

【研究費区分】：戦略的研究プロジェクト

【研究代表者所属】：人間健康科学研究科 ヘルスプロモーションサイエンス学域

【研究代表者氏名】：藤井 宣晴

【研究代表者氏名フリガナ】：フジイ ノブハル

【研究代表者職】：教授

【国内研究分担者（所属,氏名,職）】

- ・眞鍋 康子 東京都立大学・人間健康科学研究科・准教授
- ・杉本 昌隆 国立長寿医療研究センター・老化機構研究部・免疫研究室・室長
- ・中川 嘉 富山大学・和漢医薬学総合研究所・複雑系解析分野・教授
- ・井上 菜穂子 日本大学・生物資源科学部・准教授

【国外研究分担者（所属,氏名,職）】

- ・なし

【研究課題名】：マイオカイン・ワールドの創生

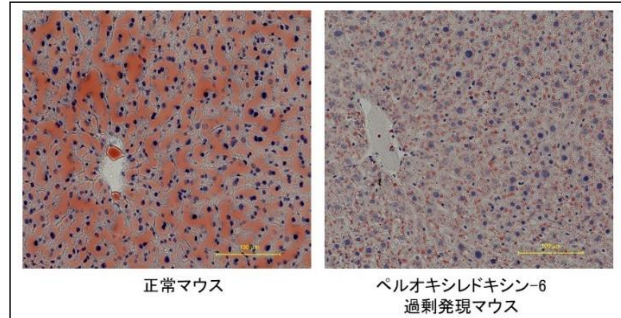
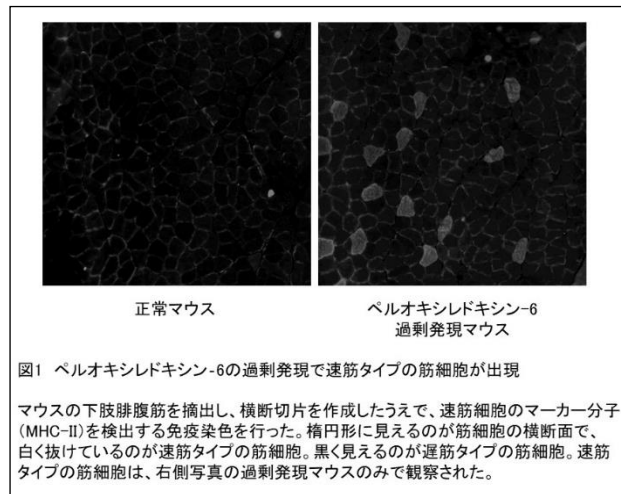
【研究実績の概要】

・研究目的 研究代表者は、「運動時には骨格筋から種々の生理活性物質（総称してマイオカイン）が分泌され、それらが血流を介して全身に届けられると多様な恩恵効果が発揮される」という仮説を有している。これを検証するために、申請者が発見した3種類のマイオカインについて、骨格筋での発現量を増減させた遺伝子組み換えマウスを作製・解析し、マイオカインの生理作用と標的臓器を明らかにすることを目的とした。2021年度は、骨格筋特異的にマイオカインA（仮称）を過剰発現させた遺伝子組み換えマウスを作製し、その生理的役割を明らかにする予定であった。

・新規発見 過剰発現を選択した理由は、マイオカインA遺伝子を骨格筋のみで欠損させたショウジョウバエでは寿命の短縮が認められ、その逆の効果を表現したうえで解析を行いたかったためである。解析の結果、2つの大きな変化を発見した。

A. 骨格筋に速筋タイプの筋細胞が出現（図1）

骨格筋の特徴は、発揮張力は強いが疲労しやすい速筋タイプの細胞と、張力は弱いが疲労耐性に勝る遅筋タイプの細胞の、構成比率で決まる。この比率は、病気や加齢によって緩やかに変化するが、基本的には遺伝的に決まっています。しかしマイオカインA過剰発現マウスの骨格筋では、速筋タイプ細胞が増えており、そのタイプがほとんどないはずの腓腹筋でさえ、それが観察された（図1）。この結果は、筋力を増強させる調節因子を見出した可能性を示唆している。



B. 肝臓の蓄積脂肪が減少 (図 2)

組織病理検査を行ったところ、マイオカイン A 過剰発現マウスでは、肝臓への脂肪蓄積量が減少していることが明らかになった (図 2)。さらに、肝臓の脂肪滴のサイズが、正常マウスと比較して有意に小さかった。脂肪滴が小さいと、体積に対する表面積の比率が高まるため、脂肪が消費されやすいことを示唆する。

【学会発表 (発表題目, 発表大会名, 年月)】

- ・ 眞鍋康子, 濱口裕貴, 松井翼, 出口真次, 古市泰郎, 藤井宣晴: 「骨格筋を多角的視点から考える」 - 骨格筋培養細胞の収縮力評価法の開発とその応用-, 日本農芸化学会, 2021 年 3 月 19 日, オンライン.
- ・ 眞鍋康子, 三田佳貴, 古市泰郎, 藤井宣晴: マイオカインの最前線, 第 75 回 日本栄養食糧学会, 2021 年 7 月 4 日, オンライン.
- ・ 藤井宣晴: マイオカイン研究の歴史と現状 (教育講演). 第 29 回日本運動生理学会大会, 2021 年 8 月 20 日, 東京.
- ・ 古市泰郎, 三田佳貴, 眞鍋康子, 藤井宣晴: 骨格筋の「質」を制御するマイオカイン (シンポジウム). 第 76 回日本体力医学会大会, 2021 年 9 月 18 日, 東京.
- ・ 古市泰郎, 川端有紀, 眞鍋康子, 藤井宣晴: 筋幹細胞の増殖におけるグルコースの意義 (骨格筋関連研究会合同シンポジウム). 日本筋学会第 7 回学術集会, 2021 年 12 月 12 日, 京都
- ・ 藤井宣晴: シン・骨格筋ワールド - 骨格筋と健康の分子機序 -. 健幸イノベーション開発研究センター 第 2 回シンポジウム, 2022 年 3 月 15 日, つくば

【論文発表又は著書発行 (発表題目, 著者, 発表誌又は出版社, 年月)】

- * Furuichi Y, Manabe Y, Fujii NL. Less sugar, please! New studies show low glucose levels might assist muscle repair. - Skeletal muscle satellite cells found to grow better with less glucose in vitro – EurekaAlert! <https://www.eurekaalert.org/news-releases/462552> <https://www.eurekaalert.org/news-releases/462552>.
- ・ Mita Y, Ito M, Yamada M, Fujii NL, Manabe Y, Furuichi F: Effect of chronic muscle contraction on expression of contractile and metabolic proteins in mouse primary cultured myotubes. *J Phys Fitness Sports Med*, 11 (1): 51-56, 2022.
- ・ Mass spectrometry imaging reveals local metabolic changes in skeletal muscle due to chronic training. Goto-Inoue N, Morisasa M, Kimura K, Mori T, Furuichi Y, Manabe Y, Fujii NL. *Biosci Biotechnol Biochem*. In press 2022
- ・ 藤井宣晴, 眞鍋康子, 古市泰郎: マイオカインと骨格筋分子生物学, In 月間糖尿病 13 (9) 糖尿病診療における運動・身体活動 (勝川史憲 編集), pp. 36-41, 医学出版, 2021 年
- ・ 眞鍋康子, 藤井宣晴: 運動とマイオカインと糖・脂質代謝, *The Lipid*32(1), pp. 55-60, メディカルレビュー社, 2021 年
- ・ 藤井宣晴, 古市泰郎, 眞鍋康子: 脂肪過多と筋過少が同居した状態: サルコペニア肥満, 第 3 章「肥満症と疾患」, In 実験医学増刊号 39 (5), 個人差の理解へ向かう肥満研究 GWAS, エピゲノム, 腸内細菌, 栄養学的知見から多様な病態を解明し, *Precision Medicine* をめざす (梶村真吾, 小川佳宏, 矢作直也 編集), 実験医学増刊号, pp. 110-115, 羊土社, 2021 年
- ・ 藤井宣晴: シン骨格筋ワールド: < 概論, In 実験医学増刊号 40 (2), 健康寿命の鍵を握る骨格筋 代謝・内分泌を介した全身性制御の分子基盤から運動による抗老化まで (藤井宣晴 編集), 実験医学増刊, pp. 10-17, 羊土社, 2022 年
- ・ 藤井宣晴, 三田佳貴: マイオカイン研究がめざす先, 第 7 章「骨格筋と他臓器の連関」, In 実験医学増刊号 40

(2), 健康寿命の鍵を握る骨格筋 代謝・内分泌を介した全身性制御の分子基盤から運動による抗老化まで (藤井宣晴 編集), 実験医学増刊, pp. 216-222, 羊土社, 2022 年

・古市泰郎, 藤井宣晴: 運動とエネルギー代謝, 第 1 章「運動器・運動生理学の復習」 In すべての診療科で役立つ体運動学と運動療法 (曾根博仁 編集), 羊土社, in Press

(※Q1 ランク学術誌への投稿及び EurekaAlert!への投稿等には「・」を「*」とすること。)

【競争的研究費への応募状況】

・なし

【科学研究費助成事業や国等の提案公募型研究費, 企業からの受託研究費・共同研究費の獲得状況】

・藤井宣晴 (研究代表者). 基盤研究 A (2018-2022 年度). 運動の恩恵効果が骨格筋から分泌されるマイオカインによって媒介されることの証明.

・藤井宣晴 (研究代表者). 挑戦的研究 (萌芽) (2021-2022 年度). インスリン 1 および 2 を欠損したマウス培養骨格筋クローン細胞の樹立と機能解析.

・製薬会社 A 骨格筋機能の探索 共同研究費

【受賞等】

・なし

【公的審議会・委員会等の公的貢献, 生涯学習支援・普及啓発, 国際貢献・国際交流等】

* 文部科学省 科学技術・学術政策研究所・専門調査委員.

【研究成果による特許等の産業財産権の出願・取得状況】

・発明特許 (出願中) 出願番号 特願 2022- 60451 「骨格筋タイプ I 線維を増やす因子」

【研究分担額】

・藤井宣晴 1000 万円