

令和 6 年 6 月 18 日現在

機関番号：16101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K07339

研究課題名(和文) 加齢性サルコペニアへの炎症性サイトカインの関与とTAK1阻害による治療法の開発

研究課題名(英文) Inflammatory cytokine-induced muscle atrophy and weakness can be ameliorated by an inhibition of TGF-beta-activated kinase-1

研究代表者

遠藤 逸朗 (ENDO, Itsuro)

徳島大学・大学院医歯薬学研究部(医学域)・教授

研究者番号：10432759

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：TNF- α ・IL-1 過剰モデルであるSKG/Jclマウスにおいて、TAK1阻害薬LLZ投与は低下した骨格筋量、筋力、骨格筋の断面積をコントロールレベルまで回復させた。またマウス筋芽細胞株C2C12において、TNF- α and/or IL-1 添加によるmyostatinの上昇、MyoD1およびmyogeninの低下、Atrogin-1およびMurf-1の上昇、ミオシン重鎖アイソフォームの発現低下を伴う筋管細胞幅の低下をLLZ投与はいずれも回復させた。この機序として、LLZによるC2C12におけるTAK1のリン酸化とその下流シグナルであるp38およびERKのリン酸化抑制を確認した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

炎症性サイトカイン過剰による慢性炎症は骨格筋量の減少や筋力低下の原因となり、加齢によるサルコペニアの病態にも関連する。我々は、TGF-beta activated kinase 1 (TAK1)阻害が複数の炎症性サイトカインの細胞内シグナル伝達を抑制して抗炎症作用を発揮するという背景に基づき、TAK1阻害薬(LLZ)が炎症性サイトカイン誘導性の筋萎縮・筋力低下を改善できることをin vivoおよびin vitroの系で示した。以上の検討結果より、TAK1阻害は炎症性サイトカイン誘導性筋障害の治療ターゲットたり得る可能性があることが示された。

研究成果の概要(英文)：TGF-beta-activated kinase-1 (TAK1) mediates most inflammatory cytokine signals that causes muscle wasting. This study was undertaken to clarify whether TAK1 inhibition can ameliorate inflammation-induced muscle wasting. SKG/Jcl mice, an autoimmune arthritis model, were treated with an adjuvant, mannan, to enhance production of TNF-alpha and IL-1beta. These cytokines reduced muscle mass and strength via phosphorylation of TAK1, that activated NF-kappaB, p38 MAPK, ERK pathways and enhanced myostatin expression. Myostatin reduced MyoD1 and enhanced Atrogin-1 and Murf1 expression to cause muscle wasting. TAK1 inhibition by LL-Z1640-2 prevented muscle wasting, and can be a new therapeutic target of inflammation-induced muscle wasting.

研究分野：内分泌代謝、骨カルシウム代謝

キーワード：TAK1阻害 炎症性サイトカイン 骨格筋萎縮

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

炎症性サイトカイン過剰による慢性炎症は骨格筋量の減少や筋力低下の原因となり、加齢によるサルコペニアの病態にも関連する。我々は、TGF-beta activated kinase 1 (TAK1)阻害が複数の炎症性サイトカインの細胞内シグナル伝達を抑制して抗炎症作用を発揮するという背景があり、TAK1 阻害は炎症性サイトカイン誘導性の筋萎縮、筋力低下を改善できる可能性がある。

2. 研究の目的

TAK1 阻害薬(LLZ)が炎症性サイトカイン誘導性の筋萎縮・筋力低下を改善することを明らかにする。

3. 研究の方法

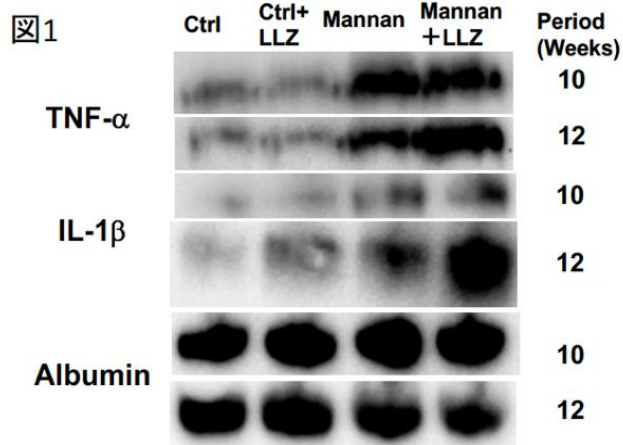
(1) SKG/Jcl マウスに対してアジュバントとしてマンナンを投与し、TNF- α ・IL-1 過剰状態としたうえで、関節炎スコア、CT による下肢骨格筋量定量、握力を評価するとともに、骨格筋の断面積をI型(遅筋)II型(速筋)に分けて評価した。ここにLLZを投与しこれらのパラメーターを評価した。

(2) マウス筋芽細胞株 C2C12 を筋管細胞に分化させて TNF- α 100 ng/mL and/or IL-1 1 ng/ml を添加するとともに LLZ を 6 μ g 添加して *Myostatin*, *MyoD1*, *Myh1*, *Myh4*, *Myh7*, *Atrogin-1*, *Murf-1* mRNA 発現を real-time PCR にて検討するとともに、筋管細胞幅を評価した。

(3) C2C12 を筋管細胞に分化させて TNF- α 100 ng/mL and/or IL-1 1 ng/ml を添加して細胞蛋白の Western blot により TAK1 リン酸化、および NF- κ B, p38 MAPK および ERK の発現を検討した。

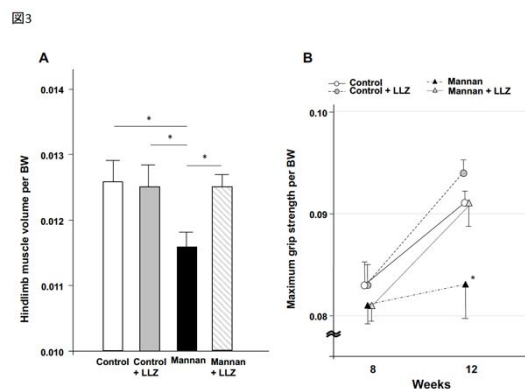
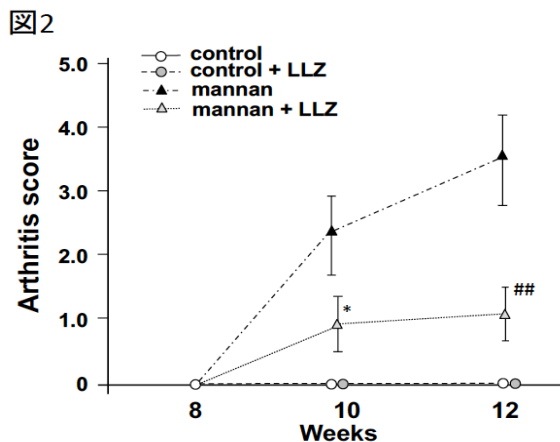
4. 研究成果

(1) マンナン 1mg/kg 投与により SKG/Jcl マウスでは、血清中 TNF- α 、IL-1 濃度の上昇が



みられる(図1)とともに関節炎スコアの軽度上昇がみられた(図2)。LLZの追加投与はこれらのサイトカイン血中濃度に変化を及ぼさなかった(図1)が、マンナン投与による関節炎スコアの上昇を改善した(図2)。

マンナン群では、骨格筋断面積の縮小と握力の低下が認められたが、LLZはこれらをキャンセルした(図3A, B)。遅筋線維および速筋線維ともに約10%程度の筋線維面積縮小がみられたが、LLZはこれをキャンセルした(図4A)。マンナンおよびLLZは遅筋線維/速筋線維の数および比率に影響をおよぼさなかった(図4B)。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Mai Kanai, Byambasuren Ganbaatar, Itsuro Endo, Yukiyo Ohnishi, Jumpei Teramachi, Hirofumi Tenshin, Yoshiki Higa, Masahiro Hiasa, Yukari Mitsui, Tomoyo Hara, Shiho Masuda, Hiroki Yamagami, Yuki Yamaguchi, Ken-ichi Aihara, Mayu Sebe, Rie Tsutsumi, Hiroshi Sakaue, Toshio Matsumoto, Masahiro Abe	4. 巻 25
2. 論文標題 Inflammatory cytokine-induced muscle atrophy and weakness can be ameliorated by an inhibition of TGF-beta-activated kinase-1	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 5715-5715
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/ijms25115715	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 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 金井麻衣, 遠藤逸朗, 大西幸代, Byambasuren Ganbaatar, 寺町順平, 原倫世, 瀬部真由, 阪上浩, 福本誠二, 松本俊夫, 安倍正博
2. 発表標題 TAK1阻害による炎症性サイトカイン誘導性骨格筋障害の改善
3. 学会等名 第96回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2023年

〔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
研究分担者	倉橋 清衛 (KURAHASHI Kiyoe) (30567342)	徳島大学・大学院医歯薬学研究部(医学域)・特任講師 (16101)	
研究分担者	安倍 正博 (ABE Masahiro) (80263812)	徳島大学・大学院医歯薬学研究部(医学域)・教授 (16101)	

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	金井 麻衣 (KANAI Mai) (90836470)	徳島大学・大学院医歯薬学研究部（医学域）・助教 (16101)	

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