第 103 回関西実験動物研究会
神経・筋疾患の病態とモデル動物

1. ニワトリ筋ジストロフィー責任遺伝子の同定とモデル動物としての展開

万年 英之（神戸大学大学院農学研究科動物遺伝育種学研究室）

筋ジストロフィーは、進行性の筋萎縮と筋力低下を引き起こす遺伝性の筋疾患の一つであり、病変組織では主に筋繊維の大小不同・壊死、脂肪組織・結合組織の増加が観察される。この疾患は臨床症状、診察所見、経過、遺伝的要素の他、血清クレアチンキナーゼ値、筋電図の筋障害性の変化、筋生検などにより診断され、その原因遺伝子は多岐にわたる。

筋ジストロフィーのモデル動物は、原因遺伝子の違いなどから様々な種で確立されている。その中で最も有名なものはジストロフィン遺伝子が欠損しているマウス（mdx）で、DMD のモデル動物として使用されている。他のジストロフィン欠損型のモデル動物としてはイヌ（grmd）がある。他に原因遺伝子の異なるモデル動物としては、ハムスター、ヒツジなどが確立されている。

それらモデル動物の一つとして、ニワトリ筋ジストロフィー発症系が確立されている。これは筋ジストロフィーの最も古いモデル動物のひとつである。ニワトリ筋ジストロフィーはヒトで高頻度に見られ性染色体に由来する進行性筋ジストロフィー（Duchenne 型、Becker 型）とは異なり、また原因遺伝子も明らかにされていなかった。本症の原因遺伝子の同定及び発症機構の解明は新規の筋ジストロフィーの解明につながり、これまでヒトで原因の特定されていない筋ジストロフィーの発症機構解明及びそのモデル動物としての利用が期待できる。

我々はこの原因遺伝子を同定すべく、連鎖解析やハプロタイプ分析を行った（Lee et al. 2002; Yoshizawa et al. 2004）。その結果、その原因遺伝子をニワトリ第 2 染色体 q 腕の 1.2Mbp の領域に絞り込むことに成功した（Matsumoto et al. 2007）。この領域には 7 遺伝子の存在が示唆されたため、これら遺伝子の翻訳領域の解析を行った。いくつかの突然変異が正常・疾患個体間に観察されたが、そのほとんどは同義置換であったが、WWP1 遺伝子 441 番目のアミノ酸はアルギニン（R）からグルタミン（Q）への置換を伴う変異であった（Matsumoto et al. 2008）。このアミノ酸および周辺領域は脊椎動物間でよく保存されており、ニワトリ疾患個体のみが変異アミノ酸を示したため、WWP1 はニワトリ筋ジストロフィーの最有力候補遺伝子として考えられた。

WWP1 は HECT 型 E3 ユビキチンリガーゼの一つであり、三つの機能ドメインによって構成される。WW1 ドメインは基質との結合ドメインであり、同定された変異は WW1 ドメインと WW2 ドメインの間に位置する。よってこの変異を持つ WWP1 は、正常型と比べ基質結合性に違いが生じる可能性が高い。WWP1 は不要なタンパク質の除去を担う分子であるため、基質タンパク質の量的調節の不具合が直接的/間接的に筋ジストロフィーを引き起こしていると考えられる。

これらのことが証明されれば、この筋ジストロフィーニワトリは WWP1 変異によるユビキチン化異常のモデル動物として極めて有用であろう。また、ヒトで原因が不明である筋ジストロフィーに対しても、原因同定の示唆を与えるに違いない。現在、対象基質として caveolin-3 などの分子を調査しているところである。

Lee et al. (2002). *Animal Genetics*, 33(1), 42-48.

Yoshizawa et al. (2004). *Animal Genetics*, 35(5), 397-400.

Matsumoto et al. (2007). *Animal Science Journal*, 78(5), 476-483.

Matsumoto et al. (2008). *FEBS letters*, 582(15), 2212-2218.