

## 審 査 の 結 果 の 要 旨

氏 名 鄭 力榕

現在、先進国を中心に社会の高齢化が重要な社会問題となっている。人体で最大の代謝器官である骨格筋の萎縮は、老化プロセスにおいて極めて重大なイベントと考えられている。サルコペニアとは加齢に伴う骨格筋量の減少を意味しており、主に骨格筋細胞におけるタンパク質合成の低下、タンパク質分解の増加、小胞体ストレスや神経筋接合部 (NMJ) の障害など骨格筋機能の構造的単位の破壊が関与している。特筆すべきは、骨格筋で起こる脱神経作用であり、筋肉の量と機能の両方が急速かつプログラムされた形で低下する。しかし、神経除去による筋萎縮の根本的なメカニズムはまだ解明されていない。本研究では、坐骨神経を切断することで作成した神経原性筋萎縮モデルマウスを用いた解析を軸に、除神経による筋萎縮の発症に重要な因子の同定、およびそのメカニズムの解明を目的としている。

本論文は、四章から構成されている。第一章では、全身の代謝制御において重要な役割を演じる **Fibroblast growth factor (FGF)** ファミリーと除神経との関連に着目し、神経原性筋萎縮モデルマウスの骨格筋では **FGF21** の発現が劇的に増加することを明らかにしている。同時に骨格筋における **FGF21** の発現上昇レベルは骨格筋機能と負の相関関係にあることを示し、**FGF21** と神経原性筋萎縮の新たな連関を明らかにしている。第二章では、**FGF21** の発現が **transforming growth factor (TGF) - $\beta$ 1** により制御されることを示している。本章では除神経時の **TGF- $\beta$ 1** の供給源として骨格筋の間質に存在する **Fibro-adipogenic progenitors (FAPs)** が提示されており、**FAPs** と骨格筋との間に存在する新たな繋がりを見出すことに成功している。続く第三章では、組換えアデノ随伴ウイルス (**rAAV**) による遺伝子過剰発現系を利用することにより、マウス骨格筋において **FGF21** が骨格筋のパフォーマンスを低下させ、除神経による筋萎縮を悪化させることを示している。またこの結果と矛盾せず、**FGF21** を欠損した遺伝子改変マウスは除神経による筋萎縮を部分的に免れたことから、**FGF21** が神経原性筋萎縮の制御因子であることを見出している。第四章では、クラス **IIa** ヒストン脱アセチル化酵素 (**HDAC**) メンバーのうち、特に **HDAC4** の発現量が除神経により劇的に増大すること、さらに **HDAC4** の細胞内分布が **FGF21** により制御されることを、**FGF21** 欠損マウスを用いた実験により明らかにしている。さらに申請者は **rAAV** を用いた **HDAC4** の

ノックダウン実験により、FGF21 欠損によりもたらされる神経原生筋萎縮からの保護効果の一部は HDAC4 により媒介されることを明らかにしている。

以上の研究結果をもとに、総合討論では FGF21 を活用した筋機能改善への応用展開について議論されている。多くの代謝上の利点があるにもかかわらず、ヒト FGF21 は半減期がわずか 0.5~1.5 時間という短さより臨床使用には適さないという事実や、げっ歯類やヒト以外の霊長類で観察される FGF21 の効果は、ヒトのそれとは著しく異なる場合があるという過去の報告を考慮し、その応用展開には慎重な検討が必要との立場を示している。しかし本研究は神経原性筋萎縮における FGF21 の直接的な作用を示した初めての研究成果であり、今後検討すべき課題をまだ残しているものの、サルコペニアの予防・治療法確立に向けた非常に魅力的なアプローチを提案するものである。FGF21、TGF- $\beta$ 1、および HDAC4 の緊密な関係性を明らかにし、除神経状態における FGF21 の機能を説明する根本的なメカニズムの解明を進めた本研究は、学術的にも非常に意義深いものである。

よって、本論文は博士（農学）の学位請求論文として合格と認められる。