

平成 29 年 6 月 8 日

報道機関 各位

東北大学大学院生命科学研究科

**線虫の実験により、
高温ストレスによる筋細胞の崩壊メカニズムを解明
—熱中症の重症化予防に期待—**

【発表のポイント】

- 熱中症は、高温や多湿な環境下で長時間活動することで、深部体温が上昇した際に生じ、めまい、倦怠感や筋攣縮などの症状がみられるが、悪化した際は、骨格筋などの横紋筋融解症^{*1}が生じ、筋細胞内成分が血中に流出し、尿細管を閉塞、腎不全を来とし、死に至る。
- 今回、モデル生物の一つ線虫(C エレガンス)を用いて、高温ストレスにより筋細胞内のカルシウム濃度が上昇することで、ミトコンドリアの断片化を来し、最終的に筋細胞の崩壊に至る経路を突き止めた。
- 本研究成果は今後、ヒト熱中症による重症化症状の予防につながることを期待される。

【概要】

東北大学大学院生命科学研究科の門間健太(博士後期課程学生)と東谷篤志教授らの研究グループは、ヒト熱中症のモデル系として線虫を用いた高温ストレスによる筋細胞の崩壊メカニズムを明らかにしました。高温によりカルシウム濃度が過剰に上昇し、その結果、ミトコンドリアの断片化が生じ、ミトコンドリアの機能が失われ、筋原繊維の崩壊へと向かうことを明らかにしました。本研究成果は、米国遺伝学会誌 *Genetics* に 6 月 1 日付けで **Early online** として掲載されました。

本研究は、文部科学省科学研究費補助金 新学術領域研究「宇宙に生きる」ならびに革新的先端研究開発支援事業「AMED-CREST メカノバイオロジー機構の解明による革新的医療機器及び医療技術の創出」の支援を受けて行われました。

【詳細な説明】

熱中症は、近年の地球規模での温暖化に伴い深刻さを増しています。高温や多湿な環境下で長時間活動することで、深部体温が上昇した際に生じ、はじめは、めまい、倦怠感や筋攣縮などの症状がみられます。処置が不十分で悪化した際は、骨格筋などの横紋筋融解症が生じ、筋細胞内成分が血中に流出し、尿細管を閉塞、腎不全を来し、死に至ります。本研究では、ヒト熱中症のモデル系として、モデル生物線虫(Cエレガンス)を用いて、高温ストレスにより線虫の筋細胞が崩壊する過程で、①高温によりカルシウム濃度が過剰に上昇すること(図1)、②その結果、ミトコンドリアの断片化が生じ、③最終的にミトコンドリアの機能が失われ、④筋原線維が崩壊すること(図2)を明らかにしました。

また、筋細胞の収縮と弛緩を調節する Ca^{2+} 遊離チャネル(リアノジン受容体)を欠損した線虫の突然変異体ならびに、その活性を阻害する薬剤の投与で、高温によるカルシウムの濃度上昇を抑制することで、ミトコンドリアの断片化ならびに筋原線維の崩壊を抑えられることも明らかにしました。

さらに、長寿命になる線虫の *daf-2*変異体では、高温ストレスによるカルシウム濃度の上昇が抑えられており、逆に、短寿命になる線虫 *daf-16* 変異体ではカルシウムの上昇が亢進し、ミトコンドリアの断片化がより進むこともわかりました。

これまで、全身麻酔の併発症の一つで熱中症と類似した症状を示す悪性高熱症では、リアノジン受容体からのカルシウムの過剰放出に起因することが知られており、唯一の特効薬であるダントロレンによる対処療法が確立していました。しかしながら、いずれも筋原線維の崩壊に至る詳細の多くは不明でありました。

筋肉は、筋原線維の収縮と弛緩によって、その運動性を発揮します。収縮するためには、筋細胞内の小器官(筋小胞体)に蓄えられているカルシウムイオンを、リアノジン受容体を介して一過的に細胞内に放出し、次に、弛緩する際には **SERCA**(Ca^{2+} -ATPase)を通して筋小胞体に汲み戻すことで、収縮と弛緩が巧みに制御されています。

すなわち、筋細胞ではカルシウムの濃度を変化させることによって、その運動性につながっていますが、この筋細胞特異的な恒常性機構が高温ストレスによって影響を受けやすく、その特異性が他の臓器や組織よりも高温ストレスによる崩壊リスク(横紋筋融解症)につながるものといえます。

これらの研究成果は、今後ヒトにおいて熱中症による筋原線維の崩壊のメカニズムの解明に寄与し、ヒト熱中症による横紋筋融解症の重症化の予防・治療法の開発等につながることを期待されます。

【用語説明】

*1 横紋筋融解症:横紋筋(脊椎動物の筋肉の一種:骨格筋、心筋などが含まれる)細胞が融解し、筋細胞内の成分が血中に流出する症状で、筋肉が障害され、筋肉痛や脱力感の症状があらわれ、重症の場合には腎機能の低下を生じ、腎不全などの臓器機能不全を発症し、死に至る場合がある。

【参考図】

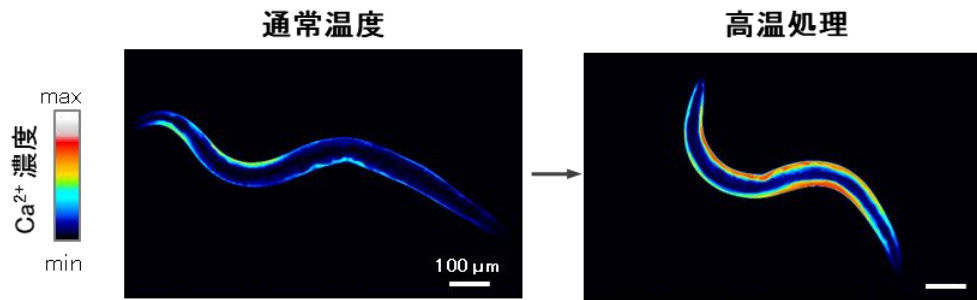


図1 線虫の筋細胞内のカルシウム濃度を可視化し、高温(30℃3時間)によりその濃度が上昇することを認めた。

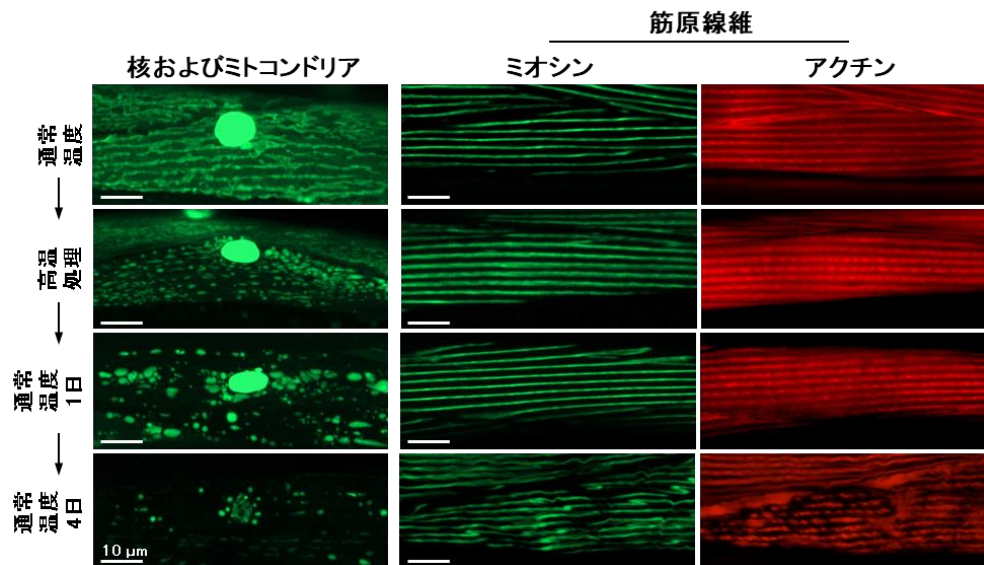


図2 線虫の筋細胞のミトコンドリア(左端)は繊維状につながっている。高温(30℃3時間)により急速に断片化が生じ、その後、通常温度(20℃)に戻してもミトコンドリアの崩壊は進み、最終的に筋原線維のミオシン、アクチンが分解することが示された。

【論文題目】

題目: Heat-Induced Calcium Leakage Causes Mitochondrial Damage in *Caenorhabditis elegans* Body-Wall Muscles

著者: Kenta Momma, Takashi Homma, Ruri Isaka, Surabhi Sudevan and Atsushi Higashitani

雑誌: Genetics

DOI: <https://doi.org/10.1534/genetics.117.202747>

URL:

<http://www.genetics.org/content/early/2017/05/31/genetics.117.202747>

【問い合わせ先】

(研究に関すること)

東北大学大学院生命科学研究科

担当 東谷 篤志 (ひがしたに あつし)

電話番号: 022-217-5715

Eメール: ahigashi@m.tohoku.ac.jp

(報道に関すること)

東北大学大学院生命科学研究科広報室

担当 高橋 さやか(たかはし さやか)

電話番号: 022-217-6193

Eメール: lifsci-pr@grp.tohoku.ac.jp