

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 井上愛子

論 文 題 目

Exercise restores muscle stem cell mobilization, regenerative capacity and muscle metabolic alterations via adiponectin/AdipoR1 activation in SAMP10 mice

(SAMP10 マウスにおける運動によるアディポネクチン/ AdipoR1 活性化を介した筋幹細胞動員・再生能力および筋代謝変化の回復)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

柳 月 牙 治 

名古屋大学教授

委員

植 村 和 正 


名古屋大学教授

委員

石 黒 直 樹 

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





運動の有効性は広く研究されているが、運動が加齢に伴う筋肉の損失や機能不全を改善する詳細な分子メカニズムは解明されていない。今回、運動トレーニング (ET) により、加齢に伴う筋肉の構造変化と運動機能が改善した。さらに ET は、アディポネクチン/AdipoR1 パスウェイを介し、Akt-mTOR シグナリングの活性化による骨格筋細胞蛋白合成と筋芽細胞の増殖の増加、酸化ストレスによる骨格筋細胞アポトーシス抑制と AMPK/PGC-1 α シグナリング活性によるミトコンドリアバイオジェネシスの亢進などによるメカニズムにより、加齢に伴う筋肉萎縮を改善することを明らかにした。加齢に伴う骨格筋の機能低下の改善について、運動療法の有効性が科学的に証明されたことにより、サルコペニアに対する予防や治療方法のさらなる開発が期待される。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 動物実験において運動に関する研究は非常に多く報告されており、これらの先行研究をもとに運動プログラムは作成され、しかも 4 ヶ月間という長期間介入を実施したことで、骨格筋機能改善効果とその機序の解明を可能にした。SAMP10 マウスは、神経障害を特異的に発症し、その神経症状に伴い筋肉障害を発症しサルコペニアおよび Frailty のモデルとしての使用が報告されている。
2. 通常モデルとして汎用される野生型マウス (C57BL/6) の寿命の約 2 年と比較し、SAMP10 マウスの寿命は約 1 年と短く、40 週齢は人間の 80 歳くらいに相当する。
3. ET による血中アディポネクチンの増加は、他系統のマウスを用いた実験ならびにヒトにおいても報告されているが、筋力に関して同時に解析した研究は乏しく、運動に伴うアディポネクチン分泌調節機構の全貌も明らかでない。善玉アディポサイトカインであるアディポネクチンの増加に着目したことにより、運動やアディポネクチン-AdipoR1 経路を介した AMPK の活性化が重要であることが証明された。本研究におけるアディポネクチンの供給源は脂肪細胞と考えており、また、ET による血中アディポネクチンの上昇は、この脂肪細胞の炎症が改善されることによるものと考えている。
4. 老化や各種病態における骨格筋の機能低下の予防や骨格筋再生のためには、骨髄由来骨格筋幹細胞の動員・ホーミングならびに分化・増殖の誘導が重要であることから、運動療法や薬物療法に加え、骨格筋幹細胞移植治療法もまた骨格筋再生を促進し、サルコペニアの治療法としての新たな可能性を示した。

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	井上愛子
試験担当者	主査 柳月 牙治  植村 和正  石黒 直樹  指導教授 葛谷 雅文 			
<p>(試験の結果の要旨)</p> <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. SAMマウスの選定理由ならびに運動プログラムの決定方法について 2. モデル動物の週齢が人間に相当するとどのくらいであり、本研究結果はこのモデル動物において特異的であるか否かについて 3. ヒトの研究におけるアディポネクチンの変化と、分泌メカニズムについて 4. 本研究の臨床的意義について <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、地域在宅医療学・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>				