

論文内容要旨

報告番号	甲栄第 287 号	氏名	北畑 香菜子
題目	Additional effects of simultaneous treatment with C14-Cblin and celastrol on the clinorotation-induced rat L6 myotube atrophy (3D-clinorotationによるラットL6筋管萎縮に対するC14-Cblin及びcelastrolの同時投与による相加効果)		
<p>寝たきりなどのunloading環境では、ユビキチン-プロテアソームたんぱく質分解経路 (UPS) を介したinsulin-like growth factor-1 (IGF-1) シグナル障害によって筋萎縮が誘導される。研究グループの先行研究において、大豆たんぱく質に多く含まれるCblin/Cblin様ペプチドをミリストイル化したCblinペプチド(C14-Cblin)と、台湾クロヅル由来のセラストロールによるUPSの抑制効果を報告してきた。C14-CblinはIGF-1シグナル障害を誘導するユビキチンリガーゼcasitas B-lineage lymphoma-b (Cbl-b) の機能を抑制し、一方、セラストロールはHeat shock protein70 (HSP70) を介してIGF-1シグナル伝達を賦活化する。以上の知見より、これらの天然由来の生理活性物質を同時投与することで、より強い抗筋萎縮効果が得られるのではないかと考えた。</p> <p>本研究では、細胞にUnloading環境を供することができる3D-Clinorotation装置を用いて、ラットL6筋管細胞の萎縮に対するC14-Cblin及びセラストロールの単独および同時投与による抑制効果を検討した。まずL6筋管細胞をUnloading環境で3日間培養を行い</p> <p>muscle atrophy F-box protein/atrogin-1、muscle RING finger protein-1 (MuRF-1) やCbl-bの筋萎縮関連遺伝子の発現上昇を確認した。C14-Cblinまたはセラストロールの単独投与はUnloading環境による筋萎縮関連遺伝子の発現上昇を有意に抑制した。しかしながら、同時処理による相加的な発現抑制効果は確認できなかった。次に、IGF-1シグナルに対するC14-Cblin及びセラストロールの効果について検証した。L6筋管細胞を3D-Clinorotationに供すると、IGF-1シグナルの重要なメディエーターであるinsulin receptor substrate-1 (IRS-1) 量が減少する。C14-Cblinまたはセラストロールの処理はこの3D-ClinorotationによるIRS-1量の減少とその下流のForkhead box O3 (FOXO3) のリン酸化を抑制した。しかし、同時投与による相加効果は認められなかった。最後に、筋管径とミオシン重鎖 (myosin heavy chain) 量へのC14-Cblin及びセラストロールの影響を検討した。</p> <p>C14-Cblinおよびセラストロールの単独投与はUnloading環境による筋管径とMyHC量の減少を阻害した。その阻害効果はセラストロールの方が強かった。興味深いことに、C14-Cblinおよびセラストロールの同時投与は、筋管径とMyHC量の減少を相加的に阻害した。IGF-1シグナルなどには相加的な効果は見られなかったにも関わらずMyHC量では相加的な効果が観察されたのは、これらの成分の抗酸化作用やプロテアーゼ阻害効果などIGF-1シグナルに対する作用以外の効果が考えられた。</p> <p>本研究の結果は、天然由来の物質であるC14-Cblin及びセラストロールにUnloading環境による筋萎縮に対して相加的な抑制効果が期待できることを示唆した。</p>			

報告番号	甲 栄 第 287 号	氏名	北畑 香菜子
審査委員	主査 瀬川 博子 副査 酒井 徹 副査 馬渡 一論		
<p>題目</p> <p>Additional effects of simultaneous treatment with C14-Cblin and celastrol on the clinorotation-induced rat L6 myotube atrophy (3D-clinorotationによるラットL6筋管萎縮に対するC14-Cblin及びcelastrolの同時投与による相加効果)</p> <p>著者</p> <p><u>Kanako Kitahata</u>, Takayuki Uchida, Runa Taniguchi, Ayano Kato, Kosuke Sugiura, Iori Sakakibara, Motoko Oarada, Tomoya Fukawa, Park Junsoo, Choi Inho, Takeshi Nikawa</p> <p>令和 4 年 2 月 14 日 Journal of Medical Investigationに受理済</p> <p>要旨</p> <p>寝たきりなどのunloading環境では、ユビキチン-プロテアソーム蛋白質分解経路を介した insulin-like growth factor-1 (IGF-1) シグナル障害によって筋萎縮が誘導される。研究グループの先行研究において、大豆蛋白質に多く含まれるCblin/Cblin様ペプチドをミリストイル化した Cblinペプチド(C14-Cblin)と、台湾クロヅル由来のセラストロールによるユビキチン-プロテアソーム蛋白質分解経路の抑制効果を報告してきた。C14-CblinはIGF-1シグナルを障害するユビキチンリガーゼCasitas B-lineage lymphoma-b (Cbl-b)の活性を抑制し、一方、セラストロールは Heat shock protein70 (HSP70)を介してIGF-1シグナルを賦活化する。以上の知見より、これらの天然由来の生理活性物質を同時投与することで、より強い抗筋萎縮効果が得られるのではないかと考えた。</p> <p>本研究では、細胞にUnloading環境を供することができる3D-Clinorotation装置を用いて、ラットL6筋管細胞の萎縮に対するC14-Cblinとセラストロールの単独投与および同時投与による抑制効果を検討した。まずL6筋管細胞をUnloading環境で3日間培養を行いmuscle atrophy F-box protein (MAFbx)/atrogin-1, muscle RING finger protein-1 (MuRF-1)やCbl-bの筋萎縮関連遺伝子の発現上昇を確認した。C14-Cblinまたはセラストロールの単独投与はUnloading環境による筋萎縮関連遺伝子の発現上昇を有意に抑制した。しかしながら、同時処理による相加的な発現抑制効果は確認できなかった。次に、IGF-1シグナルに対するC14-Cblin及びセラストロールの効果について検証した。L6筋管細胞を3D-Clinorotationに供すると、IGF-1シグナルの重要なメディエーターであるinsulin receptor substrate-1 (IRS-1)量が減少する。C14-Cblinまたはセラストロールの処理はこの3D-ClinorotationによるIRS-1量の減少とその下流のForkhead box 03 (FOX03)のリン酸化を抑制した。しかし、同時投与による相加効果は認められなかった。最後に、筋管径とmyosin重鎖(MyHC)量へのC14-Cblin及びセラストロールの影響を検討した。C14-Cblinおよびセラストロールの単独投与</p>			

はUnloading環境による筋管径とMyHC量の減少を阻害した。その阻害効果はセラストロールの方が強かった。興味深いことに、C14-Cb1inおよびセラストロールの同時投与は、筋管径とMyHC量の減少を相加的に阻害した。IGF-1シグナルなどには相加的な効果は見られなかったにも関わらずMyHC量では相加的な効果が観察されたのは、これらの成分の抗酸化作用やプロテアーゼ阻害効果などIGF-1シグナルに対する作用以外の効果が考えられた。

本研究の結果は、天然由来の物質であるC14-Cb1in及びセラストロールにUnloading環境による筋萎縮に対して相加的な抑制効果が期待できることを示唆した。これらの成果は、寝たきりや無重力による筋萎縮に対する有効な機能性食材の開発に通じるものであり、博士（栄養学）の学位に値すると判定した。