



2023年11月24日

報道関係者 各位

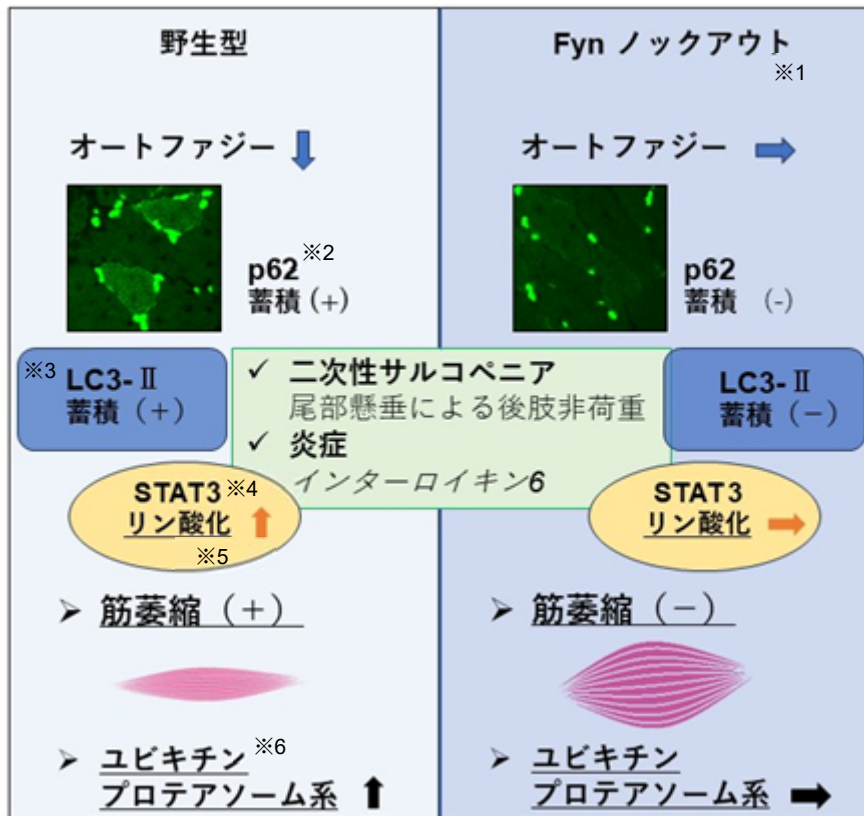
## 筋肉の減少(サルコペニア)のメカニズム解明 ～Fyn タンパク質が筋肉量を調整する新たな仕組みを解明

群馬大学大学院医学系研究科（群馬県前橋市）内分泌代謝内科学分野と整形外科学分野は共同研究を行い、培養した筋肉細胞やマウスを用いた実験によって **Fyn というタンパク質が筋肉の量を調整しているメカニズムを明らかにしました。**

加齢に伴い筋肉量や筋力が低下する状態はサルコペニア（加齢性筋減少症）と呼ばれています。また、加齢だけではなく活動性低下や寝たきりなどによって筋肉を使う頻度が減ったせいで筋肉量が減る場合もあり二次性サルコペニアと呼ばれています。いずれにおいてもどのような仕組みで筋肉が減るか、原因については分かっていない事が多く、そのため治療薬も存在しません。

細胞の質を良好に維持する仕組みには、「オートファジー」という細胞内の自己浄化機能が重要と言われています。細胞内に不要な物質が溜まらないように分解して排除する仕組みがオートファジーですが、このオートファジー機能が低下することにより細胞死（アポトーシス）が起こりやすくなることなどが知られています。筋肉を維持するためにもオートファジーが正常に機能していることが必要であることが過去の研究で分かっていましたが、筋肉におけるオートファジーの活性がどのように調節されているかは十分には分かっていませんでした。本研究では Fyn がオートファジー活性を低下させて筋肉を減少させることを明らかにしました。

Fyn が筋肉を減らすスイッチを入れることが分かったので、そのスイッチが入る機能を阻害することでサルコペニアを防ぐ薬の開発につながる可能性があり、治療法につながることを期待されます。



(掲載誌：iScience, VOLUME 26, ISSUE 10, 107717, OCTOBER 20, 2023 より引用・改変)

### 【用語説明】

- ※1 ノックアウト：遺伝子をあらかじめ欠損させること
- ※2 p62：オートファジーにより分解される物質のひとつ。p62の蓄積はオートファジー活性の低下を意味する
- ※3 LC-3：オートファジー活性を示すタンパク質。LC3-IIの発現量の変動でオートファジー活性を評価できる
- ※4 STAT3：タンパク質の発現を調整する因子
- ※5 リン酸化：タンパク質の機能を発揮するためにスイッチを「on」すること
- ※6 ユビキチン・プロテアソーム系：骨格筋を分解する仕組み

## 1. 本件のポイント

- Fynはオートファジー活性を低下させて骨格筋を萎縮させる
- Fynは転写活性調節因子STAT3をリン酸化してオートファジーを調整する
- Fynをノックアウトすると筋肉減少が起きにくくなる。

## 2. 本件の概要

群馬大学大学院医学系研究科内分泌代謝内科学分野の山田英二郎分野主任および同研究科整形外科学分野の佐々木毅志助教らのグループは、哺乳類の骨格筋においてチロシナーゼFynが筋量調節に関わっている事およびそのメカニズムを明らかにしました。

骨格筋の筋量調節機構は数多く報告されていますが、筋量調節におけるオートファジーの機能については不明な点が多く詳細は知られていませんでした。同グループが過去に行った研究により、本研究で対象とするチロシン

キナーゼ Fyn はオートファジー活性調節を介して筋萎縮に関与するらしいことが分かっていました。しかしそのメカニズムには不明な点が多く、Fyn がどのような機序でサルコペニアを惹起するかは不明でした。

本研究では筋肉の培養細胞を用いたメカニズムの解明、さらに Fyn ノックアウトマウスを用いて一次性・二次性サルコペニアモデルを作成し、Fyn がサルコペニアを惹起する因子であるかどうかについての検討を行いました。そのような過程を経て、本研究の結果により Fyn/オートファジーによる骨格筋量の新たな制御機構が明らかになりましたので、今後、サルコペニア治療への応用が期待されます。

本研究の成果は令和 5 年 10 月 20 日に iScience 誌に掲載されました。

タイトル : Role of Fyn and the interleukin-6-STAT-3-autophagy axis in sarcopenia

著者 : Tsuyoshi Sasaki, Eijiro Yamada\*, Ryota Uehara, Shuichi Okada, Hirotaka Chikuda and Masanobu Yamada (\* 責任著者)

掲載サイト : Role of Fyn and the interleukin-6-STAT-3-autophagy axis in sarcopenia: iScience (cell.com)

[https://www.cell.com/iscience/fulltext/S2589-0042\(23\)01794-7](https://www.cell.com/iscience/fulltext/S2589-0042(23)01794-7)

なお、本研究は日本学術振興会（JSPS）科学研究費補助金、若手研究の助成を受けて行われました。

### 3. 関連リンク

群馬大学

<https://www.gunma-u.ac.jp/>

群馬大学医学系研究科

<https://www.med.gunma-u.ac.jp/>

群馬大学医学系研究科 内分泌代謝内科学

<https://naibunpi.showa.gunma-u.ac.jp/>

群馬大学医学系研究科 整形外科

<https://orthop.dept.med.gunma-u.ac.jp/main/>

#### 【本件に関するお問合せ先】

群馬大学大学院医学系研究科 内分泌代謝内科学分野

分野主任 山田 英二郎（やまだ えいじろう）

#### 【取材に関するお問合せ先】

群馬大学昭和地区事務部総務課法規・広報係

TEL : 027-220-7895 FAX : 027-220-7720

E-MAIL : m-koho@ml.gunma-u.ac.jp