

Exercise enhances skeletal muscle regeneration by promoting senescence in fibro-adipogenic progenitors

Nat Commun. 2020 Feb; 11(1): 889. doi: 10.1038/s41467-020-14734-x

Saito Y, Chikenji TS*, Matsumura T, Nakano M, Fujimiya M

要旨 運動刺激に応答して生じる骨格筋間葉系前駆細胞 (Fibro-adipogenic Progenitors: FAPs) の細胞老化が、骨格筋の再生に重要であることを明らかにした。一方で、慢性炎症性筋疾患モデルマウスでは FAP の細胞老化が不十分で、運動がむしろ筋の線維化を悪化させることがわかった。さらに、慢性炎症性筋疾患モデルマウスに対して、運動刺激と薬物治療の併用で AMP-activated protein kinase (AMPK) の活性化とともに FAPs の細胞老化を誘導することで、高い治療効果を発揮できることを明らかにした。これらの成果は、運動刺激がなぜ、筋再生を促す場合と線維化や炎症を悪化させる場合があるかという、臨床上の問題点を解決する、新しいメカニズムのひとつを解明したものであり、慢性炎症性筋疾患に対する安全で効果的な治療につながることを期待できる。

1. 背景

多発性筋炎など炎症性ミオパチーを起こす疾患では、筋組織に慢性炎症、線維化が生じ、結果として筋機能を低下させる。高用量の糖質コルチコイドは有効な治療法の一つであるが、筋機能を十分に回復させるには至らず、運動治療の重要性が増している。一方で、これら筋疾患に対する運動はすべての症例に対して効果を発揮するわけではなく、場合によっては炎症や線維化を悪化させてしまう危険性が指摘されている。なぜ、運動治療が筋再生を促し機能を回復する一方で、炎症や線維化を進展する場合があるのか、運動刺激の2面性を説明するメカニズムは不明であった。

細胞老化はもともと細胞に DNA ダメージが加わったとき、異常な増殖を防ぐための生体防御システムである。老化細胞は自らの増殖を止めるとサイトカインやケモカインなど様々な因子の分泌現象: Senescence-Associated Secretory Phenotype (SASP) を起こす。この分泌現象によって、老化細胞は免疫細胞を誘導し、また自らを貪食させることでクリアランスされ、組織の修復・再生が促されることが明らかになっている^{1, 2)}。骨格筋間葉系前駆細胞 (Fibro-adipogenic Progenitors: FAPs) は、筋ダメージ後に一過性に増殖したあとクリアランスされることで、筋再生を導くことが知られており、FAPs の細胞老化が、慢性炎症性筋疾患の病態を制御する可能性が出てきた。本研究では、筋再生と慢性炎症時 FAPs の

表現系をそれぞれ解析し、運動刺激による筋再生または炎症や線維化を進展するメカニズムを細胞老化に着目して明らかにすることを目的とした。

2. 結果と考察

急性損傷後におこる筋再生モデルマウスでは、FAPs が強い細胞老化因子の発現を呈する一方、慢性筋炎モデルマウスでは FAPs の細胞老化因子の発現は弱く、過剰な増殖性の獲得、細胞死に対する抵抗性、さらには免疫回避機構を示すことで骨格筋に蓄積することが明らかとなった。さらに、FAPs において細胞老化システムが正常に働かないことが、筋再生の誘導を阻害するという仮説を明らかにするために、細胞老化を制御する因子の一つである *Trp53* 遺伝子 KO マウスの FAPs を正常なマウスの骨格筋に移植して、その後急性炎症を誘導した。*Trp53* WT-FAPs を移植したマウスでは急性炎症後、20 日で筋再生が認められたが、*Trp53* KO-FAPs を移植したマウスでは、急性炎症 20 日後でも十分な筋再生が認められず、慢性的な炎症と線維化をきたした。このことから、筋損傷に反応して老化する FAPs が筋再生に不可欠であることが明らかになった。次に、運動刺激に反応して FAPs の細胞老化を誘導することができれば、筋再生を促すことができるという仮説のもと、正常および慢性筋炎モデルマウスに運動刺激をあたえた。正常マウスでは FAPs における細胞老化因子および SASP の発現が運動刺激によって亢進し、筋再生を認めた一方で、慢性筋炎モデルマウスでは運動後に FAPs におけ

* Corresponding Author

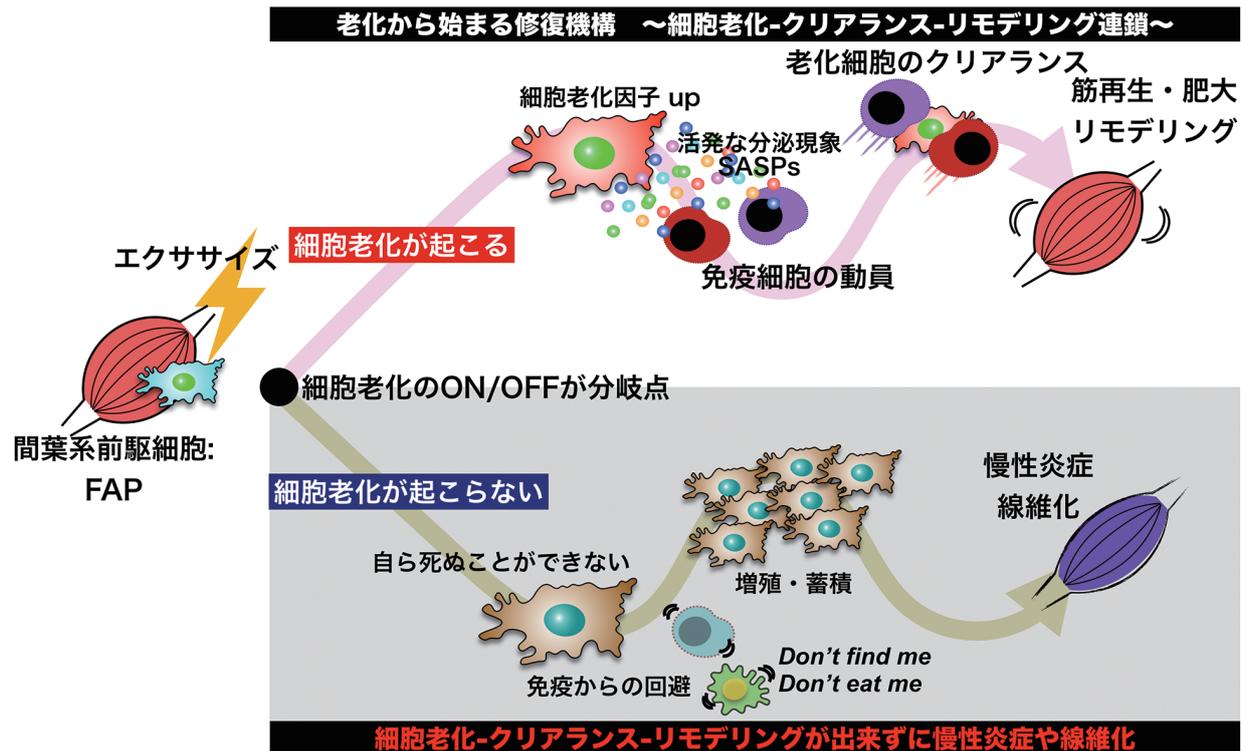


図1 本研究の概要

正常な骨格筋では運動刺激によってFAPにおける細胞老化因子およびSASPの発現が亢進し、筋再生や筋肥大を認める。一方で慢性筋炎では運動刺激によって細胞老化因子の発現を亢進させることができず、過剰な増殖や免疫回避性を示すことによって組織に蓄積し、変性を引き起こす。AMPK活性化と運動の併用などで、FAPの細胞老化誘導ができれば、筋再生を誘導できる可能性が本研究で示された。

る細胞老化因子の発現が低下し、さらに線維化を促進する因子である *Tgfb1* や *Acta1* といった遺伝子の発現が亢進した。そこで、FAPsの細胞老化を誘導するため、AMPK活性化剤であるAICARと運動の併用治療を慢性筋炎モデルマウスに行ったところ、FAPsの細胞老化が誘導され、さらに筋機能の改善効果をもたらすことに成功した。

3. 結語

本研究では、筋損傷にตอบสนองして細胞老化因子の発現を亢進させるFAPsが筋再生に重要であることを明らかにした。運動刺激がなぜ、筋再生を促す場合と線維化や炎症を悪化させる場合があるかという、臨床上の問題点を解決する、新たな病態メカニズムを提供し、筋再生におけるFAPs細胞老化誘導の重要性を示した。本研究成果は、慢性炎症性筋疾患に対する安全で効果的な治療につながるものが今後期待できる。

参考文献

1. Chikenji TS, Saito Y, Konari N, Nakano M, Mizue Y, Otani M, Fujimiya M. p16 INK4A-expressing mesenchymal stromal cells restore the senescence-clearance-regeneration sequence that is impaired in chronic muscle inflammation. *EBioMedicine* 2019; 44: 86-97
2. Muñoz-Espín D, Serrano M. Cellular senescence: from physiology to pathology. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2014; 15, 482-496.

齋藤 悠城

略歴

2014年 札幌医科大学大学院保健医療学研究科 修了（修士）

2018年 札幌医科大学大学院医学研究科 修了（博士）

2018年 Mayo Clinic, Tendon & Soft Tissue Biology Laboratory, Research Fellow.

2019年 札幌医科大学 医学部 解剖学第二講座 助教