

論文審査の要旨

筆頭著者（学位申請者）氏名

高山 卓

主論文の題目
および
掲載・審査委員

題目 Angiotensin II Type 1a Receptor Deficiency Alleviates Muscle Atrophy after Denervation

(アンジオテンシンII受容体(AT1a)欠損は、除神経後の骨格筋萎縮を軽減する。)

掲載誌 Scientific Reports 2023; 13: 519

主査 藤谷 博人

副査 船橋 利也

副査 丸井 祐二

[論文の要旨・価値]

腎疾患や心疾患においては、骨格筋量の減少、筋力低下が临床上しばしば認められ、その対策は重要な問題となっている。これらの疾患には、アンジオテンシンII type 1(AT1)受容体拮抗薬(ARB)が降圧薬として使用されることがあるが、一方でARBは、骨格筋萎縮に対して筋再生を促すとの報告が近年散見されている。本研究の目的は、AT1受容体欠損が除神経後の骨格筋萎縮を抑制させるかについて、実験動物モデルを用いて検証し、またそのメカニズムについても検討することである。

実験動物は、野生型マウスと、ヒトのAT1に相当するAT1a欠損ノックアウトマウス(以下、AT1a欠損)の2グループに分け、それぞれに、両側の坐骨神経を切除した除神経(D)群、そしてSham処置のコントロール(C)群を設定した。除神経後3、7、21日にて、腓腹筋、前脛骨筋、ヒラメ筋を採取し、各々の筋重量を測定後、筋線維断面積を測定した。また、腓腹筋については遺伝子、蛋白を抽出しReal time PCR、Western blot、ERISA法にて分子の発現解析を行い、そしてアポトーシス、M1/M2マクロファージの極性についても評価を行った(聖マリアンナ医科大学動物実験委員会: TG210517-1、TG220518-1)。

筋重量と筋線維断面積は、腓腹筋では、D群はC群よりも、除神経後7日と21日にて、野生型とAT1a欠損の両方で一様に減少したが、減少率でみるとAT1a欠損は野生型に比べそれを有意に抑制した($p < 0.01$)。筋蛋白分解系においては、筋特異的ユビキチンリガーゼのMuRF-1とAtrogin-1の遺伝子発現、およびそれらの発現調節に関与するFoxo1の蛋白発現は、除神経後7日にて、AT1a欠損では野生型に比べ有意に低かった($p < 0.05$)。また、アポトーシスの促進因子であるBaxの遺伝子発現は、AT1a欠損では野生型に比べ有意に抑制された($p < 0.05$)。さらに、炎症に促進的なM1マクロファージの減少、そして炎症に抑制的なM2マクロファージの増大が、それぞれ、AT1a欠損において野生型よりも有意に認められた($p < 0.05$)。

本研究における一連の結果により、AT1受容体の欠損は骨格筋萎縮を抑制することが示唆された。本論文は、ARBの骨格筋萎縮の抑制作用について、その経路に至るまできわめて詳細に検討した過去に無い内容であり、また臨床的な価値も高く、学位論文に値すると判断した。

[審査概要] 審査は主査、副査の他、陪席者5名にて行われた。20分間のPCによるプレゼンテーションは、わかりやすく丁寧な内容であった。その後の45分間の質疑応答では、除神経モデルを選択した理由、筋線維断面積の計測方法、3筋の中で腓腹筋を遺伝子、蛋白分析等に選んだ理由、今後の研究の展望、等について質問があったが、申請者は真摯な態度で概ね的確に回答した。

最終試験結果の要旨

[研究能力・専門的学識・外国語(英語)試験等の評価]

申請者は、本研究に関連した幅広い知識を持ち、十分な研究能力も備わっており、今後の研究活動にも期待が持てると判断した。申請者の誠実で真面目な態度は、学位授与に値する人物と判断した。外国語試験は、引用文献の一部の和訳にて実施したが、十分な語学力があると評価した。