

厚生労働科学研究費補助金（障害者対策総合研究事業）
（総合）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)₂が関与しているとの仮説のもと、DMD患者の尿中のPGD₂代謝産物(PGDM)を解析した。まず、尿中のPGDMのHPLC・MS/MS解析システムを用い、DMD患者の早期1尿のPGDMを定量した。その結果、DMDでは尿中PGDMが正常より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。これはPGD₂が、DMDの進行性の病態に関与していることを示唆した。また、PGDMの産生抑制がDMDの治療標的の1つであることを示した。

そこで、PGDMの産生を抑制するアスピリンを用いたDMDの治療の臨床研究を開始した。

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。

プロスタグラジン(PG)には多くの種類がある。その中で、PGD₂は炎症因子として知られている。DMDでは、骨格筋にPGD₂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。

本研究では、DMD患者尿中のPGD₂の代謝産物であるPGDMを解析し、DMDでの尿中PGDMの増加を明らかにした。そして、このPGDMを指標としてPGD₂産生を抑制するDMD治療の臨床研究を実施した。

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。まず、日内変動を解析した。尿中PGDMが早期第1尿で低値であることから、早期第1尿の収集をはかった。

さらに、ベッカー型筋ジストロフィー(Becker muscular dystrophy: BMD)の患者がロボットスーツHALを用いたリハビリテーションを実施している。その訓練による運動負荷がPGDMに及ぼす影響を明らかにするため、訓練の前後において尿を採取し、そのPGDMを測定した。

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。同意の得られた 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 患者の尿を各排尿時に採取し、その PGDM を測定した。PGDM の排泄量は ml 当りあるいは mg/creatinine 当りにしても、日内で大きく変化していることが判明した。また、運動との関連も調べたが、PGDM 排泄量と運動の間には明確な関連は見い出せなかった。日内の詳細な排泄量の変化の検討を行ったところ、PGDM はいずれの患者においても各日の第 1 尿が最低値をとることが判明した。そこで、DMD の PGDM 排泄量の検討については、早期第 1 尿を解析試料とすることにした。

DMD 患者の早期第 1 尿サンプルの収集を始めた。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、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。

BMD 患者で、ロボットスーツ着用による歩行訓練の前後で、尿を採取し、尿中 PGDM を解析した。合計 29 回の訓練で採尿と解析が行われた。そして、尿中 PGDM は訓練により約 1.6 倍に増加することが判明した。

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。DMD 患者が尿中に PGDM を多量に排泄していることを世界で初めて明らかにしてきた。これは、病態に PGD₂ が関与していることを示した。

プロスタグランディン D₂ 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 PGD₂ が高いことは、PGD₂ 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 患者に投与する臨床研究を計画した。計画通りにアスピリンの投与は実施され、投与は終了した。現在、この計画に従ったアスピリン投与の有効性について解析中である。

BMD 患者への運動負荷により尿中の PGDM が増加した。このことは、筋肉への負荷に何らかの機序が働いて PGD₂ の産生を亢進させることを示唆した。

E. 結論

DMD で尿中 PGDM 排出が高値であることが明らかとなった。これは PGDM の産生抑制が DMD の治療標的であることを示した。

F. 研究発表

- 1 論文発表
別紙
2. 学会発表
別紙

G. 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