

京都大学教育研究振興財団助成事業
成 果 報 告 書

2023年4月25日

公益財団法人京都大学教育研究振興財団

会 長 藤 洋 作 様

所 属 部 局 人間・環境学研究科

職 名 教授

氏 名 林 達 也

助 成 の 種 類	令和4年度 ・ 研究活動推進助成			
申請時の科研費 研究 課 題 名	骨格筋糖化に着目した個体老化のメカニズム解明			
上記以外で助成金 を 充 当 した 研 究 内 容	該当なし			
助成金充当に関 わる共同研究者	(所属・職名・氏名) 該当なし			
発表学会文献等	(この研究成果を発表した学会・文献等) 趙海宇、林達也、江川達郎. Investigation of the effects of AGEs on the molecular mechanism of protein metabolism in mouse skeletal muscle. 日本生理学会第100回記念大会. 京都国際会議場 (京都府京都市). 2023年3月.			
成 果 の 概 要	研究内容・研究成果・今後の見通しなどについて、簡略に、A4版・和文で作成し、添付して下さい。(タイトルは「成果の概要／報告者名」)			
会 計 報 告	交付を受けた助成金額	1,000,000	円	
	使用した助成金額	1,000,000	円	
	返納すべき助成金額	0	円	
	助成金の使途内訳	費 目	金 額	
		実験動物購入費	43,472円	
		生化学実験試薬購入費	795,760円	
生化学実験消耗品購入費		171,628円		
		(助成金額を越える分は運営費にて調整)		
当財団の助成に つ い て	(今回の助成に対する感想、今後の助成に望むこと等お書き下さい。助成事業の参考にさせていただきます。) 貴財団からの助成を得たことで、科研費を再申請するにあたって多数の基礎的検討を重ねることができた。このため自信をもって再申請を行うことができ、実際に、基盤研究(B)に採択される運びとなった。研究活動推進助成は科研費が獲得できなかった研究者にとってたいへんありがたい助成であり、今後とも末永く継続されることを望むものである。			

成果の概要／林 達也

研究内容

近年、加齢に伴い増大する糖化ストレスが個体老化を引き起こす老化因子であることが示唆されている。これまでの申請者らの研究により、糖化ストレスが骨格筋退行変化（筋量低下・筋力低下・筋疲労耐性低下・筋形成抑制）を誘導することを明らかにしてきた。一方、骨格筋と他臓器との連関を司る骨格筋生理活性物質（マイオカイン）の産生に対する糖化ストレスの影響は明確になっていなかった。本研究課題では、単離骨格筋インキュベーションシステムを用いて糖化ストレスによるマイオカイン産生への影響を解析し、糖化ストレスが筋-臓器連関を通じて個体老化に関与するのか、その可能性について検証を試みた。

研究成果

まず、本システムにおける糖化ストレス負荷の至適条件を探索した。具体的には、10 週齢 C57BL/6N マウスから下肢の長指伸筋を単離し、advanced glycation end products (AGEs) を含んだクレブス緩衝液中でインキュベートし、タンパク質代謝への影響を観察した。AGEs の至適濃度についてタンパク質合成シグナル分子の Akt リン酸化を指標として検討した結果、1 mg/ml の濃度が毒性を生じずに最大効果（Akt リン酸化抑制効果）を得ることができる濃度であることが示された。また、インキュベーション時間の検討を行ったところ、2 時間で Akt リン酸化抑制傾向が見られ、6 時間の刺激時間により有意に Akt リン酸化が抑制された。以上の結果から、AGEs 刺激濃度が 1 mg/ml、時間が 2 ならびに 6 時間に設定することが AGEs の効果を観察する至適条件であると結論付けた。

次に、上記パラメータで AGEs 刺激を行った筋サンプルに対して、リアルタイム PCR 法によりマイオカイン 11 種の mRNA 発現解析を行った。その結果、AGEs 6 時間刺激により interleukin-6 発現が 2 時間刺激に比べて有意に低下した。一方、interleukin-15, brain derived neurotrophic factor, myostatin, SPARC-like 1, chemokine (C-X-C motif) ligand 1, chemokine (C-X-C motif) ligand 10, fibroblast growth factor 21, erythroferrone, fibronectin type III domain containing 5, tumor necrosis factor α に有意な変化は認められなかった。

以上の結果は、糖化ストレスが骨格筋に直接作用し、一部のマイオカイン産生を抑制すること、ならびに筋-臓器連関を通じて個体に影響を与える可能性を示唆している。本研究成果の一部は、日本生理学会第 100 回記念大会にて発表し、学術誌への投稿準備中である。

今後の見通し

本研究ではマイオカイン産生への影響は一部のマイオカインにのみ見られた。しかしながら、マイオカイン産生は運動時により活発化するため、運動刺激後の産生におよぼす影響の解析は欠かせない。そのため、今後は糖化ストレスを負荷したマウスに運動を実施し、マイオカイン産生への影響解析を進めることで、筋-臓器連関ならびに個体老化への影響を明らかにしていく。