บทคัดย่อ

Project Code : MRG6080090

Project Title : การศึกษาบทบาทการทำงานของวิตามินดี 3 และการควบคุมกระบวนการเมแทบอลิซึมเฉพาะที่ของวิตามินดีในกล้ามเนื้อลายขณะพัฒนาการ เจริญเต็มวัย และชราภาพ

Investigator : ผศ.ดร.รัชกฤต ศรีเกื้อ มหาวิทยาลัยมหิดล

E-mail Address : ratchakrit.sri@mahidol.ac.th

Project Period : 2 ปี (ได้รับการอนุมัติขยายระยะเวลาโครงการฯ)

การศึกษาวิจัยครั้งนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาบทบาทการทำงานของวิตามินดี 3 และการควบคุมกระบวนการเมแทบอลิซึมเฉพาะที่ของวิตามินดีในกล้ามเนื้อลาย หนูทดลองสายพันธุ์ C57BL/6 เพศผู้ช่วงพัฒนาการ เจริญเต็มวัย และชราภาพ ถูกใช้เพื่อทำการศึกษาการเจริญเติบโตของกล้ามเนื้อลายแต่ละช่วงอายุ โดยระดับซีรั่ม 25(OH)D_3 รวมถึงการแสดงออกของโปรตีนตัวรับสัญญาณวิตามินดี (vitamin D receptor, VDR) และโปรตีนที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการเมแทบอลิซึมของวิตามินดี (CYP27B1 และ CYP24A1) ในกล้ามเนื้อลายได้ถูกตรวจวิเคราะห์เพื่อศึกษาความสัมพันธ์กับการเจริญเติบโตของกล้ามเนื้อลาย นอกจากนี้สเต็มเซลล์ของกล้ามเนื้อลายจากแต่ละช่วงอายุได้ถูกสกัดแยกและเพาะเลี้ยงเพื่อศึกษาการตอบสนองต่อวิตามินดี 3 ในรูปแอคทีฟฟอร์ม [1α,25$(OH)_2D_3$] ผลการวิจัยพบว่ากลไกการเจริญเติบโตของกล้ามเนื้อลายเกิดขึ้นจากการเพิ่มขนาดพื้นที่หน้าตัด (cross-sectional area) ของเส้นใยกล้ามเนื้อลายในช่วงพัฒนาการถึงเจริญเต็มวัย ซึ่งมีความสัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของระดับ 25(OH)D_3 ในเลือด โดยกล้ามเนื้อลายมีการแสดงออกของโปรตีนตัวรับสัญญาณวิตามินดีในระดับต่ำช่วงพัฒนาการแต่มีการแสดงออกเพิ่มมากขึ้นอย่างมีนัยสำคัญในช่วงเจริญเต็มวัยและระยะเริ่มต้นของการชราภาพที่เป็นช่วงที่มีการเพิ่มขึ้นของปริมาณเส้นใยกล้ามเนื้อลายที่มีการฟื้นฟูสภาพ การเปลี่ยนแปลงดังกล่าวมีผลต่อกล้ามเนื้อลายชนิด fast-glycolytic muscle มากกว่า slow-oxidative muscle ในทางตรงกันข้ามการแสดงออกของโปรตีน CYP27B1 และ CYP24A1 ในกล้ามเนื้อลายไม่มีการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญตลอดช่วงอายุที่ศึกษา ขณะที่การศึกษาในหลอดทดลองพบว่าสเต็มเซลล์ของกล้ามเนื้อลายที่สกัดแยกจากหนูทดลองในแต่ละช่วงของการเจริญเติบโตมีการแสดงออกของโปรตีนตัวรับสัญญาณวิตามินดีและโปรตีนที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการเมแทบอลิซึมของวิตามินดี อย่างไรก็ตามการแสดงออกของโปรตีนตัวรับสัญญาณวิตามินดีในสเต็มเซลล์ของกล้ามเนื้อลายที่ตอบสนองต่อการได้รับ 1α,25$(OH)_2D_3$ มีค่าลดลงเมื่ออายุเพิ่มมากขึ้น เนื่องจากเซลล์มีคุณลักษณะการเข้าสู่ระยะการเปลี่ยนแปลงรูปร่างไปเป็นเส้นใยกล้ามเนื้อลายอย่างรวดเร็วเมื่อถูกกระตุ้นการเจริญเติบโต จากผลการศึกษาทั้งหมดนี้แสดงให้เห็นว่ากล้ามเนื้อลายมีการควบคุมระบบการทำงานของวิตามินดีแบบเฉพาะที่และมีการตอบสนองต่อวิตามินดี 3 ผ่านการควบคุมการแสดงออกของตัวรับสัญญาณวิตามินดีในสเต็มเซลล์ของกล้ามเนื้อลาย โดยความเข้าใจเกี่ยวกับระบบการทำงานของวิตามินดีในกล้ามเนื้อลายจะช่วยให้สามารถพัฒนาแนวทางการนำวิตามินดี 3 มาใช้ประโยชน์เพื่อเพิ่มมวลและความสามารถในการทำงานของกล้ามเนื้อลายเมื่ออายุเพิ่มมากขึ้นได้อย่างมีประสิทธิภาพต่อไป

คำสำคัญ กล้ามเนื้อลาย, เมแทบอลิซึม, วิตามินดี, ตัวรับสัญญาณวิตามินดี, สเต็มเซลล์

Abstract

Project Code : MRG6080090

Project Title : Investigation of non-calcemic function of vitamin D_3 and local regulation of vitamin D metabolism in skeletal muscle during development, maturation, and aging

Investigator : Asst. Prof. Dr. Ratchakrit Srikuea (Mahidol University)

E-mail Address : ratchakrit.sri@mahidol.ac.th

Project Period : 2 years (Project extension period has been approved)

The objective of this study was to investigate non-calcemic function of vitamin D_3 and local regulation of vitamin D metabolism in skeletal muscle. Male C57BL/6 mice at developmental, mature, and aging stages were used to investigate skeletal muscle plasticity across ages. Serum 25(OH)D_3 level and the expression of vitamin D receptor (VDR) and vitamin D-metabolizing enzymes (CYP27B1 and CYP24A1) in skeletal muscle were analyzed to determine their relationships with skeletal muscle plasticity. In addition, skeletal muscle stem cells (SMSCs) from different stages of growth were isolated and cultured to examine the response to the active form of vitamin D_3 [1α,25$(OH)_2D_3$]. The results revealed a significant increase of muscle fiber cross-sectional area during developmental to maturation stage and this change was associated with an increased in serum 25(OH)D_3 level. VDR protein expression in skeletal muscle was barely detected during developmental stage but significantly increased during maturation and initial aging stages, the latter related to increase centronucleated muscle fibers. This change was pronounced in fast-glycolytic muscle compared to slow-oxidative muscle. In contrast, vitamin D-metabolizing enzymes (CYP27B1 and CYP24A1) which locally expressed in skeletal muscle were not changed at any age investigated. In addition, SMSCs that isolated from different stages of growth expressed VDR and vitamin D-metabolizing enzymes. Nevertheless, the responses of SMSCs to 1α,25$(OH)_2D_3$ treatment on regulation of VDR protein expression was declined during advanced age and this change was related to a rapid commitment of SMSCs to differentiation. Taken together, these results provide insight about the local vitamin D system in skeletal muscle along with the regulation of VDR expression in SMSCs in response to vitamin D_3. Understanding vitamin D system in skeletal muscle could help develop the effective intervention on vitamin D supplementation to improve muscle mass and function during advanced age.

Keywords : skeletal muscle, metabolism, vitamin D, vitamin D receptor, stem cell