

令和 6 年 5 月 1 7 日現在

機関番号：63905

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2023

課題番号：21K17674

研究課題名（和文）神経変性疾患における栄養素代謝異常のメカニズムの解明

研究課題名（英文）Mechanisms of Nutrient Metabolism Abnormalities in Neurodegenerative Diseases

研究代表者

上原 優子（寺島優子）（Uehara, Yuko）

生理学研究所・生体機能調節研究領域・NIPSリサーチフェロー

研究者番号：80570316

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）：本研究では骨格筋のタンパク質代謝調節作用に及ぼすVMHの役割をHyperinsulinemic-euglycemic clamp法に放射性同位体アミノ酸（L-[14C(U)]-Phenylalanine, [14C]-Phe）トレーサー法を併用して調べた。その結果、VMH-SF1ニューロンの活動を亢進させると、骨格筋のインスリンシグナルを介してタンパク質の分解を抑制した。さらに、VMH-SF1ニューロンの活動を抑制させると、骨格筋、肝臓、心筋のタンパク質合成を低下させた。VMHは末梢組織のタンパク質代謝回転の調節に関わることが明らかになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

骨格筋の減少は、筋タンパク質の分解が合成を上回り、その結果、タンパク質のバランスがマイナスになることで起こり、この原因は加齢、栄養、運動、様々なホルモンによって変化することが明らかとなっている。さらに近年、神経疾患とサルコペニア発症率には関連があるとされ、脳、神経系の異常が骨格筋減少に関わることが示唆されている。しかし、脳のどの領域が、骨格筋など末梢組織の蛋白合成を、どのように調節しているかは、ほとんど分かっていなかった。本研究は、視床下部腹内側核が骨格筋のタンパク質代謝に寄与していることを明らかにし、サルコペニアなどの加齢によって引き起こされる筋力低下のメカニズム解明につながる成果である。

研究成果の概要（英文）：In this study, the regulatory role of VMH on protein metabolism in skeletal muscle was investigated using the hyperinsulinemic-euglycemic clamp method in combination with the radioisotope amino acid (L-[14C(U)]-Phenylalanine, [14C]-Phe) tracer method. The results showed that increased activity of VMH-SF1 neurons inhibited protein degradation through insulin signaling in skeletal muscle. Furthermore, suppressing the activity of VMH-SF1 neurons decreased protein synthesis in skeletal, liver, and cardiac muscle. It is suggested that VMH is involved in the regulation of protein metabolic turnover in peripheral tissues.

研究分野：栄養学

キーワード：代謝 骨格筋 神経変性疾患 視床下部

1. 研究開始当初の背景

【研究計画の背景および問題点】 近年の高齢社会において、加齢や疾患に伴う骨格筋量および筋力低下を指すサルコペニアと筋力低下を指すダイナペニアが注目され、その予防と改善に関する多くの研究や対策が行われている (Clark, 2008; Liao CD, 2017; Robinson, 2017)。特に筋力低下は筋量低下に比べ、身体機能を著しく低下させることが報告されている (Mijin, 2015)。

【問題点、解決すべき点】 パーキンソン病患者においては、ドパミン補充療法の効果がないパーキンソン病症候群患者と比較し、ダイナペニアの発症率が高いとされ、運動症状の悪化と日常生活活動の低下を引き起こす。さらに、パーキンソン病の運動症状の悪化は筋量よりも筋力低下と相関関係が強いことが報告されている (Michela, 2016)。研究代表者の過去の報告においても、パーキンソン病患者は慢性脳梗塞患者と比較して、筋量に有意な差はないにもかかわらず、筋力は有意に減少していることが明らかとなった (寺島, 2011)。しかし、このパーキンソン病患者に特有にみられたダイナペニアの神経生理学的機序や因果性は明らかになっておらず、ドパミンの不足と末梢組織における代謝異常との関連性を基礎研究で明らかにする必要があると考える。

2. 研究の目的

脳領域と骨格筋における糖代謝調節の関わりについては、以下に示す(1)～(4)の実験結果で明らかになっているが、脳領域と骨格筋におけるアミノ酸代謝については明らかになっていない。そこで、下記の先行研究をさらに発展させ、脳内のドーパミンニューロンが、骨格筋内のアミノ酸代謝の調節に関与しているかを明らかにすることを目的とする。本研究成果の将来的な展望として、ドーパミンニューロンと骨格筋内のアミノ酸代謝の関連性及び機序が明らかになることは、インスリンシグナル (インスリン感受性) を改善するための薬物治療、栄養学的介入は、PD 患者の筋力低下を回復し、ADL や QOL の維持、増進に繋がると考える。

- (1) VMH に存在する SF1 発現ニューロン (SF1: steroidogenic factor 1 転写因子) (以下、VMH-SF1 ニューロン) を DREADD 法によって選択的に刺激すると、運動量を変化させることなく、骨格筋における糖及び脂肪の利用が促進する (Minokoshi, 2002; Toda, 2013; Coutinho, 2017)。その他の視床下部神経核では骨格筋の糖代謝は変化しない。
- (2) その作用は、骨格筋細胞及び支配血管に作用する交感神経の作用による。特に、骨格筋内の血管を拡張させ、血流を増加させると同時に、循環血液から骨格筋細胞に作用するインスリン量を増加させることが必要である。
- (3) 視床下部外側核 (LH) 及びその近傍に存在するオレキシンニューロンが、VMH ニューロンを介して骨格筋での糖利用を選択的に促進する (Shiuchi, 2009)。
- (4) VMH 及びオレキシンニューロンには、ドーパミン受容体が発現している。

3. 研究の方法

本実験では、VMH に発現する SF1 ニューロンを DREADD 法によって選択的に活性化または抑制した。人工的デザイナー受容体 hm3Dq 活性型と、hm4Di 抑制型をアデノ随伴ウイルスを用いて VMH の SF1 ニューロンにそれぞれ導入し、頸静脈カニューレを施した。その後、無麻酔のマウスに、DREADD システムである選択的活性剤 (CNO) を腹腔内注射、続けて 14C でラベルしたフェニルアラニンを持続的に静脈内に投与した。またインスリンの効果を調べるため、一部のマウスには高インスリン-正常血糖クランプ法を行った。14C-Phe を投与して 1 時間後、組織を採取して、肝臓、骨格筋、心臓の蛋白質に取り込まれた 14C の放射線量から、末梢組織のタンパク質の合成量を算出した。

4. 研究成果

視床下部腹内側核 (VMH) の SF1 発現ニューロン (VMH-SF1 ニューロン) は骨格筋等においてインスリン感受性を高めて糖取込を促進する。本研究ではタンパク質代謝に及ぼす VMH-SF1 ニューロンの調節作用を L-[¹⁴C(U)]-phenylalanine ([¹⁴C] Phe) トレーサー法、Hyperinsulinemic-euglycemic clamp 法を用いて調べた。

マウス VMH-SF1 ニューロンの活動を DREADD 法によって選択的に抑制すると、骨格筋 (白筋、赤

筋) 心筋、肝臓において組織蛋白質への[^{14}C] Phe の取込みが減少し、高インスリン血症によって [^{14}C] Phe の取込みが一部の組織で回復した。これに対して、VMH-SF1 ニューロンの活動を活性化しても組織蛋白質への[^{14}C] Phe の取込みに効果は無かった。以上の結果より、VMH-SF1 ニューロンは骨格筋、心筋、肝臓においてタンパク質合成に恒常的に調節作用を及すと考えられる。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔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 上原 優子、近藤 邦生、中島 健一郎、箕越 靖彦
2 . 発表標題 骨格筋、心筋、肝臓での蛋白質合成に及ぼす視床下部腹内側核SF1ニューロンの調節作用
3 . 学会等名 日本肥満学会
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
--	---------------------------	-----------------------	----

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