

性ホルモンシグナルを手掛かりとしたサルコペニアの予防および治療に対する新規標的の探索

東京都健康長寿医療センター研究所 システム加齢医学研究
研究員 東 浩太郎

(共同研究者)

東京都健康長寿医療センター研究所 システム加齢医学研究 研究部長 井上 聡

はじめに

加齢に伴う全身性の骨格筋量・骨格筋力の低下であるサルコペニアは、移動能力の低下に直結し、健康寿命の延長を阻む要因となる。サルコペニアを含む運動器の障害に起因する転倒・骨折は、要介護の原因として重要な要因であり、その予防および治療は中高年の健康における喫緊の課題である。

加齢性の疾患の中には、性ホルモンの補充により改善が示されているものも存在することから、加齢に伴う性ホルモンの低下自体が老化を推進する要因となり得る。サルコペニアにおいても、性ホルモンの抗加齢効果が存在し、男性ホルモンであるアンドロゲンの補充は、高齢者において筋肉量の増加、体脂肪の減少といった望ましい体組成の変化をもたらすことが示されている。女性ホルモンであるエストロゲンの骨格筋に対する臨床的な有効性や作用メカニズムは未だ十分に解明されてはいないが、基礎研究レベルではそれを期待させる報告が存在する⁽¹⁾。

骨格筋の増強においては、IGF-1シグナルおよび栄養や力学刺激のシグナルにかかわるmTOR (mammalian target of rapamycin) の活性化が鍵となるプロセスであることが示されている。しかし、これらのシグナルは、動物実験では寿命を短縮するシグナルとしても知られており、これらの活性化が実際に人類の「健康寿命」の延伸に役立つのか懸念される。そこで、本研究においては、女性ホルモンのシグナルを手掛かりに、寿命を短縮させずに、筋力や持久力の増強に寄与する可能性のある因子の同定を目指すとともに、サルコペニアの新たなメカニズムを解明することを目的とした。

結果

本研究では、我々がこれまでに同定したエストロゲン応答遺伝子①NR4A1、②遺伝子X(論文未発表のため実名は伏せさせていただきます)の運動器における役割を解析した。

①エストロゲン応答遺伝子*NR4A1*の運動器への影響の解析

筋肉におけるエストロゲン作用を解析するために、マウスの筋前駆細胞株C2C12を分化誘導し、恒常的に活性化するアミノ酸変異を導入したエストロゲン受容体 α (caER α)をアデノウィルスベクターを利用して導入した。マイクロアレイによる発現遺伝子解析にて、核内受容体の一種である*Nr4a1* (Nuclear receptor subfamily 4 group A member 1)の発現が上昇していることを見出した⁽²⁾。定量的PCR法にて、エストロゲン刺激により、*Nr4a1*の発現が有意に上昇し、ERの拮抗薬(ICI 182,780)にてその上昇が抑制されることを示した。また、分化誘導したC2C12細胞では、caER α の発現により、細胞内ATP量およびミトコンドリアDNA量が有意に増加し、これらの増加は*Nr4a1*のsiRNAにより抑制された。

②エストロゲン応答遺伝子*X*の運動器への影響の解析

骨芽細胞前駆細胞において、膜蛋白質遺伝子*X*がエストロゲンにより顕著に誘導されることを見出した(未発表データ)。この遺伝子に関しては、これまでに他の研究室からの解析の報告はなく、この蛋白質の筋細胞における局在についてまず検討した。骨格筋細胞のモデル細胞として、ヒト横紋筋肉腫細胞RDを使用し、Myc-tagを付加したヒト*X*蛋白質を安定的に発現する細胞株を樹立した。Myc抗体による免疫染色にて局在を評価したところ、細胞膜局在ではなく、細胞質内にdot状に分布したことにより、細胞内小器官の膜上に局在する分子であることが推測された。小胞体局在するLAMP1を蛍光色素AcGFPにて標識した分子を作成し、*X*の発現部位と比較したところ、共局在を示し、小胞体局在であることが示された(未発表データ)。

考 察

①エストロゲン応答遺伝子*NR4A1*の運動器への影響の解析

女性ホルモンは、乳癌細胞で核内受容体の一種であるプロゲステロン受容体を誘導することが知られている。この度、我々は、他の核内受容体である*NR4A1*が、分化した骨格筋のモデル細胞においてエストロゲンに応答する因子であることを見出した。骨格筋に対するエストロゲンの作用に関しては、我々はエストロゲンの補充によりマウスの運動耐用能が高まることを示し、そのメカニズムとして*Ucp3*の発現抑制作用をこれまで報告している⁽³⁾。本研究においては、*NR4A1*の発現誘導およびミトコンドリアDNA量およびATP産生に対する影響を示すことができ、エストロゲンは骨格筋においてエネルギー代謝にかかわる複数の経路を制御して、総合的に運動能力向上に寄与していることが推測された。

②エストロゲン応答遺伝子*X*の運動器への影響の解析

*X*蛋白質の機能報告はこれまで存在せず、筋組織における*X*蛋白質の機能解析は、新しい報告となりうる研究である。本研究を進展させ、細胞レベルでの機能解析を予定している。

また、局在を手掛かりに、メカニズムの解明に取り組もうと考えている。

要 約

本研究により、性ホルモンシグナルの下流で作用する2種の蛋白質の機能について有用な知見が得られ、骨格筋における機能に関してもいくつかの洞察が得られた。本研究を基盤として、発展させることにより、サルコペニアの予防・治療につなげ、中高年の生活の質を高めることに貢献していきたいと考えている。

文 献

1. Ikeda K, Horie-Inoue K, Inoue S. Functions of estrogen and estrogen receptor signaling on skeletal muscle. *J Steroid Biochem Mol Biol* 191: 105375, 2019
2. Nagai S, Ikeda K, Horie-Inoue K, Takeda S, Inoue S. Estrogen signaling increases nuclear receptor subfamily 4 group A member 1 expression and energy production in skeletal muscle cells. *Endocr J* 65: 1209-1218, 2018
3. Nagai S, Ikeda K, Horie-Inoue K, Shiba S, Nagasawa S, Takeda S, Inoue S. Estrogen modulates exercise endurance along with mitochondrial uncoupling protein 3 downregulation in skeletal muscle of female mice. *Biochem Biophys Res Commun* 480: 758-764, 2016