

文部科学記者会、科学記者会、厚生労働記者会他
名古屋教育医療記者会と同時発表

公立大学法人 名古屋市立大学

運動が「元気」な骨格筋を構築する新たなメカニズムを解明 ～運動誘発性マイオカインが抗酸化物質の産生を制御する～

『American Journal of Physiology, Regulatory, Integrative and Comparative Physiology』
2025年11月29日掲載

研究成果の概要

名古屋市立大学大学院理学研究科の山田麻未特任助教と奥津光晴教授らの研究グループは、運動が骨格筋における **Sequestosome1/p62 (p62)** ※1 タンパクのリン酸化を誘導する新たな分子機構を明らかにしました。

慢性疾患や加齢は筋肉量を減少（筋萎縮）させます。筋萎縮は、疾患治療の妨げになるだけでなく、フレイルやロコモティブシンドロームの進行の要因ともなります。そのため、筋量を調節する分子メカニズムを理解し、予防や治療へ応用することは、健康寿命の延伸や医療費削減の観点からも重要な課題です。疾患や加齢による筋萎縮には酸化ストレスの増大が関与しており、その軽減が筋萎縮の抑制に有効とされています。我々は、これまでの研究で、運動は骨格筋における p62 タンパクのリン酸化を促進し、抗酸化物質の産生を増加させることで酸化ストレスを軽減し、骨格筋の恒常性維持に寄与する可能性を報告しています。しかし、運動がどのような仕組みで p62 のリン酸化を引き起こすのかは明らかではありませんでした。

今回、山田特任助教・奥津教授らの研究グループは、日本福祉大学、筑波大学、名古屋市立大学、アイオワ大学（米国）の研究者との共同研究により、運動が骨格筋由来の **インターロイキン 1β (Interleukin-1β : IL-1β)** ※2 の分泌を促進し、骨格筋局所で作用することにより p62 のリン酸化と分泌型の抗酸化酵素である **細胞外スーパーオキシサイドディスムターゼ (Extracellular superoxide dismutase : EcSOD)** ※3 の産生が促進されることを初めて明らかにしました。高齢化社会を迎えている我が国において、機能の高い「元気」な骨格筋を獲得する効果的な方法とその分子機構の解明は重要な課題です。運動を用いたアプローチにより、骨格筋における抗酸化物質産生の仕組みを実験的に証明した本研究成果は、健康科学や予防医学への応用が期待される重要な発見です。

本研究成果をまとめた論文は、山田特任助教を筆頭著者、奥津教授を責任著者として、生理学の国際誌『American Journal of Physiology, Regulatory, Integrative and Comparative Physiology』のウェブサイトにて2025年11月29日に掲載されました。

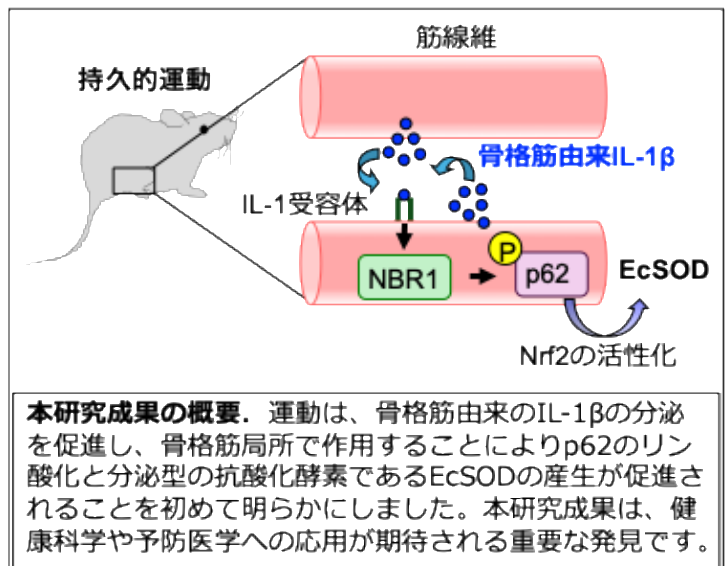
【背景】

がん、糖尿病、慢性腎炎や慢性閉塞性肺疾患などの慢性疾患や加齢は筋萎縮を誘導します。筋萎縮は、疾患治療の妨げになるだけでなく、フレイルやロコモティブシンドロームの進行の要因もなります。そのため、筋量を調節する分子メカニズムを理解し、予防や治療へ応用することは、健康寿命の延伸や医療費削減の観点からも重要な課題です。疾患や加齢による筋萎縮には酸化ストレスの増大が関与しており、その軽減が筋萎縮の抑制に有効とされています。我々は、これまでの研究で、運動は骨格筋におけるオートファジー基質としても知られている p62 タンパクのリン酸化を促進し、EcSOD の産生を促進することで酸化ストレスを軽減し、骨格筋の恒常性維持に寄与する可能性を報告しました。しかし、運動がどのような仕組みで p62 のリン酸化を引き起こすのかは明らかではありませんでした。

【研究の成果】

この度、名古屋市立大学大学院理学研究科の山田麻未特任助教と奥津光晴教授らの研究グループは、運動が骨格筋の p62 のリン酸化を誘導する機構を解明しました。

これまでの研究で、我々は、p62 の Ser351 のリン酸化による **Nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2)** ※4 の活性化は、運動を介した筋肉における酸化タンパク質発現増強の重要なシグナルであることを報告しています (Yamada M, et al. *FASEB J.* 2019)。しかしながら、運動がどのようにしてこのシグナルを制御するかは明らかではありませんでした。本研究では、マウスの自発的な持久的運動トレーニングによって、主に酸化的代謝を担う遅筋線維が優位なヒラメ筋において酸化物質 (CuZnSOD や EcSOD など) の発現レベルが上昇する一方、主に解糖系を担う速筋線維が優位な白色外側



広筋では上昇しないことを確認しました。筋特異的な p62 の発現増強マウスは、Ser351 をリン酸化した p62 の発現レベルを上昇させ、これらの酸化物質の発現を増加させることを確認しました。また、運動は、p62 のリン酸化を誘導するタンパクとして知られている **Neighbor of BRCA1 gene 1 (NBR1)** ※5 タンパクの発現を増加させ、培養した筋管細胞に対する伸展刺激でも同様の結果が得られました。さらに、NBR1 の発現を刺激することが知られる切断型インターロイキン-1β (IL-1β) の増加は、マウスの運動と培養筋管細胞に対する伸展刺激のいずれにおいても観察されました。重要なことに、IL-1βの中和抗体を投与すると、運動による NBR1、リン酸化 p62 および EcSOD の増加が抑制されました。これらの研究結果を総合すると、持久的な運動トレーニングを受けた骨格筋の NBR1、リン酸化 p62、および EcSOD のタンパク発現の増加の重要な調節因子として IL-1βが機能している可能性を示唆しています。

これら本研究成果は、運動により骨格筋局所で増加する IL-1βが骨格筋の恒常性維持に重要である可能性を示しています。

【研究のポイント】

- ・ 定期的な持久的運動は抗酸化物質を増加させるが、これを調節する機序は明らかではない。
- ・ 本研究では、抗酸化物質の産生の制御に重要な p62 のリン酸化を誘導する機構を検討した。
- ・ 運動は骨格筋の p62 のリン酸化を促進し、EcSOD の発現を促進した。
- ・ 運動によるリン酸化 p62 の増加には、骨格筋由来の IL-1 β による NBR1 の増加が関与した。
- ・ IL-1 β の中和抗体の投与は、運動による NBR1、リン酸化 p62 および EcSOD の増加を抑制した。

【研究の意義と今後の展開や社会的意義など】

本研究は、運動が骨格筋の抗酸化機能を向上する仕組みとして、IL-1 β による NBR1-p62-Nrf2 の経路の活性化が関与することを初めて明らかにしました。酸化ストレスに強い筋肉づくりの分子基盤を示したことで、慢性疾患や加齢による筋萎縮の効果的な予防方法の確立の他、様々な筋疾患の予防・治療につながる可能性も期待できます。今後は、これらの分子を標的とした効果的な運動プログラムの設計や予防方法の開発など、健康科学・医療分野への応用が期待できることから社会的意義も大きいと考えられます。

【用語解説】

- ※1 **Sequestosome1/p62 (p62)** : オートファジーやユビキチンなどのタンパク分解機構の他、抗酸化機能や炎症応答などの調節にも関与する細胞内タンパク。
- ※2 **インターロイキン 1 β (Interleukin-1 β : IL-1 β)** : 代表的な炎症性サイトカイン。炎症を誘導する働きがあり、全身性の増加は身体に負の影響を及ぼす。
- ※3 **細胞外スーパーオキシドディスムターゼ (Extracellular superoxide dismutase : EcSOD)** : 分泌型の抗酸化酵素。骨格筋で増加すると筋萎縮を抑制することが報告されている。
- ※4 **Nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2)** : 正常下では Keap1 と細胞質内で結合するが、ストレス下では Keap1 と結合せず、核内に移行して抗酸化物質の産生を促進する細胞内タンパク。
- ※5 **Neighbor of BRCA1 gene 1 (NBR1)** : p62 のリン酸を誘導する細胞内タンパクの一つ。オートファジーにも関与する。

【研究助成】

本研究は、科学研究費補助金 基盤 B (15H03080, 18H03153, 21H03326, 24H02817)、挑戦的萌芽 (20K21766)、若手研究 (22K17733, 24K20566)、日本学術振興会特別研究員 (20J15551、20J01754)、豊秋奨学会、中富健康科学振興財団、上原記念生命科学財団、笹川科学研究助成および名古屋市立大学特別研究奨励費 (先端的研究活性化支援 : 2321103) の助成により遂行されました。

【論文タイトル】

Exercise enhances antioxidant protein levels in oxidative skeletal muscle via IL-1 β

【著者】

山田 麻未¹、岩田全広²、伊藤ひなた¹、蕨 栄治³、大石 久史⁴、Vitor Agnew Lira⁵、奥津 光晴^{1*}

所属

- 1 名古屋市立大学大学院理学研究科（＊：Corresponding Author）
- 2 日本福祉大学健康科学部
- 3 筑波大学医学医療系
- 4 名古屋市立大学大学院医学研究科
- 5 アイオワ大学

【掲載学術誌】

学術誌名 American Journal of Physiology, Regulatory, Integrative and Comparative Physiology

DOI 番号： 10.1152/ajpregu.00052.2025

【研究に関する問い合わせ】

名古屋市立大学 大学院理学研究科 教授 奥津 光晴
名古屋市瑞穂区瑞穂町山の畑 1

【報道に関する問い合わせ】

名古屋市立大学 経営企画部広報課
名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄 1
TEL：052-853-8328 FAX：052-853-0551
E-mail：ncu_public@sec.nagoya-cu.ac.jp

連携できる企業様でご関心をお持ちいただける場合は、下記の問い合わせ先までご連絡ください。

【共同研究に関する企業様からの問い合わせ】

名古屋市立大学 産学官共創イノベーションセンター
名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄 1
TEL：052-853-8041 FAX：052-841-0261
E-mail：ncu-innovation@sec.nagoya-cu.ac.jp