

令和 4 年 6 月 13 日現在

機関番号：16101

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2019～2021

課題番号：19H04054

研究課題名（和文）廃用性筋萎縮を惹起するメカノ・ニュートリション・シグナル

研究課題名（英文）Mechano-nutrition-signaling for disuse muscle atrophy

研究代表者

二川 健（NIKAWA, Takeshi）

徳島大学・大学院医歯薬学研究部（医学域）・教授

研究者番号：20263824

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,400,000円

研究成果の概要（和文）：クリノローテーションは、アコニターゼ活性を阻害するとともに、ユビキチン・プロテアソーム系タンパク質分解経路を亢進させた。NAC処理は、この阻害されたアコニターゼ活性を回復し、ユビキチン・プロテアソーム系タンパク質分解経路を抑制した。さらに、NAC処理は、クリノローテーションで増加するミトコンドリアの分裂を抑制した。

次に、2週間の尾部懸垂に供したマウスに0.3%のNAC液を飲水させ、筋萎縮の抑制効果を調べた。NAC液を飲水したマウスの後肢筋は、水を飲水した群と比較して、有意に筋萎縮とが抑制された。アコニターゼは、萎縮筋内に蓄積する酸化ストレスのターゲット酵素の可能性が高いと考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ロコモティブ症候群と代謝リック症候群をオルガネラ連関の観点からとらえた研究は、本研究が初めてであった。本研究により、“不活動による筋萎縮も高血糖による筋萎縮もミトコンドリアと小胞体のオルガネラ連関(MAM構造)の破綻に起因したミトコンドリア代謝異常、とくにMAM構造の破綻から生じる酸化ストレスによるアコニターゼの活性低下である”という新しい概念を提唱できた。その成果は、機械的ストレスやエネルギー代謝異常の感知機構(メカノセンサーやエネルギーセンサー)の解明にとどまらず、抗酸化栄養素の持続的な投与による筋萎縮の治療に合目的な証拠を与えることができた。

研究成果の概要（英文）：In this study, we investigated the effect of oxidative stress on aconitase activity. Clinorotation inhibited aconitase activity and enhanced the ubiquitin-proteasome system proteolytic pathway. N-Acetylcysteine (NAC) treatment restored this inhibited aconitase activity and suppressed the ubiquitin-proteasome-based proteolytic pathway. In addition, NAC treatment suppressed mitochondrial division, which is increased by clinorotation. Next, mice subjected to tail suspension for 2 weeks were allowed to drink 0.3% NAC solution, and the effect of suppressing muscle atrophy was examined. The hind limb muscles of the mice that drank the NAC solution had significantly suppressed muscle atrophy as compared with the group that drank the water. In addition, the aconitase activity in the muscle was also restored by NAC administration. Based on these results, it was considered that aconitase in the TCA cycle is likely to be a target enzyme for oxidative stress induced by disuse muscle atrophy.

研究分野：栄養生理学

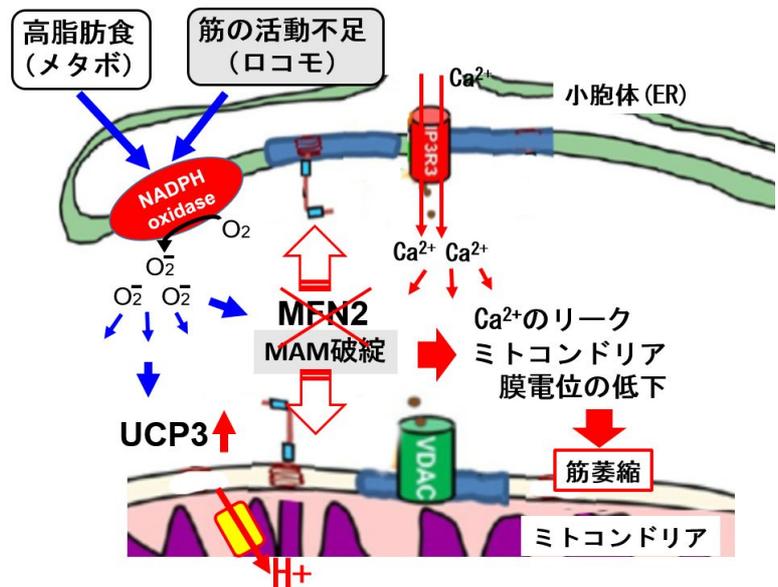
キーワード：ロコモティブシンドローム 筋萎縮 ミトコンドリア MAM アコニターゼ 抗酸化栄養素

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

ロコモティブ症候群を来したヒトは、運動機能が低下して(運動不足となり)メタボリック症候群を来しやすい(Yoshimura N et al. Mod Rheumatol 2017)。従来、その病態は運動不足により余ったエネルギーが内蔵に脂質として蓄積する(内臓肥満)ためと考えられてきた。それでは、運動していない筋肉が、どのようにエネルギーが必要でないことを知るのでしょうか?逆に、肥満において骨格筋はなぜ萎縮しやすいのだろうか?その根本的な病態はまだ全く解明されていない。そこで、本研究では

図1 新規筋萎縮シグナルMAM-ROS signaling (仮説)



その病態を MAM の破綻から生じる酸化ストレスにあることを見出した(図 1)。

2. 研究の目的

日本は超高齢化社会を迎えており、それに伴う問題が顕在化している。寝たきりもそのうちの一つであり、医療費の増加や患者の生活の質を低下させる。また、宇宙開発も進んでおり、宇宙での長期滞在が可能となっている。寝たきりや宇宙環境における、筋肉に機械的負荷がかからない状態を Unloading 状態という。この Unloading 状態では、骨格筋の萎縮が引き起こされる。これを廃用性筋萎縮といい、日本が抱えている問題を解決するためには、廃用性筋萎縮の予防または治療法が必要となる。しかし、廃用性筋萎縮のメカニズムについては未だ不明な点が多い。

筋肉は、合成と分解を絶えずおこなっており、筋萎縮はその均衡が崩れることによって引き起こされる。Unloading 状態では、活性酸素種 (Reactive oxygen species : ROS) の上昇が Extracellular signal regulated kinase (ERK) のリン酸化を介してユビキチンリガーゼ Casitas-b-lineage (Cbl-b) の発現上昇を誘導する。この Cbl-b が Insulin Receptor substrate-1 (IRS-1) のユビキチン化によって筋タンパク質の維持に必要な Insulin-like growth factor-1 (IGF-1) シグナル経路を阻害することで、タンパク質の分解を亢進することがこれまでに明らかにされている。またアコニターゼは、クエン酸回路を構成する酵素の一つで、クエン酸をイソクエン酸に変換する脱水素反応を触媒している。アコニターゼ活性は、ROS によりアコニターゼの活性中心である鉄-硫黄クラスターから鉄が遊離することで低下する。先行研究では、アコニターゼの発現低下により、遅筋型のミオシン重鎖タンパク質の減少が認められた。しかし、アコニターゼ機能障害が筋萎縮にどのような影響を与えているかはいまだ不明なままである。そのため本研究では、ROS によるアコニターゼ活性の阻害を抑制し、筋萎縮を予防することを目的とした。N-acetylcysteine (NAC) は、抗酸化システイン誘導体で、細胞内に取り込まれてジアセチル化され還元型グルタチオン (GSH) の前駆体である L-システインになる。そして、NAC は直接的な抗酸化作用だけでなく GSH を細胞内に供給することで、酸化ストレスによる細胞内酸化還元機能の異常を改善する⁷。そのため NAC は、ROS によるミトコンドリアの機能低下を改善したという報告も確認できた。

それ以外に NAC は、慢性気管支炎や肺疾患の治療薬や解熱鎮痛薬（アセトアミノフェン）の解毒剤としても知られている。

以上のことから、強力な抗酸化作用を示す NAC を用いてアコニターゼ活性低下の抑制と筋萎縮の予防効果を検討することにした。

3. 研究の方法

(1) 細胞培養

マウスヒラメ筋由来の Sol8 筋芽細胞を、20%ウシ胎児血清、1%L-Glutamic Acid を含む DMEM 増殖培地を用いて 37℃、5%CO₂ 環境下で培養した。100%コンフルエントまで培養した後、2%ウマ血清（Gibco）、1%L-Glutamic Acid を含む DMEM にて培養し、筋管細胞へと分化させた。分化細胞は 2 日間に 1 回培地交換をおこなった。分化誘導 4 日目の筋管細胞を、3D-クリノスタット装置（AES 製、筑波）を用いて模擬微小重力環境に 1-72 時間供した。Sedentary は同じインキュベーター内で静置培養した細胞を用いた。クリノローション中 NAC 処理群には、クリノローション開始 3 時間前に 2mM の NAC を付加した。

(2) 動物実験

本研究は、徳島大学動物実験委員会の承認を受けて「動物の愛護及び管理に関する法律に則り飼育・研究をおこなった。本研究では日本 SLC から購入した 10 週齢雄性 C57BL/6J マウスを 2 週間、オートクレーブした蒸留水に 0.3%の N-Acetyl-L-cysteine (NAC)希釈液を飲水させ馴化させた。その後、マウスの尻尾をサージカルテープで巻き、後肢が宙吊りになる高さで飼育カゴの天井にクリップで固定した。尾部懸垂中も NAC 群には、0.3%NAC 希釈液を飲水させた。0、3、5、7、14 日間の尾部懸垂後、前脛骨筋（Tibialis anterior muscle: TA）、長趾伸筋（Extensor digitorum longus muscle: EDL）、ヒラメ筋（Soleus muscle: SOL）、腓腹筋（Gastrocnemius muscle: GA）を回収し、それぞれの両足の筋質重量を測定した。測定後、尾部懸垂を 14 日間おこなった左脚の SOL は凍結切片作製に、各群 5-6 サンプルの SOL をアコニターゼ活性の定量に、それ以外の筋肉は Lysis buffer に溶解しウエスタンブロット及び CBB 染色を用いたミオシン分離ゲルに使用した。

(3) アコニターゼ活性測定

分化誘導 5 日目の Sol8 筋管細胞およびクリノローションに 0、1、3、6、12 時間供した細胞を Lysis Buffer で回収した。また、尾部懸垂を 0、3、5、7、14 日おこなったマウスの SOL を採取し、Lysis Buffer を加え BE ADS CRUSHER μ T-12 (TAITEC) で 3200 回転/min 破碎した。その後、Aconitase Assay Kit (abcam) を用いてアコニターゼを定量した。

(4) ACO2 ノックダウン

jetPRIME (Polypuls transfection) または Lipofectamine® RNAiMAX Reagent (Thermo Fisher Scientific) を用いて終濃度が 50nM になるよう ACO2 に対する ACO2 siRNA と control のための Negative control siRNA (Thermo Fisher Scientific) を transfection した。

4. 研究成果

(1) 宇宙フライトでは、ミトコンドリアの断片化と TCA 回路の代謝異常がみられた。

mtRed 遺伝子をトランスフェクションした L6 細胞を地上と宇宙環境で培養した。その後、光学顕微鏡を用いて培養した細胞の観察をした (Scale = 50 μ m)。結果、地上で培養した L6 細胞と比較して、宇宙環境で無重力に晒された細胞では分裂が増進したミトコンドリアが観察された。

L6 細胞に IGF-1 (インスリン様成長因子 1) を処理し、宇宙環境で生育した。その後、メタボロミクス解析を使用して ATP、乳酸 (Lactic acid)、シスアコニット酸 (Cis-aconitic

acid) を計測した。ATP は、1G 群において IGF-1 処理で有意に上昇したが、 μ G 群において有意な上昇はみられなかった。一方で乳酸は、1G 群で有意な差がみられなかったが、 μ G 群では、IGF-1 処理をすることで有意に上昇した。さらにシスアコニット酸も同様に、1G 群で有意な差がみられなかったのに対して μ G 群では、IGF-1 処理をすることで有意に上昇した。以上のことから宇宙フライトでは、ミトコンドリアの断片化と TCA 回路に関係する代謝の変化がみられた。

(2) クリノローテーション中の NAC 処理は、アコニターゼ活性低下やミトコンドリアの断片化を抑制した。

3D-clinorotator を用いて Sol8 筋細胞に模擬微小重力を負荷した。その後、グルタチオン定量キットによる酸化ストレスの定量をおこなった。0 時間と 1 時間で有意な差はみられなかったが、3 時間で酸化ストレスの有意な上昇が確認できた。

模擬微小重力を負荷する際に、NAC 処理した細胞のアコニターゼ活性を、アコニターゼ活性キットで計測した。NAC 非投与群ではクリノローテーション開始から 1 時間で有意にアコニターゼ活性が低下したが、NAC 投与群では有意な低下がみられなかった。

Sol8 筋細胞に 1 時間の模擬微小重力を負荷して NAC 処理をおこない、ウエスタンブロットでミトコンドリアの形態変化に関与する P-DRP1、MFN2、OPA1 を検出した。クリノローテーション中 NAC 未処理群では、P-DRP1 の有意な上昇がみられたが、クリノローテーション中 NAC 処理群では有意な上昇がみられなかった。一方で MFN2 と OPA1 には、クリノローテーションや NAC 処理による影響はみられなかった。以上のことから、NAC 処理はアコニターゼ活性の低下とミトコンドリアの断片化を抑制する可能性が示唆された。

(3) クリノローテーション中の NAC 処理は、タンパク質分解やミオシンのタイプ変化を抑制した。

Sol8 筋細胞に NAC 処理をおこない 72 時間のクリノローテーション後に、タンパク質分解に関係する P-Foxo3a、MAFbx (Atrogin-1)、MuRF1、Cbl-b、LC3b、SQSTM1 (p62) をウエスタンブロットで検出した。酸化ストレスに应答する転写因子である P-Foxo3a は、静置培養群とクリノローテーション群を比較して有意な低下がみられ、NAC 処理クリノローテーション群では低下が抑制された。次にタンパク質の分解マーカーである MAFbx、MuRF1、Cbl-b を検出した。MAFbx は、クリノローテーション群で有意に上昇したが、NAC 処理クリノローテーション群で有意な差はみられなかった。MuRF1 は、地上群、クリノローテーション群、NAC 処理クリノローテーション群の全てで有意な差はみられなかった。Cbl-b は、クリノローテーションにより有意に上昇したが NAC 処理クリノローテーション群で有意な差はみられなかった。オートファジーのマーカーである LC3B は、クリノローテーション群で有意に上昇したが、NAC 処理クリノローテーション群で有意な差はみられなかった。オートファジーの抑制マーカーである SQSTM1 は、クリノローテーション群で有意に低下したが、NAC 処理クリノローテーション群で有意な差はみられなかった。

72 時間の模擬微小重力を負荷した Sol8 細胞に NAC 処理をおこない、ミオシンのタイプ変化をウエスタンブロットで検出した。MyHC は、静置培養群と比較してクリノローテーション群で有意に低下したが、NAC 処理クリノローテーション群で有意な差はみられなかった。MyHC a は、静置培養群と比較してクリノローテーション群で有意に低下したが、NAC 処理クリノローテーション群で低下が抑制された。MyHC b は、クリノローテーション群と NAC 処理クリノローテーション群の双方で有意に低下した。MyHC x では、3 群間で有意な差はみられなかった。以上のことから、NAC 処理をすることでタンパク質分解が抑制され、同時

にミオシンの速筋化も抑制される可能性が示唆された。

(4) AC02 ノックダウンは、速筋を増加させた。

ブラックスアナライザーを用いて、siAC02 処理で AC02 をノックダウンした Sol8 筋細胞の酸素消費速度を定量した結果、siAC02 処理群で有意な低下がみられた。siAC02 処理をしたサンプルの MyHC と AC02 をウエスタンブロットで検出した。siAC02 処理により、AC02 は有意に低下した。MyHC x と MyHC b は、siAC02 処理をした群で有意に増加した。以上のことから、AC02 の欠損は、ミオシンのタイプ変化を誘導する可能性が示唆された。

(5) 尾部懸垂による筋萎縮では、筋中のアコニターゼ活性が低下していた。

マウスに尾部懸垂による後肢免荷をおこない、前脛骨筋 (TA)、長趾伸筋 (EDL)、ヒラメ筋 (SOL)、腓腹筋 (GA) 筋重量を計測した。尾部懸垂により筋萎縮が誘導され、SOL で最も萎縮が進み尾部懸垂 5 日目まで有意に減少した。

筋重量の減少が顕著だった SOL を用いてアコニターゼ活性を計測した。SOL のアコニターゼ活性は 5 日目まで有意に低下し、7 日目でも減少がみられた。以上のことから、尾部懸垂は SOL の筋重量を減少させ、SOL 中のアコニターゼ活性を低下させる可能性が示唆された。

(6) 短期の尾部懸垂中 NAC 飲水群は、タンパク質の分解マーカー増加を抑制していた。

0.3%の NAC 希釈液を尾部懸垂中のマウスに飲水させ筋萎縮の抑制効果を検討した。5 日間尾部懸垂マウスを用いて、タンパク質分解マーカーである MAFbx、MuRF1、Cbl-b をウエスタンブロットで検出した。NAC 非飲水群は、地上群と比較して MAFbx が有意に増加していた。一方で、尾部懸垂中 NAC 飲水群は地上 NAC 飲水群と比較して有意な差はみられなかった。MuRF1 は、地上 NAC 非飲水群と尾部懸垂中 NAC 非飲水群で有意な差はみられなかったが、尾部懸垂中 NAC 飲水群は、尾部懸垂中 NAC 非飲水群と比較して有意に低下していた。Cbl-b は、尾部懸垂中 NAC 飲水群と地上 NAC 飲水群と比較して有意差がみられた。

5 日間尾部懸垂マウスを用いて、MyHC のタイプ変化をウエスタンブロットで確認した。全ての群間で MyHC fast の有意な差はみられなかった。一方、地上 NAC 飲水群と比較して尾部懸垂 NAC 飲水群では、MyHC slow の有意な増加がみられた。

(7) 長期の尾部懸垂中 NAC 飲水群は、アコニターゼ活性の低下やグルクロン化活性の亢進を改善し、筋萎縮を予防した。

14 日間尾部懸垂中 NAC 非飲水群では筋重量が -33.5% だったのに対して、NAC 飲水群では -24.7% となり筋萎縮が有意に抑制された。一方、NAC 非飲水群と NAC 飲水群では、尾部懸垂 14 日後に SOL の筋横断面積に有意な差はみられなかった。尾部懸垂 14 日間に NAC 希釈液を飲水させたマウスの SOL を用いて、MyHC のタイプ変化を CBB 染色を用いたミオシン分離ゲルで検討した。尾部懸垂中 NAC 非飲水群では、MyHC a と MyHC b が有意に増加した。一方で、尾部懸垂中に NAC を飲水した群では、MyHC a に有意な増加はみられたが、MyHC b に有意な差はみられなかった。

尾部懸垂によりヒラメ筋のアコニターゼ活性が有意に減少した。一方で、NAC 飲水により尾部懸垂によるアコニターゼ活性の減少を抑制した。

カルボニル化活性キットを使用して、尾部懸垂中に NAC 希釈液を飲水することでタンパク質のカルボニル化(変性)への影響を検討した。尾部懸垂中 NAC 非飲水群は地上 NAC 非飲水群と比較して、カルボニル化活性が有意に増加していた。一方、尾部懸垂中 NAC 飲水群は、尾部懸垂によるカルボニル化活性の上昇を有意に抑制した。有意な差はみられなかった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計20件（うち査読付論文 20件 / うち国際共著 7件 / うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Atsushi Higashitani, Satoshi Furukawa, Masahiro Chatani, Fuminori Kawano, Takeshi Nikawa, Takuro Numaga-Tomita, Toshihiko Ogura, Fuminori Sato, Atsuko Sehara-Fujisawa, Masahiro Shinohara, Satoru Takahashi, Haruko Watanabe-Takano, Akira Higashibata, Toru Shimazu	4. 巻 7
2. 論文標題 Findings from recent studies by the Japan Aerospace Exploration Agency examining musculoskeletal atrophy in space and on Earth	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 npj Microgravity	6. 最初と最後の頁 18 - 27
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41526-021-00145-9.	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 Anayt Ulla, Takayuki Uchida, Yukari Miki, Kosuke Sugiura, Atsushi Higashitani, Takeshi Kobayashi, Ayako Ohno, Reiko Nakao, Katsuya Hirasaka, Iori Sakakibara, Takeshi Nikawa	4. 巻 704
2. 論文標題 Morin attenuates dexamethasone-mediated oxidative stress and atrophy in mouse C2C12 skeletal myotubes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Archives of Biochemistry and Biophysics	6. 最初と最後の頁 108873
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.abb.2021.108873.	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 Ayako Ohno, Nobuo Maita, Takanori Tabata, Hikaru Nagano, Kyohei Arita, Mariko Ariyoshi, Takayuki Uchida, Reiko Nakao, Anayt Ulla, Kosuke Sugiura, Koji Kishimoto, Shigetada Teshima-Kondo, Yuushi Okumura, Takeshi Nikawa	4. 巻 4
2. 論文標題 Crystal structure of inhibitor-bound human MSPL that can activate high pathogenic avian influenza	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Life Science Alliance	6. 最初と最後の頁 e202000849
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.26508/lsa.202000849.	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 AKAMA Kazuhito, Shimajiri Yasuka, Kainou Kumiko, Iwasaki Ryota, Nakao Reiko, Nikawa Takeshi, Nishikawa Akio	4. 巻 85
2. 論文標題 Functional rice with tandemly repeated Cbl-b ubiquitin ligase inhibitory pentapeptide prevents denervation-induced muscle atrophy in vivo	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Bioscience, Biotechnology and Biochemistry	6. 最初と最後の頁 1415-1421
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/bbb/zbab059.	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 Luchuan Yang Sun, Nobuyuki Miyaji, Min Yang, Edward M Mills, Shigeto Taniyama, Takayuki Uchida, Takeshi Nikawa, Jifeng Li, Jie Shi, Katsuyasu Tachibana, Katsuya Hirasaka	4. 巻 13
2. 論文標題 Astaxanthin Prevents Atrophy in Slow Fiber Muscles by Inhibiting Mitochondrial Reactive Oxygen Species Via a Mitochondria-Mediated Apoptosis Pathwa	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nutrients	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/nu13020379	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 該当する

1. 著者名 Reiko Nakao, Weilin Shen, Yasuka Shimajiri, Kumiko Kainou, Yuki Sato, Anayt Ulla, Kohta Ohnishi, Miyuki Ninomiya, Ayako Ohno, Takayuki Uchida, Mitsuru Tanaka, Kazuhito Akama, Toshiro Matsui, Takeshi Nikawa	4. 巻 5
2. 論文標題 Oral intake of rice overexpressing ubiquitin ligase inhibitory pentapeptide prevents atrophy in denervated skeletal muscle	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 npj Science of Food	6. 最初と最後の頁 25
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41538-021-00108-0.	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 Saitoh K, Yoshimura T, SunMin L, WangY, Taniyama S, Hara K, Murayama F, Nikawa T, Tachibana K, *Hirasaka K	4. 巻 86
2. 論文標題 Effect of dietary fish oil on enhanced inflammation and disturbed lipophagy in white adipose tissue caused by a high fat diet.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Fish Sci	6. 最初と最後の頁 187-189
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12562-019-01374-4	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 Kosuke Sugiura, Katsuya Hirasaka, Tasuku Maeda, Takayuki Uchida, Koji Kishimoto, Motoko Oarada, Siegfried Labeit, Anayt Ulla, Koichi Sairyō, Takeshi Nikawa	4. 巻 40
2. 論文標題 MuRF1 Deficiency Prevents Age-related Fat Weight Gain Through Accumulation of PDK4 in the Mitochondria in Old Mouse Skeletal Muscle	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Orthop Res	6. 最初と最後の頁 1026-1038.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jor.25131.	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 Uuki Niida, Masahi Masuda, Yuichiro Adachi, Akira Yoshizawa, Hirokazu Ohnami, Yuki Mori, Kohta Ohnishi, Hisami Yamanaka-Okumura, Takayuki Uchida, Takeshi Nikawa, Hironori Yamamoto, Makoto Miyazaki, Yutaka Taketani	4. 巻 67
2. 論文標題 Reduction of stearyl-CoA desaturase (SCD) contributes muscle atrophy through the excess endoplasmic reticulum stress in chronic kidney disease	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition	6. 最初と最後の頁 179-187
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3164/jcbrn.20-24.	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 Kondo T, Ishida T, Ye K, Muraguchi M, Tanimura Y, Yoshida M, Ishiuchi K, Abe T, Nikawa T, Hagihara K, Hayashi H, Makino T.	4. 巻 76
2. 論文標題 Suppressive effects of processed aconite root on dexamethasone-induced muscle ring finger protein-1 expression and its active ingredients.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Nat Med	6. 最初と最後の頁 594-604
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11418-022-01606-5.	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 Yang M, Sun L, Kawabata Y, Murayama F, Maegawa T, Nikawa T, Hirasaka K.	4. 巻 20
2. 論文標題 Balenine, Imidazole Dipeptide Promotes Skeletal Muscle Regeneration by Regulating Phagocytosis Properties of Immune Cells.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Mar Drugs.	6. 最初と最後の頁 313
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/md20050313.	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 Adachi Y, Masuda M, Sakakibara I, Uchida T, Niida Y, Mori Y, Kamei Y, Okumura Y, Ohnami H, Ohnishi K, Yamanaka-Okumura H, Nikawa T, Taketani Y	4. 巻 5
2. 論文標題 All-trans retinoic acid changes muscle fiber type via increasing GADD34 dependent on MAPK signal.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Life Sci Alliance.	6. 最初と最後の頁 e202101345
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.26508/lisa.202101345.	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 Kitahata K, Uchida T, Taniguchi R, Kato A, Sugiura K, Sakakibara I, Oarada M, Fukawa T, Junsoo P, Inho C, Nikawa T	4. 巻 69
2. 論文標題 Additional effects of simultaneous treatment with C14-Cblin and celastrol on the clinorotation-induced rat L6 myotube atrophy.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Med Invest	6. 最初と最後の頁 127-134
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.26508/Isa.202101345.	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 Yukata K, Nikawa T, Takahashi M, Yasui N	4. 巻 30
2. 論文標題 Overexpressed osteoactivin reduced osteoclastic callus resorption during distraction osteogenesis in mice.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Pediatr Orthop B	6. 最初と最後の頁 500-506
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/BPB.0000000000000789.	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 Nikawa T, Ulla A, Sakakibara I.	4. 巻 26
2. 論文標題 Polyphenols and Their Effects on Muscle Atrophy and Muscle Health	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Molecules.	6. 最初と最後の頁 4887
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/molecules26164887.	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 該当する

1. 著者名 Sun L, Miyaji N, Yang M, Mills EM, Taniyama S, Uchida T, Nikawa T, Li J, Shi J, Tachibana K, Hirasaka K.	4. 巻 13
2. 論文標題 Astaxanthin Prevents Atrophy in Slow Muscle Fibers by Inhibiting Mitochondrial Reactive Oxygen Species via a Mitochondria-Mediated Apoptosis Pathway.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nutrients.	6. 最初と最後の頁 379
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/nu13020379.	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 該当する

1. 著者名 Oarada M, Okumura Y, Hirasaka K, Sugiura K, Tachibana N, Tsurusaki Y, Nikawa T.	4. 巻 67
2. 論文標題 Dietary Sodium Nitrite Causes Similar Modifications to Splenic Inflammatory Gene Expression as a High-Fat Diet.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).	6. 最初と最後の頁 404-416
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3177/jnsv.67.404.	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 Nikawa T, Ishidoh K.	4. 巻 1868
2. 論文標題 Ubiquitin ligase Cbl-b and inhibitory Cblin peptides.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochim Biophys Acta Proteins Proteom.	6. 最初と最後の頁 140495
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbapap.2020.140495.	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 Khan L, Sato K, Okuyama S, Kobayashi T, Ohashi K, Hirasaka K, Nikawa T, Takada K, Higashitani A, Abiko K.	4. 巻 106
2. 論文標題 Ultra-high-purity iron is a novel and very compatible biomaterial.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Mech Behav Biomed Mater.	6. 最初と最後の頁 103744
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jmbbm.2020.103744.	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 Tachibana N, Fukao M, Irie T, Irisawa Y, Shirono H, Oarada M, Nikawa T, Fukaya T.	4. 巻 66
2. 論文標題 A Diet Including Red Bell Pepper Juice and Soy Protein Suppress Physiological Markers of Muscle Atrophy in Mice.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).	6. 最初と最後の頁 449-455
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3177/jnsv.66.449.	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8件（うち招待講演 6件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 藤岡大樹、内田貴之、杉浦宏祐、小林剛、東谷篤志、曾我部正博、二川健
2. 発表標題 Unloadingによる筋萎縮におけるCa ²⁺ -ROSシグナルの変化
3. 学会等名 第74回日本栄養・食糧学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 二川健
2. 発表標題 機能性食材による筋萎縮の予防
3. 学会等名 第74回日本栄養・食糧学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 二川健
2. 発表標題 無重力による筋萎縮の発症メカニズム：無重力ストレスのセンシング機構を中心に
3. 学会等名 第59回日本生体医工学会大会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 二川健
2. 発表標題 宇宙実験から得られた無重力による筋萎縮の新たな知見
3. 学会等名 第40回日本骨形態計測学会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 二川健
2. 発表標題 特殊環境の筋蛋白質分解とその栄養学的制御法
3. 学会等名 第48回日本歯科麻酔学会総会・学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 二川健
2. 発表標題 無重力や加齢による筋萎縮とその栄養学的な再生
3. 学会等名 第20回日本再生医療学会総会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 二川 健
2. 発表標題 寝たきりや無重力による筋萎縮の分子メカニズムとその栄養学的予防法の開発
3. 学会等名 第6回京都リハビリテーション医学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 二川 健
2. 発表標題 廃用性筋萎縮と食成分
3. 学会等名 第22回健康栄養シンポジウム「筋肉と食の科学 ～健康長寿に繋げる最新研究～」（招待講演）
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 宮脇克行、栗飯原睦美、高橋章、二川健	4. 発行年 2020年
2. 出版社 技術情報協会	5. 総ページ数 478
3. 書名 宇宙ビジネス参入の留意点と求められる新技術、新材料	

1. 著者名 内田貴之、真板綾子、*二川健	4. 発行年 2020年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 -
3. 書名 実験医学増刊号「メカノバイオロジー」	

〔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	曾我部 正博 (SOKABE Masahiro) (10093428)	名古屋大学・医学系研究科・研究員 (13901)	
研究分担者	東谷 篤志 (HIGASHITANI Atsushi) (40212162)	東北大学・生命科学系研究科・教授 (11301)	
研究分担者	小林 剛 (KOBAYASHI Takeshi) (40402565)	名古屋大学・医学系研究科・講師 (13901)	

6. 研究組織（つづき）

	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	平坂 勝也 (HIRASAKA Katsuya) (70432747)	長崎大学・海洋未来イノベーション機構・准教授 (17301)	

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			
ネパール	North-South University			
米国	Texas University			