

別紙 1 - 1

## 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 小笠原 真雄

論 文 題 目

Cathepsin K activity controls cardiotoxin-induced skeletal muscle repair in mice

(マウスにおいてカテプシン K 活性は、カルジオトキシンによる障害骨格筋の修復を制御する)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

石田 浩司



名古屋大学教授

委員

石黒 直樹



名古屋大学教授

委員

勝野 雅央



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

別紙 1 - 2

カテプシン K (cathepsin K, CatK) は、リソソームでスカベンジャーとして働くシステイン・プロテアーゼのひとつであり、これまで心血管系において CatK が細胞増殖や線維化、組織リモデリングに関与すると報告されているが、骨格筋における CatK の役割は明らかにされていない。今回の研究では、骨格筋細胞アポトーシスと炎症反応における CatK の役割に着目し、カルジオトキシンによる骨格筋障害モデルを用いて骨格筋障害後の CatK の役割及びその機序の解明を目指した。その結果、遺伝子学的ならびに薬理的に CatK 活性阻害によって骨格筋障害後 3 日目におけるアポトーシス関連因子 (Caspase-3、Cleaved caspase-8、BAX/ Bcl-2 比) の低下を介した骨格筋アポトーシスの抑制と、MCP-1、TLR-2、TLR-4、TNF- $\alpha$  の発現の低下を介した炎症反応の抑制により、障害後 14 日目には骨格筋リモデリングと線維化が改善され、同時に運動機能の保持も示された。また C2C12 培養細胞での解析によりその機序が一段と明らかとなった。本研究結果より CatK は、骨格筋障害を起因とする高齢者にみられる骨格筋疾患 (サルコペニア、フレイルなど) の新たな治療ターゲットになりうると考えられる。





本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 骨格筋障害モデルの作成にあたって、悪性腫瘍細胞移植や心不全によるカヘキシア・モデルなども考えたが、作成にかかる時間や安定した筋肉障害モデルを作成することは容易ではないと判断したため、今回、モデルとして多く使われている簡便で、かつ安定して作成できるカルジオトキシンによる骨格筋障害モデルを用いて骨格筋障害後の CatK の役割及びその機序の解明を目指した。
2. 現時点でサルコペニアのヒト研究において CatK の上昇に関する報告はないが、冠動脈疾患や骨粗鬆症患者において CatK が上昇するとの報告はある。そのため骨格筋障害を有するサルコペニア患者でも CatK の上昇がみられるのではないかと推察でき、今後さらなる検討が必要であると考えられる。
3. CatK 活性を抑制することで、TLR-2/TLR-4 シグナル経路の活性化低下による TNF- $\alpha$ /MCP-1 などの炎症性サイトカイン発現が低下し、マクロファージと白血球の浸潤が改善すると考えられる。それ以外に CatK はマクロファージを初めとする活性化された炎症細胞から多く産生されるため、CatK 活性を抑制することで、直接的にこれらの炎症細胞浸潤を抑制し、抗炎症作用に寄与すると考えられる。
4. 本研究結果より、高度な炎症やアポトーシスを伴う骨格筋障害を有する骨格筋疾患 (サルコペニアやフレイル) への新たな治療戦略として、CatK を標的とした治療の開発が進むものと期待される。その研究成果を臨床実践にフィードバックし、高齢化現代社会における健康寿命の延長に貢献する。

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。

別紙2

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏名	小笠原 真雄
試験担当者	主査 石田浩司  石黒直樹  勝野雅央  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"> <li>1. 骨格筋障害の誘導になぜカルジオトキシンを使用したのか</li> <li>2. ヒトのサルコペニア研究においてカテプシンKの上昇は報告されているのか</li> <li>3. カテプシン K 活性の抑制による抗炎症作用について</li> <li>4. 本研究の臨床的意義について</li> </ol> <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>				