

## 筋強直性ジストロフィー

本症は成人の筋疾患ではもっとも頻度が高く、人口10万人あたり約5人とわれています。筋強直（ミオトニア）とは、収縮した筋肉が、弛緩するときに時間がかかることをいいます。たとえば、手をぐっと握ってパッと開くときに、指が曲がったままなかなか伸びません。この筋強直以外に、筋肉の力が弱くなる、白内障になりやすい、ホルモンの異常がくるなど、全身のいろいろな場所が冒されます。症状には幅があって、自分では異常に気づかない人から、車椅子生活になる人まであります。この病気の遺伝子の異常についての研究が進んでいます。治療法の開発が期待されています。



## 筋強直性ジストロフィーの原因と治療戦略

【研究課題】 スプライシングを利用した筋強直性ジストロフィーの治療

石浦章一

東京大学 大学院総合文化研究科 教授

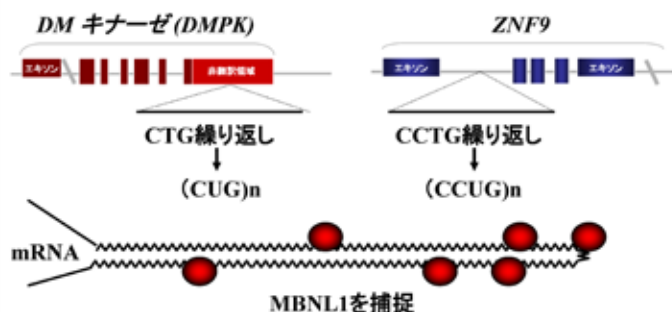


図1 筋強直性ジストロフィー (DM) の原因

■筋強直性ジストロフィー原因は遺伝子が伸びることだった

### 1. 筋強直性ジストロフィー (Dystrophia Myotonica, DM)

筋強直性ジストロフィーは、我が国で一番多い成人型の筋疾患です。症状は、人によってさまざまで、ミオトニアが特徴なのですが、その他に耐糖能の異常、禿頭、精神遅滞、性腺萎縮などが見られます。この病気は遺伝性なのですが、家系の中で発症がだんだん早まる「表現促進現象」が見られます。残念ながら、本症を抜本的に治療する薬はできていませんが、原因がわかったので世界中で標的を絞った治療法の開発が行われています。

### 2. 遺伝子の伸長

本症には遺伝的に異なる2つの型があることが報告されています。DM1型は、第19染色体にあるDMキナーゼ (DMPK) 遺伝子のちょっと後ろにあるCTGの繰り返しの伸長が原因であり、DM2型は第3染色体にあるZNF9遺伝子のイントロン1にあるCCTGという4塩基の伸長が病気を引き起こします(図1)。この2つは、遺伝子とその変異の型がまったく異なるにもかかわらず、臨床症状が似ていることがわかっており、表現促進現象が起こる原因は、繰り返しの数が次第に大きく

### 一口メモ MBNL (muscleblind protein)

MBNLはショウジョウバエの筋と眼球の発育分化に関する遺伝子産物です。それによく似た構造を持つものがヒトで見つかりMBNL1,2,3と分類されています。MBNL1ノックアウトマウス(ある一部の遺伝子を破壊した実験用のマウス)はヒト筋強直性ジストロフィー類似の症状を呈することが知られています。私たちはMBNL1の働きをより明らかにし、本症の原因にMBNL1が大きく関わっていることを明らかにしました。

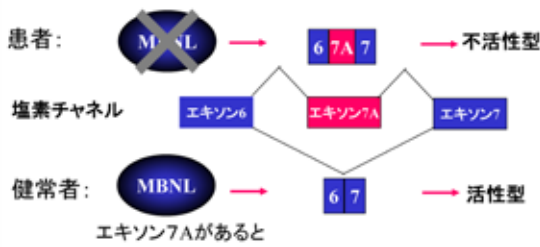
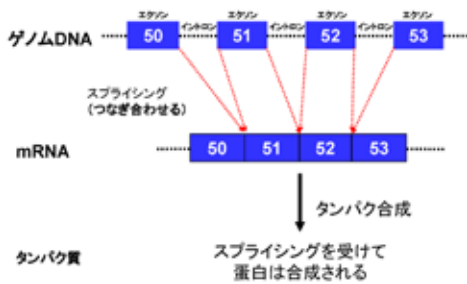


図2 MBNL1の有無とスプライシングの違い

一口メモ

スプライシングとは?



染色体にあるゲノム DNA は遺伝情報に欠かせない部分エクソンと、ほとんど必要とされない部分イントロンからできており、エクソン-イントロン-エクソン-イントロンと交互に配列しています。エクソンの数は遺伝子によって異なり、数個から数百以上までと幅があります。ゲノム DNA を鋳型としてメッセンジャー RNA (mRNA) ができる (転写と呼ばれる) 過程で、イントロンは取り除かれエクソンだけになります。このイントロンが取り除かれエクソンがつなぎあわされる過程をスプライシング (splice = つなぎ合わせる) といいます。mRNA からアミノ酸が読み取られる (翻訳と呼ばれる) 過程を経て、蛋白質が合成されるのです。

なるためであることがわかってきました。我が国では、ほとんどの患者さんが DM1 です。1 人の患者さんでは、身体中のどの遺伝子でも、同じ長さの繰り返し数をもつことが分かっています。

3. なぜいろいろな症状が出るのか

実は、遺伝子は私たちの身体のタンパク質を作る指令なのですが、そのためには一旦、遺伝子をコピーした mRNA という分子が作られ、この mRNA の配列を読み取ってタンパク質が作られます。DM では、遺伝子中の…CTGCTGCTG…と並んでいるところが伸びているわけですから、必然的に mRNA のその部分も伸びています。DNA での…CTGCTGCTG…は、mRNA では…CUGCUGCUG…と読み替えられています。

実は、その CUG の伸長部分に MBNL1 というタンパク質が結合していることが、私たちや他の研究者の実験でわかりました。患者さんで伸長している CUG の部分に MBNL1 が捕捉されるためにスプライシングに必要な MBNL がなくなり、スプライシングができなくなります。そのために色々な蛋白の合成に障害が起こり、全身症状が出ることがわかったのです。(図1)。

■筋強直性ジストロフィーの治療戦略

この DM の特徴的症狀の1つは、ミオトニア (筋強直) です。ミオトニアは筋肉の興奮異常で、塩素チャネルという遺伝子の機能低下によって起こるのです。DM の患者さんの筋肉では、塩素チャネル遺伝子のスプライシングが図2のようになり、エキソン7Aが入るようなスプライシングが起こって機能のない幼若型遺伝子ができるために発症するのです。成人では、エキソン7Aを飛ばしてしまうために MBNL1 が欠かせないのです。

そこで、ミオトニアの治療戦略としては、塩素チャネルのスプライシングの正常化が第一の目標になります。このような薬剤をスクリーニングすることは、今後の治療に大変有用と考えられます。筋強直性ジストロフィーの示す全身症状のほとんどが、塩素チャネル (ミオトニア)、インスリン受容体 (耐糖能の異常)、トロポニンT (心筋異常) など、いろいろな遺伝子のスプライシングがおかしくなるために起こります。そのため、これらを正常なスプライシングに変える薬剤があればいいわけです。

私たちは、このスプライシングを正常化させることを目的に、培養細胞に薬剤を添加する実験から、効果のある薬剤がないかを網羅的に調べています (図3)。現在、トレハロースという候補が見つっていますが、今後はこれを突破口としてスプライシングを変化させる薬剤を探していくつもりです。

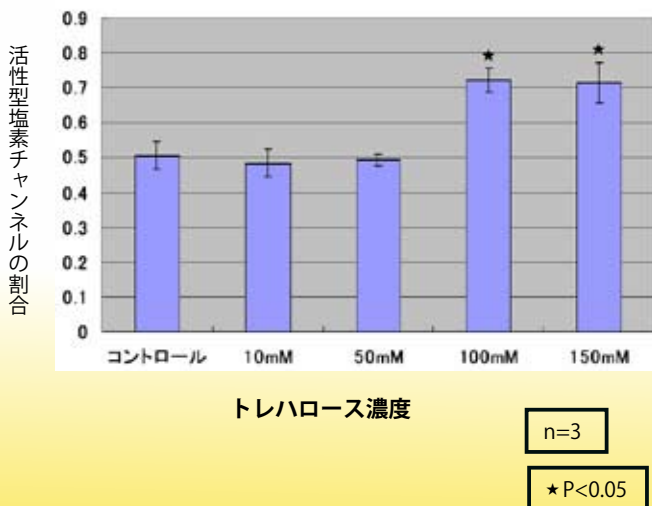


図3 正常型塩素チャネルを増やす薬剤