

氏名	三浦 征		
学位の種類	博士（スポーツ医学）		
学位記番号	博甲第 10906 号		
学位授与年月	令和 5 年 3 月 24 日		
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当		
審査学術院	人間総合科学学術院		
学位論文題目	継続的走運動および筋 p62/Sqstm1 は非アルコール性脂肪性肝炎の発症と進展を抑制する		
主査	筑波大学教授	博士（医学）	小林 裕幸
副査	筑波大学教授	博士（医学）	竹越 一博
副査	筑波大学講師	博士（医学）	岡本 嘉一
副査	筑波大学助教	博士（体育科学）	松井 崇

## 論文の内容の要旨

三浦征氏の博士学位論文は、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）の防御における継続的運動および筋 p62/Sqstm1 の役割を動物実験および培養細胞実験において検討したものである。その要旨は以下のとおりである。

第 1 章では、著者は本論文の研究背景として、NASH に対する運動療法の効果や本研究の重要な標的分子である p62 と NASH との関係性について先行研究に基づいてまとめている。そして、これらの背景から、本論文では、1. 運動による Kupffer 細胞（KCs）の機能改善を介した NASH 改善のメカニズムを明らかにすること、2. 筋-肝連関の視点から、NASH の防御における筋 p62 の機能を検証すること、を目的としている。

第 2 章では、著者は、実験動物の飼育法や各種実験解析の手法、使用した試薬類、統計解析の方法など、各研究課題で用いた研究方法についてまとめている。

第 3 章では、著者は、各研究課題の内容を示している。研究課題 1-1 では、継続的走運動が過食肥満モデル *p62*-knock out (*p62*-KO) マウスの KCs における異物貪食能を向上するかを検討している。*p62*-KO マウスにおける 4 週間の継続的トレッドミル走は、KCs における latex beads の取り込みを増大させ、KCs の異物貪食能の向上に寄与することを明らかにしている。また、運動により KCs の表面タンパクが変化したことが KCs における異物貪食能の向上に関与する可能性を見出している。運動によって KCs の異物貪食能が向上するメカニズムとして、運動により産生が増加する DHEA が関与している可能性を細胞実験で示している。以上の結果より、野生型マウスを用いた先行研究で示されていた、継続的走運動による KCs の異物貪食能の向上が、過食肥満モデル *p62*-KO マウスにおいても生じることを明らかにしている。

研究課題 1-2 では、著者は、NASH モデル高脂肪食摂餌 *p62*-KO マウスを用いて、継続的走運動が肝の

炎症・線維化を伴う NASH を抑制するかについて検討している。12 週間の継続的走運動は、体組成に影響することなく肝の炎症・線維化を抑制することを明らかにしている。また、肝組織における炎症性サイトカイン、免疫応答に関与する Toll-like 受容体、線維化関連因子の遺伝子発現が運動により低下することを示している。さらに、KCs の異物貪食能に関与する DHEA の血中濃度が運動により増加することを確認し、運動が KCs の異物貪食能の向上と関連して肝の炎症・線維化を抑制する可能性を示唆している。

研究課題 2 では、著者は、高脂肪食の摂餌により NASH へと至る *p62*-KO マウスの表現型に着目し、NASH 防御における筋 *p62* の役割を検討している。筋にのみ *p62* を発現する筋特異的 *p62* 遺伝子レスキューマウスを作製し、高脂肪食の摂餌下で *p62*-KO マウスと表現型を比較解析した結果、筋特異的な *p62* の発現は体重には影響しないものの、四肢骨格筋の重量および筋力、筋線維横断面積を増加させ、全身のインスリン抵抗性が改善することを見出している。*p62* を介した骨格筋機能の維持は、筋-肝連関を介して NASH の進展を遅延させることを明らかにしている。

第 4 章では、著者は、各研究課題で得られた結果に関して考察している。研究課題 1-1 では、運動が *p62*-KO マウスにおける KCs の形質変化を誘導するメカニズム、研究課題 1-2 では、運動が KCs 機能と関連して NASH を改善する可能性、研究課題 2 では、筋 *p62* が NASH の進展を遅延させるメカニズムについて、それぞれ先行研究を引用しながら論じている。

第 5 章では、著者は、総合討論として、運動による KCs の異物貪食能の向上は、運動が体重減少とは独立して NASH を改善する分子メカニズムの一端を説明し得ることを論じている。また、*p62* は肥満の病態下で筋-肝連関を介した NASH の防御因子として機能し得ること、そして、運動による骨格筋の *p62* 活性化が NASH 改善に関与する可能性について論じている。さらに、NASH の進展過程における筋 *p62* 発現の変動や骨格筋外の臓器組織における *p62* の機能、運動による NASH 改善に筋 *p62* が果たす役割などを今後検討する必要性についても言及している。

第 6 章では、著者は、本研究によって得られた結果をまとめた上で、本論文の結語として、本研究の結果は、NASH に対する新規の運動療法を構築する上で基礎となるエビデンスを提供するとともに、NASH 患者における運動療法の推進を後押しするものであると述べている。

## 審査の結果の要旨

### (批評)

本論文は、運動による KCs 機能の向上を介した NASH の改善効果について、肥満あるいは NASH モデルマウスを用いた動物実験と培養細胞実験を組み合わせる詳細に検証した点に新規性がある。また、臓器連関の視点から新規遺伝子改変マウスを用いた検討を実施し、筋 *p62* が NASH の防御に寄与する可能性を見出した点は、高い新規性と発展性を有しており、博士論文として非常に優れていると評価できる。

令和 5 年 1 月 13 日の学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもと論文について説明を求め、関連事項について質疑応答を行い、最終試験を行った。また、著者が学位を受けるために必要な知識・能力等（コンピテンス）を修得していることを確認した。その結果、審査委員全員が合格と判定した。

よって、著者は博士（スポーツ医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと認める。