

Topics 6

ミオカインと骨格筋の
バイオロジー

永富 良一

要旨：ミオカインは、筋収縮に伴い骨格筋から放出されるサイトカインである。運動中のヒトの動静脈カテーテルから採取した血液サンプルの動静脈較差分析から最初にミオカインとして同定されたのが interleukin-6 (IL-6) である。最近のヒト筋細胞のセクレトーム分析からは、300 種類以上のミオカイン候補が同定されている。すでに同定されているミオカインの役割は多様であり、代謝調節、抗炎症作用、損傷再生時の骨格筋量の調節など広範にわたっている。IL-6、ミオネクチン、イリシン、SPARC (secreted protein acidic and rich in cysteine)、デコリン、アディポネクチンなどが最近注目されているミオカインである。筋力トレーニングにおける骨格筋適応時のミオカインの役割を紹介する。ほとんどのミオカインは骨格筋以外でも産生され、さらにそれらの作用には重複もあることから、まだミオカインの役割については解明すべき点が少なくない。しかしミオカインが、運動や身体活動が健康や疾病あるいはさまざまな臓器に及ぼす効果の、一翼を担っていることは間違いない。

キーワード：代謝、損傷、再生、衛星細胞、筋芽細胞

Metabolism, Damage, Regeneration, Satellite cell,
Myoblast

連絡先：永富 良一

〒980-8575 宮城県仙台市青葉区星陵町 2-1

東北大学大学院医工学研究科健康維持増進医工学分野/医学系研究科運動学分野
(E-mail: nagatomi@med.tohoku.ac.jp)

ミオカインの発見

1995年に、脂肪細胞から分泌され食欲を調節するレプチンが発見されて以降、免疫担当細胞以外から産生されるサイトカインについて産生とその生理機能の解明が進んだ。分泌臓器としての骨格筋を最初に提唱したのは、Pedersenらである¹⁾。運動時および運動後に血中interleukin-6 (IL-6)濃度の増加が起こることを発見したのがきっかけとなった。IL-6は炎症性サイトカインとして知られていたことから、当初は筋損傷に伴う炎症由来だと考えられていた。しかし運動後数時間以内の血中濃度のピークが、その運動後2~3日目に起こる炎症細胞浸潤と一致しないこと、また筋損傷が起こりやすいレジスタンストレーニングのみならずランニングなど血中の筋逸脱酵素が検出されない運動でもIL-6の増加が検出されたことから、骨格筋自体がIL-6を分泌している可能性が検討され、ミオカインとしてのIL-6の存在が明らかになった。その後、筋芽細胞から分化させた培養骨格筋細胞を対象にした研究から、IL-6は電気刺激に応じた収縮時に分泌されることが明らかになった^{2,3)}。このように骨格筋収縮に伴い分泌され、オートクライン・パラクラインあるいはホルモンとして遠隔標的臓器に作用する蛋白質を総称して、ミオカインとしている。その後網羅的解析のなかから多数のミオカインが発見されたが、その機能についてはまだ解明の途上にあるものが少なくない。

ミオカインの種類

ヒト筋芽細胞由来の培養骨格筋のセクレトーム解析から、IL-6のみならず300を超える分泌蛋白質が検出されている⁴⁾。そのなかでも分泌量の多いのが、IL-6、IL-8、CXCL1、LIF、CSF3、IL-1 β 、TNF α である⁵⁾。また、脂肪細胞から分泌されるアディポカインと共通のものも少なくないことが明らかになっている。脂肪細胞も骨格筋細胞も間葉系由来であることを考えると、むしろ当然なことであろう(表1)。

ミオカインの機能

最近のミオカインにおける新発見の一部を紹介する。

1. IL-6

IL-6は最初にミオカインとして同定されたサイトカインであるが、その機能の多様性と標的組織の多彩さのため、必ずしもその役割が明確にされているわけではない。Pedersenらは健康人ボランティアの上下肢の動静脈、下大静脈などにカテーテルを留置し、さまざまな運動負荷に伴う各種サイトカインや糖、脂質の動静脈較差を測定し骨格筋収縮に伴い骨格筋から分泌されるミオカインとその役割を明らかにしていった。IL-6の骨格筋からの分泌量が筋グリコーゲン量低下時に高く、さらに肝臓からのブドウ糖の放出量が増加することから、運動継続に伴い骨格筋で不足するブドウ糖の供給を促すためにIL-6が分泌されていると考えられていた。

著者の研究室では、IL-6の役割を明確にするために、筋線維に分化誘導した培養筋芽細胞を電気刺激下で培養することによりほぼすべての筋線維が刺激に応じて収縮を行うようになる実験系を用いて、IL-6の役割に関する検討を行った⁶⁾。この系では、筋芽細胞由来の筋線維以外の細胞要素がないことが特徴である。その結果、電気刺激を行わない状態と比べて電気刺激下ではIL-6のmRNAおよび培養液中のIL-6が5倍以上増加することがわかった。培養液中のブドウ糖濃度を増加させるとIL-6の分泌は抑制されたが、細胞内グリコーゲンの量との関連はみられなかった。インシュリンを培養系に添加すると糖の取り込みが増加し細胞内グリコーゲンも増加するがIL-6が減少することはなかった。したがってIL-6は糖代謝には関連するが、その調節は必ずしもグリコーゲンに依存するものではなかった。

その後のPedersenらの研究では、IL-6は脂肪組織および肝臓に作用し、脂肪の利用を促進すること、骨格筋のPGC1 α を活性化するミオカインであるイリシンとともに筋肉内脂肪の利用を促進することが明らかにされている。最近では、IL-6を含む分泌顆粒が筋収縮時に活性化するAMPキナーゼを介して放出されることが、イメージング技術により明らかにされている⁷⁾。また骨格筋由来のIL-6は抗炎症的に作用するとも考えられている。疫学研究において、身体活動量が多い場合、炎症マーカーが低いレベルになる要因とも考えられている。

ただし筋組織の損傷が起これば、炎症に伴うIL-6も炎症細胞より産生される。このような場合、血中では筋収縮に伴うIL-6と炎症によるIL-6の区別はつかない。

2. ミオネクチン (CTRP15)

肝臓では、飢餓状態に陥るとオートファジーが起こり、

表1 ミオカインとその機能

ミオカイン	機能
myostatin, IL-6, IL-7, LIF, decorin	骨格筋発生・肥大・損傷からの再生制御
BDNF, IL-6, adiponectin, irisin (fibronectin type III domain containing protein 5)	AMPK 依存性の脂質代謝, PGC-1 α 活性化?
IGF-1, FGF-2	近接骨組織の強化
FSTL-1 (follistatin related protein 1)	血管内皮機能の調節
CTRP-15	肝臓オートファジー制御
IL-1RA, IL-10	炎症制御?・IL-6 分泌調節? (フィードバック)
SPARC	化学発癌の抑制?
CXC ケモカイン (CXCL1/5)	筋芽細胞の遊走?
TNF α , IL-1 β , CSF3	炎症制御?

細胞内でのアミノ酸などのリサイクルが亢進して十分な栄養素が供給されればオートファジーが抑制される。骨格筋由来のミオネクチンは飢餓状態のときに減少し、充足時にはミオネクチンの増加がみられる。培養肝細胞を用いた実験からは、ミオネクチンがPI3 kinase/Akt/mTOR系を介して肝細胞におけるオートファジーの抑制に作用していることが明らかにされている。ミオネクチンが他の臓器を標的にしている可能性は十分にあるが、まだ明らかにされていない⁸⁾

3. イリシン (fibronectin type III domain containing protein 5)

イリシンは骨格筋および脂肪細胞におけるPGC1 α の活性化を通じて、褐色脂肪細胞化により脂肪利用を促進する結果、減量やインスリン抵抗性の改善に寄与していると考えられてきた⁹⁾。しかし最近の研究では、ヒトにおいて褐色脂肪の多寡、あるいは筋量の多寡では血中のイリシンレベルとの関連がみられなかったという報告があり、実験動物でみられるほどの寄与がない可能性が指摘されている¹⁰⁾。

4. SPARC (secreted protein acidic and rich in cysteine)

運動させたマウスでは骨格筋からSPARCが産生される結果、大腸癌の誘発頻度が著しく低下することが示された¹¹⁾。疫学研究では、心肺体力が高い、あるいは身体活動量が多いと癌による死亡リスクが少なくなることが知られており、そのメカニズムの一つとして注目されているが、ヒトに当てはまるかはこれからの検討課題である。

5. デコリン

ロイシンリッチプロテオグリカンであるデコリンは骨格筋の分化成長抑制因子であるミオスタチンに結合し、

ミオスタチンの作用を抑制することが知られている。ヒトにおいても、培養筋管細胞から電気刺激による収縮時に分泌され、さらに筋力増強トレーニング時にも血中濃度が増加することが知られている。最近、デコリンを過剰発現させたマウスモデルにおいて筋分化マーカーが増加する一方、筋萎縮に関連するユビキチンリガーゼの発現が抑制されることが報告されている¹²⁾。サルコペニアが重要な健康課題になっている現状では、今後のヒトにおける機能解析が待たれる。

6. アディポネクチン

アディポネクチンは、脂肪細胞から分泌されるアディポカインとして発見され、抗動脈硬化作用を有し、疫学的にも虚血性心疾患の危険抑制因子として知られている。収縮骨格筋からも分泌されるミオカインであり、身体活動や運動の抗動脈硬化作用および抗炎症作用の一端を担っていることが指摘されている。アディポネクチンの抗炎症作用は、マクロファージなどの炎症細胞への直接的な作用と考えられている。骨格筋レベルではAMP kinaseの活性化作用を通じてインスリン抵抗性の改善作用が確認されている。

著者の研究室における中年男性主体の職域コホート仙台卸商研究においても、血中アディポネクチン濃度が高いと虚血性心疾患危険因子の出現が少ないことが確認されている¹³⁾。しかし他方、同じコホートにおける横断研究ではあるが、血中アディポネクチンは性別、年齢等を補正したうえで、握力や脚伸筋筋力と逆相関することがわかった¹⁴⁾。なお2002年から70歳以上の高齢者を追跡している仙台鶴ヶ谷研究においては、血中アディポネクチン濃度の高い方が、要介護認定者が多いことが明らかになり、抗動脈硬化作用はあるものの筋力の点では不利になることが指摘されている。これは、アディポネ

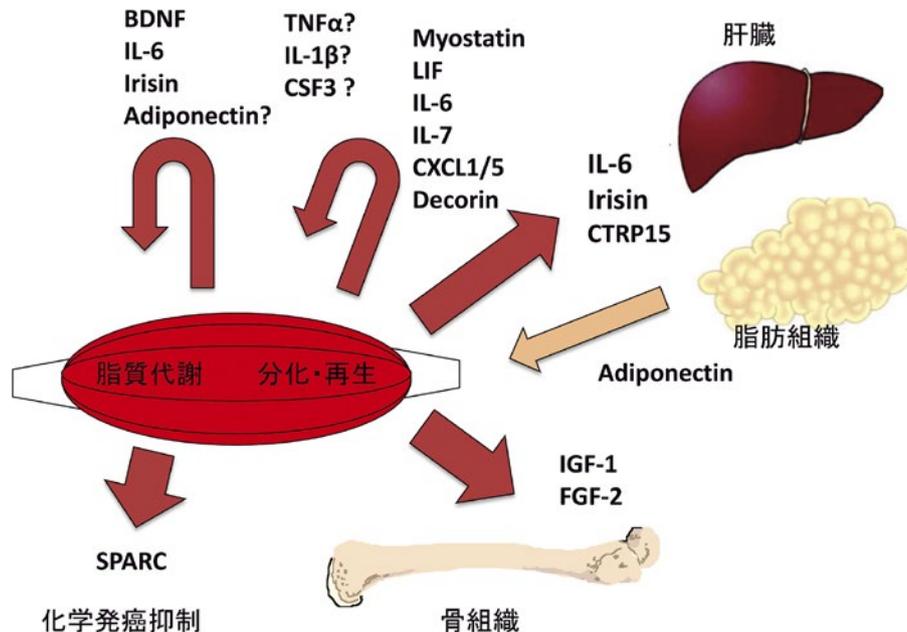


図1 ミオカインとその役割

クチンによる骨格筋への作用が遅筋線維主体であることから起こる現象である可能性もある。いずれにしても、さらなる検討が必要とされている。

7. その他

骨格筋由来の IGF-1, FGF-2 は、骨格筋と隣接する骨領域における骨形成を促進することが明らかになっている。常に骨格に負荷を加える筋肉としては、収縮に伴い分泌するこれらのミオカインが骨組織の強化に関与するのは合目的的である¹⁵⁾。

8. 留意点

以上、主要なミオカインの機能について最新の知見を列記した(図1)。これらのミオカインが骨格筋の収縮に伴い分泌されることは事実であるが、どのような条件の骨格筋収縮が必要なのか、また日常生活におけるどのような条件の身体活動や運動で作用が期待されるかについてはオープンクエスチョンである。またヒトレベルで分析が可能な血中ミオカインの多くは骨格筋だけが固有の産生臓器ではないため、たとえば脂肪細胞由来との総和を観察していることを忘れてはならない。ヒトにおいてどの臓器由来ミオカインかを明らかにするためには、動静脈較差を評価する以外には有効な方法はない。むしろ、由来を明らかにするよりは、運動条件とあわせて運動に関連するミオカインとアディポカインなどの総和として

慎重に解釈を行う必要があることに留意する必要がある。

骨格筋の運動に伴う適応

ここまでミオカインでみてきたように、骨格筋収縮を基盤にした運動を行うことは、単に身体を動かす、エネルギーを消費するだけではなく、内分泌系に相当するさまざまな分泌型調節因子の変化を伴う作業であるといえる。その調節領域は代謝系と骨格筋あるいは内臓脂肪組織の適応に関わっている。

当然のことであるが、発揮張力が大きくなれば骨格筋線維はセグメンタルな損傷とそれに続く炎症および衛星細胞(satellite cell)の活性化が起こる。慣れない運動やいわゆる追い込むタイプの筋力トレーニングを行った場合に起こる遅発性筋肉痛がこれに相当すると考えられる。筋芽細胞化した衛星細胞は増殖に引き続き分化し、損傷部分において再生を起こす。ミオカインの一部はこのプロセスにも影響を及ぼす。筋芽細胞の増殖には血中の IGF-1 が必要と考えられているが、骨格筋も IGF-1 のスプライズバリエーションである mechano growth factor (MGF) を産生する。これもミオカインの一つである。

またTGFβファミリーに属するミオスタチンは、アクチビン受容体を介して筋衛星細胞等由来の筋芽細胞の増殖あるいは分化のプロセスを抑制している。同じファミリーに属するフォリスタチンは受容体レベルでミオスタチンを競合阻害している。また先に紹介したデコリンはミオスタチンに結合して阻害することから、いずれも筋肥大方向への調節を行っていると考えられる。なおミオスタチン変異症例をみれば著しい骨格筋発達が起こることから、この系は過度の骨格筋発達を制御していると考えられる。Pax7陽性の衛星細胞を脱落させたマウスは損傷さえ起こさなければ運動は可能であるが、ひとたび損傷を起こすと回復が起こらなくなる。ただし、一過性の虚血を利用した筋肥大において損傷が関与するかは、まだ明らかになっていない。

過剰なTGFβや反復する損傷が加わると筋芽細胞の骨格筋への分化を妨げられ筋線維芽細胞への分化を誘導し、このときにnotchシグナルが関与していることが知られている¹⁶⁾。筋線維芽細胞はコラーゲン産生を行い、損傷部を線維性組織に置換する。肉離れのような筋組織内部の出血が起こる場合、超音波エコー画像で確認できるほどの数ミリメートルのスペースが生じるときがあるが、直径10~100 μm程度の筋線維が適切な方向を保ったまま再生するにはガイドが必要になるためと推測している。しかし肉離れにおける再生がかなり遅延することはよく知られている。

また筋量の調節は俗に筋蛋白の合成と分解のバランスで決まるといわれているが、筋蛋白の代表的な分解系であるプロテアソーム系の骨格筋特異的な部分欠損による分解系の低下は、骨格筋量の著しい減少につながる¹⁷⁾。骨格筋量は単純な合成分解バランスでは決まらず、むしろ分解産物のリサイクルが重要であることを示唆している。

このように骨格筋は可塑性の高い組織である一方、運動に伴うカテコールアミン分泌により、脂肪組織からの脂肪動員をはじめ脂肪組織とさまざまなクロストークを行っている。ミオカインがその媒介の一翼を担っていることは疑いがながい、まだ機能が同定されていないミオカインも少なくない。

おわりに

サルコペニアなど、人間の実生活における骨格筋の不

適切な状態においてどのようなことが起こっているのか、まだ複雑な謎解きが必要な段階である。メカニズムはわからなくとも筋量維持には身体活動の維持が必要なこと、また筋力増強のためには「追い込む」ことが必要なことには疑問の余地はない。おそらくメカニカルあるいはメタボリックなストレスが、適応のためには必要なのであろう。骨格筋も健康の一翼を担う重要な臓器である。さまざまな分野の知識を結集していきたい。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して特に申告なし。

引用文献

- 1) Petersen AM, et al. The anti-inflammatory effect of exercise. *J Appl Physiol* (1985) 2005; 98: 1154-62.
- 2) Nedachi T, et al. Contractile C2C12 myotube model for studying exercise-inducible responses in skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008; 295: E1191-204.
- 3) Bustamante M, et al. Electrical stimulation induces IL-6 in skeletal muscle through extracellular ATP by activating Ca (2+) signals and an IL-6 autocrine loop. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2014; 306: E869-82.
- 4) Hartwig S, et al. Secretome profiling of primary human skeletal muscle cells. *Biochim Biophys Acta* 2014; 1844: 1011-7.
- 5) Scheler M, et al. Cytokine response of primary human myotubes in an in vitro exercise model. *Am J Physiol Cell Physiol* 2013; 305: C877-86.
- 6) Farmawati A, et al. Characterization of contraction-induced IL-6 up-regulation using contractile C2C12 myotubes. *Endocr J* 2013; 60: 137-47.
- 7) Lauritzen HP, et al. Contraction and AICAR stimulate IL-6 vesicle depletion from skeletal muscle fibers in vivo. *Diabetes* 2013; 62: 3081-92.
- 8) Seldin MM, et al. Skeletal muscle-derived myonectin activates the mammalian target of rapamycin (mTOR) pathway to suppress autophagy in liver. *J Biol Chem* 2013; 288: 36073-82.
- 9) Bostrom P, et al. A PGC1-alpha-dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature* 2012; 481: 463-8.

- 10) Choi HY, et al. Implication of circulating irisin levels with brown adipose tissue and sarcopenia in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 2778-85.
- 11) Aoi W, et al. A novel myokine, secreted protein acidic and rich in cysteine (SPARC), suppresses colon tumorigenesis via regular exercise. *Gut* 2013; 62: 882-9.
- 12) Kanzleiter T, et al. The myokine decorin is regulated by contraction and involved in muscle hypertrophy. *Biochem Biophys Res Commun* 2014; 450: 1089-94.
- 13) Niu K, et al. Longitudinal changes in the relationship between serum adiponectin concentration and cardiovascular risk factors among apparently healthy middle-aged adults. *Int J Cardiol* 2013; 167: 2318-20.
- 14) Huang C, et al. Inverse association between circulating adiponectin levels and skeletal muscle strength in Japanese men and women. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2014; 24: 42-9.
- 15) Hamrick MW. A role for myokines in muscle-bone interactions. *Exerc Sport Sci Rev* 2011; 39: 43-7.
- 16) Ono Y, et al. Notch2 negatively regulates myofibroblastic differentiation of myoblasts. *J Cell Physiol* 2007; 210: 358-69.
- 17) Kitajima Y, et al. Proteasome dysfunction induces muscle growth defects and protein aggregation. *J Cell Sci* 2014 [Epub ahead of print]

Abstract

Myokine and biology of skeletal muscle adaptation

Ryoichi Nagatomi

Laboratory of Health and Sports Science, Division of Biomedical Engineering for Health and Welfare, Tohoku University Graduate School of Biomedical Engineering

Myokines are cytokines released from skeletal muscle tissue upon muscle contraction. Interleukin-6 (IL-6) was one of the first myokines identified through A-V differential blood samplings from exercising humans. Secretome analysis of human muscle cells revealed more than 300 potential myokines. Even among those identified, their actions are diverse: metabolic regulation, anti-inflammatory action, and muscle mass adaptation including regulation of regenerative processes. IL-6, myonectin, irisin, secreted protein acidic and rich in cysteine (SPARC), decorin, and adiponectin will be focused. Adaptive mechanism of skeletal muscle in response to strength training involving myokines is introduced. Because skeletal muscle tissue is not the only source of these myokines, and because they have multiple redundant roles, the overall picture of myokine regulation and their roles still needs to be investigated. They are definitely responsible for regulating the beneficial effect of exercise and physical activity on various organs and tissues.