

審査の結果の要旨

氏名 松枝 進之介

骨格筋は優れた再生能を持つ組織であり、傷害を受けた後に速やかに回復する。近年、骨格筋の損傷に伴って生じる炎症応答が筋再生を促進することが報告され、筋再生の制御因子として炎症関連分子の関与が示唆されている。一般に局所での炎症反応の調節には各種サイトカインやケモカインに加え、プロスタグランジンやロイコトリエンに代表される脂質メディエーターが中心的な役割を果たしているが、骨格筋の損傷・再生過程でどのような脂質メディエーターが産生され、機能するかについての包括的な理解は不十分であった。

松枝は本論文において、骨格筋のリン脂質中にドコサヘキサエン酸 (DHA) が豊富に含まれる事実に着目し、筋組織には特有の脂肪酸代謝系が存在する可能性を考えた。高速液体クロマトグラフィー・タンデムマススペクトロメトリー (LC-MS/MS) 技術を用いた脂肪酸代謝物の包括的メタボローム解析を行い、マウス筋損傷モデルにおいて産生される脂肪酸代謝系の全体像を俯瞰し、その機能的役割を明らかにすることを目的とした。その結果松枝は、骨格筋の損傷に伴って組織に浸潤する好中球が CYP-X を介して DHA から 19, 20-EpDPE を産生し、筋損傷初期の炎症応答を負に制御していることを明らかにした。損傷を受けた筋組織に浸潤する炎症細胞は壊死組織をクリアランスするとともに、筋線維の前駆細胞である筋衛星細胞の増殖・分化を促進する種々の因子を産生することが知られている。一方で、過剰な炎症応答は組織の傷害を引き起こすことから、損傷初期の炎症応答が適切にコントロールされることは、その後の骨格筋の再生において重要な過程であると考えられる。今回松枝によって新たに見出された CYP-X を介する DHA 代謝系は、骨格筋の損傷時に組織の恒常性を維持する重要なメカニズムである可能性が考えられる。

松枝の博士論文は、骨格筋損傷モデルにおいて新たに見出した脂質代謝物の機能とその酸性酵素を明らかにし、19, 20-EpDPE および CYP-X が筋肉における炎症を制御する新規創薬ターゲットとなる可能性を提案している。よって本論文は生物学・薬学の領域において非常に意義深い論文であると評価できる。

以上のことから本論文は博士 (薬科学) の学位請求論文として合格として認められる。