

## 論文審査の結果の要旨

報告番号	甲 第 1276 号	氏 名	CUI XIAORAN
論文審査担当者	主 査 増 木 静 江 副 査 竹 下 敏 一 ・ 関 島 良 樹		
(論文審査の結果の要旨)			
<p>マウスでは加齢に伴い全身性 AApoAII アミロイドーシスが発症する。運動は加齢に伴う様々な疾患リスクを低下させることが報告されていたが、アミロイドーシスの発症や進行に及ぼす予防、治療効果やそのメカニズムに関する研究は不十分であった。信州大学で開発されたインターバル運動 (IWT) は中高年の健康促進に効果的であることが報告されてきた。本研究ではヒトの IWT に相当するインターバル運動 (IT) を AApoAII アミロイドーシスモデルマウスで実施し、アミロイドーシス抑制効果と分子的メカニズムを解明した。</p> <p>8 週齢の R1.P1-Apoa2<sup>c</sup> 雌マウスに AApoAII アミロイド線維を投与してアミロイドーシスを誘発し、1)トレッドミルによる 16 週間の IT 運動 (3 分間ずつの最高走行速度の 70%と 30%の速度での走行を交互に繰り返す 30 分間の運動を 4 回/週) (FI 群)、2) 連続運動 (最高走行速度の 50%の速度で 30 分間の連続走行する運動を 4 回/週) (FC 群)、3) 運動なし (FS 群)、アミロイドーシスを誘発しない 4) IT 運動群 (VI 群)、連続運動 (VC 群)、運動なし (VS 群) の 6 群で実施した。運動終了後に運動の生理的効果やアミロイドーシス病態への抑制効果を検証し、RNA-Sequencing によるトランスクリプトーム解析を行うことで運動やアミロイド沈着に応答する分子経路を解析した。</p> <p>その結果、CUI XIAORAN は次の結論を得た。</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. 両運動は筋肉の量の増加、耐糖能、空腹時体温、血圧などの加齢に伴う変化を改善した。IT 運動は大腿四頭筋の <i>IIf6</i> およびエネルギー代謝関連遺伝子の発現誘導に関して CT よりも高い効果を示した。</li><li>2. 両運動は、血中 ApoA-II レベルに影響することなく、肝臓と脾臓におけるアミロイド沈着を抑制した。</li><li>3. 肝臓のトランスクリプトーム解析の結果、IT 運動が p38 MAPK シグナル経路を活性化し、分子シャペロン HSPB1 の発現および活性化 (リン酸化) を増強させることを明らかにした。この反応はアミロイド沈着がある場合は相加的に増強されたが、HSPB1 のリン酸化は運動のみで増加した。</li><li>4. IT 運動は肝細胞でのリン酸化 HSPB1 量と、アミロイド沈着部位への集積を増大させことから、増加したリン酸化 HSPB1 がアミロイドの沈着を阻害していることが示唆された。</li><li>5. IT 運動は p38 MAPK の活性化し、下流の p53 を介した <i>Hspb1</i> の転写を誘導する可能性を示した。</li><li>6. アミロイド沈着は小胞体ストレス応答により p38 MAPK シグナル経路を活性化した。</li></ol> <p>運動は AApoAII アミロイドの肝臓と脾臓への沈着を、p38 MAPK/p53/Hspb1 経路を介して抑制するという新しい分子メカニズムを提案した。</p> <p>よって、主査、副査は一致して本論文を学位論文として価値があるものと認めた。</p>			