

(2)

氏名(生年月日)	イシ 石	ガキ 垣	ケイ 景	コ 子
本籍				
学位の種類	博士(医学)			
学位授与の番号	甲第347号			
学位授与の日付	平成14年1月18日			
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当(医学研究科専攻, 博士課程修了者)			
学位論文題目	Two novel mutations in the COLQ gene cause endplate acetylcholinesterase deficiency (終板アセチルコリンエステラーゼ欠損症に伴う先天性筋無力症候群の変異遺伝子に関する研究)			
論文審査委員	(主査) 教授 大澤真木子 (副査) 教授 宮崎 俊一, 岩田 誠			

論文内容の要旨

〔目的〕

終板アセチルコリンエステラーゼ(AChE)欠損に伴う先天性筋無力症候群は、幼少児期発症、持続的運動で増悪する全身性筋力低下、抗コリンエステラーゼ剤への抵抗性を特徴とする稀な常染色体劣性遺伝性疾患である。AChEは触媒型サブユニットのみから構成される球状型と、ColQサブユニットと呼ばれるコラーゲン様3本らせんが、数組の触媒型サブユニットと結合した非対称型に分類される。神経筋接合部では、ColQサブユニットにより基底膜に固定された非対称型が主な働きをしており、これまで報告されたAChE欠損症例の全てにColQ遺伝子の変異が検出されている。

臨床的にAChE欠損症と診断した症例を組織学的、生化学的解析により診断確定し、その変異遺伝子の同定を行った。

〔対象および方法〕

臨床的にAChE欠損症と診断した私人2症例とその家族を対象とした。症例1は幼児期より典型的経過を示したが、症例2は50歳を過ぎて症状が顕性化する非典型的経過を辿った。2症例と症例1の母親の3例に三角筋生検を行い、神経筋接合部を電子顕微鏡と共焦点顕微鏡で観察した。また生検筋からAChEを抽出し、球状型・非対称型の活性を測定した。更にColQ遺伝子上で変異を検索、未知の変異遺伝子に関しては発現実験を行った。採血を筋生検に際し、正常対照を含む対象者には本研究の意義を説明し同意を得た。

〔結果〕

共焦点顕微鏡では両症例とも、終板にAChEを全く認めなかった。AChE活性では、両症例とも球状型の活性を認めたものの、非対称型は全く検出しなかった。遺伝子解析の結果、各家族それぞれにColQ遺伝子上の2つのヘテロ接合体性変異遺伝子を検出した。症例1は未知の変異(IVS1-1G/A)と既知の変異(788insC)を有していた。症例2からは、症例1と全く同様のIVS1-1G/Aと、未知の変異R236Xを検出した。この2つの新しい変異遺伝子の発現実験を行ったところ、症例と同様、非対称型AChEの活性を全く認めなかった。

〔考察〕

未知の変異遺伝子IVS1-1G/Aは、ColQと触媒型サブユニットの結合部位を障害することによって、R236Xは既知変異788insCと同様、コラーゲン様らせんの形成を中断することで非対称型AChEの欠損を来す。

これまでの報告例では重症度は変異遺伝子の位置に一致すると考えられていた。しかし今回、症例2の経過は症例1に比し軽症であったにも関わらず、両症例の変異遺伝子の配置は酷似しており、遺伝子解析の結果では重症度の相異を説明できない。2家族の結果を通して、変異遺伝子の位置以外にも重症度に影響を及ぼす因子の存在が示唆された。

〔結論〕

臨床的にAChE欠損症と診断された2家族に関して組織学的、生化学的解析により診断を確定した。遺伝子解析では各家族に未知の変異遺伝子2つを含む2組のヘテロ接合体性変異を検出した。

論文審査の要旨

終板アセチルコリンエステラーゼ (AChE) 欠損に伴う先天性筋無力症候群は、幼少児期発症、運動で増悪する筋力低下、抗コリンエステラーゼ剤への抵抗性を示す稀な常染色体劣性遺伝性疾患である。AChE は球状型と、ColQ サブユニットと呼ばれるコラーゲン様 3 本螺旋が、数組の触媒型サブユニットと結合した非対称型に分類される。神経筋接合部では非対称型が主に働き、AChE 欠損全報告例に ColQ 遺伝子の変異が検出されている。臨床的に AChE 欠損症と診断した仏人 2 例を組織学的、生化学的に確定診断し、各家族に未知の変異遺伝子 2 つを含む 2 組のヘテロ接合体性変異を検出した。重症度は変異遺伝子の位置に一致するとされてきたが、経過の異なる両例の変異遺伝子の配置は酷似し、遺伝子解析結果では重症度の相違を説明できなかった。新変異遺伝子の発見、さらに、変異遺伝子の位置以外に重症度に影響する因子の存在を示唆した点で価値がある。

主論文公表誌

Two novel mutations in the COLQ gene cause end-plate acetylcholinesterase deficiency (終板アセチルコリンエステラーゼ欠損症に伴う先天性筋無力症候群の変異遺伝子に関する研究)

Annals of Neurology (投稿中) Keiko Ishigaki, Delphine Nicolle, Eric Krejci, Jean-Paul Leroy, Jeanine Koenig, Michel Fardeau, Bruno Eyraud, Daniel Hantai