

氏名	西川 彰
学位の種類	博士（健康科学）
学位記番号	甲第 35 号
学位授与年月日	令和 4 年 3 月 15 日
学位授与の条件	学位規程第 17 条第 1 項 該当
論文題目	The Effects of branched-chain amino acids on the Akt/mTOR pathway and nebulin protein in joint fixation-induced muscle atrophy (分岐鎖アミノ酸が関節固定により発生した廃用性筋萎縮における Akt/mTOR 経路およびネブリンに及ぼす影響)
指導教員	教授 今北 英高
論文審査委員	主査 教授 峯松 亮 副査 教授 永澤 健 副査 教授 前原 佳代子

学位論文審査要旨

本学位論文は、関節固定（不動）による筋萎縮に対する予防、進行抑制を目的として実施されている機械的、物理的手段とは異なった栄養面からのアプローチおよびそのメカニズムを明らかにしようとしたものである。関節固定は運動器疾患・外傷の治療の一環として行われることがあるが、これにより筋萎縮や関節拘縮が生じる。これらに対して予防、進行抑制を目的とした機械的、物理的手段が実施されている。一方、筋肥大では骨格筋を成すタンパク質産生の促進やタンパク質分解の阻害が生じ、筋萎縮ではこのタンパク質産生が抑制され、タンパク質分解が促進される。その中で分岐鎖アミノ酸(BCAAs)であるロイシンはタンパク質合成に影響することが知られており、経口摂取により mammalian target of rapamycin (mTOR) が活性化し、骨格筋内のタンパク質合成が促進され、筋肥大が起こることが報告されている。また、後肢懸垂、除神経、デキサメタゾン誘発性サルコペニアなどの動物実験モデルにおいて、BCAAs の筋萎縮に対する影響についての研究がなされている。しかし、関節固定による不動モデルにおける筋萎縮に関する BCAAs の調査はなされていない。そこで著者らは、短縮位で不動化された骨格筋の筋萎縮におよぼす BCAAs 摂取の影響を明らかにすることを目的として本研究を実施した。

著者らは 10 週齢、雄性 Wistar 系ラットを対象とし、対照群（非固定）、固定群（足関節固定）、

BCAA 群(非固定、BCAAs 摂取)、BCAA 固定群(足関節固定、BCAAs 摂取)の 4 群(6 匹/群)を設定した。固定群は足関節を最大底屈位で固定(片側)し、BCAA 群は BCAAs を経口摂取(飲水)させた。2 週間の介入後、足関節背屈可動域を測定し、ヒラメ筋重量、筋線維タイプ別横断面積を計測した。また、ヒラメ筋から抽出したタンパク質を用いて、molecule protein kinase B(Akt)/mTOR 経路の活性(リン酸化率)、Neural Wiskott-Aldrich syndrome protein(N-WASP)の活性(リン酸化率)、ネブリン含有量を測定した。

結果として、群間に飼料摂取量、飲水量に差はなかったが、BCAA 群の体重は他群に比して有意に高値であった。固定群の水摂取と BCAAs 摂取を比較したところ、BCAAs 摂取によりヒラメ筋重量の増加、足関節背屈角度の改善、タイプI線維横断面積の増大が認められ、mTOR のリン酸化が促進されていた。また、N-WASP のリン酸化、ネブリン含有量の増加が認められた。非固定群においても、BCAAs 摂取によりヒラメ筋横断面積(タイプ I、II 線維)は増大し、mTOR のリン酸化、N-WASP のリン酸化、ネブリン含有量の増加が認められた。固定群における BCAAs 摂取は、特にヒラメ筋重量、タイプI線維の横断面積の減少を抑制した。しかし、BCAAs 摂取による Akt のリン酸化に変化は認められず、関節固定時の BCAAs 摂取は IGF(インスリン成長因子)-1 や Akt の上流のシグナル因子の活性化なしに、直接的に mTOR 経路の活性化を促進することが示された。また、骨格筋構造タンパク質の 1 つであるネブリン含有量と筋線維横断面積の間に正の相関が認められたことから、ネブリンは筋肥大や筋萎縮の評価の指標に成り得る可能性が示唆された。

本研究は、BCAAs の摂取が関節固定による筋萎縮を抑制すること、Akt よりも mTOR、N-WASP の活性化により筋萎縮を抑制することが示された。これらは、関節固定時の筋萎縮に対する従来の機械的、物理的予防・改善手段とは異なる栄養面からの筋萎縮予防策とその機序の解明の一助になると考えられ、本論文は博士(健康科学)の学位に値すると判断した。

最終試験結果要旨

令和 4 年 2 月 9 日に博士論文審査(最終試験)を主査、副査とで実施した。審査時の発表では提出された審査論文の構成内容と異なっていた(審査論文では 4 群を対象としていたが、審査発表では 1 群を分けて 3 群を中心に発表)が、提出された審査論文をベースに審査を実施した。発表は BCAAs 摂取が骨格筋肥大に作用する機序、関連タンパク質の説明、研究内容などについて、円滑に実施でき、分かりやすいものであった。質疑応答については、方法論、解析手法、結果の解釈などの質問に対し概ね適切に回答できていた。しかし、発表スライドにウエスタンブロットの結果を示す図に疑義を生じさせる可能性のある掲載方法、引用・参考文献、結果の解釈の仕方などに関する質問や意見も出された。また、関節固定モデルによる筋萎縮に対して BCAAs 摂取によりヒラメ筋重量、タイプI線維横断面積の改善など筋萎縮を抑制する可能性が認められたものの、筋萎縮抑制シグナルに関する部分については解決していない部分もあった。審査論文と発表の構成内容が異なっていたことについては、理由書の提出、当該論文提出から掲載に至る査読者からのコメントとその応答

の経緯を示す書類の提出を求めた。また、審査対象の審査論文と発表内容が異なったために審査に困難をきたした問題点については、本研究科長・主任の承認を得た上で博士論文審査にかかる質問、確認事項についての書面を作成し、それに対する回答を求めた。最終試験後に発表者より掲載予定論文一式の提出があり審査論文の内容と同じであることを確認した。また、理由書、質問、確認事項に対する回答内容から、発表者の本研究に対する考え方と理解度を確認した。筋萎縮はリハビリテーションにおいて予防、進行抑制をはかるべき事象の一つであり、本研究にて BCAAs 摂取が筋萎縮を抑制するとの知見は、今後のリハビリテーション分野での有効な予防策になることが期待される。あわせて、この機序を追究することにより、新たな課題の発見と解決につながるが考えられる。以上のことから、主査および副査による合議の結果、本研究は博士(健康科学)の学位を授与するにふさわしい研究と認めた。