

令和 6 年 6 月 21 日現在

機関番号：32620

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K11684

研究課題名（和文）高脂肪食不活動による骨格筋障害に対する鍵分子Lipin1を中心とした包括的検討

研究課題名（英文）Comprehensive study on skeletal muscle disorders caused by high-fat diet inactivity with a focus on the key molecule Lipin1.

研究代表者

笥 佐織（Takehi, Saori）

順天堂大学・大学院医学研究科・特任助教

研究者番号：00450560

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）：本研究では、不活動と高脂肪食が相加的に筋量減少を引き起こすことを確認した。また、特にヒラメ筋でDNAメチル化の変化が顕著であり、これが遺伝子発現と関連していることが示唆された。さらに、不活動によるLipin1の発現量の増加にはDNAメチル化の低下が関与している可能性があった。本結果により、高脂肪食と不活動が骨格筋の量に及ぼす相加的な影響が確認された。また、これまで不活動と高脂肪食による骨格筋インスリン感受性低下に関与することが示唆されたLipin1発現量にDNAメチル化の関与が示唆され、骨格筋機能改善の新たな治療戦略の必要性が示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

高脂肪食と不活動による相加的な骨格筋量減少におけるエピゲノムの変化の影響を検討することで、予防法、あるいはリハビリテーションなどによる機能回復にあたっての運動方法の開発などに重要な知見となる。

研究成果の概要（英文）：The present study confirms that inactivity and a high-fat diet cause an additive reduction in muscle mass. In addition, changes in DNA methylation were particularly pronounced in soleus muscle, suggesting that this is associated with gene expression. Furthermore, the decrease in DNA methylation could be involved in the increase in Lipin1 expression due to inactivity. These results confirm the additive effects of a high-fat diet and inactivity on skeletal muscle mass. The involvement of DNA methylation in Lipin1 expression levels, which has previously been implicated in the reduction of skeletal muscle insulin sensitivity by inactivity and high-fat diet, indicates the need for new therapeutic strategies to improve skeletal muscle function.

研究分野：健康科学

キーワード：骨格筋 不活動 高脂肪食

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

超々高齢化社会の到来が予想される我が国において、健康寿命の延伸、つまり介護予防は最優先されるべき課題である。要介護となる最も重要な原因として、老化による筋量の減少「サルコペニア」がある。例えば、高齢者の脚の筋量は1年で1ポイントずつ低下することが知られており、老化現象としてある程度仕方無いものとして捉えられてきた。さらには、サルコペニアが進むと移動能力が低下するため、それが原因で不活動となり、さらにサルコペニアを進行させてしまう、という負のサイクルが存在することが示されている。この点に関して、近年の研究によりサルコペニアが老化や不活動だけではなく、我が国で摂取量が増加している高脂肪食により進行が加速することが明らかとなってきた。例えば、高脂肪食は除脂肪量が減少しやすく¹、高脂肪食を長期間摂取している肥満者においては、年齢に関係なく筋肉量と筋力が低下していたことも報告されている²。

さらに身体不活動は骨格筋の筋力や活動力の低下をもたらし、その「量」を減少させるだけでなく、メタボリックシンドロームや2型糖尿病の主要な病態であるインスリン抵抗性を引き起こし、骨格筋の「質」も低下させることが明らかになっている。そのため、身体不活動による疾患の発症を予防するには、骨格筋の「量」と「質」の両面へのアプローチが必要である。この点について、不活動により活性化するフォスファチジン酸脱リン酸化酵素(Lipin1)が、不活動による骨格筋の「質」の低下における重要な鍵分子である可能性が示唆されている³。Lipin1は転写共役因子として働くことが知られており⁴、筋萎縮過程でその発現量が増加することから、Lipin1が転写レベルで骨格筋萎縮に関わる遺伝子の発現を制御する可能性が示唆される。加えて、高脂肪食は除脂肪体重の減少を引き起こしやすく、長期間高脂肪食を摂取している肥満者では、年齢に関係なく筋肉量と筋力が低下していることが報告されている^{2,5}。高脂肪食はLipin1の発現量を増加させることも示されており、不活動と高脂肪食の相加的な影響で筋量と筋力がさらに低下する可能性が示唆される。

2. 研究の目的

本研究では、不活動筋萎縮モデルマウスを用いて、骨格筋の質と量を調節する不活動のみならず、高脂肪食の影響も解析する。さらに、近年骨格筋量調節に対するエピゲノム変化の関与も明らかになっているため⁶、高脂肪食と不活動による相加的な骨格筋量減少におけるエピゲノムの変化の影響も検討する。Lipin1は骨格筋のインスリン感受性を減少させるだけでなく、骨格筋の量も低下させる重要な分子であると予想されるが、その具体的なメカニズムやこれらによる発現量調節は未解明である。よって、骨格筋インスリン抵抗性に重要な役割を果たすことが示唆されたLipin1の筋萎縮、筋力低下に関連する効果の有無とそれに伴うLipin1発現制御機構の分子メカニズムの全容を明らかにすることにより、包括的に骨格筋機能を改善する可能性とその応用法を提示することを目的とする。

3. 研究の方法

8-9週齢C57BL6J雄性マウスに対して、2週間の普通食あるいは高脂肪食負荷を行った。さらに、マウス廃用性筋萎縮モデルとして後肢ギブス固定を7日間行い、その後に遅筋優位のsoleus、速筋優位のplantarisを摘出し、湿重量を測定した。また、各食事負荷を行ったマウスに対して、24時間、72時間、7日間下肢固定を行い、各筋のRNAseqによる遺伝子発現解析と、Infinium Mouse Methylation BeadChip (Illumina)を用いた骨格筋DNAのメチル化解析を網

3096 であり、変動遺伝子数に高脂肪食と下肢固定の相加効果は見られなかった。Lipin1 に関しては、soleus で固定あるいは高脂肪食 + 固定でそれぞれ 2 倍、2.5 倍の遺伝子発現量変化とそれぞれプロモーター部位の低メチル化が観察され、下肢固定による Lipin1 発現量増加に対して高脂肪食負荷が Lipin1 発現量を相加的に増加させる現象に、DNA メチル化が関与する可能性が示唆された。

これらの結果から、高脂肪食と不活動が相乗的に筋量減少を引き起こし、特に soleus 筋における DNA メチル化変化が顕著であることが明らかとなり、高脂肪食単独や不活動単独では見られない遺伝子発現とメチル化の変化が相乗効果として現れた。また、下肢固定や高脂肪食による Lipin1 の発現量増加に DNA メチル化が関与する可能性が示唆された。今後の研究では、これらのメカニズムを詳細に解明し、骨格筋機能の改善に向けた新たな治療戦略の開発が期待される。

<参考文献>

1. Nilsson J, A et al. low-carbohydrate high-fat diet decreases lean mass and impairs cardiac function in pair-fed female C57BL/6J mice. *Nutr Metab (Lond)*. 2016 Nov 15;13:79. doi: 10.1186/s12986-016-0132-8. eCollection 2016.
2. Zoico Y et al. Physical disability and muscular strength in relation to obesity and different body composition indexes in a sample of healthy elderly women. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2004 Feb;28(2):234-41. doi: 10.1038/sj.ijo.0802552.
3. Kakehi S et al. Short-term physical inactivity induces diacylglycerol accumulation and insulin resistance in muscle via lipin1 activation. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2021 Dec 1;321(6):E766-E781. doi: 10.1152/ajpendo.00254.2020.
4. Wang H et al. Lipin 1 modulates mRNA splicing during fasting adaptation in liver. *JCI Insight*. 2021 Sep 8;6(17):e150114. doi: 10.1172/jci.insight.150114.
5. Maffiuletti NA et al. Differences in quadriceps muscle strength and fatigue between lean and obese subjects. *Eur J Appl Physiol*. 2007 Sep;101(1):51-9. doi: 10.1007/s00421-007-0471-2.
6. Alibegovic AC et al. Insulin resistance induced by physical inactivity is associated with multiple transcriptional changes in skeletal muscle in young men. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2010 Nov;299(5):E752-63. doi: 10.1152/ajpendo.00590.2009. Epub 2010 Aug 24.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 13件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Yamamoto H, Eshima H, Kakehi S, Kawamori R, Watada H, Tamura Y.	4. 巻 10
2. 論文標題 Impaired fatigue resistance, sarcoplasmic reticulum function, and mitochondrial activity in soleus muscle of db/db mice	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Physiol Rep.	6. 最初と最後の頁 e15478
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.14814/phy2.15478.	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 Sugimoto M, Tabata H, Kaga H, Someya Y, Kakehi S, Abudurezake A, Naito H, Ito N, Shi H, Otsuka H, Umemura F, Yoshizawa Y, Kawamori R, Watada H, Tamura Y.	4. 巻 14
2. 論文標題 Association of ALDH2 Genotypes and Alcohol Intake with Dietary Patterns: The Bunkyo Health Study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nutrients.	6. 最初と最後の頁 4830
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/nu14224830.	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 Kaga H, Tamura Y, Someya Y, Naito H, Tabata H, Kakehi S, Yamasaki N, Sato M, Kadowaki S, Suzuki R, Sugimoto D, Kawamori R, Watada H.	4. 巻 13
2. 論文標題 Prediabetes is an independent risk factor for sarcopenia in older men, but not in older women: the Bunkyo Health Study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Cachexia Sarcopenia Muscle.	6. 最初と最後の頁 2835-2842
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/jcsm.13074.	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 Eshima H, Tamura Y, Kakehi S, Kakigi R, Kawamori R, Watada H.	4. 巻 130(3)
2. 論文標題 Maintenance of contractile force and increased fatigue resistance in slow-twitch skeletal muscle of mice fed a high-fat diet.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Appl Physiol (1985)	6. 最初と最後の頁 528-536
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1152/jappphysiol.00218.2020.	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 Kiya M, Tamura Y, Takeno K, Someya Y, Kakehi S, Sato M, Yamasaki N, Kadowaki S, Suzuki R, Furukawa Y, Sugimoto D, Kaga H, Funayama T, Nishitani-Yokoyama M, Shimada K, Daida H, Aoki S, Satoh H, Kawamori R, Watada H.	4. 巻 106(5)
2. 論文標題 Adipose Insulin Resistance and Decreased Adiponectin Are Correlated With Metabolic Abnormalities in Nonobese Men.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Clin Endocrinol Metab.	6. 最初と最後の頁 e2228-e2238
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1210/clinem/dgab037.	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 Yamasaki N, Tamura Y, Kaga H, Sato M, Kiya M, Kadowaki S, Suzuki R, Furukawa Y, Sugimoto D, Funayama T, Someya Y, Kakehi S, Nojiri S, Satoh H, Kawamori R, Watada H.	4. 巻 23(5)
2. 論文標題 A decrease in plasma glucose levels is required for increased endogenous glucose production with a single administration of a sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor tofogliflozin.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Diabetes Obes Metab.	6. 最初と最後の頁 1092-1100
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/dom.14312.	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 Takeno K, Tamura Y, Kakehi S, Kaga H, Kawamori R, Watada H.	4. 巻 106(9)
2. 論文標題 ALDH2 rs671 Is Associated With Elevated FPG, Reduced Glucose Clearance and Hepatic Insulin Resistance in Japanese Men.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Clin Endocrinol Metab.	6. 最初と最後の頁 e3573-e3581
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1210/clinem/dgab324.	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 Sato M, Tamura Y, Kaga H, Yamasaki N, Kiya M, Kadowaki S, Sugimoto D, Funayama T, Someya Y, Kakehi S, Nojiri S, Satoh H, Kawamori R, Watada H.	4. 巻 9(9)
2. 論文標題 Short-Term SGLT2 Inhibitor Administration Does Not Alter Systemic Insulin Clearance in Type 2 Diabetes.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biomedicines.	6. 最初と最後の頁 1154
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biomedicines9091154.	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 Kakehi S, Tamura Y, Ikeda SI, Kaga N, Taka H, Ueno N, Shiuchi T, Kubota A, Sakuraba K, Kawamori R, Watada H	4. 巻 321(6)
2. 論文標題 Short-term physical inactivity induces diacylglycerol accumulation and insulin resistance in muscle via lipin1 activation.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Am J Physiol Endocrinol Metab.	6. 最初と最後の頁 E766-E781
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/ajpendo.00254.2020	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 Tagawa Tsutomu, Eshima Hiroaki, Kakehi Saori, Kawamori Ryuzo, Watada Hirotaka, Tamura Yoshifumi	4. 巻 108
2. 論文標題 A chronic high fat diet does not exacerbate muscle atrophy in fast twitch skeletal muscle of aged mice	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Experimental Physiology	6. 最初と最後の頁 940 ~ 945
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1113/EP091106	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 Tajima Tsubasa, Kaga Hideyoshi, Someya Yuki, Tabata Hiroki, Naito Hitoshi, Kakehi Saori, Ito Naoaki, Yamasaki Nozomu, Sato Motonori, Kadowaki Satoshi, Sugimoto Daisuke, Nishida Yuya, Kawamori Ryuzo, Watada Hirotaka, Tamura Yoshifumi	4. 巻 8
2. 論文標題 Low Handgrip Strength (Possible Sarcopenia) With Insulin Resistance Is Associated With Type 2 Diabetes Mellitus	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Journal of the Endocrine Society	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) 10.1210/jendso/bvae016	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 Otsuka Hikaru, Tabata Hiroki, Shi Huicong, Sugimoto Mari, Kaga Hideyoshi, Someya Yuki, Naito Hitoshi, Ito Naoaki, Abudurezake Abulaiti, Umemura Futaba, Tajima Tsubasa, Kakehi Saori, Yoshizawa Yasuyo, Ishijima Muneaki, Kawamori Ryuzo, Watada Hirotaka, Tamura Yoshifumi	4. 巻 14
2. 論文標題 Playing basketball and volleyball during adolescence is associated with higher bone mineral density in old age: the Bunkyo Health Study	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Frontiers in Physiology	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) 10.3389/fphys.2023.1227639	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 Naito Hitoshi, Kaga Hideyoshi, Someya Yuki, Tabata Hiroki, Kakehi Saori, Tajima Tsubasa, Ito Naoki, Yamasaki Nozomu, Sato Motonori, Kadowaki Satoshi, Sugimoto Daisuke, Nishida Yuya, Kawamori Ryuzo, Watada Hirotsuka, Tamura Yoshifumi	4. 巻 8
2. 論文標題 Fat Accumulation and Elevated Free Fatty Acid Are Associated With Age-Related Glucose Intolerance: Bunkyo Health Study	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of the Endocrine Society	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) 10.1210/jendso/bvad164	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
---------------------------	-----------------------	----

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