



Title	心不全における骨格筋異常を標的とした脳由来神経栄養因子による新規治療法の開発 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	松本, 純一
Citation	北海道大学. 博士(医学) 甲第13032号
Issue Date	2018-03-22
Doc URL	http://hdl.handle.net/2115/70560
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/
Type	theses (doctoral - abstract and summary of review)
Note	配架番号 : 2411
Additional Information	There are other files related to this item in HUSCAP. Check the above URL.
File Information	Junichi_Matsumoto_review.pdf (審査の要旨)



[Instructions for use](#)

学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 松本 純一

	主査	教授	森本 裕二
審査担当者	副査	教授	南須原 康行
	副査	教授	松居 喜郎
	副査	准教授	中村 幸志

学 位 論 文 題 名

心不全における骨格筋異常を標的とした脳由来神経栄養因子による新規治療法の開発
(Development of novel treatment targeting skeletal muscle abnormalities
in heart failure by brain-derived neurotrophic factor)

申請者は脳由来神経栄養因子 (BDNF) が骨格筋収縮により分泌される液性因子であるマイオカインであることを証明した。BDNF はミトコンドリアが豊富な I 型遅筋線維に多く発現しているデータを基に、BDNF が骨格筋ミトコンドリア機能を制御するという仮説をたて実験を行った。マウスに冠動脈結紮を行うことで心筋梗塞 (MI) を作成し、対照群として冠動脈結紮を行わない偽手術 (sham 手術) を行った。術後 2 週で MI 群において運動能力および骨格筋ミトコンドリア呼吸能が低下しており、MI マウスの骨格筋で BDNF の発現低下を認めた。BDNF を用いた介入実験として、術後 2 週の MI マウスに組換えヒト BDNF の投与を 2 週間行ったところ、MI マウスの骨格筋で運動能力および骨格筋ミトコンドリア呼吸能が対照群と比較して有意に改善した。この機序として、リン酸化 AMPK α および PGC1 α のタンパク発現増加による骨格筋ミトコンドリア生合成の亢進および脂肪酸酸化の亢進が関与することを示した。

審査にあたり、まず副査である南須原教授からは、BDNF は骨格筋以外のどの臓器で発現しているかとの質問があった。申請者は、BDNF は骨や腎臓など様々な臓器に発現していることが報告されているが網羅的に検討した論文はないため、追加実験を検討すると回答した。また南須原教授から、BDNF 投与により体重が減るということは何を意味しているのかと質問があった。申請者は BDNF 投与により骨格筋重量および骨格筋横断面積は変化していないこと、内臓脂肪重量の低下や、骨格筋での脂肪酸酸化の亢進、骨格筋内脂肪の低下を認めることから、全身での脂肪酸代謝の亢進による脂肪重量の低下が最も体重減少に寄与している可能性があるかと返答した。

副査である中村准教授からは、BDNF がマイオカインとして分泌されていることがこれ

までに報告がなかったのは、誰も着想がなかったからか、実験系がこれまでうまくいかなかったためかと質問があった。申請者は、2009年の *Diabetologia* 誌に同様の実験系で骨格筋細胞の培養上清の BDNF 検出を試みたが検出できなかったという報告があり、本実験との違いとして、骨格筋収縮の方法、培養上清の濃縮、検出感度が高い抗 BDNF モノクローナル抗体を使用したことなどの実験手法の違いによるものである可能性を回答した。さらに BDNF が臨床応用へ発展していく際に、心不全患者のみではなく健常人に対して BDNF を投与するということが有用となりうるかと質問があった。申請者は、肥満患者に対して脂肪酸酸化の亢進による体重減少などの利点はあるが、脂肪酸酸化の亢進という機序に着目すると、最大運動能力の向上よりは有酸素運動能の向上が推測され、心不全患者では嫌気性代謝閾値未満での身体活動および運動トレーニングが推奨されることから、健常人よりは心不全患者に対して BDNF の有効性がより高い可能性があるかと回答した。

副査である松居教授からは、骨格筋における BDNF 低下および心臓における BDNF 発現亢進の機序について質問があり、申請者は今回の研究では明らかにはできなかったが、心骨格筋連関による骨格筋から心臓への内分泌による可能性を説明した。また、心筋梗塞に対する BDNF による治療介入のタイミングについて質問があり、心筋梗塞発症直後に BDNF を投与することで心筋、骨格筋いずれの機能障害も予防できる可能性があるかと申請者は回答した。

最後に主査である森本教授からは、心不全における骨格筋異常および運動能力低下の機序としてミトコンドリア機能障害、脂肪酸酸化異常が関与するとの研究テーマについて循環病態内科学教室でこれまで一貫して取り組んでいるが、今回の研究における骨格筋での BDNF 低下の機序がミトコンドリア機能障害の主な機序であるかと質問があった。申請者は、BDNF 投与によるミトコンドリア機能および運動能力改善は著明であったものの、現時点ではこの機序の全てを BDNF の低下のみで説明できるものではなく、他にも様々な要因が複雑に関与しうると考えるかと回答した。また、BDNF は様々な臓器で発現しているとのことであったが、今回投与した組換えヒト BDNF はどの臓器由来であるか、臓器間で BDNF の配列に違いがあるかとの質問があった。申請者は哺乳類間、臓器間での BDNF の配列は一致していると回答した。

申請者は、それぞれの質問に対して自己のデータや文献的考察に基づいて、概ね適切に返答した。審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院過程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。