

25. 骨格筋萎縮の分子メカニズムの解明

東京都健康長寿医療センター研究所 加齢変容研究チーム・筋老化制御研究室
研究部長

小野 悠介

概要

超高齢社会を迎えた我が国において健康寿命の延伸が課題となっている。80 歳以上の 2 人に 1 人は罹患するといわれる加齢性の筋萎縮（サルコペニア）は要介護の最大のリスクファクターである。近年、我々は、不活動（運動不足）あるいは糖尿病の状態下では、血管内皮細胞から Notch リガンドである Dll4 が可溶型で放出され、それが筋線維の Notch2 受容体を活性化することで筋萎縮が誘導されることを明らかにした。「Dll4 - Notch2 軸」はサルコペニアに対して有望な予防治療標的になると考えられるが、そのメカニズムには不明な点が多く残されている。本研究では、「Dll4 - Notch2 軸」の詳細なメカニズム解明に取り組んだ。

背景および目的

80 歳以上の 2 人に 1 人は罹患するといわれる加齢性の筋萎縮（サルコペニア）は要介護の最大のリスクファクターである。その予防治療法を講ずる上で筋萎縮のメカニズム解明は極めて重要な課題である。近年、我々は個々の筋線維をくまなく取り囲む毛細血管は筋萎縮を引き起こすトリガーとなることを見出した。「血管 Dll4 - 筋線維 Notch2 軸」は筋萎縮を誘導するための重要な上流メカニズムとなり、筋萎縮に対して有望な予防治療標的になると考えられる。しかし、本知見を筋萎縮の予防治療に応用するには機序の解明が不十分である。

成果

筋萎縮刺激が内皮細胞に及ぼす影響を調べるために、糖尿病による筋萎縮誘導条件下において筋組織から単核を回収し単一核 RNAseq 解析を行った。また、内皮細胞の Dll4 の発現動態と放出様式について、各種阻害剤投与の影響を評価した。単一筋線維培養系において、可溶型 Dll4 の受容体認識の特異性について組換えタンパク質を用いて明らかにした。さらに、阻害剤を用いた実験から、Dll4 の受容体認識には Notch2 細胞外ドメインのタンパク質修飾が重要である可能性が示唆された。

今後の展望および課題

本研究により、Dll4 - Notch2 軸についてさらなるメカニズムが明らかになった。今後、この軸が糖尿病や不活動性の筋萎縮に加え、サルコペニアや筋ジストロフィーを含む筋脆弱症においても機能するのか検討する。
(完)