



ヒト細胞を使ったサルコペニア再現モデルの開発

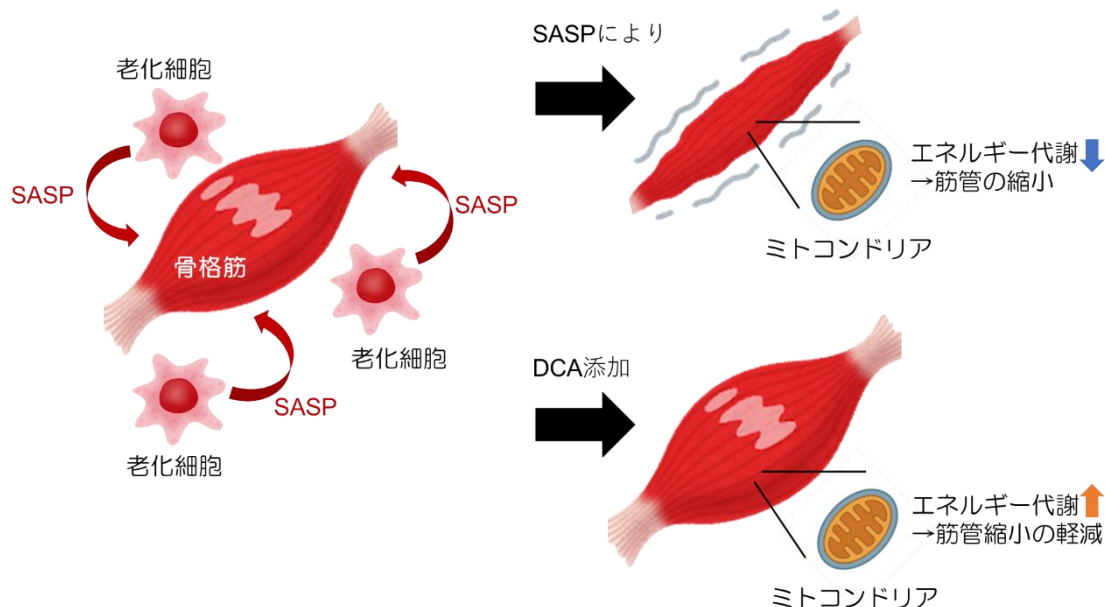
— 発症の仕組みを解明し、治療につながる候補物質を見出しました —

2025 年 9 月 19 日

国立研究開発法人 国立長寿医療研究センター

国立研究開発法人国立長寿医療研究センター（理事長：荒井 秀典）運動器疾患研究部は、加齢に伴い進行するサルコペニア^{*1}の病態解明に向けて、ヒト由来の細胞を使い、体の外で再現した新しい実験モデルを構築しました。

サルコペニアは、高齢者の転倒、骨折、寝たきり、さらには死亡リスクの上昇と深く関わる老年症候群の一つとして、世界的に注目を集めています。しかしその発症メカニズムは未解明な点が多く、有効な治療薬の開発は遅れています。これまでの研究の多くはマウスなどの動物モデルを用いて行われてきましたが、免疫応答や代謝、筋線維構成におけるヒトとの違いから、臨床応用には限界がありました。



本研究では、ヒト間葉系幹細胞に細胞老化を引き起こす処理を行い、それらが分泌するSASP^{*2}を、ヒト筋芽細胞から分化させた筋管^{*3}に添加することで、筋管直径が有意に縮小する現象を確認し、ヒト筋肉の老化に繋がる現象を、体の外で行う培養実験で再現することに成功しました。

また、細胞の遺伝子の働きを詳しく調べた結果、SASPの影響で筋肉のエネルギーを効率的に作れなくなる遺伝子、PDK4^{*4}の働きが強まることが分かりました。これにより、エネ



ルギーを作るミトコンドリアの働きが弱まる可能性があると考えられます。そこで、PDK4の働きを抑えることが知られる化合物、DCA^{*5}を添加したところ、筋管直径の縮小が抑制される傾向が確認されました。

この成果は、SASPを介したミトコンドリア機能障害がサルコペニアの一因であることを示唆し、PDK4やミトコンドリア経路を標的とした新たな治療戦略の可能性を提示するものです。

今後は、このヒト型モデルを活用した創薬スクリーニングや、バイオマーカー候補の探索など、臨床応用を見据えた研究の加速が期待されます。

用語説明

- ※1 **サルコペニア**：加齢や活動量の低下によって筋肉量と筋力が徐々に減少する現象です。特に下肢の筋肉が先に衰えやすく、転倒や骨折、要介護状態のリスクを高めます。筋線維の萎縮や筋管の直径の減少、運動神経との接続の劣化などが関与し、進行すると日常生活に支障をきたすようになります。
- ※2 **SASP**：Senescence-Associated Secretory Phenotypeとは、老化した細胞が分泌する炎症性物質や酵素、サイトカインなどの総称です。これらは周囲の細胞に老化を広げたり、慢性炎症を引き起こしたりするため、加齢やサルコペニア、がん、動脈硬化など様々な老化関連疾患の進行に関与します。
- ※3 **筋管**：筋肉がつくられる途中にあられる「成長中の筋肉のもと」のような構造です。筋肉のもとになる細胞（筋芽細胞）が集まり、融合してできる細長い細胞で、将来的に本格的な筋肉（筋線維）へと成長します。
- ※4 **PDK4**：糖をエネルギーに変える仕組みにブレーキをかけることで糖を節約し、状況に応じてエネルギー源を切り替える働きがあります。
- ※5 **DCA**：ジクロロ酢酸は、細胞のエネルギー生産装置であるミトコンドリアを活性化する働きがあります。その仕組みの一つとして、PDK4を阻害し、糖を効率よくエネルギーに変えられるようにします。

論文情報

An in vitro model to study molecular pathogenesis of sarcopenia established by a SASP-dependent human myotube culture

PLoS One. 2025 Jul 7;20(7): e0326968. doi: 10.1371/journal.pone.0326968.

Kiyo-Aki Ishii^{1,*}, Ryo Hashimoto^{1,2}, Chikako Umeda^{1,2}, Tohru Hosoyama¹, Ken Watanabe^{1,3*}

1. Department of Musculoskeletal Disease, National Center for Geriatrics and Gerontology (NCGG), Obu, Japan.
2. Department of Biochemistry, Graduate School of Medical Sciences, Nagoya City University, Nagoya, Japan[#].



国立研究開発法人 **国立長寿医療研究センター**

National Center for Geriatrics and Gerontology

3. Biobank, NCGG, Obu, Japan.

本研究成果の一部は、名古屋市立大学医学部学生が、基礎自主研修として、国立長寿医療研究センターで研究を行った成果です。

【リリースの内容に関するお問い合わせ】

＜この研究に関すること＞

運動器疾患研究部 部長 渡邊 研

電話 0562(46)2311(代表) E-mail kwatanab(a)ncgg.go.jp

＜報道に関すること＞

国立長寿医療研究センター総務部総務課 総務係長（広報担当）

〒474-8511 愛知県大府市森岡町七丁目430番地

電話 0562(46)2311(代表) E-mail webadmin(a)ncgg.go.jp

※(aを「@」に置き換えてください)