

Title	EFFECTS OF MECHANICAL AND/OR NEURAL STIMULI ON THE PROPERTIES OF SOLEUS MUSCLE FIBERS IN MDX MICE
Author(s)	藍, 勇波
Citation	大阪大学, 2007, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/47536">https://hdl.handle.net/11094/47536</a>
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">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

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

Osaka University

氏名	藍 勇 波
博士の専攻分野の名称	博士 (医学)
学位記番号	第 20903 号
学位授与年月日	平成 19 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当 医学系研究科情報伝達医学専攻
学位論文名	EFFECTS OF MECHANICAL AND/OR NEURAL STIMULI ON THE PROPERTIES OF SOLEUS MUSCLE FIBERS IN <i>MDX</i> MICE ( <i>mdx</i> マウスヒラメ筋の特性における機械的・神経的刺激の影響)
論文審査委員	(主査) 教授 大平 充宣 (副査) 教授 佐藤 宏道 教授 佐古田三郎

### 論文内容の要旨

#### (目的)

Duchenne 型筋ジストロフィー (DMD) は、出生男児 3,500 人に 1 人の割合で発症する筋疾患である。この疾患は、骨格筋や心筋の形質膜に存在する 427 kDa のタンパク質であるジストロフィンをコードする遺伝子変異に起因する。DMD の特徴は、進行性の筋疲労と骨格筋の脆弱性であり、20 歳前後で死に至ることが多い。DMD のモデルマウスである *mdx* マウスには、活発な筋崩壊・再生サイクルが存在することが知られている。また、*mdx* マウスには中心核を持った筋線維が多く存在し、一般的には中心核を持った筋線維は再生過程にあると考えられている。今回、我々はこの *mdx* マウスを用い、機械的負荷ならびに神経活動を除去した場合、ヒラメ筋筋線維にどのような影響があるかを検討した。

#### (方法ならびに成績)

5 週齢のオス *mdx* マウスおよび野生型マウスを、アキレス腱切断 (T) 群、坐骨神経切断 (D) 群、T+D 群の 3 群に分けた。T 群では足関節底屈筋 (ヒラメ筋、足底筋、腓腹筋) の末梢部腱を切断し、D 群では大腿部坐骨神経を 1-2 mm 切除した。左側後肢にこれらの処置を施し、右側は正常対照群とした。その後 2 週間ケージ内飼育し、両後肢からヒラメ筋を摘出し、全筋の凍結横断面における解析を行った。

筋線維横断面積 (CSA) は、*mdx* マウスならびに野生型マウスでどの処置後も減少したが、その程度は  $T < D < T+D$  の順であった。また、*mdx* マウスにおいては中心核が存在する筋線維ならびに中心核が存在しない筋線維間には、処置に対する影響に差は見られなかった。全筋線維数は、T 処置によって野生型マウスでは有意に減少し、*mdx* マウスでは減少する傾向が見られた。D 処置によっても *mdx* マウスならびに野生型マウスともに減少する傾向があったが、T と D の両方の処置によっても筋線維数は変化しなかった。*mdx* マウスにおける全筋線維数に対する中心核を持った筋線維の割合は、どの処置後も一定であった。正常対照側のタイプ I、I+II、II 筋線維分布は *mdx* マウスでは 5.5%、43.2%、51.3% であり、野生型マウスでは 29.1%、4.7%、66.2% であった。野生型マウスでは、どの処置によっても筋線維タイプ変化は見られなかった。*mdx* マウスにおいては、T ならびに T+D の処置では顕著な影響

はなかったが、D 処置によって中心核の有無にかかわらずタイプ I + II 線維が有意に増加し、タイプ II は逆に有意に減少した。

(総括)

これらの結果から、神経活動ならびに機械的負荷は、*mdx* マウスと野生型マウスのヒラメ筋筋線維のサイズや筋線維タイプの調節に影響していると考えられる。また、中心核を有する筋線維でも、表層部に核が分布する筋線維でも同じような機構による調節を受けているということが示唆された。

### 論文審査の結果の要旨

Duchenne 型筋ジストロフィー (DMD) 症は、男児 3500 人に 1 人の割合で見られる遺伝性筋疾患である。この疾患では、骨格筋や心筋の細胞膜タンパク質であるジストロフィン遺伝子変異により、骨格筋および心筋における進行性の弱化が見られる。DMD のモデル動物 *mdx* マウスの後肢筋は、出生後 3 週齢前までは組織学的に正常であるが、3 週齢以降には活発な筋線維の崩壊・再生サイクルが見られる。再生期には中心核を持った筋線維や巨大な筋線維が見られる。機械的負荷ならびに神経活動を除去した場合、*mdx* マウスヒラメ筋筋線維にどのような影響があるかを検討した。

5 週齢のオス *mdx* マウスおよび野生型マウスを、アキレス腱切断 (T) 群、坐骨神経切断 (D) 群、T+D 群の 3 群に分けた。左側後肢にこれらの処置を施し、右側は正常対照群とした。その後 2 週間、両後肢からヒラメ筋を摘出し、全筋の凍結横断面における解析を行った。筋線維横断面積は、腱切除によって有意に減少し、神経切除、両方の処置の順に萎縮の程度は大きくなった、野生型と *mdx* の間には差は見られなかった。*mdx* マウスの筋線維横断面積には、中心核の有無による差はなく、各処置に対する応答も同じであった。腱切除によって総筋線維数が減少したが、神経切除群や両処置を施した群では変化しなかった。また、全筋線維における中心核筋線維が占める割合は、どの処置によっても変化しなかった。

これらの結果から、*mdx* マウス骨格筋における負荷除去は、再生を促進しなかっただけでなく、深刻な筋萎縮を引き起こすことが明らかとなった。また、単一筋線維における筋核の総数は、中心核のみを有する線維と周辺核のみを有する線維、または両者を有する線維においても同レベルであることから、筋線維の再生等に伴い核の位置が移動することが示唆されたが、このような核の移動にも機械的負荷や神経的活動の影響は認められなかった。そこで、筋線維の崩壊・再生サイクルにおける核の移動が何によって誘発されるのか、核の位置が筋線維特性の調節にどのような役割を果たしているのか更に追求する研究に着手し始めている。

以上より、博士 (医学) の学位授与に値すると判断する。