

【目的】サルコペニア（加齢に伴う筋萎縮）に伴う運動機能低下が多くの要介護者を生み、社会問題化が加速することは必至である。これにより、高齢化に伴う筋萎縮予防は喫緊の課題であり、筋萎縮の分子機構の解明が求められている。生体内の主要なタンパク分解系としては、ユビキチン-プロテアソーム系が挙げられ、筋萎縮においても分解系の関わりは多く報告されている。最近、筆者らは、プロテアソーム機能に必須であると考えられる *Rpt3* 遺伝子欠損マウスの解析により、主のタンパク分解系であるプロテアソーム機構は、筋量の維持に必須であることを明らかにした。また、骨格筋幹細胞においては、高齢マウス由来の筋幹細胞では、プロテアソームコンポーネントの遺伝子発現が減少しており、幹細胞においても老化による機能低下が示唆された。そこで、本研究では、骨格筋幹細胞におけるプロテアソームの役割について骨格筋幹細胞特異的プロテアソーム機能不全マウスを用いて明らかにすることを目的とした。

【方法】骨格筋幹細胞特異的プロテアソーム機能不全マウスは、*Rpt3 floxed* マウスと *Pax7^{CreERT2/+}* マウスとの交配により作出した。

【結果】プロテアソームを構成する *Rpt3* 遺伝子の欠損をサテライト細胞でのみ誘導できるマウスを作出した。この *Rpt3* を欠損したマウスではプロテアソームによるタンパク分解が抑制され、*Rpt3* 欠損を誘導してから約 2 週間で筋幹細胞プールが減少し、筋再生不良を呈した。さらに、培養細胞を用いて解析した結果、*Rpt3* の欠損により筋幹細胞の増殖および筋分化が抑制され、細胞死が誘導されることが明らかになった。また、この増殖抑制や細胞死の際に、細胞増殖などに関わることが報告されている *p53* タンパク質の過剰な活性化が起こっていることを見出した。そこで、*p53* 遺伝子を人為的に抑制すると、筋幹細胞の増殖抑制が軽減されたことから、プロテアソームによる分解系の抑制により引き起こされる筋幹細胞の機能不全に *p53* が関与していることを突き止めた。これまでに、タンパク分解系の不全や *p53* は老化との関連も指摘されており、本研究の知見は骨格筋幹細胞とタンパク分解系、さらには老化をつなぐ研究の端緒になり、更なる解析が必要である。

骨格筋幹細胞特異的プロテアソーム機能不全では、筋幹細胞プールが減少する

