

培養筋肉で老化を再現し、サルコペニアを予防する運動の 分子メカニズムを解明する

代表研究者	久保 純 東北大学 加齢医学研究所 助教
共同研究者	井上 雄介 旭川医科大学 先進医工学研究センター 講師
共同研究者	山田 昭博 東北大学 加齢医学研究所 助教
共同研究者	佐原 玄太 東北大学病院 形成外科 医員
共同研究者	小椋 利彦 東北大学 加齢医学研究所 教授

研究要旨

加齢に伴って生じる筋力や筋量の低下は（一次性）サルコペニアと呼ばれる。サルコペニアの予防には栄養と運動が重要であるといわれているが、発症および予防にかかわる分子メカニズムは十分に解明されていない。サルコペニアを含む老化の解析には、マウスなど、個体を用いた動物実験を行うのが一般的であるが、マウスでは明瞭なサルコペニアを呈するのに出生後 2 年以上を要し、時間がかかりすぎるため、効率的な解析手法が望まれている。そこで我々は新たな方法論として、培養皿上で分化誘導により作製した筋肉を用いて、運動や老化を模倣する実験を行い、そこで得られた知見に基づいて、マウスでの動物実験を行うという、効率的な解析法を確立した。

筋萎縮の発症時には、Atrogenes（筋萎縮原因遺伝子群）と呼ばれる一連の遺伝子群の発現が誘導され、筋タンパク質の分解が引き起こされる。この Atrogenes の発現は転写因子 Foxo1, Foxo3, Foxo4（以後 Foxo と呼ぶ）によって誘導されることが知られている。本研究ではまず、我々が独自に開発した電気刺激装置を用いて、培養筋肉への運動模倣により運動によって活性化する Mk11、Mk12 遺伝子（以後 Mk11/2 と呼ぶ）を見出した。次に、培養筋肉での筋萎縮誘導に対し、Mk11/2 が保護的に働くことを明らかにした。さらに詳細なメカニズムの解析を行ったところ、Mk11/2 は Foxo0 の転写活性を抑制することで、筋萎縮を強力に抑制していることを明らかにした。マウスでは筋萎縮発症時に Mk11 の発現量が急激に抑制されることから、Mk11/2 による Foxo0 の抑制が外れることが筋萎縮の発症・進行の要因の一つと考えられる。そこで筋萎縮時に減少する Mk11 の発現を外来的に補ってやることができれば、筋萎縮を抑制することが可能であると考えた。これらの知見に基づき、骨格筋指向性のアデノ随伴ウイルス（MyoAAV. 2A）を用いて、マウスの骨格筋特異的に Mk11 を外来的に補ったところ、生体の筋肉において筋肥大が誘導され、筋萎縮も抑制された。

このように Mk11/2 の発現量増加や活性化を誘導する戦略は、筋萎縮の予防・治療において有効であることを明らかにした。