

論文の内容の要旨

論文提出者氏名	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
論文題目	Exercise suppresses mouse systemic AApoAII amyloidosis through enhancement of the p38 MAPK signaling pathway (運動は p38 MAPK シグナル経路の増強を介してマウス AApoAII アミロイドーシスを抑制する)
(論文の内容の要旨)	<p>【背景・目的】 マウス AApoAII アミロイドーシスは、老化に伴い ApoA-II タンパク質がアミロイド線維 (AApoAII) を形成し、脳以外の全身に沈着する全身性アミロイドーシスの一種である。運動は加齢に伴う疾患リスク (癌、心血管疾患、糖尿病など) を低下させることが報告されていたが、運動の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十分ではなかった。信州大学で開発された筋力レーニングと持久力トレーニングを兼ね備え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 (Nemoto et al., 2007; Masuki et al., 2019)。本研究ではヒトの IWT に相当するインターバル運動を AApoAII アミロイドーシスモデルマウス (R1.P1-<i>Apoa2^c</i>) で実施し、アミロイドーシス抑制効果、およびその分子的メカニズムを解明した。</p> <p>【方法】 8 週齢の R1.P1-<i>Apoa2^c</i> 雌マウスに AApoAII アミロイド線維 (1 μg / 匹) を投与してアミロイドーシスを誘発した (Fibril: F 群)。トレッドミルによる 16 週間の 1) インターバル運動 (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) を実施 (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。運動量はインターバル運動と同一) を実施 (FC 群)、3) 運動なし (FS 群)。また運動単独の効果を確認するため、生理食塩水を注射し (Vehicle: V 群)、トレッドミルによる 16 週間のインターバル運動 (VI 群)、連続運動 (VC 群)、および運動なし (VS 群) を実施した。運動終了後に運動の生理的効果や AApoAII アミロイド沈着を解析した。運動やアミロイド沈着による遺伝子発現の変化を網羅的に解析するために、次世代シーケンサーを用いたトランスクリプトーム解析 (RNA-Sequencing 解析) を実施し、さらにマウス生体での分子的な変化を解析した。</p> <p>【結果・考察】 16 週間のインターバル運動および連続運動は、マウス的大腿四頭筋の重量を増加させ、加齢に伴う耐糖能の減少と血圧上昇、空腹時の体温低下の改善効果を示し、インターバル運動はより効果的である傾向が認められた。特にインターバル運動は筋肉由来のミオカイン (IL-6) およびエネルギー代謝に関する遺伝子の発現の上昇に有意に高い効果を示した。両運動は AApoAII アミロイドーシスを有意に抑制した。特に、肝臓及び脾臓では強い抑制効果が認められた。運動がアミロイドーシスを抑制するメカニズムを明らかにするために、FI, FS, VI, VS 群間で肝臓の RNA-Sequencing 解析を実施した。その結果、インターバル運動が p38 MAPK 及びその下流の p53 シグナル伝達経路を活性化し、アミロイドーシスの進行を遅らせるのに重要な下流分子シャペロン (熱ショックタンパク質) HSPB1 の発現と活性化 (リン酸化) を増加させることを明らかにした。さらに、この反応はアミロイド沈着への小胞体ストレス応答により、相加的に増強され、HSPB1 の発現と活性化が亢進されることが明らかになった。肝臓において増加したリン酸化 HSPB1 (p-HSPB1) は細胞外の AApoAII アミロイド沈着部位に共在していることから、p-HSPB1 がアミロイド線維の形成を阻害している可能性が示唆された。今回のマウスを用いた研究結果は ①インターバル速歩をマウスで解析できる実験系を構築することができた。②アミロイドーシスの新たな予防・治療法としてリン酸化 HSPB1 の増加が有効である可能性を示した。③運動が p38 MAPK/p53 シグナル経路を活性化することで、ストレスへの応答、適応を増強することが明らかになった。しかし、リン酸化 HSPB1 がアミロイド沈着を抑制するメカニズム、運動が p38 MAPK/p53 経路を活性化するメカニズム、運動が HSPB1 をリン酸化するメカニズムは解明できていない。今後のより詳細な研究が必要だと考えている。</p>