



DCEBIO induces myogenic hypertrophy independently from Ca²⁺ activated K⁺ channels

メタデータ	言語: English 出版者: 公開日: 2019-01-30 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 井石, 雄三 メールアドレス: 所属:
URL	https://fmu.repo.nii.ac.jp/records/2000225

論文内容要旨

しめい 氏名	いせき ゆうぞう 井石 雄三
学位論文題名	DCEBIO induces myogenic hypertrophy independently from Ca²⁺ activated K⁺ channels.
<p>加齢による筋の委縮、筋力の低下はサルコペニアとして知られている。サルコペニアは身体機能の低下から自立性を損ね、外傷や認知症の進行の原因ともなるため、最終的にはQOLを低下させることになる。国内での高齢者の人口は今後も増加が予想され、サルコペニアの治療は重要な課題である。サルコペニアを治療しうる可能性を持った薬剤として、我々は小/中コンダクタンス型 Ca 活性化型 K チャネル (SKCa/IKCa) の開口薬である DCEBIO に着目した。DCEBIO は Ca 活性化型 K チャネルの細胞内カルモジュリンに結合し、Ca 感受性を増加させることによってチャネルを活性化させる。我々はこれまでの研究で、DCEBIO がマウス骨格筋細胞 C2C12 において、IKCa の開口を介して筋芽細胞の分化を促し、筋管細胞の配列を誘導することを示した。本研究では、DCEBIO が C2C12 の筋肥大を促進する効果について調べた。DCEBIO の存在下では、C2C12 筋管細胞の直径が増大しており、すなわち筋の肥大を認めた。この筋管細胞径の増大効果も IKCa の開口に関連するものと考えたが、この効果は IKCa 遮断薬である TRAM-34 の存在下でも認められた。よって SKCa の関与の可能性を考え、conventional RT-PCR により C2C12 の筋芽～筋管細胞の分化の過程における SKCa の遺伝子発現量を調べたが、ほとんど検出されなかった。一方で同実験において IKCa の遺伝子発現は認められた。そこで IKCa の遺伝子発現を real time RT-PCR、蛋白発現を Western blot により定量的な解析を行ったところ、IKCa は分化に伴い、遺伝子、蛋白ともにむしろ減少していた。これらのことから、DCEBIO の筋肥大効果は、やはり IKCa とは独立したものであることが示唆された。ここで、カリウムチャネルを介さない骨格筋肥大の経路の可能性として、mTOR に着目した。mTOR は細胞内の栄養状態を反映する種々のシグナルを統合して、細胞増殖、蛋白合成、免疫などを制御する複合体である。まず mTOR の活性化に関わる AKt のリン酸化への DCEBIO の影響を調べたが、DCEBIO の有無による違いは認められなかった。次いで mTOR の下流の標的である S6K を調べたところ、DCEBIO の存在下では有意にリン酸化が増加していた。これらのことから、DCEBIO は mTOR に直接作用している可能性が示唆された。筋肥大効果は mTOR シグナル伝達に干渉することによって発現したと考えられる。今回の一連の研究により、DCEBIO が骨格筋に及ぼす影響とその機序について新しい見解を得ることができた。DCEBIO の筋肥大効果をサルコペニアの治療として応用するにあたり、さらなる研究が必要である。</p>	

学位論文審査結果報告書

平成30年1月24日

大学院医学研究科長様

下記のとおり学位論文の審査を終了したので報告いたします。

【審査結果要旨】

氏名 井石雄三

所属 福島県立医科大学大学院医学研究科泌尿器科学分野

学位論文題名

DCEBIO induces myogenic hypertrophy independently from Ca²⁺ activated K⁺ channels.
(Ca 活性化型カリウムチャンネルを介さない DCEBIO の筋肥大効果)

筋萎縮の治療は高齢化の進む日本の社会において重要な課題である。申請者らのグループは、これまでに Ca 活性化型カリウムチャンネルの活性化薬である DCEBIO が培養筋芽細胞に対して分化を促す作用があることを報告している。今回、申請者は DCEBIO が、培養筋芽細胞 C2C12 に対して筋肥大効果があることを発見し、しかもその効果が Ca 活性化型カリウムチャンネルに対する活性化作用とは関係なく S6 キナーゼのリン酸化を介して起こることを明らかにした。今回の研究では、細胞組織学的手法、RT-PCR 法、qRT-PCR 法、ウエスタンブロット法が用いられているが実験手法、データの解析方法についても信頼に値するものと判断された。平成29年12月13日に開催された審査会において論文の修正を要する点が指摘されたが、修正論文において問題はないものと審査委員会で判断した。

本研究により示された内容は、DCEBIO がカリウムチャンネルとは関係の無い機序で作用しているという非常にユニークなものである。また、本研究での結果は筋萎縮における治療戦略の候補となりうることから臨床的意義は高い。従って、本委員会は申請論文が本学医学博士授与に値するものと判断した。

論文審査委員	主査	細胞統合生理学講座	挟間 章博
	副査	神経解剖・発生学講座	八木沼 洋行
	副査	医療人育成・支援センター	大谷 晃司