

令和 2 年 6 月 5 日現在

機関番号：16301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2019

課題番号：15K16396

研究課題名（和文）サルコペニアの嚥下機能低下様式の解明-筋萎縮分子機構の解明-

研究課題名（英文）Elucidation of pathology in dysphagia due to sarcopenia

研究代表者

田中 加緒里（西窪加緒里）（Tanaka-Nishikubo, Kaori）

愛媛大学・医学系研究科・講師

研究者番号：60380242

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,000,000円

研究成果の概要（和文）：高齢者の嚥下障害の重症化の一つの原因であるサルコペニアの病態解明を目的として研究を行った。今回は、四肢骨格筋の廃用性筋萎縮に関連しているユビキチン・プロテアソーム系の筋萎縮分子機構に着目して、PGC-1a、FOXO3の測定および筋繊維の組織検査を行った。その結果、四肢骨格筋では、有意なPGC-1a高値、FOXO低値を認めたと、嚥下関連筋である下咽頭収縮筋および胸骨舌骨筋では有意差を認めなかった。筋繊維横断面積および筋繊維数は加齢群では若年群に比べて有意な低下を認めていた。四肢骨格筋と比べて、下咽頭収縮筋は加齢のみでの筋萎縮の影響は受けにくいことが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

日本は超高齢化社会に突入し、高齢者の嚥下障害は大きな問題になっている。特に、進行性、全身性に筋肉量減少と筋力低下を呈するサルコペニア（筋肉減少症）は、身体機能障害やQOL低下、死のリスクを伴う疾患であり、サルコペニアの嚥下障害の病態解明は急務である。今回、四肢骨格筋の廃用性筋萎縮で見られたユビキチン・プロテアソーム系の嚥下関連筋における影響を検討した結果、有意な差が得られなかった。このことから、発生学的に、第4頰弓由来の横紋筋で、嚥下時以外にも呼吸中枢からの刺激を受けている嚥下関連筋とは四肢骨格筋とは全く違う病態を有することが明らかとなり、今後さらなる研究の可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：The purpose of this study was to elucidate the pathology of sarcopenia, which is one of the causes of severe dysphagia in the elderly. In this study, we focused on the molecular mechanism of muscle atrophy of the ubiquitin-proteasome system, which is associated with disused muscle atrophy of limb skeletal muscles, and measured PGC-1a and FOXO3 and performed histological examination of muscle fibers. As a result, in skeletal muscles of limbs, high levels of PGC-1a and low levels of FOXO were observed, but no significant differences were observed in hypopharyngeal constrictor muscles and sternohyoid muscles, which are deglutition-related muscles. The muscle fiber cross-sectional area and the number of muscle fibers were significantly decreased in the aging group compared with the young group. It was suggested that hypopharyngeal constrictor muscles were less susceptible to muscle atrophy only with aging compared with limb skeletal muscles.

研究分野：耳鼻咽喉科学

キーワード：嚥下障害 サルコペニア 高齢者

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

日本は超高齢化社会に突入し、高齢者の嚥下障害は医療的にも社会的にも大きな問題になっている。特に、進行性、全身性に筋肉量減少と筋力低下を呈するサルコペニア（筋肉減少症）は、身体機能障害やQOL低下、死のリスクを伴う疾患として近年注目されている。嚥下関連筋にも筋力低下をきたすサルコペニアの嚥下障害では、低栄養によりさらに筋力低下が進行し、嚥下機能はいっそう低下して悪循環に陥ることも少なくない。日本における肺炎による死亡者の95%は高齢者であり、高齢者における嚥下障害発症メカニズムの解明とその対策は急務である。申請者らの教室では、嚥下障害に対し、新規検査法の開発（Komori M et al, ORL, 2008）などを行うとともに、集学的治療（Suzuki Y et al, Brain & Development, 2007; 兵頭政光, Geriatr Med, 2007; 豊島真理子 他, 耳鼻, 2007）にも精力的に取り組んできた。しかし、高齢者では原因疾患だけではなく、加齢による嚥下機能変化により病態が複雑化し、嚥下障害発症を契機に身体機能低下等も加わることも少なくないため、予防を中心とした治療の開発の必要性を痛感するようになった。当教室ではこれまでに甲状咽頭筋と輪状咽頭筋の形態学的特長や両筋の組織化学的特性相違を明らかにし（Hyodo M, et al, Acta Otolaryngol, 1998）また申請者は加齢による嚥下機能低下に特徴的な変化は食道入口部開大量低下であり、それには上記の甲状咽頭筋、輪状咽頭筋の形態学的変化や喉頭挙上距離の低下が大きな要因であることを解明した（Nishikubo K, et al, Auris Nasus Larynx, 2014）。下咽頭収縮筋の組織変化や喉頭挙上に関わる舌骨上筋群の筋萎縮予防が可能ならば高齢者の嚥下障害の予防および治療法の一つにつながるかと考え、この研究を計画するに至った。

### 2. 研究の目的

近年、骨格筋においては、廃用性筋萎縮を解明するために、筋萎縮分子機構に対する様々な研究が始まっている。しかし、嚥下関与筋の領域においてはこれに関する研究の報告は少ない。そこで申請者はまず下咽頭収縮筋および舌骨上筋群における筋萎縮分子機構を同定し、加齢における廃用性筋萎縮の動態およびサルコペニアの嚥下機能低下様式を解明することとした。

### 3. 研究の方法

まず、成熟群において、ラットを用いて下咽頭収縮筋（甲状咽頭筋、輪状咽頭筋）および舌骨上筋群における筋萎縮分子機構を解明する。今回検討を行った筋萎縮分子機構について説明する。筋萎縮は、細胞内でタンパク質の分解が合成を相対的に上回る結果生じる。この分解経路の中で、筋細胞内に特異的に働いているのがユビキチン・プロテアソーム系であり、この上流経路に筋萎縮分子機構が存在することが明らかになってきている。この筋萎縮分子機構には、調節因子が存在する。1つはFoxO (Forkhead box O) であり、これはアポトーシスや老化などに関与する転写因子である。もう1つは、PGC-1 (Peroxisome proliferator activated receptor gamma coactivator-1) で、これはミトコンドリア新生や糖代謝に関与する転写因子である。筋萎縮が起こると、まずリン酸化 FoxO3a は減少し、FoxO3a は増加する。抑制のため PGC-1 は増加する。つまり、FoxO3a は筋萎縮を促進し、PGC-1 は筋萎縮を抑制するという働きを担っている。そこで、下咽頭収縮筋の2筋群間および舌骨上筋群において、これらの量や分布について比較検討し、また、四肢筋とも比較を行う。次に、ラット加齢モデル(24カ月齢)を用いて、同様に下咽頭収縮筋および四肢筋における FoxO3、リン酸化 FoxO3、PGC-1 の転写共役因子の発現、ミトコンドリア量や分布を測定し、成熟群と比較する。その結果から、ユビキチン・プロテアソーム系の関与する筋萎縮分子機構の関連が明らかとなれば、最後に筋萎縮を予防す

るといわれているユビキチンリガーゼ阻害剤を投与し、下咽頭収縮筋、舌骨上筋群の各転写因子(FoxO3、リン酸化 FoxO3、PGC-1 )の発現量の変化を検討し、ユビキチンリガーゼ阻害剤投与による筋萎縮予防効果について解明する。

#### 4 . 研究成果

四肢骨格筋である長趾伸筋では、有意なPGC-1a高値、FOXO低値を認めたが、嚥下関連筋である下咽頭収縮筋では有意な差を認めなかった。また、胸骨舌骨筋も加齢群および若年群の間に有意な差を認めなかった。筋繊維横断面積および筋繊維数は加齢群では若年群に比べて有意な低下を認めていた。発生学的に、咽頭筋は第4鰓弓由来の横紋筋であり、嚥下時以外にも呼吸中枢からの刺激を受けており、四肢骨格筋と比べて、下咽頭収縮筋は加齢のみでのユビキチン・プロテアソーム系の関与した筋萎縮の影響は受けにくいことが示唆された。そのため、嚥下関連筋に対するユビキチンリガーゼ阻害剤の有効性を示す理論的根拠は乏しく、嚥下関連筋は四肢骨格筋とは全く違う有することが明らかとなり、今後さらなる研究への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
--	---------------------------	-----------------------	----