

(様式4)

学 位 論 文 の 内 容 の 要 旨

(一ノ瀬 剛) 印

Possible involvement of IGF-1 signaling on compensatory growth of the infraspinatus muscle induced by the supraspinatus tendon detachment of rat shoulder

(ラット肩関節における棘上筋腱断裂により誘導された棘下筋の代償性成長におけるインスリン様成長因子シグナルの関与の可能性)

(学位論文の要旨) 2,000字程度、A4判、ワープロ等使用

【背景】 腱板断裂は中高年者において一般的な筋骨格系疾患の一つであり、生じる肩関節の疼痛や筋力低下は日常生活動作の障害をもたらす。この治療に際し、腱断裂を免れた残存構成筋をトレーニングする事で失われた腱板機能を代償させることを目的に保存療法を行う場合があるが、実際に残存構成筋がトレーニングの結果としての肥大を呈するかについてはごく少数の限られた報告があるのみである。

【目的】 本研究の目的はラット肩関節の棘上筋腱を切離して作成した腱板断裂モデルにおいて残存する棘下筋の代償性肥大、およびインスリン様成長因子(IGF-1)/Aktシグナル伝達系活性化の有無を調査することである。

【方法】 雄性Wistarラット35匹を用い、全てのラットに全身麻酔下に左肩の棘上筋腱断裂処置を行い、術後0, 3, 7, 14, 28, 56, 84日後に5匹ずつ屠殺し、左肩の棘上筋、棘下筋を採取した。採取した筋肉の重量を測定し、全体重に対する比を算出した。また、採取した棘下筋については重量測定後にPCRによるIGF-1、IGF-1受容体のmRNA発現、ELISAによる筋細胞内のIGF-1タンパク濃度の定量、およびウエスタンブロッティングによるAkt、リン酸化Akt(p-Akt)のタンパク発現を測定した。筋重量および遺伝子、タンパクの発現量を一元配置分散分析にて群間比較し、また、筋重量と生体分子の発現量の相関を統計学的に解析した。

【結果】 腱断裂を施した棘上筋の全体重に占める重量比は術後7日より術前よりも有意に低下し、観察期間中の増加は認めなかった。残存する棘下筋の重量比は術後3日で一時的に低下した後に増加し、術後28, 56, 84日で術後3日に対し有意に増加した。IGF-1のmRNA発現は術後7日に一過性に増加した後、術後14日より増加傾向を示し、術後3日に対し術後7, 56, 84日で有意に増加した。IGF-1受容体のmRNA発現は術後3日より有意に増加し、観察期間中は低下しなかった。細

胞内のIGF-1タンパク濃度は術後3日で一時的に増加し、術後14日に再度増加したのちに低下傾向を示しており、術後3日に対し術後0, 7, 28, 56, 84日で有意に低値であった。p-Akt/Akt比は術後14日まで低下し、術後28日以降は上昇し術前と同レベルを維持し続けた。棘下筋の筋重量比と棘下筋において発現していた生体分子の相関については、IGF-1 mRNAの発現量は棘下筋の重量と正の相関を示す傾向にあり($r=0.331$, $p=0.052$)、細胞内のIGF-1タンパク濃度と負の相関を示す傾向にあった($r=-0.313$, $p=0.067$)。細胞内のIGF-1タンパク濃度は棘下筋の重量と有意な負の相関を示し($r=-0.572$, $p<0.01$)、p-Akt/Akt比とも有意な負の相関を示していた($r=-0.499$, $p=0.002$)。

【考察】本研究において腱断裂した棘上筋の重量は常に低下していたのに対し、残存する棘下筋の重量は一過性の低下後に増加する傾向を示していた。過去の研究ではラットの後肢に対し共同作用筋の一部を切離して作成した代償性筋肥大モデルラットにおいて、残存筋の重量は急速かつ有意に増加していたと報告されているが、この差異はモデルの作成方法や本研究の対象である前肢と過去の研究で対象となっていた後肢での機能的要請の違いに起因すると考えられた。

IGF-1は骨格筋の発生・維持に関わるほか、運動負荷に応じて骨格筋細胞での生合成、分泌が促進され、筋肥大に強く関与する分子である、本研究では残存する棘下筋でのIGF-1 mRNAは術後増加傾向を示し、棘下筋の重量に対しても正の相関を示す傾向にあった。一方で、細胞内のIGF-1タンパクの濃度は棘下筋の重量に対し有意な負の相関を示していた。また、IGF-1の下流で筋肥大に関与しているAktのリン酸化(活性化)が細胞内のIGF-1タンパク濃度と負に相関していた。これらの結果から、IGF-1のmRNA発現の増加がその生合成の促進を、タンパク濃度の低下と下流シグナルの活性化が細胞外への分泌促進を示唆することから、棘下筋の重量変化に対しIGF-1の生合成・分泌が深く関与していることが推測された。

【結論】本研究の結果より、棘上筋腱の断裂により生じた残存する棘下筋の重量変化には、筋肥大関連遺伝子であるIGF-1/Aktシグナルが関与していることが推測された。