2026 年 10 月 27 日

高齢者のうつ病とサルコペニアをつなぐ新規マイオカイン R3hdml の役割解明と治療応用の探索的研究

代表研究者　国際医療福祉大学医学部糖尿病・代謝・内分泌内科学　教授（代表）竹本　稔
共同研究者　富山大学 学術研究部医学系 行動生理学講座　教授　高雄　啓三
　富山大学 学術研究部医学系 行動生理学講座　助教　藤井　一希

【抄録】
筋衛星細胞由来の分泌因子 R3hdml は骨格筋再生に関与し、遺伝学的研究から抑うつ症状との関連も示唆されている。本研究では、R3hdml 欠損（KO）マウスと野生型（WT）マウス各 20 匹を対象に、行動テストバッテリーによる網羅的行動表現型解析を行った。KO 群では体重が軽度に低下し、協調運動性やうつ様行動が低下したが、不安様行動、自発運動量、社会性行動および感覚運動ゲーティングについては明らかな群間差を認めなかった。本研究結果では R3hdml の機能が運動機能やうつ関連行動に影響を与える可能性が示唆された。今後は加齢・慢性ストレス負荷モデルでの検証を進めるとともに、高齢者の血中 R3hdml 濃度と抑うつ症状、筋量・筋機能との関連を検討する臨床研究へ発展させる予定である。

１．研究の目的

【うつ病の克服は喫緊の課題であり、運動・骨格筋に新たな治療の可能性がある】世界の成人の約 5%が うつ病に罹患していると推定され、うつ病は世界ポドサイトのアポトーシスや細胞老化を抑制すること的な疾病負担の主要な要因の一つとなっている。わを明らかにした(3)。さらに、ゲノムワイド関連解析が国においても、うつ病をはじめとする気分障害は（GWAS）により、R3hdml 遺伝子がアジア人や日本人自殺の重要な危険因子であり、うつ病による社会における 2 型糖尿病の発症に関連する候補遺伝子の一つ的・経済的損失は年間数兆円に達すると推計されてとして報告された(4) (5)。そこで研究代表者らは、いる。現在、うつ病の薬物療法には選択的セロトニR3hdml と糖尿病との関連を明らかにするため、糖尿病ン再取り込み阻害薬（selective serotonin reuptakeを含む病態下における腎外組織でのR3hdmlの発現を検inhibitors : SSRI）などの抗うつ薬が広く用いられ討した。その結果、肥満 2 型糖尿病モデルである db/db ているが、初回治療による寛解率は必ずしも高くなマウスの骨格筋において、R3hdml の発現が増加するこく、新たな治療戦略の確立が求められている。近年、とを見いだした。さらに、マウス骨格筋にカルジオトキ運動療法がうつ症状の改善に有効であることが報シン（CTX）やグリセロールを投与して筋傷害を誘導し告され、薬物療法を補完する治療法として注目されたところ、正常骨格筋ではほとんど検出されないている。運動による抗うつ作用の機序として、脳由R3hdml が、筋再生期に一致して遺伝子およびタンパク来神経栄養因子（brain-derived neurotrophic質レベルで著明に増加することを確認した。また、factor : BDNF）の増加による神経可塑性の改善、R3hdml 発現細胞を同定するためにマウス骨格筋から筋モノアミン神経伝達の調節、概日リズムの正常化、衛星細胞を単離して解析した結果、R3hdml は筋衛星細自律神経機能の調節などが提唱されている。しかし胞に発現し、その分化に伴って発現が増加することを明運動がどのような分子機構を介して抗うつ作用をらかにした。これらの知見を基に、研究代表者らは発揮するのかについては、いまだ十分に解明されてR3hdml が活性化した筋衛星細胞から分泌される新規タいない。特に、運動に伴って骨格筋から分泌されるンパク質であり、筋衛星細胞の増殖や分化を促進し、骨生理活性物質（マイオカイン）が脳機能に及ぼす影格筋の発達および再生に重要な役割を果たすことを、*in* 響は、筋・脳連関という新たな観点から注目されて*vivo* および *in vitro* の両面から明らかにした(6)。
いる。

【筋衛星細胞由来の新規分泌タンパク質 R3hdml の発見】研究代表者はこれまで、腎糸球体に特異的に発現す

growth factor-β（TGF-β）による細胞内シグナル伝達の
うち、p38 mitogen-activated protein kinase（p38
MAPK）経路を抑制することで、糸球体構成細胞であるがうつ病に罹患していると推定され、うつ病は世界ポドサイトのアポトーシスや細胞老化を抑制すること的な疾病負担の主要な要因の一つとなっている。わを明らかにした(3)。さらに、ゲノムワイド関連解析が国においても、うつ病をはじめとする気分障害は（GWAS）により、R3hdml 遺伝子がアジア人や日本人自殺の重要な危険因子であり、うつ病による社会における 2 型糖尿病の発症に関連する候補遺伝子の一つ的・経済的損失は年間数兆円に達すると推計されてとして報告された(4) (5)。そこで研究代表者らは、いる。現在、うつ病の薬物療法には選択的セロトニR3hdml と糖尿病との関連を明らかにするため、糖尿病ン再取り込み阻害薬（selective serotonin reuptakeを含む病態下における腎外組織でのR3hdmlの発現を検inhibitors : SSRI）などの抗うつ薬が広く用いられ討した。その結果、肥満 2 型糖尿病モデルである db/db ているが、初回治療による寛解率は必ずしも高くなマウスの骨格筋において、R3hdml の発現が増加するこく、新たな治療戦略の確立が求められている。近年、とを見いだした。さらに、マウス骨格筋にカルジオトキ運動療法がうつ症状の改善に有効であることが報シン（CTX）やグリセロールを投与して筋傷害を誘導し告され、薬物療法を補完する治療法として注目されたところ、正常骨格筋ではほとんど検出されないている。運動による抗うつ作用の機序として、脳由R3hdml が、筋再生期に一致して遺伝子およびタンパク来神経栄養因子（brain-derived neurotrophic質レベルで著明に増加することを確認した。また、factor : BDNF）の増加による神経可塑性の改善、R3hdml 発現細胞を同定するためにマウス骨格筋から筋モノアミン神経伝達の調節、概日リズムの正常化、衛星細胞を単離して解析した結果、R3hdml は筋衛星細自律神経機能の調節などが提唱されている。しかし胞に発現し、その分化に伴って発現が増加することを明運動がどのような分子機構を介して抗うつ作用をらかにした。これらの知見を基に、研究代表者らは発揮するのかについては、いまだ十分に解明されてR3hdml が活性化した筋衛星細胞から分泌される新規タいない。特に、運動に伴って骨格筋から分泌されるンパク質であり、筋衛星細胞の増殖や分化を促進し、骨生理活性物質（マイオカイン）が脳機能に及ぼす影格筋の発達および再生に重要な役割を果たすことを、*in* 響は、筋・脳連関という新たな観点から注目されて*vivo* および *in vitro* の両面から明らかにした(6)。
いる。

【本研究の目的】
以上の研究成果から、R3hdml は骨格筋の再生や機能維持に関与する新規マイオカインであり、運動による遺伝子の同定とその機能解析に取り組んできた。その伴う骨格筋の変化を介して、骨格筋以外の臓器にも過程で、新たなマウス糸球体採取法を確立し(1)、糸球体作用する可能性が考えられる。統合失調症患者を対特異的 cDNA ライブラリーおよび cDNA マイクロアレ象とした遺伝子関連解析において、R3HDML 遺伝イを作製することで、新規糸球体発現遺伝子の同定と機子が抑うつ症状と有意に関連することが報告され能解析を進めてきた(2)。これらの研究を通じて、糸球体ていることや(7)、運動がうつ症状を改善することをに特徴的に発現する遺伝子の一つとして R3h domain踏まえると、R3hdml が筋・脳連関を介して抗うつcontaining-like（R3hdml）を同定した。R3hdml は正常作用に関与する可能性がある。そこで本研究では、状態では主として腎糸球体に発現し、transforming研究代表者らが独自に同定した新規マイオカイン

R3hdml とうつ病との関連を明らかにするとともに、R3hdml が抗うつ作用を発揮する可能性とその分子的機構を検証し、R3hdml を標的とした新たなうつ病治療戦略の開発に向けた基盤を確立することを目的とした。

２．研究の方法・経過

行動実験群には、R3hdml ヘテロ欠損マウス同士の配偶子を体外受精・胚移植し、得られた R3hdml KO マウス(♂；N = 20)と同腹の WT マウス(♂；N＝20) を用い、 10 週齢から行動試験を実施した。行動テストバッテリーでは、マウスへのストレスが比較的小さいとされる試験から順に、一般状態・神経学的スクリーニング、明暗選択箱試験、オープンフィールド試験、高架式十字迷路、ホットプレート試験、社会性試験（新奇環境における社会性試験、three-chamber 型試験）、ロータロッド試験、プレパルス抑制試験、Porsolt 強制水泳試験、尾懸垂試験を実施した。新奇環境における社会性試験は各群内同士で 2 ずつペアを構成し、各群 10 ペアを解析した。また、高架式十字迷路では落下した個体を解析から除外した。申請段階では R3hdml 補充実験、ストレス負荷試験、患者血液を用いた検証も計画したが、本報告の成果はマウスの基礎的行動解析に限定される。本研究は富山大学 学術研究部医学系 行動生理学講座　高雄啓三教授、藤井一希先生との共同研究の一環として行われた。

３．研究の成果

3-1. 一般状態および基礎的運動機能：10～11 週齢時においては、KO 群の体重は WT 群より軽度に低値であった（p=0.0301）。一方、体温（p=0.3855）、握力（p=0.1095）、wire hang 試験における落下潜時（p=0.9931）には有意差を認めなかった。以上より、KO 群では体重が WT 群より軽度に低かったものの、基礎的な筋力や懸垂能力に著明な障害は認められなかった。

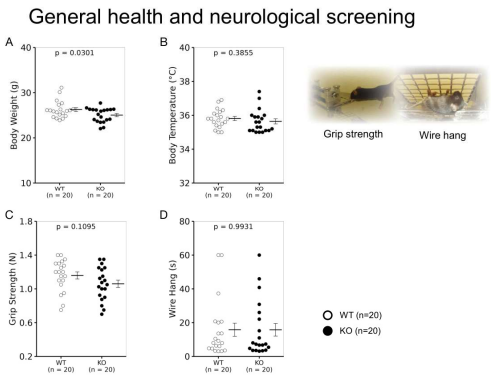
3-2. 自発活動量と不安様行動：明暗選択箱試験では総移動距離、明箱での滞在時間、明暗箱間の移動回数、初回明箱侵入までの潜時について群間差を認めなかった。オープンフィールド試験において、総移動距離、立ち上がり回数、中央部滞在時間、常同行動について遺伝子型による有意な差は認められなかった。また高架式十字迷路においても解析した指標に有意な差は認められなかった。これら複数の試験結果は、本実験条件では KO マウスの自発活動量と不安様行動に野生型マウスと比較して顕著な差はないことが明らかになった。

3-3. 疼痛感受性および協調運動性：ホットプレート試験における反応潜時については、WT 群と KO 群で有意な差は認められなかった（p=0.467）。ロータロッド試験においては、遺伝子型の主効果は統計学的有意水準に達しなかったものの（p=0.0529）、遺伝子型と試行の交互作用は有意であった(p=0.0038)。実際、試行 2 日目(4 から 6 試行目)において、KO 群の落下までの潜時は WT 群有意に短く、KO 群の協調運動性や運動学習に障害が生じている可能性が示唆された。

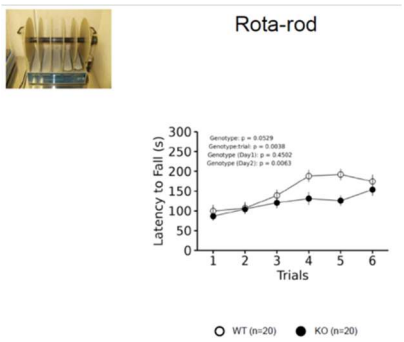
3-4. 社会性および感覚運動ゲーティング：新奇環境における社会性試験（各群 10 ペア）では、接触回数・接触時間・平均接触時間および移動距離に有意な差を認めなかった。Three-chamber 型試験（各群 20 匹）においても、社会的選好性および社会的新奇選好性のいずれについても、群間で有意な差は認められなかった（社会的選好性 p=0.5468、社会的新奇選好性 p=0.6395）。音響驚愕反応とプレパルス抑制においても統計的に有意な差はなく、今回の条件では社会性や感覚運動ゲーティングの明瞭な障害を確認しなかった。

3-5. うつ様行動：Porsolt 強制水泳試験において、KO 群では WT 群と比較して無動時間が有意に短く、移動距離が有意に少なかった。また、同様にうつ様行動試験である尾懸垂試験においても、KO 群は WT 群に比較して有意に短い無動時間を示した。これらの試験はヒトのうつ病との関連を直接示すものではないが、R3hdml の機能とうつ病との関連を示唆するものであると考えられる。以上から、R3hdml 欠損がマウスの協調運動性やうつ様行動に影響を与える可能性が示唆された。

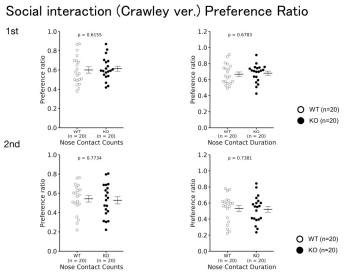
図１．R3hdml 欠損マウスの代表的な行動解析



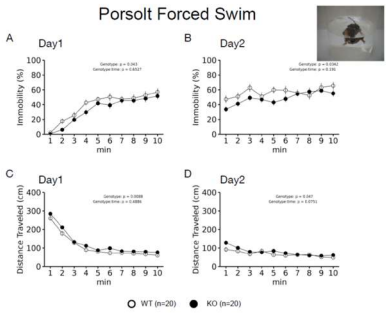
A　一般状態・体重：KO 群で体重が軽度低下



B　ロータロッド試験：KO 群で協調運動性の低下が認められる



C　社会性試験：選好指標の群間差なし



D　強制水泳：無動時間・移動距離が KO 群で有意に低下している

４．今後の課題と考察

4-1. 本研究では、R3hdml 欠損マウスの神経行動学的表現型を複数の行動試験により体系的に評価した。その結果、KO マウスでは体重の軽度低下に加え、ロータロッド試験における運動協調性または運動学習の低下が示唆された。また、強制水泳試験および尾懸垂試験では無動時間の有意な短縮が認められ、R3hdml が運動機能のみならず、うつ様行動に関連する行動応答にも関与する可能性が示された。

4-2. 病態依存性の検証：R3hdml は筋傷害後の再生期に発現が増加する分泌因子であり、その機能は恒常状態よりも組織傷害、加齢、慢性炎症、代謝異常などの環境下で顕在化する可能性がある。ただし、この病態依存性や代償機構は本研究では直接検証していない仮説である。今後は老齢マウス、慢性ストレス・炎症負荷モデルを用い、抑うつ様行動と筋量・筋力を同一個体で評価する。また R3hdml 蛋白補充・遺伝子導入によるレスキュー試験を行い、因果関係を検証する必要がある。

4-3. 体重および筋機能の意義：KO 群で認めた軽度の体重低下は、代謝・成長・体組成の変化を示唆し得るが、脂肪量、除脂肪量、摂餌量、エネルギー消費を測定していないため機序は特定できない。ロータロッドの境界的な差についても、運動協調性、筋持久力、学習、体重など複数の影響が考えられる。今後、体組成、骨格筋組織、筋線維径、筋再生、運動耐容能を組み合わせて評価することが望ましい。

4-4. 臨床研究への展開：当初申請した患者血液測定および運動介入は今回の研究期間中の成果には含まれない。次段階として高齢者における血中 R3hdml 濃度と抑うつ症状、筋量、握力、歩行速度、身体活動量との関連を横断的に検証する。年齢、性別、腎機能、糖尿病、栄養状態、身体活動などの交絡因子を考慮し、将来的には運動介入前後の縦断的変化を評価する。基礎研究と臨床研究を接続し、高齢者のうつ症状とサルコペニアに共通する病態指標としての有用性を探索する予定である。

５．研究結果の公表方法

本研究成果は追加検証を経て関連学会で発表し、査読付き学術誌への投稿を目指す。論文等で公表する際には三井住友海上福祉財団の助成を受けた旨を明記する。

参考文献

1.Takemoto M et al. A new method for large scale isolation of kidney glomeruli from mice. Am J Pathol. 2002;161(3):799-805.

2.Takemoto M et al. Large-scale identification of genes implicated in kidney glomerulus development and function. EMBO J. 2006;25(5):1160-74.

3.Ishikawa T, Takemoto M et al. A novel podocyte protein, R3h domain containing-like, inhibits TGF-beta-induced p38 MAPK and regulates the structure of podocytes and glomerular basement membrane. J Mol Med (Berl). 2021;99(6):859-76.

4.Cho YS et al. Meta-analysis of genome-wide association studies identifies eight new loci for type 2 diabetes in east Asians. Nat Genet. 2011;44(1):67-72.

5.Sakai K et al. Replication study for the association of 9 East Asian GWAS-derived loci with susceptibility to type 2 diabetes in a Japanese population. PLoS One. 2013;8(9):e76317.

6.Sakamoto K et al. R3hdml regulates satellite cell proliferation and differentiation. EMBO Rep. 2019;20(11):e47957.

7.Bigdeli TB et al. Comprehensive gene-based association study of a chromosome 20 linked region implicates novel risk loci for depressive symptoms in psychotic illness. PLoS One. 2011;6(12):e21440.

Role of the Novel Myokine R3hdml in Depression and Sarcopenia in Older Adults: An Exploratory Study

Primary Researcher: Minoru Takemoto
Professor, Department of Diabetes, Metabolism and Endocrinology, School of Medicine, International University of Health and Welfare
Co-researchers: Keizo Takao
Professor, Department of Behavioral Physiology, Faculty of Medicine, University of Toyama
Kazuki Fujii
Assitant professor, Department of Behavioral Physiology, Faculty of Medicine, University of Toyama

R3hdml, a secreted protein derived from skeletal muscle satellite cells, is involved in skeletal muscle regeneration and has been implicated in depressive symptoms by genetic association studies. In this study, we performed a comprehensive behavioral phenotyping analysis using a battery of behavioral tests in R3hdml knockout (KO) and wild-type (WT) mice (n = 20 per group). KO mice exhibited a modest reduction in body weight and impaired motor coordination. In addition, KO mice showed significantly reduced immobility times in the forced swim and tail suspension tests, suggesting alterations in depression-related behavioral responses. In contrast, no significant differences were observed in anxiety-like behavior, spontaneous locomotor activity, social behavior, or sensorimotor gating. These findings suggest that R3hdml may play a role in regulating motor function and depression-related behavioral responses. Future studies will investigate these effects in aging and chronic stress models and explore the associations of circulating R3hdml levels with depressive symptoms, muscle mass, and muscle function in older adults.