

## 福山先天性筋ジストロフィー

先天性筋ジストロフィーとは生まれて間もない頃から乳児期にかけて、筋肉の力が弱く発達の遅れがみられる筋ジストロフィーのことをいいます。筋ジストロフィーですから、筋肉を顕微鏡で見ると筋細胞が壊れて、筋細胞の数が減っています。検査では、血液のクレアチンキナーゼ (CK,CPK ともいいます) が高い値を示します。筋肉の病気なのに知的発達の遅れ、ひきつけなど中枢神経系の異常を伴う疾患がいくつかあります。その代表的疾患が福山先生が最初に報告された福山型と呼ばれる病気です。日本人に多く、海外には極めてまれな病気です。お座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。

## 福山型先天性筋ジストロフィーについて

【研究課題】 福山型筋ジストロフィーおよび類縁疾患の  
ユニークな治療法開発と病態解明

戸田達史

神戸大学大学院 医学研究科 教授

### 1. 福山型先天性筋ジストロフィー (Fukuyama type congenital muscular dystrophy; FCMD) とは

福山型先天性筋ジストロフィーは、1960年に福山幸夫・現東京女子医大名誉教授が発見した筋ジストロフィーの一つです。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、脳の奇形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。約半数にけいれんを認め、また近視、網膜剥離などの眼の症状を伴う場合もあります。常染色体性劣性遺伝疾患ですので、両方の親からともに、原因となる遺伝子の変異を1個ずつ受け継いだ子供さんが発症します。わが国の小児期筋ジストロフィーの中ではデュシャンヌ型の次に多いと考えられており、発生率は男女ともに同じで、3/10万人などと言われています。日本人でこの病気の原因となる遺伝子の異常を1個もっている人は、約90人に1人程度とみられています。これを保因者といい、両親も保因者です。保因者の数ではデュシャンヌ型より多いわけです。最近では、知能正常で軽度の筋力低下と心筋症の大学生のケースも報告されており、臨床症状はずっと幅が広いと思われれます。

### 2. 福山型原因遺伝子フクチン

我々はゲノム解析の手法を使って福山型原因遺伝子を同定しました。正常の福山型遺伝子は、第9番染色体長腕31領域に存在し、転写される基本単位であるメッセンジャーRNAとして約7000塩基対であり、本症の病変のある骨格筋、心筋、脳で優位に発現していました。患者染色体のほぼ90%には同一の変異が見られました。原因遺伝子内に「レトロトランスポゾン」という「動く

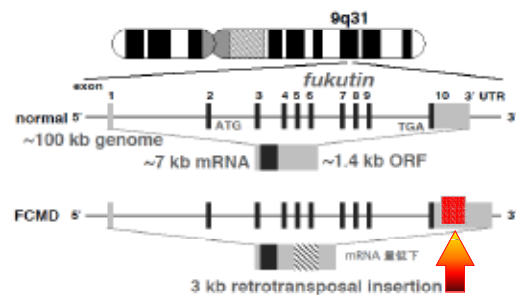


図1 フクチン遺伝子の模式図

大部分の患者染色体には、この遺伝子内にレトロトランスポゾン挿入変異（赤矢印）があります。

遺伝子」の約3000塩基対の挿入があって、正常なメッセンジャーRNA しいては正常な産物蛋白質の産生が妨げられていたのです（図1）。この変異は約100世代前の1人の人から由来し、現在の日本のほとんどの患者さんの祖先は1人、ということもわかりました。また残りの約1割の患者染色体には、福山型遺伝子に点突然変異が起こって産物蛋白質が短くなってしまうことが明らかになりました。我々は正常遺伝子の産物蛋白質にフクチンと名付けました。フクチンは461個のアミノ酸から成る新しい蛋白質でした。フクチンは、ゴルジ体中存在し、次に出てくる $\alpha$ ジストログリカンの糖鎖修飾に関係する蛋白であると考えられています。2006年より福山型の遺伝子診断は、保険収載されています。

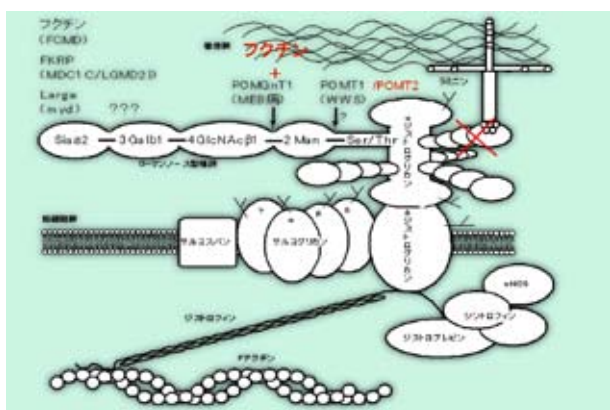


図2 筋細胞膜のジストロフィン糖蛋白質複合体と $\alpha$ ジストログリカノパチー

$\alpha$ ジストログリカンはラミニンと糖鎖で結合しています。この糖鎖に異常をきたすと、ラミニンとの結合が低下し、膜が不安定になり、筋細胞が壊れると考えられます。

### 3. ジストログリカンの糖鎖の異常

ところで、デュシャンヌ型の原因蛋白のジストロフィン はさまざまな蛋白質と複合体をつかっており、これらの成分のそれぞれが肢帯型などの筋ジストロフィーの原因 になっています。そのうち $\alpha$ ジストログリカンは、0マンノース型糖鎖といわれる糖で、その外側の基底膜のラミニンと結合しており、一連のつながりは、骨格筋ののびちぢみによる負荷に対して、筋膜の保護をしています（図2）。その後、東京都老人研の遠藤先生のグループと我々は、福山型と類似した疾患の筋・眼・脳病（muscle-eye-brain: MEB）が、この $\alpha$ ジストログリカンとラミニンの連結部の糖鎖をつくる酵素 POMGnT1 の異常により発症することを見出しました。また福山型では $\alpha$ ジストログリカンの糖鎖部分の染色が悪いことがわかりました。その後五月雨式に、Walker-Warburg 症候群、先天

性筋ジストロフィー 1C、1D 型などでも同様の異常が発見されました。すなわち $\alpha$ ジストログリカンの糖鎖修飾に異常をきたし、ラミニンなどとの結合が低下し、基底膜と細胞骨格のつながりが破綻するために、筋ジストロフィーがおきるというものです。これらの疾患群を総称して「 $\alpha$ ジストログリカノパチー」とよんでいます（図2）。

### 4. 治療へのヒント

福山型にはデュシャンヌ型における mdx のような自然発症のモデルマウスがありません。我々は、患者さんのようなレトロトランスポゾン挿入変異をもつモデルマウスを作成しました。モデルマウスでは $\alpha$ ジストログリカン糖鎖に異常が生じていたましたが、正常糖鎖型の $\alpha$ ジストログリカンの残存も検出されました。筋ジストロフィー症状は認められませんでした。人の患者さんにおいても先述した知能正常の軽症例では $\alpha$ ジストログリカン糖鎖は残っていました。この結果から、正常糖鎖型の $\alpha$ ジストログリカンが少し残存していれば、筋ジストロフィー発症を抑制できる可能性があります。さらに、LARGE という $\alpha$ ジストログリカノパチーの1つの型の遺伝子導入により、福山型モデルマウス、MEB 病モデルマウスの $\alpha$ ジストログリカンの糖鎖異常が解消できることが明らかになりました（図3）。つまり、LARGE などで糖鎖異常を部分的にでも解消できれば LARGE ば、膜脆弱化や筋再生異常を抑制し、FCMD を含む類縁疾患群の治療につながると考えられます。現在米国で $\alpha$ ジストログリカン糖鎖異常の回復を指標にして、低分子化合物のスクリーニングが行われています。

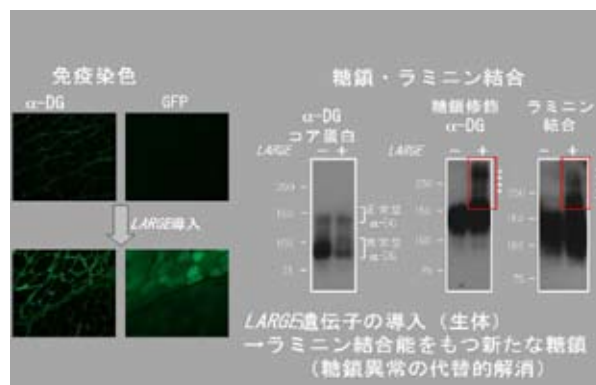


図3 FCMD モデルマウスへの LARGE 遺伝子導入

アデノウイルスベクターを用いた LARGE 遺伝子導入により、FCMD ノックインマウスの $\alpha$ ジストログリカンの糖鎖異常が解消できることが明らかになりました。同様の所見は MEB 病モデルマウスでも得られました。 $\alpha$  DG=  $\alpha$ ジストログリカン