

2014
Aug
特別号

NewsLetter

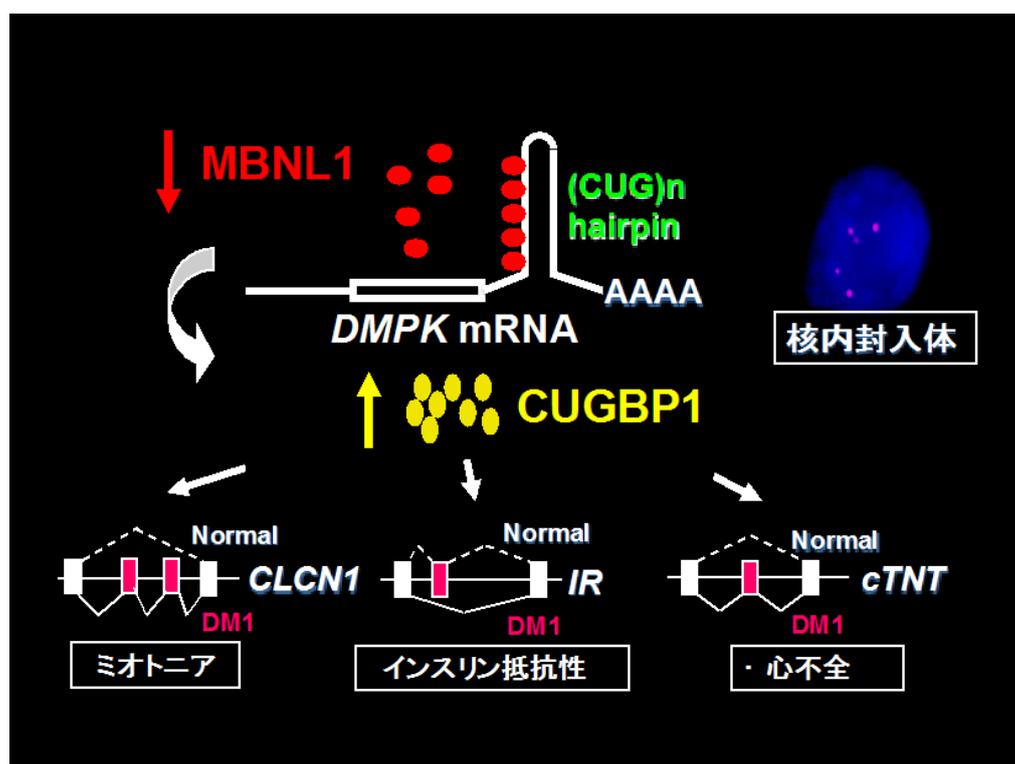
自治医科大学 地域医療オープンラボ

筋強直性ジストロフィーの骨格筋萎縮・筋力低下に 寄与するスプライシング異常を発見

内科学講座神経内科学部門の松浦徹教授らは、筋強直性ジストロフィーの骨格筋萎縮・筋力低下に寄与するスプライシング異常を発見し、その研究成果が *Neurobiology of Disease* 誌(69:200-205, 2014)に報告されましたので、松浦教授に研究の意義について伺いました。

Q1. 筋強直性ジストロフィーとは？

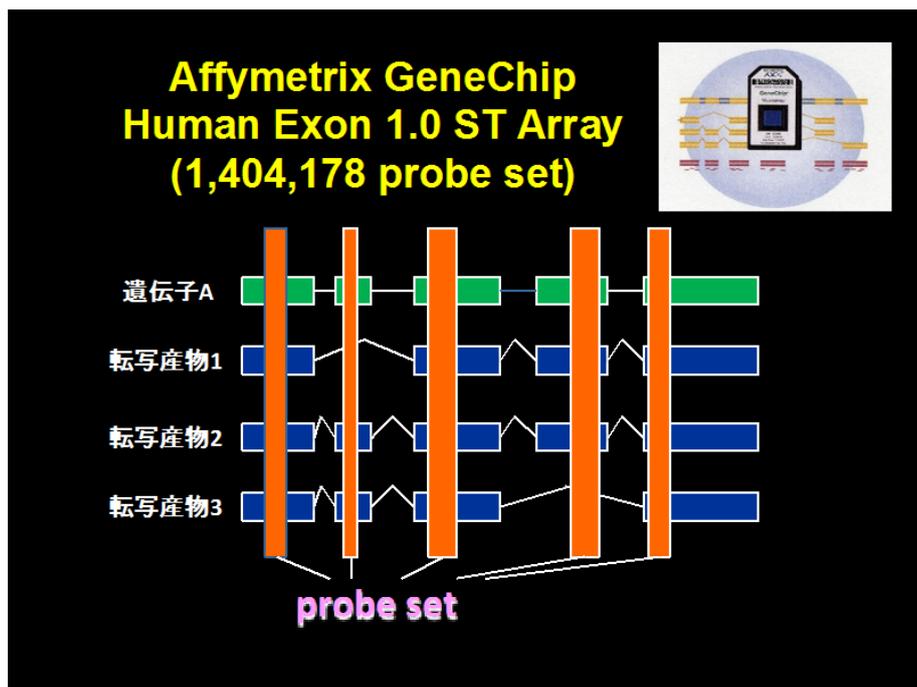
筋強直性ジストロフィー (DM) は、最頻度の成人型筋ジストロフィーで、遺伝形式は常染色体優性遺伝性です。その原因遺伝子変異には2種類: DM1 と DM2 があり、それぞれ *DMPK* 遺伝子 3' 非翻訳領域 CTG リピートと *ZNF9* 遺伝子イントロン1 CCTG リピートの異常伸長です。転写効率や翻訳タンパクに異常を及ぼさないこれらの遺伝子変異がどのようにして病気を引き起こすのか永らく不明でしたが、リピート異常伸長が RNA に転写されることで、CUG, CCUG 結合因子である RNA 結合タンパクの調節異常 (スプライシング因子 MBNL1 の活性低下, その拮抗因子である CUGBP1 の活性化) を起こした結果、様々な遺伝子の RNA スプライシング異常を生じることが判明しております。本論文では、DM1 の主症状である筋萎縮・筋力低下の基礎となるスプライシング異常を明らかにするため本研究を行いました。



筋強直性ジストロフィー1型 (DM1)のスプライシング異常メカニズム

Q2. どのように調べたのですか？

エクソンアレイ解析というヒト全遺伝子の全エクソン RNA 発現を網羅的に解析するツールが開発されたので、DM1 と非神経筋疾患の患者骨格筋 RNA を比較解析し、スプライシング異常を受けるエクソンを抽出し、RT-PCR で確認する作業をしました。しかし、DM1 患者で認めたスプライシング異常の多くは、他の神経筋疾患患者でも認める非特異的なものであることが判明し、DM1 特異的なものは極めて少数で、そのうちの 하나가 LIM domain binding 3 (LDB3) 遺伝子エクソン 11 でした。DM1 ではエクソン 11 を含む幼弱型の LDB3 が多く生成されることが判明しました。



Affymetrix 社のエクソンアレイ解析

Q3. それほどのような効果をもたらすのですか？

LDB3 は重要な筋構造蛋白の一つです。その遺伝子変異は、拡張型心筋症や筋原線維ミオパチーの原因になることも既に判明しています。LDB3 はプロテインキナーゼ C (PKC) と結合し、その活性を調節しています。エクソン 11(+)
幼弱型 LDB3 は PKC との結合力が減弱することを証明し、PKC の活性化を通じて CUGBP1 安定化・活性化に寄与するメカニズムが想定されました

Q4. どのような波及効果が予想されますか？

DM1 の LDB3 遺伝子スプライシング異常は、骨格筋萎縮・筋力低下の原因だけでなく、PKC 活性化を通じてスプライシング因子 CUGBP1 の調節異常をもたらし、他の多くの遺伝子のスプライシング異常に寄与している可能性が示されました。LDB3 遺伝子スプライシング異常の矯正は、新たな治療ターゲットになりうると思われました。