東京都健康長寿医療センター研究所老年病態研究チーム運動器医学

重本 和宏

(日老医誌 2019; 56: 356-357)

沿革

運動器医学の研究室は、2007年に筆者が研究部長として研究所に赴任してサルコペニアの病態メカニズムの解明を目標として開設されました。研究所は、明治5年の創設の養育院に源流を持つセンター病院と同じ建物内にあり、連携して老化のメカニズムの解明、高齢者の健康増進と疾病治療、予防を目指した研究を実施しています。研究の開設時、社会科学分野では既に疫学研究の対象として多くのサルコペニアに関する研究論文が発表されていましたが、未だサルコペニアの欧州ガイドライン（2010年）が発表される前で、自然科学研究の対象としての認知度は決して高くありませんでした。加えて、サルコペニアの病態メカニズムの研究の手がかりも少なく手探りの状態でした。現在では、「運動や栄養がなぜサルコペニア・フレイルの予防に有効であるのか？」に着眼して研究を進めているところですが、まず神経筋シナプスの維持に必須の分子（MuSK, Lrp4）に対する特異抗体で発症する重症筋無力症の発症メカニズムの解明に必要な科学的基盤と研究手法を背景に、サルコペニアの発症メカニズムの研究に着手しました。実際、近年では他の神経筋シナプスの研究者達もサルコペニアの病態メカニズムの研究へ参入しています。当研究室ではサルコペニアに加えてフレイルの研究も進めていますので、次項で紹介致します。

研究内容

(1) 神経筋シナプスに着目したサルコペニア・筋萎縮の研究

加齢により筋萎縮が顕著になる前から神経筋シナプスの形態変化が起きることが、ヒトや老化モデル動物（ラット、マウス）で明らかにされ注目されています。当研究室でも老化マウスを対象にして神経筋シナプスと骨格筋の加齢に伴う変化を解析しています。運動神経線維の終末部とそれに対峙する筋側のシナプス嚢の先端部に存在するアセチルコリン受容体凝集の断片化、神経終末の分枝化、脱神経支配、筋側のシナプス嚢の減少がヒトや老化モデル動物（ラット、マウス）で観察されます。このような、サルコペニアの初期に起きる神経シナプスの形態変化は dying-back 神経変性として、サルコペニアだけでなく筋萎縮側索性硬化症などの神経筋難病の初期病理像として近年注目されています。Dying-back 神経変性の分子メカニズムと一緒に変動する血中のバイオマーカー候補分子の探索を進めています。

また、当研究チームは神経筋シナプスの dying-back 神経変性よりも早期に起きる、サルコペニアの分子メカニズムを発見して報告しました。神経筋シナプスのプレシナプス（神経終末）に存在するアクティブゾーン（神経伝達分子の放出部位）に集積する分子構造が加齢に伴い変化することを、STED 超高解像度顕微鏡を使った画像解析により明らかにしました。脳の神経シナプスのアクティブゾーン分子も認知症初期で変化することが予想され、サルコペニアと認知症の分子メカニズムとの関連性があると考えられます。

東京都健康長寿医療センター研究所老年病態研究チーム運動器医学

連絡責任者：重本和宏 東京都健康長寿医療センター研究所老年病態研究チーム運動器医学 [〒173-0015 東京都板橋区栄町 35-2]

e-mail: kazshige@tmig.or.jp

doi: 10.3143/geriatrics.56.356

写真 老年病態研究チームのメンバー

(2) 骨格筋代謝の可塑性に基づくサルコペニア・フレイルの解明

当研究室では、サルコペニアによる骨格筋の病態メカニズムとして、筋線維数や筋断面積などの筋量や筋力に加えて、筋の質的変化すなわち筋線維のタイプ変換の可塑性の喪失に着目して研究を行っています。そのために、骨格筋の全ての筋線維が蛍光蛋白で光る遺伝子改変マウスを開発しました。このマウスから骨格筋幹細胞株を採取した後に *in vitro* で分化させて、筋線維タイプ変化(代謝変換)を誘導する薬物・生体内分子・天然物探索の基本技術を開発しました。この新技術を使いサルコペニア・フレイルのメカニズム解明と新規バイオマーカーの探索を行っています。

おわりに

当研究所の各研究室は少人数の研究者で構成されていますが、運動器医学の研究室は他の研究室と連携して老

化の研究を進めています。運動器医学が所属する老年病態研究チームは、骨格筋の筋幹細胞(サテライト細胞)と間葉系前駆細胞に着目して骨格筋の老化研究を行っている筋老化再生医学研究室(上住聡芳副部長)と血管・心臓の老化機構を研究している心血管老化再生医学研究室(豊田雅士副部長)と協力してサルコペニア・フレイルのメカニズムの解明に向けて研究を進めています。さらに、当研究所の社会科学部門のコホート介入研究や、当センター病院のサルコペニア・フレイル外来、血管外科などとの共同研究により、メカニズム研究から得られた成果をサルコペニア・フレイルの早期診断、メカニズム、予防・治療法の開発へ展開すべく研究を進めています。当研究所ではSTED超解像度顕微鏡以外にも様々な最先端の研究機器が共通機器として整備されています。当センター病院からリサーチマインドを持った後期研修医も受け入れて、臨床・非臨床を問わず多様な研究領域を背景に持つ次世代の若い老化研究者の育成も心がけて老化研究を発展させることを目指しています。