



# 「加齢により神経筋接合部の分子構造が変化することを発見

## — 加齢による筋肉減少の機序解明が大きく前進 —

### ○ 発表内容の概要

東京都健康長寿医療センター研究所の重本和宏研究部長と米国カンザス大学医学部の西宗裕史准教授（東京都健康長寿医療センター海外研究員兼務）らの共同研究グループは、老化にともなう筋力低下や筋萎縮に伴い、運動神経と骨格筋のつなぎ目の神経筋接合部の分子構造が変化することを、STED（誘導放出制御）超解像度顕微鏡を使い明らかにしました。この研究成果は、最近注目されているサルコペニア（加齢性筋肉減少症）の病態解明や予防・治療法の開発に大きく貢献するものと期待されます。本研究は、Nature Publishing Group の国際雑誌「Scientific Reports」オンライン版に（6月20日付）に掲載されました。

### ○ 研究の背景

サルコペニアは高齢者の運動障害をもたらす認知症と並び介護の主要因となることや、認知症と強い因果関係があることから、その原因解明と早期予防・治療法の開発が求められています。近年の研究から、サルコペニアを発症する前から運動神経と骨格筋のつなぎ目の神経筋接合部の形態が変化して、機能が低下する原因となることが報告され注目されています。さらに、マウスを使った実験から、高齢マウスを1ヶ月間ほど運動させると変化した神経筋接合部の形態が若返ることが報告されており、中枢神経からの刺激だけでなく骨格筋側からのシグナルも、神経筋接合部の機能維持と活性化を担っていることが明らかにされています。神経筋接合部で運動神経の線維が骨格筋線維に接する領域にあるアクティブゾーン（active zone）は、神経伝達物質のアセチルコリンを運動時に活発に放出する重要な部位です。アクティブゾーンには様々な分子が存在していますが、その構造は未解明でした。

### ○ 研究成果の概要

若いマウスと高齢マウス（29ヶ月齢）の胸鎖乳突筋を採取して神経筋接合部の神経終末のアクティブゾーンに存在する3種類の蛋白分子（Bassoon, Piccolo, PQ-VGCC（カルシウムチャネル））の構造を、STED超解像度顕微鏡を使って解明することができました。STED超解像度顕微鏡は、ドイツのStefan W. Hell博士が開発して2014年にノーベル化学賞を受賞した画期的な技術（装置）で、それまでの光学顕微鏡では2つの点の距離が200nm以下のものは区別できませんでしたが、STED超解像度顕微鏡を使うと距離が50nm以下でも2点を区別して画像を記録することができます。

STED超解像度顕微鏡を使った画像解析により、若いマウスのアクティブゾーンではBassoon蛋白を挟んでPiccolo蛋白がサンドイッチ様に配置しており、PQ-VGCC（カルシウムチャネル）蛋白はBassoon蛋白と共に局在することがわかりました。さらに、高齢マウスのアクティブゾーンではBassoon蛋白の発現が低下もしくは消失することや、さらにPQ-VGCC（カルシウムチャネル）も発現が低下することを明らかにしました。

### ○ 研究の意義

加齢に伴う筋力低下や筋萎縮は、主に骨格筋に原因があると考えられ研究が進められています。しかし、今

回の研究成果により神経筋接合部のアクティブゾーンの分子構造が、加齢により変化することを世界で最初に発見しました。脳からの運動命令の神経伝達は脊髄の運動神経細胞を経て、神経筋接合部アクティブゾーンから骨格筋に伝わります。サルコペニアの予防や治療法を開発する際には、アクティブゾーンの分子構造の変化を指標として有効性を評価することができます。また、アクティブゾーンは脳内の中枢神経細胞の神経伝達部位にもあることから、今後、サルコペニアと認知症の因果関係を解明する重要な手がかりとなることも期待されます。

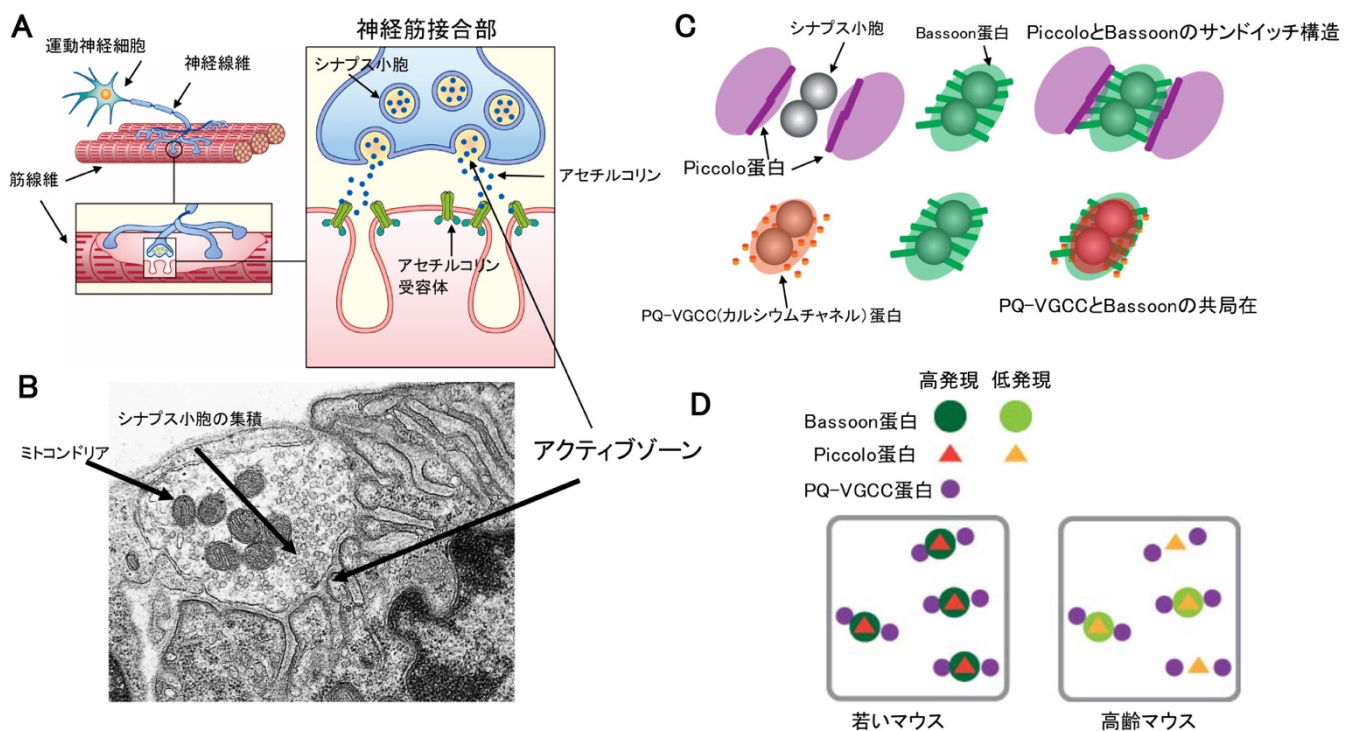
○ **掲載論文** 国際科学雑誌 「Scientific Reports」 (オンライン版掲載 6月20日付ロンドン時間)

Dual-color STED microscopy reveals a sandwich structure of Bassoon and Piccolo in active zones of adult and aged mice.

(多重染色 STED 顕微鏡による若いマウスと高齢マウスのアクティブゾーンの Bassoon と Piccolo のサンドイッチ構造の解明)

Hiroshi Nishimune\*#, Yomna Badawi\*, Shuuichi Mori, Kazuhiro Shigemoto#

(\* co-first authors, # co-corresponding authors)



**図の補足説明**

- A** : 脊髄の運動神経細胞から伸びる神経線維は、神経筋接合部を介して骨格筋線維と接している。脳からの運動の指令は神経接合部のアクティブゾーンに集積したシナプス小胞から神経伝達分子（アセチルコリン）が放出され骨格筋線維に収縮を誘導する。
- B** : 透過型電子顕微鏡で観察した神経筋接合部。
- C** : 今回の成果により明らかとなったアクティブゾーン蛋白の構造。
- D** : 高齢マウスのアクティブゾーンでは Bassoon 蛋白の発現の低下や消失が起きることや PQ-VGCC（カルシウムチャネル）の発現も低下することがわかった。

(問い合わせ先)  
 〒173-0015 東京都板橋区栄町 35-2  
 東京都健康長寿医療センター研究所  
 老年病態研究チーム 研究部長 重本和宏  
 電話 03-3964-3241 内線 4424 kazshige@tmig.or.jp