

平成 22 年度 博士前期課程学位論文要旨

学位論文題名 (注: 学位論文題名が欧文の場合は和訳をつけること)

Myotonic dystrophy type1 症例における赤血球膜タンパクと(CTG)n triplet repeat 長との関連

学位の種類: 修士 (健康科学)

人間健康科学研究科 博士前期課程 人間健康科学専攻

フロンティアヘルスサイエンス学域 臨床神経科学分野

学修番号 08898607

氏名: 森田誠一

(指導教員名: 木下正信 教授)

注: 1,000 字程度 (欧文の場合 300 ワード程度) で、本様式 1 枚 (A4 版) に収めること
キーワード

糖鎖, SDS-PAGE, レクチンプロット, トリプシン, HPLC 分析

Myotonic dystrophy type 1 (DM1) は、ミオトニアと進行性の遠位筋優位の筋萎縮と筋力低下を主徴とする常染色体優性遺伝を示す遺伝性疾患であるが、骨格筋症状以外にも前頭部禿頭、白内障、心伝導障害、糖尿病、性腺機能低下及び免疫グロブリンの低下など多臓器障害を有している。分子遺伝学的には、第 19 染色体長腕 (19q13.3) に存在するミオトニンプロテインキナーゼ (DMPK) 遺伝子の 3' 側非翻訳領域に存在する CTG 反復領域 (CTG リピート) があり、そのリピートが健常者では 5-35 回に対して DM1 症例では通常 100 回以上に増大していることが病因に深く関与している。本症の臨床症状は、CTG リピートが大きいほど発症年齢が早尚化し重篤であることが報告され臨床症状と密接な関係を有している。さらに、RNA レベルで異常に増大した CUG リピートに MBLP 1 (muscleblind-like protein 1) や CUGBP (CUG-binding protein) が結合することにより、他の遺伝子の pre-mRNA の転写障害や隣接する遺伝子に影響を及ぼすとともに CUG リピートに結合した MBLP 1 や CUGBP が核内に sequestration していることが病因に深く関連していると考えられており、核内に CUG リピートに結合した MBLP 1 や CUGBP が核内に長く停滞することが病因に深く関連していると近年考えられてきている

一方、1970 年代から 1980 年代にかけて本症が多臓器障害を有することから細胞膜に着目した研究が盛んに行なわれた。その中で赤血球膜の異常においては、膜の透過性の低下、細胞内 Ca 濃度の上昇、膜の fluidity (流動性) の上昇・極性の低下及び膜タンパクの構造異常等多くの報告がなされた。

核内に留まることによる遺伝子異常の状況が、核が消失した赤血球膜に反映される可能性を考え赤血球膜の構成タンパク含有量や糖鎖のあり方を検討し、さらに CTG リピート長との関連についても併せて検討した。

健常者と DM1 症例の CTG リピートの異なる 2 症例の赤血球の膜タンパク組成を検討した結果、CTG リピート長の増大に伴って赤血球膜タンパクの相対量が band 3, band 4.2 及び未同定の 20 kDa の膜タンパクが減少し band 4.1 の膜タンパクは増大していた。とくに、band 3 の単糖組成の結果においてもガラクトースの含有量がリピート長と関連していた。(文字数: 1020)