

審査の結果の要旨

氏名 久保田 暁

本研究は封入体筋炎における筋再生障害の原因を明らかにするため、生検筋における再生線維の頻度および筋再生に関する転写因子（Pax7，MyoD1，myogenin）の解析を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. HE染色による再生線維の頻度の解析では、再生線維は間質増生の強い症例で多く認められた。封入体筋炎13例と炎症性筋疾患32例の比較では、再生線維の頻度に差は認められなかった。ただし封入体筋炎群の方が炎症性筋疾患群に比較して間質増生が強い症例が多かったことが解析に影響を及ぼした可能性も考えられた。
2. 生検筋における筋再生に関する転写因子（Pax7，MyoD1，myogenin）のタンパクおよびmRNA発現を、免疫染色、Western blot、real-time reverse transcription PCR（real-time RT-PCR）によって解析を行った。封入体筋炎13例と炎症性筋疾患32例の比較では、Pax7およびMyoD1は3つの手法全てで差は認められなかった。Myogeninは、Western blotによる解析では封入体筋炎群でタンパク発現が統計的に有意に低かったが、免疫染色およびreal-time RT-PCRでは差が無かった。後述するように封入体筋炎群ではmyogeninが不溶画分に含まれていた可能性もあり、myogeninのタンパク発現が低下していたとは結論できなかつた。以上まとめると、封入体筋炎の生検筋における筋再生に関する転写因子（Pax7，MyoD1，myogenin）のタンパクおよびmRNA発現は炎症性筋疾患と同等であると考えられた。
3. 疾患群との比較のため、病理学的に異常を認めなかつた症例4例をコントロールとして扱った。コントロールの臨床的特徴は疾患群とは大きく異なっており、また症例数が少なかったため疾患群との統計的処理は行わなかつた。HE染色の観察ではコントロール群には再生線維を認めず、筋再生に関する転写因子（Pax7，MyoD1，myogenin）の免疫染色ではほとんど陽性細胞を認めず、real-time RT-PCRではmRNA発現量は疾患群に比較して低かつた。しかし逆にWestern blotではいずれの転写因子においても高いタンパク発現量を認めた。この矛盾については原因は明らかでなかつたが、コントロール群と疾患群とで組織を組成する細胞の違いなどが背景にあると考察した。

- 4 . 筋再生に関する転写因子 (Pax7 , MyoD1 , myogenin) の免疫染色の観察では、 Pax7 および MyoD1 は筋線維外部の核のみに陽性所見を認め、筋線維内部に陽性所見を認めなかった。 Myogenin は筋線維外部の核に加え、筋線維内部の核にも一部陽性所見を認めた。このことは myogenin が Pax7 および MyoD1 より分化の過程で後期に発現し、筋衛星細胞が筋線維に融合する際に発現する転写因子であるという事実と合致した。更に、封入体筋炎の抗 myogenin 抗体免疫染色では変性線維内部に核とは異なる形状の陽性所見を認め、封入体との関連が疑われた。抗 myogenin 抗体と抗 A β 42 抗体の二重蛍光免疫染色では、変性線維内部で myogenin と A β 42 がよく共存しており、 myogenin が A β 42 陽性封入体に沈着している事が明らかとなった。 Pax7 および MyoD1 の沈着は認められず、炎症性筋疾患では同様の所見は認められなかった。 A β 42 陽性封入体への myogenin 沈着の意義は明らかでないが、封入体筋炎の再生障害に関係している可能性を考えた。

以上、本論文は封入体筋炎では炎症性筋疾患と同等の筋再生に関する転写因子 (Pax7 , MyoD1 , myogenin) のタンパクおよび mRNA 発現が認められること、 myogenin が封入体筋炎の A β 42 陽性封入体に沈着していることを明らかにした。本研究は未だ原因の明らかでない封入体筋炎の筋再生障害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。