

講演番号：2A23p06

講演日時：3月16日 15:05～ 共通講義棟北 A23 会場

胆汁酸受容体 TGR5 は骨格筋を肥大化し筋力の増大を誘導する

Bile acid receptor TGR5 induces muscle hypertrophy and increases muscle strength

○佐々木 崇、久保山 文音、村田 翔太郎、清水 誠、井上 順、佐藤 隆一郎（東大院・農生科・応生
化）

○Takashi SASAKI, Ayane KUBOYAMA, Shotaro MURATA, Makoto SHIMIZU, Jun INOUE,
Ryuichiro SATO (Dept. of Appl. Biol. Chem., Grad. Sch. of Agr. and Life Sci., Univ. of Tokyo)

【研究の背景と目的】肝臓で合成された胆汁酸は摂食に応じて消化管に分泌され、脂溶性の食品成分やビタミン類の消化吸収を助けるばかりでなく、それ自体がシグナル分子として働くことで様々な代謝変動を引き起こすことが知られている。特に血中胆汁酸濃度は食後に大きく上昇することから、摂食シグナルを伝達する因子と考えられる。胆汁酸受容体 TGR5 は様々な組織に発現が認められ、その活性化により抗肥満効果や糖代謝改善効果を発揮する。これらの作用は褐色脂肪組織における熱産生亢進や小腸における GLP-1 分泌亢進などにより説明されているが、TGR5 の機能に関する理解は未だ限定的である。特に、骨格筋は摂食に応じて最もダイナミックな代謝変動を生じる臓器のひとつであるにも関わらず、胆汁酸シグナルが骨格筋機能に及ぼす影響は明らかにされていなかった。そこで本研究では、TGR5 が骨格筋機能に及ぼす影響の解明を試みた。

【方法と結果】全身性 TGR5 ノックアウトマウスおよび骨格筋特異的 TGR5 トランスジェニック (Tg) マウスを用い TGR5 が骨格筋機能に及ぼす影響を解析したところ、TGR5 が骨格筋の肥大化、ならびに筋力の増大を誘導することが明らかとなった。Tg マウスは同腹仔の野生型マウスと比較して骨格筋重量が 10%程度増加しており、さらに若齢期から高齢期に至るまで有意な筋力の増大が確認された。Tg マウス骨格筋への胆汁酸投与により、骨格筋の成長を促進する IGF1 の発現上昇や筋萎縮関連遺伝子の発現低下が確認され、これらが TGR5 による筋量増大効果の一部を説明するものと考えられた。またヒト初代培養骨格筋細胞においても、TGR5 活性化により同様の遺伝子発現変動を示した。続いて我々は骨格筋における TGR5 発現調節機構の解析を行った。興味深いことに、TGR5 mRNA 発現量は運動後のマウス骨格筋で転写因子 ATF6 α 依存的に上昇することが示された。

【考察】遺伝子改変マウスを用いた一連の実験より、胆汁酸受容体 TGR5 が新たな筋肥大誘導因子であることが示され、更に TGR5 発現量は運動後の骨格筋で上昇することが明らかとなった。これらの結果は、TGR5 を軸とし、運動と摂食が相乗的に筋肥大を誘導するシステムの存在を示唆している。超高齢社会を迎えた我が国では、加齢に伴う筋量の低下 (サルコペニア) が深刻な問題となっており、高齢者の QOL 低下や医療費の増大を招いている。本研究結果より、骨格筋 TGR5 が新たな筋機能改善ターゲット分子として、これらの問題解決に貢献する可能性が示された。

bile acid, skeletal muscle, tgr5