

減少、筋萎縮に伴う筋線維の量的・質的変化、神経筋シナプスの形態変化が報告されている。また、筋幹細胞の再生能や修復効率の低下もサルコペニアの原因となると予想される。

1. 老化による運動神経細胞の変化

加齢と共に脊髄の運動神経細胞数が減少することを、1977年に英国のグループが報告している⁵⁾。死亡時に運動機能が正常に保たれていた13歳から95歳までの47人の腰仙髄の運動神経細胞を数えたところ、60歳を境にして急速に運動神経細胞数が減少していた(図1)。老化動物としてラットの腓腹筋を支配する運動神経細胞数を調べたところ、生後20カ月(ヒトの60歳に相当すると考えられる)から顕著に減少していた⁶⁾。35年前とは異なり超高齢社会を迎えた現在では、高齢者において脊髄の運動神経細胞数の減少

速度に個人差があると予想される。

サルコペニアと診断されたヒトの脊髄の病理組織像についての報告は極めて少なく、ALS(筋萎縮性側索硬化症)のように特徴的な組織像を示すかどうか興味がある。運動神経細胞の脱落が主原因とされているALSの発症は50～70歳の年齢層に多く、人口の高齢化に伴いALSの患者が増加している。一部の非定型のALSはもともと診断が難しく、サルコペニアとの鑑別が問題となりそうである。老化マウスとALS疾患モデル(SOD-G93A)の脊髄で、TAR DNA-binding protein 43(TDP-43)の運動神経細胞内の異常蓄積像が報告されている。サルコペニアと認知症とは密接な因果関係があることから、高齢者の脊髄の病理学的解析はメカニズム研究の重要な手がかりとなるであろう。

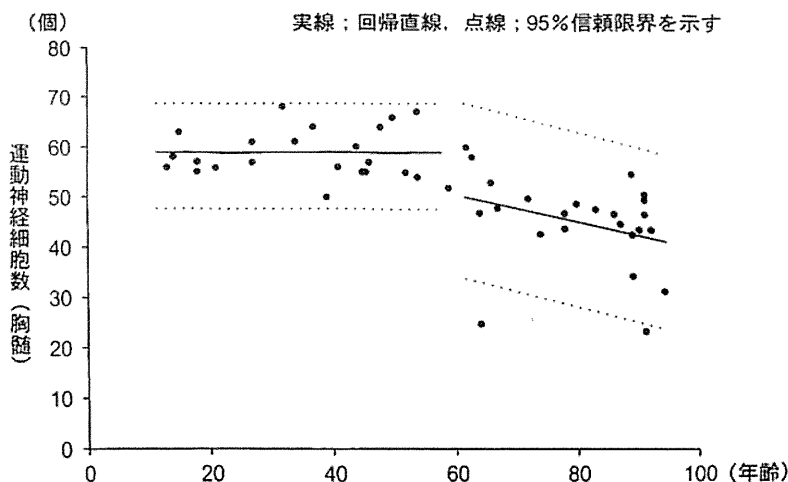


図1 ヒト脊髄の運動神経細胞数の加齢変化

死亡時に運動機能が正常に保たれていた13歳から95歳までの47人の腰仙髄の運動神経細胞を数えたところ、60歳を境にして急速に運動神経細胞数が減少していた。

(文献5より改変)

ALS: 筋萎縮性側索硬化症, TDP-43: TAR DNA-binding protein 43

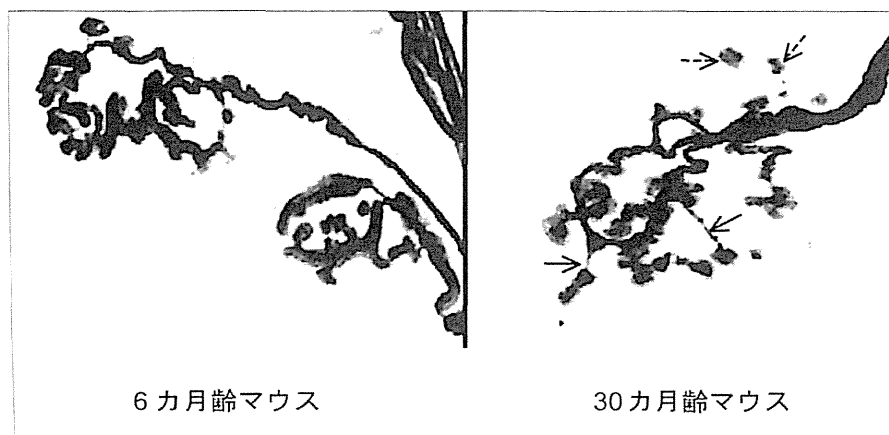


図2 マウス神経筋シナプスの加齢による形態変化

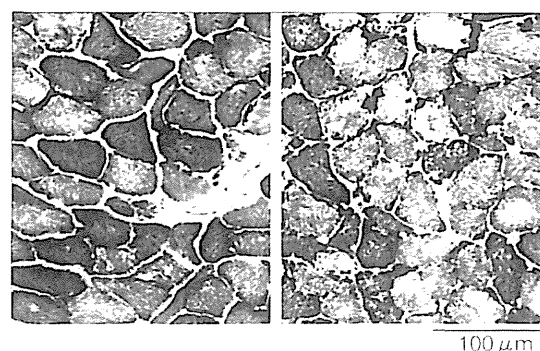
アセチルコリン受容体凝集の散乱（点線矢印）、運動神経終末の sprouting（実線矢印）が観察される。

（筆者提供）

2. 神経筋シナプスの老化

加齢により、ヒトや老化モデル動物（ラット、マウス）の神経筋シナプスの形態変化（断片化、神経終末の分枝化、脱神経支配）が顕著となる（図2）。神経筋シナプスでは、運動神経終末から筋への神経伝達分子（アセチルコリン）だけでなく、様々な分子による双方向性の相互作用の働きにより筋および運動神経終末の機能・形態が維持される⁷。老化によるシナプスを介した筋と運動神経の相互作用の変化が神経筋シナプスの機能を減弱させ、筋力低下や筋萎縮の原因となると考えられている^{8,9,10}。

神経筋シナプスの形態と機能の維持機構として、運動神経細胞終末から分泌される agrin（ヘパリン硫酸プロテオグリカン）が筋側のシナプスの Lrp4（low-density lipoprotein receptor-related protein 4）に結合して、MuSK（muscle specific kinase）を活性化する¹⁰⁻¹²。この agrin のC末端（CFA）は、シナプスに存在するプロテアーゼの一



6カ月齢マウス

30カ月齢マウス

図3 老化による筋線維のミトコンドリア機能低下

シトクロームC酸化酵素活性の組織化学的染色で、活性が低下した筋線維が白く抜けて見える。

（筆者提供）

つの neurotrypsin により切断される。また、neurotrypsin を脊髄の運動神経細胞に過剰発現させたトランスジェニックマウスでは、筋萎縮が観察され筋の病理組織像がサルコペニアと類似していた。CFA はヒトの血清で検出することがで

Lrp4 : low-density lipoprotein receptor-related protein 4, MuSK : muscle specific kinase, CFA : agrin のC末端
IL : interleukin, TNF : tumor necrosis factor

き¹³⁾、69名の高齢者(女性47名)の血清中のCFA濃度を測定したところ、男性高齢者の筋量と有意に負の相関関係($r = -0.524$)を認め、女性高齢者の相関は弱かった(-0.219)。また、ビタミンDと運動トレーニング負荷後に、CFA高値の群では有意にCFAの値が下がった¹⁴⁾。

サルコペニアのバイオマーカーとしては、炎症性サイトカインのIL (interleukin)-6やTNF (tumor necrosis factor)- α が知られているが、臨床的に利用できる程に特異性は高くない¹⁵⁾。それに対し、血中のCFAは老化に伴う神経筋シナプスの形態変化と因果関係があり、新たなサルコペニアのバイオマーカーとして大変興味深い。ところで、この蛋白分解酵素の標的である agrin 蛋白を過剰発現したトランスジェニックマウスは、自然発症のサルコペニアを予防することができなかった⁹⁾。サルコペニアの原因が多様であることを示している。

3. 老化による筋の病理学的変化

老化による筋力低下、筋萎縮に伴い筋線維数と筋線維断面積が減少する。筋組織を構成する筋線維は、収縮特性・代謝特性・疲労耐性等の違いから遅筋線維と速筋線維とそれぞれ性質が全く異なる筋線維タイプから成る。老化に伴い、遅筋線維の割合が増えることが知られているが、筋の代謝特性も筋線維タイプを伴って変化しているかどうか検討する必要がある。

老化マウスでは、サルコペニアによる筋萎縮に伴う筋線維数と断面積の減少はミトコンドリア機能の低下と必ずしも一致しておらず(図3)、その病理像は多様である¹⁶⁾。萎縮筋であっても、筋線維数は保存され、断面積だけが減少している筋組織もある。筋は筋線維の他に、由来の異なる様々な細胞から構成され、それらの複雑な分子相互作用により筋を維持していると考えられる。この分子機構の解明は、サルコペニアの機序を知る上で

重要な手がかりとなる。筋を高齢者から採取して病理学的に解析することは倫理的および技術的にも非常に難しく、老化モデル動物を使った研究はサルコペニアのメカニズムを知る上で今後も重要な手がかりとなるであろう。

4. 老化と筋幹細胞

筋組織の幹細胞、すなわちサテライト細胞は筋線維の表面に存在している。サテライト細胞は筋損傷時だけでなく、定常状態でも筋線維を維持するために、増殖と分化を繰り返しているが、健康な筋ではそのような組織像はほとんど観察されない。一方、老化マウスの筋では筋細胞の修復像が顕著に観察されることから、何らかの原因による筋組織の損傷が増加していると考えられる¹⁷⁾。

また、老化細胞ではサテライト細胞の再生能や修復効率が低下することが報告されており、サテライト細胞の周辺環境、すなわちニッチの老化がサルコペニアの原因の一つと予想される¹⁸⁾。さらに、老化と共にサテライト細胞の再生能を低下させる血中因子(Wnt蛋白、補体成分のC1qなど)が増加することが報告されている^{19) 20)}。

おわりに

骨格筋は筋線維だけでなく多様な細胞から構成され、複雑な相互作用の下で機能や構造が維持されている。本稿では触れなかったが、血管や自律神経も、骨格筋の機能と構造維持に重要な役割を果たしているはずである。老化が運動器システム全体の体内環境にどのような病理学的変化と機能的変化をもたらすのか、今後の課題として残されている。

文 献

- 1) Morley JE : Sarcopenia : diagnosis and treatment. *J Nutr Health Aging* **12** :452-456, 2008.

- 2) World Health Organization : Ageing and Life Course. Available from: <http://www.who.int/ageing/en/>
- 3) Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, et al : Sarcopenia : European consensus on definition and diagnosis : Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing* **39** : 412-423, 2010.
- 4) 厚生労働科学研究補助金（長寿科学総合研究事業）高齢者における加齢性筋肉減弱現象（サルコペニア）に関する予防対策確立のための包括的研究研究班：高齢者のサルコペニアに関する欧州ワーキンググループの報告—の監訳と Q & A. *日本老年医学会雑誌* **49**, 2012（印刷中）.
- 5) Tomlinson BE, Irving D : The numbers of limb motor neurons in the human lumbosacral cord throughout life. *J Neurol Sci* **34** : 213-219, 1977.
- 6) Hashizume K, Kanda K : Differential effects of aging on motoneurons and peripheral nerves innervating the hindlimb and forelimb muscles of rats. *Neurosci Res* **22** : 189-196, 1995.
- 7) Mori S, Kubo S, Akiyoshi T, et al : Antibodies against muscle-specific kinase impair both presynaptic and postsynaptic functions in a murine model of myasthenia gravis. *Am J Pathol* **180** : 798-810, 2012.
- 8) Valdez G, Tapia JC, Kang H, et al : Attenuation of age-related changes in mouse neuromuscular synapses by caloric restriction and exercise. *Proc Natl Acad Sci U S A* **107** : 14863-14868, 2010.
- 9) Butikofer L, Zurlinden A, Bolliger MF, et al : Destabilization of the neuromuscular junction by proteolytic cleavage of agrin results in precocious sarcopenia. *FASEB J* **25** : 4378-4393, 2011.
- 10) Wu H, Xiong WC, Mei L : To build a synapse: signaling pathways in neuromuscular junction assembly. *Development* **137** : 1017-1033, 2010.
- 11) Wu H, Lu Y, Shen C, et al : Distinct roles of muscle and motoneuron LRP4 in neuromuscular junction formation. *Neuron* **75** : 94-107, 2012.
- 12) Yumoto N, Kim N, Burden SJ : Lrp4 is a retrograde signal for presynaptic differentiation at neuromuscular synapses. *Nature* **489** : 438-442, 2012.
- 13) Hettwer S, Dahinden P, Kucsera S, et al : Elevated levels of a C-terminal agrin fragment identifies a new subset of sarcopenia patients. *Exp Gerontol*, 2012.
- 14) Drey M, Sieber CC, Bauer JM, et al : C-terminal Agrin Fragment as a potential marker for sarcopenia caused by degeneration of the neuromuscular junction. *Exp Gerontol*, 2012.
- 15) Visser M, Pahor M, Taaffe DR, et al : Relationship of interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha with muscle mass and muscle strength in elderly men and women: the Health ABC Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* **57** : M326-332, 2002.
- 16) 福永大地, 久保幸穂, 森 秀一ほか : 高齢マウスの筋線維タイプ特異的な筋萎縮の病態解明. *基礎老化研究* **36** : 47-49, 2012.
- 17) Li Y, Lee Y, Thompson WJ : Changes in aging mouse neuromuscular junctions are explained by degeneration and regeneration of muscle fiber segments at the synapse. *J Neurosci* **31** : 14910-14919, 2011.
- 18) Conboy IM, Conboy MJ, Wagers AJ, et al : Rejuvenation of aged progenitor cells by exposure to a young systemic environment. *Nature* **433** : 760-764, 2005.
- 19) Brack AS, Conboy MJ, Roy S, et al : Increased Wnt signaling during aging alters muscle stem cell fate and increases fibrosis. *Science* **317** : 807-810, 2007.
- 20) Naito AT, Sumida T, Nomura S, et al : Complement C1q activates canonical Wnt signaling and promotes aging-related phenotypes. *Cell* **149** : 1298-1313, 2012.

神経筋接合部の維持機構と筋萎縮

Maintenance of neuromuscular junction and muscle atrophy

森 秀一 重本和宏

Shuuichi MORI and Kazuhiro SHIGEMOTO

東京都健康長寿医療センター研究所・老年病研究チーム・運動器医学



◎超高齢社会に突入しつつある現在の日本にとって、高齢者の日常生活の質を低下させるサルコペニア(加齢性筋肉減少症)への対策が社会的要請の強い重要な課題になってきている。したがって科学的根拠に基づいた早期予防、リハビリの有効性および効果判定、新しい運動処方の開発基盤のためにサルコペニアのメカニズム解明が必須である。サルコペニアの発症機序は複雑で、さまざまな要因が関連していると考えられているが、近年は筋と運動神経の関係が注目を集めるようになってきた。著者らは原因不明の重症筋無力症の発症機序を解析する過程で、筋と運動神経は双方向的にたがいの機能・形態を維持しており、その機構に神経筋接合部が重要な役割を果たしていることを示してきた。重症筋無力症とサルコペニアは発症の引き金となる原因は異なるが、これら2つに共通した筋萎縮・筋力低下の症状は神経筋接合部の機能・形態の維持機能の破綻によって生じていると考えられる。それゆえ、神経筋接合部の維持機能や可塑性の改善がサルコペニアの発症・進行の抑制につながる可能性が高く、今後の対策を考えるうえで神経筋接合部は重要な標的となっていくであろう。

Keyword 神経筋接合部、サルコペニア、重症筋無力症、MuSK

老化は身体的に自立していく能力を徐々に奪い、日常生活の質を低下させる。高齢者におけるこれらの問題を引き起こす根本的要因はサルコペニアと呼ばれる加齢に伴う筋萎縮と筋力の低下である^{1,2)}。サルコペニアの病因はいぜんとして議論を呼ぶ問題であり、運動神経細胞または筋サテライト細胞の減少や機能低下、サイトカイン系の異常、酸化ストレス、成長ホルモンや性ホルモンの異常などさまざまなものがあげられている。おそらく、それぞれの要因が関連し合って引き起こされるものと考えられるが、本稿では神経筋接合部の機能・形態に着目し、サルコペニアのメカニズムについてあらたなエビデンスを紹介する。



神経筋接合部の構造

神経筋接合部は運動神経細胞と骨格筋線維のつなぎ目であり、運動神経終末(プレシナプス)、シナプス間隙および筋形質膜(ポストシナプス)より

構成されている(図1)。運動神経の軸索は骨格筋線維の近傍までくると髄鞘を失い、筋形質膜の窪みに直接はまり込んで終わっている。運動神経終末には神経伝達物質であるアセチルコリン(ACh)を貯蔵している多数のシナプス小胞が存在し、それぞれのシナプス小胞には5,000~10,000個のACh分子が含まれている。一方、ポストシナプス膜にはシナプス皺(ひだ)と呼ばれる細かい窪みが多数存在しており、シナプス皺の頂上部にはアセチルコリン受容体(AChR)が高密度で発現している。また、受容体密度は運動神経終末の直下が10,000個/ μm^2 以上なのに対し、それ以外の領域では10個/ μm^2 以下と大幅に異なっている^{3,4)}。シナプス皺は神経筋接合部の構造を複雑なものにしているが、これによってポストシナプス膜の表面積を増大させている。このように神経筋接合部の形態は運動神経と筋の伝達効率を上げるために特殊化されている。

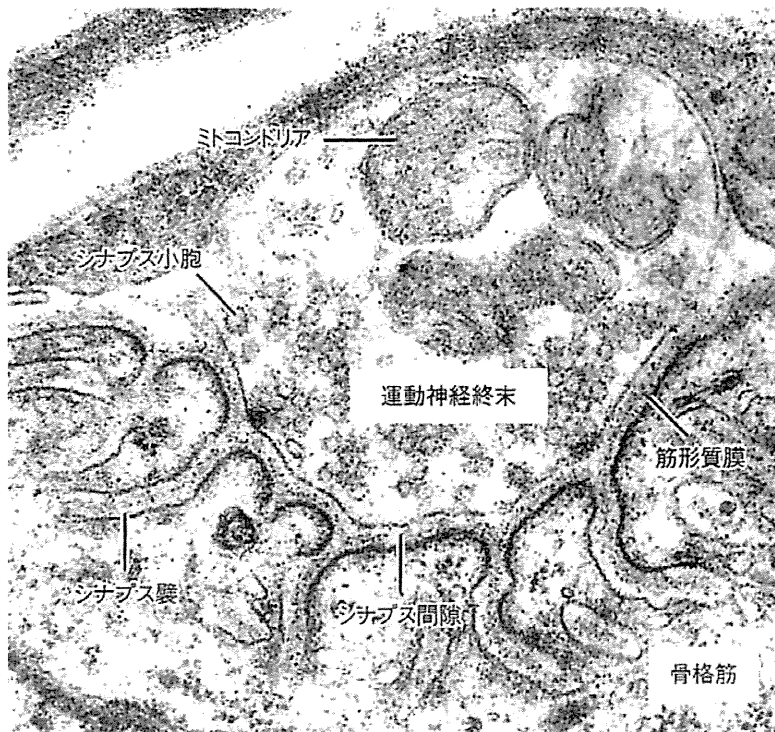


図 1 神経筋接合部の構造



サルコペニアによる筋と神経筋接合部の変化

サルコペニアの発症には複数のメカニズムが想定されているが、対照的にサルコペニアの状態にある骨格筋では共通して特徴的な形態変化が認められている。筋線維数の減少、小角化線維の出現による筋線維径のばらつき、中心核の出現、筋線維タイプの群化による速筋線維と遅筋線維の比率変化といったものであるが⁵⁾、多くの研究結果から、これらは筋線維の脱神経支配(除神経)の結果として生じている可能性が高いと考えられるようになってきた^{2,6,7)}。とくに速筋線維は除神経されやすく、近隣に存在する遅筋線維を支配している運動神経から再支配を受け、運動単位の再構築を起こすことが知られている。しかし、老化が進んで除神経の進行が再支配の能力を大きく上まわる状況では、代償的に神経支配されなかった筋線維は変性して萎縮または消失していくため、最終的に筋量が低下していく(図2)。サルコペニアの骨

格筋では速筋線維の選択的な萎縮や遅筋線維の比率増加が認められるが、これらの現象は除神経によるメカニズムを考慮すると受け入れやすい。

さらに動物実験では神経筋接合部においても顕著な形態変化が認められている(図3)。プレシナプス側の運動神経終末がsprouting(軸索の分枝と伸展)を起こし、ポストシナプス側のAChRの凝集は激しい断片化を生じるといったものであるが⁶⁻¹⁰⁾、加齢による形態変化は光学顕微鏡レベルだけでなく、電子顕微鏡レベルでも認められる¹¹⁾。これらの研究では神経筋接合部の形態変化は筋線維の変性と再生を反映しているという結果¹⁰⁾や、むしろ神経筋接合部での変化がサルコペニアの発症の前に先行して生じるという考察が示されており⁶⁾、これらの形態変化が除神経につながる前段階の現象とみなされるようになってきた。前述したように、神経筋接合部の複雑な構造は神経と筋の刺激伝達による筋の収縮、ひいては筋力の維持に必須である。従来、神経筋接合部にはこの複雑な構造を恒常的に維持する能力が備わっているはずであるが、他の生体器官と同様に

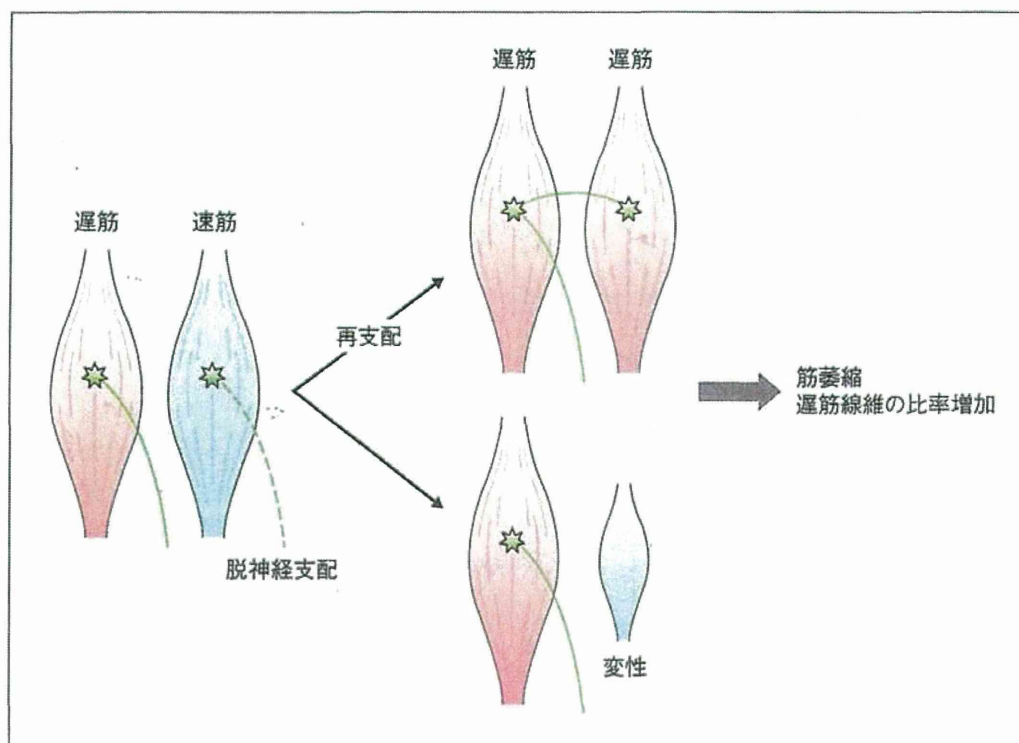


図 2 サルコペニアによる筋の質的・量的変化

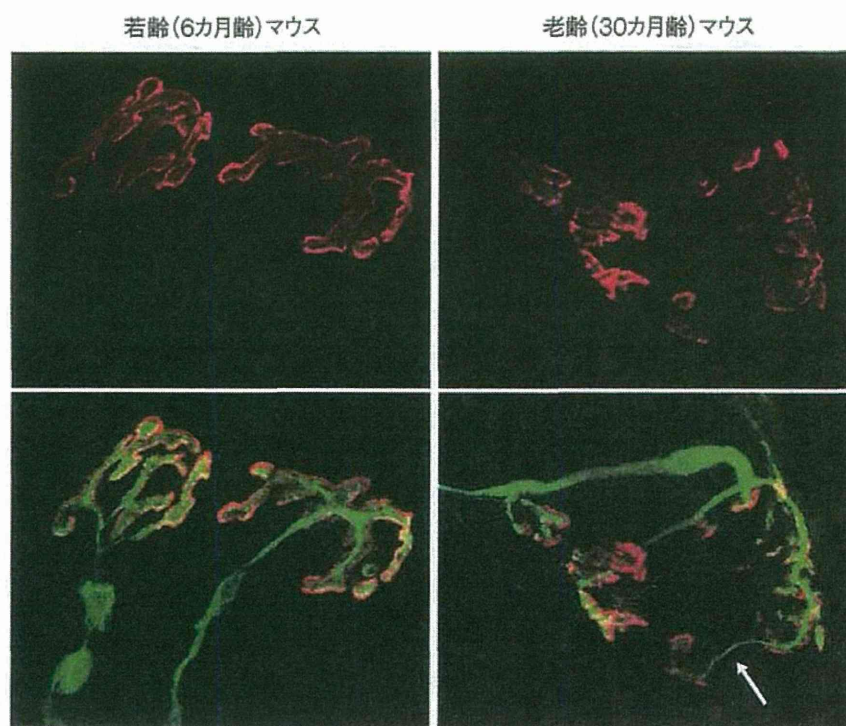


図 3 サルコペニアによる神経筋接合部の形態変化

緑が運動神経、赤が AChR の凝集を示している。上段は AChR の凝集のみを示した。矢印は神経終末の sprouting を示している。

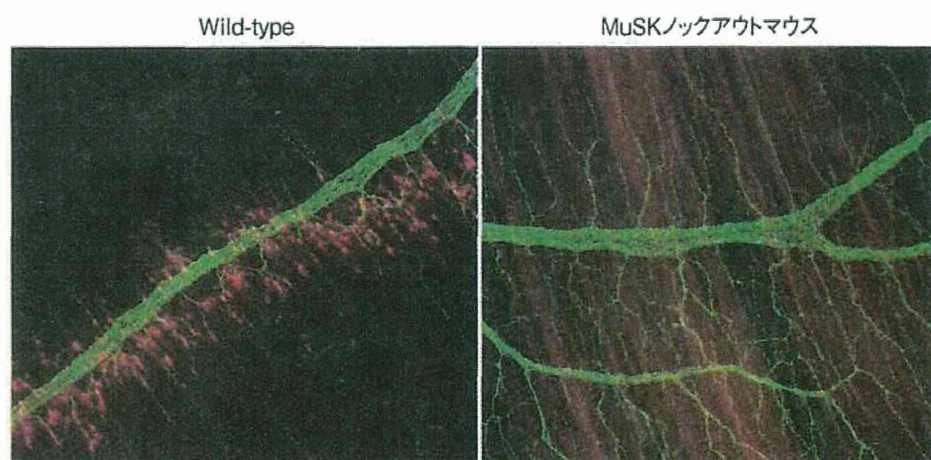


図 4 MuSKノックアウトマウスの神経筋接合部の形態
緑が運動神経、赤が AChR の凝集を示している。

老化によってその能力が低下することも考えられる。それゆえ、神経筋接合部の維持能力の低下による構造変化がサルコペニアの発症に重大な影響を及ぼしている可能性は高い。次項からは神経筋接合部の維持機構について重症筋無力症の動物モデルを用いた著者らの研究成果を中心に紹介する。



MuSK による神経筋接合部の維持機構と重症筋無力症の発症機序

現在、神経筋接合部の構造維持を担う分子のひとつとして MuSK (muscle-specific kinase) が知られている(「サイドメモ 1」参照)。MuSK は約 100 kDa の受容体型チロシンキナーゼであり、AChR とともに神経筋接合部の筋側のシナプス襞

サイドメモ 1

MuSK の活性化による AChR の凝集

MuSK の自己リン酸化による活性化を介した AChR の凝集は、運動神経終末から分泌される agrin によって誘導される。しかし、agrin と MuSK は直接結合せず、MuSK と同様にポストシナプス膜に局在している LRP4 に結合し、これらが細胞外領域で複合体を形成して MuSK を活性化している。さらに、MuSK のリン酸化チロシンを含む領域に対する結合ドメインをもつ Dok-7 が MuSK を細胞内から活性化する。細胞内外から活性化された MuSK はその下流においてさまざまなキナーゼ分子を動員し、最終的に AChR の β サブユニットがリン酸化される。 β サブユニットのリン酸化はアクチン細胞骨格系の再構築を促し、AChR の凝集化を誘導する。加えて足場蛋白の rapsyn と結合することで、形成された凝集を安定化している²⁵⁾(図 6 も参照)。

サイドメモ 2

重症筋無力症

重症筋無力症は全身の筋力低下と異常な易疲労性を特徴とする神経筋接合部の自己免疫疾患である。とくに眼瞼下垂、複視など眼の症状を起こしやすく、重症化すると呼吸筋の麻痺などを起こすこともある。自己抗体によって神経筋接合部に存在する分子の機能が阻害され、ACh による神経と筋の刺激伝達が抑制されるために生じる。原因となる自己抗体として、AChR に対する自己抗体(約 7 割の患者に存在する)と MuSK に対する自己抗体(約 1 割の患者に存在する)の 2 種類で医学的エビデンスが得られている。また、原因がいまだ不明の重症筋無力症も存在する。厚生労働省によって特定疾患に指定されており、2006 年での有病率は人口 10 万人当たり 11.8 人である。

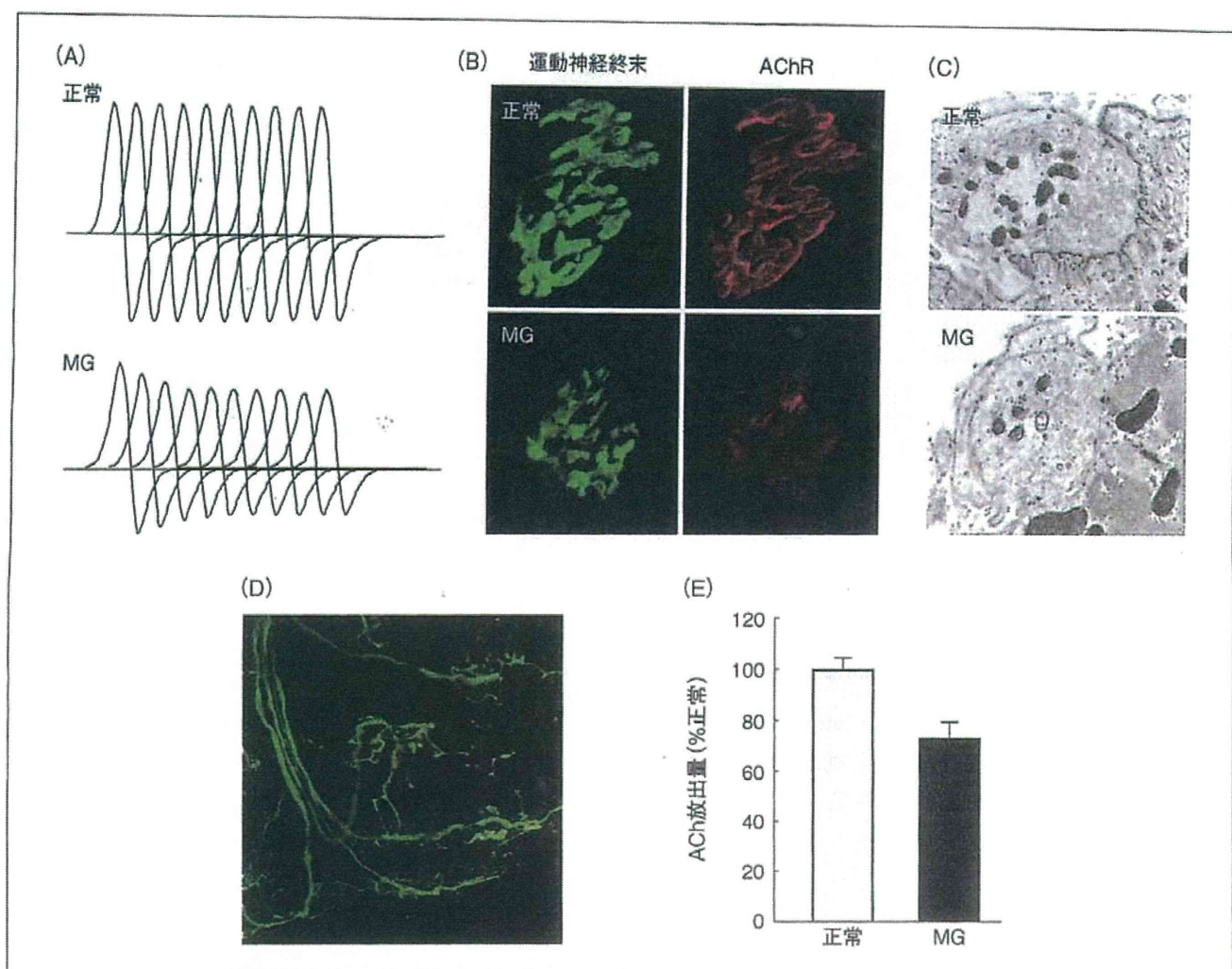


図5 重症筋無力症(MG)による神経筋接合部の機能・形態変化

- A: 反復神経刺激による筋活動電位振幅の減衰反応。
 B: 運動神経終末の縮退とAChR凝集の散乱。
 C: シナプス襞の消失。
 D: 運動神経終末のsprouting。
 E: 運動神経終末からのACh放出量の低下。

の頂上部に凝集している。図4は新生児のMuSKノックアウトマウスの横隔膜を観察したものであるが、wild-typeと比較して運動神経終末が過剰に伸展しており、明確なAChRの凝集が認められない。それゆえ、MuSKは胎生期の神経筋接合部のAChR凝集とシナプスの形態形成に必須の分子であると考えられていた¹²⁾。しかし、近年になって原因不明であった重症筋無力症の患者血清中にMuSKに対する自己抗体が存在することが明らかとなり¹³⁾(「サイドメモ2」参照)、著者らはその自己抗体による重症筋無力症の発症機序を解析する過程で、成体の神経筋接合部における

MuSKの役割を明らかにしてきた。

重症筋無力症は免疫系の異常により発症する疾患であるが、原因となる抗原を実験動物に免疫し、抗体を産生させることでヒトと類似の症状を引き起こすことが可能である。著者らの研究チームではMuSKの細胞外領域の組換え蛋白をウサギに免疫して重症筋無力症を発症させ、抗MuSK抗体の病原性を証明している¹⁴⁾。さらに、補体欠損マウスにおいても同様に重症筋無力症が発症することを示している^{15,16)}。補体欠損マウスを用いた場合、抗原のMuSKと抗MuSK抗体の複合体形成による補体の活性化が起らないため、神経

筋接合部の非特異的な組織破壊による影響を完全に排除することができる。つまり産生された抗体によって MuSK の機能が抑制された結果、重症筋無力症が発症するというを示している。重症筋無力症を発症したマウスは顕著な筋萎縮と筋力低下を示し、筋電図を用いた解析でも神経筋接合部の刺激伝達能の抑制によって筋の疲労耐性が低下していることが明らかであった(図 5-A)。さらに、神経筋接合部の形態解析では AChR の凝集が散乱して発現量(蛍光リガンドによる染色性)も低下しており(図 5-B)、電子顕微鏡レベルの観察でもシナプス膜の消失が認められた(図 5-C)。

興味深いのは、MuSK が神経筋接合部のポストシナプス(筋)側に発現している分子にもかかわらず、抗体による機能抑制の影響がプレシナプス(運動神経)側にも及んでいるということである。プレシナプスの形態異常は MuSK ノックアウトマウスでも明らかであったが、重症筋無力症マウスにおいても運動神経終末の縮退が明らかであり(図 5-B)、sprouting が認められるシナプスもある(図 5-D)。また、MuSK の機能抑制は形態だけでなく、プレシナプスの機能的な面にも影響を及ぼしている。微小なガラス電極を用いることで、ポストシナプス膜で生じる脱分極を *ex vivo* で測定し、神経刺激によって運動神経終末から放出される ACh 量を求めることが可能であるが、重症筋無力症を発症すると ACh の放出量が低下することが明らかとなっている(図 5-E)。これらの結果はプレシナプスの障害がポストシナプスの障害(MuSK の機能抑制)によって誘導されるということに加え、ポストシナプス側からプレシナプスの機能・形態を制御する逆行性のシグナルの存在を示唆している。つまりポストシナプスの AChR の凝集維持にプレシナプスから分泌される agrin が必要であることと同様に、プレシナプスの機能・形態維持にもポストシナプス側からの因子が必要であるということである。具体的な因子はまだ同定されていないが、MuSK がポストシナプスからのシグナルに関与している可能性は高い。重症筋無力症の動物モデルで明らかとなったことは、筋

と運動神経は神経筋接合部を介して双方向的にたがいの機能・形態を維持しており、MuSK がその相互作用に重要な役割を果たしているということである。重症筋無力症では自己抗体によってその機能が抑制されるため、神経筋接合部の変性を介して筋と運動神経の機能・形態異常が誘導され、筋萎縮・筋力低下が生じていると考えられる(図 6)。

重症筋無力症は自己免疫疾患であり、サルコペニアとは発症の引き金異なる。しかし、これら 2 つに認められる筋萎縮・筋力低下といった症状は、神経筋接合部の維持機能が崩壊することによって生じるという基本的な作用機序が共通している可能性が高い¹⁷⁾。それゆえ、MuSK 機能を抑制する重症筋無力症の動物モデルはサルコペニアの発症機序を解明するうえで有用なツールになると考えている。



MuSK とサルコペニアの関連性

現在までのところ、MuSK とサルコペニアの直接的な関連を示した研究は報告されていない。しかし、最近になって間接的なながらも MuSK との関連を示唆する研究が報告されてきたので紹介したい。神経型セリンプロテアーゼの neurotrypsin は MuSK の活性化分子である agrin を分解する唯一のプロテアーゼであると知られている。この neurotrypsin を神経細胞特異的に過剰発現させ、agrin の分解を促進させたマウスでは若齢時から AChR 凝集の断片化といった神経筋接合部の形態変化とともに、サルコペニア様の筋症状(筋線維数の減少、中心核の出現、遅筋線維の比率増加など)が現れると報告されている¹⁸⁾。これは神経筋接合部の維持能力低下がサルコペニアの発症に関与していることを支持するものであり、agrin の分解促進による MuSK 活性化の低下が発症に寄与していることを示唆している。しかし、neurotrypsin ノックアウトマウスや neurotrypsin 抵抗性の agrin を過剰発現させたマウスにおいても実際の老化によって生じるサルコペニアの症状を抑制することはできない。Agrin 刺激を伝達する

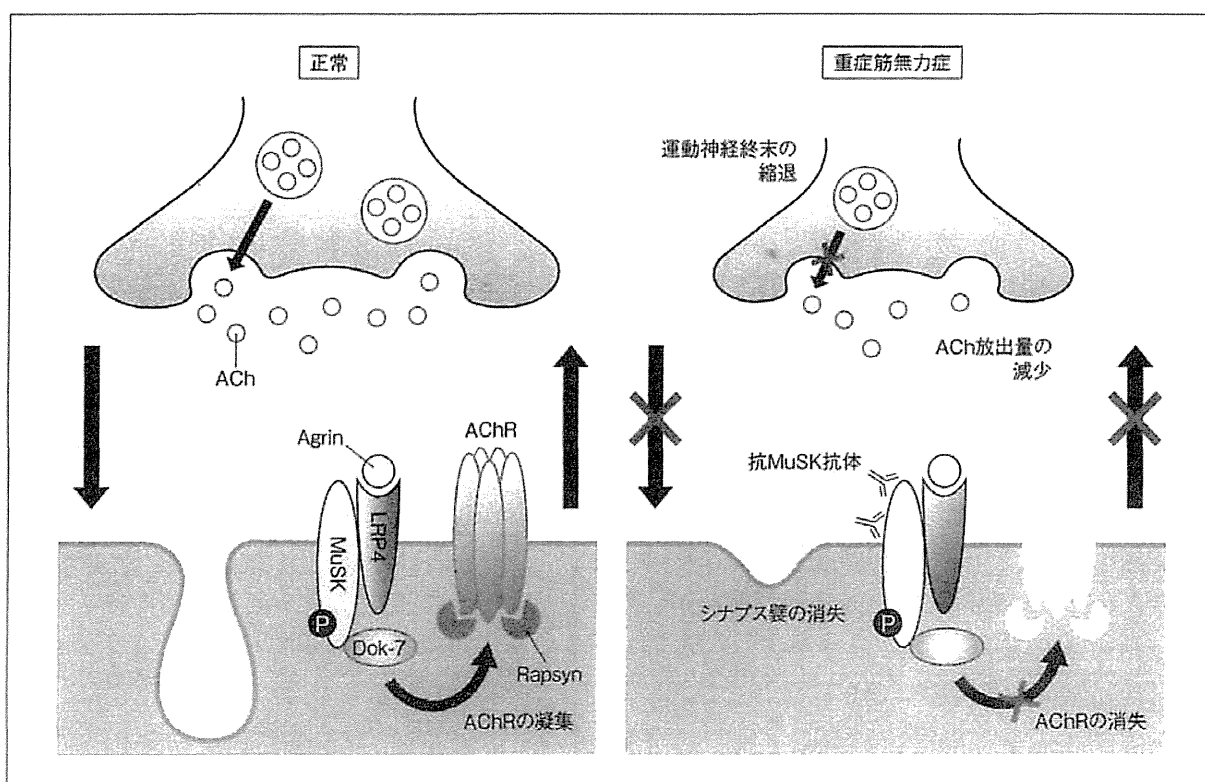


図 6 神経筋接合部の維持機構を介した筋と運動神経の相互作用

LRP4, MuSK, Dok-7 など下流の分子が老化によって発現や活性が低下する可能性も考慮する必要があるが、サルコペニアの発症機序が agrin の分解のみに依存しておらず、複数の因子に起因することを示唆している。また、MuSK と同じく受容体型チロシンキナーゼである TrkB のヘテロノックアウトマウスにおいてもサルコペニア様の神経筋接合部の形態変化とともに筋機能の低下が生じると報告されている¹⁹⁾。

サルコペニア研究への展開・応用

神経筋接合部の維持機能低下による形態変化がサルコペニアにつながるということは、逆に神経筋接合部の安定性を高めて形態変化を抑制することで、サルコペニアの発症・進行を抑制することが可能になると考えられる。動物実験のレベルではあるが、神経筋接合部は可塑性に富んだ組織であり、持久性トレーニングやレジスタンストレーニング、または不活動によってその形態が変化す

ることが明らかになっている²⁰⁾。さらに興味深いことに、老齢マウスに自発的運動を促すと、AChR 凝集の断片化といったサルコペニア様の変化を起こしていた神経筋接合部の形態が若齢期の状態へと逆行的に変化すると報告されている⁹⁾。具体的なメカニズムは明らかにされていないが、筋からの栄養因子の発現・分泌が筋活動の増加によって増強し、神経筋接合部の維持機能を改善させている可能性が示唆されている。近年、骨格筋は、マイオカインと総称すべき分泌因子を産生する内分泌器官としての機能が注目されつつあるが²¹⁾、運動トレーニングにより制御されるマイオカインの同定と、そのマイオカインが神経筋接合部の維持機能や可塑性に及ぼす作用についても検討していく必要があると思われる。ヒト高齢者の場合、レジスタンストレーニングの初期に認められる筋力増強は筋電図学的な研究から筋肥大よりも神経的要素の改善によってもたらされていると示されているが^{22,23)}、この改善にも神経筋接合部の可塑性が関与しているのかもしれない。

また、神経筋接合部の維持機能を解明することで、サルコペニアのバイオマーカーの開発につながることも可能ではないかと考えられる。実際に、上述した neurotrypsin による agrin の分解産物の血中濃度を測定し、サルコペニアの診断に利用する研究がヨーロッパで進んでいるようである²⁴⁾。サルコペニアを早期に発見することができれば、進行を抑制するための適切な運動処方を開発し、その有効性を検討することが可能となる。今後、神経筋接合部はサルコペニア対策にとって重要な標的になっていくと考えられる。

文献

- 1) Roubenoff, R. and Hughes, V. A.: Sarcopenia : current concepts. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.*, **55** : M716-M724, 2000.
- 2) Doherty, T. J.: Aging and sarcopenia. *J. Appl. Physiol.*, **95** : 1717-1727, 2003.
- 3) Hartzell, H. C. and Fambrough, D. M.: Acetylcholine receptor production and incorporation into membranes of developing muscle fibers. *Dev. Biol.*, **30** : 153-165, 1973.
- 4) Cohen, S. A. and Fischbach, G. D.: Clusters of acetylcholine receptors located at identified nerve-muscle synapses *in vitro*. *Dev. Biol.*, **59** : 24-38, 1977.
- 5) Lexell, J. et al.: What is the cause of the ageing atrophy? Total number, size and proportion of different fiber types studied in whole vastus lateralis muscle from 15-to 83-year-old men. *J. Neurol. Sci.*, **84** : 275-294, 1988.
- 6) Deschenes, M. R. et al.: Remodeling of the neuromuscular junction precedes sarcopenia related alterations in myofibers. *Exp. Gerontol.*, **45** : 389-393, 2010.
- 7) Jang, Y. C. and Remmen, H. V.: Age-associated alterations of the neuromuscular junction. *Exp. Gerontol.*, **46** : 193-198, 2011.
- 8) Balice-Gordon, R. J.: Age-related changes in neuromuscular innervation. *Muscle Nerve*, Suppl. **5** : S83-S87, 1997.
- 9) Valdez, G. et al.: Attenuation of age-related changes in mouse neuromuscular synapses by caloric restriction and exercise. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **107** : 14863-14868, 2010.
- 10) Li, Y. et al.: Changes in aging mouse neuromuscular junctions are explained by degeneration and regeneration of muscle fiber segments at the synapse. *J. Neurosci.*, **31** : 14910-14919, 2011.
- 11) Ezaki, T. et al.: Age changes of neuromuscular junctions in the extensor digitorum longus muscle of spontaneous thymoma BUF/Mna rats. A scanning and transmission electron microscopic study. *Virchows Arch.*, **437** : 388-395, 2000.
- 12) DeChiara, T. M. et al.: The receptor tyrosine kinase MuSK is required for neuromuscular junction formation *in vivo*. *Cell*, **85** : 513-523, 1996.
- 13) Hoch, W. et al.: Auto-antibodies to the receptor tyrosine kinase MuSK in patients with myasthenia gravis without acetylcholine receptor antibodies. *Nat. Med.*, **7** : 365-368, 2001.
- 14) Shigemoto, K. et al.: Induction of myasthenia by immunization against muscle-specific kinase. *J. Clin. Invest.*, **116** : 1016-1024, 2006.
- 15) Mori, S. et al.: Antibodies against muscle-specific kinase impair both presynaptic and postsynaptic functions in a murine model of myasthenia gravis. *Am. J. Pathol.*, **180** : 798-810, 2012.
- 16) Mori, S. et al.: 3,4-diaminopyridine improves neuromuscular transmission in a MuSK antibody-induced mouse model of myasthenia gravis. *J. Neuroimmunol.*, **45** : 75-78, 2012.
- 17) Shigemoto, K. et al.: Muscle weakness and neuromuscular junctions in aging and disease. *Geriatr. Gerontol. Int.*, **10** : S137-S147, 2010.
- 18) Bütikofer, L. et al.: Destabilization of the neuromuscular junction by proteolytic cleavage of agrin results in precocious sarcopenia. *FASEB J.*, **25** : 4378-4439, 2011.
- 19) Kulakowski, S. A. et al.: Reduced TrkB expression results in precocious age-like changes in neuromuscular structure, neurotransmission, and muscle function. *J. Appl. Physiol.*, **111** : 844-852, 2011.
- 20) Wilson, M. H. and Deschenes, M. R.: The neuromuscular junction : anatomical features and adaptations to various forms of increased, or decreased neuromuscular activity. *Int. J. Neurosci.*, **115** : 803-828, 2005.
- 21) Manabe, Y. et al.: Myokines : do they really exist? *J. Phys. Fitness Sports Med.*, **1** : 51-58, 2012.
- 22) Moritani, T. and deVries, H. A.: Neural factors versus hypertrophy in the time course of muscle strength gain. *Am. J. Phys. Med.*, **58** : 115-130, 1979.
- 23) Moritani, T. and deVries, H. A.: Potential for gross muscle hypertrophy in older men. *J. Gerontol.*, **35** : 672-682, 1980.
- 24) Hettwer, S. et al.: Elevated levels of C-terminal agrin fragment identifies a new subset of sarcopenia patients. *Exp. Gerontol.*, 2012, (in press)
- 25) Wu, H. et al.: To build a synapse : signaling pathways in neuromuscular junction assembly. *Development*, **137** : 1017-1033, 2010.

2

サルコペニア発症のメカニズム

宮崎 剛* 森 秀一*
重本 和宏*

要旨 サルコペニアとは、加齢に伴い骨格筋の筋肉量および筋力が徐々に低下していく現象である。サルコペニアは、高齢者の骨折・寝たきりにつながり、ADL（日常生活動作）やQOL（生活の質）を低下させる。超高齢社会を迎えた日本においてサルコペニアを克服することは、社会全体に利益をもたらすと考えられる。また、基礎代謝の低下から生活習慣病に罹りやすくなるおそれもあり、加齢に伴うサルコペニア発症のメカニズムを解明し、その改善および予防のための対策を講じることは今後さらに重要になると思われる。本稿では、サルコペニアに特徴的な病態とその発症のメカニズムについて概説する。

〈Key point〉

はじめに

サルコペニア（sarcopenia）とは、骨格筋・筋肉（sarco）が減少（penia）していることを指す比較的新しい造語である。広義では筋肉量の減少する病態全般を指し、加齢以外に、活動不足や無重力環境（宇宙生活など）、疾病、低栄養などが原因になることもある。狭義では加齢に伴う筋肉量の低下であり、老年症候群の一つとされている。

一般的に70歳までに20歳代に比較すると骨格筋面積は25～30%減少し、筋肉量は50歳以降、毎年1～2%程度減少するといわれている。加齢による筋肉量の減少は速筋を中心とした萎縮と線維自体の減少に原因があり、一般に筋肉の減少分は脂肪に置き換えられる。70歳以下の高齢者の13～24%、80歳以上では50%以上に、サルコペニアを認めるという報告がある¹⁾。サルコペニアは高齢化が進む日本で、深刻な健康問題となりえる。また、筋肉量の減少によって基礎代謝量が低下するためメタボリックシンドロームを生じさせる可能

Key words: 筋萎縮, 老化, 筋サテライト細胞, 筋萎縮関連遺伝子, 神経筋接合部

* 東京都健康長寿医療センター研究所老年病研究チーム運動器医学（〒173-0015 東京都板橋区栄町 35-2）

性が高く、その抑制は国民全体の大きな課題である。

サルコペニアの概念は理解しやすいが、その評価法は未だ曖昧である。現在のところサルコペニア評価の定義は、1998年に Baumgartner らにより報告された方法が使用されることが多い¹⁾。サルコペニアを dual energy X-ray absorptiometry (DEXA) で測定された四肢の lean body mass (骨、脂肪を除いた部位が骨格筋であるとの考えに基づく) を身長 (m) を 2 乗した値で割った値 SMI (skeletal muscle index) とし、健康な 30 歳未満の SMI の標準偏差の 2 倍 (2SD) 以下、または男性で 7.26 kg/m^2 、女性では 5.5 kg/m^2 未満をサルコペニアと定義している。これに従うとサルコペニアの有病率は 70 歳までは 10~25 % で、80 歳以上では男性では 50 %、女性では 30 % となる。一方、Janssen らはバイオインピーダンス法 (組織の生物学的特性による電気伝導性の差異を利用して、身体構成を予測する方法) を使用して全身の筋肉量を推定し、正常筋肉量を男性では 10.76 kg/m^2 以上、女性では 6.76 kg/m^2 以上と定義した。重度のサルコペニアとして男性 $\leq 8.50 \text{ kg/m}^2$ 、女性 $\leq 5.75 \text{ kg/m}^2$ としている^{2),3)}。これらの評価方法を踏まえ、2010 年にサルコペニアの臨床定義および臨床基準として、筋力、筋量と身体能力の三つの指標を定量的に測定して評価する欧州の統一見解が、EWGSOP (European Working Group on Sarcopenia in Older People) より発表された⁴⁾。2012 年には厚生労働省研究班から、その監訳とわが国の現状から鑑みた欧州基準に対する見解が Q&A として発表されている⁵⁾。

I. サルコペニアと廃用性筋萎縮

廃用性筋萎縮

サルコペニアと同様に骨格筋量の減少をもたらすものに無重力環境や不活動 (ベッドレスト、ギプス固定など) による骨格筋への機械的負荷の減少があげられる。機械的負荷の減少による骨格筋量の減少は廃用性筋萎縮と呼ばれる。

萎縮のメカニズム

サルコペニアと廃用性筋萎縮の発症には、酸化ストレスや insulin-like growth factor-1 (IGF-1) シグナルの障害が重要であるとの報告があり、両者の萎縮のメカニズムには共通点もある⁶⁾。無重力や不活動による筋萎縮は短期間に急激に起こり、再び重力負荷がかかったり、不活動を解除すると速やかに筋肉量の回復が認められるのに対し、老化による筋萎縮は長時間かけて緩やかに進行し、回復が困難であるなどの相違点もみられる。さらに、廃用性筋萎縮ではおもに遅筋 (type I) 線維が減少するのに対し、老化による筋萎縮では、速筋 (type II) 線維が減少する。したがって、それぞれの発症メカニズムを知ることとは、筋萎縮を予防・治療する際に非常に重要となる (表 1)。

老化による筋萎縮

老化による筋萎縮は長時間かけて緩やかに進行し、回復が困難であるなどの相違点もみられる。さらに、廃用性筋萎縮ではおもに遅筋 (type I) 線維が減少するのに対し、老化による筋萎縮では、速筋 (type II) 線維が減少する。したがって、それぞれの発症メカニズムを知ることとは、筋萎縮を予防・治療する際に非常に重要となる (表 1)。

表1 サルコペニアと廃用性筋萎縮の相違

	老 化	廃用性
時間経過	慢性	急性
程度	緩やか	激しい
回復	不可逆的	可逆的
筋組織の変化	速筋 (type II) 線維優位に萎縮	遅筋 (type I) 線維優位に萎縮
運動単位数の変化	減少	変化なし
運動ニューロンの変化	減少	変化なし

表2 サルコペニア発症の要因候補

身体活動度の低下	インスリン抵抗性
栄養 (タンパク質) 不足	ミトコンドリア機能低下
骨格筋幹細胞 (衛星細胞) の減少	アポトーシス
酸化ストレス	ビタミンD ↓, 副甲状腺ホルモン ↑
炎症 (TNF- α , IL-6)	レニン-アンジオテンシン系
ホルモン変化	
成長ホルモン ↓ … IGF-1 ↓	
テストステロン ↓	
DHEAS ↓	
コルチゾール ↑	
エストロゲン ↓	

TNF- α : tumor necrosis factor- α , IL-6 : interleukin-6, IGF-1 : insulin-like growth factor-1, DHEAS : dehydroepiandrosterone sulfate

II. サルコペニアの発生に関連する因子

発症の要因候補

サルコペニアは遺伝因子と環境要因に加えて、エピジェネティックの変化など多様な老化促進因子が長時間重なって起きるため、その病態とメカニズムを解明することは困難である。現在まで多くの仮説が提唱されている (表2) が、いずれもヒトのサルコペニアの原因として十分な証明をするまでには至っていない。高齢者の活動度に関しては、日ごろの十分な活動、運動習慣によっても加齢に伴う筋肉量の低下は完全には防御できないため、運動、活動度の低下だけではサルコペニアの発症は説明できないと考えられる。

1. 筋再生と筋サテライト細胞

骨格筋は、本来再生能力の高い組織と考えられている。しかし、加齢に伴い筋再生能は低下する。サルコペニア発症の要因の一つとして、怪我などによる

筋損傷からの再生 筋損傷からの再生が補完できないために顕在化するという考え方がある⁷⁾。骨格筋は、多核の筋線維から構成されているが、筋線維の筋形質膜と基底膜の間には骨格筋幹細胞である筋サテライト（衛星）細胞と呼ばれる単核の細胞が存在する。骨格筋が損傷や過負荷を受けると、筋サテライト細胞は増殖因子やサイトカインなどの刺激で活性化されて増殖を開始し、筋前駆細胞（筋芽細胞）となる。増殖した筋サテライト細胞は、互いに、あるいは既存の筋線維と細胞融合することによって筋組織を再構築し肥大を促す。そのため、筋の再生能力の大半は筋サテライト細胞が担っていると考えられ⁸⁾、骨格筋の再生において重要な役割を果たしている。しかし、筋サテライト細胞は、加齢に伴い、数および機能（筋分化能、増殖能）が低下することが知られている^{8),9)}。筋サテライト細胞の増殖を促す因子として、IGF-1がよく知られている。Musaroらは、骨格筋特異的にIGF-1を強制発現させた高齢期マウスでは、筋損傷後の再生能力の回復を認め、その際、筋サテライト細胞の増殖が亢進していることを示した¹⁰⁾。IGF-1が筋サテライト細胞の増殖を亢進させるメカニズムとして、PI3K (phosphatidylinositol 3 kinase)/Aktの細胞内シグナル伝達経路の活性化、それに伴って細胞周期抑制因子であるサイクリン依存性キナーゼ (cdk) 抑制因子 p27^{Kip1} の転写活性がFOXO1 (forkhead boxO1) のリン酸化によって抑制されることがわかってきた¹¹⁾。筋サテライト細胞における多分化能が加齢によってどのような影響を受けるのかは大変興味深い。今後、筋サテライト細胞の分化・増殖の分子機構を解明し、それらを制御する細胞外因子を同定できれば、筋サテライト細胞の機能亢進を介して、高齢期の損傷筋の再生や筋萎縮後の回復を促進する介入方法（リハビリテーション、薬物療法）を開発できる可能性がある。

筋サテライト細胞

IGF-1

多分化能と加齢

2. 筋タンパク質分解の亢進

一般に細胞の形態は、構造タンパク質の合成と分解の動的なバランスにより決定されると考えられている。個体の成長が終わり成熟期に入ると、骨格筋細胞などの大きさはほぼ一定に保たれているが、これはタンパク質の合成と分解が平衡状態にあることによる。たとえばなんらかの原因により、前者が亢進すると成長を含めた骨格筋肥大や過形成が生じ、後者の場合は筋萎縮が起こる。タンパク質の合成と分解はともに、IGF-1や甲状腺ホルモンなどにより調節されている。しかし、前述したように骨格筋は無重力環境などのようなある特定の状態に置かれると、細胞骨格や収縮タンパク質の分解が亢進し、合成が抑制されて筋萎縮が生じる。構造タンパク質の崩壊は、筋原線維の縮小、太いフィラメントや細いフィラメントの分解、細胞内小器官であるミトコンドリアや筋

タンパク質合成/分解の平衡状態

小胞体の消失を伴い、筋線維数の減少、筋線維の縮小、線維化を生じて、結果として組織としての筋萎縮の状態を示す。しかし、こうした病態を引き起こす筋萎縮の分子メカニズムには未だ不明な点が多い。

筋細胞内タンパク質の分解系

筋萎縮には、細胞内タンパク質の分解が亢進していることはいうまでもない。これまで明らかになっている筋細胞内に存在するタンパク質の分解系は、リソソーム系、カルシウムイオン (Ca^{2+}) 依存性タンパク分解 (カルパイン) 系およびユビキチン-プロテアソーム系の三つが存在するが、そのなかでもサルコペニア発症に伴い、ユビキチン-プロテアソーム系が亢進することが報告されている¹²⁾。筋特異的ユビキチンリガーゼ遺伝子 MAFbx (muscle atrophy F-box)/atrogin-1 と MuRF1 (muscle ring finger 1) など筋萎縮関連遺伝子 (atrogenes) は、これまでさまざまな筋萎縮モデルにおいてその発現が増加することが報告されており、サルコペニア発症の一つのメカニズムとして、これら筋特異的ユビキチンリガーゼ遺伝子が関与していると考えられる¹³⁾。これらは、坐骨神経を切除すると発現が上昇する骨格筋に特異的なユビキチンリガーゼ群であり、それぞれの遺伝子をノックアウトしたマウスが坐骨神経切除による筋萎縮に抵抗性を示すことより、筋萎縮関連遺伝子であると証明された。

筋特異的ユビキチンリガーゼ遺伝子
筋萎縮関連遺伝子

IGF-1

また、筋細胞のもっとも強力な栄養因子は、IGF-1 であるが、筋萎縮環境にない場合は、そのシグナルが十分に活性化され、筋タンパク質合成は亢進し筋タンパク質分解は抑制される¹⁴⁾。しかしながら、筋萎縮環境にある場合では IGF-1 のシグナルが減弱し、Akt-1/PKB (protein kinase B) の活性化 (リン酸化) が障害される。その結果、筋タンパク質合成が低下し、逆に筋タンパク質分解は亢進する。興味深いのは、筋タンパク質分解である。先に示した atrogenes の発現はともに、Akt-1/PKB の下流にある FOXO 転写因子により制御されている。つまり、Akt-1/PKB の活性化が低下するとリン酸化しなかった FOXO 転写因子が核内に移行し、atrogenes の転写を高めると考えられている (図 1)。また、ミトコンドリア発生の転写共役因子である PGC-1 α が FOXO による筋特異的ユビキチンリガーゼ遺伝子の転写を抑制することで、筋萎縮を抑制することが報告されている¹⁵⁾。

筋タンパク質分解

3. 炎症性サイトカインの関与

TNF- α

IL-6

NF- κ B 活性化

サルコペニアを引き起こす液性因子として、TNF- α (tumor necrosis factor α) や IL-6 (interleukin 6) などの炎症性サイトカインがあげられる。近年、70~79 歳の自立した生活が可能な男女の骨格筋量および筋力は血中 TNF- α 濃度や IL-6 濃度と負の相関を示すことが報告された¹⁶⁾。さらに、TNF- α は転写因子 NF- κ B (nuclear factor- κ B) を活性化し、筋特異的転写因子 MyoD の

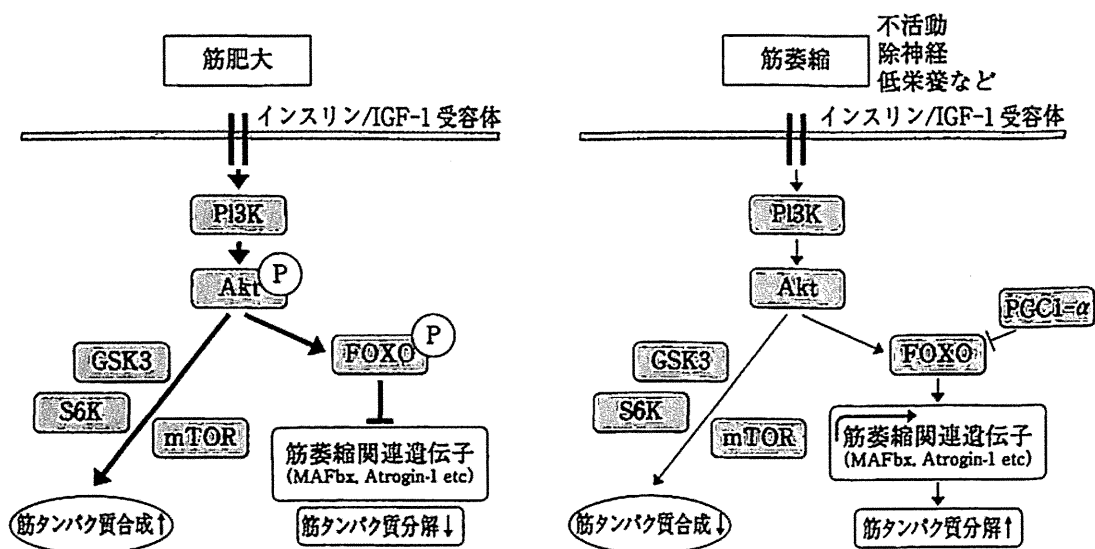


図1 筋タンパク質バランス
〔文献14〕より作成〕

発現を低下させ、主要な収縮タンパク質であるミオシンを分解させる¹⁷⁾。IL-6もNF- κ Bシグナルを活性化し、骨格筋の異化を促進する。さらに、IL-6トランスジェニックマウスは筋萎縮を発症するが、IL-6レセプターに対する抗体を投与することで筋萎縮が抑制されることが報告された¹⁸⁾。さらに、マウス骨格筋にTNF- α シグナルの下流のIKK (inhibitor of NF- κ B kinase) 遺伝子の特異的に発現して、NF- κ Bを活性化させると、MuRF1遺伝子の発現が増加し、ユビキチン-プロテアソーム系による筋タンパク質分解が促進し、筋萎縮が認められたことが報告された¹⁹⁾。加齢により、TNF- α は血中だけでなく、筋肉内でも増加することから、TNF- α /IKK/NF- κ Bを介する筋萎縮のメカニズムが生じている可能性がある。

4. 神経筋接合部の変化

もともと健常筋には萎縮へと向かうカスケードが常在している。若い健常人であっても骨折などで筋活動が停止すると、2週間以内で急速に筋萎縮に至る。適切な運動習慣により、運動神経線維と筋のつなぎ目である神経筋シナプスを介した筋と運動神経の相互作用システムが、萎縮カスケードに拮抗することで筋と運動神経の両方が保持されている^{20), 21)}。

サルコペニアの発症には複数のメカニズムが想定されているが、対照的にサルコペニアの状態にある骨格筋では共通して特徴的な形態変化が認められており、多くの研究結果から、これらは筋線維の脱神経支配（除神経）の結果とし

IKK 遺伝子

骨格筋の形態変化
除神経

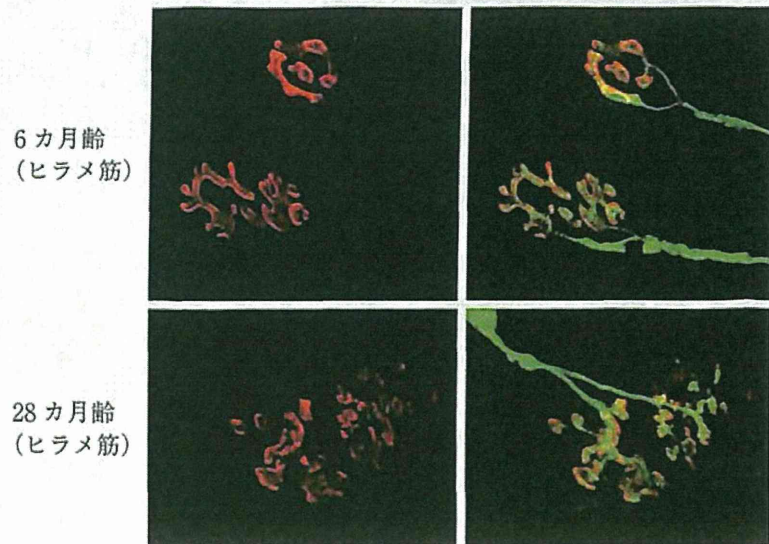


図2 サルコペニアによる神経筋接合部の形態変化
緑が運動神経、赤がアセチルコリン受容体 (AChR) の凝集を示す。ポストシナプス側の AChR の凝集は、加齢により正常な構造が崩壊し、断片化している。

て生じている可能性がある^{22)~24)}。とくに速筋 (type II) 線維は除神経されやすく、近隣に存在する遅筋 (type I) 線維を支配している運動神経から再支配を受け、運動単位の再構築を起こすことが知られている。しかし、老化が進んで除神経の進行が再支配の能力を大きく上回る状況では、代償的に神経支配されなかった筋線維は変性して萎縮または消失していくため、最終的に筋量が低下していく。サルコペニアの骨格筋では、速筋 (type II) 線維の選択的な萎縮や遅筋 (type I) 線維の比率増加が認められるが (表 1)、これらの現象は除神経によるメカニズムを考慮すると説明しやすい。

神経筋接合部の形態変化

さらに動物実験では、神経筋接合部においても顕著な形態変化が認められている (図 2)。プレシナプス側の運動神経終末が sprouting (軸索の分枝と伸展) を起こし、ポストシナプス側の AChR (acetylcholine receptor) の凝集は激しい断片化を生じるといったものであるが、加齢による形態変化は光学顕微鏡レベルだけでなく、電子顕微鏡レベルでも認められる²⁵⁾。神経筋接合部での変化がサルコペニアの発症の前に先行して生じるという考察が示されており、神経筋接合部の形態変化が除神経につながる前段階である可能性がある。加齢による神経筋接合部の維持能力の低下が、サルコペニアの発症に重大な影響を及ぼしている可能性は高く、サルコペニアの原因解明や予防法の開発につながるかもしれない。

おわりに

サルコペニアと廃用性筋萎縮の比較と、サルコペニア発症に関連する因子の候補について述べた。サルコペニア発症のメカニズムを多角的に明らかにすることは、この疾患に対する新たな治療戦略を生み出すことにつながると考えられる。

文 献

- 1) Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, et al : Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol* 147 : 755-763, 1998
- 2) Janssen I, Baumgartner RN, Ross R, et al : Skeletal muscle cutpoints associated with elevated physical disability risk in older men and women. *Am J Epidemiol* 159 : 413-421, 2004
- 3) Janssen I : Influence of sarcopenia on the development of physical disability : the Cardiovascular Health Study. *J Am Geriatr Soc* 54 : 56-62, 2006
- 4) Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, et al : Sarcopenia : European consensus on definition and diagnosis : Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing* 39 : 412-423, 2010
- 5) 厚生労働科学研究補助金（長寿科学総合研究事業）高齢者における加齢性筋肉減弱現象（サルコペニア）に関する予防対策確立のための包括的研究研究班：高齢者のサルコペニアに関する欧州ワーキンググループの報告の監訳と Q&A. *日老医誌* 49 : 788-805, 2012
- 6) Nakao R, Hirasaka K, Goto J, et al : Ubiquitin ligase Cbl-b is a negative regulator for insulin-like growth factor 1 signaling during muscle atrophy caused by unloading. *Mol Cell Biol* 29 : 4798-4811, 2009
- 7) Grounds MD : Age-associated changes in the response of skeletal muscle cells to exercise and regeneration. *Ann NY Acad Sci* 854 : 78-91, 1998
- 8) Hawke TJ, Garry DJ : Myogenic satellite cells : physiology to molecular biology. *J Appl Physiol* 91 : 534-551, 2001
- 9) Machida S, Booth FW : Increased nuclear proteins in muscle satellite cells in aged animals as compared to young growing animals. *Exp Gerontol* 39 : 1521-1525, 2004
- 10) Musaro A, McCullagh K, Paul A, et al : Localized Igf-1 transgene expression sustains hypertrophy and regeneration in senescent skeletal muscle. *Nat Genet* 27 : 195-200, 2001
- 11) Machida S, Spangenburg EE, Booth FW : Forkhead transcription factor FoxO1 transduces insulin-like growth factor's signal to p27Kip1 in primary skeletal muscle satellite cells. *J Cell Physiol* 196 : 523-531, 2003
- 12) Bardag-Gorce F, Farout L, Veyrat-Durebex C, et al : Changes in 20S proteasome activity during ageing of the LOU rat. *Mol Biol Rep* 26 : 89-93, 1999
- 13) Clavel S, Coldefy AS, Kurkdjian E, et al : Atrophy-related ubiquitin ligases, atrogin-1 and MuRF1 are up-regulated in aged rat Tibialis Anterior muscle. *Mech Ageing Dev* 127 : 794-801, 2006
- 14) Sandri M, Sandri C, Gilbert A, et al : Foxo transcription factors induce the atrophy-related ubiquitin ligase atrogin-1 and cause skeletal muscle atrophy. *Cell* 117 : 399-412, 2004
- 15) Sandri M, Lin J, Handschin C, et al : PGC-1alpha protects skeletal muscle from atrophy by suppressing FoxO3 action and atrophy-specific gene transcription. *Proc Natl Acad Sci USA* 103 : 16260-16265, 2006
- 16) Visser M, Pahor M, Taaffe DR, et al : Relationship of interleukin-6 and tumor necrosis factor-