

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

～2016 年：タンパク質合成系と分解系に関わるシグナル伝達分子に着目して～

### 研究会発足当初の背景

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、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）や、寝たきりや骨折に伴う筋活動量の低下による筋萎縮の克服が、社会的に重要な課題となっている。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、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、十分に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他分野の知識を共有し、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。

### 研究会の開催日程・テーマ、活動実績

本研究会では、分子生物学、細胞生物学のみならず、リハビリテーション医学、内分泌代謝学、免疫学、薬理学など広範な学問分野の臨床家を含む研究者の知識、技術、経験、実験データを基に、筋

萎縮の分子病態の解明を目指し、随時研究集会を開催し、議論を行っている。2016 年度においては、主に筋萎縮進行過程におけるタンパク質合成系と分解系に関わるシグナル伝達分子の活性化状況について共同研究を行い（5/30、6/13、6/27、7/12、8/2、9/26、10/11、10/20、12/19、1/16、2/7、2/18、3/28）、共同研究集会にてデータ検討を行い（6/21、7/25、9/1、9/20、10/4、10/31、11/15、11/22、12/5、2/28、3/2、3/29）、議論を重ねた。本研究会を通じて得られた意見や結果をまとめ、成果の一部を学術論文として雑誌（*Journal of Cellular Physiology*）に投稿し掲載された。また、成果の一部を関連学会（日本体力医学会大会・APS Intersociety Meeting・愛知県理学療法学術大会）にて報告した。

### 研究成果

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 2016 年度は、培養筋管細胞にステロイド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タンパク質合成系と分解系に関わるシグナル伝達分子の活性化状況を検討した。その結果、筋萎縮を誘導した群のタンパク質合成系に関わるシグナル伝達分子（Akt、p70S6K1、GSK3β）の活性化量は対照群のそれと比較して有意に低値を示し、タンパク質分解系に関わる転写因子（FoxO1、FoxO3a）の活性化量は有意に高値を示した。これらの結果は、筋萎縮誘導時には、“タンパク質合成系に関わるシグナル伝達分子の不活性化”と“分解系に関わるシグナル伝達分子の活性化”の両方が引き起こされ、筋萎縮が生じている可能性を示唆している。

## 今後の展望

今後は、これまでの共同研究会での検討内容を基に、各分野に属する研究者とともに標的シグナル伝達分子の阻害剤を用いた追加実験を行い、研究会構成メンバーやオブザーバー、外部講師と情報や知識を共有し、学際的に意見交換を行うことで、研究推進を図る。現在、標的シグナル伝達分子の活性化を安定的に阻害する条件を確立するために、阻害薬の投与条件について検討を進めている。これらの結果を基に、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していく。