

論文審査の結果の要旨および担当者	
学位申請者	西 将光
論文担当者	主査 大村谷 昌樹
	副査 竹島 泰弘
	副査 八木 秀司
学位論文名	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)
論文審査の結果の要旨	
<p>筋強直性ジストロフィー1型 (DM1) は 19 番染色体に存在するミオトニプロテインキナーゼ(<i>DMPK</i>)遺伝子の 3'非翻訳領域に存在する CTG リピートによって引き起こされる、成人で最も頻度の高い筋ジストロフィー症である。スプライシング制御因子である MBNL (muscleblind protein) 1/2 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。</p> <p>申請者は <i>MBNL1/2</i> 遺伝子と DM1 で異常が報告されている遺伝子群について、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を解析した。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) がコントロール群 (ALS 患者) と比較して有意に異なることが明らかになった。DM1 のスプライシング変化の程度は白質よりも皮質が大きかった。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るが、本研究では白質よりも皮質でスプライシング異常が多いことが判明し、新規の知見であった。</p> <p><i>MBNL</i> 遺伝子のスプライシング異常によって、核内へ MBNL 蛋白が局在しやすくなることや、RNA ヘアピン構造からの外れやすさが低下することが知られており、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 <i>MBNL</i> 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くなる可能性が示唆された。また MRI 上で白質でより皮質での障害が強い理由として、申請者は 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察した。</p> <p>DM1 の病態解明、治療法の開発につながる臨床的にきわめて重要な研究であり、学位論文に値すると判断した。</p>	

