

論文審査の結果の要旨

論文提出者 氏名 中田 智史

負荷抵抗を用いた運動・トレーニング（レジスタンストレーニング）によって骨格筋の肥大と筋力増強がもたらされることは、古くから知られる身近な適応現象である。しかし、骨格筋肥大の基盤となる分子のメカニズムはまだ十分に解明されているわけではない。その一要因として、レジスタンストレーニングによる筋肥大に対する適切な動物モデルがないことが挙げられる。これまで最も多く用いられてきたモデルは、協働筋の切除によって対象とする筋に過負荷をかけ肥大を生じさせる「代償性肥大」モデルといえる。このモデルでは、短期間のうちに著しい筋肥大をもたらすことが可能であるが、過負荷による筋肥大の程度を調節することができないため、筋肥大に至る反応過程に関して定量的な解釈を行いにくいという短所がある。したがって、「反応経路中のどの過程が筋肥大の程度を制限する要因となっているか」という重要な問題については、ほとんど分かっていないのが現状である。本論文は、従来の代償性肥大モデルに独自の工夫を加えて筋肥大の程度を段階的に変えられるモデルを開発し、リボソーム生合成の活性化（翻訳容量の増大）が筋肥大の程度に関わる重要な因子となることを新規に示したものである。

本論文の主要部分は序章、第1～5章、参考文献からなる。序章は研究の背景と目的、第1章は新規筋肥大モデルの開発、第2章は筋肥大の程度（筋肥大率）と筋核数の関係、第3章は筋肥大率と翻訳調節過程およびリボソーム生合成の関係、第4章はリボソーム生合成を薬理的に阻害した場合の効果について述べ、第5章は研究のまとめと総合論議となっている。

第1章では、ラット足底筋を対象とし、協働筋である腓腹筋およびヒラメ筋を部分的に切除することによって持続的に足底筋にかかる力学的過負荷を調節する新規モデルを提案している。このモデルは、手術後2週間で、足底筋の筋湿重量（体重比）、筋線維横断面積の両者について約10%、20%、30%、40%（対照としての反対側肢筋に対して）と段階的な増大効果をもたらすことから、筋肥大率と細胞内のさまざまな反応過程との間の量的関係を調べる上で有用性の高いものであることが示された。

第2章では、新規に開発したモデルを用い、筋肥大率と筋線維中の核数（筋核数）の関係について調べた結果を述べている。通常の代償性肥大モデルを用いた先行研究のいくつかは、筋線維の肥大に伴う筋核数の著しい増加を報告しており、幹細胞（筋サテライト細胞）の増殖と既存筋線維への融合による核供給が重要としているが、異論もある。本論文では、筋より単離した筋線維についてサルコメア長当たりの筋核数を測定し、筋核数は筋線維横断面積と相関があるが、全

体としての筋肥大率に強い影響を及ぼすような因子ではないと結論づけている。

第3章では、筋タンパク質合成速度に最も強く影響すると考えられる、リボソームでの翻訳過程に焦点を当て、翻訳効率の上昇と翻訳容量の増大のそれぞれと筋肥大率の間の量的関係について検討している。翻訳効率については、mTORC1 シグナル伝達系の活性化に関わる主要タンパク質である p70S6K および ribosomal protein S6 (rpS6) のリン酸化を、手術後5日の時点で調べた。翻訳容量については、rRNA (18+28S) 量および rpS6 量をリボソーム量の指標として定量し、さらにリボソーム生合成の初期因子である upstream binding factor (UBF) の変化についても、同様に手術後5日の時点で調べた。それぞれの因子につき、手術後14日の時点での筋肥大率との関連性を検討したところ、p70S6K および rpS6 のリン酸化については、肥大率20%程度の段階で上限に達するのに対し、rRNA 量は肥大率全般にわたって増加し、肥大率との間にきわめて強い正の相関を示した。また、rpS6 量、UBF タンパク発現量とも、rRNA 量との間に強い正の相関を示した。これらの結果は、リボソームによる翻訳活性化は筋肥大のための必要因子ではあるものの、一定以上の肥大率を達成するためにはリボソーム生合成による翻訳容量の増大が重要となることを示唆する。

第4章ではさらに、最も大きな肥大率をもたらす条件下で、リボソーム生合成阻害剤であるアクチノマイシン D (AcD) を投与した場合の効果につき調べている。その結果、手術後4日の時点での筋湿重量、rRNA 量は AcD 投与群で有意に減少した。また、タンパク質合成量についても、AcD 投与群では減少傾向を示した。

第5章の総合論議では、1~4章の結果をまとめるとともに、それぞれの因子と筋肥大率の間の重回帰分析を加え、骨格筋肥大においてリボソーム生合成の活性化が重要な役割を果たしている」と結論づけている。また、今後の展望として、本論文が代償性肥大を用いていること、手術後5日という単一の時点でのデータであることなどの制約条件にも言及し、より生理的な条件としてのトレーニング刺激負荷後の翻訳活性化およびリボソーム量の変化の動態について時系列的に調べる必要があると論考している。

論文審査の過程では、明確で良質のデータが得られているものの、単一時点でのデータであるという制約条件をより考慮すべきではないか、AcD による筋肥大の阻害が rRNA 転写過程の阻害による特異的効果かどうかを確かめる必要がある、などの点が指摘された。一方、独自の実験系を開発し、筋肥大率とリボソーム量の間の量的関係を示すことで、筋肥大におけるリボソーム生合成の重要性を明らかにした点は新規性が高く、関連分野における研究の発展に資するものであり、論文全体として十分に博士論文に値するものであるとの結論に至った。

したがって、本審査委員会は本論文を博士（学術）の学位を授与するにふさわしいものと認定する。