

(第3号様式)

## 学 位 論 文 要 旨

氏 名 狩野 理延

論 文 名 アンドロゲンは骨格筋アンドロゲン受容体依存的、非依存的に  
ポリアミン経路によって骨格筋肥大作用を誘導する

---

### 学位論文要旨

高齢者の運動機能障害は要支援、要介護の主要原因であり、寝たきりや骨折に伴う廃用性筋萎縮は健康寿命延伸のために解決すべき重要課題である。一方、廃用性筋萎縮を予防、治療する薬剤は存在しない。

テストステロンなどのアナボリックステロイドにより骨格筋量や筋力の増加が報告されているが、心血管系、肝臓、生殖器に対する副作用の懸念から、临床上使用が広まっていない。また、アンドロゲンによる骨格筋に対する作用機序は未だ不明のままである。選択的アンドロゲン受容体調節薬 (SARM) は、骨格筋に対するアナボリックな作用から廃用性筋萎縮に対する治療薬候補として期待されている。そこで本研究は、新規の非ステロイド型 SARM として開発された TEI-SARM2 の作用と効果を検証し、その作用機序の解明を目的として実施した。TEI-SARM2 は強力な AR 結合親和性、AR 転写活性を有し、生理的アンドロゲンである DHT やアナボリックステロイドである nandrolone (ND) と同様に強い N/C 相互作用を示す経口投与可能な高血中暴露、長半減期を示した。精巣除去 (ORX) ラットに TEI-SARM2 を経口投与すると、強力なアナボリックステロイドである ND と同程度の用量依存的な筋量増加作用が確認された。さらに、正常雄ラットに経口投与したところ、骨格筋特異的な作用が確認された。また、その強力な筋量増加作用については、正常雌サルにおいても確認された。

大腿骨頸部骨折や股関節置換による寝たきりを起因とする廃用性筋萎縮患者はその大部分が女性であることから、尾部懸垂雌ラットを用いて廃用性筋萎縮に対する TEI-SARM2 の効果を検証した。TEI-SARM2 を尾部懸垂と同時に2週間経口投与したところ、用量依存的な筋萎縮抑制効果が見出され、その作用はアナボリックステロイドである ND と同等であった。

また、カヘキシアは、骨格筋の減少を特徴とした体重減少を生ずる栄養不良の状態であり、癌死因の約30%を占めるといわれる病態である。単なる栄養補給では改善できないことから、代謝、免疫、神経内分泌系の異常によって引き起こされると考えられているが、進行を阻止する効果的な治療法は、未だ見出されていない。そこで、癌カヘキシアに対する TEI-SARM2 の効果を

氏名 狩野 理延 \_\_\_\_\_

検証した。ヒト胃癌細胞（MKN45）を BALB/c nu/nu 雌マウスに皮下移植と同時に TEI-SARM2 を 1 カ月経口投与した。その結果、骨格筋量、白色脂肪量及び体重の減少を有意に抑制することが見出された。TEI-SARM2 による腫瘍への影響は確認されなかった。さらに、ラット腹水肝癌（AH-130）を Wistar 雌ラットの腹腔内移植と同時に TEI-SARM2 を 21 日間経口投与したところ、生存率を有意に改善することが確認された。

さらに、アンドロゲンによる骨格筋増強作用のメカニズム解明を目的として、骨格筋特異的 AR 欠損マウスにおいて TEI-SARM2 の評価を行った。その結果、精巣除去処理による骨格筋量減少に対して、骨格筋 AR 依存的な骨格筋量及び筋力増加作用と共に、骨格筋 AR 非依存的な作用も確認された。さらに、骨格筋の網羅的遺伝子発現解析を実施したところ、骨格筋 AR 依存性及び非依存的な作用にポリアミンが関与していることが示唆される結果を得た。実際、ポリアミンによる骨格筋細胞の増加作用を確認した。

以上の結果より、TEI-SARM2 は骨格筋に選択的に作用する新規の SARM であり、急激な廃用性筋萎縮に対して抑制効果を有することが明らかになった。筋量減少抑制作用と筋量増加作用を併せ持つ TEI-SARM2 は、廃用性筋萎縮、癌カヘキシアによる筋力低下やサルコペニアなどの筋量減少を伴う様々な疾患を予防、治療する薬剤として有望であると考えられる。また、アンドロゲンによる骨格筋量、筋力に対する作用については、骨格筋 AR 非依存的な作用があることを見出すと共に、その機序にポリアミンの関与が示唆された。超高齢社会の中で課題となるフレイルに対するアプローチ方法の一つとして、ポリアミンに対する取組みを検討することによる可能性が考えられる。

なお、本研究において実施した動物実験は、帝人株式会社、株式会社ケー・エー・シー、株式会社新日本科学及び愛媛大学医学部の動物実験の倫理委員会によって承認されている。

キーワード（3～5）	アンドロゲン 選択的アンドロゲン受容体調節薬 廃用性筋萎縮 癌カヘキシア ポリアミン
------------	--