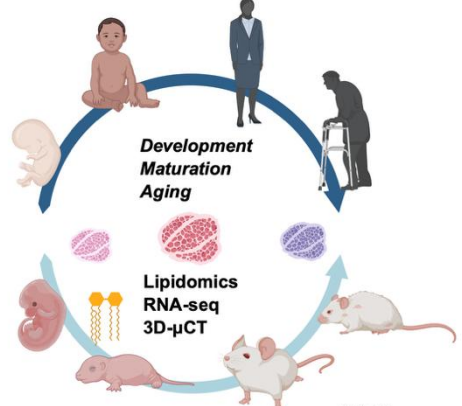


別紙様式 3

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・応用生物学系	教授	野村 真
研究組織の体制	京都工芸繊維大学 京都府立医科大学 京都薬科大学	助教 教授 准教授	東島沙弥佳 吉澤 達也 長尾耕治郎
研究の名称	脂質代謝の時間的制御から探る運動器疾患の統合的病態理解と次世代治療への展開		
研究のキーワード (注1)	脂質 運動器 疾患 発生 老化		
研究の概要 (注2)	運動器は骨格支持のみならず、代謝や免疫と密接に連携する全身恒常性維持の中核的器官であり、その発生破綻や加齢変性は多臓器疾患の起点となる。我々はこれまで、脂質代謝経路の異常が脊椎や四肢骨格形成異常を引き起こす可能性を見出してきた。また、さらに筋再生過程では、マクロファージ由来のサイトカインが SIRT7 を介して増殖シグナルを制御するという細胞間クロストークの分子基盤を明らかにした (R6 年度研究成果)。これらの成果を基盤とし、本研究では脂質修飾酵素の活性変化が運動器発生と老化に与える影響を、分子・形態・機能の階層で統合的に解析した。また骨密度測定と 3 次元多変量形態解析を併用し、分子変化と骨格異常の対応関係を探った。さらに、サテライト細胞と免疫細胞の相互作用に着目し、老化環境における SIRT7 依存的応答の破綻が筋再生能力に与える影響を検証した [上図、Nomura, T. (2025), https://BioRender.com/vwrbqqz]. 		
研究の背景	近年、骨や筋肉などの運動器は、単なる支持組織にとどまらず、各種ホルモン分泌を介して全身の恒常性を制御する内分泌器官としての機能を担う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調節機構は、生殖能や脳の認知機能にも影響を及ぼすことから、その発生・発達および機能維持の破綻は、個体の成長・成熟・老化に伴う多臓器疾患の発症基盤として重要であり、治療・予防戦略の観点からも注目されている。このような背景のもと、運動器の発生・発達および機能維持における脂質代謝の重要性が近年強く認識されている。脂質は生体膜の基本構成要素であるだけでなく、タンパク質の翻訳後修飾などを介して骨芽細胞や筋芽細胞の		

	増殖・分化を制御する。しかしながら、運動器の発生・発達過程における脂質代謝の役割や、その異常が発生・発達および成熟に及ぼす影響については、いまだ体系的な理解が不十分である。そこで本研究では、脂質代謝システムを基盤とした運動器の発生・発達・成熟機構の解明を目指す。これにより、胎生期から成体期、さらには老化に至る長期ライフステージにわたる運動器の生理的意義と破綻メカニズムを明らかにする。さらに、モデル動物および細胞培養系に加え、脂質分子種の網羅的解析や遺伝子発現解析を統合的に活用することで、高齢化社会における QOL 維持に資する新たな治療・予防戦略の構築につながる医療的価値の創出を目指す。
研究手法	本研究計画では、骨格形成異常を示す様々な変異マウスのリポミクス解析と RNA-seq を時系列で実施し、発生・加齢に伴う脂質代謝の変遷を明らかにすることを試みた。またマイクロ CT による骨密度測定と 3 次元多変量形態解析を併用し、分子変化と骨格異常の対応関係を可視化に向けた基盤を整備した。さらに、サテライト細胞と免疫細胞の相互作用に着目し、老化環境における SIRT7 依存的応答の破綻が筋再生能力に与える影響を検証した。
研究の進捗状況と成果	①【骨格形成に異常を示す変異マウスの作製とオミクス解析】(工繊大・野村真) 胎児期の骨形成時に高い発現を示す遺伝子群として Gli3 およびその下流制御遺伝子であるヒストン H4C に注目し、これらの CRISPR/Cas12a システムを用いてこれらの遺伝子機能を破壊したマウスを多数作製した。表現型解析の結果、多様な四肢軟骨形成の異常が見られ、同様の異常は H4C3 の遺伝子破壊マウスでも確認された。現在、これらのマウス組織を対象としたイメージング質量分析と RNA-seq 解析が進行中である。 ②【変異マウスの骨格形態解析】(工繊大・東島沙弥佳) 上記の野村の研究プロジェクトにおいて作製された GLI3 遺伝子改変マウスにおいて、骨格形態形成への影響をより詳細に解析するため、マイクロ CT 撮像を実施した。現在は、頭部以降の全身骨格の解析に着手しており、PC ソフト・3D Slicer 上において立体構築ならびに形態測定を進めている。 ③【運動器の成熟と老化における脂質修飾の機能的意義】(京府医・吉澤達也) SIRT7 は、老化などによる NAD⁺ の低下に SIRT1 よりも敏感であるという新たな知見を得たため、1 年齢の野生型と Sirt7 KO マウスに NAD⁺ の前駆体である NMN を 3 ヶ月間飲水投与し、老化による骨量減少の予防実験を行なった。今後、骨組織を詳細に解析する予定である。骨格筋再生時におけるサテライト細胞の増殖制御機構の 1 つとして、SIRT7 による IKKβ の脱アセチル化が重要であること、さらにこの分子機構は、抗がん剤による筋萎縮とがん細胞のアポトーシスにも関わっていることを見出した。また骨組織で SIRT7 を特異的に抑制するためのドラッグデリバリーシステムを開発した。 ④【脂質動態の異常がもたらす影響の評価】(京薬大・長尾耕治郎) 膜タンパク質の構造と機能に細胞膜リン脂質のアシル鎖構造が影響を及ぼすことを示すとともに、このような細胞膜リン脂質の構造異常が膜物性に与える影響を明らかにした。これらの解析を通じて、脂質代謝経路の異常と疾患発症とを結びつける分子機序の一端を解明した。
地域への研究成果の還元状況	第 15 回 4 大学連携研究フォーラム (2025 年 11 月 26 日、京都府立医大) にて、研究代表者の野村が口頭発表、また大学院生がポスター発表を行い、研究成果の討議を行った。また研究チームの東島沙弥佳は「ダヴィンチマスターズ夏休み体験フェスタ (文部科学省後援)」、「理工チャレンジ教室 in 京丹後市 (内閣府男女共同参画局)」、「子どもの知的好奇心をくすぐる体験授業 (京都府教育委員会)」、「京都のタネ(FaceCafe)」など多数を活動を通じて研究成果の地域還元に貢献した。

研 究 成 果 が 4 大 学 連 携 に も た ら す 意 義	本研究プロジェクトの推進により、運動器の発生・発達および老化を統合的に制御する分子基盤の解明が進展しつつあり、4 大学間の緊密な連携のもとで体系的理解が深化している。さらに、本申請においてベックス社と共同で開発した体外培養装置は、昨年度より製品として市場展開されており、基礎研究成果の社会実装という観点からも成果を挙げている。以上のように、本プロジェクトは 4 大学連携の枠組みを基盤として推進され、京都発の医工学融合研究の新たな展開を牽引するとともに、実用的製品開発への波及効果をも創出している。
研究発表 (注 3)	【国際論文】*は責任著者を示す 1. Y. Yoshikawa*, A. Tamura, T. Higashi, Y. Hirai, S. Tsuda, E. Domae, M. Taniguchi, T. Ikeo, T. Yoshizawa*: Bone-targeting β-cyclodextrin phosphate has anti-resorptive activity and thereby prevents osteoporosis. <i>J Control Release</i> 392: 114735, 2026. 2. 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 Amniotes Preceded the Evolution of the Corpus Callosum. <i>Dev Growth Differ</i> 68(1): e70041, 2026. 3. M. Oyabu, T. Sato, R. Kawaguchi, K. Yoshioka, N. Ito, T. Eguchi, H. Gotoh, T. Yoshizawa, Y. Ogawa, Y. Ono, S. Miura, Y. Kamei*: Multi-dimensional metabolomic remodeling under diverse muscle atrophic stimuli in vivo. <i>Cell Rep</i> 44(8): 116097, 2025. 4. K. Nagao*, M. Matsuo, Y. Hori, N. Namba, H. Saito. The structural characteristics of cellular phospholipid acyl chains required for ABCA1-mediated HDL formation. <i>J Biol Chem</i>, 301, 110457 (2025). 5. K. Nagao*, T. Oka, A. Shiomi, A. Ochi, Y. Hara, H. Saito, M. Umeda. $\Delta 9$-fatty Acid Desaturase Regulates Cell Membrane Deformations. <i>Membrane</i>, 51, 99-106 (2026) 6. NTM. Trinh, S. Ikeda, A. Agata, S. Tojima, T. Nomura*. C-terminal end of Gli3 is critical for functional protein synthesis and Gli3-dependent anatomical development. <i>Dev Growth Differ</i>, doi: 10.1111/dgd.70033 (2025). 7. T. Nomura*, A. Agata, NTM. Trinh. GLI3 in archaic humans: possible contributions to human skeletal and brain development. <i>Dev Growth Differ</i>. doi: 10.1111/dgd.70015 (2025). 【学会招待講演】 1. Nomura, T. 11th Conference of European Comparative Neurobiology (ECCN2025), May 6, 2025, Spain 2. 野村真 第48回日本神経科学学会大会シンポジウム、2025年7月24日、新潟 3. 東島沙弥佳 第48回日本分子生物学会ミニシンポジウム、2025年12月3日、横浜

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、A 4 サイズ 3 ページ以内とすること。