

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲口 乙口 口修	第 395 号	氏名	塩田 智子
審査委員	主査 野間 隆文 副査 河野 文昭 副査 竹谷 豊			

題目 Flavones inhibit LPS-induced atrogen-1/MAFbx expression in mouse C2C12 skeletal myotubes
 (C2C12 筋管細胞においてフラボンは LPS 誘導性 atrogen-1/MAFbx の発現を抑制する)

要旨

敗血症などの急性炎症病態においては、咀嚼筋を含む骨格筋における筋タンパク質分解が亢進し、筋萎縮を発症することが知られている。しかし、急性炎症に対する治療は行われるものの、随伴する筋萎縮に目を向けた予防あるいは治療法は未だ開発されていない。よって、炎症病態に伴う筋萎縮を抑制しうるフラボノイドの探索は、安全で有効な骨格筋萎縮の予防・治療法の開発につながるものと考えられる。

本論文では、6つのカテゴリーに分類される9つのフラボノイドより、最も効果的に LPS 誘導性 atrogen-1/MAFbx 発現を抑制しうるものを同定し、その抑制作用機構の解明を行うことを目的としている。研究1では、C2C12 筋管細胞において、LPS 誘導性 atrogen-1/MAFbx の発現を効果的に抑制しうるフラボノイドを検索した結果、フラボンに分類されるアピゲニンおよびルテオリンを同定している。これらのフラボンは、LPS 誘導性 atrogen-1/MAFbx 発現を濃度依存的に抑制し、LPS 誘導性の筋管萎縮も有意に抑制していた。また、LPS 誘導性 atrogen-1/MAFbx 発現抑制はアピゲニンとルテオリンの共通骨格以外の B 環が関与している可能性を化学構造的に明らかにしている。研究2では、アピゲニンおよびルテオリンによる、LPS 誘導性 atrogen-1/MAFbx 発現の抑制機構について検討した結果、これらのフラボンは主として atrogen-1/MAFbx 転写前の JNK シグナルを特異的に抑制していることを見出している。

本論文は、LPS 誘導性 atrogen-1/MAFbx の発現を抑制しうるフラボノイドとして、アピゲニンおよびルテオリンを同定するとともに、その抑制機構を解明することにより、食品成分であるフラボン摂取が、安全で効果的な骨格筋萎縮の予防・治療法となりうることを報告しており、咀嚼筋の萎縮予防をはじめ、歯科医学の発展に寄与するところが多大であると考えられた。

よって、博士(歯学)の学位授与に値すると判定した。