



Title	Residual glycosylation of dystroglycan in model mice to Fukuyama-type congenital muscular dystrophy is sufficient to maintain voluntary exercise activity and skeletal muscle regeneration capability
Author(s)	盧, 忠朋
Citation	大阪大学, 2010, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/54150
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。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

氏名	盧忠朋
博士の専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	第23611号
学位授与年月日	平成22年3月23日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学系研究科予防環境医学専攻
学位論文名	Residual glycosylation of dystroglycan in model mice to Fukuyama-type congenital muscular dystrophy is sufficient to maintain voluntary exercise activity and skeletal muscle regeneration capability (残存するジストログリカン糖鎖によって福山型先天性筋ジストロフィーのモデルマウスの自発運動活性と筋再生能が維持される)
論文審査委員	(主査) 教授 戸田 達史 (副査) 教授 佐古田三郎 教授 大蔵 恵一

論文内容の要旨

〔目的〕

Fukuyama-type congenital muscular dystrophy (FCMD) is the most common congenital muscular dystrophy in Japan. The gene responsible for FCMD is *fukutin*, and the major mutation is a 3-kb retrotransposon insertion in the 3' noncoding region of *fukutin*. In FCMD, dystroglycan, a cell surface laminin receptor, is abnormally glycosylated. We previously generated knock-in mice carrying the retrotransposonal insertion (Hp/- mouse). Although the most of dystroglycan molecules are abnormally glycosylated in the Hp/- mice, normally-glycosylated species were also detectable. It is thought that this residual glycosylation could be a reason why these mice do not develop muscular dystrophy. In this study, we examined effects of a long-term exercise on skeletal muscle histology, and regeneration capability of the Hp/- mice.

〔方法ならびに成績〕

To test exercise activity, we developed an original cage equipped a running wheel. We housed the Hp/- mice in the original cage for 10-25 weeks. First we examined glycosylation status of dystroglycan. Whether or not mice were housed in the cage equipped the running wheel, glycosylation status of dystroglycan in the Hp/- mice was not changed. We calculated daily running distance and body weight change. Daily running distance tends to be decreased as the increasing of age, but no significant difference was observed compared to control mice. In addition, no significant difference between Hp/- and control mice was observed for body weight change during the test period. H&E staining revealed no apparent muscle pathology after the long-term exercise condition.

Second, we tested skeletal muscle regeneration capability of Hp/- mice by cardiotoxin challenge. Skeletal muscle regeneration was examined by histological and immunofluorescent analyses. We

did not observe remarkable changes, such as delayed regeneration, in the Hp/- mice. The results showed that regeneration capability was maintained in the Hp/- mice.

[総 括]

Taken together, only the minor level of normally-glycosylated dystroglycan species is sufficient to maintain voluntary exercise activity without any pathological change and regeneration capability. These data may explain molecular pathological basis for mild cases of FCMD.

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) の分子病態として、原因遺伝子 *fukutin* に変異がみられること、ラミニン受容体のジストログリカン (DG) に糖鎖異常が生じていることが知られているが、発症機序はほとんど理解されていない。

学位申請者は、FCMD患者の大多数でみられるレトロトランスポゾン挿入変異をもつノックインマウス (KIマウス) をモデルとして用い、長期運動環境下での筋病態と、壊死誘発後の筋再生について研究を行った。本研究の結果、KI マウスでは、筋病態を伴わず自発運動活性が保持され、また、正常の筋再生能が維持されていることが明らかになった。KIマウスでは正常糖鎖型のDG分子が少量残存していることが、その原因として示された。

FCMDは極めて重篤な筋ジストロフィーで、有効な治療法も存在しない。本研究から、DG糖鎖異常を部分的にでも解消できれば、筋機能の維持や筋再生異常の抑制につながることが示唆され、FCMDと類縁疾患に対して、糖鎖を治療標的とする新たな可能性が提唱された。よって、本研究は学位論文に値し、申請者は博士（医学）の学位授与に値すると考えられる。