



北海道公立大学法人
札幌医科大学
Sapporo Medical University

SAPPORO MEDICAL UNIVERSITY INFORMATION AND KNOWLEDGE REPOSITORY

Title 論文題目	ジストロフィン欠損 <i>mdx</i> マウスの骨格筋障害に対するレスベラトロールの効果
Author(s) 著者	瀬堀, 理生
Degree number 学位記番号	第36号
Degree name 学位の種別	修士 (医科学)
Issue Date 学位取得年月日	2014-03-31
Original Article 原著論文	
Doc URL	
DOI	
Resource Version	

「修士論文内容要旨」

報告番号 第 35 号 氏 名 瀬堀 理生

修士論文題名

「ジストロフィン欠損 *mdx* マウスの骨格筋障害に対するレスベラトロールの効果」

内容要旨

「研究の目的」 *Duchenne* 型筋ジストロフィーは *dystrophin* 遺伝子の異常により進行性の骨格筋・心筋障害を来し、心不全により死亡する予後不良な疾患であるが、治療法は確立されていない。レスベラトロールは赤ワインやブドウ果皮に豊富に含まれるポリフェノールのひとつで、近年 NAD⁺依存性蛋白脱アセチル化酵素である SIRT1 の活性化能が注目されている。本研究の目的は、*Duchenne* 型筋ジストロフィーのモデルである *mdx* マウスの骨格筋障害に対するレスベラトロールの効果および作用機序を検討することである。

「方法」 ジストロフィン欠損した *mdx* マウスを、無処置群、レスベラトロールを 0.04、0.4 そして 4 g/kg 餌を与える RSV-0.04、RSV-0.4 および RSV-4 群の計 4 群 (n=5-6) に分けた。レスベラトロール投与は 8 週齢から開始した。骨格筋障害の指標として血中クレアチン・キナーゼ MM (CK-MM) 活性を測定した。四肢の筋力の評価に反転ネットへのつかまり時間を、運動持久力の評価にはロータロッド走行時間を用いた。65 週齢の時点で各群マウスの骨格筋組織を採取し、遺伝子発現を評価した。

「結果」 23 週齢での血中 CK-MM 活性は無処置群 (10.5±1.2 mU/ml) と比較して RSV-0.4 群で約 40% 低値であった (4.1±0.7 mU/ml, p<0.05 vs. 無処置群)。39 週齢における反転ネットへのつかまり時間は無処置群と比較して、RSV-0.4 群で 32%、RSV-4 群で 28% 有意に延長した。同じく 39 週齢でのロータロッドの走行時間は、無処置群の 30±8 秒と比較して RSV-0.04、RSV-0.4 および RSV-4 群でそれぞれ 58±5、63±8、63±8 秒と有意な延長が見られた。

遅筋線維であるクラス I ミオシン重鎖の遺伝子発現量は無処置群と比較してレスベラトロール処置により、遅筋・速筋の混合筋である横隔膜(2.5 倍: RSV-0.4 群、2.6 倍: RSV-4 群)や前脛骨筋(3.5 倍: RSV-4 群)において有意な増加が見られた。速筋線維であるクラス IIb ミオシン重鎖の遺伝子発現量はレスベラトロール処置により、速筋である大腿四頭筋(3.8 倍: RSV-0.4 群、3.3 倍: RSV-4 群)、混合筋である横隔膜(2.8 倍: RSV-0.4 群)、そして遅筋であるヒラメ筋(3.6 倍: RSV-0.04 群)で有意に増加していた。

「結論」 ジストロフィン欠損 *mdx* へのレスベラトロールの長期投与は、骨格筋障害および機能低下を軽減した。筋力の維持には速筋および遅筋線維の増加や維持が寄与していると考えられた。

論文審査の要旨及び担当者

(平成 26 年 3 月 31 日授与)

報告番号	第 36 号	氏名	瀬堀 理生
論文審査 担当者	主査 教授 堀尾 嘉幸	副査 教授 當瀬 規嗣	
	副査 教授 堤 裕幸		

論文題名	ジストロフィン欠損 mdx マウスの骨格筋障害に対するレスベラトロールの効果
------	--

Duchenne 型筋ジストロフィー (DMD) は dystrophin 遺伝子の異常により進行性の骨格筋・心筋障害を来し、心不全により死亡する予後不良な疾患であるが、治療法は確立されていない。レスベラトロール (RSV) は赤ワインやブドウ果皮に豊富に含まれるポリフェノールのひとつで、近年 NAD+依存性蛋白脱アセチル化酵素である SIRT1 の活性化能が注目されている。これまで、当研究室では DMD のモデルである mdx マウスにおける RSV 長期投与の検討を行い、RSV は mdx マウスの骨格筋組織の酸化ストレス軽減、骨格筋量の維持、そして組織線維化の軽減に働くこと、また mdx マウスの心肥大、心線維化を抑制し心機能を維持することを報告してきた。しかし、RSV による筋病変の改善が骨格筋機能の改善に結びつくかは不明のままであった。本研究では、mdx マウスに対して、RSV の長期投与が骨格筋障害および機能低下を軽減することを明らかにした。治療法が確立していない DMD に対して、RSV による治療の有効性を示唆するものであり、修士論文に値するものであると審査委員全員より評価された。