

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 (愛媛大学プロテオサイエンスセンター・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 (愛媛大学プロテオサイエンスセンター・助教) 清水 宣明 (東京大学医科学研究所・特任講師)
研究報告書	
<p>男性ホルモンであるアンドロゲンが、筋力の維持及び増強に重要な役割を果たしていることは古くから知られている。しかしながら、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減少を認めたものの、精巣摘出 (ORX) や筋線維特異的AR 遺伝子欠損 (mARKO) マウスでは雄マウスの外陰部周囲筋 (肛門挙筋 / 球海綿体筋) にのみ筋量減少を認め、四肢の骨格筋量に異常を認めなかった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 投与により速筋型である大腿四頭筋や腓腹筋の筋重量の増加を、対照群、mARKO 群共に認めた。遅筋型であるヒラメ筋には明らかな筋量の変化を認めなかった。しかしながら、Grip testにより筋力を評価したところ、対照群ではDHT 投与により筋力が増強したのに対し、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ところ、筋線維AR 及びDHT 投与に依存的に発現変動を示した361遺伝子を同定した中でも、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。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 依存的な筋収縮力の制御であることが考えられる。また、GRとARのダブルノックアウトでは、それぞれのシングルノックアウトマウスと比較して、部位によって骨格筋表現型の雌雄差があることが明らかとなった。</p> <p>今後、ARの直接標的を同定するため、骨格筋切片を利用してChILTを実施する予定である。</p>	