

# 論文の和文要旨

氏名 李基赫

(博士論文の題目)

**Iterative interaction between muscle and nerve cells after eccentric contraction-induced muscle damage**

(伸張性収縮誘発性筋損傷における筋細胞と神経細胞の相互作用)

(博士論文の要旨)

はじめに

過度な伸張性収縮は筋損傷を誘発することが知られている。また、越智らは速い角速度の伸張性収縮（180度/秒、以下180EC）が筋萎縮を促すタンパク質分解因子の発現を誘発することを報告している。しかし180ECによるタンパク質分解因子の発現亢進の原因は未だに明らかにされていない。

これまでの伸張性収縮による筋損傷に関する研究は筋組織の損傷のみに着目しており、伸張性収縮が筋内の神経組織損傷を誘発させるかどうかに関しては不明である。一方で、伸張性収縮による筋紡錘、運動単位、ECカップリングなどの機能上の欠損は報告されていた。私は速い角速度での伸張性収縮におけるタンパク質分解亢進では神経損傷が寄与するとの仮説を立てた。

本研究の目的は強度の高い伸張性収縮（180EC）がタンパク質分解の促進を誘発するメカニズムを明らかにすることである。その際、伸張性収縮による神経損傷の誘発が鍵因子であることを仮定した。

## 第二章 伸張性収縮後の筋タンパク質分解亢進におけるAMPKの役割

AMPKの活性化はタンパク質分解と関連するFoxO1やFoxO3aの脱リン酸化及びmyostatinの発現を誘発することが報告されている。第二章の目的は既に越

## 様式 3 号

智らによって報告されている 180EC 後に観察される筋タンパク質分解の亢進には AMPK の活性化が関連するのかを明らかにすることである。

Wistar 系ラット(11 週齢、オス、18 匹)を対象とし、角速度の速い(180 度/秒)伸張性収縮群(180EC 群)、角速度の遅い(30 度/秒)伸張性収縮群(30EC 群)、コントロール群に分けた。伸張性収縮はラットの右の下腿三頭筋に皮膚電極を貼付し電気刺激で筋を収縮させる同時に足関節 90 度から 45 度の強制背屈することによって導入した。伸張性収縮終了後、AMPK の活性化、FoX01 と FoX03a の脱リン酸化、myostatin の発現を確認するために伸張性収縮 7 日後に各群のラットの解剖を行い、下腿三頭筋を摘出して腓腹筋を対象としウエスタンブロットティング分析を行った。

180EC 群において 7 日後、タンパク質の分解を示す FoX01 及び FoX03a の脱リン酸化と myostatin の発現が有意に増加した。さらに 180EC の群は AMPK の活性化が有意に増加し、FoX01 及び FoX03a の脱リン酸化と myostatin の発現の増加には AMPK の活性化が関連する可能性が示された。

### 第三章 筋損傷を誘発する過度な伸張性収縮は末梢神経の構造的、機能的欠損を併発する

主な筋損傷は筋挫傷と肉ばなれ損傷である。筋挫傷では筋組織とあわせて神経損傷が併発することが報告されている。一方、伸張性収縮において筋損傷が誘発されることは知られているが、神経損傷に関しては報告されていない。第三章の目的はタンパク質分解を促す 180EC が筋損傷及び神経損傷を誘発するのかを検討することである。

本章の実験条件は第二章の実験とほぼ同一であるが、180EC 群と 30EC 群に伸張性収縮後 10 日後群を追加した。さらに伸張性収縮後に筋損傷を確認するため

## 様式 3 号

に、伸張性収縮前、3 日後、7 日後、10 日後に足関節 90° における等尺性発揮トルクを測定した。神経損傷の評価はラットの坐骨神経から分枝した神経を対象として神経伝導速度を測定した。また、坐骨神経を摘出しウエスタンブロッティング法を用いて神経損傷を示すタンパク質の発現を確認した。

180EC は伸張性収縮を行う前の日に比べて 7 日後まで有意に等尺性発揮トルクが減少した。神経損傷の有無は神経の伝導速度が 180EC を行った 7 日後群で有意に減少した。また、髄鞘の構成物質 (p0) の発現が有意に低下し、180EC によって神経損傷が発生される可能性が示唆された。

### 第四章 神経損傷によって誘発される筋タンパク質分解では myostatin と MuRF1 の発現が重要である

第四章では第二章で得られた 180EC による筋タンパク質分解の誘発因子 (FoX01 や FoX03a の脱リン酸化と myostatin) の発現及び AMPK の活性化の増加が第三章での 180EC による神経損傷と関連性を示すかを明らかにすることを目的にした。

神経損傷はラットの坐骨神経を露出し、ピンセットで圧迫させることで損傷させた。損傷後、皮膚を縫合し、3 日後、7 日後、14 日後、28 日後群に分け解剖を行い腓腹筋の湿重量を測定した。また、FoX01 や FoX03a の脱リン酸化、myostatin 及び MuRF1 の発現、AMPK の活性化はウエスタンブロッティング法を用いて確認した。

ラットの坐骨神経損傷後 28 日後まで腓腹筋の湿重量が有意に減少し、特に 14 日後で減少の割合が一番高かった。さらに坐骨損傷 14 日後は AMPK の活性化を示す ACC のリン酸化と筋萎縮を示す myostatin の発現が有意に増加した。また、タンパク質分解を示す MuRF1 の発現は 3 日後と 14 日後に有意に増加した。しか

## 様式 3 号

し、FoX01、FoX03a においては第二章の結果とは異なり FoX01 は有意にリン酸化され、FoX03a の変化はなかった。

本研究では 180EC が筋萎縮に係わるタンパク質分解及び神経損傷を誘発し、その原因として AMPK の活性化と myostatin 及び MuRF1 の増加が関与する可能性が示唆された。