

令和 4 年 6 月 3 日現在

機関番号：24302

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H04058

研究課題名(和文)サルコペニア(筋萎縮・筋機能低下)と肥満の予防・改善の分子基盤の解明

研究課題名(英文)Molecular mechanisms underlying sarcopenia and its associated obesity

研究代表者

亀井 康富(Kamei, Yasutomi)

京都府立大学・生命環境科学研究科・教授

研究者番号：70300829

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,500,000円

研究成果の概要(和文)：これまでの研究代表者の研究からFOXO1、PGC1、Dnmt3aという遺伝子発現調節因子に着目した。遺伝子改変マウス等のオミクス解析、転写調節因子の活性を指標とした食品成分のスクリーニング、*in vitro*の分子生物学的解析を実施した。本研究によりビタミンDや大豆イソフラボンが骨格筋機能を活性化するデータが得られた。筋萎縮時や運動時に変動する標的遺伝子を多数同定し、その遺伝子産物の機能から骨格筋の生理・病態生理現象を説明することを可能とした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

サルコペニア(加齢や不活動・低栄養・疾患などによる筋萎縮・筋機能低下)とそれに伴う肥満(サルコペニア肥満)は超高齢社会の我が国で直面している問題である。本研究の実施により、サルコペニアとサルコペニア肥満の発症と予防・改善の分子基盤の手がかりを得た。本研究の成果を発展させることにより、超高齢社会の健康寿命延伸の手がかりとなり、また骨格筋を主体とした生理・病態生理現象の解明による健康科学分野進展への波及効果が期待される。

研究成果の概要(英文)：Our aim has been to better understand the molecular mechanisms underlying sarcopenia and associated obesity. Based on our previous data, we have been focusing on FOXO1, PGC1 and Dnmt3a, which are transcriptional regulators. We performed omics analysis using gene-modified mice, and conducted a screening of food components, as well as *in vitro* molecular biological analysis. We found that soy isoflavones activated fat-usage genes (soy isoflavone is likely to attenuate obesity), and vitamin D suppressed atrophy genes in the skeletal muscle (vitamin D is a potential inhibitor of muscle atrophy). We identified numerous target genes, which are regulated during atrophy and exercise. By further analysis, the mechanisms related to sarcopenia, the prevention of atrophy and improvement of exercise capability, will be clarified, and knowledge on functional foods will be obtained.

研究分野：分子栄養学

キーワード：サルコペニア 肥満 骨格筋 遺伝子発現 食品成分 筋萎縮 エネルギー消費

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

サルコペニアは加齢(1次性サルコペニア)や不活動・低栄養・疾患など(2次性サルコペニア)による筋萎縮・筋機能低下である。骨格筋は運動・糖取込み・エネルギー代謝に重要である。骨格筋の萎縮や機能不全により肥満(サルコペニア肥満)や生活習慣病になりやすくなり、寝たきりや車いす生活など生活の質の低下と健康寿命の短縮につながる。骨格筋の萎縮については転写調節因子 FOXO1 が重要な役割を果たすことを以前、研究代表者が見出した。しかしながら、筋萎縮の発症、予防・改善に関してまだ未解明の点が残されている。

2. 研究の目的

サルコペニアと付随して生じる肥満(サルコペニア肥満)の予防・改善の手がかりを得るために分子基盤を明らかにする。すなわち、どのような転写調節因子・シグナル経路によってサルコペニア、サルコペニア肥満が起こるか、そして食品成分によって予防・改善が可能か検討する。研究代表者のこれまでの研究から FOXO1、PGC1、Dnmt3a という遺伝子発現調節因子に着目する(FOXO1:筋萎縮を引き起こす。PGC1:エネルギー消費を活性化し肥満を改善する。Dnmt3a:DNAメチル化酵素、萎縮で発現減少する。)。独自に作製した遺伝子改変マウスと筋初代培養などの細胞を用いた分子生物学的な研究を組み合わせ、サルコペニアおよびサルコペニア肥満の分子基盤を解明する。本研究課題の遂行により、超高齢社会の健康寿命延伸の手がかりとなり、また骨格筋を主体とした生理・病態生理現象の解明による健康科学分野進展への波及効果が期待される。

3. 研究の方法

本研究では、. 独自に作製した遺伝子改変マウス等のオミクス解析、. 転写調節因子の活性を指標とした食品成分のスクリーニング、. 筋初代培養など細胞を用いた in vitro の分子生物学的解析を組み合わせ、サルコペニアとサルコペニア肥満の発症と予防・改善の分子基盤を解析した。具体的には、転写調節因子 FOXO1 および PGC1 / に着目した。FOXO1 および PGC1 / のシグナル経路を標的として筋量やエネルギー消費を制御できる可能性があり、筋萎縮にともなう肥満を予防・改善する可能性のある食品成分(ビタミンDと大豆イソフラボン)の役割を解析した。さらに Dnmt3a を骨格筋で特異的に過剰発現する遺伝子改変マウスを作製し、表現型の解析に取り組んだ。具体的には以下の解析を実施した。

・骨格筋細胞において転写調節因子 PGC1 の活性を促進させる化合物の探索

本研究では、520種類の食品・植物由来成分(Sigma Aldrich社より購入)を用いてスクリーニングを行い、PGC1 の転写活性に対する効果を検討した。また PGC1 の転写活性を促進する可能性のある化合物において、ERR を介して PGC1 の転写活性を促進するか検討した。さらにそれらの化合物を用いて、脂肪酸酸化を促進する遺伝子の発現解析、ミトコンドリアの活性評価を行った。PGC1 の活性を測定することができるレポーターアッセイ系(GAL4-PGC1 レポーターアッセイ)を用いて、一次スクリーニングした。またヒットした化合物を C2C12 筋細胞に添加し、遺伝子発現解析(定量的リアルタイム PCR およびマイクロアレイ解析)を行った。さらにミトトラーカラー染色によりミトコンドリア活性評価を行った。

・PGC1 遺伝子改変マウスを用いた表現型の解析

PGC1 を骨格筋特異的に過剰発現させたマウス(PGC1^{tg}-Tg)の血液を用いて網羅的な代謝産物解析(メタボローム)を行い、運動やエネルギー消費と関連する表現型との相関を考察した。PGC1 / を活性化することが判明した食品成分(大豆イソフラボン)がサルコペニア肥満を改善するか、動物実験で検討した。骨格筋特異的 PGC1 欠損(KO)マウスに大豆イソフラボン含有の食餌を摂取させ肥満関連表現型を解析するとともに、培養細胞を用いた in vitro のメカニズム解析を実施した。

・転写調節因子 PGC1 の遺伝子発現変動およびメカニズム解析

転写調節因子 PGC1 は骨格筋におけるエネルギー消費の制御に重要な因子である。しかし PGC1 の発現制御に関しては未だ不明な点が多い。これまでに筋萎縮時に転写調節因子 FOXO1 が発現増加することが知られており、また筋萎縮時にミトコンドリア機能が低下することが報告されている。そこで筋萎縮時に発現増加する FOXO1 が PGC1 の発現を抑制している可能性があると考え、PGC1 の発現制御メカニズムの解析を行った。FOXO1 の発現が増加または減少する条件のマウス骨格筋サンプル(FOXO1 過剰発現、除神経、ギプス固定、絶食および再摂食、FOXO1 欠損)および培養細胞サンプル(FOXO(3A)-ER 細胞にタモキシフェンを添加することで FOXO1 を核内移行させた)について、定量的リアルタイム PCR を用いて PGC1 の発現解析を行った。さらに PGC1 はミトコンドリア生合成および活性を促進することが知られているため、FOXO1 の発現が増加する条件のサンプルについてミトコンドリア DNA 量の測定およびミトコンドリア酵素

であるクエン酸合成酵素の活性評価を行った。

・老齢マウス骨格筋におけるメタボローム解析

本研究ではサルコペニアの骨格筋における代謝産物変化を網羅的に明らかにしその特性を理解することを目的として、CE-TOFMSを用いた若齢および老齢マウスの骨格筋のメタボローム解析・免疫組織化学染色・マイクロアレイ解析を行った。メタボローム解析(CE-TOFMS): 8週齢(N=5、若齢群)および28ヶ月齢(N=5、老齢群)を使用した。

・FOXOに関する検討

FOXO1を骨格筋特異的に過剰発現させたマウス(FOXO1-Tg)と、比較として最近独自に作製した骨格筋特異的なFOXO1, 3a, 4欠損マウス(FOXO1, 3a, 4-/-)について骨格筋を主体とした網羅的遺伝子発現解析を行い、筋萎縮の特性を明確にした。また、FOXO1およびFOXO3aの転写活性(ルシフェラーゼレポーター)抑制を指標とした食品・植物由来成分のスクリーニングを実施した。これまでのスクリーニングでビタミンDが得られているため、先行して分子機序解析を実施した。

・Dnmt3a 骨格筋特異的過剰発現マウスの解析

本研究では骨格筋におけるDnmt3aの役割を明らかにするため、骨格筋特異的にDnmt3aを過剰発現させたマウスの表現型を解析した。アクチンプロモーターによって骨格筋特異的にDnmt3aを過剰発現するトランスジェニックマウス(Dnmt3a-Tgマウス)を作製した。作製したマウスが骨格筋特異的にDnmt3aを過剰発現しているかを検討するために、骨格筋(ヒラメ筋、長趾伸筋、前脛骨筋、大腿四頭筋、腓腹筋)及び他組織を採取し、リアルタイムPCRを用いて遺伝子発現解析を、ウエスタンブロットを用いてタンパクの発現解析を行った。網羅的メチル化の解析としてMIAMI法およびP-BAT法を用いた。さらに、Dnmt3a-Tgマウスの骨格筋断面の免疫染色を実施した。

4. 研究成果

・骨格筋細胞において転写調節因子PGC1の活性を促進させる化合物の探索

GAL4-PGC1レポーターアッセイを用いて食品由来成分をスクリーニングした。その結果、大豆イソフラボンであるゲニステインとダイゼイン、レスベラトロール類似体によるPGC1の転写活性の促進が観察された。このうち大豆イソフラボンはPGC1を過剰発現させたC2C12筋細胞において、ERRの標的遺伝子である脂肪酸酸化に関わるMCAD(中鎖アシルCoA脱水素酵素)の遺伝子発現を増加させ、さらにミトコンドリア活性を増加させた。またマイクロアレイ解析および定量的リアルタイムPCRを行ったところ、大豆イソフラボンによりエネルギー消費関連遺伝子の発現が増加した。これらの結果より、大豆イソフラボンがPGC1の転写活性の促進を介して抗肥満効果を持つ可能性が示唆された(Uchitomi et al. Biochem Biophys Rep 2019)。

本実験で使用した食品・植物由来の成分520種類のうち、7種類の成分がPGC1の転写活性を促進した。この7種類の成分のうちゲニステイン、ダイゼインは大豆に含まれるイソフラボンである。PGC1はERRをコアクチベートすることが知られており(Kamei et al. PNAS 2003)、またゲニステイン及びダイゼインはERRのアゴニストとして働くことが報告されている。これらのことからゲニステイン及びダイゼインはERRのアゴニストとして働き、PGC1を介した遺伝子発現を活性化した可能性が考えられる。また7種類の成分のうちresveratrol、transoxyresveratrol、piceatannolはレスベラトロール類似体である。レスベラトロールは脱アセチル化酵素であるSIRT1を活性化する、SIRT1はPGC1を脱アセチル化し転写活性を増加させるという報告がある。PGC1はPGC1と相同性が高く、実際にPGC1においてSIRT1により脱アセチル化されるリジンがPGC1でも保存されていることが確認された。このことから、レスベラトロールによって活性化されたSIRT1がPGC1を脱アセチル化し、活性化している可能性がある(Uchitomi et al. Biochem Biophys Rep 2019)。

・骨格筋特異的PGC1過剰発現マウスの血液のメタボローム解析

転写共役因子であるPGC1は運動中に骨格筋において発現増加し、ミトコンドリア機能や筋線維タイプの変化に関与している。研究代表者らはこれまでの研究より、PGC1が骨格筋の多くの遺伝子発現を変化させ、代謝産物も変化することを明らかにした。上記より、骨格筋の代謝産物が変化することで血液に分泌される代謝産物も変化することが予想された。本研究では運動時の血液における代謝産物変化を知るために、CE-TOFMSを用いて骨格筋特異的にPGC1を過剰発現させたマウス(PGC1-Tg)の血液の代謝産物の変化を網羅的に調べた。その結果、PGC1-Tgマウスの血液では、ホモバニリン酸(ドーパミン異化代謝産物)が著しく増加していた。骨格筋においても、ホモバニリン酸やドーパミン代謝酵素の遺伝子発現が増加していた。これらの結果は、PGC1により骨格筋で生成されたホモバニリン酸が血中へ分泌され、血中ホモバニリン酸濃度の増加を引き起こしたことを示唆している。さらに、5-メトキシインドール酢酸(セロトニン異化代謝産物)も著しく増加していた。一方、分岐鎖-ケト酸(BCAA異化代謝産物)や-アラニンはPGC1-Tgマウスの血液で著しく減少していた。PGC1-Tgマウス骨格筋のこれらの代謝

産物は、野生型コントロールに比し低濃度で存在していた。これらの結果は、PGC1 により BCAA や -アラニンの骨格筋代謝が増加したことで、血液への分泌が減少したことを示唆している。これらの代謝産物の変化は、運動の程度を知るための血液マーカーとなる可能性がある (Sugimoto et al. Biosci Biotechnol Biochem 2021)。

・PGC1 と骨格筋機能に及ぼす大豆イソフラボンの作用

本研究では、大豆イソフラボンによる肥満予防・改善効果や骨格筋機能向上の基盤データを得ることを目指し、遺伝子改変マウスおよび培養細胞を用いた解析を実施した。

大豆イソフラボンの摂取による肥満改善の可能性を調べるため、大豆イソフラボン投与が抗肥満効果を持つか否かについて骨格筋特異的 PGC1 欠損マウスを用いて検討した。大豆イソフラボン投与により、野生型コントロールマウスにおいて白色脂肪組織重量の減少傾向が観察された。さらに大豆イソフラボン投与は、骨格筋のエネルギー消費関連遺伝子の発現を増加させることが示唆された。この実験により、大豆イソフラボンは骨格筋のエネルギー消費関連遺伝子を活性化することで抗肥満効果を呈する可能性が示された。

大豆イソフラボンによる PGC1 活性化を介した骨格筋機能活性化のメカニズム解析として大豆イソフラボンがエネルギー消費関連遺伝子を増加させるメカニズムについて、レポーターアッセイを用いて検討した。大豆イソフラボンの添加により PGC1 および PGC1 の転写活性が有意に増加した。さらに、大豆イソフラボンを添加することで脂肪利用に重要な酵素であるリポプロテインリパーゼ (LPL) 遺伝子のプロモーター活性が有意に増加した。一方、PGC1 が神経筋接合部を活性化することを示唆する結果が得られた。この実験により大豆イソフラボンによる骨格筋機能活性化のメカニズム解明の手がかりを得た。

・転写調節因子 PGC1 の遺伝子発現変動およびメカニズム解析

FOXO1 を骨格筋で過剰発現させたマウス (FOXO1-Tg) の骨格筋を用いて遺伝子発現解析を行ったところ、PGC1 の発現が減少していた。そこで内因性の FOXO1 の発現が増加する条件のマウス骨格筋を用いて遺伝子発現解析を行ったところ、除神経やギプス固定、絶食により PGC1 の発現が減少した。絶食後の再摂食により FOXO1 の発現が減少した一方で、PGC1 の発現は増加した。また FOXO1 過剰発現や除神経、絶食によりミトコンドリア DNA 量および活性が減少した。さらに骨格筋特異的 FOXO1 欠損マウスにおいて、絶食による PGC1 の発現減少が減弱した。培養細胞を用いた実験では、FOXO1(3A)-ER 細胞へのタモキシフェン添加 (FOXO1 核内移行による FOXO1 活性化) により PGC1 の発現は減少した。これらの結果より、骨格筋において FOXO1 が PGC1 の発現を抑制する可能性が示唆された。FOXO1 が PGC1 の発現を抑制する生理的意義については、筋萎縮時に発現増加した FOXO1 が、エネルギー消費促進に働く PGC1 の発現を抑制することで、筋萎縮時のエネルギーの浪費を抑制している可能性があると考えられる。

また FOXO1 はミトコンドリアの分解を促進することが報告されている。一方で PGC1 はミトコンドリア量を増加させる。これは FOXO1 が PGC1 の発現を抑制し、ミトコンドリア量を減少させた本研究結果と一致している。実際、FOXO1-Tg マウスにおいて、ミトコンドリアが豊富である赤筋線維の量が減少し (Kamei et al. J Biol Chem 2004)、さらに、ギプス固定または除神経を行ったマウスの骨格筋では赤筋線維レベルの低下、すなわち FOXO1 の発現増加に伴うミトコンドリアの減少を示している。したがって、FOXO1 の発現増加に伴うミトコンドリア含有量の減少は、FOXO1 による PGC1 の抑制によって媒介されている可能性がある。 (Nakai et al. FEBS Open Bio 2020)。

・老齢マウス骨格筋におけるメタボローム解析

若齢と老齢マウスの骨格筋のメタボローム解析の結果、糖代謝、リン脂質代謝、ポリアミン代謝、神経伝達物質、アミノ酸代謝などの代謝経路に含まれる代謝産物で有意な変化が観察された。老齢マウスの骨格筋において糖代謝産物は、解糖系酵素の発現減少を伴って、有意に減少していた。これらの減少は、サルコペニアで観察される速筋優位な減少によるものである可能性が示唆された。また、複数のリン脂質代謝産物が、老齢マウスで有意に変化していた。これは、おそらく老齢マウスの骨格筋における細胞膜リン脂質の構成の変化を反映していることが考えられる。加えて、ポリアミン代謝において、スペルミジンやスペルミンがポリアミン合成経路の酵素の発現減少を伴って、老齢マウスで有意に減少していた。ポリアミンは細胞増殖や核酸・タンパク質の合成を促進することで知られるため、これらの減少が老化の表現型に関与している可能性が示唆された。さらに、神経伝達物質のアセチルコリンとセロトニン、ヒスタミンは老齢マウスにおいて有意に増加していた。アセチルコリンの増加は、加齢に伴った神経筋接合部の脱落を代償していることが示唆された。一方で、セロトニンとヒスタミン (痛み物質) の増加は、加齢に伴った筋損傷や再生遅延のためであることが示唆された。コラーゲンの主要成分であるヒドロキシプロリンは、コラーゲン遺伝子の発現減少を伴って老齢マウスで顕著に減少していた。加えて、DNA 等へのメチル基供与体である S-アデノシルメチオニンは老齢マウスで増加しており、加齢に伴う DNA メチル化変化 (増加) に関与している可能性が示唆された。本研究で得られた老化した筋肉における代謝物変化のデータは、サルコペニアの予防・治療法の開発に繋がることが期待される。 (Uchitomi et al. Scientific Reports 2019)

・FOXO1 抑制化合物による筋萎縮抑制のメカニズム解析

本研究では、化合物ライブラリーを用いて FOXO1 および FOXO3a の転写活性を抑制する化合物をスクリーニングし、筋萎縮抑制効果をもつ化合物を探索すること、また、それらの筋萎縮抑制の作用機序を明らかにすることを目指した。ホタルのルシフェラーゼ活性を利用した FOXO1 の転写活性を評価できる GAL4-FOXO1 レポーターアッセイ系を確立した。520 種の化合物ライブラリーを用いてスクリーニングを行ったところ、活性型ビタミン D である 1,25(OH)2D に加え、Magnolol、17-allylamino-demethoxygeldanamycin (17-AAG) などを含む FOXO1 の転写活性を抑制する新規の化合物が見つかった。加えて、FOXO1 と相同性の高い FOXO3a においても同様に転写活性を抑制した。また、デキサメタゾン誘導性筋萎縮状態の C2C12 筋細胞において、筋萎縮関連遺伝子 (Atrogin1) の発現増加を化合物が抑制した。よって見出した FOXO1 を抑制する化合物は筋萎縮を抑制することが示唆された。次に、これらの FOXO1 を抑制する化合物が筋萎縮を抑制するメカニズムを調べるため、ヒット化合物の中でも栄養学的に重要な 1,25(OH)2D に着目した。1,25(OH)2D によって筋肥大を引き起こすと報告のあるトランスグルタミナーゼ 2 の発現が増加した。さらに、筋萎縮状態に生じる分岐鎖アミノ酸 (BCAA) の分解を 1,25(OH)2D が抑制した。つまり、1,25(OH)2D はタンパク質合成を促進して筋萎縮抑制していることが考えられた。本研究により見出した化合物は、筋萎縮の予防・改善に用いられるとともに、化合物による筋萎縮抑制の分子機序理解の基盤となることが期待される。

・転写調節因子 FOXO1 は C/EBP β や ATF4 の発現増加を介して絶食時の転写制御を調節する

FOXO1 はユビキチン-プロテアソーム系 (UPS) を介したタンパク質分解系の活性化により筋萎縮を引き起こすが、これまで FOXO1 による筋萎縮を仲介する他の因子が存在するかは不明であった。そこで本研究では、骨格筋特異的に FOXO1 を過剰発現させたマウス (FOXO1-Tg) と骨格筋特異的な FOXO1, 3a, 4 欠損マウス (FOXO1, 3a, 4^{-/-}) を用いて、FOXO1 による筋萎縮の分子機序をより明確にすることを目的とした。

FOXO1-Tg と FOXO1, 3a, 4^{-/-} のマイクロアレイ解析によって、FOXO1 の新規標的遺伝子 (C/EBP β など) を複数同定した。絶食時、転写調節因子 C/EBP β のタンパク質発現は FOXO1 に依存して増加していた。さらに、FOXO1, 3a, 4^{-/-} では、タンパク質のユビキチン化 (タンパク質分解の指標) が完全に抑制されていた。C2C12 筋管細胞においてタモキシフェン誘導性に FOXO1 を活性化させると C/EBP β のタンパク質発現は増加し、UPS の活性化とミオシン重鎖の分解が誘発された。一方、C/EBP β をノックダウンした C2C12 筋管細胞では、FOXO1 による UPS の活性化とミオシン重鎖の分解は著しく抑制された。加えて、FOXO1 は C/EBP β のプロモーター活性を増加させ、FOXO1 と C/EBP β は協調的にいくつかの新規 FOXO1 標的遺伝子のプロモーター活性を増加させた。一方、タンパク質-タンパク質相互作用解析 (PPI 解析) の結果、転写調節因子 ATF4 が FOXO1 による転写制御に中心的な役割を果たすことが示唆された。アミノ酸応答配列をプロモーター領域に持つ ATF4 標的遺伝子 (Redd1、Chac1) のプロモーター活性は FOXO1 と ATF4 によって協調的に活性化された。以上の結果より、絶食時の FOXO1 による転写制御には転写調節因子 C/EBP β や ATF4 が中心的な役割を担うこと、FOXO1-C/EBP β シグナル伝達経路が新規の筋タンパク質分解経路として存在することが明らかとなった (Oyabu et al. FASEB Journal 2022)。

・Dnmt3a の遺伝子改変マウスの表現型解析

本研究では、アクチンプロモーターにより骨格筋特異的に Dnmt3a を過剰発現するマウス (Dnmt3a-Tg マウス) を作製し、このマウスの表現型を解析し、骨格筋における Dnmt3a の役割を明らかにすることを目的とした。様々な組織における Dnmt3a mRNA の発現量と腓腹筋・肝臓における Dnmt3a タンパク質量を測定したところ、骨格筋特異的にトランスジーンが発現することが判明した。Dnmt3a が遺伝子のメチル化を行うことから、Dnmt3a-Tg マウスでメチル化が変化している遺伝子を調べるために網羅的メチル化解析を行った。MIAMI 法および PBAT 法の結果、野生型マウスに比べて Dnmt3a-Tg マウスでは網羅的メチル化パターンが大きく変化している (Dnmt3a-Tg マウスで高メチル化が生じている) ことが明らかとなり、Dnmt3a-Tg マウスで過剰発現している Dnmt3a がメチル化に関して機能的に働いていることが示唆された。

続いてマイクロアレイ法により、野生型マウスと Dnmt3a-Tg マウスの遺伝子発現を網羅的に解析した。その結果 muscle structure development、transition between fast and slow fiber、muscle cell differentiation といった経路で遺伝子発現が増加していることが分かった。さらに免疫染色によりタイプ 1 線維の増加が観察された。DNA メチル化により赤筋化が引き起こされる可能性が示された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計17件（うち査読付論文 16件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 14件）

1. 著者名 Oyabu Mamoru, Takigawa Kaho, Mizutani Sako, Hatazawa Yukino, Fujita Mariko, Ohira Yuto, Sugimoto Takumi, Suzuki Osamu, Tsuchiya Kyoichiro, Suganami Takayoshi, Ogawa Yoshihiro, Ishihara Kengo, Miura Shinji, Kamei Yasutomi	4. 巻 36
2. 論文標題 FOXO1 cooperates with C/EBP and ATF4 to regulate skeletal muscle atrophy transcriptional program during fasting	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The FASEB Journal	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) 10.1096/fj.202101385RR	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 -

1. 著者名 MIZUTANI Sako, OYABU Mamoru, YAMAMOTO Arisa, UCHITOMI Ran, SUGIMOTO Takumi, KAMEI Yasutomi	4. 巻 68
2. 論文標題 Vitamin D Activates Various Gene Expressions, Including Lipid Metabolism, in C2C12 Cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Nutritional Science and Vitaminology	6. 最初と最後の頁 65~72
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3177/jnsv.68.65	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 -

1. 著者名 Fujimaki Shin, Matsumoto Tomohiro, Muramatsu Masashi, Nagahisa Hiroshi, Horii Naoki, Seko Daiki, Masuda Shinya, Wang Xuerui, Asakura Yoko, Takahashi Yukie, Miyamoto Yuta, Usuki Shingo, Yasunaga Kei-ichiro, Kamei Yasutomi, Nishinakamura Ryuichi, Minami Takashi, Fukuda Takaichi, Asakura Atsushi, Ono Yusuke	4. 巻 4
2. 論文標題 The endothelial Dll4/muscular Notch2 axis regulates skeletal muscle mass	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nature Metabolism	6. 最初と最後の頁 180~189
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42255-022-00533-9	査読の有無 無
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 Sugimoto Takumi, Uchitomi Ran, Hatazawa Yukino, Miura Shinji, Kamei Yasutomi	4. 巻 85
2. 論文標題 Metabolomic analysis on blood of transgenic mice overexpressing PGC-1 in skeletal muscle	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry	6. 最初と最後の頁 579~586
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/bbb/zbaa059	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 -

1. 著者名 Yoshioka Kiyoshi, Nagahisa Hiroshi, Miura Fumihito, Araki Hiromitsu, Kamei Yasutomi, Kitajima Yasuo, Seko Daiki, Nogami Jumpei, Tsuchiya Yoshifumi, Okazaki Narihiro, Yonekura Akihiko, Ohba Seigo, Sumita Yoshinori, Chiba Ko, Ito Kosei, Asahina Izumi, Ogawa Yoshihiro, Ito Takashi, Ohkawa Yasuyuki, Ono Yusuke	4. 巻 7
2. 論文標題 Hoxa10 mediates positional memory to govern stem cell function in adult skeletal muscle	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Science Advances	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) 10.1126/sciadv.abd7924	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 -

1. 著者名 Akashi Shiori, Morita Akihito, Mochizuki Yusuke, Shibuya Fuka, Kamei Yasutomi, Miura Shinji	4. 巻 13
2. 論文標題 Citrus hassaku Extract Powder Increases Mitochondrial Content and Oxidative Muscle Fibers by Upregulation of PGC-1 in Skeletal Muscle	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nutrients	6. 最初と最後の頁 497 ~ 497
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/nu13020497	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 -

1. 著者名 Shimba Yuki, Senda Rena, Katayama Keigo, Morita Akihito, Ikeda Masahiko, Kamei Yasutomi, Miura Shinji	4. 巻 540
2. 論文標題 Skeletal muscle-specific forkhead box protein-01 overexpression suppresses atherosclerosis progression in apolipoprotein E-knockout mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 61 ~ 66
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2021.01.001	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 -

1. 著者名 Ajima Haruka, Kai Yuko, Fujimaki Junya, Akashi Shiori, Morita Akihito, Ezaki Osamu, Kamei Yasutomi, Miura Shinji	4. 巻 46
2. 論文標題 Effects of fenofibrate and its combination with lovastatin on the expression of genes involved in skeletal muscle atrophy, including FoxO1 and its targets	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Toxicological Sciences	6. 最初と最後の頁 11 ~ 24
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2131/jts.46.11	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 -

1. 著者名 NAKAI Shiho, FUJITA Mariko, KAMEI Yasutomi	4. 巻 66
2. 論文標題 Health Promotion Effects of Soy Isoflavones	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Nutritional Science and Vitaminology	6. 最初と最後の頁 502 ~ 507
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3177/jnsv.66.502	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 -

1. 著者名 Uchitomi Ran, Oyabu Mamoru, Kamei Yasutomi	4. 巻 12
2. 論文標題 Vitamin D and Sarcopenia: Potential of Vitamin D Supplementation in Sarcopenia Prevention and Treatment	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nutrients	6. 最初と最後の頁 3189 ~ 3189
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/nu12103189	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 -

1. 著者名 Nakai Shiho, Oyabu Mamoru, Hatazawa Yukino, Akashi Shiori, Kitamura Tadahiro, Miura Shinji, Kamei Yasutomi	4. 巻 10
2. 論文標題 FOXO1 suppresses PGC 1 gene expression in skeletal muscles	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 FEBS Open Bio	6. 最初と最後の頁 1373 ~ 1388
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/2211-5463.12898	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 -

1. 著者名 Kamei Yasutomi, Hatazawa Yukino, Uchitomi Ran, Yoshimura Ryoji, Miura Shinji	4. 巻 12
2. 論文標題 Regulation of Skeletal Muscle Function by Amino Acids	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nutrients	6. 最初と最後の頁 261 ~ 261
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/nu12010261	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 -

1. 著者名 Nakai Shiho, Uchitomi Ran, Matsuda Rintaro, Onishi Takumi, Hatazawa Yukino, Kamei Yasutomi	4. 巻 23
2. 論文標題 Screening dataset of food components that enhance transcriptional activity of PGC1-beta	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Data in Brief	6. 最初と最後の頁 103814 ~ 103814
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.dib.2019.103814	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 -

1. 著者名 Uchitomi Ran, Hatazawa Yukino, Senoo Nanami, Yoshioka Kiyoshi, Fujita Mariko, Shimizu Takahiko, Miura Shinji, Ono Yusuke, Kamei Yasutomi	4. 巻 9
2. 論文標題 Metabolomic Analysis of Skeletal Muscle in Aged Mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 1 ~ 11
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-46929-8	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 -

1. 著者名 Matsuda Rintaro, Uchitomi Ran, Oyabu Mamoru, Hatazawa Yukino, Kamei Yasutomi	4. 巻 593
2. 論文標題 Metabolomic analysis of C2C12 myoblasts induced by the transcription factor FOXO 1	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 FEBS Letters	6. 最初と最後の頁 1303 ~ 1312
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/1873-3468.13445	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 Uchitomi Ran, Nakai Shiho, Matsuda Rintaro, Onishi Takumi, Miura Shinji, Hatazawa Yukino, Kamei Yasutomi	4. 巻 17
2. 論文標題 Genistein, daidzein, and resveratrols stimulate PGC-1 α -mediated gene expression	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochemistry and Biophysics Reports	6. 最初と最後の頁 51 ~ 55
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrep.2018.11.009	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 -

1. 著者名 Takigawa Kaho, Matsuda Rintaro, Uchitomi Ran, Onishi Takumi, Hatazawa Yukino, Kamei Yasutomi	4. 巻 83
2. 論文標題 Effects of long-term physical exercise on skeletal muscles in senescence-accelerated mice (SAMP8)	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry	6. 最初と最後の頁 518 ~ 524
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/09168451.2018.1547625	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 -

〔学会発表〕 計27件 (うち招待講演 16件 / うち国際学会 7件)

1. 発表者名 亀井康富、中井志帆、大藪葵、畑澤幸乃、明石汐里、三浦進司
2. 発表標題 FOXO1はマウス骨格筋エネルギー代謝に重要なPGC-1 の遺伝子発現を負に制御する
3. 学会等名 日本肥満学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 亀井康富
2. 発表標題 骨格筋機能とアミノ酸
3. 学会等名 日本アミノ酸学会第15回学術大会 (基調講演) (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 亀井康富
2. 発表標題 骨格筋と栄養
3. 学会等名 日本栄養食糧学会 第60回近畿支部大会 シンポジウム講演 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Mizutani Sako, Oyabu Mamoru, Yamamoto Arisa, Sugimoto Takumi, Kamei Yasutomi
2. 発表標題 Gene expression analysis in skeletal muscle cells supplemented with vitamin D
3. 学会等名 Keystone symposium, Vitamin D Workshop (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yuto Ohira, Mariko Fujita, Kaho Takigawa, Kiyoshi Yoshioka, Yusuke Ono, Yasutomi Kamei
2. 発表標題 Analysis of the mechanism of differentiation from muscle satellite cells into fast muscle fibers and involvement of Vitamin D
3. 学会等名 Keystone symposium, Vitamin D Workshop (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 亀井康富、中井志帆、大藪葵、畑澤幸乃、明石汐里、三浦進司
2. 発表標題 FOXO1はマウス骨格筋エネルギー代謝に重要なPGC-1 の遺伝子発現を負に制御する
3. 学会等名 日本肥満学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 亀井康富
2. 発表標題 骨格筋機能とアミノ酸
3. 学会等名 日本アミノ酸学会第15回学術大会(招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 亀井康富
2. 発表標題 骨格筋と栄養
3. 学会等名 日本栄養食糧学会 第60回近畿支部大会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 亀井康富、中井志帆、大藪葵、畑澤幸乃
2. 発表標題 転写因子FOXO1は骨格筋エネルギー代謝に重要な転写調節因子PGC-1 の発現を抑制する
3. 学会等名 第74回 日本栄養・食糧学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 亀井康富
2. 発表標題 生活習慣病予防における骨格筋の役割
3. 学会等名 NPO法人近畿バイオインダストリー振興会議 第3回 生活習慣病予防のための機能性食品開発に関する研究会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 亀井康富
2. 発表標題 ビタミンDとサルコペニア
3. 学会等名 神戸女子大学栄養研究会主催講演会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 亀井康富
2. 発表標題 骨格筋萎縮における代謝産物と遺伝子発現の変化
3. 学会等名 日本分子生物学会年会（ワークショップ）（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 亀井康富
2. 発表標題 ビタミンDによるサルコペニアの予防・改善の分子基盤の解析
3. 学会等名 ジャパンミルクコンgres2020オンライン（乳の学術連合：牛乳乳製品健康科学会議）（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Mamoru Oyabu, Kaho Takigawa, Yasutomi Kamei
2. 発表標題 Gene regulation in skeletal muscle atrophy by a transcription factor FOXO1
3. 学会等名 The American Physiological Society's (APS) Integrative Physiology of Exercise (IPE) 2020 conference (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Takumi Sugimoto, Ran Uchitomi, Yukino Hatazawa, Shinji Miura, Yasutomi Kamei
2. 発表標題 Comprehensive analysis on blood of skeletal muscle-specific PGC-1 overexpressing mice
3. 学会等名 The American Physiological Society's (APS) Integrative Physiology of Exercise (IPE) 2020 conference (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名	Mariko Fujita, Yukino Hatazawa, Mamoru Oyabu, Yuto Ohira, Kengo Ishihara, Kiyoshi Yoshioka, Yusuke Ono, Yasutomi Kamei
2. 発表標題	Role of DNA methyltransferase 3a (Dnmt3a) in skeletal muscle of mice
3. 学会等名	The American Physiological Society 's (APS) Integrative Physiology of Exercise (IPE) 2020 conference
4. 発表年	2020年

1. 発表者名	Shiho Nakai, Mamoru Oyabu, Yukino Hatazawa, Shiori Akashi, Tadahiro Kitamura, Shinji Miura, Yasutomi Kamei
2. 発表標題	Atrophy associated transcription factor FOXO1 suppresses transcriptional coactivator PGC-1 gene expression in skeletal muscles
3. 学会等名	The American Physiological Society 's (APS) Integrative Physiology of Exercise (IPE) 2020 conference (国際学会)
4. 発表年	2020年

1. 発表者名	亀井康富
2. 発表標題	運動・筋萎縮における骨格筋代謝制御
3. 学会等名	第73回日本栄養・食糧学会大会 (招待講演)
4. 発表年	2019年

1. 発表者名	亀井康富
2. 発表標題	骨格筋萎縮における遺伝子発現制御
3. 学会等名	日本外科代謝栄養学会 第56回学術集会 (招待講演)
4. 発表年	2019年

1. 発表者名 亀井康富
2. 発表標題 骨格筋機能における遺伝子発現制御：筋萎縮と運動
3. 学会等名 The 6th Diabetes Research Innovation Symposium (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yasutomi Kamei, Takumi Onishi, Rintaro Matsuda, Ran Uchitomi, Yukino Hatazawa
2. 発表標題 Vitamin D attenuates FOXO1-target muscle atrophy gene expression
3. 学会等名 Asian Congress of Nutrition 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 亀井康富
2. 発表標題 老齢マウス骨格筋の代謝変動
3. 学会等名 日本基礎老化学会シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 亀井康富、中井志帆、内富蘭、畑澤幸乃
2. 発表標題 大豆イソフラボンがPGC-1 α を活性化し筋細胞で脂肪酸酸化酵素遺伝子の発現を増加させる
3. 学会等名 日本肥満学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 亀井康富
2. 発表標題 骨格筋機能におけるビタミンDの役割
3. 学会等名 第10回 栄養学を志す若手のためのフォーラム（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 亀井康富
2. 発表標題 骨格筋のアミノ酸代謝：運動による代謝活性化
3. 学会等名 日本トリプトファン研究会 第 39 回学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 亀井康富
2. 発表標題 サルコペニア骨格筋の代謝変化
3. 学会等名 機能性食品用ペプチド研究会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yasutomi Kamei
2. 発表標題 Reduced Dnmt3a increases Gdf5 expression with suppressed satellite cell differentiation and impaired skeletal muscle regeneration
3. 学会等名 International Conference on Food Factors 2019 (ICoFF2019)（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

京都府立大学生命環境科学研究科分子栄養学研究室
<http://nutrition.life.kpu.ac.jp/>
京都府立大学大学院 生命環境科学研究科 分子栄養学研究室
<http://nutrition.life.kpu.ac.jp/>

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
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------