

【目的】高齢期における代謝異常が、サルコペニア等の低栄養症状の発症の主要因であるが、代謝異常からサルコペニアを示す動物モデルは確立していない。本研究では、代謝遺伝子群の発現を促進するエピジェネティック因子 BRD4 のヘテロ欠損マウスがサルコペニアを示すか（実験 1）、BRD4 を活性化する中鎖脂肪が *Brd4* ヘテロ欠損マウスで観察されるサルコペニアを抑制できるか（実験 2）について検討することを目的とした。

【方法】実験 1. 13~46 週齢の、C57BL/6J 雄野生型マウスおよび *Brd4*^(+/-)/C57BL/6J マウスを、マウスの通常食である MF で約 100 週齢まで飼育して剖検を行い、各臓器を採取した。実験 2. 54~84 週齢の雄老齢 *Brd4*^(+/-)/C57BL/6J マウスを対照食群 (con 群)、低中鎖脂肪食群（中鎖脂肪食群、対照食のラードの半分量を中鎖脂肪で置き換え）に分け、約 5 ヶ月間自由摂食させた。試験食摂取開始から約 5 ヶ月後に血漿および各組織を採取した。血中生化学指標に加え、腓腹筋のアザン染色を行うとともに、RNA マイクロアレイ解析およびリアルタイム qRT-PCR 法により、腓腹筋、ヒラメ筋の mRNA 遺伝子発現を定量した。

【結果・考察】実験 1. *Brd4* ヘテロ欠損マウスは、骨格筋重量と握力の顕著な低下および加齢性円背が認められ、老齢期サルコペニアモデルとして有用である可能性が示唆された。実験 2. *Brd4* ヘテロ欠損マウスへの中鎖脂肪の投与によって、副睾丸周囲脂肪の低下傾向が観察されたが、体重低下は観察されなかった。アザン染色により、中鎖脂肪食群では、筋線維周囲のコラーゲン蓄積抑制の傾向が伺われた。RNA マイクロアレイ解析および qRT-PCR 法により、中鎖脂肪食群において解糖系の副路であるペントースリン酸経路阻害関連遺伝子 *Cndp2*、クエン酸回路促進関連遺伝子 *Pcx*、脂肪滴分解に関与する *Plin3*、活性酸素種除去関連遺伝子 *Gpx2-ps 1* などの遺伝子の発現増大が確認された。さらに、腓腹筋において筋サテライト細胞からの筋再生に関与する *Myh3* の発現増大も確認された。一方、ヒラメ筋では、筋構成タンパク質をコビキチン化することにより筋萎縮を誘導する *Atrogin1* および *Murf1* の発現低下が観察された。また、ヒラメ筋では、中鎖脂肪食群でタンパク合成関連遺伝子 (*Rpl32*, *Rps21* など) の発現増大が見られた。以上のことから、老齢 *Brd4* ヘテロ欠損マウスにおける中鎖脂肪摂取は、体重や内臓脂肪量の低下を引き起こさないことが明らかとなった。さらに中鎖脂肪は、骨格筋の代謝が改善されるとともに、腓腹筋において筋サテライト系からの筋再生経路の活性化、ヒラメ筋において筋合成の活性化、筋分解が抑制され、サルコペニアのリスクを低減する可能性が考えられた。

Wild Type マウス (左) と *BRD4* ヘテロ欠損マウス (右)

Wild Type マウス



BRD4 ヘテロ欠損マウス