



## Menkes 症候群のモデルマウス : Macular マウスのコラーゲンについて

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2014-10-23 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 鳥居, 修一 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10271/866">http://hdl.handle.net/10271/866</a>

学位論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨

学位記番号	医博第 13号	学位授与年月日	昭和59年 3月26日
氏名	鳥居修一		
論文題目	Menkes 症候群のモデルマウス : Macular マウスのコラーゲンについて		

医学博士 鳥居修一

論文題目

Menkes 症候群のモデルマウス：Macular マウスのコラーゲンについて

論文の内容の要旨

目的：Menkes 症候群とは、毛髪異常、成長障害、精神運動発達障害、痙攣、メラニン色素合成低下、骨および血管系の形成異常などの症状を呈する。銅の転送障害が本態で、乳幼児期に死亡する劣性伴性遺伝病である。銅代謝異常を究明し、現在行われている治療効果をより高めるには、優れたモデル動物が必要であると考えられる。

1973年西村らによって発見されたMacular マウスが、Menkes 症候群のモデルとして有用性が高いことがすでに示されて来た。

コラーゲンは、動物の体の構造維持である。この働きは、コラーゲンの架橋がうけもっている。このように重要な機能をもつコラーゲンへの研究は、ある種の病態および病因を解明するうえで、重要な鍵となっている。

今まで、Macular マウスのコラーゲンについて、ほとんど検索されていない。したがって、Macular マウスの皮膚コラーゲンならびに骨コラーゲンについて生化学的検索を行った。

方法：銅溶液を皮下注射して延命させた治療Macular マウスと正常マウスについて、軟組織である皮膚のコラーゲンの溶解度、 $\alpha$ 、 $\beta$ 成分ならびに架橋（還元性架橋および非還元性架橋、ピリジノリン）について測定した。さらに、硬組織である骨のコラーゲンのピリジノリンについても測定した。なお、正常マウスには、前記の銅溶液を投与しなかった。

結果：治療Macular マウスの皮膚コラーゲンは、正常マウスと比較して、可溶性に富み、 $\alpha$ 成分が多く、還元性架橋、およびピリジノリンは少なかった。治療Macular マウスの骨のピリジノリン量は、正常マウスと著明な差異は認められなかった。

結論：治療Macular マウスの軟組織である皮膚は、治療にもかかわらずコラーゲンの架橋形成に異常が認められた。しかし、硬組織である骨のコラーゲン架橋（ピリジノリン）は、著明な差異はなかった。以上のように、治療Macular マウスの軟組織および硬組織において、銅に対する組織の代謝が異なることが示唆された。

論文審査の結果の要旨

この論文は他に6人の共著者があるが、この論文は申請者が自ら実験し、まとめたものであると判断された。

不可解な難治な疾患に対処するには、そのモデルとなる動物を見だし、これについて検討を加えることが常道とされている。申請者は「Menkes 症候群」の研究に最もふさわしいモデルマウス「Macular マウス」について、そのコラーゲンの生化学的検討を試みた。

審査委員会では、委員全員がまず十分に論文を査読し、予め問題点を抽出しておいてから、審査委員会に臨んだ。申請者にスライドを用いながら、口頭発表を行わせ、論文の目的、材料、方法、結果、考察、結果のすべてについて、また、表、図、記載法などの細部にわたって、各審査員から指摘があり、質問が行われ、申請者がこれに回答した。

審査委員会では以下の点において、この論文の特異な意義、評価すべき価値を認めた。

- 1) このMacular マウスは本学付属動物実験施設西村正彦教授により作られたもので、本学でのみ可能な研究であるとも言え、この材料を選択したこと自体にも価値がある。
- 2) Macular マウスに銅を投与することにより延命が得られ、種々の日齢、月齢につき皮膚のコラーゲンの溶解度を正常マウスと比較しているが、Macular マウスでは正常マウスより溶解度が高く、特に1～3月齢でその差異が大きいことを見いだした。

- 3) Macular マウスにおいては、正常マウスよりも、可溶性コラーゲは $\alpha$ 成分に富むことを確かめた。
- 4) 皮膚コラーゲのタイプについては、Macular マウスと正常マウスの間に差は認めなかった。
- 5) 皮膚コラーゲの架橋の分析を行い、ヒドロキシリジノノロイシン、ヒスチジノヒドロキシメロデスモンなどの量がMacular マウスにおいて著しく低下していることを見いだした。一般にコラーゲンの架橋は微量にしか存在しないため、その分析は困難であり、外国において類似マウスの架橋の分析はほとんど行われていないことに徴しても、この仕事は高く評価される。
- 6) 骨コラーゲンの主要な架橋である非還元架橋ピリジノリンは、Macular マウスと正常マウスとの間に顕著な差は見いだされず、皮膚のピリジノリンの量はごく微量であるが、Macular マウスにおいて低下していることを認めた。別の実験で、皮膚と骨では銅の含有量に差があることを確かめ、これがピリジノリンの量的な差異と関連を有するかもしれないことにも気付いている。
- 7) このモデル実験動物以外にも、皮膚と骨との両組織における銅の代謝、輸送の差など、銅の利用について障害がある疾患の究明に寄与するものと考えられる。

この論文において、図、表、記載法、考察の進め方などについて、若干の不備が指摘されたが、それはまだ研究者として未熟であるため、指示により適宜訂正されればよいものであり、何等この論文の価値を損なうものではないと判断され、本審査委員会は全員一致で、本論文を医学博士に相当するに十分な内容を有するものと判定した。

論文審査担当者	主査	教授	山田	瑞穂				
	副査	教授	井上	哲郎	副査	教授	佐野	基人
	副査	教授	藤本	大三郎	副査	教授	茂木	克俊