

2011年 12月 10日

## 博士学位論文審査報告書

大学名 早稲田大学  
研究科名 人間科学研究科  
申請者氏名 佐藤 章悟  
学位の種類 博士 (人間科学)  
論文題目 **Muscle Plasticity and  $\beta_2$ -Adrenergic Receptor Expression**  
骨格筋の可塑性と $\beta_2$ -アドレナリン受容体発現

論文審査員

主査	早稲田大学教授	今泉和彦	医学博士 (大阪大学)
副査	早稲田大学教授	小室輝昌	医学博士 (九州大学)
副査	早稲田大学教授	鈴木秀次	医学博士 (千葉大学)
副査	早稲田大学教授	山内兄人	医学博士 (順天堂大学)
副査	早稲田大学教授	永島 計	博士 (医学) (京都府立医科大学)
副査	早稲田大学教授	榊原伸一	博士 (医学) (東京大学)
副査	上越教育大学教授	立屋敷かおる	博士 (栄養学) (女子栄養大学)

骨格筋の容積は骨格筋を構成するタンパク質の合成と分解のバランスによって調節されている。この骨格筋の容積の調節には骨格筋の細胞内情報伝達の一翼を担う $\beta_2$ -アドレナリン受容体 ( $\beta_2$ -adrenergic receptor:  $\beta_2$ -AR) が重要な役割を担っているが、その実体は不明な点が多い。

一方、骨格筋の $\beta_2$ -AR 発現レベルは血中カテコラミン・グルココルチコイド等のストレスホルモンやその薬剤によって大きく変動することから、 $\beta_2$ -AR 発現レベルと骨格筋タンパク質量との間に密接な関係があると考えられている。しかし、骨格筋容積の変化 (=可塑性: plasticity) と $\beta_2$ -AR 発現レベルとの関係を系統的に検討した研究は殆ど見当たらない。この不明な点を明確にすることは、健康・生命医学、人間科学およびスポーツ科学等の立場から極めて重要である。

本論文では、骨格筋の可塑性と $\beta_2$ -AR 発現レベルとの関係を明確にするため、ラットを用いて、**1)** 骨格筋タンパク質の合成速度を高めて骨格筋の容積を肥大させる $\beta_2$ -作動薬 (clenbuterol: CLE) 投与の影響、**2)** 骨格筋タンパク質の分解速度を高めて骨格筋容積を萎縮させるグルココルチコイド剤 (dexamethasone: DEX) 投与の影響、および**3)** ラットの下肢を関節固定法によって不活動にした際の影響について検討した。併せて、グルココルチコイドホルモンとグルココルチコイド受容体 (glucocorticoid receptor: GR) との複合体は骨格筋の萎縮を惹起し、 $\beta_2$ -AR の遺伝子上のプロモーター領域に作用して $\beta_2$ -AR 遺伝子の転写を活性化させることから、 $\beta_2$ -AR 発現に加えて GR 発現への影響についても検討した。その結果、以下の新知見を得た。

**1) CLE 投与による骨格筋の容積変化と $\beta_2$ -AR 発現レベルとの関係<sup>1,2)</sup>**: ラットに CLE (dose=1.0mg/kg 体重/day) を 10 日間皮下投与した後、速筋 (長指伸筋、EDL) と遅筋 (ヒラメ筋、SOL) の $\beta_2$ -AR と GR の各発現への影響を検討した。その結果、CLE 投与により速筋の EDL 筋が特異的に肥大し、また、EDL 筋における $\beta_2$ -AR と GR の各発現が有意に低下した。以上より、速筋の骨格筋内 $\beta_2$ -AR 遺伝子の転写の低下には GR 遺伝子発現の低下が関与し、CLE 投与による速筋の $\beta_2$ -AR 遺伝子発現の低下は速筋の筋肥

大に対する抑制によるものと推定できる。

2) **DEX 投与による骨格筋の容積変化と $\beta_2$ -AR 発現レベルとの関係<sup>3,4)</sup>**: ラットに DEX (dose=1.0mg/kg 体重/day) を 10 日間皮下投与した後、1) と同様に各種の遺伝子とタンパク質の各発現への影響を検討した。その結果、DEX 投与による筋萎縮の程度は速筋の EDL 筋が SOL 筋に比べて著明であった。DEX 投与は SOL 筋に対して $\beta_2$ -AR 遺伝子発現を特異的に低下させた。また、DEX 投与により GR 遺伝子発現は両筋で低下したが、その程度は SOL 筋が EDL 筋より著明であった。

3) **関節固定による骨格筋の容積変化と $\beta_2$ -AR 発現レベルとの関係<sup>5)</sup>**: ラットの膝と足関節を 10 日間固定した後、EDL 筋と SOL 筋の $\beta_2$ -AR と GR の各遺伝子発現とタンパク質発現への影響を検討した。その結果、不活動による骨格筋の萎縮は SOL 筋が EDL 筋より明らかに大きく、 $\beta_2$ -AR 遺伝子発現は SOL 筋に対して特異的に低下した。しかし、SOL 筋と EDL 筋の $\beta_2$ -AR タンパク質発現は不活動の影響を受けなかった。また、不活動により GR の遺伝子・タンパク質発現は SOL 筋が特異的に低下した。

以上より、骨格筋内の $\beta_2$ -AR は筋の可塑性の維持に重要な役割を担っていることが示唆された<sup>6)</sup>。本知見はスポーツドーピングの撲滅や寝たきり・車椅子等による骨格筋の萎縮を防止する処方の開発に対して学術レベルでの貢献が期待できる。本論文は以下の学術論文(全て査読付き)を纏めたものである。

1. **Sato S, Nomura S, Kawano F, Tanihata J, Tachiyashiki K and Imaizumi K.** Effects of the  $\beta_2$ -agonist clenbuterol on  $\beta_1$ - and  $\beta_2$ -adrenoceptor mRNA expressions of rat skeletal and left ventricle muscles. *Journal of Pharmacological Sciences*, **107 (4) : 393-400 (2008)** 【日本薬理学会英文誌】
2. **Sato S, Nomura S, Kawano F, Tanihata J, Tachiyashiki K and Imaizumi K.** Adaptive effects of the  $\beta_2$ -agonist clenbuterol on expression of  $\beta_2$ -adrenoceptor mRNA in rat fast-twitch fiber-rich muscles. *Journal of Physiological Sciences*, **60 (2):119-127 (2010)** 【日本生理学会英文誌】
3. **Sato S, Shirato K, Tachiyashiki K and Imaizumi K.** Synthesized glucocorticoid, dexamethasone regulates the expression of  $\beta_2$ -adrenoceptor and glucocorticoid receptor mRNAs but not proteins in slow-twitch soleus muscle of rats. *Journal of Toxicological Sciences*, **36 (4):479- 486 (2011)** 【日本トキシコロジー学会英文誌】
4. **Kawano F, Tanihata J, Sato S, Nomura S, Shiraiishi A, Tachiyashiki K and Imaizumi K.** Effects of dexamethasone on the expression of  $\beta_1$ -,  $\beta_2$ - and  $\beta_3$ -adrenoceptor mRNAs in skeletal and left ventricle muscles in rats. *Journal of Physiological Sciences*, **59 (5) : 383-390 (2009)** 【日本生理学会英文誌】
5. **Sato S, Suzuki H, Tsujimoto H, Shirato K, Tachiyashiki K and Imaizumi K.** Casted-immobilization downregulates glucocorticoid receptor expression in rat slow-twitch soleus muscle. *Life Sciences*, **89 (23-24) : 923-929 (2011)** 【Elsevier : [www.elsevier.com/locate/lifescie](http://www.elsevier.com/locate/lifescie)】
6. **Sato S, Shirato K, Tachiyashiki K and Imaizumi K.** Muscle plasticity and  $\beta_2$ -adrenergic receptors : adaptive responses of  $\beta_2$ -adrenergic receptor expression to muscle hypertrophy and atrophy. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, **2011: Article ID 729598,1-10 (2011)** 【[Hindawi.com/journals/jbb](http://Hindawi.com/journals/jbb), 電子版】

以上より、本論文が優れた学術的価値を有するものであると判断し、博士 (人間科学) の学位を授与するに十分値するものと認める。

以上



