

# 森本陽介 論文内容の要旨

## 主 論 文

### Heat treatment inhibits skeletal muscle atrophy of glucocorticoid-induced myopathy in rats

温熱療法はステロイド筋症ラットの骨格筋萎縮を抑制する

森本陽介, 近藤康隆, 片岡英樹, 本田祐一郎, 神津 玲,  
坂本淳哉, 中野治郎, 折口智樹, 吉村俊朗, 沖田 実

Physiological Research (2015, in press)

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科医療科学専攻  
(主任指導教員: 沖田 実 教授)

## 緒 言

ステロイド剤は高い抗炎症・抗免疫効果を発揮する反面, 多岐にわたる副作用が発症する. その一つにステロイド筋症があり, これは速筋線維優位に筋萎縮が認められることから筋力低下が著しい. そのため, ステロイド筋症に伴う筋萎縮の進行を予防することはリハビリテーションにおける重要な課題である. ステロイド筋症に伴う筋萎縮の発生メカニズムには, ubiquitin-proteasome system (UPS)の活性化による筋タンパク質の分解亢進が関与していることが知られている. また, 血管内皮細胞増殖因子である vascular endothelial growth factor (VEGF)の減少も報告されており, これは筋萎縮発生時の毛細血管数の減少と関連していると推察される.

一方, 骨格筋に対する温熱刺激は Heat shock protein (Hsp) 72 を誘導することが知られており, これによって廃用性筋萎縮の進行が予防できることが報告されている. また, 骨格筋の温熱刺激による Hsp72 の誘導は, 遅筋線維よりも速筋線維に顕著であるといわれている. さらに, 温熱刺激は血管新生を促す endothelial nitric oxide synthase (eNOS)を増加させると報告されており, 骨格筋内の毛細血管新生に作用する可能性がある. つまり, ステロイド筋症に伴う筋萎縮の進行を予防する方法として温熱刺激は有効でないかと仮説でき, 本研究ではラットの実験モデルを用いて検討を行った.

## 対象と方法

8週齢のWistar系雄性ラット32匹を、生理食塩水を投与するControl群(n=10)、ステロイド剤を投与するDex群(n=10)、ステロイド剤を投与し温熱刺激を負荷するDex + Heat群(n=12)の3群に振り分けた。Dex群とDex + Heat群に対してはステロイド剤としてリン酸デキサメタゾンナトリウム(2mg/kg)を傍脊柱に皮下注射し(6回/週)、Control群には同様に生理食塩水を投与した。Dex + Heat群に対する温熱刺激は、42°Cに設定した温水浴内に60分間(3回/週)、麻酔下でラットの後肢を浸漬する方法で行った。実験期間は2週間とし、実験終了後は麻酔下にて速筋線維で主に構成される長指伸筋を両側から採取した。検索は、凍結横断切片のATPase染色にて筋線維をタイプI・IIa・IIb線維に分別した後、筋線維直径を計測し、アルカリフォスファターゼ染色にて毛細血管を可視化した後、筋線維一本あたりの毛細血管数を算出した。また、western blot法にてHsp72発現量を、real time RT-PCR法にてUPSの活性化酵素であるMuRF1, atrogin-1ならびにVEGF, eNOSそれぞれのmRNA発現量を計測した。

## 結 果

すべてのタイプの平均筋線維直径はDex群がControl群より有意に低値で、Dex + Heat群はDex群より有意に高値を示した。MuRF1ならびにatrogin-1のmRNA発現量はいずれもDex群がControl群より有意に高値で、Dex + Heat群はDex群より有意に低値を示した。Hsp72発現量はControl群とDex群の間には有意差を認めず、Dex + Heat群はControl群、Dex群より有意に高値を示した。次に、筋線維一本あたりの毛細血管数はDex群がControl群より有意に低値で、Dex + Heat群はDex群より有意に高値を示した。VEGF mRNA発現量はDex群とDex + Heat群がControl群より有意に低値で、Dex群とDex + Heat群の間には有意差を認めなかった。一方、eNOS mRNA発現量はControl群とDex群の間に有意差を認めなかったが、Dex + Heat群はこの2群より有意に高値を示した。

## 考 察

今回の結果から、ステロイド筋症における筋線維萎縮の発生にはUPSの活性化に伴う筋タンパク質の分解亢進が関与し、毛細血管数の減少はVEGFの発現低下が影響していると推察される。一方、ステロイド投与の過程で骨格筋に温熱刺激を負荷すると、Hsp72の発現増加とともにMuRF1やatrogin-1のmRNAの発現増加が抑制され、これはUPSの亢進が抑制された結果と推察される。また、温熱刺激はeNOS mRNAの発現増加を引き起こして、毛細血管数の減少の抑制にも作用していた。つまり、これらのメカニズムによって温熱刺激はステロイド筋症における筋線維萎縮の進行を抑制すると考えられ、今後、臨床応用が期待できるリハビリテーションの方法論と思われる。