

ID No.209	
研究課題名	筋特異的受容体型チロシンキナーゼ活性化機構の破綻と先天性筋無力症
研究代表者	本村 政勝 (長崎大学・講師)
研究組織	受入教員 山梨 裕司 (東京大学医科学研究所) 研究分担者 福田 卓 (長崎大学) 手塚 徹 (東京大学医科学研究所)
研究報告	
<p>先天性筋無力症候群(CMS)は遺伝的要因により、神経筋接合部におけるアセチルコリンを介した神経筋伝達が不全となり脱力・易疲労性といった症状を呈する疾患である。本研究では、神経筋接合部の形成・維持に必須な受容体型チロシンキナーゼMuSKとその細胞内活性化因子であるDok-7の各遺伝子に変異を有するCMSの本邦における症例集積と遺伝子変異の解析、さらには、CMSを含む筋無力症の新たな診断技術や治療技術の開発を目的とした。本年度はまず、MuSKおよびDok-7遺伝子変異を同定するための遺伝子変異解析系の確立を目指し、PCR法による各エクソン領域の増幅と塩基配列解析に関する条件最適化を行った。その結果、既に、MuSKおよびDok-7両遺伝子の全翻訳領域およびエクソン周囲のイントロンに関する遺伝子配列の解析が可能となっている。さらに、CMSが疑われる症例に関する情報の収集を実施した結果、関東および九州地域において本疾患が疑われる症例の血液サンプルを入手した。現在、各遺伝子変異の解析に着手している。我々は、小児科領域あるいは既知抗体陰性の重症筋無力症といった症例中に潜在的にCMS症例が存在する可能性が高いと考えており、引き続き症例の集積および解析に努める予定である。さらに、本研究を幅広く展開した結果、全身型重症筋無力症の新たな病因と考えられる自己抗体の同定に成功した(<i>Annals of Neurology</i>, in press)。この自己抗体は神経筋接合部の形成に必須な骨格筋上の受容体分子であるLrp4の細胞外領域を認識する抗体であった。そこで、来年度以降は、このLrp4抗体が実際に重症筋無力症の主因であるかどうかを解明するための実験を本研究に加える。共同研究者らとともに、臨床試験実施計画書「血友病性関節症に対する自己骨髄由来間葉系幹細胞を用いた再生医療の臨床試験(第1相)」を作成し、東京大学医科学研究所附属病院・医療安全管理部に提出し、プレビューを終了した。現在、東京大学医科学研究所・ヒト幹細胞倫理審査委員会に実施計画を申請の準備中である。また、間葉系幹細胞の臨床試験に向けた基盤研究を実施した。</p>	