

神経筋シナプスの活性化能を有する生薬および漢方薬の探索

申請代表者 森 秀一

東京都健康長寿医療センター研究所・
老年病態研究チーム・運動器医学

研究員

■背景・目的

神経筋シナプス (NMJ) は運動神経と骨格筋のつなぎ目であり、神経終末から放出されたアセチルコリン (ACh) が筋細胞膜上に存在する受容体 (AChR) に結合することによって筋収縮の刺激が伝達される。NMJ の構造は刺激伝達の効率を上げるために特殊化されており、運動神経終末の直下の AChR 密度は他の領域と比較して1000倍以上高い。これまで NMJ の構造変化と筋力低下との密接な関係が示されており、NMJ の構造の維持または復元が筋力低下の予防または回復につながる可能性が高いと考えられている。特に、骨格筋に特異的に発現する受容体型チロシンキナーゼの MuSK は AChR の凝集化に必須の役割を果たしていることから、重要な標的分子と見なされている。本研究では、培養筋細胞での AChR の凝集化と MuSK の活性化を指標として、NMJ の機能を活性化する可能性を有する生薬および漢方薬の探索を行った。

■結果・考察

最初に、120種類の生薬エキスと42種類の漢方方剤エキスをマウス骨格筋に由来するC2C12筋管細胞の培養系に添加し、筋細胞表面上に誘導されるAChR凝集に対する効果を検討した。その結果、ケイガイ、サンショウ、シュクシャ、チョウジの生薬エキスを添加した際に、コントロールと比較して2倍以上の数のAChR凝集が誘導された(図1)。尚、漢方方剤エキスの添加では、2倍以上のAChR凝集数の増加は認められなかった。

MuSKは自己リン酸化による活性化を介して下流の分子へとシグナルを伝達し、AChRの凝集化を誘導する。それ故、ケイガイ、サンショウ、シュクシャ、チョウジの生薬エキスを用いてC2C12筋管細胞のMuSKのリン酸化に対する効果を検討した。その結果、シュクシャとチョウジの生薬エキスを添加した際に、コントロールと比較してMuSKリン酸化レベルの有意な上昇が認められた(図2)。以上の結果から、シュクシャとチョウジの生薬エキスはMuSKの活性化を介してAChR凝集を誘導している可能性が考えられた。

■結論

本研究では、MuSKを活性化してAChR凝集を誘導する生薬エキスを初めて同定した。MuSKは骨格筋由来の逆行性シグナル分子を介して運動神経の構造や機能を制御していると考えられており、MuSKの活性化は筋線維の除神経を抑制する効果が認められている。筋萎縮性側索硬化症(ALS)やサルコペニア(加齢に伴う筋萎縮と筋力低下)の発症早期にはNMJの構造変化を伴う筋線維の除神経が生じており、MuSKの活性化がこれら疾患の治療戦略として見なされている。今後は生薬エキス中に存在するMuSKの活性化成分の同定や、疾患動物モデルを用いて生薬エキスが筋の神経支配に及ぼす影響を検討していく必要がある。これらの研究成果に基づき、将来的には筋萎縮性疾患の予防や治療を目的とした医薬品の開発につながると期待される。

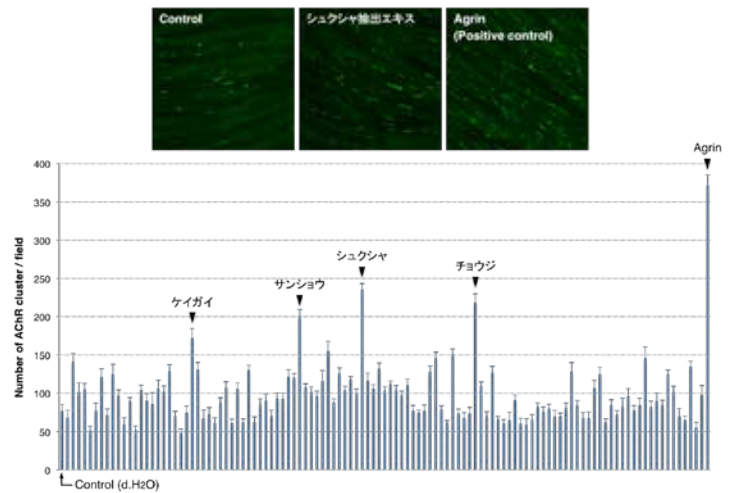


図1 AChR凝集の誘導に対する生薬エキスの効果

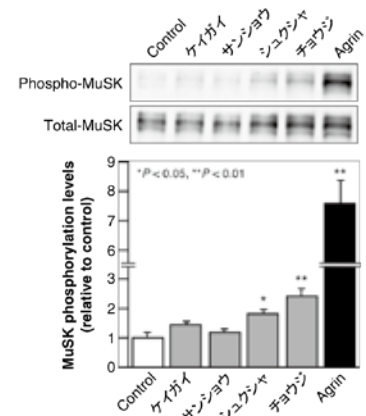


図2 MuSKリン酸化に対する生薬エキスの効果