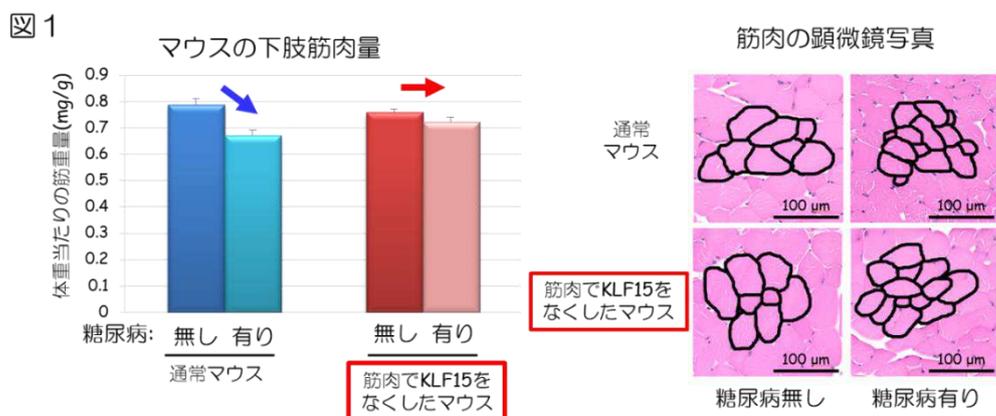


糖尿病で筋肉が減少するメカニズムを解明

神戸大学大学院医学研究科糖尿病・内分泌内科学部門の小川渉教授らの研究グループは、糖尿病で筋肉量が減少するメカニズムを世界で初めて明らかにした。筋肉の減少により活動能力が低下すると、様々な病気にかかりやすくなり、寿命の短縮に繋がる。糖尿病患者は筋肉が減少しやすいことが知られていますが、そのメカニズムは明らかではなかった。

今回の研究では、血糖値の上昇が、WWP1 と KLF15 という 2 つのタンパクの働きを通じて、筋肉を減少させることが初めて明らかとなった。これらのタンパクに作用する薬剤を開発できれば、筋肉減少に対する治療薬になることが期待される。この研究成果は、2 月 21 日に米国科学雑誌「JCI Insight」にオンライン掲載された。

小川教授らは、マウスを実験的に糖尿病にすると筋肉量の減少に伴って、転写因子である KLF15 というタンパクの量が筋肉で増えることを発見した。筋肉だけで、KLF15 を無くしたマウスを作ったところ、このマウスは糖尿病になっても筋肉量が減らないことがわかった(図1)。このことは糖尿病で KLF15 の量が増えることが、筋肉減少の原因であることを示している。

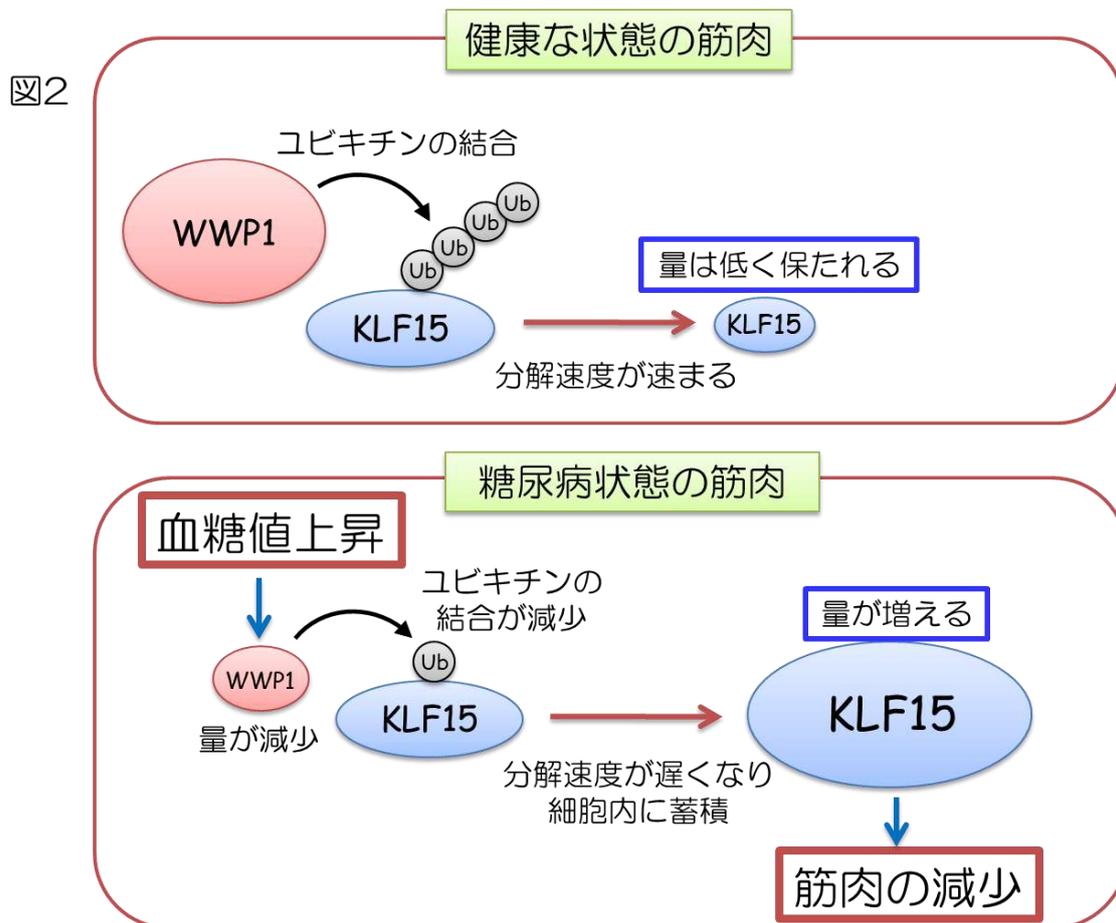


通常のマウスを糖尿病にすると筋肉の減少（左）や筋線維の縮小（右）が観察されます
筋肉でKLF15を無くしたマウスではそのような現象が起こらなくなりました

糖尿病では、どのようなメカニズムで KLF15 が増えるかを検討した結果、血糖値の上昇が KLF15 の分解を抑制し、KLF15 が筋肉で蓄積することが解った。さらに KLF15 の分解制御に WWP1 というタンパクが重要な働きをしていることもつきとめた。

WWP1 はユビキチンリガーゼと呼ばれるタンパクの仲間の一つである。ユビキチンという小さなタンパクが結合すると、ユビキチンが結合したタンパクの分解が速まる。通常の状態

では、WWP1 が KLF15 にユビキチンを結合させることにより分解を促し、KLF15 の量を低く保っているが、血糖値が上昇すると、WWP1 の量が少なくなり、その結果、KLF15 のユビキチンの結合が少なくなり KLF15 の分解が抑制されることを、小川教授らは発見した (図 2)。



これらの結果から、血糖値の上昇が WWP1 と KLF15 という 2 つのタンパクの量に影響を及ぼすことにより筋肉を減少させるというメカニズムが初めて明らかとなった。WWP1 や KLF15 というタンパクが糖尿病の筋肉減少に関わることはもとより、血糖値の上昇が筋肉の減少を促すという現象も、今まで全く想定されていなかった新発見である。

糖尿病だけでなく、加齢や運動不足など、様々な原因で筋肉は減る。今回の研究で、その働きが明らかになった KLF15 と WWP1 というタンパクは他の原因による筋肉減少にも関わっている可能性がある。

現在、筋肉減少に対する治療薬はない。WWP1 の働きを強めるような薬、あるいは KLF15 の働きを弱めるような薬を開発できれば、筋肉減少の画期的な治療薬となる可能性がある。

文 JST 客观日本编辑部

日文发布原文 https://www.nips.ac.jp/release/2019/02/post_385.html