

令和 6 年 6 月 11 日現在

機関番号：16301

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K11624

研究課題名（和文）筋の健全性維持システムにおけるレニン・アンジオテンシン系の役割と筋疾患治療応用

研究課題名（英文）The effect of renin-angiotensin system in maintenance of skeletal muscle and diseases

研究代表者

岩波 純（Iwanami, Jun）

愛媛大学・医学系研究科・准教授

研究者番号：90624792

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：アンジオテンシンII2型（AT2）受容体は組織障害において保護作用を持つことが報告されているが、骨格筋での影響については明らかにされていない。そこで本研究はAT2受容体の筋再生への影響について検討した。マウス骨格筋にカルディオトキシン（CTX）を投与し、筋傷害を誘導したところ、早期の筋再生はAT2受容体欠損マウスで野生型マウスに比べて遅延していることが示唆された。しかし、長期間による障害ではAT2受容体欠損マウスにおいて筋線維径の小型化が抑制されており、筋再生が亢進している可能性があった。以上の結果はAT2受容体が筋再生に影響しており、傷害の時期・期間によって作用が異なる可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

組織保護作用を持つことが報告されているAT2受容体だが、骨格筋への影響についての研究・報告はほとんどない。本研究では、AT2受容体が筋傷害後の再生に影響していることを明らかにした。超高齢化社会となった本邦では、骨格筋の維持が健康寿命に深くかかわっており、怪我やサルコペニアといった筋疾患の予防・治療に寄与する研究であると考えられる。

研究成果の概要（英文）：Accumulating evidences and previous our research suggest that angiotensin II type 2 (AT2) receptor stimulation could contribute to protection against tissue damage. However the effect of AT2 receptor on muscle disease is still unclear. Therefore, we investigated the effect of AT2 receptor on muscle regeneration in a cardiotoxin (CTX)-induced skeletal muscle injury mouse model. Five days after CTX treatment, muscle regeneration was delayed in AT2 receptor deficient mice compared with wild type mice. However, in long term injury, the reduction in muscle fiber size was suppressed in AT2 receptor deficient mice. These results suggest that AT2 receptor enhance muscle regeneration in early stage of muscle injury, but are delayed in the long term.

研究分野：生化学

キーワード：レニン・アンジオテンシン系 AT2受容体 筋再生

1. 研究開始当初の背景

骨格筋は基本的な身体活動を行うために重要な組織であり、重篤な損傷は生活の質 (QOL) を著しく低下させる。また加齢に伴い筋量や筋力が低下することが知られているが、特に超高齢社会となった本邦において、高齢者の骨格筋維持は大変重要であり、その対策は喫緊の課題である。骨格筋は過度な運動などにより損傷すると速やかに再生することが知られており、再生能力が高い組織であると考えられ、その再生には衛星細胞が重要である。通常、衛星細胞は未分化な状態にあり、骨格筋に損傷が生じた場合、活性化して筋芽細胞へと分化し、融合過程を経て筋線維として再生する。衛星細胞は加齢とともに数や増殖能などが減少し、サルコペニアなどの原因になることが示唆されており、衛星細胞の増殖・分化のメカニズムの解明は、高齢者の骨格筋障害対策として重要なものと考えられる。

レニン・アンジオテンシン系 (RAS) の最終産物であるアンジオテンシン II には 1 型 (AT1) と 2 型 (AT2) の二つの受容体がある。AT1 受容体は高血圧の重要な因子として、さらに組織障害に作用することが様々な報告から明らかにされている。一方 AT2 受容体は血管拡張や酸化ストレス、炎症の抑制など血圧低下や組織保護作用を持つことが明らかにされている。これまで骨格筋には AT2 受容体が発現していないと考えられてきたことから間接的な影響のみで、直接的な影響についてはほとんど検討されてこなかった。しかし、衛星細胞に AT2 受容体が発現していることから、骨格筋の再生に関与している可能性がある。

2. 研究の目的

そこで本研究では、骨格筋傷害に伴う AT2 受容体の衛星細胞における生理的役割を明らかにし、筋再生や筋肥大・萎縮への影響を解明することを目的とした。

3. 研究の方法

10-12 週齢、雄性の野生型 (WT) マウス、AT2 受容体欠損 (AT2KO) マウスを使用した。マウスの左前脛骨筋および腓腹筋にカルジオトキシン (CTX) を投与、右前脛骨筋、腓腹筋に生理食塩水を投与し、骨格筋の再生について検討した。投与から 5 日後の壊死誘発後の筋再生の指標として Embryonic myosin 陽性を測定した。骨格筋における AT1、AT2 受容体の発現をリアルタイム RT-PCR 法にて測定した。さらに長期の影響として、CTX を 3 回 3 週間毎に投与し、最終投与の 2 週間後に再生筋線維の大きさ、筋核数を測定した。

4. 研究成果

CTX 投与 5 日後の体重、筋重量 (前脛骨筋、腓腹筋) に両群間で差は認められなかった。CTX 投与により壊死を誘発させた筋の再生過程において、AT2KO マウスでは、再生の指標となる Embryonic myosin 陽性率が減少しており (図 1)、これら線維径も縮小する傾向が認められた。

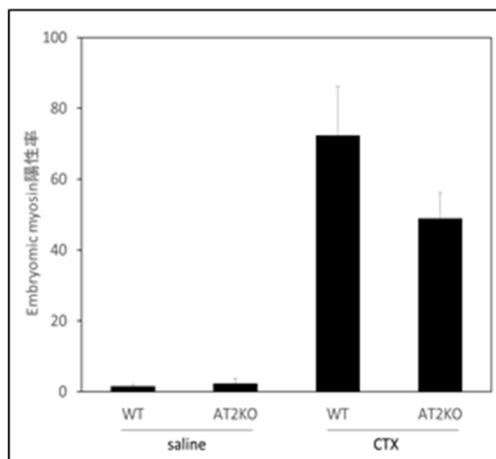


図 1. 筋傷害後の Embryonic Myosin 陽性割合

筋組織での各受容体および炎症の指標として TNF- α の発現を測定した (図 2)。AT2KO マウスにおいて生食投与組織で AT1 受容体が増加していた。しかし、CTX 投与による変化は認められなかった。AT2 受容体は CTX を投与することで増加していた。TNF- α は CTX 投与により増加したが、WT マウスに比べて AT2KO マウスで更に増加する傾向が認められた。

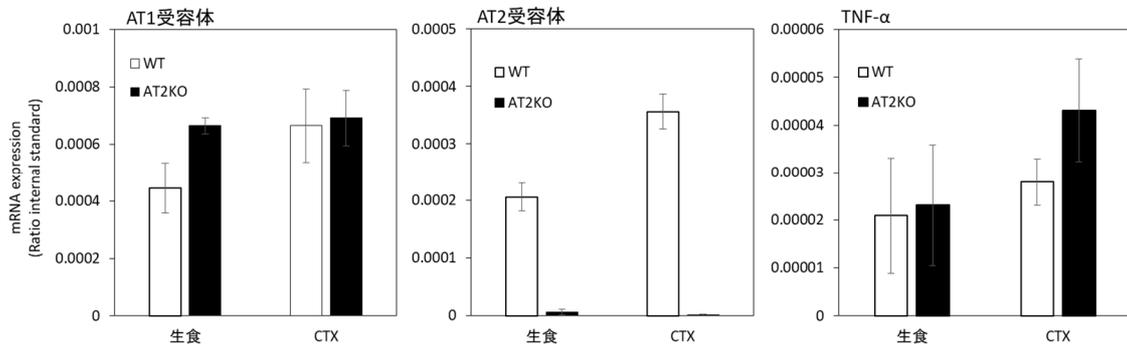


図2. 筋傷害後の受容体および TNF-α の発現

次に長期傷害の影響について検討した。

CTX を3回3週間毎に反復投与し、骨格筋を障害した。各マウスの前脛骨筋の染色画像を示す(図3)。HE染色および免疫染色(緑:ラミニン、青:核)し、筋線維径および筋線維内の核数をそれぞれ測定した(図4)。

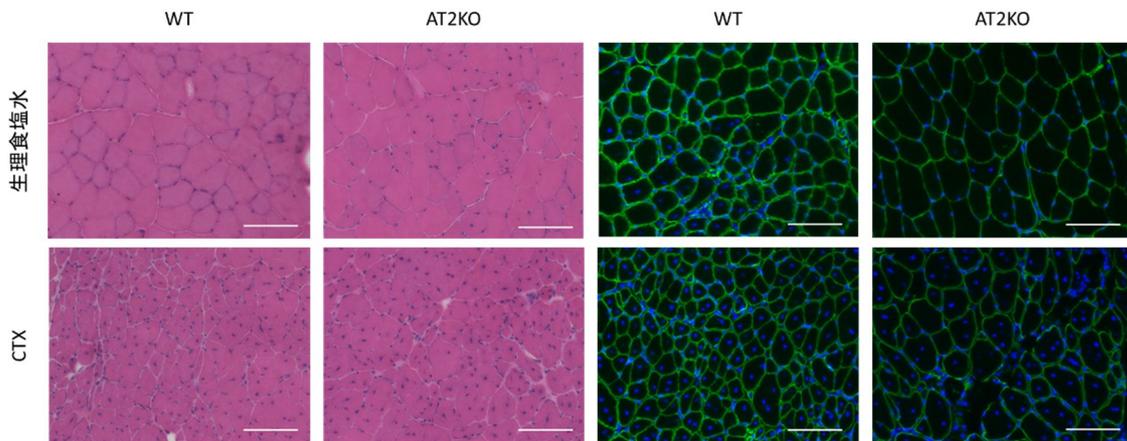


図3. CTX 反復投与後の骨格筋病理

両マウスとも CTX を投与することにより筋線維径は小さくなっていった。しかし、AT2KO マウスでは WT マウスに比べて線維径が太い再生筋の割合が増加していた(図4左)。これは AT2KO マウスで筋線維の融合が進んでいるためではないかと考え、筋核数を測定した。AT2KO マウスでは多核細胞の割合が増加する傾向があり(図右)、AT2 受容体刺激が筋再生を負に制御している可能性が示された。

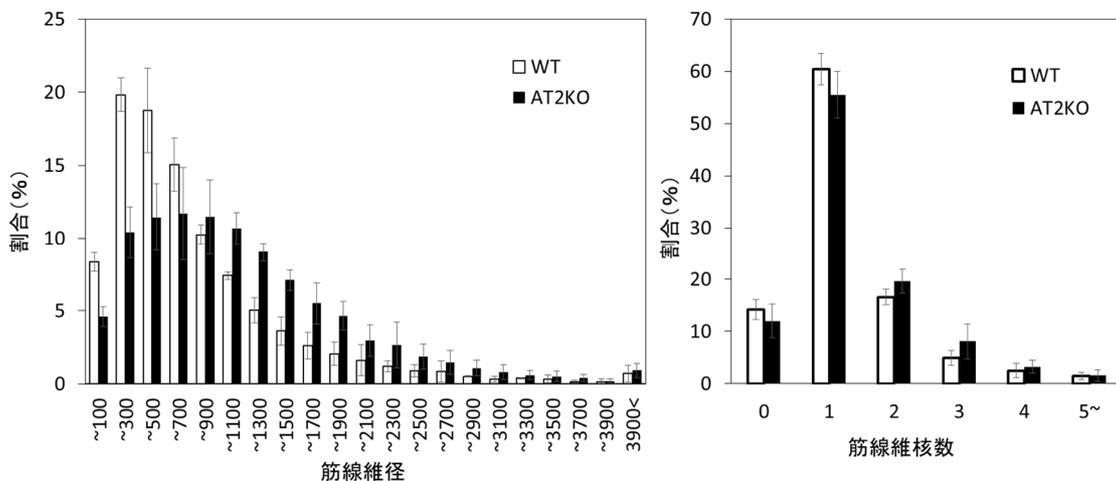


図4. CTX 反復投与後の筋線維径および筋核数

これらの結果から AT2 受容体の制御が衛星細胞機能や筋再生に関与することが強く示唆され、筋傷害後治療およびサルコペニアなど筋疾患の予防に繋がるものと考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	金川 基 (Kanagawa Motoi) (00448044)	愛媛大学・医学系研究科・教授 (16301)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関