

## [最近のトピックス]

## 骨格筋の肥大とIGF-I splicing variantsに関する知見

山口 明彦

骨格筋の筋成長は、筋線維に隣接して存在する筋衛星細胞が重要な役割を果たしている。筋衛星細胞は、筋発生過程において筋線維として分化せずに残された静止状態の筋芽細胞と考えられている。成熟した筋では、筋衛星細胞は運動や筋損傷のような刺激によって活性化される。活性化された筋衛星細胞は増殖し、互いに融合して筋線維へと分化、あるいは既存の筋線維に取り込まれて新しい核として働くことで、筋肥大が生じる。

筋衛星細胞の活性化には、さまざまな成長因子が働いている。最も重要な成長因子としてインスリン様成長因子 (insulin-like growth factor-1: IGF-I) があげられる。IGF-Iにはプロセッシングの過程においてsplicing variantsが作られる。齧歯類ではIGF-I EaとIGF-I Eb (別名Mechano growth factor: MGF) の2種類が、ヒトではIGF-I Ea, IGF-I EbおよびIGF-I Ec (齧歯類のMGFに相当) の3種類ある。ヒトのIGF-I Ebはあまり調べられておらず、その特徴は良くわかっていない。IGF-Iは古くはsomatomedin Cと呼ばれ、成長ホルモンの刺激によって肝臓で合成され、血液を介して様々な組織の成長を仲介する物質と考えられてきた。この血中のIGF-Iの大部分はIGF-I Eaである。その一方で、成長ホルモンやその他の刺激によってIGF-Iは骨格筋を含むからだの至る所の組織で産生される。骨格筋ではIGF-I EaとMGFの両方の発現が観察される。安静状態ではもっぱらIGF-I Eaが発現されるが、運動刺激を加えると通常ほとんど発現していないMGFが顕著に発現量を増加させる。MGFという名は、このことに由来している。IGF-I EaとMGFの違いは、C-末端領域 (E領域) に52-bpの塩基挿入

があるか否かの違いである。

成長ホルモンを除去した状態でも運動によってIGF-Iの発現がみられることから、骨格筋のIGF-Iの発現に対して運動による刺激と成長ホルモンによる刺激は異なる機構のもとに調節されていると考えられている。IGF-I splicing variantsに対する発現調節について調べた研究では、成長ホルモンに対する刺激に対して骨格筋のIGF-I EaとMGFの発現に違いは観察されていない (Iida et al., *J Physiol* 560:341-349, 2004)。また、運動によるIGF-Iの発現刺激に対しても、IGF-I EaとMGFとで、同様な発現調節であったことを観察している (Yamaguchi et al., *Pflugers Arch* 453:203-210, 2006)。このように、IGF-I splicing variantsの発現調節に違いは認められていない。一方、IGF-I splicing variantsの働きには違いがあることが報告されている。IGF-IのE領域は有糸分裂活性があり、*in vitro*の実験ではIGF-I Eaによって筋芽細胞の増殖とその後の筋管への融合が観察されるのに対して、MGFでは筋芽細胞の増殖はみられるものの筋管へ融合しなかったことが報告されている (Yang & Goldspink, *FEBS Lett* 522:156-160, 2002)。*in vivo*の実験系においても、最近、ウイルスベクターを用いてIGF-I splicing variantsをラットの筋に導入したところ、部分的ではあるがその後の筋量増加に対して異なる効果があることが報告されている (Barton, *J Appl Physiol* 100:1778-1784, 2006)。今後骨格筋の肥大に関する研究が進められていく中で、IGF-I splicing variantsの機能的な違いが明らかにされていくものと考えられる。