

論文審査の要旨

筆頭著者（学位申請者）氏名

古屋 智之

主論文の題目  
および  
掲載・審査委員名

題 目 Heat shock Transcription Factor 1-Deficiency Attenuates Overloading-Associated Hypertrophy of Mouse Soleus Muscle (HSF1 欠損がマウスにおける過負荷誘発性の骨格筋肥大に与える影響)

掲載誌 PLOS ONE 2013; 8: 1-10

主査 高木 正之

副査 清水 弘之

副査 藤谷 博人

[論文の要旨・価値]

機械的過負荷による骨格筋の肥大は HSF1 や HSPs が関与し、炎症性サイトカインや筋衛星細胞の関与も示唆されているので、マウスでの過負荷誘発性の骨格筋肥大に対する HSF1 欠損の生理学的役割を検討した。WILD TYPE マウス（以下 ICR）と雄性 HSF1 欠損マウス（以下 KO）、12 匹ずつを用い左後肢の足底筋・腓腹筋の共同筋腱切除によりヒラメ筋の代償性肥大を誘発、右後肢は偽手術によりコントロール肢とした。処置施行 2 週及び 4 週後に両後肢よりヒラメ筋を切離した後、3 部に分離させ H&E 染色、PAX7 染色による組織学的評価、RT-PCR での遺伝子検査、WB 法でのタンパク質解析を行った。H&E 染色では過負荷肢での筋線維の肥大傾向が認められ、PAX 陽性細胞の割合は、ICR の過負荷肢はコントロール肢よりも有意に高く、過負荷肢で比較すると KO で有意に低かった。HSF2 と HSF4 は、KO マウスの過負荷肢で有意に上昇していた。HSPs ファミリーの mRNA 発現と蛋白発現は HSP25 や HSC70 が過負荷肢で発現が増加し、HSF1 欠損により発現が低下した。

炎症性サイトカインは、ATF3 は ICR 2 週後の過負荷肢は KO より有意に上昇し、IL-6 は 2 週及び 4 週後においても KO の過負荷肢で有意に上昇、ATF3 は ICR の過負荷肢において 4 週後まで有意差が認められていた。IL-1 $\beta$  と TNF は、KO の過負荷肢において有意な発現上昇が認められた。

本研究は、HSF1 欠損が筋湿重量、筋蛋白量、筋線維断面積の上昇を部分的に抑制し、HSF1 欠損が骨格筋肥大を抑制することを初めて報告した。また、マウスにおける過負荷による骨格筋肥大は HSF1 欠損によって部分的に阻害され、PAX7 陽性細胞も減少し、HSF1 欠損による筋肥大の阻害は、IL-6、IL-1 $\beta$ 、TNF のような炎症性サイトカインの発現上昇と関連していると示唆された。加えて、HSF1 欠損によって HSPs 発現が抑制されることから、HSF1 や HSF1 を介したストレス応答は過負荷による骨格筋肥大において重要な因子であると示唆した価値ある研究と認められる。

[審査概要]

主査、副査、別府指導教授ほか数名の陪席のもと審査を行った。申請者による 20 分のプレゼンテーション後、約 30 分の質疑応答を行った。質疑では HSPs、HSP ファミリーの機能、炎症性サイトカイン検討の理由、筋蛋白測定と断面積測定方法、衛星細胞の評価方法、Pax7 発現と HSF1 欠損マウスの筋肥大との関連、炎症性サイトカインと筋肥大との関連性、HSP 欠損疾患の存在、臨床的応用の方向性、今後の研究の進め方など、多くの質問に対して、丁寧に適切に回答することができた。英語については、参考文献の抄録を正確に訳すことができた。以上より、古屋智之君は学位授与に値すると評価した。

## (最 終) 試 験 結 果 の 要 旨

### [研究能力・学識等]

#### 1) 専門的知識

当該研究および関連領域に対して、専門的知識を十分有すると判断できる。

#### 2) 研究能力

明快で簡潔な発表と、質疑に対する的確な応答がなされ、十分な発表能力があると判断した。

#### 3) 発表能力

理路整然としたわかりやすい発表を PC presentation によりの確に行った。

#### 4) 研究意欲

当該研究に対する意欲は高く、今後さらに研究を発展させる意欲も認められた。

#### 5) 態度・人柄

発表および質疑において、丁寧に応答する真摯な態度に、真面目で誠実な人柄がうかがえる。  
学位授与に値する人物と判断された。