

審査の結果の要旨

氏名 矢可部 満隆

本研究は、HMB (β -hydroxy- β -methylbutyrate)および活性型ビタミン D の抗炎症効果のメカニズム解明と、HMB、活性型ビタミン D、運動による筋萎縮改善効果の検討を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. RAW264.7 細胞において、LPS (lipopolysaccharide)による IL-6 (interleukin-6) の発現は、HMB により抑制された。HMB は、I κ B α のリン酸化、分解を抑制することで、NF κ B 系を抑制することが示された。また HMB は、AP-1 の転写活性と、その上流の MAPK, MKK のリン酸化を抑制した。siRNA により PP1 α (protein phosphatase 1 α)のノックダウンを行ったところ、HMB の MAPK, IL-6 に対する抑制効果が無効化、減弱されたことから、HMB は PP1 α を介して AP-1 系を抑制することが示唆された。
2. 活性型ビタミン D は、LPS による IL-6 の発現を抑制した。クロマチン免疫沈降法を行ったところ、VDR (vitamin D receptor)がリガンド依存的に IL-6 の κ B site にリクルートされることが示された。ビタミン D を HMB と併用することで、相加的な IL-6 発現抑制効果が見られた。
3. HMB とビタミン D は、後肢懸垂モデルマウスにおいて、筋萎縮関連遺伝子発現上昇、ヒラメ筋重量低下、ヒラメ筋線維断面積減少を抑制することが示された。後肢懸垂により血清 IL-6 濃度が上昇したが、HMB とビタミン D の併用により抑制された。抗 IL-6 受容体抗体は、後肢懸垂によるヒラメ筋の重量低下を軽減した。
4. 後肢懸垂後の回復期間に運動と HMB 投与を併用したところ、骨格筋重量の回復が促進されることが示された。

以上、本論文は、これまで明らかにされていなかった、HMBと活性型ビタミンDの抗炎症効果のメカニズムを示し、またIL-6を抑制することで廃用性骨格筋萎縮を改善できる可能性を示した。本研究は高齢者のサルコペニアの病態解明、治療に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。