

研究区分	教員特別研究推進 地域振興
------	---------------

研究テーマ	筋萎縮治療薬開発を目指したオルガネライオンチャンネル細胞内シグナル制御機構の解明				
研究組織	代表者	所属・職名	薬学部・准教授	氏名	坂本 多穂
	研究分担者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	黒川 洵子
		所属・職名	薬学部・助教	氏名	山口 賢彦
		所属・職名		氏名	
	発表者	所属・職名	薬学部・准教授	氏名	坂本 多穂

講演題目	筋萎縮治療薬開発を目指したオルガネライオンチャンネル細胞内シグナル制御機構の解明
研究の目的、成果及び今後の展望	<p>【目的】我が国は超高齢化社会を迎え、サルコペニア・フレイルといった加齢性の筋力体力低下が問題化している。加齢に伴う全身性炎症は筋線維の萎縮や筋組織の線維化を促進し、骨格筋組織の維持修復に重要な骨格筋幹細胞の機能低下を招くと考えられる。骨格筋幹細胞に発現するイオンチャンネルは、前駆細胞の分化機能調節を介して骨格筋健全性維持に関与する。しかし、その機構の多くは不明である。我々は以前、中コンダクタンス <math>Ca^{2+}</math> 活性化 <math>K^{+}</math> チャンネル (<math>IK_{Ca}</math> チャンネル) が骨格筋前駆細胞に発現し、チャンネル活性化の筋分化促進への関与を見出した。本研究では <math>IK_{Ca}</math> チャンネル開口薬 DCEBIO の筋肉量及び炎症性筋萎縮に対する作用とその機序について検討した。</p> <p>【成果】C2C12 <i>in vitro</i> 骨格筋分化モデルとして C2C12 骨格筋芽細胞を用いた。分化細胞をメイグリュンワルド・ギムザ染色し、筋管直径を測定した。<math>IK_{Ca}</math> チャンネル siRNA はエレクトロポレーションで導入した。ミトコンドリア膜電位 (<math>\Delta\Psi_m</math>) は蛍光指示薬 JC-1 を用いて測定した。Akt, S6K リン酸化率はウェスタンブロット法で測定した。筋分化開始時に <math>IK_{Ca}</math> チャンネル開口薬 DCEBIO を投与すると、濃度依存的に C2C12 筋管の直径が増加した。この効果は、<math>IK_{Ca}</math> チャンネルの遺伝子ノックダウンで抑制されたが特異的 <math>IK_{Ca}</math> チャンネル遮断薬 1 <math>\mu</math>M TRAM-34 では抑制されなかった。ミトコンドリア内膜に分布する <math>IK_{Ca}</math> チャンネルを遮断するため高濃度 TRAM-34 (10 <math>\mu</math>M) を投与したところ、DCEBIO による筋管径増加が有意に抑制された。ミトコンドリア内膜 <math>K^{+}</math> チャンネル開口は緩和な <math>\Delta\Psi_m</math> 低下とミトコンドリア ROS (mitoROS) 増加を介して Akt/mTOR 経路を活性化させる。DCEBIO は C2C12 細胞において <math>\Delta\Psi_m</math> を低下させ、この反応は TRAM-34 により抑制された。さらに薬理学的研究により、mitoROS、Akt、mTOR が DCEBIO による筋管肥大に関与していることが明らかになった。筋病変に対する <math>IK_{Ca}</math> チャンネルの役割を解析するためにリポ多糖誘発性筋萎縮に対する DCEBIO の効果を検討したところ、DCEBIO は有意に筋管径減少を緩和させた。</p> <p>【今後の展望】ミトコンドリア <math>IK_{Ca}</math> チャンネルが mitoROS/Akt/mTOR 経路を活性化することで筋肉量を増加させる。本研究は <math>IK_{Ca}</math> チャンネルの筋疾患治療薬開発としての有望性を示せた。</p>