

日本福祉大学 共同研究会育成支援研究成果報告

研究代表者 所属・職：健康科学部・助教

氏名：土田 和可子

研究会名：骨格筋の基礎研究会

研究課題名：筋萎縮に関する生物学的研究

研究会発足当初の背景

近年、骨格筋生物学を取り囲む状況は一変している。超高齢社会を迎えたわが国では、加齢性の筋萎縮（サルコペニア）、癌・糖尿病等の慢性疾患による筋力低下（カヘキシー）、ステロイド筋症（筋萎縮および筋力低下が臨床的に問題とされる状態）、寝たきりや骨折に伴う筋活動の低下による筋萎縮の克服が、健康寿命延伸のための社会的に重要な課題となった。加齢や癌・慢性疾患、ステロイド服用、不活動に伴う筋萎縮は、運動機能低下のみならず、領域横断的な病態として、筋生物学者が取り組むべき重要な問題である。さらに、運動が健康の維持、疾病の予防のために必要であることは国民の多くが認識しているが、その背景について、十分明らかであるとは言い難く、疾患の経過、治療による回復過程での運動負荷の基準となる分子マーカーの確立をみていない。こうした多くの課題を克服するためには、基盤となる骨格筋生物学が重要である。

研究会の目的

本研究会では、各分野に属する研究者が、骨格筋に関する重要命題に取り組むとともに、実験結果や実験手法等の情報や知識を共有し、学際的に意見交換することで、他の学問分野からの視点や、異分野間の壁を乗り越えた新しい発想や発見、議論を促し、その相乗効果を通じて、筋萎縮の病態解明を進めるとともに、筋萎縮に対する予防、治療介入の方策を確立するための基礎的資料を提供することが目的である。

研究会の活動実績

本研究会では、筋萎縮進行過程における細胞内シグナル伝達分子の変化に着目し、筋萎縮進行過程における分子病態の解明を行うことで、筋萎縮

の治療や予防を目的とした効果的で効率的な治療法の開発に向けた科学的根拠を確立することを目的とし、筋萎縮進行過程における筋萎縮関連遺伝子であるオートファジー関連遺伝子、カルパイン関連遺伝子、ユビキチン関連遺伝子の発現状況について検討した。得られたデータを基礎資料とし、随時研究集会を開催し、実験結果や実験技術等について意見交換を行った。また、本研究会で得られた意見や結果をまとめ、成果の一部を関連学会（日本体力医学会大会・日本体力医学会東海地方会学術集会）にて報告した。また、研究成果の一部をまとめ関連雑誌（*Journal of Cellular Physiology*）に投稿中である。

研究成果

筋萎縮は、安静臥床、骨折後のギプス固定、老化に伴う退行性変化や、慢性疾患、ステロイド服用等によって引き起こされ、その発生メカニズムは筋細胞を構成する様々なタンパク質の合成抑制と分解亢進である。しかし、このような筋萎縮進行過程における分子病態については不明な点が多く、一致した見解は示されていない。そこで2015年度は、培養筋管細胞（C2C12筋管細胞）にdexamethasoneを添加することで筋萎縮を誘導し、筋萎縮進行過程における細胞内シグナル伝達分子の変化を検討した。その結果、筋萎縮を誘導した群のユビキチン関連遺伝子（Atrogin-1、MuRF1）の発現量は、通常培養した対照群のそれと比較して有意に高値を示したが、オートファジー関連遺伝子（Atg5、LC3、Beclin1、Sqstm1）、カルパイン関連遺伝子（Capn1）の発現量は両群で差を認めなかった。これらの結果は、筋萎縮誘導過程において、ユビキチン-プロテアソーム系が主要な役割を担っている可能性を示している。

今後の展望

今後は、これらの研究成果を基に、さらなる追加実験を行い、筋萎縮進行過程における詳細な病態解明を進めていく。現在、タンパク質分解系に関わる転写因子（FOXO1、FOXO3a）やタンパク質合成系に関わるシグナル伝達分子（Akt、p70S6K1、GSK3 β ）の活性化状況を安定性・再現性高く定量できる実験手法を確立する目的で、Western blot法を用い検出条件の検討を進めている。これらの結果を基に、本研究会は議論を重ねていき、筋萎縮の分子病態の解明を目指すとともに、解析結果から分子病態に基づく筋萎縮の予防法、治療法の開発に向けた基礎的資料を提供する。