

論文審査及び最終試験又は学力の確認の結果の要旨

(甲) ・ 乙	氏 名	足立 奈緒子
学 位 論 文 名	Insulin-Like Growth Factor-I Protects Against the Detrimental Effects of Advanced Glycation End Products and High Glucose in Myoblastic C2C12 Cells	
学位論文審査委員	主 査	熊倉 俊一
	副 査	土屋 美加子
	副 査	矢野 彰三



論文審査の結果の要旨

糖尿病患者はサルコペニア発症リスクが高いことが知られており、そのメカニズムとして、advanced glycation end products (AGEs、終末糖化産物) やinsulin-like growth factor (IGF)-I の関与が示唆されている。本研究では、糖尿病における筋肉量減少の機序を明らかにするために、AGEs及びIGF-Iのマウス筋芽細胞株C2C12の筋分化及び細胞死誘導に対する効果とその細胞内シグナル伝達機構について検討し、以下の結果を示した。

1. AGEs (AGE2, 3) はMyoD、Myogenin発現をmRNA及び蛋白レベルで抑制し、細胞死を誘導した。また、高濃度のグルコースは、AGE3による細胞死を増強し、AGEsの受容体発現を増強した。
2. IGF-Iは、AGEsが誘導するMyoD、Myogenin発現抑制と細胞死を阻害し、AGEsの受容体発現を抑制した。更に、AGEsは、IGF-I mRNAの発現を低下させたが、その効果は、IGF-Iにより阻害された。
3. IGF-IはAktのリン酸化を誘導し、そのレベルはAGEs同時添加群と比べて有意に高い値であった。

以上、IGF-Iは、AGEsが誘導する筋細胞の分化抑制及び細胞死を阻害し、かつ、その阻害効果はAkt活性化に関連することを明らかにした。糖尿病関連サルコペニアの新たな治療法としての可能性を示す重要な研究で、学位授与に値する。

最終試験又は学力の確認の結果の要旨

申請者は、AGEsがもたらす筋細胞に対する有害事象をIGF-Iが改善する可能性を示した。糖尿病患者のサルコペニアに対する新たな治療法の開発に寄与する知見である。関連領域の学識、考察力も充分であり、学位授与に値すると判断した。 (主査 熊倉俊一)

申請者は、AGEsが示す筋芽細胞への分化抑制及び細胞死促進作用をIGF-Iが軽減することを明らかにした。この結果は糖尿病患者におけるサルコペニア改善に寄与する可能性がある。関連分野の知識も有しており学位授与に値すると認める。 (副査 土屋美加子)

申請者は、培養液へのAGEs添加により筋芽細胞C2C12の分化抑制や細胞死が誘導されること、IGF-Iの同時添加がこれに拮抗することなどを示し、糖尿病に伴うサルコペニアの発症機序の一端を解明すると同時に、治療への可能性についても言及した。関連知識も豊富で質疑にも的確に回答され、研究成果は博士授与に十分値するものと判断した。 (副査 矢野彰三)

(備考) 要旨は、それぞれ400字程度とする。