



京都府立大学 分子栄養学研究室の研究成果が
国際学術誌「FASEB Journal」に掲載されました
～栄養が欠乏した時に身体が適応する反応の詳細が明らかになった～

令和4年1月24日

京都府立大学

京都府立大学大学院生命環境科学研究科分子栄養学研究室は、栄養が欠乏した時に身体が適応して筋肉で起こる反応の詳細（食べ物が手に入らない飢餓時に人体がどのように適応し生き残るかのメカニズム）を明らかにし、この内容が学術誌「FASEB Journal（米国実験生物学連合ジャーナル）」（電子版）に2022年1月21日付けにて掲載されました。

飽食の時代に至る以前、人類は何百万年にもわたって飢餓にさらされてきました。飢餓は深刻な危機であり、人体は適応する代謝能力を獲得してきました。飢餓や栄養摂取制限により生体内でどのような反応が生じるかということは、栄養学にとどまらず生物学上の重要な課題です。食べ物が得られない飢餓の時には人体はどのように対応するのでしょうか？人体で最も重要な器官である脳は糖質（グルコース）をエネルギー源としています。飢餓の時には、脂肪組織を分解したり、また身体の中で最も大きい組織である筋肉（体重の約40%）のタンパク質を分解して糖質を作り出して脳の機能を保つと考えられています。つまり飢餓時には筋肉が小さく萎縮します。飢餓時に筋肉で生じている反応を分子栄養学研究室では明らかにすることを試みました。

以前の研究で、飢餓などによる筋肉の萎縮時に FOXO1 という遺伝子調節因子の量が筋肉で顕著に増加することを見つめました。そのため FOXO1 を筋肉で人工的に過剰に発現する遺伝子改変マウスを作成したところ、筋タンパク質の分解が進み筋肉の萎縮が起こることを見つけています。今回、分子栄養学研究室は FOXO1（とその関連因子）を筋肉で欠損させる遺伝子改変マウスを新たに作成しました。そして、遺伝子改変マウスの筋肉で発現量が変化する遺伝子を、一度に数万個の変動を解析する方法（マイクロアレイ法）で探しました。その結果、飢餓時の筋肉では FOXO1 の制御下で、タンパク質分解の新たな分子、タンパク質合成を阻害する因子（食事由来のアミノ酸などのセンサー）、分岐鎖アミノ酸の輸送体、脂質分解に重要な酵素など、さまざまな機能分子が働いていることがわかりました。

この成果は、飢餓適応という生体にとって基本的な役割を明らかにした生物学的に重要な発見です。また筋肉の萎縮はさまざまな病気（がんや糖尿病）やギプス固定、加齢などで起きますが、筋肉の萎縮の予防・改善の重要な手がかりとなるものです。

※研究の概要は次頁のとおり

【連絡・問合せ先】 京都府立大学大学院生命環境科学研究科
分子栄養学研究室 教授 亀井 康富
電話 075-703-5661 E-mail kamei@kpu.ac.jp



【研究の概要】

発表のポイント

・骨格筋特異的に FOXO1 を過剰発現したトランスジェニックマウスと骨格筋特異的に FOXO1、FOXO3a、FOXO4 を欠損したノックアウトマウスを用いた解析から、飢餓時の骨格筋における FOXO1 の新規標的遺伝子を網羅的に明らかにしました。

・具体的には、飢餓時の筋肉では FOXO1 の制御下で、タンパク質分解の新たな分子、タンパク質合成を阻害する因子（食事由来のロイシンやアルギニンなどのセンサー）、分岐鎖アミノ酸の輸送体、脂質分解に重要な酵素など、さまざまな機能分子が働いていることがわかりました。

・これらのモデルマウスを用いた解析などから、筋萎縮時の筋タンパク質分解活性化の新たな分子メカニズム（FOXO1-C/EBP δ 軸）を発見しました。飢餓状態での骨格筋では、FOXO1 が C/EBP δ や ATF4 と協調して標的遺伝子の発現調節していることが示唆されました。

発表雑誌

<雑誌名>

FASEB Journal

<論文タイトル>

FOXO1 cooperates with C/EBP δ and ATF4 to regulate skeletal muscle atrophy transcriptional program during fasting

<著者>

Mamoru Oyabu^a, Kaho Takigawa^a, Sako Mizutani^a, Yukino Hatazawa^a, Mariko Fujita^a, Yuto Ohira^a, Takumi Sugimoto^a, Osamu Suzuki^b, Kyoichiro Tsuchiya^c, Takayoshi Suganami^d, Yoshihiro Ogawa^e, Kengo Ishihara^f, Shinji Miura^g, Yasutomi Kamei^a

^a Kyoto Prefectural University, ^bNational Institutes of Biomedical Innovation, Health and Nutrition, ^cUniversity of Yamanashi, ^dNagoya University, ^eKyushu University, ^fRyukoku University, ^gUniversity of Shizuoka

<論文 URL>

<http://doi.org/10.1096/fj.202101385RR>

図の説明

図 1、絶食時の臓器間の応答

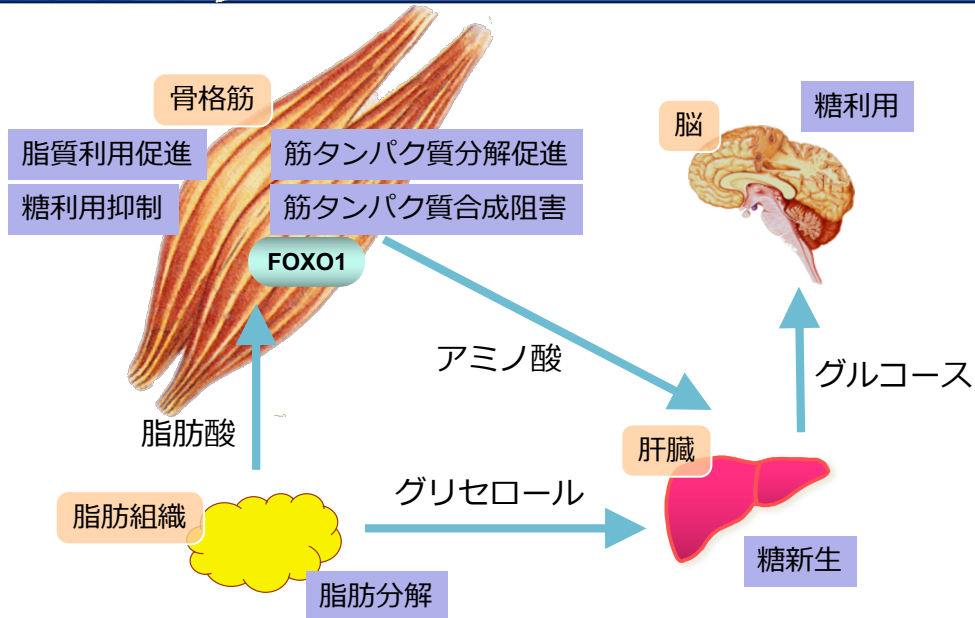


図 1、絶食時の臓器間の応答

脳は糖質（グルコース）をエネルギー源としています。飢餓の時には、脂肪組織を分解したり、また身体の中で最も大きい組織である筋肉（体重の約 40%）のタンパク質を分解して糖質を作り出して脳の機能を保つと考えられています。FOXO1 は、骨格筋において、糖利用を抑制し脂質利用を活発にします。また骨格筋でのタンパク質分解に加え、タンパク質合成阻害を起こすことが示唆されました。すなわち、飢餓の時には、さまざまな代謝経路を FOXO1 が調節して、筋肉を小さくしてエネルギーを絞りとり、糖質（グルコース）に変換して脳に供給することがわかりました。

図2、FOXO1の標的遺伝子の発見

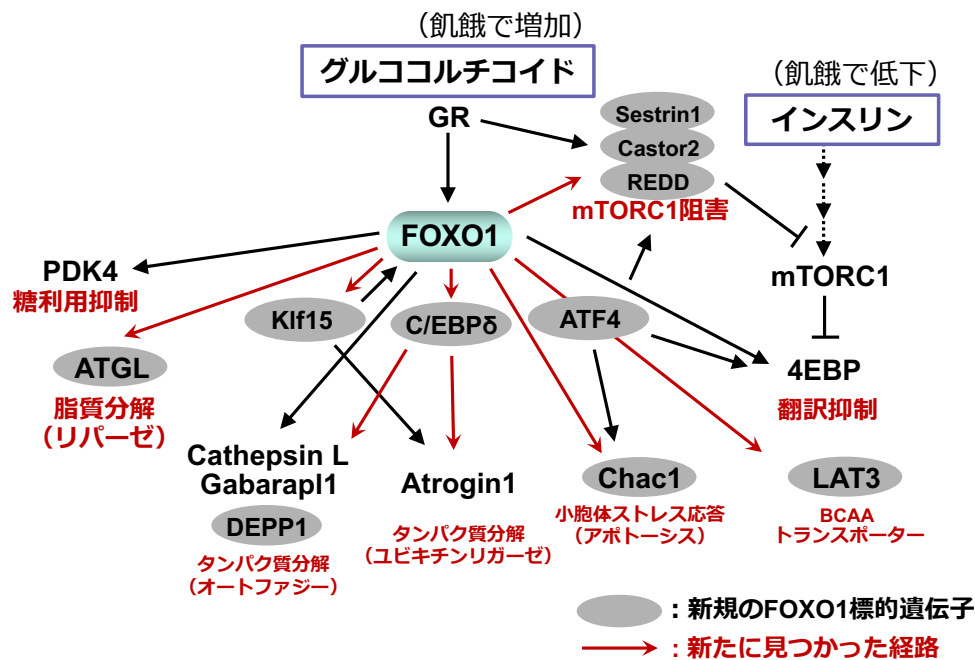


図2、FOXO1の標的となる遺伝子の発見

飢餓により血中グルココルチコイドレベルが上昇し、グルココルチコイド受容体 (GR) を介して FOXO1 は発現増加します。FOXO1 は転写調節因子の CEBP δ 、ATF4、KLF15 などを発現増加させます。FOXO1 は PDK4 (糖利用抑制)、ATGL (脂肪組織トリグリセリドリパーゼ、脂肪分解)、オートファジー、ユビキチンリガーゼ、小胞体ストレス応答、アミノ酸トランスポーター、mTORC1 阻害因子などの遺伝子を標的としていることが判明しました (赤線の矢印は FOXO 欠損マウスの解析で見つかった遺伝子)。GR: グルココルチコイド受容体, PDK4: ピルビン酸デヒドロゲナーゼキナーゼ4、ATGL: 脂肪組織トリグリセリドリパーゼ、Sestrin1: セストリン1 (mTORC1 阻害因子: ロイシンのセンサー)、Castor2: カストール2 (mTORC1 阻害因子: アルギニンのセンサー)、REDD1: regulated in DNA damage and development 1 (mTORC1 阻害因子)、DEPP1: decidual protein induced by progesterone 1 (オートファジー調節因子)、Chac1: ChaC glutathione specific gamma-glutamylcyclotransferase 1 (小胞体ストレス応答、アポトーシス)、LAT3: L-type amino acid transporter 3 (分岐鎖アミノ酸トランスポーター)。

図3、実験方法のまとめ

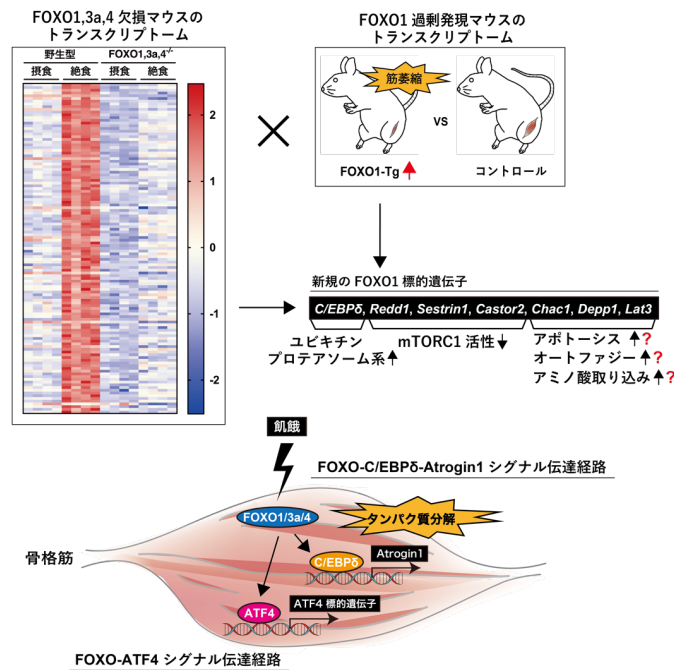


図3 実験方法のまとめ

骨格筋特異的な FOXO1 過剰発現マウス (FOXO1-Tg) と骨格筋特異的な FOXO1/3a/4 欠損マウス (FOXO1,3a,4^{-/-}) を用いたトランスクリプトーム解析 (網羅的な遺伝子発現解析) によって、新規の FOXO1 標的遺伝子として、mTORC1 阻害因子 (Redd1、Sestrin1、Castor2) などを同定しました。骨格筋において、FOXO1/3a/4 は C/EBP δ や ATF4 の発現誘導を介して飢餓時の転写プログラムを制御していることがわかりました。Tg : Transgenic。