

## &lt;シンポジウム (1)—11—1&gt;

## Frontiers of Neurogenetics and Neuroscience: Myotonic Dystrophy and RNA Stories

筋強直性ジストロフィー—RNA 病としての病態から  
将来の治療へ向けて

高橋 正紀

(臨床神経 2012;52:1393-1396)

Key words : 筋強直性ジストロフィー, mRNA, スプライシング, リピート伸長, 患者登録

## はじめに

筋強直性ジストロフィー 1 型 (DM1) はその名の通り筋強直および萎縮といった筋症状を呈するが, 高次機能低下, 睡眠異常, 禿頭, 白内障, 心伝導障害, 耐糖能異常, 消化管機能異常, 性腺機能低下など多彩な症状を呈する全身疾患である。また, 常染色体性優性遺伝ではあるが, 表現促進現象を呈し, 世代間で重症度が大きくことなることも臨床の特徴である。その遺伝的原因は, *DMPK* 遺伝子の非翻訳領域における 3 塩基リピートの異常伸長があることが 90 年代に判明していたが, 近年の研究により, RNA 病としての病態, リピートの不安定性など, 分子病態機序がかなり解明されてきた。

このように, 急速に病態の解明が進むとともに, 治療研究・トランスレーショナルリサーチへの期待が高まっている。しかしながら, 本症の特徴でもある, 多彩な臨床症状, 患者による重症度の大きな違いなどは, 治療研究の推進には大きなチャレンジである。これらを克服するための現状の動きについても述べたい。

## 分子病態解明の進歩

伸長したリピートをふくむ mRNA が病態に重要であることを強く支持する二つの知見がある。ひとつは, DM タイプ 2 の遺伝子原因が, *CNBP* 遺伝子の第 1 イントロンにある CCTG リピートのくりかえしであると示されたことである。*DMPK* と *CNBP* タンパクに機能的類似性がないにもかかわらず, 同様の症状を呈することは, 産物のタンパクよりむしろリピートの存在によってひきおこされる共通の機序が重要であることを示した。

もうひとつが, Thornton らが作出した遺伝子改変マウスである。*DMPK* とは異なる遺伝子の非翻訳領域に CTG リピートを 250 回挿入し, 骨格筋で発現させたマウスを作成し, 明らかな筋強直および軽度のみオパチーを示すことを報告した。われわれはこのマウスの骨格筋において細胞内電極による膜

電位測定をおこない塩化物イオンチャンネルの量的減少を示し, 塩化物イオンチャンネルスプライシング異常が, 筋強直現象の原因であることを示した<sup>1)</sup>。

その後, 異常伸長した CUG リピートをもつ mRNA が核内で凝集体を形成し, CUG リピートに結合する蛋白のひとつである MBNL (muscleblind) も共局在することが示された。CUG が異常伸長した核内では MBNL は凝集体にからめとられるかのごとく低下し, CELF (CUG binding protein) は増加している (Fig. 1)<sup>2)</sup>。これらの蛋白はともに pre-mRNA スプライシングの調節因子であるため, その量的変化が多く選択的スプライシング異常をひきおこすと考えられる。

事実, Table 1 のように, われわれをはじめいくつかのグループにより多くのスプライシング異常が示された<sup>3)</sup>。脳におけるアミロイド前駆体タンパク, タウ, NMDA 受容体などの異常は興味深い。心臓では, イオンチャンネルのスプライシング異常の心伝導障害との関与について検討されている。骨格筋では先述の塩化物イオンチャンネルなどもふくめ 20 以上のスプライシング異常が知られている。BIN1 のように筋変性への関与が示されているものもあるが<sup>4)</sup>, 多くのスプライス異常が病態にどのように関与するのか今後の研究が待たれる。

なお, RNA の異常スプライシング以外にも, MBNL の量的異常が microRNA の代謝に影響をおよぼすこと, リピートが存在することにより翻訳開始コドンなしに両方向に翻訳がされること (repeat-associated non-ATG translation) など, 病態に関与する可能性がある分子メカニズムが明らかにされているが, 詳細は他稿にゆずる<sup>5)</sup>。

ところで, リピート長は一定ではなく不安定性を持っている。先述の表現促進現象は生殖細胞内での不安定性によるが, 体細胞における不安定性も存在する。脳, 骨格筋など症状が現れる組織でリピートが不安定で生後にさらに伸長することが示されている。リピート長は重症度・発症年齢に関連することが知られていることから, 体細胞でのリピート伸長が治療の標的としても注目されている<sup>6)</sup>。



## トランスレーショナルリサーチの推進に向けて

モデルマウスでの治療研究も報告され<sup>7)</sup>, 患者での治療研究への期待が高まっている. 新規治療導入の前提として, 既存治療が十分にあまねく適用されることがまず必要である. デュシェヌ型筋ジストロフィー (DMD) に対し, 分子治療 (エクソスキッピング) の治験が本邦でも開始されているが, 人工呼吸管理, 心不全に対する薬物治療といった, 既存治療の積極的適用により生命予後が飛躍的に改善した上での新規治療の推進である. いっぽう DM1 についてはどうか.

心伝導障害・不整脈は, 本症にみられる突然死の原因と想定されており, 2006 年の欧米学会のガイドラインでは, 1 度をふくむ AV ブロックを示す本症患者は, 症状の有無にかかわらず, ペースメーカー埋込がクラス IIb で推奨されている. また, フランスの患者登録での解析では, 驚くべきことに 70% の患者において早期導入する積極的治療が選択されており, その群で生存率, 突然死率が良好だったと報告されている<sup>8)</sup>. いっぽうわれわれが大阪の循環器専門医に対して最近おこなったアンケート調査では, 一般にくらべ本症に対し積極的にペースメーカー治療をおこなうと回答した割合が 2% しかなく, 欧米にくらべ消極的であることがうかがえた<sup>9)</sup>. これは循環器内科医の認識の問題のほかに, 本症患者独特の性格も関与していると想像される. いずれにせよ, 本症では多彩な症状を呈し多診療科での対応が必要になることから, 標準的治療いわゆるガイドラインの策定およびその均霑化が必要であろう.

患者数の少なく臨床治験が困難な, いわゆる稀少疾患のトランスレーショナルリサーチを推進する方策として, 患者登録が注目されている. 緩徐進行疾患の治験では, 介入の効果を判定するために, 進行を予測するための自然歴の情報が重要である. また, 治験には障壁などをそろえたコホートが必要になることから, 患者により重症度が大きくことなる本症では, 効率的な患者リクルートの手段が求められる. 患者登録は, 患者, 臨床医・研究者, 企業を結び付け, 自然歴研究, 患者リクルートなどへの利用が期待されており, 先述のフランスをふくむ海外 10 カ国ほどで実際に運営され, さらにそれらを連結した国際データベース化が treat-NMD を中心に図られようとしている<sup>10)</sup>. 本邦では, すでに DMD の患者登録が REMUDY により運営されているが, 最近ようやく本症の患者登録に向けての動きが始まっている.

謝辞: 本稿で紹介したわれわれの研究の一部については, 厚生

労働省難治性疾患克服研究事業および国立精神・神経医療研究センター精神・神経疾患研究開発費によっておこなわれた.

※本論文に関連し, 開示すべき COI 状態にある企業, 組織, 団体はいずれもありません.

## 文 献

- 1) Mankodi A, Takahashi MP, Jiang H, et al. Expanded CUG repeats trigger aberrant splicing of ClC-1 chloride channel pre-mRNA and hyperexcitability of skeletal muscle in myotonic dystrophy. *Mol Cell* 2002;10:35-44.
- 2) 中森雅之, 高橋正紀. 筋強直性ジストロフィー—異常 RNA による病態機序と新たな治療法の探索. *Brain Nerve* 2011; 63:1161-1168.
- 3) 高橋正紀, 佐古田三郎. 筋強直性ジストロフィー症の病態研究の進歩. *Annual Review 神経* 2008. 東京: 中外医学社; 2008.
- 4) Fugier C, Klein AF, Hammer C, et al. Misregulated alternative splicing of BIN1 is associated with T tubule alterations and muscle weakness in myotonic dystrophy. *Nat Med* 2011;17:720-725.
- 5) Sicot G, Gourdon G, Gomes-Pereira M. Myotonic dystrophy, when simple repeats reveal complex pathogenic entities: new findings and future challenges. *Hum Mol Genet* 2011;20:R116-123.
- 6) López Castel A, Cleary JD, Pearson CE. Repeat instability as the basis for human diseases and as a potential target for therapy. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2010;11:165-170.
- 7) Wheeler TM, Sobczak K, Lueck JD, et al. Reversal of RNA dominance by displacement of protein sequestered on triplet repeat RNA. *Science* 2009;325:336-339.
- 8) Wahbi K, Meune C, Porcher R, et al. Electrophysiological study with prophylactic pacing and survival in adults with myotonic dystrophy and conduction system disease. *JAMA* 2012;307:1292-1301.
- 9) 松村 剛, 木村 卓, 穀内洋介ら. 大阪府下筋強直性ジストロフィー患者の受療動向調査. *臨床神経学* 2011;51:677-682.
- 10) Thompson R, Schoser B, Monckton DG, et al. Patient registries and trial readiness in myotonic dystrophy-TREAT-NMD/Marigold international workshop report. *Neuromuscul Disord* 2009;19:860-866.

**Abstract****Myotonic dystrophy—from pathomechanism as a RNA disease to future clinical trials**

Masanori P. Takahashi, M.D.

Department of Neurology, Osaka University Graduate School of Medicine

The understanding of the pathomechanism of myotonic dystrophy (DM) has been greatly improved since the recognition as an mRNA disease. Pre-mRNA containing repeats sequesters or activates proteins such as MBNL and CELF that bind to an mRNA motif similar to repeat. Consequently, the regulation of mRNA splicing, a normal function of these proteins, is perturbed. Over 30 miss-splicing events have been documented including muscle chloride channel which is responsible for myotonia. Such molecular events might serve as a target for therapeutic intervention.

An important genetic feature of DM is the instability of expanded repeats between generations and organs. Since pathogenesis is connected to repeat length, manipulation of the repeat expansion size (somatic instability) might be also a potential therapeutic strategy.

With accumulation of pathomechanistic studies, clinical trials are highly expected. Our recent survey in Osaka Japan revealed the need of standardized management employing currently available therapies, which should be prerequisite for trials. Clinical trials for DM will face challenges including lack of reliable outcome measures and enrolment of highly restricted cohort. Global initiative to form international DM registry have been taken to facilitate natural history studies and trials. In Japan, the development of DM registry has just started.

(Clin Neurol 2012;52:1393-1396)

**Key words:** myotonic registry, mRNA, splicing, repeat expansion, patient registry

---