

Dysferlinopathyの遺伝子解析と治療法開発

小野 洋也[†] 高橋 俊明*第74回国立病院総合医学会
(2020年10月17日 於 新潟)

IRYO Vol. 76 No. 1 (45-49) 2022

要 旨

dysferlinopathyはdysferlin遺伝子変異を原因とする筋ジストロフィーであり, 三好型遠位型筋ジストロフィー 1型と肢帯型筋ジストロフィー 2B型を主要病型とする. 著者らは20年以上にわたりdysferlinopathyの同遺伝子解析を継続してきた. 累計209家系の発端者が検出され, 病型内訳は三好型遠位型が49.8%, 肢帯型が39.2%であった. p.W999C変異はとくに肢帯型に多くみられる, またc.3373del変異は三好型遠位型では多いものの肢帯型ではほとんどみられない, という遺伝子型表現型の関連がある. ミスセンス変異に注目した解析では, p.W999Cとその他の5つの変異がIdysFドメインに存在し, 70.6%が本ドメインに集中していた. 頻度の高いp.W999CあるいはIdysFドメインは, dysferlinopathyの病態解析に重要であり, 将来的な治療標的となる可能性がある. また, dysferlinタンパクは筋細胞膜修復に関わるとされる. 著者らはdysferlinの結合タンパクを探索して, その生理的な機能を明らかにすることによりdysferlinopathyの治療法開発を進めている. dysferlinタンパクの特定領域のアフィニティカラムを作成し, 細胞抽出物を反応させて相互作用するタンパクを抽出して質量分析にかけることで, 複数の結合タンパクを同定した. 結合タンパクの一つであるAMPK複合体がマウス骨格筋においてレーザーによる膜損傷部位に集積し, また培養細胞においてAMPK遺伝子発現抑制が筋細胞膜修復機能の低下に繋がることを発見した. さらに dysferlin欠損マウス骨格筋のレーザー膜損傷で, AMPK複合体の損傷部位への集積が遅延することから, 膜修復機構においてdysferlinがAMPK複合体の局在を規定していることを見いだした. さらにAMPK活性化剤の投与により, dysferlin変異をもつ患者培養細胞において膜修復機能が改善することを明らかにするとともに, dysferlinopathyのモデル動物において骨格筋の障害が改善することを確認した. 本研究で得られたAMPK複合体が損傷を受けた筋細胞膜の修復において重要な役割を担っているという新たな知見は, dysferlinopathyの治療法の開発に結びつく可能性がある.

キーワード AMPK, dysferlin, IdysFドメイン, 肢帯型筋ジストロフィー 2B型,
三好型遠位型筋ジストロフィー

はじめに

dysferlinopathyはdysferlin遺伝子の変異を原因と

する筋ジストロフィーであり, 常染色体劣性遺伝形式をとる. 主に三好型遠位型筋ジストロフィー 1型と肢帯型筋ジストロフィー 2B型 (LGMD 2B) を

国立病院機構岩手病院 脳神経内科 *国立病院機構仙台西多賀病院 †医師
著者連絡先: 小野洋也 国立病院機構岩手病院 脳神経内科 〒021-0056 岩手県一関市山目字泥田山下48番地
e-mail: ono.hiroya.yn@mail.hosp.go.jp
(2021年3月10日受付, 2021年6月16日受理)

Research for the Genetic Profile and Therapy of Dysferlinopathy
Hiroya Ono and Toshiaki Takahashi*, NHO Iwate Hospital, *NHO Sendai Nishitaga Hospital
(Received Mar. 10, 2021, Accepted Jun. 16, 2021)

Key Words : AMPK, dysferlin, inner DysF domain, limb-girdle muscular dystrophy type 2B,
Miyoshi muscular dystrophy