

科学研究費助成事業（基盤研究（S））公表用資料
〔平成30年度研究進捗評価用〕

平成27年度採択分
平成30年 3月 5日現在

骨格筋を中心とする臓器間ネットワークによる老化調節機構解明と

画期的抗加齢療法開発

Development of a novel anti-aging strategy by elucidating the mechanisms
regulating aging through a muscle centric organ network

課題番号：15H05789

植木 浩二郎 (UEKI KOHJIRO)

東京大学・医学部附属病院・客員研究員



研究の概要

加齢による骨格筋の質的・量的な劣化＝サルコペニアを介した生活習慣病発症や運動機能の低下は、高齢者の健康寿命を損なう重大な原因である。本研究では加齢によるサルコペニアの要因を、骨格筋のインスリンシグナルの低下による骨格筋の老化とさらには骨格筋を中心とする臓器間ネットワークの破綻と捉え、その分子機序を解明し画期的な健康長寿法の開発を目指す。

研究分野：糖尿病代謝内科学

キーワード：老化、シグナル伝達、糖尿病

1. 研究開始当初の背景

我が国をはじめとするアジア諸国では、軽度肥満の状態や非肥満でも加齢により、生活習慣病のリスクが高まることが知られている。この要因として、加齢に伴って骨格筋の質的・量的な劣化（サルコペニア）に注目が集まっており、急速に高齢化社会を迎えつつある我が国を含む東アジア諸国の生活習慣病予防・健康寿命延伸には、骨格筋を中心とする生体恒常性維持機構の解明が極めて重要と考えられる。しかしながらこれまで、サルコペニアの適切な動物モデルが存在せず、その分子メカニズムの解明や治療法の開発が著しく遅れていた。

2. 研究の目的

我々は骨格筋特異的に Akt1/2 を欠損させたマウスを樹立し、これが早発性サルコペニアのモデルとなることを示してきた。これを用いて、骨格筋を中心とする臓器間ネットワークを媒介する代謝産物、myokine を同定して老化の中心病態のひとつであるサルコペニアの病態メカニズムを解明することができるものと考えられる。更に、これらをターゲットにした治療法の開発を行うとともに、運動や栄養素などがこのネットワークに与える影響を分子レベルで解明し、その結果を通して適切な生活習慣のあり方の提示や、運動や栄養素の効果を模倣する新規生活習慣病治療法・抗加齢療法の創出を目指す。

3. 研究の方法

先述の骨格筋特異的 Akt1/2 ダブル欠損マウス (mAktDKO マウス) を用いて、加齢に伴う表現形の変化を詳細に解析し、サルコペニアの病態解明を行なう。また骨格筋における変化が、臓器間ネットワークを介して骨格筋以外にも波及すると予想されることから、骨格筋と関連の深い組織や全身の老化現象について幅広く解析を行なう。また食事・運動による影響を明らかとし、サルコペニア、或いはサルコペニア肥満の病態解明と、それに対する生活習慣介入の開発につなげる。更には Akt の下流で鍵を握る分子を同定し、その発現や機能を適切に修飾することで、サルコペニアに対する新たな創薬の開発を目指す。

4. これまでの成果

mAktDKO マウスではヒトのサルコペニアと同様に速筋の減少を主体とする体重減少を呈するが、その運動機能を解析すると筋力に加えて持久力が、加齢と共に著明に低下することが明らかとなった。その分子機序として、速筋ではミトコンドリアの量と機能の異常を呈することが分かっていたが、実際に電子顕微鏡で詳細な観察を行なうと、ミトコンドリアの形態異常と共に、異常なミトコンドリアを除去するマイトファジーの不全が示唆された。加えて解糖系の律速酵素の発現も低下しており、ATP 産生が低下していた。このような速筋では、老化が促進されていることが確認されたが、矛盾しない所見として、老化抗老化分子である Sirtuin の発現も低下

していた。このような骨格筋における老化は、臓器間ネットワークを介して、他の組織や全身にも影響を及ぼした。mAktDKO マウスでは骨量減少を伴うことを観察していたが、詳細な検討を加えたところ、骨吸収の亢進ではなく、骨形成の低下が原因であることが分かった。mAktDKO マウスから単離した骨芽細胞の分化自体は正常であることから、生体内では骨格筋由来の何らかの myokine が paracrine, autocrine に作用して骨芽細胞の分化を制御している可能性が考えられた。具体的には、骨形成促進性 myokine の発現が低下している場合と、抑制性の myokine の発現が亢進している場合の双方が考えられたが、マイクロアレイ解析を踏まえてその候補分子の絞り込みを進めた。

全身の老化に目を移すと、mAktDKO マウスは平均生存期間が短縮しており、個体レベルでの老化も促進されているものと考えられた。興味深いことに、対照マウスでは腫瘍死が多く見られた一方、mAktDKO マウスでは衰弱死が多く、死因にまで変化が生じていることも明らかとなった。

一方で、mAktDKO マウスに高脂肪食負荷を行ない、サルコペニア肥満の病態モデルの作製も行なった。このマウスでは引き続き、筋量減少、筋力低下、骨量減少を認めた。加えて高脂肪食負荷下においても寿命の短縮を認めたが、その死因は対照マウスと同じく、大部分が腫瘍死であり、普通食負荷下のような Akt 欠損に伴う死因の変化は認めなかった。このようなサルコペニアの治療を考える上では、Akt の下流の鍵分子を同定することが重要である。代表的な下流分子としては、mTOR と FoxO が挙げられたが、前者については mAktDKO マウスに mTOR を直接活性化させる高ロイシン食負荷飼育を行ったり、mTOR の抑制因子である TSC2 欠損を加えたりしたが、両者とも表現形には著明な変化は見られず、mTOR の寄与については限定的であると考えられた。

一方、骨格筋特異的に Akt1/2 に加えて FoxO1/4 を欠損させたマウスでは、骨格筋量減少、体重減少、筋力・持久力低下といった表現形が、いずれも消失していることが明らかとなった。加えて、速筋線維、ミトコンドリア、解糖系、オートファジー、老化関連といった、mAktDKO マウスで見られた遺伝子発現の変化も、ほぼ全て消失していた。インスリン感受性についてのみ、おそらく骨格筋量の回復によると思われる部分的な改善にとどまっていた。これは、糖取り込みに重要な AS160 など FoxO の下流にない Akt 下流分子の制御が改善していないためと考えられた。一方、骨量減少についても見られなくなっており、FoxO の下流に骨に作用する myokine がある可能性が想定された。

5. 今後の計画

骨格筋を中心とした臓器間ネットワークの全貌を明らかにするため、絞り込みを行なった重要な myokine 候補について、実際にヒトの検体を用いて、臨床情報との照らし合わせを行なう。特にサルコペニアや、サルコペニアに合併した骨粗鬆症との関連を示すものについては、モデルマウスや培養細胞系に立ち返り、その作用を検証する。

また Akt の下流の鍵分子として、FoxO が重要であることが示されつつあるが、FoxO の欠損が個体レベルでの老化に及ぼす影響を明らかにするため、mAkt/FoxO KO マウスの寿命と死因について、引き続き追跡を行なう。加えて、骨格筋特異的に FoxO を阻害することが、サルコペニアやその合併症の抑制に重要である可能性が考えられるため、本学のケミカルライブラリースクリーニングでのスクリーニングを行ない、その有効性を培養細胞系、及びモデルマウスにおいて行なう。

6. これまでの発表論文等 (受賞等も含む)

- Obata A, Kubota N, Kubota T, Iwamoto M, Sato H, Sakurai Y, Takamoto I, Katsuyama H, Suzuki Y, Fukazawa M, Ikeda S, Iwayama K, Tokuyama K, Ueki K, Kadowaki T: Tofogliflozin Improves Insulin Resistance in Skeletal Muscle and Accelerates Lipolysis in Adipose Tissue in Male Mice. **Endocrinology** 157:1029-1042, 2016.
- Okada-Iwabu M, Iwabu M, Ueki K*, Yamauchi T, Kadowaki T: Perspective of Small-Molecule AdipoR Agonist for Type 2 Diabetes and Short Life in Obesity. **Diabetes Metab J** 39:363-372, 2015.
- Kohjiro Ueki: Role of Akt in skeletal muscle in anti-aging (Invited speaker at symposium) **RECQ 2018** Feb 17 2018 Kisarazu Japan
- Kohjiro Ueki: Role of Akt in skeletal muscle in the protection of sarcopenia and aging (Invited speaker at symposium) **12th International Symposium of Geriatrics and Gerontology, Frailty and dementia** Mar 4 2017 Obu Japan
- Kohjiro Ueki: Akt activity in skeletal muscle prevents sarcopenia and premature aging in mice (Invited speaker at symposium) **2nd Asian Conference for Frailty and Sarcopenia** Nov 4 Nagoya Japan
- Kohjiro Ueki: Role of Akt in skeletal muscle in anti-aging (Invited speaker at symposium) **The International Conference for the Korean Society of Molecular and Cellular Biology** 2016 Oct 13 2016 Seoul Korea
- 笹子敬洋 : 学術奨励賞 第 54 回日本臨床分子医学会学術集会 2017.4.14 東京

ホームページ等 なし