

令和 5 年 6 月 7 日現在

機関番号：10107

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K17800

研究課題名（和文）廃用性筋萎縮に対する $\alpha 7$ アセチルコリン受容体刺激薬GTS-21の抑制効果の検討

研究課題名（英文）Impact of GTS-21 on disuse atrophy.

研究代表者

岩崎 肇（Iwasaki, Hajime）

旭川医科大学・医学部・講師

研究者番号：00599368

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,000,000 円

研究成果の概要（和文）：廃用性筋萎縮モデルのマウスに対し、 $\alpha 7$ アセチルコリン受容体刺激薬であるGTS-21を投与することにより、その筋萎縮抑制効果を調べた。GTS-21は、廃用性筋萎縮による体重減少を抑制しなかったが、腓腹筋やヒラメ筋などの主に遅筋成分を多く含む筋肉の萎縮を抑制した。一方で、速筋成分を多く含む前脛骨筋の筋萎縮抑制効果は乏しかった。筋肉繊維の種類によってGTS-21の筋萎縮抑制効果が異なる可能性が示唆され、この点において今後さらなる研究が必要である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

集中治療室などでの長期臥床による筋力低下を抑制するためには、臥床中にリハビリテーションなどで運動を行うか、早期に離床する意外に方法がない。筋力低下はその後の患者の予後に大きく影響する。本研究で用いた $\alpha 7$ アセチルコリン受容体刺激薬であるGTS-21は、すでに抗炎症効果が示されていたが、筋萎縮抑制効果については報告が少なかった。本研究においてGTS-21は、廃用性筋萎縮による体重減少抑制効果は認めなかったが、一部の筋肉萎縮抑制効果を示した。今後さらなる研究が必要ではあるが、飲み薬などで筋萎縮を抑制する時代が訪れるかもしれない。

研究成果の概要（英文）：Prevention of disuse muscle wasting with GTS-21, a specific agonist for $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptors, was tested. GTS-21 did not prevent atrophy-induced body weight loss. Although GTS-21 did not prevent muscle wasting of tibialis anterior muscle, it prevented muscle wasting of soleus muscle and gastrocnemius muscle.

研究分野：麻酔科学

キーワード：廃用性筋萎縮 $\alpha 7$ アセチルコリン受容体 GTS-21

様 式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) 平成 27 年度科学研究費 (研究代表者: 岩崎肇、研究経費: 273 万円 研究課題: $\alpha 7$ アセチルコリン受容体が筋弛緩抵抗性に与える影響とその改善、研究課題番号: 15K20025)を用いた前研究において、ギプスを用いた不動化による廃用性筋萎縮に伴い萎縮骨格筋上に $\alpha 7$ アセチルコリン受容体 ($\alpha 7$ AChR) の異所性発現・増加を確認した。

坐骨神経結紮による廃用性筋萎縮においても同様に萎縮骨格筋上に $\alpha 7$ AChR の異所性発現・増加が報告されている¹。

(2) 廃用性筋萎縮と同様に筋弛緩薬に対して抵抗性を示す病態として熱傷があり、熱傷に対して特異的 $\alpha 7$ AChR 刺激薬である GTS-21 を投与すると筋萎縮が抑制されたという報告がされた²。GTS-21 の投与が熱傷ではない不動化による廃用性筋萎縮も抑制する可能性がある。

2. 研究の目的

本研究の目的は、特異的 $\alpha 7$ AChR 刺激薬である GTS-21 を投与が、不動化により生じた廃用性筋萎縮を抑制するかどうかを検証することである。

3. 研究の方法

(1) 坐骨神経結紮による廃用性筋萎縮モデルの作成

週齢 10~12 の C57Bl/6 マウスをメドミジン、ミダゾラム、ブトルファノールで麻酔後、右臀部を 2cm 程度切開し (図 1) 坐骨神経を露出した。坐骨神経を 1cm 切除し、3-0 ナイロン糸にて閉創した。コントロール群では麻酔のみ行い、手術は行わなかった。

図 1 坐骨神経結紮モデルの皮膚切開部位



(2) 治療群、コントロール群、群分け

手術後 0, 4, 8 日に GTS-21 を 10mg/kg もしくは等量の生理食塩水を腹腔内投与した。

廃用性筋萎縮 (Immob) -GTS 群 (n=4)、Immob-生理食塩水群 (NS) (n=2)、Sham-GTS 群 (n=2)、Sham-NS 群 (n=2)、とした。

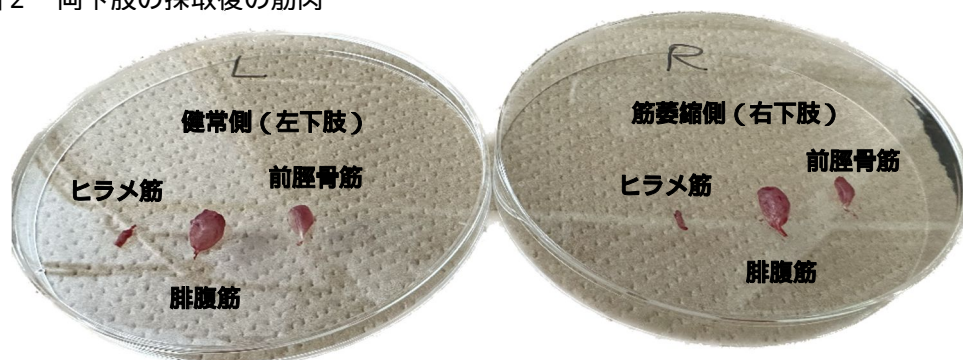
(3) 体重測定

手術を行う前の麻酔後体重を測定した。術後 12 日の筋肉採取前の全身麻酔後に体重を測定した。手術後 0 日と 12 日で体重の変化を解析した。

(4) 筋肉の採取及び筋重量測定

術後 12 日にメドミジン、ミダゾラム、ブトルファノール麻酔下に両下肢 (健常側および廃用性筋萎縮側) の腓腹筋 (GCM)、ヒラメ筋 (SM)、前脛骨筋 (TAM) を採取し (図 2) 筋重量を測定した。筋肉提出後は、頸椎脱臼により速やかに安楽死を行った。

図 2 両下肢の採取後の筋肉

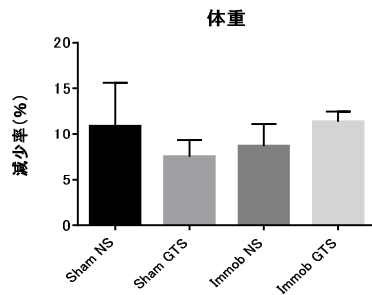


4. 研究成果

結果は平均値 ± 標準偏差で示す。

(1) 体重の減少率

すべての群において体重減少を認めた。Sham-NS 群で $10.9 \pm 4.8\%$ 、Sham-GTS 群で $7.5 \pm 1.8\%$ 、Immob-NS 群で $8.7 \pm 2.4\%$ 、Immob-GTS 群で $11.3 \pm 1.1\%$ であった。

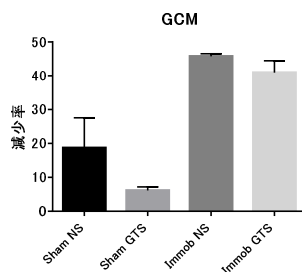


以上の結果より、GTS-21 投与により廃用性筋萎縮による体重減少を抑制したとは言い切れない結果となった。

(2) 筋肉の減量率

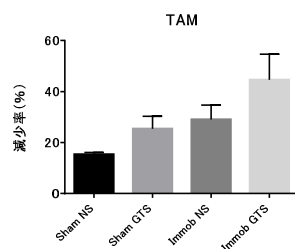
GCM

Sham-NS 群で $18.7 \pm 8.9\%$ 、Sham-GTS 群で $6.1 \pm 1.1\%$ 、Immob-NS 群で $45.8 \pm 0.7\%$ 、Immob-GTS 群で $41.0 \pm 3.5\%$ であった。



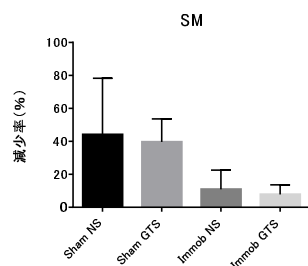
TAM

Sham-NS 群で $15.4 \pm 0.7\%$ 、Sham-GTS 群で $25.5 \pm 4.9\%$ 、Immob-NS 群で $29.0 \pm 5.6\%$ 、Immob-GTS 群で $44.6 \pm 10.1\%$ であった。



SM

Sham-NS 群で $44.1 \pm 34.1\%$ 、Sham-GTS 群で $39.8 \pm 13.8\%$ 、Immob-NS 群で $10.9 \pm 11.6\%$ 、Immob-GTS 群で $7.7 \pm 5.8\%$ であった。



以上の結果より、GTS-21 は GCM と SM に関しては筋萎縮抑制効果を示したが、TAM に関しては認めなかった。3 つの筋の中では TA が最も速筋を含む³のため、GTS-21 は遅筋の筋萎縮抑制効果

を示す可能性が示唆された。

<引用文献>

Tsuneki H, Salas R, Dani JA. Mouse muscle denervation increases expression of an $\alpha 7$ nicotinic receptor with unusual pharmacology. *J Physiol* 2003; 547: 169-179.

Kashiwagi S, Khan MAS, Yasuhara S, Goto T, Kem WR, Tompkins RG, Kaneki M, Martyn JA. Prevention of burn-induced inflammatory responses and muscle wasting by GTS-21, a specific agonist for $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptors. *Shock* 2017; 47: 61-69

Edgerton VR, Smith JL, Simpson DR. Muscle fibre type populations of human leg muscles. *Histochem J.* 1975; 7: 259-66

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6 . 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7 . 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------