

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲	第	号
------	-----	---	---





氏 名 中田智彦

論 文 題 目

Mutations in the C-Terminal Domain of ColQ
in Endplate Acetylcholinesterase Deficiency
Compromise ColQ-MuSK Interaction

(終板アセチルコリンエステラーゼ欠損症において ColQ の C 末端領域の変異は ColQ-MuSK の結合を阻害する)

論文審査担当者

主 査 名古屋大学教授
委 員 秋山 真志 
名古屋大学教授
委 員 阿部 健治 
名古屋大学教授
委 員 志村 鋼一 
名古屋大学教授
指導教授 小島 啓二 

論文審査の結果の要旨

神経筋接合部におけるアセチルコリンエステラーゼ (AChE) は主に非対称性の形態をしており、触媒性 AChE の四量体 3 つがコラーゲン Q (ColQ) の 3 本鎖により結びつけられている (非対称型 AChE (A₁₂))。COLQ 変異はシナプス型先天性筋無力症候群である終板 AChE 欠損症を惹き起す。

本研究では、従来 1 名しか遺伝子診断が行われていなかった日本人の先天性筋無力症候群の 3 名の患者から 5 種類の COLQ 変異を同定し、その機能解析をおこなった。2 つの変異では A₁₂ の形成不全を認め、他の 3 つの C 末端ドメイン変異では A₁₂ は形成されたが神経筋接合部への係留不全を認めた。この係留不全が ColQ-MuSK の結合阻害であることを明らかにした。

COLQ 変異をもつ終板 AChE 欠損症と本研究の意義を要約すると以下の通りである。

1. 従来 1 名しか遺伝子診断されていなかった日本人の先天性筋無力症候群を新規に発掘した。先天性筋無力症候群の一型である COLQ 変異をもつ終板 AChE 欠損症は四肢筋筋力低下に加えて体幹筋力低下、側彎、乳幼児期に呼吸障害を認め、また反復神経刺激での振幅の減衰と反復複合筋活動電位の出現が特徴的であり、本研究においても患者臨床経過および電気生理学的検査から COLQ 変異を第一に疑い遺伝子診断が可能であった。
2. 終板 AChE 欠損症は常染色体劣性遺伝形式をとる。本研究において 2 名では症状のない両親のシーケンスをおこないヘテロアレリックに遺伝子変異を有していることを確認した。1 名は 2 つの変異が近傍にあったためクローニングをおこない別アレル上に存在することを確認した。
3. 以前に、ヒト COLQ 遺伝子を組み込んだアデノ随伴ウイルス 8 型ベクターの経静脈的投与をおこなった Colq ノックアウトマウスの行動解析、病理組織解析をおこない、行動の正常化と、Colq と AChE の神経筋接合部への係留が確認されている。本研究では、同手法を用いて今回同定した変異 ColQ が神経筋接合部に係留できないことを示した。
そして、本研究では ColQ-AChE 複合体の係留不全が ColQ の C 末端変異による ColQ-MuSK の結合阻害であることを示した。

以上の理由により、本研究は博士 (医学) の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。