

## 【基盤研究(S)】

生物系 (医歯薬学)



### 研究課題名 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

東京大学・大学院医学系研究科・特任教授

うえき こうじろう  
植木 浩二郎

研究課題番号: 15H05789 研究者番号: 00396714

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

#### 【研究の背景・目的】

急激な高齢化を迎えている我が国が今後も継続的に発展していくためには、高齢者における生活習慣病などの疾病を予防し良好な ADL を維持する健康長寿法の確立が急務である。一方、我が国をはじめとするアジア諸国では欧米と異なり、糖尿病・心血管疾患などの生活習慣病は、軽度肥満の状態や非肥満でも発症し加齢によるリスク上昇の影響も大きい。実際、加齢に伴って骨格筋の質的・量的な劣化（サルコペニア）がおき、肥満が軽度ないしは非肥満であっても、インスリン抵抗性や身体活動度の低下などを引き起こし、生活習慣病をはじめとする様々な疾患を惹起し高齢者の社会的自立を著しく阻害する。

本研究では、加齢によるサルコペニア・フレイルが生じる要因を、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て、そのメカニズムを解明し画期的な健康長寿法の開発を目指す。

#### 【研究の方法】

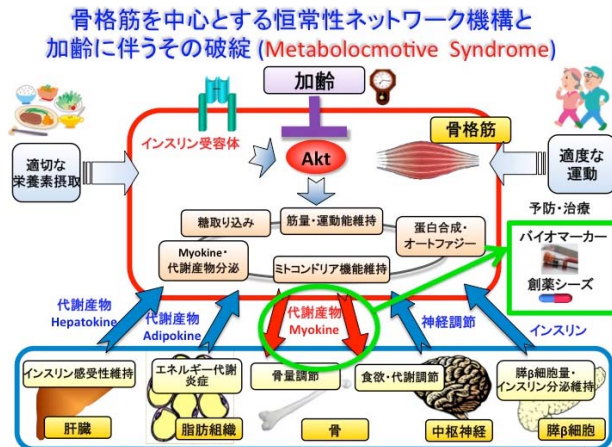
疫学研究や動物モデルの解析から、我々は加齢により骨格筋のインスリン作用・Akt 活性が低下し、サルコペニアを生じさせることでさらに骨格筋のインスリン作用が低下し、サルコペニアが一層進行するという仮説を立てた。これを検証するため、Akt の主要な 2 つのアイソフォームである Akt1 および Akt2 を骨格筋特異的にノックアウトしたマウス (mAktDKO マウス) を作成した。実際このマウスは、若年性のサルコペニアや骨量の低下などの表現型を呈しており、骨格筋を中心とする臓器間ネットワーク機構を検証する優れたツールと考えられる。

野生型加齢マウスや mAktDKO マウスの骨格筋の網羅的発現解析・メタボローム解析・シグナル解析、さらには FoxO や TSC2 の遺伝子改変マウスと mAktDKO マウスの交配により、Akt 下流のどのようなシグナル伝達経路が、あるいはどのような因子がサルコペニアや老化を引き起こしているのかを明らかにする。また、野生型加齢マウスや mAktDKO マウスにおける認知機能、種々の臓器における老化マーカー、寿命などを比較検討することなどにより、骨格筋を中心とする生体恒常性や若さの維持機構を解明する。さらに、野生型加齢マウスや mAktDKO マウスの栄養素・運動への介入によるサルコペニアの予防効果とその分子メカニズムを検討する。これ

らを通じて、サルコペニア規定因子・老化調節因子やその調節化合物の同定を試みる。

#### 【期待される成果と意義】

骨格筋が種々の代謝産物や myokine あるいは神経経路を通じて種々の臓器とネットワークを形成して生体恒常性を維持しており、加齢によりこの骨格筋を中心とする臓器間ネットワーク機構が破綻することが生活習慣病や加齢関連疾患発症の要因となっているという metabolocomotive syndrome の疾患概念を検証し、その病態を分子レベルで明らかにすることにより、サルコペニアの超早期バイオマーカーや、これを予防・治療する適切な食事療法・運動療法・薬物療法の基盤を開発できるものと考えられる(図)。



#### 【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Iwabu M et al. Adiponectin and AdipoR1 regulate PGC-1alpha and mitochondria by Ca(2+) and AMPK/SIRT1. *Nature* 464:1313-1319, 2010
- Lu M et al. Insulin regulates liver metabolism in vivo in the absence of hepatic Akt and Foxo1. *Nat Med* 18:388-395, 2012

#### 【研究期間と研究経費】

平成 27 年度 - 31 年度 153,800 千円

#### 【ホームページ等】

<http://dm.umin.jp/dmsd/>