基礎老化研究 41 (3) ; 41－43 , 2017

【奨励賞トピックス】

がん悪液質における身体部位特異的な筋応答

吉岡　潔志、小野　悠介
長崎大学大学院　医歯薬学総合研究科

キーワード：Cancer cachexia, muscle atrophy, head muscles, limb muscles.

骨格筋は収縮を最大の特徴とする運動器として全身に分布している。身体内の筋は、関節運動により動作を生み出すだけではなく、他にも多種多様な生命活動に関与している。例えば、表情表出や構音によるコミュニケーション、咀嚼・嚥下による栄養摂取、呼吸によるガス交換、また排泄コントロールにも筋は重要であり、近年では、マイオカイン分泌による内分泌器としての機能も注目されている。したがって、全身に分布する様々な筋がQOL の維持・向上に重要であり、どの筋もリハビリテーション等の介入対象となりうる。介入対象となるのであれば、当然その性質についての理解が必要である。ところが、筋機能の多様性は認知されていても、身体内の筋がもつ性質の多様性についてはこれまであまり注目されてこなかった。

筋ジストロフィーなどの遺伝性筋疾患では、病型ごとに病態の発現部位が異なる[1]。身体部位による病態発現の違いは、これまでに知られている速筋・遅筋といった違いだけでは説明できない。このことは、全身の筋が一様ではなく、身体部位ごとに性質が異なることを示唆している。身体内の筋のルーツをたどると、頭部筋の多くは鰓弓由来、四肢筋は体節由来であり、発生起源となる細胞集団は比較的発生初期の段階で異なっている。さらに、鰓弓由来の筋と体節由来の筋では、異なる分子制御によって発生時の筋分化が進行する（図１）[2–4]。しかし、成熟した筋の身体部位による違いについては、いまだ不明な点が多い。

筋は成熟した後も高い可塑性を持ち、活動量や様々な刺激に応答し、筋量を増減させる。加齢にともなう筋量の減少はサルコペニアとして知られており、骨折や誤嚥性肺炎のリスクとなる[5]。さらに、二次性サルコペニアに分類されるがんによる悪液質（以下、がんカヘキシア）でみられる筋量低下は、生命予後そのものにも関与することが知られている[6,7]。よって、がん患者の筋量をいかに維持するかという問題は、がん自体をどのように治療するかという問題と並行して重要である。マウスを用いた研究から、速筋と比較し遅筋線維では、がんカヘキシアに対して萎縮抵抗性がみられることがわかっている[8,9]。すなわち、がんカヘキシアは全身性の慢性炎症状態、代謝異常状態とされるが、全ての筋が一様に萎縮するわけではない。このように下肢筋間での筋線維タイプに基づく違いはわかっているが、身体部位による筋応答の違いについてはこれまで不明であった。そこで我々は、身体内の成熟した筋の性質の違いを調べる第一歩として、発生起源の異なる頭部筋と四肢筋の違いに着目し、がんカヘキシアモデルマウスにおける筋応答の違いを調べた。

マウスの肺がん由来細胞株であるLLC（Lewis lung carcinoma）を、C57BL6 マウスの腰背部に皮下注射した群をLLC 群、同一部位にPBS を注射した同腹仔をCON 群とし、４週間後に筋サンプルを採取した。その結果、LLC 群では殆どの四肢筋（上腕三頭筋、腕撓骨筋、深指屈筋、前脛骨筋、腓腹筋、足底筋）において筋重量の低下がみられたが、頭部筋（咬筋、顎二腹筋）と遅筋で構成されるヒラメ筋では、CON 群との差はみられなかった。また、筋線維横断面積を調べたところ、CON群と比べLLC 群の前脛骨筋、深指屈筋、足底筋は小さい値を示した一方で、咬筋およびヒラメ筋では変化が見られなかった。これらの結果を裏付けるように、筋萎縮関連遺伝子であるMuRF1、Atrogin-1、Myostatin は、前脛骨筋においていずれも発現上昇が認められたが、咬筋では変化がみられず、がんカヘキシアに対する筋の応答は、同一個体内であっても異なることが明らかとなった（図２）。これまでの報告と同様に、遅筋優位筋のヒラメ筋は萎縮抵抗性を示したことから、頭部筋にみられた筋応答の差は筋線維タイプ構成の違いである可能性を考えた。そこで各筋線維タイプを見分ける免疫染色を行ったが、咬筋と前脛骨筋において遅筋線維の割合に有意差はなく、どちらも１% 以下であった。さらに、咬筋の筋線維タイプの割合が異なる他系統のマウス（BALB/c）と、C26 大腸がん細胞株を用いて、がんカヘキシアに対する筋応答を調べたところ、LLC モデルと同様に、前脛骨筋では筋重量低下、筋線維横断面積の減少、筋萎縮関連遺伝子の発現上昇がみられ、咬筋ではこれらの変化は見られなかった。以上の結果から、頭部筋は遅筋と

連絡先：吉岡潔志　〒 852-8523
長崎市坂本 1-12-4
TEL：095-819-7637
E-mail：kiyoshi.yoshioka.y@gmail.com

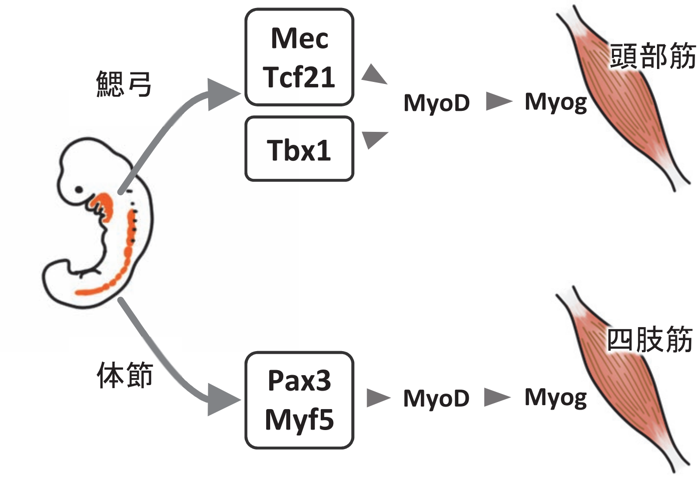

図１：頭部筋と四肢・体幹筋の発生
多くの頭部筋が鰓弓由来、四肢・体幹筋は体節由来である。また、起源となる細胞集団ごとに、筋発生時に必要な遺伝子群も異なる。（Rios *et al*. 2009. [4] より引用改変）

は別のメカニズムでがんカヘキシアに対する萎縮抵抗性を獲得している可能性が示唆された。

続いて我々は、がんカヘキシア以外による筋萎縮においても頭部筋と下肢筋で違いがあるか否かを確認するために、加齢による筋量の変化を調べた。27ヶ月齢の高齢マウスと、４ヶ月若齢マウスの四肢筋と頭部筋の筋重量を比べたところ、高齢マウスの四肢筋（上腕三頭筋、腕撓骨筋、深指屈筋、前脛骨筋、腓腹筋、足底筋、ヒラメ筋）の筋重量は、若齢マウスと比較し有意に低い値を示した一方で、頭部筋（咬筋、顎二腹筋）では差が見られなかった。したがって、がんカヘキシアと同様に、頭部筋は加齢による筋萎縮に対しても萎縮抵抗性があることを示唆している。

がんカヘキシアモデルマウスと高齢マウスでみられた頭部筋と四肢筋の筋萎縮応答の違いは、使用頻度の違いによって説明できるかもしれない。すなわち、がんや加齢により運動量が減少し、四肢筋は不活動となる一方で、頭部筋は摂食・嚥下により活動量を維持することから生まれた差だと考えることもできる。この考察は、これまでの筋生理の常識から考えると、理にかなっているといえる。しかし、活動量の差によって筋応答の違いを考察できてしまうが故に、見逃されてきた「身体部位による筋の性質の違い」があるのではないかと考えた。

そこで、筋の違いを詳細に調べるため、鰓弓由来筋（頭部筋）と体節由来筋（四肢筋）の遺伝子発現をマイクロアレイにより比較した。その結果、発生時の身体位置決定に重要な働きをもつ様々なホメオボックス遺伝子群の発現が、成熟した骨格筋においても発生起源ごとに異なっていることを見出した。さらに、筋再性を担う筋衛星細胞においても遺伝子発現の特徴は維持されていた。現在、これらの遺伝子が筋再性を身体部位特異的に制御していることを示唆する結果が得られつつある。現時点

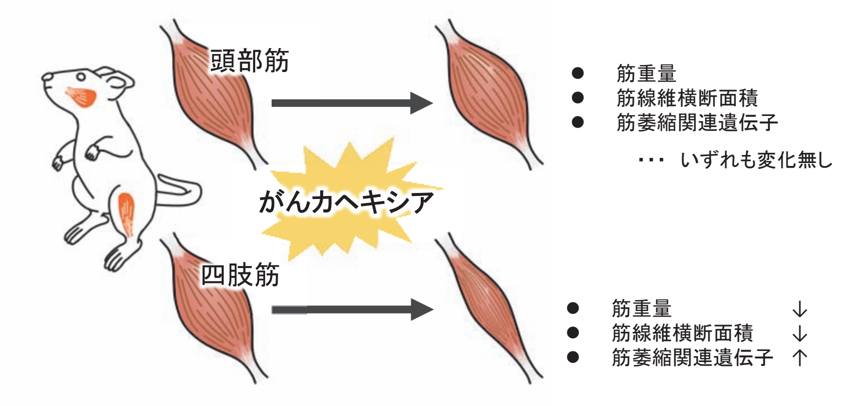

図２：がんカヘキシアモデルマウスでみられた筋応答
ヒラメ筋を除く多くの四肢筋（上腕三頭筋、腕撓骨筋、深指屈筋、前脛骨筋、腓腹筋、足底筋）では、がんカヘキシアモデルマウスで筋萎縮応答がみられた。一方、同一個体内の筋であっても、頭部筋（咬筋、顎二腹筋）ではこれらの変化がみられなかった（未発表）。

では現象の報告にとどまるが、今後、がんカヘキシアや加齢による筋萎縮応答、筋再性能の身体部位特異的な制御について、詳細なメカニズムの解明に挑んでいく。

これまで、筋の肥大・萎縮・再生能に着目した基礎研究の多くは、四肢筋を対象としておこなわれてきた。これらの研究に基づいた、筋に共通する性質として考えられている事項は、頭部・体幹など別の身体部位に位置する筋には当てはまらないかもしれない。四肢筋を対象に蓄積されたこれまでの筋生理の常識と，それ以外の部位での検証から得られた結果との不一致は、がんカヘキシア、サルコペニア、様々な遺伝性筋疾患の理解に新たな視点を提供することができるのではないだろうか。身体部位による筋の性質の違いは、次代の筋生理のホットトピックとなり、様々な筋疾患の治療法創出のブレイクスルーとなる可能性を秘めている。

1 Emery AE: The muscular dystrophies. Lancet 359:687–695, 2002.

2 Tajbakhsh S, Rocancourt D, Cossu G, et al. Redefining the genetic hierarchies controlling skeletal myogenesis: Pax-3 and Myf-5 act upstream of MyoD. Cell 89:127–138, 1997.

3 Kelly RG, Jerome-majewska LA, Papaioannou VE. The del22q11 . 2 candidate gene Tbx1 regulates branchiomeric myogenesis. Hum Mol Genet 13:2829–2840, 2004.

4 Rios AC, Marcelle C. Previews Head Muscles : Aliens Who Came in from the Cold ? Dev Cell 16:779–780, 2009.

5 Lloyd BD, Williamson DA, Singh NA, et al. Recurrent and injurious falls in the year following hip fracture: A prospective study of incidence and risk factors from the sarcopenia and hip fracture study. Journals Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci 64:599–609, 2009.

6 Zhou X, Wang JL, Lu J, Song Y, et al. Reversal of Cancer Cachexia and Muscle Wasting by ActRIIB Antagonism Leads to Prolonged Survival. Cell 142:531–543, 2010.

7 Prado CM, Lieffers JR, McCargar LJ, et al. Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: a population-based study. Lancet Oncol 9:629–635, 2008.

8 Acharyya S, Butchbach MER, Sahenk Z, et al. Dystrophin glycoprotein complex dysfunction : A regulatory link between muscular dystrophy and cancer cachexia 8:421–432, 2005.

9 Reed SA, Sandesara PB, Senf SM, et al. Inhibition of FoxO transcriptional activity prevents muscle fiber atrophy during cachexia and induces hypertrophy. Faseb J 26:987–1000, 2012.