

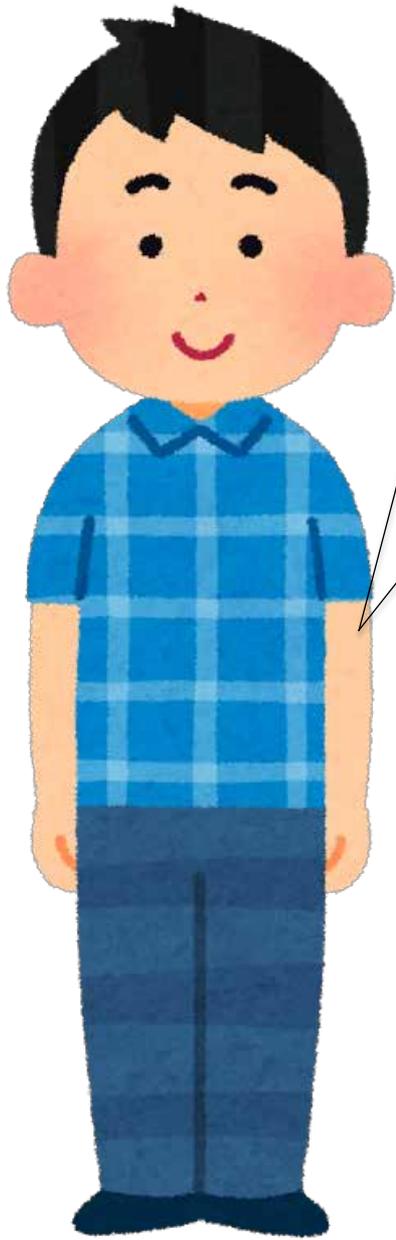


筋ジストロフィーの標準的医療普及のための調査研究班
市民公開講座「知っておきたい顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー」
2017/6/18(日)

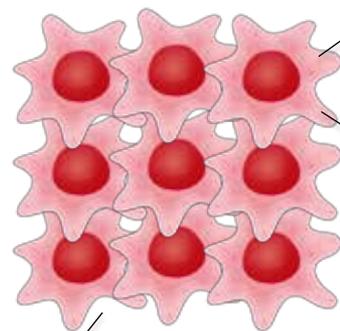
病気のメカニズム

東海大学 工学部生命化学科

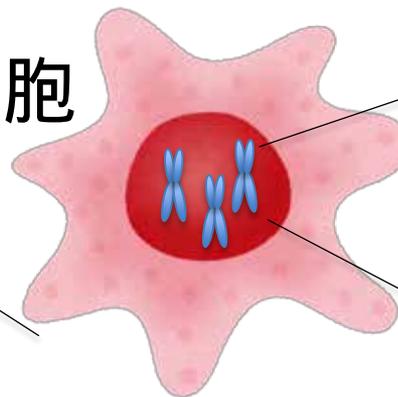
三橋 弘明



組織



細胞

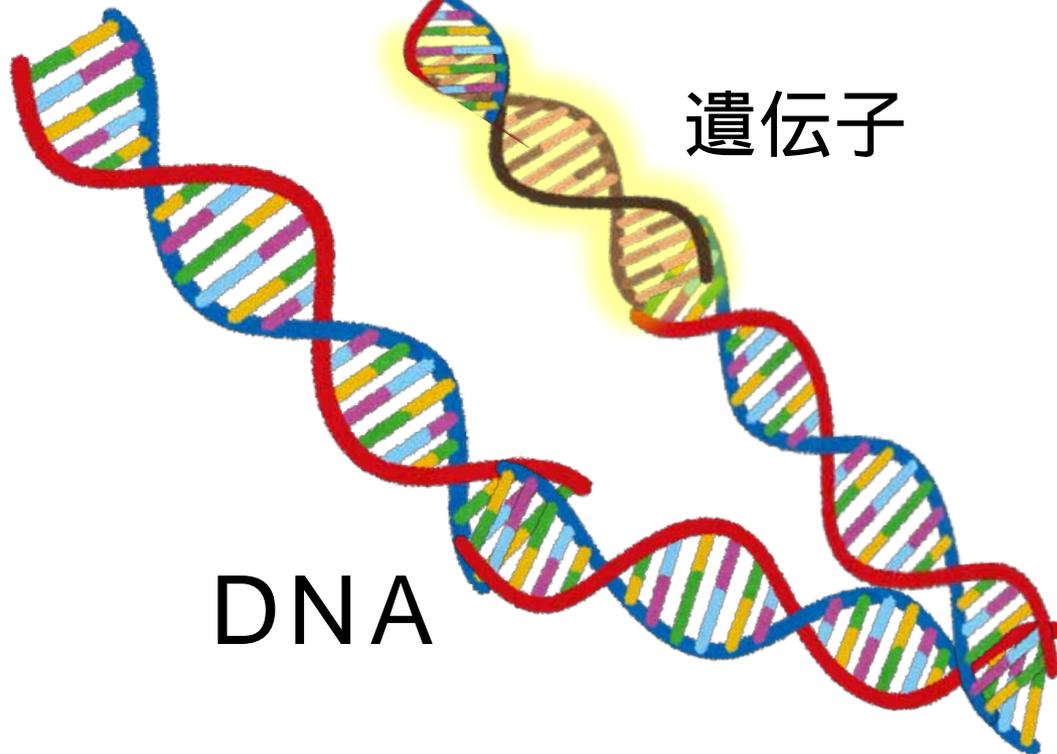


染色体

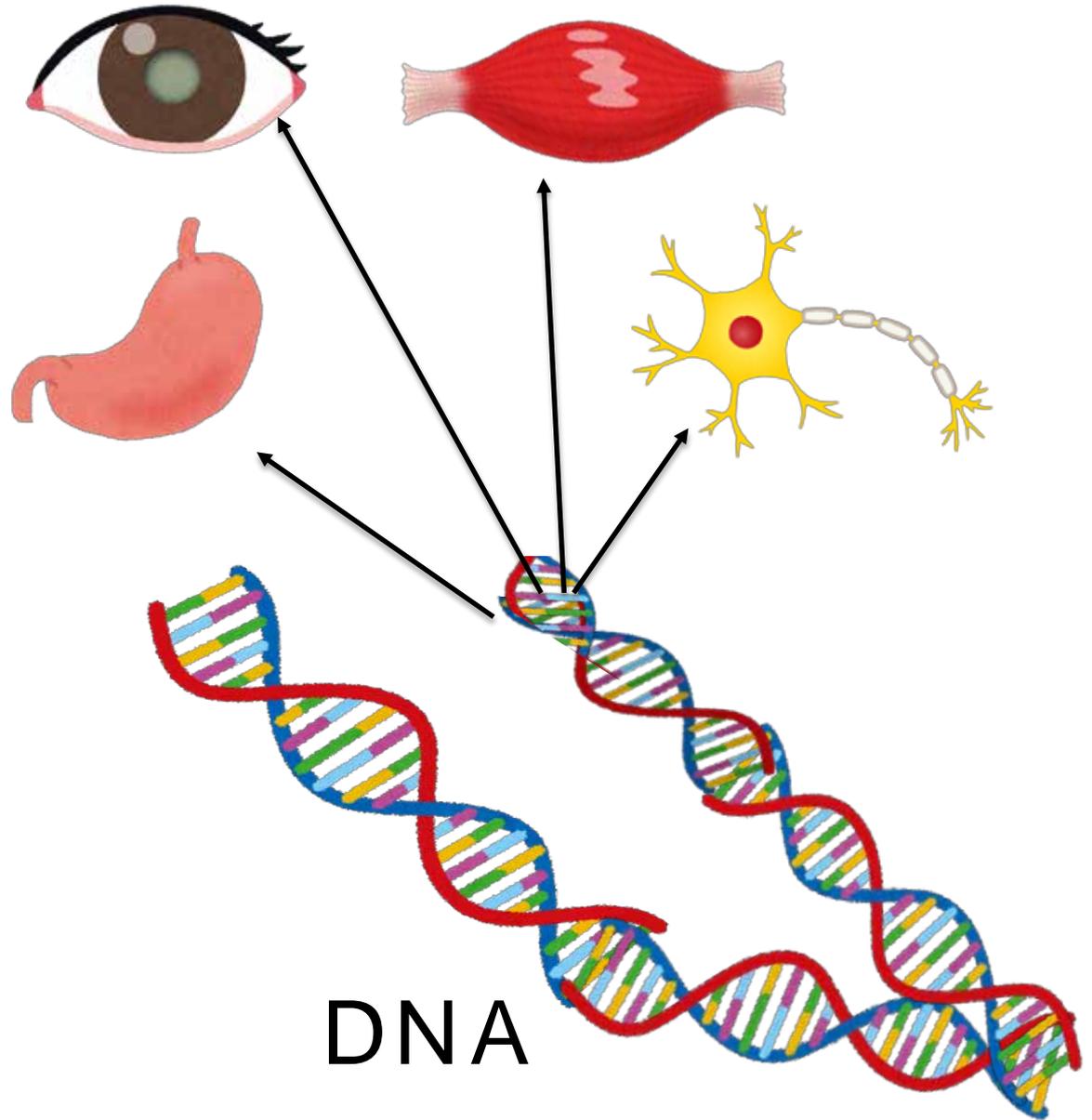
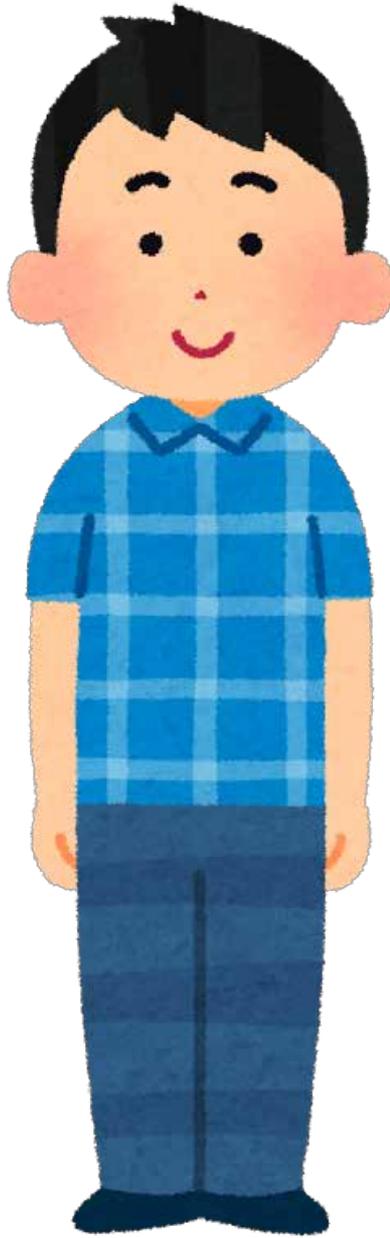


遺伝子

DNA

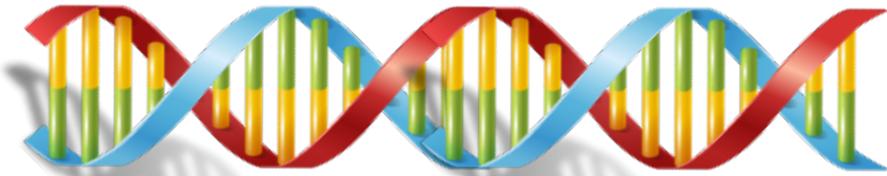


からだの全ての細胞が、約2万個の遺伝子
を含んだ同じDNAを持っている。

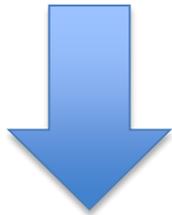
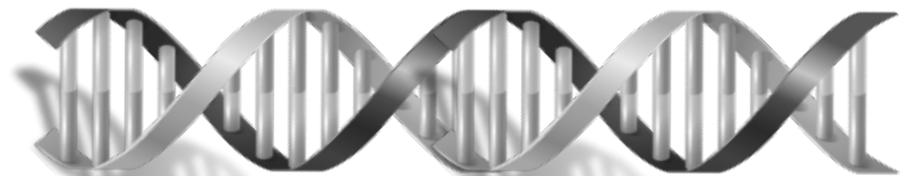


遺伝子のはたらくとタンパク質ができる

遺伝子A



遺伝子B

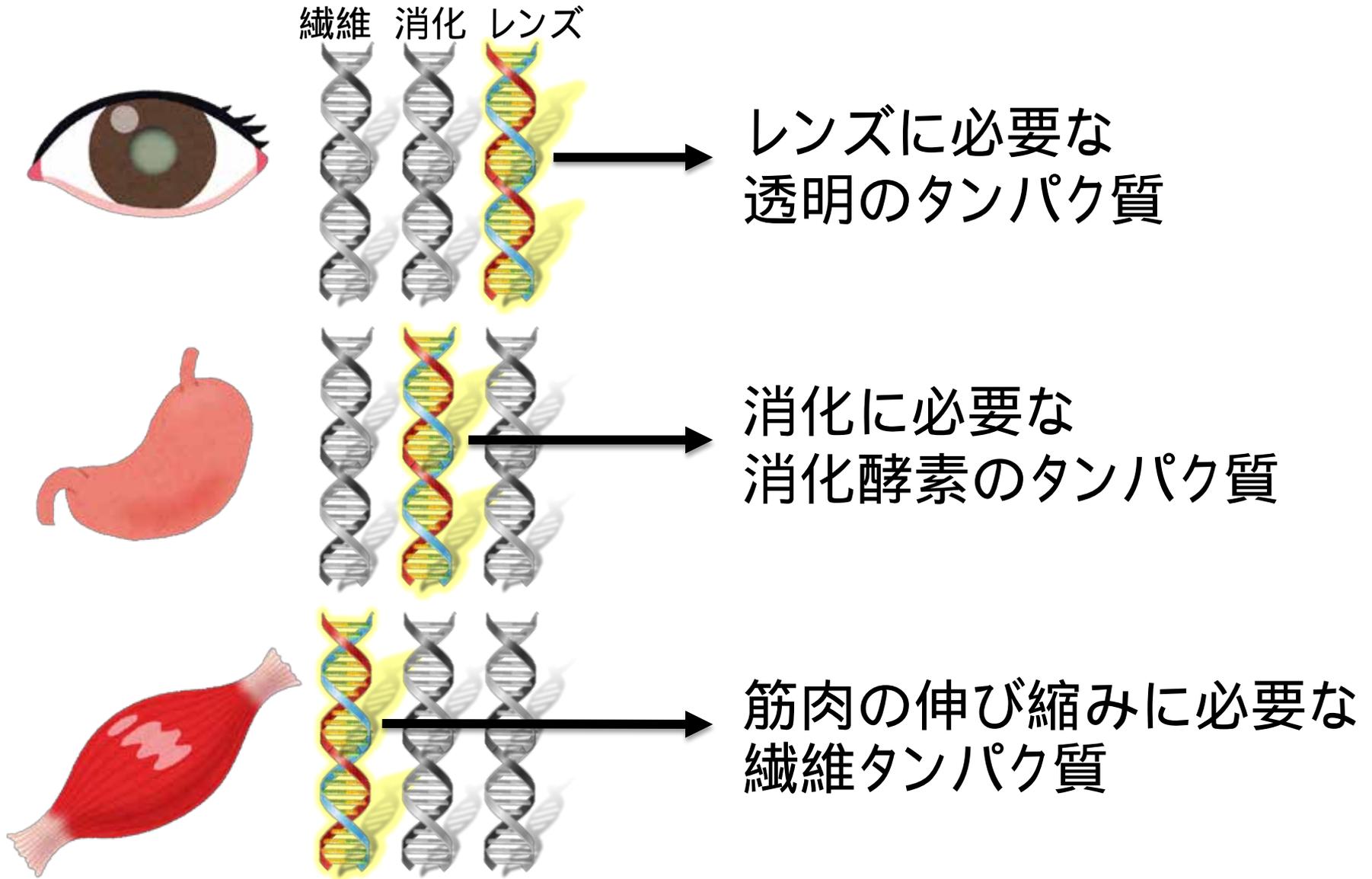


タンパク質A

遺伝子Aは働いている

遺伝子Bは眠っている

遺伝子は適材適所ではたらく



必要な場所で、必要なタンパク質だけが作られることが大切

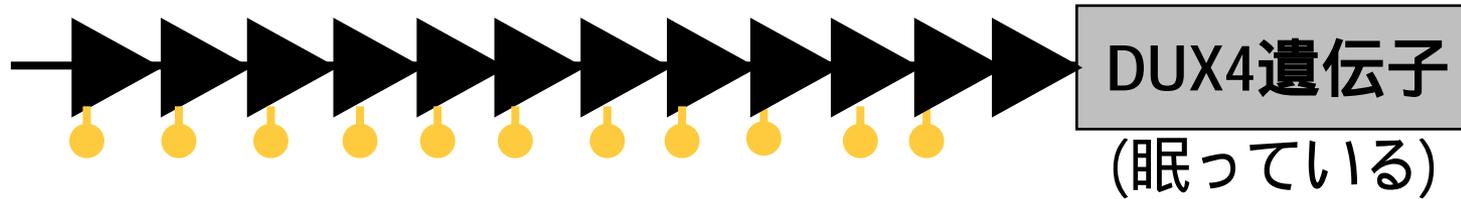
FSHD発症者のDNAの変化

4番染色体



D4Z4反復配列

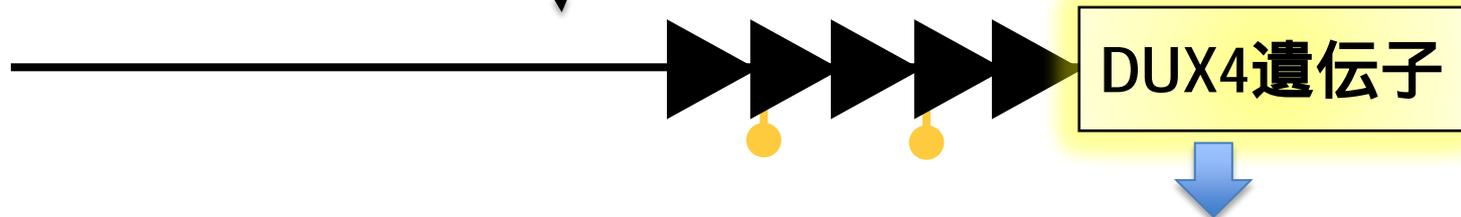
非発症者



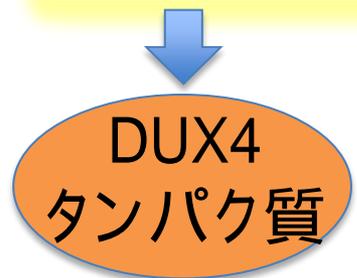
D4Z4が短くなっている (DNAが欠けている)



FSHD発症者
(I型)



眠っていたDUX4遺伝子が活性化し、
DUX4タンパク質ができる。

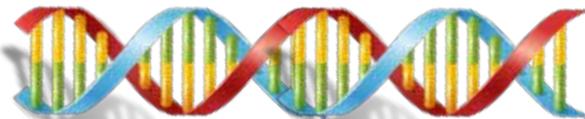
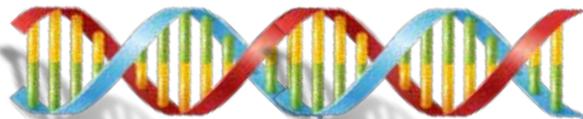
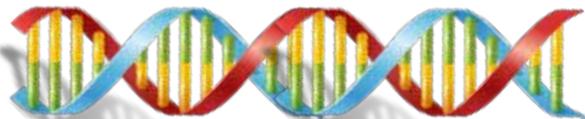


眠っている遺伝子を働かせる力を持っている

DUX4
タンパク質

筋肉以外の臓器で
必要な遺伝子たち

活性化



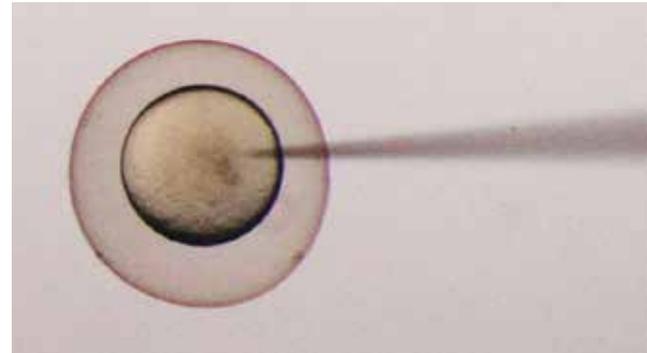
タンパク質

タンパク質

タンパク質

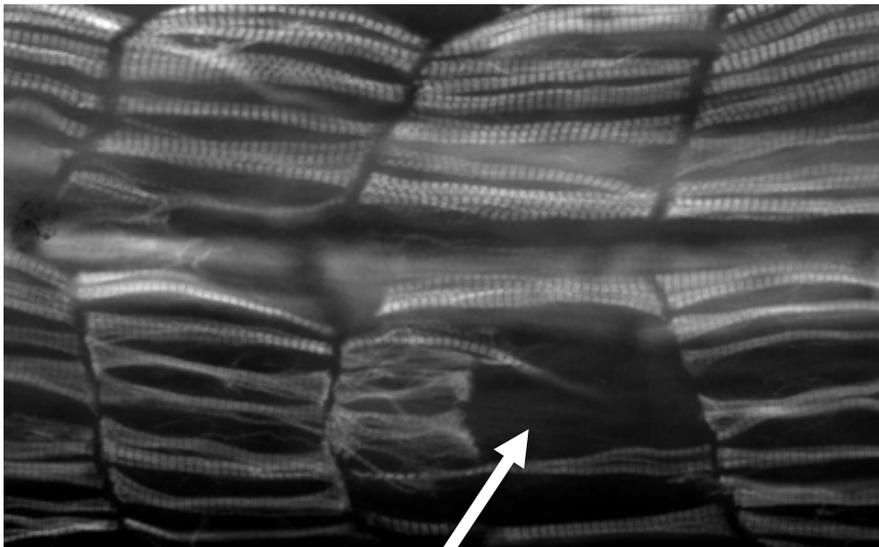
必要のないタンパク質が作られ筋細胞が破綻してしまう。

ゼブラフィッシュという熱帯魚の卵にDUX4を注入する実験

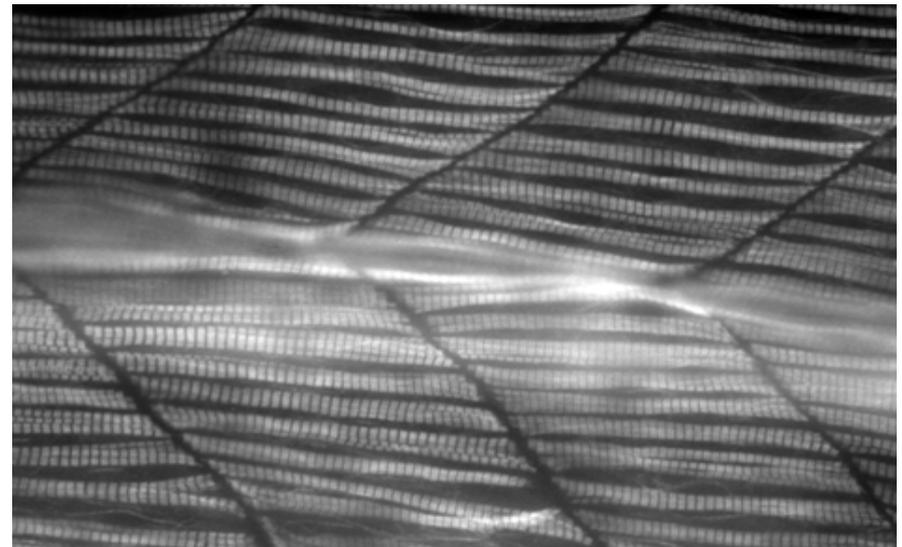


DUX4注入あり

DUX4注入なし(普通の魚)

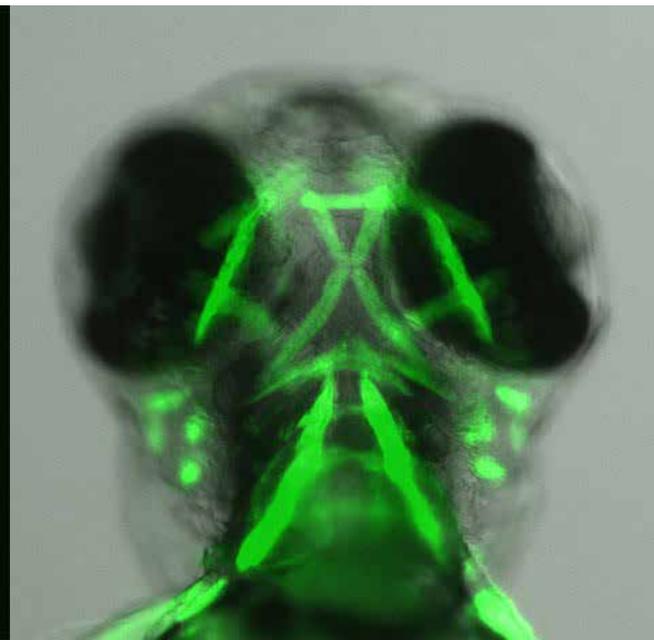
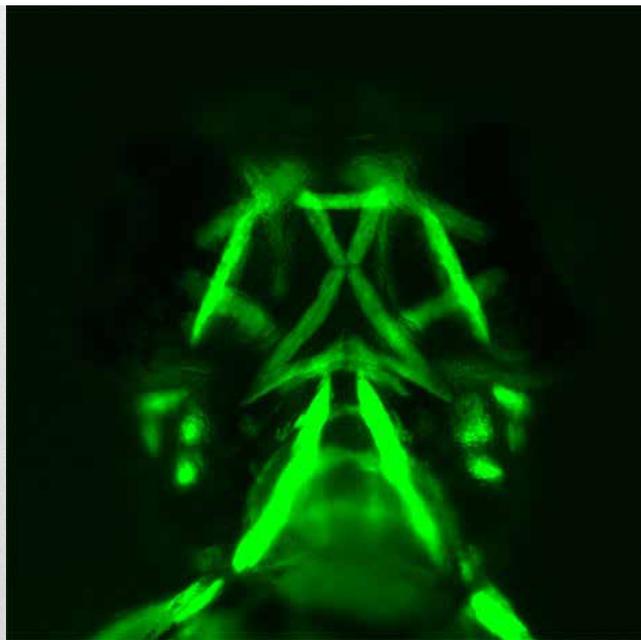
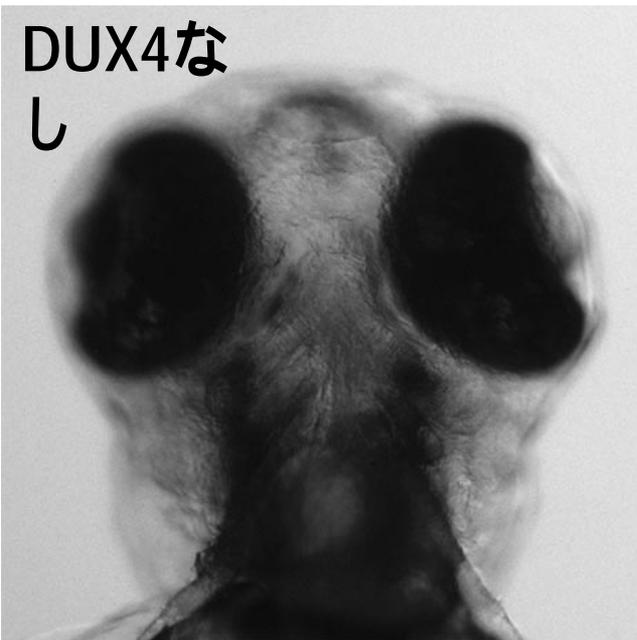
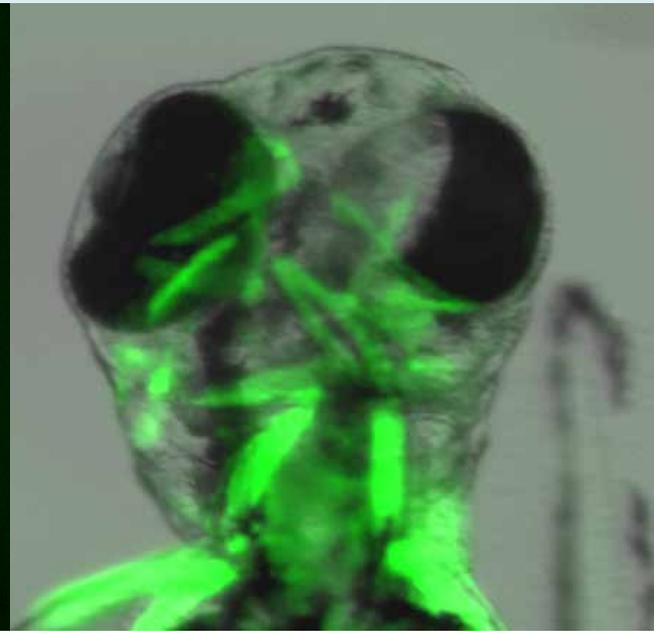
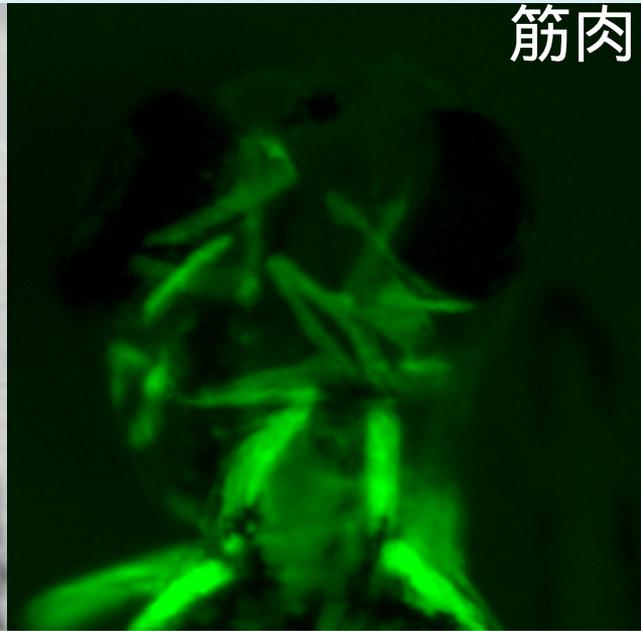
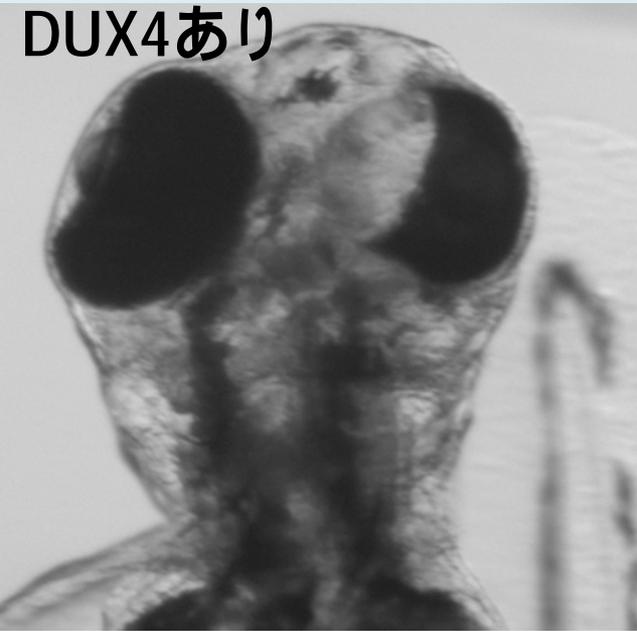


筋肉が壊れている



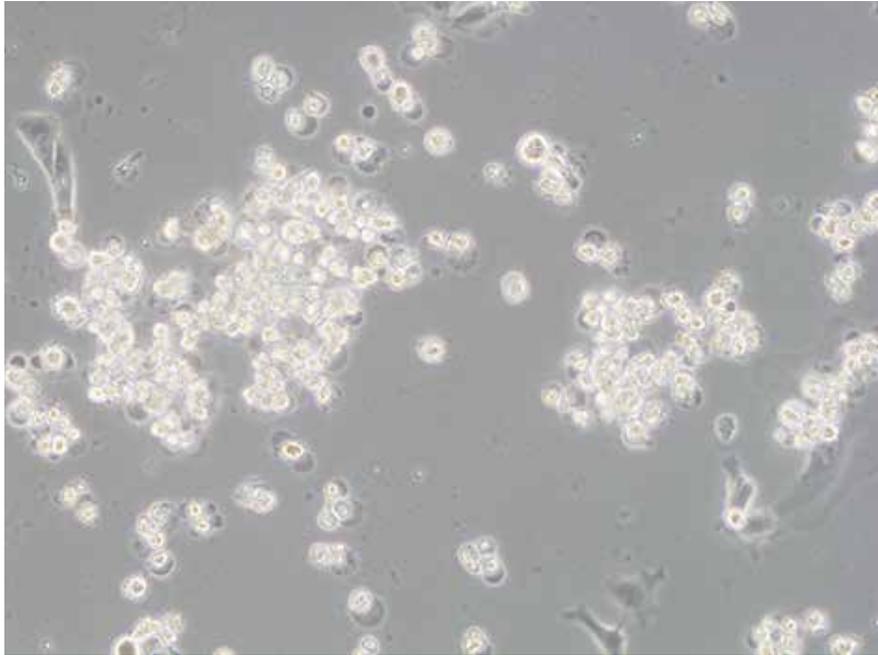
(三橋ら. Human Molecular Genetics Vol22, No.3, 2013)

DUX4注入による顔面筋の乱れ

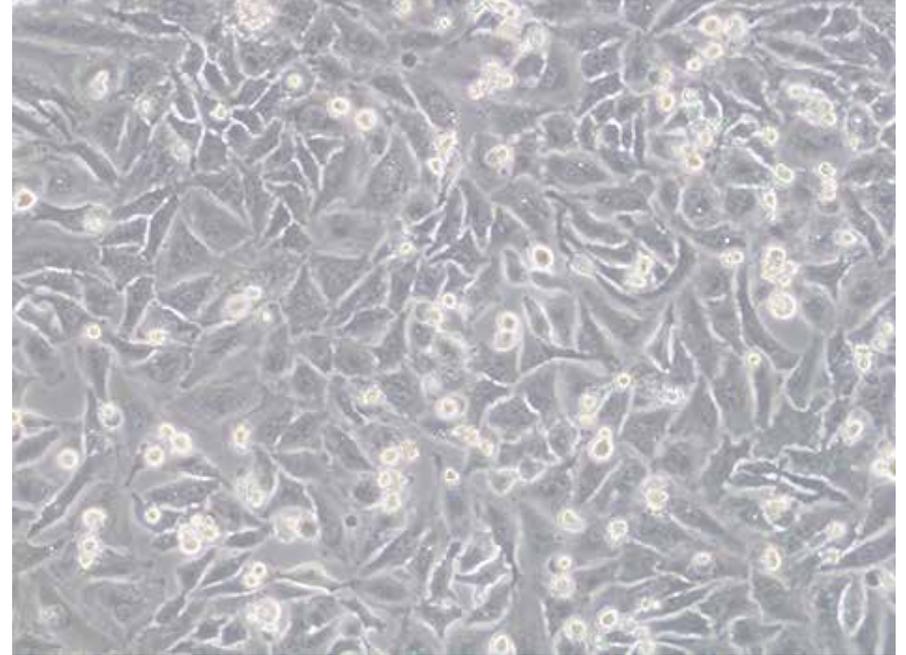


健康なヒトの細胞にDUX4を導入する実験

DUX4タンパク質を導入



DUX4タンパク質なし(普通の細胞)



DUX4タンパク質があると細胞が死んでしまう。



DUX4タンパク質が筋肉を壊している元凶

DUX4タンパク質を抑えることはできないか？

DUX4タンパク質

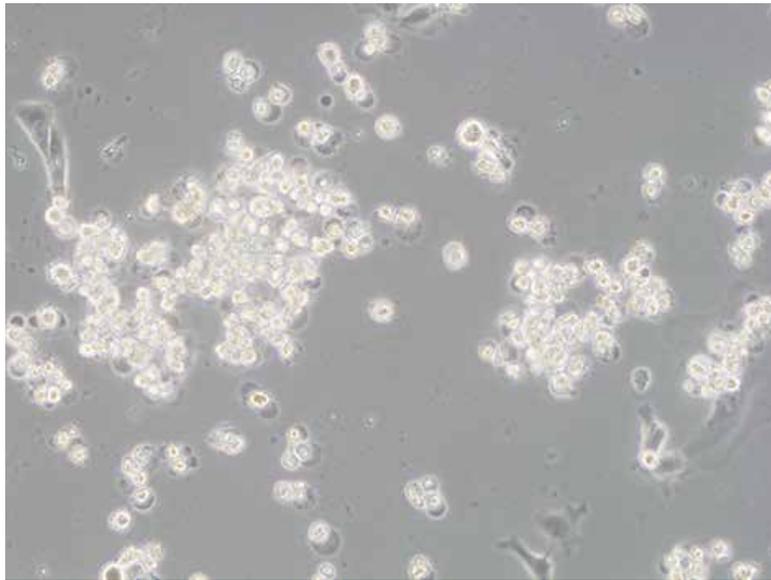


遺伝子工学により改変

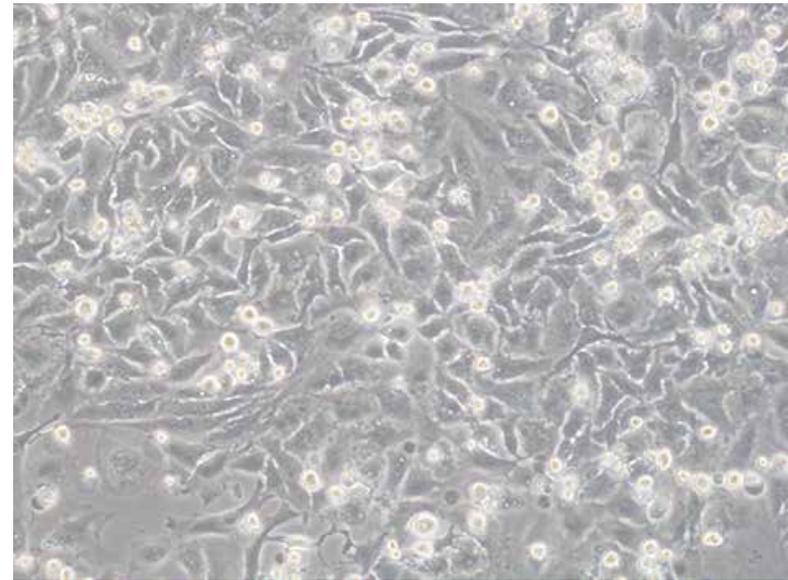
一部を破壊



普通のDUX4



一部を破壊したDUX4



DUX4タンパク質を抑えることで治療につながる可能性がある

まとめ

- FSHD発症者では、4番染色体にあるD4Z4という部分のDNAが短くなっている。
- D4Z4が短いと、筋肉には必要のないDUX4遺伝子が活性化し、筋肉細胞でDUX4タンパク質が作られる。
- DUX4タンパク質は本来眠っているはずの筋肉に無関係の多くの遺伝子を活性化してしまう。そのため、筋細胞内が混乱し細胞が死んでしまう。それが筋萎縮や筋力の低下といった症状につながると考えられる。