

別紙1-1

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 野 田 成 哉

論 文 題 目

Transforming growth factor- β signaling is upregulated in sporadic inclusion body myositis

(封入体筋炎ではTGF- β シグナル伝達の発現が亢進している)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

木山博資



名古屋大学教授

委員

山中宏二



名古屋大学教授

委員

葛谷雅文



名古屋大学教授

指導教授

勝野雅央



論文審査の結果の要旨





今回、封入体筋炎 (sIBM) における TGF- β シグナル伝達について検討を行った。2011 年 1 月から 2014 年 12 月までの 4 年間に筋生検を施行し、sIBM と診断した症例 24 例を用いて、TGF- β (transforming growth factor- β) シグナル伝達マーカー (TGF- β 、TGF- β 受容体 Type I (T β RI)、TGF- β 受容体 Type II (T β RII)、pSmad2) の発現を、免疫染色、ウェスタンブロットを行うことにより調べた。疾患コントロールとして皮膚筋炎 (DM) 10 例を用いた。sIBM において免疫染色では TGF- β 、T β RI、T β RII は筋線維の細胞質で、pSmad2 は核で発現が亢進しており、DM と発現の差を認めた。ウェスタンブロットの定量解析で TGF- β シグナル伝達マーカーはいずれも、sIBM で発現が亢進しており、DM と比較して有意差を認めた。sIBM では TGF- β シグナル伝達の異常が病態に関与している可能性が示唆された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 縁取り空胞を伴う筋疾患として、縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー、sIBM、眼咽頭遠位型ミオパチーなどがある。電子顕微鏡では、縁取り空胞に自己貪食空胞や自己消化されて生じた代謝産物 (ミエリン小体など) などの集積が認められる。縁取り空胞型変性が筋萎縮の原因と考えられている。縁取り空胞は筋線維の破壊の結果、細胞内期間や筋原線維が貪食されて生じると考えられているが、上記疾患で縁取り空胞ができる詳細なメカニズムは明らかにされていない。
2. TGF- β は細胞の増殖・分化・移動などを制御する多機能サイトカインである。炎症性疾患である皮膚筋炎では TGF- β シグナルの異常が病態に関与していると報告されている。変性疾患である筋萎縮性側索硬化症でも、TGF- β シグナルの異常が病態に関与していると報告されている。本研究の結果、TGF- β シグナルの異常な発現の亢進が sIBM の病態に関与している可能性が示唆された。sIBM における TGF- β の異常が炎症に関与しているか、変性に関与しているかは、はっきりしておらず、その解明は今後の検討課題である。
3. sIBM の骨格筋では、様々な異常蛋白質が陽性に染色され、アルツハイマー型認知症に類似した蛋白変性過程が存在することが指摘されてきた。しかし、異常蛋白質の存在は、免疫組織染色の結果であり、本当に蛋白質が存在し、病的な役割を演じているかは定かでない。
4. sIBM の骨格筋では、リン酸化タウ、アミロイド、 α シヌクレイン、マイオスタチンなどの変性に関連した異常蛋白質が認められる。sIBM は筋炎の代表疾患ではあるが、ステロイドや免疫抑制剤の効果が乏しいことから、変性疾患の一種である可能性が示唆されている。

以上の理由により、本研究は博士(医学)の学位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	野田成哉
試験担当者	主査 木山博資  山中宏二  葛谷雅文 			
	指導教授 勝野雅央 			
<p>(試験の結果の要旨)</p> <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">1. 封入体筋炎と縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチーの縁取り空胞について2. TGFβの炎症に対する働きについて3. アルツハイマー型認知症と封入体筋炎の関連について4. 封入体筋炎で認められる異常蛋白質について <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、神経内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>				