

令和 2 年 6 月 8 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(S)

研究期間：2015～2019

課題番号：15H05789

研究課題名（和文）骨格筋を中心とする臓器間ネットワークによる老化調節機構解明と画的抗加齢療法開発

研究課題名（英文）Development of a novel anti-aging strategy by elucidating the mechanisms regulating aging through a muscle centric organ network

研究代表者

植木 浩二郎 (Ueki, Kohjiro)

東京大学・医学部附属病院・客員研究員

研究者番号：00396714

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 153,800,000円

研究成果の概要（和文）：ヒトサルコペニアのモデルである骨格筋特異的Akt欠損（mAktDKO）マウスを樹立し、その表現型を詳細に解析した。このマウスの骨格筋はミトコンドリアの減少とマイトファジー不全を呈し、前者はmTORC1、後者はFoxOによる制御を受けていたが、筋量の維持にはFoxO経路が重要であった。mAktDKOマウスではヒトと同様、骨量減少が見られ、またヒトのフレイルに似た衰弱死の増加を伴う平均寿命の短縮を認めた。また高脂肪食負荷によりサルコペニア肥満モデルを作製すると、主に腫瘍死に因る平均寿命の短縮が見られ、健全な骨格筋が腫瘍耐性の機能を担っていることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

サルコペニア形成の分子メカニズムを解明するとともに、骨格筋を中心とする全身の老化制御機構の存在を明らかにした。ヒトにおけるサルコペニア・フレイルの新たな予防法の開発につながるるとともに、骨格筋介入による抗老化・抗腫瘍療法の開発に道を開くものと考えられる。

研究成果の概要（英文）：We established skeletal muscle-specific Akt1/2 double knockout (mAktDKO) mice, as a mouse model mimicking premature sarcopenia in humans, and revealed that they exhibited accelerated muscle volume reduction, locomotive dysfunction, insulin resistance, and systemic senescence. In skeletal muscle of the mAktDKO mice, decreased mitochondria and mitophagy failure were observed, and the former was attributed to the mTOR pathway, a key pathway downstream of Akt, whereas the latter was to the FoxO pathway, the other key pathway. Inhibition of FoxO activity was sufficient in the maintenance of muscle volume. The mAktDKO mice showed osteoporosis and shortened lifespan mainly due to debilitation, which mimicked aging and frailty in humans. We also generated a model of sarcopenic obesity by feeding the mAktDKO mice with high-fat diet, which exhibited shortened lifespan mainly due to tumor death, suggesting that skeletal muscle could be involved in the regulation of systemic tumor resistance.

研究分野：医歯薬学

キーワード：老化 シグナル伝達 糖尿病

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

糖尿病・心血管疾患などの生活習慣病は、高度肥満に伴う発症が多くを占める欧米と異なり、我が国をはじめとするアジア諸国では軽度肥満の状態や非肥満でも加齢によりリスクが高まることが知られている。この要因として、加齢に伴って骨格筋の質的・量的な劣化(サルコペニアやその前段階である言わばプレサルコペニア)がおき、肥満が軽度ないしは非肥満であっても、インスリン抵抗性や身体活動度の低下などを惹起し、生活習慣病の発症の誘因になっているといわれている。また、サルコペニアやさらに進行した病態であるフレイルは、高齢者に様々な合併症を惹起し高齢者の社会的自立を著しく阻害する。したがって、急速に高齢化社会を迎えつつある我が国を含む東アジア諸国の生活習慣病予防・健康寿命延伸には、骨格筋を中心とする生体恒常性維持機構の解明が極めて重要と考えられる。

我々は本研究で、骨格筋が種々の代謝産物や myokine 等の分泌因子あるいは神経経路を通じて脂肪組織・骨・肝臓・脳・膵臓などとネットワークを形成して生体恒常性を維持しており、加齢によりこの骨格筋を中心とする臓器間ネットワーク機構が破綻することが生活習慣病や加齢関連疾患発症の要因となっているという *metabolocomotive syndrome* の概念を提起し、その病態を解明し、またその治療法を開発する。これまでの経時的な野生型マウスの観察や糖尿病モデルマウスの骨格筋の分析から、加齢で認められる速筋優位の骨格筋の減少すなわちサルコペニアには、骨格筋でのインスリン作用の低下、ことに Akt 活性の低下が起点となっていると考えられた。実際、2 型糖尿病モデルである *db/db* マウスでも 1 型糖尿病モデルマウスである STZ 投与マウスでも、速筋優位の骨格筋の低下が起きていた(未発表データ)。野生型マウスでも、50 週齢という比較的早い時期から骨格筋量の変化に先んじて Akt の活性低下とミトコンドリア機能低下などが認められた。

そこで、加齢により骨格筋のインスリン作用・Akt 活性が低下し、サルコペニアを生じさせることでさらに骨格筋のインスリン作用が低下し、サルコペニアが一層進行するという病態モデルが想起される。このことを検証するため、Akt の主要な 2 つのアイソフォームである Akt1 および Akt2 を骨格筋特異的にノックアウトしたマウス (*mAktDKO* マウス) を作成した。このマウスは、加齢によるサルコペニアで認められる速筋優位の骨格筋量の低下が若年から認められ、週齢が進むにつれてインスリン抵抗性・耐糖能異常を示すというこれまでになかった早発性のサルコペニアモデルである。また、このマウスでは、野生型マウスで認められるミトコンドリア機能低下などが骨格筋量の低下に先んじて極めて若週齢で認められる。さらに、*mAktDKO* マウスは骨量の低下や寿命の短縮も呈しており、上記の骨格筋を中心とする臓器間ネットワーク機構を検証する優れたツールと考えられる。

2. 研究の目的

我々が樹立した上記のサルコペニアモデルマウスを解析することによって、骨格筋を中心とする臓器間ネットワークを媒介する代謝産物、myokine を同定してサルコペニア・フレイルの病態メカニズムを解明する。さらに、これらをターゲットにした治療法を開発を行うとともに、運動や栄養素などがこのネットワークに与える影響を分子レベルで解明し、その結果を通して適切な生活習慣のあり方の提示や、運動や栄養素の効果を模倣する新規生活習慣病治療法・抗加齢療法の創出を目指す。

3. 研究の方法

野生型加齢マウスや *mAktDKO* マウスを用いた、発現解析・シグナル解析・メタボローム解析、さらには他の遺伝子改変マウスとの交配、栄養素や運動への介入などを駆使して、以下のことを明らかにする。

(1) 加齢によって骨格筋の量や質が変化する分子メカニズムを明らかにする。

(2) サルコペニアやフレイルが骨量低下や認知機能低下などの老化に与える影響を分子レベルで解明し、骨格筋を中心とする生体恒常性維持を司る臓器間ネットワーク機構を解明する。

(3) 上記(1)(2)で同定した骨格筋からの myokine や代謝産物等をターゲットに、サルコペニア・フレイルのバイオマーカーや、予防・治療薬のシーズを開発する。

(4) 栄養素や運動への介入が、サルコペニアやフレイルに及ぼす影響を分子レベルで解明し、抗加齢のための適切な食事療法・運動療法の開発に資する。

4. 研究成果

(1) *mAktDKO* マウスを用いたサルコペニアの表現型の解明

我々は、*mAktDKO* マウスが早発性サルコペニアの良いモデルとなりうる可能性をこれまでの解析で見いだしていたが、その詳細なメカニズムについて更なる解析を進めた。その主要な結果を以下に示す：

・速筋重量は 100 週齢に至るまで、ほぼ一貫して対照マウスの半分程度に減少していた。一方で遅筋重量はほぼ変化がなく、これはヒトのサルコペニアの特徴と一致していた。

・*mAktDKO* マウスで主に減少する速筋は瞬発力に優れており、このマウスが筋力低下を示すこと

は既に確認していたが、加えて解糖系関連遺伝子の発現が低下していることを確認した。運動負荷をかけない状態でメタボローム解析を行なうと、解糖系の代謝産物、並びに ATP 含量が有意に低下していた。

- ・加えて持久力を検討したところ、mAktDKO マウスの運動持続時間は対照マウスの約 10 分の 1 に、著明に低下していた。
- ・この機序として、mAktDKO マウスの速筋で、ミトコンドリア生合成や酸化的リン酸化、及びオートファジー関連の遺伝子発現が低下することは認めていたが、さらに電子顕微鏡による詳細な解析を行なった。このマウスの速筋では電子密度が薄く膨化した異常ミトコンドリアが観察された。更にこのような異常ミトコンドリアを処理するオートファジー（マイトファジー）が十分働いていないことを示唆する像が観察され、また近傍にその結果と思われる電子密度の高い凝集体を認めたことから、マイトファジー不全が示唆された（図 1）。

- ・加えて mAktDKO マウスでは老化マーカー遺伝子の発現上昇を認めていたが、抗酸化作用を示す SOD2 や抗老化分子である Sirtuin の発現は低下していることが明らかとなった。

(2) Akt シグナルの下流で鍵を握る分子の同定

この mAktDKO マウスでは、Akt の活性低下により、下流で蛋白合成を促進する mTORC1 経路が不活化する一方、蛋白分解を促進する FoxO 経路が活性化しており（図 2）、両者の寄与について検討した。具体的には、mTORC1 を抑制する TSC2 を加えた三重欠損（mAkt/TSCKO）マウス、並びに FoxO ファミリーで骨格筋における主要なアイソフォームである FoxO1/4 を加えた四重欠損（mAkt/FoxOKO）マウスを作製し、その表現型を解析した。

- ・mAkt/TSCKO マウスでは、ミトコンドリアコピー数が対照マウスの倍にまで増加した一方、ミトコンドリアの形態異常やマイトファジー不全像は引き続き認められた。一方 mAkt/FoxOKO マウスではミトコンドリアコピー数は対照マウスと同程度であったが、その形態異常は観察されず、またオートファジー関連遺伝子発現の発現も改善していた。このことから Akt の下流で、mTORC1 経路は主にミトコンドリアの量を、FoxO 経路は主にマイトファジーを、それぞれ制御するという役割分担の存在が明らかとなった（図 2）。

- ・加えて mAktDKO マウスで見られたような骨格筋における表現型を解析したが、mAkt/TSCKO マウスでは速筋重量や体重の減少、筋力・持久力の低下が引き続き認められた。このことはミトコンドリアの量は回復したものの、その機能は低下したままで、サルコペニアの改善には至らなかったものと考えられた。

- ・一方で mAkt/FoxOKO マウスでは速筋重量や体重の減少、筋力・持久力の低下といった表現型が消失し（図 3）、サルコペニアにおける骨格筋の量と機能の低下が rescue できたものと考えられた。但し mAktDKO マウスは加齢に伴い全身のインスリン抵抗性を呈したが、この改善は部分的であった（図 3）。これは骨格筋量が回復した一方、Akt の下流で FoxO でなく AS160 など他の分子によって制御される糖取り込みは、引き続き低下していたためと解釈された。

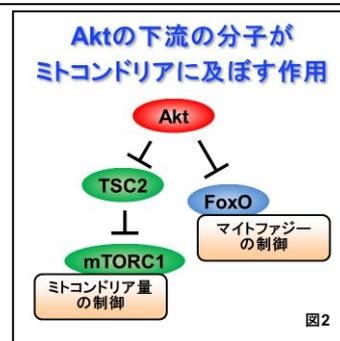
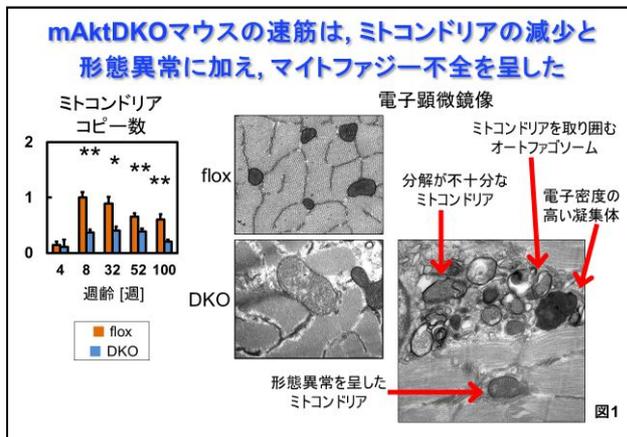
(3) サルコペニア・フレイルにおける全身老化・寿命短縮メカニズムの解明

mAktDKO マウスで骨量減少や寿命短縮を示すことが、予備的検討においてある程度示されてきたが、その詳細について更なる解析を進めた：

- ・50 週齢での大腿骨のマイクロ CT にて、骨梁間の空隙の体積を反映し、骨粗鬆症のマーカーとなる star volume が、mAktDKO マウスで増大していた（図 4 左）。

- ・骨量減少には、骨形成低下と骨吸収亢進の 2 つの可能性が考えられたため、両者を鑑別する目的で、同週齢で骨形態解析を行なった。その結果、骨吸収には大きな変化を認めず、骨形成低下が主な機序であることが明らかとなった（図 4 右）。

- ・骨形成が低下する機序として、骨芽細胞の分化能自体が低下している可能性も考えられたが、生後間もない mAktDKO マウスから頭蓋冠細胞を抽出して行なった骨芽細胞への in vitro 分化実験では異常がなく、骨格筋からの分泌因子の影響が示唆された。



Akt依存性の抗サルコペニア経路の解明: FoxO経路の遮断による表現形の消失

	mAkt1/2 KO	mAkt1/2 FoxO1/4 KO
体重	↓	↔
速筋重量	↓	↔
筋力・持久力	↓	↔
全身のインスリン感受性	↓	↔
骨量	↓	↔
平均寿命	↓	↔
衰弱死	↓	↔

図 3

・速筋重量に殆ど差が認められない6週齢時でも、骨量減少が始まっており、骨格筋量の減少に伴う骨にかかる張力の低下以外に、骨格筋由来の何らかの因子が骨量の調節に関与していることが示唆された。この時期の速筋を用いて、マイクロアレイ解析により mRNA 発現を網羅的に比較検討したところ、一部の分泌蛋白の発現が mAktDKO マウスで低下しており、バイオマーカーの候補と考えられた。

・このような骨量減少の表現型は、mAkt/Fox0KO マウスでは消失した(図3)。すなわち、骨格筋と骨をつなぐ myokine は、Fox0 経路の下流にあるものと考えられた。

・心機能の低下も加齢によって生じうるが、mAktDKO マウスの心臓では重量や ANP/BNP の遺伝子発現に差がなかった。

・mAktDKO マウスの寿命について、解析対象とした全個体が死亡するまで、追跡を継続したところ、mAktDKO マウスで約1割の有意な平均生存期間の短縮を認められた(図5左)。

・死亡した mAktDKO マウスを解剖すると、肉眼的に明らかな異常を認めないものの、筋量が著明に減少した衰弱死と思われるものを多く認め、逆に腫瘍死の割合は低下していた(図5中、右)。死亡時体重も有意に減少しており、いわゆるフレイルの状態に陥ったことが示唆された。

・このような寿命の表現型も mAkt/Fox0KO マウスでは消失し、死因も対照マウスと同様であった(図3)。このことから、サルコペニアの表現型を考える上では、Akt の活性低下、並びに Fox0 の活性上昇が重要であることが明らかとなった。

・以上の解析は遺伝子改変マウスを用いて行なったが、食事療法や低分子化合物の投与で同様の効果を得ることができれば、実臨床におけるサルコペニアの治療に更に近づくことが期待される。まず初めに mTORC1 経路がロイシンをはじめとする分岐鎖アミノ酸によっても活性化されることに着目し、mAktDKO マウスにロイシン負荷を行ない、その表現型を評価した。しかしながら52週に渡る負荷を行なったにも拘らず、体重や速筋重量などに変化は見られなかった。

・次に Fox0 経路に着目し、Fox0 阻害薬である AS1842856 の投与実験を行なった。mAktDKO マウスに対する2週間の連続経口投与により、一部の速筋重量の増加が認められた。今後化合物の構造や、投与する量・経路の最適化を図ることで、サルコペニアの治療にもつながる可能性が示唆された。

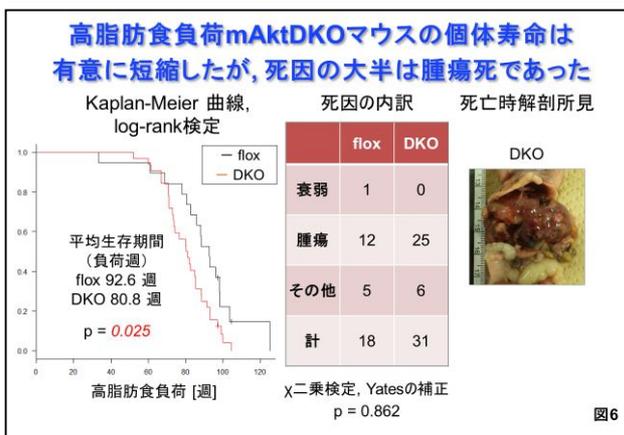
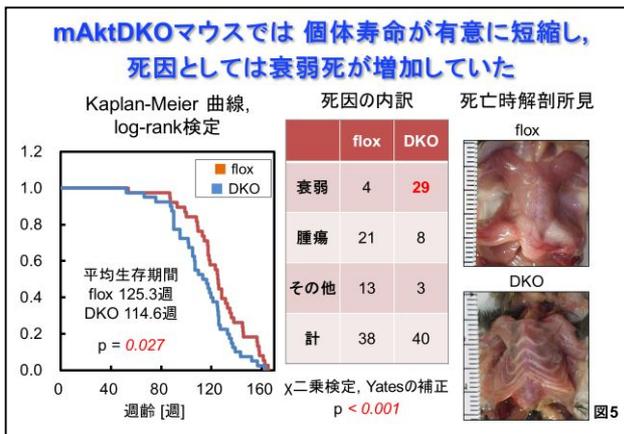
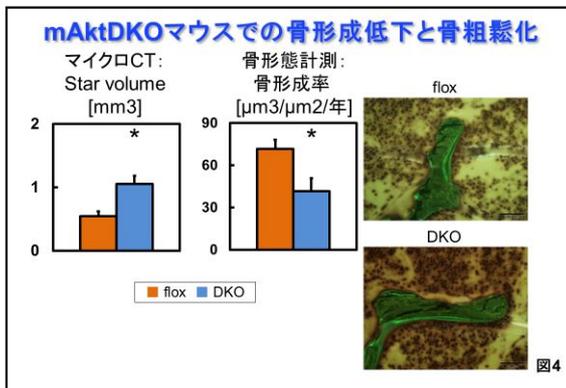
(4) サルコペニア肥満の表現型の解明

昨今我が国において問題となっているサルコペニア肥満の病態を解明するために、mAktDKO マウスに対する高脂肪食負荷を行なった。

・このマウスでは普通食負荷下と同様に、速筋重量の減少や筋力の低下、並びに骨量減少を引き続き認めた。一方で脂肪重量や体重は差を認めず、全身のインスリン感受性にも差がなかった。すなわち少なくともモデルマウスにおける全身への影響は、サルコペニアよりも高脂肪食負荷の方が大きいものと考えられた。

・しかしながら寿命については、高脂肪食負荷下においても mAktDKO マウスで、有意に短縮していた。対照マウスでの死亡の大半は腫瘍のためと考えられたが、mAktDKO マウスでも同様であり、普通食負荷下で頻発した衰弱死は殆ど見られなかった(図6)。すなわち健全な骨格筋は腫瘍耐性の機能を担っている一方、肥満においてはこれが損なわれることが示唆された。

・これまで主に下等生物における検討から、インスリン/IGF-1 シグナルが Fox0 の活性を抑制することが、老化の促進につながるということが提唱されてきた。しかしながら今回の一連の結果からは、骨格筋における老化を考える上で、インスリン/IGF-1 シグナルとその下流の Akt の活性が保たれることの重要性が明らかとなった。下流の鍵分子は、下等生物と同様に Fox0 であったが、下



等生物ではその活性化が老化の抑制につながる一方、哺乳動物の骨格筋ではその活性低下が老化の抑制につながる事が示された。このようにこれまでの老化に関する通説が、高等生物、特に一部の組織で必ずしも当てはまらないのは、非常に興味深い知見である(図7)。

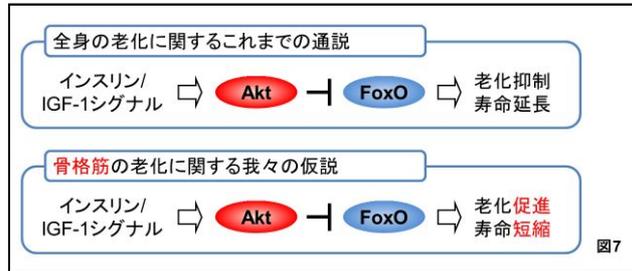


図7

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Toda G, Soeda K, Okazaki Y, Kobayashi N, Masuda Y, Arakawa N, Suwanai H, Masamoto Y, Izumida Y, Kamei N, Sasako T, Suzuki R, Kubota T, Kubota N, Kurokawa M, Tobe K, Noda T, Honda K, Accili D, Yamauchi T, Kadowaki T, Ueki K	4. 巻 -
2. 論文標題 Insulin- and Lipopolysaccharide-Mediated Signaling in Adipose Tissue Macrophages Regulates Postprandial Glycemia through Akt-mTOR Activation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Mol Cell	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.molcel.2020.04.033	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 該当する
1. 著者名 Sasako T, Ohsugi M, Kubota N, Itoh S, Okazaki Y, Terai A, Kubota T, Yamashita S, Nakatsukasa K, Kamura T, Iwayama K, Tokuyama K, Kiyonari H, Furuta Y, Shibahara J, Fukayama M, Enooku K, Okushin K, Tsutsumi T, Tateishi R, Tobe K, Asahara H, Koike K, Kadowaki T, Ueki K	4. 巻 10
2. 論文標題 Hepatic Sdf211 controls feeding-induced ER stress and regulates metabolism	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 NatCommun	6. 最初と最後の頁 947
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41467-019-08591-6	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 Kobayashi M, Ohsugi M, Sasako T, Awazawa M, Umehara T, Iwane A, Kobayashi N, Okazaki Y, Kubota N, Suzuki R, Waki H, Horiuchi K, Hamakubo T, Kodama T, Aoe S, Tobe K, Kadowaki T, Ueki K	4. 巻 38
2. 論文標題 The RNA Methyltransferase Complex of WTAP, METTL3, and METTL14 Regulates Mitotic Clonal Expansion in Adipogenesis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Mol Cell Biol	6. 最初と最後の頁 e00116-18
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1128/MCB.00116-18	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 Nawaz A, Aminuddin A, Kado T, Takikawa A, Yamamoto S, Tsuneyama K, Igarashi Y, Ikutani M, Nishida Y, Nagai Y, Takatsu K, Imura J, Sasahara M, Okazaki Y, Ueki K, Okamura T, Tokuyama K, Ando A, Matsumoto M, Mori H, Nakagawa T, Kobayashi N, Saeki K, Usui I, Fujisaka S, Tobe K	4. 巻 8
2. 論文標題 CD206+ M2-like macrophages regulate systemic glucose metabolism by inhibiting proliferation of adipocyte progenitors	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Nat Commun	6. 最初と最後の頁 286
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-017-00231-1	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 Ueki K, Sasako T, Okazaki Y, Kato M, Okahata S, Katsuyama H, Haraguchi M, Morita A, Ohashi K, Hara K, Morise A, Izumi K, Ishizuka N, Ohashi Y, Noda M, Kadowaki T	4. 巻 5
2. 論文標題 Effect of an intensified multifactorial intervention on cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes (J-D01T3): an open-label, randomised controlled trial	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Lancet Diabetes Endocrinol	6. 最初と最後の頁 951-964
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/S2213-8587(17)30327-3	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 Okada-Iwabu M, Iwabu M, Ueki K, Yamauchi T and Kadowaki T.	4. 巻 39
2. 論文標題 Perspective of Small-Molecule AdipoR Agonist for Type 2 Diabetes and Short Life in Obesity	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 Diabetes Metab J	6. 最初と最後の頁 363-372
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4093/dmj.2015.39.5.363	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 Shiomi Y, Yamauchi T, Iwabu M, Okada-Iwabu M, Nakayama R, Orikawa Y, Yoshioka Y, Tanaka K, Ueki K and Kadowaki T	4. 巻 290
2. 論文標題 A Novel Peroxisome Proliferator-activated Receptor (PPAR)alpha Agonist and PPARgamma Antagonist, Z-551, Ameliorates High-fat Diet-induced Obesity and Metabolic Disorders in Mice	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 J Biol Chem	6. 最初と最後の頁 14567-14581
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.M114.622191	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 Obata A, Kubota N, Kubota T, Iwamoto M, Sato H, Sakurai Y, Takamoto I, Katsuyama H, Suzuki Y, Fukazawa M, Ikeda S, Iwayama K, Tokuyama K, Ueki K and Kadowaki T	4. 巻 157
2. 論文標題 Tofogliflozin Improves Insulin Resistance in Skeletal Muscle and Accelerates Lipolysis in Adipose Tissue in Male Mice	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Endocrinology	6. 最初と最後の頁 1029-1042
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1210/en.2015-1588	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26件 (うち招待講演 19件 / うち国際学会 6件)

1. 発表者名 植木 浩二郎
2. 発表標題 サルコペニア肥満における骨格筋インスリン/Aktシグナルの役割
3. 学会等名 第39回日本肥満学会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 植木 浩二郎
2. 発表標題 骨格筋のインスリン・Aktによる老化制御
3. 学会等名 第5回日本サルコペニア・フレイル学会大会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 植木 浩二郎
2. 発表標題 骨格筋のインスリン・Aktシグナルによる代謝・老化制御
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takayoshi Sasako, Takashi Kadowaki, and Kohjiro Ueki
2. 発表標題 Role of Akt in skeletal muscle in the protection of sarcopenia and aging
3. 学会等名 第91回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takayoshi Sasako
2. 発表標題 Role of Akt in skeletal muscle in the protection of sarcopenic obesity and aging
3. 学会等名 The 3rd Japan-Korea-Taiwan Symposium on Obesity, 2018 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kohjiro Ueki
2. 発表標題 Role of Akt in skeletal muscle in anti-aging
3. 学会等名 RECQ 2018 (Invited speaker at symposium) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kohjiro Ueki
2. 発表標題 Akt activity in skeletal muscle prevents sarcopenia and premature aging in mice
3. 学会等名 2nd Asian Conference for Frailty and Sarcopenia (Invited speaker at symposium) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 植木浩二郎
2. 発表標題 糖尿病患者のサルコペニア・フレイル
3. 学会等名 第32回日本糖尿病合併症学会（教育講演）（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 植木浩二郎
2. 発表標題 骨格筋のAktによる老化制御機構
3. 学会等名 第35回日本骨粗鬆症学会学術集会（シンポジウム）（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 植木浩二郎
2. 発表標題 骨格筋のインスリン・Aktシグナルによる代謝・老化制御機構
3. 学会等名 第60回日本糖尿病学会年次学術集会（シンポジウム）（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 笹子敬洋，戸田郷太郎，添田光太郎，門脇孝，植木浩二郎
2. 発表標題 骨格筋におけるAktの活性低下がインスリン抵抗性とサルコペニアに及ぼす作用の検討
3. 学会等名 第60回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 笹子敬洋, 戸田郷太郎, 添田光太郎, 門脇孝, 植木浩二郎
2. 発表標題 骨格筋におけるAktの活性低下がインスリン抵抗性とサルコペニアに及ぼす作用の検討
3. 学会等名 第90回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 笹子敬洋, 梅原敏弘, 戸田郷太郎, 添田光太郎, 門脇孝, 植木浩二郎
2. 発表標題 骨格筋におけるAktの活性低下がインスリン抵抗性とサルコペニアに及ぼす作用の検討
3. 学会等名 第54回日本臨床分子医学会学術集会 (学術奨励賞)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 植木浩二郎
2. 発表標題 Akt signaling in muscle plays a key role in the maintenance of a healthy long life
3. 学会等名 第59回日本糖尿病学会年次学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 植木浩二郎
2. 発表標題 糖尿病患者の筋機能と糖代謝
3. 学会等名 第51回日本理学療法学会学術大会 (招待講演)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 笹子 敬洋, 戸田 郷太郎, 添田 光太郎, 門脇 孝, 植木 浩二郎
2. 発表標題 骨格筋におけるAktの活性低下がインスリン抵抗性とサルコペニアに及ぼす作用の検討
3. 学会等名 第89回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 笹子 敬洋, 戸田 郷太郎, 添田 光太郎, 門脇 孝, 植木 浩二郎
2. 発表標題 骨格筋におけるAktの活性低下がインスリン抵抗性とサルコペニアに及ぼす作用
3. 学会等名 第59回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 植木浩二郎
2. 発表標題 骨格筋のAktシグナルによる老化制御
3. 学会等名 第2回日本筋学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 植木浩二郎
2. 発表標題 サルコペニアの成因と予防
3. 学会等名 第25回日本交通医学工学研究会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 植木浩二郎
2. 発表標題 サルコペニアの発症メカニズムとその予防
3. 学会等名 第66回日本体質医学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Kohjiro Ueki
2. 発表標題 Role of Akt in Skeletal Muscle in Anti-Aging
3. 学会等名 Annual Meeting of the Korean Society for Molecular and Cellular Biology（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Kohjiro ueki
2. 発表標題 Akt activity in skeletal muscle prevents sarcopenia and premature aging in mice
3. 学会等名 2nd Asian Conference for Frailty and Sarcopenia（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Kohjiro Ueki
2. 発表標題 Role of Akt in skeletal muscle in the protection of sarcopenia and aging
3. 学会等名 12th International Symposium of Geriatrics and Gerontology（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 笹子 敬洋, 門脇 孝, 植木 浩二郎
2. 発表標題 インスリン・IGF-1シグナルを介した筋骨格系制御メカニズム
3. 学会等名 第34回日本骨代謝学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 植木浩二郎
2. 発表標題 肥満と老化に克つ糖尿病治療を考える
3. 学会等名 日本体質医学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 植木浩二郎
2. 発表標題 インスリン・IGF-1シグナル と老化・寿命制御
3. 学会等名 日本抗加齢医学会講習会 (招待講演)
4. 発表年 2015年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

http://dm.umin.jp/dmsd/

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	笹子 敬洋 (Sasako Takayoshi) (20550429)	東京大学・医学部附属病院・助教 (12601)	
研究 分 担 者	小林 直樹 (Kobayashi Naoki) (80750728)	国立研究開発法人国立国際医療研究センター・その他部局 等・上級研究員 (82610)	