

5 骨格筋糖化に着目した老化メカニズムの解明

江川 達郎

**【目的】** 骨格筋機能の低下は、免疫系、血管系、脳を含む各臓器の機能低下を招き、個体老化を促進する。そのため、骨格筋をターゲットとした個体老化抑制策の構築は、健康寿命延伸の観点から極めて重要である。近年、老化をもたらす生体ストレスとして「糖化ストレス」が注目されている。糖化ストレスは、酸化ストレスや小胞体ストレスと悪循環を形成し、個体老化を促進することが明らかになっている。本研究では、糖化ストレスが骨格筋の機能低下を通じて個体老化を誘導する可能性を明らかにするために、1) 糖化ストレスが筋細胞膜に与える影響、2) 糖化ストレスが筋再生に与える影響、3) 糖化ストレスが骨格筋マイオカイン発現に与える影響の3点に着目して研究を行った。

**【方法】** 1) C57BL/6NCr マウスに対して、グリセルアルデヒド由来の advanced glycation-end products (AGEs 0.5 mg/g) を1日1回、1週間にわたり腹腔内投与した。コントロール群には牛血清アルブミンを同量投与した。これらのマウスに対し、協働筋腱切除法により足底筋に過負荷を誘導し、過負荷開始1週間後に足底筋を摘出し解析を行った。2) 1と同様の処置により糖化ストレスを誘導したマウスおよびコントロールマウスを用い、前脛骨筋に cardiotoxin を注入して筋損傷を誘導し、損傷1週間後の筋再生状態を両群で比較検討した。3) C57BL/6NCr マウスに対して、メチルグリオキサールを1%含む飲水を1か月間自由摂取させた。メチルグリオキサールを含まない飲水で飼育したマウスをコントロール群とした。投与開始1カ月後に足底筋を摘出し、サイトカインならびにケモカインの発現状態を抗体アレイにより比較測定した。

**【結果】** 1) コントロール群では過負荷により正常な筋肥大が誘導されたが、AGEs 投与群の一部のマウスでは筋細胞の崩壊が観察された。またプロテオーム解析では、4,659 個のタンパク質が検出され、クラスター分析により AGEs 投与の影響が認められた 436 個のタンパク質を抽出した。Gene ontology 解析の結果、これらのタンパク質には、細胞膜構成に関連するタンパク質が多く含まれていることが明らかになった。2) ヘマトキシリン-エオジン染色による筋線維あたりの中心核数の検討では、AGEs 投与群はコントロール群と比較して低値であった。また、免疫組織染色により、再生期に現れる胚性ミオシン重鎖発現を定量化したところ、AGEs 投与群ではコントロール群と比較して低値であった。3) 抗体アレイの結果、メチルグリオキサール投与群では検出された 111 個のタンパク質中、91 個が増加、20 個が減少した。PLS-VIP 解析では、Reg3G や CCL5、PD-ECGF などの分泌タンパク質の変動が顕著であった。ウエスタンブロット解析により DNase2 タンパク質発現の低下が認められた。以上の結果は、糖化ストレスが骨格筋脆弱化ならびに再生能の低下を招くこと、また炎症性の生理活性物質の産生分泌を介して、全身性の機能低下を惹起する可能性を示唆している。

糖化ストレスは筋細胞膜構成タンパク質の発現に影響を与える

