日本基礎老化学会 第43回シンポジウム

骨格筋研究の可能性
～サルコペニア克服から個体老化制御まで～

熊本大学工学部百周年記念会館（熊本大学黒髪南キャンパス構内）

2022年11月19日（土）（受付開始13時より）

※終了後に懇親会を予定しております

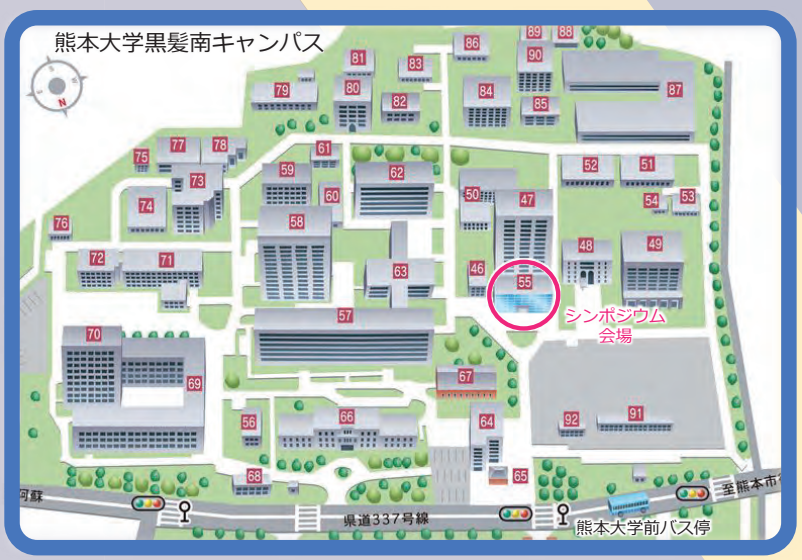
参加費無料

予定演者

大内 乗有　先生（名古屋大学大学院医学系研究科）
小笠原 理紀 先生（産業技術総合研究所）
河野 史倫　先生（松本大学大学院健康科学研究科）
千見寺 貴子 先生（北海道大学保健科学研究院）
日野 信次朗 先生（熊本大学発生医学研究所 細胞医学分野）
藤井 宣晴　先生（東京都立大学人間健康科学研究科）
藤巻 慎　先生（熊本大学発生医学研究所 筋発生再生分野）

会場へのアクセス

① JR熊本駅から
　産交バスなど　楠団地行 光の森産交行
　「熊本大学前」下車
② 阿蘇くまもと空港から
　空港リムジンバス「通町筋」経由
　（水道町乗り換え）「熊本大学前」下車
※詳しくは大学HPをご参照ください
https://www.kumamoto-u.ac.jp/campusjouhou/access



事務局
〒860-0811熊本市中央区本荘2-2-1
熊本大学発生医学研究所・筋発生再生分野　小野　悠介
TEL: 096-373-6601; Email: ono-y@kumamoto-u.ac.jp

日本基礎老化学会　第43回シンポジウム　開催のご案内

テーマ「骨格筋研究の可能性　～サルコペニア克服から個体老化制御まで～」

日　時：　2022年11月19日（土）13：15開始～17：30終了予定（受付12：45～）

会　場：　熊本大学工学部百周年記念会館（熊本大学黒髪南地区）

参加費：　無料

演者：

藤井　宣晴　　先生（東京都立大学人間健康科学研究科）
大内　乗有　　先生（名古屋大学大学院医学系研究科）
藤巻　慎　　先生（熊本大学発生医学研究所　筋発生再生分野）
小笠原　理紀　先生（産業技術総合研究所　細胞分子工学研究部門）
千見寺　貴子　先生（北海道大学保健科学研究院）
河野　史倫　　先生（松本大学大学院健康科学研究科）
日野　信次朗　先生（熊本大学発生医学研究所　細胞医学分野）

参加登録：日本基礎老化学会ホームページ：https://www.jsbmg.jp/symposium/ の
登録フォームから下記の受付期間に参加登録をお願いします。
受付期間：2022年9月1日（木）より10月21日（金）まで

懇親会：参加を希望される方は、参加登録時にお申し込みください。
【日時】2022年11月19日（土）19時より
【会場】壱乃倉庫（https://www.ichinosoko.com/）
熊本市中央区南坪井町2-8
【会費】5000円（受付時にお支払いください）

会場アクセス：詳細は次のページ【交通アクセス】を参照ください。

事務局：〒860-0811 熊本市中央区本荘2-2-1
熊本大学発生医学研究所・筋発生再生分野 小野 悠介
TEL：096-373-6603；Email：ono-y@kumamoto-u.ac.jp

【交通アクセス】

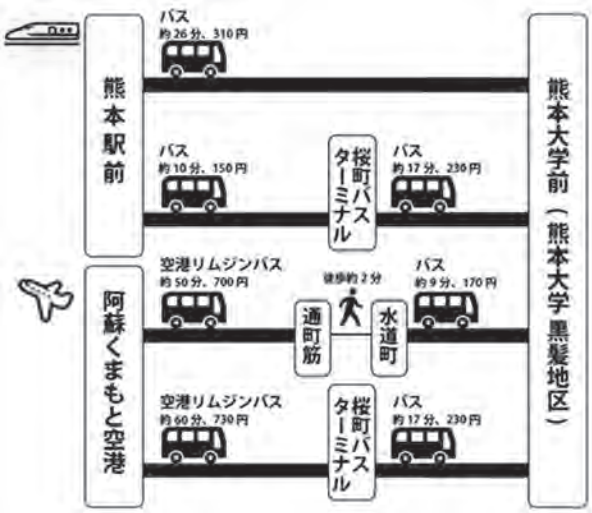
会場：工学部百周年記念会館(黒髪南地区)

JR 熊本駅前(２番のりば)から

産交バス等：楠団地，光の森産交行き等(子飼経由)「熊本大学前」下車

阿蘇くまもと空港から

空港リムジンバス:「通町筋」(水道町のりかえ)または「桜町バスターミナル」(16 番のりば，E)経由「熊本大学前」下車



骨格筋の機能を保つマイオカイン

藤井　宣晴、三田　佳貴、濵口　裕貴、古市　泰郎、眞鍋　康子
東京都立大学　人間健康科学研究科　ヘルスプロモーションサイエンス学域

骨格筋は随意的な動きを司る器官である。わたし達が自由に動作を操り快適に生活をおくるためには、骨格筋の機能を高く維持する必要がある。超高齢社会を迎えた現代においては、加齢にともなう筋機能の低下をいかに抑制するかが重要な課題として認識されており、その対策が細胞レベルへの介入からも思索されている。

骨格筋の役割は動きを生じさせることであるが、行動や運動を実現させる、プログラムの作動装置(actuator)に限定されるものではない。そこからは、また複数の生理機能が派生していて、その１つが分泌機能である。骨格筋から分泌される生理活性因子は、これまでに多数が報告されており、それらはマイオカインと総称されている。骨格筋は分泌する器官であり、何らかのメッセージを近傍あるいは遠隔の細胞・組織に、マイオカインを介して伝達しているであろうことは認識されるようになった。しかし、それらマイオカインの担う生理作用については、いまだ確固とした情報は乏しい。

我々はこれまでに、マイオカインの探索をオミクス解析で行い、同定した分子をショウジョウバエの骨格筋でノックダウンさせて機能スクリーニングを行ってきた。その結果、骨格筋細胞(成熟した筋細胞は細長いため、筋線維と呼ばれることが多い)に作用して、その機能を調節する２つのマイオカインを見出した(ここでは、マイオカインＡとマイオカインＢとしたい)。マイオカインＡは、筋サテライト細胞 / 筋芽細胞の分化初期に作用し、タイプＩ筋線維(疲労耐性・持久能力の高いマラソン型の細胞)に分化誘導する因子であった。またマイオカインＢは、筋収縮時の発揮張力を増強する因子であった。すなわち、これらは骨格筋に作用して自身の機能を調節するマイオカインであり、加齢にともなう筋機能の低下に対して予防的に働く可能性を有すると考えられる。

本講演では、これらマイオカインの作用の詳細と、作用解明に至るまでの過程について解説したい。

１)Hamaguchi H. et al, Sci.Rep., in press, 2022
２)Mita Y. et al. Sci.Rep., 12, 13020, 2022.

骨格筋由来分泌因子「マイオカイン」と加齢性疾患

大内　乗有
名古屋大学大学院医学系研究科　分子循環器医学講座

加齢は様々な臓器障害を引き起こし、代謝異常、サルコペニア／フレイル、動脈硬化性疾患、虚血性心疾患などの病態発症・進展に関わることが知られている。これらの加齢性疾患は健康寿命の短縮にもつながり、我が国において、加齢性疾患の予防や重症化予防対策と治療法の開発は急務である。近年の研究成果によると、骨格筋は「マイオカイン」と総称すべき液性因子を産生し、マイオカインが近傍や遠隔臓器に影響を与え、代謝系や心血管系を制御していることが明らかになってきた。我々は、マイオカインをスクリーニングし、虚血によって誘導されるマイオカインや運動により制御されるマイオカインを見出した。マウスにおいて、これらのマイオカインは虚血性心疾患に対して防御的に作用していた。そして、現在これらのマイオカインの加齢性疾患における役割についての研究を進めている。本シンポジウムでは、我々の最近のマイオカイン研究について紹介したい。

サルコペニア・フレイル克服を見据えた新規筋量調節機構

藤巻　慎
熊本大学発生医学研究所　筋発生再生分野

我が国をはじめ世界的な高齢化が急速に進む中、サルコペニアやフレイルが社会問題となっている。この問題を解決し、健康長寿社会を実現するため、骨格筋量の制御機構に関する研究は世界中で盛んに行われている。しかしながら、筋萎縮の引き金となる上流メカニズムについてはほとんど明らかになっていない。我々は、骨格筋幹細胞の休止期や自己複製を制御する Notch 受容体のうち[1, 2]、Notch2 が最終分化した筋線維に発現すること、また不活動や糖尿病といった状態下において、毛細血管を構成する内皮細胞から Notch リガンドである Dll4 が放出され、この Notch2 を活性化させることで筋萎縮を誘導する「血管 Dll4- 筋 Notch2 シグナル軸」を発見した。さらに、遺伝子改変マウス、中和抗体、低分子化合物などを用いて、このシグナル軸を阻害することで、不活動や糖尿病による筋萎縮を抑制できることに加え、過負荷刺激にともなう筋肥大応答を増強させることを明らかにした[3]。以上の結果から、毛細血管は、末梢組織に酸素や栄養を運ぶ役割に加え，骨格筋量を直接的に制御する機能を担っていることが明らかになった。「血管 Dll4- 筋 Notch2 シグナル軸」は筋萎縮の上流メカニズムとなり、サルコペニアやフレイル克服に向けた新たな治療標的になると考えられる。本シンポジウムでは、血管内皮細胞由来因子による筋量制御のメカニズムについて、我々の最新知見を議論したい。

1）Fujimaki et al., *STEM CELLS*, 36（2）, 278-285, 2018.
2）Fujimaki & Ono, *The Journal of Physical Fitness and Sports Medicine*, 7（4）, 213-219, 2018.
3）Fujimaki et al., *Nature Metabolism*, 4（2）, 180-189, 2022.

骨格筋の肥大適応と加齢変化のメカニズム

小笠原　理紀
産業技術総合研究所　細胞分子工学研究部門

骨格筋は、持久性運動のような低強度長時間筋収縮によるエネルギー基質利用能向上などのマラソンランナーのような適応から、レジスタンス運動のような高強度短時間筋収縮による筋肥大などのボディビルダーのような適応まで、筋収縮の強度や量に応じて幅広く適応することが出来る。一方、不活動や加齢によって骨格筋の量・機能は低下し、その結果として運動機能が低下するのみならず、生活習慣病や認知症など様々な疾患のリスクが増加することがわかってきている。このような骨格筋の適応・脱適応や骨格筋と個体機能連関に関するメカニズムはいまだに不明な点が多いが、骨格筋がいかにして筋収縮による様々な刺激を読み取り、刺激に応じて細胞の大きさや機能を変化させるのか明らかにすることで、健康寿命の延伸を導くより効果的な運動プログラムの開発や、運動効果を促進 / 模倣する食品や薬剤等の開発に貢献することが期待できる。

我々の研究グループでは、運動による骨格筋肥大において重要な筋タンパク質合成の調節メカニズムについて、独自に確立したマウス・ラットにおけるレジスタンス運動モデルを用いて研究を進めている。また、近年ではサルコペニアのメカニズム解明を目指して加齢骨格筋の解析を進めている。本シンポジウムでは、運動による筋肥大やサルコペニアのメカニズムについての最新知見を紹介し、今後の骨格筋老化研究の展望やサルコペニアの克服に向けた展開について考えたい。

参考文献

1）Ogasawara et al. Am J Physiol Endocrinol Metab 2014
2）Ogasawara et al. Sci Rep 2016
3）Ogasawara and Suginohara. FASEB J 2018
4）Ogasawara et al. Exerc Sport Sci Rev 2019
5）Ogasawara et al. J Physiol 2020
6）Mori et al. Am J Physiol Endocrinol Metab 2021
7）Suginohara et al. Metabolism 2021

骨格筋における細胞老化と筋再生

千見寺　貴子[1]、齋藤　悠城[2]

1. 北海道大学　保健科学研究院　リハビリテーション科学分野
2. 札幌医科大学医学部解剖学第二講座

細胞老化（Cellular Senescence）はラテン語で”*old*”を意味する”*senex*”に由来する。無限に増殖すると考えられていた培養細胞の分裂速度が徐々に遅くなり、最終的には分裂を止めてしまうという現象が“細胞老化”と命名されて以降、テロメアの発見、がん抑制機構の解明などとともに細胞老化研究は大きく発展してきた。細胞老化は単に分裂を停止した“静的な細胞”ではなく、ストレッサーに応じて代謝的に活発な状態となり、さまざまな生理活性物質を分泌する senescence-associated secretary phenotype（SASP, 細胞老化関連分泌形質）として“動的な細胞”として知られる。この SASP を通じて老化細胞は、個体発生や組織の修復、再生など重要な機能を果たす一方で、慢性炎症、線維化、aging などを進展する二面性が報告されており、細胞老化の多様な機能の理解が健康寿命の促進につながるといわれ注目されている。

骨格筋においても、筋再生や慢性炎症、aging において細胞老化の関連性が数多く報告され、近年、運動による骨格筋細胞へのストレスが細胞老化という現象を介して骨格筋の恒常性維持や再生、さらには慢性炎症や組織の線維化などさまざまな骨格筋病態への関与が明らかになってきた。本シンポジウムでは、細胞老化に伴う組織修復機構、加齢性疾患における細胞老化の役割、運動による細胞老化制御と骨格筋の修復について我々の報告[1, 2]を交えて考察したい。

1. *Saito Y, et al. 11:889, Nat Commun. 2020*
2. *Chikenji T et al. 44:86-97. EBioMedicine. 2019*

ヒストン H3 バリアントから見る骨格筋エピジェネティクスの加齢変化

河野　史倫、清水　純也、増澤　諒
松本大学・大学院健康科学研究科

ヌクレオソームを構成するコアヒストンのひとつであるヒストン H3 には、カノニカルバリアント H3.1/3.2 およびノンカノニカルバリアント H3.3 が知られている。出生後の臓器では H3.3 が増加し、加齢に伴い H3.1/3.2 から H3.3 に置き換わる。脳における H3.3 発現は、マウスでは生後２年間増加し続け、ヒトでは生後約 10 年間増加しプラトーに達することが報告されている。マウス前脛骨筋における H3.1/3.2 に対する H3.3 の発現比は、8 週齢に比べ 32 週齢で既に亢進しており、53 週齢はさらに高まりプラトーとなった。各ヒストン修飾との相関を調べた結果、H3.1/3.2 は H3K4me3 や H3K9me3 と、H3.3 は H3K27me3 と有意に相関することが分かった。RNA-seq により選定した加齢に伴い発現変化する遺伝子領域では、H3.1/3.2 は 32 週齢以降低下、H3.3 は 32 週齢以降増加、H3K4me3 は変化がなく、H3K27me3 は 32 週齢以降増加した。これらのヒストン分布変化が遺伝子発現にどのように寄与するのかは不明であるが、加齢に伴い骨格筋では主に H3.3 挿入と H3K27me3 修飾が促進することが明らかである。また、H3.3 には H3K27me3 修飾が付加されやすい可能性も高い。８週齢マウスの前脛骨筋にプラスミド注入により H3.3 を過剰発現した場合、運動応答性の遺伝子領域において H3.3 と H3K27me3 の集積が認められた。急性運動に対する遺伝子応答は空ベクターを注入した筋と変わらなかったものの、運動に対するヒストン分布変化は全く異なるものとなった。H3.3 挿入と H3K27me3 増加は、慢性的に運動トレーニングした場合も促進する [1, 2]。急性運動に対して発現増加応答を示す遺伝子領域では H3K27me3 と H3K4me3 の両方が豊富に分布し、運動に非応答の遺伝子領域には H3K27me3 が顕著に少ないことを明らかにした [2]。運動応答性遺伝子領域では、運動によりさらに H3K27me3 が増加し、遺伝子発現変化との相関が認められた [2]。薬剤を用いて H3K27me3 を促進した場合、運動に対する遺伝子応答はさらに増大し、トレーニングによる適応変化も促進した [2]。逆に H3K27me3 を抑制した場合、トレーニングに対する不適応が認められた [2]。以上のことから、骨格筋における H3.3 挿入と H3K27me3 修飾の促進は、筋機能を正に制御するエピジェネティクスと捉えることができる一方で、若齢期ではエピジェネティックに抑えられていた遺伝子が加齢に伴い転写されやすくなる仕組みにもなっている可能性が考えられる。

1）Kawano F. Histone modification: a mechanism for regulating skeletal muscle. Appl Sci 11: 3905, 2021.
2）Shimizu J, Kawano F. Exercise-induced histone H3 trimethylation at lysine 27 facilitates the adaptation of skeletal muscle to exercise in mice. J Physiol 600: 3331-53, 2022.

環境因子とエピジェネティクス因子の相互作用による骨格筋の「質」と「量」の調節

日野　信次朗
熊本大学発生医学研究所細胞医学分野

骨格筋の「質」と「量」は、栄養や運動などの環境に応じて可塑的に変化する。例えば飢餓ストレスホルモンであるグルココルチコイドは、速筋線維の萎縮を誘導することで筋量・筋強度を低下させる。運動負荷は筋量を増加させ、また線維型構成を変化させることで、筋強度や筋持久力を向上させる。

DNA やヒストンタンパク質の化学修飾であるエピゲノムは、遺伝子発現を調節するための「目印」として働く。エピゲノムの書き換えは、環境ストレスに対する即時応答及び長期的適応のいずれにおいても重要であるが、骨格筋の環境応答性に関わるエピゲノム制御因子はあまりわかっていない。

我々は、この点を明らかにする目的でヒストン脱メチル化酵素 LSD1 の機能解析を行っている。LSD1 は、ヒストン H3 の 4 番目のリジン残基（H3K4）に付加されたメチル基を除去することで、転写を抑制する。これまでに我々は、LSD1 が栄養や酸素環境に応じてエネルギー代謝の調節を行う仕組みを解明し、脂肪細胞のエネルギー貯蔵やがん細胞の代謝転換を支えるエピジェネティクス機構を明らかにした（Hino et al. Nat Commun. 2012, Sakamoto et al. Cancer Res. 2015, Kohrogi et al. Blood Adv. 2021）。

我々は、筋芽細胞を用いた多層オミクス解析により、LSD1 が筋分化過程において好気呼吸遺伝子や遅筋線維遺伝子の発現を抑制することで、解糖優位な速筋型分化を促進することを報告した（Anan et al. Nucleic Acids Res. 2018）。最近、骨格筋特異的 LSD1 欠損マウスを作製・解析し、LSD1 が線維型選択的に発現する転写因子の働きを調節することで環境応答性遺伝子発現を抑制することがわかった。この結果から、我々は LSD1 が過剰な環境応答を防ぐ障壁として機能すると考察している。本会では、食事や薬剤による LSD1 機能調節が筋肉の健康増進に貢献できる可能性についても議論したい。