

## 【総 説】

### 老化や疾患における骨格筋の萎縮と治療への応用

上住 聡芳、中谷 直史、常陸 圭介、土田 邦博  
藤田保健衛生大学・総合医科学研究所・難病治療学研究所部門

#### 要約

老化や難治性筋疾患等に伴って、骨格筋は形態的变化および機能低下が生じる。老化では特に速筋型のタイプII筋線維の萎縮が顕著に見られ、脂肪沈着や繊維化が見られる。骨格筋の再生を担うのは筋衛星細胞であるが、老化に伴い、筋再生能力の低下を来す。近年、骨格筋量調節因子であるマイスタチンやアクチビンの機能制御により、筋萎縮が防げる事が明らかとなってきた。マイスタチン阻害によって、筋萎縮の防止、繊維化の抑制、体脂肪量の減少、脂肪肝抑制が期待されており、老化、筋疾患、悪液質への応用も現実味を帯びてきた。更に、脂肪細胞の起源に関する研究に近年大きな進展があり、骨格筋内の異所性脂肪変性を担う細胞群や脂肪組織での脂肪産生細胞の起源が明らかとなってきた。本総説では、老化、筋疾患等に伴って生じる筋萎縮の病態と治療法開発の現状、そして、脂肪細胞の起源と異所性脂肪変性に関する最新の知見を筆者らの研究を中心に紹介する。

**キーワード:** sarcopenia, muscle atrophy, myostatin, muscular disease, ectopic fat formation

#### 1. はじめに

筋骨格系は、骨格筋、腱、骨、軟骨、脂肪組織、結合組織から構成され、生体の最重量を占める組織である。とりわけ、骨格筋は成人の身体中の重量の約40%を占め、関節運動を協調させた円滑な動きや姿勢の維持に関与している。熱産生による体温の維持やインスリンの標的臓器として血糖調節にも重要な役割を果たしている。骨格筋は、老化や各種病態によって劇的な変化と機能低下を示す。筋骨格系組織の機能低下は、運動能力低下に直結し、日常生活動作(ADL)や生活の質(QOL)を低くするため、その対策は医学的に重要である。

骨格筋は、筋膜に包まれた筋線維と結合組織で構成されている。筋線維は、多くの筋芽細胞が融合した結果、多核を形成する筋細胞で形成されるが、分裂して新たな筋線維を生み出す事は出来ない。その役割を担うのは、筋線維の基底膜直下に存在する単核の筋衛星細胞(サテライト細胞)である。筋衛星細胞は骨格筋の発生に寄与すると共に、筋線維の損傷時には、増殖、分化、融合といった経過をたどり、筋再生に重要な働きをしている。筋線維は、遅筋線維(タイプI)と速筋線維(タイプIIA, IIB, IIX)に分けられ、遅筋線維はミトコンドリアを豊富に含み、酸化系酵素の活性が高く、収縮速度は遅いが疲労しにくい性質を持つ。ミオグロビンを多く含み赤筋

線維とも呼ばれる。速筋線維は、解糖系酵素活性が高く収縮速度は早い。特にIIB, IIX線維は疲労しやすい。無酸素状態での代謝に依存しており、白筋線維とも呼ばれる。

脊髄前角に細胞体を持つ $\alpha$ 運動ニューロンとそれに支配される筋線維を運動単位と呼ぶ。身体内には400を超える骨格筋が存在し、遅筋線維と速筋線維が混在しているがそれぞれの骨格筋では、その比率は異なっている。トレーニング等で、筋線維を肥大させたり、線維タイプをIIB型からIIA型への変換させることで持久力を改善させる事は可能と考えられている。

骨格筋組織は生体内で隣接する骨格筋内の細胞のみならず、身体内の脂肪組織や内臓臓器、神経組織との間で、サイトカインの産生と受容、神経連絡を介して相互連携しており、生体の恒常性維持に重要な役割を果たしている。

最近の研究で、老化や筋疾患によって生じる筋萎縮を抑制可能であることが示されている。特に、骨格筋から産生されるマイオスタチンと呼ばれる分子を阻害する治療法は、有望視されている。骨格筋は、再生医療の分野からのアプローチも期待されている。骨格筋は再生能力の高い組織であり、筋衛星細胞が筋再生に大きな役割を担っている。筋衛星細胞以外にも独特の分化能や特徴を持った前駆細胞が存在し、骨格筋の恒常性維持に寄与している。本総説では、骨格筋の老化や疾患における変化を述べると共に、筋萎縮の防止法や最近発見された脂肪前駆細胞群について紹介する。

連絡先: 〒470-1192

愛知県豊明市杣掛町田楽ヶ窪1-98

Tel: 0562-93-9384

Fax: 0562-93-5791

E-mail: tsuchida@fujita-hu.ac.jp

## 2. 骨格筋の形成と筋萎縮

### 1) 骨格筋の形成

横紋筋である骨格筋は、胎児期の体節に由来し、体節中の筋前駆細胞が運命決定され筋分化に寄与している。筋前駆細胞は遊走と増殖を行ない、細胞融合と成熟過程を経て多核の筋線維を形成する。Helix-loop-helix構造を持ったMyoDファミリー転写因子群が骨格筋の分化制御に決定的な役割を果たしており、筋分化決定因子 (muscle determining factor, MRF) と呼ばれる。MyoDとMyf5は主として筋芽細胞への分化決定と維持に働き、myogeninとMRF4は主に筋芽細胞から筋管細胞への最終分化に関与する [1]。

Pax7は、胚期や周産期の骨格筋形成に必須の分子であり、生後は筋衛星細胞の生存に必須であると考えられている [2]。筋衛星細胞は、筋細胞の筋形質膜と基底膜の間に存在し、成体の筋再生を担う細胞であり、Pax7は筋衛星細胞のマーカーとして頻用されている。胎生期の皮筋節のPax3/Pax7陽性細胞が筋衛星細胞の起源であることが示されている [2]。長らく、Pax7の筋衛星細胞での発現が筋再生に必須であると考えられていたが、マウスの実験から、生後2-3週以降では、Pax7は筋衛星細胞による筋再生に必須ではない事が示された [3]。なお、試験管内で、筋分化を示す細胞には、筋衛星細胞以外に、骨髄等の間葉系幹細胞、血管由来の前駆細胞、iPS細胞等がある。

### 2) 骨格筋形成におけるマイオスタチンの役割

生体内の個々の組織の大きさを決定するための抑制因子が存在するという仮説があり、カローン仮説と呼ばれている [4]。骨格筋のカローンの最有力候補が骨格筋から産生され筋量を負に制御しているマイオスタチンである。マイオスタチンは、1997年に機能が明らかになったTGF- $\beta$ ファミリーに属するサイトカインである [5]。マイオスタチンが遺伝子変異等で欠損したり、マイオスタチン阻害分子を投与すると、骨格筋量が増大する。遺伝子破壊マウスやウシ、羊、Whippetと呼ばれる短距離レースの犬などで遺伝子レベルでのマイオスタチン阻害動物の例が報告されている [5-8]。羊の場合は、マイオスタチン遺伝子の3' 翻訳領域が変異することで、骨格筋特異的なmiRNAである miRNA1やmiRNA 206の標的的部位となることで、発現が減少する [8]。ヒトのマイオスタチン変異も報告されており、筋量と筋力が増大し脂肪量が少ない [9]。マイオスタチンが筋量を調節する詳細な分子機構は不明点も多いが、筋線維構成分子のタンパク分解系の亢進が作用機構の一つだと想定されている。マイオスタチン阻害は、筋衛星細胞の分化調節へ影響を及ぼすが、その寄与は当初考えられていたより少ないとする報告もある [10,11]。マイオスタチンとタンパク質の一次構造上類似したアクチビンAも筋量の調節に関与している [12]。マイオスタチンの作用が骨格筋に特異的であるのに比較して、アクチビンの作用は全身におよぶ。アクチビンは下垂体からの卵胞刺激ホルモンの分泌作用を基に精製されたホルモンであるが、生殖系への作

用以外にも、神経栄養因子としての作用や記憶への関与など多彩な作用を有している [13]。アクチビンとマイオスタチンの阻害分子としてホリスタチン (FSTN) が知られている [14]。我々は、FSTNに由来しアクチビンへの阻害がないマイオスタチン阻害因子を開発した [15]。開発因子やFSTNには成体の筋量を増加させる効果がある [15,16]。FSTN等のマイオスタチン阻害因子の遺伝子導入や因子の投与で筋量を増大させ、筋ジストロフィーモデル動物の病態を軽減可能である事が確認されている [15,16]。

### 3) 骨格筋萎縮の分子機構

骨格筋萎縮は、筋肉構成タンパク質の合成と分解の正常なバランスが崩れた状態で引き起こされる。老化に伴う筋萎縮はサルコペニア (sarcopenia) と呼ばれる。加齢の初期の筋萎縮には、筋自体の寄与が大きい。形態学的には、筋線維数は加齢に伴って40%もの減少が見られる。横断面積の縮小もII型筋線維に顕著に見られ、I型とII型筋線維が混在した筋線維が増える。また、同系統の筋線維が束になって存在する筋線維のグループ化が生じる。この原因としては、高齢者ほど運動単位数が減少する事による神経原性変化に起因する事が示唆されている。つまり、老化では、筋原性萎縮と運動単位の減少による神経原性変化の両者が生じる。さらに、細胞死も関与すると考えられている。サルコペニアの特徴は、ゆっくりと筋力や筋持久力が低下していく事である。一方、重症の脊椎損傷による半身麻痺や脳梗塞などで長期の寝たきり (ベッドレスト) やギブス固定で生じる筋萎縮は廃用性筋萎縮と呼ばれるが、遅筋型のタイプI線維が優位に萎縮し、速筋優位となる。

筋萎縮は、加齢に伴って生じる以外にも、筋ジストロフィーを代表とする遺伝性の神経筋疾患で見られる。さらには、癌や感染症、慢性心不全、肝不全の末期に生じる悪液質 (カヘキシー、cachexia) では、筋萎縮と共に脂肪細胞の萎縮が生じて体の恒常性が維持出来ない。悪液質では、食思不振、体重減少、栄養障害、疲労が見られる。TNF $\alpha$ やIL-6などのサイトカインの発現の変化が病態に関与するが、現状では治療法は存在しない。

蛋白質分解系には、ライソソーム系、カルパイン系、ユビキチン/プロテアソーム系があるが、骨格筋萎縮では、筋特異的ユビキチンリガーゼの発見がなされ、主にユビキチン/プロテアソーム活性の上昇によるタンパク分解の亢進の解析が大きく進展した [17]。MuRF1(muscle RING finger-1)とMAFbx-1/atrogen-1は、坐骨神経切断等の筋萎縮で発現上昇する骨格筋と心筋特異的なユビキチンリガーゼであり、筋萎縮時に活性化される [17]。これらの遺伝子破壊マウスや阻害で、筋萎縮に抵抗性を示す事から筋萎縮を担う重要分子であると考えられている [17]。IGF-1 (insulin-like growth factor-1)は強力に筋形成を促すが、その下流で、Akt-1がリン酸化により活性化される。Akt-1が活性化すると、S6キナーゼ系によりタンパク質合成が上昇すると共に、転写因子のFOXO (forkhead box O)がリン酸化する。リ

ン酸化FOXOは核内へ移行せず、その標的遺伝子であるMuRF1とMAFbx-1の発現が抑制される。ベッドレスト等の廃用性筋萎縮においては、IGF-1が低下し、Akt-1が抑制され、FOXOは脱リン酸化状態になり、核移行して、MuRF1とMAFbx-1の発現を高め、筋タンパク分解が亢進するモデルが提唱されている [18]。マイオスタチンは、IGF-1と拮抗して作用する事で、筋萎縮を促進する [19]。

サルコペニアにおける筋萎縮は、廃用性筋萎縮とは異なり、加齢に伴い緩やかに生じる現象である。廃用性筋萎縮とは異なった分子機構が示唆されている。MuRF1とMAFbx-1の関与については、相反する報告もあり、明らかではない。サルコペニアにおいて、筋衛星細胞を活性化する因子が減少する事が知られている。老化によって、筋衛星細胞の増殖能が低下し、筋再生能が弱まり、線維化や脂肪化が生じる。老齢マウスでは、筋衛星細胞の筋分化への寄与が弱まり、Wnt経路の活性が高まり、線維化を起こす [20]。これは、循環血液を含めた細胞環境が加齢によって異なることに起因することが分かっている [21]。

#### 4) 筋ジストロフィー

代表的な難治性筋疾患に筋ジストロフィーがあり、現在では40種を超える病型に分類することが出来る。筋ジストロフィーの中で最も頻度が高く症状も重篤なのが、X連鎖性劣性遺伝性疾患のデュシェンヌ型ジストロフィン (DMD) である。DMDの責任分子であるジストロフィン遺伝子は79個のエクソンから成り、ゲノムサイズが2.3Mb、mRNAのサイズが14Kbにおよび、タンパク質の分子量が40万を超える巨大分子である。そのため遺伝子治療は難しく、現在に至るまで有効な治療法はない。ジストロフィン、ジストログリカン、ラミニンからなる複合体 (ジストロフィン/グライコプロテイン複合体、DGC) の主な構成要素であり、細胞内ではアクチンフィラメントと結合している。ジストロフィンが存在しないと、DGC自体が膜に集積出来ないため、筋膜の修復に支障を来し、軽度の運動負荷でも筋崩壊し、筋萎縮と筋力低下を起こす。筋線維の大小不同、円形化、中心核の増加が生じる。筋線維の変性・破壊と再生を繰り返しながら、進行性の筋萎縮が生じる。末期では骨格筋内に脂肪化や繊維化が見られる。

### 3. マイオスタチン阻害による筋萎縮の治療法開発

老化や筋ジストロフィーによる筋萎縮は治療が難しいと考えられて来たが、近年の分子生物学、細胞生物学的手法の発展に伴って、有望な治療法が開発されつつある。本総説では、萎縮した筋肉量を取り戻し、筋力を増加させるマイオスタチン阻害療法を紹介する。実験動物レベルでは、デュシェンヌ型、肢帯型等多くの筋ジストロフィーの病型でマイオスタチン阻害療法の有効性が示されている [15,16,22-27]。しかしながら、メロシン欠損型など病型によっては、病態を悪化させる場合もあるので注意が必要である [28]。筋ジストロフィーは、遺伝病

なので、マイオスタチン阻害療法と原因遺伝子を補う手法とを組み合わせるとより有効性が増すと考えられている [29]。

マイオスタチン阻害の候補分子としては、マイオスタチンに結合して活性を阻害するマイオスタチン前駆体ペプチド、ホリスタチンやその改変分子、マイオスタチン阻害抗体、マイオスタチン受容体であるアクチンタイプIIB受容体の細胞外領域 (ACVR2B-Fc) 等がある [30]。なお、ACVR2B-Fcとホリスタチンは、マイオスタチン阻害のみならず、アクチビンの阻害作用も有している。現状では、欧米を中心に多くの阻害抗体が開発されている。また、ACVR2B-Fcに強力な筋肥大効果が見出され、筋ジストロフィーに対する治験が行なわれつつある段階にある。マイオスタチン阻害やアクチビン阻害による筋量増加治療法は、サルコペニアや悪液質による筋萎縮にも効果があることが期待されている [31-34]。老齢マウスにおいて、マイオスタチン阻害によって、筋衛星細胞の活性化や筋損傷時のマクロファージの遊走が促進されることで、筋再生が促進され、サルコペニアが改善するという興味深い報告がある [31]。さらに、ホリスタチン遺伝子をアデノウイルスベクターで1回投与しただけで、長期発現とサルコペニア抑制効果がある [33]。また、マイオスタチンやアクチビンの阻害分子であるホリスタチンを用いた遺伝子導入による治療が霊長類モデル動物を用いて筋力増加と筋力増強効果が証明されている [34]。ヒトへの応用も実現することが期待される。遺伝子変異によるマイオスタチン阻害では、主に速筋線維が増加し、筋線維の肥大と筋線維数増加の両方が見られる [5]。一方、最終分化が終わった後の成体のマイオスタチン阻害による筋肥大は、必ずしも速筋線維優位ではなく、筋線維数の増加よりも筋線維の肥大効果が大きいと考えられている。また、マイオスタチン阻害により、骨格筋の繊維化も抑制される [22-24]。

癌による悪液質では、脂肪量の低下と共に筋量低下が生じるが、ACVR2B-Fc投与によって、主にマイオスタチンを阻害する事で筋量増加と生存率の改善が見られている [32]。癌の悪液質に陥った骨格筋では、ジストロフィンの発現が低下し、正常なDGCが形成されないとの報告もあり、悪液質による筋萎縮と筋ジストロフィーによる筋疲弊に共通点がある可能性が示唆されている [35]。

### 4. 骨格筋と脂肪組織との臓器間相互作用について

#### 1) 異所性脂肪沈着と疾患

内臓脂肪、皮下脂肪に加えて、第3の脂肪として異所性脂肪が近年注目されている。異所性脂肪蓄積とは、肝臓、血管、腎臓などの脂肪組織以外の組織や細胞中に脂肪細胞や脂質が蓄積した状態である。異所性脂肪細胞の脂質は毒性を持ち、細胞の機能障害や細胞死を起こして、糖尿病、動脈硬化、脂質代謝異常をきたす。外側広筋内の異所性脂肪蓄積とインスリン抵抗性との関係が解析されている。体重減少と運動を行なうと、脂肪細胞の油滴サイズは減少し、インスリン抵抗性を改善しうる [36]。

異所性脂肪の中には、組織内の細胞に脂質が蓄積する場合と、脂肪細胞そのものが出現する場合があります。骨格筋は後者の代表的な組織である。筋ジストロフィーの病態の一つにも、骨格筋内脂肪沈着があり、病態の進行を把握する指標として有用である。

脂肪細胞の起源については間葉系幹細胞に由来すると考えられていたものの、不明点も多かったが、近年細胞レベルでの詳細な解析がなされている。筋衛星細胞は、多分化能を有し脂肪細胞にも分化するとの報告もあるが、我々の詳細な解析では、脂肪分化能は検出出来ないほど低いことが示された。骨格筋内に存在する単核細胞を網羅的に単離し、その脂肪分化能を検討したところ、筋衛星細胞とは異なる、血小板由来増殖因子受容体 $\alpha$  (PDGFR $\alpha$ ) 陽性の間葉系前駆細胞に強い脂肪細胞への分化能があることが分かった [37]。生体内への移植実験の結果では、この間葉系前駆細胞のみが脂肪細胞への分化能を持つことが示された [37] (図1及び表紙参照)。なお、移植細胞の脂肪分化は、脂肪変性条件下でのみ見られ、筋再生条件下では見られなかった。細胞の微小環境の重要性が示唆される。さらに、筋衛星細胞由来の筋線維と共培養したところ、PDGFR $\alpha$  陽性細胞の脂肪分化は抑制された。PDGFR $\alpha$  陽性細胞は、骨格筋の間質、特に、血管の近傍に存在していた。これらの結果から、骨格筋に存在するPDGFR $\alpha$  陽性細胞が異所性脂肪沈着に関わる主要細胞であり、筋衛星細胞と共に骨格筋の恒常性に関与するものと結論された [37]。筋ジストロフィー等の筋疾患やメタボリック症候群で骨格筋内に沈

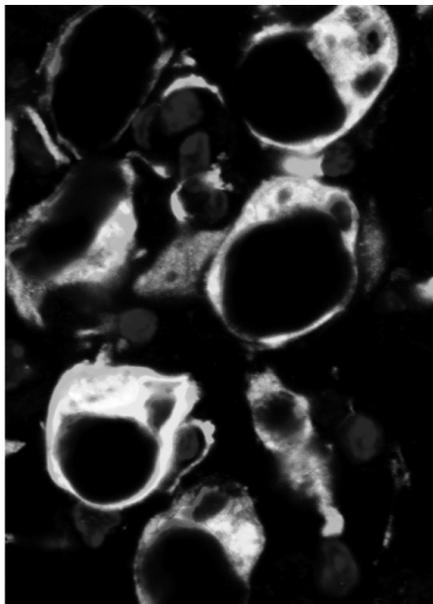


図1. (カラー図は表紙に掲載)

脂肪変性条件下での骨格筋内移植による間葉系前駆細胞の脂肪細胞への分化

GFPを全身に発現しているマウスの骨格筋からPDGFR $\alpha$  陽性の間葉系前駆細胞 (緑) を単離し、脂肪変性条件下で野生型マウスの前頸骨筋に移植を行なった。PDGFR $\alpha$  陽性細胞が、PPAR $\gamma$  (赤) やペリリピン (紫) で染色される脂肪細胞の分化に寄与することが観察される。なお、核はDAPI (青) で染色されている。この結果から、骨格筋内脂肪沈着を起こすのはPDGFR $\alpha$  陽性の間葉系前駆細胞であること、そして、脂肪変性には骨格筋組織内で細胞がおかれる微小環境が重要であることが示された。

着する新たな細胞を発見した成果であり、治療標的にもなりうる細胞であり非常に興味深い細胞である。一方、我々とは別に、筋損傷時に活性化され、筋形成を促す新たな細胞集団が骨格筋内に発見された [38]。FAP (fibro/adipogenic progenitor) 細胞と名付けられた細胞で、筋肉内や皮下から細胞を移植すると脂肪分化が見られた。PDGFR $\alpha$  陽性細胞と同様に、筋肉内投与では脂肪変性条件下で、脂肪細胞に分化した。FAP細胞自身は、筋線維を産生しないが、筋前駆細胞の分化率を高める作用を有していた。細胞表面マーカーや細胞の性質から見て、我々の解析したPDGFR $\alpha$  陽性細胞と極めて類似した細胞であると考えられる [38]。筋衛星細胞による筋形成とPDGFR $\alpha$  陽性細胞による脂肪細胞産生のバランスが骨格筋の恒常性に重要だと考察される。

ヒトの骨格筋には、上記の細胞以外にも、骨髄同様に多くの治療用あるいは疾患の治療標的となる細胞集団が存在している。CD56陽性細胞は、増殖能が高く、その一部がCD56陽性細胞に由来するCD15陽性細胞と共に、間葉系細胞系譜のマーカーを発現する。この点で、骨髄由来間葉系前駆細胞と類似している。分化培養系では、CD56陽性細胞、CD15陽性細胞共に、骨分化と軟骨細胞分化能力を有しているが、前者は筋分化能を有し、一方後者のCD15陽性細胞は脂肪細胞分化能を有する点で違いが見られる [39]。

一方、異所性脂肪の解析の進展と共に、脂肪組織の脂肪細胞を生み出す細胞の解析も近年、急速な展開を見せている。脂肪組織は白色脂肪組織と褐色脂肪組織に分類されるが、両者は組織学的にも機能的にも異なっており、発生過程にも違いがある。白色脂肪は、全身に存在し、余剰エネルギーを中性脂肪として貯蓄している。最近、白色脂肪組織内の壁細胞が白色脂肪の供給源となることが示された。脂肪組織に存在するLin(-)CD29(+)CD34(+)Scarl(+)+細胞や血管近傍のPPAR $\gamma$  陽性細胞が脂肪細胞の前駆細胞として働く [40, 41]。

褐色脂肪細胞は、肩甲骨周囲、腋下などに存在し、ミトコンドリアに存在するUCP1 (uncoupling protein 1, 脱共役タンパク質1) を介して熱産生に働く。エネルギー消費の役割を担う脂肪細胞である。褐色脂肪細胞は、白色脂肪細胞よりも骨格筋細胞系譜に類似した遺伝子発現を示す。Myf 5は、筋形成に関わる筋芽細胞のマーカーであるが、Myf 5陽性細胞から筋芽細胞と褐色脂肪細胞が分化するという報告がなされた [42]。その際に重要な働きをするのが、PRDM16と呼ばれるZinc finger型の転写因子である。筋芽細胞にPRDM16を発現させると褐色脂肪細胞に分化する。逆に、PRDM16活性が弱いとMyf 5陽性細胞の褐色脂肪細胞への分化能が低下し、筋分化が活性化する。PRDM16は、PPAR $\gamma$  と結合しその転写活性を上昇させる働きがある [42]。身体中に存在する褐色脂肪以外に、人為的に褐色脂肪細胞を産生させることが可能である。例えば、ノルアドレナリンの $\beta$ 3アゴニストを投与すると、白色脂肪内に褐色脂肪が出現する。寒冷刺激も褐色脂肪産生に働く。興味深い事に、これらの褐色細胞は、Myf 5陽性細胞由来ではない。

従って、褐色脂肪の起源は単一ではなく、Myf 5陽性細胞以外に、白色脂肪細胞と褐色脂肪細胞を生み出す共通の脂肪前駆細胞が存在する可能性があると考えられている [43]。

## 2) マイオスタチンが仲介する骨格筋と脂肪細胞の相互作用 (図2)

骨格筋と脂肪細胞は生体内で相互に連携し生理的作用を発揮している。マイオスタチンのノックアウトマウスやマイオスタチン阻害によって、筋量が増加すると共に、全身の体脂肪量が減少する事が知られている [44]。実際、我々が開発したホリスタチンに由来するマイオスタチン阻害因子を発現させたマウスの脂肪組織は、対照と比較して内臓脂肪量、皮下脂肪量共に著しく低下し脂肪細胞が肥大化しない。高脂肪食を負荷しても脂肪量の上昇は抑制され、特に脂肪肝は全く見られない。マイオスタチン阻害によって筋量が増加し、二次的に脂肪組織や肝臓に影響が現れると考えられている。脂肪肝形成阻害の分子機構として、ステアрилCoA不飽和化酵素の低下、オレイン酸等の不飽和脂肪酸の減少が観察された。マイオスタチン阻害療法は、筋量を適切に維持する事で、体脂肪の蓄積を防ぎ、脂肪肝の形成も阻止出来る可能性が示されたと言える。

## 5. おわりに

我が国は、超高齢化社会を迎えており、筋骨格系の機能を維持しながら、健康に老いる事が重要になっている。本総説では、骨格筋の萎縮機構、マイオスタチン制御による筋量増加作用と近年急速な展開が見られる脂肪細胞を生み出す新たな細胞群について紹介した。こういった研究によって、老化、神経筋難病、悪液質の病態が明らかとなり、治療法開発に繋がる事を期待したい。また、骨格筋や脂肪細胞の基になる幹細胞の解析は、筋疾患、肥満/糖尿病における脂肪細胞の動態に対する理解を深め、新たな再生医療の開発にもつながることが期待される。

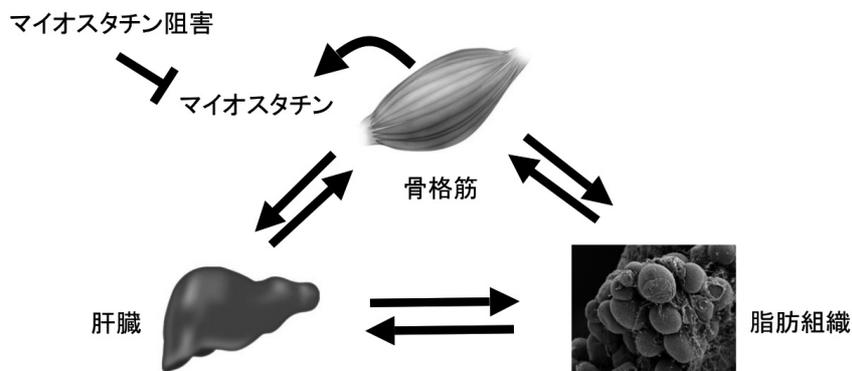


図2. マイオスタチン阻害による組織間のクロストーク。

マイオスタチンは、骨格筋から産生されて、血液中を循環する細胞増殖因子である。マイオスタチンは、骨格筋形成を強力に抑制する。マイオスタチンの活性を阻害すると骨格筋量の増加が見られる。それと共に、脂肪細胞が肥大化せず、脂肪量が減少する。高脂肪食を負荷しても、脂肪肝の形成が見られないことも分かっている。骨格筋組織は生体内で隣接する骨格筋内の細胞のみならず、脂肪組織や内臓臓器との間で、サイトカインの産生と受容を介して相互連携しており、生体の恒常性維持に重要な役割を果たしている。マイオスタチンの活性制御によって、骨格筋-脂肪組織-肝臓の組織間相互作用を介して、体内の脂肪動態が影響を受ける。

## 文献

1. Pownall ME, Gustafsson MK and Emerson CP Jr. Myogenic regulatory factors and the specification of muscle progenitors in vertebrate embryos. *Annu Rev Cell Dev Biol* 18:747-783, 2002.
2. Relaix F, Rocancourt D, Mansouri A et al., A Pax3/Pax7-dependent population of skeletal muscle progenitor cells. *Nature* 435:948-953, 2005.
3. Lepper C, Conway SJ and Fan CM. Adult satellite cells and embryonic muscle progenitors have distinct genetic requirements. *Nature* 460:627-631, 2009.
4. Bullough WS. Chalone control mechanisms. *Life Sci* 16:323-330, 1975.
5. McPherron AC, Lawler AM and Lee SJ. Regulation of skeletal muscle mass in mice by a new TGF-beta superfamily member. *Nature* 387:83-90, 1997.
6. McPherron AC and Lee SJ. Double muscling in cattle due to mutations in the myostatin gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 94:12457-12461, 1997.
7. Mosher DS, Quignon P, Bustamante CD et al., A mutation in the myostatin gene increases muscle mass and enhances racing performance in heterozygote dogs. *PLoS Genet* 3:e79, 2007.
8. Clop A, Marcq F, Takeda H et al., A mutation creating a potential illegitimate microRNA target site in the myostatin gene affects muscularity in sheep. *Nat Genet* 38:813-818, 2006.
9. Schuelke M, Wagner KR, Stolz LE et al., Myostatin mutation associated with gross muscle

- hypertrophy in a child. *N Engl J Med* 350:2682-2688, 2004.
10. McCroskery S, Thomas M, Maxwell L et al., Myostatin negatively regulates satellite cell activation and self-renewal. *J Cell Biol* 162:1135-1147, 2003.
  11. Amthor H, Otto A, Vulin A et al., Muscle hypertrophy driven by myostatin blockade does not require stem/precursor-cell activity. *Proc Natl Acad Sci USA* 106:7479-7484, 2009.
  12. Gilson H, Schakman O, Kalista S et al., Follistatin induces muscle hypertrophy through satellite cell proliferation and inhibition of both myostatin and activin. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 297:E157-164, 2009.
  13. Ageta H, Ikegami S, Miura M et al., Activin plays a key role in the maintenance of long-term memory and late-LTP. *Learn Mem* 17:176-185, 2010.
  14. Tsuchida K, Nakatani M, Hitachi K et al., Activin signaling as an emerging target for therapeutic interventions. *Cell Commun Signal* 7:15, 2009.
  15. Nakatani M, Takehara Y, Sugino H et al., Transgenic expression of a myostatin inhibitor derived from follistatin increases skeletal muscle mass and ameliorates dystrophic pathology in mdx mice. *Faseb J* 22:477-487, 2007.
  16. Rodino-Klapac LR, Haidet AM, Kota J et al., Inhibition of myostatin with emphasis on follistatin as a therapy for muscle disease. *Muscle Nerve* 39:283-296, 2009.
  17. Bodine SC, Latres E, Baumhueter S et al., Identification of ubiquitin ligases required for skeletal muscle atrophy. *Science* 294:1704-1708, 2001.
  18. Sandri M, Sandri C, Gilbert A et al., Foxo transcription factors induce the atrophy-related ubiquitin ligase atrogin-1 and cause skeletal muscle atrophy. *Cell* 117:399-412, 2004.
  19. McFarlane C, Plummer E, Thomas M et al., Myostatin induces cachexia by activating the ubiquitin proteolytic system through an NF-kappaB-independent, FoxO1-dependent mechanism. *J Cell Physiol* 209:501-514, 2006.
  20. Brack AS, Conboy MJ, Roy S et al., Increased Wnt signaling during aging alters muscle stem cell fate and increases fibrosis. *Science* 317:807-810, 2007.
  21. Conboy IM, Conboy MJ, Wagers AJ et al., Rejuvenation of aged progenitor cells by exposure to a young systemic environment. *Nature* 433:760-764, 2005.
  22. Bogdanovich S, Krag TO, Barton ER et al., Functional improvement of dystrophic muscle by myostatin blockade. *Nature* 420:418-421, 2002.
  23. Wagner KR, McPherron AC, Winik N et al., Loss of myostatin attenuates severity of muscular dystrophy in mdx mice. *Ann Neurol* 52:832-836, 2002.
  24. Bogdanovich S, Perkins KJ, Krag TO et al., Myostatin propeptide-mediated amelioration of dystrophic pathophysiology. *Faseb J* 19:543-549, 2005.
  25. Ohsawa Y, Hagiwara H, Nakatani M et al., Muscular atrophy of caveolin-3-deficient mice is rescued by myostatin inhibition. *J Clin Invest* 116:2924-2934, 2006.
  26. Bartoli M, Poupiot J, Vulin A et al., AAV-mediated delivery of a mutated myostatin propeptide ameliorates calpain 3 but not alpha-sarcoglycan deficiency. *Gene Ther* 14(9):733-740, 2007.
  27. Parsons SA, Millay DP, Sargent MA et al., Age-dependent effect of myostatin blockade on disease severity in a murine model of limb-girdle muscular dystrophy. *Am J Pathol* 168:1975-1985, 2006.
  28. Li ZF, Shelton GD and Engvall E. Elimination of myostatin does not combat muscular dystrophy in dy mice but increases postnatal lethality. *Am J Pathol* 166:491-497, 2005.
  29. Dumonceaux J, Marie S, Beley C et al., Combination of myostatin pathway interference and dystrophin rescue enhances tetanic and specific force in dystrophic mdx mice. *Mol Ther* 18:881-887, 2010.
  30. Tsuchida K, Sunada Y, Noji S et al., Inhibitors of the TGF-beta superfamily and their clinical applications. *Mini Rev Med Chem* 6:1255-1261, 2006.
  31. Siriett V, Platt L, Salerno MS et al., Prolonged absence of myostatin reduces sarcopenia. *J Cell Physiol* 209:866-873, 2006.
  32. Zhou X, Wang JL, Lu J et al., Reversal of cancer cachexia and muscle wasting by ActRIIB antagonism leads to prolonged survival. *Cell* 142:531-543, 2010.
  33. Haidet AM, Rizo L, Handy C et al., Long-term enhancement of skeletal muscle mass and strength by single gene administration of myostatin inhibitors. *Proc Natl Acad Sci USA* 105:4318-4322, 2008.
  34. Kota J, Handy CR, Haidet AM et al., Follista-

- tin gene delivery enhances muscle growth and strength in nonhuman primates. *Sci Transl Med* 1:6ra15, 2009.
35. Acharyya S, Butchbach ME, Sahenk Z et al., Dystrophin glycoprotein complex dysfunction: a regulatory link between muscular dystrophy and cancer cachexia. *Cancer Cell* 8:421-432, 2005.
  36. He J, Goodpaster BH and Kelley DE. Effects of weight loss and physical activity on muscle lipid content and droplet size. *Obes Res* 12:761-769, 2004.
  37. Uezumi A, Fukada S, Yamamoto N et al., Mesenchymal progenitors distinct from satellite cells contribute to ectopic fat cell formation in skeletal muscle. *Nat Cell Biol* 12:143-152, 2010.
  38. Joe AW, Yi L, Natarajan A et al., Muscle injury activates resident fibro/adipogenic progenitors that facilitate myogenesis. *Nat Cell Biol* 12:153-163, 2010.
  39. Lecourt S, Marolleau JP, Fromiguet O et al., Characterization of distinct mesenchymal-like cell populations from human skeletal muscle in situ and in vitro. *Exp Cell Res* 316:2513-2526, 2010.
  40. Tang W, Zeve D, Suh JM et al., White fat progenitor cells reside in the adipose vasculature. *Science* 322:583-586, 2008.
  41. Rodeheffer MS, Birsoy K and Friedman JM. Identification of white adipocyte progenitor cells in vivo. *Cell* 135:240-249, 2008.
  42. Seale P, Bjork B, Yang W et al., PRDM16 controls a brown fat/skeletal muscle switch. *Nature* 454:961-967, 2008.
  43. Enerbäck S. The origins of brown adipose tissue. *N Engl J Med* 360: 2021-2023, 2009.
  44. Guo T, Jou W, Chanturiya T et al., Myostatin inhibition in muscle, but not adipose tissue, decreases fat mass and improves insulin sensitivity. *PLoS One* 4:e4937, 2009.

## Mechanism and therapeutic application against skeletal muscle atrophy in aging and diseases.

Akiyoshi Uezumi, Masashi Nakatani, Keisuke Hitachi, Kunihiro Tsuchida

Division for Therapies against Intractable Diseases,  
Institute for Comprehensive Medical Science, Fujita Health University

Musculoskeletal tissues undergo dramatic morphological and functional changes by aging, obesity, and muscular dystrophies. Atrophy of type II myofibers and ectopic fat formation are observed in aged muscles. Properties of satellite cells change by aging as well. Protein degradation also plays an important role in muscle atrophy.

Recently, blocking myostatin, which is a skeletal muscle-specific TGF- $\beta$  superfamily, was found to be effective to prevent various types of muscle atrophy including sarcopenia. Controlling of the activities of myostatin and/or activin is promising for treatment not only of muscle atrophy but also of obesity, fatty liver and even cachexia. Ectopic fat formation in skeletal muscle and other tissues is observed in muscular diseases, metabolic syndrome and aging. Origins of several types of adipogenic progenitors including intramuscular adipocytes, are clarified by sophisticated cell isolation technology. In this review, we will summarize the pathophysiology of muscle atrophy by aging and muscular diseases, and discuss about the origins and functions of adipogenic progenitors.

Key words: sarcopenia, muscle atrophy, myostatin, muscular disease, ectopic fat formation