

審査結果の要旨

論文提出者 池 炫 錫 (チー ヒョンソク)

筋肉は刺激に応じて自己を変える能力である可塑性が強い。こうした適応を誘導する要因となるのは神経刺激、内分泌刺激、力学的な力などが挙げられ、その結果として必要なタンパク質量を変化させることが、1つの適応方法である。本研究では筋肉の適応性について、タンパク質量の量的変化から検討した。本研究で注目したタンパク質は、細胞骨格タンパク質であるチューブリンと、シャペロンタンパク質でありチューブリンを基質とする α B-クリスタリン、筋肉の機能的及び代謝的特性を決める一つの指標としてミオシン重鎖アイソフォームである。これらのタンパク質に注目した理由は、細胞骨格タンパク質のネットワーク構造は筋肉への機械的刺激への対応に重要であること、さらに細胞骨格タンパク質を基質とするシャペロンタンパク質との相互関連が筋肉の適応について果たす役割が考えられることからである。

まずラットを用いてこれら3つのタンパク質量が安静時にどのような量的関係にあるのかを求めたところ、ミオシン重鎖 I が優位に発現するヒラメ筋とミオシン重鎖 α が優位に発現する心房や心室では、他の筋肉に比べてチューブリン量と α B-クリスタリン量が多く発現し、ミオシン重鎖 II b が優位に発現する筋肉ではチューブリン量と α B-クリスタリン量が少ないことを確認した。 α B-クリスタリンタンパク質量とチューブリンタンパク質量は高い相関を持ち、ミオシン重鎖タンパク質構成比と α B-クリスタリンもチューブリンとも関係があることを確認した。しかし、より細かく検討をすると同じミオシン重鎖アイソフォームの比率が多くても、 α B-クリスタリンとチューブリンの関係には差が見られたことから、筋肉内でのこれらのタンパク質量にはその筋肉の機能性、異なった付着位置による力学的な環境の差にも依存することが考えられた。

次に 15 日間の後肢懸垂を行い、筋肉の萎縮によって、3 つのタンパク質量がどう変化するかについて検討した。その結果チューブリンと α B-クリスタリンはどちらも減少し、ミオシン重鎖も速筋化が起こることが明らかとなった。ただしこの時結果として伸張状態にあった筋肉では萎縮は起こらず、ミオシン重鎖アイソフォームは遅筋方向へ増加傾向を示し、チューブリン量は変化せず、 α B-クリスタリンは増加した。そこで次に筋肉の伸張刺激が3つのタンパク質量に影響を与えるのかについて、伸張性収縮刺激を与えた時の変化について検討した。その結果ヒラメ筋で、ミオシン重鎖 I の比率が増加するが、 α B-クリスタリン量に変化は見ら

れず、またチューブリン量は減少した。この結果は麻酔が効いている状態で受動的な伸張刺激を受けたためだと考えられ、チューブリンの発現には神経系の制御が関係することが示唆された。また α B-クリスタリンとチューブリンの筋線維タイプ依存的な量的変化が認められなかったことから、各々のタンパク質を制御する調節因子が異なることが示唆された。

本研究では各々の筋の位置や機能的特性による筋の伸張度及び収縮度が、ターゲットとした α B-クリスタリン、チューブリン、ミオシン重鎖タンパク質量を調節する重要な因子であることが示された。これらのタンパク質は筋細胞レベルでの生命維持、変化に対する対応性において重要なタンパク質であると考えられることから、この3つのタンパク質の相互関係はこれまで検討されてこなかった筋の適応性を説明する一つの端緒を提供したといえる。

以上から、本審査委員会は博士(学術)の学位を授与するにふさわしいものと認定する。