

P255 福山型先天性筋ジストロフィー (FCMD) における $\alpha$ ジストログリカン( $\alpha$ -DG)の選択的欠損

林由起子<sup>1,3</sup>、小川恵<sup>1,3</sup>、田川一彦<sup>1</sup>、石原傳幸<sup>2</sup>、埜中征哉<sup>1</sup>、塚原俊文<sup>1,3</sup>、荒畑喜一<sup>1,3</sup>

(1 国立精神・神経七、2 国立療養所東埼玉病、3 CREST・JST)

FCMDは乳児期より強い筋のジストロフィー変化をきたし、その一因として筋細胞基底膜の異常が重要であると考えられている。この基底膜異常の成因を明らかにするために、生検骨格筋、剖検骨格筋・心筋・脳組織における細胞膜ならびに基底膜関連分子の発現を免疫組織化学法ならびにイムノブロット法を用いて検討した。その結果、FCMD骨格筋・心筋では $\alpha$ -DGの発現がほとんど認められず、一方、同じ遺伝子から翻訳される $\beta$ -DGには明らかな異常は認めなかった。FCMD骨格筋・心筋ではDG複合体のうち $\alpha$ -DGが選択的に欠損しており、これが筋細胞基底膜の異常に重要な役割を果たしていることが考えられた。

P256 肢帯型筋ジストロフィー原因遺伝子サルコグリカンの発現調節の解析

野口悟<sup>1,2</sup>、若林 高井恵理子<sup>1</sup>、笹岡俊邦<sup>1</sup>、荒畑喜一<sup>1,2</sup>、小沢えい二郎<sup>1</sup>

(1 国立精神・神経七、2 CREST・JST)

サルコグリカン(SG)遺伝子の変異は常染色体劣性筋ジストロフィー(SGP)の原因となる。我々は疾患遺伝子の発現に関する知見を得るため、SG遺伝子の骨格筋での転写制御の解析を行った。 $\alpha$ -SGと $\gamma$ -SGは培養筋管細胞への分化において著しい転写上昇を示した。プロモーター領域の解析から $\gamma$ -SGの転写上昇に必須なエレメントを同定した。個体レベルでの $\gamma$ -SGプロモーターの機能解析のため、転写開始点上流1.5 kbとGFPとの融合遺伝子を導入したマウスを作成し、GFPの発現を調べた。GFPは骨格筋ではすべての筋線維で、心臓では一部の心筋細胞で強く観察された。マウス胎児期ではGFPは全身の骨格筋組織のみで観察された。

P257 カルパインを中心とした情報伝達系の分子機構の解明

反町洋之(東大院農学生命科学、CREST・JST)

カルパインは $Ca^{2+}$ 依存性細胞内プロテアーゼであり、情報伝達系のモジュレーターである。特に脳虚血時の組織破壊機構に深く関与する。多くのカルパインホモログが存在し、中でも我々の発見した骨格筋特異的カルパインホモログ(p94)は、肢帯型筋ジストロフィー症2A型(LGMD2A)の責任遺伝子である。組織普遍的なカルパインは、その普遍性故に機能を絞り込むことが困難であるが、p94の系では焦点を絞った機能解析が可能となる。そこで我々は、p94をモデル系としてその分子機構を明確にすることで、カルパインの関与する情報伝達系の一般原理を解明し、脳疾患をはじめとした多く病態のメカニズム解明を目指した。

P258 フクチン遺伝子の脳における発現の検討

佐々木淳子<sup>1</sup>、立川雅司<sup>1,6</sup>、石川欽也<sup>2</sup>、小林千浩<sup>1</sup>、深山正久<sup>3</sup>、水澤英洋<sup>2</sup>、高嶋幸男<sup>4</sup>、中村祐輔<sup>5</sup>、戸田達史<sup>1,6</sup>(1 阪大医臨、2 東京医歯大神経内科、3 東大医、4 精神・神経七、5 東大医科研、6 CREST・JST)

福山型筋ジストロフィーは、重症筋ジストロフィーに多少脳回を伴う日本人に特異的な疾患であり、遺伝子産物フクチンは機能未知の蛋白である。フクチン遺伝子の脳における発現を解析したところ、主要転写

産物以外に 18 種類の転写産物を同定した。胎児脳で神経前駆細胞、遊走中の神経細胞に発現が見られ、出生後も発現が継続していたが、分子層、白質のグリア細胞には発現を認めなかった。FCMD 胎児脳では、正常部では弱く発現する細胞を認め、病変部では著明に発現が低下していた。病理所見では、脳病変部でグリア性境界膜—基底膜に破れがあり、フクチンは基底膜に関与すると考えられているが、今回のデータはこれに矛盾しており、フクチンが神経細胞の遊走自体に関与する可能性もある。

#### P259 大量遺伝子発現情報の解析方法開発

瀬々潤、森下真一 (東大院新領域創成科、CREST・JST)

ゲノムプロジェクトの進展によって、すべてのヒト遺伝子が解明される日が近づいている。今日では DNA チップ等の新しい遺伝子解析技術の進歩により、遺伝子の塩基配列情報と発現情報が世界的に蔓延している。この様に、日々増加する遺伝子情報の量は、すでに全てを人手に頼って行う解析では困難な程の量となっており、計算機を用いた情報科学的手法を駆使した解析手法が望まれている。我々は、このような遺伝子発現情報に対し、以下の二つの問題を考え、それらに対する解法を提案する。

1. どのような遺伝子の発現が組み合わさると、ある特定の疾患に係わるかの特定
2. 特定の疾患に係わると推定される、一連の遺伝子群の選別

#### P260 発現情報データベースの構築

二階堂仁、瀬々潤、森下真一 (東大院新領域創成科、CREST・JST)

生命の解明のために DNA 配列の解読はもとより、遺伝子がどこでどのように現れているかの情報も収集され、そのデータは日々肥大化の一途を辿る状況である。従って、膨大なデータを整理し、合理的な実験が行えるように情報を提供できるシステムを構築することが急務となっている。

我々は、収集されたデータに基づき発現情報データベース "BODYMAP SERVER" を構築し、データの蓄積・公開を実現した。本システムでは、特定の細胞に特異的に発現している遺伝子を効率的に発見する遺伝子ランキングシステムを組み込むことによって、情報提供の際の有用性を高めることが可能となった。

#### P261 マシャド・ジョセフ病原因遺伝子産物の切断活性を示す神経細胞の単離

山本幸男、長谷川潤、垣塚彰 (O.B.I、CREST・JST)

我々は、ポリグルタミン病発症のメカニズムとして「プロセッシングモデル」、すなわち、強い凝集体形成能をもつ伸長したポリグルタミン鎖部位が全長蛋白質から切り出され、それが細胞内に蓄積することが神経変性を引き起こすというモデルを提唱してきた。実際、神経に分化した PC12 細胞に全長 MJD 蛋白質を発現させると、非常に少数の細胞 (約 0.1%) で MJD 蛋白質の切断が起こっていることを見いだした。さらに、MJD 蛋白質が切断された細胞で薬剤耐性遺伝子が発現するシステムを構築することにより、切断活性の高い細胞を選別することに成功した。これらの細胞集団は、MJD 蛋白質の切断活性が 300 倍以上に亢進しており、MJD 蛋白質切断酵素を同定するための非常に有効な材料になると考え、その同定を試みている。