

審査の結果の要旨

氏名 浅井 章博

本研究は筋ジストロフィーの病態生理と発症起序において、機能的虚血がどのような役割を演じているかを明らかにするため、生体顕微鏡とノックアウトマウスを使う実験系を用いて微小循環の動態と筋細胞の損傷を定量的解析したものである。さらに、筋ジストロフィーモデルマウスにおいて PDE5 阻害剤の投与による病状の進行の変化を検証した。本研究は下記の結果を得ている。

1. 筋ジストロフィーのモデルマウスである *mdx* マウスの骨格筋において、筋収縮刺激後に一次細動脈の血流増加が欠如していることを示した。
2. *mdx* マウスの骨格筋において、NO による血管拡張能は保全されていることを示した。そして、筋収縮後の反応性 NO 産生が減少していることを示した。さらに、H₂O₂ の筋収縮後の産生も減少していることを示した。
3. 筋細胞死を生体顕微鏡で検出するアッセイをもちいて、*mdx* マウスの筋細胞死を、NO 投与で防げるということを示した。さらに、Clenbuterol, cGMP など、機能的虚血を改善する物質によっても同様に筋細胞死を減少させることができた。また、Angiotensin II によって、cGMP の血流増加を阻害したときに、筋細胞死を防げなかったことから、*mdx* マウスにおいて、筋細胞死は機能的虚血が原因のひとつとして起こっているということを示した。
4. 正常マウスを用いて、機能的虚血状態を作り、筋収縮を起こしたが、筋細胞死は見られなかった。機能的虚血よりも、より高度な虚血を起こしたときのみ、正常マウスでは筋細胞死がみられた。それぞれの虚血状態を定量的に比較した結果、正常マウスでは *mdx* マウスと同じ程度の機能的虚血では筋細胞死は見られないということが判明した。これにより、*mdx* マウスの筋細胞死には機能的虚血以外の要因がある事が示唆された。
5. PDE5 阻害剤を用いて、*mdx* マウスの機能的虚血状態を改善することにより筋細胞死を減少させることを示した。胎児から投薬を始め、生後4週の段階で、非治療群と筋組織損傷の程度を Evans Blue アッセイを用いて比較し、治療群では筋組織損傷が減少していることが示された。また、組織学的な比較においても、治療群では筋の破壊・再生が減少していることが示された。

以上、本論文は筋ジストロフィーモデルの *mdx* マウスにおいて、機能的虚血が筋組織障害の原因のひとつであることを示し、その機能的虚血の改善により病状の進行を遅らせることを明らかにした。本研究はこれまで不明な部分があった、筋ジストロフィーにおける機能的虚血という問題に対してひとつの有力な回答を示しうる実験であり、筋ジストロフィーの病態の解明に重要な貢献をなすと考えられ、今後の治療法の確立へ多大な寄与をする可能性があり、学位の授与に値するものと考えられる。