

## 荒木 智 氏の学位論文審査の要旨

### 論文題目

骨格筋の増大は心筋梗塞後のリモデリングを抑制する  
(Skeletal muscle growth attenuates cardiac remodeling after myocardial infarction)

慢性心不全患者では進行性の骨格筋萎縮が高頻度に発生し、これが死亡の独立した予測因子であることが明らかにされている。一方、心臓リハビリテーションの有用性は広く知られており、近年では骨格筋量の増大を目的としたレジスタンストレーニングの有用性・安全性が報告されている。しかしながら、その有用性の機序に関しては今までほとんど検討されていない。そこで申請者は任意の時期に恒常活性型 Akt1 を骨格筋特異的に過剰発現させることで骨格筋量を増大させることができる遺伝子改変マウスを用いて、骨格筋増大が心筋梗塞後のリモデリングへ与える影響を検討した。

野生型(WT)マウス及び骨格筋特異的-Akt1 コンディショナルトランスジェニック(TG)マウスを用いて、冠動脈結紮による心筋梗塞モデルを作成した。Doxycycline を投与することで Akt1 の発現を誘導し、その後の心筋リモデリングや心機能への影響を心エコー、観血的血行動態測定および組織学的手法を用いて検討を行った。

心筋梗塞後の心エコーおよびカテーテルによる血行動態評価では Akt1 による骨格筋の肥大は WT マウスに比較し心筋梗塞後の左室拡大および収縮能の低下を有意に抑制した。また TG マウスにおいて心筋細胞の肥大や心筋間質の線維化が抑制されており、線維化関連遺伝子の発現も有意に TG マウスにおいて抑制されていた。さらに梗塞境界領域および健常領域のいずれにおいても毛細血管密度の増加を認めた。プロテインアレイを用いた血中の血管新生因子の測定では TG マウスにおいて VEGF などの血管新生因子が増加していた。骨格筋においても VEGF の蛋白発現が亢進しており、骨格筋が VEGF の供給源である可能性が示唆された。Akt1 による骨格筋肥大の心保護効果の機序を検討するため心筋梗塞後の心臓組織の細胞内シグナルを検討したところ、血管新生のシグナルの一つである eNOS の活性化が TG マウスにおいて有意に亢進していた。また骨格筋肥大による心保護効果は NOS の阻害剤である L-NAME の投与により消失した。

以上から、Akt1 過剰発現による骨格筋増大の心保護効果は心臓における eNOS による NO 産生を介している可能性が考えられた。Akt1 を介した骨格筋増大は骨格筋由来の血管新生因子の増加を介して心筋梗塞後のリモデリングを抑制することが示唆された。

審査の過程において、(1)心筋梗塞後の、Akt1 過剰発現の誘導開始時期の妥当性、(2)心筋梗塞以前より Akt1 を過剰発現させたときの影響、(3)心機能改善効果と心破裂との関連性、(4)ひらめ筋などの遅筋での Akt1 過剰発現の影響、(5)アンジオポエチン 1 と Akt1 過剰発現との関連、(6)心不全患者における骨格筋での Akt1 リン酸化の減少の原因、(7)MCK プロモーターの E Box の mutation によりどのような機序で心筋での Akt1 発現がなくなるのか、(8)心筋で Akt1 を過剰発現させたときの影響、(9)コラーゲン I、III の mRNA の減少と VEGF、eNOS との関連、(10)L-NAME の骨格筋肥大への影響、(11)ストレス下での Akt1 過剰発現による糖代謝への影響、(12)その他の運動療法モデルでの検討、(13)VEGF の投与と運動療法との違い、(14)VEGF 以外の血管新生因子の関与、などについて質問が出され、申請者からは満足すべき回答と考察がなされた。

本論文は骨格筋特異的 Akt1 過剰発現マウスを用いて、Akt1 の活性化による骨格筋の増大が血管新生因子の産生を介して、心筋梗塞後のリモデリングを抑制することを示した。これらは抵抗運動療法による骨格筋での Akt1 の活性化が心血管疾患への有用な治療法となりうることを示唆した点で、学位の授与に値すると評価した。

審査委員長 生体機能薬理学担当教授

光山 勝慶