

令和 6 年 6 月 10 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：21K08530

研究課題名(和文) 運動で活性化され、加齢で減弱する骨格筋リモデリングプロセスのメカニズム

研究課題名(英文) Mechanisms of skeletal muscle remodeling processes activated by exercise and attenuated by aging

研究代表者

野村 和弘 (NOMURA, Kazuhiro)

徳島大学・大学院医歯薬学研究部(医学域)・講師

研究者番号：70450236

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：加齢マウスの骨格筋では損傷部位の修復リモデリング過程において、炎症細胞の集積が遅延しているが、トレーニング運動をさせたマウスではこのような炎症細胞の集積遅延が改善することが知られている。研究代表者が作出した、「運動効果に抵抗性を示す」骨格筋特異的 2アドレナリン受容体欠損マウスは、損傷部位の修復リモデリング過程において炎症細胞の集積が遅延し、トレーニング運動では改善しなかった。このような結果を踏まえ、本研究では運動によって活性化され、加齢によって減弱する骨格筋リモデリングプロセスの起点となるシグナルに関わる候補因子の同定に至った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では運動によって活性化され、加齢によって減弱する骨格筋リモデリングプロセスの起点となるシグナルに関わる候補因子の同定に至った。このような因子の解析をさらにすすめることで、サルコペニアの新規な治療法・治療薬の開発に発展させることが期待できる。

研究成果の概要(英文)：In skeletal muscle of aging mice, the accumulation of inflammatory cells is known to be delayed during the repair and remodeling process of damaged muscle, but this delayed accumulation of inflammatory cells is ameliorated in mice that undergo training exercise. In "exercise-resistant" skeletal muscle-specific 2-adrenergic receptor-deficient mice, the accumulation of inflammatory cells during the repair and remodeling process of damaged muscle was delayed, and no improvement was observed with exercise. These results led to the identification of several candidate factors involved in signals that are attenuated by aging and activated by exercise.

研究分野：代謝学

キーワード：骨格筋 肥満 エネルギー代謝 アドレナリンシグナル サルコペニア

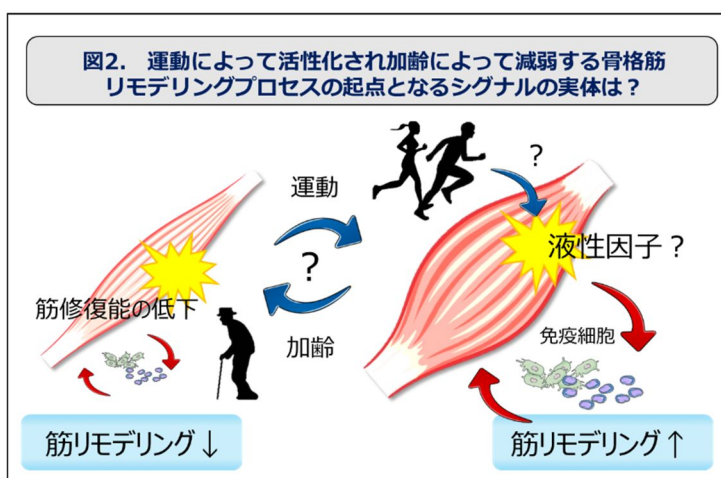
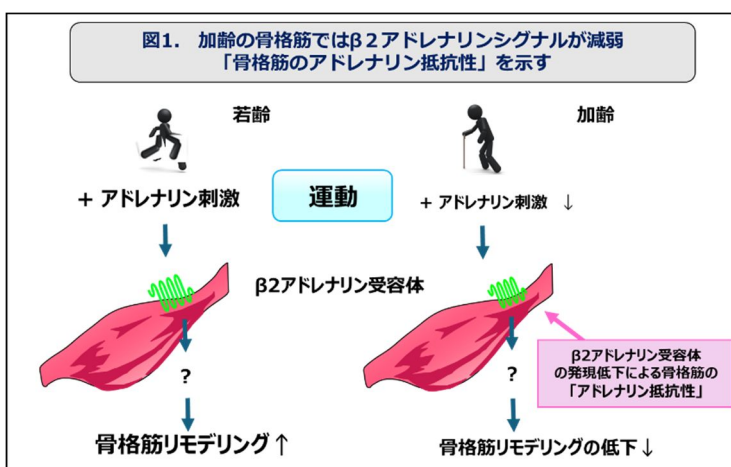
1. 研究開始当初の背景

サルコペニアは加齢に伴う骨格筋量の減少と身体活動力の低下に特徴付けられる病態であり、超高齢社会を迎えたわが国における健康寿命短縮の重要な課題である。運動は生体における最も重要で生理的な筋量増加刺激であり、加齢による身体活動の低下が顕著な筋量減少を引き起こすことを踏まえると、運動による筋量制御のメカニズムを明らかにすることは、運動機能維持を通じた健康寿命の延伸に加え、代謝異常症の予防・治療法の開発にも大きく貢献する、重要な学術的課題といえる。骨格筋組織では日常的な収縮に伴い機械的損傷が生じ、回復再生を絶えず繰り返して筋量を維持している。最近の研究では、このような筋損傷時の骨格筋のリモデリングプロセスには、骨格筋細胞、骨格筋幹細胞である筋衛星細胞、炎症細胞である好中球やマクロファージ、さらにこれらの細胞から分泌されるサイトカインやケモカインなど各種因子が統合的に協調的に関与することが報告されているが、これらの多くは筋損傷後の再生過程に関する研究成果であり、実際の生理的な運動条件下でいかなるシグナルが起点となって骨格筋のリモデリング能が活性化され、またこれらのシグナルがどのようなメカニズムで加齢とともに低下するのかについての詳細は明らかではない。

2. 研究の目的

研究代表者がこれまでに独自に作出し解析をすすめている骨格筋特異的 $\beta 2$ アドレナリン受容体欠損マウスは、「運動効果に抵抗性を示す」すなわち運動による骨格筋の代謝改善効果が消失したユニークなマウスであった。これまでに本マウスの解析により、骨格筋の $\beta 2$

アドレナリンシグナルは筋のエネルギー代謝に重要な役割を担い、肥満ではこれらのシグナルがエピジェネティックなメカニズムにより減弱し、いわば骨格筋の「アドレナリン抵抗性」というべき状態が肥満を増悪させる一因になっていることを明らかにしている。さらにこれらの解析をすすめる中で、加齢状態の骨格筋でも $\beta 2$ アドレナリンシグナルは減弱、すなわち骨格筋の「アドレナリン抵抗性」を生じていることを見出した(図1)。そこで本研究では、「運動効果に抵抗性を示す」骨格筋特異的 $\beta 2$ アドレナリン受容体欠損マウスを用いて、加齢骨格筋における「アドレナリン抵抗性」の生理的意義と筋リモデリングにおけ



るアドレナリンシグナルの役割、また「運動によって活性化され、加齢によって減弱する骨格筋リモデリングプロセスの起点となるシグナルの実体は何か」を明らかにし、サルコペニアの新規治療法の開発を目指すことを目的とした（図2）。

3. 研究の方法

既に樹立している骨格筋特異的 $\beta 2$ アドレナリン受容体欠損マウスの加齢による骨格筋の表現型の解析に加え、加齢による筋量減少やトレーニングによる筋リモデリング能に関する解析を行った。

加齢マウスの骨格筋では損傷部位の修復リモデリング過程において、炎症細胞の集積が遅延しているが、トレーニング運動をさせたマウスではこのような炎症細胞の集積遅延が改善することが知られている。「運動効果に抵抗性を示す」骨格筋特異的 $\beta 2$ アドレナリン受容体欠損マウスでは、損傷部位の修復リモデリング過程において炎症細胞の集積が遅延していたことから、 $\beta 2$ アドレナリンシグナルの制御下であり、運動によって活性化され、加齢で減弱する筋リモデリングに関わる因子の探索を試みた。

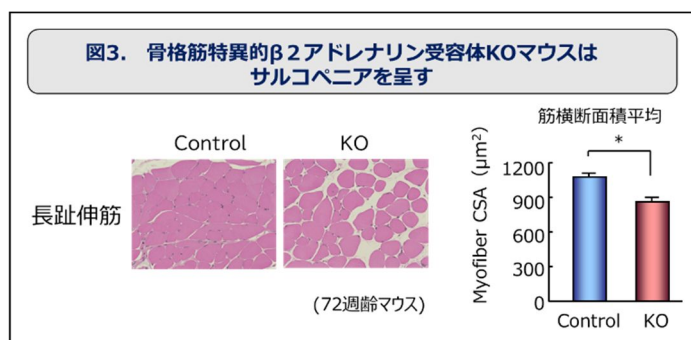
4. 研究成果

骨格筋特異的 $\beta 2$ アドレナリン受容体欠損マウスは、加齢に伴って筋リモデリング能が低下し筋量の減少を認め、サルコペニアを促進するマウスであった（図3）。加齢マウスの骨格筋では

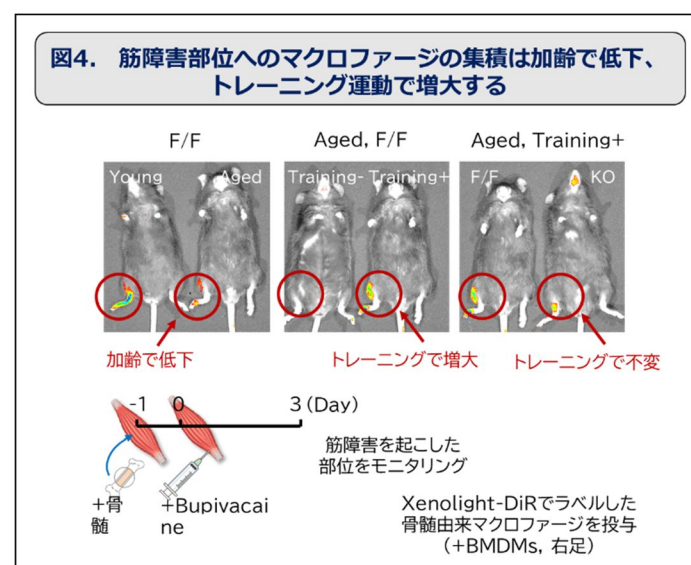
損傷部位の修復リモデリング過程において、炎症細胞の集積が遅延していたが、トレーニング運動をさせたマウスではこのような炎症細胞の集積遅延が改善していた。また骨格筋特異的 $\beta 2$ アドレナリン受容体欠損マウスの骨格筋でも損傷部位の修復リモデリング過程において、炎症細胞の集積が遅延していたが、これはトレーニング運動では改善しなかった（図4）。これらの結果を踏まえ、骨格筋リモデリングに関わる分子として、運動によって骨格筋から分泌され、加齢によって低下し、かつ $\beta 2$ アドレナリンシグナルで制御されるいくつかの遺伝子を候補因子として同定した。

以上のように、本研究では運動によって活性化され、加齢によって減弱する骨格筋リモデリングプロセスの起点となるシグナルに関わる候補因子の同定に至った。

本因子の解析をさらにすすめることで、サルコペニアの新規な治療法・治療薬の開発に発展させることが期待できる。



加齢マウスの骨格筋では損傷部位の修復リモデリング過程において、炎症細胞の集積が遅延していたが、これはトレーニング運動では改善しなかった（図4）。これらの結果を踏まえ、骨格筋リモデリングに関わる分子として、運動によって骨格筋から分泌され、加齢によって低下し、かつ $\beta 2$ アドレナリンシグナルで制御されるいくつかの遺伝子を候補因子として同定した。



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 Hirata Y, Nomura K, Kato D, Tachibana Y, Niikura T, Uchiyama K, Hosooka T, Fukui T, Oe K, Kuroda R, Hara Y, Adachi T, Shibasaki K, Wake H, Ogawa W.	4. 巻 132
2. 論文標題 A Piezo1/KLF15/IL-6 axis mediates immobilization-induced muscle atrophy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Investigation	6. 最初と最後の頁 1~13
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1172/JCI154611	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7件（うち招待講演 5件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 小川 渉、平田 悠、野村 和弘
2. 発表標題 糖尿病による筋量減少の分子機構
3. 学会等名 第95回日本内分泌学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 野村和弘、小川渉
2. 発表標題 運動による骨格筋リモデリングの活性化と加齢による破綻メカニズム
3. 学会等名 第65回日本糖尿病学会年次学術集会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 平田悠、野村和弘、小川渉
2. 発表標題 高血糖および不動化における筋量制御のメカニズム
3. 学会等名 第65回日本糖尿病学会年次学術集会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 内山奏、平田悠、野村和弘、Hendy Wijaya、谷口将之、北岡志保、古屋敷智之、小川涉
2. 発表標題 ストレスはC/EBP-KLF15経路を介して筋萎縮を促進する
3. 学会等名 第65回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 野村和弘、小川涉
2. 発表標題 運動による代謝改善とその破綻メカニズム -ヒト骨格筋のエピゲノム解析も踏まえて-
3. 学会等名 第64回日本糖尿病学会年次学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 平田悠、野村和弘、小川涉
2. 発表標題 高血糖および不動化における筋量制御のメカニズム
3. 学会等名 第64回日本糖尿病学会年次学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Katayama M, Nomura K, Mudry J, Chibalin A, Krook A, Zierath J
2. 発表標題 Changes in Skeletal Muscle DNA Methylation in Rats Following Concurrent High-Fat Diet and Exercise Training
3. 学会等名 Meeting of the Scandinavian Physiological Society 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

神戸大学大学院医学研究科 糖尿病・内分泌内科学ホームページ
<http://www.med.kobe-u.ac.jp/im2/>

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
研究協力者	小川 渉 (OGAWA Wataru)	神戸大学・糖尿病・内分泌内科・教授 (14501)	

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
---------	---------