

## エキスパートに聞く その6 「福山型筋ジストロフィー」

戸田 達史先生

(神戸大学大学院 神経内科 教授)

×

聞き手

財団法人精神・神経科学振興財団  
常務理事 埜中征哉

### 福山型先天性筋ジストロフィーとは？

福山型先天性筋ジストロフィーは福山幸夫先生（東京女子医大小児科名誉教授）によって、精神遅滞、けいれんなど中枢神経症状を伴うユニークな筋ジストロフィーとして1960年に報告されました。今からちょうど50年前のことです。筋ジストロフィーで中枢神経症状が必発というのはおかしいと、しばらくはその存在は無視され、外国の教科書には記載されない時代もありました。本症がほとんど日本人に限られること、発表される論文の多くが日本語だったことも、世界に広がるのに時間がかかった原因と思われる。しかし、臨床症状や中枢神経、筋肉の病理学的特徴が英文で次々と記載されるようになり、次第に世界から認められるようになってきました。今日、座談会にご出席の戸田達史先生（神戸大学教授）が、本症の遺伝子を決められてから、もうその存在を疑う人はいなくなりました。日本ではデュシェンヌ型について多い筋ジストロフィー。遺伝子変異（異常）が明らかにされ、原因も次第にわかってきて、根本治療法への道もひらかれつつあります。

### 福山型先天性筋ジストロフィーと フクチン遺伝子

埜中：今日は福山型筋ジストロフィーについて、先生にお話を伺いたいと思います。

まず、福山先生が福山型筋ジストロフィーを初めて報告されたのが1960年です。この病気は日本人固有の筋ジストロフィーと言われていて注目をあつめていたのですが、長く原因は不明でした。先生がこの原因である遺伝子を見つけられ、それをフクチン遺伝子（遺伝子産物をフクチン）（図1）と名前を付けられたわけですね？

戸田：はい、そうです。

埜中：この病気は、本当に日本人だけに限られているのですか？

戸田：私は1960年生まれでして、福山先生が論文を出された年に生まれているのです。フクチン遺伝子を明らかにして、それをみますとほとんどが日本人です。た

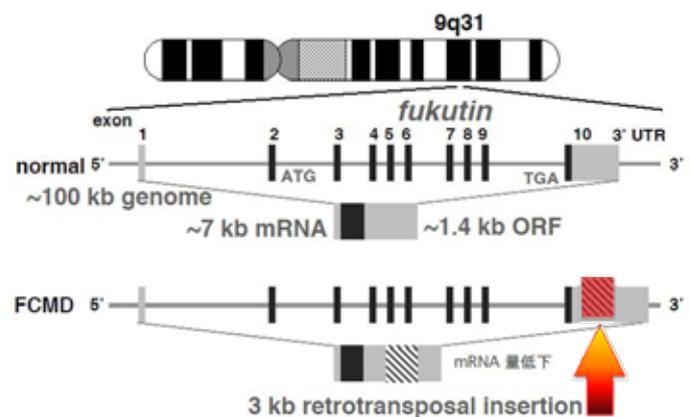


図1 フクチン遺伝子の模式図

フクチン遺伝子は第9染色体の長腕（9q31）というところにあり、10個のエクソンからなる。日本人固有の遺伝子の異常は、3,000個の塩基（3kb）のレトロトランスポゾンが、最後（10番目）のエクソンの後（非翻訳領域：遺伝子としての働きに必要なところ）に入りこんでいる（赤矢印）

だ遺伝子を調べると、外国でも最近ではフクチン遺伝子を持った患者さんがパラパラと出てきています。その場合は、先天性ではなく肢帯型筋ジストロフィーになる場合が多いようです。最近韓国や中国にも福山型の報告がみられています。

**埜中：**福山型の患者さんでは、フクチン遺伝子に3キロベース（3,000個の塩基からなる）のトランスポゾン（挿入）があると先生は報告されています。トランスポゾンって何ですか？

**戸田：**トランスポゾンというのは、動く遺伝子という意味で、遺伝子の中にカセットになったような別の遺伝子が入り込むのです。ウィルス由来など、外から割り込んできた遺伝子といわれています。ゲノム上にあちこちに入り込んでいる。一言でいうと、動く遺伝子です。

**埜中：**すると、トランスポゾンというのは本来は、人のDNAの中にあるものではなくて、外来のものなんですね。すると、それはどこにでも入り得るものなのではないですか。

**戸田：**DNAのたまたま傷があったところに入りこむことが多いといわれています。そして、一回入ってしまうと、それから先は全部遺伝するというのです。

**埜中：**先生の論文を拝見すると、日本人の何千年前かにもそのような突然変異があったということですね？

**戸田：**はい、約100世代ぐらい前、2500年前ぐらいにもそのような突然変異があったと計算しております。

**埜中：**すると、3キロベースの挿入というのは日本人だけですか？

**戸田：**基本的にはそうだと思います。つい最近、中国人・韓国人からも患者さんが報告されていますが、ただ、それは昔から日本と行き来があった近隣国ですから、保因者が日本から韓国や中国に行き、そのまま住み着いた可能性があります。

**埜中：**韓国や中国以外の国でも、フクチン遺伝子の変異を持っている人がいる。しかし、その人たちは福山型と異なって、肢帯型などの症状を示すとおっしゃいました。すると、その人たちは日本人の祖先とは関係なくフクチン遺伝子に異常をもっているということですか？

**戸田：**はい、その通りです。ただし、3キロベースの挿入ではなくて、点変異といって一塩基が異なっているのです。点変異の人は重症化し、早期に死亡するといわれています。しかし、点変異をもっている、たまたま軽い人がいて、そのような人は症状が軽い肢帯型を示すとおもわれています。

**埜中：**なるほど。すると、日本でもフクチン遺伝子に変異がある肢帯型の患者さんがおられるのですか？

**戸田：**国立精神・神経医療研究センターの西野一三先生

たちが報告された症例では、レトロトランスポゾンと点変異を持った方ですが、福山型と異なり心筋症だけで知能は正常で、筋力低下も軽いということです。これは、肢帯型筋ジストロフィーに分類できると思います。

**埜中：**すると、フクチンの遺伝子変異が分かってきて、古典的な福山型先天性筋ジストロフィーだけでなく肢帯型とか色々な病気が起こってくるということですね。

福山型は、日本ではデユシェンヌ型に続いて多いといわれていますがその頻度はどれくらいですか？

**戸田：**大体、発症率としては、日本人10万人に3人ぐらいだといわれています。しかし、遺伝子変異を1個もつ、いわゆる病気にはなっていない保因者は約90人に1人といわれています。

**埜中：**話が戻りますが、フクチンを見つけれられた時の苦労話をお聞かせ頂けますか？

**戸田：**二つあります。遺伝子を決めるには、連鎖解析をするために沢山の患者さんのDNAが必要です。DNAは血液から分離します。いとこ婚で生まれた福山型の患者さん探しに全国の病院に手紙を送ったり、あちこち血液を採りに行ったりしましたが、最初のうちは病院側から全然相手にされなかったりして苦労しました。もう一つは、フクチン遺伝子の断片を取ったのは実際に発表するより3年も前にそこに辿りついていたのです。で、そこはcDNAのしっぽのところだったのです。そこをいくら解析してもアミノ酸になるDNA配列が出てこないんです。あれは、3'端がすごく長いのでそれをいくら読んでも出てこない、これはひょっとして、cDNAではなくて、ゲノムがたまたま混入していたのを見てただけではないかと思いました。

## フクチン遺伝子変異があると 蛋白の糖鎖が欠ける

**埜中：**そのような大変な苦労をされて、フクチン遺伝子を見つけれられたとは存知あげませんでした。フクチンとは一体どんな働きをしているのですか？

**戸田：**フクチンの機能というのは実はまだ明らかになっていないのです。福山型もそうですが、筋・眼・脳病（muscle eye brain disease: MEBD）とかウォーカー・ワールブルグ症候群など、みんな脳と筋肉と目が侵されるのです。それらの病気で共通なのはαジストログリカンという膜蛋白が欠損していることです。

αジストログリカンという蛋白にはお砂糖が沢山ついています（それを糖鎖といいます）。蛋白がちゃんと働く

には蛋白についている糖鎖が必要なのです。そこのお砂糖が、福山型などは変になっているのです。αジストログリカンが欠損している病気をひとまとめにしてαジストログリカノパチーとよんでいます。

埜中：筋ジストロフィーと聞くと膜タンパクの異常という風に思いますが、そのお砂糖とタンパクの関係はどうなっているのでしょうか？

戸田：お砂糖を作る酵素・補酵素といいますか、お砂糖

を作るのも酵素がするわけで、酵素もタンパクなんです。だから、お砂糖をつくる酵素=タンパクの異常というわけです。

結局はタンパクの異常なんです。

埜中：すると、図にあるような基底膜にあるラミニンと糖鎖とαジストログリカン、そのところが切れちゃうとどうなるんですか？

戸田：正確なところは難しいのですが、ラミニン・ジス

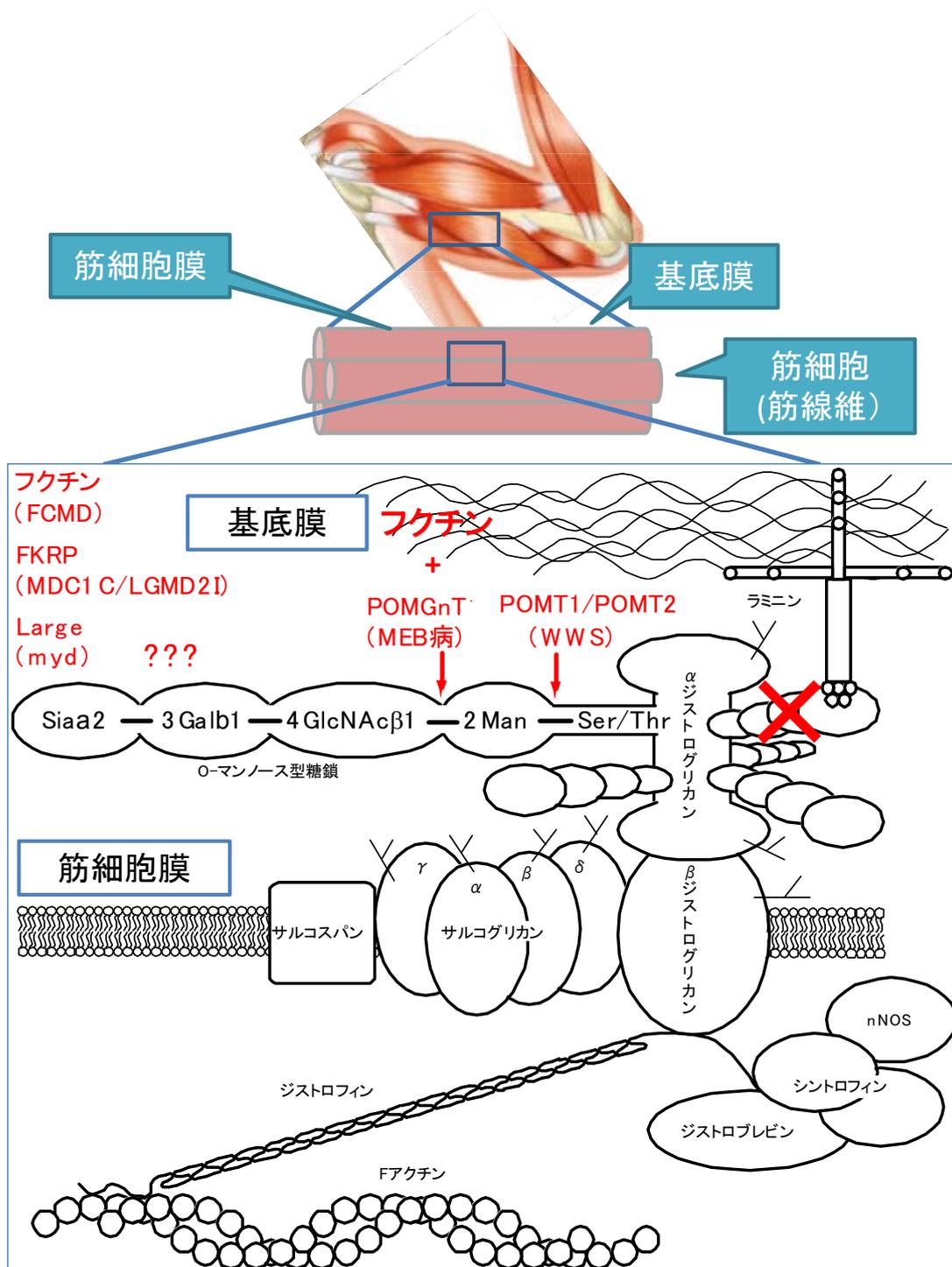


図2 筋細胞膜のジストロフィン糖蛋白質複合体とαジストログリカノパチー

トログリカン・ $\alpha$ ジストログリカン・ $\beta$ ジストログリカン・ジストロフィン・その下アクチン、その全体の連結が運動負荷に対して筋肉を強くしている。どこか一箇所切れると、ラミニンが剥がれやすいということで、膜が不安定になっているじゃないかと考えられています。

## 福山型の治療研究が進行中

**埜中:** デュシェンヌ型ではもうエクソンスキッピングであるとかリードスルーとか色々な治療の目処が立っていると聞かされています。福山型は治療から取り残されているというも患者さんがおっしゃるわけです。患者さん達が一番期待しておられる福山型の治療についてお話を聞かせ下さい。

**戸田:** まず、福山型が取り残されているというわけではないと思います。デュシェンヌ型では原因遺伝子ジストロフィンが分かってから、20年以上経っています。でも、福山型ではフクチンが分かってから10年ほどです。だから取り残されてるっていうわけではなく、これから治療研究するという段階です。また、遺伝子治療ですとデュシェンヌ型で行われていることと同じですので、われわれの研究室でも遺伝子治療の研究を進めています。

**埜中:** フクチン遺伝子が大きいとアデノ随伴ウイルス(AAV)ベクターに組み込みにくいと思うのですが、フクチン遺伝子の大きさはどれくらいですか？

**戸田:** DNAとしては、コーディング部分(蛋白をつくるのに必要な部分)は1.4キロベースですので、十分AAVベクターに入るわけです。AAVベクターを使っただけの遺伝子治療もデュシェンヌ型より、効率よくできる可能性があります。

**埜中:** 最近、幹細胞治療がよく話題にのびます。その幹細胞治療については、どの筋ジストロフィーでも同じかとは思いますが、福山型とデュシェンヌ型との違いはありますか？

**戸田:** 福山型もデュシェンヌ型も、幹細胞治療実験はまだ十分に行われていないので比較することはできません。砂田先生(川崎医大神経内科)のデータでは、mdxマウス(デュシェンヌ型のモデルマウス)とdyマウス(筋ジストロフィーマウスで細胞の基底膜蛋白が欠損している)を比較すると、dyマウスの方が移植した筋細胞の定着がよいという結果があります。つまり基底膜が壊れている方が、外からの細胞が筋肉に入りやすいということなのです。福山型も基底膜はその連結がおかしくて壊れやすいと考えられています。そういう意味ではひょっと

## $\alpha$ (アルファ) ジストロフィノパチー ( $\alpha$ ジストログリカン欠損症)

多くの蛋白は蛋白自体では機能しないで、糖が蛋白に付着することで活発な働きをします。筋細胞には基底膜と細胞膜という2枚の膜からなっています。基底膜と細胞膜がずれないようにボルトのようなもので、2枚の膜は固定されています。そのボルトのようなものは幾つかの蛋白が連なって出来ています。デュシェンヌ型で欠損しているジストロフィンもボルトを作っている蛋白のひとつです。ボルトを作っているものにはジストログリカンという蛋白もあり、それはさらに $\alpha$ と $\beta$ という蛋白からなっています。 $\alpha$ ジストログリカンにはひげのように沢山の糖鎖(糖がつながって鎖のようになっています)がついています。(図2をご覧ください) 福山型ではこの糖鎖に異常があることが証明されています。この糖鎖がないと基底膜のラミニンという蛋白と筋細胞膜がきちんと固定されなくなります。福山型では、なぜ、どうして糖鎖に異常があるのかはよく分かっていません。

この糖鎖がうまく形成されない病気がいくつかあり、筋・眼・脳病とかウォーカー・ワルブルグ症候群などとよばれています。これらの病気も先天性筋ジストロフィーと精神遅滞などの中枢神経症状があります。このような病気をまとめて $\alpha$ ジストログリカン欠損症とよんでいます。糖鎖の研究は日本が世界をリードしています。糖を補給する方法がみつければ病気が治ると研究者は努力を積み重ねています。

したらデュシェンヌよりも福山型の方が幹細胞も入りやすいかもしれない。生着しやすいのかもしれないけど、ただ、まだそこまではデータがないです。

**埜中:** iPS細胞を使って治療をすすめるということは考えておられるわけですね。

**戸田:** 当然考えています。

**埜中:** 他に福山型で考えられる治療法は何ですか？

**戸田:** 福山型の治療法のひとつとして、ラージ(large)という分子が、ジストログリカンのお砂糖を回復させる働きがあることが分かっています。それで、遺伝子治療でもフクチンを入れる以外にラージの遺伝子治療でも、治



戸田達史先生（右）と聞き手の埜中常務理事（左）

療の見込みはあるんじゃないかなど考えています。

**埜中：**そのラージというのはどういう遺伝子ですか？

**戸田：**ラージ遺伝子というのは、先ほどお話したジストログリカノパチーの仲間の病気の原因遺伝子です。ある種類の先天性の筋ジストロフィーの原因遺伝子がラージ、大きい遺伝子ということからその名前がきたそうです。ラージの遺伝子が欠損しているモデル動物に myd マウスというものがあります。福山型の筋細胞とか、筋・眼・脳病の細胞とか色んな細胞にラージ遺伝子を入れると  $\alpha$  ジストログリカンのお砂糖が回復するというデータがあるんですね。それで、ラージというのはいわゆる万能薬的なところがありまして、福山型以外にも色んなところで治療できるんじゃないかと考えています。

**埜中：**ラージを入れるというのは、どういうところからヒントを得たんでしょうか？偶然ですか？

**戸田：**キャンベルたちは、もともとラージという遺伝子を強制発現させるマウスをつくったんですね。そうするとジストログリカンが普段よりぴっかり光って何でだろうというところから、ヒントを得たんです。

**埜中：**それでラージ遺伝子の欠損マウス、myd マウスにラージ遺伝子を入れたらよい結果がでたのですね。

**戸田：**そうです。ラージの欠損にラージを入れるわけだから・・・当然のことです。しかもラージの強制発現マウスにはジストログリカンが濃かったということです。

**埜中：**けれども、ラージの遺伝子って cDNA で大きそうですが、AAV ベクターで入るんですか？

**戸田：**詳しくは計算したことがありませんが、ジストロフィンほどは大きくないと思います。

**埜中：**わかりました。お話を伺っていると、デュシェンヌよりも福山の方が治療に関しては夢があると・・・

**戸田：**デュシェンヌは構造タンパクだから、柱がないわ

けです。柱を補うのは難しいと思います。お砂糖がないことを補う方がまだやりやすいのかなと思うんです。

**埜中：**先生、筋肉は良くなるんですよね？中枢神経の方も良くなるんでしょうか？

**戸田：**とっても難しい問題でして、胎生期で、すでに起きているので胎児治療が出来ないと難しいかもしれません。それはまだ倫理的に難しい話ですね。ただ、親御さんにとってはですね、福山の患者さんは動けませんから、ある程度筋肉が回復してまず動けるようになるだけでもかなりの福音だと思うんです。今いっぺんに中枢神経までとかそこまで進めなくて、まずは骨格筋を治してあげることができればいいと思います。

**埜中：**そうすると、動きも良くなって、社会を見て、知的活動が良くなると二次的な効果というのはありますね。それは朗報ですよ。

**戸田：**しかも、福山型は若いうちから夜中に何回も体位交換をしなくてはならないですよ、それが無くなるだけでも、親御さんは随分と楽になるのではないのでしょうか。

**埜中：**そうですね。

今日は先生、夢多いお話を沢山伺いました。本当にありがとうございました。

収録 2010年1月26日

