



## 筋トレが秘める骨格筋の老化抑制効果

～ネットワーク医学解析で分子メカニズムを俯瞰的に理解する～

### 【本研究のポイント】

- ・加齢とともに骨格筋に蓄積する脂肪が生活の質を低下させることが知られている。
- ・筋力トレーニングで骨格筋内の脂肪が減ることは疫学調査で分かっていたが、その分子メカニズムは分かっていなかった。
- ・ネットワーク医学<sup>注1)</sup>による独自の解析により、筋力トレーニングによる骨格筋の脂肪減少効果に係る有力なシグナル経路<sup>注2)</sup>を特定した。
- ・筋力トレーニングの健康増進効果を再現する運動模倣薬への応用が期待される。

### 【研究概要】

国立大学法人東海国立大学機構 名古屋大学大学院医学系研究科総合保健学専攻の飯島 弘貴 客員研究者(前:高等研究院 YLC 特任助教、現:ハーバード大学医学部 助教授)、糖鎖生命コア研究所 数理解析部門の松井 佑介 准教授(医学系研究科総合保健学専攻 准教授兼任)らの研究グループは、ハーバード大学医学部(アメリカ)のファブリシアアンブローシオ准教授との国際共同研究により、筋力トレーニングによる骨格筋老化抑制効果の分子メカニズムを明らかにしました。

加齢により骨格筋に脂肪が蓄積すると、筋力が低下し、生活の質を低下させることが知られています。筋力トレーニングはこの骨格筋の脂肪蓄積を抑制することが分かっていたましたが、その分子メカニズムは謎のままでした。そこで本研究グループは、脂肪形成を担う細胞の分化過程に着目し、ネットワーク医学を基盤とした網羅的解析によって、筋力トレーニングによる骨格筋の脂肪抑制効果に係るシグナル経路を明らかにしました。本研究成果によって、骨格筋の老化メカニズム解明が進むだけでなく、筋力トレーニングの健康増進効果を再現する運動模倣薬の開発が期待されます。

本研究成果は、2023年12月15日18時(日本時間)付国際学術雑誌「The Journal of Physiology」の特別号「Physiology of Ageing Skeletal Muscle and the Protective Effects of Exercise」に掲載されました。

## 【成果の意義】

筋力トレーニングが骨格筋に与える生物学的影響はこれまで幅広く解析されてきましたが、特定の分子やシグナル経路<sup>注 2)</sup>に着目した研究報告が大半であり、その全貌を明らかにするシステム俯瞰的な解析への要求が高まっていました。また、健康長寿の阻害因子となる骨格筋の脂肪蓄積の生物学的プロセスに筋力トレーニングがどう影響するのかについてはよく分かっていませんでした。これらの課題解決のため、本研究グループは独自のネットワーク医学解析を骨格筋の網羅的遺伝子発現データ<sup>注 3)</sup>に適用することで、分子メカニズムを網羅的に探求しました。はじめに、骨格筋の脂肪形成を担うとされる間葉系前駆細胞<sup>注 4)</sup>に着目し、これらの細胞集団を脂肪細胞に分化<sup>注 5)</sup>させる遺伝子群を定義しました。次に、高齢者における筋力トレーニングがこの遺伝子群の働き方に与える影響をネットワーク医学解析を用いて評価しました。これら一連の解析の結果、筋力トレーニングによる骨格筋の脂肪減少効果に係る有力なシグナル経路を特定しました。本研究成果によって、骨格筋の老化メカニズム解明が進むだけでなく、筋力トレーニングの健康増進効果を再現する運動模倣薬の開発が期待されます。

本研究は日本学術振興会(JSPS)科研費ならびに世界で活躍できる研究者戦略育成事業(文部科学省)の採択事業である世界的課題を解決する知の「開拓者」育成事業(T-GEEx)の支援のもとで行われたものです。

## 【用語説明】

注 1)ネットワーク医学:

生体分子の生物学的な相互関係をネットワークを用いて表現し、そのネットワーク上で疾患や健康に関する情報を包括的かつ網羅的に解析する医学分野。この分野では、遺伝子や、タンパク質、代謝産物などがネットワーク上で相互作用する要素を解析に考慮する。例えば、タンパク質間の相互作用ネットワークや遺伝子発現の制御ネットワークを解析することで、疾患の発症メカニズムや治療法の標的となる新たな因子を発見することができる。ネットワーク医学解析は、従来の1つの遺伝子やタンパク質といった単一の視点ではなく、複数の要素を組み合わせることで全体像を見ることができるため、疾患の病態生理学や新たな治療法の開発に貢献できるといわれている。

注 2)シグナル経路:

細胞内で情報を伝達するための特定の経路や仕組み。細胞内での情報伝達は、外部からの刺激や環境の変化に対する細胞の反応を調節し、細胞の機能や挙動を制御する重要なプロセスになる。疾患や健康状態の理解、さらには治療法の開発において、シグナル経路の研究は重要である。例えば、がんの発生や進行における異常なシグナル伝達経路の特定や、それを標的とする新たな治療法の開発などがその例になる。

注 3)網羅的遺伝子発現データ:

ある生物や組織における遺伝子の発現状態を包括的に捉えたデータセットを指す。遺伝子発現データは、特定の条件下での遺伝子の活性や発現量を示し、生物学的なプロセスや疾患の理解、また新たな治療法の開発などに役立つ情報を提供する。網羅的遺伝子発現データは、通常、高スループットな手法を用いて取得される。例えば、マイクロアレイ技術や RNA シーケンシング(RNA-seq)などが広く使われている。これらの手法は、数千から数万もの遺伝子の同時の発現を測定することができる。網羅的遺伝子発現データセットは、通常、さまざまな生物学的条件や時間的な変化、環境要因などにおける遺伝子の発現パターンを示すため、非常に多くの情報を提供する。これにより、特定の細胞の状態や疾患の特徴、薬剤の作用機序などを理解するための豊富な情報源となる。

注 4)間葉系前駆細胞:

成体組織に存在する多能性幹細胞であり、異なる種類の細胞(骨格筋、脂肪組織、軟骨、骨など)に分化する潜在能力を持っている。

注 5)(細胞の)分化:

未分化または多能性を持つ細胞が特定の形態や機能を持つ成熟した細胞へと変化するプロセス。多能性を持つ幹細胞や前駆細胞から、特定の組織や臓器に特有の細胞型へと分化していく過程を指す。細胞分化は、細胞内で特定の遺伝子の発現が変化することによって制御される。これにより、細胞は特定の遺伝子の発現を抑制したり、活性化したりして、特定の形態、機能、および特性を獲得する。細胞分化のプロセスは、細胞内のシグナル経路や遺伝子発現制御機構などが関与している。

**【論文情報】**

雑誌名: The Journal of Physiology 特別号『Physiology of Ageing Skeletal Muscle and the Protective Effects of Exercise』

論文タイトル: Network-based systematic dissection of exercise-induced inhibition of myosteatosis in older individuals

著者: Hiroataka Iijima, PhD, PT, Fabrisia Ambrosio, PhD, MPT, Yusuke Matsui, PhD (下線は本学関係者)

DOI: 10.1113/JP285349