

令和 5 年 5 月 8 日現在

機関番号：12601

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2021～2022

課題番号：21K20892

研究課題名(和文) 長寿遺伝子Sirt1の筋骨格系制御メカニズムとその加齢変化・性差の解明

研究課題名(英文) The Mechanisms of Skeletal Muscle Regulation by SIRT1 and Its Age-Related Changes, Gender Differences

研究代表者

細井 達矢 (Hosoi, Tatsuya)

東京大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：70907831

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,300,000円

研究成果の概要(和文)：Cre-LoxPシステムにより速筋特異的(fm)Sirt1KOマウスを新規に作成し、若齢および加齢に伴う体重や骨格筋量、および筋機能・代謝性変化を解析した。若年期においてはKOマウスと対照群では体重・各種骨格筋重量で有意差を認めず、これらは加齢によっても変わらなかった。筋質についても若年期では有意差を認めなかった一方、加齢に伴って持久力の差を認めるようになった。また加齢に伴い暗期の酸素消費量変化を認め、筋での代謝性変化が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

骨格筋におけるSirt1作用はミトコンドリア代謝などを介し、筋質に影響をおよぼす一方、筋重量維持には大きく影響しない可能性が示唆された。またSirt1機能は年齢依存的に変化する可能性が考えられた。今後Sirt1アゴニストによる機能回復などを検討することで、社会的課題であるサルコペニアの治療や予防の一助となる可能性が期待される。

研究成果の概要(英文)：Using Cre-loxP systems, we generated a new mouse model (fmSirt1KO mice) in which the Sirt1 function was selectively deleted in the fast-twitch muscle fibers. In this model, we analyzed the body weight and muscle mass, as well as muscle function and metabolic changes. In young mice, there was no difference in muscle mass or function. However, metabolic changes, including changes in dark-phase oxygen consumption, were suggested with aging.

研究分野：老年医学

キーワード：サルコペニア 長寿遺伝子 Sirt1

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

サルコペニアは加齢に伴う筋量・筋質の低下を特徴とし、筋力や身体機能低下の原因となる。超高齢社会を迎えた本邦において、その患者数は増加の一途であり、寝たきりや要介護状態の主因を占めている。

Sirt1 は NAD<sup>+</sup>依存性脱アセチル化酵素であり、長寿遺伝子として知られる。近年、Sirt1 が慢性炎症や分化制御、ミトコンドリア代謝を介してサルコペニアに対し保護的に作用することが報告され、遺伝子改変マウスモデルの解析も進みつつある。

本研究では速筋特異的に Sirt1 機能を欠損させたマウスを新規に作成し、その表現型を解析することを企図した。サルコペニアにおいて速筋優位の筋委縮が生じることを鑑みると、これまでに報告されていない新規知見が得られる可能性は高く、本研究を通して長寿遺伝子の破綻からサルコペニアの機序解明、NAD<sup>+</sup>合成系のサルコペニアにおける病態生理的意義と創薬標的としての可能性を検討することが可能になると期待された。

### 2. 研究の目的

特にサルコペニアは主に速筋繊維が影響を受け、骨格筋内の速筋/遅筋割合が変化すること、筋量低下に先行して筋力低下を認めることなどを特徴とし、廃用や加齢に伴う筋委縮とは異なる新しい疾患概念である。しかしその分子機序については未解明部分が多く、予防対策の基盤的研究が求められる。

本課題では申請者らにより確立した Sirt1 が速筋特異的に欠損したマウス (fmSirt1KO マウス) を用い、サルコペニア発症における速筋特異的な Sirt1 作用に着目することで、サルコペニア・筋骨連関の制御メカニズムやその性差について解明することを目的とした。Sirt1 の速筋・遅筋の別に注目した研究は乏しいが、一部の先行研究では筋肉のミトコンドリア産生に Sirt1 に関連していることや、Sirt1 作用が筋肉の代謝状態に依存する可能性も示唆されており、本研究はサルコペニア研究における Sirt1 の重要性を深掘りするものである。

### 3. 研究の方法

MCL1f-Cre マウスと Sirt1 flox/flox マウスを用い、Cre-LoxP システムにより速筋特異的 (fm)Sirt1KO マウスを作成した。コントロールマウスとしては Sirt1 flox/flox マウスを設定し、若齢および加齢に伴う体重や各種骨格筋量、および筋機能(筋力・持久力)・代謝性変化を比較・解析した。

具体的には骨格筋関連として、

- ・身体機能評価(牽引力試験、トレッドミル運動負荷、電気刺激に伴う収縮と疲労度など)
- ・骨格筋中の炎症性細胞浸潤・組織学的解析
- ・骨格筋毎の速筋・遅筋比の測定
- ・骨密度測定による筋骨連関の解明
- ・網羅的遺伝子発現解析
- ・酸素消費量による代謝評価

などが検討された。

### 4. 研究成果

研究期間を通し、新規 fmSirt1KO マウスモデルの創出及び雌雄の安定的な飼育に成功した。また fmSirt1KO マウスでは筋特異的に Sirt1 機能が欠損していたが、心筋での発現には影響を与えないことも確認された。若年期において体重・骨格筋量、筋力・持久力、遺伝子発現を比較検討した結果、fmSirt1KO マウスと対照群では体重・各種骨格筋重量で有意差を認めず、これらは加齢によっても変わらなかった。持久力についても若年期では有意な差を認めなかった一方、fmSirt1KO マウスでは加齢に伴って持久力がより低下する傾向を認め、対照群と比して有意差を認めるようになった。また加齢に伴い暗期の酸素消費量変化も認められ、筋での代謝性変化が示唆された。

以上より、骨格筋における Sirt1 作用はミトコンドリア代謝などを介し、筋質に影響をおよぼす一方で、筋重量維持には大きく影響しない可能性が示唆された。また Sirt1 機能は年齢依存的に変化する可能性が考えられた。

fmSirt1KO マウスでは骨格筋分化に関与する MyoD などの遺伝子発現低下も確認され、Sirt1 が筋分化・代謝に与える影響については更に検討すべき課題と考えられた。今後、運動介入や薬剤

負荷 (SRT1720 やレスベラトロールといった Sirtuin 活性化剤) によるフェノタイプの変化、さらに発展的には他系統マウスとの交配を通じた更なる表現型の深耕を通して、サルコペニア予防や治療介入の一助となる可能性が期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 細井達矢
2. 発表標題 速筋特異的長寿遺伝子(Sirt1)ノックアウトマウスの樹立と表現型の解析
3. 学会等名 第64回日本老年医学会学術集会
4. 発表年 2022年～2023年

1. 発表者名 細井達矢
2. 発表標題 速筋特異的長寿遺伝子(Sirt1)ノックアウトマウスの筋機能解析と加齢性変化
3. 学会等名 第65回日本老年医学会学術集会
4. 発表年 2023年～2024年

1. 発表者名 Tatsuya Hosoi
2. 発表標題 Muscle function and age-related changes in mice with fast-twitch muscle-specific Sirtuin 1 knockout.
3. 学会等名 The 12th IAGG Asia/Oceania Regional Congress 2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年～2024年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------