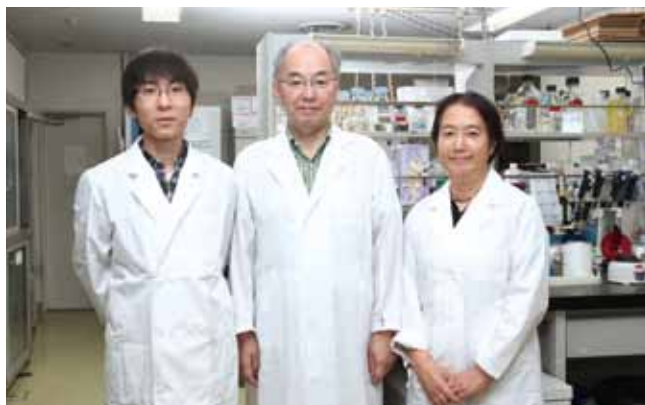


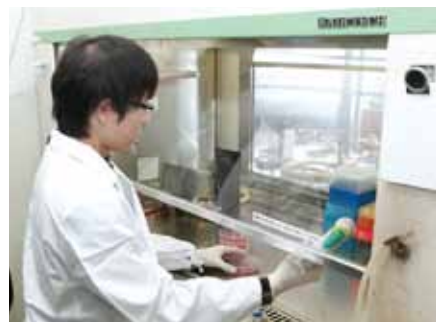
神経型一酸化窒素合成酵素の活性化が筋肥大を促進する機構を解明

神経研究所 遺伝子疾患治療研究部

筋力トレーニングやリハビリテーションにより、骨格筋を使えば使うほど筋重量は増加し、筋肥大を起こします。逆に、寝たきりや骨折等に伴うギブス固定によって筋肉を使わなくなると、筋萎縮が進行します。このような運動・不動に伴う筋重量の変化は経験的には知られていますが、その分子メカニズムは明らかになっていませんでした。私達は負荷依存的に筋肥大が起こる新しいメカニズムを発見し、筋萎縮軽減・予防薬開発の可能性を提示しました。



左から、伊藤尚基研究員、武田伸一郎長、鈴木友子室長



細胞培養の様子

筋肥大/筋萎縮の背景

筋萎縮はガン、腎不全、エイズ、敗血症および糖尿病を含む多くの病気に伴って生じます。また高齢化社会を迎えた日本では、加齢、寝たきりや骨折によって生じる筋萎縮は、深刻な問題となっています。

リハビリや筋力トレーニングなどの筋肉への負荷によって筋肥大が促進されることは経験的によく知られていることですが、なぜ筋肉に対する負荷に応じて、細胞内の筋肥大を促進するシグナルが活性化されるのかは明らかになっていません。そのため、現時点では筋重量を増やす(筋肥大を起こす)方法は運動しかなく、筋肉に対する負荷と細胞内シグナル分子の活性化を結び付ける分子メカニズムを明らかにすることは、新たな筋萎縮の予防/治療法の開発に繋がります。



図1：タンパク質合成と分解の関係
骨格筋の重量はタンパク質合成と分解のバランスによって決まります。
タンパク質合成が勝る時は筋肥大を生じ、逆に、タンパク質分解が勝る時は筋萎縮を生じます。

骨格筋への負荷を細胞内シグナルへと伝える分子の発見

骨格筋への負荷によって細胞内のシグナル因子が活性化されることで、筋肥大が起こります。その負荷を細胞内へと伝える因子として、骨格筋の細胞膜に局在し、筋収縮等の負荷から筋を守っているタンパク質分子群(ジストロフィン複合体)の一分子、神経型一酸化窒素合成酵素(nNOS)に注目しました。nNOSは、骨格筋に対する負荷や筋収縮依存的に一酸化窒素(NO)を産生する酵素です。骨格筋に過剰な負荷をかけることで、筋肥大を誘導した結果、nNOSは負荷直後に活性化され、この急速な活性化が筋肥大に必要であることを発見しました。さらに、nNOSにより産生されたNOが活性酸素と反応することでperoxynitrite(ONOO⁻)となったことから、負荷依存的にNO/peroxynitriteが産生されることが、筋肥大を促進するきっかけとなることがわかりました。

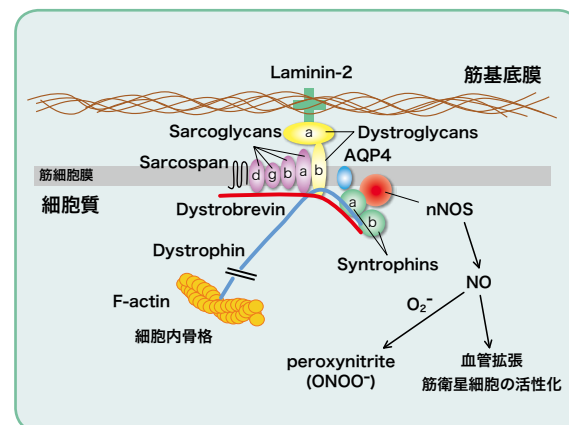
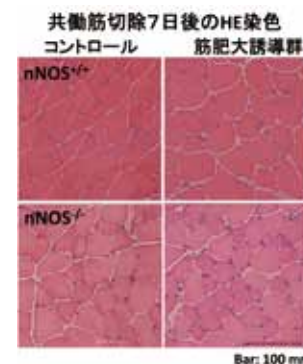


図2：ジストロフィン複合体(タンパク質分子群)の模式図
骨格筋細胞膜には、細胞外基質と細胞内骨格を繋ぐジストロフィン複合体が存在します。
nNOSはジストロフィン複合体の一分子であり、収縮等の刺激によって一酸化窒素(NO)を合成する酵素です。

図3：nNOSは負荷依存的な筋肥大を促進する
nNOSの筋肥大における機能を解析した結果、nNOS欠損型マウスは筋肥大誘導時においても筋線維が太くならず、負荷依存的な筋肥大が起こりにくことがわかりました。

細胞内シグナルを活性化するCa²⁺シグナルの発見

次にNO/peroxynitriteが、細胞内のシグナル因子を活性化する機構に注目しました。私たちはNO/peroxynitriteが細胞内のCa²⁺濃度を上昇させることを明らかにし、そのターゲットとして陽イオンチャネルTRPV1を同定しました。TRPV1は43度以上の熱や、トウガラシの辛み成分であるカプサイシンによって活性化されます。そこでカプサイシンをマウスに投与した結果、負荷をかけずとも細胞内のシグナル因子が活性化され、筋肥大が促進されました。カプサイシンの投与は微小重力や除神経によって生じる筋萎縮の軽減にも繋がったことから、細胞内のCa²⁺濃度を制御することにより、今後、新しい筋萎縮軽減・予防薬の開発に繋がる可能性を明らかにしました。

今後の課題

私たちの発見は、従来考えられてきた筋の成長とは異なり、筋への負荷を細胞内のシグナル因子の活性化へと結び付ける新たな視点を与えました。しかしながら、今回私たちが注目したTRPV1チャネルは、神経系の細胞において痛みを伝える受容体として知られていることから、カプサイシンそのものを筋萎縮治療薬として用いることはできません。今後、骨格筋特異的にTRPV1チャネルに作用する薬剤の開発、またはTRPV1以外に筋肥大を促進するチャネルを同定することにより、より実現可能な筋萎縮治療薬の開発に繋がると考えています。

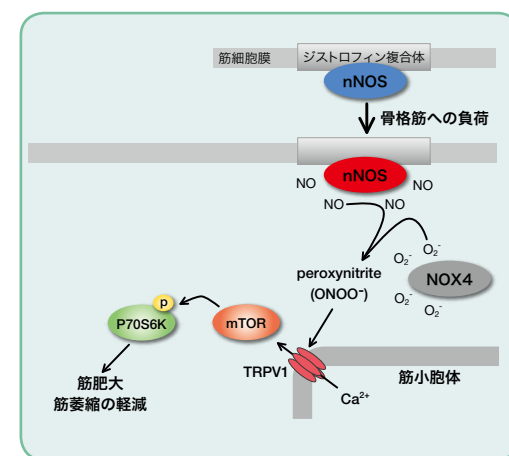


図4：本研究の概念図
nNOSは骨格筋への負荷により活性化され、NOを産生します。その後、活性酸素産生酵素であるNOX4との協働作用によりパーオキシナイトライトを産生し、TRPV1を活性化することで細胞内のCa²⁺濃度を上昇させます。この細胞内Ca²⁺濃度が上昇することが細胞内のシグナル因子mTORの活性化に繋がり、筋肥大を促進します。またTRPV1を活性化させる薬剤であり、トウガラシの辛み成分であるカプサイシンによりTRPV1を活性化することによって、筋肥大が促進され、筋萎縮が軽減されることが明らかになりました。