

氏名(本籍)	ジ ウンビン (大韓民国)
学位の種類	博士(体育科学)
学位記番号	甲第118号
学位授与年月日	令和5年3月15日
学位授与の要件	文部科学省令学位規則第4条第1項該当
学位論文題目	The effect of aldehyde dehydrogenase 2 deficiency on the adaptation of skeletal muscle
審査員	主査 日本体育大学 教授 中里 浩一 副査 日本体育大学 教授 須永 美歌子 副査 日本体育大学 教授 岡本 孝信

《論文審査結果の要旨》

疫学調査にもとづいて骨格筋重量の高い集団は生存率も高いとの報告がなされている。また、骨格筋重量の低値は様々な疾患の発生率の増加と関連するとの報告も存在する。骨格筋自身が糖代謝を行う臓器であるため血糖値の低下や脂質異常症発症の低下に貢献すること、さらに骨格筋自身から内分泌物質が産生されることにより多臓器に働きかけることなどが上記疫学調査の分子基盤とされている。以上のような理由から骨格筋量の維持の重要性はもはや自明ともいえる。

ミトコンドリアは有酸素的ATP合成によるエネルギー供給を行う重要な細胞小器官である。有酸素的ATP合成を行う際にミトコンドリアは活性酸素種(ROS)産生を伴う場合があり、特にミトコンドリアが変調をきたした際にROS産生が顕著になる。ROSは様々な分子と反応することで臓器・組織にダメージを与える。骨格筋において、変性したミトコンドリアが増加することによりROS産生が増加し、骨格筋自体も萎縮するとの報告があり、ミトコンドリアの健全度と骨格筋量は密接な関係がある。

アルデヒド脱水素酵素2型(ALDH2)はアルコール代謝物であるアセトアルデヒド分解の主となる酵素である。ALDH2不活性型の遺伝子多型は特にアジア人に多く存在している。疫学的にはALDH2不活性型タンパク質保有者はアルツハイマー病、心血管疾患、がんなどの発症率が高いことが報告されており、除去されないアルデヒド基がこれら疾患の発症に関与するとされている。またALDH2タンパク質はミトコンドリアに存在する酵素であるため、ALDH2タンパク質の欠損はミトコンドリアおよび骨格筋に影響を与える可能性がある。実際、我々の研究グループはALDH2機能欠損がヒトにおける加齢時の握力低下およびマウスにおけるAldh2タンパク質欠損が骨格筋ミトコンドリアROS産生亢進や加齢時筋萎縮亢進を誘発することを見出している。以上のような背景から、本学位論文の目的はマウスAldh2タンパク質の欠損が比較的短期(2週間以内)で誘発される筋萎縮および筋肥大適応に与える影響を検討することとしており、第1章において上述のような研究の背景と学位論文の目的が述べられた。

第2章ではC57BL/6Jマウスを対象として比較的短期で誘発される筋萎縮および筋肥大モデルとして坐骨神経切除および代償性肥大を用いた。そしてAldh2 mRNAおよびタンパク質の発現量がこれらの萎縮あるいは肥大適応時に変化するかを検討した。その結果、筋萎縮を誘発する坐骨神経切除においてAldh2タンパク質発現が有意に増加することを見出した。一方筋肥大を誘発する代償性肥大ではAldh2タンパク質の発現量は有意な変化を示さなかった。以上からAldh2タンパク質は特に萎縮適応において重要な

役割を果たす可能性があることを結論した。

第2章においてAldh2タンパク質が萎縮適応において高発現するとの観察を受けて、第3章ではAldh2欠損マウスにおいて坐骨神経切除による筋萎縮が野生型と異なるかを検討した。1週間の坐骨神経切除後、Aldh2欠損マウスおよび野生型マウスの両方において腓腹筋、ヒラメ筋、足底筋にて萎縮が観察された。ただし速筋線維が豊富な足底筋においてのみ萎縮率に差があり、Aldh2欠損マウスは野生型マウスと比較して有意に大きな萎縮率を示した。RNAseqによってALDH2欠損マウスでは複数のミトコンドリア生合成経路に関わるmRNA発現に低下がみられたため、ミトコンドリアの呼吸及びROS産生を評価した。その結果Aldh2欠損マウスは有意に高いROS産生が観察された。以上の結果から、Aldh2が欠損することにより骨格筋における萎縮反応が増悪することを結論した。

第2章において筋肥大適応ではAldh2発現は変化しないことを示した。そこで第4章ではALDH2は筋肥大適応においてその影響力が小さいことを仮定し、Aldh2欠損マウスにおける代償性肥大応答の検討を行うこととした。その結果、Aldh2欠損マウスと野生型マウスにおいて代償性肥大による筋肥大率に差は見られなかった。ただし筋タンパク質合成に関わるmTORC1シグナルおよび筋タンパク質合成そのものはAldh2欠損マウスが有意に高いことが示され、筋形態適応とは一致しない結果となった。

以上のような結果をもとに、第5章では総合討論が行われた。Aldh2欠損は筋萎縮適応において萎縮を増悪させる作用があること、筋肥大適応においては強い影響を与えないことを結論した。これらから特に萎縮反応においてAldh2欠損はより大きな筋量減少を誘発する可能性があることを結論した。ALDH2機能欠損がアジア人を中心に分布していることから、ALDH2遺伝子多型はアジア人のパフォーマンス特性などに関連性がある可能性などを考察した。

ALDH2遺伝子多型が骨格筋機能や形態適応に与える影響はいまだ緒についたばかりであり報告例はほとんどない。ALDH2タンパク質不活性型の遺伝子多型がアジア人を中心に分布することを考えれば、筋萎縮との関連性を示した今回の知見はアジア人における加齢性筋萎縮や慢性疾患に併発する骨格筋萎縮に対する新しい可能性を示しておりその学術的意義は大きい。さらに本学位論文の一部(第2章)は国際学術雑誌すでに受理されており、学術的価値を担保するものである。以上のような理由から本学位論文は博士(体育科学)にふさわしいものと判断された。

審査会では博士論文のプレゼンテーションの後、審査員からの質問に答えた。マウスにおけるAldh2欠損が骨格筋萎縮や肥大時における筋線維タイプごとの反応に与える影響、ミトコンドリアの機能異常とROS産生の関連性とAldh2欠損の寄与、坐骨神経切除と代償性肥大応答におけるタイムコースなどに対して質問がなされ、適切に解答がなされた。このことからジウンビン氏は博士(体育科学)にふさわしい学力と思考力を有することが確認された。

以上、審査の結果、ジウンビン氏は博士(体育科学)の学位を授与される十分な資格があるものと認められる。

《最終試験結果》

合格 ・ 不合格

2023年 月 日