

骨格筋局所のアンドロゲン産生が筋萎縮抵抗性に与える影響 Effect of Local Androgen Production on Skeletal Muscle Atrophy

1K04A501-7

指導教員 主査 福林 徹 先生

小國 博史

副査 鈴木 克彦 先生

【緒言】

近年日本の社会は、急速に高齢社会へと変貌を遂げた。加齢に伴う高齢者の身体機能低下は、転倒による骨折・寝たきりなどのリスクを増加させる一因である。転倒要因の一つとしては、筋力・筋量の低下が挙げられるが、高齢期には加齢性筋肉減弱症（サルコペニア）を発症することから、筋機能を運動によって維持・向上させることで QOL の維持を図ることが急務となっている。一方、骨格筋は可逆性に富んだ組織であり、加齢や不活動によって萎縮する。筋萎縮の要因は、身体活動の低下、タンパク同化ホルモンの低下などの因子に加え、筋萎縮関連遺伝子の発現が挙げられる。

萎縮した骨格筋内では、ユビキチンリガーゼである Atrogin-1 および MuRF1 の発現が増大し、筋タンパク分解を誘導する。筋萎縮抑制に関する研究では、タンパク同化ホルモンである Testosterone 投与により Atrogin-1 の発現が抑制された。それゆえ、アンドロゲンには筋萎縮を予防する可能性が示唆されている。また血中 Testosterone は運動により増加することから、運動によって血中 Testosterone 分泌を促進させることは、筋力の向上・維持に重要と考えられる。これまで Testosterone は主に精巣由来であると考えられてきたが、近年骨格筋内などの末梢組織においても Testosterone 及び DHT が産生されていることが報告されている。特にアンドロゲン活性が高い DHT 産生に働く 5α -reductase (srd5a1) は、局所アンドロゲン産生で重要な酵素である。しかし筋局所でのアンドロゲン産生が筋萎縮を予防するかは、現段階では明らかではない。そこで本研究では、骨格筋培養細胞を用いて、srd5a1 の強制発現が筋萎縮関連因子 Atrogin-1 発現に及ぼす機序を検討し、さらにマウス個体内の srd5a1 の働きを明らかにするために、srd5a1 についての筋萎縮抑制効果について検討した。

【方法】

マウス由来性骨格筋培養細胞 (C2C12 細胞) を用いて、通常培養群、萎縮因子を強制発現させる Dexamethasone 添加群、Dexamethasone および srd5a1 添加群に分け、各群について筋萎縮関連因子である Atrogin-1 発現量について検討(I)を行った。また生体内における機序の検討として、生後 9 週齢の雄マウスについて、通常飼育群、ギプス固定 3 日群、ギプス固定 7 日群の各条件で飼育を行い、ギプス固定群の左脚には srd5a1 を導入し回収後に体重、前脛骨筋の筋湿重量および Atrogin-1 発現量について検討(II)を行った。Atrogin-1 発現量の測定は Real-time PCR 法にて遺伝子発現を解析した。

【結果】

(I) Atrogin-1 の遺伝子発現は Dexamethasone 添加群では通常培養群に比べ、有意に増加していた。また Dexamethasone および srd5a1 添加群は Dexamethasone 添加群に比べ、有意に減少していた。

(II) 体重量は通常飼育群に対し、有意に減少していた。筋湿重量はギプス固定 3 日群では、右脚および srd5a1 を導入した左脚共に、通常飼育群に対する有意差は認められなかった。しかしギプス固定 7 日群は、右脚および srd5a1 を導入した左脚共に、通常飼育群に対し有意に減少した。またギプス固定 7 日群の右脚に比べ、srd5a1 を導入した左脚では、有意に高かった。Atrogin-1 の遺伝子発現はギプス固定 3 日群の右脚では、通常飼育群に比べ有意に増加した。しかしギプス固定 3 日群の srd5a1 を導入した左脚は、右脚に比べ有意に減少していた。一方、ギプス固定 7 日群の右脚および srd5a1 を導入した左脚は、通常飼育群に比べ有意に増加していた。右脚と srd5a1 を導入した左脚の間には有意差は認められなかった。

【考察】

Atrogin-1 が筋萎縮を誘導する骨格筋特異的ユビキチンリガーゼであることから、マウス骨格筋でギプス固定により Atrogin-1 の発現を高め、同時に筋量増加を誘導する srd5a1 を強制発現させたサンプルと比較し、Atrogin-1 を定量し筋萎縮が抑制されたかどうかを検討した。その結果、Atrogin-1 の発現は srd5a1 の導入により有意に抑制された。また筋重量の減少も有意に抑制された。筋量は運動により増加し、筋力も増強される。そしてアンドロゲン産生は、筋量の増加に関与している。一方で、加齢によりその分泌は徐々に減少し、結果筋量も減少する。先行研究では、運動後に筋組織で srd5a1 が著しく増加することが報告されており、運動が骨格筋局所でアンドロゲンの代謝を高める事実を示している。よって運動は、自己の体内機序としてアンドロゲンの産生が衰えた高齢者にとって、サルコペニアに抗う手段として特に有効な手立てであることが考えられる。

【結論】

筋局所での srd5a1 の強制発現が活性型アンドロゲン DHT の産生を促し、Atrogin-1 のプロモーター領域に存在する AR への DHT の結合が Atrogin-1 遺伝子の発現を抑制するメカニズムの存在が示唆された。また運動の実践が加齢性筋肉減弱症の予防に有効となるメカニズムについて、本実験がその解明の端緒となる可能性が示唆された。