

第 1 回 FSHD オンライン患者交流会 質問と回答

◆講師 東海大学工学部 生命化学科 准教授
三橋 弘明 先生の講演についての質問と回答

Q.先日認められたデュシェンヌ型の治療薬がFSHDに効くかもしれないという理解でよろしいでしょうか？

A.残念ながらそうではありません。承認されたデュシェンヌ型の治療薬は核酸医薬になりますが、遺伝子が異なると使える核酸医薬は異なってきます。デュシェンヌ型の核酸医薬はデュシェンヌ型の遺伝子(DMD)に効くように設計されています。FSHDにはFSHDの原因遺伝子であるDUX4に効くように設計したものを開発しなければなりません。現在、薬として核酸医薬というものが遺伝病に対して有望だということがデュシェンヌ型の例でわかってきましたので、FSHDでもDUX4に効くような核酸医薬の開発が世界でおこなわれているという状況です。

Q.「筋肉が壊れる」という動きがあるとのことですが、「筋肉が増えない」という症状はあるのでしょうか？

A. 筋肉というのはトレーニングすると増える臓器なのですが、FSHDでは筋肉が増えにくいのではないかと報告もあります。ただ、まだそれほど十分に研究されていないので、現時点でははっきりとはわかっていません。これから詳しく研究されていくと思います。

Q.阻害薬の投与でいったん壊れた筋肉は修復しますか？

A.筋肉はもともと再生する能力を持っている臓器です。阻害薬というのは筋肉が壊れていくのを止める薬ですが、壊れていくのを止めていけば自然と治すほうの働きで筋肉が修復されることが期待できます。FSHDで筋肉が再生する力がそれほど悪くないければ、壊れるのさえ防いであげれば徐々に回復してくるのではないかと研究者は考えています。

Q.FSHD はマウスに同じ遺伝子がないので、モデル動物が難しいと聞いていました。しかし、本日、モデルマウスがあるとのことなので驚きました。どうやったのでしょうか？もしそういうモデルマウスなら効果があるかどうかという検証は難しいのではないかとそれが第 2 相の治験になっているのは何故でしょうか？筋機能に関するテストはできているのでしょうか？

A.専門的な質問ですね。確かに FSHD のモデルを作るのは難しいですが、今回、お話ししたモデルマウスは、遺伝子工学を使ってヒトの DUX4 遺伝子をマウスに導入したモデルとなっています。マウスの筋肉の中でヒトの DUX4 が産生され、FSHD と似た症状を起こしています。これはかなり最近になって開発されたマウスです。マウスの実験をおこなわず、細胞の実験で効果があった薬剤を用いて、現在いくつかの治験がおこなわれています。その場合、ご質問の通り、薬剤によって筋機能が回復されるかどうかの動物試験はおこなわれていないことになります。

◆講師 京都大学 iPS 細胞研究所
櫻井英俊研究室 学術振興会 特別研究員 CPD
本田 充 先生の講演についての質問と回答

Q.遺伝子検査は複雑なフローになっていますが、保険収載(保険適用と価格の決定)されていますか？

A.事務局より回答

これに関しては、交流会に参加してくださった NCNP 森まどか先生から、ご回答いただきました。

「FSHD の遺伝子検査は商業ベースではなく、研究の一環として NCNP がおこなうことになっているため、保険適用ではないが、費用はかからない」という回答をいただいています。

※詳しくは、かかりつけの病院や Remudy へご相談ください。

[顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー患者登録サイト Remudy](#)

Q.DUX 4 FL 阻害剤が開発されたと想定すると患者への投与は、どのような注射形態で、月どれくらいの頻度でしょうか。

A.先ほど三橋先生の講演で出てきた、ロスマピモド (Losmapimod) という薬剤に関していうと、治験のやり方は 1 日に 2 回経口(飲み薬)で飲んで約 1 年間程度やり続けて効果があるかどうか確認するという感じです。そういう治験が今行われています。

Q.三橋先生からご紹介の酸化ストレスについて簡単に教えてください。

A.酸化ストレスそのものについてまず簡単に説明します。酸化ストレスは体内でいろいろおこりうるもので、筋肉に限らず基本的に体の中で活性酸素種というものが体内で発生するのですが、それとそれを抑える体の仕組みというのがあるって、実際それが遺伝子だったりするのですが、そのバランスでうまく問題なくなっています。その酸化ストレスというのは、活性酸素とそれを抑える仕組みのバランスが崩れてしまって、活性酸素種が勝ってしまうと体や細胞にとって有害なのでそれがいわゆる酸化ストレスです。激しい運動とかして傷ついたりすると酸化ストレスがおきてしまいます。F SHDの場合、DUX 4 という遺伝子が出てしまうことで結果として筋肉が必要以上に酸化ストレスの状態になってしまうという話がまずあります。DUX 4 が何で悪いかという説明で酸化ストレスがあるという話です。出ているけどある程度抑えることができるって期待されているのが抗酸化剤の期待されている役割です。それと逆になってしまうのですが、私が研究でやったのは細胞に外から酸化ストレスを与えると、何故か DUX 4 の遺伝子の量が増えるという実験をして発見しまして、そうすると先ほど普通の人でも激しい運動したりすると酸化ストレスがおきてしまうという話をしたと思うのですが、それが患者で激しい運動したとしても当然酸化ストレスが増えると、それ自体は FSHD と関係ないのですが、増えたせいで DUX 4 の遺伝子の量が増えてしまうということで余計ひどくなるというイメージを持っていただくといいかなと思います。そういう悪い意味もあるかなという昔の研究の結果です。

Q.子への遺伝についてはどれほどわかっていますのでしょうか？
50%で遺伝と言われていますが、D4Z4の長さ、ハプロタイプが別々に遺伝するのであれば、病気の遺伝の確率は必ずしも50%ではないのかなと思ひまして。

A.FSHDの特徴でもあるのですが、わかりにくいですが親がFSHD1型となると単純に考えて50%です。ただ、D4Z4の長さ、ハプロタイプは別々の要素ですが、ゲノムDNA上で繋がっていて、この関係が遺伝の時に組み換えによって変わることが稀にあります。具体的にどのくらいの頻度なのかはわかりません。場所的にはほとんど繋がっているのですが、答えが難しいのです。実は親がFSHDでなくても、子がFSHDになる場合が、症例の30%くらいを占めるといわれています。なぜか？それはリピート配列で組み換えがおきやすいため、それでたまたまリピートの長さが短くなりFSHDになってしまうということがある。子供ができる時に偶然おきます。リピートが長くて4qAハプロタイプ(すなわちFSHDでない)という親の人のたまたま組み換えで短くなりFSHDの子が生まれるというのが結構な頻度で起こりうるということがこれまでに分かっています。(追加)FSHD2型に関しては、さらに別遺伝子の変異が関係すること、またこちらはパートナーの状況にもよるため、確率的なことをいうのはさらに難しくなります。

Q.本田先生のスライドは、D4Z4の「メチル化が低い」と表現されていました。これまで私は、1つのD4Z4に付くメチル基の数が少ないのが低メチル化だと思っておりました。しかし、前の三橋先生のスライドは、メチル基がD4Z4に付いたり付かなかったりした図が示されていました。私の考えが間違っていたのでしょうか？

A.専門的な話になってしまいますが、D4Z4というのは先ほどの図面で三角形が並んでいた部分(リピート配列)ですが、実は、その1個の三角形の長さが3300という長さで、そこにいっぱいメチル化がつくところがあって、低い高いと言っているのは、その全体の

平均の話になります。なので、三橋先生も私もどちらも当てはまるというのが答えです。平均で20%より低くなるのが低メチル化です。診断上の基準にもなっています。図でどう表現するかの違いだと思います。

※三橋先生より補足

私のスライドは一般の人にわかりやすいように、見た目が激しく減っているような図を描きましたが、正確には質問者がおっしゃられる通り、1つのD4Z4に付くメチル基の数が減るという理解でよろしいと思います。

Q.私の理解で良いか分かりませんが、1型、2型であっても電球が点かない(病気ではない)方いるとのことですが、途中で電球が加齢とともに点くことはあるのでしょうか。

A.なるほどこれは深い質問になってきます。先ほどの図のように遺伝子DNAの状態としてFSHDでない場合は、加齢とは関係なく電球は点きません。点くという条件(遺伝学的条件)ですけど、状態としてまだ点かないという状態はあり得ます。症状の現れ方が人によって違うと思うのですが、私だと小学校6年生から中学校2年生ぐらいで症状が出てきたという自覚をしたのですが、実際20歳ぐらいで自覚する人もいればもう少し早い時期で自覚する人もいます。それは実はFSHDの大きな特徴で、電球はつく環境は整っているのですが何故か皆同じような症状とならないのです。それが何故かというのは実はまだわかっていない状況です。わかりやすくいうとFSHDの可能性があるけどまだ症状が出ていないという人は世の中にまだいらっしゃるのではないかと思います。

Q.筋肉にストレスを与えないように、心掛けていることがあれば教えてください。

A.疲れすぎないこと。当たり前ですけど。使いすぎないこと。実は最近患者が参加した研究で、使わないということも実は問題ということがわかってきています。つまり使える筋肉はできる範囲で

疲れないように動かすというのは、大切なことだということが段々わかってきています。FSHDでもそうですし、例えば他の病気デュシェンヌ型など別の病気でも使わないということで問題がおきてしまう。例えば宇宙飛行士のように宇宙にずっといて地球に戻ってきたら立つのが大変という状況、専門用語で、廃用性萎縮という使わないことで筋肉が弱くなるということが実際患者でもおきています。病気とは関係なく筋肉の仕組みとして前提があります。痛んでいない筋肉でストレッチなど弱いストレスは筋ジストロフィーの患者に必要なのではないかとというのがわかってきています。実際、筋肉を使わないことで、酸化ストレスを抑えるための仕組みも能力が落ちてしまうというのが解っています。筋肉を使わないことのデメリットが出てきています。ある程度は使えなくても筋力が残っていれば酷使しない程度に多少動かす、使えるところは使ってみるということに効果があるというのが解ってきているようです。

Q.FSHDの病気の進行は緩やかとの事ですが、早まったり遅くなったり、もしくは止まったりすることはあるのでしょうか？

A.まさにこういったことがわかればいいなと思っていろいろ研究をやっていたりするのですが、さっきの抗酸化剤とかは実験レベルでは、やっぱり多少なりとも抑える効果がありそうなので、まず食事とかで実践しています。例えば（エキストラバージン）オリーブオイルに含まれるポリフェノールも抗酸化作用があります。ビタミンC、Eとかも抗酸化作用がありますし、トマトだったらリコピンとか、インターネットで抗酸化作用のある食材を調べると出てくるので、是非食べ物で抗酸化作用のあるものを採ったりするとよいかと思います。効果の保証はできないですが、自分も毎日オリーブオイルは摂取しています。

Q.リンを含む食べ物が、筋肉に良くないと聞いたことがあります。食べ物に気をつけることはありますか

A.加工食品は無機リンが多いと聞いたことがあります。おそらくこのリンについてはデュシェンヌ型の研究で松田良一先生と和田英治先生という方の論文で出ているのですが、FSHDに関係あるか

直接見ていません。リンは必須の栄養素ですが、無機リンの過剰摂取は良くない可能性があります。純粹に健康面からも過剰摂取はしないほうが良いかもしれません。

Q.多めに動いて、次の日に筋肉が痛むときは、筋肉が壊れているのでしょうか？反応しているだけなのでしょうか？

A.FSHDの患者で皆さんの中にも痛みが辛いという患者がいらっしゃると思いますが、中にはそんなに痛みを感じない人もいて、結構意見が分かれるところで、FSHDの患者の痛みってというのは結構まだわかっていないことが多いです。傷んでいる以上筋肉が壊れているという予想です。痛みについてはまだあまり文献上詳しくないので、調べてまた皆さんと共有できればと思います。

※上記は令和3年2月28日に実施されたFSHDオンライン患者交流会の質問と回答をまとめたものです。

※当日の流れや発言と若干異なります。わかりやすいように修正、加筆したものととなります。ご了承ください。

著作権は作成者に帰属します。

令和3年3月6日作成

作成者：FSHD患者交流会
(一社)日本筋ジストロフィー協会
顔面肩甲上腕型分科会