98 **骨格筋を含む個体全体の代謝制御による健康長寿の実現**

帝京大学 医学部 内科学講座 内分泌代謝・糖尿病内科　　山崎　広貴

【背景】サルコペニアは、QOL 低下や死亡リスク増加に寄与する病態であり、「健康長寿」の実現のためには、サルコペニアを予防しつつ寿命を延長する戦略の確立が必要である。これまでの予備的検討から、グルココルチコイド受容体（GR）の骨格筋特異的欠損マウス（GRmKO）が、加齢に伴う筋萎縮の抑制、脂肪肝の抑制、脂肪組織（内臓脂肪）の増加の抑制、高インスリン血症の軽減、炎症性サイトカイン上昇の抑制、さらに寿命延伸を示すことを見出している。加齢に伴う個体全体の変化に対して、骨格筋 GR シグナルが臓器連関を介して寄与している可能性があり、このような複数の臓器の加齢性変化を包括的に制御することが、健康寿命延伸のための本質的な戦略であると考えた。

【目的】骨格筋 GR シグナルおよびその阻害が加齢に伴う諸臓器の変化に与える影響を明らかにすること、また、骨格筋 GR を起点として多臓器に影響が及ぶ責任機構（液性因子など）の候補を得ることを目的とした。

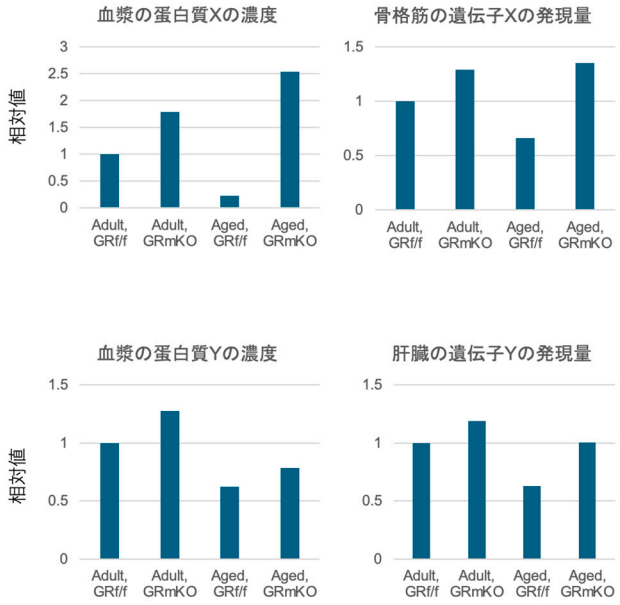
【方法】GRmKO マウスと GRf/f マウス（対照）のそれぞれ 26 週齢（Adult）と 104 週齢（Aged）の個体において、血漿、骨格筋、肝臓、脂肪組織のマルチオミクス解析を行った。

【結果】骨格筋、肝臓、脂肪組織のトランスクリプトーム、さらに血漿のプロテオームを合わせた解析によって、骨格筋 GR シグナルが、遠隔臓器の遺伝子発現や血中蛋白濃度に影響することを見出した。加齢によって血中濃度が変化し、かつ骨格筋 GR の有無によりその濃度が影響される蛋白質を、臓器の遺伝子発現変化とともに同定した（下図）。たとえば、蛋白質 X は、加齢に伴う血中濃度の減少が GRmKO マウスでは抑制されており、相応する遺伝子発現変化が骨格筋において見られた。また、蛋白質 Y は、加齢に伴う血中濃度の減少が GRmKO マウスでは一部抑制されており、相応する遺伝子発現変化が肝臓において見られた。

【考察】加齢や骨格筋 GR シグナルによる濃度変容が見出された血中蛋白は、何らかの生物学的活性によって多臓器を制御する働きを持つ可能性がある（健康長寿のマーカーである可能性もある）。今後、それらの活性や意義の評価を進めるとともに、かかる因子が骨格筋 GR シグナルで制御される仕組みについても解明を進めることで、健康長寿社会を実現する方法の確立を目指したい。

【発表】

1） 2024 年 9 月, Joint Conference of the 22nd Annual Meeting of Asian Oceanian Myology Center and the 10th Annual Meeting of Japan Muscle Society (AOMC-JMS 2024), 口頭発表（YIA 審査演題に選出）



加齢で発現量が変化し、また骨格筋 GR シグナルにより血中濃度が影響される蛋白の同定