

(様式 17)

学位論文審査の概要

博士の専攻分野の名称 博士 (医 学) 氏 名 門 口 智 泰

主査 教授 岩崎 倫政
審査担当者 副査 教授 石田 晋
副査 教授 畠山 鎮次
副査 教授 筒井 裕之

学 位 論 文 題 名

Studies on the Development Process of Angiotensin II-Induced Skeletal Muscle Abnormalities and Role of NAD(P)H Oxidase 2

(アンジオテンシン II 誘発性骨格筋異常の進展過程と NAD(P)H oxidase 2 が及ぼす役割の検討)

申請者は、C57BL/6J マウスおよび NAD(P)H oxidase (Nox) 2 欠損 (KO) マウスにアンジオテンシン II (Ang II) を投与し、Ang II により、様々な病態で臨床的に観察される骨格筋異常および運動能力低下が引き起こされるかを経時的变化も含めて検討し、またそれらに対する Nox2 の役割を検討した。①体重、下肢骨格筋重量および筋横断面積は Ang II 投与 4 週後で低下した。②ミトコンドリア機能は、Ang II 投与 1 および 4 週後で低下した。③骨格筋 type I 線維の割合は、Ang II 投与 1 週後で低下した。④Akt および p70S6K リン酸化は Ang II 投与 4 週後で低下し、一方 MuRF-1 および atrogen-1 は 4 週後で増加した。⑤酸化ストレスは、Ang II 投与 1 および 4 週後で増加した。⑥仕事量、走行時間および走行距離 (いずれも運動能力指標) は、Ang II 投与 4 週後で低下した。⑦Ang II 投与による体重、下肢骨格筋重量および筋横断面積低下は、Nox2 KO マウスで抑制された。⑧Ang II 投与による MuRF-1 および atrogen-1 増加は Nox2 KO マウスで抑制された。⑨Ang II 投与によるミトコンドリア機能障害および運動能力低下は、Nox2 KO マウスでは改善しなかった (結果はいずれも $P<0.05$)。これらの結果から、骨格筋異常には Nox2 が重要な役割を果たしており、治療標的と成り得ることが示された。

以上の研究結果について、主査および副査の教授より、①臨床的な Ang II 1 型受容体拮抗薬の骨格筋異常への効果。②Ang II による高血圧および心肥大の影響を除外するための実験系の検討 (Ang II 低濃度・長期間)。③Inhibitor を用いた実験の検討。④血漿の Ang II 濃度。⑤Ang II 1 型受容体および 2 型受容体の関与。⑦骨格筋線維型変化に対するエネルギー代謝系の影響。⑧治療現場での骨格筋異常へのストラテジー。⑩骨、骨格への影響。について質問を受けた。申請者は、それぞれの質問に対し自身の実験データや文献的考察に基づき、概ね適切に返答した。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士 (医学) の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。