

反町洋之、秦勝志、小野弥子  
財団法人 東京都医学研究機構  
東京都臨床医学総合研究所  
カルパインプロジェクト

カルパインとは、動物細胞で見出された  $\text{Ca}^{2+}$ -依存的に活性を示すシステインプロテアーゼのプロテアーゼドメインと相同性を持つ分子の総称で、ほぼ全ての真核生物と一部の真性細菌に存在してスーパーファミリーを形成している。プロテアーゼドメイン以外にも多種多様な機能ドメインを持ち、個々の分子が果たす機能もバラエティに富んでいる。カルパイン機能不全により生じるタンパク質の品質管理不全は、細胞の恒常性維持の破綻を引き起こす。本項では、カルパインの活性異常が個体として病態を呈する状況について、マウスをはじめとする各種動物モデルを用いた研究について、各モデルシステムにおいて解析対象となる分子種の特徴に重点をおいて記載する。

## 1. カルパイン(calpain)

### 1.1 発見の経緯と分子概念

カルパインは、1964 年に G. Guroff により脳に存在する中性プロテアーゼとして初めて部分精製された<sup>1)</sup>。同年に、W. L. Meyer、E. H. Fischer、E. G. Krebs の 3 人により、フォスホリラーゼ b キナーゼの活性化酵素としても同定された<sup>2)</sup>。その後、筋肉における Z 線消失との関連で報告がいくつかあり<sup>3,4)</sup>、1978 年に S. Ishiura らにより、ニワトリ骨格筋から単一なタンパク質複合体として精製された<sup>5)</sup>。当時は、 $\text{Ca}^{2+}$ -activated neutral proteinase を略した CANP（後述の CAPN とは微妙に異なる）という名前などで呼ばれていた。しばらく、酵素学的解析の報告が続いたあと、1984 年に S. Ohno らによりニワトリ骨格筋カルパインの活性サブユニットのクローニングと全一次構造の決定が報告され<sup>6)</sup>、構造機能相関解析の幕が開けた。クローニングによる新しいカルパイン分子種の同定が続いたあと、1990 年代も後半になり、各生物のゲノムプロジェクトが隆盛となった結果、データベースから多数のカルパイン分子種が発見されることとなる<sup>7)</sup>。その結果、カルパインスーパーファミリーの全体像が明らかとなってきた<sup>8)</sup>。

カルパインの構造は、上記の歴史的経緯からニワトリ骨格筋カルパインの活性サブユニット（現在では CAPN11 に相当すると考えられる）が基準となっており、図 1 に示したように 4 つのドメインから構成される（典型型カルパインと呼ばれる）。実際には、生物界全体では典型型カルパイン構造をもつものは、動物の一部にとどまり、カビ *Aspergillus nidulans* で最初に見つかった<sup>9</sup>PalB サブファミリーやショウジョウバエで見つかった<sup>10</sup>SOL サブファミリーの方がずっと広い分布を示している。どちらもヒトでのホモログが存在しており、ヒトのカルパインは、典型型、PalB 型、SOL 型（後者 2 つを非典型型と呼ぶ）の 3 者に分類される。典型型と非典型型カルパインの間ではプロテアーゼドメイン以外の相同性が低い。広義のカルパインとして、“カルパインプロテアーゼドメインに有意な相同性を持つもの”として定義すると、2009 年 12 月 1 日現在では 2,236（うち真性細菌は 72）の配列がデータベースに登録されている（<http://calpain.org/>参照）<sup>11</sup>。

カルパインの機能の詳細は、未だ不明な部分がほとんどであるが、極めて重要な知見が、マウス・ヒトでの遺伝学的報告にある。すなわち、カルパイン遺伝子が欠損すると、胚性致死になったり、様々な疾患を引き起こしたりすることが明らかとなっている。カルパインの機能が不全となった時に生じる病態には、筋ジストロフィー（後述→3.1）のような難病や、現代病と言われる糖尿病（後述→3.2）も含まれており、また、ハエでは神経系構築が異常になり、トウモロコシ・イネなどの植物では胚の未成熟、など発生生物学的な重要性も示されている。これらのことから、カルパインは哺乳類をはじめ様々な生物が正常な生命活動を行う上で、必須の酵素であるといえる。

## 1.2 構造機能関連

ここでは主に哺乳類カルパインの構造－機能相関について述べる。哺乳類（ヒト）では 15 種のカルパインホモログをコードする遺伝子が存在するが、各遺伝子からは 1 種以上（時として 10 種以上）のスプライス・バリエントが発現するため、タンパク質としては 100 種類前後存在すると考えられる。各遺伝子の代表的な遺伝子産物は、既述の通り構造上、典型型と非典型型の 2 種に約半数ずつ大別されるが、一方で遺伝子の発現様式からもこれらを「組織普遍的」分子種と「組織特異的」分子種の 2 種に分別できる（図 1 参照）。前者に属し、発現量が最も多く、典型型の構造をとるものが、 $\mu$ -及び m-カルパインと呼ばれるタンパク質分解酵素で、それぞれ、 $\mu$ -カルパイン活性サブユニット( $\mu$ CL/CAPN1)、または、m-カルパイン活性サブユニット(mCL/CAPN2)と、共通の調節サブユニット(30K/CAPNS1)からなるヘテロ二量体である。これらの活性サブユニットは、最初に構造決定されたニワトリ CAPN11 とも分子全体にわたって高い相同性を

示すため (=典型型)、コンベンショナル・カルパイン (conventional calpain) とも呼ばれる。構造的には p94/CAPN3, nCL-2/CAPN8, nCL-4/CAPN9, CAPN12, CAPN13, CAPN14 及びヒト CAPN11 もこれらと高い相同性を示すが、その多くは組織特異的カルパインであり、酵素としても、コンベンショナル・カルパインとはかなり違った性質を示す。

一方、哺乳類の非典型型カルパインの解析は遅れをとっており、その機能の実体は未だに不明であるといっても過言ではない。しかしながら、活性中心を構成するアミノ酸である Cys が Lys に置き換わっており活性を発現しないと考えられる CAPN6 は、微小管ダイナミクスに関与すること<sup>12)</sup>、PalBH/CAPN7 は細胞内膜輸送系に関与すること<sup>13)</sup>、が示されるなど、カルパインの生理機能に関する新しいパラダイムが見出されつつある。

## 2. カルパインが関与する非脊椎動物のモデル動物

### 2.1 線虫における虚血性神経細胞死モデル

線虫には 12 のカルパインホモログ遺伝子の存在が知られているが、性決定カスケードに関与することが遺伝学的に明らかとなった *tra-3*<sup>14)</sup> 以外については、生理機能に関わるような知見は乏しかった。また、分子レベルでは、TRA-3 の機能についても同じく性決定に関与する TRA-2 をプロセッシングするらしいこと<sup>15)</sup> 以外は、不明な点が多かった。そのような中、線虫の神経細胞死を解析していた N. Tavernarakis らのグループは、イオンチャネルの gain-of-function 変異により神経細胞がネクローシスを起こす系に、CLP-1 と TRA-3 の 2 つのカルパインが関与することを遺伝学的に示した<sup>16)</sup>。このような遺伝学的アプローチの威力は、これらのカルパインがパラレルな経路を形成し、その下流には ASP-3 及び ASP-4 と呼ばれるカテプシン D/E ホモログが機能することをも明らかにしたことである。興味深い点は、霊長類における虚血性神経細胞死においても「カルパイン-カテプシン仮説」<sup>17)</sup> が提唱されてきており、線虫での知見は類似の分子機構を初めて具体的に示したものと位置づけられることである。現在のところ、カルパインのターゲットやカルパインがどのようにカテプシンを活性化しうるのかについては不明であるが、線虫をモデルとした研究から、ヒトの虚血性脳神経障害の研究に大きなブレイクスルーと今後の方向性がもたらされたといえる。

### 2.2 ショウジョウバエにおけるカルパイン不全疾患モデル

ショウジョウバエには 4 つのカルパイン遺伝子が存在し、そのうち 3 つ (*CalpA*, *CalpB*, *CalpC*) は、典型型のカルパインをコードする。但し、*CALPC* は活性中心を構成する Cys, His, Asn がいずれも他のアミノ酸に置換しており、プロテア

一ゼ活性は存在しないと考えられる。また、CALPA 及び CALPB は組織普遍的に発現しており、哺乳類の  $\mu$ -及び m-カルパインから構成される「メジャー・カルパイン・システム」に相当する (1:1 の対応ではない) と考えられる。その意味でショウジョウバエの系は、哺乳類のコンベンショナル・カルパインの生理機能を研究する上で、もっとも優れたモデル動物系であると考えられる。

一方、4 番目の遺伝子は *Sol* (*Small optic lobes*) と呼ばれ、非典型型のカルパインをコードする<sup>10)</sup>。既述のように、非典型型ではあるが、生物界では広く保存され分布している。N 末端側に Zn-フィンガーモチーフを複数有し、C 末端側には生物間で保存されているが、機能不明な SOH (SOL homology) ドメインを有する。この遺伝子の欠損で、視葉(optic lobe)と呼ばれる複眼の直下にある中枢神経系が萎縮する。視葉は、脊椎動物では (多少構造が異なるが) 網膜に相当すると考えられ、視神経の発生におけるカルパイン機能の解析を可能にするユニークなモデルである。

### 3. 哺乳類 (主にマウス) におけるカルパイン不全疾患モデル動物

既述のようにヒトでは 15 のカルパイン遺伝子が存在し、*CAPN14* を除いて全ての遺伝子のオルソログがマウスでも明示的に存在する。ヒトの疾患では、デュシェンヌ型筋ジストロフィー (DMD)<sup>18-21)</sup>、虚血性障害<sup>22-24)</sup>、神経線維腫 (neurofibromatosis)<sup>25)</sup>、滑脳症 (lissencephaly)<sup>26)</sup>、などにおける、コンベンショナル・カルパインの活性高進という現象が、カルパイン研究の初期から報告されている。これら疾患は、カルパイン以外の何らかの原因 (他遺伝子変異や外傷) で疾患が発症する過程において、カルパインの活性が増悪を促す方向に働いてしまうという事例である。

一方、カルパインの活性不全が原発原因である疾患例として、1995 年になって初めて、*CAPN3* が肢帯型筋ジストロフィー 2A 型の責任遺伝子である、という事実が発見された<sup>27)</sup>。骨格筋特異的カルパインの遺伝子変異による活性の損失が、筋ジストロフィーを引き起こす<sup>28)</sup>という悲劇的事実は、組織の機能と組織特異的カルパインの機能が直結しており、このようなカルパイン分子種についての遺伝子改変動物を、疾患モデル動物として位置づけ、カルパインの生理機能を解析・解明することが可能であるとともに、カルパイン研究においても重要な位置を占めるということを示している。その後、他の組織特異的カルパインにおいても組織特有の機能に関与し、そのため活性不全により疾患と定義しうる状況が生じることが判明した。さらに、組織普遍的カルパインにおいても遺伝子のポリモルフィズム (一塩基置換) が、2 型糖尿病のリスク因子と関係することが報告され<sup>29)</sup>、カルパインは様々な疾患において診断・治療の新しい標的と

して注目されている。以下は、各疾患の研究に関わるモデル動物の観点から概説する。

### 3.1 筋ジストロフィー

筋ジストロフィーは、単一遺伝子性の遺伝性疾患で、筋繊維の変性・壊死を主病変とし、進行性の筋力低下を症状とする<sup>30)</sup>。多くの場合は劣性遺伝形式を示し、もっとも重篤なDMDは、X染色体連鎖劣性遺伝のため、ほぼ男児のみで発症する<sup>31)</sup>。全長2,000 kb以上もあるジストロフィンという筋細胞膜を裏打ちする巨大タンパク質(約3,000 kDa)をコードする遺伝子の変異により発症し、頻度は3,300人に一人程度である。進行がはやく、10歳前後で歩行不能、20歳前後で人工呼吸器を必要とするようになり、未だ根本的な治療法は見つかっていない難病である。上記のように、初期のカルパイン研究においては筋肉が対象組織として大きな比重を占めていたこともあり、カルパインとDMDとの関係は長い歴史がある。まず、DMD患者の骨格筋でカルパインの量の高進が報告され<sup>32)</sup>、カルパインの阻害がDMDの治療として有効である可能性が示された<sup>18)</sup>。その後、カルパイン阻害剤の開発が進められ<sup>33)</sup>、毒性・副作用が深刻で一時下火となったが、現在もよりよい阻害剤の開発は続けられている<sup>34)</sup>。

これら一連の研究において、カルパイン阻害による病態の改善を評価するために、ジストロフィン欠損マウスMDX<sup>35)</sup>がモデル動物として多用されている。しかしながら、このマウスでは、組織学的な異常が観察されるものの、ほとんど筋委縮・筋力低下が見られず、ヒトDMDの症状とはかなり異なっている。そのため、さらにユートロフィン(ジストロフィンのホモログでカルパインの基質となる<sup>36)</sup>)もノックアウトしたマウス(心筋も含め臨床症状は重篤)<sup>37,38)</sup>を用いればより正確なモデル動物となると提唱されている。他に、心筋症を示すハムスターUM-X7.1を使った研究<sup>39,40)</sup>も行われているが、げっ歯類とヒトとは体重や骨格筋に作用する力学(～レイノルズ数)がかなり違うため、よりヒトに近いモデル動物としては、ジストロフィンを欠損するために筋ジストロフィーを発症するゴールデンレトリバー犬<sup>41)</sup>やビーグル犬が注目されている<sup>42)</sup>。

一方、肢帯型筋ジストロフィー(LGMD)は、近位筋に主に症状が出る筋ジストロフィーで、多くは常染色体劣性遺伝を示す。現在までに18の責任遺伝子(遺伝子 locus としては22)が同定されており、各責任遺伝子に対応したノックアウト・ノックインマウスがモデル動物として利用可能である(表1にまとめた)。LGMDの中で2A型(LGMD2A)は骨格筋特異的カルパインp94をコードするCAPN3の変異によって発症する<sup>27)</sup>。LGMDの発症率は2万人に一人程度であるが、その中ではLGMD2Aが最も高頻度である<sup>43,44)</sup>(30～50%、本邦ではLGMD2Bと同程度で30%)。特定の地域(フランス・レユニオン島、スペイン・バスク国、

アメリカ・インディアナ州などのアーミッシュのグループ、など) ではかなり高い頻度(5~1,000 倍)で発症している。LGMD2A は骨格筋特異的カルパインの不全により生じるため、カルパインノパチー (calpainopathy) とも呼ばれる。Capn3 ノックアウトマウスは、mdx マウスと同様に軽~中度の筋ジストロフィーを発症する<sup>45,46)</sup>。現在、病状進行に対処する従来の治療法に加えて、p94 はジストロフィンと異なり分子量 94 kDa と小さいため、遺伝子治療が有望視されている<sup>47,48)</sup>。他に、p94 の活性のみを失わせた不活性型 p94 (p94:C129S) を野生型 p94 の代わりに発現するノックインマウスも作出されている。このマウスはノックアウトマウスよりも限定的に p94 機能が失われた状態、つまり症状が軽い初期の状況を再現すると考えられ、LGMD2A の根源的な発症機序の解明に有用であろう。

### 3.2 糖尿病

ヒト CAPN10 のイントロンの一塩基置換と 2 型 (インスリン抵抗性) 糖尿病のリンクが示されて<sup>29,49)</sup>から、CAPN10 と糖尿病の関係に関する研究が数多く報告されている。興味深いことに 2 型糖尿病のモデル動物である OLETF (Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty) ラットの Capn10 にはエキソン部分にアミノ酸変異を伴うポリモルフィズムが存在する<sup>50)</sup>。しかしながら、未だに CAPN10 と糖尿病の間に直接的な因果関係は示されていない。Capn10 のノックアウトマウス<sup>51)</sup>と膵臓β細胞特異的 Capn10 過剰発現トランスジェニックマウス<sup>52)</sup>も作出されているが、どちらも顕著な糖尿病症状は示さない。ただし、以下のような興味深い知見が報告されている。

マウスの 2 つの純系 LG/J と SM/J はそれぞれ、生後 60 日の体格が大きい(LarGe)か、小さいか(SMall)、で選択された近交系である<sup>53)</sup>。この 2 系を交配させた F<sub>2</sub> (LGXSM recombinant inbred mouse strains)に対する量的形質遺伝子座 (quantitative trait loci, QTLs) 解析により、いくつかの QTLs が同定されている<sup>54)</sup>。その中で、1 番染色体に存在する Adip1 は Capn10 周辺にマップされるため、C57BL/6J の Capn10<sup>-/-</sup>を用いて Capn10 遺伝子座の定量的交配相補検定(quantitative hybrid complementation test, QHCT)<sup>55)</sup>を行った。つまり、LG/J (Capn10<sup>LG/LG</sup>とする)及び SM/J (Capn10<sup>SM/SM</sup>とする)をそれぞれ C57BL/6J の野生型 (Capn10<sup>B6/B6</sup>とする)及び Capn10<sup>-/-</sup>と交配させて、その表現型を解析したのである。その結果、総脂肪量や体重・臓器重量は、SM/J との交配 (Capn10<sup>SM/B6</sup>と Capn10<sup>SM/-</sup>)では両者に有意な差が見られず、LG/J との交配では Capn10<sup>LG/-</sup>が Capn10<sup>LG/B6</sup>よりも大きくなるという「定量的相補破綻(quantitative failure to complement)」<sup>55)</sup>が見られた (図 2)。一方、腹腔内ブドウ糖負荷試験やインスリン反応性では、逆に LG/J との交配では有意な差が見られず、SM/J では Capn10<sup>SM/B6</sup>が Capn10<sup>SM/-</sup>よりも強いインスリン抵抗性 (=2 型糖尿病傾向)を示した<sup>51)</sup>。つまり、Capn10 のヘテ

ロ欠損は、LG/J バックグラウンドでは肥満傾向を増長し、SM/J バックグラウンドでは糖尿病から守る方向に、即ち、全く逆方向に作用する。この結果の解釈は複雑であるが、少なくとも *Capn10* あるいはその周辺に肥満や2型糖尿病とリンクする QTLs があることを示している。さらに、複数の因子が関係している可能性が高いこと、遺伝的バックグラウンドの影響を十分に考慮する必要があることを強調するものといえる。これはヒトにおけるコホート研究の結果（人種によって *CAPN10* のポリモルフィズムとのリンクが異なること<sup>56)</sup>）と一致しており、適切な条件を探し出せば、*Capn10*<sup>-/-</sup>が2型糖尿病・肥満のよいモデル動物になることを強く示唆している。（第I部—第1章—第1節—第1項（2）2型糖尿病・肥満モデル動物も参照）

### 3.3 滑脳症

滑脳症(lissencephaly)は、代表的な中枢神経系の形成異常であり、脳の表面に脳回がなく平滑であることを特徴とする発達障害疾患である<sup>57-59)</sup>。*PAFAH1B1*(platelet-activating factor acetylhydrolase, isoform Ib, subunit 1<sup>60)</sup>; *LIS1*とも呼ばれる)及び *DCX* (*LISX*とも呼ばれる)の2つ責任遺伝子が同定されており、前者は常染色体優性、後者はX連鎖性である。*DCX*は微小管結合タンパク質である doublecortin をコードする。*DCX*にヘテロ変異を持つ女性はランダムなX染色体不活性化によるモザイク状態を持つため、「皮質下帯状異所性灰白質(subcortical band heterotopia (SBH), 別名 double cortex syndrome)」を生じるが、男性では *LIS1*ヘテロ欠損と同じ滑脳症を生じる。微小管モータータンパク質ダイニンは神経細胞の形態形成や維持に極めて重要なタンパク質であるが、その正常な分布と機能を制御するのが *LIS1*である<sup>61,62)</sup>。*LIS1*に病原性変異が入った場合、ホモ接合体は致死となるが、ヘテロ接合体で滑脳症が発症する。実際にヘテロ接合体に相当する *Lis1*のヘテロノックアウトマウス (*Lis1*<sup>+/-</sup>)を作製すると、このマウスは滑脳症と極めて類似した症状を呈し、滑脳症のモデル動物となることが示された<sup>63)</sup>。興味深いことに、*Lis1*<sup>+/-</sup>マウスにおける *LIS1*タンパク質の減少が、カルパインの活性をカルパイン阻害剤またはカルパイン siRNA で減弱させると抑制されること、すなわち、病的状態における *LIS1*の量的機能調節にカルパインが大きく関与することが明らかとなった<sup>26)</sup>。さらに、このマウスモデルにおいては、上記のカルパイン阻害の結果、*LIS1*タンパク質量を正常レベルに近づけることで滑脳症が緩和されること（ただし野生型マウスにカルパイン阻害処理をしても *LIS1*の量は変化しない）、が示され、滑脳症の治療に大きな可能性が拓かれた<sup>26)</sup>。

### 3.4 興奮毒性損傷による神経細胞死

カルパスタチンは、 $\mu$ -及び m-カルパインに特異的な内在性の阻害タンパク質である。細胞内のカルパインの活性調節に機能すると考えられるが、興味深いことに、*Cast* ノックアウトマウス<sup>64)</sup>も神経細胞特異的に過剰発現するトランスジェニックマウス<sup>65)</sup>も、通常の状態では顕著な表現型を示さない。この事実は、カルパインの活性が通常状態では、ほとんど発現されていないこと、即ち、ほとんどのカルパイン分子がカルパスタチンなしでも不活性であること、を示唆する。しかし、これらのマウスにカイニン酸を投与して興奮毒性損傷による神経細胞死を誘導すると、*Cast* ノックアウトマウスでは、野生型よりもより顕著に細胞死が誘導され、トランスジェニックマウスでは、細胞死が抑制されることが明らかとなった<sup>64,65)</sup>。これらの結果は、カルパインの活性が興奮毒性損傷時に生じる「ミトコンドリアを介したアポトーシスの機構」に関与することを示すものである。これらのマウスは、興奮毒性損傷による神経細胞死に対するせい弱性または抵抗性を示すモデル動物として、その機構に関わる様々な分子間の関係を解析するために利用できると考えられる。

### 3.5 Alzheimer 病

Alzheimer 病は、アミロイド前駆体タンパク質 (APP) からプロテアーゼによって切り出された  $\beta$ -アミロイドの蓄積や、微小管結合タンパク質である tau の異常蓄積 (いわゆる老人斑)、などの症状とともに進行する。その中で、tau の異常凝集は、カルパインに分解されて活性化する p35-CDK5 複合体が tau をリン酸化することで高進されると考えられるため、カルパインの活性を抑制することが Alzheimer 病の進行を遅らせる可能性が提唱されている<sup>66)</sup>。そのため、様々なレベルのカルパイン活性が存在する状況として、上記の *Cast* や *Capn1*, *Capn2*, *Capns1* などの遺伝子改変マウス<sup>67-70)</sup>を用い、各状況下における症状の進行とそれに対する処置の評価を行うことが可能であると考えられる。(第 I 部-第 3 章-第 2 節-第 1 項 (1) アルツハイマー病モデルマウス (アミロイド、ネプリライシン) も参照)

### 3.6 その他のモデル

カルパインのノックアウトマウスでは、*Capn5*<sup>-/-</sup>マウスにおいて、突然死が多発したが、バックグラウンドを B6 に純化していくうちにそのような表現型は失われたという報告がある<sup>71)</sup>。表現型を確立する必要はあるが、B6 以外のストレインに純化することで、突然死のモデル動物として利用できる可能性がある。実際に、ヒト *CAPN5* のポリモルフィズムが拡張期血圧や全コレステロールレベルと有意な相関があるという報告<sup>72)</sup>もあるため、上記マウスはメタボリック・シンドロームの研究に利用できる可能性もあるだろう。まだ、論文による発表は

行われていないが、*Capn6*, *Capn8*, *Capn9*, *Capn11*, *Capn12* (それぞれ、胎盤・幼若骨格筋<sup>7,12</sup>、胃<sup>73,74</sup>、胃腸<sup>75</sup>、精巣<sup>76</sup>、毛嚢<sup>77</sup>)に特異的に発現するカルパインをコードする)などは、上述のように組織特異的な機能を担っていることが予想されるため、それぞれの組織に特有の疾患との関連が興味深い。今後、各遺伝子のノックアウト・ノックインマウスの表現型解析が進むことによって、有用なモデル動物・解析法が確立されることが期待される。

一方、*Capn7* 及び *Capn15* は、広く真核生物内で保存されている組織普遍的カルパインホモログをコードする<sup>78,79</sup>ため、その生理機能は進化的な観点からも興味深い。前者は細胞内膜系に関与し、カビ *PalB* 及び酵母 *Cpl1* (どちらもアルカリストレス応答に関与している) のオルソログをコード<sup>13</sup>し、後者は、ショウジョウバエ *SOL* のオルソログをコード<sup>78,80</sup>している。これらの各生物での表現型と、より複雑な形態が実現されているヒト・マウスでの生理機能との関連性を明らかにすることは、カルパインの根源的な共通項、即ち、作用原理を探るという意味で、カルパイン研究における最重要課題の一つと考えられる。最後に、*Capn13*, *Capn14* に関しては、その発現量が極めて少ないために解析は難航すると考えられるが、*Capn16* に関しては、まだその生理機能を示唆する報告はないものの、構造のユニークさからカルパイン型プロテアーゼドメイン構造の進化的な変遷とも関係する可能性があり、今後の研究の進展が期待される。

## 参考文献

- 1 Guroff, G.: A neutral calcium-activated proteinase from the soluble fraction of rat brain. *J. Biol. Chem.* 239: 149-155, 1964.
- 2 Meyer, W. L., Fischer, E. H. and Krebs, E. G.: Activation of skeletal muscle phosphorylase kinase by  $Ca^{2+}$ . *Biochemistry* 3: 1033-1039, 1964.
- 3 Busch, W. A., Stromer, M. H., Goll, D. E. and Suzuki, A.:  $Ca^{2+}$ -specific removal of Z lines from rabbit skeletal muscle. *J. Cell Biol.* 52: 367-381, 1972.
- 4 Dayton, W. R., Reville, W. J., Goll, D. E. and Stromer, M. H.: A  $Ca^{2+}$ -activated protease possibly involved in myofibrillar protein turnover. Partial characterization of the purified enzyme. *Biochemistry* 15: 2159-2167, 1976.
- 5 Ishiura, S., Murofushi, H., Suzuki, K. and Imahori, K.: Studies of a calcium-activated neutral protease from chicken skeletal muscle. I. Purification and characterization. *J. Biochem. (Tokyo)* 84: 225-230, 1978.

- 6 Ohno, S., Emori, Y., Imajoh, S., Kawasaki, H., Kisaragi, M. and Suzuki, K.: Evolutionary origin of a calcium-dependent protease by fusion of genes for a thiol protease and a calcium-binding protein? *Nature* 312: 566-570, 1984.
- 7 Dear, N., Matena, K., Vingron, M. and Boehm, T.: A new subfamily of vertebrate calpains lacking a calmodulin-like domain: implications for calpain regulation and evolution. *Genomics* 45: 175-184, 1997.
- 8 Sorimachi, H. and Suzuki, K.: The structure of calpain. *J. Biochem.* 129: 653-664, 2001.
- 9 Denison, S. H., Orejas, M. and Arst, H. N., Jr.: Signaling of ambient pH in *Aspergillus* involves a cysteine protease. *J. Biol. Chem.* 270: 28519-28522, 1995.
- 10 Delaney, S. J., Hayward, D. C., Barleben, F., Fischbach, K. F. and Miklos, G. L.: Molecular cloning and analysis of small optic lobes, a structural brain gene of *Drosophila melanogaster*. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 88: 7214-7218, 1991.
- 11 duVerle, D., Takigawa, I., Ono, Y., Sorimachi, H. and Mamitsuka, H.: CaMPDB: A resource for calpain and modulatory proteolysis. *Genome Informatics* 22: 202-213, 2009.
- 12 Tonami, K., Kurihara, Y., Aburatani, H., Uchijima, Y., Asano, T. and Kurihara, H.: Calpain 6 is involved in microtubule stabilization and cytoskeletal organization. *Mol Cell Biol* 27: 2548-2561, 2007.
- 13 Yorikawa, C., Takaya, E., Osako, Y., Tanaka, R., Terasawa, Y., Hamakubo, T., Mochizuki, Y., Iwanari, H., Kodama, T., Maeda, T., Hitomi, K., Shibata, H. and Maki, M.: Human calpain 7/PalBH associates with a subset of ESCRT-III-related proteins in its N-terminal region and partly localizes to endocytic membrane compartments. *J Biochem* 143: 731-745, 2008.
- 14 Barnes, T. M. and Hodgkin, J.: The *tra-3* sex determination gene of *Caenorhabditis elegans* encodes a member of the calpain regulatory protease family. *EMBO J.* 15: 4477-4484, 1996.
- 15 Sokol, S. B. and Kuwabara, P. E.: Proteolysis in *Caenorhabditis elegans* sex determination: cleavage of TRA-2A by TRA-3. *Genes Dev* 14: 901-906, 2000.
- 16 Syntichaki, P., Xu, K., Driscoll, M. and Tavernarakis, N.: Specific aspartyl and calpain proteases are required for neurodegeneration in *C. elegans*. *Nature* 419: 939-944, 2002.

- 17 Yamashima, T.: Implication of cysteine proteases calpain, cathepsin and caspase in ischemic neuronal death of primates. *Prog Neurobiol* 62: 273-295, 2000.
- 18 Sugita, H., Ishiura, S., Suzuki, K. and Imahori, K.: Ca-activated neutral protease and its inhibitors: in vitro effect on intact myofibrils. *Muscle Nerve* 3: 335-339, 1980.
- 19 Nonaka, I.: [Muscle pathologic diagnosis--mechanism in muscle fiber degeneration]. *Rinsho Shinkeigaku* 34: 1279-1281, 1994.
- 20 Tidball, J. G. and Spencer, M. J.: Calpains and muscular dystrophies. *Int J Biochem Cell Biol* 32: 1-5, 2000.
- 21 Spencer, M. J. and Mellgren, R. L.: Overexpression of a calpastatin transgene in mdx muscle reduces dystrophic pathology. *Hum. Mol. Genet.* 11: 2645-2655, 2002.
- 22 Lee, K. S., Frank, S., Vanderklish, P., Arai, A. and Lynch, G.: Inhibition of proteolysis protects hippocampal neurons from ischemia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 88: 7233-7237, 1991.
- 23 Saido, T. C., Yokota, M., Nagao, S., Yamaura, I., Tani, E., Tsuchiya, T., Suzuki, K. and Kawashima, S.: Spatial resolution of fodrin proteolysis in postischemic brain. *J Biol Chem* 268: 25239-25243, 1993.
- 24 Yoshida, K., Inui, M., Harada, K., Saido, T. C., Sorimachi, Y., Ishihara, T., Kawashima, S. and Sobue, K.: Reperfusion of rat heart after brief ischemia induces proteolysis of caldesmon (nonerythroid spectrin or fodrin) by calpain. *Circ Res* 77: 603-610, 1995.
- 25 Ueki, K., Wen-Bin, C., Narita, Y., Asai, A. and Kirino, T.: Tight association of loss of merlin expression with loss of heterozygosity at chromosome 22q in sporadic meningiomas. *Cancer Res* 59: 5995-5998, 1999.
- 26 Yamada, M., Yoshida, Y., Mori, D., Takitoh, T., Kengaku, M., Umeshima, H., Takao, K., Miyakawa, T., Sato, M., Sorimachi, H., Wynshaw-Boris, A. and Hirotsune, S.: Inhibition of calpain increases LIS1 expression and partially rescues in vivo phenotypes in a mouse model of lissencephaly. *Nat Med* 15: 1202-1207, 2009.
- 27 Richard, I., Broux, O., Allamand, V., Fougerousse, F., Chiannikulchai, N., Bourg, N., Brenguier, L., Devaud, C., Pasturaud, P., Roudaut, C., Hillaire, D., Passos-Bueno, M.-R., Zats, M., Tischfield, J. A., Fardeau, M., Jackson, C. E., Cohen, D. and Beckmann, J. S.: Mutations in the proteolytic enzyme calpain 3 cause limb-girdle muscular dystrophy type 2A. *Cell* 81: 27-40, 1995.

- 28 Ono, Y., Shimada, H., Sorimachi, H., Richard, I., Saido, T. C., Beckmann, J. S., Ishiura, S. and Suzuki, K.: Functional defects of a muscle-specific calpain, p94, caused by mutations associated with limb-girdle muscular dystrophy type 2A. *J. Biol. Chem.* 273: 17073-17078, 1998.
- 29 Horikawa, Y., Oda, N., Cox, N. J., Li, X., Orho-Melander, M., Hara, M., Hinokio, Y., Lindner, T. H., Mashima, H., Schwarz, P. E., del Bosque-Plata, L., Horikawa, Y., Oda, Y., Yoshiuchi, I., Colilla, S., Polonsky, K. S., Wei, S., Concannon, P., Iwasaki, N., Schulze, J., Baier, L. J., Bogardus, C., Groop, L., Boerwinkle, E., Hanis, C. L. and Bell, G. I.: Genetic variation in the gene encoding calpain-10 is associated with type 2 diabetes mellitus. *Nat. Genet.* 26: 163-175, 2000.
- 30 埜中征哉: 骨格筋. モデル動物の作製と維持, 森脇和郎、山村研一、米川博通編 エル・アイ・シー: 475-484, 2004.
- 31 Hoffman, E. P., Brown, R. H., Jr. and Kunkel, L. M.: Dystrophin: the protein product of the Duchenne muscular dystrophy locus. *Cell* 51: 919-928, 1987.
- 32 Kar, N. C. and Pearson, C. M.: A calcium-activated neutral protease in normal and dystrophic human muscle. *Clin. Chim. Acta* 73: 293-297, 1976.
- 33 Tamai, M., Matsumoto, K., Omura, S., Koyama, I., Ozawa, Y. and Hanada, K.: In vitro and in vivo inhibition of cysteine proteinases by EST, a new analog of E-64. *J Pharmacobiodyn* 9: 672-677, 1986.
- 34 Saez, M. E., Ramirez-Lorca, R., Moron, F. J. and Ruiz, A.: The therapeutic potential of the calpain family: new aspects. *Drug Discov Today* 11: 917-923, 2006.
- 35 Bulfield, G., Siller, W. G., Wight, P. A. and Moore, K. J.: X chromosome-linked muscular dystrophy (mdx) in the mouse. *Proc Natl Acad Sci U S A* 81: 1189-1192, 1984.
- 36 Courdier-Fruh, I. and Briguet, A.: Utrophin is a calpain substrate in muscle cells. *Muscle Nerve* 33: 753-759, 2006.
- 37 Grady, R. M., Teng, H., Nichol, M. C., Cunningham, J. C., Wilkinson, R. S. and Sanes, J. R.: Skeletal and cardiac myopathies in mice lacking utrophin and dystrophin: a model for Duchenne muscular dystrophy. *Cell* 90: 729-738, 1997.
- 38 Deconinck, A. E., Rafael, J. A., Skinner, J. A., Brown, S. C., Potter, A. C., Metzinger, L., Watt, D. J., Dickson, J. G., Tinsley, J. M. and Davies, K. E.:

Utrophin-dystrophin-deficient mice as a model for Duchenne muscular dystrophy. *Cell* 90: 717-727, 1997.

39 Nakamura, M., Imajoh-Ohmi, S., Suzuki, K. and Kawashima, S.: An endogenous inhibitor of calcium-activated neutral protease in UMX 7.1 hamster dystrophy. *Muscle Nerve* 14: 701-708, 1991.

40 Kawaguchi, N., Fujitani, N., Schaper, J. and Onishi, S.: Pathological changes of myocardial cytoskeleton in cardiomyopathic hamster. *Mol Cell Biochem* 144: 75-79, 1995.

41 Urasawa, N., Wada, M. R., Machida, N., Yuasa, K., Shimatsu, Y., Wakao, Y., Yuasa, S., Sano, T., Nonaka, I., Nakamura, A. and Takeda, S.: Selective vacuolar degeneration in dystrophin-deficient canine Purkinje fibers despite preservation of dystrophin-associated proteins with overexpression of Dp71. *Circulation* 117: 2437-2448, 2008.

42 Yugeta, N., Urasawa, N., Fujii, Y., Yoshimura, M., Yuasa, K., Wada, M. R., Nakura, M., Shimatsu, Y., Tomohiro, M., Takahashi, A., Machida, N., Wakao, Y., Nakamura, A. and Takeda, S.: Cardiac involvement in Beagle-based canine X-linked muscular dystrophy in Japan (CXMDJ): electrocardiographic, echocardiographic, and morphologic studies. *BMC Cardiovasc Disord* 6: 47, 2006.

43 Richard, I., Roudaut, C., Saenz, A., Pogue, R., Grimbergen, J. E., Anderson, L. V., Beley, C., Cobo, A. M., de Diego, C., Eymard, B., Gallano, P., Ginjaar, H. B., Lasa, A., Pollitt, C., Topaloglu, H., Urtizberea, J. A., de Visser, M., van der Kooi, A., Bushby, K., Bakker, E., Lopez de Munain, A., Fardeau, M. and Beckmann, J. S.: Calpainopathy-a survey of mutations and polymorphisms. *Am J Hum Genet* 64: 1524-1540, 1999.

44 Saenz, A., Leturcq, F., Cobo, A. M., Poza, J. J., Ferrer, X., Otaegui, D., Camano, P., Urtasun, M., Vilchez, J., Gutierrez-Rivas, E., Emparanza, J., Merlini, L., Paisan, C., Goicoechea, M., Blazquez, L., Eymard, B., Lochmuller, H., Walter, M., Bonnemann, C., Figarella-Branger, D., Kaplan, J. C., Urtizberea, J. A., Marti-Masso, J. F. and Lopez de Munain, A.: LGMD2A: genotype-phenotype correlations based on a large mutational survey on the calpain 3 gene. *Brain* 128: 732-742, 2005.

45 Kramerova, I., Kudryashova, E., Tidball, J. G. and Spencer, M. J.: Null mutation of calpain 3 (p94) in mice causes abnormal sarcomere formation in vivo and in vitro. *Hum. Mol. Genet.* 13: 1373-1388, 2004.

46 Richard, I., Roudaut, C., Marchand, S., Baghdiguian, S., Herasse, M., Stockholm, D., Ono, Y., Suel, L., Bourg, N., Sorimachi, H., Lefranc, G., Fardeau, M., Sebille, A. and Beckmann, J. S.: Loss of calpain 3 proteolytic activity leads to muscular dystrophy and to apoptosis-associated IkappaBalpha/nuclear factor kappaB pathway perturbation in mice. *J. Cell Biol.* 151: 1583-1590, 2000.

47 Bartoli, M., Roudaut, C., Martin, S., Fougerousse, F., Suel, L., Poupiot, J., Gicquel, E., Noulet, F., Danos, O. and Richard, I.: Safety and efficacy of AAV-mediated calpain 3 gene transfer in a mouse model of limb-girdle muscular dystrophy type 2A. *Mol Ther* 13: 250-259, 2006.

48 Spencer, M. J., Guyon, J. R., Sorimachi, H., Potts, A., Richard, I., Herasse, M., Chamberlain, J., Dalkilic, I., Kunkel, L. M. and Beckmann, J. S.: Stable expression of calpain 3 from a muscle transgene in vivo: immature muscle in transgenic mice suggests a role for calpain 3 in muscle maturation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 99: 8874-8879, 2002.

49 Baier, L. J., Permana, P. A., Yang, X., Pratley, R. E., Hanson, R. L., Shen, G. Q., Mott, D., Knowler, W. C., Cox, N. J., Horikawa, Y., Oda, N., Bell, G. I. and Bogardus, C.: A calpain-10 gene polymorphism is associated with reduced muscle mRNA levels and insulin resistance. *J. Clin. Invest.* 106: R69-73, 2000.

50 Muramatsu, Y., Taniguchi, Y., Kose, H., Matsumoto, K., Yamada, T. and Sasaki, Y.: Capn10, a candidate gene responsible for type 2 diabetes mellitus in the OLETF rat. *IUBMB Life* 55: 533-537, 2003.

51 Cheverud, J. M., Fawcett, G. L., Jarvis, J. P., Norgard, E. A., Pavlicev, M., Pletscher, L. S., Polonsky, K. S., Ye, H., Bell, G. I. and Semenkovich, C. F.: Calpain-10 is a component of the obesity-related quantitative trait locus, Adip1. *J Lipid Res*, 2009.

52 Johnson, J. D., Han, Z., Otani, K., Ye, H., Zhang, Y., Wu, H., Horikawa, Y., Mislser, S., Bell, G. I. and Polonsky, K. S.: RyR2 and calpain-10 delineate a novel apoptosis pathway in pancreatic islets. *J Biol Chem*, 2004.

53 Ehrich, T. H., Kenney, J. P., Vaughn, T. T., Pletscher, L. S. and Cheverud, J. M.: Diet, obesity, and hyperglycemia in LG/J and SM/J mice. *Obes Res* 11: 1400-1410, 2003.

54 Cheverud, J. M., Ehrich, T. H., Kenney, J. P., Pletscher, L. S. and Semenkovich, C. F.: Genetic evidence for discordance between obesity- and diabetes-related traits in the LGXSM recombinant inbred mouse strains. *Diabetes* 53: 2700-2708, 2004.

- 55 Mackay, T. F.: Complementing complexity. *Nat Genet* 36: 1145-1147, 2004.
- 56 Turner, M. D., Cassell, P. G. and Hitman, G. A.: Calpain-10: from genome search to function. *Diabetes Metab Res Rev*, 2005.
- 57 Gleeson, J. G., Allen, K. M., Fox, J. W., Lamperti, E. D., Berkovic, S., Scheffer, I., Cooper, E. C., Dobyns, W. B., Minnerath, S. R., Ross, M. E. and Walsh, C. A.: Doublecortin, a brain-specific gene mutated in human X-linked lissencephaly and double cortex syndrome, encodes a putative signaling protein. *Cell* 92: 63-72, 1998.
- 58 Pilz, D. T., Matsumoto, N., Minnerath, S., Mills, P., Gleeson, J. G., Allen, K. M., Walsh, C. A., Barkovich, A. J., Dobyns, W. B., Ledbetter, D. H. and Ross, M. E.: LIS1 and XLIS (DCX) mutations cause most classical lissencephaly, but different patterns of malformation. *Hum Mol Genet* 7: 2029-2037, 1998.
- 59 Reiner, O., Carrozzo, R., Shen, Y., Wehnert, M., Faustinella, F., Dobyns, W. B., Caskey, C. T. and Ledbetter, D. H.: Isolation of a Miller-Dieker lissencephaly gene containing G protein beta-subunit-like repeats. *Nature* 364: 717-721, 1993.
- 60 Hattori, M., Adachi, H., Tsujimoto, M., Arai, H. and Inoue, K.: Miller-Dieker lissencephaly gene encodes a subunit of brain platelet-activating factor acetylhydrolase [corrected]. *Nature* 370: 216-218, 1994.
- 61 Vallee, R. B., Tai, C. and Faulkner, N. E.: LIS1: cellular function of a disease-causing gene. *Trends Cell Biol* 11: 155-160, 2001.
- 62 Yamada, M., Toba, S., Yoshida, Y., Haratani, K., Mori, D., Yano, Y., Mimori-Kiyosue, Y., Nakamura, T., Itoh, K., Fushiki, S., Setou, M., Wynshaw-Boris, A., Torisawa, T., Toyoshima, Y. Y. and Hirotsune, S.: LIS1 and NDEL1 coordinate the plus-end-directed transport of cytoplasmic dynein. *EMBO J* 27: 2471-2483, 2008.
- 63 Hirotsune, S., Fleck, M. W., Gambello, M. J., Bix, G. J., Chen, A., Clark, G. D., Ledbetter, D. H., McBain, C. J. and Wynshaw-Boris, A.: Graded reduction of Pafah1b1 (Lis1) activity results in neuronal migration defects and early embryonic lethality. *Nat Genet* 19: 333-339, 1998.
- 64 Takano, J., Tomioka, M., Tsubuki, S., Higuchi, M., Iwata, N., Itohara, S., Maki, M. and Saido, T. C.: Calpain mediates excitotoxic DNA fragmentation via mitochondrial pathways in adult brains: evidence from calpastatin mutant mice. *J. Biol. Chem.* 280: 16175-16184, 2005.

- 65 Higuchi, M., Tomioka, M., Takano, J., Shirotani, K., Iwata, N., Masumoto, H., Maki, M., Itohara, S. and Saido, T. C.: Distinct mechanistic roles of calpain and caspase activation in neurodegeneration as revealed in mice overexpressing their specific inhibitors. *J. Biol. Chem.* 280: 15229-15237, 2005.
- 66 Higuchi, M., Iwata, N. and Saido, T. C.: Understanding molecular mechanisms of proteolysis in Alzheimer's disease: progress toward therapeutic interventions. *Biochim Biophys Acta* 1751: 60-67, 2005.
- 67 Azam, M., Andrabi, S. S., Sahr, K. E., Kamath, L., Kuliopulos, A. and Chishti, A. H.: Disruption of the mouse mu-calpain gene reveals an essential role in platelet function. *Mol. Cell. Biol.* 21: 2213-2220, 2001.
- 68 Arthur, J. S., Elce, J. S., Hegadorn, C., Williams, K. and Greer, P. A.: Disruption of the murine calpain small subunit gene, *Capn4*: calpain is essential for embryonic development but not for cell growth and division. *Mol. Cell Biol.* 20: 4474-4481, 2000.
- 69 Dutt, P., Croall, D. E., Arthur, S. C., De Veyra, T., Williams, K., Elce, J. S. and Greer, P. A.: m-Calpain is required for preimplantation embryonic development in mice. *BMC Dev. Biol.* 6: DOI:10.1186/1471-1213X-1186-1183, 2006.
- 70 Zimmerman, U. J., Boring, L., Pak, J. H., Mukerjee, N. and Wang, K. K.: The calpain small subunit gene is essential: its inactivation results in embryonic lethality. *IUBMB Life* 50: 63-68, 2000.
- 71 Franz, T., Winckler, L., Boehm, T. and Dear, T. N.: *Capn5* is expressed in a subset of T cells and is dispensable for development. *Mol. Cell. Biol.* 24: 1649-1654, 2004.
- 72 Saez, M. E., Martinez-Larrad, M. T., Ramirez-Lorca, R., Gonzalez-Sanchez, J. L., Zabena, C., Martinez-Calatrava, M. J., Gonzalez, A., Moron, F. J., Ruiz, A. and Serrano-Rios, M.: Calpain-5 gene variants are associated with diastolic blood pressure and cholesterol levels. *BMC Med Genet* 8: 1, 2007.
- 73 Hata, S., Koyama, S., Kawahara, H., Doi, N., Maeda, T., Toyama-Sorimachi, N., Abe, K., Suzuki, K. and Sorimachi, H.: Stomach-specific calpain, nCL-2, localizes in mucus cells and proteolyzes the  $\beta$ -subunit of coatamer complex,  $\beta$ -COP. *J. Biol. Chem.* 281: 11214-11224, 2006.
- 74 Sorimachi, H., Ishiura, S. and Suzuki, K.: A novel tissue-specific calpain species expressed predominantly in the stomach comprises two

alternative splicing products with and without Ca<sup>2+</sup>-binding domain. *J. Biol. Chem.* 268: 19476-19482, 1993.

75 Lee, H. J., Sorimachi, H., Jeong, S. Y., Ishiura, S. and Suzuki, K.: Molecular cloning and characterization of a novel tissue-specific calpain predominantly expressed in the digestive tract. *Biol. Chem.* 379: 175-183, 1998.

76 Dear, T. N., Moller, A. and Boehm, T.: CAPN11: A calpain with high mRNA levels in testis and located on chromosome 6. *Genomics* 59: 243-247, 1999.

77 Dear, T. N., Meier, N. T., Hunn, M. and Boehm, T.: Gene structure, chromosomal localization, and expression pattern of Capn12, a new member of the calpain large subunit gene family. *Genomics* 68: 152-160, 2000.

78 Kamei, M., Webb, G. C., Young, I. G. and Campbell, H. D.: SOLH, a human homologue of the *Drosophila melanogaster* small optic lobes gene is a member of the calpain and zinc-finger gene families and maps to human chromosome 16p13.3 near CATM (cataract with microphthalmia). *Genomics* 51: 197-206, 1998.

79 Futai, E., Kubo, T., Sorimachi, H., Suzuki, K. and Maeda, T.: Molecular cloning of PalBH, a mammalian homologue of the *Aspergillus* atypical calpain PalB. *Biochim. Biophys. Acta* 1517: 316-319, 2001.

80 Kamei, M., Webb, G. C., Heydon, K., Hendry, I. A., Young, I. G. and Campbell, H. D.: Solh, the mouse homologue of the *Drosophila melanogaster* small optic lobes gene: organization, chromosomal mapping, and localization of gene product to the olfactory bulb. *Genomics* 64: 82-89, 2000.

81 Hauser, M. A., Horrigan, S. K., Salmikangas, P., Torian, U. M., Viles, K. D., Dancel, R., Tim, R. W., Taivainen, A., Bartoloni, L., Gilchrist, J. M., Stajich, J. M., Gaskell, P. C., Gilbert, J. R., Vance, J. M., Pericak-Vance, M. A., Carpen, O., Westbrook, C. A. and Speer, M. C.: Myotilin is mutated in limb girdle muscular dystrophy 1A. *Hum Mol Genet* 9: 2141-2147, 2000.

82 Muchir, A., Bonne, G., van der Kooi, A. J., van Meegen, M., Baas, F., Bolhuis, P. A., de Visser, M. and Schwartz, K.: Identification of mutations in the gene encoding lamins A/C in autosomal dominant limb girdle muscular dystrophy with atrioventricular conduction disturbances (LGMD1B). *Hum Mol Genet* 9: 1453-1459, 2000.

83 Sullivan, T., Escalante-Alcalde, D., Bhatt, H., Anver, M., Bhat, N., Nagashima, K., Stewart, C. L. and Burke, B.: Loss of A-type lamin expression

compromises nuclear envelope integrity leading to muscular dystrophy. *J Cell Biol* 147: 913-920, 1999.

84 McNally, E. M., de Sa Moreira, E., Duggan, D. J., Bonnemann, C. G., Lisanti, M. P., Lidov, H. G., Vainzof, M., Passos-Bueno, M. R., Hoffman, E. P., Zatz, M. and Kunkel, L. M.: Caveolin-3 in muscular dystrophy. *Hum Mol Genet* 7: 871-877, 1998.

85 Minetti, C., Sotgia, F., Bruno, C., Scartezzini, P., Broda, P., Bado, M., Masetti, E., Mazzocco, M., Egeo, A., Donati, M. A., Volonte, D., Galbiati, F., Cordone, G., Bricarelli, F. D., Lisanti, M. P. and Zara, F.: Mutations in the caveolin-3 gene cause autosomal dominant limb-girdle muscular dystrophy. *Nat Genet* 18: 365-368, 1998.

86 Galbiati, F., Engelman, J. A., Volonte, D., Zhang, X. L., Minetti, C., Li, M., Hou, H., Jr., Kneitz, B., Edelmann, W. and Lisanti, M. P.: Caveolin-3 null mice show a loss of caveolae, changes in the microdomain distribution of the dystrophin-glycoprotein complex, and t-tubule abnormalities. *J Biol Chem* 276: 21425-21433, 2001.

87 Galbiati, F., Volonte, D., Chu, J. B., Li, M., Fine, S. W., Fu, M., Bermudez, J., Pedemonte, M., Weidenheim, K. M., Pestell, R. G., Minetti, C. and Lisanti, M. P.: Transgenic overexpression of caveolin-3 in skeletal muscle fibers induces a Duchenne-like muscular dystrophy phenotype. *Proc Natl Acad Sci U S A* 97: 9689-9694, 2000.

88 Hagiwara, Y., Sasaoka, T., Araishi, K., Imamura, M., Yorifuji, H., Nonaka, I., Ozawa, E. and Kikuchi, T.: Caveolin-3 deficiency causes muscle degeneration in mice. *Hum Mol Genet* 9: 3047-3054, 2000.

89 Sunada, Y., Ohi, H., Hase, A., Hosono, T., Arata, S., Higuchi, S., Matsumura, K. and Shimizu, T.: Transgenic mice expressing mutant caveolin-3 show severe myopathy associated with increased nNOS activity. *Hum Mol Genet* 10: 173-178, 2001.

90 Speer, M. C., Vance, J. M., Grubber, J. M., Lennon Graham, F., Stajich, J. M., Viles, K. D., Rogala, A., McMichael, R., Chutkow, J., Goldsmith, C., Tim, R. W. and Pericak-Vance, M. A.: Identification of a new autosomal dominant limb-girdle muscular dystrophy locus on chromosome 7. *Am J Hum Genet* 64: 556-562, 1999.

91 Messina, D. N., Speer, M. C., Pericak-Vance, M. A. and McNally, E. M.: Linkage of familial dilated cardiomyopathy with conduction defect and muscular dystrophy to chromosome 6q23. *Am J Hum Genet* 61: 909-917, 1997.

92 Palenzuela, L., Andreu, A. L., Gamez, J., Vila, M. R., Kunimatsu, T., Meseguer, A., Cervera, C., Fernandez Cadenas, I., van der Ven, P. F., Nygaard, T. G., Bonilla, E. and Hirano, M.: A novel autosomal dominant limb-girdle muscular dystrophy (LGMD 1F) maps to 7q32.1-32.2. *Neurology* 61: 404-406, 2003.

93 Starling, A., Kok, F., Passos-Bueno, M. R., Vainzof, M. and Zatz, M.: A new form of autosomal dominant limb-girdle muscular dystrophy (LGMD1G) with progressive fingers and toes flexion limitation maps to chromosome 4p21. *Eur J Hum Genet* 12: 1033-1040, 2004.

94 Bashir, R., Britton, S., Strachan, T., Keers, S., Vafiadaki, E., Lako, M., Richard, I., Marchand, S., Bourg, N., Argov, Z., Sadeh, M., Mahjneh, I., Marconi, G., Passos-Bueno, M. R., Moreira Ede, S., Zatz, M., Beckmann, J. S. and Bushby, K.: A gene related to *Caenorhabditis elegans* spermatogenesis factor *fer-1* is mutated in limb-girdle muscular dystrophy type 2B. *Nat Genet* 20: 37-42, 1998.

95 Bittner, R. E., Anderson, L. V., Burkhardt, E., Bashir, R., Vafiadaki, E., Ivanova, S., Raffelsberger, T., Maerk, I., Hoger, H., Jung, M., Karbasiyan, M., Storch, M., Lassmann, H., Moss, J. A., Davison, K., Harrison, R., Bushby, K. M. and Reis, A.: Dysferlin deletion in SJL mice (SJL-Dysf) defines a natural model for limb girdle muscular dystrophy 2B. *Nat Genet* 23: 141-142, 1999.

96 Noguchi, S., McNally, E. M., Ben Othmane, K., Hagiwara, Y., Mizuno, Y., Yoshida, M., Yamamoto, H., Bonnemann, C. G., Gussoni, E., Denton, P. H., Kyriakides, T., Middleton, L., Hentati, F., Ben Hamida, M., Nonaka, I., Vance, J. M., Kunkel, L. M. and Ozawa, E.: Mutations in the dystrophin-associated protein gamma-sarcoglycan in chromosome 13 muscular dystrophy. *Science* 270: 819-822, 1995.

97 Hack, A. A., Ly, C. T., Jiang, F., Clendenin, C. J., Sigrist, K. S., Wollmann, R. L. and McNally, E. M.: Gamma-sarcoglycan deficiency leads to muscle membrane defects and apoptosis independent of dystrophin. *J Cell Biol* 142: 1279-1287, 1998.

98 Roberds, S. L., Leturcq, F., Allamand, V., Piccolo, F., Jeanpierre, M., Anderson, R. D., Lim, L. E., Lee, J. C., Tome, F. M., Romero, N. B. and et al.: Missense mutations in the *adhalin* gene linked to autosomal recessive muscular dystrophy. *Cell* 78: 625-633, 1994.

99 Duclos, F., Straub, V., Moore, S. A., Venzke, D. P., Hrstka, R. F., Crosbie, R. H., Durbeej, M., Lebakken, C. S., Ettinger, A. J., van der Meulen, J.,

Holt, K. H., Lim, L. E., Sanes, J. R., Davidson, B. L., Faulkner, J. A., Williamson, R. and Campbell, K. P.: Progressive muscular dystrophy in alpha-sarcoglycan-deficient mice. *J Cell Biol* 142: 1461-1471, 1998.

100 Lim, L. E., Duclos, F., Broux, O., Bourg, N., Sunada, Y., Allamand, V., Meyer, J., Richard, I., Moomaw, C., Slaughter, C. and et al.: Beta-sarcoglycan: characterization and role in limb-girdle muscular dystrophy linked to 4q12. *Nat Genet* 11: 257-265, 1995.

101 Bonnemann, C. G., Modi, R., Noguchi, S., Mizuno, Y., Yoshida, M., Gussoni, E., McNally, E. M., Duggan, D. J., Angelini, C. and Hoffman, E. P.: Beta-sarcoglycan (A3b) mutations cause autosomal recessive muscular dystrophy with loss of the sarcoglycan complex. *Nat Genet* 11: 266-273, 1995.

102 Durbeej, M., Cohn, R. D., Hrstka, R. F., Moore, S. A., Allamand, V., Davidson, B. L., Williamson, R. A. and Campbell, K. P.: Disruption of the beta-sarcoglycan gene reveals pathogenetic complexity of limb-girdle muscular dystrophy type 2E. *Mol Cell* 5: 141-151, 2000.

103 Nigro, V., de Sa Moreira, E., Piluso, G., Vainzof, M., Belsito, A., Politano, L., Puca, A. A., Passos-Bueno, M. R. and Zatz, M.: Autosomal recessive limb-girdle muscular dystrophy, LGMD2F, is caused by a mutation in the delta-sarcoglycan gene. *Nat Genet* 14: 195-198, 1996.

104 Guyon, J. R., Mosley, A. N., Jun, S. J., Montanaro, F., Steffen, L. S., Zhou, Y., Nigro, V., Zon, L. I. and Kunkel, L. M.: Delta-sarcoglycan is required for early zebrafish muscle organization. *Exp Cell Res* 304: 105-115, 2005.

105 Sakamoto, A., Ono, K., Abe, M., Jasmin, G., Eki, T., Murakami, Y., Masaki, T., Toyooka, T. and Hanaoka, F.: Both hypertrophic and dilated cardiomyopathies are caused by mutation of the same gene, delta-sarcoglycan, in hamster: an animal model of disrupted dystrophin-associated glycoprotein complex. *Proc Natl Acad Sci U S A* 94: 13873-13878, 1997.

106 Moreira, E. S., Wiltshire, T. J., Faulkner, G., Nilforoushan, A., Vainzof, M., Suzuki, O. T., Valle, G., Reeves, R., Zatz, M., Passos-Bueno, M.-R. and Jenne, D. E.: Limb-girdle muscular dystrophy type 2G is caused by mutations in the gene encoding the sarcomeric protein telethonin. *Nat Genet* 24: 163-166, 2000.

107 Frosk, P., Weiler, T., Nylen, E., Sudha, T., Greenberg, C. R., Morgan, K., Fujiwara, T. M. and Wrogemann, K.: Limb-girdle muscular dystrophy type 2H associated with mutation in TRIM32, a putative E3-ubiquitin-ligase gene. *Am J Hum Genet* 70: 663-672, 2002.

108 Kudryashova, E., Wu, J., Havton, L. A. and Spencer, M. J.: Deficiency of the E3 ubiquitin ligase TRIM32 in mice leads to a myopathy with a neurogenic component. *Hum Mol Genet* 18: 1353-1367, 2009.

109 Brockington, M., Yuva, Y., Prandini, P., Brown, S. C., Torelli, S., Benson, M. A., Herrmann, R., Anderson, L. V., Bashir, R., Burgunder, J. M., Fallet, S., Romero, N., Fardeau, M., Straub, V., Storey, G., Pollitt, C., Richard, I., Sewry, C. A., Bushby, K., Voit, T., Blake, D. J. and Muntoni, F.: Mutations in the fukutin-related protein gene (FKRP) identify limb girdle muscular dystrophy 2I as a milder allelic variant of congenital muscular dystrophy MDC1C. *Hum Mol Genet* 10: 2851-2859, 2001.

110 Ackroyd, M. R., Skordis, L., Kaluarachchi, M., Godwin, J., Prior, S., Fidanboylu, M., Piercy, R. J., Muntoni, F. and Brown, S. C.: Reduced expression of fukutin related protein in mice results in a model for fukutin related protein associated muscular dystrophies. *Brain* 132: 439-451, 2009.

111 Thornhill, P., Bassett, D., Lochmuller, H., Bushby, K. and Straub, V.: Developmental defects in a zebrafish model for muscular dystrophies associated with the loss of fukutin-related protein (FKRP). *Brain* 131: 1551-1561, 2008.

112 Hackman, P., Vihola, A., Haravuori, H., Marchand, S., Sarparanta, J., De Seze, J., Labeit, S., Witt, C., Peltonen, L., Richard, I. and Udd, B.: Tibial muscular dystrophy is a titinopathy caused by mutations in TTN, the gene encoding the giant skeletal-muscle protein titin. *Am J Hum Genet* 71: 492-500, 2002.

113 Garvey, S. M., Rajan, C., Lerner, A. P., Frankel, W. N. and Cox, G. A.: The muscular dystrophy with myositis (mdm) mouse mutation disrupts a skeletal muscle-specific domain of titin. *Genomics* 79: 146-149, 2002.

114 Gramlich, M., Michely, B., Krohne, C., Heuser, A., Erdmann, B., Klaassen, S., Hudson, B., Magarin, M., Kirchner, F., Todiras, M., Granzier, H., Labeit, S., Thierfelder, L. and Gerull, B.: Stress-induced dilated cardiomyopathy in a knock-in mouse model mimicking human titin-based disease. *J Mol Cell Cardiol* 47: 352-358, 2009.

115 Witt, C. C., Ono, Y., Puschmann, E., McNabb, M., Wu, Y., Gotthardt, M., Witt, S. H., Haak, M., Labeit, D., Gregorio, C. C., Sorimachi, H., Granzier, H. and Labeit, S.: Induction and myofibrillar targeting of CARP, and suppression of the Nkx2.5 pathway in the MDM mouse with impaired titin-based signaling. *J. Mol. Biol.* 336: 145-154, 2004.

116 Hayashi, C., Ono, Y., Doi, N., Kitamura, F., Tagami, M., Mineki, R., Arai, T., Taguchi, H., Yanagida, M., Hirner, S., Labeit, D., Labeit, S. and Sorimachi, H.: Multiple molecular interactions implicate the connectin/titin N2A region as a modulating scaffold for p94/calpain 3 activity in skeletal muscle. *J Biol Chem* 283: 14801-14814, 2008.

117 Balci, B., Uyanik, G., Dincer, P., Gross, C., Willer, T., Talim, B., Haliloglu, G., Kale, G., Hehr, U., Winkler, J. and Topaloglu, H.: An autosomal recessive limb girdle muscular dystrophy (LGMD2) with mild mental retardation is allelic to Walker-Warburg syndrome (WWS) caused by a mutation in the POMT1 gene. *Neuromuscul Disord* 15: 271-275, 2005.

118 Jarry, J., Rioux, M. F., Bolduc, V., Robitaille, Y., Khoury, V., Thiffault, I., Tetreault, M., Loisel, L., Bouchard, J. P. and Brais, B.: A novel autosomal recessive limb-girdle muscular dystrophy with quadriceps atrophy maps to 11p13-p12. *Brain* 130: 368-380, 2007.

119 Godfrey, C., Escolar, D., Brockington, M., Clement, E. M., Mein, R., Jimenez-Mallebrera, C., Torelli, S., Feng, L., Brown, S. C., Sewry, C. A., Rutherford, M., Shapira, Y., Abbs, S. and Muntoni, F.: Fukutin gene mutations in steroid-responsive limb girdle muscular dystrophy. *Ann Neurol* 60: 603-610, 2006.

120 Takeda, S., Kondo, M., Sasaki, J., Kurahashi, H., Kano, H., Arai, K., Masaki, K., Fukui, T., Kobayashi, K., Tachikawa, M., Imamura, M., Nakamura, Y., Shimizu, T., Murakami, T., Sunada, Y., Fujikado, T., Matsumura, K., Terashima, T. and Toda, T.: Fukutin is required for maintenance of muscle integrity, cortical histiogenesis and normal eye development. *Hum Mol Genet* 12: 1449-1459, 2003.

121 Biancheri, R., Falace, A., Tessa, A., Pedemonte, M., Scapolan, S., Cassandrini, D., Aiello, C., Rossi, A., Broda, P., Zara, F., Santorelli, F. M., Minetti, C. and Bruno, C.: POMT2 gene mutation in limb-girdle muscular dystrophy with inflammatory changes. *Biochem Biophys Res Commun* 363: 1033-1037, 2007.

122 Godfrey, C., Clement, E., Mein, R., Brockington, M., Smith, J., Talim, B., Straub, V., Robb, S., Quinlivan, R., Feng, L., Jimenez-Mallebrera, C., Mercuri, E., Manzur, A. Y., Kinali, M., Torelli, S., Brown, S. C., Sewry, C. A., Bushby, K., Topaloglu, H., North, K., Abbs, S. and Muntoni, F.: Refining genotype phenotype correlations in muscular dystrophies with defective glycosylation of dystroglycan. *Brain* 130: 2725-2735, 2007.

123 Tome, F. M., Evangelista, T., Leclerc, A., Sunada, Y., Manole, E., Estournet, B., Barois, A., Campbell, K. P. and Fardeau, M.: Congenital muscular dystrophy with merosin deficiency. *C R Acad Sci III* 317: 351-357, 1994.

124 Helbling-Leclerc, A., Zhang, X., Topaloglu, H., Cruaud, C., Tesson, F., Weissenbach, J., Tome, F. M., Schwartz, K., Fardeau, M., Tryggvason, K. and et al.: Mutations in the laminin alpha 2-chain gene (LAMA2) cause merosin-deficient congenital muscular dystrophy. *Nat Genet* 11: 216-218, 1995.

125 Xu, H., Wu, X. R., Wewer, U. M. and Engvall, E.: Murine muscular dystrophy caused by a mutation in the laminin alpha 2 (Lama2) gene. *Nat Genet* 8: 297-302, 1994.

126 Xu, H., Christmas, P., Wu, X. R., Wewer, U. M. and Engvall, E.: Defective muscle basement membrane and lack of M-laminin in the dystrophic dy/dy mouse. *Proc Natl Acad Sci U S A* 91: 5572-5576, 1994.

127 Sunada, Y., Bernier, S. M., Kozak, C. A., Yamada, Y. and Campbell, K. P.: Deficiency of merosin in dystrophic dy mice and genetic linkage of laminin M chain gene to dy locus. *J Biol Chem* 269: 13729-13732, 1994.

128 Bione, S., Maestrini, E., Rivella, S., Mancini, M., Regis, S., Romeo, G. and Toniolo, D.: Identification of a novel X-linked gene responsible for Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Nat Genet* 8: 323-327, 1994.

129 Ozawa, R., Hayashi, Y. K., Ogawa, M., Kurokawa, R., Matsumoto, H., Noguchi, S., Nonaka, I. and Nishino, I.: Emerin-lacking mice show minimal motor and cardiac dysfunctions with nuclear-associated vacuoles. *Am J Pathol* 168: 907-917, 2006.

130 Melcon, G., Kozlov, S., Cutler, D. A., Sullivan, T., Hernandez, L., Zhao, P., Mitchell, S., Nader, G., Bakay, M., Rottman, J. N., Hoffman, E. P. and Stewart, C. L.: Loss of emerin at the nuclear envelope disrupts the Rb1/E2F and MyoD pathways during muscle regeneration. *Hum Mol Genet* 15: 637-651, 2006.

131 Gueneau, L., Bertrand, A. T., Jais, J. P., Salih, M. A., Stojkovic, T., Wehnert, M., Hoeltzenbein, M., Spuler, S., Saitoh, S., Verschueren, A., Tranchant, C., Beuvin, M., Lacene, E., Romero, N. B., Heath, S., Zelenika, D., Voit, T., Eymard, B., Ben Yaou, R. and Bonne, G.: Mutations of the FHL1 gene cause Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Am J Hum Genet* 85: 338-353, 2009.

132 Quinzii, C. M., Vu, T. H., Min, K. C., Tanji, K., Barral, S., Grewal, R. P., Kattah, A., Camano, P., Otaegui, D., Kunimatsu, T., Blake, D. M., Wilhelmsen, K. C., Rowland, L. P., Hays, A. P., Bonilla, E. and Hirano, M.:

X-linked dominant scapuloperoneal myopathy is due to a mutation in the gene encoding four-and-a-half-LIM protein 1. *Am J Hum Genet* 82: 208-213, 2008.

133 Zhang, Q., Bethmann, C., Worth, N. F., Davies, J. D., Wasner, C., Feuer, A., Ragnauth, C. D., Yi, Q., Mellad, J. A., Warren, D. T., Wheeler, M. A., Ellis, J. A., Skepper, J. N., Vorgerd, M., Schlotter-Weigel, B., Weissberg, P. L., Roberts, R. G., Wehnert, M. and Shanahan, C. M.: Nesprin-1 and -2 are involved in the pathogenesis of Emery Dreifuss muscular dystrophy and are critical for nuclear envelope integrity. *Hum Mol Genet* 16: 2816-2833, 2007.

134 Kaplan, J. C.: Gene table of monogenic neuromuscular disorders (nuclear genome only) Vol 19. No 1 January 2009. *Neuromuscul Disord* 19: 77-98, 2009.

表 1 肢帯型及び主な筋ジストロフィーとその責任遺伝子

型	責任遺伝子座	遺伝形式	責任遺伝子	責任遺伝子産物	局在	機能	同定した文献	モデル動物の文献	同一遺伝子による他の筋疾患
LGMD1A	5q31.2	優性	<i>MYOT</i>	myotilin	Z-線	構造蛋白質	81)	-	DMY, MFM, SBM
LGMD1B	1q22	優性	<i>LMNA</i>	lamin A/C	核内膜	構造蛋白質	82)	83)	EDMD2, 3, CMD1A, CMT2B1, DMY, HCK, RMD2, CMH, LQT9
LGMD1C	3p25	優性	<i>CAV3</i>	caveolin-3	細胞膜	構造蛋白質	84,85)	86-89)	
LGMD1D	7q	優性	n.d.	n.d.	-	-	90)	-	
LGMD1E	6q23	優性	n.d.	n.d.	-	-	91)	-	=CMD1F
LGMD1F	7q32.1-32.2	優性	n.d.	n.d.	-	-	92)	-	
LGMD1G	4q21	優性	n.d.	n.d.	-	-	93)	-	
LGMD2A	15q15.1	劣性	<i>CAPN3</i>	p94/calpain3	筋原線維・核	プロテアーゼ	27)	45,46)	
LGMD2B	2p13	劣性	<i>DYSF</i>	dysferlin	細胞膜	構造蛋白質	94)	95)	MM
LGMD2C	13q12	劣性	<i>SGCG</i>	$\gamma$ -sarcoglycan	細胞膜	構造蛋白質	96)	97)	
LGMD2D	17q12-21	劣性	<i>SGCA</i>	$\alpha$ -sarcoglycan	細胞膜	構造蛋白質	98)	99)	
LGMD2E	4q12	劣性	<i>SGCB</i>	$\beta$ -sarcoglycan	細胞膜	構造蛋白質	100,101)	102)	
LGMD2F	5q33	劣性	<i>SCGD</i>	$\delta$ -sarcoglycan	細胞膜	構造蛋白質	103)	104,105)	
LGMD2G	17q12	劣性	<i>TCAP</i>	T-cap/telethonin	Z-線	構造蛋白質	106)	-	
LGMD2H	9q33	劣性	<i>TRIM32</i>	TRIM32	細胞質?	RING型 Ub リガーゼ	107)	108)	SM
LGMD2I	19q13.3	劣性	<i>FKRP</i>	fukutin-related protein	細胞膜	糖鎖修飾酵素	109)	110,111)	MDC1C, WWS, MEB
LGMD2J	2q31	劣性	<i>TTN</i>	connectin/titin	筋原線維	リン酸化酵素・構造蛋白質	112)	113-116)	TMD, HMERF, CMH9, CMD1G
LGMD2K	9q34	劣性	<i>POMT1</i>	protein-O-mannosyl-transferase 1	細胞膜外	糖鎖修飾酵素	117)	-	WWS
LGMD2L	11p14.3	劣性	<i>ANO5</i>	anoctamin 5	細胞膜	イオン・チャネル	118)	-	
LGMD2M	9q31	劣性	<i>FKTN</i>	fukutin	細胞膜外	糖鎖修飾酵素	119)	120)	FCMD, WWS, CMD
LGMD2N	14q24	劣性	<i>POMT2</i>	protein-O-mannosyl-transferase 2	細胞膜外	糖鎖修飾酵素	121)	-	WWS, MEB
LGMD2O	1p34	劣性	<i>POMGNT1</i>	protein-O-linked mannose N-acetylglucosaminyl-transferase 2	$\beta$ -1,2-細胞膜外	糖鎖修飾酵素	122)	-	WWS, MEB
DMD (Duchenne), BMD (Becker)	Xp21.1	劣性	<i>DMD</i>	dystrophin	細胞膜下	構造蛋白質	31)	31,37,38,41,42)	CMD3B
MDC	6q22-23	劣性	<i>LAMA2</i>	laminin $\alpha$ 2	細胞膜外	構造蛋白質	123,124)	125-127)	
EDMD	Xq28	劣性	<i>EMD</i>	emerin	核内膜	構造蛋白質	128)	129,130)	
EDMD type 2	Xq26.3	劣性	<i>FHL1</i>	four and a half LIM domain 1	細胞質	アダプター蛋白質	131,132)	-	RBM, XMPMA, XPMD
EDMD with nesprin-1 defect	6q25	優性	<i>SYNE1</i>	spectrin-repeat containing nuclear envelope 1	核内膜	構造蛋白質	133)	-	SCAR8
EDMD with nesprin-2 defect	4q23	優性	<i>SYNE2</i>	spectrin-repeat containing nuclear envelope 2	核内膜	構造蛋白質	133)	-	

その他の筋疾患に関しては、文献<sup>134)</sup>及びウェブサイト <http://www.muscle-genetable.org> を参照、n.d.: 未同定

CMD: cardiomyopathy, CMH: familial hypertrophic cardiomyopathy, DMY: distal myopathy, EDMD: Emery-Dreifuss muscular dystrophy, FCMD: Fukuyama-type congenital muscular dystrophy, HCK: hyper CKemia, HMERF: hereditary myopathy with early respiratory failure (Edström myopathy), LQT: long QT syndrome, MDC: muscular dystrophy, congenital, MEB: Muscle-eye-brain disease, MFM: myofibrillar myopathy, MM: Miyoshi myopathy, RBM: reducing body myopathy, RMD: rippling muscle disease, SBM: spheroid body myopathy, SM: sarco-tubular myopathy, TMD: tibial muscular dystrophy, WWS: Walker-Warburg syndrome, XMPMA: X-linked myopathy with postural muscle atrophy, XPMD: scapulo-peroneal myopathy

	発現組織	関連する病態等
制御サブユニット 30K (CAPNS1) 30K-2 (CAPNS2)	ubiquitous	em. lethal (E12) N.D.
典型型 (Typical Calpains)	$\mu$ CL (CAPN1) mCL (CAPN2) CAPN13, 14	platelet functions em. lethal (E3) N.D.
	nCL-2 (CAPN8) nCL-4 (CAPN9) CAPN11 CAPN12	N.D. N.D. N.D. N.D.
	gastrointestine gastrointestine testis hair follicle cell	
	p94 (CAPN3)	sk. muscle muscular dystrophy
	非典型型 (Atypical Calpains)	PaIBH (CAPN7) hTRA-3 (CAPN5) Calpain 10a CANPX (CAPN6)
placenta, em. sk. muscle		
SOLH (CAPN15)		ubiquitous N.D.
Demi-calpain (CAPN16)		? N.D.
内在性特異的 阻害タンパク質 Calpastatin (CAST)		excitotoxic neuronal death

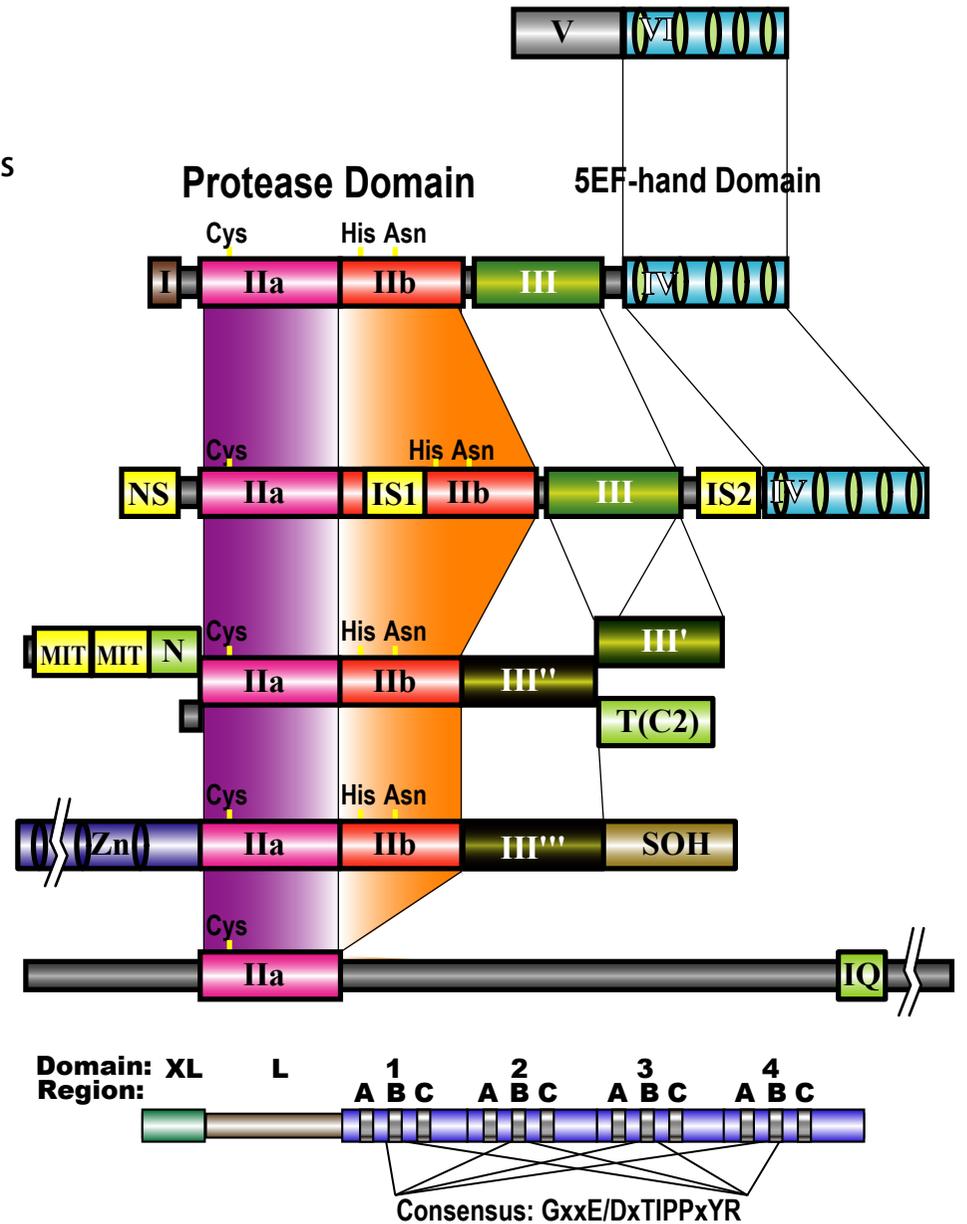


図1 哺乳類カルパイン及び関連分子の構造と関連する病態など

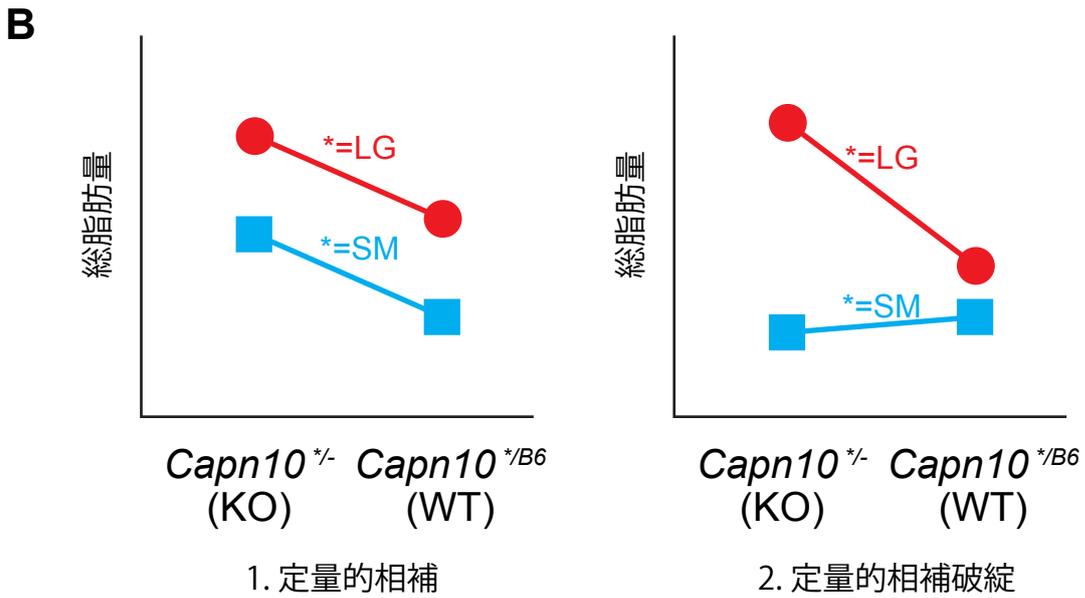
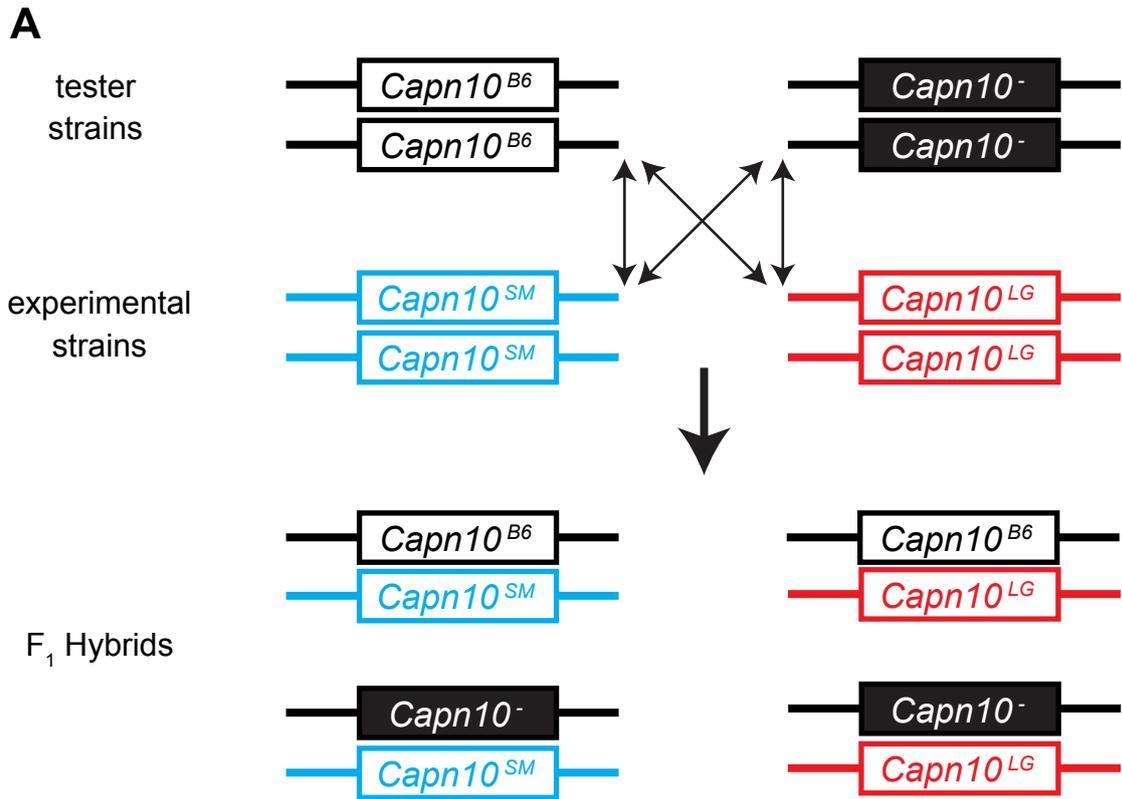


图2 定量的交配相補検定 (QHCT)

## 図の説明

### 図1 哺乳類カルパイン及び関連分子の構造と関連する病態など

哺乳類に存在する主要なカルパイン関連分子の構造を模式的に分類して示した。典型型及び非典型型の2つの構造に分割され、発現は普遍型（黒字）と組織特異型（反転白字）に分かれる。最も研究の進んでいる $\mu$ -、 $m$ -カルパイン（典型型）は、各々 $\mu$ CL+30K、 $m$ CL+30Kのヘテロ二量体酵素として機能する。他の分子種の4次構造は不明である。CAPN11+30Kはニワトリでは最も量が多い普遍的カルパインで、おそらく哺乳類の $\mu$ -、 $m$ -カルパインの両方の機能を果たしているが、哺乳類のCAPN11は精巣特異的な発現を示し、ほとんどの組織には発現していない。

I: 調節領域; IIa, IIb: プロテアーゼ領域の2つのサブドメイン; III, III', III'': C2ドメイン様 $Ca^{2+}$ -結合領域; IV, VI: PEFドメイン; V: 疎水性領域; NS, IS1, IS2: p94に特徴的な配列; T(C2): TRA-3のC2ドメイン; SOH: SOL相同領域; MIT: 微小管相互作用モチーフ; IQ: カルモジュリン相互作用モチーフ; Zn: Zn-フィンガーモチーフ; XL, L: カルパスタチンN末端領域; Domain 1~4 (CSTN): 各々が阻害活性を持つ

### 図2 定量的交配相補検定 (QHCT)

A.  $F_1$  交配: C57BL/6Jの野生型 ( $Capn10^{B6/B6}$  とする) 及び  $Capn10^{-/-}$  と、LG/J ( $Capn10^{LG/LG}$  とする) 及び SM/J ( $Capn10^{SM/SM}$  とする) をそれぞれ交配させると、 $Capn10^{SM/B6}$ 、 $Capn10^{SM/-}$ 、 $Capn10^{LG/B6}$  及び  $Capn10^{LG/-}$  の4通りのハイブリッドができる。B. QHCT: これら4種のハイブリッドの表現型を解析すると、もし tester 遺伝子座  $Capn10$  が experimental strains の QTLs と無関係であれば、SMかLGか、 $Capn10$  が有か無かでそれぞれ独立に影響を受け、定量的 (=SMでもLGでも同程度の) 相補が起こるか、或いは、全く相補されない(1)。しかし、もし tester の遺伝子タイプにより定量的相補が破綻した場合(2)、表現型と tester 遺伝子は機能的関連があると言える。例えば、SM=B6, LG=- (null)であったとしたら、SMハイブリッドは  $Capn10^{B6/-}$  及び  $Capn10^{B6/B6}$  と、LGハイブリッドは  $Capn10^{-/-}$  及び  $Capn10^{B6/-}$  と同じ事になり、 $Capn10$  は優性形式で総脂肪量を減らす遺伝子と言うことになる (現実はその単純ではない)。