

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

筋ジストロフィー患者のリハビリテーションに用いる尿中病態マーカー物質  
の測定方法に関する研究

研究分担者：松尾 雅文（神戸学院大学総合リハビリテーション学部・教授）

【研究要旨】

デュシェンヌ型筋ジストロフィー(DMD)は進行性の筋萎縮を示し、20歳台に心不全あるいは呼吸不全により死亡する極めて重篤な遺伝性筋疾患である。DMDはジストロフィン欠損により発症する事が明らかになったが、未だ詳細な病態は不明である。そのため、未だ有効な治療法は確立されていない。

本研究では、DMDの病態にプロスタグランジン(PG)<sub>2</sub>が関与しているとの仮説のもと、DMD患者の早朝第一尿を採取して、尿中のPGD<sub>2</sub>代謝産物(PGDM)の解析をHPLC-MS/MSの手法で解析してきた。そして、DMDでは尿中PGDMが高値であることまた、年齢が進むとともにその値がさらに高値になることを明らかにした。そして、その結果を論文として報告した。

この尿中PGDM測定の結果は、DMDにおいてPGD<sub>2</sub>を介した炎症が進行していることを示した。そこで、この炎症を抑制する治療について臨床研究を開始した。現在その臨床研究が進行中である。

A．研究目的

デュシェンヌ型筋ジストロフィー(Duchenne Muscular dystrophy : DMD)は進行性の筋萎縮を示し、20歳台に心不全あるいは呼吸不全で死亡する極めて重篤な遺伝性筋疾患である。DMDではジストロフィン遺伝子の異常によるジストロフィン欠損により発症する。ジストロフィンは筋細胞膜の裏打ちタンパクで、このジストロフィンの欠損により細胞内へのカルシウムの流入などの異常が生じ、タンパク分解酵素が活性化されることが考えられている。しかし、DMDはジストロフィン欠損が明確となったが、それによって生じる病態の詳細は不明である。そのため、DMDの治療法としてはジストロフィンの発現を目指したものが主流となっている。一方、DMDの詳細な病態の解明はその病態を修飾する治療法の開発に結び付くものと大きく期待されている。

プロスタグランジン(PG)には多くの種類がある。その中で、PGD<sub>2</sub>は炎症因子として知られている。DMDでは、骨格筋にPGD<sub>2</sub>合成酵素の発現が骨格筋で増加していることが報告さ

れている。しかし、DMDにおけるPGD<sub>2</sub>の病態との関連について詳細な検討はされておらず、その病態的意義は不明である。

本研究では、PGDMがDMD患者の早朝第一尿で高値であることを明らかにするとともに、このPGDMを指標としてPGD<sub>2</sub>産生を抑制するアスピリン投与によるDMD治療の臨床研究を開始した。そして、予備的な結果では、アスピリン投与により尿中PGDMの低下が示唆される結果を得つつある。

B．研究方法

神戸大学医学部附属病院小児科を受診しているDMD患者で同意の得られた例から尿を収集した。尿中のPGDMをHPLC・MS/MSを用いて測定した。

また、「プロスタグランジン産生抑制剤のDuchenne型筋ジストロフィーに対する臨床試験」として、臨床研究を開始した。これまでに同意の得られた3例のDMD患者にアスピリンを投与した。投与量は30mg/kg/N3を連日28日投与とした。

### (倫理面への配慮)

本研究の実施に当たっては、神戸学院大学倫理委員会および神戸大学医学部倫理委員会の承認のもとに実施した。

### C. 研究結果

DMD 患者の早朝第 1 尿サンプルの収集をはかった。DMD の 100 以上の尿サンプルが集積され、それらの尿中 PGDM を測定した。その結果、DMD 患者の尿中 PGDM は正常より有意に高いことが判明した。驚くべきことに、この尿中 PGDM は患者が 8 歳以上になるとさらに上昇した。これらの結果をまとめて、論文発表した。

これらに加えて、PGDM の産生を抑制することが期待されるアスピリンを DMD の治療に応用する臨床研究をはじめた。同意の得られた患者を対象として、アスピリンを投与し、その経過中に PGDM を測定した。その結果、投与前には高値であった尿中 PGDM が治療により、減少する傾向にあることが確認できた。さらに症例数を増やすことにより、この効果を明らかにする。

一方、アスピリン投与により DMD 患者の運動能の改善効果は現在のところ認められていない。今後、長期に亘る観察、あるいは、より精度の高い運動能の解析が必要である。

### D. 考察

DMD の病態の基本は骨格筋におけるジストロフィン欠損である。本研究では DMD 患者が尿中に PGDM を多量に排泄していることを明らかにした。これは、DMD の病態に PGD<sub>2</sub> が関与していることを示した。

プロスタグランジン D<sub>2</sub> はアラキドン酸からサイクロヘキシナーゼ (COX) により、代謝されて産生される。DMD で PGD<sub>2</sub> が高いことは、PGD<sub>2</sub> 依存性の炎症が DMD で生じていることを示し、この COX が治療標的の 1 つと考えられる。

今回、この COX の作用阻害の目的でアスピリンを DMD 患者に投与した。その結果、予想

通り PGDM の産生が抑えられることを示す結果を得つつある。

もし、DMD で PGD<sub>2</sub> 依存性の炎症が DMD の進行に大きな役割を果たしているのであれば、このアスピリン投与による DMD 治療効果は大きいと予想される。

### E. 結論

DMD で尿中 PGDM 排出が高値であることを明らかにし、それを下げる臨床研究を開始した。

### F. 健康危険情報

特に報告することはない。  
(分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入)

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

Nakagawa, T., Takeuchi, A., Kakiuchi, R., Lee, T., Yagi, M., Awano, H., Iijima, K., Takeshima, Y., Urade, Y., Matsuo, M. 2013. A prostaglandin D<sub>2</sub> metabolite is elevated in the urine of Duchenne muscular dystrophy patients and increases further from 8 years old. *Clin Chim Acta*. 423: 10-4

#### 2. 学会発表

T.Nakagawa; A.Takeuchi; R.Kakiuchi; T.Lee; M.Yagi; H.Awano; K.Iijima; Y.Takeshima; Y.Urade; M.Mtsuo. A prostaglandin D<sub>2</sub> metabolite is elevated in the urine samples of patients with Duchenne muscular dystrophy, 10月3日 18回 世界筋学会

### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

#### 1. 特許取得

なし

#### 2. 実用新案登録

なし

#### 3. その他

なし