

京都府立大学 分子栄養学研究室の研究成果が
国際学術誌「Scientific Reports」に掲載されました
～運動は転写共役因子 PGC1 α を介して神経筋接合部を改善する～

令和6年1月31日
京都府立大学

京都府立大学大学院 生命環境科学研究科 分子栄養学研究室は、国立長寿医療研究センターの江口貴大 研究員や静岡県立大学の三浦進司 教授と共同研究を行い、運動が神経筋接合部の形成を改善するメカニズムを明らかにし、この内容が学術誌「Scientific Reports」（電子版）に2024年1月20日付けにて掲載されました。

運動神経終末と筋線維の間に形成される神経筋接合部は、筋収縮などの筋機能に重要です。神経筋接合部の形成悪化は、加齢に伴う筋量および筋力の低下（サルコペニア）の初期に観察され、筋機能の低下をもたらすことが報告されています。また筋萎縮性側索硬化症（ALS）やデュシェンヌ型筋ジストロフィーといった神経筋疾患では神経筋接合部に障害が生じます。つまり、生活の質を維持し、健康寿命を延ばすためには、神経筋接合部の構造を維持する必要があります。また、運動は加齢による神経筋接合部の形成悪化を改善することが報告されています。分子栄養学研究室では、運動により筋肉で発現が増加する転写共役因子 PGC1 α に着目し、運動が神経筋接合部の形成を改善するメカニズムを明らかにすることを試みました。

本研究では、筋肉で PGC1 α が欠損または過剰発現している遺伝子改変マウスの筋肉を用いて、遺伝子の発現解析を行いました。その結果、PGC1 α が神経筋接合部の形成に必須である Dok-7 という遺伝子の発現を制御していることがわかりました。さらに運動を行ったマウスやヒトの筋肉の解析も行いました。その結果においても、PGC1 α の発現と Dok-7 の発現に正の相関があることがわかりました。

この研究より、加齢や神経筋疾患で悪くなる神経筋接合部を運動がどのようにして改善するのかを初めて明らかにしました。また、PGC1 α は運動だけでなく、食品成分（大豆イソフラボンやレスベラトロール）によっても活性化されるため、食事による神経筋接合部の改善に繋がる手がかりとなる可能性があります。

※研究の概要は次頁のとおり

| |
|---|
| <p>【連絡・問合せ先】 京都府立大学大学院 生命環境科学研究科 分子栄養学研究室 教授 亀井 康富 電話 075-703-5661 E-mail kamei@kpu.ac.jp</p> |
|---|

【研究の概要】

これまでに、運動が神経筋接合部の形成を改善させることは知られていましたが、そのメカニズムは不明でした。

本研究は、筋肉で PGC1 α が欠損している遺伝子改変マウスと過剰発現している遺伝子改変マウス（運動モデルマウス）の比較解析を行いました。さらに、トレッドミル走行装置で運動させたマウス（生理的に PGC1 α が発現増加したマウス）の解析や、運動したヒトの複数の研究結果を合わせた解析（メタ解析）も行いました。その結果、PGC1 α が神経筋接合部の形成に必須である Dok-7 という遺伝子の発現を制御していることがわかりました。

さらに培養細胞を用いて、PGC1 α が Dok-7 の発現を制御しているメカニズムの解析を行いました。その結果、PGC1 α が核内受容体 ERR α と協調的に働き、Dok-7 の発現を促進させていることがわかりました。

この研究で得られた運動による神経筋接合部の形成改善に転写共役因子 PGC1 α が関与しているデータは、加齢やさまざまな神経筋疾患（ALS や筋ジストロフィー）で観察される神経筋接合部の形成悪化や機能低下の予防・改善に繋がる重要な手がかりとなるものです。

<雑誌名>

Scientific Reports

<論文タイトル>

Peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator 1 α regulates downstream of tyrosine kinase-7 (Dok-7) expression important for neuromuscular junction formation

<著者>

Takumi Sugimoto¹⁾, Chihiro Sakamaki¹⁾, Tokushi Kimura¹⁾, Takahiro Eguchi²⁾, Shinji Miura³⁾, Yasutomi Kamei¹⁾

¹⁾ Laboratory of Molecular Nutrition, Graduate School of Environmental and Life Science, Kyoto Prefectural University, ²⁾ Brain-Skeletal Muscle Connection in Aging Project Team, Geroscience Research Center, National Center for Geriatrics and Gerontology, ³⁾ Laboratory of Nutritional Biochemistry, Graduate School of Nutritional and Environmental Sciences, University of Shizuoka.

<論文 URL>

<https://www.nature.com/articles/s41598-024-52198-x>

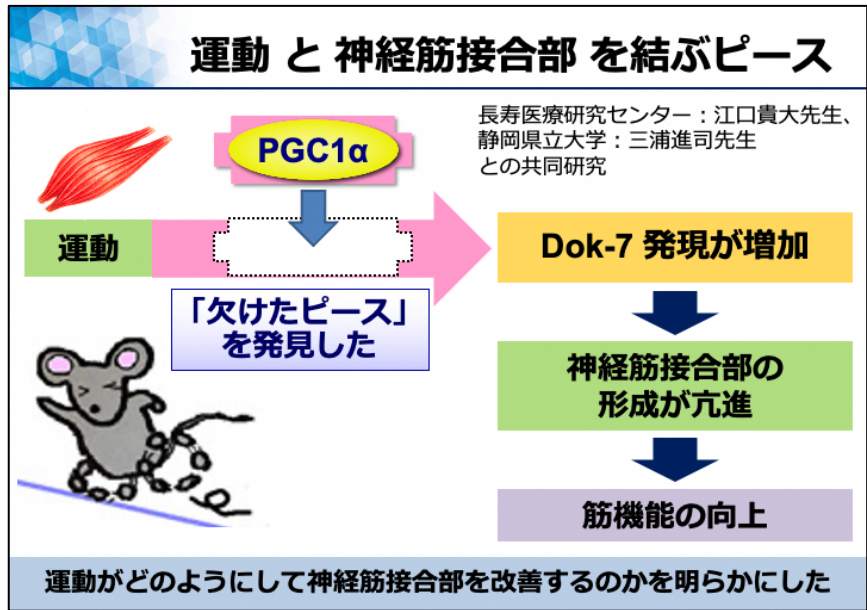


図 1. 研究の概要

運動が神経筋接合部の形成を改善させることはこれまでに知られていましたが、そのメカニズムは不明でした。本研究により、運動と神経筋接合部を結ぶ欠けたピースを埋めるものとして PGC1 α を見つけました。さらに、PGC1 α は神経筋接合部の形成に必須である Dok-7 という遺伝子の発現を制御していることがわかりました。

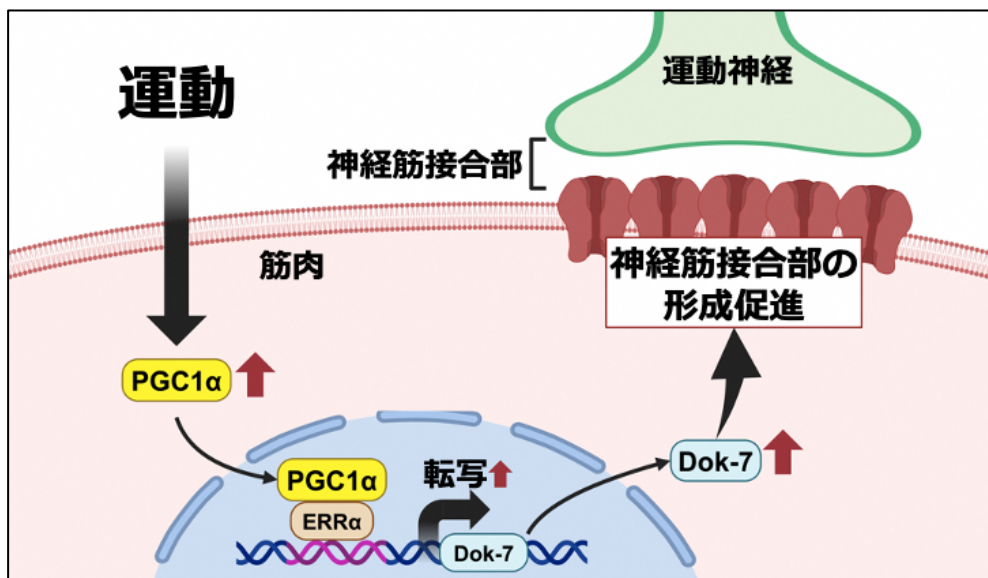


図 2. 運動が神経筋接合部の形成を改善する詳細なメカニズム

運動は、筋肉の転写共役因子 PGC1 α の発現を増加させます。PGC1 α は核内受容体 ERR α と協調的に働き、神経筋接合部の形成に必須である Dok-7 の発現を増加させることで、神経筋接合部の形成を促進させます。つまり、運動は PGC1 α を介して神経筋接合部を改善することがわかりました。