

■報告■

エクサカインという新たな概念について

北岡祐

要約：本稿の目的は、比較的新しい概念であるエクサカインについて、その誕生の背景から紹介することで用語の定義を明確にすることである。「運動が健康に良い」ことは古くから知られており、数多くの疫学研究によって示されているが、一体どのようなメカニズムによるのだろうか。骨格筋は体重の約 1/3 を占める体内最大の臓器であり、筋収縮によって分泌される IL-6 の報告からマイオカインという言葉がつけられて以降、骨格筋から分泌される生理活性物質に関する研究が盛んに行われてきた。ただし、運動の効果をもたらす物質が必ずしも骨格筋に由来するとは限らない。実際に、運動時には肝臓からヘパトカイン、脂肪からはアディポカインが分泌されることが知られており、より広い用語としてエクサカインが使われるようになってきている。エクサカインは細胞外小胞に含まれる形で分泌され、細胞間コミュニケーションに重要な役割を果たすと考えられている。

キーワード：エクサカイン、マイオカイン、運動、骨格筋、臓器間クロストーク

1. マイオカイン

まず、エクサカインに先行する概念であるマイオカインとは何か、その定義を確認しておきたい。マイオカインは、マイオ (myo: 筋) とカイン (kine: 作動物質) を組み合わせた造語であり、骨格筋から分泌される生理活性物質の総称として近年では広く使われている (眞鍋, 2018)。この言葉が最初に学術雑誌に登場したのは 2003 年のことであり、デンマーク・コペンハーゲン大学の Bente Pedersen らによって、“a new term for cytokines produced and released by skeletal muscle exerting their effect in other parts of the body”として紹介されている (Pedersen et al., 2003)。つまり、「骨格筋で産生・分泌されるサイトカインで、体の他の部位に影響を及ぼすもの」として当初は定義されていたが、その後には、代謝物質や核酸など、幅広く様々な分子がマイオカインの定義に含まれると考えられている。また、オートクライン・パラクラインに骨格筋自身に作用するケースも見られるように、その働きの全容を理解するのは簡単ではない (Hoffmann and Weigert, 2017)。

骨格筋は改めて言うまでもなく運動器であること、そして最初に報告されたマイオカインである IL-6 は筋収縮、つまり運動により分泌されることから、マイオカインを「運動をトリガーとして骨格筋から分泌される因子」と誤解することが多いようである。しかしその定義からすれば、安静時に常に分泌されているものや、不活動時に分泌されるもの、あるいは栄養や環境刺激に応答して分泌されるマイオカインも想定される。このように、未知のマイオカインが数多く存在するであろうことは容易に想像できる一方で、とある因子がマイオカインであることを示すためには、骨格筋に由来することを証明する必要がある。つまり、運動時に血中濃度が増加する因子がすべてマイオカインであるとは限らない。そこで、骨格筋生物学の立場からすれば、培養細胞を用いた検証が求められることになる。実際に、ヒト骨格筋培養細胞の培地上清中には、300 を超えるマイオカイン候補が含まれると報告されている (Hartwig et al., 2014)。さらに、筋細胞を電気刺激によって収縮させるモデルも構築されている (Furuichi et al., 2018)。ところが、運動のもたらす効果は私たちの想像をはるかに上回るほど複雑であり、運動によって同じ物質が複数の臓器から分泌されることもあれば、骨格筋から分泌される IL-6 が膵臓からのインスリン分泌を促進するように

(Ellingsgaard et al., 2011)、運動中に脳や肝臓、あるいは骨や脂肪から分泌された生理活性物質が筋からのマイオカイン分泌を促進するような現象も起こりうる。しかし骨格筋培養細胞を収縮させて細胞培地上清を解析する実験系では、このような臓器間のクロストークを見落としてしまう。さらに言えば、骨格筋組織には、そもそも筋線維だけでなく線維芽細胞や内皮細胞など様々な細胞が含まれていることから、マイオカインであっても筋線維以外の細胞から分泌されることが起こりうることも見落としがちである。

2. エクサカイン

日常生活における身体活動量あるいは運動習慣と、生活習慣病の発症と死亡リスクとの関係は、多くの疫学研究によって検討されてきた。アメリカスポーツ医学会が、2007 年から Exercise is Medicine (運動は薬である) と提唱しているように、運動が健康にもたらす効果は明らかであり、例えば座位時間の増加に伴って死亡リスクが増加すること、そして身体活動によりそのリスク低下が期待できることが示されている (Ekelund et al., 2016)。このような知見から日本でも 1 日あたり 10 分の身体活動を増やす「+10 (プラステン)」の取り組みが推奨されている (厚生労働省, 2023)。それでは、一体どのようなメカニズムによって運動は健康を増進する効果をもたらすのだろうか。筋収縮をトリガーとして分泌され全身の組織に届くマイオカインというコンセプトは運動生理・生化学者にとって非常に魅力的なものであった。ところが、「運動の効果をもたらす因子」(エクサカイン登場以前には“exercise factor”と書かれていた) が必ずしも骨格筋に由来するとは限らない一方で、マイオカインの中には運動とは無関係に分泌されるものもあることから、別の用語が求められていた背景があった。

2015 年にオランダ・アムステルダムにて Cell Symposia: Exercise Metabolism が開催された。世界最高峰の学術雑誌 Cell を発行する Cell Press が主催する初めての運動に関する国際学会ということで、スピーカーには世界的に有名な研究者が名を連ねていた。この学会のプレビューとして Cell Metabolism 誌に記載された講演者の声 (Voices) の中に、Exerkine (エクサカイン) という言葉が登場する (Tarnopolsky, 2015)。提唱したのはカナダ・マクマスター大学の Mark Tarnopolsky で、その後に発表された総説でエクサカイン

を “Any peptide, microRNA, mRNA or other circulating RNA species that is released into the circulation in response to exercise” と定義している (Safdar et al., 2016)。マイオカインと同様、代謝物質等を含む多様な分子がその定義には含まれると考えられるようになっており、マイオカインが骨格筋から分泌される生理活性物質の総称であるならば、エクサカインは運動により体内で分泌される生理活性物質の総称、ということになる。例えば、運動時に血中の濃度が高まるのが古くから知られる乳酸は、マイオカインであり、エクサカインでもあると考えることができる (Brooks et al., 2023)。

筆者は日本学術振興会特別研究員 PD の立場で、2012 年春から 2013 年秋までの一年半の期間に Tarnopolsky 研究室で研究に従事した。運動を科学する研究者の立場からすれば、どの臓器・組織に由来する因子なのかに捉われるのではなく、運動のもつ極めて多様な効果を幅広くカバーする用語としてエクサカインが相応しいのではないかという議論がラボミーティングにてあったことを記憶している。当時、研究室ではヒトを対象として運動後に採取した血清を培養細胞に添加すると、ミトコンドリアの呼吸機能が高まることが見出されていた。運動によって骨格筋のミトコンドリアの量が増える、あるいは機能が高まるのが古くから知られていたが、運動後の血液中にその効果をもたらす因子が存在することを示唆していた。そのメカニズムの一端として、運動時に分泌される IL-15 が皮膚の老化を防ぐことが報告されている (Crane et al., 2015)。その後、Tarnopolsky 博士は Exerkine Corporation を立ち上げ、研究成果をサプリメントとして実用化することを目指している。

エクサカインが日本で (日本語のカタカナで) 初めて活字になったのは、意外にもフィットネス雑誌の Tarzan (No. 735: 2018 年) において乳酸に関する筆者のコメントが掲載された記事であった。記事の中では、「乳酸はマイオカインというよりも、運動由来という意味で “エクサカイン (exerkine)” とでも呼んだ方がいいかもしれません」と述べている (偶然にもその後 2023 年に乳酸研究の大家であるカリフォルニア大学バークレー校の George Brooks が発表した総説のタイトルとほとんど同じ内容であった)。2017 年に取材を受けた際にエクサカインをカタカナで google 検索してもヒット数はゼロだったが、今では体育の科学 (74 巻 8 月号) でも特集号を組まれるほどのキーワードとなっている。

3. 今後の展望

健康の維持・増進のための身体運動の重要性が広く認識されるにつれて、そのメカニズムを説明する用語としてエクサカインの有用性は高まると考えられる。その一方で、具体的にどのような因子が、どのような仕組みでどこから分泌されるのか、は謎に包まれている。運動の効果を模倣する薬の開発を目指す研究が世界中で盛んに行われているものの、現時点では運動の多面的な効果を薬によって得ることは困難であり、個人に合った運動処方が求められていくのではないと思われる。

運動のもたらす効果の複雑さの要因として、そもそも運動という言葉の示す範囲の広さがある。トップアスリートの体型をみれば、短距離選手とマラソン選手では大きく異なるのが一目瞭然であるように、取り組むトレーニングの内容によって得られる効果は異なってくる。筋力を高めるためのレジスタンス運動と持久力を高めるた

めの持久的運動の効果が異なるというだけでなく (Furrer et al., 2024)、例えば同じ運動を繰り返すインターバルトレーニングでは、間の休息時間が異なるだけで運動自体の内容は同じであっても骨格筋における代謝物質濃度とその後の遺伝子発現の変動が異なることが私たちの研究において明らかとなっている (Takahashi et al., 2024; 2025)。つまり、ひとことで運動と言ってもその様式・強度・時間・頻度によって、得られる効果は大きく異なることを理解して研究を進める必要がある。

さらに、同じ運動プログラムを実施した場合であっても、得られる効果には個人差があり、効果の観察されないノンレスポnderと呼ばれるような集団が存在することが知られている (Ogasawara et al., 2016)。このようなノンレスポnderの存在には、各研究の測定項目が限定的であることも影響しており、実施する運動の強度や量を増やすことで軽減する可能性も報告されているが (Montero et al., 2017)、遺伝的要因あるいは環境的要因が少なからず運動に対する応答に関与することも明らかであると考えられる。運動効果の個人差は、エクサカインの分泌能あるいは感受性の違いに関する研究が進むことで解決できる可能性ある。

最後に、現時点でエクサカイン研究における最大の謎はその分泌・取り込み機構である。運動の条件によっては筋損傷マーカーとして知られる血中の代謝酵素濃度が高まることが知られているが、損傷した筋線維から漏出する因子が重要な役割を果たす可能性がある (Tsuchiya et al., 2020) 一方で、細胞が積極的に分泌を促す仕組みも存在すると考えられており、近年では細胞間コミュニケーションの手段として細胞外小胞 (extracellular vesicles) が注目されている。国際細胞外小胞学会によると、“particles that are released from cells, are delimited by a lipid bilayer, and cannot replicate on their own” と定義され、様々な体液中に存在することが報告されている。産生機構やサイズの違いからエクソソームやマイクロベシクルなどに分類されることもあるが、単離方法が確立されていないことや、それぞれに特異的なマーカーが存在しないことに注意が必要である。運動と細胞外小胞に関する研究は、まさに現在進行形で進められているところだが (Whitham et al., 2018; Vechetti et al., 2021; Nederveen et al., 2021)、エクサカインの少なくとも一部は細胞外小胞に含まれる形で分泌されると考えられる。その際、内包されるエクサカインは細胞内の存在量が反映されるのか、選択的に取り込まれる仕組みが存在するのか、は不明である。また、運動の効果をもたらす細胞外小胞が血液中に存在することは、当然ながら全ての細胞に同様の影響を及ぼすことを意味するわけではない。私たちは、マウスに対する片脚電気刺激が、刺激脚において 1320 個の遺伝子の発現を 1.5 倍以上変動させる一方で、対側の非刺激脚への影響は非常に小さいことを報告している (ただし、非刺激脚で発現変動が認められた 55 個の遺伝子の中には運動への適応に関与する可能性のあるものがいくつか含まれていた) (Shirai et al., 2025)。細胞外小胞のエクサカインが機能するかどうかは受け取り側の細胞次第と言える。エクサカインがどのように受け取り側の細胞に伝達され、機能するのかが解明されれば、健康寿命の延伸への大きな一歩となるかもしれない。

参考文献

- Brooks G.A., Osmond A.D., Arevalo J.A., Duong J.J., Curl C.C., Moreno-Santillan D.D., Leija R.G. (2023) Lactate as a myokine and exerkine: drivers and signals of physiology and metabolism. *J Appl Physiol.* 134:529-548.
- Crane J.D., MacNeil L.G., Lally J.S., Ford R.J., Bujak A.L., Brar I.K., Kemp B.E., Raha S., Steinberg G.R., Tarnopolsky M.A. (2015) Exercise-stimulated interleukin-15 is controlled by AMPK and regulates skin metabolism and aging. *Aging Cell.* 14:625-34.
- Ekelund U., Steene-Johannessen J., Brown W.J., Fagerland M.W., Owen N., Powell K.E., Bauman A., Lee I.M. (2016) Does physical activity attenuate, or even eliminate, the detrimental association of sitting time with mortality? A harmonised meta-analysis of data from more than 1 million men and women. *Lancet.* 388:1302-10.
- Ellingsgaard H., Hauselmann I., Schuler B., Habib A.M., Baggio L.L., Meier D.T., Eppler E., Bouzakri K., Wueest S., Muller Y.D., Hansen A.M.K., Reinecke M., Konrad D., Gassmann M., Reimann F., Halban P.A., Gromada J., Drucker D.J., Gribble F.M., Ehse J.A., Donath M.Y. (2011) Interleukin-6 enhances insulin secretion by increasing glucagon-like peptide-1 secretion from L cells and alpha cells. *Nat Med.* 17:1481-9.
- Furrer R., Handschin C. (2024) Molecular aspects of the exercise response and training adaptation in skeletal muscle. *Free Radic Biol Med.* 223:53-68.
- Furuichi Y, Manabe Y, Takagi M, Aoki M, Fujii NL. (2018) Evidence for acute contraction-induced myokine secretion by C2C12 myotubes. *PLoS One.* 13:e0206146.
- Hartwig S, Raschke S, Knebel B, Scheler M, Irmeler M, Passlack W, Muller S, Hanisch FG, Franz T, Li X, Dicken HD, Eckardt K, Beckers J, de Angelis MH, Weigert C, Häring HU, Al-Hasani H, Ouwers DM, Eckel J, Kotzka J, Lehr S. (2014). Secretome profiling of primary human skeletal muscle cells. *Biochim Biophys Acta.* 1844:1011-7.
- Hoffmann C., Weigert C. (2017) Skeletal Muscle as an Endocrine Organ: The Role of Myokines in Exercise Adaptations. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 7:a029793.
- 厚生労働省 (2023) 健康づくりのための身体活動・運動ガイド 2023
- 眞鍋康子 (2018) 薬学雑誌, 138, 1285-90.
- Montero D, Lundby C. (2017) Refuting the myth of non-response to exercise training: 'non-responders' do respond to higher dose of training. *J Physiol.* 595:3377-3387.
- Nederveen JP, Warnier G, Di Carlo A, Nilsson MI, Tarnopolsky MA. (2021) Extracellular Vesicles and Exosomes: Insights From Exercise Science. *Front Physiol.* 11:604274.
- Ogasawara R, Akimoto T, Umeno T, Sawada S, Hamaoka T, Fujita S. (2016) MicroRNA expression profiling in skeletal muscle reveals different regulatory patterns in high and low responders to resistance training. *Physiol Genomics.* 48:320-4.
- Pedersen B.K., Steensberg A., Fischer C., Keller C., Keller P., Plomgaard P., Febbraio M., Saltin B. (2003) Searching for the exercise factor: is IL-6 a candidate? *J Muscle Res Cell Motil.* 24:113-9.
- Safdar A., Saleem A., Tarnopolsky M.A. (2016) The potential of endurance exercise-derived exosomes to treat metabolic diseases. *Nat Rev Endocrinol.* 12:504-17.
- Shirai T, Uemichi K, Takemasa T, Kitaoka Y. (2025) Unilateral electrical stimulation of mice induces transcriptional response in stimulated leg with limited effect on non-stimulated contralateral leg. *Exp Physiol.* 110:1197-1202.
- Tarnopolsky M.A. (2015) Exercise Metabolism-Exerkines are medicine. *Cell Metabolism.* 25:978-84.
- Takahashi K, Mukai K, Takahashi Y, Ebisuda Y, Hatta H, Kitaoka Y. (2024) Metabolomic responses to high-intensity interval exercise in equine skeletal muscle: effects of rest interval duration. *J Exp Biol.* 227:jeb246896.
- Takahashi K, Mukai K, Takahashi Y, Ebisuda Y, Hatta H, Kitaoka Y. (2025) Comparison of long- and short-rest periods during high-intensity interval exercise on transcriptomic responses in equine skeletal muscle. *Physiol Genomics.* 57:28-39.
- Tsuchiya Y, Kitajima Y, Masumoto H, Ono Y. (2020) Damaged Myofiber-Derived Metabolic Enzymes Act as Activators of Muscle Satellite Cells. *Stem Cell Reports.* 15:926-940.
- Vechetti IJ Jr, Valentino T, Mobley CB, McCarthy JJ. (2021) The role of extracellular vesicles in skeletal muscle and systematic adaptation to exercise. *J Physiol.* 599:845-861.
- Whitham M, Parker BL, Friedrichsen M, Hingst JR, Hjorth M, Hughes WE, Egan CL, Cron L, Watt KI, Kuchel RP, Jayasooriah N, Estevez E, Petzold T, Suter CM, Gregorevic P, Kiens B, Richter EA, James DE, Wojtaszewski JFP, Febbraio MA. (2018) Extracellular Vesicles Provide a Means for Tissue Crosstalk during Exercise. *Extracellular Vesicles Provide a Means for Tissue Crosstalk during Exercise. Cell Metab.* 27:237-251.

(掲載決定日: 2025 年 10 月 24 日)

■Report■

The Discovery of Exerkines: Key Factors Mediating Health Benefits of Exercise

Yu Kitaoka

Abstract : The purpose of this paper is to clarify the definition of the relatively new concept of "exerkine". While the benefits of exercise for health are well-known, as evidenced by many epidemiological studies, the underlying mechanism remains unclear. Skeletal muscle, the largest organ in the body accounting for approximately one-third of body weight, has been revealed to serve not only as a locomotor system but also as a secretory organ. Although the term "myokine" was coined based on reports of IL-6 secreted by muscle contraction, the factors responsible for exercise effects do not necessarily originate solely from skeletal muscle. Indeed, it is widely accepted that hepatokines are secreted from the liver and adipokines are secreted from fat tissue during exercise. This has led to the widespread use of the broader term, exerkines. These factors, which are involved in intercellular communication, are believed to be released in the form of extracellular vesicles.

Keywords : Exerkine, Myokine, Exercise, Skeletal muscle, Inter-organ cross-talk