

平成 21 年 5 月 30 日現在

研究種目：基盤研究 (A)  
 研究期間：2006 年度～2009 年度  
 課題番号：18200042  
 研究課題名 (和文) 骨格筋の可塑機構における免疫系および組織幹細胞の役割解明とスポーツ科学への応用  
 研究課題名 (英文) Physiological role(s) of the immune system and tissue-specific stem cells in the plasticity of skeletal muscles -their application to the development of sports sciences-  
 研究代表者  
 吉岡 利忠 (YOSHIOKA TOSHITADA)  
 弘前学院大学・社会福祉学部・教授  
 研究者番号：50056933

研究分野：スポーツ科学・骨格筋生理学  
 科研費の分科・細目：健康・スポーツ科学 ・ スポーツ科学  
 キーワード：骨格筋、可塑性、免疫、筋衛星細胞、シグナル伝達

### 1. 研究計画の概要

老化ならびに発育傷害やスポーツ活動中の不慮の事故等による骨格筋線維の萎縮や機能低下は、Quality of Life の著しい低下を招く。さらに疾病など健康の維持に問題が生じ、医療費の増大につながる。したがって、予防介護の観点からも、骨格筋線維の萎縮や機能低下を抑制することは重要な課題である。同様に、健康・スポーツ領域においても、骨格筋量や機能の維持はきわめて重要である。本研究では、免疫系と筋衛星細胞の役割に着目し、骨格筋の萎縮や機能低下、ならびにそれらの回復・再生におけるマクロファージ、サイトカインおよび筋衛星細胞の役割解明を目指す。さらに、筋の回復・再生を助長させるための衛生細胞の増殖・分化促進策を細胞内シグナルの視点から検討する。

### 2. 研究の進捗状況

本研究は4年計画で実施され、これまでの3年間の研究により以下のことが明らかとなった。

(1) 萎縮からの回復にマクロファージによる筋衛星細胞の活性化が必須であることが示唆された。また、マクロファージ由来の炎症性サイトカインであるインターロイキン 6 (IL-6) を阻害することで骨格筋の回復が抑制された。さらに、筋活動が筋の再生を促すことを見出した。

(2) プロテオーム解析により、骨格筋の可塑性に関与すると考えられるタンパク質候補を捉えることができた。特に、筋肥大に先

立って増加する低分子量タンパク質が同定された。また、筋再生時および肥大時において活性化させる細胞内シグナルとして IL-6 および NF- $\kappa$ B の関与が示唆された。さらに、温熱刺激ならびにストレスタンパク誘導剤によるストレスタンパク質 (HSP72) の発現誘導が骨格筋細胞の分化を促進することが示された。

(3) プロテオーム解析により、力学的ストレス除去による損傷骨格筋における再生の遅延化は、内因性プロテアーゼインヒビターの発現増大に起因すること、そして骨格筋組織幹細胞である筋衛星細胞の活性化が生じないことが明らかとなった。また、老化に伴う骨格筋萎縮は酸化ストレスの増大によることが示唆され、荷重除去によるものと異なることが明らかとなった。一方、筋萎縮からの再成長において、ホスファチジルイノシトール3キナーゼ-Akt 系の活性化に伴うリボゾームにおける mRNA 翻訳が増大することが明らかになった。また、骨格筋組織幹細胞である筋衛星細胞の活性化は、力学的ストレスに対して感受性を持つことが示唆された。

### 3. 現在までの達成度

②おおむね順調に進展している。

(理由) これまでの検討により、骨格筋の萎縮や機能低下ならびにそれらの回復・再生においてマクロファージやサイトカインは重要な役割を演じていることが明らかとなった。また、筋収縮活動は、筋組織におけるサイトカイン分泌を促し、さらにサイトカインが筋衛星細胞を活性化することで筋再生を促すことも併せて示唆された。したがって、

本研究の目標の1つである骨格筋の萎縮や機能低下、ならびにそれらの回復・再生におけるマクロファージ、サイトカインおよび筋衛星細胞の役割解明については目処がついたものと考えている。

#### 4. 今後の研究の推進方策

研究計画4年目の最終年度を迎え、骨格筋細胞が細胞外因子を受容する仕組みを培養細胞および新たに遺伝子組換え動物を用いて追求する。さらに、筋衛星細胞や他の組織幹細胞の動態を探る。これらの検討を推進することで筋の回復・再生を助長させるための筋幹細胞の増殖・分化促進策の確立を目指す。

#### 5. 代表的な研究成果

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計5件)

- ① Kojima, A., Goto, K., Morioka, S., Naito, T., Akema, T., Fujiya, H., Sugiura, T., Ohira, Y., Beppu, M., Aoki, H., Yoshioka, T., Heat stress facilitates the regeneration of injured skeletal muscle in rats, *J. Orthop. Sci.*, 12, 74-82, 2007, 査読有
- ② Goto, K., Kojima, A., Morioka, S., Naito, T., Akema, T., Matsuba, Y., Fujiya, H., Sugiura, T., Ohira, Y., Yoshioka, T., Geranylgeranylacetone induces heat shock protein 72 in skeletal muscles, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 358, 331-335, 2007, 査読有
- ③ Morioka, S., Goto, K., Kojima, A., Naito, T., Matsuba, Y., Akema, T., Fujiya, H., Sugiura, T., Ohira, Y., Beppu, M., Aoki, H., Yoshioka, T., Functional Overloading Facilitates the Regeneration of Injured Soleus Muscles in Mice, *J. Physiol. Sci.*, 58, 397-404, 2008, 査読有
- ④ Naito, T., Goto, K., Morioka, S., Matsuba, Y., Akema, T., Sugiura, T., Ohira, Y., Beppu, M., Yoshioka, T., Administration of granulocyte colony-stimulating factor facilitates the regenerative process of injured mice skeletal muscle via the activation of Akt/GSK3 $\alpha\beta$  signals, *Eur. J. Appl. Physiol.*, 105, 643-651, 2009, 査読有
- ⑤ Matsuba, Y., Goto, K., Morioka, S., Naito, T., Akema, T., Hashimoto, N., Sugiura, T., Ohira, Y., Beppu, M., Yoshioka, T., Gravitational unloading inhibits the regenerative potential of

atrophied soleus muscle in mice, *Acta Physiol.*, 196, 329-339, 2009, 査読有

[学会発表] (計8件)

- ① 杉浦崇夫、後藤勝正、内藤久士、吉岡利忠、発育期におけるラット骨格筋肥大に関するシグナル伝達系の変化、第14回日本運動生理学会大会、2006年7月。
- ② Yoshioka, T., Kojima, A., Morioka, S., Naito, T., Sugiura, T., Goto, K., Muscle hypertrophy induced by heat-stress with low-intensity exercise in healthy humans, 57<sup>th</sup> International Astronautical Congress, 2006年10月。
- ③ 後藤勝正、杉浦崇夫、吉岡利忠、HSP誘導剤による骨格筋分化促進作用、第15回日本運動生理学会大会、2007年7月。
- ④ 後藤勝正、小島敦、森岡成太、内藤利仁、明間立雄、藤谷博人、杉浦崇夫、大平充宣、別府諸兄、青木治人、吉岡利忠、損傷骨格筋の再生に対する温熱ストレスの影響、第28回日本炎症・再生医学会、2007年8月。
- ⑤ 大平充宣、後藤勝正、骨格筋再生機構における炎症反応の関与、第62回日本体力医学会大会、シンポジウム「体力科学における骨格筋研究の展開と展望」、2007年9月。
- ⑥ Naito, T., Goto, K., Morioka, S., Matuba, Y., Akema, T., Sugiura, T., Ohira, Y., Yoshioka, T., Effects of hindlimb immobilization on Akt and GSK-3 $\beta$  signals in regeneration of injured mouse skeletal muscle, 第85回日本生理学会大会、2008年3月。
- ⑦ 後藤勝正、大野善隆、松葉祐介、杉浦崇夫、大平充宣、吉岡利忠、骨格筋再生における荷重の生理学的意義とタンパク質発現の網羅的解析、第63回日本体力医学会大会、2008年9月。
- ⑧ 後藤勝正、大野善隆、橋本有弘、杉浦崇夫、大平充宣、吉岡利忠、骨格筋の再生能に対するloadingとミオスタチン機能の影響、平成20年度筋生理の集い、2008年12月。

[図書] (計2件)

- ① 後藤勝正、高齢者の筋力改善、望月久、山田茂(編)、筋機能改善の理学療法とそのメカニズム—理学療法の科学的基礎を求めて—(第2版)、p.214-226、ナッパ、東京、2007年。
- ② 後藤勝正、成長因子と筋肥大、宮村実晴(編)、身体トレーニング—運動生理学からみた身体機能の維持・向上—、p.154-161、真興交易(株)医書出版部、東京、2009年。