

研究課題名 筋ジストロフィーラットに対する伸張性収縮が筋・神経へ与える影響

研究代表者 鴻崎 香里奈

デュシェンヌ型筋ジストロフィー(DMD)の主な病態は筋組織の破壊・再生の繰り返しや低発揮筋力である。近年報告された DMD モデルラットはその表現型が mdx マウスと比較してヒトに類似しており、DMD 研究の有用なツールとなることが期待される。しかしながら、DMD モデルラットの病態を検討した研究報告はごく少数であり、骨格筋の機能・構造や支配神経の特徴を検討した報告は無い。本研究では DMD モデルラットにおける骨格筋機能およびミトコンドリア、および骨格筋支配神経に着目し、DMD モデルラットにおける病態との関連性を検討することとした。雄性 Wistar-Imamichi 系ラットを DMD またはコントロール(WT)の2群に設定し(DMD:n=6, WT:n=6)、15-16週齢時に筋機能を測定し解剖した。筋機能は右内側腓腹筋へ電気刺激を施し強制収縮を10回連続で行い、得られた数値からトルクおよび筋持久力を算出した。ミトコンドリア発現量と機能評価にはウエスタンブロット法を用い、形態評価として電子顕微鏡で観察を行った。その結果、DMD の最大トルクは WT と比較して60%程度にとどまっており、筋持久力は3-10回目において有意な低値を示した( $p < 0.05$ )。また DMD ではミトコンドリア量を示す電子伝達系酵素群(OXPHOS)の量はコントロールと差がなかったものの、ミトコンドリア融合(OPA1)および分裂タンパク質(DRP1)が共に1.9倍の高値を示した( $P < 0.05$ )。さらに電子顕微鏡観察において DMD ラットでは多数の形態の不整なミトコンドリアが観察された。

神経の評価には、内側腓腹筋の支配神経である脛骨神経を含む坐骨神経を分析対象として用いた。15~16週間の飼育後、筋機能測定を実施した脚とは反対脚の坐骨神経を摘出し、電子顕微鏡によって神経の横断面を観察した。その結果、DMD 群では神経線維径が減少し、変性が確認された。

以上から DMD ラットでは筋力および筋持久力が低下しており、その一因としてミトコンドリアの形態・機能異常が関与する可能性が示唆された。さらに支配神経線維の形態異常が観察されたことから、DMD 病態においては骨格筋のみならず支配神経の構造異常が誘発されていることが本研究によって明らかとなった。