

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	中 村 賢
主 論 文 題 名				
Insulin-like growth factor-I is required to maintain muscle volume in adult mice (インスリン様成長因子-1はアダルトマウスにおいて骨格筋量の維持に必要である)				
(内 容 の 要 旨)				
サルコペニアは高齢者の筋重量の低下と筋力または身体機能の低下と定義され、転倒による骨折がADL低下や健康寿命短縮につながるものが問題となっています。インスリン様成長因子-I (Insulin-like growth factor-I : IGF-I) は、胚発生と骨恒常性の調節など多様な機能を持つペプチドで、血清IGF-I濃度が思春期以降は加齢とともに低下していくことが過去に報告されています。IGF-Iの筋骨格系に対する作用としては、過剰発現で筋重量が増加し、IGF-I欠損やIGF-I受容体欠損によって筋重量が減少することが分かっています。しかしIGF-Iまたはその受容体欠損マウスは胎生致死や生後数時間の死亡をきたすために、アダルトマウスにおけるIGF-Iの筋肉への影響は分かっていませんでした。そこでpolyIpolyCを投与後に時間的にIGF-IをConditional knockout (cKO) できるマウスを用いて、アダルトマウスにおいて加齢に伴う血清IGF-I濃度の低下を再現することで筋重量や筋機能に変化するかどうかを調べました。 <i>Igf-I^{flox/flox}</i>マウスと<i>Mx1 Cre</i>マウスを交配して<i>Mx1 Cre / Igf-I^{flox/flox}</i> (IGF-I cKO) マウスを作製し、対照群として<i>Igf-I^{flox/flox}</i> (Control) マウスを使用しました。生後8週齢からpolyIpolyCを注射することで、アダルトマウスの血清IGF-I濃度は1週間後には有意に減少し、10週間後には半減しました。インスリン様作用を持つIGF-I濃度の減少は血糖上昇をきたす可能性がありましたが、血糖値に変動は見られませんでした。IGF-Iの半減によって速筋である腓腹筋、四頭筋および遅筋であるヒラメ筋の筋重量と筋断面積および前肢握力は優位に減少しましたが、IGF-Iの制御を受けるとされる骨量は減少しませんでした。Controlに対してIGF-I cKOの腓腹筋では、同化因子である<i>Eif4e</i>と<i>p70S6K</i>の発現が減少しましたが、異化因子である<i>MuRF1</i>発現は変化がなく、<i>Atrogin-1</i>発現は増加ではなく減少していました。IGF-I cKOの腓腹筋および四頭筋で同化タンパクのAktおよびErkは優位に減少していましたが、異化タンパクのSmad2とSmad3は減少傾向ながら有意差は認めませんでした。 IGF-Iは胎生期の筋肉量を制御することが分かっていたましたが、アダルトマウスになった後でも筋肉量を制御していることが新たに分かりました。加齢とともに血清IGF-I濃度が減少し、サルコペニアが発症および進行することが動物モデルで再現できました。この結果はIGF-Iの補充によってサルコペニアの予防や治療ができる可能性を示唆します。また同化を制御するIGF-I-Akt-mTOR-S6K経路と異化を制御するMyostatin-Smad経路は互いに負のフィードバックを掛け合う関係にあり、血清IGF-I濃度の減少は同化の抑制と異化の亢進をきたすと予想されましたが、結果としては両方が抑制されました。加齢性筋萎縮においては骨代謝のように低回転型の筋代謝をきたす可能性が示唆されました。				