

研究代表者 所属・職：健康科学部・教授

氏 名：岩田 全広

研究課題名：骨格筋加温と脂溶性ビタミン投与を併用したステロイド筋症に対する新規予防・治療戦略の開発

## 研究の概要

積極的な身体運動は、ステロイド療法の副作用のひとつであるステロイド筋症の治療や進行予防に有効であるが、臨床で遭遇する患者の中には、原疾患そのものの特異的な病態や二次的な廃用症候群などによって運動制限を有する者も多く存在するため、その代償となる治療法の早期開発が求められている。これまでに研究代表者は、熱という物理的刺激に対する筋細胞応答に着目し、筋細胞への加温が、ステロイド投与に伴うタンパク質の合成抑制・分解亢進に関わる細胞内シグナル伝達分子の活性化と筋萎縮を抑制することを明らかにしてきた。本研究では、その成果を発展させ、骨格筋加温と脂溶性ビタミン投与を組み合わせた新しい治療介入が、ステロイドにより引き起こされる代謝異常とそれに伴う筋萎縮の進行過程に及ぼす影響を検討する。さらに、その作用機序を解明することで、ステロイド筋症に対する治療や予防を目的とした効果的で効率的な治療法の開発に向けた基礎的資料を提供する。

## 達成状況・成果内容

温熱刺激によるプレコンディショニングはステロイド誘発性の骨格筋萎縮を抑制する。しかし、その効果の根底にある分子メカニズムは明らかではない。他方、ステロイドは細胞内のステロイド受容体と結合し、複合体を形成する。その後、複合体は核に移行して、骨格筋萎縮を進行させる遺伝子の転写調節領域に結合する。その結果、その遺伝子の転写が活性化されて、活発に mRNA がつくられることが明らかとなっている。そこで本研究課題では、温熱刺激が heat shock protein (HSP) 70 を介してステロイド受容体の核移行を阻害し、ステロイド誘発性の骨格筋萎縮を抑制するか否かを検討した。実験にはマウス骨格筋細胞由来の C2C12 筋管細胞を用い、通常培養をした対照群 (C 群)、合成ステロイド剤であるデキサメタゾンに投与した D 群、温熱刺激 (41°C, 60 分) を行い、その 6 時間後にデキサメタゾンを投与した HD 群、温熱刺激によって誘導される HSP70 の選択的阻害剤 (KNK437) を培地に投与した 2 時間後に温熱刺激を行い、その 6 時間後にデキサメタゾンを投与した IHD 群の 4 群を設けた。ステロイド受容体の核移行は、デキサメタゾン投与から 6 時間後の細胞から核分画および細胞質分画を分離し、各分画におけるステロイド受容体タンパク質量を定量することで評価した。骨格筋萎縮は、デキサメタゾン投与から 24 時間後の細胞を撮像し、細胞直径を計測することで評価した。その結果、細胞質分画における IHD 群のステロイド受容体タンパク質量は、C 群および HD 群と比較して有意に低値を示したが、D 群との間には有意差を認めなかった。核分画における IHD 群のステロイド受容体タンパク質量は、C 群および HD 群と比較して有意に高値を示したが、D 群との間には有意差を認めなかった。IHD 群の細胞直径は、C 群および HD 群と比較して有意に低値を示したが、D 群との間には有意差を認めなかった。これらの結果は、温熱刺激が HSP70 の発現を介してステロイド受容体の核移行を阻害し、ステロイド誘発性の骨格筋萎縮を抑制する可能性を示唆している。