

筋疾患

筋疾患すなわち筋肉の病気には多くの種類があります。その代表的な病気が筋ジストロフィーで、筋ジストロフィーの中で、一番多い病気がデュシェンヌ型とよばれる病気です。筋肉の発達が悪いため筋細胞が細く、力が弱い先天性ミオパチー（ミオパチーとは筋肉の病気という意味です）という病気もあります。筋肉の病気の人は手足の力が弱いだけでなく、呼吸筋が弱い人もいて、生命の危険にさらされることもあります。そのような人たちの筋肉を顕微鏡で見ると健常な人に比較して筋細胞はとても細いのです。その細い筋細胞を太くしたら、患者さんは力がついてくるはずですが、筋細胞を太くする方法がマイオスタチン阻害療法です。筋疾患の治療法の一つとして注目を集めています。

筋疾患に対するマイオスタチン阻害療法の開発

【研究課題】筋疾患に対するマイオスタチン阻害療法の臨床応用基盤の確立

砂田 芳秀

川崎医科大学神経内科学教室 教授

■マイオスタチン： 骨格筋量の抑制性調節因子

われわれの筋肉の量は人によって様々です。ボディビルダーのように筋肉が隆々とした人もいれば、モデルのようにスリムな人もいます。骨格筋の量は様々な遺伝要因や環境要因によって規定されていますが、マイオスタチンは筋肉量を規定する主要な遺伝子で1997年にSe-Jin Lee博士らにより発見されました。遺伝子をノックアウトしたマウスは骨格筋量が正常マウスの2倍になります。ヨーロッパには筋肉量が増大した肉牛（Belgian Blue、Piedmontese）や羊（Texel）などの家畜がいますが、こうした家畜もマイオスタチン遺伝子に変異があります。すなわち、マイオスタチンはわれわれの筋肉量を抑制する働きのある遺伝子なのです。少し詳しく説明すると、マイオスタチンは細胞の増殖や分化を制御する一群の生体分子TGF- β ファミリーに属する分子であり、筋特異的に発現しています。

■抗マイオスタチン抗体による 筋ジストロフィー治療の試み

われわれが研究している筋ジストロフィーという病気は、何らかの遺伝子の異常により筋肉の細胞が変性死し

ていくため、筋肉が萎縮して力が弱くなり体の自由がきかなくなる難病です。原因になる遺伝子の違いにより、多くの異なる病型がありますが、なかでもデュシェンヌ型筋ジストロフィーは最も重症で、ジストロフィン蛋白の遺伝子異常により発症します。ジストロフィンが欠損したmdxマウスはデュシェンヌ型筋ジストロフィーのモデル動物として研究に用いられています。2002年に米国の研究グループがマイオスタチン中和抗体をmdxマウスに腹腔内投与し、筋肉のジストロフィー変化が改善することを報告しました。これを契機に抗マイオスタチン療法が新たな筋ジストロフィー治療法として世界的に注目されるようになったのです。

■多様なマイオスタチン阻害戦略

われわれの研究グループはマイオスタチンを治療標的分子ととらえて、その働きを抑制することにより筋ジストロフィーなどの筋疾患において萎縮した筋肉を治療しようという戦略に基づいて、多様なマイオスタチン阻害療法の開発に取り組んでいます。ここでは、そのいくつかをご紹介します（図1）。

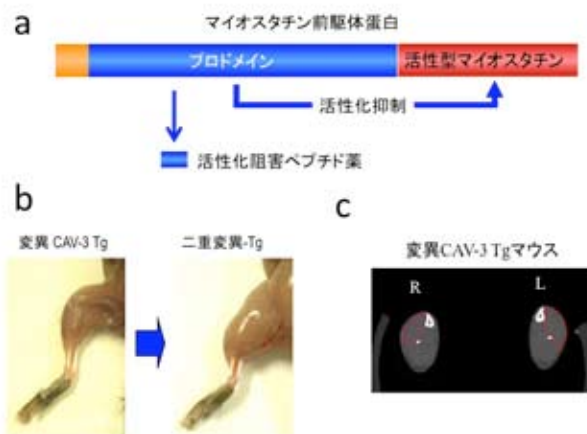


図1. マイオスタチンプロドメインに由来する阻害薬

- a. マイオスタチンはプロドメインを含む前駆体タンパクとして合成される。プロドメインはマイオスタチンの活性化を強力に抑制している。
- b. 筋ジストロフィーモデルマウス (変異 CAV-3 Tg) にプロドメインを発現させると筋萎縮が改善する (二重変異 Tg)。
- c. プロドメイン領域から活性化阻害ペプチド薬を開発し、筋ジストロフィーマウスの左後肢 (L) の筋肉に注射すると、筋量が 20% 増加した。

1) マイオスタチン活性化阻害薬

マイオスタチンは不活性な前駆体蛋白質として生合成され、プロテアーゼによるプロセッシングにより活性化型二量体となって細胞膜上の受容体に結合します。前駆体タンパクの N 末側の 2/3 はプロドメインと呼ばれ、マイオスタチンの活性化を強力に抑制しています。われわれはプロドメイン中の活性化阻害領域を絞り込んで、そのペプチド構造に基づいた創薬を行っています。また、マイオスタチンの活性化を抑制している生体内分子ホリスチチンの分子構造を改変して阻害特異性を高めた組換え蛋白を治療に応用する研究を展開しています。現在、合成ペプチド薬を筋ジストロフィーマウスの筋肉に 1 回局所注射すると、2 週間で筋重量が 20% 増加する治療効果を達成しています。

2) マイオスタチン受容体阻害薬

マイオスタチン受容体はセリン / スレオニン残基がリン酸化されると活性化するセリン / スレオニンキナーゼ型の膜受容体です。既にチロシンキナーゼ型受容体に対する阻害薬は肺がんや白血病の治療薬として臨床応用されていますが、セリン / スレオニンキナーゼ型受容体阻害薬は開発が始まったばかりです。われわれはいくつかのセリン / スレオニンキナーゼ型受容体阻害薬の中か

ら、マイオスタチン阻害の特異性が高い化合物を見いだしました。この化合物を筋ジストロフィーモデルマウスに経口投与したところ、筋肉の萎縮と筋力が改善する治療効果がみられました (図 2)。

3) マイオスタチン RNA 干渉

RNA 干渉という現象を利用して、筋肉細胞内で合成されるマイオスタチン mRNA を分解してマイオスタチンのタンパク発現を抑制する戦略です。この治療法を開発するに当たっては、全身の骨格筋の細胞内にどうやって siRNA を効率よく導入するかが課題になります。われわれは siRNA の担体としてアテロコラーゲンを用いることにより、効率よくマイオスタチン siRNA を全身の骨格筋に導入することに成功しました。

期待される臨床応用

筋ジストロフィーの治療ではマイオスタチンを阻害しても欠損した原因蛋白自体を回復させることはできません。しかし、筋細胞が変性死して筋肉が萎縮する共通した病態を是正し、筋再生を促進する作用が期待されます。したがって、遺伝子治療や幹細胞を用いる再生医療と併用すると相乗的な治療効果を期待できると思われます。また、非進行性の先天性ミオパチーやステロイドミオパチー、加齢や廃用症候群に伴うサルコペニアにも良好な治療効果が期待できます。一般に骨格筋量が増えると糖・脂質代謝やインスリン抵抗性も改善することから、メタボリック症候群にも治療応用できると思われます。

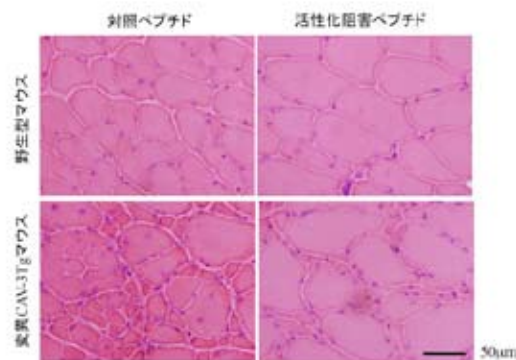


図2. 阻害薬による骨格筋病理像の変化

マイオスタチン活性化阻害ペプチド薬を局所投与すると、野生型マウス、筋ジストロフィーモデルマウスともに、筋線維サイズが増大した。