

41. 生体恒常性維持における骨格筋の新たな役割

小野 悠介

Key words: 骨格筋, がんカヘキシア, 筋萎縮, 生体恒常性

長崎大学 原爆後障害医療研究所
幹細胞生物学研究分野

緒言

身体活動が、脳、腸、心臓などの臓器に対して全身的効果をもたらすことは周知の事実となった。実際、身体活動の増加により、生活習慣病、がん、認知症の発症リスクを減らすという疫学的なエビデンスも蓄積している¹⁾。しかし、その作用機序は極めて複雑であり、不明な点が多く残されている。興味深いことに、身体活動習慣ではなく筋力そのものが、心血管系疾患率、がん発症率、認知レベル、寿命の長さに関連する²⁾。すなわち、骨格筋そのものが、生体恒常性維持において何らかの重要な役割を担っている可能性がある。最近では骨格筋の収縮刺激により骨格筋由来生理活性因子（マイオカイン）が血中へ放出され、全身的な作用を及ぼす可能性が報告されている³⁾。すなわち、活動量に見合う全身のかつ連動的な組織・臓器の適応が存在し、骨格筋と他の臓器にはマイオカインを介した密接な適応ネットワークが存在している可能性が考えられる。

骨格筋は体重の40-50%を占める生体内最大の臓器であり、必要に応じてダイナミックに大きさを変えることができる極めて可塑性に富んだユニークな臓器である。そのため筋力トレーニングをすれば肥大し、逆に不活動により使用しなければ急激に萎縮する。また、骨格筋量は加齢により減少する。この加齢による骨格筋の減少は、サルコペニア（加齢性筋肉減弱症）とよばれ、80歳以上の高齢者の2人に1人が発症していると考えられている。サルコペニアによって転倒して骨折し寝たきりになれば、さらなる廃用性筋萎縮を引き起こす悪循環を生じる。サルコペニアは超高齢社会の我が国では深刻な問題であり、その予防・治療法の開発は急務となっている。一方、加齢にともない発症リスクが高まるがんは、末期になると、倦怠感、食欲不振、体重減少をはじめ、生体恒常性の破綻により全身性の衰弱を認める。これはがん悪液質（がんカヘキシア）と呼ばれ、重度の骨格筋および脂肪組織の萎縮をともなう。がんカヘキシアにおける筋萎縮は、タンパク質やアミノ酸の代謝調節機構の異常、炎症により惹起されるアポトーシス、骨格筋の再生不全に起因するとされているが、不明な点が多い⁴⁾。

がん細胞移植によるがんカヘキシアモデルマウスにおいて、筋萎縮促進因子であるマイオスタチンが血液中に増加することが知られている。驚くことに、このマイオスタチンを阻害すると、カヘキシアによる筋萎縮を抑制するのみならず、寿命まで延びることが報告されている⁵⁾。この際、がん細胞の増殖を抑制することはない。このことは、がんによる筋量の減少あるいは骨格筋の質的変容そのものが、生体恒常性維持システムを破綻させる要因になることを示唆している。そこで我々は骨格筋の萎縮や質的変容によりマイオカインの発現が変動し、結果的に生体恒常性の破綻が生じるのではないかと仮説を立てた。本研究は、がんカヘキシアにより変動する骨格筋の分泌因子を遺伝子発現レベルから網羅的に検索することで、生体恒常性に影響を及ぼす可能性のある新規マイオカインを同定することを目的とした。また、成体骨格筋において部位特異的な分子機構が存在することから⁶⁾、マイオカインの部位特異的な遺伝子発現パターンについても検討した。

方法、結果および考察

動物実験は長崎大学動物実験倫理委員会の承認を得て行った。8週齢のBALB/cマウス（日本クレア）に、マウス大腸癌細胞株Colon26 (C26) を皮下注射し、3週間後に解剖した。腫瘍重量、精巣上体脂肪重量、筋重量を測定した。

骨格筋から RNA を抽出し、DNA マイクロアレイ用にサンプルを調製した。マイクロアレイで変動がみられたいくつかの興味深い遺伝子については定量 PCR で確認を行った。

頭部筋（咀嚼筋）と下肢筋（腓腹筋及び前脛骨筋）には多くの成長因子やサイトカインの遺伝子発現パターンに顕著な差がみられる。たとえば、線維芽細胞増殖因子 (FGF) やインスリン様成長因子 (IGF) の修飾因子である FGF 結合タンパク質や IGF 結合タンパク質の発現は、咀嚼筋に比べて腓腹筋で顕著に高い（未発表データ）。近年発見されたエネルギー代謝を調節するマイオカインである Fndc5⁷⁾ は下肢筋において高発現しており、遅筋優位であるヒラメ筋は、速筋優位である腓腹筋や前脛骨筋より高発現している。一方、上肢の骨格筋において上腕三頭筋では Fndc5 発現が高いものの、橈骨手根伸筋ではほとんど検出できず、横隔膜などの体幹筋、顎二腹筋や咀嚼筋などの頭部筋には発現が認められない（未発表データ）。つまりマイオカイン産生には部位特異性があり、骨格筋量のみならず骨格筋の部位の違いを、今後検討していく必要があると考えられる。

本研究では、C26 を移植後、3 週間で体重減少および精巣上体脂肪の萎縮を確認し、がんカヘキシアモデルを確立した。骨格筋の筋重量を測定したところ、腓腹筋などの下肢の速筋では筋萎縮が有意に確認された。がんカヘキシアの影響を受けにくいことで知られる遅筋のヒラメ筋では、萎縮は認められなかった。興味深いことに、速筋にも関わらず、咀嚼筋においては有意な筋萎縮は確認されなかった（図 1, Student's t-test, $p < 0.05$ ）。

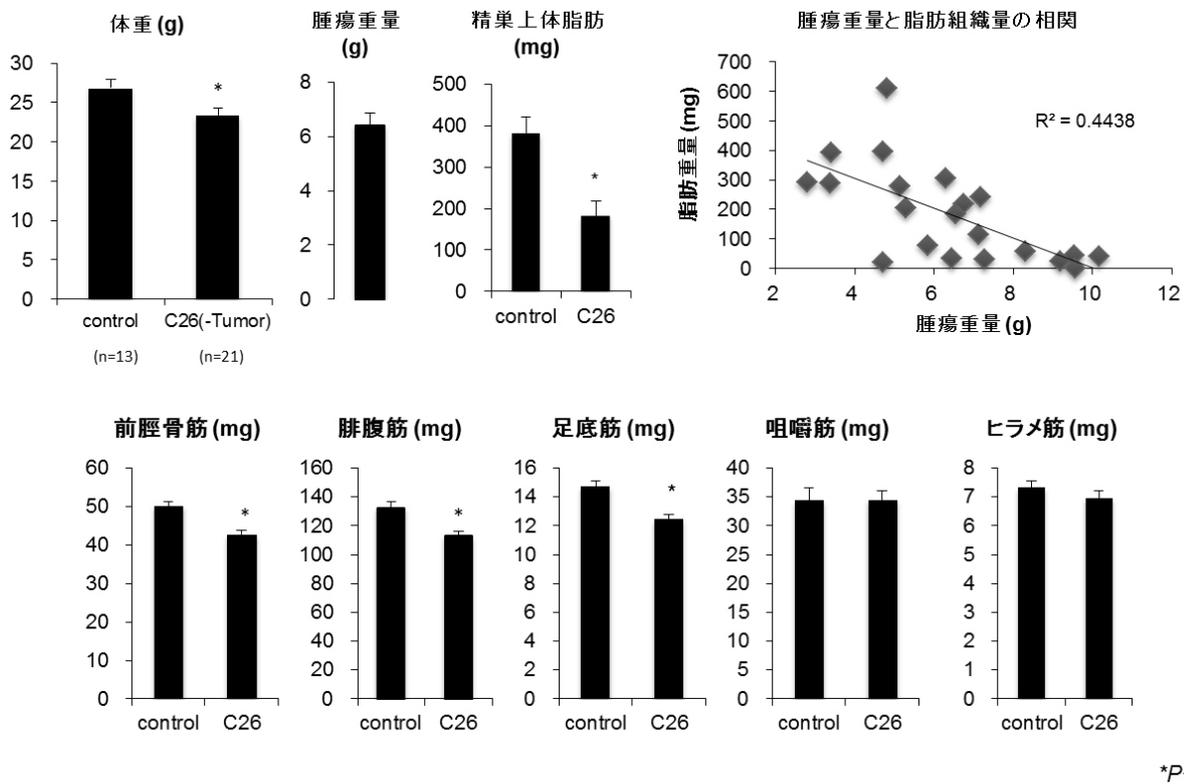


図 1. マウスプロファイル。

C26 移植後におけるマウスの体重、精巣上体脂肪量、腫瘍重量、各部位の筋重量。

続いて、萎縮が認められた腓腹筋を用いた DNA マイクロアレイ解析から、C26 移植により、2 倍以上発現増加している遺伝子は 1,197 個、2 倍以上減少している遺伝子は 493 個を検出した。興味深いものを例に挙げると、C26 移植によるがんカヘキシアにより萎縮した骨格筋において、下垂体後葉から分泌されるホルモンとして知られるオキシトシンの発現が低下することがわかった。オキシトシンは精神作用などを含む様々な機能を持つことが知られている。また脂質代謝に関わり抗糖尿病作用のあるアディポネクチンの発現も萎縮筋で低下していることがわかった。いずれの因子も骨格筋以外からも分泌されるが、生体の 40% を占める骨格筋における発現低下は、全身性に影響を及ぼす可能性は十分考えられる。一方、ホルモン様作用を持つ C1q/TNF-related protein の 1 つが、萎縮筋で低下していることも

わかった。この分泌因子は生体恒常性制御に関連することが分かっているが、これまでに骨格筋からの発現は報告されていない。

今後、培養細胞や動物個体レベルで、上記のようながんカヘキシアで変動した遺伝子について詳細に解析していくことで、生体恒常性の維持に重要なマイオカインを同定したい。本研究成果は、将来的に、骨格筋の量や質の改善、あるいはマイオカインを標的とした生活習慣病や老化等に対する革新的な予防・治療方法開発への応用が期待できる。

本研究を実施するにあたり、公益財団法人上原記念生命科学財団からご支援いただきましたことに厚く御礼申し上げます。

文 献

- 1) Lautenschlager, N. T., Cox, K. L., Flicker, L., Foster, J. K., van Bockxmeer, F. M., Xiao, J., Greenop, K. R. & Almeida, O. P. : Effect of physical activity on cognitive function in older adults at risk for Alzheimer disease: a randomized trial. *JAMA*, **300** : 1027-1037, 2008.
- 2) Ruiz, J. R., Sui, X., Lobelo, F., Morrow, J. R. Jr., Jackson, A. W., Sjöström, M. & Blair, S. N. : Association between muscular strength and mortality in men: prospective cohort study. *BMJ*, **337** : a439, 2008.
- 3) Pedersen, B. K. & Febbraio, M. A. : Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ. *Nat. Rev. Endocrinol.*, **8** : 457-465, 2012.
- 4) Argilés, J. M., Busquets, S., Stemmler, B. & López-Soriano, F. J. : Cancer cachexia: understanding the molecular basis. *Nat. Rev. Cancer*, **11** : 754-762, 2014.
- 5) Zhou, X., Wang, J. L., Lu, J., Song, Y., Kwak, K. S., Jiao, Q., Rosenfeld, R., Chen, Q., Boone, T., Simonet, W. S., Lacey, D. L., Goldberg, A. L. & Han, H. Q. : Reversal of cancer cachexia and muscle wasting by ActRIIB antagonism leads to prolonged survival. *Cell*, **142** : 531-543, 2010.
- 6) Ono, Y., Boldrin, L., Knopp, P., Morgan, J. E. & Zammit, P. S. : Muscle satellite cells are a functionally heterogeneous population in both somite-derived and branchiomeric muscles. *Dev. Biol.*, **337** : 29-41, 2010.
- 7) Boström, P., Wu, J., Jedrychowski, M. P., Korde, A., Ye, L., Lo, J. C., Rasbach, K. A., Boström, E. A., Choi, J. H., Long, J. Z., Kajimura, S., Zingaretti, M. C., Vind, B. F., Tu, H., Cinti, S., Höglund, K., Gygi, S. P. & Spiegelman, B. M. : A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature*, **481** : 463-468, 2012.