

氏 名 藤瀬 賢志郎
授与した学位 博 士
専攻分野の名称 医 学
学位授与番号 博 甲第 6355 号
学位授与の日付 2021年3月25日
学位授与の要件 医歯薬学総合研究科 生体制御科学専攻
(学位規則第4条第1項該当)

学位論文題目 Mutant BIN1-Dynamin 2 complexes dysregulate membrane remodeling in the pathogenesis of centronuclear myopathy
(変異型 BIN1-Dynamin2 複合体による膜リモデリング異常による中心核ミオパチーの発症機序)

論文審査委員 教授 阿部康二 教授 大橋俊孝 准教授 西田圭一郎

学位論文内容の要旨

骨格筋の収縮は、神経の活動電位が、筋細胞膜の陥入構造（T管）を介して筋細胞内部まで伝達され、筋小胞体から Ca^{2+} 放出が誘導されることにより起こる（興奮-収縮連関）。先天性筋疾患である中心核ミオパチー（CNM）の患者では、T管の形成異常により興奮-収縮連関が正常に起こらず、筋力や筋緊張の低下などの症状が起こる。CNMの原因遺伝子として、膜リモデリング分子である BIN1 や Dynamin 2 をコードする *BIN1* や *DNM2* が同定されている。しかし、膜リモデリング異常に起因する CNM の発症機序はこれまで不明であった。

本研究では、培養細胞および *in vitro* の T 管様構造（TLS）再構成系を用いて、CNM 変異型 BIN1 および Dynamin 2 の膜リモデリング異常を解析した。その結果、①Dynamin 2 は BIN1 と相互作用して、TLS を安定化させること、②Dynamin 2 との結合性が低下した CNM 変異型 BIN1 は、TLS の形成不全を起こすこと、③CNM 変異型 Dynamin 2 は、膜切断に必要な GTP アーゼ活性が恒常的に亢進していることを明らかにした。以上の結果より、CNM 変異型の BIN1-Dynamin 2 複合体による膜リモデリング異常が、CNM の発症原因であること明らかにした。

論文審査結果の要旨

骨格筋の収縮は、神経の活動電位が筋細胞膜の陥入構造（T管）を介して筋細胞内部まで伝達され、筋小胞体から Ca^{2+} 放出が誘導されることにより起こる（興奮-収縮連関）。先天性筋疾患である中心核ミオパチー（CNM）の患者では、T管の形成異常により興奮-収縮連関が正常に起こらず、筋力や筋緊張の低下などの症状が起こる。CNMの原因遺伝子として、膜リモデリング分子である BIN1 や Dynamin2 をコードする *BIN1* や *DNM2* が同定されている。しかし膜リモデリング異常に起因する CNM の発症機序はこれまで不明であった。

本研究では、培養細胞および *in vitro* の T 管様構造（TLS）再構成系を用いて、CNM 変異型 BIN1 および Dynamin2 の膜リモデリング異常を解析したものである。その結果、①Dynamin2 は BIN1 と相互作用して TLS を安定化させること、②Dynamin2 との結合性が低下した CNM 変異型 BIN1 は TLS の形成不全を起こすこと、③CNM 変異型 Dynamin2 は膜切断に必要な GTP アーゼ活性が恒常的に亢進していることを明らかにした。以上の結果より、CNM 変異型の BIN1-Dynamin2 複合体による膜リモデリング異常が CNM の発症原因であること明らかにした。

よって本研究者は博士（医学）の学位を得る資格があると認める。