

【別紙2】

審査の結果の要旨

氏名 佐藤克二郎

デュシャンヌ型筋ジストロフィー (DMD) では、神経型一酸化窒素合成酵素 (nNOS) は発現が低下しており、筋収縮時の一酸化窒素 (NO) 合成量が減少し、アドレナリン作動薬による血管収縮に拮抗する血管拡張能に障害があることが知られていた。また DMD のモデルマウスである *mdx* マウスにおいては頸動脈、腸管膜動脈ではずり応力に対する拡張能が障害されていた。

本研究は筋ジストロフィーに関連し、骨格筋を栄養する細動脈のレベルで、血流量の増大による血管径のコントロールが急性的に行われる場合の分子機構に関して解析を試みたもので、下記の結果を得ている。

1. *mdx* マウス、nNOS を細胞膜に固定する $\alpha 1$ シントロフィンの欠損マウス ($\alpha 1syn^{-/-}$)、そして nNOS と内皮型一酸化窒素合成酵素 (eNOS) の欠損マウス ($nNOS^{-/-}$ と $eNOS^{-/-}$) を用いて、薬剤およびずり応力に対する骨格筋内細動脈の血管拡張に関して辜丸挙筋を用いた実験系を開発し、血流速度の測定により実験系の成立を確認した。
2. 血管拡張を示す薬剤として NOS の刺激薬であるアセチルコリンと NO の供給をするソディウムニトロプルシドを用いたところ、どの遺伝子欠損マウスも対照となるマウスとの間で細動脈の拡張性に有意な差がなかった。

3. ずり応力に対する血管拡張反応は NOS の阻害剤により拮抗し、*mdx* マウスと *nNOS*^{-/-} においては対照とするマウスに対して拡張性の減少が有意に認められた。一方 *α1syn*^{-/-} においてはその野生型と有意差を認めず、また *eNOS*^{-/-} においても同様だった。これらの拡張性の差は組織内における nNOS の細胞内での分布には依存せず、発現量に起因すると考えられた。
4. 組織学的な検討では *mdx* マウス以外に筋の壊死再生を呈するマウスはなく、また明らかな血管構造の異常も認めなかった。nNOS に対する免疫組織染色では *mdx* マウスと *nNOS*^{-/-} においては、ほぼ nNOS の発現は見られなかった。*α1syn*^{-/-} においては sarcolemma に固定されず細胞質内にとどまって発現していた。

以上、本論文によりジストロフィン欠損において、骨格筋内の細動脈がずり応力に対する血管調節が不十分であることを示し、それが nNOS に起因することを明らかにした。本研究は既存の報告と合致し、DMD における筋変性が nNOS の有無により修飾されることを明瞭に説明しており、学位の授与に値するものと考えられる。