

(第7号様式)

学位論文審査結果の要旨

氏名	狩野 理延
審査委員	主査 雑賀 隆史 副査 金川 基 副査 劉 爽 副査 原口 竜摩 副査 越智 史博

論文名

アンドロゲン受容体依存性、非依存性にポリアミン経路によって骨格筋肥大作用を誘導する

審査結果の要旨

高齢者の運動機能障害は要支援、要介護の主要原因であり、寝たきりや骨折に伴う廃用性筋萎縮は健康寿命延伸のために解決すべき重要課題である。廃用性筋萎縮を予防、治療する薬剤が存在しないなか、選択的アンドロゲン受容体調節薬 (SARM) は、骨格筋に対するアナボリックな作用から廃用性筋萎縮に対する治療薬候補として期待されている。

本研究では新規の非ステロイド型 SARM として開発された TEI-SARM2 の作用機序を解明し、作用と効果を検証した。

TEI-SARM2 は強力な AR 結合親和性、AR 転写活性を有し、精巣除去 (ORX) ラットに TEI-SARM2 を経口投与すると、強力なアナボリックステロイドである ND と同程度の用量依存的な筋量増加作用が確認された。さらに、正常雄ラットに経口投与したところ、骨格筋特異的な作用が確認された。また、その強力な筋量増加作用については、正常雌サルにおいても確認された。

大腿骨頸部骨折や股関節置換による寝たきりを起因とする廃用性筋萎縮モデルとして尾部懸垂雌ラットを用いて TEI-SARM2 の効果を検証した。TEI-SARM2 は用量依存的な筋萎縮抑制効果が見出され、その作用はアナボリックステロイドである ND と同等であった。

また、カヘキシアは、骨格筋の減少を特徴とした体重減少を生ずる栄養不良の状態であり、癌死因の約 30% を占めるといわれる病態である。癌カヘキシアに対する TEI-SARM2 の効果を検

証した。ヒト胃癌細胞 (MKN45) を BALB/c nu/nu 雌マウスに皮下移植と同時に TEI-SARM2 を 1 カ月経口投与した。その結果、骨格筋量、白色脂肪量及び体重の減少を有意に抑制することが見出された。さらに、ラット腹水肝癌 (AH-130) を Wistar 雌ラットの腹腔内移植と同時に TEI-SARM2 を 21 日間経口投与したところ、生存率を有意に改善することが確認された。

さらに、アンドロゲンによる骨格筋増強作用のメカニズム解明を目的として、骨格筋特異的 AR 欠損マウスにおいて TEI-SARM2 の評価を行った。その結果、精巣除去処理による骨格筋量減少に対して、骨格筋 AR 依存的な骨格筋量及び筋力増加作用と共に、骨格筋 AR 非依存的な作用も確認された。さらに、骨格筋の網羅的遺伝子発現解析を実施したところ、骨格筋 AR 依存的及び非依存的な作用にポリアミンが関与していることが示唆され、ポリアミンによる骨格筋細胞の増加作用を確認した。

以上の結果より、TEI-SARM2 は骨格筋に選択的に作用する新規の SARM であり、急激な廃用性筋萎縮に対して抑制効果を有することが明らかになった。筋量減少抑制作用と筋量増加作用を併せ持つ TEI-SARM2 は、廃用性筋萎縮、癌カヘキシアによる筋力低下やサルコペニアなどの筋量減少を伴う様々な疾患を予防、治療する薬剤として有望であると考えられる。また、アンドロゲンによる骨格筋量、筋力に対する作用については、骨格筋 AR 非依存的な作用があることを見出すと共に、その機序にポリアミンの関与が示唆された。超高齢社会の中で課題となるフレイルに対するアプローチ方法の一つとして、ポリアミンに対する取組みを検討することによる可能性が考えられる。

公開審査会は、令和 3 年 1 月 20 日に開催され、申請者は、研究内容を英語で明確に発表した後に、審査員から本研究に関する以下のように

- ・ TEI-SARM2 の AR 結合における様式や安定性
- ・ TEI-SARM2 投与による LHRH の変化や Human/Animal での薬物動態の違い、組織選択性など
- ・ カヘキシアモデルの詳細と TEI-SARM2 効果の用量依存性
- ・ 抗癌剤治療における TEI-SARM2 併用の影響の有無
- ・ ARKO マウスにおける全身組織 AR の状態
- ・ ポリアミンからミトコンドリア代謝研究への発展性
- ・ TEI-SARM2 の未分化胚への影響
- ・ 筋ジストロフィーなどへの治療応用
- ・ 筋萎縮に対する予防的投与か治療的投与か
- ・ TEI-SARM2 の筋ファイバー種別による作用の違いの有無
- ・ AR 発現の筋ファイバー種別や年齢/性別による違いの有無
- ・ ARKO における筋重量低下の機序

についてなど多数の質問がなされた。

これらの質問に対し申請者は的確に応答した。

審査委員は、申請者が本論文関連領域に対して学位授与に値する十分な見識と能力を有することを全員一致で確認し、本論文が学位授与に値すると判定した。