

ID No.	2054
研究課題名	神経筋シナプスの機能制御とその不全
研究代表者	福留 隆泰 (長崎川棚医療センター・臨床研究部長)
研究組織 受入教員	山梨 裕司 (東京大学医科学研究所・教授)
研究報告書	
<p>神経筋シナプス(NMJ)は、骨格筋と運動神経を結ぶシナプスであり、個体の運動機能制御に必須である。NMJの形成シグナルは、筋特異的な受容体型キナーゼMuSKの骨格筋タンパク質Dok-7依存的な活性化により駆動される。このため、ヒトDOK7遺伝子の異常はNMJの形成不全と運動機能障害を呈するDOK7型筋無力症の原因となり、また、Dok-7遺伝子の欠損マウスはNMJが形成されず出生直後に呼吸不全のため死亡する。一方で、筋特異的にDok-7を過剰発現するトランスジェニック (Dok-7 Tg) マウスにおいては、MuSK活性の亢進に伴いNMJの形成が増強し、NMJの構造異常を呈する。そこで、本共同研究においては、NMJ機能の制御機構とその病態の理解を目的として、野生型およびDok-7 TgマウスにおけるNMJの構造・機能の詳細な解析を実施した。NMJの構造を詳細に観察するための、NMJ制御分子の超解像解析による局在解析、及び電子顕微鏡によるNMJ構造解析を進めた。また、微小電極法による神経筋伝達の測定を実施した。その結果、骨格筋におけるDok-7の過剰発現がNMJの大幅な拡大と超微細構造の変化により神経筋伝達を増強することが明らかとなり、後者は異常に拡大したNMJにおけるAChRの過剰な活性化による毒性を防ぐ可能性が示唆された。</p>	