

【審査結果の要旨】

本論文は、運動時に骨格筋で発現が増加するペルオキシソーム増殖剤活性化受容体 γ 転写共役因子 1 α (PGC1 α) に着目し、遺伝子改変マウスを用いた実験により、運動とカロリー制限の併用による 2 型糖尿病の改善機構や運動モデルマウスの血液における水溶性代謝産物の変化、PGC1 α による神経筋接合部の形成促進機構を明らかにするために行ったものである。

Chapter 1 では、2 型糖尿病や転写共役因子 PGC1 α をはじめとする肥満や運動についてのこれまでの知見を概説し、本研究の背景と目的についてまとめている。

運動やカロリー制限は、2 型糖尿病の予防や治療に効果的であることが知られている。そこで Chapter 2 では、肥満を伴う 2 型糖尿病モデルマウスである KKAY マウスを用いて、運動とカロリー制限の併用による 2 型糖尿病の改善効果について検討している。KKAY マウスにおいて、運動とカロリー制限の併用は運動単独よりも抗肥満・抗糖尿病効果が得られることを明らかにした。このメカニズムの一部として、糖取り込みに重要な骨格筋量やトランスポーターの増加を介して、糖尿病の抑制に働いている可能性があるという結論づけている。

PGC1 α は、運動により骨格筋で発現が増加する転写共役因子であり、エストロゲン受容体関連受容体 (ERR) などの核内受容体を活性化することで、ミトコンドリアの生合成、脂肪酸酸化など運動に関連するさまざまな代謝を促進する。そこで Chapter 3 では、PGC1 α が多くの遺伝子発現を変化させ、筋代謝の活性化を誘導することから、骨格筋から血液中へ分泌される代謝産物も変化すると予想し、運動モデルマウスである骨格筋特異的に PGC1 α が過剰発現しているマウス (PGC1 α -Tg マウス) を用いて、血液における水溶性代謝産物の変化を解析している。PGC1 α -Tg マウスの血液では、ドーパミンの最終代謝産物であるホモバニリン酸が増加していることを示した。PGC1 α -Tg マウスの骨格筋では、ドーパミン異化代謝酵素の発現が増加しており、ホモバニリン酸が増加していることも示した。このことから、骨格筋の PGC1 α により産生されたホモバニリン酸が血液中に分泌された可能性があるという結論づけている。また、分岐鎖アミノ酸の代謝産物である分岐鎖 α -ケト酸や TCA 回路の基質となる β -アラニンが PGC1 α -Tg マウスの血液で減少したことも示した。PGC1 α -Tg マウスの骨格筋では、これらの代謝酵素の発現が増加しており、PGC1 α により骨格筋の分岐鎖アミノ酸や β -アラニンの代謝が促進され、血液中に分泌されている量が減少している可能性があるという結論づけている。

運動により運動神経終末と骨格筋線維の間に形成される神経筋接合部の形成が改善することが報告されている。しかしながらその分子機序は明らかにされていない。そこで Chapter 4 では、骨格筋特異的に PGC1 α が欠損または過剰発現しているマウス (PGC1 α -mKO または PGC1 α -mTg マウス) を用いて、神経筋接合部の形成に PGC1 α

が寄与するか検討している。PGC1 α -mKO マウスでは、神経筋接合部の形成に必須である Dok-7 発現の減少を確認した。一方、PGC1 α -mTg マウスでは、Dok-7 発現の増加や骨格筋側の神経筋接合部であるアセチルコリン受容体面積の増加が観察され、PGC1 α が Dok-7 の発現を制御していることを明らかにした。さらに、PGC1 α は ERR α と協調的に働くことで、Dok-7 プロモーター活性を増加させることも明らかにした。これらの結果は、運動を介した神経筋接合部形成の回復に PGC1 α が関与している可能性がある」と結論づけている。

Chapter 5 では、各 Chapter で得られた結果をまとめ総括としている。

以上、本論文は、運動に着目し骨格筋の解析を行い、2 型糖尿病発症の予防・改善や運動による神経筋接合部の改善の一端を解明したものであり、肥満に関連した 2 型糖尿病や加齢に関連した神経筋機能障害などの病態に対する標的治療アプローチをさらに探求するための基盤となるものである。したがって、本論文は本学博士号授与に値すると判断した。

6 最終試験の結果の要旨

本論文の内容は、令和 6 年 2 月 13 日午後 2 時 30 分より、稲盛記念会館 101 室において公開の博士学位論文発表会で発表された。口頭発表後、質疑応答が行われ、肥満・糖尿病研究における齧歯類とヒト実験の差異、代謝産物変動のメカニズム、神経筋接合部遺伝子発現制御の生理的・病体生理的意義など、多岐にわたる内容であったが、それぞれ適切に回答した。最終試験の結果としては、審査委員全員一致で合格とした。

以上