

FSHDの病態メカニズム

東海大学 工学部生命化学科

三橋 弘明

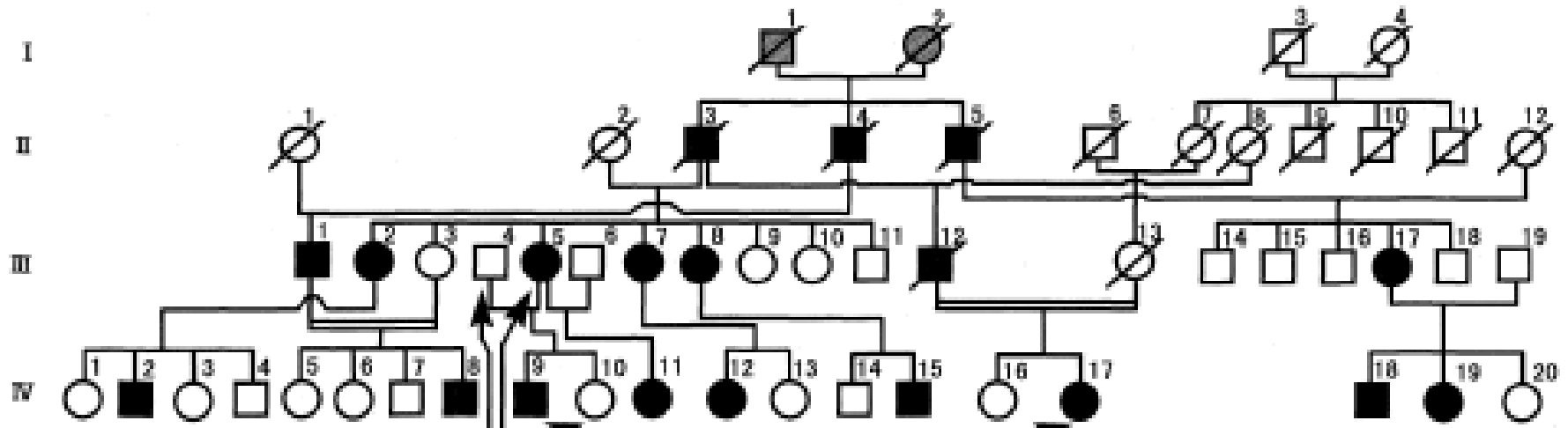
筋ジストロフィーとは

- 筋肉の細胞が徐々に死んでしまう病気
- 筋力が徐々に低下する
- 遺伝子の異常による病気
- 遺伝子の違いにより50種類以上の異なる型に分類される
- 最も認知度が高いものはデュシェンヌ型筋ジストロフィー(DMD)。日本に3500人ほどの患者ジストロフィン遺伝子の異常。

顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー (FSHD)

- 主に顔、肩、腕の筋肉に筋力が低下する。次第に足。
- 筋力の低下に左右差がある。筋肉に炎症が見られる。
- 難聴や網膜炎の合併がしばしば見られる。
- 10代～20代で病気と診断されることが多い。
- 病気の進行はゆるやか。
- 症状の重い人から軽い人まで様々。
- 筋ジストロフィーの中では患者数が多い(日本に3200人ほど?)

家族・親戚の中に患者が多く存在する

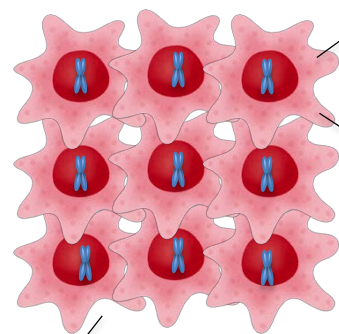
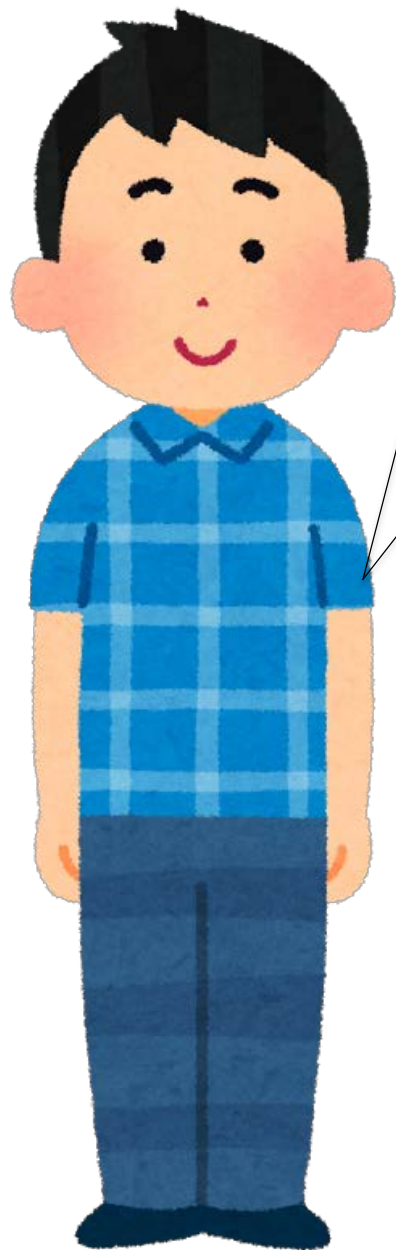


(Internal Medicine Vol.36, No.5 (1997) 中川ら, 鹿児島県の報告)

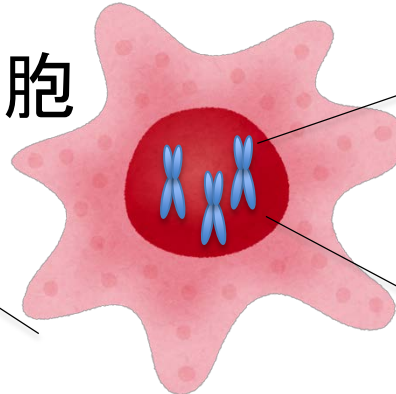


遺伝子が原因の病気

60兆個の細胞



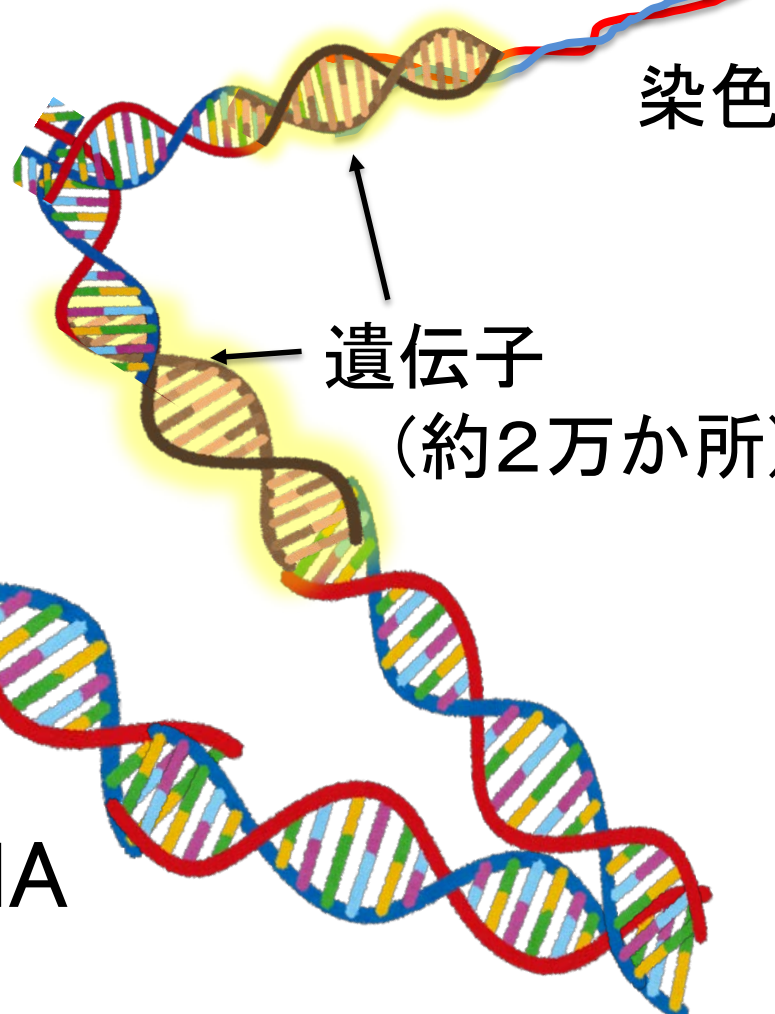
細胞



染色体



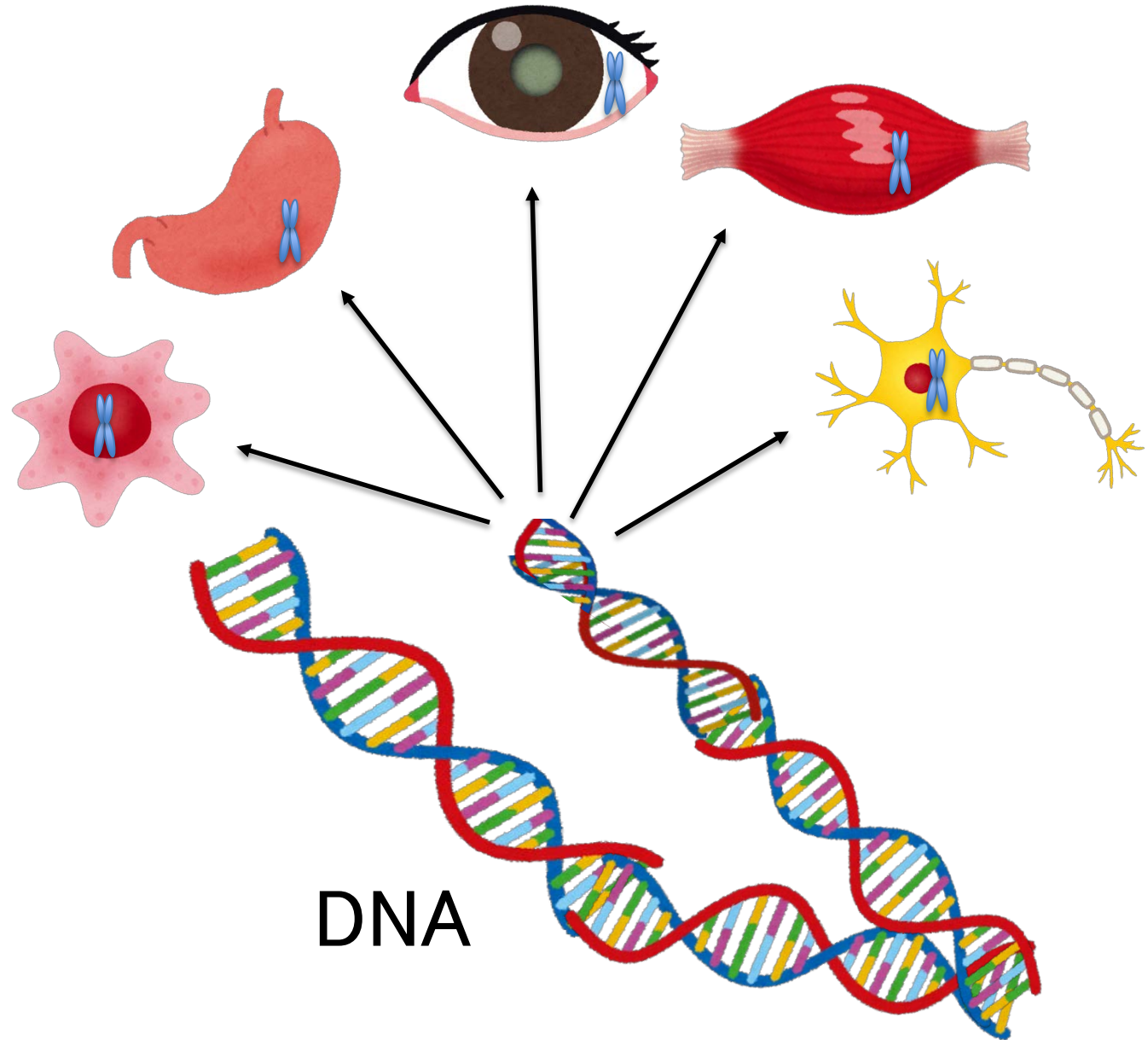
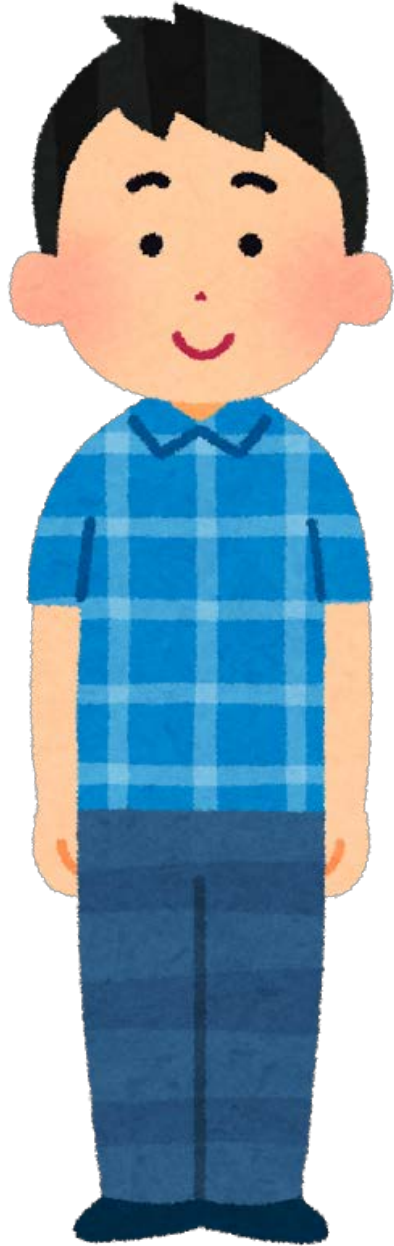
遺伝子
(約2万か所)



DNA

60兆個の細胞

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。



遺伝子がはたらくとタンパク質ができる

遺伝子A



遺伝子B

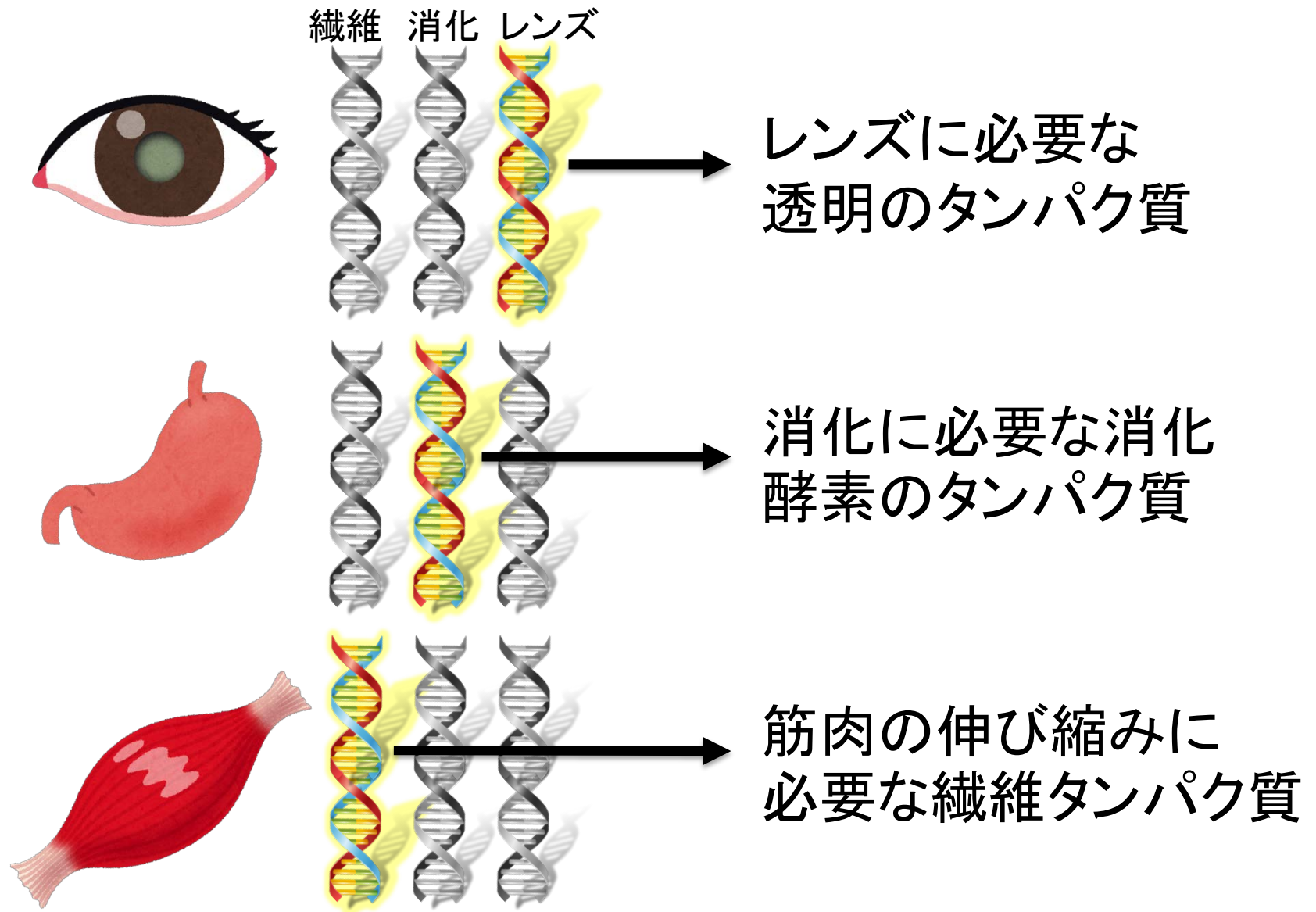


タンパク質A

遺伝子Aは働いている

遺伝子Bは休んでいる

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

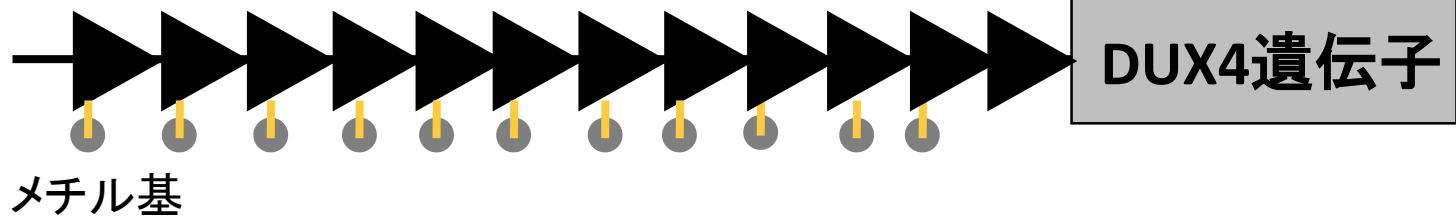
1型FSHD発症者のDNAの変化

4番染色体



D4Z4反復配列 (休眠中)

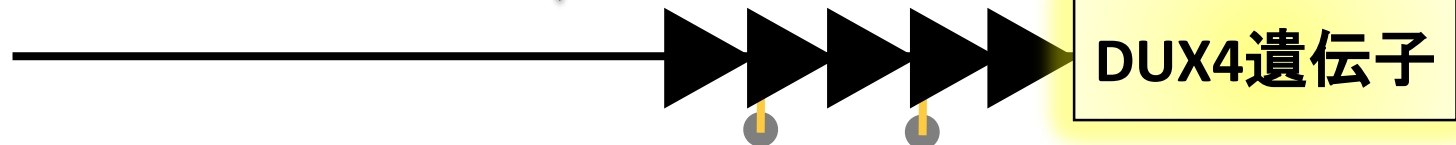
非発症者



D4Z4が短くなっている



FSHD発症者
(1型)



(活性化)



休んでいたDUX4遺伝子が働いて、
DUX4-flタンパク質ができる。

DUX4-flタンパク質

2型FSHD発症者のDNAの変化

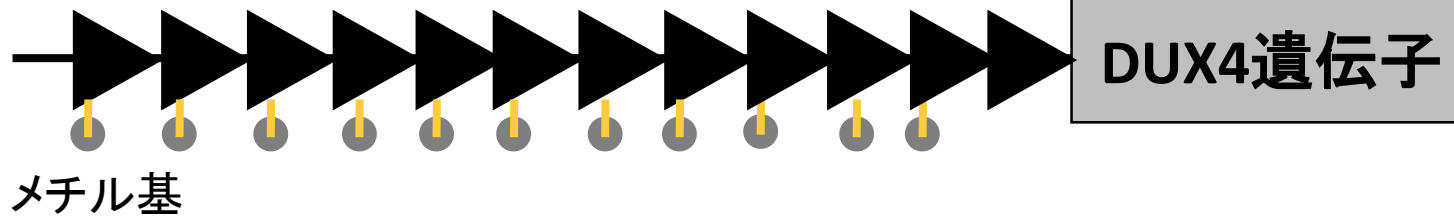
4番染色体



D4Z4反復配列

(休眠中)

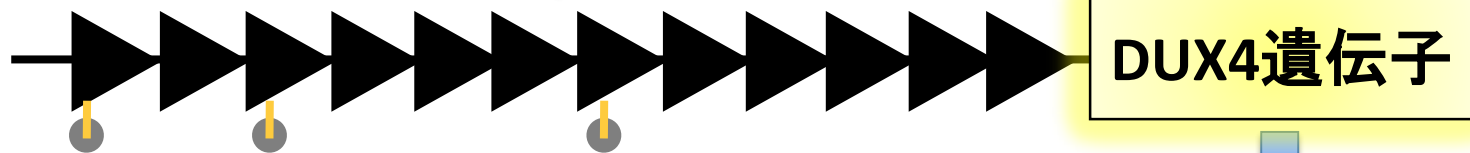
非発症者



別の原因でメチル基が減っている

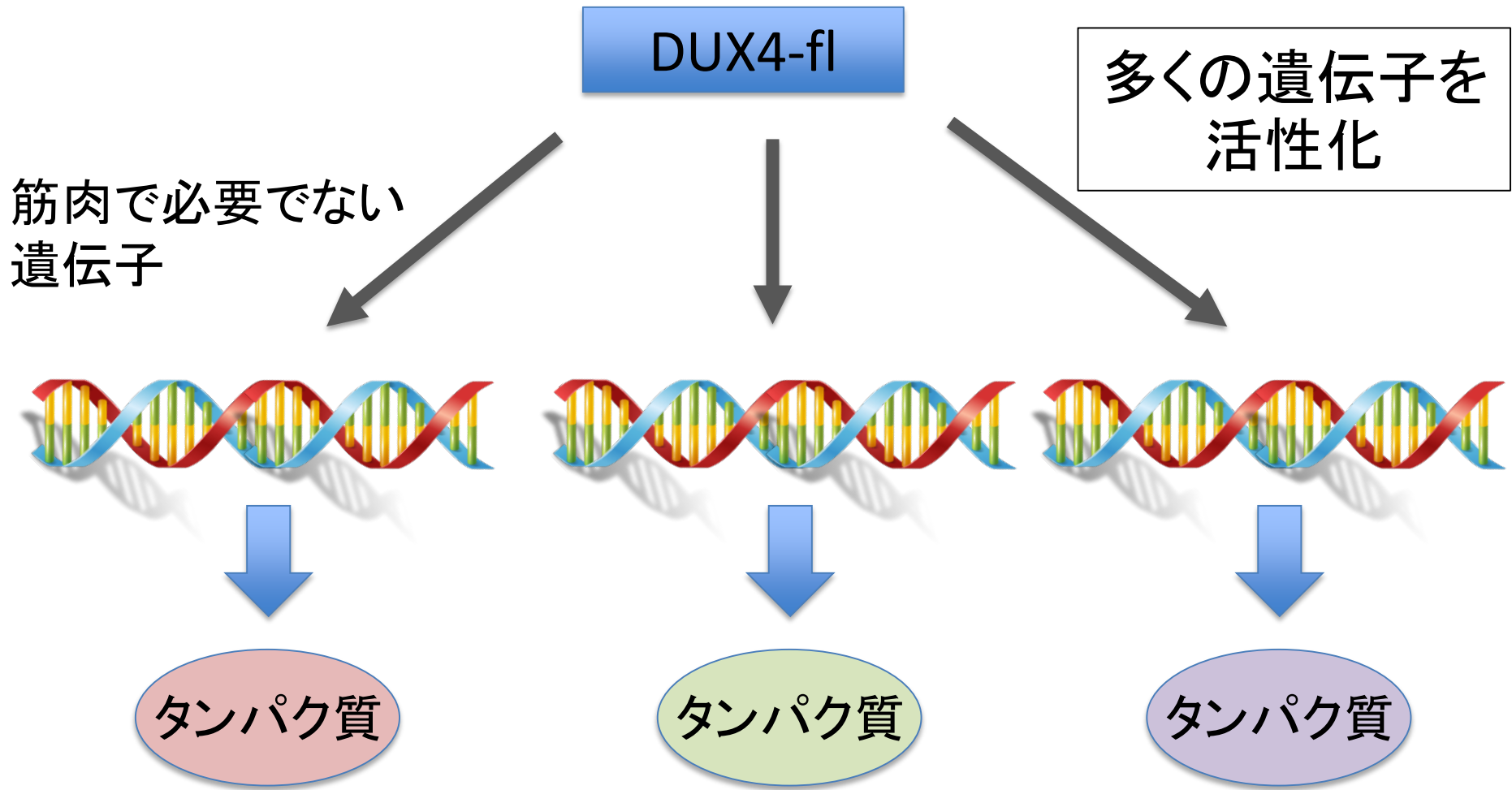
(活性化)

FSHD発症者
(2型)



休んでいたDUX4遺伝子が働いて、
DUX4-flタンパク質ができる。

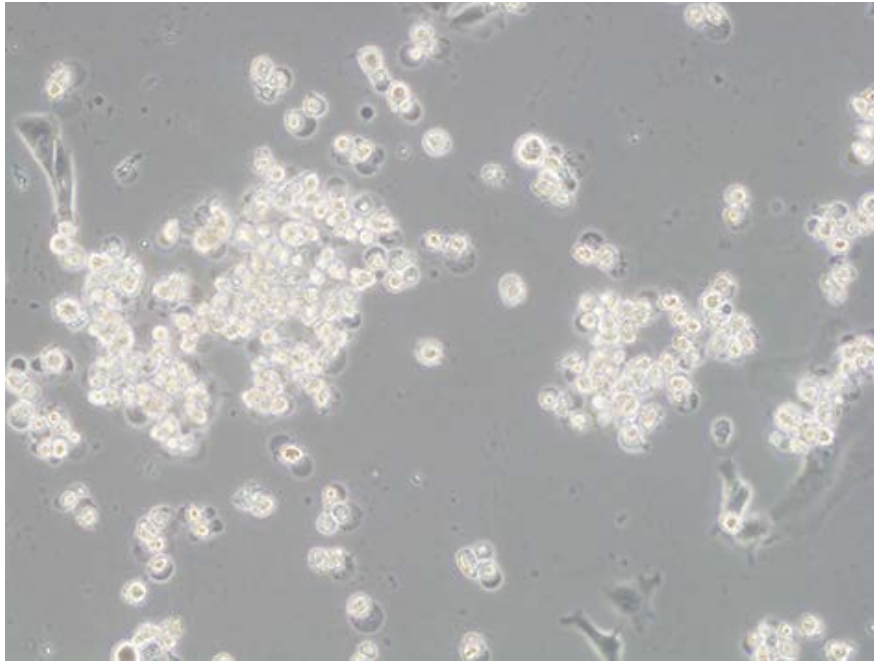
DUX4-flタンパク質



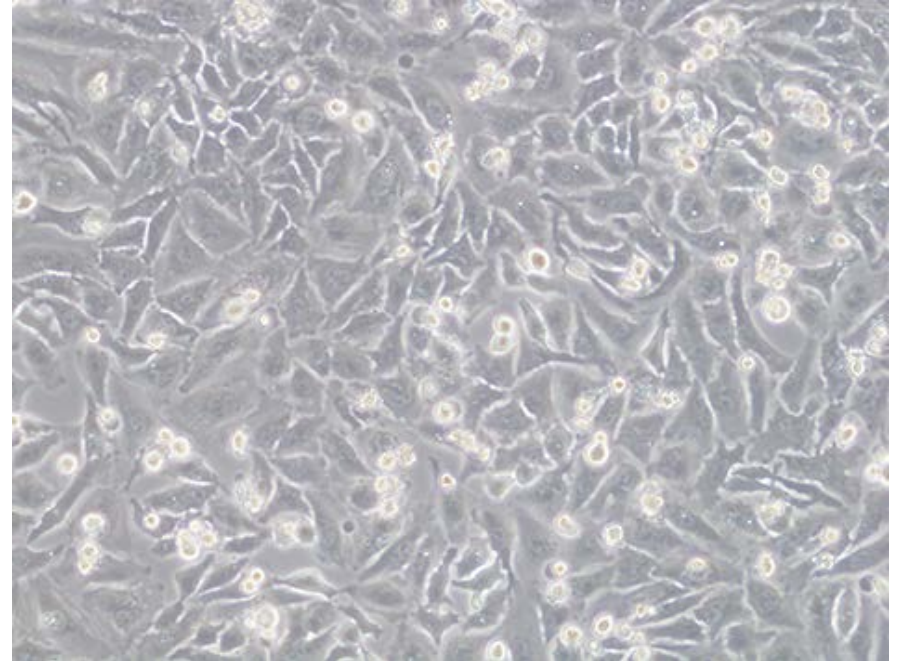
必要のないタンパク質が作られ筋細胞が破綻してしまう。

健康なヒトの細胞にDUX4を導入する実験

DUX4-flを導入



DUX4-flなし(普通の細胞)



DUX4-flがあると細胞が死んでしまう。



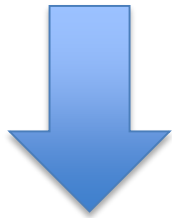
DUX4-flが筋肉を壊している元凶

まとめ1

- 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低下の症状につながると考えられる。

1つの遺伝子から2種類のタンパク質ができることもある

遺伝子A



タンパク質A

遺伝子C



タンパク質C1

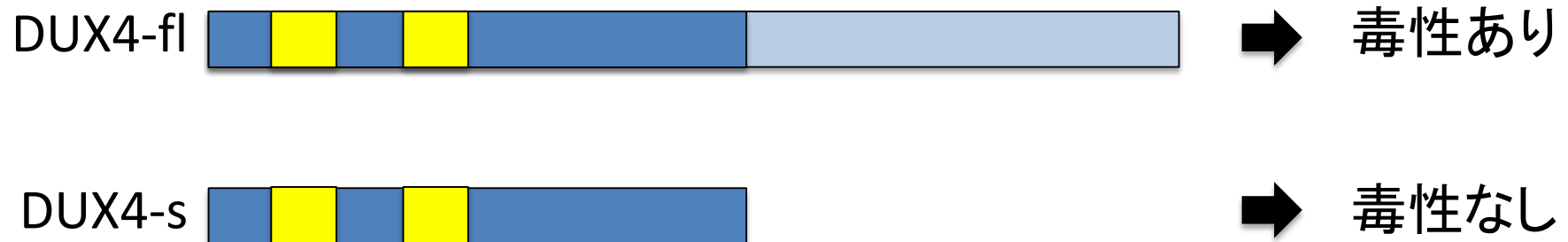
タンパク質C2

DUX4遺伝子から作られる2種類のタンパク質

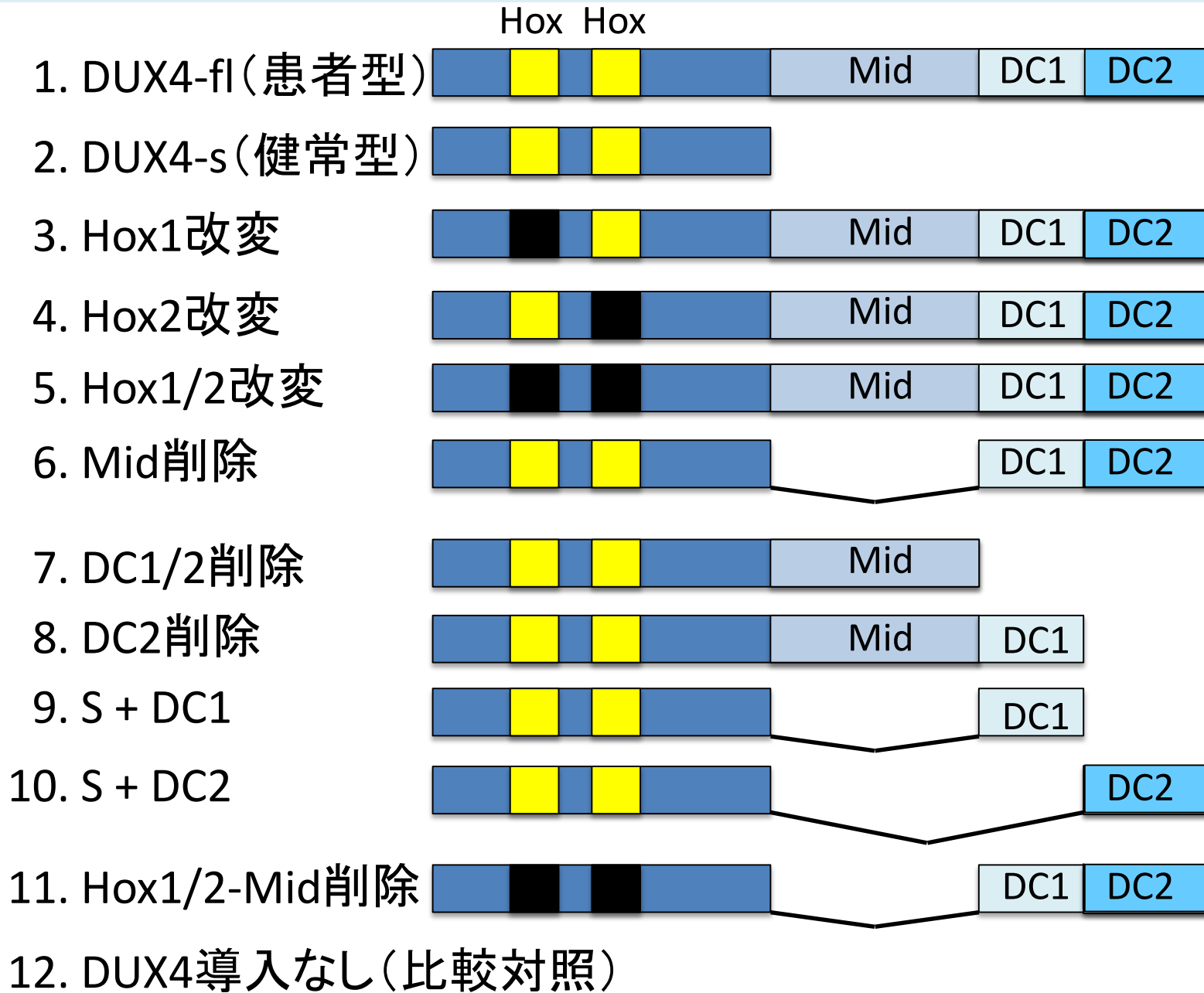
DUX4-flとDUX4-s



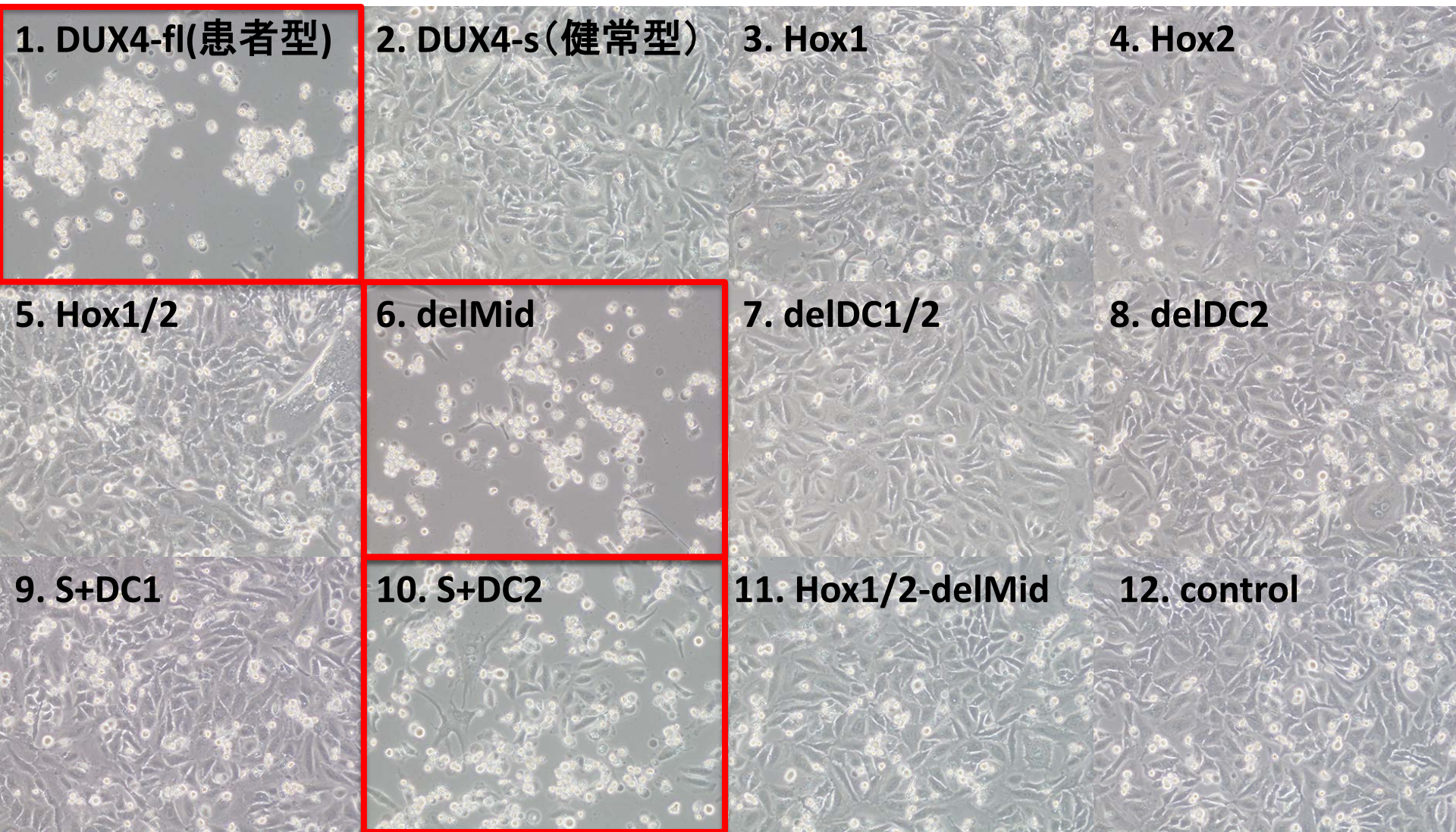
Snider et al. (2010) , *PLoS Genet*



遺伝子工学でDUX4タンパク質の一部を削除

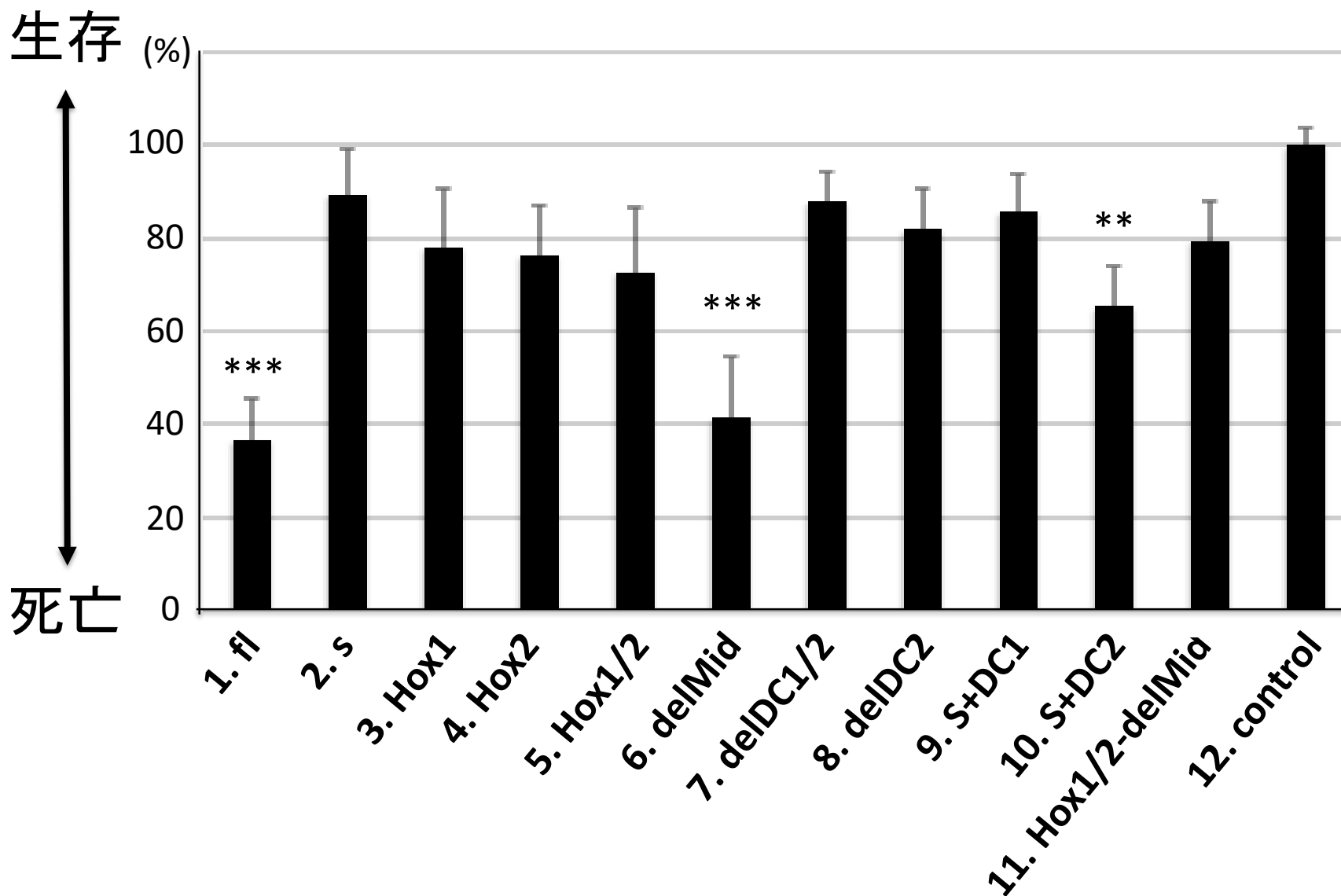


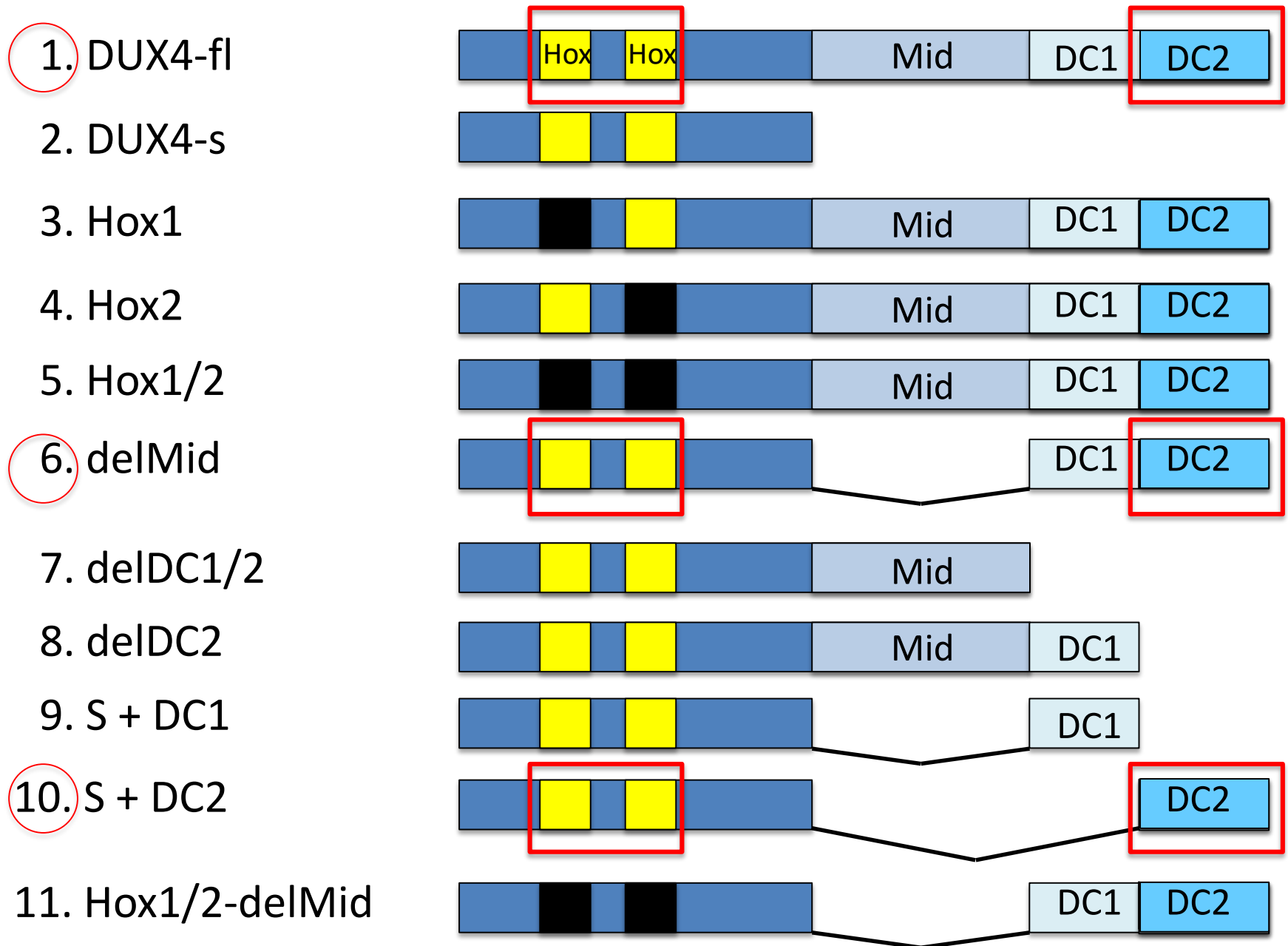
DUX4改変体が細胞へ与える影響



ヒトの細胞をシャーレで培養して実験

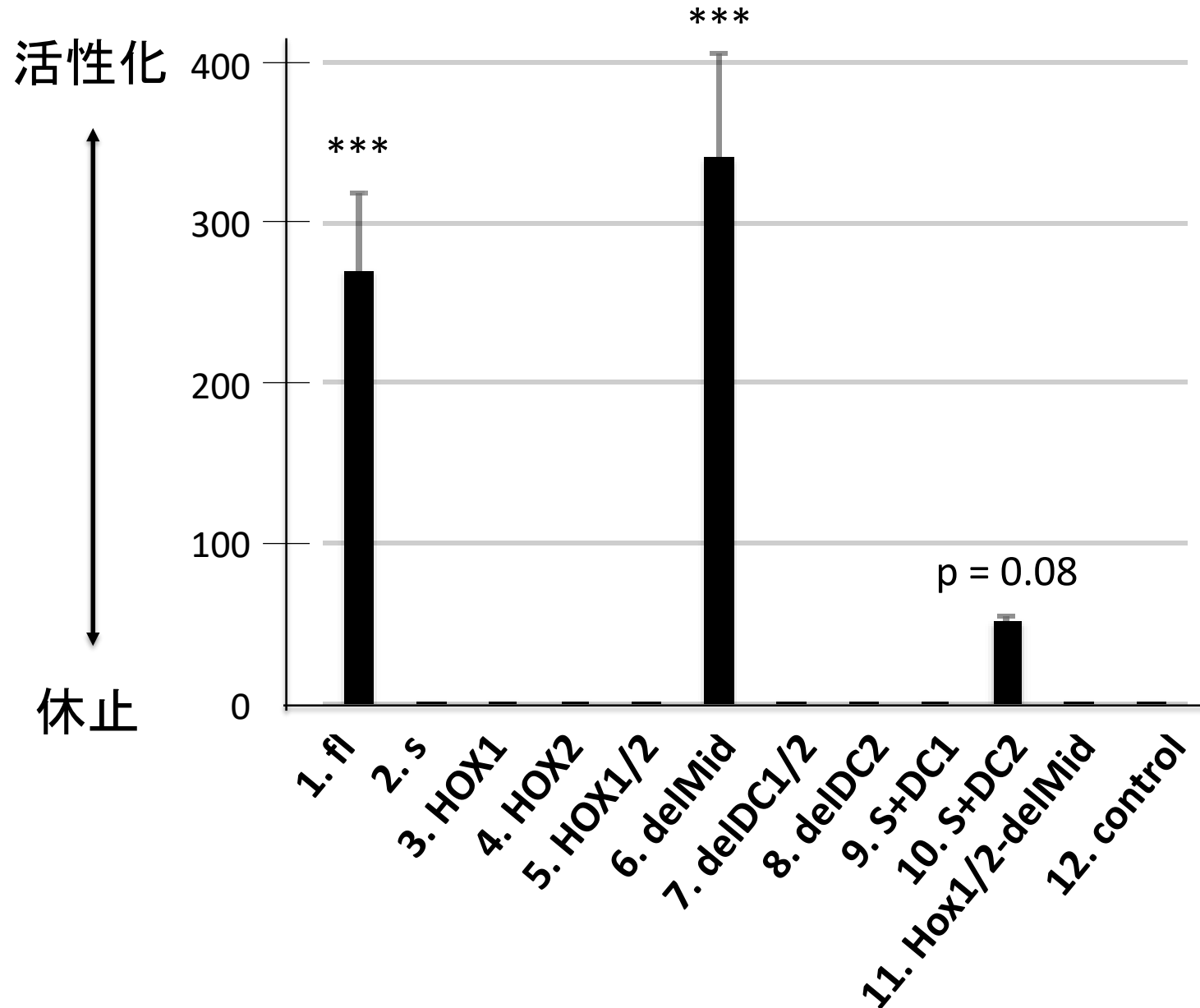
細胞生存率



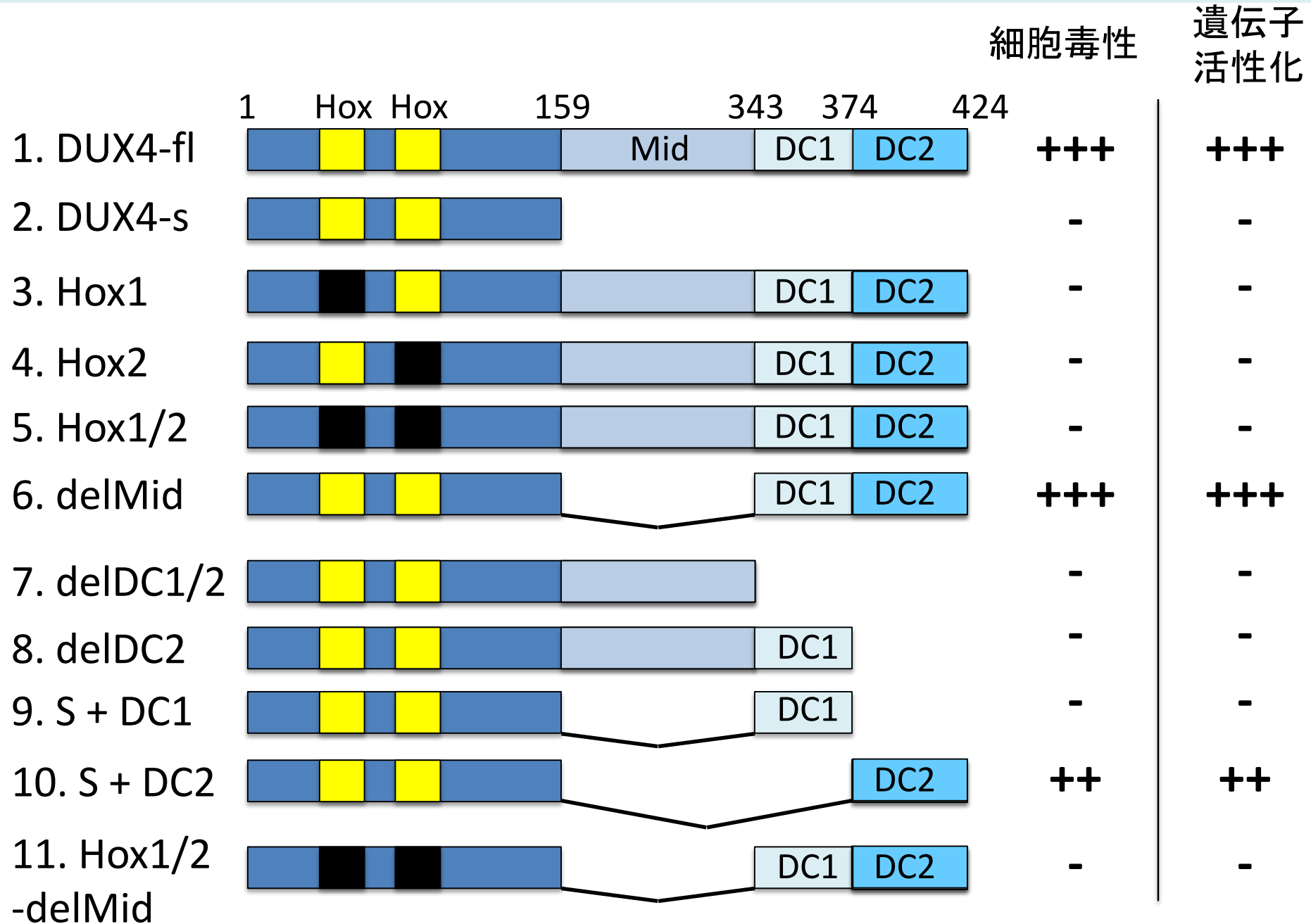


➡ 毒性を持つのはHox部分とDC2部分があるものと判明。

HoxとDC2を持つものだけが遺伝子を活性化する



遺伝子を活性化するのが細胞に悪さをする



DUX4-flが他の遺伝子を活性化すると細胞死が起きる

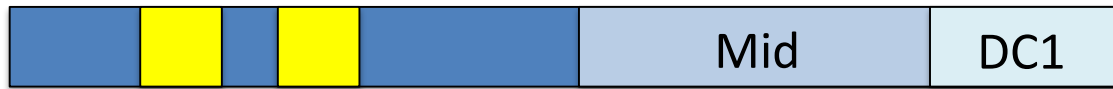
DUX4-fl



遺伝子の活性化

細胞死

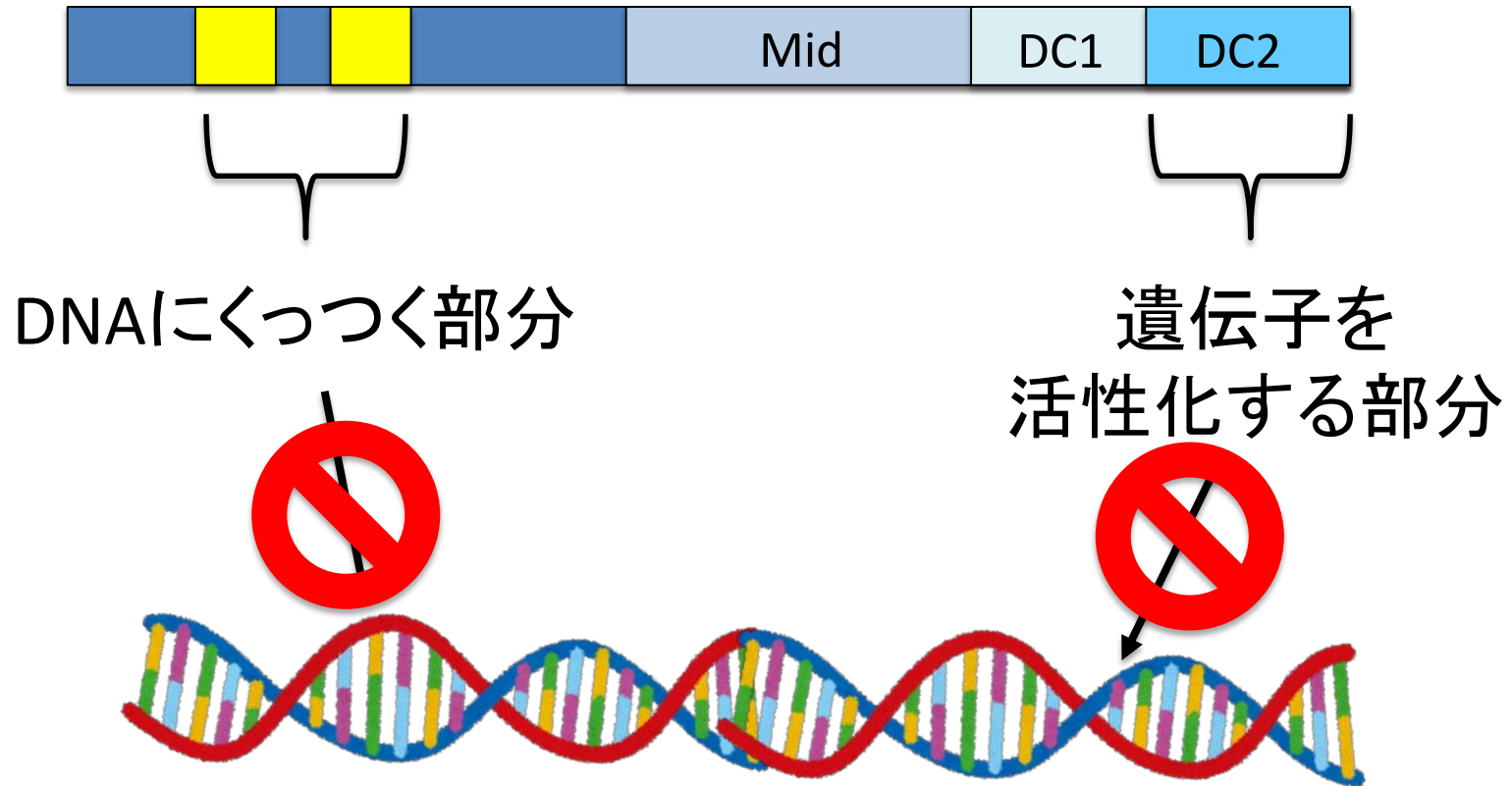
DC2削除



活性化なし

細胞死
起きない

DUX4-flは2つの部分があってはじめて病気を起こす



この2つのうちどちらか一方でも邪魔するような薬が見つかれば、病気を治せるかもしれない。

まとめ2

- DUX4-flタンパク質には、DNAに結合する部分と、遺伝子を活性化する部分がある。
- DUX4-flが他の遺伝子を活性化すると細胞が死んでしまう。
- DUX4-flタンパク質がDNAに結合すること、または遺伝子を活性化することを阻止できれば、FSHDの治療につながる可能性がある。