

【助成 41-35】

肥満が運動抵抗性を惹起するメカニズムの解明と応用-数理モデルを用いた解析-

代表研究者 電気通信大学大学院 情報理工学研究科 准教授 星野 太佑

共同研究者 電気通信大学大学院 情報理工学研究科 博士後期課程 曾谷 祐太

〔研究の概要〕

本研究の目的は、肥満が運動抵抗性を惹起するメカニズムの解明を数理モデルを用いて解明することであった。目的を達成するために、ラットに対する電気刺激による筋収縮を実施し、タンパク質合成経路のシグナル伝達の時系列データを取得した。取得した時系列データを基に、数理モデルを構築し、シグナル伝達をシミュレーションすることによって、肥満が運動抵抗性を惹起するメカニズムの解明を目指した。Akt と AMP-activated kinase (AMPK) のクロストークに着目したところ、AMPK からの Akt 経路の抑制よりも、Akt からの AMPK 経路の抑制がタンパク質合成において重要であることが示された。このことは、肥満による運動抵抗性に対して、Akt から AMPK への抑制がレジスタンス運動後のタンパク質合成の減弱化に関連している可能性が示唆された。

〔研究経過および成果〕

(研究背景・目的)

運動は、健康の維持増進に重要な要因である。しかしながら、肥満のヒトにおいて、レジスタンス運動後のタンパク質合成が弱まり、筋肉が肥大しづらいこと(運動抵抗性)が明らかにされている。しかしながら、この運動抵抗性の分子メカニズムは明らかではない。本研究の目的は、肥満によりレジスタンス運動後の分子応答が減弱化する分子メカニズムを数理モデルを用いて解明することであった。ラットに対するレジスタンス運動後のタンパク質合成経路のシグナル伝達の数理モデルを構築し、シミュレーションを実施することによって、この目的の達成を目指した。

(実験および解析方法)

Wistar 系雄性ラット前脛骨筋に皮膚電極を用いた電気刺激による筋収縮をおこなった。筋収縮は3秒間の10Vの刺激を7秒間休息を入れて10回を1セットとし、5セット実施した。これまで、同様のプロトコルでタンパク質合成が活性化することを確認している。刺

激は、1,10, 20, 60, 100Hzの異なる強度で実施し、それぞれの筋収縮前、筋収縮直後、1, 3, 6, 12時間後の動物を準備し、筋を摘出した(n=4/グループ)。摘出した筋から、タンパク質合成経路のリン酸化酵素のリン酸化状態をウエスタンブロッティング法を用いて測定した。リン酸化酵素の時系列データを基に、遺伝的アルゴリズムの手法を用いて、実験値とシミュレーション値の残差二乗和(RSS)が最小となるパラメータ(反応速度定数)を推定することによって、実験結果を再現する数理モデルを構築した。式は、生化学反応をベースにした常微分方程式を連立した式を用いた。さらに、この数理モデルを用いてシミュレーションによる解析をおこなった。パラメータ推定およびシミュレーションには、数値解析ソフトウェアのMATLAB(MathWorks)を用いた。

(結果)

ウエスタンブロットを用いたリン酸化酵素のリン酸化状態の時系列データを取得できた。さらに、その時系列データを用いてタンパク質合成経路の数理モデル

を構築し、特に Akt 経路と AMPK 経路のクロストークについて検証した。はじめに、このクロストークの有無がタンパク質合成に与える影響を明らかにするため、クロストークありなしのモデルのパラメータ推定を実施した。その結果、RSS、AIC（モデルの妥当性の指標）は、クロストークを含むモデルでより小さかった（Fig.1）。このことは、クロストークを削除したモデルでは、実験値とシミュレーション値の違いが大きくなることを示しており、Akt と AMPK のクロストークを含むモデルがより良く実験値を説明できたことを示唆している。

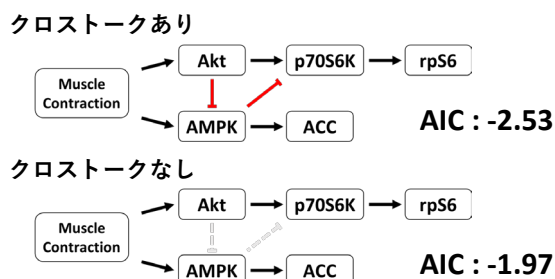


Fig.1 クロストークの有無とモデルの指標 AIC

次に、Akt から AMPK への抑制を段階的に弱めたシミュレーションをおこなったところ、タンパク質合成が段階的に弱まることがわかった（Fig. 2）。このことは、Akt からの AMPK の抑制がレジスタンス運動後のタンパク質合成の促進に重要であることを示唆している。

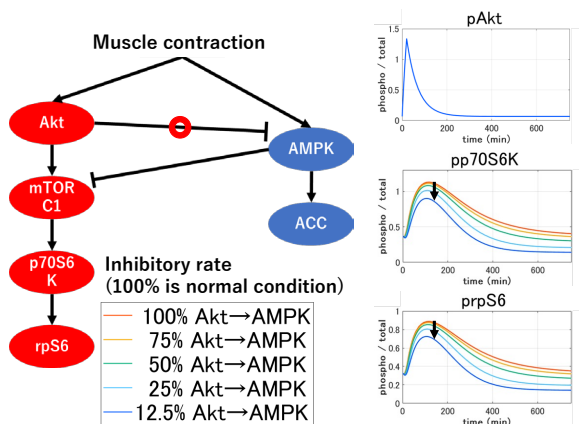


Fig. 2 Akt からの AMPK の負のクロストークの影響

最後に AMPK から Akt 経路の抑制を段階的に弱めたシミュレーションをおこなったところ、タンパク質合成の促進への影響はあまりみられなかった（Fig. 3）。このことは、AMPK から Akt 経路の抑制がレジスタンス運動後のタンパク質合成の促進に与える影響は小さい可能性を示唆している。

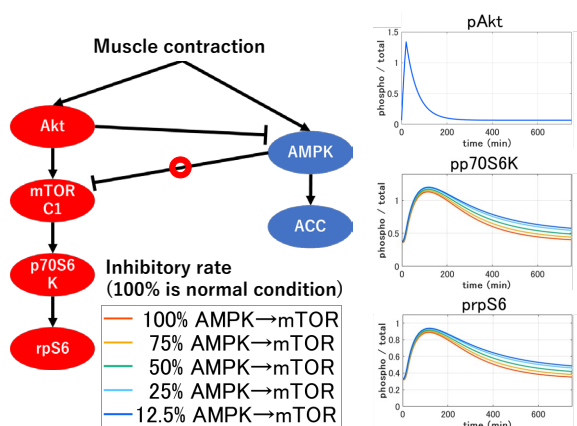


Fig.3 AMPK からの Akt 経路への負のクロストークの影響

以上のことから、肥満によるレジスタンス運動後のタンパク質合成の減弱化においても、AMPK から Akt の抑制ではなく、Akt から AMPK の抑制が関与している可能性が示唆された。

〔学会発表〕

1. 曾谷祐太, 竹田怜央, 野中雄大, 狩野豊, 星野太佑. レジスタンス運動後のタンパク質合成経路の反応において AMPK とのクロストークは重要な役割を果たす. 第 78 回 日本体力医学会. O05-1E-02. 佐賀. 2024 年 9 月.
 2. 曾谷祐太. 数理モデルに研究により見出された筋収縮誘発性タンパク質合成をより効率的に促進する経路間クロストークの寄与. 定量生物学の会九州キャラバン 2025. P21. 福岡. 2025 年 1 月.
- 現在, 研究結果をまとめており, 投稿準備中である。