

解症で死亡した事例を報告している。ゼブラフィッシュは、多産であることから同時に数多くの薬物の効果を確認でき、さらに幼魚の体は透明なため筋変性を生きたまま観察可能である。

この利点を活かし本研究では、25B-NBOMeを野生型ゼブラフィッシュに投与し、横紋筋融解症モデルフィッシュを作成、それらを解析することを目的とした。

【方法】 DMSOに溶解した0.005、0.05、0.5、or 5 μg/mLの25B-NBOMeを加えた飼育水で、孵化後4日目のゼブラフィッシュの幼魚を飼育、2日後に複屈折解析法を用いて筋肉の構造を観察した。各種の5-HT受容体拮抗薬を25B-NBOMeとともに同時投与し、筋構造変化に対する影響を観察した。

【結果】 25B-NBOMe投与により、生存率が低下、投与群での筋肉構造異常が惹起された。さらに筋線維を抗myosin抗体、筋膜を抗β-dystroglycan抗体を用いた免疫染色により、横紋筋融解症を表す筋線維と筋構造の異常が観察された。また、これらの25B-NBOMe投与による生存率の低下と筋構造異常は、5-HT<sub>2A</sub>受容体拮抗薬aripiprazoleまたはritanserinの投与により、抑制された。

【考察及び結論】 25B-NBOMeが、5-HT<sub>2A</sub>受容体を介してゼブラフィッシュに致死性の筋構造変化を伴う横紋筋融解症を惹起することを明らかにした。ゼブラフィッシュモデルでは、25B-NBOMe投与により惹起された致死性横紋筋融解症を形態学的に分析し、種々の5-HT受容体拮抗薬の筋融解に対する抑制効果を確認できた。このモデルは、薬物による横紋筋融解症の病態の解明、治療薬のスクリーニングにも応用可能であると考えられる。

### P3-50.

#### 核膜病関連心筋症におけるIL-6が担う役割

(病態生理学)

○華藤 恵美、山下 香、和田 英治

林 由起子

(医師・学生・研究者支援センター)

小島 瑞代

【目的】 エメリー・ドレフュス型筋ジストロフィー (Emery-Dreifuss Muscular Dystrophy; EDMD) は、心筋症、関節拘縮、筋力低下を主徴とし、核膜蛋白

質をコードする遺伝子変異による遺伝性疾患である。EDMD 予後規定因子は心筋症や致死性不整脈に起因し、その詳細な発症機序は不明である。近年、インターロイキン6 (IL-6) は細胞膜に存在するIL-6受容体 gp130 (IL-6st) を介して、心筋線維芽細胞に働き心筋の線維化を促進するという報告がある。更に、IL-6受容体阻害剤 (MR16-1) の投与により心筋梗塞モデルマウスにおいて心筋の炎症を抑制し remodeling が改善したという報告がある。本研究では核膜病関連心筋症におけるIL-6の関与とMR16-1投与による効果の有無について検討する。

【方法】 EDMDモデルマウスとして、エメリン欠損マウス (EMD)、ヒトA型Lamin変異をノックインしたモデルマウス (H222P)、重複変異マウス (EH) を用いて、

- (1) 左心室組織像における線維化の定量
- (2) 心筋組織におけるIL-6とIL-6stのmRNAの定量
- (3) 心筋組織内におけるIL-6受容体の下流シグナルであるSTAT3、P-STAT3の発現

を検討する。

更に、野生型とH222PにMR16-1を投与しその効果を評価する。

【結果・考察】 野生型、EMDと比較しH222PとEHでは、左心室組織像で線維化を認めており、現在線維化の定量を行っている。また、MR16-1投与により核膜病関連心筋症におけるIL-6の役割について解析を継続している。

### P3-51.

#### 骨格筋・心筋から全身代謝、老化、高次脳機能まで～病態生理学分野研究紹介～

(病態生理学)

○林 由起子、佐々木光美、川原 玄理

和田 英治、華藤 恵美、山下 香

小島 瑞代、桃井 隆

(病態生理学、東京女子医科大学：小児科)

石黒久美子

(大学院博士課程1年公衆衛生学、病態生理学)

天笠 志保

病態生理学分野では、骨格筋研究を中心に、心筋症、糖・脂質代謝異常、老化、気分やコミュニケー