

福山型筋ジストロフィー 仕組みの解明 治療法開発

戸田達史

神戸大学大学院医学研究科 神経内科学／分子脳科学

デュシェンヌ型筋ジストロフィーの原因遺伝子としてジストロフィンが発見されて以来、この 20 年間で、40 種以上の筋ジストロフィー原因遺伝子が報告されている。我が国において、デュシェンヌ型に次いで多い小児期筋ジストロフィーである福山型先天性筋ジストロフィー (FCMD) は、先天性筋ジストロフィーに多小脳回などの脳奇形を伴う常染色体性劣性遺伝疾患であり、我々の 90 人に 1 人が保因者である。1960 年に福山幸夫博士によって発見され、その約 40 年後の 1998 年に、我々によって、原因遺伝子フクチンが同定された。

福山型は、muscle-eye-brain 病(MEB)などと類似疾患とされる。我々は遠藤玉夫博士らとともに糖転移酵素 POMGnT1 の遺伝子が MEB 原因遺伝子であることを明らかにした。FCMD や MEB、Walker-Warburg(WWS)症候群、肢帯型 2I 型などに共通した病態として、 α ジストログリカンの糖鎖修飾異常が発見され、 α ジストログリカノパチーという新しい疾患概念が確立された。糖転移酵素の欠損により α ジストログリカンの糖鎖修飾が乱れ、ラミニンなどとの結合ができなくなり、脳奇形を伴う筋ジストロフィーが発症していると考えられている。

さらに近年、福山型筋ジストロフィーの根本的治療法につながる分子メカニズムと治療法を発見した。殆どの FCMD 患者は、フクチン遺伝子の 3' 非翻訳領域に約 3kb の SVA 型レトロトランスポゾンの挿入変異を持つ。我々は、FCMD が SVA の挿入により誘導される「スプライシング異常症」であることを見いだした。さらに異常スプライシングを阻止するため、スプライシング配列を標的とするアンチセンス核酸を設計し、患者由来細胞に導入、及び FCMD モデルマウスに筋注ならびに全身投与した結果、患者由来細胞において正常のフクチンが回復し、またモデルマウスにおいて正常フクチンの回復、 α ジストログリカンの糖鎖修飾及びラミニン結合能の回復が確認された。SVA のエクソントラッピング機能はヒトの疾患や進化に関与しており、FCMD に対しては初の根治療法実現の可能性が示唆される (エクソントラップ阻害療法)。

本講演では、福山型筋ジストロフィーの臨床、遺伝子、病態、分子標的治療などを概観する。