

## 新しい先天性筋ジストロフィーの発見

国立精神・神経医療研究センター（三橋里美研究生、西野一三部長ら）は、新たな先天性筋ジストロフィーを見出し、その原因遺伝子を世界で初めて明らかにしました。この遺伝子は、リン脂質の一つホスファチジルコリンを合成する酵素、コリンキナーゼ・ベータ（*CHKB*）をコードしており、この酵素が骨格筋で欠損することで重篤な筋ジストロフィーを引き起こすことが、初めて明らかになりました。これらの研究成果は、米国遺伝学会誌（*American Journal of Human Genetics*）に掲載されます（2011年6月10日（米国時間））。

### <研究の背景と研究成果の概要>

先天性筋ジストロフィーは、生後早期から発症し、進行性に筋線維の壊死をきたす重篤な遺伝性疾患です。これまでに、先天性筋ジストロフィーの原因となる遺伝子が数種類知られていますが、未だ原因が不明の患者さまが多数おられます。これらの患者さまでは、病気の原因や病態が未解明のため、根本的治療法の開発研究は全く進んでいないのが現状です。国立精神・神経医療研究センターでは、原因不明の先天性筋ジストロフィーの患者さまの原因遺伝子を明らかにし、治療法開発を進展すべく、患者さまとご家族、ならびに全国の医療機関と協力し、30年以上前から生検骨格筋レポジトリーを構築し、筋肉の病気の原因究明に努めていました。

私たちは、これらの患者さまの中に、筋肉のミトコンドリアが非常に大きくなっている一群の患者さまがおられることに気付いて研究を進め、この病気が、真核生物の細胞の膜を作るために非常に重要な、ホスファチジルコリンというリン脂質を合成する酵素の遺伝的欠損で引き起こされることを発見しました。

### <研究成果の意義と今後の課題>

1. 全く新しいメカニズムによる筋ジストロフィーの発見であること  
これまでに原因が明らかにされている大部分の筋ジストロフィーは、ジストロ

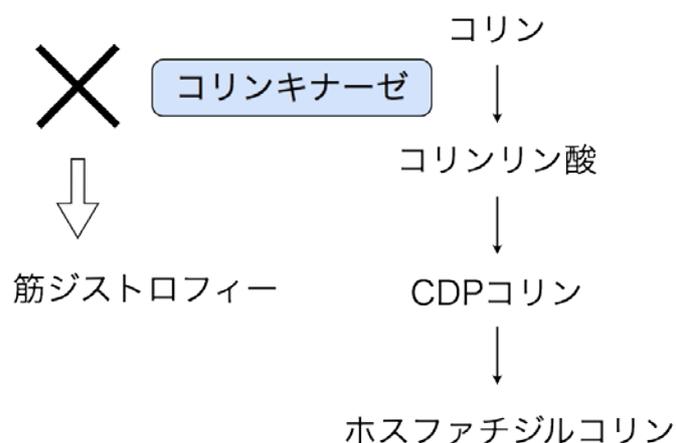
フィンなど、細胞膜を支えるタンパク質の欠損や異常によって、筋肉が壊れてしまうことが病気発症のメカニズムです。しかし、今回、細胞の膜を構成する脂質自体の異常によって筋ジストロフィーになることが、初めて明らかになりました。これは、全く新しい筋ジストロフィー発症のメカニズムであり、依然として不明な点の多い筋ジストロフィーの病態機序研究に極めて重要な意義を持つものと考えます。

2. ホスファチジルコリン合成酵素欠損による初めてのヒトの疾患であること  
ホスファチジルコリンは、すべての真核生物細胞の膜（脂質二重膜）の主要な構成成分であり、これまでホスファチジルコリンの合成酵素欠損によるヒト疾患はまったく知られていませんでした。

### 3. 治療法開発が可能となること

病気の原因を明らかにできたことから、ホスファチジルコリンの代謝経路をターゲットにした治療法開発戦略を立てることが可能になります。例えば、欠損している酵素を補充する、合成産物を補充する、などの戦略が挙げられます。今後は、動物モデルを用いるなどして、更に研究を積み重ねていく必要があります。

<参考図>



コリンキナーゼはホスファチジルコリン合成経路の第一段階を触媒する酵素。  
コリンキナーゼの遺伝的な欠損によって、筋ジストロフィーを発症する。

< 発表論文 >

Mitsubishi S, Ohkuma, A, Talim, B, Karahashi, M, Koumura, T, Aoyama, C, Kurihara, M., Mitsuhashi, H, Goto, K, Koksal, B, Kale, G, Ikeda K, Taguchi R, Noguchi, S, Hayashi, Y.K., Nonaka, I, Sher, RB, Sugimoto, H., Nakagawa, Y, Cox, GA, Topaloglu, H, and Nishino, I. (2011) A congenital muscular dystrophy with mitochondrial structural abnormalities caused by defective de novo phosphatidylcholine biosynthesis. *Am. J. Hum. Genet.*

< 問い合わせ先 >

西野一三 (にしの いちぞう)

国立精神・神経医療研究センター神経研究所 疾病研究第一部 部長

Tel : 042-346-1712

Fax : 042-346-1742

E-mail : [nishino@ncnp.go.jp](mailto:nishino@ncnp.go.jp)