

令和6年9月30日
愛媛大学

男性ホルモンが骨格筋を制御する新たなメカニズムを解明 ～筋萎縮に対する新規療法に期待～

愛媛大学プロテオサイエンスセンター病態生理解析部門・大学院医学系研究科病態生理学講座の酒井大史特任講師、今井祐記教授らの研究グループは、九州大学生体防御医学研究所の大川恭行教授、上住聡芳教授らとの共同研究により、男性ホルモン（アンドロゲン）が、骨格筋の間葉系前駆細胞に発現するアンドロゲン受容体（AR）を介して、骨格筋の量を制御していることを解明しました。

男性ホルモンは、その名前のおとおり、男性の性的特徴（第二次性徴）の形成を促進する重要な役割を持っています。さらに、男性ホルモンは、アナボリックステロイドという別名が示すとおり、タンパク質同化作用（アナボリック作用）を持っており、人体に投与すると骨格筋が肥大することが知られています。しかしながら、その作用機序に関しては不明な点が多くありました。

今回の研究では、骨格筋の間葉系前駆細胞にARが発現していること、また間葉系前駆細胞特異的にARを欠損させると骨格筋の量が減少すること、さらにARがIGF1の発現を調整することで、骨格筋量を制御していることを明らかにしました。本研究は、男性ホルモンによる骨格筋制御の新たなメカニズムを提示しており、筋萎縮の予防・治療方法の開発につながることを期待されます。

本研究成果は、米国科学アカデミー紀要「Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America」の電子版に公開されました（令和6年9月19日（日本時間））。

つきましては、下記のとおり記者説明会を実施しますので、ぜひ取材くださいますようお願いいたします。

記

日時：令和6年10月4日（金）13:30～

※説明会終了後、希望者を対象としたラボの見学ツアーを計画しています

場所：愛媛大学医学部 管理棟2階 中会議室（東温市志津川454）

会見者：愛媛大学プロテオサイエンスセンター病態生理解析部門/

大学院医学系研究科病態生理学講座 教授 今井祐記
特任講師 酒井大史

※送付資料5枚（本紙を含む）

本件に関する問い合わせ先

愛媛大学プロテオサイエンスセンター

病態生理解析部門 今井 祐記

Tel: 089-960-5925

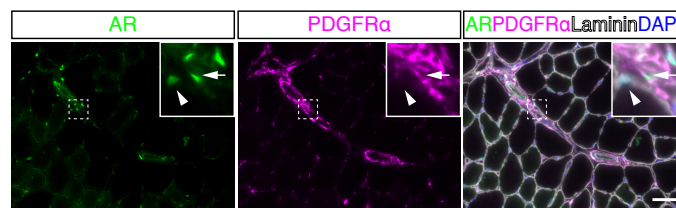
Mail: y-imai@m.ehime-u.ac.jp

【研究の背景と経緯】

男性ホルモン（アンドロゲン）は、その名前のおり、男性の性的特徴（第二性徴）の形成を促進する重要な役割を持っています。加えて、男性ホルモンは、アナボリックステロイドという別名が示すとおり、タンパク質同化作用（アナボリック作用）を持っており、男性ホルモンの投与が骨格筋の肥大を引き起こすことが知られています。さらに、男性ホルモンは、アンドロゲンレセプター（androgen receptor, AR）（注1）と呼ばれる受容体と結合することで、骨格筋を含む全身の組織において、遺伝子の発現を調整しています。しかしながら、男性ホルモンが、骨格筋のどの細胞を標的とし、どのような作用機序で骨格筋の重量を制御しているのか、不明な点が多く残されていました。そこで、本研究では、骨格筋の維持に重要な間葉系前駆細胞（注2）に着目し、男性ホルモン/AR がどのように骨格筋の重量を制御しているかを探索しました。

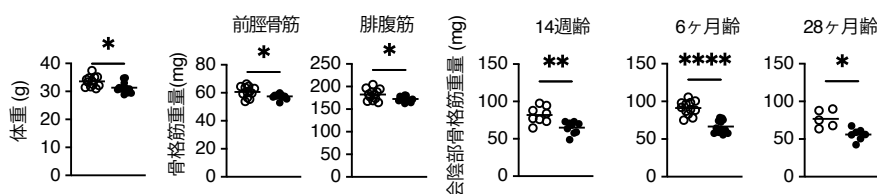
【研究の内容】

研究グループは、まず、蛍光免疫染色により、男性ホルモンの受容体である AR が、骨格筋の間葉系前駆細胞に発現していることを発見しました（図1）。



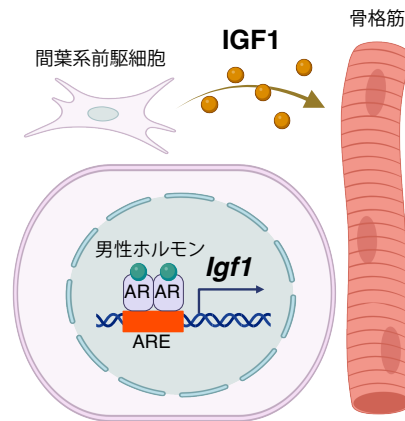
【図1】骨格筋の周囲を取り囲む Laminin、間葉系前駆細胞を示す PDGFR α と、AR との蛍光免疫染色。矢印は、AR を発現する間葉系前駆細胞、矢頭は、AR を発現する骨格筋細胞を示す。

そこで、間葉系前駆細胞特異的に、AR を欠損させるオスマウス（変異マウス）を作出し、その骨格筋を観察しました。その結果、対照マウスと比較して、変異マウスでは、体重の減少、後肢の骨格筋重量が減少しました（図2）。さらに、男性ホルモンの感受性が高いことで知られている会陰部骨格筋（注3）の重量を測定すると、14週齢、6ヶ月齢、28ヶ月齢のマウスにおいて、顕著に重量が減少していました（図2）。



【図2】14週齢の体重ならびに後肢の骨格筋重量と、14週齢、6ヶ月齢、28ヶ月齢のマウスにおける会陰部骨格筋重量。白マルが対照マウス、黒丸が変異マウスを示す。

以上の結果から、男性ホルモンは、骨格筋の間葉系前駆細胞に発現している AR を介して、IGF1 の発現を調整し、骨格筋の重量を制御していることを解明しました(図6)。今回の発見により、男性ホルモンと IGF1 の適切な組み合わせが、加齢により骨格筋の重量が減少するサルコペニアの新たな治療方法の開発につながる可能性が示唆されます。



【図6】本研究で解明された、AR による骨格筋制御機構の概念図。BioRender により作成。

【論文情報】

掲載誌: Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America

DOI: 10.1073/pnas.2407768121

題名: The androgen receptor in mesenchymal progenitors regulates skeletal muscle mass via Igf1 expression in male mice.

(間葉系前駆細胞におけるアンドロゲン受容体は、雄マウスにおいて Igf1 発現を介して骨格筋量を制御する)

著者: Hiroshi Sakai, Hideaki Uno, Harumi Yamakawa, Kaori Tanaka, Aoi Ikedo, Akiyoshi Uezumi, Yasuyuki Ohkawa, Yuuki Imai

責任著者: 酒井大史、今井祐記

【用語説明】

注1:アンドロゲンレセプター

男性ホルモン(アンドロゲン)を受け取る受容体であり、骨格筋を含む全身の組織に発現し、遺伝子の発現を調整している。

注2:間葉系前駆細胞

骨格筋に存在する、脂肪や線維芽細胞などの間葉系の細胞に分化できる細胞。骨格筋の恒常性維持に重要な働きを持つ。

注3:会陰部骨格筋

陰部と肛門の間(会陰)の骨格筋、特に肛門挙筋と球海綿体筋は、男性ホルモン感受性が非常に高く、男性ホルモンの減少とともに顕著に萎縮する。

注4:RNA シークエンス

次世代シークエンサと呼ばれる機器を用いて、遺伝子(メッセンジャーRNA)の発現量を網羅的に解析する手法。

注5:IGF I

インスリン様成長因子。インスリンと類似したタンパク質であり、骨格筋を含む様々な細胞に作用して、タンパク質の合成などを促進する。

注6:CUT&RUN

特定のタンパク質が、ゲノム上のどこに分布しているかを網羅的に探索する手法。

注7:ARE

AR が結合することのできる特定の塩基配列。