010) Repeated transient mRNA bursts precede increases in transcriptional and mitochondrial proteins during training in human skeletal muscle. *J Physiol*, 588 (23), 4795–4810.
- 22) Petrie, M., Suneja, M. & Shields, R. K. (2015) Low-frequency stimulation regulates metabolic gene expression in paralyzed muscle. *J Appl Physiol*, 118, 723–731.
- 23) Picard, M., Azuelos, I., Jung, B., Giordano, C., Matecki, S., Hussain, S., White, K., Li, T., Liang, F., Benedetti, A., Gentil, B. J., Burelle, Y. & Petrof, B. J. (2015) Mechanical ventilation triggers abnormal mitochondrial dynamics and morphology in the diaphragm. *J Appl Physiol*, 118, 1161–1171.
- 24) Picard, M., Gentil, B. J., McManus, M. J., White, K., Louis, K. S., Gartside, S. E., Wallace, D. C. & Turnbull, D. M. (2013) Acute exercise remodels mitochondrial membrane interactions in mouse skeletal muscle. *J Appl Physiol*, 115, 1562–1571.
- 25) Romanello, V., Guadagnin, E., Gomes, L., Roder, I., Sandri, C., Petersen, Y., Milan, G., Masiero, E., Del Piccolo, P., Foretz, M., Scorrano, L., Rudolf, R. & Sandri, M. (2010) Mitochondrial fission and remodelling contributes to muscle atrophy. *EMBO J*, 29, 1774–1785.
- 26) Taguchi, N., Ishihara, N., Jofuku, A., Oka, T. & Mihara, K. (2007) Mitotic phosphorylation of dynamin-related GTPase Drp1 participates in mitochondrial fission. *J Biol Chem*, 282, 11521–11529.
- 27) Takeda, K., Kitaoka, Y. & Takemasa, T. (2018) High-intensity Intermittent Swimming Training Increases Mitochondrial Dynamics Proteins in Mouse Skeletal Muscle. *Adv Exerc Sports Physiol*, 24(1), 13–16.
- 28) Tezze, C., Romanello, V., Desbats, M. A., Fadini, G. P., Albiero, M., Favaro, G., Ciciliot, S., Soriano, M. E., Morbidoni, V., Cerqua, C., Loeffler, S., Kern, H., Franceschi, C., Salvioli, S., Conte, M., Blaauw, B., Zampieri, S., Salviati, L., Scorrano, L. & Sandri, M. (2017) Age-associated loss of OPA1 in muscle impacts muscle mass, metabolic homeostasis, systemic inflammation, and epithelial senescence. *Cell Metabolism*, 25, 1374–1389.
- 29) Trewin, A. J., Berry, B. J. & Wojtovich, A. P. (2018) Exercise and Mitochondrial Dynamics: Keeping in Shape with ROS and AMPK. *Antioxidants (Basel)*, 7(1), 7.
- 30) Twig, G., Hyde, B. & Shirihai, O. S. (2008) Mitochondrial fusion, fission and autophagy as a quality control axis: The bioenergetic view. *Biochim Biophys Acta*, 1777, 1092–1097.
- 31) Vainshtein, A., Tryon, L. D., Pauly, M. & Hood, D. A. (2015) Role of PGC-1 during acute exercise-induced autophagy and mitophagy in skeletal muscle. *Am J Physiol Cell Physiol*, 308(9), C710–C719.
- 32) Vielhaber, S., Debska-Vielhaber, G., Peeva, V., Schoeler, S., Kudin, A. P., Minin, I., Schreiber, S., Dengler, R., Kollwe, K., Zuschratter, W., Kornblum, C., Zsurka, G. & Kunz, W. S. (2013) Mitofusin 2 mutations affect mitochondrial function by mitochondrial DNA depletion. *Acta Neuropathol*, 125, 245–256.
- 33) Westermann, B. (2012) Bioenergetic role of mitochondrial fusion and fission. *Biochim Biophys Acta*. 1817(10), 1833–1838.
- 34) Yan, Z., Lira, V. A. & Greene, N. P. (2012) Exercise training-induced regulation of mitochondrial quality. *Exerc Sport Sci*, 40(3), 159–164.
- 35) Yonashiro, R., Ishido, S., Kyo, S., Fukuda, T., Goto, E., Matsuki, Y., Ohmura Hoshino, M., Sada, K., Hotta, H., Yamamura, H., Inatome, R. & Yanagi, S. (2006) A novel mitochondrial ubiquitin ligase plays a critical role in mitochondrial dynamics. *The EMBO J*, 25, 3618–3626.

(平成30年9月21日 受付)
(平成31年1月30日 受理)