

学位論文の要約

Prevention of Burn-induced Inflammatory Responses and Muscle
Wasting by GTS-21, a Specific Agonist for $\alpha 7$ Nicotinic
Acetylcholine Receptors

($\alpha 7$ アセチルコリン受容体刺激薬 GTS-21 は熱傷後の炎症反応と筋萎
縮を防止する)

2017 年 3 月

Shizuka Kashiwagi

柏木 静

Anesthesiology

Yokohama City University Graduate School of Medicine

横浜市立大学大学院 医学研究科 医科学専攻

生体制御・麻酔科学

(Doctoral Supervisor: Takahisa Goto, Professor)

(指導教員： 後藤 隆久 教授)

1. 序論

敗血症や重症熱傷のような全身性炎症反応を示す病態では、異化亢進による全身の骨格筋萎縮が認められる。骨格筋萎縮は人工呼吸器からの離脱やリハビリテーションが遅延する原因となり、予後に影響を及ぼす危険因子である。このような病態での異化亢進の原因として、全身性炎症反応に伴うサイトカイン過剰分泌による IL-1 β /NF- κ B 経路、IL-6/STAT3 経路、FOXO 経路などの活性化が知られている(Cohen et al. 2015)。 α 7 ニコチン性アセチルコリン受容体(α 7nAChRs)は筋萎縮を呈する患者のマクロファージや末梢組織で発現が増加し、また、 α 7nAChRs 刺激は炎症反応を抑制することが知られている(Wang et al. 2003)。本研究ではマウス熱傷モデルに対して α 7nAChRs 特異的アゴニストである GTS-21 を投与すると、熱傷後の骨格筋中の炎症反応およびタンパク分解に関わるシグナル経路が抑制され、骨格筋の萎縮が軽減されるという仮説を検証した。

2. 方法

8 週齢のオスの C57BL6/J マウスに対して全身麻酔下に 30%体表面積体幹部熱傷モデルを作成し、GTS-21 10mg/kg を投与した。熱傷 6 時間後に熱傷遠隔部位である前脛骨筋および血清を採取し、炎症性サイトカインの mRNA、タンパクレベルを測定した。また、熱傷 1 日後に同骨格筋での STAT3 および NF- κ B のリン酸化タンパク発現量や筋萎縮遺伝子の発現量を測定した。さらに、熱傷 3 日後に体重と前脛骨筋重量を測定した。別の実験では、GTS-21 が α 7nAChRs を介して作用していることを確認するために、GTS-21 とともに α 7nAChRs アンタゴニストであるメチルカコニチン(MLA)を投与した状態でサイトカイン mRNA を測定するとともに、 α 7nAChR ノックアウト(α 7KO)マウスに対して熱傷モデル作成・GTS-21 投与を行い、前脛骨筋重量を測定した。

3. 結果

GTS-21 投与により熱傷後の IL-6、IL-1 β などのサイトカイン mRNA の発現増加が減弱した (図 A, B)。また熱傷により、骨格筋中のサイトカイン下流の炎症メディエーターである STAT3 および NF- κ B のリン酸化(活性化)は増加したが、この増加は GTS-21 投与により有意に減弱した (図 C)。同様に、タンパク分解経路に関連するシグナルである MuRF1 および FOXO1 も熱傷後に増加を認めたが、GTS-21 治療により有意に減少した (図 D)。これらの結果と関連して、GTS-21 は熱傷後の体重および前脛骨筋重量の減少を軽減した (図 E)。GTS-21 投与によるこれらの効果は α 7AChRs アンタゴニストであるメチルカコニチン投与および α 7KO マウスでは認められなかった(図 F)。

4. 考察

本研究では、マウスの体幹部熱傷モデルに対して α 7nAChRs アゴニストである GTS-21 を用いることで、(1)熱傷遠隔部位の骨格筋および血中のサイトカイン増加が改善すること、

(2)サイトカイン下流の転写因子である STAT3およびNF- κ Bのリン酸化が抑制されること, (3)タンパク分解シグナルである MuRF1 と FOXO1 の増加が抑制されること, (4)熱傷遠隔部位の筋重量減少が抑制されること, を示した. さらに, GTS-21 のサイトカイン mRNA 抑制効果および熱傷後の筋重量抑制効果は MLA の併用および α 7KO マウスでは認められず, (5)GTS-21 が α 7nAChR を介して効果を発揮していることが示唆された. GTS-21 による α 7nAChR 刺激は熱傷後の全身性炎症反応を抑制し, 筋委縮を改善するための有用な選択肢となりうる.

引用文献

Cohen, S., Nathan, J. A. and Goldberg, A. L. (2015). "Muscle wasting in disease: molecular mechanisms and promising therapies." *Nat Rev Drug Discov* 14(1): 58-74.

Wang, H., Yu, M., Ochani, M., Amella, C. A., Tanovic, M., Susarla, S., Li, J. H., Wang, H., Yang, H., Ulloa, L., Al-Abed, Y., Czura, C. J. and Tracey, K. J. (2003). "Nicotinic acetylcholine receptor alpha7 subunit is an essential regulator of inflammation." *Nature* 421(6921): 384-388.

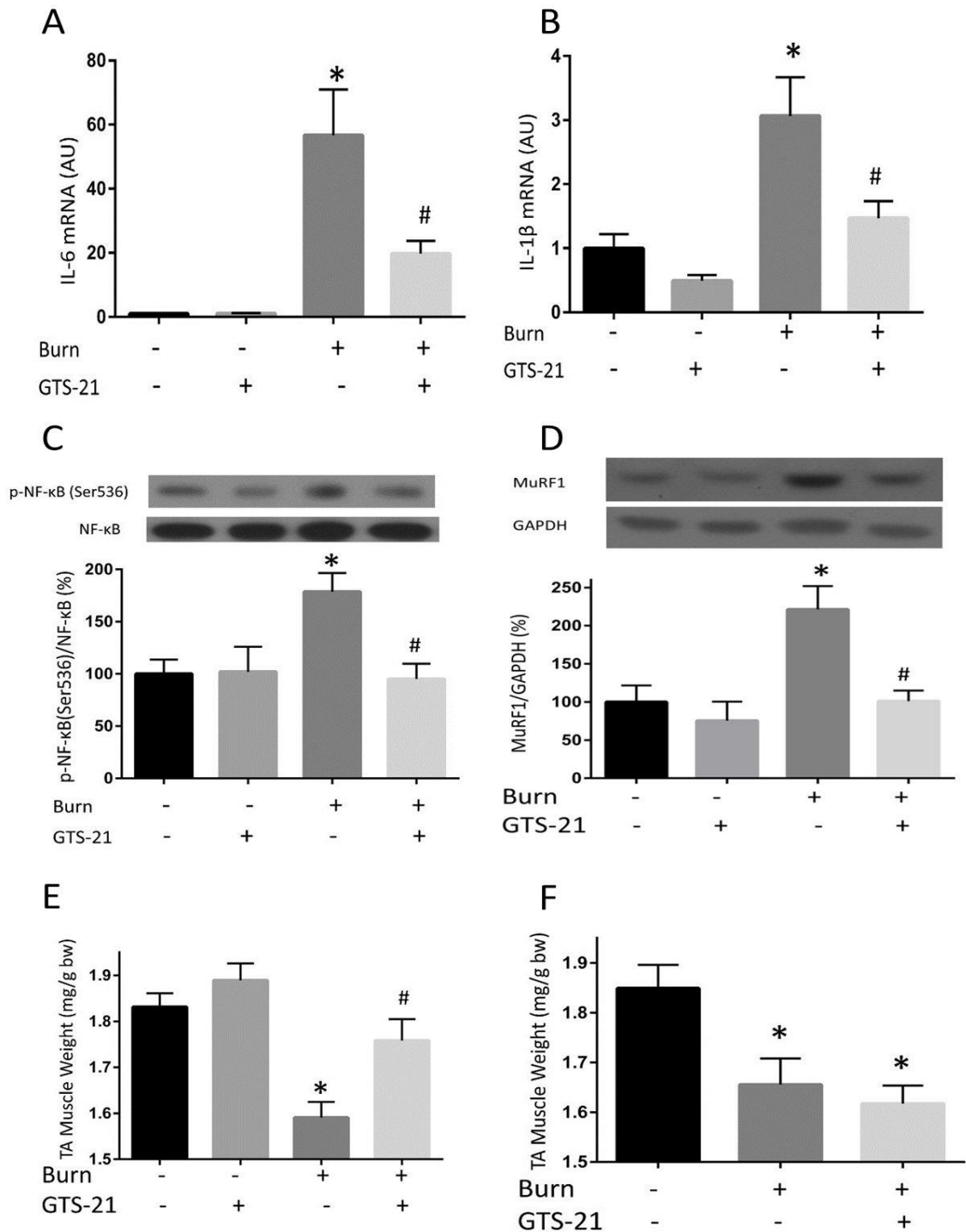


図 体幹部熱傷マウスモデルでは、熱傷遠隔部位の骨格筋で炎症性サイトカインやその下流シグナルの発現が増強し、筋萎縮遺伝子の発現が増加したが、 $\alpha 7$ nAChRs アゴニストの GTS-21 を投与することにより有意な改善を認めた。それと一致して、熱傷後の骨格筋湿重量の減少も GTS-21 投与により軽減したが、 $\alpha 7$ AChRs ノックアウトマウスではこの効果は認められなかった

論文目録

I 主論文

Prevention of Burn-Induced Inflammatory Responses and Muscle Wasting By GTS-21,
A Specific Agonist for $\alpha 7$ Nicotinic Acetylcholine Receptors.

Kashiwagi S, Khan MA, Yasuhara S, Goto T, Tompkins RG, Kaneki M, Martyn JA.

Shock. 2017 Jan;47(1):61-69.

URL:

http://journals.lww.com/shockjournal/Abstract/publishahead/Prevention_of_Burn_Induced_Inflammatory_Responses.98241.aspx

にて閲覧可能