

骨格筋由来液性因子とサルコペニアに関する探索的研究

研究分担者 江頭正人 東京大学 特任准教授

研究要旨

骨格筋における液性因子または液性因子受容体を網羅的に検討し、交感神経 受容体刺激により、骨格筋においてVDRの発現が上昇することを明らかにした。また、ビタミンD刺激によりGDNFが上昇することが明らかになった。これらのシグナルの活性化により、神経筋機能が改善し、サルコペニアの治療に有用である可能性がある。

A．研究目的

骨格筋の維持や身体活動の増加は、日常生活の維持のみならず、心血管疾患や認知症のリスク低下とかかわっている。また、身体活動の低下やサルコペニアが、死亡率や心血管疾患発症のリスクになることが知られている。このことは、骨格筋と全身の臓器、組織との間に液性因子を介したクロストークが存在することを示唆するが、その詳細は明らかではない。われわれは、運動時にみとめられる交感神経 受容体刺激によって発現が変動する骨格筋由来液性因子または液性因子受容体について探索的な検討をおこなった。

B．研究方法

無刺激ならびにイソプロテレノール刺激をおこなった培養骨格筋細胞（C2C12細胞）からmRNAを抽出し、cDNAマイクロアレイをおこないイソプロテレノールにて発現が変動する遺伝子を網羅的に検討した。変動が認められた遺伝子のなかで液性因子または液性因子受容体をコードする遺伝子を抽出した。それらの遺伝子のイソプロテレノールに

よる発現調節に関するメカニズムについても検討を加えた。

（倫理面への配慮）

東京大学の動物実験に関する倫理指針にそって本実験はおこなわれた

C．研究結果

マイクロアレイ解析によりイソプロテレノールによるビタミンD受容体（VDR）mRNAの発現上昇が認められた。VDR mRNAのイソプロテレノールによる上昇は、定量的RT-PCRにて確認された。また、ウエスタンブロット解析によりイソプロテレノールによるVDRタンパクレベルの発現上昇も確認された。選択的 2受容体活性化薬であるホルモテロールならびにフェモテロールにより同様にVDR発現上昇が認められ、イソプロテレノールの効果が選択的 2受容体拮抗薬ICI118551により遮断されることから、イソプロテレノールの効果は、2受容体を介していることが示された。C2C12細胞におけるVDRの発現上昇は、ビタミンD3の添加でも認められ、イソプロテレノールとビタミンD3の同時刺激によ

りさらなる上昇がみられた。ビタミンD3の刺激によりC2C12細胞において神経栄養因子GDNF: glial cell line-derived neurotrophic factorの発現上昇が認められた。

#### D . 考察

本研究において、交感神経 受容体刺激により骨格筋におけるVDRの発現が増強されること、その機序として、 $\alpha_2$ 受容体が関与していることをみいだした。一方、ビタミンD3刺激により骨格筋におけるGDNFが増強することをみいだした。GDNFは、神経細胞や神経筋接合部の維持に重要な役割を果たしていることが想定されることから、神経骨格筋軸の維持に交感神経シグナルとビタミンDシグナルが重要である可能性が示唆された。これらのシグナルの活性化がサルコペニアの治療に有用である可能性がある。実際に、臨床研究において、ビタミンD投与により転倒リスクが低下すること、その際に筋量、筋力が変化しないことから、ビタミンDには神経筋機能を改善する可能性が想定されている。今後、動物モデル、さらに高齢患者において、このことを検証する必要があると考えられる。

#### E . 結論

交感神経 受容体刺激により、骨格筋においてVDRの発現が上昇すること、ビタミンD刺激によりGDNFが上昇することが明らかになった。これらのシグナルの活性化により、神経筋機能が改善し、サルコペニアの治療に有用である可能性がある。

#### F . 健康危険情報

総括研究報告書参照

#### G . 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Shibasaki K, Ogawa S, Yamada S, Iijima K, Eto M, Kozaki K, Toba K, Akishita M, Ouchi Y. Association of decreased sympathetic nervous activity with mortality of older adults in long-term care. *Geriatr Gerontol Int.* 14: 159-166, 2014.

##### 2. 学会発表

なし

#### H . 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし