

早稲田大学審査学位論文
博士（人間科学）
概要書

骨格筋の可塑性と β_2 -アドレナリン受容体発現

Muscle Plasticity and β_2 -Adrenergic Receptor Expression

2012年1月

早稲田大学大学院人間科学研究科

佐藤 章悟

SATO Shogo

研究指導教員： 今泉 和彦 教授

骨格筋の可塑性と β_2 -アドレナリン受容体発現

3809C515-3 : 佐藤章悟

指導教員 : 今泉和彦

1. 研究の背景と目的

骨格筋内のタンパク質量は速やかな代謝回転、すなわち合成と分解のバランスによって調節されている。このタンパク質量の調節には骨格筋の β_2 -アドレナリン受容体 (β_2 -AR) が一部関与している。そのため、骨格筋の β_2 -AR 発現量の変化は血中カテコールアミンや薬物に対する応答性を反映し、タンパク質合成速度と密接に関わっている。したがって、様々な筋肥大や筋萎縮環境下での骨格筋サイズと β_2 -AR 発現量の変化との相関を明らかにすることは、健康科学的立場からみて筋肥大や萎縮のメカニズムの一端を解明するために重要である。そこで本研究では、この両者の相関を明らかにするため、骨格筋サイズおよび β_2 -AR 発現量に及ぼすタンパク質同化作用のある β_2 -作動薬のクレンブテロールの影響 (実験 1)、タンパク質異化作用のあるグルココルチコイド剤のデキサメタゾンの影響 (実験 2) および不活動による筋への力学的負荷の低下の影響 (実験 3) を検討した。また、グルココルチコイドとグルココルチコイド受容体 (GR) との複合体は筋萎縮を惹起することや β_2 -AR 遺伝子上のプロモーター領域に作用して β_2 -AR 転写を活性化することが知られている。そこで本研究では、 β_2 -AR に加えて GR 発現量に対する影響についても解析した。

2. 実験の方法

実験 1 : β_2 -作動薬・クレンブテロール^{1,2)}

クレンブテロール (dose=1.0mg/kg 体重/日、皮下投与) を成熟雄性ラットに 10 日間投与した。その後、速筋タイプ (長指伸筋、EDL) と遅筋タイプ (ヒラメ筋、SOL) の骨格筋の β_2 -AR と GR の遺伝子発現量をリアルタイム RT-PCR で定量解析した。

実験 2 : 合成グルココルチコイド・デキサメタゾン³⁾

デキサメタゾン (dose=1.0mg/kg 体重/日、皮下投与) を成熟雄性ラットに 10 日間投与した。その後、EDL と SOL の β_2 -AR と GR の遺伝子・タンパク質発現量をリアルタイム RT-PCR および Western blot 法で定量解析した。

実験 3 : 力学的負荷の低下 (不活動)⁴⁾

成熟雄性ラットの膝関節および足関節を中立角度になるようスコッチキャストで 10 日間固定した。その後、EDL と SOL の β_2 -AR と GR の遺伝子・タンパク質発現量を上記方法で定量解析した。

3. 結果と考察

実験 1 : β_2 -作動薬・クレンブテロール^{1,2)}

クレンブテロールによる筋肥大作用は速筋に対して特異的であった。クレンブテロールは速筋に対して特異的に β_2 -AR 遺伝子発現量を減少させた (図. 1A)。また、GR 遺伝子発現量もクレンブテロールにより速筋に対して特異的に減少した (図. 1B)。以上、速筋タイプの骨格筋では β_2 -AR と GR の遺伝子発現量に正の相関関係が認められたことから、 β_2 -AR 遺伝子の転写の低下には GR 発現量の低下が関与していることが示唆された。

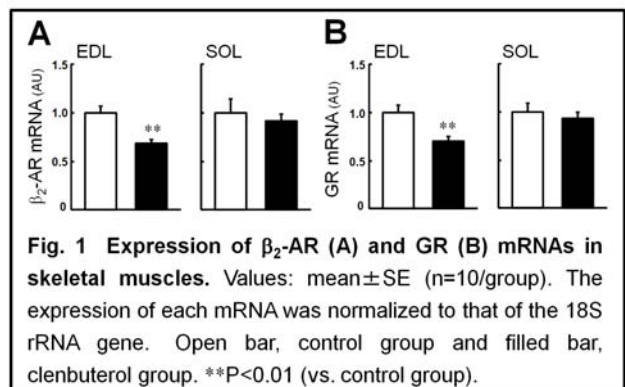
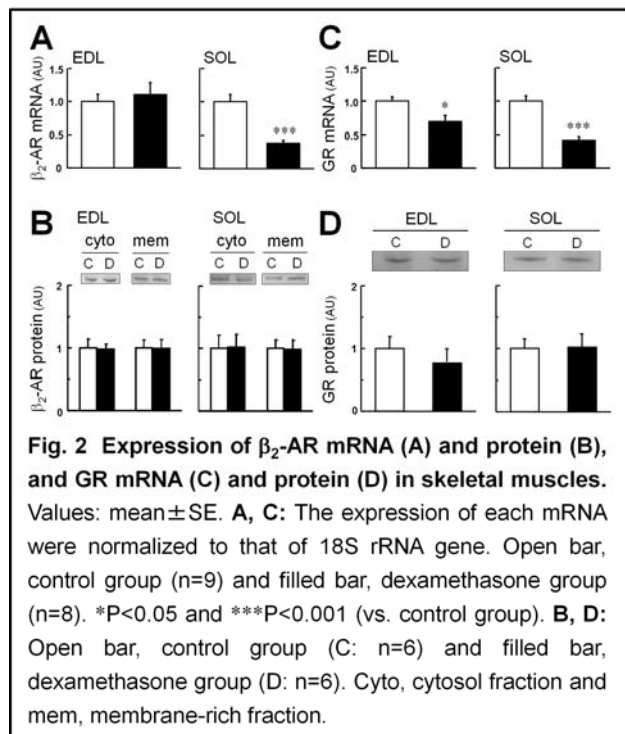


Fig. 1 Expression of β_2 -AR (A) and GR (B) mRNAs in skeletal muscles. Values: mean \pm SE (n=10/group). The expression of each mRNA was normalized to that of the 18S rRNA gene. Open bar, control group and filled bar, clenbuterol group. **P<0.01 (vs. control group).

実験 2 : 合成グルコルチコイド・デキサメタゾン³⁾

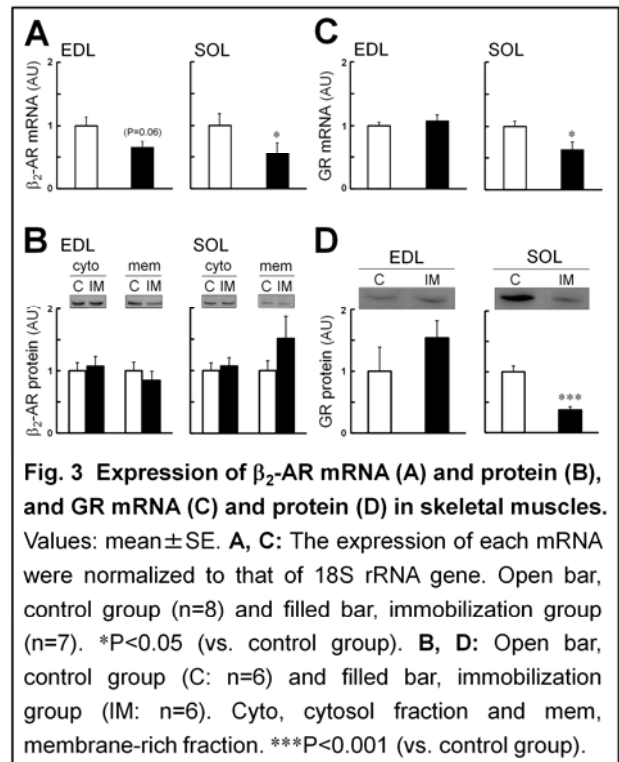
デキサメタゾンによる筋萎縮作用は遅筋に比べて速筋タイプの骨格筋で顕著であった。デキサメタゾンは遅筋に対して特異的に β_2 -AR 遺伝子発現量を減少させた (図. 2A)。デキサメタゾンにより GR 遺伝子発現量は両筋で減少したが、その程度は速筋に比べて遅筋タイプの骨格筋で顕著であった (図. 2C)。以上より、遅筋タイプの骨格筋では β_2 -AR と GR の遺伝子発現量に正の相関関係が認められた。しかし、 β_2 -AR と GR のタンパク質発現量にはデキサメタゾンの影響がみられなかった (図. 2B・2D)。



実験 3 : 力学的負荷の低下 (不活動)⁴⁾

不活動による筋萎縮作用は速筋に比べて遅筋タイプの骨格筋で顕著であった。不活動により β_2 -AR 遺伝子発現量は遅筋に対して特異的に減少した (図. 3A)。しかし、 β_2 -AR タンパク質発現量は不活動によって両筋ともに変化しなかった (図. 3B)。また、不活動によって GR の遺伝子・タンパク質発現量は遅筋に対して特異的に減少した (図. 3C・3D)。これらの結果より、筋への

力学的負荷の低下は遅筋での GR 発現量を減少させ、筋タンパク質の分解や β_2 -AR 遺伝子の転写などの GR を介したシグナル伝達を抑制することが示唆された。



4. 総括⁵⁾

以上の結果より、筋肥大および筋萎縮環境下において β_2 -AR 発現量が応答することが示され、骨格筋における β_2 -AR は筋の可塑性の維持に関わっていることが強く示唆された。本知見は、 β_2 -作動薬を中心としたスポーツドーピングの撲滅や各種疾病に伴う筋萎縮を軽減させるための新規処方開発に対して科学的根拠を示すものとして期待できる。

5. 参考文献

- 1) Sato S, et al., J Pharmacol Sci, 107: 393-400 (2008)
- 2) Sato S, et al., J Physiol Sci, 60: 119-127 (2010)
- 3) Sato S, et al., J Toxicol Sci, 36: 479-486 (2011)
- 4) Sato S, et al., Life Sci, 89: 962-967 (2011)
- 5) Sato S, et al., J Biomed Biotechnol, 2011: 1-10 (2011)