

論文審査の要旨

筆頭著者 (学位申請者) 氏名

安原 (西澤) 苑

主論文の題目
および

掲載・審査委員名

題目 Regeneration of Injured Skeletal Muscle in Heat Shock
Transcription Factor 1-Null Mice
(熱ショック転写因子1欠損マウスの損傷骨格筋の再生)

掲載誌 Physiological Reports 1(3), 2013, e00071

主査 武者 春樹

副査 小泉 宏隆

副査 藤谷 博人

[論文の要旨・価値] 損傷した骨格筋においては、heat shock transcription factor 1(HSF1)を転写因子とするストレス応答により、heat shock proteins(HSPs)の発現が誘導される。このHSPsと炎症性サイトカイン (Interleukin(IL)-6、IL-1 β や腫瘍壊死因子 tumor necrosis factor(TNF)との関係を骨格筋再生において検討した。HSF1欠損 (n=12) および野生型(ICR)マウス(n=12)を用い、左ヒラメ筋にCardiotoxin (CTX)を筋注し、筋損傷を惹起させ(CTX群)、右ヒラメ筋に生理食塩水を筋注し対照とした。筋注後2、4週に筋を摘出し、筋湿重量、筋蛋白量、HE染色による組織学的評価、HSFおよびHSPs発現量、activating transcription factor 3(ATF3)およびIL-6、IL-1 β 、TNF発現量をwestern blottingとreal-time RT-PCRにより、筋再生である筋衛星細胞数をPax7陽性細胞から検討した。筋湿重量には差を認めなかったが、HSF1欠損ではCTX群で筋蛋白量の有意の低下(2週73%、4週91%)を認めた。CTX群の筋横断面積は、2週で低値を認めたが4週での野生型では対照と有意差なく、HSF1欠損では低値を示し、再生遅延を認めた。Pax7陽性細胞数は2週で優位な増加を認め、野生型では4週でも高値であったが、HSF1欠損では差はなかった。CTX筋注後、野生型ではHSF1mRNAの増加を認めたが、HSF1欠損ではHSC70 mRNA、HSP72 mRNAおよびHSPs蛋白(HSP25、HSC70、HSP72、HSP90 α)の発現が抑制され、HSP25およびHSP90 α のmRNA発現増加が2週後に認められた。CTXによるIL-6、TNF mRNAの発現増加がHSF1欠損にのみ観察され、ATF3発現増加抑制が4週後にみられた。HSF1欠損ではHSPsの発現抑制、筋衛星細胞数増加抑制、サイトカイン発現量増加およびATF3発現量抑制による炎症遷延等を認め、HSF1依存性の反応によるHSPsの存在が損傷骨格筋再生に関係することが示され、HSF1欠損でも一部のHSPs発現誘導を認めたことから、HSP発現調節には転写因子HSF1を介在しない他の調整システム存在の可能性が示唆された。これは新たな知見を有し、学問性の高い研究論文である。

[審査概要]

審査は、2名の陪席者の下、1月20日に行った。15分の発表後約40分の質疑応答を行った。CTX損傷の遷延性、HSPと筋再生(衛星細胞増加)の直接的関係、サイトカインとHSF1との関係、mRNA産生と蛋白産生の不一致、臨床応用、他多くの質問があり、研究者は丁寧・的確に回答し、広い専門的知識を有していることが確認された。英語能力は参考文献の抄録をその場で訳すことにより評価し、概ね良好であった。発表態度、研究の新規・学術性、周辺知識、今後の研究意欲も十分に認められ、学位授与に値すると判断した。

(最終) 試験結果の要旨

[研究能力・学識等]

1) 専門的知識

分子生物学・筋生理学・臨床整形外科など幅広い知識を有していると判断した。

2) 研究能力

実験動物の飼育・解剖・染色・免疫染色などすべて自ら行い、動物実験の経験を十分に積み、独立した研究が行える能力を身につけていた。指導教官との検討・討論に不十分な点が見受けられたが、研究者個人としての研究能力は備わっていると判断した。

3) 発表能力

研究結果のデータが多岐に亘り、発表を十分に理解してもらう工夫が不十分であったが、丁寧な説明を心がけている様子が伺えた。

4) 研究意欲

今後の研究の方向性を捉え、さらに発展させる意欲が見受けられた。

5) 態度・人柄

終始真摯な態度で臨み、態度・人格共に問題はないと判断した。