

学 位 論 文 要 旨

研究題目 (注: 欧文の場合は、括弧書きで和文も記入すること)

Differences in splicing defects between the grey and white matter in myotonic dystrophy type 1 patients

(筋強直性ジストロフィー1型患者脳における灰白質と白質の間のスプライシング異常の違い)

兵庫医科大学大学院医学研究科

医科学専攻

高次神経制御系

神経内科学 (指導教授 吉村 紳一)

氏 名 西 将光

筋強直性ジストロフィー1型 (DM1) は成人の筋ジストロフィーの中で最多の疾患であり、*DMPK* 遺伝子の CTG リピートによって引き起こされる多臓器疾患である。スプライシング制御因子である MBNL1/2 蛋白がリピート部分で作られた RNA ヘアピン構造に結合し、核内に閉じ込められることによって、主に中枢神経系で下流のスプライシング異常が引き起こされる。今回我々は *MBNL1/2* 遺伝子と DM1 で異常が確認されている遺伝子群について検討した。DM1 患者 6 名と疾患対照として筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 患者 6 名の剖検脳から RNA を抽出した。脳領域間で 3 遺伝子上に存在する 7 個のスプライシング部位、皮質・白質間で 11 遺伝子上に存在する 15 個のスプライシング部位の異常の程度を調査した。脳領域間の比較では、小脳を除いて調査したほぼすべての遺伝子のパーセントスプライスイ値 (エクソンの含有率を示す) が ALS 患者と比較して有意に異なることが明らかになった。皮質と白質間の比較では、DM1 と ALS の間でのスプライシングの変化の程度は皮質の方が白質よりも大きかった。MRI を用いた研究では、DM1 の白質への影響は皮質よりも顕著であり、DM1 で T2 高信号病変が前頭葉、側頭葉の特に前側頭極、頭頂葉の白質に認められることが示されている。しかし当研究では白質よりも皮質でスプライシング異常が多かった。*MBNL* 遺伝子のスプライシング異常があることで、核内へ MBNL 蛋白が局在しやすくなることと RNA ヘアピン構造からの外れやすさが低下することが報告されている。また MBNL 蛋白は mRNA の輸送に関わっていることも報告されている。これらのことから *MBNL* 遺伝子のスプライシング異常により、異常/胎児スプライシングアイソフォームが軸索に運ばれにくい可能性を考えた。MRI 上で白質でより障害が強い理由として、我々は DM1 の白質病変は皮質でのスプライシング異常に伴って生じたワーラー変性による軸索損傷によるものであると考えた。更なる病態解明のために、今後の研究で神経細胞の軸索内での mRNA やタンパク質の輸送、局所的な翻訳について調べていきたいと考えている。