エネルギー代謝制御における骨格筋グルコルチコイド受容体の役割

田中 廣壽¹⁾²⁾ 吉川 賢忠¹⁾²⁾ 山崎 広貴²⁾ 上原 昌晃²⁾ 小田 彩²⁾

要 旨

骨格筋は、運動や姿勢保持のみならず、全身のエネルギー代謝調節においても基幹的役割を担っている。近年、骨格筋によるエネルギー代謝調節は、栄養状態のみならず、筋が受ける機械的刺激（張力等）、酸素濃度、性ホルモン、時計遺伝子産物等の多彩な因子によって精緻な調節を受けることが明らかになってきた。また、骨格筋由来の代謝産物やサイトカイン様物質が他臓器機能を異所性に制御することも注目されている。今回、筆者らは、ステロイドによって誘発される筋萎縮（ステロイド筋症）の克服に向けて、骨格筋量制御におけるステロイドとその受容体の役割とともに、骨格筋-肝臓-脂肪シグナル軸を発見し、骨格筋による遠隔臓器の代謝、特に脂肪組織制御の分子機構の一端を解明した。本研究は、骨格筋と個体レベルのエネルギー代謝との連関-メカノメタボ カップリング-を医療に応用・展開する新しいパラダイムの構築に貢献するのみならず、多数の臓器システムの連関から生体を理解することの重要性を示している。

〔日内会誌 107：1373～1384, 2018〕

Key words 臓器連関, ネットワーク, 肥満, 生活習慣病, 複雑系

はじめに

ステロイドホルモン（グルコルチコイド）は、副腎皮質から分泌され、生体恒常性を司るホルモンであるとともに、強力な抗炎症作用と免疫抑制作用を期待され、種々の炎症性疾患、免疫疾患の治療に汎用されている。臨床応用開始後60年以上経た今も、ステロイド作用の分子機構の詳細は不明であり、副作用が問題となることも多く、作用と副作用の分離や副作用の克服に向けた取り組みが続けられている。筆者らは、ステロイド療法の副作用である骨格筋萎縮の分子機構を解明したとともに、骨格筋グルコルチコイド受容体（glucocorticoid receptor :

GR）のエネルギー代謝における役割を、特に骨格筋と他の臓器の連関から明らかにした。このような成果は、Cushing症候群や生活習慣病の病態の理解のみならず、個体レベルのエネルギー代謝を考えるうえでも有用と考え、以下に紹介する。

1. ステロイドの作用・副作用の分子機構

細胞内において、ステロイドは、ほぼ全細胞に存在する核内受容体スーパーファミリーに属するリガンド依存性転写因子GRに結合して遺伝子の発現を制御することで、その作用を発現させる。GRは、リガンド結合によってシャペロ

¹⁾東京大学医科学研究所附属病院抗体・ワクチンセンター免疫病治療学分野, ²⁾同 アレルギー免疫科

The Cutting-edge of Medicine ; Role of the glucocorticoid receptor in systemic energy metabolism.

Hirotoishi Tanaka¹⁾²⁾, Noritada Yoshikawa¹⁾²⁾, Hiroki Yamazaki²⁾, Masaaki Uehara²⁾ and Aya Oda²⁾ : ¹⁾Division of Rheumatology, Center for Antibody and Vaccine Therapy, IMSUT Hospital, Institute of Medical Science, The University of Tokyo, Japan and ²⁾Department of Allergy & Rheumatology, IMSUT Hospital, Institute of Medical Science, The University of Tokyo, Japan.

図1 ステロイドの作用機構 (概念図)

A: 細胞におけるグルコルチコイド受容体 (GR) とその働き

B: GR による多彩な遺伝子発現制御機構

BTM: basal transcriptional machinery, CoA: coactivator, CoR: corepressor, FKBP: FK506-binding protein, GRE: glucocorticoid response element, HSD: hydroxysteroid dehydrogenase, HSP: heat shock protein, NPC: nuclear pore complex, TF: transcription factor

ンを解離し、核へ移行した後、DNA (deoxyribonucleic acid) 上のグルコルチコイド応答性配列 (glucocorticoid response element: GRE) に結合する。典型的 (古典的) GREは、6塩基からなるハーフサイトが3塩基のスペーサー配列を挟んで回文状に並んでいる。最近、二量体GRが結合し、遺伝子発現を負に制御する、いわゆる nGRE (negative GRE) も新たに同定された。なお、GRには、転写因子機能とは別個な働きもあることが推定されており、non-genomic作用と総称されるが、その実態は現時点で不明であ

る¹⁾(図1)。

現在、ステロイド-GRは、標的とするDNA配列、他の転写因子、そして、エピジェネティック因子等との相互作用のもとに、遺伝子発現を精緻かつ多彩な様式で制御している実態が明らかとなっている。ここで、個々の組織・細胞のみならず、同一遺伝子においても発現制御機構は多彩であり、組織特異的なステロイド作用に合理的に対応している。例えば、ステロイドの抗炎症作用機構としてNF-κB (nuclear factor-kappa B) との相互作用を介したCOX (cyclo-

図2 ステロイドの組織特異的作用と GR 標的遺伝子

oxygenase)-2 遺伝子の転写抑制が有名である。しかし、心筋細胞では、ステロイドは COX-2 遺伝子発現を亢進させ、PGD 合成を介して心筋保護に働く。また、クロマチン構造によっても、GR の DNA へのアクセスは影響され、ステロイドに対する感受性を規定する分子基盤の 1 つである。エピジェネティック修飾は組織毎に異なり、ステロイドの組織特異的作用発現に関連している^{1,2)}。

GR は核内、特に DNA 上で多くの因子とアロステリックに相互作用を行うことでも、遺伝子発現の多彩な調節を可能としている。GR の立体構造修飾は、リガンド以外にも DNA 結合配列自体も関与する。GR と相互作用する因子には、概日時計関連因子、NF- κ B や AP-1 (activator protein 1), IRF3 (interferon regulatory factor 3), STAT5 (signal transducer and activator of transcription 5) 等がある。遺伝子発現制御様式も多彩であり、GR が直接 DNA に結合せずに DNA に結合した他の転写因子に結合すること (tethering)、あるいは他の転写因子とともに DNA に結合して転写を制御すること (composite) 等が知られる (図

1)。このように、ステロイドの作用は、GR という鍵分子の特性によって時間的空間的に多彩な制御を受けている^{1,2)}。ステロイドは、GR を介して約 10% 以上の遺伝子の発現に影響を与える。その制御様式も細胞・臓器によって大きく異なること、免疫系・内分泌代謝系・神経系等の生体制御機構は互いにクロストークしつつ、恒常性維持を司っていることから、薬理量のステロイド投与によって、これらのシステムは量的・質的に影響を受け、破綻を来した状態が副作用と考えられる。副作用が臓器毎に異なり、しかも、多彩であることは、各臓器における GR の標的遺伝子のレパートリーが異なっていることによる (図2)。ステロイドの作用や副作用を単純なモデルで画一的に表現することは不適切であり、ステロイドの副作用克服のための戦略としては、各臓器における GR 標的遺伝子同定、それらの発現制御機構と機能の解析から、副作用発現機構とその克服のための分子標的を明確にすることが重要である。

2. ステロイド筋症と GRによる骨格筋量制御メカニズム

1) ステロイド筋症

Cushing症候群の患者は、中心性肥満と四肢筋の萎縮のため、特徴的な風貌を呈する。薬理量のステロイドが投与された場合も、程度の差こそあれ、同様な変化が生じる。「全国膠原病友の会」の患者を対象に実施したアンケート調査では、314名中118名、38%の患者が筋力低下の症状を有していた。筋力低下が顕性化した場合、ステロイド筋症（ステロイドミオパチー）と称する。特に女性、高齢者、担癌患者、窒素平衡が負になっている患者で、高用量ステロイド投与1～3カ月後に緩徐に発症することが多い。現時点では、ステロイド筋症は症候名であり、診断基準や医学的介入のガイドラインも整備されていない。その対策として、ステロイド減量、適度な運動等があるが、積極的介入方法はなく、筋力低下による日常生活障害を有する患者も少なくない³⁾。

2) 骨格筋量の制御機構

横紋筋である骨格筋は、体の40%前後の重量を占め、姿勢の保持、運動・移動能をもたらす運動器官としてのみならず、栄養、特にタンパク質の貯蔵庫として重要である。骨格筋は、筋芽細胞の融合によって生じる巨大多核細胞である筋細胞（筋線維）から構成される。筋線維はミトコンドリアに富み、主に酸化的リン酸化によるエネルギーを利用して持続的な収縮を行う遅筋（type I、赤筋、ミオシン重鎖type I陽性）線維と、主に解糖によるエネルギーを利用して急速な収縮を行う速筋（type II、白筋、ミオシン重鎖type II陽性）線維に大別される。II型速筋線維のなかでもIIbは典型的な速筋線維であり、IIa、IIxは遅筋と速筋の中間的な性質を有する。多くの筋肉ではこれらの線維がモザイク状になっ

ており、部位毎にその比率も異なっている。筋線維の周囲には筋サテライト細胞が存在し、筋線維が傷害されたとき等に増殖して新しい筋線維を補填する。しかし、最終分化した骨格筋細胞は非再生系組織細胞であり、健常成人では筋線維数は増えることはなく、骨格筋量は主に筋線維中のタンパク量によって規定される⁴⁾。

飢餓時やステロイド過剰時等の異化亢進状態において、骨格筋は多彩なシグナル経路によってタンパク分解が合成を上回る。ここで、タンパク合成の経路としては、インスリン/IGF (insulin-like growth factor)-1を介して、最終的にセリン・スレオニンキナーゼであるmTOR (mammalian target of rapamycin)を活性化するもののみである。一方で、タンパク分解を促進するシグナル経路は極めて多彩である。このことは、骨格筋タンパク質リザーブは骨格筋からのアミノ酸等のエネルギー供給が必要ないずれの場合に対しても即応するために存在している可能性を示唆する。骨格筋タンパク分解に関係する遺伝子は120種類前後あり、atrogenesと総称される。これらの多くはユビキチン-プロテアソーム経路、オートファジー経路の分子をコードしている。異化状態で活性化されるさまざまなシグナルは数多くの転写因子を活性化させ、最終的にはatrogene発現を転写レベルで増大させる。全身性に筋萎縮を来す疾患において、これらのシグナル経路、転写因子、遺伝子発現の破綻が明らかにされつつある。いずれの疾患においても、筋萎縮に至る経路は多彩であり、病態の理解を困難にしている。例えば、癌患者においては、ミオスタチンが活性化されているのみならず、血中コルチゾールも高値を示すことも多く、インスリン抵抗性ととともに病態形成に関与する⁵⁾。

3) ステロイド筋症の分子機構

「ステロイド筋症は、ステロイドによる骨格筋タンパク質異化の亢進と同化の低下による」と

図3 ステロイドによって誘発される筋萎縮の分子機構

教科書的にも古くから記載されているが、その詳細な分子機構は不明のままであった。この問題を解くにあたり、筆者らは、まず筋線維特異的なGR標的遺伝子を網羅的に同定し、それらの遺伝子産物の機能を解析した。その結果、GRは複数の経路を介して、ユビキチン-プロテアソーム、オートファジーの両経路を作動させるのみならず、mTOR活性を抑制し、タンパク質分解を高効率に引き起こすことを見出した。具体的には、ラット骨格筋において、ステロイド依存的mRNA (messenger RNA) 発現亢進を呈する遺伝子として、転写因子KLF15を同定した。そのプロモーター領域に種間で保存されたGR結合DNA配列候補を配列相同性から見出し、レポーターアッセイ法、クロマチン免疫沈降法を用い、KLF15が骨格筋特異的なGRの直接標的遺伝子であることを明らかにした。KLF15を過剰発現させたラット前脛骨筋のmRNA発現プロファイルの解析より、KLF15の既知標的遺伝子BCAT2のほか、FoxO1, FoxO3, atrogin-1, MuRF1のmRNA発現亢進を見出した。また、FoxOファミリー転写因子は、骨格筋特異的なE3ユビキチンリガーゼであるatrogin-1, MuRF1やオートファ

ジー経路の分子であるLC3等の遺伝子発現を亢進させる結果、筋タンパク質分解が促進される。ステロイド依存的なatrogin-1, MuRF1の発現亢進は、siRNA (small interfering RNA) によるKLF15ノックダウンで著明に抑制されたため、KLF15はGR下流に存在し、GR-KLF15軸を形成する、骨格筋タンパク質異化の分子機構に重要な転写因子であると結論した。KLF15の標的遺伝子BCAT2は分岐鎖アミノ酸 (branched chain amino acid: BCAA) 異化酵素である。BCAAはタンパク質合成の鍵因子mTORを活性化するため、KLF15によるBCAT2発現亢進を介した細胞内BCAA濃度低下はmTOR活性の低下をもたらす。従って、KLF15を介した転写制御は異化促進のみならず、同化抑制においても重要である。以上より、GRを鍵因子とした転写ネットワークはmTOR経路とクロストークし、異化促進機構及び同化のシャットオフ機構を同時に駆動して骨格筋タンパク質代謝を異化優位へ迅速かつ効率的にスイッチすると考えられる (図3)⁶⁾。すなわち、ステロイド筋症の本態は、「元来バランスをとって精緻に制御されている骨格筋タンパク量制御系のGR過剰活性化による破

図4 スteroid筋症の臨床

A：ステロイド投与前後における骨格筋量の変化

ステロイド大量療法を施行された膠原病患者（n=8）の治療前後の右大腿筋量をCTスキャンで測定して定量的に解析した。

B：ステロイド投与中の膠原病患者の骨格筋量に対するBCAAの効果

ステロイド投与中の膠原病患者を無作為にBCAA非投与（n=9）、投与群（n=9、BCAA 12 g/日）に分け、全身の骨格筋量をバイオインピーダンス法により測定した。

C：大腿部の骨格筋量に与えるBCAAの効果

Bの患者において、CTスキャンを用いて大腿部の筋量を定量的に測定した。なお、HU+30～+150の領域を筋として、イメージアナライザーでcross sectional area（CSA）を求めた。

左：全大腿筋、右：大腿直筋。

綻」にほかならない。

ラットのステロイド筋症モデルにおいてBCAAを大量投与した際に、mTOR活性化→GR抑制→筋量増加が確認できたため⁶⁾、我々は所属施設附属病院においてステロイド服用中の膠原病患者を対象としたステロイド筋症の臨床研究とBCAA大量療法の有効性を検証する医師主導型臨床試験を実施した。その結果、ステロイド大量投与後、約1カ月で平均30%もの筋肉が失

われること、かかる筋萎縮の程度には大きな個体差があること、ステロイド減量によって筋量は回復すること、そして、BCAA大量療法は骨格筋量の回復を加速させる可能性があることを示す成績を得ている（図4）^{7,8)}。ここで、BCAAの臨床効果に関しては従来からさまざまな報告があり、なかには有効性を疑問視するものもあった。最近、人工膝関節置換術後の患者における骨格筋量回復にBCAAを含む必須アミノ酸の補

充が有効であることが示されており⁹⁾，骨格筋タンパク量制御機構解明を通じてBCAA療法の適応がより適確化されるとともに，投与法等の理論的構築が進歩すると思われる。

このように，骨格筋は転写レベルにおいて精緻な制御を受け，その量や質を環境に応じてダイナミックに変化させている。GR以外にも，低酸素誘導性転写因子HIF-1，末梢組織の概日リズムを司るClock, BMAL1，そしてROR α , Rev-erb α/β ，甲状腺ホルモンレセプター，ペルオキシソーム増殖因子活性化レセプター，エストロゲン関連レセプター，NR4Aファミリー，COUP-TFファミリーといった核内レセプタースーパーファミリーに属する転写因子を介した制御が明らかになりつつある¹⁰⁾。エピジェネティック制御，特にDNAメチル化やヒストンアセチル化やmicroRNAを介した遺伝子発現調節が関与している証左も蓄積してきている^{11, 12)}。

3. 個体レベルのエネルギー代謝制御における骨格筋GRの役割 — 骨格筋-肝臓-脂肪シグナル軸

筆者らは，骨格筋における上記のGRを起点とした精緻かつ巧みな遺伝子発現調節経路の生理的意義に興味を持って研究を進め，骨格筋と全身のエネルギー代謝の連関に関する新しい知見を得つつある。

1) 生理的条件下の骨格筋タンパク質異化

骨格筋タンパク質の異化によって生じるアミノ酸の供給増加は，アミノ酸代謝物のTCA (tricarboxylic acid) 回路への流入によるATP (adenosine triphosphate) 産生増加に寄与する。さらに，血流により肝臓に輸送されたアラニンは糖新生によってグルコースに変換され（グルコース-アラニン回路），全身のさまざまな組織におけるATP産生に寄与することが知られている。筆者らは，GR-mTORクロストークの生理的意義

を検証するため，骨格筋特異的GRノックアウト（GRmKO）マウスを作出した。GRmKOマウスの骨格筋は筋線維径レベルで肥大していた。一方，全身の脂肪組織が脂肪細胞径（主に細胞内脂肪滴の量により決まる）レベルで縮小していた。すなわち，生理的にもGR依存性のタンパク分解システム，あるいはGR-mTORクロストークが稼働し，脂質代謝と連関していることを示唆する。骨格筋と脂肪組織の連関を担う仕組みの解明を目指し，野生型マウスとGRmKOマウスの血中物質のプロファイル比較を行ったところ，GRmKOマウスで血漿中のアラニン濃度が低下し，fibroblast growth factor 21 (FGF21) 濃度が増加していることを見出した。肝細胞においてアラニン枯渇がFGF21 遺伝子プロモーター上への転写因子activating transcription factor 4の結合とFGF21 mRNA発現亢進を誘導する¹³⁾。FGF21は，脂肪組織でトリグリセリド分解を促進することが知られており¹⁴⁾，実際，GRmKOマウスの脂肪組織では，絶食によるリパーゼ群遺伝子の発現が野生型マウスよりも亢進していた。GRmKOマウスをアラニン高含有食で飼養して血漿アラニン濃度を野生型マウスと同等に保つと，各組織における遺伝子発現，血漿中代謝パラメータ，さらに体脂肪量が，野生型マウスと同等に復した。以上の結果より，骨格筋タンパク質異化によるアラニン供給のレベルは，恐らくは肝臓FGF21発現量調節を介し，脂肪組織からの脂質動員量を調節していると結論付けられた（骨格筋-肝臓-脂肪シグナル軸，図5）¹³⁾。Cushing症候群，薬理量グルココルチコイド投与患者では，骨格筋萎縮とともに中心性肥満が認められる。これらは，GRmKOマウスとは対照的な表現系であることから，その病態形成に骨格筋GRとそれを起点とした骨格筋-肝臓-脂肪シグナル軸の関与が想定可能である。実際，Cushing症候群モデルにおいても，GRmKOマウスでは筋萎縮・肥満は軽度である。また，ob/obマウスを背景にGRを骨格筋特異的にノックアウト

図5 骨格筋-肝臓-脂肪シグナル軸

青四角で囲まれた全ての反応がアラニンの投与によって阻害され、骨格筋を起点としたアラニンが肝臓-脂肪連関の制御の鍵であると推定した。

トした際も、ステロイドによる筋萎縮と肥満は ob/ob マウスに比して軽度であった。これらの事実により、骨格筋 GR を起点とした代謝変容が体組成や糖代謝に影響を与えることが確認できた（投稿中）。いずれにせよ、骨格筋 GR を中心とした遺伝子転写制御による骨格筋タンパク質代謝の調節は、骨格筋-肝臓-脂肪シグナル軸を介した多臓器連関によって、個体レベルでの栄養備蓄・供給、特に環境・状況に応じたタンパク質と脂質の使い分けを制御する高次生体システムの一翼を担っていることが伺えた。本研究を端緒として、ステロイド筋症のみならず、骨格筋を標的とした抗生活習慣病治療の開発が進むことを期待したい。

2) 骨格筋研究から生体システムの統合的理解へ

GR は全身の臓器に存在し、ステロイドは骨格筋における作用とともに、肝臓や脂肪組織等における作用とを協調させて個体レベルの代謝を

制御している。GR は骨格筋では異化的に働くが、肝臓では同化的作用が中心である。このような GR の多彩な働きは、各組織において組織内外の情報によって合理的に調節され、個体の代謝の恒常性維持に帰結させているのであろう。骨格筋を起点にした筆者らの研究からは、アラニンが組織間の情報伝達に関与していることが示されたが、それ以外にも数多くの因子が組織間の情報伝達を担っていることは明らかである。既に半世紀前、Goldstein は、収縮した骨格筋から全身の糖代謝を亢進して糖尿病の進行を遅延させる未同定の液性シグナルが生じるという先駆的な洞察を発信した¹⁵⁾。2003 年、Pederson は IL (interleukin)-6 が筋収縮後に血中へ分泌されることを発見し、マイオカイン (myokine) の概念を発表した¹⁶⁾。これまで、骨格筋からの IL-6 分泌は運動時間と相関する、IL-6 は小腸 L 細胞や膵臓 α 細胞に働き、GLP (glucagon-like peptide)-1 を分泌させ、インスリン分泌を上昇させる、トレッドミルランニング後、マウス血漿 IL-6 が上昇し、血中 GLP-1 が増加する等の知見が続々と発表されている¹⁷⁾。現在に至るまで、骨格筋は、IL-6 以外にも、IL-7, LIF (leukaemia inhibitory factor), IL-15, IGF-1, FGF-2, irisin, myostatin, myonectin 等のホルモン様物質や β -aminoisobutyric acid 等の代謝産物の分泌によって、恒常性維持・環境適応に関与していることが示唆されている（表）¹⁷⁾。しかも、その多くは骨格筋量制御機構と分子基盤を共有しており、骨格筋を 1 つのノードとした多臓器連関とその生物学的意義の解明は極めてホットな研究領域となっている。1 例を挙げると、Ruas らは、運動による骨格筋遺伝子発現プロファイル変化の解析から、PGC-1 α 標的遺伝子としてキヌレニンアミノ基転移酵素 (kynurenine amino transferase : KAT) 遺伝子を見出した。ここで、キヌレニン は、肝臓においてトリプトファンから合成され、脳に移行してうつ症状をもたらすことが知られている。KAT は血液中でキヌレニンを

表 主なマイオカインとその機能

マイオカイン	主なはたらき
ANGPTL4	急激な運動によって誘導されリボタンバクリパーゼを阻害する。
Apelin	持続的運動によって誘導され血圧調節と心収縮に関与する。
BAIBA	チミンの生理的代謝産物であり肝臓の脂肪酸 β 酸化と白色脂肪の褐色化に関与する。
BDNF	神経細胞増殖活性を有し筋分化を抑制する。
Calprotectin	運動中に筋細胞から分泌される DAMP であり、白血球の血管外遊走と抗菌作用に関与する。
CTSB	海馬における BDNF 発現を促進し、記憶の形成を促す。
CX3CL1	白血球の接着とマクロファージによる骨格筋細胞のアポトーシス抑制に関与する。
Decorin	筋管細胞から分泌されるマイオカインであり、ミオスタチン抑制、MyoD 活性亢進作用を有する。
DPP-4	II 型細胞膜糖タンパク質であり、食後に活性化されたインクレチン GLP1, GIP の N 末端からジペプチドを切断する。
FGF21	糖脂質代謝、中枢神経系に多彩に作用する。
FNDC5/irisin	当初、運動によって増加し抗肥満作用が提唱されたマイオカイン。中枢神経における BDNF 増加、白色脂肪細胞の褐色化などの作用を有する。
FSTL1	虚血組織における内皮細胞機能と血管再構築を亢進する。
IGF-1	骨格筋肥大活性を有する成長因子
IGF-BP5	IGF-1 と結合して筋芽細胞の分化を阻害する。
IL-4	筋芽細胞の筋管細胞との融合を促進して筋再生を促す。
IL-6	マイオカインのプロトタイプ。筋肥大作用、全身の脂肪酸化とインスリン抵抗性に関与する。
IL-7	筋サテライト細胞に作用し筋肥大に関与する。
IL-8	炎症と血管新生に関与する。
IL-15	筋肥大とともに白色脂肪細胞における脂肪沈着を抑制する。
INSL6	筋障害時に誘導されるマイオカインであり、筋前駆細胞の増殖と生存に関与する。
LIF	筋収縮時に誘導されるマイオカインであり、筋サテライト細胞の増殖と筋修復に関与する。
MCP-1	マクロファージなどの免疫細胞をリクルートして骨格筋の修復に関与する。
meteorin-like	好酸球とマクロファージを活性化するとともに脂肪組織の熱産生を亢進する。
musclin	血管収縮作用を有するマイオカインであり、骨格筋のインスリン依存性糖取り込みとグリコーゲン合成を抑制する。
myonectin	栄養摂取に応じて分泌されるマイオカインであり、糖取り込みと脂肪酸化を促進する。
myostatin	筋サテライト細胞からの分化を抑制し、筋肥大を阻害する。
PAI-1	抗線溶活性を有するセリンプロテアーゼ阻害物質
PEDF	血管新生阻害、神経栄養活性を有する糖タンパク質
somatotropin	脂質移動と脂質酸化亢進活性など多彩な作用を有し、骨格筋肥大活性を有する。
SPARC	骨格筋の分化、再生、増殖に関与する matricellular protein
VEGF	運動によって誘導される内皮細胞増殖因子であり血管新生に関与する。

DPP-4 : dipeptidyl peptidase-4, FNDC5 : fibronectin type III domain containing 5, FSTL1 : follistatin-like 1, INSL6 : insulin-like 6, MCP-1 : monocyte chemoattractant protein-1, PAI-1 : plasminogen activator inhibitor-1, PEDF : pigment epithelium-derived factor, SPARC : secreted protein acidic and rich in cysteine, VEGF : vascular endothelial growth factor

キヌレニン酸に変換し、その結果、血液脳関門を通過するキヌレニンは減少して、うつ症状が軽減する。運動とうつ症状の関連に関する新たな分子基盤が提示され、骨格筋を標的とした中

枢神経疾患治療薬開発の可能性を示すものとして注目されている¹⁸⁾。また、骨格筋は運動によって、カテプシンB遺伝子発現を亢進させ、カテプシンBは脳に到達して、海馬前駆細胞で

の神経成長因子 (brain-derived neurotrophic factor: BDNF) レベルを増加させ、神経細胞の増殖を亢進させる。ヒトにおいても、血中カテプシンBレベルと記憶力が正の相関を示すことが示され、運動と記憶の関連を示す新知見として話題になっている¹⁹⁾。

おわりに

1) ステロイド筋症をはじめとした筋萎縮研究の意義と今後の展開

今回、ステロイド筋症に焦点を当てて解説したが、筋萎縮は、進行がん、心不全、慢性閉塞性肺疾患、糖尿病、腎不全等の終末期において共通に認められる病像でもあり、ロコモティブシンドローム、エネルギー代謝異常、感染症合併の誘因となって生命を脅かす。超高齢社会において、サルコペニア（老化に伴う筋萎縮）は大きな社会問題となりつつある。GRmKOマウスでは糖尿病に伴う筋萎縮は軽減する等、これらの筋萎縮病態の一部にGRが関わっている証左も蓄積している。従って、ステロイド筋症の研究は、ステロイド療法の副作用のみならず、多彩な筋萎縮病態の解明と治療法開発に資する可能性も大きい。

現在のところ、確実に筋量増加をもたらす安全性の高い治療は運動のみであるが、実際の患者治療では実施困難なことが多く、運動を模倣する薬剤—exercise mimeticsの開発が望まれている。近年、運動あるいは動作に伴う骨格筋の張力等の物理的パラメータ変化を「メカノストレス」と捉え、これらに対する細胞応答とその分子機構を解明する「筋メカノバイオロジー研究」が急速に進展している。例えば、筋収縮後にATP、 Ca^{2+} 、NO、レドックスバランス、活性酸素、細胞内酸素分圧が変動し、多種多様なシグナル経路が作動し、1,000種以上のタンパク質のリン酸化状態が変化することが明らかと

なっている²⁰⁾。今後、運動と栄養という骨格筋にとって根源的な要素のクロストーク機構を基盤にし、骨格筋と個体レベルエネルギー代謝の健康を希求する最新の医療パラダイム「メカノ-メタボ カップリング」が確立されることが期待される²¹⁾。

2) 骨格筋研究からエネルギー代謝系の理解に向けて

19世紀から20世紀にかけ、C. Bernard, W. Cannonによって恒常性の概念が確立された。個体の恒常性維持には内外の環境変化への適応が必須である。個体のエネルギー代謝系も、栄養状態や身体活動状況等さまざまな変化に応じてエネルギー代謝を柔軟に変化させており、このような適応機構は代謝可塑性と呼ばれ、その解明は恒常性維持機構の本質的理解に必須である²²⁾。しかも、体外からの栄養供給に対する代謝応答には著しい個体差が存在することが明らかになった²³⁾。代謝可塑性の根底には、「内外の多様な環境変化に応じて、エネルギー貯蔵・利用の振り分けを合理的に制御する仕組み」が存在することは自明である。ここで、体内で代謝によってエネルギーに変換できる物質の大部分は、脂質として脂肪組織に、タンパク質として主に骨格筋に貯蔵され、血中にグルコースはわずかに数十kcal程度しか存在しないことから、生命活動維持のためには各臓器のエネルギー貯蔵と利用が厳格に制御される必要がある。しかし、この臓器別エネルギー貯蔵制御機構は未解明であり、個体差の生じる要因もわかっていない。ごく最近、エネルギー供給欠乏時における血糖の維持にレプチンを介したグルコース-脂肪酸回路が重要であることが示された²⁴⁾。筆者らの研究とともに、エネルギー代謝系は複数の階層から多くの因子によって制御されている実態が明確になり、従来の要素還元的研究方法も限界に近づいているように感じる。今後、例えば、複雑系数理科学等の新たな手法によってエ

エネルギー貯蔵の制御機構を担う分子やネットワークが明らかにされ、代謝内分泌学にパラダイムシフトが生じることが予想される。それにより、生活習慣病等エネルギー代謝異常を伴う疾患に新たな視点からの研究が創造され、これらの疾患の介入戦略構築や個別・先制医療開発に発展するであろう。免疫、神経、老化、がん

等多くの医学研究領域においても複雑系解析が進行しており、各領域を統合する数理科学的方法論の開発によって、多様な生命現象の本質的理解が進むことも期待される。

著者のCOI (conflicts of Interest) 開示：田中廣壽；研究費・助成金（あゆみ製薬，持田製薬），寄附金（アステラス製薬，田辺三菱製薬，日本イーライリリー）

文献

- 1) Cohen DM, Steger DJ : Nuclear Receptor Function through Genomics : Lessons from the Glucocorticoid Receptor. *Trends Endocrinol Metab* 28 : 531–540, 2017.
- 2) Vandewalle J, et al : Therapeutic Mechanisms of Glucocorticoids. *Trends Endocrinol Metab* 29 : 42–54, 2018.
- 3) Schakman O, et al : Glucocorticoid-induced skeletal muscle atrophy. *Int J Biochem Cell Biol* 45 : 2163–2172, 2013.
- 4) Sandow A : Skeletal muscle. *Annu Rev Physiol* 32 : 87–138, 1970.
- 5) Bonaldo P, Sandri M : Cellular and molecular mechanisms of muscle atrophy. *Dis Model Mech* 6 : 25–39, 2013.
- 6) Shimizu N, et al : Crosstalk between Glucocorticoid Receptor and Nutritional Sensor mTOR in Skeletal Muscle. *Cell Metab* 13 : 170–182, 2011.
- 7) Hosono O, et al : Quantitative analysis of skeletal muscle mass in patients with rheumatic diseases under glucocorticoid therapy - comparison among bioelectrical impedance analysis, computed tomography, and magnetic resonance imaging. *Mod Rheumatol* 25 : 257–263, 2015.
- 8) Yoshikawa N, et al : The effects of bolus supplementation of branched-chain amino acids on skeletal muscle mass, strength, and function in patients with rheumatic disorders during glucocorticoid treatment. *Mod Rheumatol* 27 : 508–517, 2017.
- 9) Dreyer HC, et al : Essential amino acid supplementation in patients following total knee arthroplasty. *J Clin Invest* 123 : 4654–4666, 2013.
- 10) Perez-Schindler J, Philp A : Regulation of skeletal muscle mitochondrial function by nuclear receptors : implications for health and disease. *Clin Sci* 129 : 589–599, 2015.
- 11) Howlett KL, McGee SL : Epigenetic regulation of skeletal muscle metabolism. *Clin Sci* 130 : 1051–1063, 2016.
- 12) Massart J, et al : microManaging glucose and lipid metabolism in skeletal muscle : Role of microRNAs. *Biochim Biophys Acta* 1861 (12 Pt B) : 2130–2138, 2016.
- 13) Shimizu N, et al : A muscle-liver-fat signalling axis is essential for central control of adaptive adipose remodeling. *Nat Commun* 6 : 6693, 2015.
- 14) Fisher FM, Maratos-Flier E : Understanding the Physiology of FGF21. *Annu Rev Physiol* 78 : 223–241, 2016.
- 15) Goldstein MS : Humoral nature of the hypoglycemic factor of muscular work. *Diabetes* 10 : 232–234, 1961.
- 16) Karstoft K, Pedersen BK : Skeletal muscle as a gene regulatory endocrine organ. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 19 : 270–275, 2016.
- 17) Whitham M, Febbraio MA : The ever-expanding myokinome : discovery challenges and therapeutic implications. *Nat Rev Drug Discov* 15 : 719–729, 2016.
- 18) Agudelo LZ, et al : Skeletal muscle PGC-1 α 1 modulates kynurenine metabolism and mediates resilience to stress-induced depression. *Cell* 159 : 33–45, 2014.
- 19) Moon HY, et al : Running-Induced Systemic Cathepsin B Secretion Is Associated with Memory Function. *Cell Metab* 24 : 332–340, 2016.
- 20) Hoffman NJ, et al : Global Phosphoproteomic Analysis of Human Skeletal Muscle Reveals a Network of Exercise-Regulated Kinases and AMPK Substrates. *Cell Metab* 22 : 922–935, 2015.
- 21) Tanaka H, et al : Role of skeletal muscle glucocorticoid receptor in systemic energy homeostasis. *Exp Cell Res* 360 : 24–26, 2017.
- 22) Goodpaster BH, Sparks LM : Metabolic Flexibility in Health and Disease. *Cell Metab* 25 : 1027–1036, 2017.
- 23) Rai M, Demontis F : Systemic Nutrient and Stress Signaling via Myokines and Myometabolites. *Annu Rev Physiol* 78 : 85–107, 2016.
- 24) Perry RJ, et al : Leptin Mediates a Glucose-Fatty Acid Cycle to Maintain Glucose Homeostasis in Starvation. *Cell* 172 : 234–248, 2018.