

氏名	あべ たかひさ 阿部 高久
学位の種類	博士(医学)
学位授与年月日	2023年3月24日
学位授与の条件	学位規則第4条第1項
研究科専攻	東北大学大学院医学系研究科(博士課程)医科学専攻
学位論文題目	ミトコンドリア機能改善薬 MA-5 によるサルコペニア抑制効果の検討
論文審査委員	主査 教授 相澤 俊峰 教授 辻 一郎 教授 大和田 祐二

論文内容要旨

氏名：阿部 高久

本文：

サルコペニアは加齢に伴う骨格筋量および筋力の低下と定義され、健康寿命の大きな阻害因子である。超高齢社会を迎えた本邦において、サルコペニアは既に軽視できない医療・社会問題であり、治療法の確立が喫緊の課題である。近年サルコペニアの病態に骨格筋ミトコンドリアの機能低下が大きく関与していることが明らかとなり、治療の標的として注目されている。

Mitochonic Acid-5 (MA-5) は新規ミトコンドリア病治療薬として開発されたインドール化合物である。MA-5 はミトコンドリア内膜に存在するタンパク質ミトフィリン (mitofilin) に作用することでアデノシン三リン酸 (adenosine triphosphate: ATP) 合成酵素の重合化を促進し、ATP 産生効率を高めると同時に活性酸素種の産生を低下させる。本研究では老年マウスに MA-5 を投与することで、サルコペニアを抑制する効果が得られるかを検証した。92 週齢のオス C57BL/6J マウスを使用し、MA-5 投与群 (MA-5 群) には MA-5 50 $\mu\text{g}/\text{mg}/\text{日}$ を 9 週間投与し、対照群 (Ctrl 群) には同量の蒸留水を投与した。経過に伴い Ctrl 群ではトレッドミルの走行時間が著明に短縮したのに対し、MA-5 群では走行時間が維持された。筋量に関しては両群間に有意な差はなかったが、免疫染色を行うと MA-5 群でミオシン重鎖 (myosin heavy chain: MHC) IIa の割合が増加し遅筋化が誘導されていた。コハク酸脱水素酵素 (succinate dehydrogenase: SDH) 染色では、MA-5 群で有意に染色面積が増加しており、ミトコンドリア呼吸鎖の活性化が示唆された。また、電子顕微鏡によりミトコンドリアの形態を観察すると、MA-5 群では加齢に伴い生じるミトコンドリア内の空胞形成が有意に減少していた。しかし、定量的逆転写ポリメラーゼ連鎖反応 (RT-qPCR) ではミトコンドリアの生合成、融合、分裂 (ミトコンドリアダイナミクス) に関与する既知の遺伝子の発現量に差はみられなかった。運動機能が改善したメカニズムを検証するため RNA sequencing を行うと、有酸素運動およびレジスタンス運動を行った後と同様の遺伝子発現が生じていることが明らかになった。すなわち MA-5 を投与すると、ミトコンドリアの機能改善および形態異常が抑制され、運動を行った場合と類似した遺伝子の発現パターンを示すことにより、加齢に伴う運動機能の低下が抑制されると考えられた。本研究により MA-5 は骨格筋の機能を改善させ、サルコペニアの根本的な治療薬となる可能性が示唆された。

審査結果の要旨

博士論文題目 ミトコンドリア機能改善薬 MA-5 によるサルコペニア抑制効果の検討

所属専攻・分野名 医科学専攻 ・ 整形外科学分野

氏名 阿部 高久

研究の要旨： Mitochonic Acid-5 (MA-5) は新規ミトコンドリア病治療薬として開発されたインドール化合物である。アデノシン三リン酸 (ATP) 合成酵素の重合化を促進し、ATP 産生効率を高めると同時に活性酸素種の産生を抑制する。本研究では老年マウスに MA-5 を投与することで、サルコペニアを抑制する効果が得られるかを検証した。92 週齢のオス C57BL/6J マウスを使用し、MA-5 投与群 (MA-5 群) には MA-5 50 $\mu\text{g}/\text{mg}/\text{日}$ を 9 週間投与し、対照群 (Ctrl 群) には同量の蒸留水を投与した。経過に伴い Ctrl 群ではトレッドミルの走行時間が著明に短縮したのに対し、MA-5 群では走行時間が維持された。筋組織の免疫染色を行うと MA-5 群でミオシン重鎖 IIa の割合が増加し遅筋化が誘導されていた。コハク酸脱水素酵素 (SDH) 染色では、ミトコンドリア呼吸鎖の活性化が示された。また電子顕微鏡観察により、加齢に伴い生じる筋ミトコンドリア内の空胞形成が有意に減少していた。さらに RNA sequencing により、有酸素運動およびレジスタンス運動を行った後と同様の遺伝子発現が生じていることが明らかになった。すなわち MA-5 により、ミトコンドリアの機能改善および形態異常が抑制され、運動を行った場合と類似した遺伝子の発現パターンを示すことにより、加齢に伴う運動機能の低下が抑制されると考えられた。

斬新さ： これまでサルコペニアの治療薬は筋量の改善を目指すものが多く、臨床的な有効性が確立されたものはない。本研究により、MA-5 はミトコンドリアの機能や形態異常の改善を介して骨格筋の機能を改善させるという、全く新しい機序のサルコペニア治療薬となる可能性が示唆された。

重要性： サルコペニアは健康寿命の大きな阻害因子である。超高齢社会を迎えた本邦において大きな医療・社会問題であり、治療法の確立は喫緊の課題である。本研究の結果から、MA-5 が高齢者における骨格筋の機能を改善させ、サルコペニアの根本的な治療薬となる可能性が示された。

実験方法の正確性： 実験は周到に練られた計画のもとに行われ、再現性、正確性が高いと考えられる。また、得られたデータの統計処理も適切になされており、信頼性の高い研究である。

表現の明瞭さ： これまでの問題点を明確に指摘し、研究目的、方法、実験結果、考察を簡潔、明瞭に記載していると考えられる。

よって、本論文は博士 (医学) の学位論文として合格と認める。