

令和 4 年 6 月 15 日現在

機関番号：33111

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K11333

研究課題名(和文)サルコペニアと運動による骨格筋内マイオネクチン発現変化が鉄代謝に与える影響の検証

研究課題名(英文)The influence of myonectin in exercising muscle and sarcopenic muscle on iron metabolism

研究代表者

埴 晴雄 (HANAWA, HARUO)

新潟医療福祉大学・健康科学部・教授

研究者番号：40282983

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)：骨格筋から分泌されるマイオネクチンの鉄代謝への影響を検討した。強制回転カゴによるラット運動モデルでは、半膜様筋、腓腹筋、ヒラメ筋で有意にマイオネクチンの遺伝子発現が増加し、サルコペニアを伴う心不全ラットモデルでは、半膜様筋で有意にそれが低下し、運動モデルでは、鉄代謝制御因子であるヘプシジンの肝臓での発現が有意に低下していた。ハイドロダイナミクス法による肝臓へのマイオネクチン遺伝子導入ラットモデルでは、3日後に肝臓でマイオネクチン発現が増加し、ヘプシジン発現は有意に発現が低下した。運動やサルコペニアで発現が変化する骨格筋のマイオネクチンは、ヘプシジンの発現を変化させ鉄代謝に影響する可能性がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

骨格筋内のマイオネクチンの発現が1日30分ほどの約2週間の運動で増強し、重症心不全を伴うサルコペニアで減少したことにより、骨格筋内のマイオネクチンの発現は運動やサルコペニアで有意に変化する事が判明した。また骨格筋内の発現量は正常の骨髄の発現量とそれほど大きくは異なっておらず、体における骨格筋量を考慮すると、骨格筋の発現量がマイオネクチンの血中濃度を十分変化させる事が推定される。マイオネクチンの遺伝子導入で鉄代謝制御因子であるヘプシジンの発現量は減少するので、骨格筋のマイオネクチンを変化させる運動で鉄代謝に影響を受ける可能性が考えられ、マイオネクチンによる鉄代謝異常の治療の可能性も考えられる。

研究成果の概要(英文)：The effect of myonectin secreted from skeletal muscle on iron metabolism was investigated. In rats exercised by forced running in wheels, the gene expression of myonectin was significantly increased in the semimembranosus muscle, gastrocnemius muscle, and soleus muscle, and in rats with heart failure and sarcopenia, it was significantly decreased in the semimembranosus muscle. In rats exercised by forced running, the gene expression of the iron metabolism regulator hepcidin in the liver was significantly reduced.

In rats by hydrodynamics-based gene delivery of naked DNA encoding myonectin, the gene expression of myonectin increased in the liver 3 days after injection, and the gene expression of hepcidin was significantly decreased.

Myonectin, whose expression changes in skeletal muscle during exercise and sarcopenia, affects hepcidin and may affect iron metabolism.

研究分野：内科学

キーワード：運動 サルコペニア マイオネクチン 鉄代謝 ヘプシジン 遺伝子導入

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

運動が脂質代謝や糖代謝に影響を及ぼし、生活習慣病に効果的であることはよく知られている。その機序の一つとして、運動によって骨格筋内の myokine の発現が亢進することが関係している可能性が近年指摘されている。一方、鉄代謝を調節するマスターホルモンとしてヘプシジンが発見され、近年慢性疾患に伴う貧血 (ACD) をはじめ、様々な疾患や臓器傷害にヘプシジンや鉄代謝が関わっていることが明らかになりつつある。

本研究で検討する myonectin は骨格筋から産生され運動によって発現が亢進する myokine の一つであるが、最近、ヘプシジンの産生を抑制するホルモンとして報告された erythroferrone (ERFE) と同一蛋白であることが明らかになった。ERFE は主に骨髄での発現が検討され、ヘモグロビン (Hb) や赤血球生成に大きく関わっていることが報告され、鉄代謝のマスター遺伝子であるヘプシジンと同様、最近鉄代謝への影響が注目されているホルモンである。

2. 研究の目的

本研究の目的は、運動や重症内科疾患によるサルコペニアにおける骨格筋内の myonectin/ERFE の発現、肝臓でのヘプシジンの発現の変化を明らかにして、それによる鉄代謝の変化の可能性を明らかにすることである。

3. 研究の方法

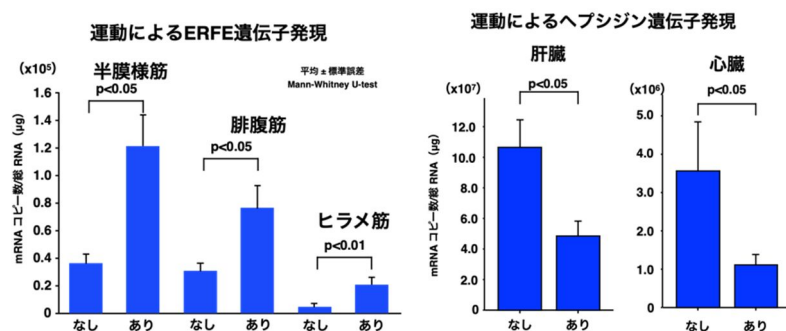
雄の SD ラット (n = 3) を強制回転カゴにて、毎日 10 m/分、30 分間、2 週間運動させて運動負荷モデルを作製し、運動しないコントロールラットと比較し検討した。骨格筋 (半膜様筋、腓腹筋、ヒラメ筋)、肝臓、心臓から小片を 3 カ所ずつ、骨髄から 2 カ所ずつ採取し、遺伝子発現を調べた。

サルコペニアを伴う重症心不全モデルは、雄の Lewis ラット (n = 4) を心筋ミオシンで免疫して自己免疫性心筋炎ラットを作成し、免疫後 16 日目に半膜様筋から小片を 3 カ所ずつ採取し遺伝子発現を調べた。

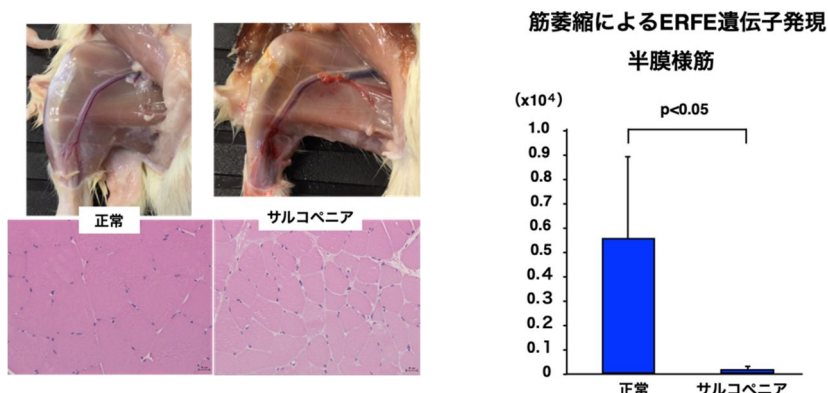
myonectin/ERFE の遺伝子導入ラットは、SD ラット (n = 3) に pCAGGS-myonectin/ERFE をハイドロダイナミクス法で導入 3 日後に肝臓から小片を 3 カ所ずつ採取し、遺伝子発現を調べた。

4. 研究成果

運動負荷ラットでは、半膜様筋、腓腹筋、ヒラメ筋いずれの骨格筋でも myonectin/ERFE の遺伝子発現は運動で有意に亢進していた。また肝臓、心臓でのヘプシジンの遺伝子発現は有意に抑制されていた (図)。

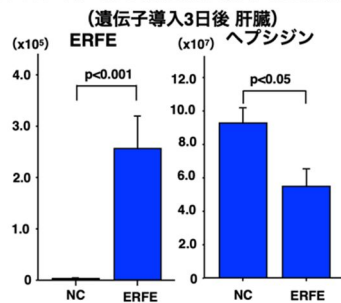


自己免疫性心筋炎による心不全ラットでは、肉眼的にも組織学的にもサルコペニアを認め、半膜様筋の myonectin/ERFE の遺伝子発現は抑制されていた (図)。

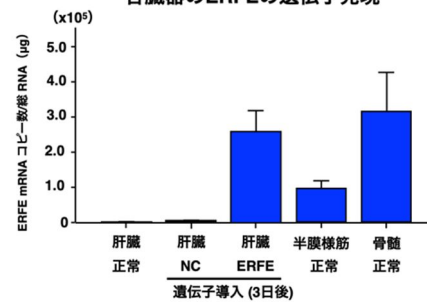


ハイドロダイナミクス法による遺伝子導入3日後、肝臓ではERFE遺伝子発現は有意に増加し、その増加は正常骨髄、骨格筋と差のないレベルであった。その時肝臓のヘプシジンの遺伝子発現は有意に抑制されていた(図)。

ハイドロダイナミクス法遺伝子導入による遺伝子発現



各臓器のERFEの遺伝子発現



ERFEの主な発現臓器は骨髄と骨格筋であるが、ヒトにおける全体積の約40%を骨格筋は占めると言われていることから、骨髄だけでなく骨格筋におけるERFE発現が体全体において大きな影響を及ぼすことが推測される。運動によっても骨格筋のERFE発現は増加し、主なヘプシジンの発現臓器である肝臓のヘプシジンは抑制された。また、重症心不全に併発したサルコペニアにおいては、骨格筋のERFE発現は抑制されていた。ERFEの遺伝子導入では肝臓でのヘプシジンの発現は抑制された。ヘプシジンは鉄代謝を調節するマスターホルモンであり、運動やサルコペニアにおける骨格筋内のmyonectin/ERFE発現の変化が、鉄代謝に影響を及ぼす可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 Haruo Hanawa, Yutaka Fujii, Takuya Abe, Takayuki Inomata
2. 発表標題 Exercise-induced myonectin may influence iron metabolism
3. 学会等名 第25回日本心不全学会学術集会
4. 発表年 2021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
研究分担者	藤井 豊 (Fujii Yutaka) (20589303)	新潟医療福祉大学・医療技術学部・准教授 (33111)	
研究分担者	山本 智章 (Yamamoto Noriaki) (30445902)	新潟医療福祉大学・その他部局等・ロコモティブ症候群予防 研究センター副センター長 (33111)	
研究分担者	越中 敬一 (Koshinaka Keiichi) (30468037)	新潟医療福祉大学・健康科学部・准教授 (33111)	
研究分担者	大森 豪 (Omori Go) (70283009)	新潟医療福祉大学・健康科学部・教授 (33111)	

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