

4月28日 (15:40~16:20)

Ca チャネル遺伝子の変異と神経疾患

田邊 勉 (東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科認知行動医学系高次機能薬理学専攻教授)

α_{1A} Ca チャネルは脳全体に広く発現しており、中枢および末梢神経系の伝達物質放出機構において中心的役割を果たしている。近年、本遺伝子の種々の変異が多彩な神経疾患とリンクしていることが明らかにされてきた。脊髄小脳失調症6型 (SCA6) はその一つであり、本邦の遺伝性脊髄小脳変性症において SCA3 について多く社会的ニーズの高い難治疾患である。我々は SCA6 の病態とチャネル遺伝子変異との関係を明らかにするとともに、変異 α_{1A} チャネルおよび共存する他のタイプの Ca チャネルの発現調節、制御機構の活用により神経細胞の変性脱落の阻止をはかることを目的に研究を行っている。まず α_{1A} Ca チャネルのポリグルタミン (ポリ Q) を含む領域を認識する抗体を用いて免疫組織化学的検討を行ったところ、SCA6 の患者プルキンエ細胞の細胞質内に α_{1A} チャネルの凝集体が見い出された。一方、SCA6 患者 α_{1A} チャネル cDNA を PCR クローニングにより取得しこれを培養細胞に発現させ、電気生理学的特性を解析したところ、定常状態の不活性化曲線においてポリ Q の長さが長くなるに従って曲線が左側にシフトすることがわかった。すなわち、ポリ Q の長さが長くなるに従ってチャネルは不活性化しやすくなり、このチャネルを通して流入する Ca 量が減少し、これが SCA6 の疾患症状の原因であることが示唆された。