

令和 6 年 5 月 30 日現在

機関番号：36403

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2023

課題番号：21K17673

研究課題名（和文）サルコペニア原因候補のミトコンドリア機能異常と筋タンパク質同化抵抗性の因果関係

研究課題名（英文）Causal relationship between mitochondrial dysfunction and muscle protein anabolic resistance as potential causes of sarcopenia.

研究代表者

吉村 亮二（Yoshimura, Ryoji）

高知学園大学・健康科学部・講師

研究者番号：20782569

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,500,000円

研究成果の概要（和文）：正常老化を示す Senescence-Accelerated Mouse Resistant 1 (SAMR1) と老化促進モデルマウスであり、サルコペニアモデルと考えられている senescence-accelerated mouse prone 8 (SAMP8) を用いてミトコンドリア機能異常と筋タンパク質同化抵抗性の関連性を検討した。その結果、両マウスにおいてミトコンドリア量や機能は同程度であり、ロイシン摂取によっても同程度に筋タンパク質合成が促進されること明らかとなった。これらの結果から SAMP8 は筋タンパク質同化抵抗性の評価系として適していない可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

加齢に伴い骨格筋量・筋力が減少するサルコペニアは生活の質の低下や医療・介護費の増加の原因となっており、サルコペニアの原因究明は急務となっている。サルコペニアの原因候補は様々なものが提唱されており、ミトコンドリア機能異常と筋タンパク質同化抵抗性もその1つである。本研究により老化促進モデルマウスであり、サルコペニアモデルと考えられている senescence-accelerated mouse prone 8 (SAMP8) にはミトコンドリア機能異常はなく、筋タンパク質同化抵抗性の評価系としても適していない可能性が示唆された。本成果は、今後のサルコペニア研究に貢献するものである。

研究成果の概要（英文）：We investigated the causal relationship between mitochondrial dysfunction and muscle anabolic resistance using Senescence-Accelerated Mouse Resistant 1 (SAMR1), which shows normal aging, and senescence-accelerated mouse prone 8 (SAMP8), a mouse model of accelerated aging and considered to be a model of sarcopenia. The results showed that the amount and function of mitochondria were similar in both mice, and that leucine intake stimulated muscle protein synthesis to the same extent. These results suggest that SAMP8 may not be suitable as an evaluation system for muscle protein anabolic resistance.

研究分野：栄養生化学

キーワード：サルコペニア SAMR1 SAMP8 ミトコンドリア機能 筋タンパク質同化抵抗性

1. 研究開始当初の背景

我が国は超高齢社会へと突入しており、加齢に伴い骨格筋量・筋力が減少する加齢性筋肉減弱症（サルコペニア）が社会的健康問題として重要視されている。厚生労働省による平成 29 年国民健康・栄養調査ではサルコペニアの有症率は、男性の 65～74 歳で 10.1%、75 歳以上で 28.8%、女性の 65～74 歳で 4.2%、75 歳以上で 14.4%と報告されている。サルコペニアは、日常生活動作を低下させる原因であり、転倒・骨折のリスクを増加させ、要介護状態へ移行させる主な原因となっている。そのため、サルコペニアは QOL（生活の質）の低下や医療・介護費の増加へとつながり、サルコペニアの原因究明、予防・治療法の確立は急務となっている。

2. 研究の目的

サルコペニアの発症メカニズムは解明されておらず、様々な原因候補が提唱されている。その 1 つにミトコンドリア機能異常があり、加齢とともに骨格筋ではミトコンドリアの量・機能が低下する。一方、骨格筋量は筋タンパク質の合成と分解のバランスにより維持されており、筋タンパク質合成はタンパク質やアミノ酸（特にロイシン）摂取により促進される。しかし、高齢者ではタンパク質・アミノ酸摂取による筋タンパク質合成促進作用が弱まる「筋タンパク質同化抵抗性」が存在し、これもサルコペニアの原因候補と考えられている。そこで、本研究ではサルコペニアの原因候補である「ミトコンドリア機能異常」と、高齢者に存在する「筋タンパク質同化抵抗性」の関連性・因果関係を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

老化促進モデルマウスであり、サルコペニアモデルと考えられている senescence-accelerated mouse prone 8 (SAMP8) は、骨格筋量が 9 カ月齢から低下すること、骨格筋でミトコンドリアの量・機能の指標となるクエン酸合成酵素活性等が低下することが報告されている。そのため、24 時間絶食させた 10 カ月齢の SAMP8 へロイシン (1.35 mg/g 体重) を経口投与し、30 分後にタンパク質合成量を測定するためピューロマイシン (0.04 μmol/g 体重) を腹腔内投与した。ピューロマイシン投与 30 分後に腓腹筋を採取し、ウエスタンブロットやアミノ酸分析を行った。

4. 研究成果

正常老化を示す Senescence-Accelerated Mouse Resistant 1 (SAMR1) と SAMP8 では、ある週齢から体重増加に差異が生じ、SAMP8 が低体重となる一方で、体重 1 g 当たりの摂食量は SAMP8 が多いことが明らかとなった。筋タンパク質合成量のベースラインは、SAMR1 に比べ SAMP8 が高い傾向にあり、ロイシン摂取によっても両マウスで同程度に筋タンパク質合成が促進されることが明らかとなった (Fig. 1)。また、タンパク質合成を調節している mammalian target of rapamycin complex 1 の標的である 70-kDa ribosomal protein S6 kinase 1 のリン酸化は、両マウスにおいてロイシン摂取により増加していた (Fig. 2)。さらに、ロイシンセンサーの 1 つ

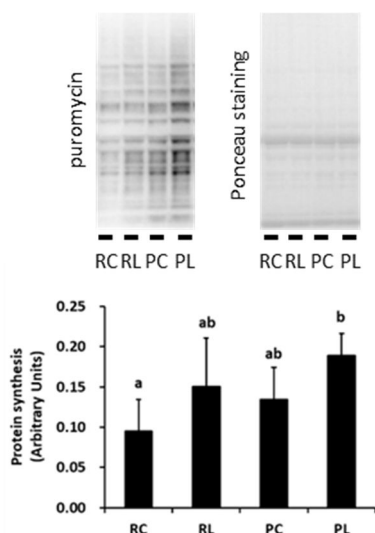


Fig. 1 Protein synthesis evaluated by detecting puromycin-labeled peptides in the gastrocnemius muscle of SAMR1(R) and SAMP8(P) mice administered 0.2% xanthan gum solution (RC and PC) or leucine (RL and PL) with gavage after 24 h fasting. Data are shown as mean ± SD. n = 5-6. One-way ANOVA and Tukey-Kramer test were used to analyze the differences. The statistical testing threshold for significance was set at P < 0.05.

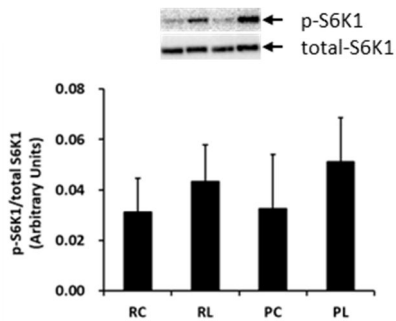


Fig. 2 Changes in phosphorylation of S6K1 at Thr389 in the gastrocnemius muscle of SAMR1 (R) and SAMP8 (P) mice administered 0.2% xanthan gum solution (RC and PC) or leucine (RL and PL) with gavage after 24 h fasting. Data are shown as mean \pm SD. n = 5-6. One-way ANOVA and Tukey-Kramer test were used to analyze the differences. The statistical testing threshold for significance was set at $P < 0.05$.

である leucyl-tRNA synthetase のタンパク質量も両マウスで同程度であった。これらの結果から 10 週齢の SAMP8 には筋タンパク質同化抵抗性が存在せず、ロイシン感受性も同程度であることが示唆された。次に、ミトコンドリア機能を酸化リン酸化関連遺伝子のタンパク質発現量により評価した。その結果、SAMR1 と SAMP8 間で酸化リン酸化関連遺伝子のタンパク質発現量に差は観察されなかった。また、ミトコンドリア生合成のマスターレギュレーターである peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha も両マウス間で差は見られなかった。これらの結果から本研究で用いた 10 週齢の SAMR1、SAMP8 においてミトコンドリア量や機能は同程度であることが示唆された。次に、骨格筋中アミノ酸濃度を測定した。その結果、SAMR1、SAMP8 とともにロイシン摂取によりロイシン濃度は増加し、特に、SAMP8 においては著しく増加していた。次に、アミノ酸欠乏によりリン酸化が増加する eukaryotic initiation factor 2 のリン酸化を測定した結果、SAMR1、SAMP8 では変化が認められなかった。これらの結果から両マウスにおいてアミノ酸欠乏が生じている可能性は低いことが示唆された。

以上の結果から老化促進モデルマウスであり、サルコペニアモデルと考えられている SAMP8 には筋タンパク質同化抵抗性は存在せず、ミトコンドリア量、機能やロイシン吸収も正常であり、筋タンパク質同化抵抗性の評価系として SAMP8 は適していない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0件

〔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
--	---------------------------	-----------------------	----

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