

論文審査の結果の要旨および担当者	
学位申請者	吉積 一樹
論文担当者	主査 五味 文
	副査 竹島 泰弘
	副査 中込 隆之
学位論文名	Analysis of splicing abnormalities in the white matter of myotonic dystrophy type 1 brain using RNA sequencing (RNA シーケンスを用いた筋強直性ジストロフィー1型脳の白質におけるスプライシング異常の解析)
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、DMPK遺伝子の非翻訳領域のCTGリピートの延長によりRNA結合タンパク質が核内に隔離され、さまざまな遺伝子に異常なスプライシングが観察される神経筋障害である。画像検査の結果では、DM1患者の脳の白質障害が顕著であることが示されてきたが、申請者らのグループによる先行研究では、遺伝子のスプライシング異常はむしろ灰白質で目立っていたことから、白質障害は灰白質病変の結果生じるものと解釈されていた。</p> <p>今回の研究は、DM1患者脳では白質にもスプライシング異常が生じている可能性を検証することを目的に行われた。DM1患者と疾患対照として筋萎縮性側索硬化症患者それぞれ5名ずつの脳から前頭葉を取り出し、灰白質と白質を分離後にRNAを抽出した。RNAシーケンスの結果を解析し、特に白質におけるスプライシング異常を調査した。またRNAシーケンスに利用したDM1脳の皮質と白質からDNAを抽出し、CTGリピート長を測定した。その結果、RNAシーケンスでは8個の遺伝子が白質のみで異常を示したが、続けて行ったPCR検査による検証では、解析した4つの遺伝子については白質と灰白質に同程度のスプライシング異常を示しており、白質のみでスプライシング異常を示す遺伝子は発見できなかった。また皮質と白質のCTGリピート長には有意差は認めなかったが、皮質において延長している傾向であった。今回、灰白質と白質で同様に見出された異常なスプライシングを示す遺伝子の一部は、星状膠細胞および希突起膠細胞で多く発現していることが確認されたことから、申請者らはDM1における中枢神経症状が、灰白質と白質の両方における異常なRNAスプライシングに起因する可能性を示唆すると解釈しており、白質でみられたスプライシング異常は、グリア細胞の異常なRNAスプライシングに起因するのではないかという仮説を立てている。本研究内容は、DM1のメカニズムに新たな視点を加えるものであり、最終試験の結果も加味して、学位に値すると判断した。</p>	