

令和元年6月17日現在

機関番号：16301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K10826

研究課題名(和文)サルコペニア肥満に対する筋肉内異所性脂肪沈着に着目した新規治療法・運動療法の探索

研究課題名(英文) Exploration of new therapeutic approach to sarcopenic obesity focusing on ectopic fat deposition

研究代表者

茂木 正樹 (Mogi, Masaki)

愛媛大学・医学系研究科・教授

研究者番号：20363236

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：下腿筋に筋毒性薬剤を投与し筋障害を誘導すると、糖尿病マウスでは、fibro-adipocyte progenitor (FAP)細胞という筋肉内の特殊な細胞に分化異常が起こり、脂肪組織となることで筋肉の質を低下させる。このメカニズムに微小循環障害の関与が示唆された。新たな治療効果を期待して血流改善が期待される抗血小板剤の投与を行ったが、筋障害時に微小出血が誘導され分化異常の抑制効果は得られなかった。一方、副次的にFAP細胞の異常分化は筋障害後の筋肉内で、骨様組織も誘導することが見出された。このように糖尿病により筋障害後に適切な筋再生が得られないために骨格筋の質が低下す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

健康寿命を低下させる誘因として国策として対策が急がれているフレイルを誘導する危険因子の一つに糖尿病が挙げられている。本研究は糖尿病が誘導する身体的フレイルの一つであるサルコペニア肥満に、筋組織中細胞の分化異常が関与し、筋肉内に脂肪及び石灰化組織の沈着が起こることを見出した。異所性組織沈着により筋質の低下が誘導される新たな視点からサルコペニアを俯瞰した研究として、学術的意義があるだけでなく、フレイルの克服に向けたアプローチの一つとして社会的意義のある研究と考えられる。

研究成果の概要(英文)：Sarcopenic obesity, age-related muscle loss, which is compensated by an increase in fat mass, impairs quality of life in elderly people. We investigated intramuscular fat deposition using a muscle injury model in type 2 diabetic mice, KKAY. KKAY exhibited impaired muscle regeneration and ectopic fat deposition via impaired cell differentiation of fibro-adipocyte progenitor (FAP) cells. Impaired micro-circulation is one of the mechanisms in this cell abnormal differentiation. However, anti-platelet therapy did not improve ectopic fat deposition after muscle injury. Interestingly, ectopic calcium deposition was observed in this injured muscle of KKAY. Therefore, diabetes may induced abnormal differentiation of mesenchymal cells and impaired the quality of skeletal muscle after muscle injury.

研究分野：老年病

キーワード：サルコペニア肥満 サルコペニア 異所性脂肪沈着 筋肉再生 微小循環障害 糖尿病 FAP細胞 細胞分化異常

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

超高齢社会を迎えた日本では、健やかに齢を取り日常生活動作を低下させない健康寿命の延伸への取り組みが重要視され、フレイルを予防する取り組みが注目されている。特にサルコペニアは加齢に伴い筋肉量が減少する病態であり、代謝疾患に合併したサルコペニア肥満が注目されている。しかし、サルコペニア肥満の誘導メカニズムについては殆どわかっていない。我々はこれまでの研究より、この病態に、筋障害後の筋組織修復の低下とそれに伴う Fibro-adipocyte progenitor (FAP) 細胞の分化異常による筋肉内の異所性脂肪沈着が関与し、そのメカニズムにインスリン抵抗性が影響している可能性を見出した。

## 2. 研究の目的

そこで本研究では、FAP 細胞を制御し、異所性脂肪沈着を抑制することで、サルコペニア肥満の予防法に繋がるメカニズムの解明に努めることを目的とした。また、筋傷害が異所性脂肪沈着を増やし、筋量低下を誘導する可能性がないかについても検討を行うこととした。

## 3. 研究の方法 (計画)

・ FAP 細胞の分化異常を抑制する治療法につながる検討：

インスリン抵抗性を改善する薬剤、具体的には PPAR $\gamma$  の活性薬やメトホルミン等の抗糖尿病薬の投与、インスリンの皮下注射などを施行したマウスで薬剤(カルディオトキシン)投与による筋傷害実験を行い、インスリン抵抗性の改善により、異所性脂肪沈着が軽減されるかどうか検討する。

・ FAP 細胞の分化異常に影響を与える血管障害に関連した検討：

糖尿病では微小血管障害が誘導されると考えられることから、微小血管障害が FAP 細胞の分化異常に影響するかについて検討する。微小血管障害を模した系を作るのは困難なため、大腿動脈を結紮して血流を低下させた下肢虚血マウスを用いた検討を行う。下肢虚血マウスを作成し、6 週間後に筋力測定や運動機能評価を行い、虚血による廃用性の筋萎縮が誘導されていないかに留意し、薬剤投与による筋傷害を誘導し、筋組織の組織学的検討を行う。

・ 組織内異所性脂肪化に影響を与える血管障害に関連したより広い検討：

代謝疾患に関連せずとも、また筋障害の有無に限らずとも虚血に伴って組織内の異所性脂肪化が誘導される可能性について検討を進める。また、血流を改善する作用薬が異所性脂肪化を抑制する効果があるかについても検討する。

・ 代謝性疾患における適切な運動量について筋傷害・脂肪の沈着に着目して検討：

運動療法は筋萎縮を予防し代謝疾患の改善には必須であり、通常の運動では過度の筋障害を起こすことは少ないと考えられるが、代謝疾患患者や微小血管障害患者において過度の運動を行った場合、筋肉内異所性脂肪沈着が増えることで筋萎縮が進むことはないか検討する。

以上より得られた結果を国内外の学会、国際学会等で発表し批評・助言を受けた後、国際医学系科学雑誌へ投稿し、結果を広く公表する。

## 4. 研究成果

下腿筋に筋毒性薬剤を投与することで筋障害を誘導し、その後の筋再生を検討したところ、糖尿病マウスにおいては、fibro-adipocyte progenitor (FAP) 細胞の脂肪組織への分化異常が誘導され、筋肉内に異所性脂肪組織が増加することが示された。糖尿病マウスにおいて PPAR $\gamma$  の活性薬やメトホルミン等の抗糖尿病薬を投与することで、この異常分化は抑制される可能性が示唆された。

また、異所性脂肪化は微小血管周辺で誘導されていることから、マウスの大腿動脈を結紮することにより微小血管障害を誘導したところ、この異常分化は糖尿病でない野生型マウスでも、またの薬剤投与による筋障害を誘導しなくても認められたことから、微小循環障害の関与が示唆された。

そのため抗血小板剤投与による血流改善効果がサルコペニア肥満の新規治療薬にならないかを検討したが、抗血小板剤投与マウスでは筋障害時に微小出血が誘導されてしまい、炎症が強く認められ、脂肪組織の抑制効果は得られなかった。

一方で再生途中の骨格筋細胞を取り出して遺伝子発現を検討したところ、脂肪細胞への分化誘導因子だけでなく、骨細胞への分化誘導遺伝子の発現が増加していることが見出された。また、実際に筋肉の組織切片の染色により、筋肉内にカルシウムの沈着が明確に認

められ、筋肉内異所性骨化が認められた。この異所性骨化は脂肪分化が起こっている部分と重なることから、FAP細胞の関与が示唆された。

すなわち、糖尿病の存在によって、筋肉の再生過程において、間葉系細胞の異常分化が誘導され、本来であれば筋肉細胞が再生されるべきであるにも関わらず、FAP細胞が異常分化を起こし、脂肪組織や骨組織が誘導され筋肉内に沈着することが示唆された。

これまで、筋肉内異所性骨化に関しては、遺伝性の要因や外傷・過度の運動などによって誘導されると考えられていたが、糖尿病で誘導されることは殆ど報告されていない。この詳しい誘導メカニズムについてはまだわかっていないが、筋肉内に異所性の間葉系由来組織の沈着が誘導されるメカニズムにFAP細胞の異常が関与している可能性が示唆され、そのメカニズムについては今後検討を進めて行きたいと考えている。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 0件)

〔学会発表〕(計 2件)

### 1. 茂木正樹

糖尿病とフレイル シンポジウム9「糖尿病による老化促進に基礎研究から迫る」  
第58回日本老年医学会学術集会(招待講演)2016年6月  
石川県立音楽堂(石川県金沢市)

### 2. 茂木正樹

サルコペニア肥満に対する異所性脂肪沈着制御に着目した新規治療法の探索  
第60回日本老年医学会学術集会(招待講演)2018年6月  
京都国際会館(京都府京都市)

〔図書〕(計 0件)

〔産業財産権〕

○出願状況(計 0件)

○取得状況(計 0件)

〔その他〕

ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1)研究分担者

研究分担者氏名：堀内正嗣

ローマ字氏名：Masatsugu Horiuchi

所属研究機関名：愛媛大学

部局名：医学系研究科

職名：教授

研究者番号(8桁): 40150338

研究分担者氏名：関 莉娟

ローマ字氏名：Li-Juan Min

所属研究機関名：愛媛大学

部局名：医学系研究科

職名：助教(病院職員)

研究者番号 ( 8 桁 ): 80726175

研究分担者氏名 : 岩波 純

ローマ字氏名 : Jun Iwanami

所属研究機関名 : 愛媛大学

部局名 : 医学系研究科

職名 : 助教

研究者番号 ( 8 桁 ): 90624792

## (2)研究協力者

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、研究者個人に帰属されます。