

エクササイズが骨格筋にもたらす“再生”と“変性”

～間葉系前駆細胞の“老化”は骨格筋の再生を促す！細胞老化を味方にする新しい治療戦略への期待～

ポイント

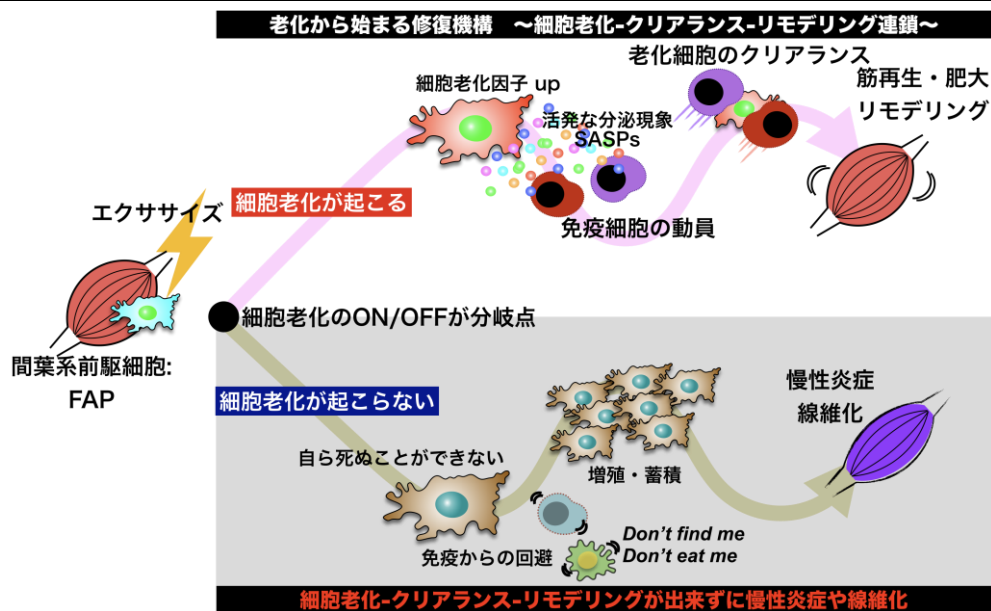
- ・エクササイズ(運動)がなぜ、筋の再生を促す場合と炎症を悪化させる場合があるかを解明。
- ・エクササイズによって間葉系前駆細胞が「細胞老化」を起こして筋の再生を促すことを新たに発見。
- ・骨格筋の慢性炎症に「細胞老化の誘導」が有効な可能性、筋疾患の効果的な治療法の発展に期待。

概要

札幌医科大学医学部解剖学第二講座の齋藤悠城助教（筆頭著者）と藤宮峯子教授，北海道大学大学院保健科学研究所の千見寺貴子准教授（プロジェクトリーダー，責任著者）らの研究グループは，正常マウスに対してエクササイズを行うと，骨格筋の間葉系前駆細胞(Fibro-adipogenic progenitor; FAP)^{*1}が細胞老化^{*2}をおこし，筋の再生が促されることを明らかにしました。一方で，骨格筋に慢性炎症をおこしたマウスでは FAP の老化が不十分で，エクササイズによってむしろ骨格筋の線維化病態^{*3}を悪化させることがわかりました。

そこで，骨格筋に慢性炎症をおこしたマウスに対して，エクササイズと AMP-activated protein kinase(AMPK)を活性化する薬物治療を組み合わせると，不十分であった FAP の細胞老化が誘導されて，筋の再生を促すことが明らかになりました。これらの成果は，エクササイズがなぜ，筋再生を促す場合と線維化や炎症を悪化させる場合があるかという，骨格筋の再生と変性の謎に対する新たなメカニズムの解明であると同時に，慢性炎症を起こした筋疾患に対する効果的な治療法として発展が期待できます。

なお，本研究成果は，2020年2月14日(金)公開の Nature Communications 誌にオンライン掲載されました。



本研究の概要

【背景】

慢性炎症性筋疾患は持続する炎症や線維化をきたし、筋機能を低下させます。副腎皮質ステロイドは有効な治療法のひとつではありますが、筋機能を十分に回復させるためにはそれだけでは不十分であり、運動介入の重要性が増しています。慢性炎症性筋疾患に対する運動は、筋機能を回復させる有効な治療法であることが報告されていますが、すべての症例で有効なわけではなく、場合によっては炎症や線維化を悪化させてしまう危険性も有しています。なぜ、運動刺激が筋再生を促す場合と、炎症や線維化を助長する場合があるのか、その運動刺激の二面性を説明するメカニズムは不明な点が多く残されていました。

そこで本研究では、筋再生と変性の両方に深く関わる FAP に着目し、筋再生と変性時に活性化する FAP の特徴をそれぞれ解析し、細胞老化システムがその鍵を握っていることを発見し、研究を進めました。

【研究手法】

急性筋炎モデルマウスと慢性筋炎モデルマウスを用いて、FAP が細胞ダメージに応答して活性化するときの表現系の変化を解析しました。また、細胞老化を制御する遺伝子のひとつである *Trp53* 遺伝子のノックアウトマウスを用いて、FAP における細胞老化因子の機能的意義を検討しました。さらに、慢性筋炎モデルマウスに運動介入及び薬物治療を行い、筋の再生・変性メカニズムの同定と治療効果の検討を行いました。

【研究成果】

はじめに、治る炎症である急性炎症モデルマウスでは、FAP が強い細胞老化因子の発現を呈する一方、慢性筋炎モデルマウスでは FAP の細胞老化因子の発現は弱く、過剰な増殖性の獲得、細胞死に対する抵抗性、さらには免疫回避機構*4 を示すことで骨格筋に蓄積することを明らかにしました。細胞老化とは、ダメージを受けた細胞がしばしば呈する現象で、細胞老化に伴い Senescence-Associated Secretory Phenotype(SASP)と呼ばれる現象を起こし、免疫細胞の動員を増加させます。老化した細胞は免疫細胞によってクリアランスされ、正常な組織リモデリングが完了することが明らかになっており、それは組織の恒常性を維持するために身体に備わった重要なシステムです(細胞老化-クリアランス-リモデリング連鎖)。つまり、慢性筋炎における不十分な細胞老化を呈する FAP は免疫細胞によるクリアランスが十分に行われず、蓄積し、組織リモデリングが完了しないのではないかと考えました。そこで、FAP において細胞老化システムが正常に働かないことが、筋再生の誘導を阻害するという仮説を明らかにするために、細胞老化を制御する因子の一つである *Trp53* 遺伝子が機能しないマウスの FAP を正常なマウスの骨格筋に移植して、その後、急性炎症を誘導しました。正常な FAP を移植したマウスでは急性炎症後、20 日で筋再生が認められましたが、細胞老化が機能しない FAP を移植したマウスでは、急性炎症 20 日後でも十分な筋再生が認められず、慢性的な炎症と線維化をきたしました。このことから、ダメージに応答して老化する FAP が筋再生に不可欠であることを明らかにしました。

次に、運動刺激に応答して FAP の細胞老化が誘導することができれば、筋再生を促すことができるという仮説のもと、正常及び慢性筋炎モデルマウスに運動刺激を与えました。正常マウスでは FAP における細胞老化因子及び SASP の発現が運動刺激によって亢進し、筋肥大を認めた一方で、慢性筋炎モデルマウスでは運動後に FAP における細胞老化因子の発現が低下し、さらに線維化を促進する因子

である *Tgfb1* や *Acta1* といった遺伝子の発現が亢進しました。そこで、FAP の細胞老化を誘導するため、AMPK 活性化剤である AICAR と運動の併用治療を慢性筋炎モデルマウスに行ったところ、FAP の細胞老化を誘導し、さらに筋機能の改善効果をもたらしました。

【今後への期待】

本研究では、ダメージに応答して細胞老化因子の発現を亢進させる FAP が筋再生に重要であることを明らかにしました。運動刺激がなぜ、筋再生を促す場合と線維化や炎症を悪化させる場合があるかという、臨床上的の問題点を解決する、新しいメカニズムのひとつを提示しました。今後、慢性炎症性筋疾患に対する安全で効果的な治療につながることを期待できます。

論文情報

論文名	Exercise enhances skeletal muscle regeneration by promoting senescence in fibro-adipogenic progenitors (エクササイズは間葉系前駆細胞の細胞老化を促進することで骨格筋の再生を促す)
著者名	齋藤悠城 ¹ , 千見寺(齋藤)貴子 ^{1,2*} , 松村崇史 ³ , 中野正子 ¹ , 藤宮峯子 ¹ (¹ 札幌医科大学医学部解剖学第二講座, ² 北海道大学大学院保健科学研究院, ³ 札幌医科大学医学部整形外科学講座, *責任著者)
雑誌名	Nature Communications (オンライン国際科学雑誌)
DOI	10.1038/s41467-020-14734-x
公表日	2020年2月14日(金)(オンライン公開)

お問い合わせ先

北海道大学大学院保健科学研究院 准教授 千見寺貴子 (ちけんじたかこ)

T E L 011-706-3382 F A X 011-706-3382 メール chickenji@pop.med.hokudai.ac.jp

札幌医科大学医学部解剖学第二講座 助教 齋藤悠城 (さいとうゆうき)

T E L 011-611-2111 F A X 011-618-4288 メール yuki.saito@sapmed.ac.jp

配信元

北海道大学総務企画部広報課 (〒060-0808 札幌市北区北8条西5丁目)

T E L 011-706-2610 F A X 011-706-2092 メール kouhou@jimuhokudai.ac.jp

札幌医科大学経営企画課企画広報係 (〒060-8556 札幌市中央区南1条西17丁目)

T E L 011-611-2111 F A X 011-611-2237 メール kouhou@sapmed.ac.jp

【参考図】

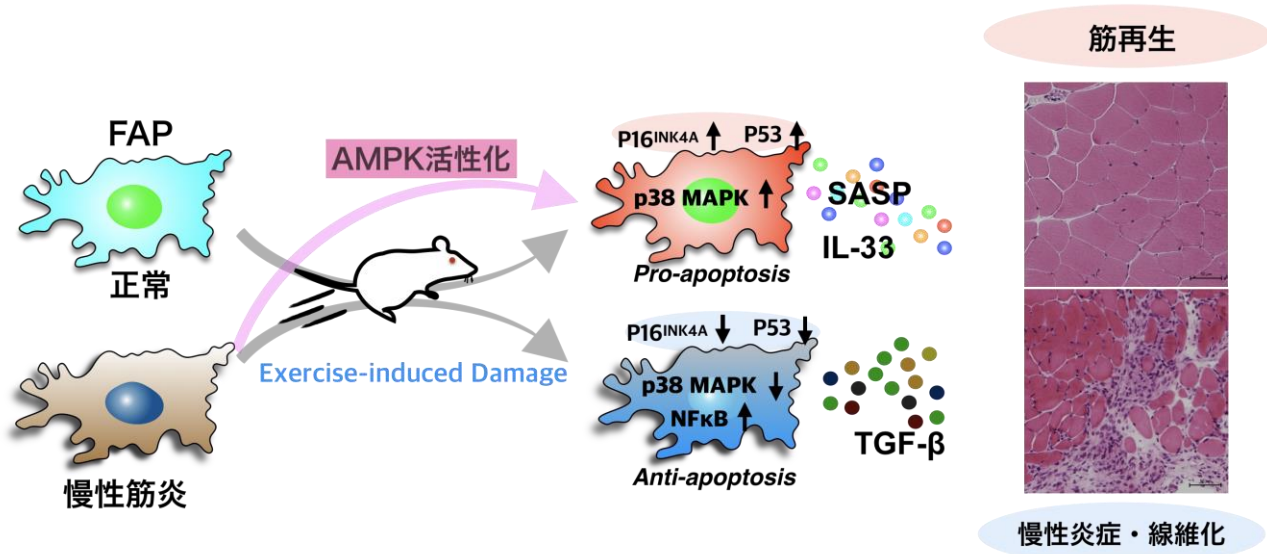


図. 運動刺激に応答した FAP の細胞老化が筋再生を促す

正常マウスでは FAP におかえる細胞老化因子及び SASP の発現が運動刺激によって亢進し、筋肥大を認めた一方で、慢性筋炎モデルマウスでは運動後に FAP における細胞老化因子の発現が低下、アポトーシス抵抗性、筋繊維化促進に関わる TGF- β の発現が亢進する。AMPK 活性化と運動の併用は、FAP の細胞老化を誘導し、筋再生を誘導することができた。

【用語解説】

- * 1 間葉系前駆細胞(Fibro-adipogenic progenitor; FAP) … 間葉系前駆細胞は骨格筋の間質に存在し、筋幹細胞や免疫細胞を制御することで骨格筋の恒常性を維持したり、再生を促す働きがある。一方で、慢性炎症性筋疾患における間葉系前駆細胞はその性質を変えて慢性炎症を助長したり、自ら筋線維芽細胞に分化して線維化の原因となったりする。
- * 2 細胞老化 … ダメージを受けた細胞が老化することで、Senescence-Associated Secretory Phenotype(SASP)と呼ばれる現象を起こし、免疫細胞の動員を増加させる。老化した細胞は免疫細胞によってクリアランスされ、正常な組織リモデリングが完了する。一方、正常にクリアランスされない老化細胞の存在も知られ、それらは慢性炎症を引き起こす。
- * 3 線維化病態 … 臓器の結合組織が異常に増殖する病態。線維化を起こすことにより組織が硬くなり、本来の機能を発揮できなくなる病態。
- * 4 免疫回避機構 … 私たちの身体には、ダメージを受けた細胞が免疫細胞によって除去されるシステムが備わっている。しかし、ガンや慢性炎症に伴う線維化では免疫チェックポイントと呼ばれる分子を活性化させることで、そのシステムを破綻させ、免疫から回避する。ガン細胞や線維芽細胞に発現する免疫回避に関わる分子として、PD-L1(Don't find me シグナル)や CD47(Don't eat me シグナル)などが知られる。