

厚生労働科学研究費補助金（障害者対策総合研究事業）
分担研究報告書

アンチセンスによる筋強直性ジストロフィーの治療の最適化

研究分担者 西野 一三 （独）国立精神・神経医療研究センター神経研究所 部長

研究要旨

先天性筋強直性ジストロフィー（CDM）は、先天性ミオパチーの一種であるX連鎖性ミオチューブラーミオパチー（XLMTM）と臨床的、病理学的に類似の所見を呈することがある。従って、XLMTMとの鑑別診断を十分に検討することが、CDMの正確な診断に繋がる。本年度、遺伝学的にCDMもしくはXLMTMと確定した例において、病理学的に鑑別可能であるかどうかを検討した。その結果、タイプ2C線維数とperipheral halo線維数の比率で両疾患が鑑別可能であることを明らかにした。

A．研究目的

先天性筋強直性ジストロフィー（CDM）とX連鎖性ミオチューブラーミオパチー（XLMTM）とは遺伝学的に全く異なる疾患である。CDMは、染色体19q13上の*DMPK*遺伝子の3'非翻訳領域にある三塩基（CTG）反復配列が伸長（1000リピート以上）することで発症し、XLMTMは染色体Xq28上の*MTM1*遺伝子の機能喪失型変異により発症する。しかしながら、両疾患はしばしば臨床的、筋病理学的に極めて類似しており、鑑別が困難なことがある。ともに、臨床的には出生前に胎動減少、羊水過多を、出生後は重度の筋緊張低下、呼吸不全を呈し、筋病理学的には中心核とperipheral haloを呈することが知られている。

筋疾患が疑われる際には伝統的に筋生検が考慮されることに加えて、本邦では一部に遺伝子解析に対する慎重な考え方があることなどもあり、遺伝子診断に選考して筋生検が行われることが少なからずある。従って、筋病理から両疾患を鑑別する必要性は少ない。そこで、CDMとXLMTMの病理学的鑑別方法を十分に検討することによってCDMおよびXLMTMの正確な診断に寄与したいと考え、本年度は、両疾患の筋病理学的鑑別に有用なマーカーを探索するため各種組織学的検討を行った。

B．研究方法

国立精神・神経医療研究センター骨格筋レポジトリに登録されている症例のうち、遺伝学的に*DMPK*遺伝子の三塩基配列伸長が示唆された31例（CDM群）及び*MTM1*変異の同定されている37例（XLMTM群）を対象とし、タイプ2C線維とperipheral haloを有する線維の割合を計算し、生検時年齢との関係を比較検討した。

（倫理面への配慮）

今回の実験は、DM患者生検筋からのmRNAスプライシング異常から派生した研究である。国立精神・神経医療研究センター倫理委員会で承認を得た書式を用いて、検体の研究利用に対するインフォームドコンセントを取得している。

C．研究結果

CDM、XLMTM両疾患において、タイプ2C線維とperipheral haloを有する筋線維の割合を計算し、筋生検時の年齢と比較した。CDMにおいてはタイプ2C線維、peripheral halo線維共に、出生直後は高い割合を占めた。この割合は、筋生検時の年齢が高くなるに従い低下した。一方、XLMTMにおいては、出生直後はタイプ2C線維、peripheral halo線維共に割合は少ないが、年齢が高くなるにつれて、peripheral halo線維のみ顕著な増加を認めた。これらの結果は、両疾患におけるperipheral haloの成因の違いを示唆している。

D . 考察

CDM において、特に出生直後に多数のタイプ 2C 線維を認めたのは、近年指摘されている筋線維の成熟遅延、すなわち未熟性の遷延を反映したためと推測された。一方、XLMTM においてはタイプ 2C 線維は少なく、peripheral halo が筋未熟性によるものではなく、近年の研究で明らかにされている筋構造維持の欠陥により筋障害が起こるといふ説を支持する結果であると考えられた。

E . 結論

CDM と XLMTM は病理学的にタイプ 2C 線維と peripheral halo を有する筋線維の割合から鑑別可能であると考えられる。この結果は両疾患の疾患発症メカニズムの違いを反映していると考えられる。

F . 健康危険情報

なし

G . 研究発表

1 . 論文発表

Motoki T, Fukuda M, Nakano T, Matsukage S, Fukui A, Akiyoshi S, Hayashi YK, Ishii E, Nishino I: Fatal hepatic hemorrhage by peliosis hepatitis in X-linked myotubular myopathy: A case report. *Neuromuscul Disord.* 23(11): 917-921, 2013

Liang WC, Hayashi YK, Ogawa M, Wang CH, Huang WT, Nishino I, Jong YJ: Limb-girdle muscular dystrophy type 2I is not rare in Taiwan. *Neuromuscul Disord.* 23(8): 675-681, 2013

Koebis M, Kiyatake T, Yamaura H, Nagano K, Higashihara M, Sonoo M, Hayashi YK, Negishi Y,

Endo-Takahashi Y, Yanagihara D, Matsuda R, Takahashi MP, Nishino I, Ishiura S: Ultrasound-enhanced delivery of Morpholino with Bubble liposomes ameliorates the myotonia of myotonic dystrophy model mice. *Sci Rep.* 3: 2242, 2013

Oana K, Oma Y, Suo S, Takahashi MP, Nishino I, Takeda S, Ishiura S: Manumycin A corrects aberrant splicing of Clcn1 in myotonic dystrophy type 1 (DM1) mice. *Sci Rep.* 3: 2142, 2013

Murakami N, Hayashi YK, Oto Y, Shiraishi M, Itabashi H, Kudo K, Nishino I, Nonaka I, Nagai T: Congenital generalized lipodystrophy type 4 with muscular dystrophy: Clinical and pathological manifestations in early childhood. *Neuromuscul Disord.* 23(5): 441-444, 2013

2 . 学会発表

なし

H . 知的財産権の出願・登録状況

1 . 特許取得

特になし

2 . 実用新案登録

なし

3 . その他

なし