

<シンポジウム 05—2>筋ジストロフィー新規治療法開発の最前線

## 福山型筋ジストロフィーの新たな病態・治療戦略

戸田 達史

(臨床神経 2011;51:917)

**Key words** : 福山型筋ジストロフィー, フクチン, SVAレトロトランスポゾン,  $\alpha$ ジストログリカノパチー, スプライス異常

福山型先天性筋ジストロフィー (FCMD) は, 筋ジストロフィーに脳奇形をともなう常染色体劣性遺伝性疾患であり, muscle-eye-brain 病 (MEB) などと類似疾患とされる。われわれは原因遺伝子を同定し, 遺伝子産物をフクチンと名付けた。また糖転移酵素 POMGnT1 の遺伝子が MEB 原因遺伝子であることを明らかにし, その後同様の原因が相次いで発見され,  $\alpha$ ジストログリカノパチーという新しい疾患概念が確立された。

FCMD モデル細胞とモデル動物を作製し, さまざまなユニークな治療実験を試みている。レトロトランスポゾン変異をもつフクチンノックインマウスを作出し, POMGnT1 KO マウスとともに,  $\alpha$ -DG の糖鎖異常をみとめたとともに, LARGE 遺伝子導入により,  $\alpha$ -DG の糖鎖とラミニン結合能の増強が観察された。またノックインマウスとジスフェルリン変異 SJL マウスの二重変異マウスにおいては, 15 週齢時点で, SJL マウスよりも進行した組織病態像と中心核線維数の増加が観察された。ノックインマウスでは, 細胞膜は潜在的に脆弱化しているものの, ジスフェルリン依存の膜修復機構が保護的に作用しているため, 発症までいたらないものと考え

られる。

コンディショナルノックアウトマウスについては, 筋前駆細胞・筋芽細胞でフクチンを欠損する Myf5-cKO マウスと, 筋管・成熟筋で欠損する MCK-cKO マウスを作出し, ジストログリカン糖鎖異常と筋ジス病態がみとめられたが, MCK-cKO にくらべ, Myf5-cKO の方がより重篤な病態を示していた。この結果は, 筋形成・再生過程におけるフクチンの細胞生物学的・組織病態的な重要性を示唆している。

さらに FCMD は, 患者の SVA レトロポゾン挿入変異内に存在する潜在的スプライシング受容部位が, フクチンの最終エクソンの翻訳領域内にある潜在的スプライシング供与部位を活性化するために, 最終エクソンの翻訳部領域が異常スプライシングを受け, 異常フクチン蛋白が産生されることにより発症する「スプライシング異常症」であることをみいだした。またスプライシング由来の異常フクチン蛋白は, 正常でみられるゴルジから小胞体へと局在が変化しており, フクチン蛋白の機能喪失による FCMD の発症機構が明らかになった。これにより, アンチセンス薬剤による FCMD の根治治療への可能性が示された。

### Abstract

#### Novel pathomechanism and therapeutic approach for Fukuyama muscular dystrophy

Tatsushi Toda, M.D.

Division of Neurology, Kobe University Graduate School of Medicine

(Clin Neurol 2011;51:917)

**Key words**: Fukuyama muscular dystrophy, fukutin, SVA retrotransposon, alpha-dystroglycanopathy, abnormal splicing