

横紋筋節構造の安定性と廃用性萎縮

Stability of sarcomere structure of striated muscle and its disuse degeneration

竹森 重^{1*}、横溝駿矢^{1,2}、山内秀樹³、山口真紀¹、中原直哉¹木村雅子⁴、渡辺 賢⁵、大野哲生¹、石田行知⁶¹東京慈恵会医科大学・分子生理学〒105-8461 港区西新橋 3-25-8²東海大学大学院・体育学研究科〒259-1292 平塚市北金目 4-1-1³東京慈恵会医科大学・分子生理学講座・体力医学研究室〒182-0022 調布市国領町 8-3-1⁴女子栄養大学栄養学部・統合生理学〒350-0288 坂戸市千代田 3-9-21⁵首都大学東京・健康福祉学部/大学院人間健康科学研究科〒116-8551 荒川区東尾久 7-2-10⁶文京学院大学大学院・保健医療科学研究科〒356-8533 ふじみ野市亀久保 1196Shigeru Takemori^{1*}, Shunya Yokomizo^{1,2}, Hideki Yamauchi³, Maki Yamaguchi¹,
Naoya Nakahara¹, Masako Kimura⁴, Masaru Watanabe⁵, Tetsuo Ohno¹, Yukisato Ishida⁶
1Jikei Univ. Sch. Med. Dept. Molecular Physiol., Minato-ku, 105-8461, Japan.

2Tokai Univ. Graduate Sch. Physical Education, Hiratsuka, 259-1292, Japan

3Jikei Univ. Dept. Mol. Physiol. Physical Fitness Lab. Choufu, 182-0022, Japan

4Kagawa Nutrition Univ. Dept. Integrative Physiol. Sakado, 350-0288, Japan

5Tokyo Metropolitan Univ. Fac. Health Sciences, Arakawa-ku, 116-8551, Japan

6Bunkyo Gakuin Univ. Graduate Sch. Health Care Science, Fujimino, 356-8533, Japan

1 背景

横紋筋は筋節構造と呼ばれる生体内ではまれにみる結晶（液晶）様規則構造にアクチン・ミオシンをはじめとする筋タンパクを溶液中では実現不可能な高密度に配列し、分子集団の協同的な振る舞いを制御して収縮・弛緩の機能状態変化を実現している。筋節構造構築自体が、このように多くの労力（自由エネルギー）をつぎ込んで維持されているものだから、その変調は容易に起こり、多くの深刻な機能不全をひき起こす。たとえば、心臓を構成する心筋では、筋節の構成タンパクのちょっとした異常（変異）が、心筋症という致命的な疾患に繋がるし、加齢による骨格筋の萎縮（サルコペニア）は超高齢化社会の時代を迎えた現代日本での国民生活の質を脅かし、大きな問題として注視され始めている。生体の統合された機能の発現に関わる要素はゲノム解析前に期待されたほどに単純なものではなく、構造と機能の繊細な連関はまだまだ解明にほど遠い。たとえばゲノムの変異に起因する心筋症には多くの原因変異が知られており、それらの変異別にどの様に病態が形成されるのかは不明である。このような問題に向き合うためには、筋節の規則構造のどの要素がどのような機能に繋がっているのかを明らかにする必要があるのだが、横紋筋における収縮とその制御の仕組みはその大まかなアウトラインが分かった段階に長くどまっているのが現実である。

そこで我々のグループでは筋節構造を保った筋標本を用いて、微細な構造的変調と機能変調との関連を追及する研究を行っている。ここでは、心筋症モ

デルと、除神経筋モデルについて行った研究の成果を報告する。

2 実験

心筋症モデル 肥大型心筋症を起こす原因として知られる二種類の変異トロポニン（K244D, K247R）を作成し、健全な心筋のトロポニンと入れ替えて、弛緩条件（BDM 存在下）と収縮条件（BDM 非存在下）での X 線回折像から、筋節内の筋タンパクの立体配置の変化を調べた。

除神経筋モデル 除神経手技により導入した人為的廃用が引き起こすごく早期の構造変化を利用して、構造変調と機能変調との連関を調べた。それぞれ筋標本は研究室で細胞膜を除去する処理を施し、BL-6A ステーションに持ち込んでイメージングプレートを用いて二次元回折像を記録した。

3 結果および考察

心筋症モデル ここに用いた二種類の変異トロポニン（K244D, K247R）は、最大収縮力を増大させる効果がある。われわれの分子動力学シミュレーションの結果では、変異トロポニンが結合するトロポミオシンが細いフィラメント上で過剰に変位するようになっていた。この過剰な変異が太いフィラメントから突出するミオシン頭部によるトロポミオシンの変位を Wild のものより過大にして、より強い収縮状態にすることが予測された。このより強い収縮状態の結果として、最大収縮張力の増大は説明できる。

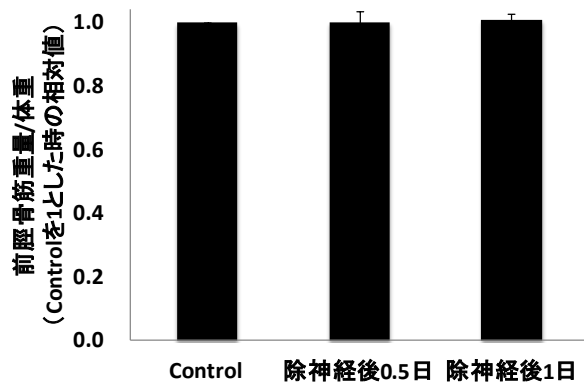
今回の変異トロポニンを組み込んだ筋標本（心筋症モデル）において、弛緩条件と収縮条件との間で

トロポニンからトロポミオシンへの過大な変位伝達が起こることが確認された。トロポミオシンの変位が大きすぎることで、より強いミオシン頭部の突出を許しているという分子動力学予測の結果が支持された。

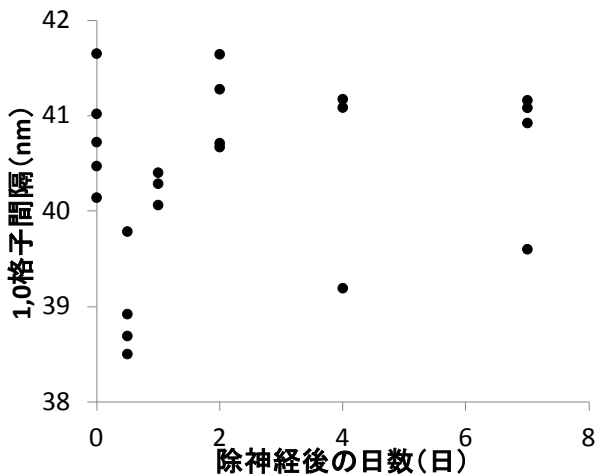
除神経筋モデル 除神経処置は1日以内の筋には重量変化として確認されるような変化を引き起こさなかった。

生理学的な意味だけではない有用性があることが示された。

* sml@jikei.ac.jp



このように顕著な廃用性萎縮が始まる前の早期の除神経筋でも、弛緩時の太いフィラメントの間隔には一旦狭まる一過性の変化が見られた。太いフィラメントと細いフィラメントとの間隔は、筋節構造の中でのミオシンとアクチンの収縮性相互作用を変調させる大きな要因の一つである。



この現象は子午線上の太いフィラメントからの反射の赤道方向への広がりを伴っており、筋フィラメントの微細規則構築の乱れとともに起こっていた。この間筋標本の定常収縮張力とそのCa²⁺イオン感受性を調べると、右に示すようになった。

4 まとめ

横紋筋筋節の規則構造には単に収縮タンパク質であるミオシンとアクチンを高密度に集積する以上の役割があることが、横紋筋の特性と構造との相関から強く期待される。張力発生という生理的な特性と規則構造との連関を探求するためのモデルとして、心筋症モデルと除神経モデルは、それぞれの医学・

