

Title	Delayed Onset of Hemolytic Anemia in CBA-Pk-1sic/Pk-1sic Mice With a Point Mutation of the Gene Encoding Red Blood Cell Type Pyruvate Kinase
Author(s)	辻野, 久美子
Citation	大阪大学, 2000, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/41773
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 ＜a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">大阪大学の博士論文について をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏名	辻野久美子
博士の専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	第 15250 号
学位授与年月日	平成12年3月24日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学系研究科病理系専攻
学位論文名	Delayed Onset of Hemolytic Anemia in CBA-Pk-1 ^{sc} /Pk-1 ^{sc} Mice With a Point Mutation of the Gene Encoding Red Blood Cell Type Pyruvate Kinase (赤血球型ピルビン酸キナーゼ異常マウスにおける加齢に伴って起こる溶血性貧血の解析)
論文審査委員	(主査) 教授 北村 幸彦 (副査) 教授 青笹 克之 教授 西宗 義武

論文内容の要旨

【背景および目的】

ピルビン酸キナーゼ (PK) は、解糖系律速酵素の1つで、ホスホエノールピルビン酸からピルビン酸への反応を触媒する。ヒトのPK異常症は常染色体劣性遺伝疾患で、赤血球におけるPK (R型PK) の欠損または異常により溶血性貧血を示す。PKには4つのアイソザイム (M1型、M2型、L型及びR型) が存在する。マウスではL型及びR型PKは*Pk-1* 遺伝子に、M1型及びM2型PKは*Pk-3* 遺伝子にコードされている。成熟赤血球ではR型PKのみが発現するが、未分化な赤血球前駆細胞ではM2型PKが発現しており、分化に伴いM2型PKからR型PKへとアイソザイムがスイッチングする。CBA-*Pk-1*^{sc}/*Pk-1*^{sc} ミュータントマウス (PK異常マウス) は、R型PKをコードする*Pk-1* 遺伝子における点突然変異により、成熟個体において著明な溶血性貧血を呈する。しかし新生仔のPK異常マウスは、その皮膚の色調から新生仔のCBA-+/+ (正常対照マウス) と区別することができない。そこで我々は、生後どの段階からPK異常マウスに貧血がみられるようになるか、その病態を日齢を追って解析した。

【方法ならびに成績】

生後1日から経日的に赤血球数、網状赤血球数、体重および脾臓重量を測定した。1日齢のPK異常マウスは、同じ日齢の正常対照マウスとほぼ同じ赤血球数を示した。その後赤血球は、正常対照マウス及びPK異常マウスのどちらにおいても加齢に伴い増加するが、増加の割合が正常対照マウスの赤血球の方が大きいため、生後14日以降、PK異常マウスに有意な貧血が見られるようになった。次に各日齢の赤血球の赤血球寿命を調べるため、各日齢の赤血球をCrでラベルし、正常対照マウスの成熟個体に静脈内投与し、経日的にその放射能レベルを測定した。正常対照マウスでは加齢に伴い赤血球寿命は延長し、このことが正常対照マウスにおける加齢に伴う赤血球数の増加の要因と思われる。一方、PK異常マウスでは加齢に伴う赤血球寿命の延長は見られなかった。正常対照マウス及びPK異常マウスの各日齢の赤血球のPK活性を測定したところ、全ての日齢を通して正常対照マウスの赤血球の方が高いPK活性を示した。また、どちらのマウスにおいても新生仔の赤血球の方が成熟個体の赤血球よりも高いPK活性を示した。さらにこれらのPK活性を示すPKのアイソザイムを調べるため、SDS-PAGEの後PK活性染色を行った。正常対照マウスの赤血球のPK活性はR型PKによるものであったのに対し、PK異常マウスの赤血球のPK活性はM2型PKによるものであった。

【総括】

新生仔のPK異常マウスの赤血球では、M2型PKからR型PKへのアイソザイムのスイッチングが遅延する。このためR型PKによるPK活性の欠損をM2型PKが代償することで、新生仔の正常対照マウスの赤血球と同程度の赤血球寿命を維持できるため、新生仔のPK異常マウスは貧血を示さないと考えられた。ヒトのPK異常症の病態を解明する上で、PK異常マウスは有用なモデル動物である。

論文審査の結果の要旨

辻野久美子君は、CBA- $Pk-1^{*}/Pk-1^{*}$ ミュータントマウス（PK異常マウス）は、成熟個体において著明な溶血性貧血を呈するが、新生仔では皮膚の色調から正常対照のCBA-+/+マウスの新生仔と区別することができないことに気付き、生後どの段階からPK異常マウスに貧血がみられるようになるか、その病態を日齢を追って解析した。1日齢のPK異常マウスは、同じ日齢の正常対照マウスとほぼ同じ赤血球数を示すが、その後の赤血球数の増加の割合が正常対照マウスに比べて少なく、生後14日以降PK異常マウスで有意な貧血が見られるようになった。赤血球寿命も正常対照マウスとは異なり、PK異常マウスでは加齢に伴う延長は見られなかった。PKには様々なアイソザイムがあり、正常対照マウスの赤血球で発現しているのはR型PKであるが、PK異常マウスの赤血球では本来赤血球では発現していないM2型PKが発現していた。以上の結果からR型PKによるPK活性の欠損をM2型PKが代償することによって、新生仔のPK異常マウスは貧血を示さないと考えられた。本研究により、PK異常マウスはヒトのPK異常症の病態を解明する上で有用なモデル動物であることが明らかとなり、これは学位の授与に値すると考えられる。