

氏名(本籍)	李 基 赫 (大韓民国)
学位の種類	博士(体育科学)
学位記番号	甲第57号
学位授与年月日	平成27年3月10日
学位授与の要件	日本体育大学学位規程第5条の学位は、大学院学則第29条の規定により、大学院研究科博士後期課程(博士課程)を修了した者に授与する。
学位論文題目	Iterative interaction between muscle and nerve cells after eccentric contraction-induced muscle damage
審査員	主査 教授 中 里 浩 一 副査 教授 平 沼 憲 治 副査 教授 井 川 正 治

論 文 審 査 結 果 の 要 旨

本論文は力発揮しながら筋長が伸展するいわゆる伸張性収縮によって誘発される筋損傷が起きた際に神経において起きる事象と、神経損傷を起こした際に筋に誘発される事象を筋タンパク質代謝応答の観点から検討したものである。

第一章における全体的な序論の後、ラット腓腹筋を皮膚直上より電気刺激することで強縮を誘発させると同時に足関節を強制背屈させる伸張性収縮をモデルとして以下の実験を行った。

第二章では角速度の速い(180deg/sec: 180EC群)伸張性収縮と角速度の遅い(30deg/sec: 30EC群)伸張性収縮の2群を設定し、角速度の異なる伸張性収縮後に筋タンパク質分解誘発性タンパク質であるFoxO1, FoxO3a、ミオスタチンなどのリン酸化状態あるいはその存在量をウエスタンブロッティングにて確認した。その結果、特に180EC群にてFoxO1, FoxO3aの脱リン酸化の亢進およびミオスタチン発現の増加を導くことが示された。さらに筋管化したC2C12筋培養細胞下にAMPキナーゼ活性化剤であるAICARを投与することで、AMPキナーゼ活性の亢進、FoxO1, FoxO3aの脱リン酸化の亢進およびミオスタチン発現の増加を再現した。以上の結果から180EC群においてタンパク質分解活性が亢進することと、その際にAMPキナーゼの活性化が重要であることを示した。

第三章では同じ伸張性収縮のモデルを用いて、腓腹筋伸張性収縮後の坐骨神経損傷の有無を確認した。30EC群および180EC群において伸張性収縮後に坐骨神経を摘出し、ミエリン鞘損傷によって存在量が低下するP0タンパク質、軸索の損傷によって発現が増加するGAP43、神経損傷によって発現量が増加するTrkCなどの量をウエスタンブロッティングによって検討した。その結果、特に180EC群においてP0タンパク質量の低下、TrkC量の増加などが観察された。また免疫組織化学染色からTrkC発現はミエリン鞘に局在していることもしめされた。以上から第二章で筋タンパク質分解を誘発することが確認された180ECにおいて、支配神経である坐骨神経がミエリン鞘を中心に損傷を受けている可能性が示された。

第二章、第三章において180ECによりAMPキナーゼの活性化を起点とした筋タンパク質分解が起きていることと、支配神経である坐骨神経の損傷が起きていることが示されたが、その両者の関係がいまだに不明である。そこで第四章では坐骨神経をピンセットによって押しつぶす神経損傷モデルを用いて、坐骨神経損傷が腓腹筋におけるAMPキナーゼ活性化と筋タンパク質分解を誘発するFoxOタンパク質の脱リン酸化やミオスタチン量の亢進を導くかといったことを検討した。結果的に坐骨神経損傷はAMPキナーゼの活性化の指標であるアセチルCoAカルボキシラーゼのリン酸化の亢進とミオスタチン発現の増加を導くことが示されたが、FoxOタンパク質の脱リン酸化量の増加は確認されなかった。

第五章において総合的な考察として、筋の伸張性収縮によって神経損傷が誘発され、神経損傷が筋内のAMPキナーゼ活性の亢進を導き、その結果ミオスタチン発現が亢進して筋タンパク質分解の上昇と筋萎縮をもたらすとの仮説を提示した。これらの現象にFoxOタンパク質あるいはユビキチンプロテオソーム系などがどのようにかかわるかが今後の検討課題である。

伸張性収縮は、特に過度に行った場合は筋タンパク質分解をもたらすということは既に報告されていたが、支配神経の損傷を起点とするといったアイデアは斬新であり、今後の伸張性収縮誘発性筋損傷の研究に対する寄与は大きく、本論文の内容は博士(体育科学)にふさわしい内容であるといえる。

口頭試問においては自身の博士論文の内容を適切にプレゼンテーションした後、審査員からの口頭試問に答えた。口頭試問の内容は筋損傷の定義、伸張性収縮による神経損傷発生の機序、坐骨神経損傷モデルの適切性などであった。筋損傷に関してはトルク測定が筋損傷の重要な指標になりうること、神経損傷発生の機序に関しては筋収縮による筋内神経の絞扼が発生しそれがretrogradeに骨髄にpropagationすること、などを理論的にかつ適切に答えることができた。また以上のような内容は論文内にも記述がなされており、論文内での考察を口頭で確認する形になった。

以上の審査の結果から、本博士論文は博士(体育科学)にふさわしい内容であるとの結論にいたった。

最終試験結果の概要

本論文は力発揮しながら筋長が伸展するいわゆる伸張性収縮によって誘発される筋損傷が起きた際に神経において起きる事象と、神経損傷を起こした際に筋に誘発される事象を筋タンパク質代謝応答の観点から検討したものである。

第一章における全体的な序論の後、ラット腓腹筋を皮膚直上より電気刺激することで強縮を誘発させると同時に足関節を強制背屈させる伸張性収縮をモデルとして以下の実験を行った。

第二章では角速度の速い伸張性収縮が筋タンパク質分解を導くFoxOタンパク質の脱リン酸化とミオスタチン発現の亢進を導くことと、その際にAMPキナーゼの活性化が重要であることを示した。

第三章では角速度の速い伸張性収縮によって腓腹筋のみではなく坐骨神経にも損傷が誘発されることを示した。

第四章では坐骨神経をピンセットによって押しつぶす神経損傷モデルを用いて、坐骨神経損傷が腓腹筋におけるAMPキナーゼ活性化とミオスタチン発現の亢進を導くことを示した。第五章において総合的

な考察として、筋の伸張性収縮によって神経損傷が誘発され、神経損傷が筋内の AMP キナーゼ活性の亢進を導き、その結果ミオスタチン発現が亢進して筋タンパク質分解の上昇と筋萎縮をもたらすとの仮説を提示した。伸張性収縮が支配神経の損傷を起点としたタンパク質分解を誘発するといったアイデアは斬新であり、今後の伸張性収縮誘発性筋損傷の研究に対する寄与は大きい。

口述試験において筋損傷の定義、伸張性収縮による神経損傷発生の機序に関して質問があり、筋損傷に関してはトルク測定、神経損傷発生の機序に関しては筋収縮による筋内神経の絞扼などといったことを挙げながら適切に答えることができた。

以上から申請者は最終試験に合格と判断した。