

肢帯型、先天型筋ジストロフィー

石 浦 章 一

筋原性筋萎縮症(ミオパチー)

10万人当たり

筋ジストロフィー 先天性ミオパチー

神経原性筋萎縮症

15.9~19.5人

・X染色体性
(DMD,BMD)

・先天型
(福山型など)
・肢帯型

・FSHD
・遠位型
・DM

進行性

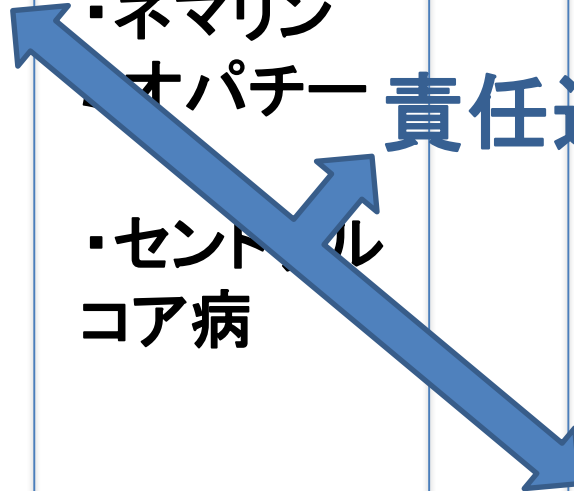
・ネマリン
ミオパチー
・セントラル
コア病

責任遺伝子が1つ

7.8~10.0人

・脊髄性
筋萎縮症
(SMA)

前回



筋原性筋萎縮症(ミオパチー)

筋ジストロフィー

先天性ミオパチー

- ・X染色体性
(DMD,BMD)

- ・先天型
(福山型など)
- ・肢帯型

- ・FSHD
- ・遠位型
- ・DM

進行性

- ・ネマリン
ミオパチー

福山型は
約3人/10万人

肢帯型は
10万人当たり
1.6~2.3人
>30遺伝子

神経原性筋萎縮症

- ・ALS

- ・脊髄性
筋萎縮症

③

病気の原因になる遺伝子は多種多様

顔面肩甲上腕型

ジストロフィン異常症

肢帯型

遠位型ミオパチー

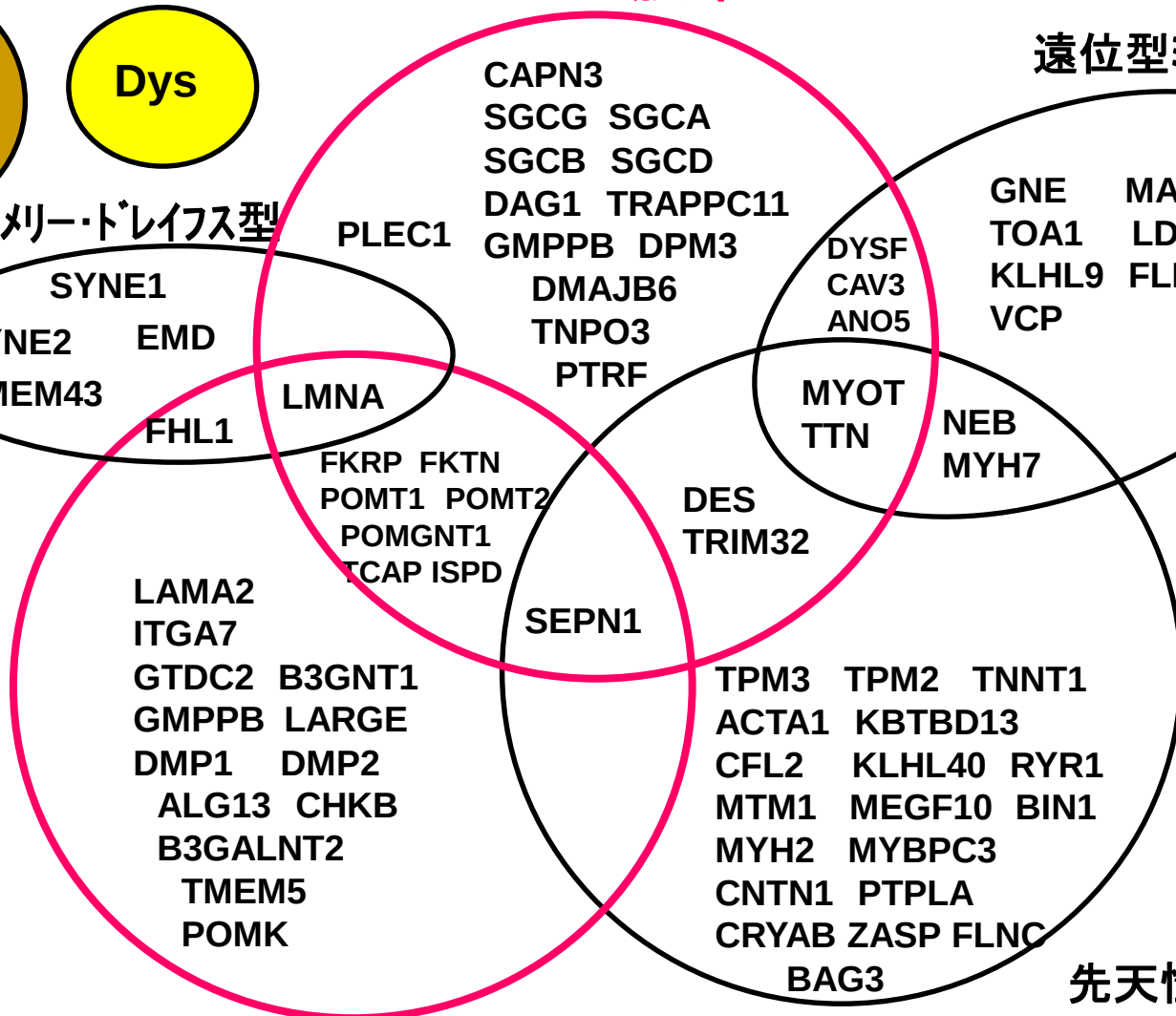
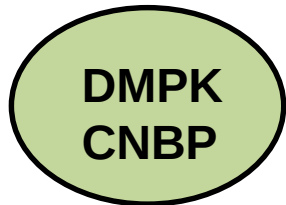
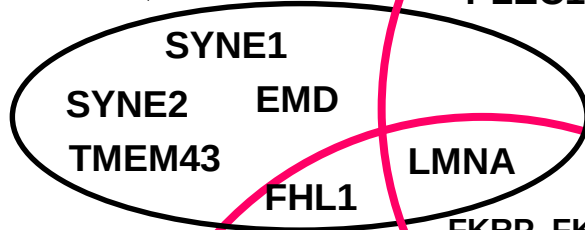
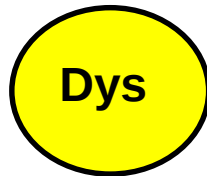
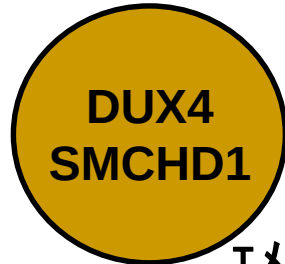
先天性ミオパチー
筋原線維ミオパチー

先天型

筋強直性

眼咽頭筋型

エメリー・ドレイフス型



そもそも

肢帯型筋ジストロフィー (LGMD)

- ・進行性の近位筋の萎縮
- ・筋の壊死・再生を伴う変性

特徴

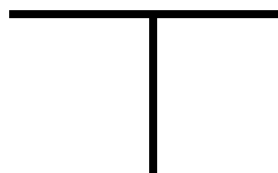
肢帯型筋ジストロフィー (LGMD)

- ・全筋ジストロフィーの1割弱
- ・30数種類の責任遺伝子
- ・優性遺伝と劣性遺伝がある

(16%)

(84%)

健康
男性

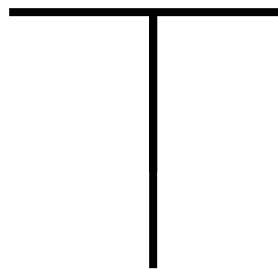


健康
女性

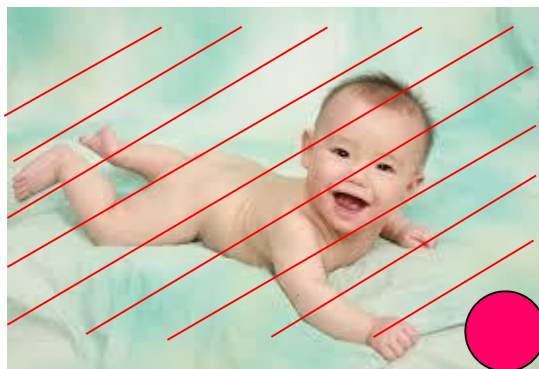


健康な赤ちゃん

病気の
男性

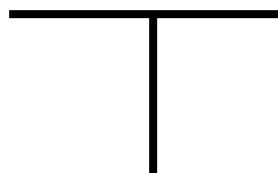


健康な
女性

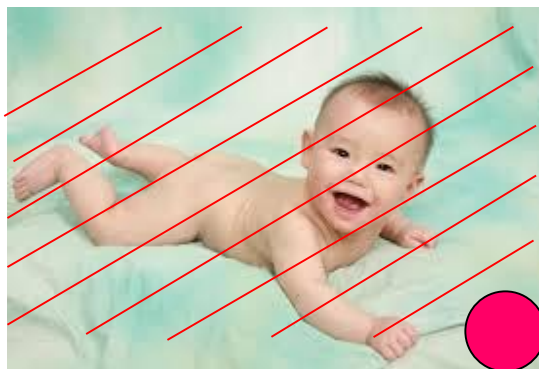


病気の赤ちゃん

健康な
男性



病気の
女性



病気の赤ちゃん

正式には、
「優性遺伝」

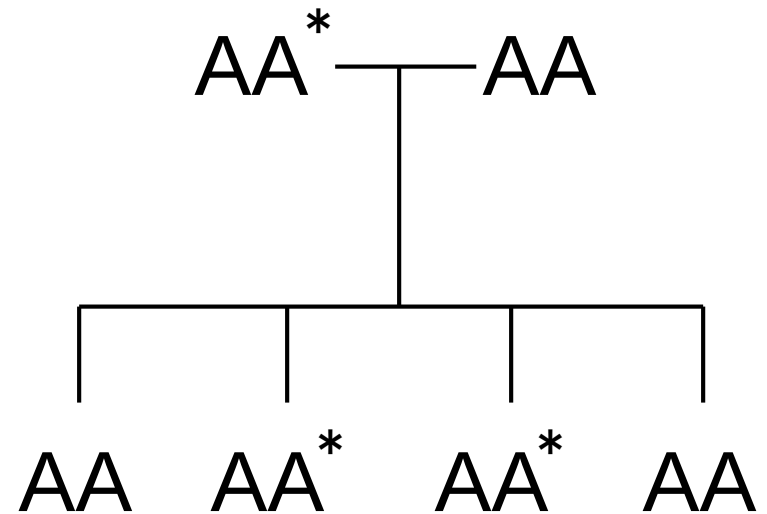
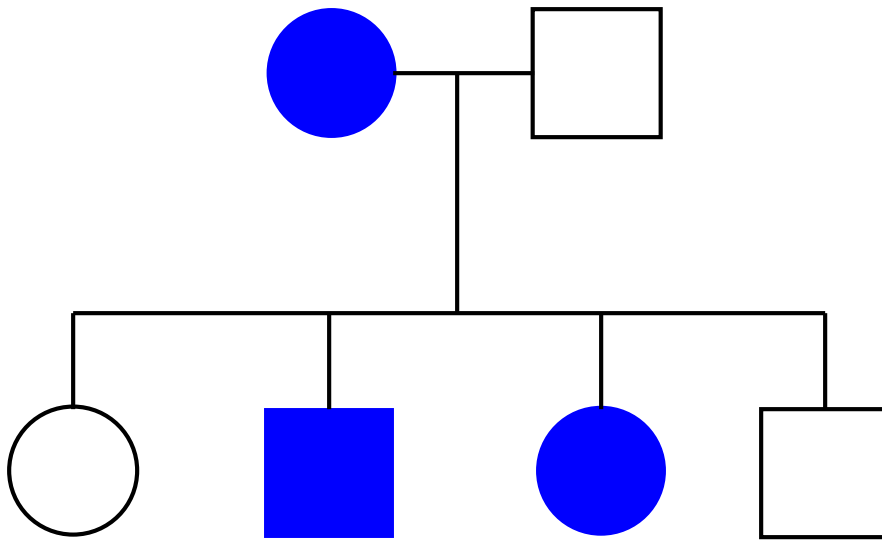
こういう場合を、「遺伝する」と言います

優性(顕性)遺伝

機能異常

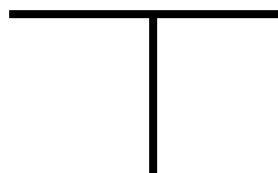


A^* : 変異

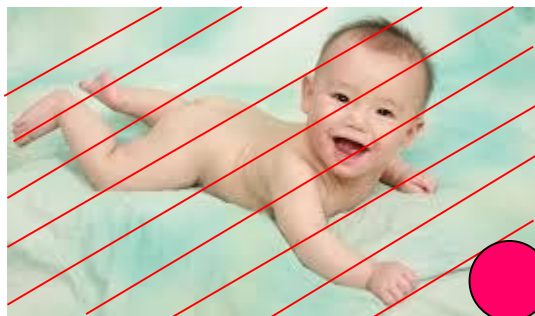


- 家系の半分
- 両親のどちらかに子どもと同じ特徴がある

健常
男性



健常
女性



病気の赤ちゃん

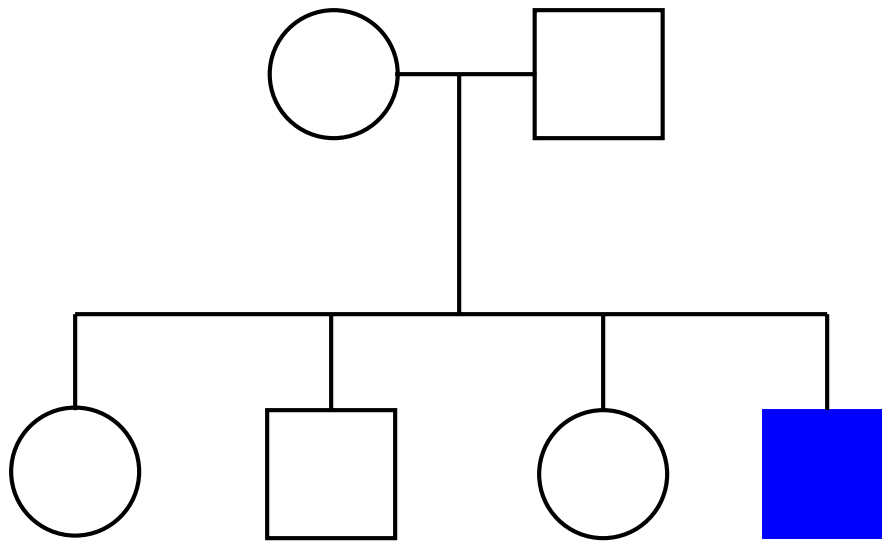
これを
「劣性遺伝」

病気ではなく、特別な才能をもつ場合も

このようなことが時々起こります
ほとんどの新生児難病がこの例となる

劣性(潜性)遺伝

・ヘテロの人は正常

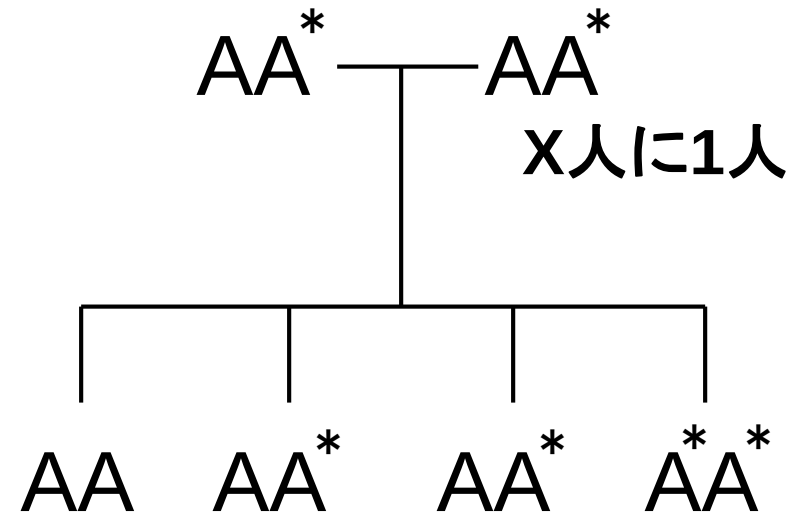


- ・ 家系にまれ
- ・ 両親は一見正常である

機能不全



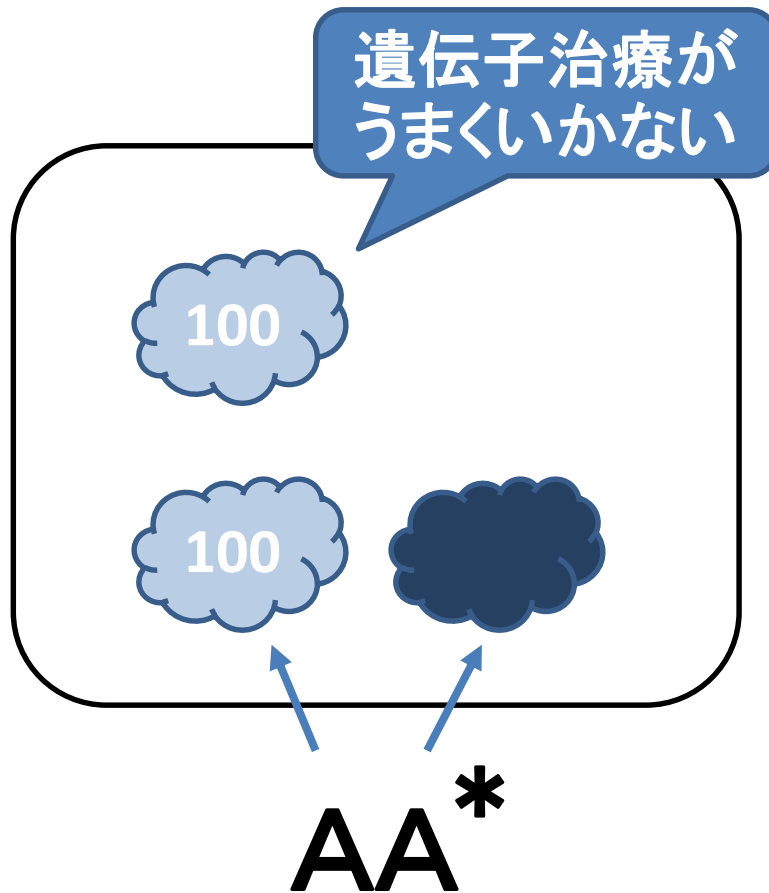
A*: 変異



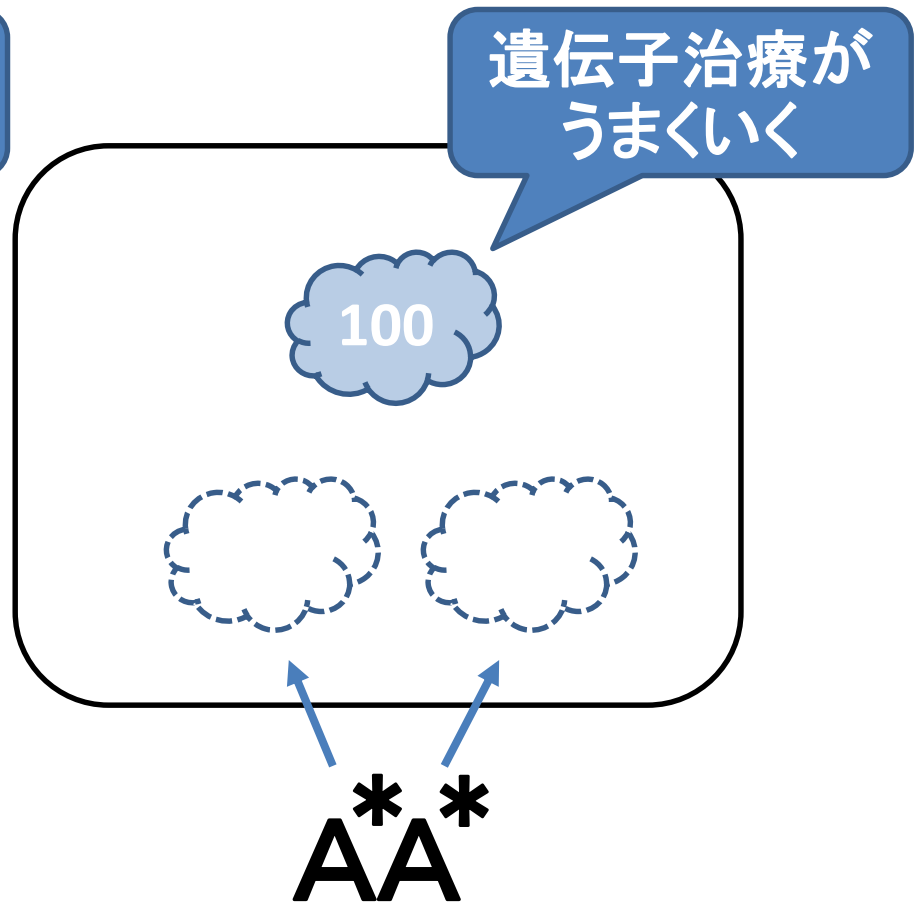
$$1/x \cdot 1/x \cdot 1/4 = 32,400$$

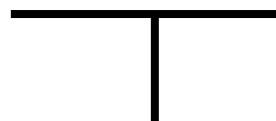
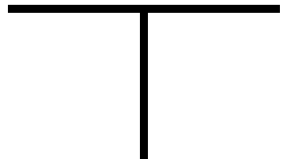
$$\therefore x = 90$$

優性(顕性)遺伝



劣性(潜性)遺伝



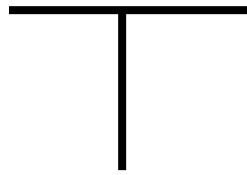


これは隔世
遺伝じゃ！



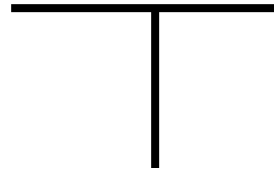
<隔世遺伝>

一重
まぶた



二重

二重

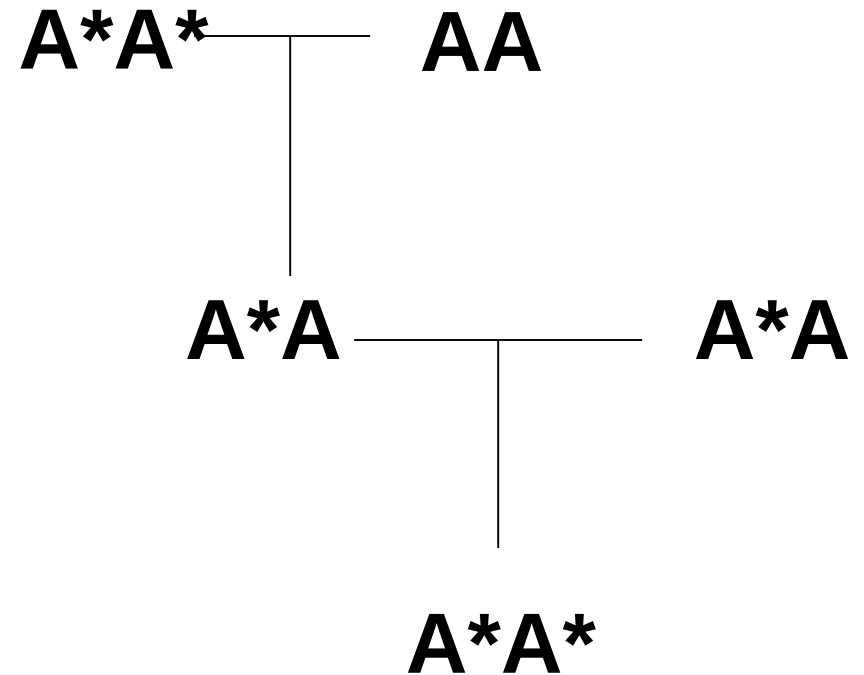
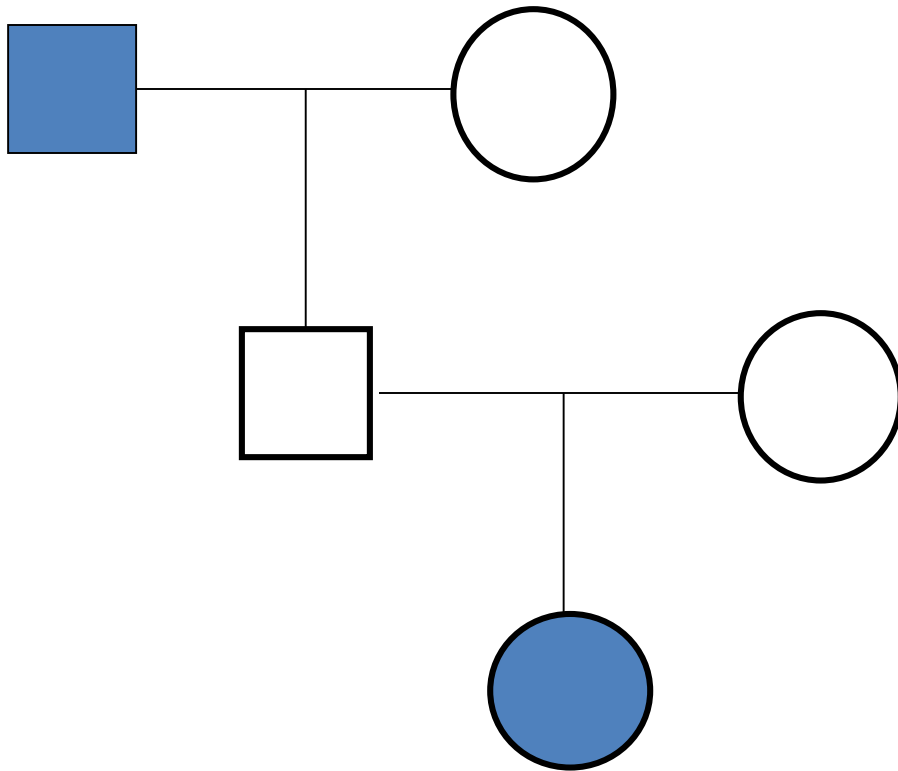


二重



一重まぶた

隔世遺伝は劣性遺伝！



LGMDの症状の違い

	優性(顕性)	劣性(潜性)
名称	LGMD D1-D5	LGMD R1-R25 + α
発症時期	青年期以降	小児から若年期
筋力低下	軽い	中間から重篤
CK	多少上昇	上昇
例外あり		

劣性肢帯型筋ジストロフィーの新分類

Table 1 Recessive forms of LGMD, listed by the new 2018 classification system [13], with old subtype nomenclature in parentheses

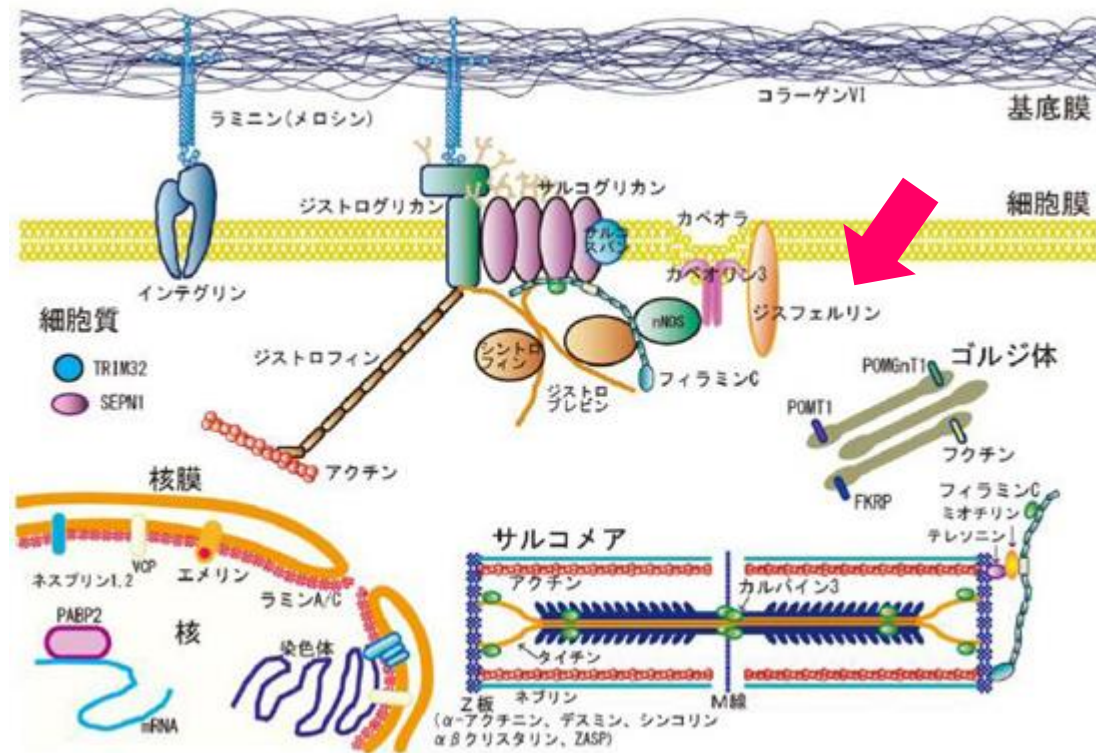
Subtype	Gene	Protein	Cellular localization	Protein function
LGMD R1 (LGMD2A)	<i>CAPN3</i> [14]	Calpain 3	Myofibril [15]	Cysteine protease
LGMD R2 (LGMD2B)	<i>DYSF</i> [16, 17]	Dysferlin	Sarcolemma	Membrane resealing [18, 19]
LGMD R3 (LGMD2D)	<i>SGCA</i> [20]	α -Sarcoglycan	Sarcolemma	Mechanosensor
LGMD R4 (LGMD2E)	<i>SGCB</i> [21, 22]	β -Sarcoglycan	Sarcolemma	Mechanosensor
LGMD R5 (LGMD2C)	<i>SGCG</i> [23]	γ -Sarcoglycan	Sarcolemma	Mechanosensor
LGMD R6 (LGMD2F)	<i>SGCD</i> [24]	δ -Sarcoglycan	Sarcolemma	Mechanosensor
LGMD R7 (LGMD2G)	<i>TCAP</i> [25]	Telethonin	Sarcomere	Sarcomere assembly and maintenance [26]
LGMD R8 (LGMD2H)	<i>TRIM32</i> [27]	TRIM32	Myofibril [28]	E3-ubiquitin-ligase
LGMD R9 (LGMD2I)	<i>FKRP</i> [29]	Fukutin-related protein	Golgi apparatus	Glycosylation
LGMD R10 (LGMD2J)	<i>TTN</i> [30]	Titin	Sarcomere [31]	Various
LGMD R11 (LGMD2K)	<i>POMT1</i> [32]	Protein O-mannosyltransferase 1	Endoplasmic reticulum	Glycosylation
LGMD R12 (LGMD2L)	<i>ANO5</i> [33]	Anoctamin5	Sarcolemma	Membrane resealing
LGMD R13 (LGMD2M)	<i>FKTN</i> [34, 35]	Fukutin	Golgi apparatus	Glycosylation
LGMD R14 (LGMD2N)	<i>POMT2</i> [36]	Protein O-mannosyltransferase 2	Endoplasmic reticulum	Glycosylation
LGMD R15 (LGMD2O)	<i>POMGnT1</i> [37, 38]	Protein O-linked mannose N-acetylglucosaminyltransferase 1	Golgi apparatus	Glycosylation
LGMD R16 (LGMD2P)	<i>DAG1</i> [39]	Dystroglycan 1	Extracellular matrix	Stabilize sarcomeric cytoskeleton [40]
LGMD R17 (LGMD2Q)	<i>PLEC</i> [41]	Plectin	Cytosol	Stabilize intermediate filaments [42–44]
LGMD R18 (LGMD2S)	<i>TRAPPC11</i> [45]	Trafficking protein particle complex 11	Golgi apparatus	Intracellular vesicle trafficking
LGMD R19 (LGMD2T)	<i>GMPPB</i> [46]	GDP-mannose pyrophosphorylase B	Cytosol	Glycosylation
LGMD R20 (LGMD2U)	<i>ISPD/CRPPA</i> [47]	CDL-L-ribitol pyrophosphorylase A	Cytosol	Glycosylation
LGMD R21 (LGMD2Z)	<i>POGLUT1</i> [48]	Protein O-glucosyltransferase 1	Endoplasmic reticulum	Notch signaling
LGMD R22 (none)	<i>COL6A1</i> <i>COL6A2</i> <i>COL6A3</i>	Collagen 6 α 1 Collagen 6 α 2 Collagen 6 α 3	Extracellular matrix	Regulation of satellite cell self-renewal and muscle regeneration [49]
LGMD R23 (none)	<i>LAMA2</i>	Laminin α 2	Extracellular matrix	Regulation of autophagy-lysosome pathway [50, 51]
LGMD R24 (none)	<i>POMGNT2</i>	Protein O-linked mannose N-acetylglucosaminyltransferase 2	Endoplasmic reticulum	Glycosylation
LGMD R25 (LGMD2X)	<i>BVES</i> [52]	Blood vessel epicardial substance	Sarcolemma	Membrane trafficking [52]
LGMD R, number pending	<i>PYROXD1</i> [53, 54]	Pyridine nucleotide-disulfide oxidoreductase domain-containing protein 1	Nucleus	Pyridine nucleotide-disulfide reductase [55]

Many of the protein functions listed require further confirmation or are disputed

**Sk.Muscle
(2020)
10: 22
より引用**

肢帯型筋ジストロフィー

- ・近位筋の萎縮
- ・進行性の筋崩壊



責任遺伝子

- ・ジストログリカン関連タンパク質
(最初は、先天性の筋ジストロフィーで見つかった)
- ・サルコグリカン関連タンパク質
- ・筋収縮シグナル
- ・膜修復(ジスフェルリン)、その他
- ・核膜

難病情報センターHPより

肢帯型筋ジストロフィーの1例

ジスフェルリン異常症

ジスフェルリン異常症にもいろいろ

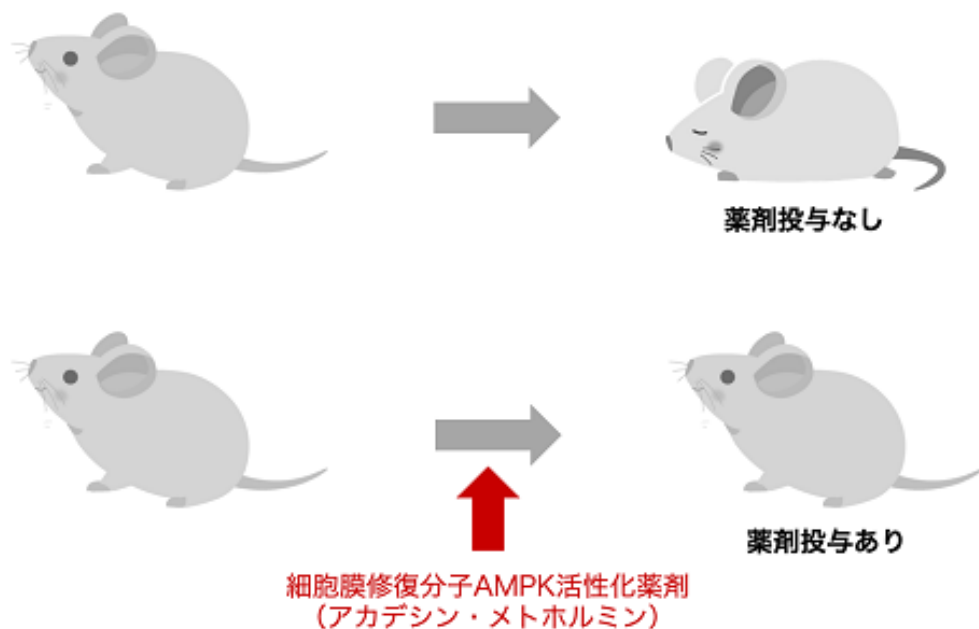
近位筋に異常 ⇒ 肢帯型筋ジストロフィー2B
(LGMD R2)

前脛に異常 ⇒ 遠位前脛ミオパチー(DACM)

後面に異常 ⇒ 三好型筋ジストロフィー

ジスフェルリン異常⇒膜修復不全⇒筋力低下、筋萎縮

筋ジストロフィー（ジスフェルリン異常症）による筋萎縮・筋力低下の進行を細胞膜修復分子AMPKを活性化する薬剤によって抑えることができる



ジスフェルリンと一緒に働く
膜修復因子 (AMPK)

↓
活性化因子
(アカデシン)
(メトホルミン)
筋肉に届く他の薬剤

東北大学 青木正志先生より

肢帯型筋ジストロフィー

原因はいろいろ



個別の治療法



1. 遺伝子導入



- ・ AAV-カルパイン3
- ・ AAV-ジスフェルリン
- ・ AAV-フクチン
- ・ AAV-FKRP
- ・ AAV-サルコグリカン α 、 β 、 γ 、 δ
(以上、マウス)
- ・ AAV-サルコグリカン γ
(ヒト治験中)

2. アンチセンス

(マウス)

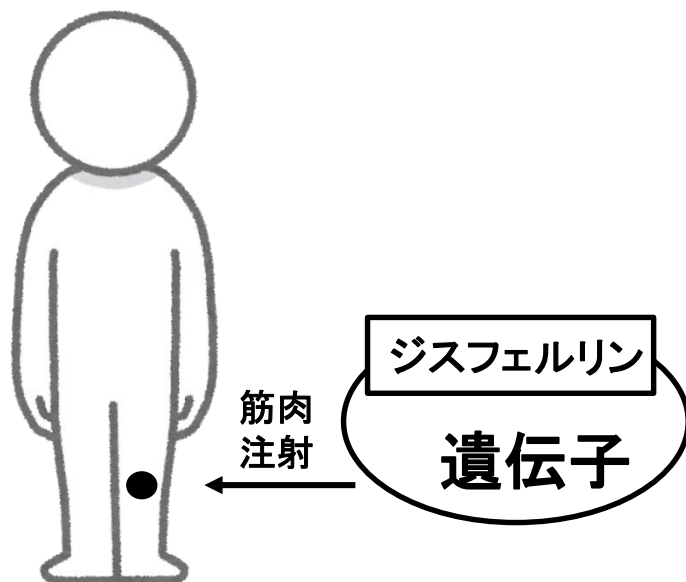
まだFDAで承認されている
遺伝子導入法はない

遺伝子治療のやり方

遺伝子治療、
大丈夫ですか？

抗AAV中和抗体
を持つかどうか

AAVは年単位で
発現する



注射した個所でのみ
ジスフェルリンが作られる



全身の細胞に感染し
ジスフェルリンが作られる

肢帯型筋ジストロフィー

治験が少ない理由は、

1. 治験をしようにも対象が絞れない
2. 対象の人数が少ない



機能的な統一性はないか？

糖鎖異常(α ジストログリカン)

膜修復(ジスフェルリン、ANO5、カベオリン)

サルコグリカン(α 、 β 、 γ 、 δ)

筋繊維Z膜、核膜、他

糖鎖

機械センシング

ミトコンドリア

筋保護作用、筋増量

尿量を増やし、
血圧低下、心臓
への負担軽減

DMD治療薬（治験）かもしれない

1.心臓への影響

- ・エピカテキン
- ・スピロラクトン
(アルドステロン阻害)

4.ステロイド

- ・デフラザコート(抗炎症)
- ・プレドニゾン(抗炎症)
- ・バモロロン(抗炎症)

2.筋虚血、心防御

- ・シルデナフィル
(PDE5阻害)
- ・タダラフィル

3.ミオスタチン阻害

5.抗炎症剤、他

- ・ジビノスタット(HDAC阻害剤)
- ・エダサロネクセント(NF-κB阻害)
- ・TAS-205(HPGDS阻害)
- ・パムレブルマブ(抗CTGF抗体)
結合組織成長因子
- ・ACE阻害剤

2. 筋肉の虚血

同様の薬、タダラフィルは
DMDに効果なし

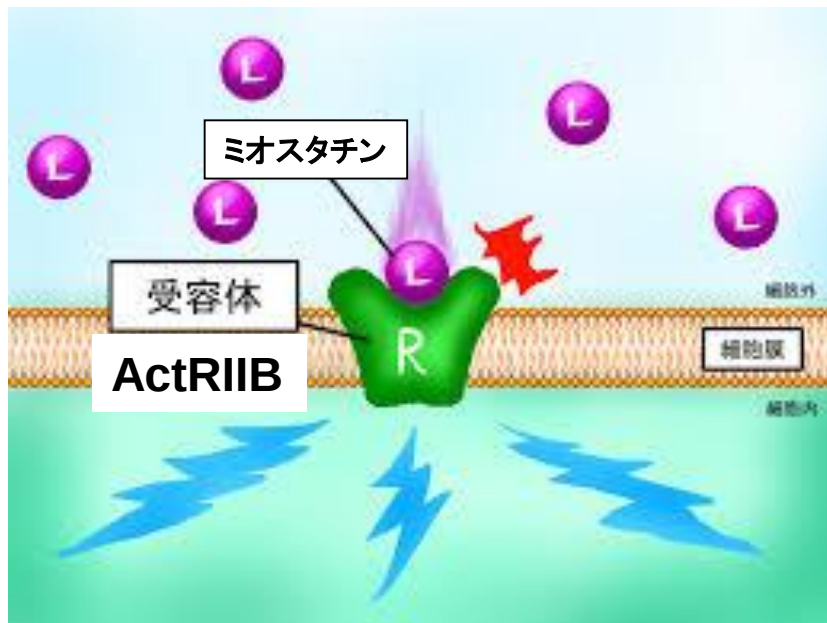
シルデナフィル



もともとは狭心症の治療薬（別名 バイアグラ）

サイクリックGMP(cGMP) $\xrightarrow{\text{PDE5}}$ 分解
↓
血管拡張、血流量増加

3. ミオスタチン (GDF8)



筋肉増殖抑制



ミオスタチンの機能抑制で
筋肉量を増加させる

1. 抗ミオスタチン抗体
2. 受容体抑制
抗体、RNAi、阻害剤

(DMD筋にはミオスタチンが少ない)

mdx筋の1/50

4. ステロイド 抗炎症作用

進行性の筋障害を止める

(副反応)

- ・体重増加
- ・骨密度低下
- ・糖尿病
- ・筋萎縮
- ・心臓保護作用

- ・デフラザコート(抗炎症)
- ・プレドニゾン、プレドニゾロン
(抗炎症)
- ・バモロロン(抗炎症)

ジストロフィー筋でHDAC上昇
→フォリスタチン上昇(再生)
→ミオスタチン阻害

5. その他の薬

- ・ジビノスタット(HDAC阻害剤)
- ・エダサロネクセント(NF- κ B阻害)
- ・パムレブルマブ(抗CTGF抗体、抗線維化)
- ・TAS-205(HPGDS阻害)
- ・ACE阻害剤(心保護作用)
- ・アンジオテンシン受容体阻害
- ・スタチン
- ・アンチオキシダント(抗酸化剤)

造血器型プロスタグランジンD2
合成酵素
↓
筋の集団的壊死

新生児から重い症状

先天性筋ジストロフィー

10万人に約3人

福山型

MEB

WWS

よく似た亜型

糖鎖とラミニンとの結合が病気の症状に重要！

先天型
福山型, WWS, MEB

α ジストログリカノパチー

糖鎖

ラミニン

基底膜

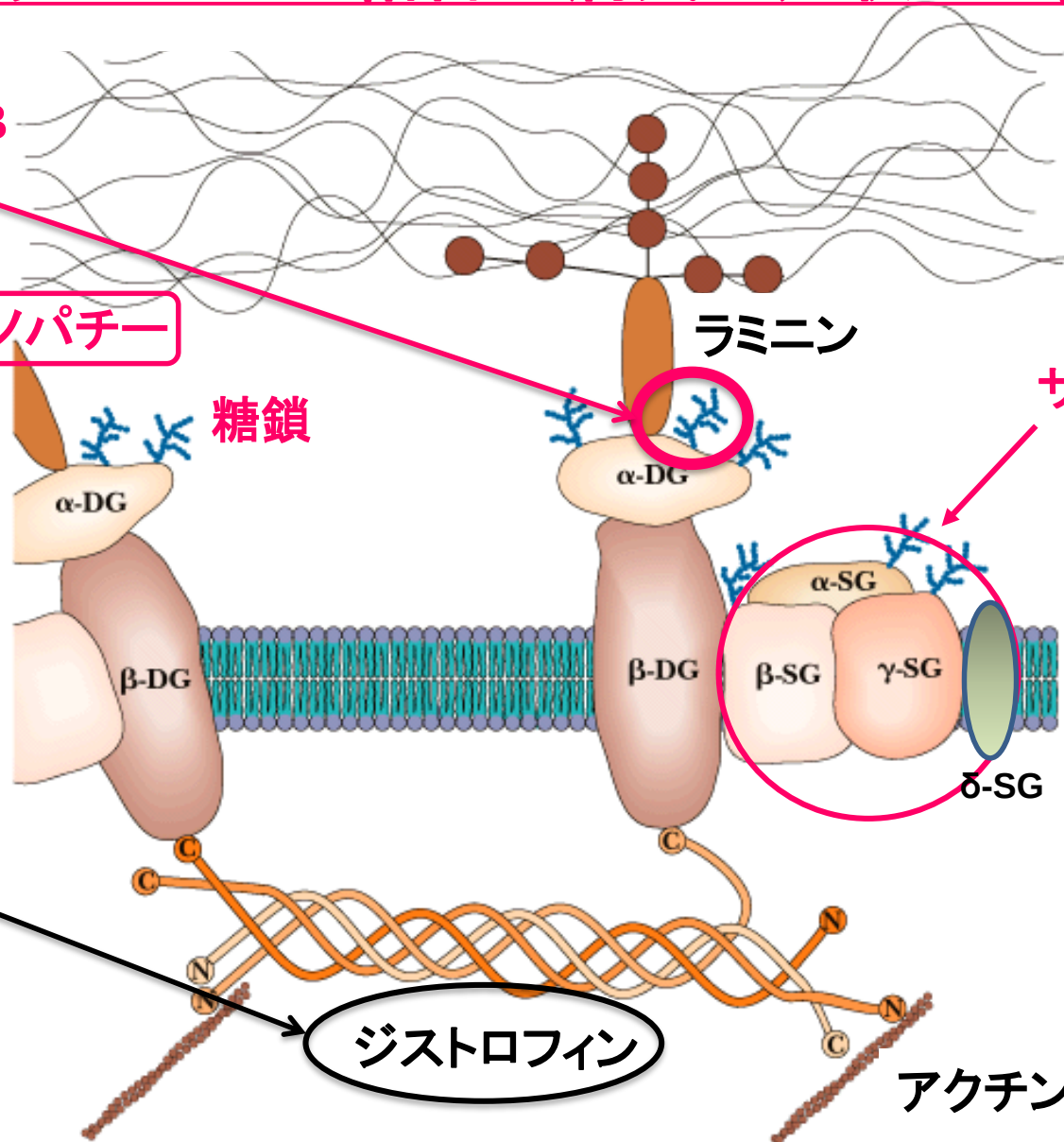
サルコグリカン

DMD, BMD

細胞膜

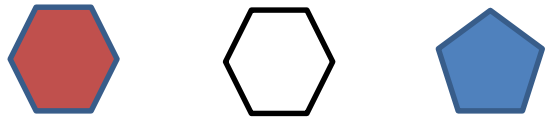
ジストロフィン

アクチン

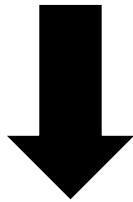


単糖類

ブドウ糖、ガラクトースなど



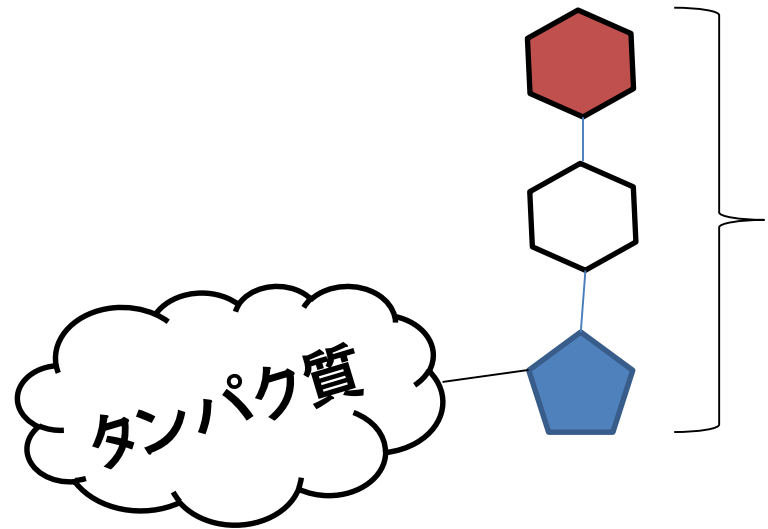
消化



エネルギー源

細胞外マトリックス

糖タンパク質



何らかのシグナル

- ・ラミニンとの結合
- ・タンパク質の行き先

福山型の治療

1. AAV遺伝子治療(マウス)
2. アンチセンス治療(マウス)

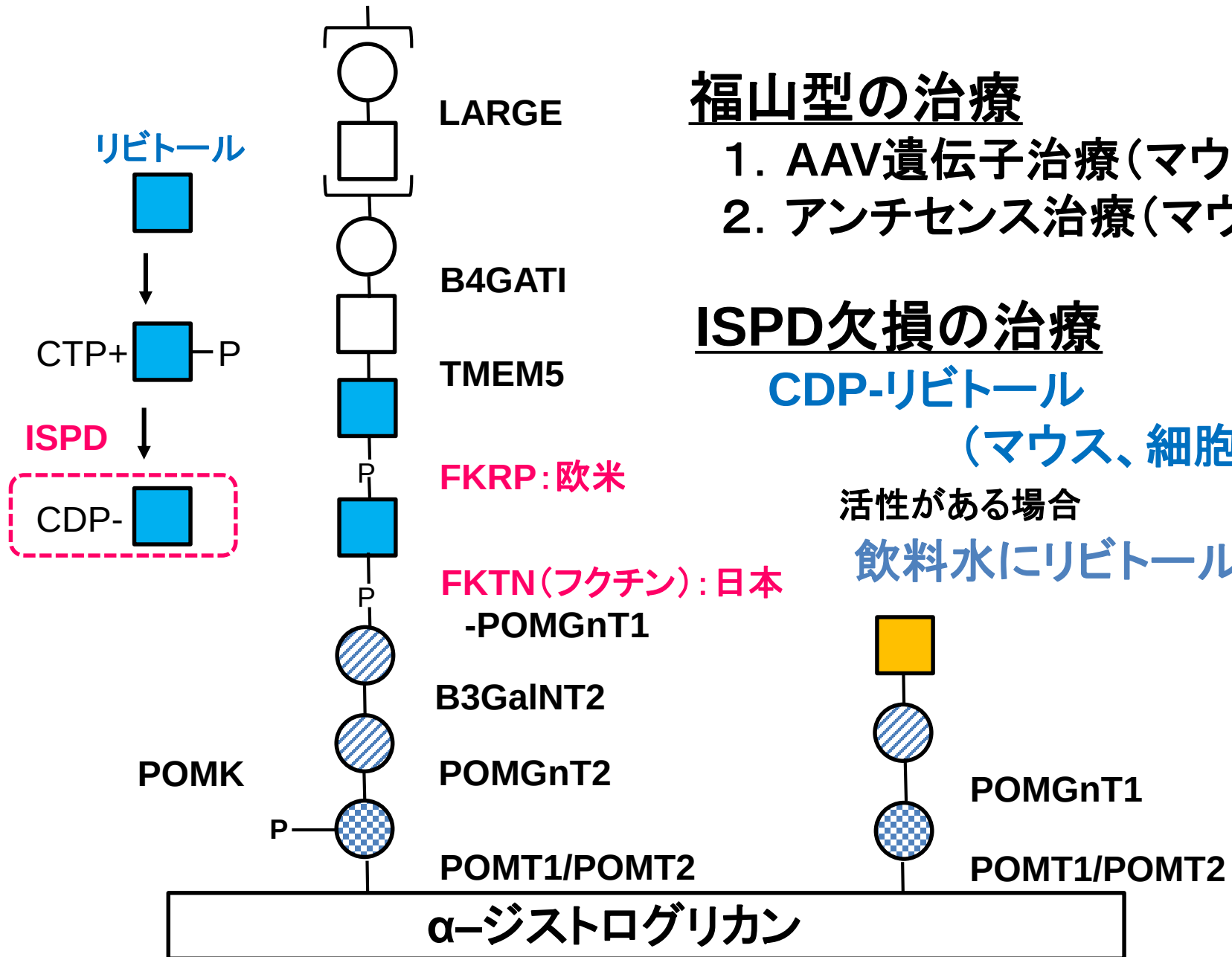
ISPD欠損の治療

CDP-リビトール

(マウス、細胞)

活性がある場合

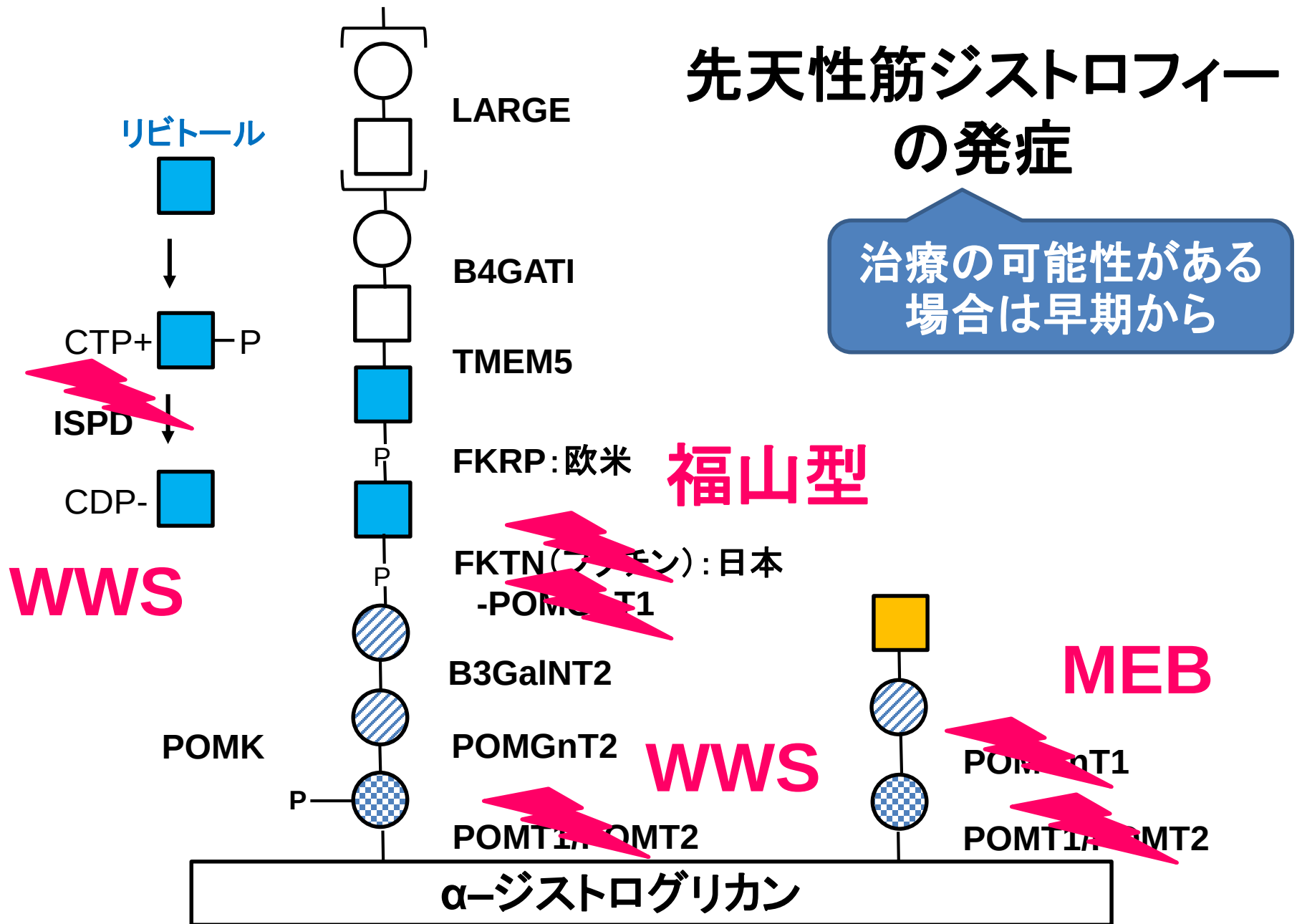
飲料水にリビトール添加



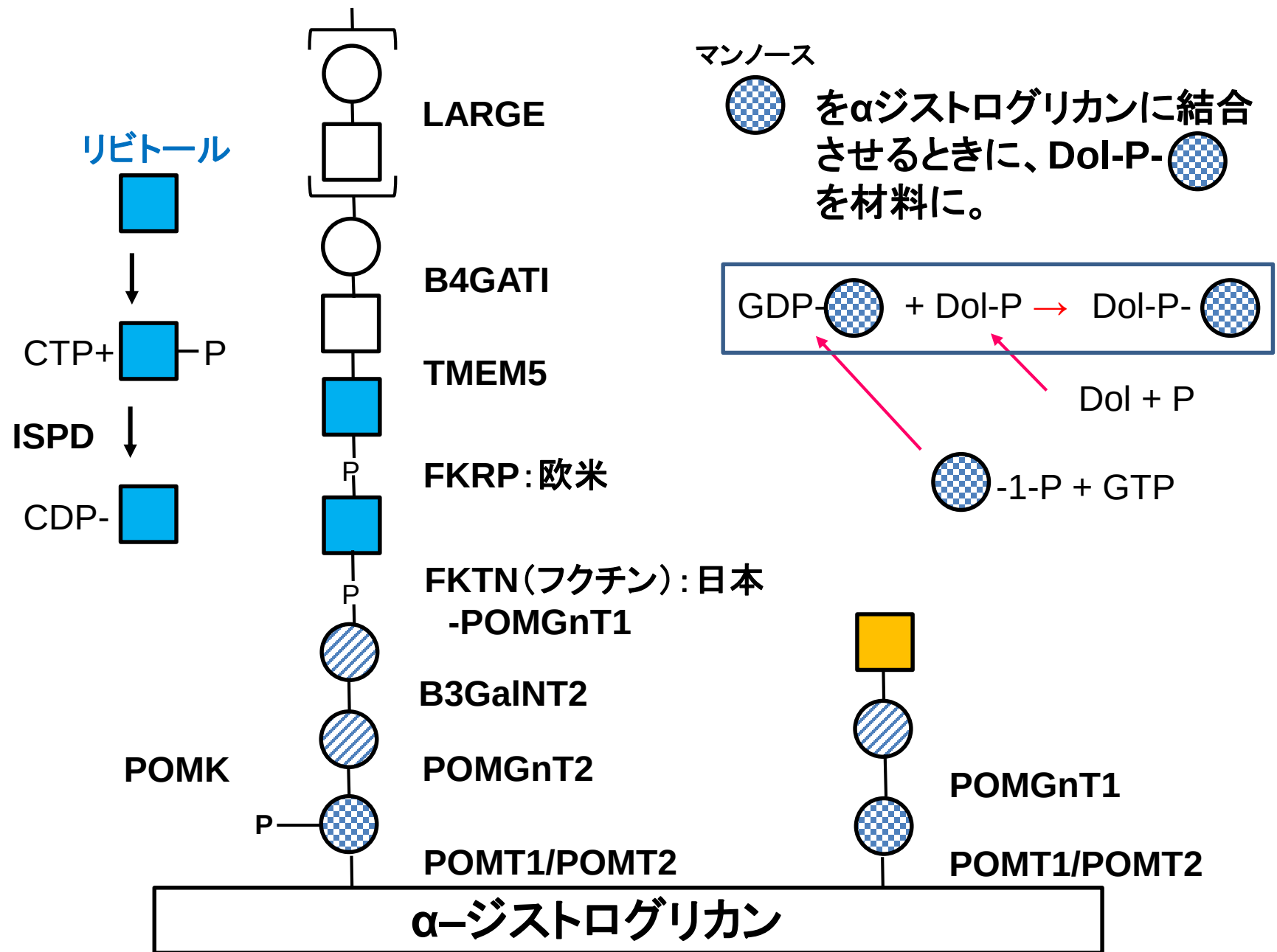
(Kanagawa, Toda, 2017; Many, Endo, 2018 より引用改変)

先天性筋ジストロフィー の発症

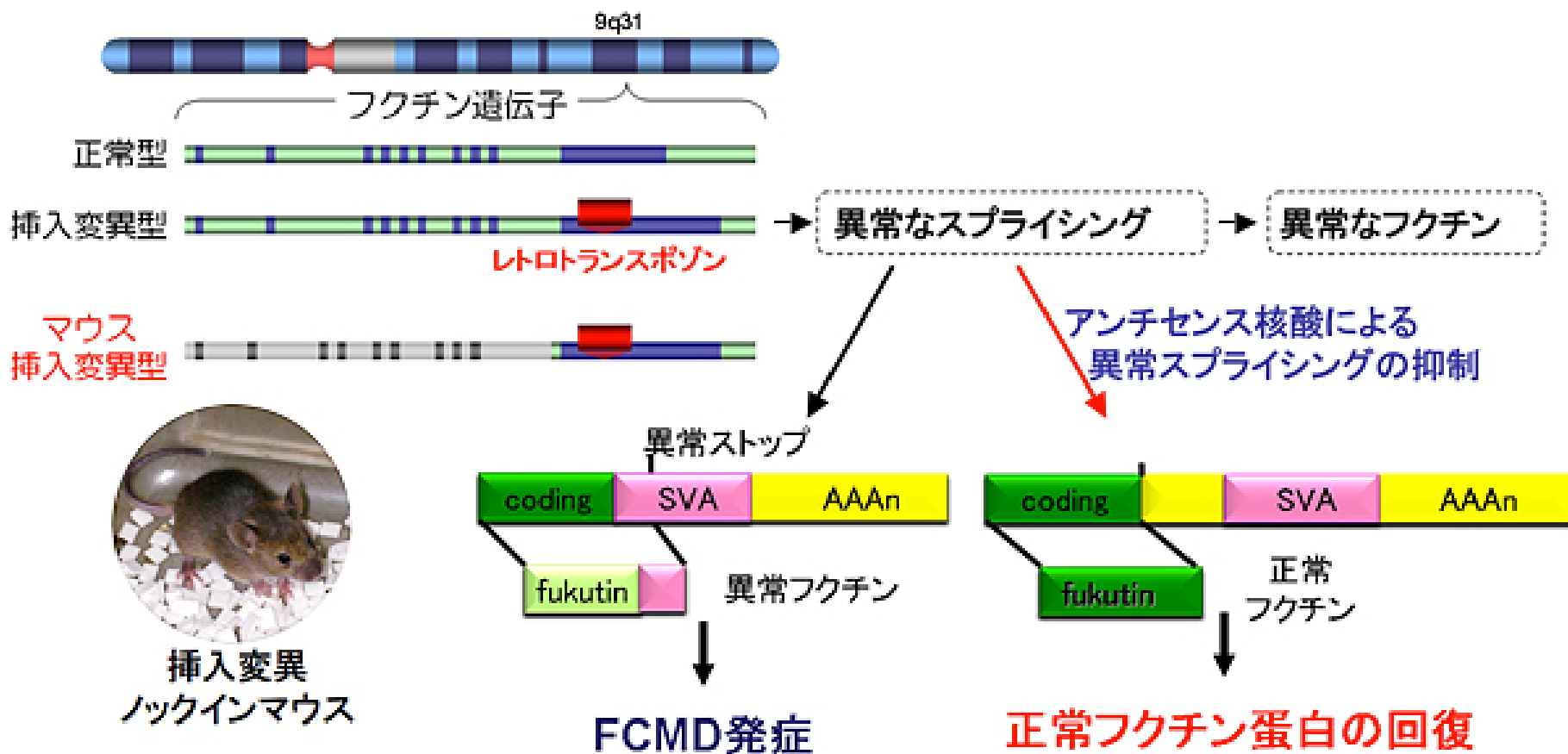
治療の可能性がある
場合は早期から



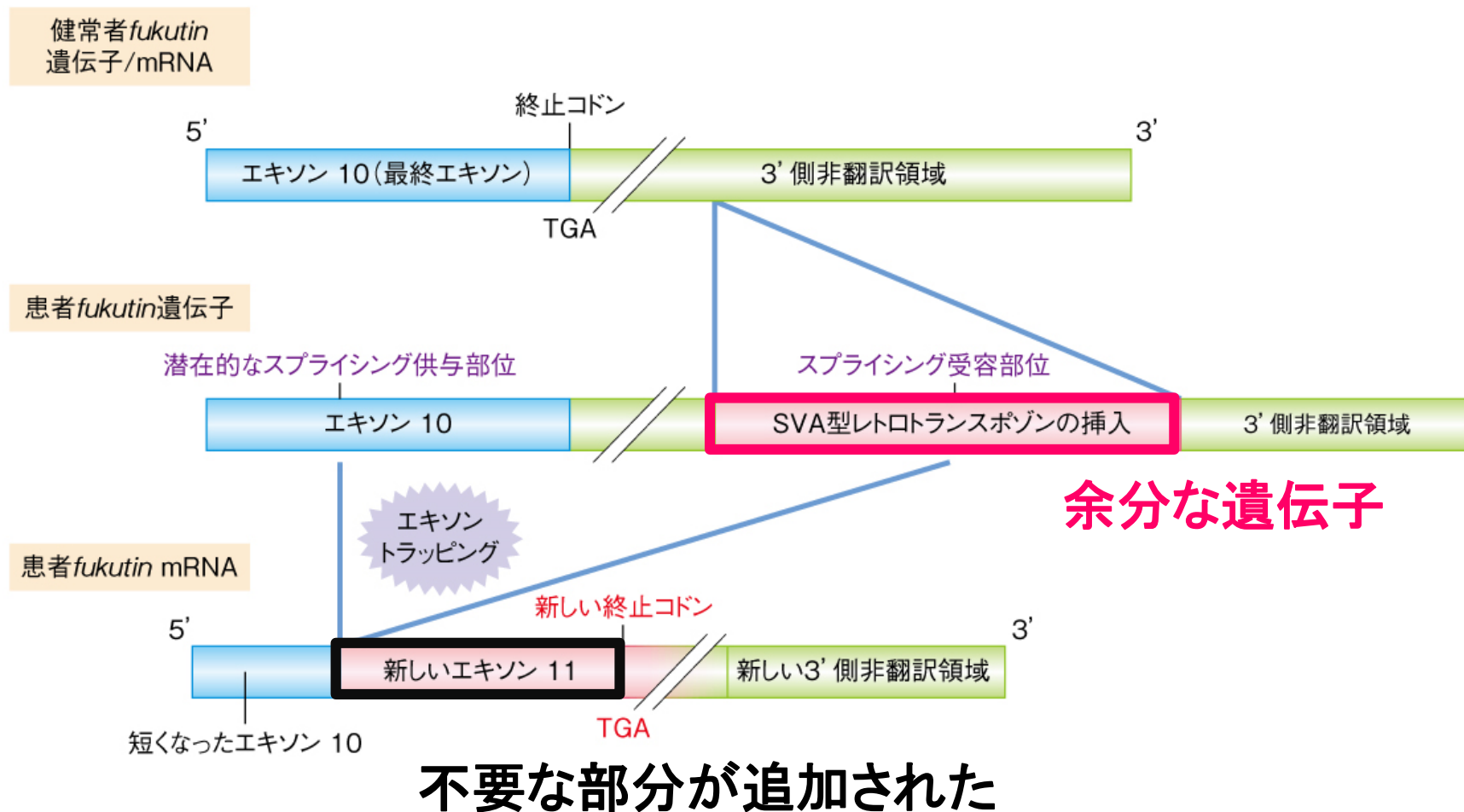
(Kanagawa, Toda, 2017; Manya, Endo, 2018 より引用改変)



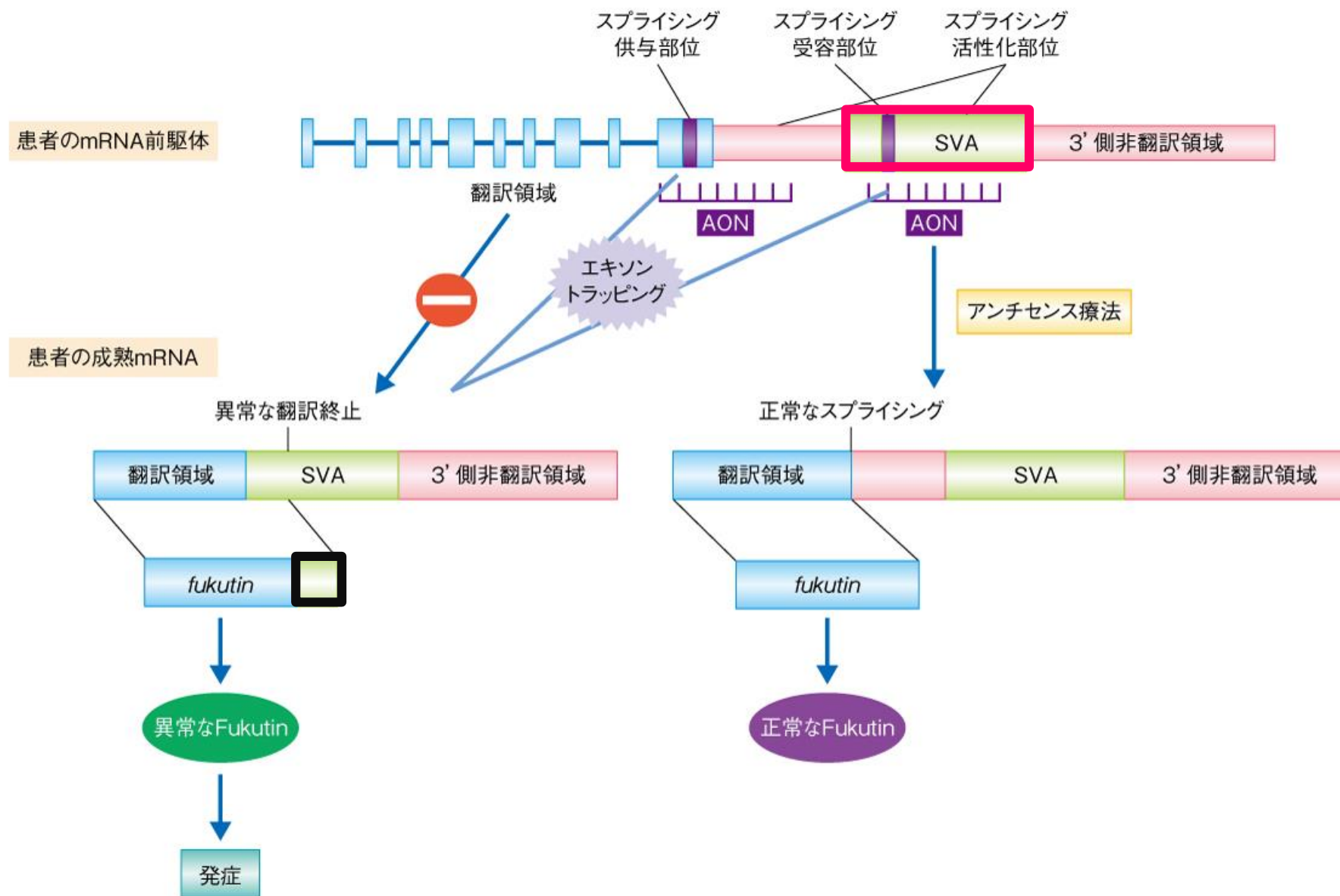
福山型筋ジストロフィーの発症



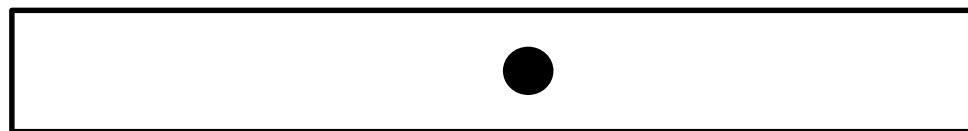
福山型筋ジストロフィーの発症メカニズム



福山型筋ジストロフィーのアンチセンス治療戦略

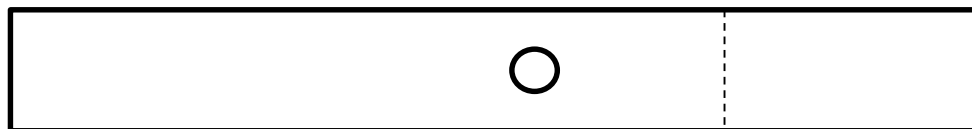


活性



突然変異福山型

10



フクチン遺伝子

100



福山型

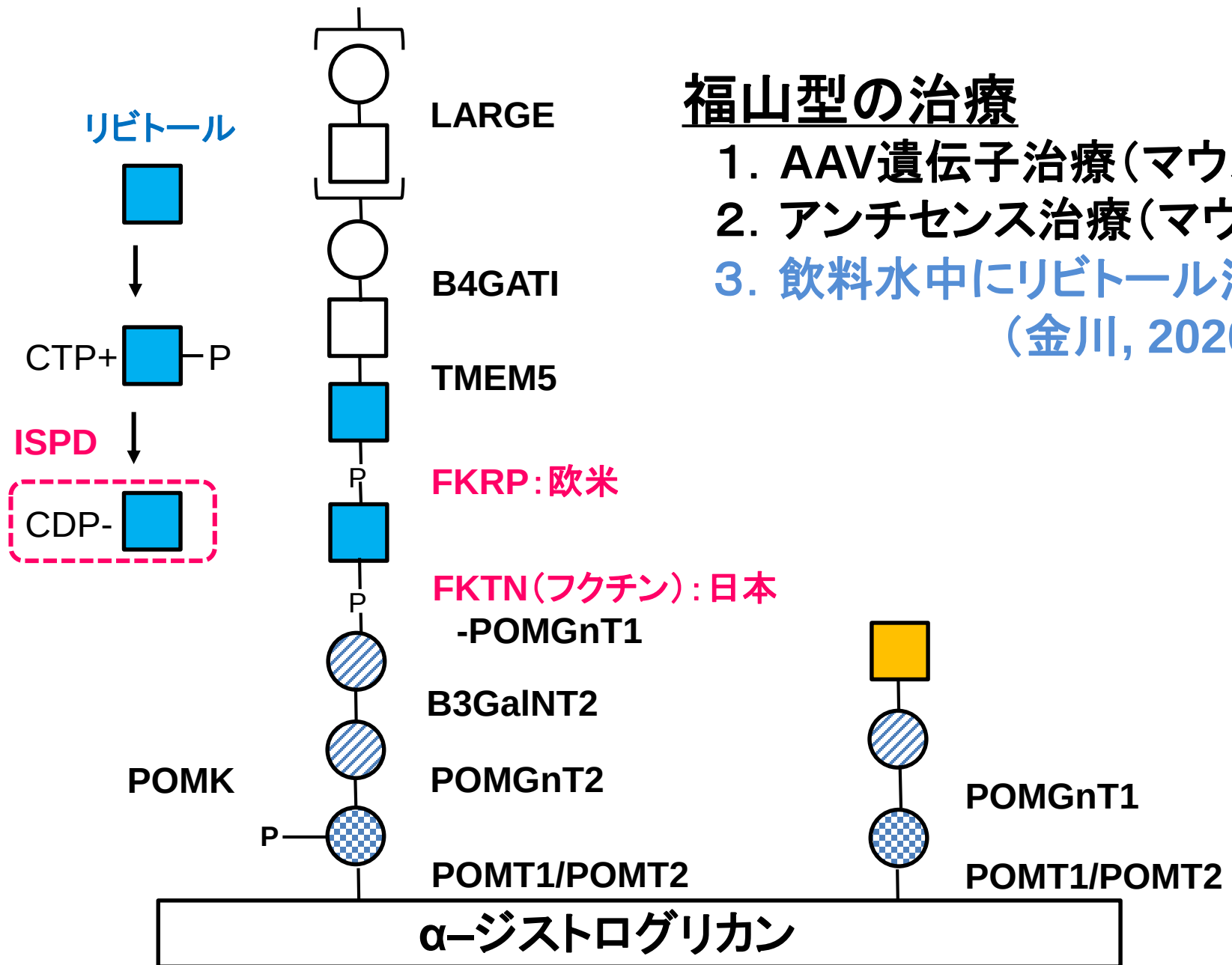
0

(全体の9割)

レトロトランスポゾン

福山型の治療

1. AAV遺伝子治療(マウス)
2. アンチセンス治療(マウス)
3. 飲料水中にリビトール添加
(金川, 2020)



(Kanagawa, Toda, 2017; Many, Endo, 2018 より引用改変)

肢帯型筋ジストロフィーの臨床治験

(全26件)

LGMD2B	Dysf	3件
LGMD2C	γ SG	1件
LGMD2D	α SG	3件
LGMD2E	β SG	4件
LGMD2 I	FKRP	6件
LGMD2N	POMT	1件
他		7件

デフラザコート

デフラザコート

プレドニゾン

抗ミオスタチン
(モノクローン)
は効果なし

(2020年11月17日現在)