

＜シンポジウム 32—2＞神経疾患に対する抗体療法

## 筋疾患に対する抗マイオスタチン抗体療法の開発と応用

砂田 芳秀

(臨床神経 2011;51:1157-1159)

Key words : マイオスタチン, TGF- $\beta$ , 筋ジストロフィー

### TGF- $\beta$ ファミリーとマイオスタチン

マイオスタチン myostatin は骨格筋特異的に発現する TGF- $\beta$  ファミリー分子で, 1997 年に Se-Jin Lee 博士らにより degenerative PCR をもちいてクローニングされた<sup>1)</sup>. 当初 GDF-8 と命名された新規分子の機能はわかっていなかったが, 作出されたノックアウトマウスでは骨格筋量が驚くほど増大した<sup>1)</sup>. 以前からヨーロッパでは筋肉量が増大した肉牛 (Belgian Blue, Piedmontese) や羊 (Texel) などの家畜が知られていたが, こうした家畜のマイオスタチン遺伝子をしらべてみるといろいろな変異が発見された. さらに, 2005 年にはマイオスタチン遺伝子変異を持つ男児も報告された<sup>2)</sup>. この男児は新生児の頃から筋肉がよく発達していて, 5 歳にして 3 Kg のダンベルを水平挙上できたという. このようにマイオスタチンは骨格筋量を抑制的に調節していることが明らかになってきた.

### 抗マイオスタチン抗体による筋ジストロフィー治療

2002 年, Bogdanovich らはマイオスタチン中和抗体を *mdx* マウスに腹腔内投与すると, 骨格筋量・筋収縮力とも有意に増加し, 骨格筋病理像においてもジストロフィー変化に改善がみられたことを報告した<sup>3)</sup>. これを契機に抗マイオスタチン療法が新たな筋ジストロフィー治療法として注目されるようになった. 欧米では, Wyeth 社が開発したヒト型マイオスタチン阻害抗体 MYO-029 の臨床試験がおこなわれた<sup>4)</sup>. Becker 型筋ジストロフィー, 肢帯型筋ジストロフィー, 顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー患者合計 116 例を対象としてプラセボと 4 段階の用量設定で二重盲検の第 2 相試験がおこなわれた. 安全性に関しては大きな問題がなく, 筋サイズが増加し筋病理所見に改善がみられた患者もいたが, 全体としてはエンドポイントである徒手筋力テストや筋 MRI 検査において有意な改善がみられなかったことから, Wyeth 社は開発を中止した.

### 多様なマイオスタチン阻害戦略

マイオスタチンを阻害する方略としては, 中和抗体以外にもいろいろな戦略が考えられ, 創薬研究が進展している.

#### 1) 可溶性デコイ受容体

II 型受容体 ActRIIB の細胞内 kinase domain を欠失させたドミナントネガティブ型受容体をマウスで過剰発現させると, 骨格筋量は有意に増加する<sup>5)</sup>. 現在 Acceleron Pharma 社が II 型受容体分子のリガンド結合部位を有する細胞外ドメインだけからなる可溶性デコイ受容体 ACE-031 を開発し, DMD を対象とした第 2 相試験がおこなわれている.

#### 2) プロドメイン

マイオスタチン前駆タンパクの N 末側 2/3 を占めるプロドメイン部分は活性化二量体に結合し, 受容体との結合を阻害する. 精製されたプロドメインを正常マウスに投与すると筋量増大効果を呈し, さらに *mdx* マウスに投与しても中和抗体と同等以上のジストロフィー変化改善効果が報告されている<sup>6)</sup>. 筆者らはプロドメインの阻害中心である 29 アミノ酸を同定し, 相当する合成ペプチドを肢帯型モデルマウス骨格筋へ投与し筋量増大を達成した.

#### 3) 低分子受容体阻害薬

新たな抗がん剤として注目されている TGF- $\beta$  タイプ I 受容体セリン・スレオニンキナーゼ阻害薬は, マイオスタチンをふくむ複数の TGF- $\beta$  ファミリー分子による筋分化抑制作用をほぼ完全に阻害する. これを 10 週間にわたって肢帯型モデルマウスに経口投与したところ, 筋量と筋力が有意に増大し, 筋衛星細胞数も増加した. 長期投与によるめだつた副作用はみられなかったことから, 臨床応用も可能ではないかと考えられる.

#### 4) フォリスタチン改変体

フォリスタチンはマイオスタチンに直接結合してその作用を阻害する生体内分子である. 土田らはフォリスタチン分子を改変し, マイオスタチンを選択的に阻害する変異体を創製した<sup>7)</sup>. フォリスタチン変異体と免疫グロブリン Fc 融合蛋白質ペプチドボディの *mdx* マウスへの投与により筋ジストロフィー病変の改善がみとめられた.

## 5) siRNA

近年、様々な疾患の治療法としてRNA干渉法 (RNAi) をもちいた遺伝子サイレンシングが注目されている。野地らはマイオスタチンの siRNA を設計し、それをアテロコラーゲンという担体と混和してマウス骨格筋に局所投与して骨格筋を肥大させることに成功した<sup>8)</sup>。さらに驚くべきことに、眼窩静脈からの全身投与によっても、全身性の筋肥大が生じた<sup>9)</sup>。この結果は効率良く siRNA が筋細胞内に移行することを示唆しており、今後 siRNA の全身投与による筋ジストロフィー治療の可能性がでてきた。

## 今後の課題

マイオスタチン阻害療法の臨床応用にはいくつかの解決すべき問題点もある。まず、筋ジストロフィーのどの病型に適応があるかを明らかにする必要がある。また、どのタイミングで抗マイオスタチン療法を開始するのが適当なのか、検討を要する。長期にわたって抗マイオスタチン療法を継続していると筋衛星細胞が枯渇し、結果的には病状が進行することも懸念される。マイオスタチン阻害により確かに筋線維は肥大するが、ジストロフィン欠損筋では太い筋線維ほど障害されやすいともいわれている。ジストロフィン欠損筋を肥大させることの是非についてもさらなる検討が必要である。いずれにせよ、抗マイオスタチン療法は筋ジストロフィーの遺伝子欠損に対する根本的治療法ではないが、ジストロフィー変化の分子病態に介入する disease-modifying therapy としての治療効果が期待される。

## 文 献

1) McPherron AC, Lawler AM, Lee SJ. Regulation of skeletal

muscle mass in mice by a new TGF-beta superfamily member. *Nature* 1997;387:83-90.

- 2) Schuelke M, Wagner KR, Stolz LE, et al. Myostatin mutation associated with gross muscle hypertrophy in a child. *N Engl J Med* 2004;350:2682-2688.
- 3) Bogdanovich S, Krag TO, Barton ER, et al. Functional improvement of dystrophic muscle by myostatin blockade. *Nature* 2002;420:418-421.
- 4) Wagner KR, Fleckenstein JL, Amato AA, et al. A phase I/II trial of MYO-029 in adult subjects with muscular dystrophy. *Ann Neurol* 2008.
- 5) Lee SJ, McPherron AC. Regulation of myostatin activity and muscle growth. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:9306-9311.
- 6) Bogdanovich S, Perkins KJ, Krag TO, et al. Myostatin propeptide-mediated amelioration of dystrophic pathophysiology. *FASEB J* 2005;19:543-549.
- 7) Nakatani M, Takehara Y, Sugino H, et al. Transgenic expression of a myostatin inhibitor derived from follistatin increases skeletal muscle mass and ameliorates dystrophic pathology in mdx mice. *FASEB J* 2008;22:477-487.
- 8) Kinouchi N, Ohsawa Y, Ishimaru N, et al. Atelocollagen-mediated local and systemic applications of myostatin-targeting siRNA increase skeletal muscle mass. *Gene Ther* 2008.
- 9) Kawakami E, Kinouchi N, Adachi T, et al. Atelocollagen-mediated systemic administration of myostatin-targeting siRNA improves muscular atrophy in caveolin-3-deficient mice. *Dev Growth Differ* 2011;53:48-54.

**Abstract****Anti-myostatin antibody therapy for myopathies**

Yoshihide Sunada, M.D.

Department of Neurology, Kawasaki Medical School

Myostatin, a member of the muscle-specific transforming growth factor (TGF)- $\beta$  family, negatively regulates skeletal muscle growth. It inhibits muscle stem cell proliferation and differentiation, and attenuates adult muscle fiber protein accretion, resulting in decreased skeletal muscle mass. Thus it has been considered to be a therapeutic target of myopathies including muscular dystrophy. Notably, administration of a blocking antibody against myostatin ameliorated the pathophysiology of dystrophin-deficient *mdx* mice. Although a clinical trial of an anti-myostatin antibody MYO-029 failed to achieve a significant outcome in patients with muscular dystrophies, various distinct approaches have been taken to establish anti-myostatin therapy including a myostatin decoy receptor ACE-031, a peptide drug derived from myostatin prodomain, small-molecule inhibitors against the myostatin receptor, a follistatin-derived peptibody inhibiting myostatin and myostatin siRNA with collagen-derived carrier particles. Clinical application of the anti-myostatin therapeutics for the treatment of patients with muscular dystrophy needs further evaluation of safety and specification of the target disease types among various muscular dystrophies.

(Clin Neurol 2011;51:1157-1159)

**Key words:** myostatin, TGF- $\beta$ , muscular dystrophy

---