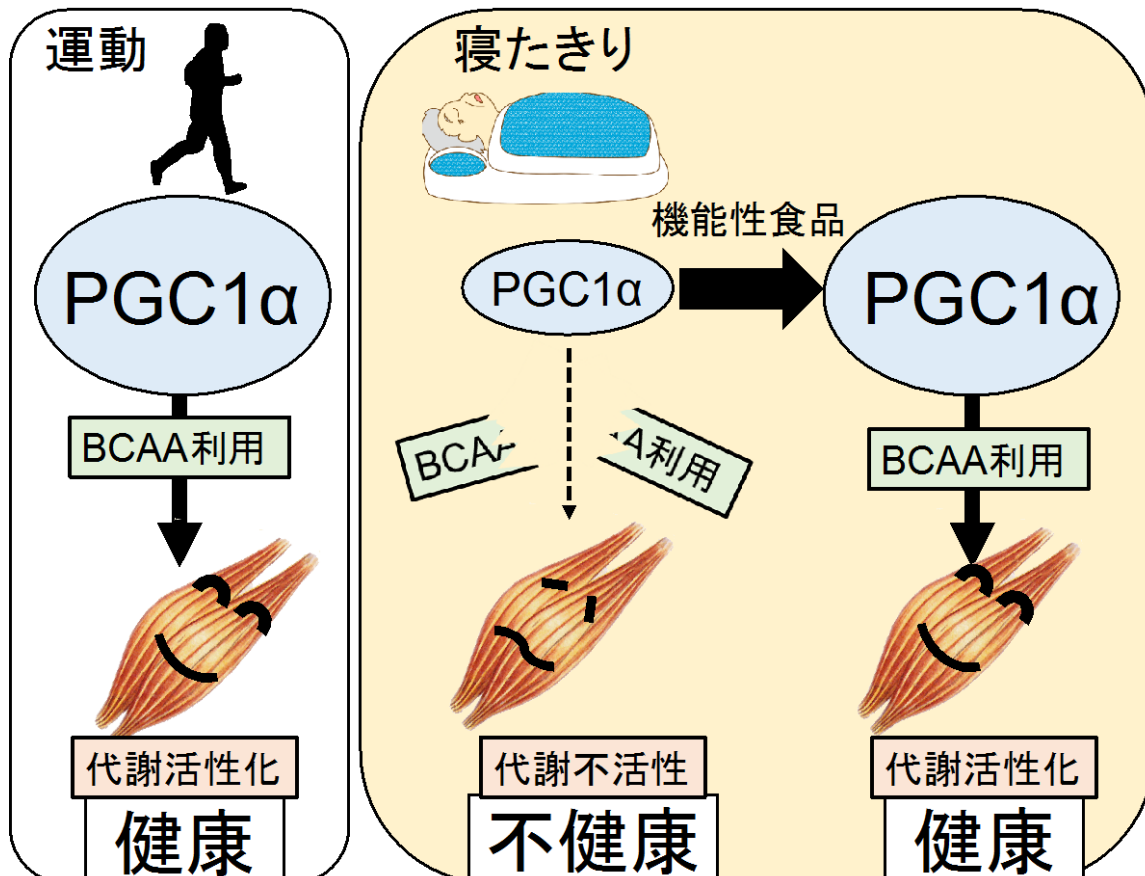


研究紹介

研究1 運動による筋肉の代謝活性化スイッチの発見

運動が身体に良いことは多くの人が知っています。適度な運動によって筋肉の代謝が活発になり肥満が解消されます。実際、生活習慣病の改善・治療のため運動療法が用いられています。一方、頭では運動が身体に良いとわかっているにもかかわらず三日坊主になって運動が続けられなかったり、あるいは病気で運動することをお医者さんに止められている人もいます。このような人たちのために、運動した時に身体（特に筋肉）でどのような分子変化が起こっているか理解することは重要です。というのは、その反応を起こす様な機能性食品や薬剤があれば、寝たきりの人の筋肉でも運動をしたのと同じ様な効果をもたらすことが理論上期待できるからです。

このような背景のもと、私たちは最近、運動によって代謝のスイッチをオンにする分子を見つけました。PGC1 α という名前のタンパク質です。私たちは遺伝子操作により PGC1 α の量を筋肉で増加させたマウスを作成し、筋肉の性質を調べました。その結果、PGC1 α によって必須アミノ酸である分岐鎖アミノ酸（BCAA）の代謝が活発になることがわかりました。BCAAは運動パフォーマンスを向上するサプリメントとして市販されています。PGC1 α はBCAAの利用効率を上げて運動能力を増やすことがわかりました。またBCAAの他にも運動によって活性化することが知られている様々な代謝経路が活発になることがわかりました。すなわちPGC1 α は筋肉で代謝を活発にするスイッチであることがわかりました。これらの研究は、米国の科学専門誌で発表されました。本研究成果は、運動持久能力を向上させるためのサプリメントや機能性食品の開発につながる可能性があります。また、筋肉の活性化と密接な生活習慣病や加齢によって生じる筋力・運動能低下（ロコモティブシンドローム）の予防・改善のための研究につながります。



研究2 高齢者の筋肉の損傷が治りにくい仕組みを解明

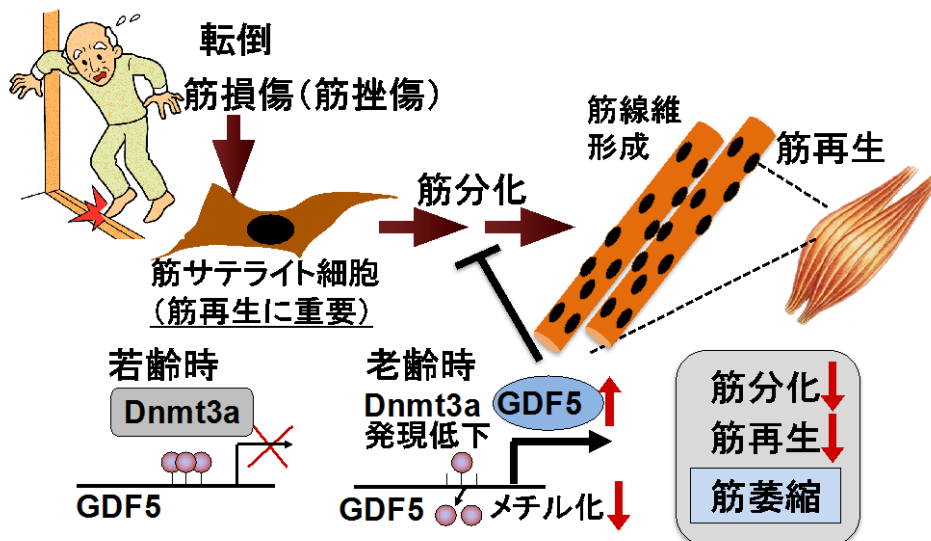
加齢時、筋萎縮による骨格筋機能低下のために寝たきりや車椅子が必要になるなど、生活の質の低下がもたらされます。超高齢社会を迎えているわが国では骨格筋機能不全の予防戦略の確立は健康寿命延伸の観点から最重要課題のひとつです。加齢に伴い、転倒などによる筋肉の損傷が治りにくくなることが知られています。そのため、活動量が減って、筋肉量が減ってしまいます。これは若齢時と骨格筋の性質（＝体質）が変わるためであると考えられます。加齢によっても若齢時と比べて遺伝子配列自体は変わらないため、遺伝子配列以外の何らかの変化があると予想されます。遺伝子の変化に「DNA メチル化」が知られます。本研究では、高齢者の骨格筋の性質（＝体質）が、若齢期からどのように変化するかという新たな視点から、遺伝子改変マウスをモデルとし DNA メチル化変化に着目しました。その結果、高齢者では若齢者と比べて、筋肉の回復に重要な筋サテライト細胞の遺伝子の DNA メチル化変化が起こり、筋損傷の回復力が低下するという新たな実験データを得ました。

加齢により筋量・筋力が減少するとともに筋損傷からの回復（筋再生）に時間がかかり寝たきりになりやすいことが知られます。本研究は老化による筋再生能低下を DNA メチル化によるエピジェネティクス制御で説明しました。筋損傷からの回復（再生）には筋サテライト細胞（筋幹細胞）が重要な役割を果たします。老齢時に筋サテライト細胞の機能が低下している可能性があります。その詳細は不明でした。

本研究では、老齢マウスの骨格筋の遺伝子発現を網羅的に解析することにより、老化により DNA メチル化酵素である Dnmt3a が発現低下することを見出しました。遺伝子改変により若齢マウスの骨格筋で Dnmt3a の発現を低下させると、筋損傷後の筋再生が低下することが判明しました。DNA メチル化変化を介して GDF5 (Growth Differentiation Factor 5) という遺伝子の発現を増加させ、筋サテライト細胞の形成・筋再生を抑制することが明らかとなりました。

このように本研究では、高齢者の筋機能が低下しやすくなる理由の一端を明らかにしました。

図、老齢時の筋再生能低下の分子モデル



これらの研究成果は国際英文専門誌に筆頭著者として6件発表しています (Hatazawa et al. PLoS ONE 2014, 2015, 2018, BBB, BBRC 2016, FASEB J 2017)。また、アジア栄養学会議 (国際学会) での口頭発表で Young Investigator Award や日本アミノ酸学会での3年連続でポスター賞など計9件受賞しました。