

研究代表者 所属・職：健康科学部・助教

氏 名：土田 和可子

研究課題名：細胞内シグナル伝達経路を標的とするステロイド筋症（筋萎縮）の治療法の開発

取り組み状況

積極的な身体運動は、ステロイド療法の副作用の一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、運動の代わりとなる治療法の早期開発が求められている。そこで、本研究では、細胞内シグナル伝達経路を標的とし、骨格筋の加温による治療介入がステロイド筋症の進行過程に及ぼす影響とその作用機序を解明することで、ステロイド筋症の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。2016年度は培養骨格筋細胞を用いて、ステロイド投与に伴う筋細胞の萎縮進行に対する熱刺激による抑制方法および作用機序について組織病理学的、生化学的、分子生物学的指標を用いて検討した。その結果、予め筋細胞に熱刺激を負荷しておくこと筋細胞内の HSP72 発現量が増加し、ステロイド投与に伴う筋細胞の萎縮も著明に抑制できること、ステロイド投与に伴う転写因子の活性化や筋特異的ユビキチンリガーゼの発現増加を著明に抑制できることを明らかにした。今後は、これまでに得られた結果を基に、熱刺激による筋萎縮の進行抑制作用に対する HSP72 の関与について検討する。具体的には、HSP72 の阻害剤を培養細胞に導入しターゲット分子を阻害することで、熱刺激によるステロイド投与に伴う筋細胞の萎縮の進行抑制作用への HSP72 の阻害効果を検証する。現在、実験に用いる HSP72 の阻害剤の導入方法・条件を検討しており、期待する阻害効果が得られることを確認している。さらに、ステロイド筋症モデル動物に対して骨格筋加温による治療介入を行い、組織病理学的、生化学的、分子生物学的指標を用いて、その介入効果を検討する。

研究成果の内容

ステロイド筋症の治療や予防には、身体運動が有効であることは間違いない。しかし、臨床で遭遇するステロイド服用患者の中には、原疾患そのものの特異的な病態や二次的な廃用症候群、疾病の急性期や心循環器系の疾患を合併しているなどの理由で、積極的な身体運動を伴うような運動療法を実施することが困難なケースも多く存在し、その代償となる治療法の早期開発が急務となっている。

これまで研究代表者は、先行研究を参考に、ステロイド剤を投与すると萎縮が生じる培養骨格筋細胞を用いて、ステロイド筋症に対する熱刺激の効果と HSP72 の関連性について検討してきた。その結果、予め筋細胞に温熱暴露（41℃の環境温に 60 分間の暴露）を負荷しておくこと筋細胞内の HSP72 が増加し、ステロイド投与に伴う萎縮も著明に抑制できることを確認している（土田和可子・他：理学療法，2012）。そして、この作用機序としては、熱刺激によって誘導される分子量 70 kDa の熱ショックタンパク質ファミリーに属する HSP72 がもつ、ユビキチン-プロテアソーム系の活性化を抑制する働きが関与すると推察された（Senf SM, et al.: Am J Physiol Cell Physiol, 2010）。そこで我々は、タンパク質分解に関わる細胞内シグナル伝達経路に着目し、熱刺激がステロイド筋症の進行過程に及ぼす影響とその作用機序の解明を目的とし検討を進めてきた。その結果、予め筋細胞に熱刺激を負荷しておくこと、ステロイド投与に伴う転写因子の活性化や筋特異的ユビキチンリガーゼの発現増加を著明に抑制できることが示唆された（Tsuchida W, et al.: J Cell Physiol, 2017）。これらの結果は、熱刺激が HSP72 の発現増加を介して、ステロイド投与に伴う転写因子

の活性化や筋特異的ユビキチンリガーゼの発現増加を抑制することで、結果的に筋萎縮の進行を抑制する可能性を示している。