



Title	Suppressor of cytokine signaling 1 supresses muscle differentiation through modulation of IGF- I receptor signal transduction
Author(s)	稲葉, 真希子
Citation	大阪大学, 2005, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/46233
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏 名 ^{いな} 稲 ^ば 葉 ^{まき} 真 ^こ 希 子

博士の専攻分野の名称 博 士 (医 学)

学 位 記 番 号 第 19750 号

学 位 授 与 年 月 日 平成 17 年 7 月 22 日

学 位 授 与 の 要 件 学位規則第 4 条第 2 項該当

学 位 論 文 名 Suppressor of cytokine signaling 1 suppresses muscle differentiation through modulation of IGF-I receptor signal transduction
(Suppressor of cytokine signaling 1 は IGF-I 受容体伝達経路を介した筋分化を抑制する)

論 文 審 査 委 員 (主査)
教 授 川瀬 一郎

(副査)
教 授 長田 重一 教 授 吉川 秀樹

論 文 内 容 の 要 旨

〔 目 的 〕

Suppressor of cytokine signaling-1 (SOCS1) は、IFN γ を代表とするサイトカインのフィードバック調節因子として同定されたが、2001 年に、仲らは SOCS1 がサイトカインシグナルのみならず、IRS-1 を介したシグナルに影響を与えることで、インスリンシグナルも制御することを明らかにした。その後、GH やレプチンなど、種々のホルモンや成長因子の作用の調節にも影響することが明らかとなってきた。今回、IRS を介する IGF-I シグナルが中心的役割を果たす筋細胞分化系を用いて、IGF-I シグナルに及ぼす SOCS1 の作用を検討した。

〔 方法ならびに成績 〕

1) C2C12 筋芽細胞において、IGF-I 刺激により SOCS1 mRNA は増加した。IGF-I レセプターシグナルの主な経路には、MAPkinase 経路と IRS-PI3K-AKT 経路が知られている。この誘導は、前者を阻害する MEKinhibitor と後者を阻害する PI3Kinhibitor により阻害されることが mRNA レベルとプロモーター活性の両方で示された。つまり、両方の経路により SOCS1 が誘導されると考えられた。2) C2C12 筋芽細胞において、SOCS1 を強く誘導することが知られている IFN γ 存在下では、筋芽細胞から筋管細胞への分化が抑制された。C2C12 筋芽細胞に IFN γ を処理し誘導される SOCS1 mRNA を検討したところ 30 時間まで強く誘導された。一方、SOCS1KO マウス由来の筋芽細胞は、IFN γ 存在下でも分化した。このことにより、IFN γ は SOCS1 の誘導を介して IGF レセプターシグナルを通じた筋分化を抑制していると考えられた。3) SOCS1KO マウス骨格筋由来の筋芽細胞を分化誘導後、MHC (myosin heavy chain) と MyoD により免疫染色をおこなった。hetero や wild type マウス由来の筋芽細胞に比較して SOCS1KO マウス由来の筋芽細胞は、MHC に染まる細胞が多く、筋分化が促進していることが示された。さらに、WT マウス由来の筋芽細胞は 1% まで血清濃度を減少させないと分化しなかったが、KO マウス由来の筋芽細胞は、血清濃度が 3% でも分化が進み、SOCS1 欠損筋芽細胞では分化が促進していることが示された。4) 次に C2C12 筋芽細胞に SOCS1adenovirus を導入し分化誘導した。コントロールウイルスを導入したものは、2 日後に分化し始め、6 日後には多核の成熟した筋管細胞に分化したが、SOCS1adenovirus を導入したものでは、分化した細胞の数が少なかった。さらに、分化し始めた細胞の成熟に対する影響を検討するため、分化誘導開始後 3 日経過してから SOCS1adenovirus とコントロールウイルスを導入した。一旦、分化が開始したものはそのまま分化したが、多核で

MHCに染まる細胞は細く成長が抑えられていた。5)さらなる検討を加えるためにC2C12筋芽細胞のSOCS1安定発現株を作成した。SOCS1安定発現株は、コントロール株と比較して筋分化は著明に抑制されていた。筋分化に関わる転写因子のタンパクレベルでも同様の所見を得た。6)シグナル内タンパクのリン酸化レベルを検討したところ、SOCS1安定発現C2C12cellでは、分化誘導後IRS-1、AKTのリン酸化が抑制されMEK1のリン酸化が上昇していた。これは、外因性にIGF-Iを加えたときも同様であった。SOCS1KOマウス由来とWTマウス由来のfibroblastで検討した結果もこれに合致した。7)SOCS1安定発現C2C12cellにconstitutive active AKTウイルスを導入すると、筋分化能が部分的に回復した。

〔 総 括 〕

筋細胞分化に対しては、MAPK系は抑制的に、IRS-PI3K-AKT系は促進的に作用し、両者のバランスにより、増殖を続けるか分化するかが決定されている。今回の知見より、SOCS1はIRS-1、AKTのリン酸化を抑制し、相対的にMEKのリン酸化を上昇させることで両者のシグナルバランスを変化させることにより、分化抑制的に作用することが示唆された。

論文審査の結果の要旨

Suppressor of cytokine signaling-1 (SOCS1)は、サイトカインのネガティブフィードバック因子として同定されたが、近年、SOCS1 KOマウスにおいて、血糖値の低下がみられることから、SOCS1がインスリンシグナルの抑制作用をもつことも示された。今回、インスリンと同様、IRSを介するシグナル伝達系を用いるIGF-Iシグナルが中心的役割を果たす筋細胞分化系を用いて、IGF-Iシグナルに及ぼすSOCS1の作用を検討した。結果、SOCS1は、IGF-I刺激により幼若な筋芽細胞で誘導されるが、成熟した筋管細胞では誘導されないこと、SOCS1が筋分化を抑制すること、その分子機序として、SOCS1がMEK1のリン酸化を上昇させ、AKTのリン酸化を抑制することを示した。

これらの結果は、強い炎症時の筋萎縮や炎症時のインスリン抵抗性糖尿病などをSOCS1を用いて改善できる可能性を示すものであり、学位に値すると考える。