

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 磯部 茉莉

論 文 題 目

Analysis of the molecular mechanisms on myoblast cell fusion
during myogenesis

(骨格筋分化における筋芽細胞の融合過程の解析)

論文審査担当者

主 査 名古屋大学教授 杉浦 英志

名古屋大学教授 石川 哲也

名古屋大学教授 亀高 諭

論文審査の結果の要旨

発生中の骨格筋の成長や筋損傷後の筋線維再生期においては、筋衛星細胞が活性化、分化し筋芽細胞となった後、筋芽細胞同士あるいは筋芽細胞と筋管細胞との細胞融合を経て多核の筋細胞が形成されるが、その基本的な分子機序は未だ不明な点が多い。本研究においては筋分化、特に筋芽細胞の細胞融合機構の分子機序の解明を目指した。本研究の新知見と意義は要約すると以下の通りである。

第 1 部 筋芽細胞の骨格筋分化過程を制御する GGA1 蛋白質の機能解析

1. 骨格筋分化過程、特に筋芽細胞が融合し筋管細胞が形成される過程で細胞内小胞輸送に参与する GGA1 が必須な役割を担っていることを明らかにした。

2. GGA1 が細胞表面へのインスリン受容体の輸送を制御し、インスリン依存的なブドウ糖の取り込みを介して筋管細胞の成熟過程に参与していることが細胞生物学、生化学的解析結果から示唆された。

第 1 部ではこれまで筋分化への関与が知られていなかった GGA1 分子に関して筋分化への関連を明らかにするだけでなく、その詳細なメカニズムの一端を明らかにすることで、筋損傷からの修復過程のメカニズムを解明するために重要な知見を提供した。

第 2 部 筋分化過程における筋芽細胞融合の新規検出系の開発

骨格筋の損傷からの修復過程には多くの分子が関与するが、筋管形成、特に筋芽細胞膜融合のプロセスに関する基本的な分子機構には未だ不明な点が多い。第 1 部に引き続き、新たな筋芽細胞融合因子を網羅的に探索するための新規アッセイ系の開発が必要と考えられた。

1. 近年開発された split-luciferase システムを応用することで、筋芽細胞の融合過程を簡便に検出できる HiMy 法 (HiBiT-based myoblast fusion assay)を開発した。

2. HiMy 法を用いて筋管誘導の過程を解析し、これまでに検出不可能であったごく初期の細胞融合現象を見出し、その過程を定量的に測定することができた。




3. 膜輸送に関わる約 60 の Rab 分子について膜融合への関与を検討したところ、Rab12 を含むいくつかの Rab 分子が新たに細胞融合に関与する因子として同定された。

第 2 部では、細胞融合関連因子を探索する簡便なアッセイ系を提供するだけでなく、本系が新たな細胞融合関連遺伝子や化合物の探索、機能評価に利用できることが示された。これらの知見は、骨格筋損傷からの修復過程の分子機序の理解だけでなく、骨格筋損傷からの回復を促進するための分子探索や新規薬剤シーズの開発に貢献できる点で重要である。

本研究の成果は PLoS One (Impact factor: 2.766, 2017)に掲載された。

以上の理由により、本研究は博士 (リハビリテーション療法学) 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	※第	号	氏名	磯部 茉莉
試験担当者	主査 名古屋大学教授 杉浦 英志 	名古屋大学教授 石川 哲也 	名古屋大学教授 亀高 諭 	
<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. GGA1ノックダウンにおける2-3核の筋管細胞増加の意味について 2. 筋管細胞の成熟の定義について 3. C2C12細胞の分化誘導における低血清培地の意義について 4. GGA1ノックアウトマウスにおける病的変化について 5. インスリン受容体をノックダウンした際の表現型について 6. HiMy法の新規性について 7. mCherry-HiBiT細胞とGFP-LgBiT細胞の比率を変えた場合のHiMyアッセイの発光強度の変化について <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、リハビリテーション療法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>				