

氏名(本籍)	深井 ^{ふかい} 雄太 ^{ゆうた} (滋賀県)
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲 第 662 号
学位授与日付	平成 30 年 3 月 15 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文題目	Cleavage of β -dystroglycan occurs in sarcoglycan-deficient skeletal muscle without MMP-2 and MMP-9
審査委員	教授 齊藤 峰輝 教授 稲川 喜一 教授 山内 明

論文の内容の要旨・論文審査の結果の報告

サルコグリカン (SG) 複合体欠損による常染色体劣性肢体型筋ジストロフィー (LGMD) の病態は未だ解明されていない。 β -ジストログリカン (β -DG) は、SG 複合体とともに筋基底膜と細胞膜を強固に結合させるジストロフィン糖タンパク複合体 (DGC) の構成蛋白質であり、筋細胞の強度維持に重要である。よって、これら構成蛋白質の異常はいずれも筋ジストロフィー症の原因となる。これまでに、SG 欠損細胞において、マトリックスメタロプロテアーゼ (MMP) -2 および-9 の阻害剤が β -DG の切断を抑制することが報告されていた。そこで本研究では、LGMD のモデルマウスである γ -SG 欠損マウスを MMP-2 および MMP-9 の欠損マウスと交配させ、 γ -SG/MMP-2/MMP-9 三重欠損マウスを作出することで、 β -DG の切断抑制により骨格筋病変が軽減するかどうかについて検証した。

その結果、予想に反して三重欠損マウスの骨格筋でも β -DG の切断が起こり、 γ -SG 単独欠損マウスと比較してむしろ骨格筋病変は悪化していた。そこで、MMP-2 および-9 以外の MMP が β -DG の切断に関与する可能性を想定し、類似の酵素活性を持つ MMP-14 に着目し解析した。その結果、 γ -SG 単独欠損マウスおよび三重欠損マウスでは MMP-14 活性が上昇していること、骨格筋祖分画における β -DG の切断活性が各種 MMP 阻害剤で抑制できることを明らかにした。以上の結果から、LGMD モデルマウスにおける β -DG の切断には、MMP-2 および 9 以外のプロテアーゼが関与すること、MMP-14 がその候補の一つであることが示唆された。

本論文は、LGMD の発症病態解明のため、病態に関与する三つの遺伝子を欠損させたマウスを作成し解析することにより、従来想定された MMP-2 及び MMP-9 以外の MMP が病態形成に関与していることを明らかにした、きわめて重要な研究報告である。

学位審査会（最終試験）の結果の要旨

本申請者の学位審査会は2017年12月20日に開催された。まず申請者から15分間程度のプレゼンテーションがなされ、それを受けて約15分間にわたって3名の審査委員を中心として質疑応答がおこなわれた。

申請者からは、本研究を実施するに至った背景と具体的な実験手法、主要な結果と考察が発表論文内容に沿って簡潔に説明がなされた。病態に密接に関与すると考えられる三つの遺伝子を同時に欠損させた遺伝子改変モデル動物を開発し、その病態について分子生物学的・病理組織学的検討を行った結果、従来病因として想定されていたMMP-2及びMMP-9が、 β -DGの切断というLGMDにおける最も重要な筋破壊機序に関与しないことをはじめて明らかにしたことがわかりやすく解説され、その学問的意義を十分に理解できた。

その後審査委員から、マウス筋における β -DG切断の程度と病理標本での筋破壊が相関しない理由についての見解（回答：再生障害の差を反映している可能性）、MMP-2及びMMP-9以外のMMP候補としてMMP-14に着目した理由（回答：単独欠損でマウスに明らかな表現型が得られる唯一のMMPである）、三重欠損マウスでMMP-14の発現が上昇する機序（回答：代償性の上昇である）、 β -DG同様MMP-2および-9の基質である基底膜の三重欠損マウスにおける所見（回答：明らかな異常はない）等についての質問があり、概ね適切な回答が得られた。また、各種MMP阻害剤開発の現況や、阻害剤以外の方法による治療の試みについても有意義な討議がなされ、将来の臨床応用に向けた治療法開発についての展望が示された。

以上より、申請者によっておこなわれた今回の研究は、当該領域におけるインパクトを持つ、学位論文に相応しい優れた内容であり、また申請者自身の研究領域における知識量と今後の研究遂行能力についても十分と判断され、最終試験の結果として合格とした。