

【目的】現代の生活習慣や加齢に伴う筋肉量および筋力の低下（筋萎縮）は、生活習慣病、代謝疾患、骨折、寝たきり、死亡などのリスクを上昇させ、生活の質（QOL）や健康寿命を低下させてしまうが、具体的な予防・治療法が存在しないのが現状である。筋萎縮に対する予防・治療法の開発が困難な理由のひとつとして、加齢や生活習慣の変化に伴い何故筋萎縮が生じるのか、その詳細なメカニズムが明らかでないことがあげられる。我々は、腎臓に加えて肝臓や筋肉もナトリウムイオン（Na⁺）・体液バランス調節に重要であり、高食塩摂取下で体液の恒常性を維持するためには、①浸透圧物質である尿素を利用した腎臓の水再吸収増加、②肝臓の尿素産生亢進、③尿素産生に必要なアミノ酸・エネルギーを供給するために筋肉の蛋白質異化（カタボリズム）が亢進し、筋肉量が減少することを発見した。本邦は、食塩摂取量が多い国のひとつであり、高食塩摂取による筋肉のカタボリズム亢進（筋肉量減少）は、加齢や現代の生活習慣に伴う筋萎縮メカニズムの一因である可能性が考えられる。しかしながら、高食塩摂取に伴う筋肉量減少メカニズムは不明である。そこで本研究では、予備検討にて関与が疑われる単核貪食細胞/TonEBP に焦点を当て、高食塩摂取による筋肉量減少メカニズムを解明し、加齢や現代社会の生活習慣に伴う筋萎縮機序の一端を明らかにすることを目的とした。将来的には本研究の成果を基盤とし、食塩の摂り過ぎや加齢による筋萎縮に対する予防・治療法の開発へつなげ、ヒトの健康寿命延長を目指す。

【方法】単核貪食細胞特異的 *TonEBP* 欠損マウス (*LysM^{cre}TonEBP^{fllox}*) およびその野生型マウス (*LysM^{wt}TonEBP^{fllox}*) に対して、高食塩摂取による筋肉量減少を誘導した。本実験より、単核貪食細胞の *TonEBP* が欠損していると、高食塩摂取に伴う筋肉量低下が抑制されるかを検証した。また、マウス培養マクロファージ (RAW 細胞) を用いて、単核貪食細胞/TonEBP による筋肉量制御メカニズムの探索も実施した。

【結果】野生型マウスに高食塩を2週間摂取させると、 2.53 ± 1.97 g の筋肉量減少が認められたが、単核貪食細胞特異的 *TonEBP* 欠損マウスではその減少量が 0.83 ± 0.54 g に抑制されていた (図)。また同マウスの筋肉組織を用いて RNA sequence を実施したところ、高食塩摂取に伴う筋肉量減少と関連する遺伝子として蛋白質 A を同定した。マウス培養マクロファージ (RAW 細胞) に対して高 NaCl 培地を処置すると、*TonEBP* 発現量の増加および蛋白質 A の発現量・分泌量の減少が認められた。また、高 NaCl 培地刺激によるこれらの変化は、*TonEBP* siRNA によって、完全に抑制された。以上の実験結果より、高食塩摂取に伴う筋肉量減少には、単核貪食細胞/TonEBP/蛋白質 A が関与している可能性が示唆された。

高食塩摂取2週間後における野生型および単核貪食細胞特異的 *TonEBP* 欠損マウスの筋肉の減少量

