

【目的】サルコペニアは加齢による骨格筋量の減少に特徴付けられる病態であり、超高齢社会を迎えた我が国における健康寿命短縮の重要な要因である。加齢性の生理変化に加えて、糖尿病や慢性心不全、慢性腎臓病など様々な併存症がサルコペニアの促進要因であることが知られているが、身体活動低下や不動化もサルコペニアの重要な促進要因である。我々は、不動化性筋萎縮の経時的な病理変化について詳細に検討したところ、ギプス固定による不動化が 10 日程度となると、骨格筋で強い炎症が惹起されることを明らかとした。また、不動化によって腸管炎症が惹起され、腸内細菌叢に顕著な変化が生じることも見出した。これらの結果から、骨格筋の不動化によって何らかのメカニズムで腸内細菌叢の変化 (dysbiosis) が生じ、これが腸管炎症ならびに骨格筋での炎症を引き起こして筋量の減少に繋がるという、過去に全く想定されていなかった臓器連関の存在を想定した。そこで本研究では、不動化性筋萎縮における「筋-脳-腸連関」の役割を明らかとするため、不動化による dysbiosis の発症機構と、dysbiosis が筋萎縮を惹起するメカニズムについての解析を行い、筋萎縮抑制薬の開発に資する新知見を得ることを目的とした。

【方法】不動化における中枢から腸管への遠心性シグナルとして交感神経を想定し、対照またはギプス固定処理を行ったマウスの腸管を回収し、ノルエピネフリン量を測定した。また、カテコラミン合成阻害薬である α -MT (alpha-methyl-p-tyrosine) を用いたノルエピネフリン turnover 法により、不動化では腸管におけるノルエピネフリンの供給量が増加しているか否かを解析した。さらに、腸管炎症および筋萎縮を制御する腸内細菌由来代謝物について、マウス糞便および盲腸内容物を用いて網羅的に解析した。

【結果】 α -MT 投与前後のノルエピネフリン濃度比を各消化管で評価したところ、不動化によって胃や十二指腸では変化がない一方で、小腸や結腸においてノルエピネフリン濃度比が有意に低下した。すなわち、不動化では下部消化管特異的に交感神経が活性化することが明らかとなった。また、特に腸内細菌由来の脂質代謝物を中心に解析したところ、不動化で特徴的な変化が認められる代謝物として“Substance X”を同定した。混餌食による補充実験を行い、不動化における腸管組織および骨格筋への効果について検討したところ、Substance X は不動化による腸管組織および骨格筋での炎症を抑制し、筋萎縮を改善することを見出した。

本研究計画の全体図

