

骨格筋研究は新たな時代へ

武田伸一

時代の要請—臨床的な側面

1986年、代表的な遺伝性筋疾患であるDuchenne型筋ジストロフィーの原因遺伝子であるジストロフィン遺伝子が単離された¹⁾。これはpositional cloningの嚆矢であって、われわれはそれまで全く知るところのなかった細胞膜に関連した裏打ちタンパク質としてのジストロフィン、そして骨格筋生理・病理学を理解するための分子的な手がかりを手にすることができた。それ以来、筋ジストロフィーを中心とした筋疾患研究が骨格筋研究をけん引してきたと言えるだろう。ところが近年、その流れが大きく変わりつつある。1つには内閣府の高齢社会白書²⁾で明らかのように、「超高齢社会」のただ中にあるわが国では、要介護などの背景にある運動器の維持がきわめて重要な課題となったことだ。骨、軟骨の研究者からは、ロコモティブシンドロームが提唱され、一方、加齢に伴う筋萎縮（サルコペニア）やフレイルなどの概念が医学的に確立されつつあることもあり、改めて骨格筋および細胞、組織、個体レベルの骨格筋研究の重要性が認識されるようになった（図1）。本増刊号では、特に序章を設けて「超高齢社会に向けて」と題し、骨格筋と時代背景をもとにした老化研究最前線に関して東京大学の田中栄先生を中心にまとめていただいた。

糖代謝、脂質代謝の鍵も骨格筋にあり

運動器としての骨格筋の機能に加え、代謝器官としての機能が注目されている。例えば慢性代謝疾患の代表である糖尿病の予防・改善のために運動、すなわち骨格筋が重要な役割を果たすことはよく知られた事実である³⁾。特にインスリンのシグナル経路、あるいは糖の骨格筋の細胞内への取り込みにグルコーストランスポーター4（GLUT4）が重要であることはよく研究されている。一方、脂質代謝についても、ミトコンドリアの観点からさまざまな新しい研究成果が生まれている。興味深いことに、近年の研究から、がん悪液質の病態の本質は脂質代謝異常にあることが明らかになりつつある。そこで、本増刊号では、第1章「骨格筋の代謝の調節機構」と題して、糖代謝と脂質代謝につき、がん悪液質も含めて、神戸大学の小川渉先生を中心にまとめていただいた。

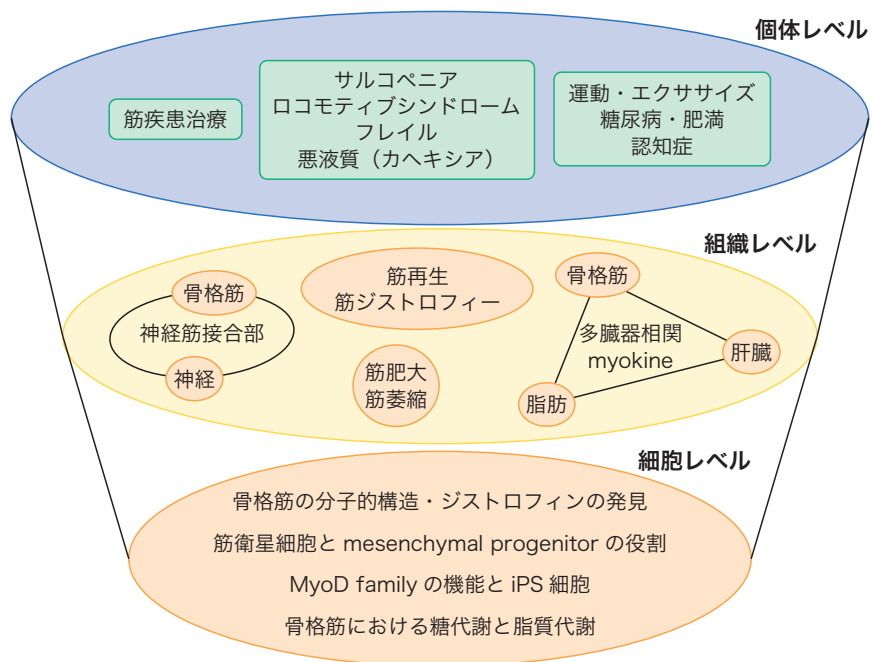


図1 細胞・組織・個体レベルで起こる骨格筋のイベント

本増刊号で取り上げられているトピックを中心に、骨格筋で起きているイベントをまとめた。細胞、組織、そして個体レベルで起きているイベントそれぞれが密接にかかわっており、そのすべてが骨格筋の統一的な理解に必要不可欠である。骨格筋で起こるイベントは多岐にわたるので、骨格筋を対象としたすべての研究が網羅されているわけではない点に注意いただきたい。

骨格筋研究の基盤

奇しくもジストロフィン遺伝子の発見と時を同じくして行われたのが筋分化制御因子である MyoD family の発見である⁴⁾。この研究は発生学研究を出発点とし、当時最先端であった subtraction cloning のような分子生物学的な手法を駆使して行われた。それによって単離された MyoD family 遺伝子は、非筋細胞を筋系細胞に conversion することができるほどに強力なものだった。この transdifferentiation の概念が、山中伸弥先生による iPS 細胞 (induced pluripotent stem cell) の発見につながっているといっても過言ではない⁵⁾。

一方で、MyoD family の発見を出発点として、筋の発生と再生の鍵を握っている筋衛星細胞（サテライト細胞）の位置付けが明瞭なものになった。筋疾患研究とともに、筋衛星細胞をもとにした筋再生研究が今日の骨格筋研究をけん引してきたことからその重要性がうかがえる。この点については、大阪大学の深田宗一郎先生におまとめいただいている

第2章「骨格筋の発生と再生」をお読みいただき、あわせて mesenchymal progenitor を発見⁶⁾された上住聡芳先生の稿（序章-5）をご参照いただきたい。

骨格筋量・質の調節機構

骨格筋再生の最も重要な組織幹細胞である筋衛星細胞は、損傷した骨格筋の修復にはかかわるものの、骨格筋量の増大（肥大）や低下（萎縮）では、中心的な役割を果たさないことが報告され、骨格筋量・質の調節機構は骨格筋線維そのもので起こるイベントが重要であることがわかってきた。骨格筋の肥大について主要な役割を担う mTOR pathway⁷⁾ および萎縮の主要経路である FOXO⁸⁾ の発見に引き続いて、myostatin など筋の栄養因子が次々に明らかになりつつあるが、それらについては私自身が担当した第3章「骨格筋量・質の調節機構」をお読みいただきたい。特に骨格筋が産生する myokine の役割は、第4章の多臓器連関の中心的な概念としても、これからの研究が注目される分野である。

今後の筋研究展開の鍵－多臓器連関

これからの筋研究の展開を考えるうえで、鍵を握っているのは間違いなく多臓器連関である。第4章「骨格筋の他（多）臓器連関」についてはステロイドホルモンの作用機序を巡って骨格筋と肝、脂肪組織との臓器連関に関する先駆的な論文⁹⁾を発表された東京大学医科学研究所の田中廣壽先生におまとめいただいた。この章では骨格筋と最も近接した臓器である骨をはじめとし、脂肪、神経・精神活動、免疫との関連をまとめていただいている。また今後の研究を考えるうえでは認知症と運動の関連などが注目される。疫学的に、運動は糖尿病や肥満のみならず、認知症の予防効果をもつことが知られている。その背景としては脳血流量の増加のみならず、BDNF (brain-derived neurotrophic factor) などの中枢神経系に影響を及ぼす栄養因子の関与が考えられ、それらの機構と、おそらくは myokine や microRNA を介した骨格筋活動の関連の解明が期待されている。

骨格筋疾患研究の行方

これまでの骨格筋研究を支えてきた筋疾患研究は、これからどのような方向に向かうのだろうか。筋ジストロフィーに対する基礎的な治療研究をもとに、リードスルー薬、エキソン・スキップ、ウイルスベクターを用いた遺伝子治療などが臨床試験の段階にある。第5章では、国立精神・神経医療研究センターの青木吉嗣先生に「骨格筋疾患研究の最前線・展望」と題しておまとめいただき、将来の治療の発展性について興味深い記事が揃った。

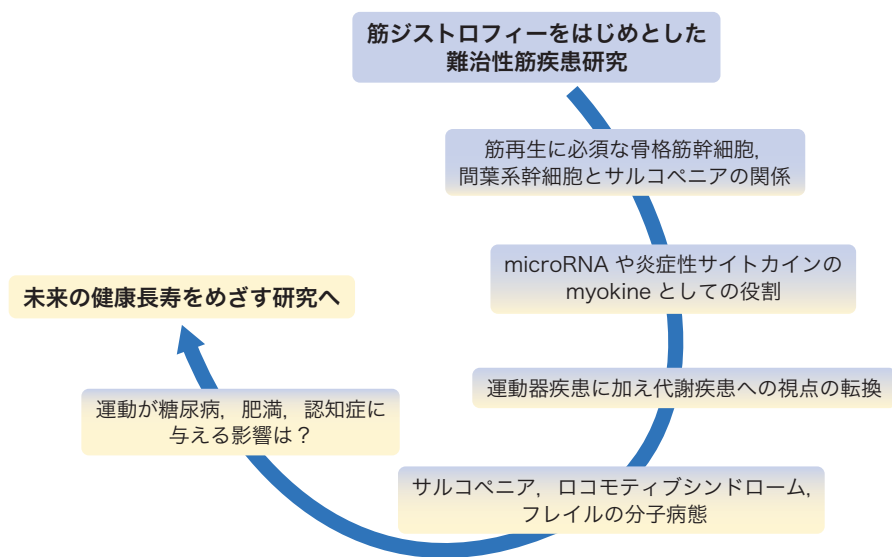


図2 筋疾患研究から健康長寿をめざした研究へのパラダイムシフト

骨格筋研究は、筋ジストロフィーをはじめとした遺伝性筋疾患研究をもとに発展した。Duchenne型筋ジストロフィーにおける筋衛星細胞の研究などが好例である。疾患研究の重要性はこれからも変わらない。しかし、超高齢社会における喫緊の課題であるサルコペニア・ロコモティブシンドローム・悪液質（カヘキシア）・糖尿病・肥満を骨格筋の立場から解決するためにも、これからは疾患研究から健康長寿をめざした研究へのパラダイムシフトが必要であり、現実に関わりつつある。例えば、骨格筋の再生に必要な筋衛星細胞・間葉系幹細胞が、サルコペニアに影響を与えるのか？ もともとは筋ジストロフィーの病態に関与すると考えられていたIL-6やmicroRNAがmyokineとしてどのような機能を発揮するのか？ 本増刊号では過去から未来へと流れる骨格筋疾患研究から運動といった健康長寿をめざす研究まで、幅広い観点から多くの先生方に概説いただいた。

東京大学医学部の戸田達史先生¹⁰⁾を筆者のお一人とする糖鎖異常の研究に関する記事（第5章-3）をはじめ注目を集める筋疾患研究の話題を一覧できる。

筋研究の技術を基盤に

筋研究の将来を見据えた展開を考えていたわれわれは、多くの同士と語り2015年1月、日本筋学会を設立することができた。この学会の設立目的の1つは、この分野の研究の振興を計り、若い研究者たちに研究交流の場を提供することである。同年8月を皮切りに、これまで計3回の学術集会を開催することができたが、その際に痛切に感じられたのは筋肉系の細胞の培養技術や組織としての骨格筋の解析技術をこの研究分野に参入しようとしているアカデミアや企業の多くの若手研究者に広く共通した技術として提供することの必要性である。そこでこの増刊号では、第6章「骨格筋の解析技術の基本・進展」で、国立

精神・神経医療研究センターの埜中征哉名誉院長の骨格筋の標本に関する基本的な技術を中心に第一線でご活躍されている研究者の皆さんに5編の記事を叙述していただいた。

本増刊号では、日本筋学会に所属されている研究者を中心として、骨格筋の研究分野で原著論文の執筆をはじめとして活発に研究活動を進めている方々に、ご執筆いただいた。近年、筋ジストロフィーなどの筋疾患研究から、時代の要請を受けた健康長寿をめざした研究へのパラダイムシフトが起こりつつある（図2）。この増刊号を通じて、われわれの現在、それから未来の健康に関する問題を、骨格筋の立場から解明し、貢献できるきっかけとなるよう祈ってやまない。

文献

- 1) Monaco AP, et al : Nature, 323 : 646-650, 1986
- 2) 内閣府：平成29年版高齢社会白書。 http://www8.cao.go.jp/kourei/whitepaper/w-2017/zenbun/29pdf_index.html
- 3) Hu FB, et al : JAMA, 282 : 1433-1439, 1999
- 4) Lassar AB, et al : Cell, 47 : 649-656, 1986
- 5) Takahashi K & Yamanaka S : Cell, 126 : 663-676, 2006
- 6) Uezumi A, et al : Nat Cell Biol, 12 : 143-152, 2010
- 7) Rommel C, et al : Nat Cell Biol, 3 : 1009-1013, 2001
- 8) Sandri M, et al : Cell, 117 : 399-412, 2004
- 9) Shimizu N, et al : Cell Metab, 13 : 170-182, 2011
- 10) Kobayashi K, et al : Nature, 394 : 388-392, 1998