

筋肉新世紀

巻頭インタビュー

首都大学東京大学院人間健康科学研究科
ヘルスプロモーションサイエンス学域教授

構成●飯塚りえ *composition by Rie Izuka*

藤井宣晴

運動は第2の「くすり」! 健康は筋肉でつくる

運動で健康になる——今やすっかり常識となっていることが、実は、本当の仕組みは分かっていなかった。しかし研究が進むにつれ、運動によってホルモン様の物質が骨格筋から分泌されることが分かってきた。この物質は体全体の健康に影響し、さらに、寿命を左右するパワーを秘めているかもしれないという。「21世紀の健康問題を解決してくれる最も有効な手段は運動」とまで言われている。

運動をすると健康になるということについては議論の余地はないでしょう。生活習慣病先進国のアメリカでは、2007年、米国医師会と米国スポーツ医学会が共同で「Exercise is Medicine = 運動は薬」というコンセプトの元で活動を開始しています。

ここでは「21世紀を生きる国民の健康問題を解決してくれる最も有効な手段は運動」「運動をすることによって健康を維持しましょう」といった表現で、強く運動を推奨しています。米国では日本ほど保険制度が整っていませんが、それでも生活習慣病の治療費が財政を圧迫しており、それを緩和する重要な手段の一つとして、運動を取り上げ、国民の健康を維持しようとしているのです。



藤井宣晴(ふじい・のぶはる) 秋田県出身。1994年筑波大学博士課程体育科学研究科修了後、筑波大学応用生物化学系遺伝子実験センター、ジョスリン糖尿病センター、ハーバード大学医学部(ともに米国)での研究を経て、2008年から現職。運動生理学、分子生物学、代謝内分泌学など、領域をまたいだ研究に従事し、現在「筋収縮」に焦点を当て、骨格筋と筋収縮の新生生物学を展開している。

日本ではここまで踏み込んだ表現をしていませんが、運動によって病気を遠ざけ、健康を維持できるという認識は高まってきました。

しかし、なぜ運動が健康に寄与するか、実は、その仕組みは明らかではありませんでした。

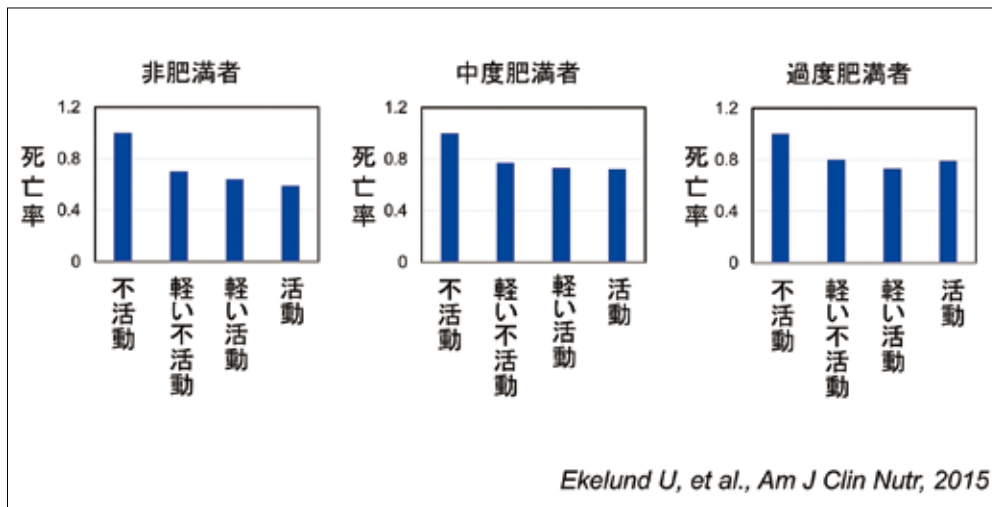
例えば肥満解消といった効用が挙げられますが、図1では、肥満か痩せているかにかかわらず、生活の活動量によって死亡率が低下することが見て取れます。肥満が即、健康を脅かすのなら、運動の有無とは関係なく、肥満の人の死亡率は高いはずですが、実際には肥満の人でも運動をする人の死亡率は低くなっています。太っていても痩せていても運動によって健康が維持されるとすれば、運動は肥満解消とは独立した健康因子であるということになります。

ヒトは糖尿病に対して脆弱な生き物

運動によって血糖値が調節されるので、糖尿病患者には運動が推奨されています。これは、運動して骨格筋によるエネルギー消費が増え、長期にはインスリン感受性が改善するといった理由が挙げられています。

骨格筋による糖の代謝はインスリンからシグナルが送られ、グルコーストランスポーター4(Glucose transporter type4 = GLUT4)が活性化されます。平均的に、成人の体重の40%程と言われる骨格筋による糖の取

■図1 肥満度と活動量、死亡率の関係



調査は1992～2000年にかけて10カ国の23機関が協力して行ったもの。25～70歳の51万8408名を解析対象にした。肥満度にかかわらず、活動量が死亡率に影響を及ぼしている。

り込みが、血糖値に大きく影響するのは想像に難しくありません。

2型糖尿病の場合、重篤な状況にならない限り、膵臓からインスリンは分泌されますが、なぜか、インスリンが十分に作用せずに、このような情報伝達に不具合が生じて、糖の取り込みが充分に行われません。そのため行き場を失った糖が血液中にたまり、高血糖状態となってしまうのです。

1型糖尿病は、膵臓のβ細胞が破壊されるなどで、インスリンが分泌されないという病気です。

ただ、人類の歴史を顧みれば、現在のような栄養過多、つまり糖が過剰になるという時代はほんの一瞬で、ほとんどが飢餓との闘いだったはず。脳と神経細胞は、エネルギー源として糖を使いますので、低血糖は即、生命の危機につながります。そのためか、ヒトには血糖値を上げるホルモンは豊富に用意されており、グルカゴンやアドレナリンなど5種類ほどが知られています。それに対して血糖値を下げるのはインスリンのみとされていました。ヒトは糖尿病に対して脆弱な生き物なのです。

しかし、ここに興味深い実験があります。図2はイギリスで行われた自転車こぎの際の血糖値の変化を見る実験の結果です。自転車こぎは、非常に多くの糖を取り込む運動で、開始から10分以内に糖の取り込みが10から15倍になります。これを2型糖尿病患者が行ったところ、健常者と変わらず糖の取り込みが起き

ました。この結果は、糖尿病の専門家にとって驚くべきものです。なぜかと言えば、インスリンの作用が不全なため糖の取り込みが不十分な糖尿病患者が、自転車こぎという運動をただけで、健康な人と同等に糖の取り込みができています。

実際、私たちが行ったマウスの骨格筋を使った実験でも、筋収縮が起き

ている時にはインスリンが分泌されないにもかかわらず、糖が取り込まれていることを確認しています。またインスリン細胞内情報伝達に関わる物質を阻害しても、糖の取り込みは起きています。この結果からは、インスリンとは別の、筋収縮がトリガーとなる糖の取り込み経路があることが想定できます。

「第2のインスリン」AMPキナーゼ

そこで私たちが注目したのは、AMPキナーゼという物質です。この種類の酵素の中では2番目に発見され、その存在は古くから知られていましたが、構造が多少、複雑だったことから、研究が進んでいなかった物質です。

AMPキナーゼは、細胞中のエネルギーセンサーとも呼ばれている物質で、細胞中のエネルギーが良好な時、つまりアデノシン三リン酸 (ATP)が多い時には活性化しませんが、ATPが消費されてアデノシン一リン酸 (AMP)が増加するとAMPキナーゼが活性化します。筋収縮もATPを多く消費するので、AMPが多くなります。

私たちは、このAMPキナーゼが鍵となる、骨格筋への糖の取り込みの機序について明らかにしました(図3)。

AMPが増えると、LKB1とカルシウムカルモジュリン依存性タンパク質キナーゼキナーゼ (Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase kinase, CaMKK)という各酵素が、AMPキナーゼをリン酸化して活性化させ、インスリン

の場合と同様、GLUT4の移動と糖の取り込みを促すのです。

AMPキナーゼが糖の取り込みと関連があることを後押しする調査報告があります。1990年代後半、アメリカで糖尿病リスクが高いと思われる4000人を対象に4年間にわたって疫学調査が行われました。この結果、何の介入もない場合、40%が糖尿病を発症しており、運動と食事改善を行った群は20%、糖尿病薬を服用した群で30%ほどという結果になりました。ここでは、運動に関しては「やはり効果があるのだ」という程度の受け止められ方で、注目されたのはむしろ投薬のほうでした。「糖尿病を予防できる薬がある」ということになったからです。

この時の調査では、いくつかの薬が使われたようですが、糖尿病の発症抑制に効果があったのは、1929年に初めて抽出された、ライラック由来のメトホルミンという薬です。ヨーロッパで開発されたこの薬は、現在、2型糖尿病の第一選択薬とされていますが、開発当初は、肝炎、心疾患、多嚢胞性卵巣症候群、膵臓機能、肥満、さらにはがんなどに対する、複数の効能が謳われていました。

運動は全身の健康に効果あり

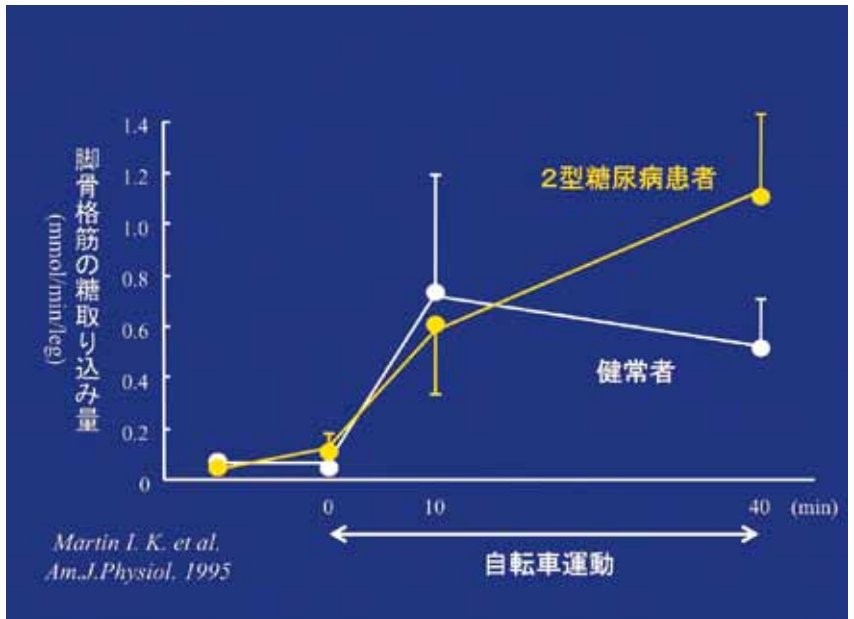
しかし、その後の研究によって、メトホルミンには、細胞内でミトコンドリアのエネルギー産生を抑制する働きがあり、結果的にAMPキナーゼを活性化する作用があることが分かりました。

ということは、やはり筋収縮によって分泌されるAMPキナーゼは、インスリン同様に血糖値を下げる物質だったのです。

骨格筋収縮によって糖だけでなく脂質の代謝も良くなりますが、私たちは、そこでもAMPキナーゼが関連していると考えて、その研究も進めています。

運動の健康作用は、糖の調節だけではありません。大規模な疫学調査が可能になって以降、運動は、全身にわたる健康に効果のあることが分かってきました。

■図2 自転車こぎ運動による糖の取り込み



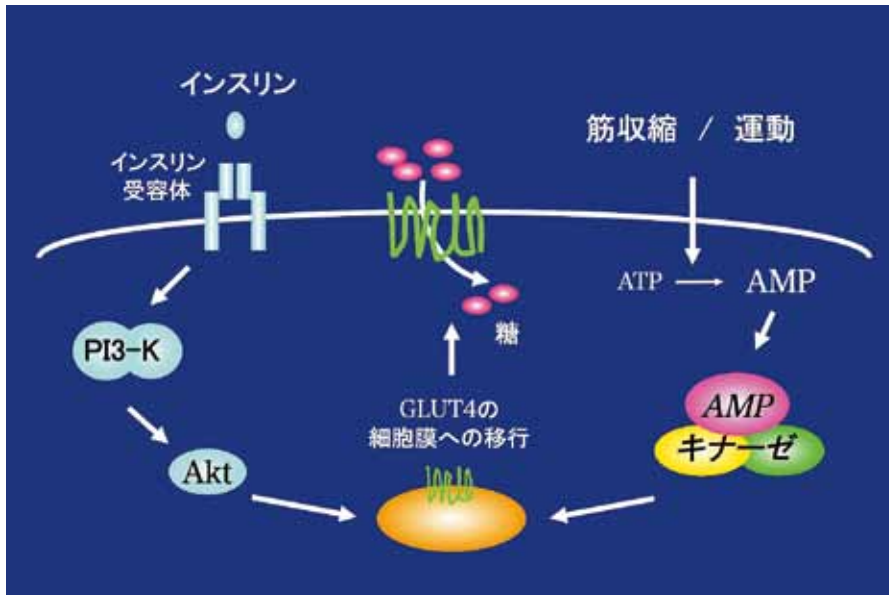
太腿の付け根の動脈と静脈から血液を抜いて運動の最中の血糖値を観察。運動による糖の取り込みは、2型糖尿病患者も健常者も有意差は見られない。

大腸がん、乳がん、子宮がん等々、いろいろながんの発症率を低下させたり、骨粗鬆症を予防したり、肝臓、膵臓への影響や免疫機能の増進も担い、さらにはアルツハイマーを予防したり、鬱や不安を抑制するといった脳疾患への作用もあります。しかし、脳への作用と骨への作用が、まったく同じメカニズムによるものとは考えにくいのではないのでしょうか？そこで私たちは、骨格筋の収縮によって、さまざまな種類のホルモン様の物質が産生され、一部は脳に、一部は骨に作用しているのではないかと、という仮説を立てました。

私たちが注目しているのが「マイオカイン」です。マイオカインは「筋 (myo)」と「作動物質 (kine)」からなる用語で、骨格筋から分泌される物質の総称です。骨格筋から分泌物があるのではないかと、という発想は以前からあったものですが、研究方法の進歩も手伝って、最近、注目されています。しかし、しばしば「ヒトの運動前後の血液を比較すると、ある物質が100倍になっていた。運動で使っているのは骨格筋なので、骨格筋から分泌されたものだ」というような論調を見かけることがあります。これでは骨格筋からのみ分泌されているとは、到底、言えません。

なぜこうした論調になるのかといえば、骨格筋細胞を培養し、収縮させて実験するということが非常に難し

■図3 AMPキナーゼによる糖の取り込み



糖が細胞膜を通過するための通路となる GLUT4 は、インスリンを介して細胞膜に移行する経路(左)と、LKB1 と CaMKK という酵素が AMP キナーゼをリン酸化して活性化させて情報を伝達し、GLUT4 を表出させる経路の 2 種類がある。

いからです。

骨格筋は線維状の細長い細胞が集まって形成されていますが、実験のためには、血液や他の細胞が混入しない環境で、純粋に骨格筋細胞だけを培養しなくてはなりません。しかし、骨格筋は細胞単位にしてしまうと培養液中で再構築しても成熟せず、そのため収縮も不可能とされてきました。しかも、培養そのものには血清が必須とされていたのです。

しかし私たちは、研究室のメンバーとともに試行錯誤を重ね、5年ほどかかって、マウスの骨格筋の培養と、さらにその培養した骨格筋を電気刺激によって収縮させることに成功しました。

培養細胞を相手に来る日も来る日も、実験を続けていた時は、本当に収縮させることができるのだろうか、本来、不可能なことに挑戦しているのではないだろうか、と不安になったものですが、ある日、研究員の一人が溶液に加えるある物質の濃度を誤って1000倍にしたことがきっかけを作りました。たくさんの細胞の中の1本に収縮が見られたのです。それがブレイクスルーとなりました。

次に培養細胞から溶液中に分泌されたタンパク分子をプロテオーム解析して同定する、またDNAマイクロアレイおよび次世代シーケンサーを用いて、収縮に

よって発現量が2倍以上になった遺伝子を選択するなどして、分泌タンパクの探索を行いました。すると、プロテオーム解析によって16個、マイクロアレイ解析によって44個のマイオカインが分泌されているという結果が出ました。

合わせて60個という数字には、私たち自身も驚いています。しかもこの中には、他の臓器で分泌されており、骨格筋で分泌されるとは考えられていなかったタンパク質が、実は骨格筋でも分泌されていたというものや、細胞内に留まっていると思われていたタンパク質が分泌されていたというものも、いくつか含まれていました。

マイオカインは寿命にも関係!?

さて私たちは、この60個の分泌物の機能を調べるために、まずショウジョウバエの羽の付け根にある飛翔筋という骨格筋で、発見されたマイオカインの遺伝子をノックダウンして、寿命や行動量、睡眠時間を観察し、スクリーニングをしています。ショウジョウバエの場合、約60日で世代が替わるので、短時間で一生を観察することができるのです。

その結果、分子Aの分泌を抑制されたショウジョウバエは、寿命が短いという結果が出ました(図4)。

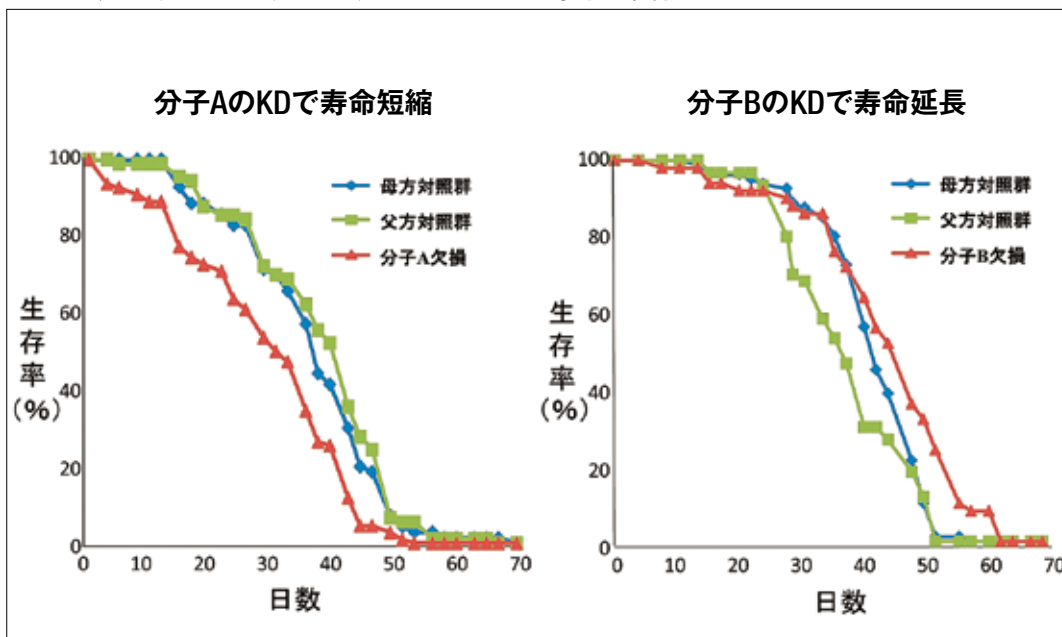
分子Aは、骨格筋だけでなく、他の臓器からも分泌されているものですが、骨格筋からの分泌を阻害するだけで、寿命に影響が出るということは、ハエの体内で非常にインパクトの大きい変化が起きていると想定できます。

また驚くことに分子Bでは、これが阻害されると、ハエの寿命が延びるという結果が出ました(図4)。

この二つの分子だけでなく、ショウジョウバエの寿命に変化があったマイオカインは、全体の11~12%、つまり7~8個程度、中でも寿命が延びるという結果が出た分子はあと4つほどあります。

私たちはショウジョウバエの結果からマウスによる

■図4 骨格筋特異的なマイオカインのノックダウンショウジョウバエにおける寿命の変化



特定の遺伝子をノックダウン (KD) したショウジョウバエで観察。マイオカインである分子Aの分泌がなくなると寿命が短くなり、分子Bの分泌がなくなると長くなる。

実験への優先順位をつけ、それぞれのマイオカインの機能を調べるための研究をスタートさせています。

マウスとショウジョウバエでは遺伝子の数が違い、数の少ないショウジョウバエのほうが、1個欠けただけでも影響は大きいでしょう。マウスの場合には、欠損した遺伝子を補完するような遺伝子が発現する可能性もあり、すぐに寿命に影響するほどではないかもしれませんが、体内でそれなりのインパクトを持ったイベントが起きる可能性は充分にあります。マイオカインに、寿命を左右するものが複数含まれていること自体、私たちが強い関心を持っています。

健康度のバイオマーカーとして

マイオカインについてはまた、「骨格筋が収縮した時に分泌される」と言われることがありますが、これは事実ではありません。私たちの調査では、先の60種類は、確かに骨格筋から分泌されていますが、すべてが筋収縮によって分泌されているわけではなく、多くが常に分泌されているものでした。ということは、骨格筋が少なくなればそうしたマイオカインの分泌量も減るということになります。

ここで、興味深い報告をご紹介します。がんの症状

の一つに筋萎縮がありますが、正常マウス、がんを移植したマウス、さらにはがんの移植と同時に筋萎縮阻害剤を投与したマウスの生存率を比較したものです。がんを移植されたマウスは、移植後15日頃から死亡するものが出始め、35日以上生存したマウスは一匹もいませんでした。しかしがん移植と同時に筋萎縮阻害

剤を投与したマウスは、移植後40日を経ても50%以上が生存していたのです。この実験結果とマイオカインの数、分泌の様子を鑑みると、筋量の低下そのものが生命に影響を与えるのだということが容易に想定できます(図5)。

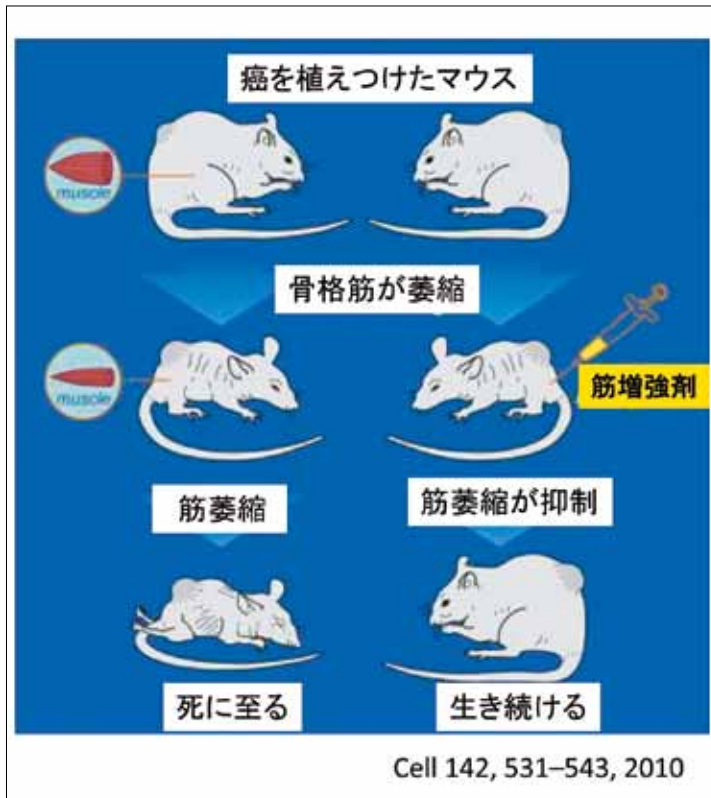
60種類のマイオカインの機能を同定することによって、健康や医療において、これまでにないアプローチが可能になるだろうと思います。今、免疫細胞の分泌するサイトカインで免疫力を判断することがありますが、それと同様に、マイオカインを健康度のバイオマーカーとして利用できないかなどというアイデアもあります。

筋量の低下そのものが問題としましたが、私たちは、骨格筋細胞の培養技術を用いて、ヒトの骨格筋の培養についても考えを巡らせています。

まず骨格筋の細胞について説明しましょう。骨格筋の細胞には、他の細胞とは大きく異なる特徴があります。通常の細胞は、楕円形の中に核が1個あるというイメージですが、骨格筋の細胞は、ごく細長く、また核が複数ある多核細胞です。これは成人の細胞の中では、破骨細胞と骨格筋の細胞のみです。

骨格筋の表面にはサテライト細胞と呼ばれる幹細胞

■図5 がん移植後のマウスの生存



筋萎縮阻害薬を投与されたマウスは、正常マウスに近い寿命を維持したものも多い。

が張り付いています(写真1)。サテライト細胞は、骨格筋とは異なる組織ですが、骨格筋が傷つくなどすると、しみ出た分泌物に反応して変化し始め、最終的には骨格筋の傷の中に入って埋めるという働きをします。しかも、骨格筋細胞の中に入ったサテライト細胞はそのまま生き続けるため、核が増えていくのです。

内分泌器官としての重要な役割

私たちは、今、筋肉を作る細胞と言えるサテライト細胞を採取し、増殖させて移植するといった研究をしています。マウスの実験では、サテライト細胞のみを集めて活性化させ、融合して線維状の骨格筋を作ることに成功しています。

骨格筋の線維には、大きく分けて遅筋(赤筋)線維と速筋(白筋)線維という二つのタイプがあります。収縮速度の速さに差があり、エネルギー源であるATPの合成能力にも違いがあります。しかも、糖尿病といった疾患や加齢によって骨格筋内の線維の量に変化し、遅筋型に変化していくことが知られています。遅筋のほ

うが、エネルギー代謝が低いいため、AMPキナーゼの作用にも影響があると思われます。

現在、遅筋、速筋、それぞれの線維を区別してサテライト細胞を採取し、速筋から培養した細胞が速筋になるのか、それとも遅筋になる道はあるのかといった研究を行っています。

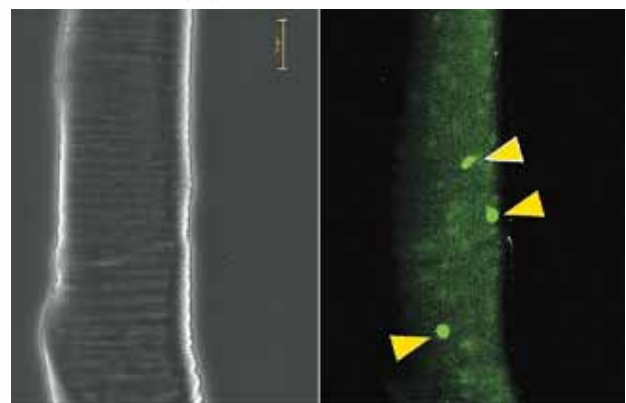
こうした研究の先には、サルコペニアなど、加齢に伴う骨格筋の萎縮を防ぐ、あるいは治療するといった応用も考えられます。

同時に、サテライト細胞培養の技術によって骨格筋細胞を作り、その発揮張力を測定することにも成功しています。この技術は、サルコペニアに関する創薬にも役立つと期待されています。

ここまで見てきたように、骨格筋には体を支えたり、内臓を保護したりといった、従来言われていたような補助的な機能だけではなく、内分泌器官として重要な役割を果たしていることが見えてきました。筋収縮による働きと同時に、骨格筋の量そのものが健康に影響を与えるということなのです。今後、研究が進めば、ヒトの生命に直接関

わっているような分泌物も発見されるのではないかと期待も高まります。改めて、運動によって骨格筋を維持することを推奨するとともに、加齢に伴う骨格筋の疾病に対する治療法なども視野に入れ、研究を続けていきたいと思えます。骨格筋を軸にした健康へのアプローチは、ますます広がっていくことでしょう。■

■写真1 骨格筋の線維上に存在するサテライト細胞



マウスの下肢から単離した筋線維上のサテライト細胞の顕微鏡写真。左が筋線維(単一筋細胞)をそのまま拡大したもの。右は特殊な染色を施したもの。矢印で示した明るい点3つがサテライト細胞。筋線維上に3個のサテライト細胞が静止している。