

論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称	博 士 （ 農 学 ）	氏名	橋 本 貴 生
学位授与の要件	学位規則第4条第1・②項該当		
論 文 題 目 骨格筋特異的 GDE5 過剰発現マウスの病態解析			
論文審査担当者			
主 査	准教授	矢中 規之	
審査委員	教 授	堀内 浩幸	
審査委員	教 授	小櫃 剛人	
審査委員	教 授	鈴木 卓弥	
〔論文審査の要旨〕			
<p>骨格筋萎縮は運動機能の低下だけでなく、肥満や糖尿病リスクの上昇をさせるなど、人々の生活において様々な問題をもたらす。しかし、遺伝的要因が解明されている骨格筋萎縮を除いて、発症の要因は多様であり、特に、加齢に伴って骨格筋重量と筋力が低下する sarcopenia は、加齢による生理機能の変化の他にも多くの因子が関係するため発症過程は極めて複雑である。動物実験では、長期の飼育を必要とし、短期の発症での骨格筋萎縮モデルではヒトの病態を再現することが極めて困難であるのが現状である。</p> <p>本論文では、glycerophosphodiester phosphodiesterase (GDE) ファミリーの一つである GDE5 を骨格筋特異的に過剰発現させたトランスジェニックマウス (GDE5Tg マウス) の経時的な骨格筋病態の解析を行うことで、8 週齢で観察された Type2 筋繊維の選択的萎縮と運動機能の低下が長期にわたって持続することを見出した。これらは、sarcopenia を対象とした研究に用いられてきた拘束や除神経処置による一過性の筋萎縮モデルの形質とは明らかに異なっており、GDE5Tg マウスの骨格筋病態は、sarcopenia に特徴的な Type2 筋繊維の優先的萎縮のみならず、不可逆的かつ緩やかな進行である点においても sarcopenia との類似性が示唆された。</p> <p>また、本研究では GDE5Tg マウスの骨格筋病態の進展に異常タンパク質の蓄積を伴うことを初めて見出し、筋萎縮を呈さない幼少期においても様々な細胞ストレスに対する応答が示唆された。今後、GDE5Tg マウスを用いた研究を通して、蓄積した異常タンパク質と筋萎縮との関連性、特に骨格筋細胞に対するストレスなどの作用機序を明らかにすることで sarcopenia の発症と進展機構に新たな知見を提供できるものと期待される。一方、GDE5Tg マウスは 1 年齢においても sarcopenia の発症因子の一つにある筋神経接合部 (NMJ) の変性を示さなかったが、筋萎縮を呈さない幼若時から NMJ を構成する筋特異的 nAChR サブユニットの mRNA が発現上昇しており、NMJ の形態を維持するための代償的な生理作用が考えられた。事実、GDE5Tg マウスは出生間もない時期から複数のストレス関連遺伝子が発現上昇しており、ストレス誘導による NMJ 構成因子の発現誘導の可能性を示唆するものである。NMJ 構成因子の増加による NMJ の形態維持は骨格筋老化に対する防御的方策として有望であることから、GDE5Tg マウスは新規の骨格筋萎縮モデルとしての有用性のみならず、筋特異的 nAChR サブ</p>			

ユニットの発現誘導機構の新たな概念を提供できる可能性も示唆された。以上, sarcopenia の病態を極めて早期に, かつ長期的に示す自然発症するモデルは前例がなく, GDE5Tg マウスの評価系としての有用性が考えられるとともに, 新たな NMJ 維持機構の解明においても極めて有用である。本研究成果を基にした医薬品ならびに機能性食品の発掘, および評価を通して, 人々の健康寿命・QOL の向上に貢献することが期待される。

したがって, 本研究成果は食品学など農学分野において大きく貢献するものであり, 審査の結果, 本論文の著者は博士 (農学) の学位を授与される十分な資格があるものと認められる。