

り飼料の摂取及び飲水が困難な個体が散見され、それらの個体では顕著な羸瘦及び脱水も観察された。筋ジストロフィー犬について心電図測定を行った結果、5カ月齢の個体において心電図のII, III, aVf誘導におけるQ波の増大が認められた。これまでに7例の筋ジストロフィー犬の死亡があった（出生直後2例、7カ月齢2例、8カ月齢1例、9カ月齢1例、10カ月齢1例）が、それらの死因については、経過および剖検所見より多くは心不全によるものと考えられた。

生検、剖検を用いた骨格筋の検索では、前後肢骨格筋の変性及び再生像が観察され、免疫組織化学的検討によって筋鞘のジストロフィン欠損していることが明らかになった。一方、外眼筋では、他の骨格筋に比較して病理変化が軽度で、特にユートロフィンが強く発現していることが明らかになり、筋障害の程度とユートロフィン発現の関連性が示唆された。

D. 考察

国立精神・神経センター内に筋ジストロフィー犬を飼育し、同犬を用いた実験を行うための中型実験動物研究施設が設立され、実際に筋ジストロフィー犬の飼育が開始されたことから、今後の課題は、筋ジストロフィー犬の病態の把握と、治療研究に移ったと言える。筋ジストロフィー犬の病態に関しては、次の二点が注目される。

- ① 骨格筋障害
- ② 心筋障害

前者に関しては、前後肢の骨格筋と外眼筋では障害の程度が異なることが重要である。この差は、Duchenne型筋ジストロフィー（DMD）でも認められ、ユートロフィンの発現の差によるのではないかとされているが、解決を見ていない。ユートロフィン mRNA の安定性が骨格筋の部位によって異なることが障害度と関連している可能性があるため、筋ジストロフィー犬が中型動物であって、外眼筋を採取しやすいことを活かして研究を進めたいと考えている。

後者に関しては、最近DMDの死因としても

問題になっている。しかし、これまで使われてきたジストロフィン欠損によるmdxマウスは、その大きさからしても、心循環器系について、研究するには困難があった。今回、筋ジストロフィー犬に心不全を呈する例が見出されたことは、筋ジストロフィーによる心症状及びそれに対する方策を研究するのに、よいモデル動物が得られた可能性を呈示する。臨床的には、不整脈が、分子病態学的には、冠血管の拡張障害が考えられるので今後研究を進めたい。

一方、治療研究に関しては、これまでマウスモデルを利用して、ウイルスベクターを用いた遺伝子治療研究、及び幹細胞を用いた細胞移植治療研究が行われてきた。筋ジストロフィー犬は、その良い対象であり、今後アデノ随伴ウイルスベクターの導入および、筋ジストロフィー犬骨髄からの幹細胞の採取を手始めとして、研究を行う予定である。

E. 結論

1. 国立精神・神経センター内に中型実験動物研究施設が設立され、筋ジストロフィー犬の飼育が開始された。
2. 筋ジストロフィー犬は、比較的早期から心電図の異常を呈し、心臓死する例があることから、筋ジストロフィーの心障害モデルとして、重要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

I. 論文発表

< 英文 >

1. Sugie K, Yamamoto A, Murayama K, Takahashi M, Mora M, Riggs JE, Oh SJ, Colomer J, Inturriaga C, Saitoh S, Byrne E, DiMauro S, Nonaka I, Hirano M, Nishino I. Clinicopathological features of genetically confirmed Danon disease. *Neurology*, in press

2. Arikawa-Hirasawa E, Le AH, Nishino I, Nonaka I, Ho NC, Francomano CA, Govindraj P, Hassell JR, Devaney JM, Spranger J, Stevenson RE, Iannaccone S, Dalakas, MC, Yamada Y.
Structural and functional mutations of the Perlecan gene cause Schwartz-Jampel syndrome, with myotonic myopathy and chondrodysplasia
Am J Hum Genet, in press
3. Kano H, Kobayashi K, Herrmann R, Tashikawa M, Many H, Nishino I, Nonaka I, Straub V, Talim B, Voit T, Topaloglu H, Endo T, Yoshikawa H, Toda T.
Deficiency of a-dystroglycan in muscle-eye-brain disease.
Biochem Biophys Res Commun 291: 1283-1286, 2002
4. Tateyama M, Aoki M, Nishino I, Hayashi YK, Sekiguchi S, Shiga Y, Takahashi T, Onodera Y, Haginoya K, Kobayashi K, Iinuma K, Nonaka I, Arahata K, Itoyama Y.
Mutation in the caveolin-3 gene causes a peculiar form of distal myopathy.
Neurology 58: 323-325, 2002.
5. Ikemoto-Tsuchiya K, Nishino I, Kawai M, Morimatsu M, Nonaka I.
A new form of muscular dystrophy with mitochondrial structural abnormalities.
Muscle Nerve 24: 1710-1711, 2001.
6. Yamamoto A, Morisawa Y, Verloes A, Hirano M, Nonaka I, Nishino I.
Infantile autophagic vacuolar myopathy is distinct from Danon disease.
Neurology 57: 903-905, 2001.
7. Nishino I, Yamamoto A, Sugie K, Hirano M, Nonaka I.
Danon disease and related disorders.
Acta Myologica 20:120-124, 2001

II. 学会発表

1. Yamamoto A, Morisawa Y, Verloes, A, Hirano M, Nonaka I, Nishino I.
Infantile autophagic vacuolar myopathy is genetically distinct from Danon disease (X-linked vacuolar cardiomyopathy and myopathy).
6th International Congress of World Muscle Society, Salt Lake City, UT, USA, 9/7/2001.
2. 山本彩香, 西野一三, 桒中征哉, 森澤豊, Alain Verloes.
乳児型の「酸性マルターゼが正常なリソソーム性糖原病」は Danon 病ではない. 第 42 回日本神経学会総会, 東京, 5/9/2001.
3. 山本彩香, 西野一三, 村上信行, 桒中征哉.
乳児型「酸性マルターゼが正常なリソソーム性糖原病」の筋病理学的検討. 第 43 回日本小児神経学会総会, 岡山, 6/9/2001.
4. Nonaka I, et al:
Muscle pathology of mitochondrial disorders.
AOMC 2001 Interim Meeting, "Mitochondrial Myopathy and other Muscle Disorders", Thailand, 9/11/2001.

H. 知的所有権の出願・登録状況

なし

研究成果の刊行に関する一覧表

発表者名	論文タイトル名	発表雑誌, 巻, ページ, 年
Fujimori K, Itoh Y, Yamamoto K, Miyagoe-Suzuki Y, Yuasa K, Yoshizaki Y, <u>Yamamoto H</u> , and <u>Takeda S</u> :	Interleukin-6 Induces Over-Expression of the Sarcolemmal Utrophin in Neonatal <i>mdx</i> Skeletal Muscle	<i>Human Gene Therapy</i> 13: 509-518, 2002
Miyagoe-Suzuki Y, and <u>Takeda S</u> :	Association of neuronal nitric oxide synthase (nNOS) with α 1-syntrophin at the sarcolemma	<i>Microscopy Research and Technique</i> 55: 164-170, 2001
Nakagawa M, Ikezoe K, Miyagoe-Suzuki Y, Nonaka I and <u>Takeda S</u> :	Increased membrane permeability in early postnatal period of laminin α 2 chain-null mice, dy^{3K}/dy^{3K}	<i>Acta Myologica</i> XX: 167-173, 2001
Nakagawa M, Miyagoe-Suzuki Y, Ikezoe K, Miyata Y, Nonaka I, Harii K and <u>Takeda S</u> :	Schwann cell myelination occurred without basal lamina formation in laminin α 2 chain-null mutant (dy^{3K}/dy^{3K}) mice	<i>Glia</i> 35: 101-110, 2001
<u>Takeda S</u> and Miyagoe-Suzuki Y:	Gene Therapy for Muscular Dystrophies: Current Status and Future Prospects	<i>BioDrugs</i> 15: 635-644, 2001

20010461

以降のページは雑誌/図書等に掲載された論文となりますので
「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください。