

## 論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 川村 佑介

論 文 題 目

Meclozine ameliorates skeletal muscle pathology and increases muscle forces in *mdx* mice

(メクロジンは *mdx* マウスにおいて骨格筋の病理を改善し、筋力を増強させる)

論文審査担当者 名古屋大学教授

主 査 委員 葛谷 雅文  
名古屋大学教授

委員 平田 仁  
名古屋大学教授

委員 岡島 徹也  
名古屋大学教授

指導教授 今釜 史郎

## 論文審査の結果の要旨

別紙 1 - 2

今回、ヒト筋芽細胞 Hu5/KD3 を使用して抗ヒスタミン薬メクロジンを細胞の生存や増殖に正に働くことを確認し、また筋ジストロフィーモデルの mdx マウスに対して 3 週齢から 2 週間メクロジンを経口的に投与することで体重、筋重量が増加し、筋力が向上することを確かめた。組織学的検討の結果、体重、筋重量の増加や筋力の向上は古典的 MAP キナーゼである ERK のリン酸化を抑制することを介していることが示唆された。本研究の結果によりメクロジンが筋ジストロフィーの治療薬になり得ると期待される。

本研究に対し、以下の点を議論した。

- 1.筋ジストロフィーでは病的な筋損傷、修復、再生が繰り返されるため、筋衛星細胞から分裂した筋芽細胞が壊死繊維内で分化融合し中心核を形成し、再生が完了する頃には筋繊維周辺部へ移動する。今回、メクロジン投与によって mdx マウスの筋繊維での中心核が減少することが分かり、筋の病理的な状態が改善することが示された。
- 2.筋繊維はアデノシン 3 リン酸分解酵素 (ATPase) 活性の低い I 型繊維と活性の高い II 型繊維に分かれる。I 型繊維は酸素系の酵素活性が高く、ミオグロビンを多く含み、遅筋 (slow stitch) と呼ばれ、II 型酵素は解糖系の酵素活性が高く、抗疲労性は低いが収縮の速い速筋 (fast stitch) と呼ばれる。今回 I 型繊維を主に含むヒラメ筋及び II 型繊維を主に含む長趾伸筋についてそれぞれ組織学的検討を行い、いずれもメクロジン投与によって中心核が低下することを確認した。
- 3.当教室及び他研究室により、メクロジンは経口投与により一定の濃度では眠気、頭痛、吐き気等の比較的小さな副作用のみを示すことが証明されており、酔い止めとして大人にも子供も長年使われてきている。他研究室により大腸がん、軟骨無形成症、パーキンソン病などの治療薬になり得ると報告されており、本研究の結果により筋ジストロフィーにも有効であると期待される。またメクロジンが筋細胞において効果を示すことから、他のカテゴリーに属する抗ヒスタミン薬も筋ジストロフィーの治療薬として検討されうると考えられる。

本研究は、筋ジストロフィーや他の筋疾患に対してメクロジンやメクロジンから派生した薬剤が将来新しい治療選択肢となるという重要な知見を提供した。

以上の理由により、本研究は博士 (医学) の学資を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

## 試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第	号	氏 名	川村 佑介
試験担当者	主査	葛谷 雅文	副査 <sub>1</sub>	平田 仁
	副査 <sub>2</sub>	岡島 徹也	指導教授	今釜 史郎
(試験の結果の要旨)				
<p>主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. 筋細胞での中心核について</li><li>2. 筋繊維のタイプ別の検討について</li><li>3. メクロジン投与のヒトへの効果、影響について</li></ol> <p>以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、整形外科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p>				