

審査の結果の要旨

氏名 中川 雅 裕

本研究はメロシン欠損型先天性筋ジストロフィーの末梢神経障害の病態を明らかにするため、その原因遺伝子であるラミニン α 2鎖の遺伝子を欠損させたノックアウトマウス (dy^{3K} マウス) とラミニン α 2鎖の発現異常である自然発生ミュータントマウス (dy マウス) を用いて、末梢神経のシュワン細胞におけるラミニンの発現とラミニンと基底膜の形成の関係および末梢神経の機能を検索したものであり、下記の結果を得ている。

1. 脊髄神経根において dy マウスでは、シュワン細胞は軸索を取り囲まず、髄鞘の形成していない裸の軸索 (naked axon) が集簇するのが認められた。この naked axon には基底膜は認められなかった。一方、 dy^{3K} マウスの脊髄神経根では、シュワン細胞は基底膜が形成されなかったにもかかわらず、個々の軸索を取り囲み、菲薄ながら髄鞘を形成するのが認められた。このことよりラミニン α 2鎖は、シュワン細胞の分化と髄鞘の形成には必須ではないことが示された。
2. 脊髄神経根において、ラミニンの発現を免疫組織化学染色で検索した。 dy^{3K} マウスと dy マウスでラミニン α 2鎖の発現は認められなかった。また、 dy^{3K} マウスと dy マウスでラミニン α 4鎖の発現は神経内膜で亢進していた。 dy^{3K} マウスでは、ラミニン α 5鎖の発現が神経内膜に保たれているのに対し、 dy マウスでは、ラミニン α 5鎖の発現が低下していた。 dy マウスと dy^{3K} マウスで脊髄神経根の形態に差が生じたのは、シュワン細胞の分化障害の時期が異なることが考えられ、この原因がラミニン α 5鎖の発現の違いによると考えられた。よって、ラミニン α 5鎖がシュワン細胞の分化を促進する可能性が示された。

3. 坐骨神経では、 dy マウスと dy^{3K} マウスともに髄鞘が形成されていた。 dy マウスと dy^{3K} マウスの有髄線維のシュワン細胞には基底膜が存在したが、一部で断裂が認められた。ランビエ絞輪の基底膜にも断裂が認められた。ラミニン $\alpha 2$ 鎖の発現は全く認められなかった。よって、ラミニン $\alpha 2$ 鎖の欠損では連続した基底膜は形成されないため、ラミニン $\alpha 2$ 鎖は、基底膜の形成と維持の役割を担っていると考えられた。
4. 末梢神経の機能を調べるために電気生理学的検索を行った。 dy マウスで坐骨神経の神経伝導速度は、若干低下していたが、正常マウスと比較して有意差は無いことが示された。一方、 dy^{3K} マウスの神経伝導速度は、運動神経で正常マウスに比べ有意に遅延していることが示された。この原因として、軸索直径の低下、髄鞘の厚さの菲薄化、ランビエ絞輪の形態異常、特にランビエ絞輪の基底膜の断裂が考えられた。

以上、本論文はラミニン $\alpha 2$ 鎖のノックアウトマウス (dy^{3K} マウス) と自然発生ミュータントマウス (dy マウス) からラミニンの末梢神経における発現を明らかにし、ラミニンと基底膜の形成との関係を検討し、ラミニン $\alpha 2$ 鎖は、シュワン細胞の分化には必須ではないが基底膜形成に関与することを示唆した。このことよりメロシン欠損型先天性筋ジストロフィーにおける末梢神経の障害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。