

学 位 論 文 要 旨

研究題目

Mitochondrial Malformation in the Optic Nerve of a Transgenic Mouse Model of Charcot-Marie-Tooth Type 2A Expressing Mitofusin 2^{S245R}

(変異Mitofusin 2 (S245R) トランスジェニックマウスの視神経におけるミトコンドリア形態異常)

兵庫医科大学大学院医学研究科

医科学専攻

高次神経制御系

神経内科学 (指導教授 芳川 浩男)

氏 名 右近 紳一郎

シャルコー・マリー・トゥース病 2A型 (CMT2A) は、軸索障害型CMTの中で最も頻度が高く、多くはミトフシン 2 (MFN2) 遺伝子の異常によって引き起こされる。MFN2 蛋白はミトコンドリア外膜に存在する膜貫通GTPaseでミトコンドリア融合に不可欠であり、変異MFN2 蛋白はin vitroでミトコンドリアの融合障害を引き起こすと報告されている。CMT2Aの特徴的な臨床症状は進行性の四肢遠位筋力低下、筋萎縮および感覚障害だが、一部の症例は視神経萎縮による視力障害を合併する。これまでにCMT2A患者および変異MFN2 トランスジェニックマウスの末梢神経病理を検討した報告はあったが、視神経病理については十分に検討されてこなかった。本研究ではまず、視覚誘発電位異常を呈したCMT2AのヘテロMFN 2 遺伝子変異 (c. 733A> C : Ser245Arg) を有する家系を発見した。次に、神経特異的にMFN2^{S245R}を発現するトランスジェニックマウスを作製し、ロータロッドを用いた行動試験、末梢神経および視神経の病理形態学的検討を行った。ロータロッド試験ではトランスジェニックマウスと対照マウスに有意な差は認めなかったが、坐骨神経の病理形態学的検討でトランスジェニックマウスは対照マウスと比較して有意に大きいg-ratio(軸索の最大径/軸索+髄鞘の最大径)を示した($P < 0.001$)。ヒトとトランスジェニックマウス間の運動症状の解離は、運動神経軸索の長さや個体の寿命、他の生化学的因子の影響と考えられた。この末梢神経病理の結果は、これまで報告されているCMT2Aモデルマウスと同様であった。続いて、トランスジェニックマウスの視神経を検討したところ、横断面および縦断面のいずれでもトランスジェニックマウスのミトコンドリアの大きさがコントロールと比較して有意に小さいことがわかった ($P < 0.001$, $P = 0.0012$)。これまでにMFN2 遺伝子異常によるCMT2A患者および複数の変異MFN2 トランスジェニックマウスの末梢神経におけるミトコンドリアの異常が検討されており (形態異常、局所的な凝集など)、ミトコンドリアの融合障害が一因と考えられてきた。今回我々は初めて変異MFN2 トランスジェニックマウスの視神経におけるミトコンドリアの検討を行い、これまでの末梢神経の検討と同様にミトコンドリアが小径化しているという結果が得られた。視神経におけるミトコンドリア小径化もミトコンドリア融合の障害に由来し、視神経障害を引き起こしている可能性が示唆された。