

# 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

障害者対策総合研究事業(神経・筋疾患分野)平成20-22年度  
研究代表者: 神戸大学大学院医学研究科神経内科 戸田達史

## 研究目的:

福山型先天性筋ジストロフィー(FCMD)は、福山によって報告・確立された先天性筋ジストロフィーの一型であり、重度の筋ジストロフィーに脳奇形を伴う常染色体劣性遺伝性神経筋疾患。我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に次いで多く我々の約90人に1人が保因者。患児は生涯歩行不能であり、同時に精神発達遅延を伴い、多くは20歳以前に死亡する難病である。

そこで、研究代表者らのグループは日本に特異的に多い福山型の原因遺伝子の同定に成功、遺伝子産物をフクチンと名付けた。そして糖鎖異常による新たなメカニズムを明らかにすることで、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を確立した。

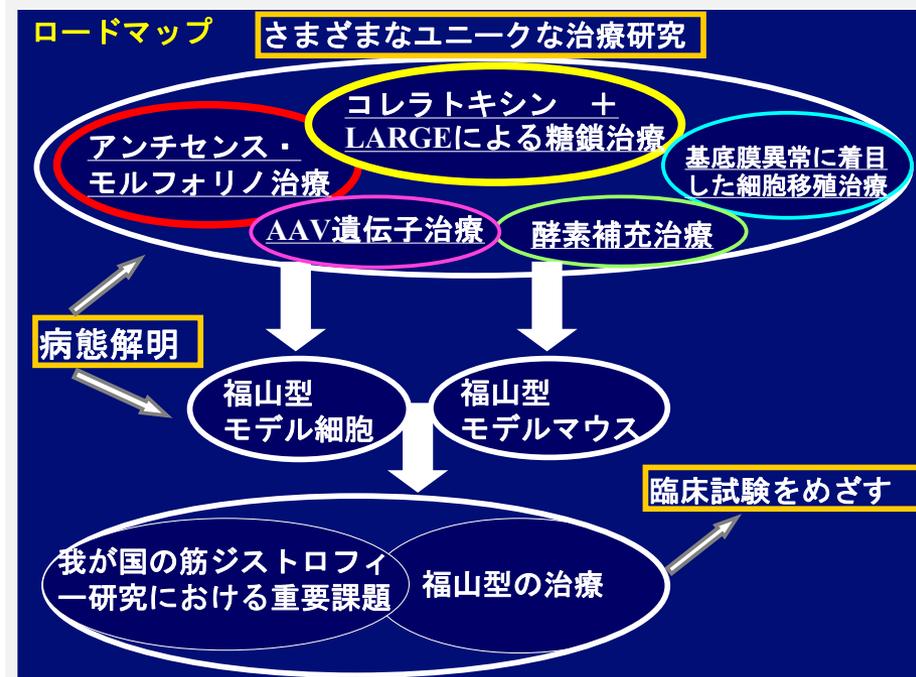
デュシャンヌ型に関する治療研究は世界各国で盛んに行われている。しかし福山型の原因遺伝子同定を契機に病態研究が大きく進展したが、治療としては報告がないため、一刻も早い治療法開発が望まれている。

故に、この研究事業においては、治療研究を主眼とし、モデル細胞、動物を用いた様々な治療実験を行って、臨床試験への道筋を目指した。

## 研究成果:

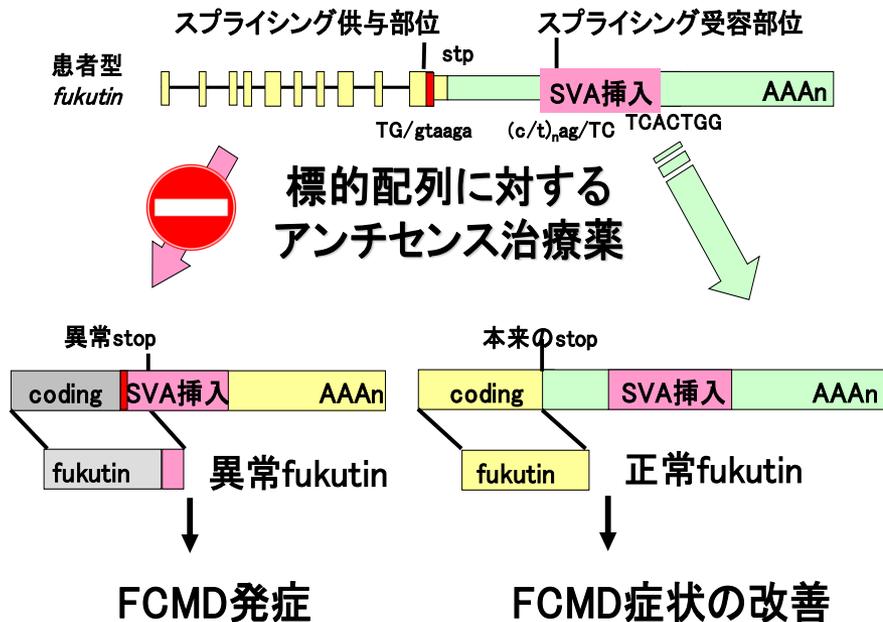
1. 福山型の発症機序はSVAという動く遺伝子が入ることによるスプライシング異常症であり、アンチセンス核酸を投与するとRNAの切り取り異常が回復し、モデル動物でフクチンの機能が回復した。この方法は初の根本的治療法になりうる。(Nature 2011)

2. 類縁疾患Walker-Warburg症候群の原因酵素活性の発現には両方のN型糖鎖が必要であることが明らかとなった。

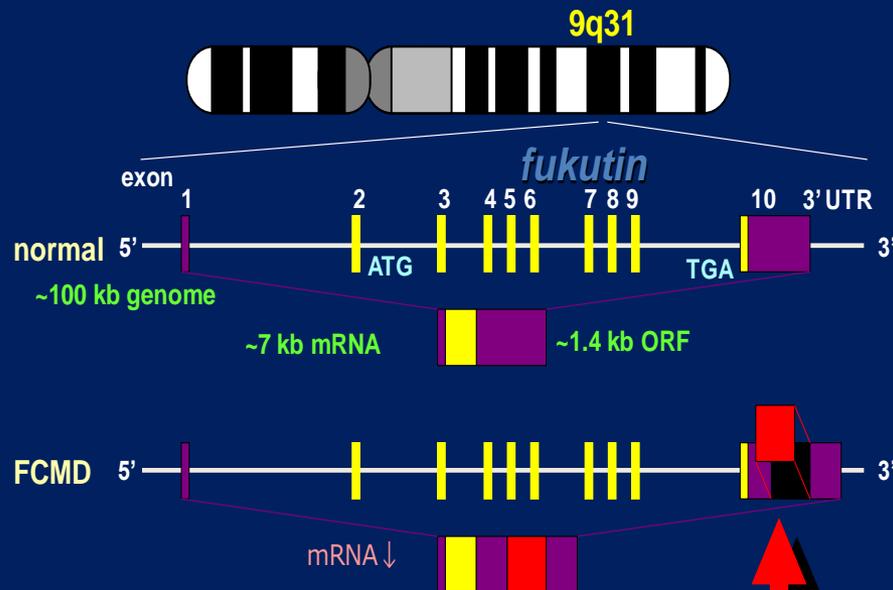


- Large 過剰発現マウスの各臓器ではラミニン結合能の増大とともにラミニンの発現が増加していた。この結果から、Largeは福山型の分子標的治療として有用である可能性が強く示唆された。
- 筋特異的転写因子を線維芽細胞に導入することによって筋細胞への直接転換が可能となった。この細胞を用いた再生治療法を目指し、今後はモデルマウスへの治療研究を行う。
- 類縁疾患の原因酵素の変異マウスの解析から、この酵素が網膜血管とアストロサイトの発達と維持に重要である可能性が示唆された。

## アンチセンス・モルフォリノ治療の構想



## FCMD gene



患者の祖先は2000年前の1人、動く遺伝子レトロトランスポゾン挿入

## 期待される成果・今後の展望・社会に与える影響等：

福山型は、我が国で発見された疾患であり、患者数も多く、我が国の研究により、病因究明、治療法開発をすすめることは日本人としての責務であり、急を要する。

本研究により福山型の治療法確立が進んだ。また他のαジストログリカノパチー各疾患にも応用可能であり、世界的に見ても、社会的・学術的な意義は非常に大きい。またアンチセンス核酸治療は有望であることも明らかになった。