

審査の結果の要旨

イ ミンジョン  
氏名 李 玟 妊

本研究は、骨格筋の可塑性制御における miR-23-27-24 クラスターマイクロ RNA (miRNA) の機能を明らかにするため、筋特異的 miR-23-27-24 クラスターmiRNA 欠損マウスを作製し、骨格筋の表現型や可塑性の変化を検討したものであり、下記の結果を得ている。

1. Ckmm-cre により作製された筋特異的 miR-23a/b クラスター欠損 (double knockout; dKO) マウスはメンデルの法則に従って生まれ、骨格筋・心筋において成熟型の miR-23a/b クラスターmiRNA (miR-23a, miR-23b, miR-27a, miR-27b, miR-24) の発現量が減少した。一方、dKO マウスはコントロール (Control; Con) マウスと同様な成長を示し、体重や骨格筋・心臓の重量に有意な変化は認められなかった。

2. マウスの足底筋 (速筋、MyHC IIb, MyHC IIa, MyHC IId/x) とヒラメ筋 (遅筋、MyHC I, MyHC IIa, MyHC IId/x) を構成する MyHC と、酸化敵代謝マーカー (PGC-1 $\alpha$  と COX IV) の発現に dKO による差は認められなかった。一方、dKO マウスにおいて疲労耐性の高い筋線維 (MyHC I と MyHC IIa) の断面積の増加が認められたが、筋重量や筋力に変化をもたらすことのない微細な変化であった。

3. 骨格筋の持久性運動適応における miR-23a/b クラスターmiRNA の機能を検討するため、マウスにおいて4週間の自発走行運動を行った。その結果、マウスの走行距離、疲労耐性の高い筋線維の増加、SDH (Succinate dehydrogenase; コハク酸脱水素酵素) 活性の増加、ミトコンドリアと血管新生に dKO による変化は認められなかった。持久性運動によりマウスの骨格筋と心臓の重量が増加を示したが、dKO マウスにおいて遅筋 (ヒラメ筋) の増加が Con マウスより増大することが認められた。

4. 除神経による筋萎縮モデルを用いて骨格筋の萎縮における miR-23a/b クラスターmiRNA の機能を検討した。その結果、除神経の2週間後に遅筋 (ヒラメ筋) の重量の減少が dKO マウスで軽減され、筋萎縮率も有意に低下することが示された。除神経2週間後 Akt のリン酸化が Con マウスに比べ dKO マウスの遅筋において亢進することが認められたことから、dKO マウスの遅筋において Akt シグナルによるタンパク合成が亢進することで除神経による筋萎縮が抑制された可能性が示唆された。

5. 片脚の除神経手術により移動時の体重負荷が増加する非手術脚 (Contralateral; CL 脚) において、dKO により遅筋 (ヒラメ筋) の重量の増加が認められ、miR-23a/b クラスター miRNA がメカニカルストレス増大による遅筋の筋肥大に関与する可能性が示唆された。

以上、本論文では筋特異的 miR23a/b クラスター miRNA 欠損マウスを用いた検討により miR-23a/b クラスター miRNA が遅筋の量的変化に関与することを明らかにした。本研究では従来の研究では不明であった、骨格筋における miR-23a/b クラスター miRNA の機能に関して新たな知見を与えるものであり、骨格筋可塑性のメカニズム解明に重要な貢献を成すと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。