

学位審査結果報告書

学位申請者氏名 宮脇 有希

学位論文題目 Oral administration of geranylgeraniol rescues denervation-induced muscle atrophy *via* suppression of atrogen-1.

審査委員 (主査) 竹内 弘



(副査) 小野 堅太郎



(副査) 豊野 孝



学位審査結果の要旨

サルコペニアやがん悪液質などによる骨格筋の萎縮は、要支援・要介護の大きな原因となる。そのため超高齢社会のわが国において骨格筋の機能をいかに維持・回復できるかは重要な課題である。申請者の所属する研究室では、これまでに筋芽細胞株 C2C12 細胞を用いた実験から、穀物や野菜、フルーツなどに含まれる食品成分のゲラニルゲラニオール (GGOH) が、骨格筋細胞の分化を制御する可能性を見出した。しかし、*in vivo* の骨格筋代謝における GGOH の機能はわかっていない。そこで申請者の宮脇氏らは本研究において、マウスの骨格筋代謝における GGOH 投与の影響を検討した。

まず GGOH の投与量や投与スケジュールは 10 週齢雄 Wister ラットにて食餌量や体重変化を指標に最適化した。次にヘビ毒カルディオトキシン (CTX) による骨格筋損傷後の修復モデルを利用して骨格筋再生に対する GGOH の効果を検討した。10 週齢雄 C57BL/6J マウスに CTX を前脛骨筋筋肉内に注射し、GGOH またはコントロールとして GGOH の基材である菜種油を経口投与した。HE 染色による組織像および、Real-time PCR 法や Western blot 法による筋再生関連遺伝子の発現レベルを検討した。しかし、GGOH 投与群において筋再生が促進される傾向を認めたものの、有意差は認められなかった。次に坐骨神経切除による除神経性筋萎縮モデルを作製し GGOH の効果を検討した。萎縮前脛筋の HE 染色像において筋線維径は GGOH 投与群で有意に大きかった。また骨格筋萎縮を誘導するユビキチンリガーゼ Atrogen-1 の発現量は、萎縮前脛筋で大きく上昇したが、GGOH 投与群では有意に低下していた。さらに筋芽細胞株 C2C12 細胞をデキサメタゾンで処理し *in vitro* で骨格筋萎縮を誘導したところ、GGOH 添加により Atrogen-1 の発現量が低下するとともに、Myosin heavy chain 陽性の筋管細胞幅が維持されていた。以上の結果は、経口投与した GGOH は骨格筋における Atrogen-1 の発現を抑制し、筋萎縮を解除することを示唆している。

本研究内容について申請者の宮脇氏に対し、対照群の詳細や実験スケジュールなど個々の実験手法、結果の解釈および当該分野における意義と臨床応用への展望等について主査と 2 名の副査による試問を行い、概ね適切な回答を得た。本研究成果は、骨格筋萎縮の進行に起因する関連疾患の予防や QOL の改善にも寄与することが期待されることから、審査委員会では本論文を学位論文として価値あるものと判断した。