

研究・事業名

不働化による筋萎縮の分子機構の解析

研究・事業実施期間

令和2年4月1日～令和5年3月31日

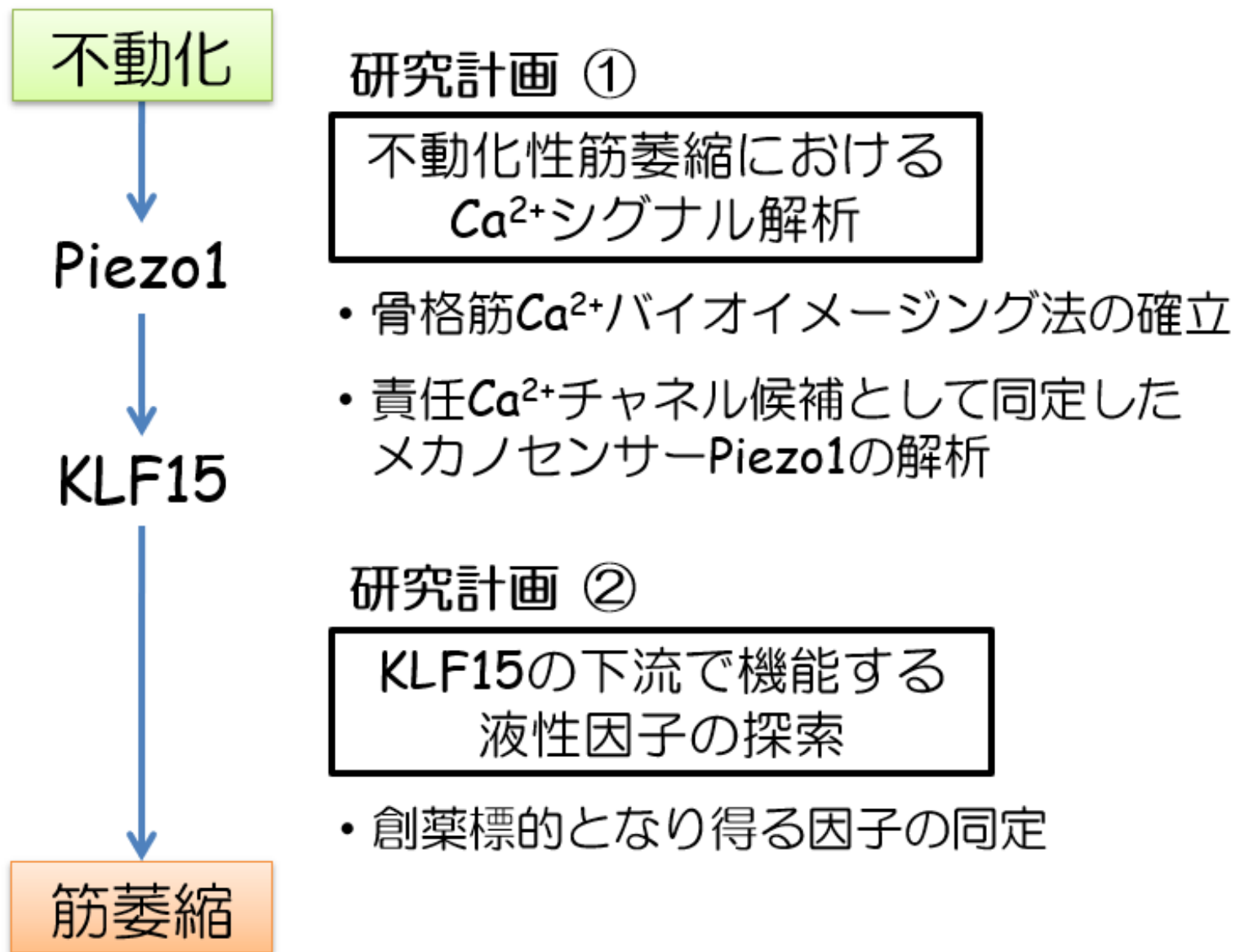
交付決定額

2,500,000円

(企業・法人名) 神戸大学大学院医学研究科糖尿病・内分泌内科学

医学研究員・平田悠

1. 研究・事業の概要（イメージ図）



2. 研究・事業の内容

• 研究・事業の目的および意義

サルコペニアは加齢に伴う筋量減少と身体活動能力の低下に特徴付けられる病態であり、超高齢社会を迎えたわが国における健康寿命短縮の重要な原因である。また、外傷による四肢固定、手術や入院による安静臥床など、様々な局面における不動化は、筋量減少や身体活動能力の低下を通じ、健康障害を惹起・増悪させる。しかし、不動化による筋萎縮のメカニズムは明らかではなく、筋萎縮を予防・抑制できる薬剤も存在しない。本研究では、不動化性筋萎縮における転写因子KLF15を介した分子経路の解析を通じて筋萎縮を惹起する不動化シグナルの本態を解明し、筋萎縮抑制薬の開発に資する新規知見を得ることを目指す。

• 研究・事業の特徴（新規性、独自性等）

KLF15が不動化性筋萎縮の制御に関わることは、申請者が世界に先駆けて独自に明らかとした知見であり、その詳細な機構の解明を目指す本研究は独自性・優位性の高い研究である。また、細胞内Ca²⁺シグナルは様々な刺激で活性化し、多彩な生命現象の発現に関与するが、「基底状態よりCa²⁺が低下」することによって発動される生物学的現象は知られていない。さらに、モデルマウスで見出された知見をヒトでの検証を並行して進めることにより、効率的に創薬戦略の実現に繋げることが可能な点も本研究計画の際立った優位性といえる。

2. 研究・事業の内容

• 研究・事業の方法および手段

1. 不働化性筋萎縮におけるCa²⁺シグナル解析

二光子顕微鏡を用いて骨格筋のCa²⁺バイオイメーキング法を新規に確立する。また申請者は、特異的阻害薬やsiRNAを用いた検討から不働化による細胞外からのCa²⁺流入低下に関わるチャネルとしてメカノセンサー分子であるPiezo1を同定した。そこで、骨格筋特異的なPiezo1のタモキシフェン誘導性欠損マウスを作成し、急性のPiezo1欠損が筋萎縮を生じるか検討するとともに、上記の手法で確立したバイオイメーキングによりCa²⁺動態の評価を行う。

2. KLF15の下流で機能する液性因子の探索

不働化マウスの筋およびヒト筋生検試料を用いて網羅的遺伝子発現解析を行い、KLF15の下流で機能する因子のうち、特に液性因子に絞って候補遺伝子を抽出する。その後、候補遺伝子の欠損マウスや中和抗体によるloss-of-functionの実験を行い、それらの病理学的意義を検討することにより、筋萎縮に関わる新規な液性因子の同定を目指す。

3. 目的達成状況

1. 不働化性筋萎縮におけるCa²⁺シグナル解析

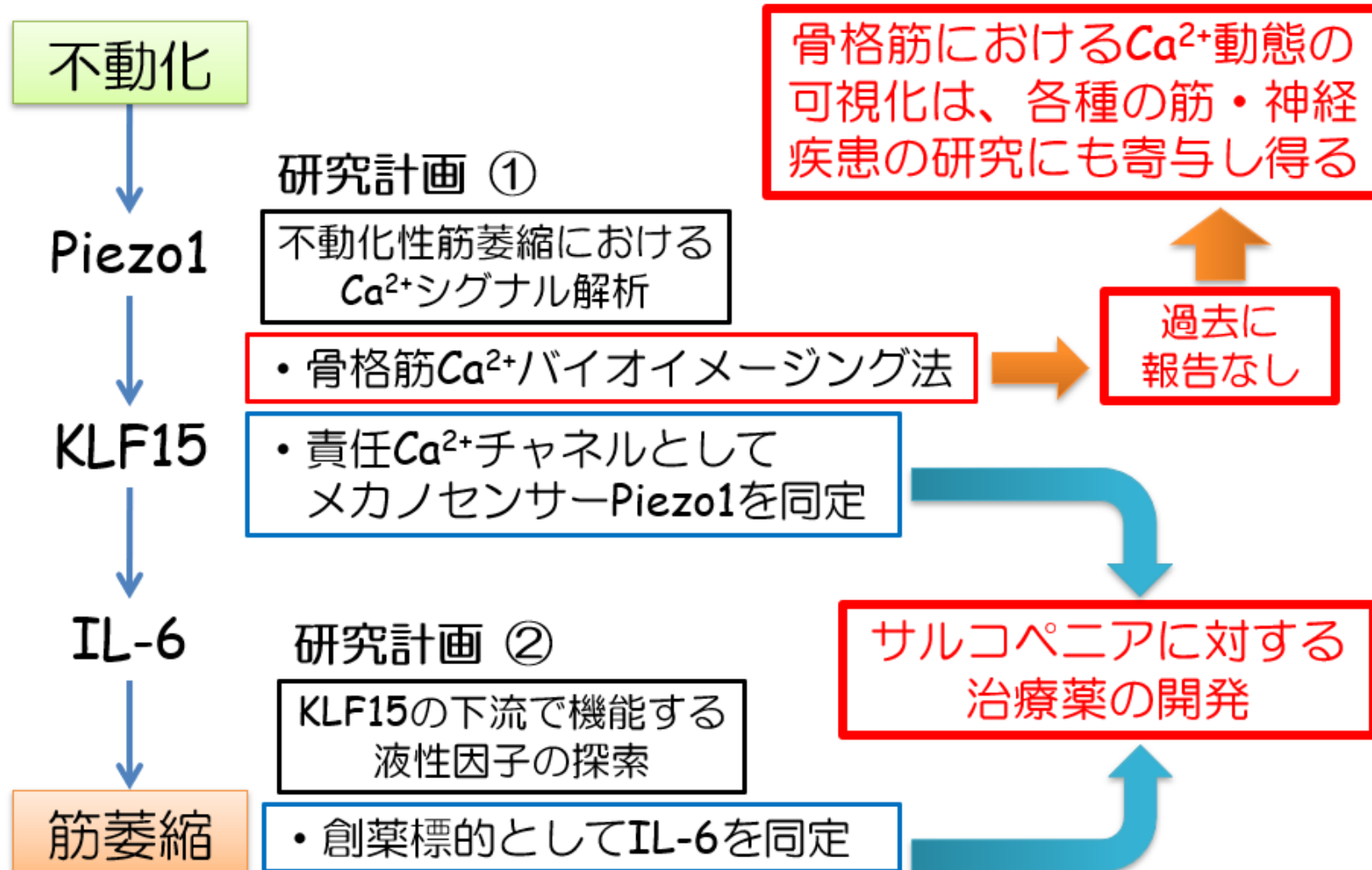
新規な骨格筋Ca²⁺バイオイメーjing法を開発するため、FRETセンサーであるYC3.60を骨格筋特異的に過剰発現するマウスを作成した。このマウスに不働化処理を行い、二光子顕微鏡で観察したところ、不働化では筋細胞内Ca²⁺濃度が基底状態以下に低下することを見出した。また、Piezo1-floxマウスとHSA-Cre-ERT2マウスの交配により、薬剤（タモキシフェン）誘導性に骨格筋特異的にPiezo1遺伝子を欠損させることができるマウスを作成した。このマウスでは、タモキシフェンの投与により筋細胞内Ca²⁺濃度が以下して筋量が減少し、KLF15や筋萎縮関連遺伝子の発現が増加することを明らかとした。

2. KLF15の下流で機能する液性因子の探索

不働化マウスの筋サンプルを用いたDNAマイクロアレイ解析により抽出された候補因子のなかで、ヒト筋生検試料においても筋萎縮関連遺伝子と強い相関を示す遺伝子へとさらに絞り込みを行い、ヒト及びマウスで共通に増加する因子としてIL-6を同定した。不働化による筋量減少は、IL-6中和抗体の投与およびIL-6欠損マウスにおいて有意に抑制されたことから、IL-6はKLF15の下流で筋萎縮を制御するオートクライン因子であると考えられた。

4. 研究・事業により期待される効果／神戸医療産業都市の発展に与える効果

本研究の独自性と神戸医療産業都市の発展に与える効果



5. 今後の展開

- 本研究で同定したIL-6に対する中和抗体を用いた治療では、免疫能低下などの副作用が懸念される。そのため現在は、Piezo1の発現を調節できるような薬剤の開発に取り掛かっており、そのような薬剤は画期的な筋肉減少の治療薬になる可能性が期待される。
- さらに申請者は、不動化による筋萎縮の経時的な病理変化について検討し、長期的な不動化では骨格筋で強い炎症が惹起されることを明らかとした。また、長期の不動化による骨格筋での炎症には、他臓器を介した臓器連関が関与する可能性を見出している。従って、今後はそのような臓器連関による筋量制御メカニズムについて解析することにより、新たな観点からの筋肉減少に対する治療法の開発を目指す。