

主 論 文 要 旨

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	大橋 麻依子
主 論 文 題 名				
Granulocyte-colony stimulating factor enhances load-induced muscle hypertrophy in mice (顆粒球コロニー刺激因子は運動過負荷による筋肥大を促進する)				
(内容の要旨)				
<p>Granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) は顆粒球の分化・増殖促進作用、造血幹細胞の末梢血への動員作用があり、血液疾患や化学療法後の白血球減少症に対し臨床で広く利用されている。近年、G-CSFは血球系への作用の他に、心筋細胞増殖効果や中枢神経保護作用を示すこと、さらには、筋衛星細胞を介した筋再生促進効果を示すことが報告されている。しかしながら、骨格筋に対するG-CSFの直接的な作用に関しては、ほとんど知見がない。本研究では、マウスモデルを利用し、骨格筋量制御に対するG-CSFの作用を検討した。</p> <p>はじめに、片側後肢固定モデルを利用し、不動性筋萎縮に対するG-CSFの作用を検討した。本研究では、老化に伴うG-CSFの作用の変化も明らかにしたいと考え、若齢マウス(10-12週齢)ならびに老齢マウス(45-60週齢)を使用した。G-CSFは明らかな筋萎縮抑制効果を示さなかったが、意外なことに、老齢マウスにおいて、非固定脚の筋重量を有意に増加させることが示された。また、筋肥大誘導モデルである協働筋切除モデルにおいても、G-CSF投与にて筋重量がより増加することが明らかとなった。これらの結果から、G-CSFは代償性に過負荷となった筋の肥大を促進する効果を有し、その作用は老齢マウスにおいて、より顕著であることが示唆された。また、この効果は、G-CSF受容体を欠失させた遺伝子改変マウスでは消失しており、このことからG-CSFによる筋肥大促進効果はG-CSF受容体依存的であることが明らかとなった。また、筋過負荷によるG-CSFおよびG-CSF受容体のmRNA発現量を検討したところ、若齢マウスではG-CSFおよびG-CSF受容体双方のmRNA発現量が増加する一方、老齢マウスではG-CSF受容体のみ発現量が亢進することが明らかとなった。このことから、老齢マウスでは筋負荷時においてG-CSFの産生がG-CSF受容体に比し相対的に低下しており、G-CSFに対する感受性が亢進した状態にあると推測された。</p> <p>次にG-CSFの筋細胞に対する作用を検討するため、筋芽細胞様細胞株C2C12細胞を用いて、G-CSFの添加実験を行った。C2C12細胞を筋管に分化誘導し、G-CSFを添加したところ、G-CSFは筋管径を有意に増大することが明らかになった。またWesternブロットにて筋肥大に関わるシグナル分子の発現を検討したところ、G-CSFはAKT, mTORおよびERK1/2のリン酸化を亢進し、その効果はC2C12細胞の分化に伴い増強されることが観察された。</p> <p>以上の結果から、G-CSFはG-CSF受容体を介し、筋細胞に直接作用することで、筋細胞の同化を促進することが明らかとなった。このことから、G-CSF-G-CSF受容体シグナルは筋萎縮症、サルコペニアに対する新規治療標的となりうることを示唆された。</p>				