筑波大学
University of Tsukuba

2025 年 8 月 19 日

報道関係者各位

国立大学法人筑波大学

ヒトの眠れる速筋機能を呼び覚ますメカニズムを解明

筋肉の中でも最も収縮速度が速い IIb 型速筋線維は、小型哺乳類では豊富に存在しますが、ヒトではほとんどその発現が失われています。大 Maf 群転写因子と呼ばれるタンパク質をヒトの筋細胞に過剰発現させると、休眠していた「IIb 型速筋プログラム」が再起動されることが分かりました。

筋肉（骨格筋）を構成する筋線維は、遅筋（I 型、赤筋）と速筋（II 型、白筋）の 2 種類に大別されます。遅筋はマラソンのような持久的な運動に適しており、一方の速筋は、短距離走やジャンプなど瞬間的に大きな力を発揮する運動に関与します。そして、速筋線維の減少は、加齢や疾患によって生じる筋力低下（サルコペニア）や身体機能障害に直結します。

速筋は、IIa 型、IIx 型、IIb 型の三つに分類されます。このうち、IIb 型速筋は最も収縮速度が速く、強いパワーを生み出します。本研究チームは大 MAF 群転写因子（MAFA、MAFB、MAF）と呼ばれるタンパク質が、マウスの IIb 型筋線維の形成に関わる特異的な制御因子であることを突き止めていました。マウスなどの小型哺乳類では IIb 型速筋線維が豊富に存在し、その中でも最も速い収縮を担うミオシン IIb（MYH4 遺伝子でコードされる）を発現しています。一方で、ヒトを含む大型哺乳類では、進化の過程で IIb 型速筋線維がほとんど失われており、その理由は不明でした。

本研究チームは今回、マウスで同定した大 MAF 群転写因子に注目し、これらが MYH4 の発現を直接誘導するスイッチであることを発見しました。ヒトやウシの筋細胞に大 MAF 群転写因子を過剰発現させると、休眠していた「IIb 型速筋プログラム」が再起動され、これまでほとんど発現していなかった MYH4 が特異的に誘導されました。そして、細胞が糖を分解してエネルギーを得る解糖系能力が向上することを確認しました。また、ヒトの骨格筋生検サンプルを解析した結果、パワートレーニングを行っているアスリートでは、MAFA や MAF、MYH4 の発現量が高く、大 MAF 群転写因子がヒトの速筋線維の割合や運動機能に実際に寄与している可能性が示唆されました。

これらの成果は、ヒトの筋肉が本来持ちながら眠っている速筋機能を呼び覚ますメカニズムを初めて明らかにしたものです。今後、サルコペニアの予防・改善やアスリートのパフォーマンス向上、さらにはヒトの新たな機能拡張に向けたアプローチを切り開く可能性があります。

研究代表者
筑波大学 医学医療系/トランスボーダー医学研究センター 再生医学分野
藤田 諒 准教授

研究の背景

筋肉（骨格筋）は体重の約 40％を占める人体最大の組織です。身体活動や運動機能を担うだけでなく、内分泌器官として血流を介して全身の臓器と情報交換を行い、生体の恒常性維持にも重要な役割を果たしています。そのため、加齢に伴う骨格筋量や機能の低下は、活動能力の低下に加え、代謝機能や認知機能など幅広い領域に悪影響を及ぼします。

骨格筋は「筋線維」と呼ばれる細長い細胞の束で構成され、持久力に優れた遅筋（I 型）と、瞬発力に優れた速筋（II 型）に大別されます。速筋はさらに IIa、IIx、IIb に分類され、IIb 型は最も高い収縮速度とパワーを発揮します。この分類は、各筋線維に発現するミオシン重鎖[注 1)]（Myosin Heavy Chain, MyHC）の種類によって決まります。哺乳類では MyHC I、IIA、IIX、IIB の 4 種類が存在しますが、その比率は運動能力や疲労耐性と密接に関係しており、加齢とともに一般に MyHCI や IIA 型が増えて遅筋化が進みます。しかし、これらの筋線維タイプがどのように形成され、加齢やトレーニングでどのように変化するのか、特に速筋に関しては不明な点が多く残されていました。

本研究チームは 2023 年に、マウスにおいて IIb 型速筋の形成を特異的に制御する「大 MAF 群転写因子（Large MAF：MAFA、MAFB、MAF）」[注 2)]を世界で初めて発見し（参考文献 1)、その誘導メカニズムを解明しました。一方、ヒトを含む大型哺乳類では進化の過程で IIb 型筋線維とその主要遺伝子 *MYH4* の発現がほぼ失われており、その理由は長らく謎でした。

近年、高齢化の進展などに伴い、加齢による筋力低下（サルコペニア）[注 3)]の予防・治療、アスリートのパフォーマンス向上など、骨格筋の質的変化を誘導する方法の開発が求められています。そこで本研究では、マウスで得られた知見を基に、大 MAF 群転写因子がヒト筋細胞で失われた IIb 型速筋の特徴を再び引き出せるかを検証しました。

研究内容と成果

本研究チームはこれまで、マウスを用いた研究から、IIb 型速筋線維の形成を特異的に制御する因子として「大 MAF 群転写因子（Large MAF：MAFA、MAFB、MAF）」を世界で初めて発見し、その誘導メカニズムを明らかにしてきました。今回の研究では、この大 MAF 群転写因子が、進化の過程で IIb 型筋線維をほとんど失ったヒトの筋細胞でも、その特徴を再び引き出せるのかを検証しました。

ヒト iPS 細胞[注 4)]から作製した骨格筋細胞に、大 MAF 群転写因子を導入したところ、IIb 型速筋の主要遺伝子 *MYH4* が、100～1000 倍という劇的な増加を示しました（図 1)。この MYH4 はタンパク質としても産生され、質量分析（LC-MS/MS）[注 5)]によって検出されました。さらに、大 MAF 群転写因子の導入により、*MYH4* 以外の速筋特有の収縮関連遺伝子や、糖をエネルギーに変える解糖系の遺伝子群が広く活性化されることも確認されました。代謝測定装置（フラックスアナライザー）[注 6)]を用いた解析では、解糖系によるエネルギー産生能力が有意に向上しており、機能面でも IIb 型速筋の特徴が再現されていました。

特に重要なのは、ヒトにおいて発現がほぼ失われた *MYH4* を、大 MAF 群転写因子によって特異的かつ強力に再起動できることを明らかにしたのは、本研究が世界で初めてである点です。これは、*MYH4* がヒトで発現しないのではなく、適切な分子スイッチが入れば再び働き出す潜在能力を持つことを示しています。

さらに、成人から採取した骨格筋生検試料を解析した結果、大 MAF 群転写因子の発現量が高い人ほど、実際の速筋線維の割合が高いという正の相関を示すことが分かりました。加えて、*MYH4* の発現量はヒト骨格筋では非常に低いものの、大 MAF 群転写因子の発現量と有意な正の相関を認めました（図 2 左)。また、加齢に伴い大 MAF 群転写因子のうち MAF の発現量がヒト骨格筋で有意に減少し、この低下は速

筋線維の減少と一致していました。加えて、パワートレーニングを行うアスリートでは、*MAFA* や *MAF*、速筋線維遺伝子（*MYH1*, *MYH2*, *MYH4*）発現量が高く、大 MAF 群転写因子がヒトの速筋線維の割合や運動機能に実際に寄与している可能性が示唆されました（図 2 右）。

以上の成果から、大 MAF 群転写因子はヒトにおいても速筋線維の形成や維持に寄与し、加齢やトレーニングの影響を受けることが明らかになりました。これにより、サルコペニアの予防・改善やアスリートのパフォーマンス向上に加え、ヒトの新たな機能拡張に向けた分子標的としての可能性も開くことが期待されます。

今後の展開

本研究チームは今後、大 MAF 群転写因子の働きを制御する分子基盤を解明し、それを誘導できる薬剤の開発を進めます。さらに、タイプ IIb だけでなく、タイプ IIa や IIx 筋線維を直接誘導する転写因子の探索にも着手し、速筋全体の包括的な制御法の確立を目指します。これらの成果をもとに、サルコペニアの予防・改善やアスリートのパフォーマンス向上につながる応用展開を図ります。

参考図

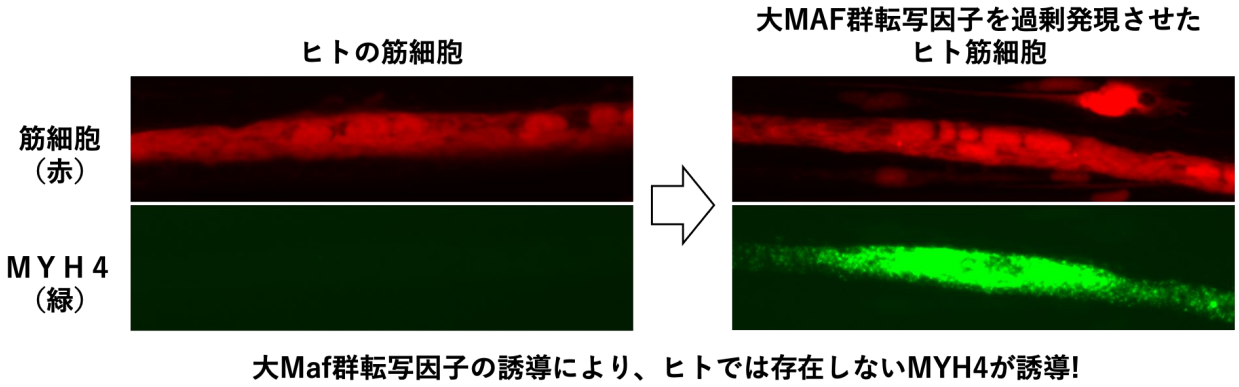

図 1　ヒト iPS 細胞由来の骨格筋細胞に大 MAF 群転写因子を過剰発現し、*MYH4* の誘導を確認した。対照群は *MYH4* mRNA はほぼ発現していないため検出できないが、大 MAF 群転写因子によって *MYH4* mRNA（緑）が誘導された。

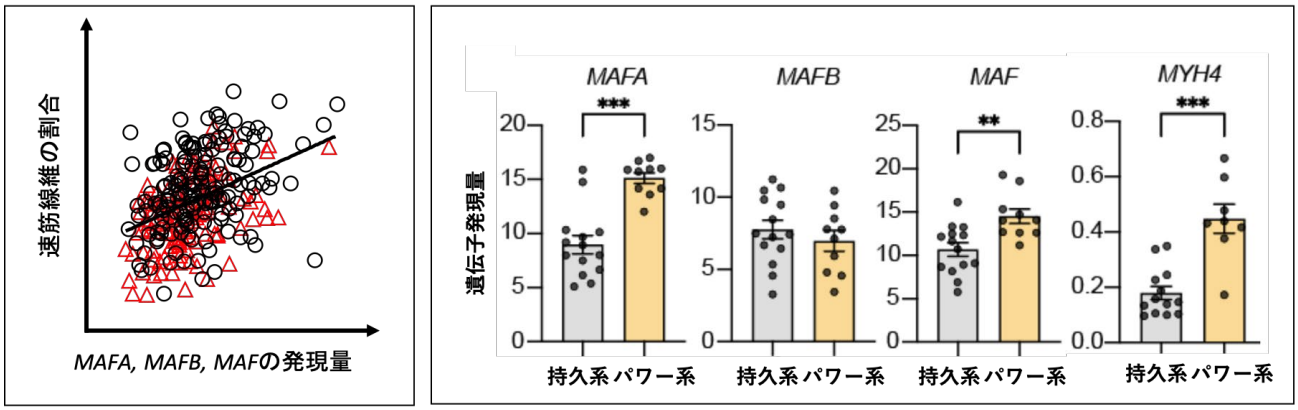

図 2　(左)ヒト骨格筋において大 MAF 群転写因子の発現量と速筋線維の割合は有意な正の相関を示す。(右）持久系及びパワー系アスリートの骨格筋における大 NAF 群転写因子と *MYH4* の発現量。パワー系アスリートは大 MAF 群転写因子及び *MYH4* の発現が高い。

参考文献

1. Sadaki S, Fujita R*, Hayashi T, Nakamura A, Okamura Y, Fuseya S, Hamada M, Warabi E, Kuno A, Ishii A, Muratani M, Okada R, Shiba D, Kudo T, Takeda S, Takahashi S*. Large Maf transcription factor family is a major regulator of fast type IIb myofiber determination. Cell Reports, 2023, 42 (4):112289. https://doi.org/10.1016/j.celrep.2023.112289 *Corresponding author

用語解説

注１） ミオシン重鎖

筋線維の収縮は、筋原線維を構成する太いフィラメントと細いフィラメントが ATP を消費して滑り合うことで行われる。ミオシン重鎖は太いフィラメントを構成する主要なタンパク質であり、複数のアイソフォームが存在する。それぞれのアイソフォームが筋線維の収縮速度や疲労耐性などの性質を決定する。

注２） 大 MAF 群転写因子

DNA 上の特定配列（MARE：Maf recognition element）に結合して標的遺伝子の発現を調節する転写因子群で MAFA、MAFB、MAF, NRL の 4 種類が含まれる。哺乳類の発生や組織分化に広く関わるが、本研究チームは 2023 年に、マウスの IIb 型速筋線維形成を特異的に制御する役割を世界で初めて発見した。

注３） サルコペニア

加齢に伴う筋力・筋量減弱症のこと。超高齢社会に突入し、人生 100 年時代を迎えた我が国において、サルコペニア発症の分子機序やその予防策、治療方法の発見は喫緊の課題である。

注４） iPS 細胞（人工多能生幹細胞）

皮膚や血液などの体細胞に特定の遺伝子を導入することで作られる人工的な多能性幹細胞。多能性を持つため、神経、心筋、骨格筋などあらゆる細胞や組織に分化できる。本研究では、ヒト iPS 細胞から骨格筋細胞を作製し、進化の過程で失われた IIb 型筋線維の特徴を再び引き出せるかを検証した。

注５） LC-MS/MS

タンパク質や代謝物の同定・定量に広く用いられる分析技術。本研究では、ヒト筋細胞で再び発現した MYH4 タンパク質の存在を含む網羅的なタンパク質解析を確認するために使用した。

注６） 代謝測定装置（フラックスアナライザー）

細胞や組織の酸素消費量（OCR）や細胞外酸化酸性化率（ECAR）などをリアルタイムで測定し、ミトコンドリア呼吸や解糖系などの代謝経路の活動状態を解析できる装置。

研究資金

本研究本研究は、以下の研究助成を受けて実施されました：AMED-CREST:「骨格筋の質的変化を中核とした抗老化方法の開発」（JP23gm171008h［RF, MM, ST］）、科学研究費助成事業（基盤研究（B）：24K02876［RF］、挑戦的研究（萌芽）：24K22244［RF］、21K19195［KO］、武田科学振興財団（RF）、持田記念医学薬学振興財団（RF）、JST FOREST プログラム（JPMJFR234V［RF］）、難病 iPS 細胞創薬応用加速化プログラム（JP20bm0804025［HS］）、および日本学術振興会特別研究員制度（23KJ0287［SS］）。

掲載論文

【題　名】Large Maf Transcription Factors Reawaken Evolutionarily Dormant Fast-Glycolytic Type IIb Myofibers in Human Skeletal Muscle (大 MAF 群転写因子はヒト骨格筋における進化的に眠っていた速筋を呼び覚ます)

【著者名】 Sadaki S, Tsuji R, Hayashi T, Watanabe M, Iwai R, Wenchao G, Semenova E, Sultanov R, Zhelankin A, Generozov E, Ahmetov I, Sakakibara I, Ojima K, Sakurai H, Muratani M, Kudo T, Takahashi S, and Fujita R*

【掲載誌】*Skeletal Muscle*

【掲載日】 2025 年 7 月 26 日

【DOI】 https://doi.org/10.1186/s13395-025-00391-5

問合わせ先

【研究に関すること】

藤田　諒（ふじた　りょう）

筑波大学医学医療系　准教授

URL: http://www.md.tsukuba.ac.jp/tmrc//en/members/fujita/

https://trios.tsukuba.ac.jp/researcher/0000004354

【取材・報道に関すること】

筑波大学広報局

TEL: 029-853-2040

E-mail: kohositu@un.tsukuba.ac.jp