

<シンポジウム (2)—10—4>ここまで分かった筋疾患

福山型筋ジストロフィーの分子標的治療

戸田 達史 谷口 (池田) 真理子 小林 千浩

(臨床神経 2012;52:1158)

Key words : 福山型筋ジストロフィー, エクソントラッピング, アンチセンス核酸, レトロトランスポゾン

福山型筋ジストロフィー (FCMD) は, 重度の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, 日本に多く, われわれの 90 人に 1 人が保因者である. 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, α 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. ほとんどの FCMD 患者は, フクチン遺伝子の 3' 非翻訳領域に約 3kb の SVA 型レトロトランスポゾンの挿入変異を持つ. この疾患の発症機序は, mRNA の不安定化や転写障害によるものと考えられていたが, 詳細は不明であった. 今回われわれは, FCMD が SVA の挿入により誘導されるスプライシング異常症であることを証明した. この異常スプライシングは, SVA 挿入配列内に存在する強力なスプライシング受容部位が「エクソントラッピング機能」をもち, 最終エクソンのフクチンのストップコドンの少し前のスプライシング供与部位を活性化して, ひきおこされていた.

そこで, 異常スプライシングを阻止するアンチセンス核酸

をもちいたスプライシング制御治療法が有効と考え, 異常スプライシング部位, エクソン内スプライシング促進配列, およびイントロン内スプライシング促進配列を標的とするアンチセンス核酸を設計した. 患者由来細胞に導入, および FCMD モデルマウスに筋注ならびに全身投与した結果, 患者由来細胞において正常のフクチンが回復し, またモデルマウスにおいて正常フクチンの回復, α ジストログリカンの糖鎖修飾およびラミニン結合能の回復が確認された. さらにこの SVA のエクソントラッピング機能による異常スプライシングが, SVA 挿入変異をもつ他疾患 (高コレステロール血症, 中性脂肪蓄積症) においてもひきおこされていることを証明し, またチンパンジーにはないヒト特異的な SVA のエクソントラッピング由来の遺伝子産物を脳で同定した. 以上より, SVA のエクソントラッピング機能はヒトの疾患や進化に関与しており, FCMD に対しては初の根治療法実現の可能性が示唆された.

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

Abstract

Molecular Targeting Therapy for Fukuyama Muscular Dystrophy

Tatsushi Toda, Mariko Taniguchi-Ikeda and Kazuhiro Kobayashi
Division of Neurology, Kobe University Graduate School of Medicine

(Clin Neurol 2012;52:1158)

Key words: Fukuyama muscular dystrophy, Exon trapping, Antisense oligonucleotide, Retrotransposon