

【目的】サルコペニアとは、加齢に伴い骨格筋の量や筋力・機能が低下した状態を指し、高齢者のフレイル状態や、転倒・骨折、インスリン抵抗性とも関連し、超高齢社会に突入している我が国でも大変注目されている疾病概念である。一方で、この加齢性サルコペニアへの介入方法としては、運動（特にレジスタンス運動）、栄養介入、特にたんぱく質強化以外に、今のところ効果的な薬物療法は確立されていない。近年、様々な組織由来の間葉系幹細胞（Mesenchymal Stem Cells : MSCs）による種々の治療法の開発が進んでいるが、加齢性サルコペニアへの効果は不明である。本研究の目的はサルコペニアをターゲットとして、臍帯由来間葉系幹細胞臍帯由来の MSCs（umbilical cord-derived mesenchymal stem cells : UC-MSCs）さらにはその細胞由来の exosome を含む液性因子が老化を制御し、サルコペニアを抑制できるかどうかを老化促進マウス（SAMP10）を使用して検討する。

【方法】老化促進マウス（Senescence-Accelerated Mouse : SAM）prone 10（SAMP10）24 週齢の尾静脈より passage 4 の UC-MSCs、または UC-MSCs から得られた exosomes を注入した。対照として PBS を同量投与した。36 週齢時に両側下肢組織ならびに血清を採取し、以後の実験に使用した。経過中 4 週間ごとにマウス下肢筋力ならびに持久力を小動物用握力測定器ならびに小動物用トレッドミルで評価した。筋肉組織の以下のタンパク質を Western blotting 法を用いて定量化し、筋組織内の以下の mRNA を RT-PCR 法を用いて定量化した。対照ならびに実験群の骨格筋を以下の免疫組織染色、透過型電顕観察（特にミトコンドリア形態観察）を実施した。a) H&E 染色、b) CD45、c) CD68、d) TUNEL 染色、e) Masson's trichrome 染色、f) laminin & desmin 二重染色を実施した。さらに筋肉組織のミトコンドリアのサイズならびに数を評価するために×15,000 での電子顕微鏡下の評価を実施した。

【結果】加齢性サルコペニアのモデルとして使用した SAMP10 マウスの加齢に伴う四肢骨格筋の萎縮ならびに筋力や持久力などの身体機能の低下が UC-MSCs 投与により改善することを示した。UC-MSCs の投与により、骨格筋における AMPK/Sirt1 シグナルの活性化および Akt/mTOR を介する筋タンパク質の合成促進を観察した。同様に UC-MSCs はミトコンドリアの機能不全を抑制し、実際筋組織におけるミトコンドリアの biogenesis に重要な役割を果たす PGC1- α の発現を亢進させた。さらに UC-MSCs 投与により酸化ストレス産生の重要な酵素である gp91phox の発現を低下させ、筋肉における TNF- α や MCP-1 などの炎症性サイトカインの発現を抑制し、筋肉内のマクロファージの浸潤を抑制していた。Exosomes の尾静脈を介する投与も UC-MSCs とほぼ同様な効果を認めたことより UC-MSCs のパラクライン作用により SAMP10 のサルコペニアを抑制したと考えられた。

加齢性サルコペニアに対する臍帯由来間葉系幹細胞治療の可能性

