

# 福山型筋ジストロフィー発症 メカニズムの解明と治療への応用

神戸大学 大学院医学研究科 教授  
**戸田達史**



## 研究の背景

福山型先天性筋ジストロフィーは、福山幸夫先生が発見した筋ジストロフィーで、生後9ヵ月以内（つまり先天性）に重度の筋力低下という筋ジストロフィーに特有の症状とともに、脳の構造異常による精神遅滞があらわれるという特徴をもっています。約半数にけいれん症状があり、近視、網膜剥離などの眼の症状を伴う場合もあります。日本人に多く、海外にはまれな病気です。おすわりまでできるお子さんは多いのですが、歩行可能な子は10%以下と数少ないです。小児の筋疾患の中では日本で2番目に多く、10代のうちに死に至る重篤な疾患ですが、有効な治療法はありません。私たちは1998年に位置的クローニングという手法により福山型の原因遺伝子であるフクチンを同定しました(Kobayashi et al. Nature, 394:388-392, 1998)。殆どの患者のフクチン遺伝子には、末端側にあるタンパク質をコードしない3'非翻訳領域に、約3000塩基長のSVAという「動く遺伝子」レトロトランスポゾンが挿入されています。この変異は約100世代前、日本人祖先の1人に生じたとされ、日本人の約90人に1人が変異保因者と考えられています。

## 研究の成果

今回、池田真理子、小林千浩ら、私たち研究グループは、このSVA「動く遺伝子」挿入配列が、フクチン遺伝子から転写されたRNAにおいて、余分な配列を切り取る「スプライン

グ」に異常を起こしていることを明らかにしました。これにより必要な配列まで切り取ってしまい、フクチンタンパク質が正常に作られなくなっていました。そしてこの切り取り配列と相補的なアンチセンス核酸を用いれば、スプライシング異常を修正し、正常なフクチンタンパク質が作られることがわかりました。具体的にはマウスへの静脈からの全身投与や、ヒト患者細胞でその効果が実証されています。これは福山型の根本的な分子標的治療に道を開くものです。また、筋ジストロフィーにもっとも多いデュシャンヌ型とは異なり、福山型は患者のほとんどが同じ変異を起こしているため、1種類のアンチセンス核酸製剤で治療が可能であるという利点もあります(Taniguchi-Ikeda et al. Nature, 478:127-131, 2011)。

## 今後の展望

福山型は我が国で初めて記載された疾患であり、患者数も多く、我が国の研究により、治療法開発をすすめることは我々の責務である、と考えます。今後は核酸化合物配列の至適化、薬物投与量の調整、投与量の検討、毒性試験などを行い、一日も早く臨床試験を実現させたいと思います。

## 関連する科研費

平成23-25年度 基盤研究(A)「福山型筋ジストロフィーおよび類縁疾患の分子標的治療と病態解明」

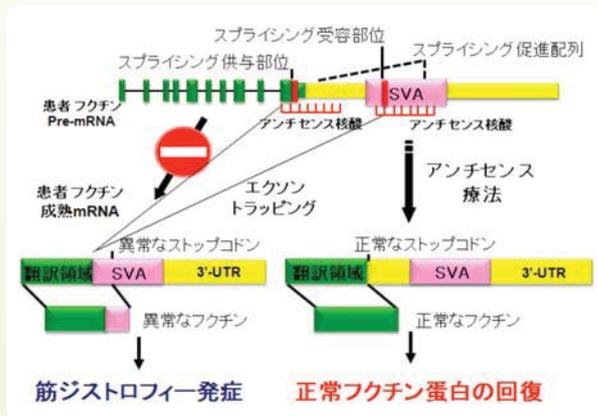


図1 福山型のSVA型「動く遺伝子」挿入によるエクソントラッピングという作用によるスプライシング異常と、それをおさなないためのアンチセンス治療の構想

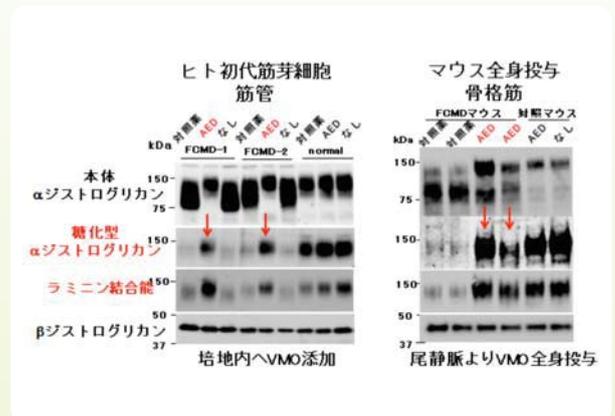


図2 福山型に対するAED療法というアンチセンス核酸により、フクチンの作用であるαジストログリカンの糖鎖がつき、またラミニンという物質の結合能が回復している。(左:ヒト筋肉細胞、右:マウス骨格筋)

(記事制作協力:科学コミュニケーター 福成海央)