

特集：遺伝子発現制御から迫る生体内環境応答機構

メカニカルストレスと転写制御

宮坂恒太, 木田泰之, 小椋利彦

近年, 細胞に加わる伸展や圧迫などの機械的刺激 (メカニカルストレス) は, 胎児の発生, 加齢/老化, メタボリズム, 循環器や運動器の維持など, さまざまな局面で重要なパラメーターであることが明らかにされ, 分子実体の解明の端緒となる新しい知見がもたらされてきている. 細胞が体内外の環境変化を認識, 応答して恒常性を維持することは, 生命の基本であり, きわめて重要な情報伝達のひとつである. 生体内で, メカニカルストレスを強く受けているのは, 骨格筋, 骨などの運動器・心臓や血管などの循環器系である. これらの組織では, メカニカルストレスの増減によって, その発生や構造維持に大きな変化が起きる.

本稿では, 特に心血管系の発生や維持におけるメカニカルストレスと転写制御機構, 発生制御機構について最新の知見を交えて概説し, 加えて, メカニカルストレスによる microRNA の発現制御や, メカニカルストレスを応用した創薬についても議論し, その意義と可能性, 発展性について考察したい.

1. はじめに

生物は生きていくうえで, さまざまなストレスを受けている. 生命科学の分野におけるストレスとは, 体内環境のダイナミックな変動や, 周辺環境からの物理的刺激により組織や器官に対して生じる刺激をさす. そして, 生物は様々なストレスに反応することで恒常性を維持して生存している.

多様なストレスの中で, 機械的ストレス (メカニカルストレス) は, 生体内の細胞や組織に負荷される物理的, 力学的な刺激である. これは, 生体外からの力学的負荷だけではなく, 細胞の形態変化や移動に伴って生じる内因性の刺激も含む. すべての形態変化, 移動は力学的な基盤を持っており, 細胞が自発的に力を生み出さなければ, 形態

の変化, 細胞移動は起こり得ない. 従って, ほとんどの生命現象は力学的基盤を持つと考えられる. しかし, これまでの生物学は, 物質としての分子生物学的, 静的な分析に特化しており, このような物理的パラメーターの動的な解析を十分に検討してきたとはいえない.

無機質な非生命体に物理的な刺激を加えれば, その物質の特性によって粘/弾性変形や物質自体の移動が起こる. 例えば, 細胞を soft and wet matter として考えれば, 当然, 物質としての粘/弾性変形は, 分子にまで及ぶ (University of Illinois at Urbana-Champaign, Theoretical and Computational Biophysics Group のホームページに興味深い動画が紹介されている.). しかし, 生物に力を加えると, 無機質な物質とは違った反応が生まれる. これは, 生体がメカニカルストレス (力によって生ずる変形や移動) を受容し, 生存や分化に必要な信号へ変換することで, 周辺環境を認識し応答しているからである. つまり, 物理的な刺激を生化学的な反応に変換する機構を持っており, これが生命体としての動的な特質を生み出していると考えられる.

例えば, 血管内皮細胞は血流や血圧に起因するメカニカルストレスを受けると, small GTPase ファミリーである Rho, Rac, cdc42 を活性化し, 細胞骨格の再構築を起こし

東北大学加齢医学研究所神経機能情報研究分野 (〒980-8575 宮城県仙台市青葉区星陵町 4-1)

Mechanotransduction in cardiovascular and skeletal muscle
Kota Miyasaka, Yasuyuki Kida and Toshihiko Ogura (Department of Developmental Neurobiology, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University, 4-1, Seiryō, Aoba, Sendai, Miyagi 980-8575, Japan)

て、ストレスに耐えやすいように整列するということが知られている¹⁾。このことで、合目的な構造が自律的にできあがる。ここで重要なことは、このような力によって惹起される構造変化は、必ずしも遺伝子発現を伴わなくても、起こり得るという点である。遺伝子が一定の機能を持つ構造体を作った後には、機能に見合った構造の成熟は遺伝子プログラムの制約を外れた方が、都合が良いように見えることが、とくに発生過程には存在する（チューリングは、呼吸中枢を作るより、高度な知的活動を担う大脳皮質の形成の方が、遺伝子の働きとしては容易であろうと予想している）。従って、機能に沿った構造体の構築メカニズムを知るには、遺伝子発現だけでなく力学的な解釈が不可欠である。

生体内で働くメカニカルストレスには、1. せん断応力（ずり応力）²⁾、2. 静水圧³⁾、3. 引張力、4. 振動・衝撃力⁴⁾がある。1. せん断応力とは、血流により血管内皮細胞に負荷されるストレス（細胞表面と平行方向に、滑らせるように働く力）。2. 静水圧は、血圧によって血管内皮や血管平滑筋に加わる圧ストレス。3. 引張力は、血圧や筋の緊張・弛緩に伴って血管平滑筋細胞や骨格筋細胞に働くストレス。そして4. 振動・衝撃力とは骨や聴覚器官に加わるストレスのことであり、受容する組織・細胞において、それぞれ、恒常性の維持、病気の罹患、感覚、そして発生や分化に関与していることが分かっている。

例えば、微小重力環境に長期間さらされた宇宙飛行士は、筋と骨が著しく退縮するが、地球帰還後に徐々に回復することが知られている^{5,6)}。同様に、寝たきりや骨折による患部の固定によっても、筋と骨の退縮が起きることが報告されており、筋や骨が維持されるためには、一定量の力学的負荷が必要であることが分かっている⁷⁾。また、大腿骨梁のパターンは、体重のかかる方向に依存していることが明らかになっている⁴⁶⁾。

循環の恒常性、その破綻としての疾患/病態とメカニカルストレスにも密接な関係がある。病的な高血圧が長期間続くと、血液の拍出のために心臓には多大な負荷がかかる。このような高負荷下の心筋細胞では、本来抑制されているはずの胎児期特異的遺伝子が強く誘導され、この結果、エネルギーの供給源となる脂質/糖代謝の様態が変化する。この遺伝的反応によって、高負荷から心臓を保護し、循環の恒常性を保とうとしている^{8,9)}。

器官発生に関しても、メカニカルな要因がさまざまな局面で重要な制御を行っている。例えば、心拍動が起らないゼブラフィッシュの変異体では、心臓を構成する細胞数の減少、弁の形成不全、心臓から出る血管・脈管系の異常が見られる¹⁰⁾。また、心臓に血液が流れ込む流入路にビーズを配置して、心臓内皮にかかるせん断応力を減衰させると、弁の形成不全や心内皮の低形成が引き起こされる¹¹⁾。

このことは、心臓の正常な発生にはせん断応力、静水圧、引張力などのメカニカルストレスが不可欠であることを示唆している。

このように、メカニカルストレス（力という物理量）を、生化学的、遺伝学的反応へと変換する過程をメカノトランスダクションと呼ぶ¹²⁾。

では、力学的刺激を細胞内で変換し、伝達するものの実体は何だろうか。実際に多くの研究がなされているにも関わらず、この実体を明確に示した例は驚くほど少ない。現在、確実にその実体が証明されているのは、細胞膜においてメカニカルストレスを受容する分子（メカノセンサー）と考えられている機械刺激感受性チャネル（mechanosensitive channel, MS チャネル）、細胞骨格の構成因子など、ごく限られている¹³⁻¹⁶⁾。このMSチャネルでは、細胞膜上でイオンチャネルを形成する膜貫通型タンパク質の一部が、細胞膜と強く結合しており、膜の引張に連動して孔が物理的に開閉されることで、メカニカルストレスに依存したシグナル伝達が生じる。他にもいくつかMSチャネルが想定されているが、とくに、哺乳類では未だに決定的な結論は得られていない。我々が想定しているメカノセンサーを図1に示した。

近年、バイオエンジニアリングの発展に後押しされる形で、新しい知見が発表されつつある。我々の研究からも、メカノトランスダクションの解明は、心筋症や動脈硬化症の治療や予防、メタボリックシンドロームの解消などに直結する、極めて現代的なテーマであることが分かってきた。また、工学、物理、数学など、異分野研究者が集結して共同研究を行うのに、最もふさわしい分野でもある。本

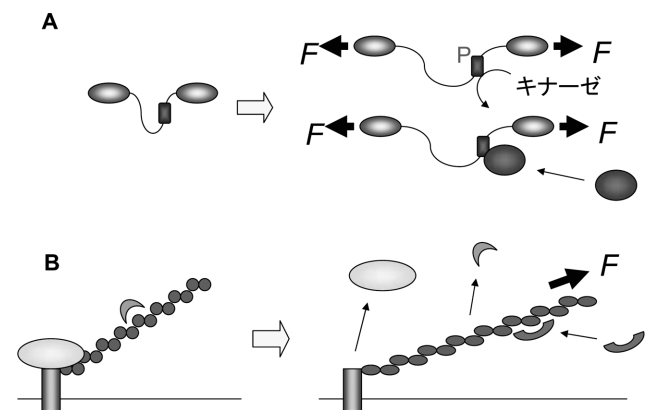


図1 想定され得るメカノセンサーの実体

A: あるタンパク質に引張ストレスのようなメカニカルストレスが加わり、立体構造が変化すると、それまで隠されていたリン酸化部位や、相互作用する因子の結合部位が露出し、タンパク質に新たな活性をもたらす。

B: 筋繊維や細胞骨格などにメカニカルストレスが負荷され一部構造が変化すると、結合している因子などが解離され、それまでは構造的に相互作用できなかった因子が結合可能となり、新たな機能を発揮する。

稿では、これまでのメカノトランスダクションに関する報告の中から、心血管系と骨格筋における機構に焦点を当て、そこで予測される実体について、最新の知見を交えて概説する。

2. 心臓におけるメカニカルストレス

(1) 心肥大とその原因

三大生活習慣病のひとつである心疾患は、日本人の死因の中で悪性新生物（がん）について2番目に多く、心筋梗塞、狭心症、そして心肥大など、さまざまな病態がある。さらに、心疾患はメタボリックシンドロームから誘発される高血圧性疾患や糖尿病の患者に合併症として多く発症することもある。メタボリズムとの関連など、包括的に扱うことが肝要であり、また、原因の究明と治療法の確立は現代的な問題となっている。しかし、先天性の心疾患を除いて、加齢や高血圧の進行に伴う心臓の適応変化に関しては、その原因は十分に解明されていない¹⁷⁾。

一方、高血圧や弁膜症による心筋へのメカニカルストレスの増大や心筋梗塞に伴う収縮能の低下による負荷の変動は、適応変化のひとつとして心筋リモデリングを生じる。心筋リモデリングは、発症初期には過剰なストレスへの適応や機能の代償機構として働くが、慢性的な負荷は心肥大を誘導し、病的肥大に発展する。病的な心肥大は、心臓の血液拍出機能、循環系恒常性の破綻へ移行し、重篤な心不全を招き得る¹⁸⁾。

心臓への高負荷による心筋リモデリングは、どのようなメカノトランスダクションのシグナル伝達経路によって引き起こされているのだろうか。心肥大を誘導する経路の構成要素だと考えられているのは、MS イオンチャンネル、ILK (integrin linked kinase) のようなインテグリン結合タンパク質、そしてGタンパク質共役型受容体 (G-protein coupled receptors: GPCRs) であり、その共通の特徴として、伸展などの細胞への力学刺激によってリガンド非依存的に活性化されることが報告されている^{19,20)}。これらの下流では、Ras/Rho, MAPK, Ca^{2+} /calcineurin シグナル等が働き、MyoD, GATA, SRF, NFAT, MEF2, NF- κ B などのさまざまな転写因子が活性化する。その結果、胎生期心筋に発現するが、成体ではその発現が抑制されているアクチン、トロポミオシン、トロポニン、ミオシン重鎖など、サルコメアを構成するタンパク質遺伝子の過剰な発現が起こり、心筋のリモデリングと心肥大が発症すると考えられている (図2)。

このような生化学的経路以外にも、メカニカルな応力を直接受容する分子の特定も、最近になって行われてきており、心筋のZ帯の構成タンパク質でLIMドメインを持つMLP (muscle LIM protein) が、機械的刺激の受容に直接関与し、その変異が拡張型心筋症の原因となっていること

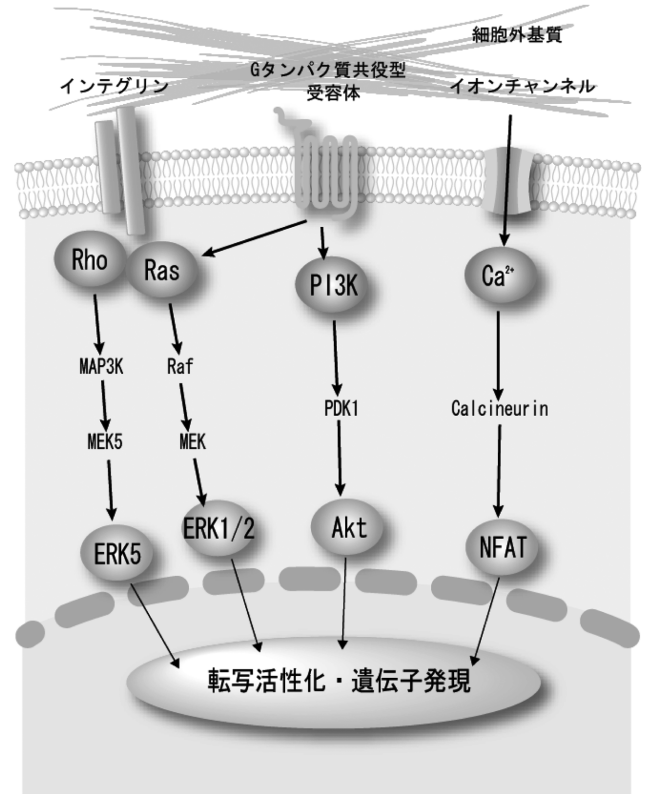


図2 心筋リモデリングにおけるメカノトランスダクション
メカニカルストレスにより細胞膜上の、MS イオンチャンネル、ILK、そしてGPCRsが活性化すると、下流でRas/Rho, MAPK, Ca^{2+} /calcineurin signal 等が働き、さまざまな転写因子を活性化する。その結果、胎生期心筋に発現するが、成体ではその発現が抑制されているアクチン、トロポミオシン、トロポニン、ミオシン重鎖など、サルコメアを構成するタンパク質遺伝子の過剰な発現が起こる。

が報告されている²¹⁾。MLPが持つ力受容機構は、図1で想定したメカニズムが考えられるが、その分子実体は明らかではない。

また、近年では肥大型心筋症のモデルマウスにおいて、特定のmicroRNA (miRNA) の発現の上昇が確認されており、メカニカルストレスとmiRNAの関連に注目が集まっている²²⁾。miRNAについては、後述する。

(2) 心発生とメカニカルストレス

心臓や血管に働くメカニカルストレスは、血流により血管内皮細胞が受けるせん断応力 (shear stress) と、血圧と拍動 (脈波) によって血管平滑筋細胞と血管内皮細胞の両方に負荷される伸展刺激 (stretch stress) に大別できる。前述したように、これらのストレスが過剰に作用すると心肥大などの心疾患を誘導するが、一方で、適切なメカニカルストレスは心血管系の発生に非常に重要な役割を担っていることが分かってきている。マウスの大動脈弓の発生には、左右に偏った血流によるせん断応力が必要であり、応力の有無によって血管の拡大と退縮が制御されている²³⁾。

また心臓特異的なトロポニン T 遺伝子を欠失するゼブラフィッシュ変異体 (以下, *silent heart*) の心臓は全く拍動せず, 心臓を構成する細胞数の減少, 弁の形成不全, 心臓から出る血管・脈管系の異常が見られる¹⁰⁾.

我々は, 主にゼブラフィッシュを用いて心発生の研究を行っているが, これはゼブラフィッシュが, 心拍・血流が無くても一定時期まで発生可能であるという利点を持っているからである. 小型魚類は酸素を経皮的に, 栄養を卵黄から自然拡散によって吸収するため, 一定の大きさまで血流非依存的に発生する. 従って, 心拍の無い胚を作ること, 心拍を任意に止めたり, 再開させたりすることも可能となる.

ゼブラフィッシュの心臓発生は次のように進行する. 将来, 心臓になる中胚葉の細胞集団が, 発生初期に正中の両側方に 1 対存在する. 発生に伴って, この細胞集団は正中へと移動し, 正中にて融合して同期的な拍動を開始する. 融合した細胞集団は, 円筒形の心筒 (heart tube) を形成すると, ルーピングと呼ばれるねじれ運動を伴って形態を変化させ, 心室と心房を形づくる. 興味深いことに, *silent heart* において心臓の形態や細胞数に顕著な異常が見られるのは, ルーピング, 同期的拍動以降であり, 心臓中胚葉の正中への移動や融合は正常に進行する. すなわち, 心臓発生には, 遺伝プログラム依存的なステージ (genetic program) と, メカニカルストレス依存的なステージ (epigenetic/force-driven program) が存在していることを示唆している.

また, ゼブラフィッシュの発生期の心臓には, Anf (atrial natriuretic factor, または Nppa: natriuretic peptide precursor A: 心房性ナトリウム利尿ホルモン) が発現している²⁴⁾. ヒトやマウスにおいて, Nppa は心房由来の利尿ホルモンであり (胎児期には心室でも発現する), 循環血液量の増大などによる血圧上昇に反応して分泌され, 利尿を促すことで循環血液量の減少と血圧低下を引き起こすが, その発現を調節するのはメカニカルストレスである²⁵⁾. 従って, 臨床的には心不全の程度を反映するものである. この Nppa は *silent heart* では発現が消失しており, 心発生期のゼブラフィッシュにおいてもメカニカルストレス依存的なシグナル伝達が起きていることを示している²⁶⁾. ゼブラフィッシュで見られる拍動依存的な遺伝子発現の活性化に関しては, 不明な点が多いが, 当研究室では, メカニカルストレスによって心筋細胞内で局在を細胞質から核へと変化させる因子を複数同定しており, このような因子が Nppa のプロモーター領域に結合して転写を活性化, 若しくは図 1 で示したような機構で力を生化学的反応に変換していると考えている.

従来, 心臓の生理に関して, 圧受容体 (baroreceptor) が血圧をモニターする分子として考えられてきたが, その存

在はいまだに確定していない. しかしながら, バルサルバ法による胸郭内圧の上昇や, アシュナー法 (眼球圧迫) が発作性頻脈に有効であり, この反射が自律神経系を介することは, いまだに解明されていないシグナル伝達系の存在を示唆する. なお, 圧受容体は伸展刺激に反応すると考えられており, また, その反応は極めて早い. また, 新しい創薬ターゲットとして期待できるため, このシグナル伝達経路の解明は重要な課題である.

心発生期のメカノトランスダクションと成体の心肥大誘導の経路は, 時に, 非常に酷似したメカニズムを共有する. つまり, 恒常性維持/適応の過剰反応により生じる心肥大は, 胎児期の心臓発生の素過程の部分的再現と考えることもできる. 例えば, 胎児の心臓は, 比較的低酸素の状態で糖を主なエネルギー源として, 長鎖脂肪酸を酸化する能力に欠ける. これに対して, 成体の心臓は高酸素条件下で長鎖脂肪酸を主なエネルギー源とする. このような代謝スイッチは, 高負荷下の心臓では逆戻りすることが知られており²⁷⁾, 時に, 病的な脂肪蓄積を伴う脂肪心 (fatty heart) にも発展する.

心筋に限らず, 骨格筋においても, 運動 (収縮) と, 運動の元になるエネルギー代謝とは密接に関係している. この機能的な相関には, PPARs (peroxisome proliferators activated receptors), ERRs (estrogen-related receptors) などの核内オーファン受容体が中心的な役割を担っており, メカニカルストレスからのシグナルがどのように核内受容体に伝達されるか, その分子メカニズムを明らかにすることが必要である. 今後, 心筋, 骨格筋のメカノトランスダクションと代謝との機能的連関は, II 型糖尿病, 肥満などの全身代謝の恒常性維持にも発展すると予想される.

(3) miRNA とメカニカルストレス

ここまで, メカニカルストレスとそれに対する心血管系の細胞応答について概要を述べてきたが, 最近のトピックスとして, 発生や病理の分野においてその機能に注目が集まる miRNA とメカニカルストレスの相関の可能性について, いくつかの知見をもとに紹介したい.

miRNA は 18~25 塩基ほどの一本鎖 RNA で, それ自体はタンパク質をコードしない, いわゆる非コード RNA (non-coding RNA; ncRNA) である. 線虫から哺乳類まで幅広く保存されており, 標的となる mRNA に結合することで, 翻訳の抑制や分解を誘導し, タンパク質発現を抑制する. miRNA は他の RNA と同様に, RNA 合成酵素によって数百から数千塩基の RNA として核内で転写される (pri-miRNA: miRNA 初期転写産物). その後, RNA 分解酵素の働きによりプロセッシングを受けて (pre-miRNA: miRNA 前駆体), 細胞質において成熟した miRNA となる (mature miRNA: 成熟 miRNA). この miRNA が RNA 誘導性抑制複合体 (RNAi-induced silencing complex: RISC) に

取り込まれることで安定化され、標的の mRNA と結合して翻訳の抑制を行う。

miRNA は器官発生をはじめ、がん形成にまで関与していることが明らかにされており^{28,29)}、多くのタンパク質の発現を、単純な転写活性化／不活性化の切り替えとは全く異なるレベルで調節することによって、ゲノム情報の読み取りを制御している。近年の報告では、miRNA の成熟に必要な因子を心臓特異的にノックアウトすることによって、心臓の発生が異常になることも示されており²⁸⁾、心発生における miRNA の機能に大きな注目が集まっている。しかし、徐々に明らかとなる機能とは対照的に、miRNA の発現制御機構には不明な点が多い。成熟 miRNA の配列は明らかにされているが、miRNA 初期転写産物の配列が同定されていないものも多く存在し、発現制御機構の解明は miRNA 研究の大きな課題である。

E. Olson らのグループは、マウスに大動脈縮窄手術 (transverse aortic constriction ; TAC) を施し、心筋に人為的に高負荷をかけた際に誘導される因子を網羅的に解析した²²⁾。なお、TAC は、左心室から大動脈へと繋がる大動脈弓を結紮する操作であり、心筋へ高負荷をかけて心肥大のモデルマウスを作出することができる。この TAC の施術により、さまざまな miRNA の発現の上昇や減少が認められ、10 倍近くも発現が上昇した miRNA も存在している。また、我々は独自に、薬剤投与によって拍動を調節できるゼブラフィッシュを用いて^{24,30)}、心拍動感受性 miRNA のスクリーニングを行った。その結果、心拍依存的な miRNA を複数見出し、心筋・心内膜・心臓弁などの発生、分化を制御していることを発見している。

驚くべきことに、これらの miRNA は、薬剤によって心拍動を停止させると発現が減少し、薬剤を洗い流して心拍動を再開させると速やかに発現が回復した。このような心拍依存的な miRNA を発現する細胞は、心拍による伸展、血流による shear stress を最も受ける部位にあり、メカニカルストレスとの関係が示唆される。しかしながら、現時点で、機械的刺激と miRNA の発現制御を結びつける分子実体の把握には至っていない。このような心拍依存的な miRNA には、上流／下流のプロモーターとしての配列に保存性が見出されないものも存在するため、これまでの知見とは全く異なる発現制御機構が存在することが予想される。これらの miRNA の発現変化が、心拍に対し迅速に反応することから、例えば、細胞にかかる物理的力が核、クロマチンの変形を引き起こし、この変形によって核膜の内側の転写抑制領域に係留されたクロマチンが引き離されて転写が始まる可能性、クロマチンや核膜自体が機械的刺激に感受性を持っている可能性など、新たな視点で解析する必要がある³¹⁾。

いまだに不明な点は多いものの、メカニカルストレスに

よる miRNA の発現制御が、発生や恒常性維持の際に重要な役割を担うことは明らかであり、今後の発展が望まれる。また、血液が乱流を作る血管部位で内皮細胞のターンオーバーが早く、炎症性遺伝子の発現が高いこと、動脈硬化性病変が好発することを考慮すると、血管内皮細胞に血流依存的に発現する miRNA の機能は興味深い³²⁾。特定の miRNA を抑制するための合成オリゴヌクレオチド (Antagomir) の開発、利用が進めば、新たな創薬の道を拓くものと考えられる。付け加えると、血流を感知する分子として、イオンチャンネル、インテグリン、primary cilia、VE-カドヘリンや PECAM1 などの接着因子が想定されている^{33~35)}。

3. 骨格筋におけるメカニカルストレス

心血管系と並び、我々の身体のなかで強いメカニカルストレスに曝されている組織は骨格筋である。骨格筋におけるメカニカルストレスの役割は、代謝適合 (metabolic adaptation) と損傷からの回復である³⁶⁾。代謝適合とは、筋原繊維のタイプ変換による代謝様式の変化である。筋原繊維にはタイプ I、タイプ IIa、そしてタイプ IIb の 3 種類が存在しており、それぞれで代謝と収縮の機能が異なっている。タイプ I (赤筋繊維) は脂肪酸をエネルギー源とした遅い収縮を担い、タイプ IIb (白筋繊維) は糖分解を源に速い収縮を行う。そして、タイプ IIa (中間型繊維) は両方の性質を備えている。

マラソンなどの持久力を必要とするスポーツを行うと、タイプ II の筋繊維がタイプ I へと変換される。その結果として、全身の代謝が改善するため、持久力を鍛える運動は、メタボリックシンドロームの改善に有効だと考えられている。

一方、骨格筋への過剰ストレスや断続的刺激は、細胞膜表面のメカニカルストレス感受性イオンチャンネルの開口や細胞膜の物理的な破壊を引き起こす。これにより Ca^{2+} が細胞内へ流入し、細胞質性のホスホリパーゼ A2 (cPLA2) が活性化される。すると細胞質内のアラキドン酸がプロスタグランジン (PGF2a) へと代謝され、細胞外へ放出される。放出された PGF2a は受容体に結合し、下流で PI3K, JNK, ERK, AMPK などのキナーゼを活性化することで転写を誘導し、損傷を受けた筋の再生や増強を誘導する³⁷⁾ (図 3)。継続した筋力トレーニングによって、筋肉が増大するのはこの反応によるものである。

(1) 骨格筋におけるストレス防御機構

骨格筋にはメカニカルストレスに対する高度な応答機構が存在するが、ただストレスを受容するだけではなく、そのストレスを軽減させ、その後の筋の再生を可能にする機構も備わっている。それを担うのがジストロフィンである。ジストロフィンはラミニン 2 とアクチン細胞骨格を介

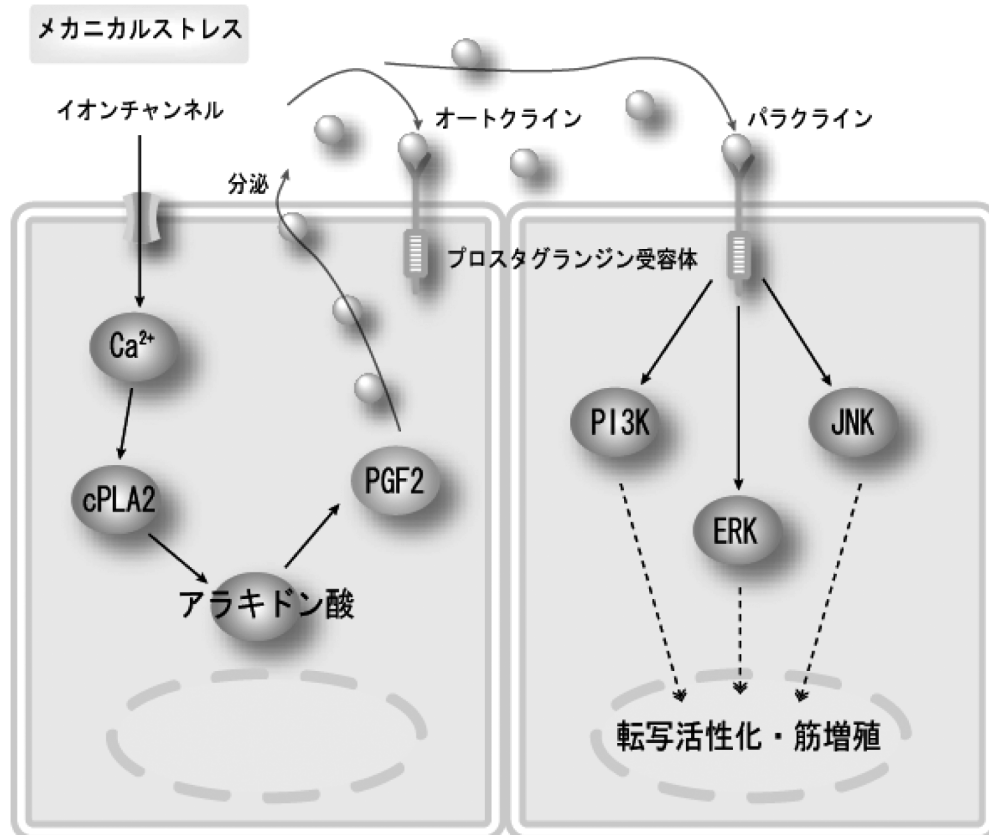


図3 骨格筋細胞におけるメカノトランスダクション

骨格筋への過剰ストレスや断続的刺激により Ca²⁺が細胞内へ流入し、cPLA2が活性化される。すると細胞質内で PGF2a が合成され、細胞外へ放出される。放出された PGF2a は受容体に結合し、下流で PI3K, JNK, ERK, AMPK など活性化することで転写を誘導し、損傷を受けた筋の再生や増強を誘導する。

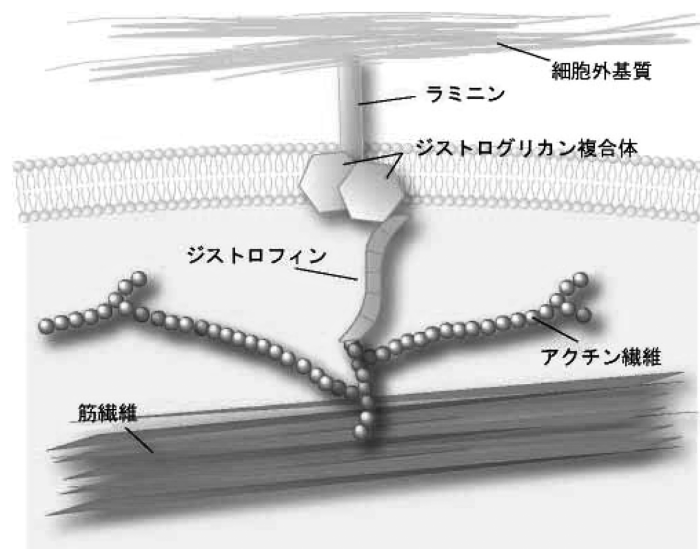


図4 筋細胞におけるジストロフィンの構造と機能

ジストロフィンは筋収縮によってストレスが生じている筋細胞において、細胞骨格と ECM との間の連結を保っている。この働きによって、筋細胞を補強して、ストレスに対抗している。

して、細胞外マトリックス (ECM) と筋繊維を連絡しており、筋収縮によって筋細胞全体にストレスが生じている間、ECM と細胞骨格の結合を保つことで、筋細胞膜に過度の引張ストレスがかかることを抑えている³⁸⁾。この働きによって、収縮を繰り返す筋細胞は生存を続けることができる (図4)。このジストロフィンが異常になることで発症するのが、デュシェンヌ型筋ジストロフィー (Duchenne muscular dystrophy; DMD) である。DMD はジストロフィンの欠失によって起こる伴性劣性遺伝で、患者の筋組織では収縮に伴うメカニカルストレスに耐えられず筋細胞膜が崩壊してしまう。そして、多量の Ca^{2+} の流入を許し、強力な筋収縮が誘導されると同時に、ERK1, ERK2 などの MAPK の異常な活性化が起こる。その結果として筋細胞が退縮し、壊死する³⁹⁾。

(2) メカノ創薬

近年のメカニカルストレスの研究は、さまざまな分野で行われている。特に、メタボリックシンドロームの解消と運動は、現代的な問題であり、大きな注目を集めている。例えば、創薬の分野で筋肉のメカノトランスダクションの機構を利用して、経口投与によって運動と同等の効果を発揮する『エクササイズ・ピル』と呼ばれる分子が最近発見された⁴⁰⁾。Evans らのグループは、AMPK と PGC1 α が運動によって活性化するという知見を以前に得ていた⁴¹⁾。AMPK と PGC1 α は、ともに脂肪酸 β 酸化やミトコンドリア数の増加など、脂質代謝の活性化を促す因子である⁴²⁾。この知見に注目し、AMPK を活性化するアゴニスト AI-CAR (5-aminoimidazole-4-carboxamide-1- β -D-ribofuranoside) をマウスに投与したところ、エクササイズをさせないマウスでも、脂肪酸酸化関連の遺伝子発現が活性化され、マラソン耐性が改善したという。つまり薬剤投与がエクササイズと同様の代謝適合や損傷からの回復効果を骨格筋にもたらしたことになる。この薬が実用化されれば、健康のための運動という概念は消失し、廃用性筋萎縮や生活習慣病などの罹患率も大きく減少するだろう。

4. おわりに

メカノトランスダクションは、細胞への機械的な刺激を『力学リガンド』として、さまざまな組織において、発生や細胞の環境応答の制御などを司っている。これまで見てきたように、下流の因子に関しても共通項が多く、骨形成や脂肪分化に関してもメカニカルストレスの必要性が提唱されている^{7, 30, 43)}。また、幹細胞の分化が、マトリックスの固さによって規定されているという報告がある。このことは遺伝子発現のプロファイルの変化を伴う分化が、幹細胞を取り巻く微小環境の物理的要因に大きく影響されることを示唆しており、細胞が環境の物理的条件 (固さ) を感知し、生化学的な反応に変換することが、普遍的であること

を物語っている⁴⁴⁾。

メカノトランスダクションを解明し制御することは、ひとつの組織にとどまらず、多種多様な生命現象を理解することにもつながり、発生学の分野だけでなく、再生を含む医学の領域の発展に大きく寄与する可能性を秘めている。近年では、ライブイメージングの分野との融合により、メカニカルストレスに反応する Src タンパク質の特性を利用して、生体細胞内でメカノトランスダクションを可視化する試みもなされている⁴⁵⁾。この発展のためには力学によるタンパク質の立体構造の変化予測など、数学的・物理学的なシミュレーションの分野との学術融合が不可欠であり、また、新しい技術開発も必須である。

現在、メカニカルストレスの研究は、大きな発展の入り口にさしかかっている。分子生物学だけではなく、スポーツ科学における効果的なリハビリテーションへの応用、臨床での診断や治療、幹細胞からの特定組織の構築などを目指した再生など、幅広い領域で応用可能であり、融合的な環境で有機的な共同研究を行う、絶好の研究領域であると考えている。

文 献

- 1) Civelekoglu-Scholey, G., Orr, A.W., Novak, I., Meister, J.J., Schwartz, M.A., & Mogilner, A. (2005) *J. Theor. Biol.*, **232**, 569–585.
- 2) Franke, R.P., Grafe, M., Schnittler, H., Seiffge, D., Mittermayer, C., & Drenckhahn, D. (1984) *Nature*, **307**, 648–649.
- 3) Acevedo, A.D., Bowser, S.S., Gerritsen, M.E., & Bizios, R. (1993) *J. Cell Physiol.*, **157**, 603–614.
- 4) Bassey, E.J. & Ramsdale, S.J. (1994) *Osteoporos Int.*, **4**, 72–75.
- 5) Mack, P.B. & Vogt, F.B. (1971) *Am. J. Roentgenol. Radium Ther. Nucl. Med.*, **113**, 621–633.
- 6) Morey, E.R. & Baylink, D.J. (1978) *Science*, **201**, 1138–1141.
- 7) Turner, C.H., Forwood, M.R., Rho, J.Y., & Yoshikawa, T. (1994) *J. Bone Miner. Res.*, **9**, 87–97.
- 8) Schofield, I., Malik, R., Izzard, A., Austin, C., & Heagerty, A. (2002) *Circulation*, **106**, 3037–3043.
- 9) Wolf, G. (2004) *Eur. J. Clin. Invest.*, **34**, 785–796.
- 10) Sehnert, A.J., Huq, A., Weinstein, B.M., Walker, C., Fishman, M., & Stainier, D.Y. (2002) *Nat. Genet.*, **31**, 106–110.
- 11) Hove, J.R., Koster, R.W., Forouhar, A.S., Acevedo-Bolton, G., Fraser, S.E., & Gharib, M. (2003) *Nature*, **421**, 172–177.
- 12) Gillespie, P.G. & Walker, R.G. (2001) *Nature*, **413**, 194–202.
- 13) Yoshimura, K., Nomura, T., & Sokabe, M. (2004) *Biophys. J.*, **86**, 2113–2120.
- 14) Nomura, T., Sokabe, M., & Yoshimura, K. (2008) *Biophys. J.*, **94**, 1638–1645.
- 15) Sawada, Y., Tamada, M., Dubin-Thaler, B.J., Cherniavskaya, O., Sakai, R., Tanaka, S., & Sheetz, M.P. (2006) *Cell*, **127**, 1015–1026.
- 16) del Rio, A., Perez-Jimenez, R., Liu, R., Roca-Cusachs, P., Fernandez, J.M., & Sheetz, M.P. (2009) *Science*, **323**, 638–641.
- 17) Ho, C.Y. & Seidman, C.E. (2006) *Circulation*, **113**, e858–862.
- 18) Grossman, W., Jones, D., & McLaurin, L.P. (1975) *J. Clin.*

- Invest.*, 56, 56–64.
- 19) Barry, S.P., Davidson, S.M., & Townsend, P.A. (2008) *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, 40, 2023–2039.
 - 20) Hannigan, G.E., Coles, J.G., & Dedhar, S. (2007) *Circ. Res.*, 100, 1408–1414.
 - 21) Knoll, R., Hoshijima, M., Hoffman, H.M., Person, V., Lorenzen-Schmidt, I., Bang, M.L., Hayashi, T., Shiga, N., Yasukawa, H., Schaper, W., McKenna, W., Yokoyama, M., Schork, N.J., Omens, J.H., McCulloch, A.D., Kimura, A., Gregorio, C.C., Poller, W., Schaper, J., Schultheiss, H.P., & Chien, K.R. (2002) *Cell*, 111, 943–955.
 - 22) van Rooij, E., Sutherland, L.B., Liu, N., Williams, A.H., McAnally, J., Gerard, R.D., Richardson, J.A., & Olson, E.N. (2006) *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, 103, 18255–18260.
 - 23) Yashiro, K., Shiratori, H., & Hamada, H. (2007) *Nature*, 450, 285–288.
 - 24) Auman, H.J., Coleman, H., Riley, H.E., Olale, F., Tsai, H.J., & Yelon, D. (2007) *PLoS Biol.*, 5, e53.
 - 25) Berdugo, E., Coleman, H., Lee, D.H., Stainier, D.Y., & Yelon, D. (2003) *Development*, 130, 6121–6129.
 - 26) Bendig, G., Grimmmer, M., Huttner, I.G., Wessels, G., Dahme, T., Just, S., Trano, N., Katus, H.A., Fishman, M.C., & Rottbauer, W. (2006) *Genes Dev.*, 20, 2361–2372.
 - 27) Sack, M.N., Rader, T.A., Park, S., Bastin, J., McCune, S.A., & Kelly, D.P. (1996) *Circulation*, 94, 2837–2842.
 - 28) Zhao, Y., Ransom, J.F., Li, A., Vedantham, V., von Drehle, M., Muth, A.N., Tsuchihashi, T., McManus, M.T., Schwartz, R.J., & Srivastava, D. (2007) *Cell*, 129, 303–317.
 - 29) Cissell, K.A., Rahimi, Y., Shrestha, S., Hunt, E.A., & Deo, S. K. (2008) *Anal. Chem.*, 80, 2319–2325.
 - 30) Sato, K., Adachi, T., Matsuo, M., & Tomita, Y. (2005) *J. Biomech.*, 38, 1895–1901.
 - 31) Wang, N., Tytell, J.D., & Ingber, D.E. (2009) *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 10, 75–82.
 - 32) Li, Y.S., Haga, J.H., & Chien, S. (2005) *J. Biomech.*, 38, 1949–1971.
 - 33) Tzima, E., Irani-Tehrani, M., Kiosses, W.B., Dejana, E., Schultz, D.A., Engelhardt, B., Cao, G., DeLisser, H., & Schwartz, M.A. (2005) *Nature*, 437, 426–431.
 - 34) Jin, Z.G., Ueba, H., Tanimoto, T., Lungu, A.O., Frame, M.D., & Berk, B.C. (2003) *Circ. Res.*, 93, 354–363.
 - 35) Kim, K., Drummond, I., Ibraghimov-Beskrovnaia, O., Klinger, K., & Arnaout, M.A. (2000) *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, 97, 1731–1736.
 - 36) Pette, D. (2002) *Can. J. Appl. Physiol.*, 27, 423–448.
 - 37) Burkholder, T.J. (2007) *Front. Biosci.*, 12, 174–191.
 - 38) Petrof, B.J., Shrager, J.B., Stedman, H.H., Kelly, A.M., & Sweeney, H.L. (1993) *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, 90, 3710–3714.
 - 39) Kumar, A., Khandelwal, N., Malya, R., Reid, M.B., & Boriek, A.M. (2004) *FASEB J.*, 18, 102–113.
 - 40) Narkar, V.A., Downes, M., Yu, R.T., Embler, E., Wang, Y.X., Banayo, E., Mihaylova, M.M., Nelson, M.C., Zou, Y., Juguilon, H., Kang, H., Shaw, R.J., & Evans, R.M. (2008) *Cell*, 134, 405–415.
 - 41) Hardie, D.G. (2007) *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 8, 774–785.
 - 42) Jager, S., Handschin, C., St-Pierre, J., & Spiegelman, B.M. (2007) *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, 104, 12017–12022.
 - 43) Tanabe, Y., Koga, M., Saito, M., Matsunaga, Y., & Nakayama, K. (2004) *J. Cell Sci.*, 117, 3605–3614.
 - 44) Engler, A.J., Sen, S., Sweeney, H.L., & Discher, D.E. (2006) *Cell*, 126, 677–689.
 - 45) Wang, Y., Botvinick, E.L., Zhao, Y., Berns, M.W., Usami, S., Tsien, R.Y., & Chien, S. (2005) *Nature*, 434, 1040–1045.
 - 46) Tsubota, E. & Adachi, T. (2006) *Journal of Biomechanical Science and Engineering*, vol. 1, no. 1, 124–135.