

平成 30 年 6 月 15 日現在

機関番号：12601

研究種目：国際共同研究加速基金（国際共同研究強化）

研究期間：2015～2017

課題番号：15KK0332

研究課題名（和文）骨格筋グルココルチコイドレセプターを介した転写制御機構に関する研究（国際共同研究強化）

研究課題名（英文）Mechanism of transcriptional regulation via skeletal muscle glucocorticoid receptor (Fostering Joint International Research)

研究代表者

清水 宣明 (Shimizu, Noriaki)

東京大学・医科学研究所・特任講師

研究者番号：30396890

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 11,200,000円

渡航期間： 3ヶ月

研究成果の概要（和文）：グルココルチコイド(GC)-グルココルチコイドレセプター(GR)軸による骨格筋タンパク質代謝調節は、骨格筋-肝臓-脂肪組織連携を介して、個体レベルの貯蔵エネルギー物質バランス制御の重要な一翼を担っている。本研究では、筋力負荷による筋肥大のカギ因子PGC1alpha4がこの機構において果たす役割の解析を行った。PGC1alpha4強制発現下のマウス骨格筋、合成グルココルチコイドを投与した骨格筋特異的PGC1alpha4トランスジェニックマウス、筋力負荷により筋肥大が惹起されたマウス骨格筋において、これらに共通した発現を示す遺伝子候補群および特徴的な発現変動を示す遺伝子候補群を同定した。

研究成果の概要（英文）：Regulation of skeletal muscle protein metabolism by the glucocorticoid (GC)-glucocorticoid receptor (GR) axis plays an important role in individual-level energy substance control through skeletal muscle-liver-adipose tissue cooperation. In this study, we analyzed the role played by PGC1alpha4, a key factor of muscle hypertrophy due to muscle load, in this mechanism. Using skeletal muscle under forced expression of PGC1alpha4, skeletal muscle specific PGC1alpha4 transgenic mice administered with synthetic glucocorticoid, and mouse skeletal muscle with muscle hypertrophy induced by resistance exercise training, we identified gene candidate groups showing common expression and characteristic expression.

研究分野：内分泌学

キーワード：メカノバイオロジー レジスタンスエクササイズ 筋肥大 PGC1 核内受容体 アトロジーン 肥満 ステロイド

### 1. 研究開始当初の背景

エネルギー代謝などの細胞機能の調節には、細胞内外の多彩なシグナルによる遺伝子転写制御が関わっている。これらシグナルは、栄養素やその代謝物、ホルモン、サイトカインなどの分泌性シグナル伝達分子、神経系における電気信号を介するシグナル、温度や張力（メカニカルストレス）など、きわめて多岐にわたる。細胞が随時これら多種多様なシグナルを受容して情報を統合し、遺伝子発現調節を介して適切に応答する分子機構の全貌は明らかでない。また、とくに高等生物においては、ある末梢組織におけるシグナル応答の内容が、異なる末梢組織に伝達されることは、個体としての協調的な環境適応、究極的には生存に必須であると考えられるが、かかる組織間連携の分子機構に関する理解はきわめて限定的である。

タンパク質の最大の貯蔵臓器である骨格筋において、タンパク質の生理的異化過程促進に、副腎皮質ホルモンであるグルココルチコイド(GC)とその細胞内受容体グルココルチコイドレセプター(GR)が中心的役割を果たしている(Shimizu Nら Cell Metabolism 2011)。骨格筋タンパク質の異化により生じる遊離アミノ酸の供給増加は、アミノ酸代謝物のTCA回路への流入や、血流を介して肝臓に輸送されるアラニンを基質とした糖新生(グルコース-アラニン回路)によるエネルギー利用に寄与する。GR骨格筋特異的のノックアウト(GRmKO)マウスは、骨格筋が肥大する一方、全身の脂肪組織が縮小する。このとき、血中アラニン濃度は減少しており、脂肪組織でトリグリセリド分解を促進することが知られているヘパトカインFibroblast growth factor 21 (FGF21)の血中濃度が上昇していた。GRmKOマウスをアラニン高含有食で飼養して血中アラニン濃度を対照マウスと同等に保つと、FGF21発現の亢進は抑制され、体脂肪量は対照マウスと同等に復した。以上の結果などから、骨格筋タンパク質分解によるアラニン供給のレベルは、肝臓FGF21発現量調節を介して、脂肪組織からの脂質動員量を調節していると結論づけられた(Shimizu Nら Nature Communications 2015)。

### 2. 研究の目的

そこで本研究では、骨格筋代謝制御におけるGCの作用機構と生理的な意義を、GRを介した遺伝子発現制御機構の解析、とくにresistance exercise(筋力負荷)による筋肥大のカギ因子PGC1alpha4がこの機構において果たす役割の解析を基軸として明らかにすることとした。また、メカニカルストレスすなわち運動による全身エネルギー代謝制御の変容機構において、骨格筋-肝臓-脂肪組織連携(MLA軸)が果たす役割を示し、Mechano-Metaboカップリングの分子的基盤を明らかにすることを目的とした。

### 3. 研究の方法

骨格筋特異的PGC1alpha4トランスジェニックマウスおよびGRmKOマウスを並行して解析し、PGC1alpha、GRそれぞれの骨格筋における役割と、機能的相互作用を明確にする。骨格筋量の分布の調節、飢餓時にエネルギーとして消費を許容できる骨格筋タンパク質量の調節の機構を明らかにする。

### 4. 研究成果

PGC1alpha4の強制発現下のマウス骨格筋、合成グルココルチコイドを投与した骨格筋特異的PGC1alpha4トランスジェニックマウス骨格筋、および筋力負荷により筋肥大が惹起されたマウス骨格筋においてmRNA発現解析を行い、これらに共通した発現変動を示す遺伝子候補群および特徴的な発現変動を示す遺伝子候補群を同定した。今後これら遺伝子群の機能を解析することで、骨格筋代謝制御におけるGC、PGC1alphaの作用機構と生理的な意義、とくにMechano-Metaboカップリングにおいて果たす役割が詳細に明らかになると考えられる。

### 5. 主な発表論文等 (研究代表者は下線)

〔雑誌論文〕(計6件)

(1) Kotaro Anan, Shinjiro Hino, Noriaki Shimizu, Akihisa Sakamoto, Katsuya Nagaoka, Ryuta Takase, Kensaku Kohroggi, Hirotaka Araki, Yuko Hino, Shingo Usuki, Shinya Oki, Hirotoshi Tanaka, Kimitoshi Nakamura, Fumio Endo, Mitsuyoshi Nakao  
LSD1 mediates metabolic reprogramming by glucocorticoids during myogenic differentiation  
Nucleic Acids Research 査読有 印刷中 (2018)  
DOI: 10.1093/nar/gky234

(2) Naoki Ito, Isao Kii, Noriaki Shimizu, Hirotoshi Tanaka, Shin'ichi Takeda  
Direct reprogramming of fibroblasts into skeletal muscle progenitor cells by transcription factors enriched in undifferentiated subpopulation of satellite cells  
Scientific Reports 査読有 7(2017) 8097  
DOI: 10.1038/s41598-017-08232-2

(3) Hirotoshi Tanaka, Noriaki Shimizu, Noritada Yoshikawa  
Role of skeletal muscle glucocorticoid receptor in systemic energy homeostasis  
Experimental Cell Research 査読無(依頼原稿) 360(2017) 24-26  
DOI: 10.1016/j.yexcr.2017.03.049

(4) Noritada Yoshikawa, Noriaki Shimizu

(equal first author)、Masaaki Uehara、Aya Oda、Ryo Matsumiya、Erika Matsubara、Hiroshi Kobayashi、Osamu Hosono、Akiko Kuribara-Souta、Hiroyuki Baba、Fumitaka Nagamura、Shigeru Kiryu、Hirotoshi Tanaka  
The effects of bolus supplementation of branched-chain amino acids on skeletal muscle mass, strength, and function in patients with rheumatic disorders during glucocorticoid treatment  
Modern Rheumatology 査読有  
27(3)(2017) 508-517  
DOI: 10.1080/14397595.2016.1213480

(5) Tomohiko Ono、Naomi Kamimura、Tomohiro Matsuhashi、Toshihiro Nagai、Takahiko Nishiyama、Jin Endo、Takako Hishiki、Tsuyoshi Nakanishi、Noriaki Shimizu、Hirotoshi Tanaka、Shigeo Ohta、Makoto Suematsu、Masaki Ieda、Motoaki Sano、Keiichi Fukuda K、Ruri Kaneda  
The histone 3 lysine 9 methyltransferase inhibitor chaetocin improves prognosis in a rat model of high salt diet-induced heart failure  
Scientific Reports 査読有 7(2017) 39752  
DOI: 10.1038/srep39752

(6) Naoki Ito、Noriaki Shimizu、Hirotoshi Tanaka、Shin'ichi Takeda  
Enhancement of Satellite Cell Transplantation Efficiency by Leukemia Inhibitory Factor  
Journal of Neuromuscular Diseases 査読有 3(2)(2016) 201-207  
DOI: 10.3233/JND-160156

〔学会発表〕(計 37 件)

(1) 清水宣明、田中廣壽  
骨格筋タンパク質代謝制御への介入に基づく抗肥満療法の開発にむけて  
2017 年度生命科学系合同年次大会、2017 年

(2) 清水宣明、丸山崇子、栗原明子、吉川賢忠、田中廣壽  
耐糖能異常を伴う肥満における骨格筋と脂肪組織の機能連携に関する解析  
第 25 回日本ステロイドホルモン学会学術集会、2017 年

(3) 上原昌晃、清水宣明、吉川賢忠、江里俊樹、山崎広貴、福山聡、河岡義裕、田中廣壽  
骨格筋-肝臓-脂肪の連携を介したエネルギーフロー制御の研究 -クッシング症候群モデルマウスを用いた解析-  
第 25 回日本ステロイドホルモン学会学術集会、2017 年

(4) 清水宣明、上原昌晃、吉川賢忠、江里俊樹、山崎広貴、田中廣壽

骨格筋タンパク質異化の抑制を介した肥満・耐糖能異常の改善  
第 3 回日本筋学会学術集会、2017 年

(5) 上原昌晃、清水宣明、吉川賢忠、江里俊樹、福山聡、河岡義裕、田中廣壽  
クッシング症候群の体組成異常における骨格筋グルココルチコイド受容体の役割  
第 3 回日本筋学会学術集会、2017 年

(6) 小田彩、清水宣明、栗原明子、丸山崇子、吉川賢忠、田中廣壽  
脂肪組織量調節におけるグルココルチコイドとエストロゲンの役割の解明  
第 3 回日本筋学会学術集会、2017 年

(7) 清水宣明、中村侑司、福田朱音、江里俊樹、吉川賢忠、田中廣壽  
骨格筋タンパク質代謝制御機構を標的とした抗肥満療法の開発にむけて  
第 90 回日本内分泌学会学術総会、2017 年

(8) 上原昌晃、清水宣明、吉川賢忠、江里俊樹、福山聡、河岡義裕、田中廣壽  
クッシング症候群の糖脂質代謝異常における骨格筋グルココルチコイド受容体の役割  
第 90 回日本内分泌学会学術総会、2017 年

(9) 小田彩、清水宣明、栗原明子、丸山崇子、吉川賢忠、田中廣壽  
末梢脂肪組織量制御における骨格筋グルココルチコイド受容体とエストロゲン受容体の相互作用に関する研究  
第 90 回日本内分泌学会学術総会、2017 年

(10) 吉川賢忠、上原昌晃、小田彩、松原絵里佳、清水宣明、栗原明子、馬場洋行、江里俊樹、桐生茂、田中廣壽  
ステロイド治療中リウマチ膠原病患者の筋力および大腿筋/大腿屈筋・伸筋別筋断面積に与える分岐鎖アミノ酸大量投与の効果の検討  
第 90 回日本内分泌学会学術総会、2017 年

(11) 清水宣明、田中廣壽  
脂質とタンパク質の消費バランスを制御する生理機構  
日本農芸化学会 2017 年度大会、2017 年

(12) Noriaki Shimizu、Masaaki Uehara、Noritada Yoshikawa、Hirotoshi Tanaka  
Muscle-Liver-Adipose Signaling Axis Controls Systemic Energy Metabolism  
Keystone Symposia 2017 "Diabetes"、2017 年

(13) 清水宣明  
臓器間連携を介したエネルギー代謝制御における骨格筋グルココルチコイド受容体の役割

日本ステロイドホルモン学会 第 1 回研究奨励賞受賞講演 (第 24 回日本ステロイドホルモン学会学術集会)、2016 年

(14) 田中廣壽、清水宣明、吉川賢忠、上原昌晃  
骨格筋 GR とメカノ-メタボカップリング  
第 24 回日本ステロイドホルモン学会学術集会 (シンポジウム『核内受容体と生活習慣病』)、2016 年

(15) 吉川賢忠、上原昌晃、小田彩、細野治、松原絵里佳、馬場洋行、江里俊樹、清水宣明、桐生茂、田中廣壽  
リウマチ膠原病患者のステロイドミオパシー (筋症) に対する分岐鎖アミノ酸大量投与療法の効果に関する検討  
第 24 回日本ステロイドホルモン学会学術集会、2016 年

(16) 上原昌晃、清水宣明、吉川賢忠、江里俊樹、福山聡、河岡義裕、田中廣壽  
クッシング症候群の体組成・代謝異常における骨格筋グルココルチコイド受容体の役割  
第 24 回日本ステロイドホルモン学会学術集会、2016 年

(17) 小田彩、上原昌晃、田坂有希、中村侑司、福田朱音、吉川賢忠、清水宣明、田中廣壽  
骨格筋におけるグルココルチコイド受容体とエストロゲン受容体の相互連関  
第 24 回日本ステロイドホルモン学会学術集会、2016 年

(18) 清水宣明、田中廣壽  
骨格筋グルココルチコイド受容体を介した個体レベルの脂質代謝制御  
第 39 回日本分子生物学会年会 (シンポジウム『核内受容体バイオロジー』)、2016 年

(19) 榊原伊織、清水宣明、上住聡芳、深田 宗一朗、田中廣壽、今井祐記  
アンドロゲンによる骨格筋増強機構の解明  
第 39 回日本分子生物学会年会 (シンポジウム『核内受容体バイオロジー』)、2016 年

(20) 田代絢子、高井佑輔、打和龍宏、清水宣明、田中廣壽、古瀬充宏、安尾しのぶ  
うつ様行動の光周性反応に及ぼす骨格筋グルココルチコイド受容体の影響  
第 23 回日本時間生物学会学術大会、2016 年

(21) Noriaki Shimizu, Hirotoishi Tanaka  
Regulation of Energy Metabolism via Muscle-Liver-Adipose Signaling Axis  
EDIN Seminar、2016 年

(22) 清水宣明、田中廣壽  
非侵襲的測定によるマウス肝 FGF21 転写量と

個体脂肪組織量の逆相関  
第 60 回日本薬学会関東支部大会、2016 年

(23) 清水宣明、吉川賢忠、田中廣壽  
骨格筋-肝臓-脂肪組織シグナル軸とメカノ-メタボカップリング  
第 2 回日本筋学会学術集会 (シンポジウム『筋萎縮、サルコペニア ~分子、細胞から治療へ~』)、2016 年

(24) 伊藤尚基、清水宣明、田中廣壽、武田伸一  
筋衛星細胞の不均一性の解析に基づいた骨格筋前駆細胞誘導法の開発  
第 2 回日本筋学会学術集会 (シンポジウム『骨格筋ステムセルバイオロジー』)、2016 年

(25) 吉川賢忠、上原昌晃、小田彩、細野治、松原絵里佳、馬場洋行、栗原明子、清水宣明、丸山崇子、江里俊樹、田坂有希、桐生茂、田中廣壽  
リウマチ膠原病患者におけるステロイド筋症に対する分岐鎖アミノ酸投与の効果に関する検討  
第 2 回日本筋学会学術集会、2016 年

(26) 田坂有希、清水宣明、江里俊樹、吉川賢忠、田中廣壽  
骨格筋を基盤とした多臓器連関の解明~骨格筋由来のアラニンを介した肝臓 FGF21 発現調節機構の解析~  
第 2 回日本筋学会学術集会、2016 年

(27) 小田彩、上原昌晃、田坂有希、中村侑司、福田朱音、吉川賢忠、清水宣明、田中廣壽  
骨格筋量・脂肪組織量制御におけるエストロゲンとグルココルチコイドのクロストーク  
第 2 回日本筋学会学術集会、2016 年

(28) 上原昌晃、清水宣明、吉川賢忠、江里俊樹、福山聡、河岡義裕、田中廣壽  
クッシング症候群の体組成異常に与える骨格筋グルココルチコイド受容体の影響  
第 2 回日本筋学会学術集会、2016 年

(29) 清水宣明、田坂有希、小田彩、上原昌晃、丸山崇子、栗原明子、吉川賢忠、田中廣壽  
骨格筋グルココルチコイドレセプターを介したメカノ-メタボカップリング  
第 34 回内分泌代謝学サマーセミナー、2016 年

(30) 清水宣明、田坂有希、吉川賢忠、田中廣壽  
肝 FGF21 産生調節を介した抗肥満療法開発基盤の構築  
第 68 回日本細胞生物学会大会・第 11 回日本ケミカルバイオロジー学会年会合同大会、

2016 年

(31) 清水宣明

グルココルチコイドによる骨格筋タンパク質代謝制御の機構と生理的意義の解明  
日本内分泌学会 第 36 回研究奨励賞受賞講演、2016 年

(32) 清水宣明、栗原明子、丸山崇子、田坂有希、伊藤尚基、吉川賢忠、田中廣壽

エネルギー産生における骨格筋-肝臓-脂肪組織間連携の分子機構の解析  
第 89 回日本内分泌学会学術総会、2016 年

(33) 上原昌晃、清水宣明、丸山崇子、吉川賢忠、田中廣壽

骨格筋タンパク質分解経路による脂肪組織量制御機構の解析  
第 89 回日本内分泌学会学術総会、2016 年

(34) 吉川賢忠、上原昌晃、小田彩、松宮遼、小林弘、松原絵里佳、細野治、清水宣明、栗原明子、馬場洋行、桐生茂、田中廣壽

ステロイド筋症に対する分岐鎖アミノ酸の効果に関する検討  
第 89 回日本内分泌学会学術総会、2016 年

(35) 小田彩、清水宣明、栗原明子、吉川賢忠、田中廣壽

骨格筋におけるエストロゲン-グルココルチコイドクロストークの機構と意義の解明  
第 89 回日本内分泌学会学術総会、2016 年

(36) 清水宣明、伊藤尚基、武田伸一、田中廣壽

骨格筋量調節機構に肥満が及ぼす影響の解析  
東京大学医科学研究所-千葉大学真菌医学研究センター 共同利用・共同研究拠点事業 平成 27 年度成果報告会、2016 年

(37) 清水宣明、吉川賢忠、田中廣壽

Mechano-Metabo カップリング ～骨格筋グルココルチコイドレセプターが全身のエネルギー貯蔵物質の消費バランスを制御する機構  
埼玉医科大学ゲノム医学研究セミナー、2016 年

〔図書〕(計 4 件)

(1) 田中廣壽、清水宣明

医薬ジャーナル社、CLINICAL CALCIUM 特集 筋肉研究の最前線、2017 年、357-365

(2) 田中廣壽、清水宣明、吉川賢忠

科学評論社、臨床免疫・アレルギー科 特集 I. リウマチ性疾患とウイルス感染の関連 特集 II. 喘息-慢性閉塞性 肺疾患症候群: Bench to Bedside、2016 年、517-522

(3) 清水宣明、田中廣壽

羊土社、実験医学増刊 遺伝子制御の新たな主役 栄養シグナル 糖、脂質、アミノ酸による転写調節・生体恒常性機構と疾患をつなぐ ニュートリゲノミクス、2016 年、2587-2593

(4) 清水宣明、田中廣壽

科学評論社、内分泌・糖尿病・代謝内科 特集 亜鉛が関わる生命現象と疾患、2016 年、151-156

〔その他〕

ホームページ等

(1) 日本内分泌学会研究奨励賞受賞報告 (所属部局管理 web ページ)

<http://www.ims.u-tokyo.ac.jp/imsut/jp/research/award/36.php>

(2) 日本ステロイドホルモン学会研究奨励賞受賞報告 (所属部局管理 web ページ)

<http://www.ims.u-tokyo.ac.jp/imsut/jp/research/award/128.php>

(3) researchmap (清水宣明)

<http://researchmap.jp/nshimizu/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

清水 宣明 (SHIMIZU, Noriaki)

東京大学・医科学研究所・特任講師

研究者番号: 30396890

(2) 研究協力者

〔主たる渡航先の主たる海外共同研究者〕

Jorge Lira Ruas

スウェーデン王立カロリンスカ研究所・生理学薬理学部門・准教授

〔その他の研究協力者〕

丸山 崇子 (MARUYAMA, Takako)

東京大学・医科学研究所・学術支援専門職員

栗原 明子 (KURIBARA, Akiko)

東京大学・医科学研究所・臨床検査技師

吉川 賢忠 (YOSHIKAWA, Noritada)

東京大学・医科学研究所・講師

Jean-Paul Thissen

ベルギー王国ルーヴァン-カトリック大学・医学部・教授

田中 廣壽 (TANAKA, Hirotooshi)

東京大学・医科学研究所・教授