

文部科学記者会、科学記者会、名古屋教育医療記者会、名古屋市政記者クラブと同時発表

名古屋市立大学事務局企画広報課広報係
〒467-8601 名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄 1
TEL:052-853-8328 FAX:052-853-0551
MAIL: ncu_public@sec.nagoya-cu.ac.jp
HP URL : <http://www.nagoya-cu.ac.jp/>

運動が筋量を維持するメカニズムを解明 (運動はオートファジー基質を調節して遅筋の抗酸化物質を産生する)

研究成果は、米国科学誌「The FASEB Journal (ザ ファセブジャーナル)」
2019 年 3 月 26 日(米国東部時間) 電子版掲載

癌や心不全などの疾患や加齢は筋量を減少(筋萎縮)します。疾患による筋萎縮は治療の支障になることや、加齢性の筋萎縮はフレイルやロコモティブシンドロームを発症することから、筋量を調節する分子メカニズムを解明し予防や治療に応用することは、健康寿命の延伸や医療費削減の観点から重要な課題です。疾患や加齢による筋萎縮は酸化ストレスの増大が一因であるため、これを軽減することで筋萎縮の抑制が期待できます。これまでの研究では、定期的な運動は抗酸化物質を増加することで酸化ストレスを軽減し、筋量の維持に貢献することが知られています。しかしながら、このメカニズムはこれまで明らかではありませんでした。

この度、名古屋市立大学大学院システム自然科学研究科の山田麻未大学院生・奥津光晴准教授(分子生理学)らは、日本福祉大学、筑波大学とアイオワ大学の研究者と共同研究を行い、運動はオートファジーの調節に関わる因子を活性化し抗酸化物質の産生を促進することを筋肉で初めて発見しました。

運動は身体活動を行うために筋肉を収縮します。運動による抗酸化物質の増加は筋肉の収縮刺激が関与する可能性が以前より推測されていました。しかしながら、この分子メカニズムは明らかにされていませんでした。本研究では筋収縮刺激が細胞内のタンパクを活性化することで抗酸化物質の産生を促進することを遺伝子組換え技術を用いて立証に成功しました。

運動による筋肉の抗酸化物質の産生機序を立証した本研究結果は、健康科学や予防医学の分野への応用が期待される重要な結果です。

本研究結果のポイント

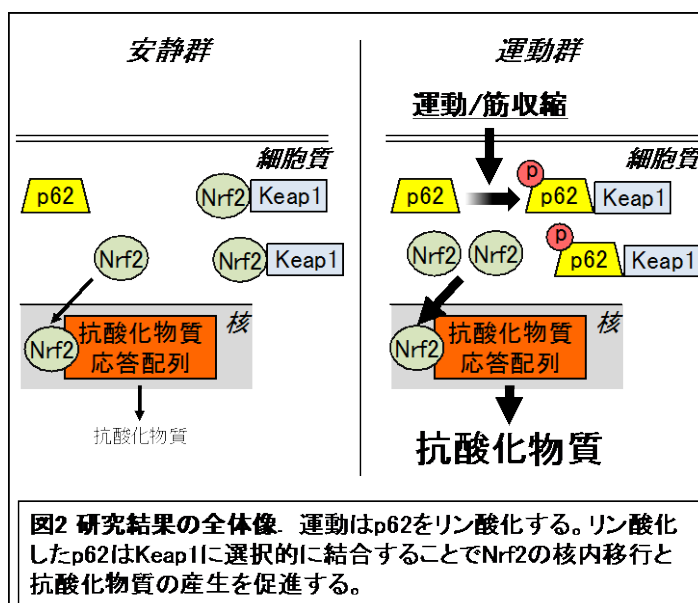
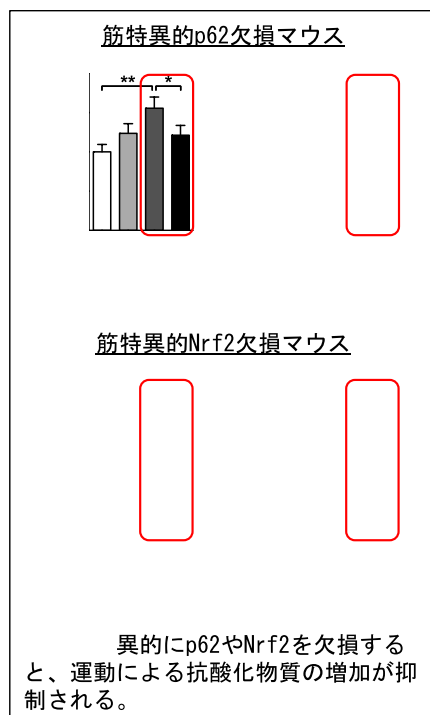
- ・ 筋萎縮を効率良く予防する新たな方法の開発が望まれています。
- ・ 運動による抗酸化物質の増加は筋萎縮の予防に貢献していますが、この分子メカニズムは明らかにされていません。
- ・ 本研究では、運動はオートファジーを調節するタンパク質を活性化することで抗酸化物質の産生を促進することを筋肉で初めて立証しました。
- ・ とりわけ筋萎縮しにくい遅筋では運動によるこの経路の活性化が抗酸化物質の産生に極めて重要な役割を果たしていることを明らかにしました。
- ・ これにより筋肉量を維持する効果的な運動プログラムやこれを標的にした新規創薬への応用が期待できます。

【研究成果の概要】

この度、名古屋市立大学大学院システム自然科学研究科の山田麻未大学院生・奥津光晴准教授（分子生理学）らは、日本福祉大学、筑波大学とアイオワ大学の研究者との共同研究を行い、運動はオートファジーの調節に関わるタンパクを活性化し抗酸化物質の産生を促進することを筋肉で初めて発見しました。

癌や心不全などの疾患や加齢は骨格筋量を減少（筋萎縮）します。筋萎縮は疾患に対する治療の支障になることや、加齢性の筋萎縮はフレイルやロコモティブシンドロームを発症することから、筋量を調節する分子メカニズムを解明し予防や治療に応用することは、健康寿命の延伸や医療費削減の観点から重要な課題です。疾患や加齢による筋萎縮は酸化ストレスの増大が一因です。したがって、これを軽減することで筋萎縮の抑制が期待できます。定期的な運動は骨格筋の抗酸化物質を増加する代表的な方法ですが、骨格筋が抗酸化物質を増加するメカニズムはこれまで明らかではありませんでした。

そこで本研究では Keap1/Nrf2 に着目しました。Keap1/Nrf2 は抗酸化物質の産生を調節する主たる細胞内情報伝達経路であり、細胞のストレスセンサーとして知られています。Keap1 と Nrf2 は、通常環境下では細胞質で結合しますが、ストレス環境下では Nrf2 は Keap1 と結合せず核内に移行し、抗酸化物質応答配列に結合することで抗酸化物質の発現を誘導します。近年、癌などの悪化した細胞はオートファジー基質である p62 をリン酸化し、Keap1 に選択的に結合することで Nrf2 との結合を阻害し、Nrf2 の核内移行を促進することで抗酸化物質を産生することが明らかにされています。しかしながら、骨格筋のような正常な細胞でも同様のシステムが存在するか、また運動による抗酸化物質の増加にこのシステムが関与するかは不明でした。本研究では、骨格筋でも p62 のリン酸化を誘導し Nrf2 の核内移行を促進すること、また運動による抗酸化物質の増加にはオートファジー基質である p62 のリン酸化が極めて重要であることを筋特異的に Nrf2 や p62 を欠損したマウスを作成し立証しました（図 1）。本研究結果は、運動が筋量を維持する新たな分子メカニズムを解明した新規性のある成果です（図 2）。本研究結果は、これらの変動を指標とした効果的な筋量維持のための運動プログラムの開発や創薬への応用が期待できます。



【研究助成】

本研究は、文部科学省・日本学術振興会科学研究費補助金（JSPS 科研費 JP15H03080、JP18H03153）などの助成を受けて行われました。

【掲載された論文の詳細】

p62/SQSTM1 and Nrf2 are essential for exercise-mediated enhancement of antioxidant protein expression in oxidative muscle

「p62 と Nrf2 は運動による遅筋の抗酸化物質の増加に必須である」

【著者】

山田麻未¹⁾, 岩田金広²⁾, 藤栄治³⁾, 大石久史⁴⁾, Vitor A. Lira⁵⁾, 奥津光晴¹⁾

1)名古屋市立大学大学院システム自然科学研究科、2)日本福祉大学健康科学部、3)筑波大学大学院医学部、4)名古屋市立大学医学研究科、5)Health & Human Physiology, Obesity Research and Education Initiative, F.O.E. Diabetes Research Center, Abboud Cardiovascular Research Center, Pappajohn Biomedical Institute, The University of Iowa（アイオワ大学）。

【掲載学術誌】

「The FASEB Journal (ザ ファセブジャーナル)」

【お問い合わせ先】

《研究全般に関するお問い合わせ先》

名古屋市立大学大学院システム自然科学研究科

准教授 奥津 光晴 (おくつ みつはる)

〒467-8501 名古屋市瑞穂区瑞穂町山の畑 1

E-mail:okutsu@nsc.nagoya-cu.ac.jp