

2023 年度
創発的研究支援事業 年次報告書

研究担当者	常陸圭介
研究機関名	藤田医科大学
所属部署名	医科学研究センター
役職名	講師
研究課題名	タンパク質のメチル化修飾に基づいたサルコペニアの克服
研究実施期間	2023 年 4 月 1 日～2024 年 3 月 31 日

研究成果の概要

骨格筋は歩行や姿勢の維持・運動のみならず、体温維持、エネルギー・糖代謝、血液ポンプ作用、マイオカインの分泌など、我々の健康維持に強く寄与する器官である。健康的に生活するためには十分な骨格筋機能を維持することが重要であるため、老化による筋量・筋力の減少（サルコペニア）は寝たきり状態、嚥下障害、呼吸困難の原因となる。しかし、安全で有効なサルコペニアに対する治療法は未だ確立されていない。本研究では、骨格筋のタンパク質に対する小さな化学修飾（メチル化修飾）の減少が筋力低下につながるという新発見を基に、サルコペニア発症のメカニズムを解き明かし、サルコペニア治療法の確立を目指す。2023 年度は、メチル化修飾の減少が筋機能を低下させる分子機構の解析に取り組んだ。電子顕微鏡での筋組織観察や酵素活性の測定、タンパク質間相互作用の解析などから、メチル化修飾レベルの減少が筋タンパク質間の相互作用を変化させることで筋機能を低下させることを見出した。また、メチル化修飾を受ける筋タンパク質のリジン残基を他のアミノ酸残基に置換したノックインマウスをゲノム編集により作製した。このマウスの筋機能の解析を進めることで、メチル化修飾の変化が筋機能を低下させることを実証する。本研究対象のメチル化酵素は骨格筋での強制発現がこれまで困難であったが、複数の改善を加えることで、骨格筋でのメチル化酵素の高効率な発現を可能にした。老齢マウスにおけるサルコペニア治療効果の検討に利用する。また、骨格筋には多数のメチル化酵素が発現しているがその標的分子の多くは未解明である。メチル化酵素とその標的タンパク質を解き明かすため、本年度はこれらの酵素に対する大規模なノックダウンスクリーニングを行い、筋タンパク質のメチル化状態の変化について現在解析を進めている。