

β -アドレナリン受容体とその転写後調節因子のmRNA発現に及ぼす β_2 -アゴニスト・クレブテロールの影響

佐藤章悟¹ 谷端 淳² 河野風雲¹ 立屋敷かおる³ 今泉和彦²

(¹早稲田大学大学院人間科学研究科, ²早稲田大学人間科学学術院, ³上越教育大学大学院学校教育研究科)

Effects of β_2 -Agonist, Clenbuterol on mRNA Expression of β_1 - and β_2 -Adrenoceptor and the Post-transcriptional Regulation Factors in Rat Muscles

Shogo Sato¹, Jun Tanihata², Fuumu Kawano¹, Kaoru Tachiyashiki³ and Kazuhiko Imaizumi²

(¹Graduate School of Human Sciences, Waseda University, ²Faculty of Human Sciences Waseda University, ³Graduate School of Education, Joetsu University of Education)

【目的】 β_2 -アゴニストの一つであるクレブテロール (clenbuterol: CLE) は非ステロイド性タンパク同化剤として筋肥大を惹起することから、世界アンチドーピング機構により禁止ドーピング薬物に指定されている。また、CLEは平滑筋弛緩作用があるため、気管支拡張剤として喘息治療薬にも用いられている。一般に、CLEは選択的に β_2 -アドレナリン受容体 (AR) と結合し、骨格筋に対しては速筋線維特異的な肥大作用や遅筋線維の速筋線維への移行を惹起させるが、脂肪分解や肝臓内グリコーゲン分解等の生理作用を惹起することも知られている。一方、CLEによる慢性的な β_2 -ARへの刺激は、タンパク質レベルでその受容体密度を減少させることが報告されている。しかし、CLEによる β_2 -ARの転写調節や β_2 -AR mRNAの安定性への影響については明確にされていない。また、CLEによる筋線維タイプ特異的な筋肥大作用と β_2 -AR mRNA発現応答との関係も明らかにされていない。そこで本研究では、転写調節に着目し、骨格筋と心筋での β_1 -および β_2 -AR mRNA発現に及ぼすCLEの影響について検討した。

【方法】 7週齢雄性Sprague Dawley系ラットを二群に分け、CLE投与群にはCLE (dose=1.0 mg/kg BW/day) を、対照群には当該量の0.9% NaClを各々10日間頸背部皮下より投与した。その後、速筋タイプの長指伸筋 (EDL) と遅筋タイプのヒラメ筋 (SOL)、さらに心筋として左心室 (LV) を摘出・秤量した。mRNA発現の定量にはReal-time RT-PCR法を用いた。

【結果と考察】 CLE投与により筋の重量、RNA濃度、RNA含有量はEDLで有意に増加したが、SOLおよびLVでは変化しなかった。次に、 β_1 -AR mRNA発現はCLE投与によりLVで有意に低下したが、EDLおよびSOLでは変化しなかった。 β_2 -AR mRNA発現はCLE投与によりEDLおよびLVで有意に低下したが、SOLでは変化がみられなかった。これらの結果から、CLEによる筋肥大作用と β_1 -および β_2 -AR mRNA発現は筋線維タイプに

依存することが示唆された (Sato S et al. *J Pharmacol Sci*, 107:393-400, 2008)。そこで次に、CLE投与による筋線維タイプ依存的な β_2 -AR mRNA発現の低下の機構を明らかにするため、転写後調節因子であるmRNA結合・分解因子について検討した。本研究では、mRNA結合・分解因子のうち、骨格筋においては β -AR特異的に作用する β -adrenoceptor binding protein (β -ARBP) であるheterogenous nuclear ribonucleoprotein core protein A1 (hnRNP A1) とHu antigen R (HuR)、および広範なmRNAに対し作用するhnRNP D0 (AUF-1) のmRNA発現に及ぼすCLEの影響について検討した。その結果、CLE投与によりEDLでhnRNP A1 mRNA発現は有意に低下した。また、CLE投与によりEDLでHuR mRNA発現も有意に低下した。さらに、CLE投与によりEDLでhnRNP D0 mRNA発現は有意に低下した。しかし、SOLおよびLVではCLE投与によるhnRNP A1, HuRおよびhnRNP D0 mRNA発現への影響は認められなかった。以上の結果より、CLEによって筋線維タイプ依存的に β_2 -AR mRNA発現が低下し、さらにmRNA結合・分解因子のmRNA発現が低下していたことから、これらのmRNA結合・分解因子が β_2 -ARのメッセージレベルでの発現量の維持に貢献している可能性が示唆された。また、新たに β_2 -AR mRNA発現の低下には β -ARの転写因子の一つであるcyclic adenosine-monophosphate response element binding protein (CREB) の発現量ないしは活性が低下したことによる転写活性の低下が影響している可能性も示唆された。本研究ではさらに、LVの結果より、心筋での β_1 -および β_2 -AR mRNA発現の調節機構は骨格筋とは異なることも示唆された。

【結論】 CLE投与によりラットの速筋タイプでの β_2 -AR mRNA発現は低下する。この現象は筋肥大作用の抑制に関与している可能性もあるが、その実体の解明は今後の研究課題である。