

## 第16回 臨床血圧脈波研究会 フィーチャリングセッション③

# サルコペニアの成因解明研究と治療法開発 update

杉本 研(大阪大学大学院医学系研究科老年・総合内科学講師)

### サルコペニアの成因—概論

サルコペニア、フレイル、ロコモティブシンドロームの関係は混沌としているが、サルコペニアは筋肉に特化した概念であるため、基礎研究としては比較的アプローチしやすい対象である。組織レベルでは高齢者の筋肉の特異的な変化として速筋成分が減少し、筋肉内に脂肪が蓄積することが知られ、細胞レベルではミトコンドリアの機能低下、リソソームやサルコメアの減少、異常な蛋白の蓄積といった現象が生じている。

本セッションでは、サルコペニアの成因として基礎研究で解明されていることを概説するとともに、運動や栄養補充以外の治療法における最新の知見を交え紹介する。

### サルコペニアの成因—各論① 糖尿病とインスリン抵抗性

サルコペニアと糖尿病、肥満の中心に介在するのがインスリン抵抗性と考えられている(図1)<sup>1)</sup>。そこでわれわれは過栄養状態が骨格筋に与える影響について、若年で筋力が落ちるという報告がある自然発症高血圧ラット(SHR)を用いて各種組織学的検討を施行した。SHRを高脂肪高炭水化物食群(HF)と普通食群(ND)に分け、普通食を与えたWistar Kyotoラット(WKY)も含む3群で比較

した結果、SHR-HF群で体重増加と速筋成分である長肢伸筋の減少、炎症性細胞の骨格筋への浸潤を示すTNF $\alpha$ やIL-1 $\beta$ の発現が認められた。さらに筋蛋白分解に関連するユビキチンリガーゼの発現がSHR-HF群で増加した一方で、筋サテライト細胞特異的マーカーのPax7の発現は低下した<sup>2)</sup>。

インスリン抵抗性に対する臨床的な介入の意義については、インスリン抵抗性改善薬で筋量の減少の抑制が認められた多施設コホート研究の結果でも示されており、われわれの検討では糖尿病歴の長さや食後2時間血糖値の高値がサルコペニアと関連する血糖コントロール指標で有意差が認められ、HbA1cやHOMA-Rでは有意差は認められなかったという結果を得ている。これまでに報告されている糖尿病における筋量、筋力低下の分子機構を図2に示す<sup>1)</sup>。

### サルコペニアの成因—各論② レニン・アンジオテンシン系

レニン・アンジオテンシン系(RAS)は、2002年のLancetに掲載されたACE阻害薬の継続的な服用で膝伸展筋力と歩行スピードの低下が抑制されたという報告が知られている<sup>3)</sup>。この報告を契機にRASの抑制に注目されるようになった。

図1 ● サルコペニアと糖尿病・肥満の関係(文献1より引用)

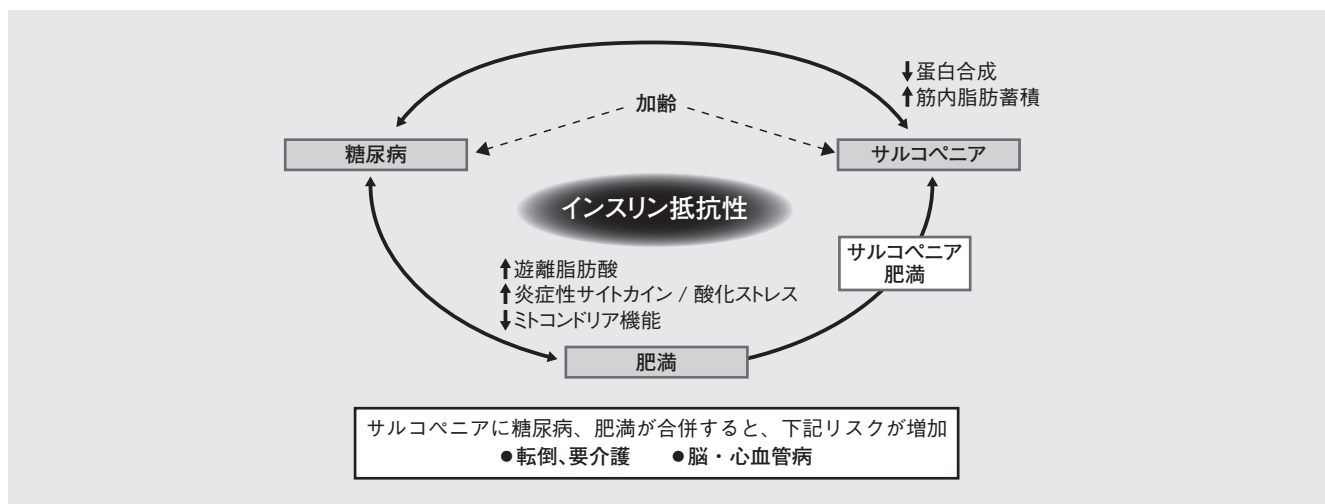
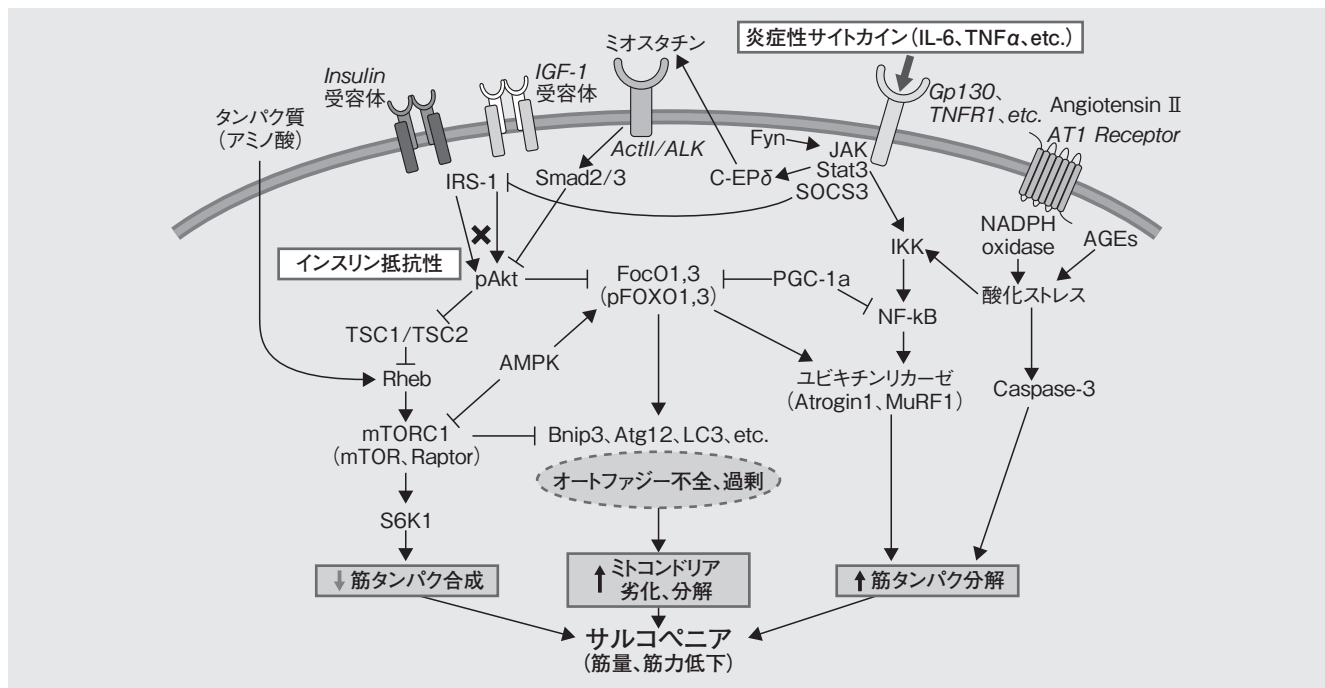


図2 ● 糖尿病における筋量、筋力低下の分子機構(文献1より引用)



RASの活性化は、アンジオテンシンIIによる蛋白同化ホルモンの減少や炎症性サイトカインの誘導、ミオスタチン増加を介した筋蛋白分解亢進といった間接的な作用や、アンジオテンシンIIタイプ1受容体を介した直接的な酸化ストレス亢進作用を介し、サルコペニアが生じると考えられている。われわれの研究ではACE2ノックアウトマウスが野生型より早期の握力低下を呈し、アンジオテンシンI～VIIの補充で筋力低下が抑制された。またアンジオテンシンIIは筋サテライト細胞数の減少や機能低下により筋修復能の低下を誘導することも判明した。

### サルコペニアの成因—各論③ マイオカイン

マイオカインは筋由来サイトカインであり、筋肥大や脂肪分解、グルカゴン様ペプチドIを介したインスリン分泌などの作用がある。インターロイキン(IL)、なかでもIL-6が有名で、妥当性も含め非常に多くの研究が進んでいる。われわれもサルコペニアモデルを用い速筋の長肢伸筋でのマイオカインの発現を検討したところ、IL-6とIL-15は運動により増加したが、高脂肪高炭水化物食群(HF)では増え方が減弱する傾向がみられた<sup>2)</sup>。

### サルコペニアに対する治療薬

続いてサルコペニアに対する新たな治療ターゲットについて言及する。

ミトコンドリアの機能賦活化作用の面から注目されるのがL-カルニチンで、カルニチン投与群と対照群にLPSで炎症誘導させて比較した研究では、筋重量、筋特異的蛋白質のMuRF1、ミトコンドリア機能、マイオカインで相関が認められた。男性ホルモンのアンドロゲンでの検

討も行われており、65歳以上の男性に実施した二重盲検試験では、プラセボに比べテストステロンの貼付剤(SARM)使用群で脂肪量が減り、身体機能の改善などが認められた<sup>4)</sup>。A2の誘導性ミオスタチンの検討では、ラット由来心筋細胞培養系ではA2濃度依存的にミオスタチンが増加し、ARBで抑制された(図3)<sup>5, 6)</sup>。ミオスタチン阻害薬(ActRIIb受容体阻害薬)は現在、臨床試験が欧米などで進行しており、実用化が期待されている。

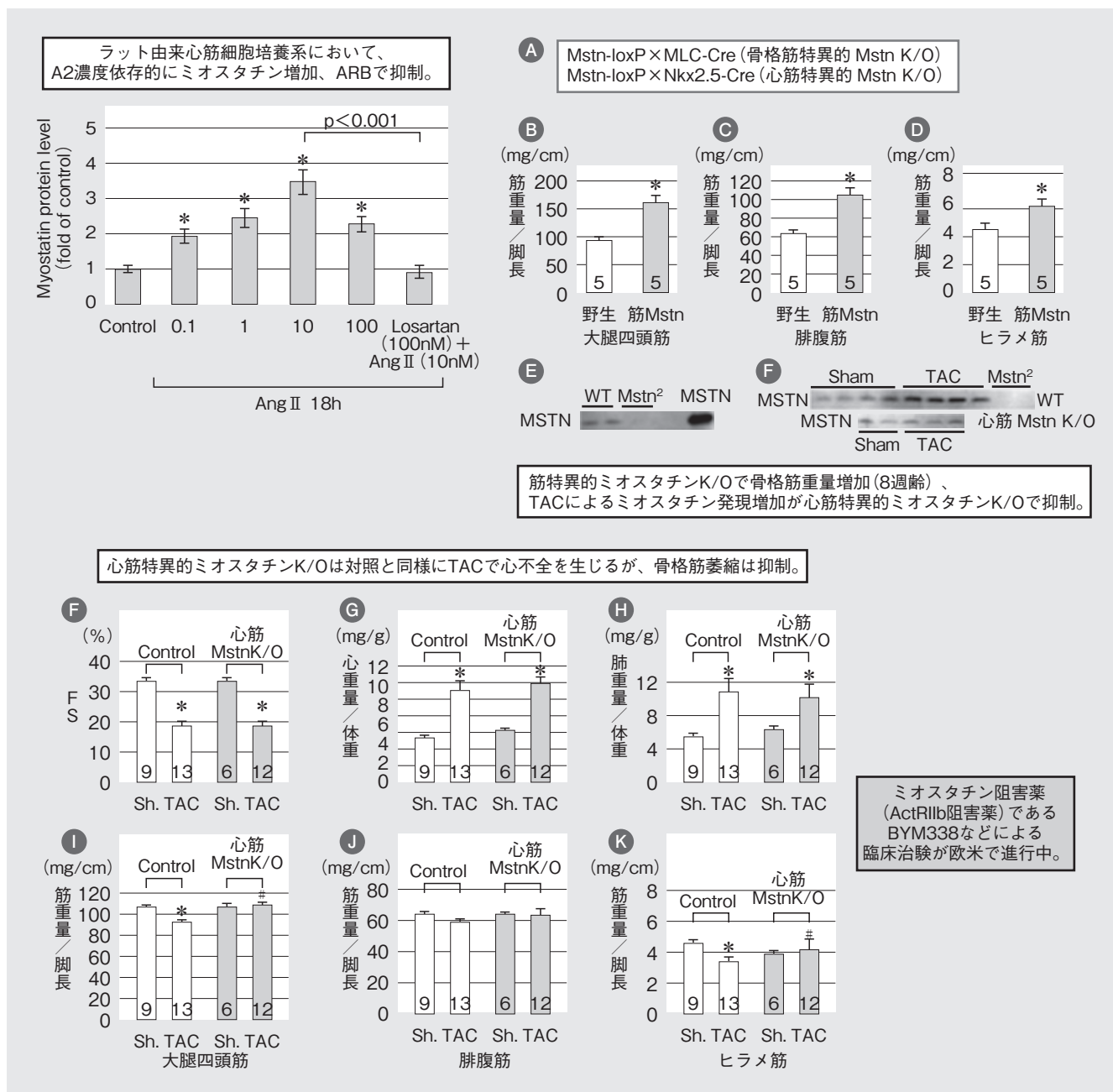
### サルコペニアの成因からみた 治療法の可能性

最後に、サルコペニアの成因からみた治療法の可能性を述べる。

インスリン抵抗性に対する介入では、インスリン分泌促進薬でサルコペニア進展抑制効果が期待できるが、高齢者糖尿病では慎重に使用すべき薬剤であり注意が必要である。アンジオテンシンIIはアンジオテンシンI受容体を介した直接的な機序に加え、炎症やIGF-1抑制など間接的な機序を介し筋萎縮が誘導されることから、RASの阻害は治療ターゲットとして有用であると考えられる。マイオカインは多様な筋内/筋外作用を示すことから、サルコペニアのマーカーや治療ターゲットとなり、ミトコンドリア機能賦活化薬やアンドロゲン製剤、ミオスタチン阻害薬はサルコペニアに対する治療薬として期待される。

以上、最新の知見を交えて紹介してきたが、運動(レジスタンストレーニング)は最も有用なサルコペニア予防/治療法であり、上記ほぼすべての機序の上流に位置していることを付け加えておく。

図3 ● A2誘導性ミオスタチンの骨格筋への影響(文献5, 6より引用)



文献

- 1) Sugimoto K, et al. Sarcopenia in diabetes mellitus. Musculoskeletal disease associated with diabetes mellitus, Springer, 2015; p237-52.
- 2) 杉本 研. 生活習慣病モデル動物のサルコペニア研究への応用. 第55回日本老年医学会学術集会 2013; 50: 766-9.
- 3) Onder G, et al. Relation between use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and muscle strength and physical function in older women: an observational study. Lancet 2002; 359: 926-30. PMID: 11918911
- 4) Atkinson RA, et al. Effects of testosterone on skeletal muscle architecture in intermediate-frail and frail elderly men. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2010; 65: 1215-9. PMID: 20601412
- 5) Wang BW, et al. Angiotensin II activates myostatin expression in cultured rat neonatal cardiomyocytes via p38 MAP kinase and myocyte enhance factor 2 pathway. J Endocrinol 2008; 197: 85-93. PMID: 18372235
- 6) Heineke J, et al. Genetic deletion of myostatin from the heart prevents skeletal muscle atrophy in heart failure. Circulation 2010; 121: 419-25. PMID: 20065166