

論文審査の結果の要旨

報告番号	<input checked="" type="checkbox"/> 甲	第 428号	氏名	OD BAYARSAIKHAN
	<input type="checkbox"/> 乙			
	<input type="checkbox"/> 丙			
	<input type="checkbox"/> 丁			
	<input type="checkbox"/> 戊			
審査委員	主査 松香 芳三 副査 吉村 弘 副査 濱田 賢一			

題目

Effects of Co-Transfection with Myostatin-Targeting siRNA and ActRIIB-Fc Fusion Protein on Skeletal Muscle Growth

(Myostatin-siRNAおよびActivinIIB型受容体融合タンパク質の共導入による骨格筋形成制御効果の検討)

要旨

MyostatinはTGF- β スーパーファミリーに属するサイトカインで骨格筋細胞の増殖と分化を抑制する。Myostatinはその受容体であるActivinIIB型受容体の細胞外領域FC融合タンパク (ActRIIB-FC) により阻害され、ActRIIB-FCの骨格筋への投与により強力な筋肥大効果を示す。これまで我々の研究グループではMyostatin標的siRNA (Mstn-siRNA) の骨格筋への投与による筋肥大を報告してきた。そこで本研究では骨格筋萎縮性疾患の治療効果としてのMstn-siRNAと ActRIIB-FCの共投与の有効性について検討することを目的とした。

培養したC2C12筋芽細胞に対してMstn-siRNAの単独あるいはMstn-siRNAとActRIIB-FCの共導入を行った結果、未処置の対照群と比較して、筋管の直径が有意に増大した。Mstn-siRNAとActRIIB-FCの共導入により、筋形成関連遺伝子 (MyoD, Myogenin) の発現も有意に亢進した。さらに、C57BL/6マウスを使用した *in vivo* 実験では、マウス咬筋にMstn-siRNA単独あるいはActRIIB-FCとの共投与を行った結果、共投与の方が有意な骨格筋湿重量と筋線維断面積の増加を認めた。また、共投与を行ったマウスにおいて、有意なMyogeninの遺伝子発現の亢進と、筋萎縮関連遺伝子であるMuRF-1 およびAtrogin-1 の発現低下を認めた。これらの結果よりMstn-siRNAと ActRIIB-FCの共投与は、筋ジストロフィーなどの骨格筋萎縮疾患の有効な治療法となり得ることが示唆された。

以上より、本研究は歯科医学の発展に寄与する優れた研究内容であり、申請者は当該分野における学識と研究能力を有していると評価し、博士 (歯学) の学位と授与するに十分に値すると判定した。