

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲	第	号
------	-----	---	---

氏 名 木 村 薫

論 文 題 目

β -Hydroxy- β -methylbutyrate facilitates PI3K/Akt-dependent mammalian target of rapamycin and FoxO1/3a phosphorylations and alleviates tumor necrosis factor α /interferon γ -induced MuRF-1 expression in C2C12 cells

(β -Hydroxy- β -methylbutyrateはC2C12細胞において、PI3K/Akt依存的にmammalian target of rapamycin とFoxO1/3a のリン酸化を促進し、tumor necrosis factor α /interferon γ により誘導されるMuRF-1の発現を軽減させる)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査

委 員

植 村 和 正 


名古屋大学教授

委 員

門 松 健 治 

名古屋大学教授

委 員

押 田 芽 治 

名古屋大学教授

指 導 教 授

葛 谷 雅 文 

論文審査の結果の要旨

超高齢社会を迎えた我が国において、加齢に伴う疾患は医学的・社会的な重要性を増している。特に加齢に伴う筋力や筋肉量の極度の低下はサルコペニアと称され、ふらつきや転倒、さらには虚弱にも関連し、患者の生活の質(QOL)の低下や、要支援・要介護状態への移行を招きかねない。従って、サルコペニアの原因を究明し、予防・治療法を確立することが重要となる。

アミノ酸は筋肉の維持に重要な、タンパク質の合成促進、分解抑制作用があることが知られている。また分枝鎖アミノ酸のロイシンの代謝産物である β -Hydroxy- β -methylbutyrate (HMB)もタンパク質の合成促進、分解の抑制作用があることが知られているが、その機序については未だ不明な点も多い。

本研究では C2C12 マウス筋芽細胞を用い、HMB が筋肉の合成・分解に与える影響を PI3K/Akt 経路に着目して検討を行なった。

本研究の新知見と意義は要約すると以下のとおりである。

1. HMB は細胞内に取り込まれると、PI3K を介して Akt および mTOR を活性化し、一方では Foxo を不活性化することによりタンパク質合成経路の促進にはたらくことが示唆された。
2. HMB は atrogen-1 と MuRF の発現には関与せず、ユビキチンプロテアソーム系でのタンパク分解抑制作用には関与しないことが示唆された。
3. 炎症性サイトカインである TNF α /IFN γ により発現が増加する atrogen-1 と MuRF に対し、HMB は MuRF のみ発現の増加を抑制した。
4. TNF α /IFN γ による atrogen-1 と MuRF の発現に対する HMB の作用経路は別であると考えられた。
5. Akt のリン酸化を経時的に調べた結果、10 分後にはすでにリン酸化が起きていることから、何らかのレセプターを介して細胞内に入ってくると推測された。

本研究は、HMB が筋肉細胞の維持に重要なタンパク質の合成促進、分解抑制に関与しうることを示し、今後サルコペニアの予防、改善のために、重要な知見を提供した。

以上の理由により、本研究は博士（医学）の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏名	木村 薫	
試験担当者	主査		植村和正	阿部風治	柳厚牙
	指導教授		葛谷雅文		
(試験の結果の要旨)					
<p>主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. HMBの筋タンパク質合成への関与について 2. HMBの筋タンパク質分解への関与について 3. 炎症性サイトカインによる筋タンパク質の分解に対する HMB の作用について 4. TNFα/IFNγによる atrogen-1 と MuRF の発現が、HMB によって MuRF だけが抑制された機序について 5. HMB が細胞内に取り込まれる入口について <p>以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、老年科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p>					