

論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称	博 士 (学術)	氏名	TOLULOPE PETER SALIU
学位授与の要件	学位規則第4条第①・2項該当		
<p>論 文 題 目</p> <p>Molecular pathogenesis underlying muscle wasting and development of diagnosis tool for kidney disease in mice. (骨格筋障害の病態学解析および腎障害の新たな評価モデルの構築)</p>			
<p>論文審査担当者</p> <p>主 査 教 授 矢中 規之</p> <p>審査委員 教 授 堀内 浩幸</p> <p>審査委員 教 授 小櫃 剛人</p> <p>審査委員 准教授 Thanutchaporn Kumrungsee</p>			
<p>〔論文審査の要旨〕</p> <p>運動、全身代謝の恒常性、エネルギー消費など、生命を維持するための活動は骨格筋に大きく依存している。しかしながら、加齢に伴った筋力の低下、および骨格筋萎縮は、代謝異常、および QOL の低下などに関連し、高齢化社会における重要な問題である。本研究では食品因子の新規ターゲットの同定を目的として、骨格筋萎縮、および機能低下の病態について解析した。特に、近年問題となっている非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD)、および糖尿病 (DM) の疾患モデルを作製し、骨格筋障害の分子機構の解明を行った。さらに、NAFLD や DM の二次的合併症としてよく知られている腎障害が筋力低下の悪化に関与していることから、腎障害を早期に評価するための非侵襲性動物モデルの開発を試みた。</p> <p>第一章では簡単な研究背景、さらに第二章では骨格筋の基礎や病態に関する研究背景をより詳細に述べており、本研究の意義と目的が説明されている。</p> <p>第三章では、NAFLD の発症がサテライト細胞 (SC) 数、および筋再生に及ぼす影響を検討した。NAFLD 発症時の SC 数の低下は骨格筋再生に障害を与えたが、炎症性サイトカインや酸化ストレスマーカーの発現上昇との関連性が示唆された。</p> <p>第四章では高用量 STZ モデルと低用量 STZ モデル (高脂肪食 HFD との組合せ) での骨格筋障害を比較解析した。両モデルとも SC 量と骨格筋重量の低下を示すが、各モデルにおける分子機構は異なっていた。高 STZ モデルにおける筋量低下には、タンパク質代謝の異常と血中グルココルチコイド濃度の上昇が関与することが示唆された。一方、低用量 STZ モデルでは、慢性炎症とエネルギー産生量の低下が骨格筋障害の主要な分子機構であると考えられた。</p> <p>第五章では、STZ 誘発糖尿病モデルを用いて、腎障害を検出する新しい非侵襲的診断ツールの開発を目指した。組織線維化と炎症の両面で中心的な役割を果たす Serum amyloid A3 (Saa3) を候補遺伝子として選択し、Saa3 遺伝子プロモーター領域に連結したルシフェラーゼ遺伝子を有するトランスジェニックマウス (Saa3-promoter luc mouse) を用いて、糖尿病性の腎臓病変を非侵襲的に <i>in vivo</i> でリアルタイムに可視化することに成功した。</p>			

本論文内容は、慢性代謝性疾患における骨格筋障害において重要な分子メカニズムの解明に貢献し、加齢に伴う骨格筋萎縮を予防、あるいは治癒を目指した方策に関連した重要な知見を含んでいると考えられた。特に、本研究では、NAFLDおよびDMのモデルマウスにおいて、SCの機能異常が骨格筋障害の要因であることを明らかにするものであり、SCの活性化によって筋力低下の治療に応用できる可能性がある。一方、高STZ誘発糖尿病モデルにおいても、SC数が低下している側面が明らかにされ、慢性疾患に伴う骨格筋萎縮を予防、あるいは治療するための分子標的に関する重要な情報を与えることで今後の機能性食品素材の探索などの食品研究分野にも大きく貢献するものである。また、本研究は、前臨床段階での疾患や薬剤の効果、あるいは副作用の早期発見を目的とした、信頼性の高い腎臓病の診断ツールを提示するものであり、今後の食品研究、あるいは医薬品開発に伴った実験動物の利用においても大きな影響を与えるなどの社会的にも大きなインパクトを示すものである。

以上、審査の結果、本論文は統合生命科学研究科学位論文評価基準を満たし、著者は博士(学術)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。