

(様式2)

公益社団法人日本栄養・食糧学会 研究業績

< 奨 励 賞 >

1. 候補者

研究題目：(和)	廃用性筋萎縮予防に関する分子栄養学的研究		
(英)	Molecular nutritional study on prevention of muscle atrophy		
氏 名：(和)	平坂 勝也		
(英)	Katsuya Hirasaka		
所属機関：(和)	長崎大学大学院水産・環境科学総合研究科食品栄養学研究室		
(英)	Graduate School of Fisheries and Environmental Studies, Nagasaki University		
学 位：	博士(栄養学)	最終学歴：	平成18年3月徳島大学大学院栄養学研究科博士後期終了
専門分野	①栄養生理学、②栄養生化学、③分子栄養学、④公衆栄養学、⑤臨床・病態栄養学、⑥食生態学、⑦調理科学、⑧食品化学・食品分析学、⑨食品機能学、⑩食品工学、⑪食品加工・流通・貯蔵学、⑫食品衛生・安全学、⑬生理学、⑭生化学、⑮分子生物学、⑯臨床医学(内科系)、⑰臨床医学(外科系)、⑱その他		
履 歴	徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部生体栄養学分野助教		
会員番号：	0096936503	入会年度：	2001年度

2. 研究業績要旨(1,000字以内)

寝たきり・不動状態による筋萎縮(廃用性萎縮)は多くの寝たきり患者を生み出し、深刻な社会問題となっている。しかしながら、リハビリテーション以外に有効な対処法は確立されていない。申請者は、2001年から廃用性筋萎縮、無重力による筋萎縮のメカニズムについての研究に取り組んできた。その研究の中で、宇宙フライトやベッドレストに暴露した骨格筋のマイクロアレイの結果から、廃用性筋萎縮による筋萎縮の重要な原因酵素がユビキチンリガーゼ(ユビキチン依存性蛋白質分解経路の律速酵素)であることを発見した(Nikawa, Hirasaka et al. *FASEB J*, 2004)。その後、この研究を発展させ、廃用性筋萎縮では蛋白質の合成を担う増殖因子シグナルが負に調節されることで、筋蛋白質分解の亢進を促すことを見出した(Nakao, Hirasaka et al. *Mol Cell Biol*, 2009)。一方、骨格筋は、最も主要なエネルギー消費組織であり、かつインスリン感受性組織であることが知られている。申請者は、筋萎縮に関与するユビキチンリガーゼが慢性炎症を介した骨格筋でのインスリン抵抗性にも寄与することを報告した(Hirasaka et al. *Diabetes*, 2007)。

これまでの研究により明らかにした廃用性筋萎縮のメカニズムを基に、筋萎縮予防のための栄養学的アプローチとして、食品由来栄養素の効果を検討している。これまでに、種々のカテキン類が筋萎縮に予防効果があることや、大豆由来イソフラボンが老化・寿命制御の鍵となる脱アセチル化蛋白質であるサーチュインを活性化することによってユビキチンリガーゼを介した筋萎縮を予防することを見出してきた(Hirasaka et al. *J Nutr Sci Vitaminol*, 2013)。

以上のように、申請者は廃用性筋萎縮を予防しうる機能性食品への応用に関する研究を実施し、その有用性を示してきた。現在、これまでの研究成果を基盤として、骨格筋内ミトコンドリア由来酸化ストレス産生機構（Hirasaka et al. *Antioxid Redox Signal*, 2011）を中心に、我が国の問題となってきた加齢による筋萎縮のメカニズムとその予防法について研究を進めている。

### 3. 報文等のリスト

(1) 論文等(20編以内)

主要な5編に○印を付すこと。

- ① \***Hirasaka K**, Maeda T, Ikeda C, Haruna M, Kohno S, Abe T, Ochi A, Mukai R, Oarada M, Teshima-Kondo S, Ohno A, Okumura Y, Terao J, Nikawa T. Isoflavones derived from soy beans prevent MuRF1-mediated muscle atrophy in C2C12 myotubes through SIRT1 activation. *J Nutr Sci Vitaminol*, 59:317-324, 2013
2. Abe T, **Hirasaka K**, Kagawa S, Kohno S, Ochi A, Utsunomiya K, Sakai A, Ohno A, Teshima-Kondo S, Okumura Y, Oarada M, Maekawa Y, Terao J, Mills EM, Nikawa T. Cbl-b Is a Critical Regulator of Macrophage Activation Associated with Obesity-Induced Insulin Resistance in Mice. *Diabetes*, 62(6):1957-1969, 2013
3. Abe T, Kohno S, Yama T, Ochi A, Suto T, **Hirasaka K**, Ohno A, Teshima-Kondo S, Okumura Y, Oarada M, Choi I, Mukai R, Terao J, Nikawa T. Soy glycinin contains a functional inhibitory sequence against muscle atrophy-associated ubiquitin ligase Cbl-b. *Int J Endocrinol*, 2013:907565, 2013
4. Kohno S, Yamashita Y, Abe T, **Hirasaka K**, Oarada M, Ohno A, Teshima-Kondo S, Higashibata A, Choi I, Mills EM, Okumura Y, Terao J, Nikawa T. Unloading stress disturbs muscle regeneration through perturbed recruitment and function of macrophages. *J Appl Physiol*, 112(10):1773-1782, 2012
- ⑤ **Hirasaka K**, Lago CU, Kenaston MA, Fathe K, Nowinski SM, Nikawa T, Mills EM. Identification of a Redox-Modulatory Interaction Between Uncoupling Protein 3 and Thioredoxin 2 in the Mitochondrial Intermembrane Space. *Antioxid Redox Signal*, 15(10):2645-2661, 2011
6. Kohno S, Ueji T, Abe T, Nakao R, **Hirasaka K**, Oarada M, Harada-Sukeno A, Ohno A, Higashibata A, Mukai R, Terao J, Okumura Y, Nikawa T. Rantes secreted from macrophages disturbs skeletal muscle regeneration after cardiotoxin injection in Cbl-b-deficient mice. *Muscle and Nerve*, 43(2):223-229, 2011
- ⑦ Nakao R, **Hirasaka K**, Goto J, Ishidoh K, Yamada C, Ohno A, Okumura Y, Nonaka I, Yasutomo K, Baldwin KM, Kominami E, Higashibata A, Nagano K, Tanaka K, Yasui N, Mills EM, Takeda S, Nikawa T. Ubiquitin ligase Cbl-b is a negative regulator for insulin-like growth factor 1 signaling during muscle atrophy caused by unloading. *Mol Cell Biol*, 29(17):4798-4811, 2009
8. Hemdan DI, **Hirasaka K**, Nakao R, Kohno S, Kagawa S, Abe T, Harada-Sukeno A, Okumura Y, Nakaya Y, Terao J, Nikawa T. Polyphenols prevent clinorotation-induced expression of atrogenes in mouse C2C12 skeletal myotubes. *J Med Invest*, 56(1-2):26-32, 2009
9. Nishimura M, Mikura M, **Hirasaka K**, Okumura Y, Nikawa T, Kawano Y, Nakayama M, Ikeda M. Effects of Dimethyl Sulphoxide and Dexamethasone on mRNA Expression of Myogenesis- and Muscle Proteolytic System-related Genes in Mouse Myoblastic C2C12 Cells. *J Biochem*, 44(6):717-724, 2008
10. **Hirasaka K**, Tokuoka K, Nakao R, Yamada C, Oarada M, Imagawa T, Ishidoh K, Okumura Y, Kishi K, Nikawa T. Cathepsin C propeptide interacts with intestinal alkaline phosphatase and heat shock cognate protein 70 in human Caco-2 cells. *J Phys Sci*, 58(2):105-111, 2008
11. Nakae Y, **Hirasaka K**, Goto J, Nikawa T, Shono M, Yoshida M, Stoward PJ. Subcutaneous injection, from birth, of epigallocatechin-3-gallate, a component of green tea, limits the onset of muscular dystrophy in mdx mice: a quantitative histological, immunohistochemical and electrophysiological study. *Histochem Cell Biol*, 129(4):489-501, 2008
12. Furochi H, Tamura S, Mameoka M, Yamada C, Ogawa T, **Hirasaka K**, Okumura Y, Imagawa T, Oguri S, Ishidoh K, Kishi K, Higashiyama S, Nikawa T. Osteoactivin fragments produced by ectodomain shedding induce MMP-3 expression via ERK pathway in mouse NIH-3T3 fibroblasts. *FEBS Lett*, 581(30):5743-5750, 2007
- ⑬ **Hirasaka K**, Kohno S, Goto J, Furochi H, Mawatari K, Harada N, Hosaka T, Nakaya Y, Ishidoh K, Obata T, Ebina Y, Gu H, Takeda S, Kishi K, Nikawa T. Deficiency of Cbl-b gene enhances infiltration and activation of macrophages in adipose tissue and causes peripheral insulin resistance in mice. *Diabetes*, 56(10):2511-2522, 2007
14. Ogawa T, Furochi H, Mameoka M, **Hirasaka K**, Onishi Y, Suzue N, Oarada M, Akamatsu M,

- Akima H, Fukunaga T, Kishi K, Yasui N, Ishidoh K, Fukuoka H and Nikawa T. Ubiquitin ligase gene expression in healthy volunteers with 20-day bedrest. *Muscle and Nerve*, 34(4):463-469, 2006
15. Suzue N, Nikawa T, Onishi Y, Yamada C, **Hirasaka K**, Ogawa T, Furochi H, Kosaka H, Ishidoh K, Gu H, Takeda S, Ishimaru N, Hayashi Y, Yamamoto H, Kishi K, Yasui N. Ubiquitin Ligase Cbl-b Downregulates Bone Formation Through Suppression of IGF-I Signaling in Osteoblasts During Denervation. *J Bone Miner Res*, 21(5):722-734, 2006
  16. Onishi Y, **Hirasaka K**, Ishihara I, Oarada M, Goto J, Ogawa T, Suzue N, Nakano S, Furochi H, Ishidoh K, Kishi K, Nikawa T. Identification of mono-ubiquitinated LDH-A in skeletal muscle cells exposed to oxidative stress. *Biochem Biophys Res Commun*, 336 (3): 799-806, 2005
  17. Ogawa T, Nikawa T, Furochi H, Kosyoji M, **Hirasaka K**, Suzue N, Sairyu K, Nakano S, Yamaoka T, Itakura M, Kishi K, Yasui N. Osteoactivin upregulates expression of MMP-3 and MMP-9 in fibroblasts infiltrated into denervated skeletal muscle in mice. *Am J Physiol Cell Physiol*, 289 (3): C697-C707, 2005
  18. **Hirasaka K**, Nikawa T, Asanoma Y, Furochi H, Onishi Y, Ogawa T, Suzue N, Oarada M, Shimazu T, Kishi K. Short-term hypergravity does not affect protein-ubiquitination and proliferation in rat myoblastic cells. *Biol Sci Space*, 19 (1): 3-7, 2005
  19. **Hirasaka K**, Yuge L, Nikawa T, Ishihara I, Kano M, Asanoma Y, Okubo A, Miyashita T, Ogawa T, Kishi K. Clinorotation prevents differentiation of rat myoblastic cells in association with reduced I kappa B-ubiquitination. *Biochim Biophys Acta*, 1743 (1-2): 130-140, 2005
  20. Nikawa T, Ishidoh K, **Hirasaka K**, Ishihara I, Ikemoto M, Kano M, Kominami E, Nonaka I, Ogawa T, Adams G. R, Baldwin K. M, Yasui N, Kishi K, Takeda S. Skeletal Muscle Gene Expression in Space-Flown Rats. *FASEB J*, 18 (3): 522-524, 2004

(2) 過去5年間の本学会での活動状況

2013 年度

- ・ ○**平坂勝也**, Edward.M Mills, 池田千佳, 春名真里江, 前田翼, 安倍知紀, 宇都宮健郎, 越智ありさ, 河野尚平, 真板綾子, 近藤茂忠, 奥村裕司, 二川健 (2013) サルコペニアにおけるミトコンドリア内カルシウム取り込み, 第 67 回日本栄養・食糧学会大会, 5/24-26 名古屋大学, 名古屋
- ・ 前田翼, **平坂勝也**, 池田千佳, 春名真里江, 河野尚平, 安倍知紀, 越智ありさ, 近藤茂忠, 真板綾子, 奥村裕司, 二川健 (2013) SIRT1 発現上昇を介したインフラボンによるサルコペニア抑制効果, 第 67 回日本栄養・食糧学会大会, 5/24-26 名古屋大学, 名古屋
- ・ 永野ひかる, 近藤茂忠, 山岸直子, 数藤拓郎, 富田知里, 坂井敦子, 安倍知紀, 宇都宮健郎, 越智ありさ, 池田千佳, 後藤春樹, 山下結衣, 坂東亜紀, 前田翼, **平坂勝也**, 奥村裕司, 二川健 (2013) IRS-1 遺伝子産物による骨格筋細胞の分化制御, 第 67 回日本栄養・食糧学会大会, 5/24-26 名古屋大学, 名古屋
- ・ 坂東亜紀, 真板綾子, 朽尾豪人, 前山遥, **平坂勝也**, 池田千佳, 春名真里江, 近藤茂忠, 奥村裕司 二川健 (2013) UCP3 結合領域を介した HAX-1 と Ca<sup>2+</sup> の相互作用解析, 第 67 回日本栄養・食糧学会大会, 5/24-26 名古屋大学, 名古屋
- ・ 安倍知紀, **平坂勝也**, 越智ありさ, 永野ひかる, 前田翼, 坂東亜紀, 真板綾子, 近藤茂忠, 二川健 (2013) 肥満脂肪組織における Cbl-b の役割, 第 67 回日本栄養・食糧学会大会, 5/24-26 名古屋大学, 名古屋

2012 年度

- ・ 安倍知紀, **平坂勝也**, 河野尚平, 越智ありさ, 山下結衣, 池田千佳, 近藤茂忠, 真板綾子, 奥村裕司, 二川健 (2012) 脂肪組織における Cbl-b によるマクロファージ活性化制御機構, 第 66 回日本栄養・食糧学会大会, 5/18-20 東北大学, 仙台
- ・ 越智ありさ, 中尾玲子, 山本容理子, **平坂勝也**, 近藤茂忠, 長野圭介, 根本尚夫, 赤間一仁, 二川健 (2012) 廃用性筋萎縮を防ぐ抗ユビキチン化ペプチド Cblin (Cbl-b inhibitor) の高機能化, 第 66 回日本栄養・食糧学会大会, 5/18-20 東北大学, 仙台
- ・ 永野ひかる, 近藤茂忠, 河野尚平, 坂井敦子, 安倍知紀, 宇都宮健郎, 越智ありさ, 上地達也, 上村啓太, 池田千佳, 後藤春樹, 山下結衣, 坂東亜紀, 前田翼, 数藤拓郎, 真板綾子, **平**

坂勝也、奥村裕司、二川健(2012) IRS-1 遺伝子産物による骨格筋細胞の分化制御、第 66 回日本栄養・食糧学会大会、5/18-20 東北大学、仙台

#### 2011 年度

- ・ 奥村裕司、尾脇加奈子、鈴木絵里、矢野桃子、真板綾子、近藤茂忠、平坂勝也、原田晃子、二川健(2011) Unloading ストレス下における生体反応機構:オステオアクチビンの発現調節と作用機序について、第 65 回日本栄養・食糧学会大会、5/13-15 お茶の水大学、東京
- ・ 河野尚平、近藤茂忠、原田晃子、平坂勝也、真板綾子、奥村裕司、中尾玲子、東端晃、東谷篤志、二川健(2011) 廃用性筋萎縮の発生機序 ~オミクス技術を用いた無重力応答因子の探索~、第 65 回日本栄養・食糧学会大会、5/13-15 お茶の水大学、東京
- ・ 安倍知紀、平坂勝也、河野尚平、山下結衣、中尾玲子、真板綾子、近藤茂忠、奥村裕司、青山敏明、二川健(2011) 骨格筋の脂肪酸酸化への中鎖脂肪酸の作用、第 65 回日本栄養・食糧学会大会、5/13-15 お茶の水大学、東京
- ・ 越智ありさ、中尾玲子、上地達也、真板綾子、平坂勝也、奥村裕司、近藤茂忠、長野圭介、河村知志、根本尚夫、赤間一仁、二川健(2011) 抗ユビキチン化ペプチド Cblin(Cbl-b inhibitor) を含む機能性食材の開発、第 65 回日本栄養・食糧学会大会、5/13-15 お茶の水大学、東京
- ・ 上村啓太、山智成、中尾玲子、越智ありさ、数藤拓郎、平坂勝也、真板綾子、近藤茂忠、奥村裕司、石堂一巳、二川健(2011) 大豆由来ペプチドを用いた廃用性筋萎縮に有効な食材の開発、第 65 回日本栄養・食糧学会大会、5/13-15 お茶の水大学、東京

#### 2010 年度

- ・ 安倍知紀、平坂勝也、加川祥子、河野尚平、中尾玲子、市川雅子、真板綾子、原田晃子、奥村裕司、二川健(2010) Cbl-b は高脂肪食によるマクロファージの活性化を抑制し、インスリン抵抗性発症を防ぐ、第 64 回日本栄養・食糧学会大会、5/13-15 アスティとくしま、徳島
- ・ 河野尚平、上地達也、平坂勝也、原田晃子、真板綾子、奥村裕司、二川健(2010) ユビキチンリガーゼ Cbl-b 遺伝子欠損による骨格筋再生の遅延、第 64 回日本栄養・食糧学会大会、5/13-15 アスティとくしま、徳島
- ・ 松尾侑季、原田晃子、古賀友紀、真板綾子、平坂勝也、奥村裕司、中屋豊、二川健(2010) 持久的な運動に適した骨格筋における糖代謝、第 64 回日本栄養・食糧学会大会、5/13-15 アスティとくしま、徳島
- ・ 山智成、中尾玲子、上村啓太、越智ありさ、平坂勝也、真板綾子、奥村裕司、原田晃子、石堂一巳、二川健(2010) 廃用性筋萎縮に対する予防食材として大豆ペプチドの有効性、第 64 回日本栄養・食糧学会大会、5/13-15 アスティとくしま、徳島

#### 2009 年度

- ・ 奥村裕司、尾脇加奈子、田畑迪恵、矢野桃子、平坂勝也、原田晃子、二川健(2009) 寝たきりにおける筋固有の応答機構:オステオアクチビンの発現調節と活性化、作用機構について、第 63 回日本栄養・食糧学会大会、5/20-22 長崎ブリックホール、長崎
- ・ 原田晃子、米須美津子、加川祥子、河野尚平、中尾玲子、平坂勝也、奥村裕司、中屋豊、二川健(2009) 長距離走行に適した持久筋における筋線維タイプ変化と糖代謝、第 63 回日本栄養・食糧学会大会、5/20-22 長崎ブリックホール、長崎
- ・ 河野尚平、加川祥子、中尾玲子、平坂勝也、原田晃子、奥村裕司、二川健(2009) Cbl-b 遺伝子欠損によるマクロファージの活性化と筋再生、第 63 回日本栄養・食糧学会大会、5/20-22 長崎ブリックホール、長崎
- ・ 加川祥子、平坂勝也、○安倍知紀、河野尚平、中尾玲子、原田晃子、奥村裕司、二川健(2009) Cbl-b はマクロファージにおける脂肪酸を介したサイトカインシグナルを負に調節する、第 63 回日本栄養・食糧学会大会、5/20-22 長崎ブリックホール、長崎

#### (3) 特記事項

2009年1月～2007年3月の間、米国テキサス大学オースチン校薬学部にて研究員

2009年4月～2011年3月の間、米国テキサス大学オースチン校薬学部にて日本学術振興会海外特別研究員

2013年9月 日本宇宙生物科学会奨励賞

