

2021年6月29日

報道関係者各位

国立大学法人筑波大学

国立大学法人東北大学

## 酸化ストレスに対抗するタンパク質が 微小重力下での筋線維タイプの変化を抑制する

宇宙開発技術の著しい進歩により、人類が宇宙に進出する未来が目の前にまで来ています。一方で、月旅行や宇宙滞在の実現には、微小重力環境が人体に及ぼす影響を明らかにし、これを克服することが不可欠です。これまでの研究で、微小重力環境下では、骨格筋の萎縮および骨格筋線維タイプが変化することが明らかになっています。一般に、骨格筋萎縮や筋線維タイプは、活性酸素の産生増加（酸化ストレス）と関連していること、また、酸化ストレスから生体を保護する働きを持つタンパク質として、転写因子 Nrf2 が知られています。

そこで本研究では、Nrf2 が宇宙環境における酸化ストレスの防御にも有効ではないかと考え、国際宇宙ステーション（ISS）の「きぼう」実験棟の微小重力環境において、野生型および Nrf2 遺伝子ノックアウトマウスを 31 日間飼育し、骨格筋に与える影響を調べました。重力変化に対して感受性の高いヒラメ筋に着目し、遺伝子発現解析および組織学的解析した結果、微小重力環境によるヒラメ筋の萎縮には違いは見られませんでした。筋線維タイプの変化については、Nrf2 遺伝子ノックアウトマウスで大きくなっていました。このことから、Nrf2 が、微小重力環境下で生じる筋線維タイプの変化を抑制することが分かりました。

筋線維タイプの変化は、宇宙滞在や老化に伴って生じるものであり、本研究成果をもとに、その分子メカニズムを解明できれば、こういった症状の予防や治療方法の確立につながると期待されます。

### 研究代表者

筑波大学医学医療系

高橋 智 教授

東北大学大学院医学系研究科

山本 雅之 教授

## 研究の背景

本研究グループはこれまでに、2016年にJAXA（国立研究開発法人宇宙航空研究開発機構）が開発した小動物飼育装置を利用して、国際宇宙ステーション（ISS）のきぼう実験棟で約1ヶ月間マウスを飼育し、12匹全頭を地球に帰還させることに成功し、このマウスを用いて、微小重力が骨格筋に与える影響を解析しています。骨格筋線維は、代謝特性や収縮特性に応じて、遅筋線維と速筋線維に大別されます。微小重力は主に遅筋線維に影響を与えることが知られており、微小重力下で飼育したマウスでは、主に遅筋線維で構成されているヒラメ筋<sup>注1</sup>が萎縮し、筋線維タイプ<sup>注2</sup>は遅筋線維から速筋線維への変化（速筋化）が生じることが分かっています。

地上における骨格筋萎縮や筋線維タイプが変化する原因については、さまざまな研究が行われており、酸化ストレス<sup>注3</sup>が関与していることが示唆されています。酸化ストレスは、加齢や疾患、さらには微小重力環境によって引き起こされることが明らかとなっており、骨格筋における酸化ストレス応答の実態を解明することは、骨格筋の恒常性維持機構の解明に重要であると考えられます。

一方、全身におけるさまざまな酸化ストレスに対し、生体保護的に働く重要な転写因子<sup>注4</sup>の一つとして、Nrf2があります。そこで本研究では、微小重力下における骨格筋の可塑性の変化におけるNrf2の機能を調べるため、Nrf2遺伝子ノックアウトマウス<sup>注5</sup>を用いた宇宙実験と骨格筋解析を行いました。

## 研究内容と成果

本研究では、微小重力環境下のISSにおいて、野生型マウスとNrf2遺伝子ノックアウトマウスを31日間飼育し、その後、ヒラメ筋の筋萎縮と筋線維タイプの変化について分子レベルで検討し（図A）、地上対照群（1G）との比較を行いました。その結果、ヒラメ筋の筋重量は、宇宙実験群では、野生型マウスとNrf2遺伝子ノックアウトマウスのいずれも、地上対照群と比べて約20%減少し、筋線維断面積の減少も観察されました（図B, C）。同様に、筋萎縮に関与する遺伝子群（アトロジーン）の遺伝子発現の変化も、野生型マウスとNrf2遺伝子ノックアウトマウス間に差は見られませんでした。これより、Nrf2は筋萎縮の制御には関与しないことが分かりました。

筋線維の特性に応じて、マウスにおける遅筋線維はタイプI、速筋線維はタイプIIa、IIx、IIbに分けられます。ヒラメ筋の筋線維タイプの変化について解析したところ、微小重力環境下において、Nrf2遺伝子ノックアウトマウスでは、野生型マウスよりも、タイプI線維の減少、およびタイプIIa線維の増加すなわち速筋化が加速していました（図B, D）。また、宇宙実験群のNrf2遺伝子ノックアウトマウスにおける発現変動遺伝子の解析から、速筋線維の代謝特性である解糖系<sup>注6</sup>関連の経路が活性化していることを見いだしました。これらの研究結果より、転写因子Nrf2は、微小重力下において遅筋線維を維持する上で重要であることが示唆されました。

## 今後の展開

筋線維タイプの変化は、宇宙滞在だけでなく、加齢に伴う筋萎縮（サルコペニア）にも見られる症状ですが、Nrf2と筋線維タイプの関係についての研究は少なく、不明な点が多く残っています。本研究により、Nrf2を介した新しい筋線維タイプ変化の制御機構の存在が判明したことから、その詳細な分子メカニズムが解明されれば、筋線維タイプに及ぼされる重力影響の克服やサルコペニアなどの予防法の確立につながると期待されます。

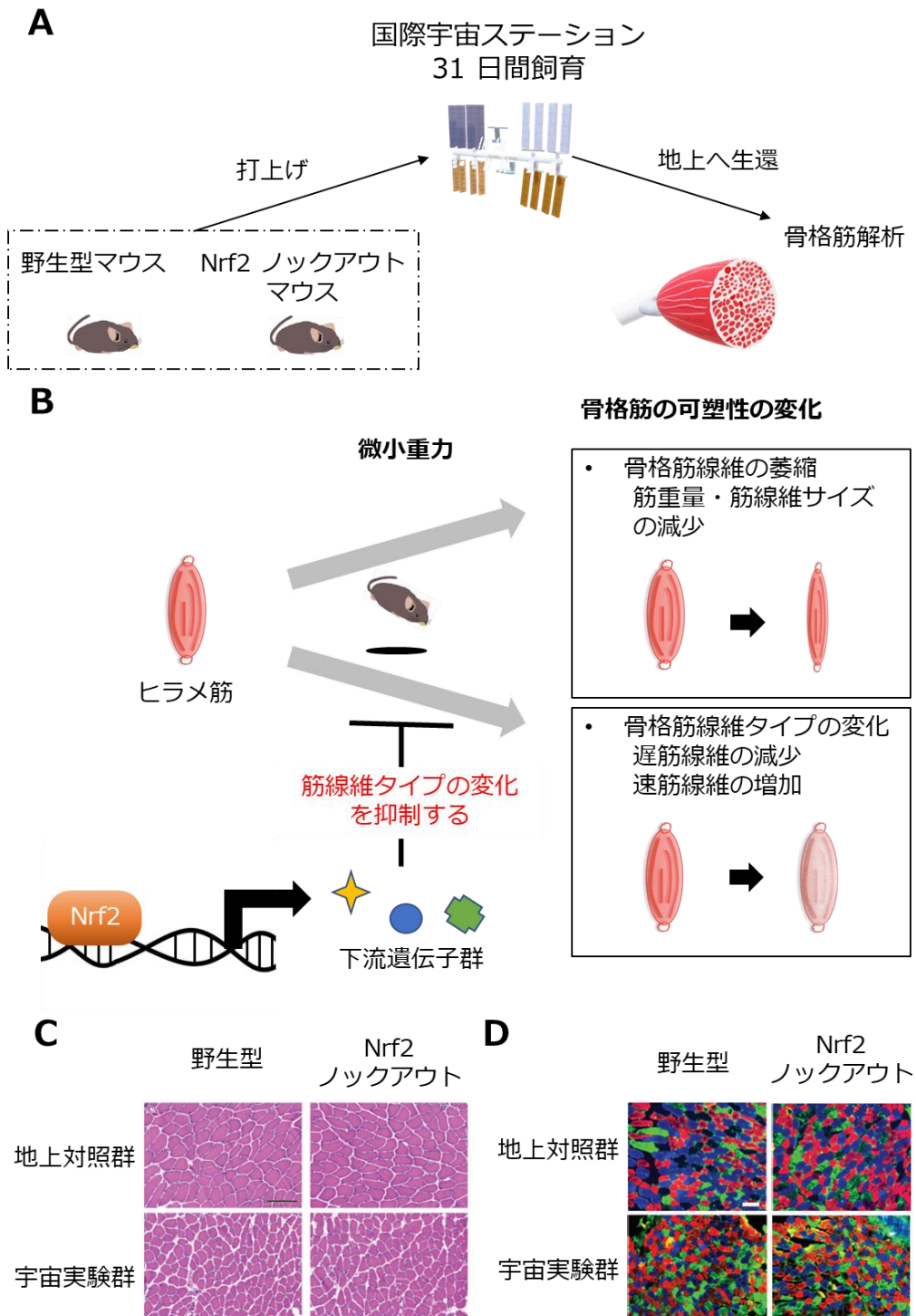


図 本研究に用いた実験手法と結果

(A) 実験の概要。野生型マウスと Nrf2 遺伝子ノックアウトマウスを国際宇宙ステーションにおいて微小重力で 31 日間飼育した。(B) 微小重力は骨格筋線維の萎縮と筋線維タイプの変化を誘導する。Nrf2 は筋線維タイプの変化を抑制するように機能する。(C) ヒラメ筋横断面図の組織学的解析。宇宙実験群では筋線維断面積が減少する。(D) 免疫組織学的解析によるヒラメ筋の筋線維タイプの分布。青：タイプ I、赤：タイプ IIa、黒：タイプ IIx、緑：タイプ IIb。宇宙実験群ではタイプ IIb の筋線維が増加し、筋線維タイプの構成が変化している。

## 用語解説

### 注1) ヒラメ筋

マウス後肢骨格筋の一つで、遅筋線維（タイプI）を多く含む抗重力筋の一つ。

### 注2) 筋線維タイプ

マウスに関しては、形態的および機能的特徴から遅筋線維と速筋線維に分類される。遅筋線維は持続力、速筋線維は瞬発力に特化している。組織学的特徴から、遅筋線維はタイプI、速筋線維はタイプIIに相当し、タイプIIはさらにタイプIIa, IIx, IIbに分類される。

### 注3) 酸化ストレス

活性酸素種により引き起こされる酸化反応が生体にもたらす有害な作用。

### 注4) 転写因子

DNAに結合することで、特定の遺伝子の発現を制御するタンパク質の総称。

### 注5) 遺伝子ノックアウトマウス

特定の遺伝子を遺伝子組換え技術によって欠損させたマウス。遺伝子の機能を失わせることにより、その遺伝子の生体内での意義を調べるための重要なモデル動物。

### 注6) 解糖系

生体内のグルコースをエネルギーに変える代謝経路。

## 研究資金

本研究は、宇宙航空研究開発機構「きぼう」重点課題テーマ、科学研究費補助金 新学術領域研究（宇宙にいきる）の研究プロジェクトの一環として実施されました。

## 掲載論文

【題名】 Nuclear factor E2-related factor 2 (NRF2) deficiency accelerates fast fibre type transition in soleus muscle during space flight. (NRF2の欠損は、宇宙飛行中のヒラメ筋の速筋線維タイプの移行を加速する。)

【著者名】 林 卓杜<sup>1</sup>、工藤 崇<sup>1</sup>、藤田 諒<sup>1</sup>、藤田晋一郎<sup>1</sup>、坪内鴻奈<sup>1</sup>、布施谷清香<sup>1</sup>、鈴木 陸<sup>1</sup>、濱田理人<sup>1</sup>、岡田理沙<sup>2</sup>、村谷匡史<sup>1</sup>、芝 大<sup>2</sup>、鈴木隆史<sup>3</sup>、蕨 栄治<sup>1</sup>、山本雅之<sup>3</sup>、高橋 智<sup>1</sup>

1. 筑波大学医学医療系

2. 宇宙航空研究開発機構(JAXA) 有人宇宙技術部門

3. 東北大学大学院医学系研究科 医化学分野

【掲載誌】 communications biology

【掲載日】 2021年6月24日

【DOI】 10.1038/s42003-021-02334-4

## 問い合わせ先

【研究に関すること】

高橋 智（たかはし さとる）

筑波大学医学医療系 教授／トランスボーダー医学研究センター センター長

TEL: 029-853-7516

Email: satoruta@md.tsukuba.ac.jp

URL: <http://www.md.tsukuba.ac.jp/basic-med/anatomy/embryology/>

【取材・報道に関すること】

筑波大学広報室

TEL: 029-853-2040

E-mail: kohositu@un.tsukuba.ac.jp

東北大学大学院医学系研究科・医学部広報室

TEL: 022-717-8032

E-mail: press@pr.med.tohoku.ac.jp