

特別講演

主催 医学部 生化学教室

後援 医学教育センター 卒後教育委員会

平成23年6月8日 於 本部棟1階 第三講堂

細胞膜下細胞骨格の機能とその傷害による筋ジストロフィー

小澤 鎧二郎

(国立精神・神経医療研究センター 神経研究所)

Duchenne 筋ジストロフィー (Duchenne muscular dystrophy, DMD) は男子幼児期に発症する進行性の筋萎縮性疾患であり, その臨床像, 遺伝形式, 病理像の殆どは, 19 世紀末迄に記載が完了していた. 高クレアチンキナーゼ (CK) 血症が, 可成り特異性の高い臨床検査として, 20 世紀中程以来広く用いられている. 患者の CK 値は長時間の歩行などによって, 更に著しく増加し, 運動が疾患の危険因子である事は古くから知られていた. 併し, どの分子に障害があれば DMD になるのかと云う, 責任分子の特定はできなかった.

1987 年米国 Kunkel らにより, 責任遺伝子 dystrophin 遺伝子が責任タンパク質の知識なくクローン化された. 一次構造からは細胞骨格である事が示唆された. 1988 年小澤らはこのアミノ酸配列に基づいて, 抗体を作成し, dystrophin は光顕的に正常筋細胞膜に存在し, DMD 筋では存在しない事を示した. 更に dystrophin の胎児型とも云うべき utrophin は正常筋では失われ, DMD 筋では維持されている事を示した. 1989 年 Campbell らは dystrophin と約 10 種のタンパク質 (dystrophin associated protein, DAP) とが結合して共精製される手法を開発した. その後 Campbell らと小澤らとは dystrophin-DAP がどのような分子構築を作って細胞膜下に固定されているかを研究した. Campbell らはある程度骨格を示したが, 彼らは間もなく此の問題から去り, 此の複雑な構造の決定の多くは小澤らによって行われた. その時の戦略は, DAP のより小さな複合体を取り出す事によって部分的な構築を明らかにして, それらを模式図上で重ねあわせる事によって大きな複雑な複合体を明らかにする事であった. 後に述べる sarcoglycan (SG) 複合体はこの一連の研究で発見された. こうして actin を主体とする筋細胞膜下細胞骨格と, 細胞外の基底膜とを繋ぐ構造の分子構築が明らかになった. その中でも, 主

役を演じるのが, dystrophin, β -dystroglycan (膜貫通性タンパク質, β -DG), α -DG (細胞外タンパク質) の 3 分子からなる構築で, 小澤らはこれを dystrophin bolt と命名した. 膜貫通性 SG 複合体は脂質二重膜を保護するシステムを補強していると考えられる.

小澤らは免疫組織化学によって, SG 複合体の何れかの遺伝子に変異があれば, 常染色体性劣勢 DMD 様筋ジストロフィーになると云う予言をした. その後 4 種の遺伝子が揃ってみるとこの予言は的中していた. なお, 小澤らはこのうち 2 種のクローニングを Kunkel らと共にに行った. これら 4 種は現在 α , β , γ , δ SGpathy と呼ばれている.

現在迄に, dystrophin bolt に関与する筋ジストロフィーは, dystrophin がより弱い utrophin に入れ替わった DMD, α -DG と基底膜成分の laminin 結合が弱くなっている 7 種の先天性筋ジストロフィー, それに 4 種の SGpathy と少なくとも 12 種の筋ジストロフィーが関与している. いずれも dystrophin bolt を構成するタンパク質間の結合が弱くなっているものである. 従って, これらの筋ジストロフィーは, dystrophin bolt の機能不全である.

Dystrophin-DAP は生化学的な活性を示さない. これの機能は色々な傍証から考えて, 脂質二重層を基底膜で保護し, それを dystrophin bolt によって, 筋細胞膜下細胞骨格に固定する. それによって, 脂質二重層を筋収縮の力による損傷から守っていると考えられる. 運動が CK を漏れやすくする危険因子である事もこれで説明出来る. こうした 12 種類の筋ジストロフィーは, 脂質二重層が損傷しやすくなっている事が原因であろう.

なお, 小澤は直接関係していないが, 現在行われている遺伝子治療法の開発は, dystrophin bolt を機能的に再構築する様な手法で行われている.

文 献

Ozawa E. Our trails and trials in the subsarcolemmal cytoskeleton network and muscular dystrophy researches in the dystrophin era . Proc. Japan Acad.

Ser. B. 2010;86:798-821.

講演は此の総説にそって勧められた. 此の総説はインターネットで, 無料でダウンロード出来る.

http://www.jstage.jst.go.jp/article/pjab/86/8/798/_pdf