【294】

氏　名（本籍）	森（もり）　秀（しゅう）一（いち）（石 川 県）
学 位 の 種 類	博　　士（学　　術）
学 位 記 番 号	博　甲　第　4757　号
学位授与年月日	平成 20 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
審 査 研 究 科	人間総合科学研究科
学 位 論 文 題 目	**アンギオテンシン変換酵素の活性変動が筋芽細胞の分化能に及ぼす影響**

主　査	筑波大学教授	医学博士	今　川　重　彦
副　査	筑波大学教授	教育学博士	田　中　喜代次
副　査	筑波大学教授	医学博士	徳　山　薫　平
副　査	筑波大学准教授	理学博士 博士（医学）	武　政　　徹

論 文 の 内 容 の 要 旨

（目的）

近年，ヒトアンギオテンシン変換酵素（ACE）遺伝子多型の case-control study から，ACE 活性がスポーツパフォーマンスなどの骨格筋の機能に影響を及ぼすと多く報告されている。本博士論文では，ACE 活性の変動が骨格筋に存在するサテライト細胞の分化能に影響を及ぼし，肥大や萎縮といったリモデリングを変化させることで骨格筋の機能に変化をもたらしていると仮定した。従って，ACE 活性の変動がサテライト細胞の筋分化能に及ぼす影響を検討した。

（対象と方法）

マウス骨格筋のサテライト細胞に由来する C2C12 筋芽細胞株の培養系を用いた。C2C12 細胞に ACE を過剰発現させ，ACE 活性の上昇が分化能に及ぼす影響を検討した。また，筋管への分化培地中に ACE 阻害薬の captopril を添加し，ACE 活性の低下が分化能に及ぼす影響を検討した。加えて，1 型アンギオテンシンⅡ受容体（AT1）拮抗薬の losartan，2 型アンギオテンシンⅡ受容体（AT2）拮抗薬の PD123319 を分化培地中に添加し，ACE によって産生されるアンギオテンシンⅡが，どちらの受容体を介して分化能に影響を及ぼすのか検討した。

（結果）

ACE を過剰発現させることによって，分化マーカーとしたミオシン重鎖（MyHC）の発現低下が認められ，形態的には未成熟とみなされる筋管が多く観察されたため，ACE 活性の上昇による筋分化の抑制が示唆された。しかし，分化初期マーカーとした myogenin の一過的な発現上昇が認められたことから，ACE が筋分化を惹起する可能性も考えられるとともに，ACE 活性の上昇によって分化後期に生じる筋管の成熟が阻害されている可能性が高いと示唆された。また，ACE 過剰発現細胞では，筋分化に重要な役割を果たしている mTOR と，mTOR のシグナル経路の下流に存在する p70S6K のリン酸化レベルの低下が認められた。さらに，mTOR によって転写が制御され，同様に筋分化に重要である IGF-II の mRNA 発現の低下も認められた。一方，ACE の過剰発現による細胞の増殖能への影響は認められなかった。従って，ACE 活性の上昇は

mTOR の機能低下を介し，筋管細胞の成熟を阻害して筋分化を抑制すると示唆された。

次に，細胞外環境の ACE 活性を完全に抑制する captopril で処理することによって，MyHC の発現上昇が認められ，形態的には筋管の肥大が観察されたため，ACE 活性の低下による筋分化の促進が示唆された。また，mTOR によって制御される p70S6K のリン酸化と IGF-II mRNA の発現に対して促進的な作用が認められた。従って，ACE 過剰発現細胞の結果とは対照的に，ACE 活性の低下は mTOR の機能亢進を介し，筋分化を促進すると示唆された。さらに，C2C12 細胞を AT2 拮抗薬（PD123319）で処理することでも MyHC の発現上昇が認められた。一方，AT1 拮抗薬（losartan）の処理では発現変動は認められなかった。従って，ACE によって産生されるアンギオテンシン II が細胞膜上の AT2 受容体に結合し，筋分化を抑制すると示唆された。

（考察）

ACE 活性の上昇は筋分化を抑制し，ACE 活性の低下は筋分化を促進すると示唆された。詳細な作用機序の解明にはさらなる研究を必要とするが，アンギオテンシン II の AT2 受容体への結合を介した筋タンパク分解による細胞内栄養素（アミノ酸）量の低下をシグナルとして，mTOR の機能低下が関与している可能性が考えられた。

本博士論文では，ACE 活性と骨格筋機能の間には，サテライト細胞を介して AT2 受容体と mTOR の機能が関与していると示唆された。今後，遺伝子多型の臨床研究においても，これらの機能に着目することでより多くの知見を得られる可能性が高いと考えられる。

審 査 の 結 果 の 要 旨

ACE 遺伝子にはその活性の変動を伴う多型が多数知られており，特にその第 16 イントロンでの塩基対の挿入（I allele）と欠損（D allele）はスポーツ・パフォーマンスとの関連から注目を集めてきた。本博士論文では，ACE が運動能力に影響を及ぼす作用機序の一端について，培養細胞を用いた実験系により解明した。

よって，著者は博士（学術）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。