

本論文では、骨格筋特異的に発現している p94 の生理機能と肢帯型筋ジストロフィー 2A 型(LGMD2A)の病態分子機構との関係を解明するために、活性中心アミノ酸残基である Cys-129 を Ser に置換した p94 のプロテアーゼ不活性型変異体 (p94:C129S) を発現するトランスジェニックマウスを作製した。このトランスジェニックマウスの表現型より p94 のプロテアーゼ活性という生理機能が失われた状態が明らかとし、LGMD2A の発症分子機構を研究していくためのモデル動物となり得るかを検討するために解析したものであり、下記の結果を得ている。

1. 骨格筋を含む多くの組織で p94:C129S を発現する独立した 3 系統のトランスジェニックマウス S21、S44、S62 系統を確立した。p94:C129S mRNA の量は S62 >> S44 ≥ S21 であり、骨格筋で発現しているその量は内在性の野生型 p94 mRNA と比較して一番多い S62 系統マウスで約 10%、S44 と S21 系統マウスで 1% 以下であった。C57BL/6CrSlc(B6)マウスと比較して p94:C129S トランスジェニックマウスは外見上の明らかな違いは観察されなかった。
2. 運動機能として握力を測定すると、p94:C129S mRNA の発現量の増加と加齢に依存して握力が低下していた。S21 系統マウスにおいてはごくわずかな減少であったが、S44 と S62 系統マウスでは有意な減少を示した。
3. 106 週齢 S62 系統マウスの連続凍結切片による組織化学的な解析により、tubular aggregate 様構造、中心核、分葉線維、分割線維といったミオパチー様の異常を明らかに示した。特に中心核と分割線維は LGMD に特徴的な所見であり、分葉線維においては LGMD2A に特徴的な所見であった。しかしながら筋ジストロフィーを特徴づける壊死再生線維そのものは観察されなかった。このような筋病理所見は、同週齢の B6 マウスには観察されないか明らかにその程度が低かった。対照的に、40 週齢の S62 系統と B6 マウスの筋線維には前述のミオパチー様の筋病理所見をはじめとして異常は認められなかった。
4. 106 週齢 S62 系統の骨格筋には同週齢の B6 マウスと比較して、p94 タンパク質が蓄積し、その自己消化活性が減少していた。つまり p94:C129S タンパク質が蓄積していること

[別紙 2]  
が強く示唆された。

以上、本論文は p94:C129S の発現が LGMD2A 様表現型を引き起こしたことより、そのプロテアーゼ活性が LGMD2A における症状の原因であることを明らかとした。本研究はこれまでほとんど未知であった LGMD2A の病態分子機構の解明に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。