

論文の和文概要

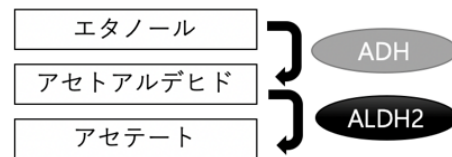
氏名 Eunbin Jee

(博士論文の題目)

骨格筋の適応に対するアルデヒド脱水素酵素 2 欠損の影響

(博士論文の概要)

骨格筋は身体の約 40%以上を占める最大の組織であり、姿勢保持、動作、体温の維持などに貢献する。最近の研究では、骨格筋が内分泌器官として身体その他臓器・器官と相互作用することが示されている。骨格筋は可塑性が高いため、さまざまな状況での筋肉代謝を理解することが重要である。アセトアルデヒド脱水素酵素 2 (ALDH2) は肝臓でアルコールの代謝物であるアセトアルデヒドを分解する解毒酵素である。近年は ALDH 2 が骨格筋の恒常性維持にも寄与する可能性を見出している。ALDH2 欠損は、骨格筋細胞の活性酸素種を増加させ、ミトコンドリアネットワークに損傷を与えることにより、骨格筋に悪影響を与えることが最近報告された。しかし、ALDH2 欠損が筋萎縮時の筋肉代謝に悪影響を与えるかは研究されていない。本研究では、筋萎縮および筋肥大における骨格筋の適応に対する ALDH2 欠損の影響を調査することにした。

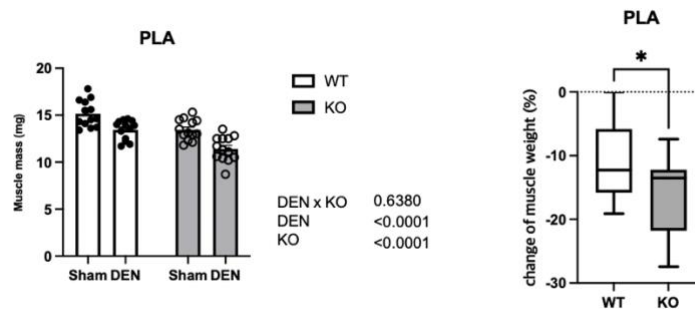


まず、骨格筋における ALDH 2 の役割のさらなる理解にむけて、骨格筋への坐骨神経切除 (DEN) 誘発性筋萎縮症と協働筋切除 (SA) 誘発性筋肥大が、ALDH 2 発現量を変化させるか否かを検討した。10 週齢の雄性 C57BL/6J マウスに、1) 3 日と 7 日間の坐骨神経切除、2) 3 日と 7 日間の協働筋切除を施し、ALDH2 のタンパク質量と遺伝子発現を足底筋で評価した。DEN は、Aldh2 遺伝子と ALDH2 タンパク質レベルを増加させた。さらに、Aldh2 の遺伝子発現は SA 後に減少したが、ALDH2 タンパク質レベルは減少しなかった。

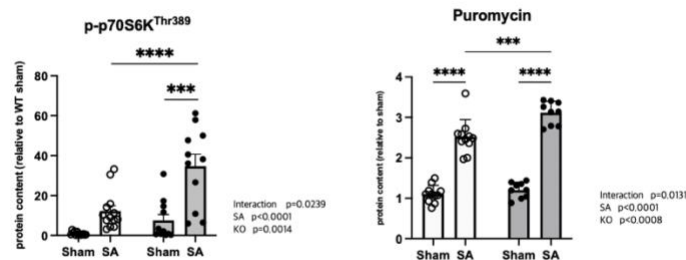
その後、ALDH2 欠損が 7 日間の DEN 後に筋肉量とミトコンドリア機能を変化させるかを、10 週齢の雄性 ALDH2 ノックアウト (KO) マウスと野生型 (WT) マウスを使用して調べた。その結果、ALDH2 欠損は、足底筋の DEN 誘発性筋萎縮を悪化させた。KO マウスは、DEN の有無にかかわらず、腓腹筋と足底筋の筋肉サイズが小さかった。さらに、ALDH2 欠損は、DEN 後

様式 3 号

のミトコンドリア呼吸の減少傾向と ROS 産生の増加を示した。



次に、ALDH2 欠損が 7 日間の SA 後に筋肥大や筋タンパク質合成に与える影響を 10 週齢の雄性 KO マウスと WT マウスを用いて比べた。その結果、ALDH2 欠損は p-p70S6K とピューロマイシンを増加させたが、筋肉量は変化させなかった。



要約すると、ALDH2 欠損は DEN 誘発性筋萎縮を増強し、ミトコンドリア機能を低下させた。さらに、筋肥大の場合は、ALDH2 欠損は SA 誘発性筋肥大の筋タンパク質合成を増加させたが、その効果は筋構造を変えるには不十分だった。結論として、ALDH2 欠損は、筋肥大より筋萎縮において主に筋代謝に影響を与えることがわかってきた。ALDH2 欠乏症が筋萎縮時の筋肉の健康に悪影響を与えることを示唆している。