

# 論文審査の要旨及び担当者

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	林 地 のぞみ
論文審査担当者	主 査	内科学	福 田 恵 一	
	整形外科学	中 村 雅 也	生理学	岡 野 栄 之
	内科学	鈴 木 則 宏		
学力確認担当者：			審査委員長：中村 雅也	
			試問日：平成27年 7月30日	
<b>( 論 文 審 査 の 要 旨 )</b>				
論文題名：G-CSF supports long-term muscle regeneration in mouse models of muscular dystrophy (顆粒球コロニー刺激因子は筋ジストロフィーモデルマウスにおいて長期筋再生を促す)				
<p>本研究は、Granulocyte-colony stimulating factor: (G-CSF) が骨格筋の筋再生に重要な組織幹細胞である筋衛星細胞に対して強い増殖活性を有する事を明らかとした。さらにG-CSFの筋衛星細胞に対する作用に着目し、デュシェンヌ型筋ジストロフィー (Duchenne muscular dystrophy (DMD)) に対する治療の有効性を検討した。数種類のDMDモデルマウスを用いてG-CSF投与による有効性を組織、機能、生存をそれぞれ検討した結果、G-CSF投与の有効性が示された。特に通常20週齢前後で死亡するdystrophin/ utrophin double knockout mouse (dKO) にG-CSFを長期継続的に投与することで全個体を30週齢以上生存させることを薬剤で初めて示した。</p> <p>審査では、まずジストロフィーの患者で筋衛星細胞数が減少しているのかと質問された。ヒトにおいては筋の再生能力が高い時期は健常者と大きな差は認めないが、筋委縮が顕著となった時期には有意に筋衛星細胞数が減少していることが確認されていると回答された。次にBF-45抗体を用いて再生筋を評価しているが、この抗体を用いることが一般的であるかと質問された。BF-45は胎児性ミオシン鎖を認識する抗体で、成体では再生7日以内の筋線維のみを識別することが可能であり、再生筋線維の評価として広く一般的に用いられていると回答された。さらに、骨格筋再生に対するG-CSFの作用時期について質問された。G-CSF受容体は活性化した筋衛星細胞から筋芽細胞、筋管細胞、未熟な筋線維と長期に発現していることから今回の報告以外にも作用している可能性があるという回答された。G-CSFを投与した個体でも40週齢以上の生存延長が出来ない理由を質問された。DMDの原因遺伝子dystrophinは心筋にも発現しており、DMD患者の多くが心疾患も呈すること、近年の人工呼吸器の開発及び普及により呼吸器不全で死亡するDMD患者は激減しているが、逆に心不全で死亡する患者が増加していることから心疾患が原因で死亡している可能性があるという回答された。また、G-CSFの投与により分化した細胞の生存に影響を与えているのではと質問された。G-CSF投与マウスは筋線維の壊死が起こり難いとの所見を得ており、筋衛星細胞だけでなく細胞の生存にも影響があると考えられると回答した。最後にG-CSFのin vivoの治療効果が神経を介している可能性について質問された。筋再生時、筋管細胞が筋線維へと成熟する過程で神経の再支配を受けることが知られており、神経の再支配が起こらない場合筋線維は委縮し退廃する。このことから筋の再生時にG-CSFが神経細胞を介して影響している可能性があると考えられると回答した。</p> <p>以上、本研究には検討すべき課題を残すものの、筋衛星細胞におけるG-CSFの作用機序を解明したこと、またその作用をDMD治療に応用し薬剤による病態改善及び生存延長に成功した点でヒトDMDの新たな治療に繋がる有意義な研究であると評価された。</p>				