

令和 2 年 5 月 4 日現在

機関番号：37111

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2019

課題番号：18K17811

研究課題名(和文) 老化とともに骨格筋や脳が萎縮する分子機構ならびに運動による防止効果

研究課題名(英文) Molecular mechanism of skeletal muscle and brain atrophy with aging and preventive effect of exercise training

研究代表者

羅 成圭 (Ra, Song-Gyu)

福岡大学・スポーツ科学部・助教

研究者番号：60741999

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、老化にともなうTXNIPの増加が骨格筋や脳の萎縮を引き起こす可能性について検証した。骨格筋においては、老化にともなうTXNIP発現量が増加したものの、運動トレーニングによって増加したTXNIPは減少しなかった。脳においても同様に老化にともなうTXNIP発現量が増加した。若齢期の運動トレーニングは脳のTXNIP発現量を低下させたものの、老齢期の運動トレーニングは脳のTXNIP発現量を低下させなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の結果から、老化にともなう骨格筋や脳が萎縮する時に、TXNIP発現量が増加する可能性が示された。老化にともなう骨格筋や脳の萎縮は、それぞれサルコペニアと認知症の発症につながるが、そのメカニズムは十分明らかにされていない。このメカニズムにTXNIPが関与している可能性が示されたことから、老化にともなうサルコペニアや認知症予防の研究の発展に寄与する研究成果であると考えられる。

研究成果の概要(英文)：We examined the possibility that the increase in TXNIP protein expression with aging may cause skeletal muscle and brain atrophy. In the skeletal muscle, although TXNIP protein expression level increased with aging, exercise training did not decrease TXNIP protein expression. Similarly, in the brain, the expression level of TXNIP increased with aging. Exercise training at a young age reduced the TXNIP expression level in the brain, whereas exercise training at a old age did not reduce the TXNIP expression in the brain.

研究分野：運動生化学

キーワード：アポトーシス 骨格筋 チオレドキシン相互作用タンパク質 脳 老化

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

ヒトの筋肉は老化にともなって減少する。ヒト大腿の骨格筋の筋線維数は 80 歳になると、20 歳の時に比べおよそ半分に減少することが報告されている (Lexell et al., *A Biol Sci Ann Neurol*, 1995)。また、脳の大脳皮質や海馬の神経細胞は、20 歳代から 80 歳代にかけて 20~50%減少する (松下、*神経研究の進歩*, 1985)。つまり、筋肉も脳も老化にともなって萎縮し、それぞれサルコペニア (筋肉の萎縮) や認知症 (脳の萎縮) の発症につながる。老化にともなって進行する筋線維や脳細胞の萎縮にはアポトーシス (細胞死) が関与している。

ところで、膵臓細胞において、チオレドキシシン相互作用タンパク質 (TXNIP) は抗アポトーシスタンパク質であるチオレドキシシンの働きを阻害してアポトーシスを誘導することが知られている。骨格筋や脳にも TXNIP は発現しているが、その働きは不明である。

我々は近年、実験動物の下肢筋活動をギプス固定によって制限すると、筋萎縮に先立って TXNIP の遺伝子ならびにタンパク質発現量が顕著に増加することを報告した (Kawamoto, Ra et al., *J Appl Physiol*, 2018)。この結果は、膵臓以外の組織の萎縮に TXNIP 発現の増加が関係する可能性を示唆するものである。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は、老化にともなって骨格筋や脳の TXNIP 発現量が高まり、これによって筋線維や脳細胞の萎縮 (アポトーシス) が引き起こされる可能性について検証することである。

### 3. 研究の方法

- 1) 16 カ月齢の C57BL/6 系雄性マウスを 22 カ月齢まで 6 カ月間通常ケージで飼育し、老齢コントロール群 (Old Sedentary: OS 群) とした。OS 群のうち半数は、飼育 6 カ月目から飼育終了までの 1 カ月間回転輪付きケージに移し、自発走運動を負荷することで老齢運動群 (Old Exercise: OE 群) とした。対照群として、2 カ月齢の C57BL/6 系雄性マウスを 8 カ月齢まで 6 カ月間飼育し、若齢コントロール群 (Young Sedentary: YS 群) とした。こちらも同様に、YS 群のうちの半数は飼育 6 カ月目から飼育終了までの 1 カ月間回転輪付きケージで飼育し若齢運動群 (Young Exercise: YE 群) とした。
- 2) 飼育最終 1 カ月間は、すべてのマウスの体重と摂餌量を毎日測定した。自発走を負荷した YE 群と OE 群については、自発走行距離の測定も毎日おこなった。6 カ月間の飼育終了後、すべてのマウスから骨格筋 (ヒラメ筋、上腕三頭筋、足底筋)、脳 (海馬)、そして内臓脂肪を摘出した。
- 3) ヒラメ筋、上腕三頭筋および海馬の TXNIP タンパク質発現量を測定した。アポトーシスの指標として Cleaved Caspase 3 のタンパク質発現量を測定した。タンパク質発現量は特異的抗体を用いてウェスタンブロッティング法によって測定した。

### 4. 研究成果

#### 1) 老化や運動トレーニングがマウスの体重、体脂肪量、筋量に及ぼす影響

飼育期間最終 1 カ月の摂餌量は、老化の影響は見られず、運動トレーニングによってのみ YE 群および OE 群で有意に増加した (図 1A)。1 日当たりの自発走行距離は、YE 群の方が多く走ったものの、YE 群と OE 群の間に有意な差は認められなかった (図 1B)。

解剖時の体重は老化によって有意に増加し、運動トレーニングによって有意に低下した (図 1C)。解剖時の体重当たりの内臓脂肪重量は、老化によって有意に増加し、運動トレーニングによって有意に低下した (図 1D)。解剖時の体重当たりの足底筋重量は、老化によって有意に減少した (図 1E)。YE 群においては運動トレーニングによって体重当たりの足底筋重量が増加したものの、OE 群ではトレーニングの効果は認められなかった。

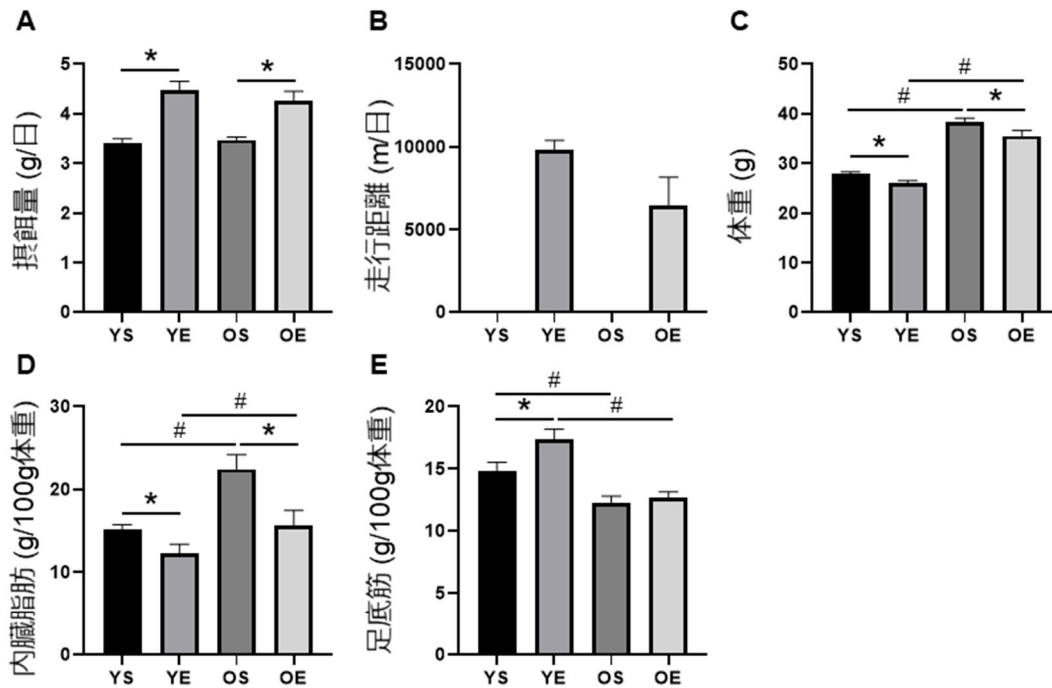
#### 2) 老化や運動トレーニングが骨格筋の TXNIP タンパク質発現量ならびにアポトーシスに及ぼす影響

ヒラメ筋の TXNIP タンパク質発現量は、老化によって OS 群および OE 群において有意に増加した (図 2A)。しかし、運動トレーニングは増加した TXNIP タンパク質発現量を低下させなかった。また、Cleaved Caspase 3 の発現は認められなかった (図 2A)。

上腕三頭筋の TXNIP タンパク質発現量は OS 群においてのみ YS 群と比較して有意に増加した (図 2B)。しかし、運動トレーニングは上腕三頭筋の TXNIP タンパク質発現量に影響しなかった。また、Cleaved Caspase 3 の発現は認められなかった。

#### 3) 老化や運動トレーニングが脳 (海馬) の TXNIP タンパク質発現量ならびにアポトーシスに及ぼす影響

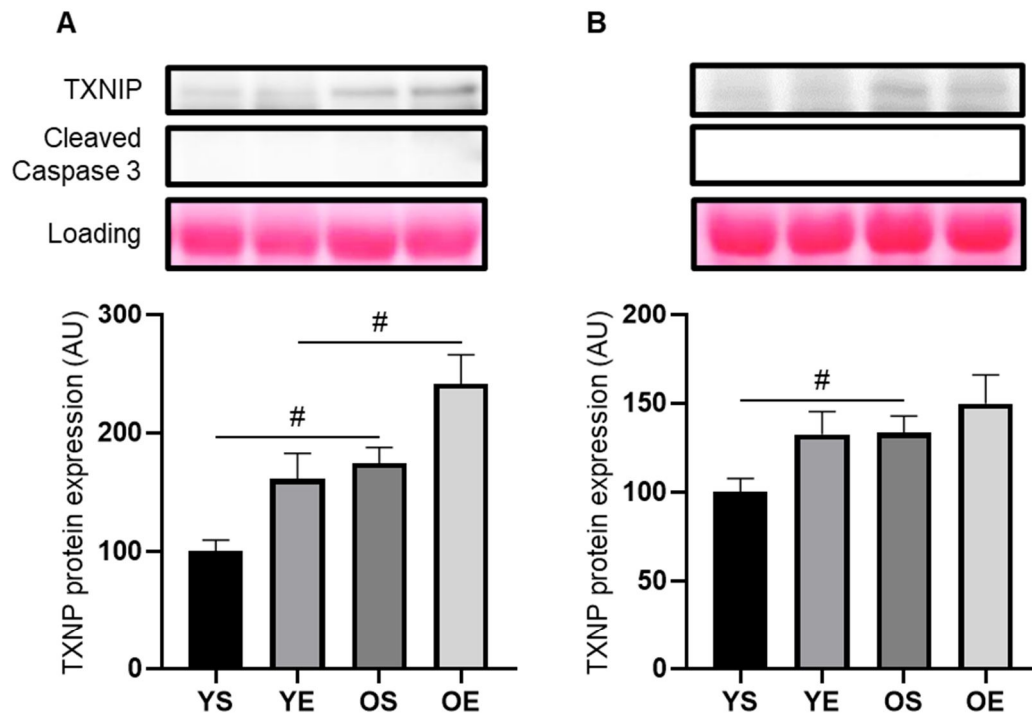
海馬の TXNIP タンパク質発現量は、老化によって有意に増加した (図 3)。運動トレーニングは YE 群の海馬 TXNIP タンパク質発現量を低下させてものの、OE 群においては運動トレーニングの効果は認められなかった。海馬においても Cleaved Caspase 3 の発現は認められなかった。



**図 1. 老化と運動トレーニングがマウスの体重、内臓脂肪、筋重量に及ぼす影響。**

若齢（2ヵ月齢）および成熟（16ヵ月齢）C57BL/6系雄性マウスを6ヵ月間飼育し、YE群およびOE群には1ヵ月の自発走運動トレーニングを負荷した。飼育期間中に摂餌量（A）ならびに自発走行距離（B）を測定し、解剖時に体重（C）、内臓脂肪（D）、足底筋重量（E）を評価した。値は平均値±標準誤差（n=5-9）。

\* p<0.05 vs. 安静コントロール（YS or OS）、# p<0.05 vs. 若齢（YS or YE）。



**図 2. 老化と運動トレーニングが骨格筋TXNIPならびにカスパーゼ3活性に及ぼす影響。**

若齢（2ヵ月齢）および成熟（16ヵ月齢）C57BL/6系雄性マウスを6ヵ月間飼育し、YE群およびOE群には1ヵ月の自発走運動トレーニングを負荷した。飼育終了後に、ヒラメ筋（A）および上腕三頭筋（B）を摘出し、TXNIPならびにCleaved Caspase 3タンパク質発現量を評価した。

値は平均値±標準誤差（n=5-9）。

# p<0.05 vs. 若齢（YS or YE）。

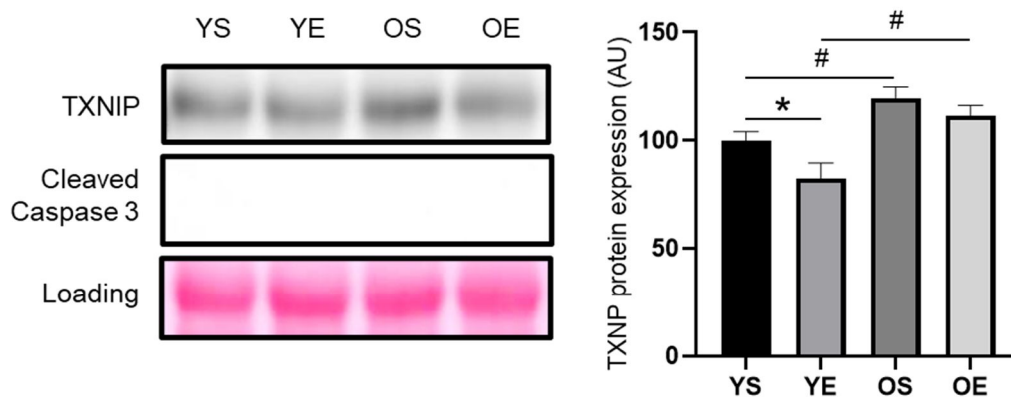


図3. 老化と運動トレーニングが海馬TXNIPならびにカスパーゼ3活性に及ぼす影響。

若齢（2ヵ月齢）および成熟（16ヵ月齢）C57BL/6系雄性マウスを6ヵ月間飼育し、YE群およびOE群には1ヵ月の自発走運動トレーニングを負荷した。飼育終了後に、海馬を摘出しTXNIPならびにCleaved Caspase 3タンパク質発現量を評価した。

値は平均値±標準誤差（n=5-9）。

\* p<0.05 vs. YS、# p<0.05 vs. 若齢（YS or YE）。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Kawamoto Emi, Tamakoshi Keigo, Ra Song-Gyu, Masuda Hiroyuki, Kawanaka Kentaro	4. 巻 125
2. 論文標題 Immobilization rapidly induces thioredoxin-interacting protein gene expression together with insulin resistance in rat skeletal muscle	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Applied Physiology	6. 最初と最後の頁 596 ~ 604
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/jappphysiol.00951.2017	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ra SG, Kawamoto E, Koshinaka K, Iwabe M, Tomiga Y, Iizawa H, Honda H, Higaki Y, Kawanaka K.	4. 巻 -
2. 論文標題 Acute bout of exercise downregulates thioredoxin-interacting protein expression in rat contracting skeletal muscles	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Physiological Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計7件（うち招待講演 0件／うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Ra SG, Iizawa H, Honda H, Kawamoto E, Tomiga Y, Higaki Y, Kawanaka K.
2. 発表標題 An acute bout of exercise downregulates Thioredoxin-interacting protein (TXNIP) expression in rat skeletal muscle
3. 学会等名 24th annual congress of the European College of Sport Science (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Honda H, Ra SG, Iizawa H, Tomiga Y, Higaki Y, Kawanaka K.
2. 発表標題 Prolonged stretch does not improve insulin-stimulated glucose transport in insulin-resistant rat soleus muscle
3. 学会等名 24th annual congress of the European College of Sport Science (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 羅成圭、中川洋成、飯澤拓樹、宗まりこ、田中宏暎、檜垣靖樹、川中健太郎.
2. 発表標題 老化にともなう骨格筋TXNIPタンパク質発現量の変化と運動トレーニングの効果
3. 学会等名 第73回日本体力医学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 河本絵美、玉越敬悟、羅成圭、増田紘之、川中健太郎.
2. 発表標題 不活動はヒラメ筋のTXNIP遺伝子発現とインスリン抵抗性を誘導する
3. 学会等名 第73回日本体力医学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 羅成圭、河本絵美、飯澤拓樹、檜垣靖樹、川中健太郎.
2. 発表標題 運動トレーニングが骨格筋TXNIP発現量に及ぼす影響
3. 学会等名 第26回日本運動生理学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 羅成圭、河本絵美、越中敬一、岩部麻衣子、富賀裕貴、飯澤拓樹、本田紘基、檜垣靖樹、川中健太郎.
2. 発表標題 一過性の運動は活動筋のTXNIP発現量を低下させる
3. 学会等名 第74回日本体力医学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 本田紘基、羅成圭、飯澤拓樹、富賀裕貴、川中健太郎.
2. 発表標題 受動的な伸展状態はラットヒラメ筋のインスリン感受性に影響を及ぼす
3. 学会等名 第74回日本体力医学会大会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----