

加藤 大雅 論文審査の要旨

論文題目 慢性腎臓病が誘発するサルコペニアの分子機構解析
～病態進展因子並びに診断マーカーとしての酸化型アルブミンの可能性～

審査内容 本論文は、慢性腎臓病（CKD）に起因するサルコペニアの病態解明と、それに基づく新規の診断法並びに治療戦略の開発を目指した研究であり、超高齢社会の医療的課題の一部を解決する可能性を秘めた、重要な成果を提示している。本論文ではまず、透析患者の中でも CKD 誘発性サルコペニア発症者では、血清中の蛋白質過酸化物質（AOPPs）濃度が高いことを見出し、血清 AOPPs 濃度が当該患者での握力や骨格筋量と負に相関していた。これらの結果は、5/6 腎臓摘出 CKD マウスによっても検証され、筋組織中の AOPPs 濃度と atrogin-1 や myostatin といった筋萎縮因子の発現量が正に相関していた。また、筋芽細胞（C2C12）での検討により、AOPPs が活性酸素種の上昇を介して筋萎縮関連因子を誘導し、PGC-1 α 発現の低下を介してミトコンドリアの量と機能を低下させることを示した。さらに本論文では、健常マウスへの AOPPs 負荷ならびにアデニン誘発 CKD マウスによって、骨格筋中の AOPPs 濃度の上昇がマクロファージの集積と関係することを見出した。実際に、AOPPs が C2C12 のマクロファージ遊走因子（MCP-1）を上昇させるだけでなく、マウス由来マクロファージ細胞株（Raw264.7 細胞）の TNF- α 産生亢進とそれに伴う C2C12 筋芽細胞での筋萎縮因子の発現誘導を明らかにし、AOPPs による筋萎縮にマクロファージを介した機序も関与することを示唆した。以上のごとく、本論文は、これまで未解明であった CKD 誘発サルコペニアの分子機構の一端を明らかにするとともに、当該疾患の新たな診断マーカーや治療標的を提案するものであり、超高齢社会で問題となる代表的疾患のサルコペニアに対して、画期的な治療戦略の開発に繋がる可能性を示している。以上の点から、博士の学位授与に十分値するものと判断された。

審査委員 薬物治療学分野

教授 猿渡 淳二



審査委員 薬物活性学分野

准教授 関 貴弘



審査委員 遺伝子機能応用学分野

准教授 首藤 剛

