

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲 第 1045 号	氏 名	柴 直 子
論文審査担当者	主 査 池田 修一 教授 副 査 福嶋 義光 教授 ・ 沢村 達也 教授		
<p>(論文審査の結果の要旨)</p> <p>デュシャンヌ型筋ジストロフィー (DMD) は、骨格筋の構造的安定性を保つ膜蛋白であるジストロフィンの欠損が根本的な原因であるが、組織の再生や修復の障害も伴い筋変性を増悪させていると考えられている。本研究では、DMD 患者の骨格筋で強発現し、症状の進行に関与すると推測されている MMP-9 に着目し、治療開発を念頭に置き動物実験を行った。</p> <p>まずは、野生型マウスと <i>MMP9</i>^{-/-}マウスの前脛骨筋内にカルディオトキシンを注入することで骨格筋傷害モデルを作製し、急性炎症から組織修復の過程での MMP-9 の働きについて免疫組織学および分子生物学的手法を用いて解析した (N=4-5)。次に、ジストロフィン欠損 (<i>mdx</i>) マウスに MMP-9 を欠損させた <i>mdx:MMP9</i>^{-/-}マウスを作製し、骨格筋の炎症、壊死、再生、線維化について、2、4、8、14 週齢および 1 歳齢で上記と同様の手法を用いて解析した (N=3)。</p> <p>その結果、次の結論を得た。</p> <ol style="list-style-type: none">骨格筋傷害モデルの解析では、MMP-9 の欠損により <i>MCP-1</i> 発現および MΦ の浸潤が増加し、<i>MIP-2</i> 発現および好中球浸潤は減少していた。さらに再生促進作用を有する M2MΦ の浸潤は増加し、DMD の表現型の軽症化に関わるとされている <i>osteopontin</i> の発現増加を認めた。4 週齢の <i>mdx:MMP9</i>^{-/-}マウスでは <i>MIP-2</i> 発現の低下、<i>MCP-1</i> 発現の増加を認め、筋組織の炎症細胞浸潤はこれらに呼応する変化を示し、さらには <i>osteopontin</i> の発現は一過性に著明に増加していた。14 週齢の <i>mdx:MMP9</i>^{-/-}マウスの骨格筋では再生線維が増加し、血清 CK 値の低下と筋力の増加が確認された。一方、1 歳齢の <i>mdx:MMP9</i>^{-/-}マウスでは骨格筋間質の I 型コラーゲンの蓄積が増加し、筋力は低下していた。 <p>これらの結果から <i>mdx</i> マウスの骨格筋変性における MMP-9 の主な役割は病期により異なり、若年期には、ケモカインや炎症細胞の遊走に対する作用を介して炎症の収束を遅延させ、組織変性を増悪させる働きを示す一方、高齢では間質線維成分の分解を促進し、組織の線維化を抑制する働きが主体となることが明らかになった。以上より、MMP-9 を標的分子とする治療開発では、若年 DMD 患者には有効となる可能性があるが、臨床応用には治療を行う病期や投与期間を十分に検討する必要性が示唆された。よって、主査、副査は一致して本論文を学位論文として価値があるものと認めた。</p>			