

Involvement of endoplasmic reticulum stress and apoptosis in delayed onset muscle soreness

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-05 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/40263

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 International License.



論文内容の要旨及び審査結果の要旨

受付番号 医博甲第 2401 号 氏名 高橋 竜平
論文審査担当者 主査 尾崎 紀之 印
副査 須田 貴司 印
山田 正仁 印

学位請求論文

題 名 遅発性筋痛症におけるアポトーシスと小胞体ストレスの関与
掲載雑誌名 金沢大学十全医学会雑誌 第 1 2 2 巻第 4 号 1 0 2 頁～1 0 8 頁
平成 2 5 年 1 2 月掲載

遅発性筋痛症（以下 DOMS）は運動から 1～2 日後に生じる筋の不快感であり、その原因として様々な諸説があるが、一定の見解は得られていない。これまでわかっている DOMS の発生メカニズムの 1 つとして、メカニカルストレスにより筋損傷が生じ、炎症反応などによって DOMS を引き起こすと報告されている。強度な運動では、筋繊維に対して部分的な損傷を誘発し、アポトーシスになる。しかしこれまでに DOMS モデルにおいてアポトーシスとの関係を示した報告はなく、本実験ではまず、DOMS 発生メカニズムにおけるアポトーシスの関与について検討した。またアポトーシスのカスケードの 1 つである小胞体ストレスは、過剰な活性化によりアポトーシスを誘導すると報告されている。小胞体ストレスというバランスの崩れた状態を解消するために、細胞は小胞体ストレス応答(以下 UPR)と呼ばれる細胞内情報伝達経路を活性化させる。小胞体ストレスの状態が続くと、UPR は恒常性維持からアポトーシスの促進へと変わる。UPR のアポトーシス誘導への経路の 1 つに、CHOP/GADD153 産生経路が存在し、アポトーシス産生を起こす。また、小胞体ストレスが負荷されたときに特異的に発現が誘導される分子シャペロンの 1 つが GRP78 であり、GRP78 の発現量は UPR の指標となる。これまでに代謝性疾患、腫瘍や脳神経疾患などで様々な小胞体ストレスの関与が報告されているが、DOMS モデルでは小胞体ストレスとの関係を示した報告はない。しかし今回 DOMS モデルでもアポトーシスが起きているなら、その誘因に小胞体ストレスが関与しているのではと仮説した。ラットに、小動物用トレッドミルを用いて、下り坂走による運動を負荷した。下り坂走による運動負荷は Armstrong らの方法に準じて、下り傾斜 15°、速度 20m/min の条件で 5 回繰り返した。このモデルでは、後肢の大腿四頭筋が遠心性運動となり、DOMS を引き起こす。コントロール、運動負荷直後、1 日後、2 日後、3 日後、7 日後にそれぞれ大腿四頭筋を採取した。TUNEL 染色を用い、アポトーシスを評価し、DOMS と小胞体ストレスとの関係を、GRP78 と CHOP/GADD153 の発現量を mRNA による RT-PCR で評価した。TUNEL 染色ではアポトーシス核の割合が運動後 2 日後にピークとなり、その後徐々に低下し、運動後 7 日目にはコントロール群と同等になった。一方 GRP78 と CHOP/GADD153 の mRNA の発現率も、運動後 2 日で mRNA の発現率がピークとなり、運動後 7 日目でコントロール群とほぼ同等になった。これらの結果はいずれも DOMS の不快感の経過と同様な経過をたどっていた。つまり DOMS においてアポトーシスが起これば、その際小胞体ストレスがアポトーシスへの誘因の 1 つとして働いていることが示唆された。