

研究区分	教員特別研究推進 独創・先進的研究
------	-------------------

研究テーマ	カロリー制限が動脈硬化性疾患の発症を予防するメカニズム ～転写因子 FOXO1 発現による骨格筋性状変化を介した新規メカニズム～				
研究組織	代表者	所属・職名	食品栄養科学部・教授	氏名	三浦 進司
	研究分担者	所属・職名	食品栄養科学部・助教	氏名	佐藤 友紀
		所属・職名	食品栄養科学部・客員共同研究員	氏名	榛葉 有希
		所属・職名	京都府立大学・教授	氏名	亀井 康富
		所属・職名	常葉大学・教授	氏名	池田 雅彦
	発表者	所属・職名	食品栄養科学部・教授	氏名	三浦 進司

講演題目	カロリー制限が動脈硬化性疾患の発症を予防するメカニズム ～転写因子 FOXO1 発現による骨格筋性状変化を介した新規メカニズム～
研究の目的、成果及び今後の展望	<p>【研究の目的】カロリー制限 (CR) は動脈硬化を予防する。近年、骨格筋から分泌される生理活性物質 (マイオカイン) が多臓器機能に影響することが報告されており、これまでに演者は骨格筋の遅筋化因子 PGC-1α の発現増加と、それに伴うマイオカイン分泌が動脈硬化進展を抑制する可能性を示してきた。そこで本研究では、CR によって骨格筋で発現量が増加する転写因子 FOXO-1 が動脈硬化の予防に関与するか否かを明らかにすることを目的とした。</p> <p>【方法】動脈硬化易発症モデル ApoE-KO マウスと、骨格筋特異的 FOXO-1 過剰発現 (FOXO-1Tg) マウスを交配させた、ApoE-KO/FOXO-1Tg マウスを作出し、実験に用いた。また、TNFα によって炎症を惹起させた血管内皮細胞 (HUVEC) を用い、FOXO-1Tg マウス由来血清、マイクロアレイ解析から見出された FOXO-1 依存的マイオカイン候補 X の抗炎症作用を評価した。</p> <p>【成果および今後の展望】ApoE-KO/FOXO-1Tg マウスの動脈硬化巣面積は ApoE-KO マウスと比較して有意に減少しており、動脈硬化巣中の VCAM-1、Mac-2 タンパク質量も有意に減少していた。HUVEC への FOXO-1Tg マウス由来血清、あるいは FOXO-1 依存的マイオカイン候補 X の添加は、HUVEC での VCAM-1 mRNA 発現増加を抑制した。本研究により、骨格筋における FOXO-1 の発現増加が、動脈硬化の進展を抑制することが明らかになり、それには血管内皮における VCAM-1、MCP-1 の発現抑制が関与することが示唆された。加えて、この機序には、骨格筋での FOXO-1 の発現増加に伴い分泌増加するマイオカインが関与する可能性を見出した。今後、マイオカイン候補 X が、マイオカインとして動脈硬化の進展を抑制するか否かを検証する必要がある。</p> <p>【論文発表】 Shimba, Y., Senda, R., Katayama, K., Morita, A., Ikeda, M., Kamei, Y., and Miura, S.: Skeletal muscle-specific forkhead box protein-1 overexpression suppresses atherosclerosis progression in apolipoprotein E-knockout mice. <i>Biochem Biophys Res Commun</i>, 540, 61-66 (2021).</p>