

ID No.	2027
研究課題名	筋肉減少症予防・治療法開発を目指した核内受容体機能の解析
研究代表者	今井 祐記 (愛媛大学・教授)
研究組織	
受入教員	田中 廣壽 (東京大学医科学研究所・教授)
研究分担者	酒井 大史 (愛媛大学・助教) 山崎 広貴 (東京大学医科学研究所・助教)
研究報告書	
<p>男性ホルモンであるアンドロゲンによる筋力増強メカニズムは未だ十分には明らかでない。アンドロゲンは、核内受容体であるアンドロゲン受容体 (AR: Androgen Receptor) に結合して、その効果を発揮する。これまで、全身性AR遺伝子欠損雄マウスでは、四肢を含めた骨格筋の筋量および筋力低下を認めたものの、精巣摘出 (ORX) や筋線維特異的AR遺伝子欠損 (mARKO) マウスでは、四肢の骨格筋量は不変だが筋力低下を呈することが報告されている。そこで内在性アンドロゲンの影響を排除した上でアンドロゲンの四肢骨格筋での役割を解析するため、mARKO雌マウスにアンドロゲン (DHT) を投与し、表現型解析を行なった。その結果、DHT投与により筋重量の増加を、対照群、mARKO群共に認めた。しかし、Grip testでは、対照群と異なり、mARKO群ではDHT投与による筋力増強効果を認めなかった。そこで腓腹筋から抽出したRNAを用いてRNA-seqによる遺伝子発現変動を解析した結果、筋線維AR及びDHT投与に依存的に発現変動を示した361遺伝子の中でも、Mylk4 (Myosin light chain kinase family member 4) が最大の発現変動を示した。Mylk4はKinaseドメインを有する遺伝子であり、筋収縮力との相関が予想される。このことから、ゲノム編集によるMylk4遺伝子KOマウスを作出し、骨格筋からリン酸化タンパク質を抽出し、コントロールと差のあるリン酸化タンパク質を質量分析したところ、Myomesinが同定された。MyomesinはM bandに局在するタンパク質であることから、Mylk4KOマウスのTAを用いたSkinned fiber解析によりPassive stiffnessを評価した。その結果、Mylk4KOマウスでは、コントロールと比較して有意な低下を示した。以上のことから、アンドロゲンによる筋力増強作用は、筋線維内AR依存的なMylk4の発現制御およびMylk4によりリン酸化を受けたタンパク質の機能変化による筋収縮力の制御であることが明らかとなった。</p>	