

解禁日時:平成 29 年 4 月 18 日(火)午後 6 時(日本時間)

## プレス通知資料 (研究成果)



国立大学法人  
東京医科歯科大学

報道関係各位

平成 29 年 4 月 14 日

国立大学法人 東京医科歯科大学

### 骨格筋の形成・肥大にNa-K-Cl共輸送体(NKCC)が関与 — ループ利尿薬がサルコペニアに関与する可能性を示唆 —

#### 【ポイント】

- 骨格筋量や筋力が低下した病態であるサルコペニアは、心疾患、腎疾患、癌といった疾患や加齢によっても進行し、健康寿命のみならず生命予後にも影響する病態として近年注目されています。
- 心・腎疾患治療薬のループ利尿薬のターゲットでもある Na-K-Cl 共輸送体(NKCC)が、骨格筋においては筋芽細胞の分化や骨格筋肥大の制御因子であることを突き止めました。
- 本研究結果はサルコペニアの病態解明に寄与する成果であり、NKCC をターゲットとした新規治療法への応用が期待されます。また、ループ利尿薬の適切な使用を推奨する基礎データとなる可能性があります。

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科腎臓内科学分野の内田信一教授、萬代新太郎大学院生らの研究グループは、ループ利尿薬のターゲットでもある Na-K-Cl 共輸送体(NKCC)が、骨格筋の形成、肥大の制御因子であることを発見しました。この研究は文部科学省科学研究費補助金、公益法人ソルトサイエンス研究財団の支援のもとでおこなわれたもので、その研究成果は、国際科学誌 Scientific Reports(サイエンティフィック リポーツ)に、2017 年 4 月 18 日午前10時(英国時間)にオンライン版で発表されます。

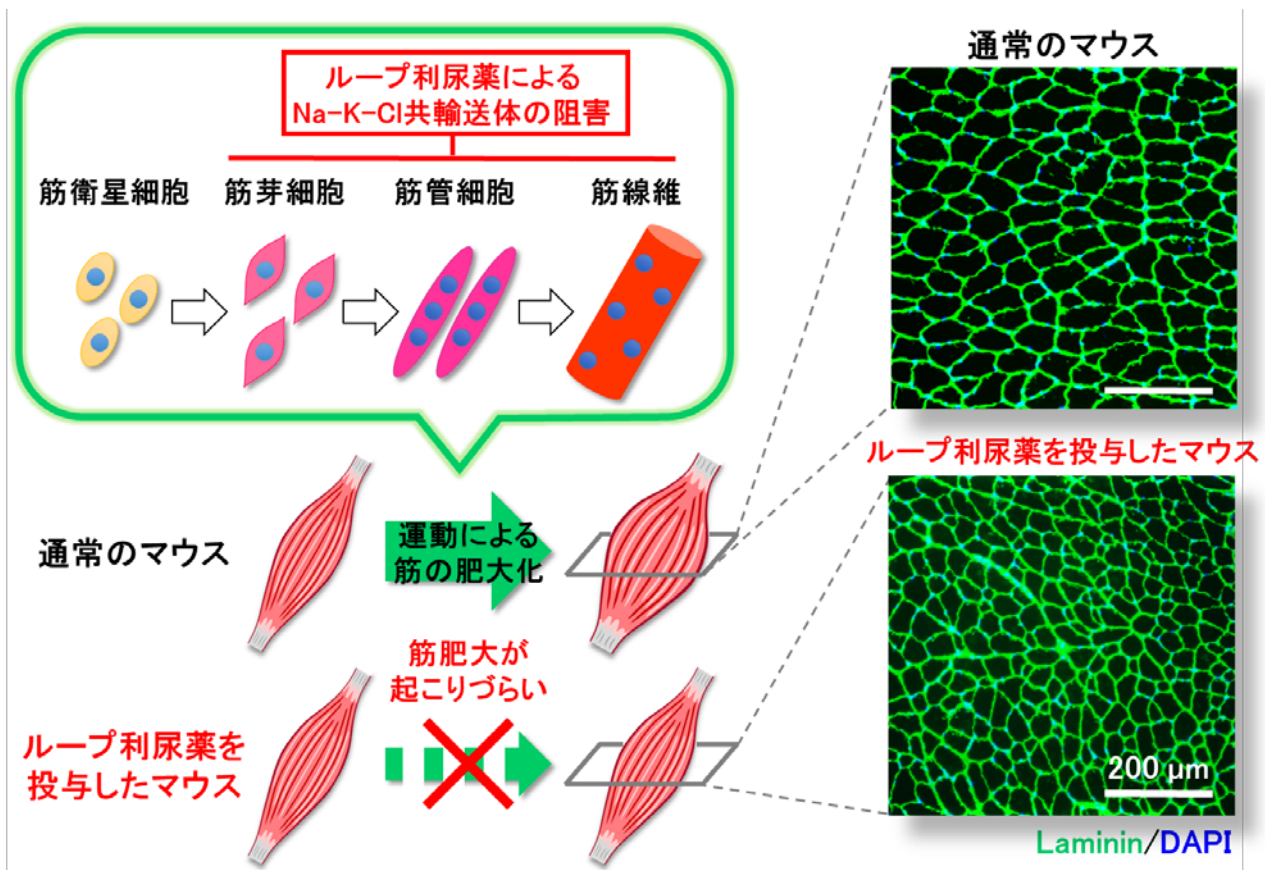


図. ループ利尿薬はマウス骨格筋細胞の分化、運動による筋肥大を抑制する

### 【研究の背景】

骨格筋量や筋力が低下した状態を指すサルコペニアは心疾患、腎疾患、癌といった疾患により発症することが有名ですが、加齢によっても進行することが知られています。一般的に 20～30 歳と比較すると 70 歳までに筋力は 30～40%減少し、50 歳以降毎年 1～2%程度筋肉量は減少すると言われています。そのためサルコペニアを治療することは介護や寝たきりの予防、健康寿命ひいては寿命自体の延長につながることを期待され、近年注目されています。しかしながら、その病態は十分に解明されておらず、運動療法や食事療法以外に、有効な治療法が確立していません。

NKCC は細胞膜でナトリウム、カリウム、クロールイオンを輸送する膜タンパクで、腎臓や血管において血圧や尿からの塩分排泄調節に関与しています。そのため NKCC の阻害剤であるループ利尿薬は、心疾患、腎疾患といった浮腫性疾患や高血圧に対し広く一般的に用いられる有効な治療薬です。

以前から哺乳類の骨格筋においては、特にクロールイオンの膜輸送機能が加齢や腎不全によって低下することや、運動により増加することが知られていました。しかし、それを司る骨格筋 NKCC1 の骨格筋細胞の分化や肥大における役割はこれまで知られていませんでした。

### 【研究成果の概要】

骨格筋分化モデル細胞である C2C12 マウス骨格筋細胞において、分化誘導を行うと NKCC1 のタンパク発

現量が複数の分化マーカー遺伝子群とともに経時的に増大することを見つめました。さらに、ループ利尿薬であるブメタニド、フロセミドを使用し NKCC1 を阻害すると、fusion index(筋管細胞の癒合の程度、筋形成の指標)、分化マーカー遺伝子群のタンパク、mRNA 発現量がいずれも抑制されることを示しました。これにより、ループ利尿薬が筋形成の抑制に関与している可能性を示しました。

さらに、自発的な回し車運動モデルマウスを用い 6 週間の運動トレーニングを行ったところ、運動を行ったマウスでは骨格筋の NKCC1 発現量の増加、筋線維断面積の増大を認めました。その一方で、ブメタニドの高用量(10 mg/kg/日)、および利尿作用を伴わない低用量(0.2 mg/kg/日)の腹腔内連日投与を同時に行ったマウスにおいては、運動による筋肥大効果が抑制されることが分かりました(図)。

### 【研究成果の意義】

イオン膜輸送体である NKCC1 が骨格筋の分化・肥大の制御因子でありサルコペニアの病態に関与することが明らかとなったことで、サルコペニアの新しい治療戦略への応用が期待されます。また、心疾患・腎疾患といった疾患で広く使用されるループ利尿薬が骨格筋形成、肥大を抑制する方向に作用している可能性が明らかとなり、人での検討を待つ必要がありますが、疾患の必要度に応じたループ利尿薬の適切な使用を推奨するデータと考えられました。

### 【問い合わせ先】

#### ＜研究に関すること＞

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科  
腎臓内科学分野 内田 信一(ウチダ シンイチ)  
TEL:03-5803-5214 FAX:03-5803-5215  
E-mail:suchida.kid@tmd.ac.jp

#### ＜報道に関すること＞

東京医科歯科大学 総務部総務秘書課広報係  
〒113-8510 東京都文京区湯島 1-5-45  
TEL:03-5803-5833 FAX:03-5803-0272  
E-mail:kouhou.adm@tmd.ac.jp