

神経筋疾患ジストロフィン異常症に関する基礎的研究

講師・藤本崇宏からのメッセージ

難病の機序解明と克服に向けたモデル動物の作製
分子・細胞レベルの研究を展開しています



キーワード

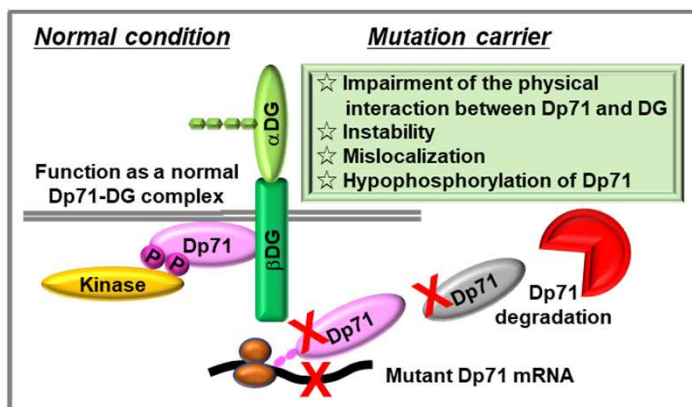
ジストロフィン、Dp71、プロテオスタシス、タグ挿入マウス、神経発達症

研究の概要

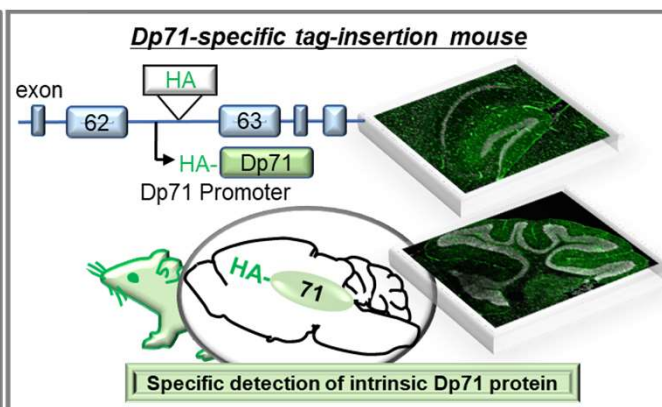
ジストロフィン(Dp)遺伝子異常がもたらす神経発達症の分子機序解明を目指したDp蛋白機能研究です。分子病態病理学（脳・血管系老化研究センター 病態病理部門）において取り組んでいる課題の一つです。

研究内容

脳において高発現するDp産物として知られるDp71は、ジストログリカン(DG)と結合することで、細胞内での安定化・膜局在化・リン酸化が引き起こされることを報告しました。ヒトにおいて神経発達症をもたらす1アミノ酸変異をもつDp71ではDGとの結合が起こらず、細胞内でのDp71の安定化・膜局在化・リン酸化の全てに関して異常を認め、DG依存性のDp蛋白の恒常性(プロテオスタシス)制御機構の重要性を提示しました。また、Dp71を標的としたタグ挿入マウスの樹立に成功し、*in vivo*におけるDp71の蛋白分子レベルや細胞・組織レベルでの解析が可能となっています。



Hum Mol Genet. 2020 ;29(19):3312-3326.



Cell Mol Life Sci. 2022 ;79:109.

Mol Neurobiol. 2023 ;60:3664-3677.

今後の展望

- ・ Dp遺伝子変異がもたらすDp71機能異常の詳細解明に挑みます。
- ・ Dp-DG分子複合体とその関連蛋白が織りなす生命現象を明らかにし、分子標的の探索に取り組めます。