Osaka University Knowledge Archive

Title	Expression profiling of muscles from Fukuyama-type congenital muscular dystropy and laminin-α2 deficient congenital muscular dystrophy : is congenital muscular dystrophy a primary fibrotic disease?
Author(s)	谷口, 真理子
Citation	大阪大学, 2006, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/46341
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、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　谷口　真理子（たにぐち　まりこ）

博士の専攻分野の名称　博　士（医　学）

学位記番号　第　20125　号

学位授与年月日　平成18年3月24日

学位授与の要件　学位規則第4条第1項該当

医学系研究科生体統合医学専攻

学位論文名　Expression profiling of muscles from Fukuyama-type congenital muscular dystrophy and laminin-α2 deficient congenital muscular dystrophy ; is congenital mscular dystrophy a primary fibrotic disease ?
（福山型先天性筋ジストロフィーとメロシン欠損症の発現解析－先天性筋ジストロフィーは線維化病か？）

論文審査委員　（主査）
教　授　大薗　恵一

（副査）
教　授　佐古田三郎　　教　授　内山　安男

論文内容の要旨

〔目　　的〕

福山型先天性筋ジストロフィー（FCMD）はII型滑脳症及び眼奇形を伴う、日本で二番目に多い小児期の常染色体劣性遺伝性筋疾患である。責任遺伝子であるfukutinは筋細胞膜上のα-dystroglycan（α-DG）の0-マンノース型糖鎖修飾に関与し、ゴルジ体に存在する糖転移酵素と推定されている。一方メロシン欠損症（MDC1A）は、骨格筋基底膜上のラミニンα2欠損による先天性筋ジストロフィー（CMD）で、骨格筋の構造蛋白と細胞外基底膜との結合に必要なジストロフィン－糖蛋白複合体の一部が欠損し発症する。我々は、これらCMDの病態解析を目的に、FCMD及びメロシン欠損症の患者骨格筋を独自に開発したcDNAマイクロアレイを用い発現解析を行った。

〔方法ならびに成績〕

診断時に用いた生検筋（上腕二頭筋）より、TotalRNAを抽出し、約5600のESTを含めた骨格上に発現する筋遺伝子とハイブリダイズさせた。FCMDは、生後20日、7ケ月、1歳2ケ月、1歳8ケ月の4例、メロシン欠損症は8ケ月、対照として、正常小児筋1歳、7歳を用いた。病理組織のHE所見は、筋ジストロフィー症の代表疾患であるDuchenne型筋ジストロフィーに比べFCMD、MDで壊死像が少なく、筋線維の大小不同が有意に高く、間質成分の増強が顕著であり、それは年齢とともに増加の傾向を示した。また、筋線維は、FCMD、MDC1A群で有意に小径の線維を認めた。

マイクロアレイの結果では、FCMD、MDC1Aにおいて、年齢や病理組織にかかわらず、非常に高い相関係数を示した。また、バイオインフォマティクス的手法を用いたこれらのCMDを特徴付ける遺伝子を抽出したところ、発現の上昇していたものでは、細胞外マトリックス成分（ECM, *thrombospondin 4, collagen3, collagen15a, osteoblastic specific factor*）が多く、発現の低下しているものでは、筋構成成分（*actin1, tropomyosin, sarcosin*）が多かった。つまり、線維化に関連する遺伝子の発現が活発である一方で、筋の再生が抑制されていることが示された。また、*in situ hybridization*では、これらECM成分は間質組織ではなく、筋細胞上に発現がみられた。

〔 総　　括 〕

FCMD、MDC1A は線維成分の遺伝子発現が年齢を通じて高いことがわかった。また、組織、年齢にかかわれずその遺伝子発現の相関係数は非常に高く、慢性の経過をたどっていることが示唆された。また、筋構成成分の遺伝子発現は抑制されている傾向より、病理組織所見とあわせて、CMD の病態は筋細胞壊死により線維化おこるだけではなく、病初期より線維化が根本にある、線維化病である可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

福山型先天性筋ジストロフィー（FCMD）とメロシン欠損症（MDC1A）の病態解析を目的に患者骨格筋で独自に開発した cDNA マイクロアレイを用い発現解析を行った。病理組織では、壊死像が少なく、筋線維の大小不同が有意に高く、間質成分の増強が顕著であった。マイクロアレイの結果では、年齢や病理組織にかかわらず、非常に高い相関係数を示した。バイオインフォマティクス的手法を用い２疾患を特徴付ける遺伝子を抽出したところ、発現の上昇していたものでは、細胞外マトリックス成分（ECM）、発現の低下しているものでは筋構成成分が選ばれ、ECM 成分は筋細胞上に発現がみられた。これらより２疾患の病態は筋細胞壊死により線維化がおこるだけではなく、病初期より線維化が根本にある、線維化病である可能性が示唆された。この論文は、福山型先天性筋ジストロフィーの病態生理を追求する研究であり、将来の治療研究に貢献する可能性があり、学位論文に値すると考えられる。