

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第	号
------	-------	---

氏 名 土田 和可子

論 文 題 目

Research on the mechanism that heat preconditioning suppress
glucocorticoid-induced muscle atrophy

(温熱刺激によるグルココルチコイド誘導性筋萎縮の進行抑制
作用機序の解明に関する実験的研究)

論文審査担当者

主 査 名古屋大学教授 亀高 諭

名古屋大学教授 杉浦 英志

名古屋大学教授 鈴木 重行

論文審査の結果の要旨

グルココルチコイド (GC) 療法は抗炎症, 抗免疫, 抗アレルギー作用を期待して多くの疾患に適用されるが, 多様な副作用が問題となる。中でも, 副作用の 1 つである GC 誘導性筋萎縮の予防対策は喫緊の医学的課題である。近年プレコンディショニングとして骨格筋細胞に温熱刺激を行うことで, 非荷重や不動化に伴う廃用性筋萎縮や GC 誘導性筋萎縮の進行を抑制できる可能性が示唆されているが, その抑制機構の詳細な機序は未だ解明されていない。本研究においては, 合成 GC であるデキサメタゾン (Dex) 投与により萎縮が生じる C2C12 筋管細胞に対して温熱刺激を行い, Dex 誘導性筋萎縮の進行抑制作用と筋タンパク質合成に関わる情報伝達経路, および筋タンパク質分解に関わる情報伝達経路との関連について明らかにすることを目的とした。

本研究の新知見と意義は要約すると以下のとおりである。

1. C2C12 筋管細胞に Dex 処理を行うことで細胞直径が減少する萎縮モデルにおいて, プレコンディショニングとして温熱刺激を行うことにより, Dex 投与に伴う C2C12 筋管細胞の萎縮進行が抑制されることを確認した。

2. Dex 処理による REDD1 発現誘導が温熱刺激により減弱すること, また Dex 処理による Akt, p70S6 キナーゼ, GSK3 β の脱リン酸化による不活性化が温熱刺激により抑制されることが明らかとなった。さらに, これら蛋白質合成に関わるシグナル分子のリン酸化カスケードの上流で PI3-キナーゼの活性化が温熱刺激により特異的に引き起こされることが示唆された。

3. Dex 処理により発現誘導される蛋白質分解に関わるシグナル分子, KLF15 の誘導が温熱刺激により抑制されることが明らかとなった。また, その下流で発現が誘導されるユビキチンリガーゼ MuRF1, Atrogin-1 に関しても温熱刺激によりその発現が部分的に抑制されることが見出された。

本研究はステロイド剤投与により引き起こされる筋萎縮という病態に対して, 培養細胞系をモデルとし, 病態発症にかかわるシグナル伝達経路に加え, 温熱刺激による筋萎縮抑制効果に関わる分子機序を解析したものである。温熱刺激が GC 依存的な筋萎縮において細胞内蛋白質の合成, 分解に関わるそれぞれのシグナル伝達経路に効果を及ぼすことを示した初めての報告であり, その学術的意義は大きい。さらに, 本研究で得られた知見は効果的なりハビリテーション介入や予防策の策定に関わる基礎的な情報を提供しており, 今後臨床応用につながりうる点も高く評価される。