

## 高齢者の筋肉の損傷が治りにくい仕組みを解明

平成29年11月16日

私たちは、高齢者が転倒などで怪我をした時に筋肉の損傷がなかなか治らない仕組みを解明し、この内容が米国で出版されている学術誌「FASEB Journal」でオンライン公開されました。

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。

本研究は、転倒などにより筋損傷を起こした際に、高齢者では回復が遅くなるため、自立した生活が難しくなる現象について、骨格筋の筋サテライト細胞に着目し、DNA メチル化で説明しました。

転倒からの回復不全により寝たきりになると、介護が必要となり、また認知症になる可能性が増加します。本研究を手がかりとして、寝たきりを予防・改善し、健康寿命を延ばす医薬品や機能性食品の開発につながります。

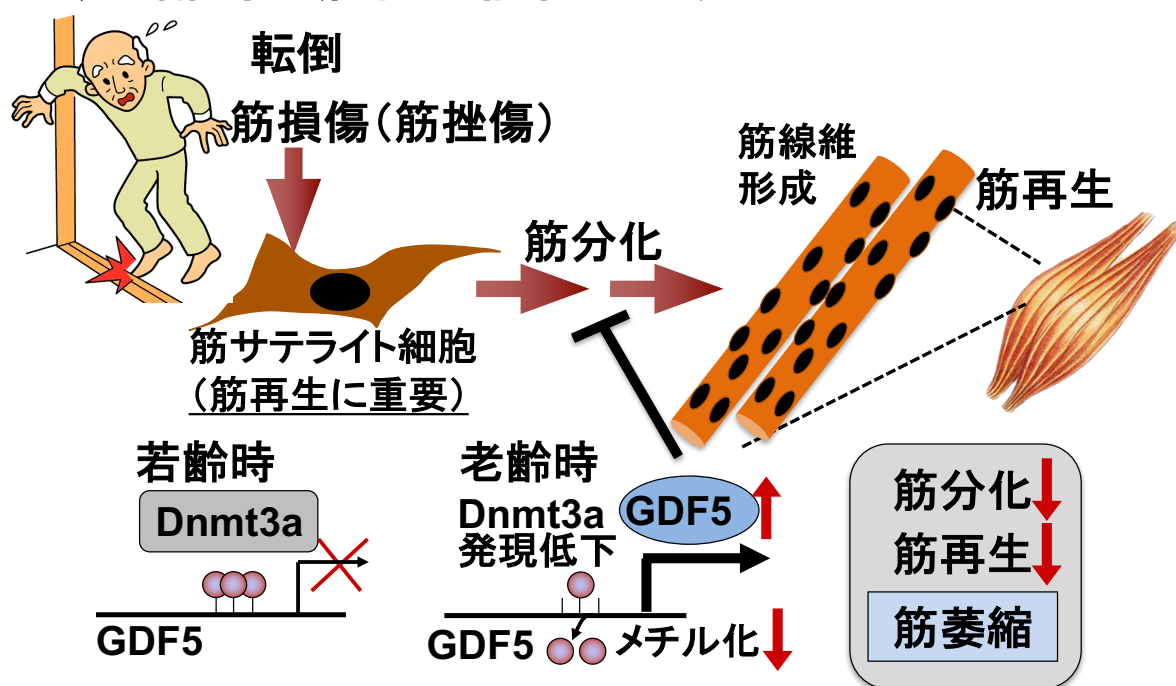
## 【研究の概要】

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



当該論文掲載

Yukino Hatazawa, Yusuke Ono, Yuma Hirose, Sayaka Kanai, Nobuharu L. Fujii, Shuichi Machida, Ichizo Nishino, Takahiko Shimizu, Masaki Okano, Yasutomi Kamei\*, Yoshihiro Ogawa\*. Reduced Dnmt3a increases Gdf5 expression with suppressed satellite cell differentiation and impaired skeletal muscle regeneration *FASEB Journal*. 2018. (\*Corresponding Author)