

別紙様式3

京都ヘルスサイエンス総合研究センター共同研究に係る研究成果
(ホームページ用)

グループ名	発症・治療機構解明研究グループ		
	(所属)	(職名)	(氏名)
グループ長	京都工芸繊維大学	教授	野村 真
研究組織の体制	京都府立医科大学	教授	吉澤 達也
	京都薬科大学	准教授	長尾耕治郎
研究の名称	脂質代謝に注目した長期ライフステージにおける運動器疾患の病態解明		
研究のキーワード (注1)	脂質 運動器 疾患		
研究の概要 (注2)	<p>骨や筋肉などの運動器の形態、機能的な破綻は様々な生活習慣病や老化関連疾患の原因となる(図1)。しかしながら、こうした疾患がなぜおこるのか、個体レベルでのメカニズムはいまだ解明されていない。本研究では、胎児期から生後の発達、老化までの長期タイムスケールにおける運動器の生理的意義を、脂質代謝という観点から包括的に捉えることを目標とする。研究グループの緊密な連携により、脂質代謝機構と運動器疾患との関連が明らかになり、疾病予防に向けた新しい医療価値を提供することが期待される。</p>		
研究の背景	<p>近年、骨や筋肉などの運動器は体を支持する役割のみならず、様々なホルモン分泌を介して全身の恒常性を調節する内分泌器官であることが明らかになりつつある。こうした運動器を介した代謝維持機構は生殖能や脳の認知機能にも大きな影響を与えるため、運動器の正常な発達と機能維持の破綻は個体の成長、成熟、老化に伴う多臓器疾患の治療や予防を考える上で極めて重要である。特に最近、運動器の発生・発達と機能維持における脂質代謝の重要性が注目されている。脂質は生体膜の構成成分として必須であるのみならず、様々なタンパク質の翻訳後修飾に関与することで骨芽細胞や筋芽細胞の増殖や分化を制御している。しかしながら、運動器の発生・発達における脂質代謝の役割、さらに脂質代謝の異常が運動</p>		

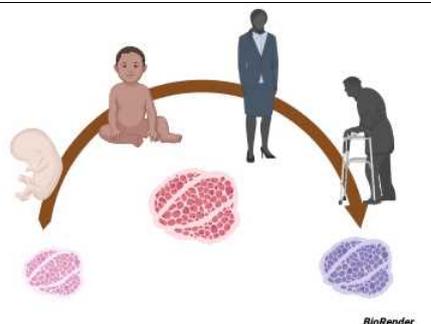


図1 運動器の発生・発達・老化

	<p>器の発生・発達や成熟にどのような影響を与えるのか、包括的な研究はされていない。そこで本研究では、脂質代謝システムを介した運動器の発生、発達、成熟機構を解明することにより、胎生期から成体、さらに老化に至る長期ライフステージにおける運動器の生理的意義とその破綻のメカニズムを明らかにする。モデル動物や細胞培養系、さらに脂質分子種の網羅的解析や遺伝子発現解析を組み合わせることで、運動器の疾患における DOHaD 仮説（健康と疾患の発生・発達起源仮説）の検証、高齢化社会における QOL の維持を目標とする治療と予防戦略における新しい医療価値を提供することが目標である。</p>
研究手法	<p>本研究計画では①運動器の発生過程における脂質代謝の役割、②成体期～老齢期におけるタンパク質脂質修飾と運動器の機能的関連の解明を行う。これらのプロジェクトの技術的支援として③様々なライフステージにおける脂質構成成分や脂質分子種の網羅的解析、さらに④効率的な胚や組織培養システムを企業と共同開発することを計画した。</p>
研究の進捗状況と成果	<p>①ヒトGLI3遺伝子多型を導入したマウス(GLI3^{R1540C})における遺伝子発現変化をbulk RNA-seq解析により検討した結果、脂質代謝に関わる多数の遺伝子の変動が認められた。また葉酸代謝に関わる酵素群、ビタミンAおよびその誘導体であるレチノイン酸の合成に関わる遺伝子群の変動が確認された。これらの遺伝子の機能欠損は神経管の閉鎖障害や脊椎骨、四肢の骨格の異常を誘発することが報告されており、GLI3^{R1540C}マウスにおける骨格形成の異常の原因となっている可能性が示唆された。</p> <p>②サーチュインファミリーの1つであるSIRT7は、アセチル基よりもプロピオニル基とミリストリル基を取り除く酵素活性が強いこと、またSIRT1に比べてより多くのNAD+を必要とするので、老化などによるNAD+の低下にSIRT1よりも敏感であることを明らかとした。また骨格筋再生時には、マクロファージからのサイトカインシグナルがサテライト細胞の増殖を促進することが筋再生に重要である。このとき、サテライト細胞のSIRT7がマクロファージからのシグナル受容機構に重要な役割を果たしていることを明らかにした。</p> <p>③野生型C57B6マウスの胎生9.0日の頭部および体幹部を採取し、高速液体クロマトグラフによる脂質分析を行った。その結果、ホスファチジルセリンおよびホスファチジルコリンの特定の分子種についての高い含有量が確認された。マウス胎児における脂質構成要素の網羅的な解析はこれまで報告がなく、こうした分子種がどのような機能をもっているのか、また長期ライフステージにおいて脂質構成成分がどのように推移するのか、今後の研究が待たれる。</p> <p>④株式会社BEXとの共同研究により、簡便かつ効率的に哺乳類胚を培養できる装置の開発を進めた。現在試作品を用いたマウス胚培養実験を行っており、装置の小型化による商品化を目指した性能検証を行なっている。</p>
地域への研究成果の還元状況	<p>2024年6月19-22日に京都・みやこめっせで開催された第57回日本発生生物学会大会にて野村が本プロジェクトの研究成果の一部を企画シンポジウムにて発表した。またこの学会において共同研究を行なっているBEX社が企業ブースを出展、開発中の培養装置に関する打ち合わせなどを行った。</p>

研究 成果 が 4 大学 連 携 にも た ら す 意 義	運動器の異常はゲノムと環境が絡む多因子疾患であり、長期ライフステージに見据えた研究戦略が必要である。本研究プロジェクトの推進により、運動器発生と発達、老化を制御する鍵となる分子機構が4大学間の緊密な連携で明らかになりつつあり、運動器疾患の新たな研究展開が期待できる。またベックス社と共同で体外培養装置の開発を現在行っており、市販化に向けた準備を進めている。本プロジェクトが4大学連携共同研究で展開することにより、京都発の新しい医工学連携研究の推進や特許申請に向けた製品開発が期待される。
研究発表 (注3)	<p>【国際論文】</p> <p>1) M.G. Kibria, T. Yoshizawa, T. Zhang, K. Ono, T. Tommoya, Y. Sato, T. Sawa, K. Yamagata. SIRT7 is a lysine deacylase with a preference for depropionylation and demyristoylation. <i>Int J Mol Sci</i>26, 3153 (2025).</p> <p>2) M. Ishiyama, H. Gotoh, S. Oe, T.Nomura, M. Kitada, K. Ono. Glycogenolysis-induced astrocytic Serpingg1 expression regulates neuroinflammatory effects on hippocampal neuron. <i>Mol Neurobiol</i> doi:10.1007/s12035-024-04345 (2024).</p> <p>3) R. Noji, M. Kaneko, T.Abe, H. Kiyonari, Y. Nishikawa, T. Kumamoto, H. Gotoh, C. Ohtaka-Maruyama, K. Ono, T. Yoshizawa, T. Nomura. Conserved interhemispheric morphogenesis in maniotetes preceded the evolution of the corpus callosum. <i>BioRxiv</i> doi:10.1101/2024.03.62545 (2024).</p> <p>4) M. Oyabu, Y. Ohira, M. Fujita, K. Yoshioka, R. Kawaguchi, A. Kubo, Y. Hatazawa, H. Yukitoshi, HPQ. Ortuste, N. Horii, F. Miura, H. Araki, M. Okano, I. Hatada, H. Gotoh, T. Yoshizawa. S. Fukuda, Y. Ogawa, T. Ito, K. Ishikawa, Y. Ono, Y. Kamei. Dnmt3a overexpression disrupts skeletal muscle homeostasis, promotes an aging-like phenotype, and reduces metabolic elasticity. <i>iScience</i> doi: 10.1016/j.isci.2025.112144 (2025).</p> <p>【学会招待講演】</p> <p>1) T. Yoshizawa, "The diverse functions of NAD-dependent lysine deacylase SIRT7 in the musculoskeletal systems" Joint Conference of the 22nd Annual Meeting of Asian Oceanian Myology Center and the 10th Annual Meeting of Japan Muscle Society 2024年9月12日～9月15日、奈良県奈良市</p> <p>2) T. Nomura "Genetic and developmental programs underlying mammalian and human evolution" Korean Brain Research Institute, 2024年7月5日 Korea</p> <p>3) 野村真 「ヒト特異的な解剖学的進化と疾患の発生の基盤」金沢大学サピエンス進化医学研究センター第1回公開シンポジウム</p> <p>5) T. Nomura "International Symposium for Agricultural Biomedical Research Network 2025" 2025年1月9日 Thailand</p>

注1 「研究のキーワード」欄には、ホームページ閲覧者が、研究内容のイメージをつかめるように、キーワードとなる用語を3個から5個程度、記述すること。

注2 「研究の概要」欄には、ホームページ閲覧者の理解の助けとなるように、写真、表、グラフ、図などを用いて、作成すること。

注3 「研究発表」欄には、論文、学会発表、ニュース・リリース等について記述すること。

注4 研究成果が「知的財産」の発明に該当する場合は、ホームページでの公表により、新規性の喪失となるため注意すること。

注5 本書は、A4サイズ3ページ以内とすること。