

< Symposium 14-4 > 今開かれる筋ジストロフィー治療の扉

筋強直性ジストロフィー症の治療開発

高橋 正紀¹⁾ 中森 雅之¹⁾ 望月 秀樹¹⁾

要旨：筋強直性ジストロフィーの遺伝的原因は非翻訳領域におけるリピートの異常伸長である。本症の病態は、リピートの伸長したRNAが核内で蓄積し、スプライス因子の量・質の変化を惹起し、結果生じる多様なスプライス異常であることが判明した。この機序の各段階を標的として治療法開発が進行している。なかでもリピート伸長RNAを標的としたアンチセンス核酸治療がモデル動物で有効であったことから、米国で治験が開始されている。臨床試験にあたり、希少疾患の患者集積性に加え、本邦では既存治療の標準化・均てん化も問題であり、近日運用開始される患者登録の活用が期待される。

(臨床神経 2014;54:1077-1079)

Key words : mRNA, スプライシング, リピート伸長, 患者登録

はじめに

筋強直性ジストロフィー (DM) は有病率 8/10 万人程度と成人でもっとも頻度の高い筋ジストロフィーである。本症は白内障、糖尿病、高次脳機能障害、消化器症状、良性・悪性腫瘍など数多くの症状を有し、全身性疾患であるという特徴を持つ。本症はくりかえし配列 (リピート) の異常伸長によるいわゆるリピート病であるものの、ハンチントン病や多くの脊髄小脳変性症などポリグルタミン病とはことなり、非翻訳領域におけるリピート伸長が原因であるため、病態機序が長らく不明であった。しかしながら RNA 病としての本症の病態理解が進むとともに、精力的に治療開発がおこなわれ、治験が海外で開始されるまでにいたり、ようやく本症にも希望の光がみえてきた。本稿では、近年の病態機序解明の進歩、治療開発の現状を概説し、新規治療薬の臨床応用に向けた課題についても述べることにする。

病態機序解明の進歩

最近の研究の結果、DMでは、リピートが異常に伸びたRNAが、病態の主因であることがわかってきた。転写された異常なRNAは、伸長したリピート部分がヘアピン構造と呼ばれる立体構造を作ることから核内で凝集し、細胞質に輸送されなくなる (Fig. 1 中段)。こうして核内に蓄積したRNA凝集体により、CUGなどのRNA配列に結合能力を有するスプライス因子が一緒にからめとられる。その結果、核内で正常に働くべきスプライシング因子が不足し、二次的にさまざまなRNAが正常にスプライシングされず、その産物であるタンパクに異常が生じてしまう。このように、タンパク非翻訳領域の遺伝子の異常にもかかわらず、二次的に様々なRNAに影響

を与え、本症でみられる多くの臓器のさまざまな症状につながるわけである。

たとえば、骨格筋型塩化物イオンチャネル *CLCN1* のスプライシング異常が生じ塩化物イオンチャネル電流が低下することから、興奮性が上昇し筋強直現象が生じることがわれわれの研究で明らかになった¹⁾。また耐糖能異常の原因となるインスリン受容体のスプライシング異常をはじめ、その他に30以上のスプライシング異常が本症で障害される臓器でみつかっている²⁾。しかしながら、筋力低下・筋萎縮の主因となる異常はみつかっておらず、いくつかのスプライシング異常が複合的に関与している可能性が考えられる。

治療開発の現状

病態機序の解明に加え、エクソスキッピング療法や、ゲンタマイシン・アルベカシンなど既存薬の drug repositioning といった、デュシェンヌ型筋ジストロフィーでの研究戦略の影響を受け、本症の治療開発が急速に進んでいる³⁾。現在研究されている治療戦略として Fig. 1 に示すような4つのアプローチがある。

まずは、一番下流の現象である、個々のスプライシングを正常化しようという試みである (Fig. 1 ①)。これは、標的が判明しているもの、たとえば筋強直の原因となる塩化物イオンチャネルのスプライシングなどには有効で、実際にモデルマウスに人工核酸 (モルフォリノ) を投与し症状改善が報告されている。しかしながら、標的となるスプライス異常が多いため、それぞれに対応した薬物が必要になるということに加え、筋萎縮の原因となる異常がまだはっきりしていないという問題もある。

やや上流のステップに対するアプローチは、スプライス因

¹⁾ 大阪大学大学院医学系研究科神経内科学 [〒565-0871 大阪府吹田市山田丘2-2 D-4]

(受付日：2014年5月23日)

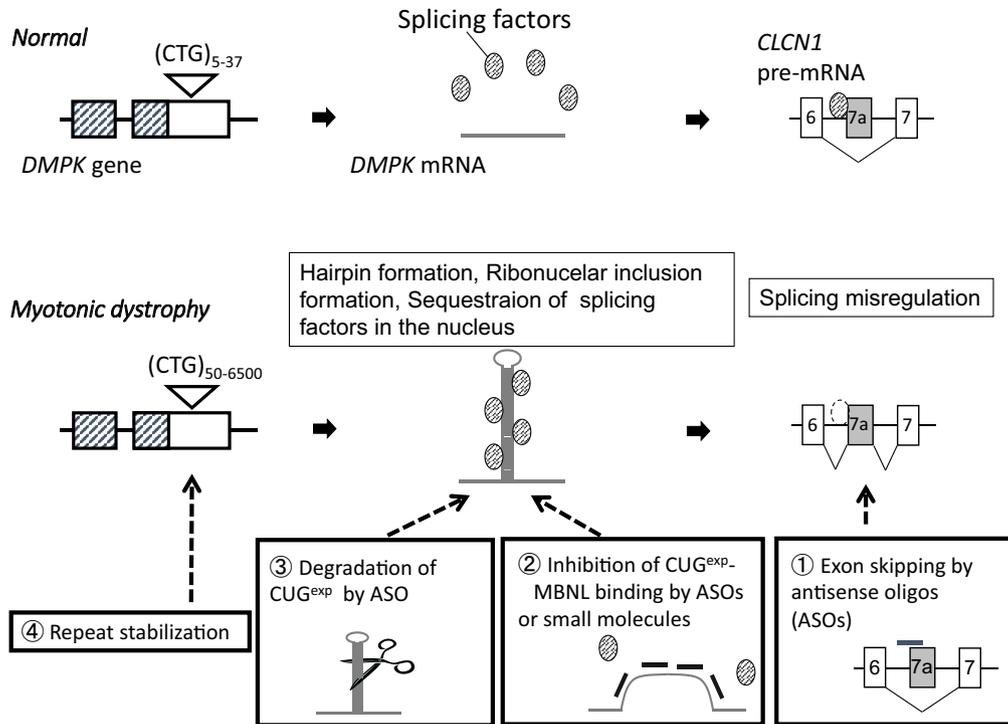


Fig. 1 Schematic illustration of the disease mechanism and therapeutic strategies of DM1.

Expanded CUG repeats (CUGexp) in the mutant DMPK mRNA form hairpin structures and ribonuclear inclusions, and subsequently sequester splicing factors in the nucleus. Loss of the splicing factors causes misregulation of alternative splicing. Mis-splicing of CLCN1 exon 7a induces a frame shift and premature termination codon in exon 7, resulting in loss of functional CLCN1 protein on the sarcolemma and myotonia in DM1. Therapeutic strategies which are currently under development for DM, includes (1) induction of exon skipping of individual target by antisense oligonucleotides (ASOs), (2) neutralization of the toxicity of CUGexp by preventing splicing factor sequestration with ASOs or small molecules (3) degradation of the toxic RNA by ASOs and (4) stabilization of expanded repeats. Figure modified from reference 9.

子が RNA 凝集体に結合してしまうのを防ぐという試みである (Fig. 1 ②). カリニ肺炎治療薬のペンタミジンが, リピー ト伸長 RNA ヘアピンとスプライス因子との結合を妨げ, モデルマウスでの症状改善が実際に確認されている⁴⁾. ペンタ ミジンをリード化合物として, 長期投与でも安全性の高い薬 剤の開発が期待される.

さらに上流のステップに対するアプローチとして, 異常伸 長したリピートを持つ RNA を分解し核内での蓄積を減らす というものがある (Fig. 1 ③). Nakamori らはギャップマーオリ ゴと呼ばれる人工核酸が, 異常に伸びた RNA を分解するこ とを示した⁵⁾. ギャップマーオリゴは, 両端は安定な人工核酸, 中央部は天然核酸で構成されており, 結合した相補的 RNA は 中央部では天然型の二重鎖を形成し, 内在性の RNaseH の基 質となり分解される. Wheeler らは DMPK RNA に特異的な人 工核酸を, モデル動物に投与し治療効果を確認している⁶⁾. なお, この薬剤は非臨床安全性試験が終了し治療がアメリカ で開始されており, ヨーロッパでも類似の核酸医薬が開発中 である.

別の角度からのアプローチとして, ④のリピート長の制御

がある. リピート長は, 一生不変ではなく, とくに脳・筋肉・ 心臓など本症で障害される臓器で伸長する傾向がある. リ ピート長は重症度とも関係することから, 体細胞におけるリ ピート長不安定性の機序を解明し, 改善させることは症状軽 減につながると想定される.

新規治療薬の臨床応用へ向けて —標準的治療確立・患者登録

このように新規治療法開発への動きが種々あるが, いくつ かの課題がある. ひとつは, 既存治療の標準化・均てん化の 問題である. いかに画期的な治療でも, 既存治療を十分に適 用した上でなければ意味がない. デュシェンヌ型筋ジストロ フィーでは人工呼吸器や心不全の薬物治療により予後が大幅 に改善したが, DM では 20 年前からほとんど変化がない. 以 前われわれは大阪府の循環器科専門医に対し, DM 患者への ベースメーカーなどの適応についてアンケート調査をおこ なったが, 「積極的に考慮」という回答はほとんどなく, 「適応なし」という回答すらあった⁷⁾. フランスの DM 患者登

録の解析によると、心電図異常を有する患者にペースメーカーなどの積極的治療をおこなうと、突然死が著明に少なかったと報告されている⁸⁾。今後、ペースメーカー、人工呼吸器、抗不整脈薬など、既存治療の適応とその標準化をおこなうことが非常に重要であると考えられる。

もうひとつは、稀少疾患に共通する問題で、臨床試験における対象患者把握の困難さである。そこで症例蓄積性の向上のため患者登録が推進されている。日本では国立精神・神経医療研究センターが患者登録システム (Remudy) を構築し、ジストロフィン異常症などの登録をおこなっており、その情報はヨーロッパを中心とした TREAT-NMD の国際登録にも提供されている。DM は比較的患者数は多いが、重症度や合併症の出現・程度などはさまざまなため、特定の重症度や合併症の合致する患者を集めるのはかなり困難である。DM についても、われわれ大阪大学と国立精神・神経医療研究センターが中心となり、全国の専門家の協力をえて患者登録の準備を進めている。2014 年 10 月ごろ登録開始で、大阪大学神経内科や Remudy のサイトに詳細が掲載される予定である。この登録は臨床試験だけでなく、自然歴の解明、既存治療の標準化など臨床研究への活用が期待されている。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれもありません。

文 献

1) Mankodi A, Takahashi MP, Jiang H, et al. Expanded CUG

repeats trigger aberrant splicing of CIC-1 chloride channel pre-mRNA and hyperexcitability of skeletal muscle in myotonic dystrophy. *Mol Cell* 2002;10:35-44.

- 2) 高橋正紀, 佐古田三郎. 筋強直性ジストロフィー症の病態研究の進歩. In: *Annual Review 2008 神経*. 中外医学社; 2008. p. 297-306.
- 3) Wheeler TM, Lueck JD, Swanson MS, et al. Correction of CIC-1 splicing eliminates chloride channelopathy and myotonia in mouse models of myotonic dystrophy. *J Clin Invest* 2007; 117:3952-3957.
- 4) Warf MB, Nakamori M, Matthys CM, et al. Pentamidine reverses the splicing defects associated with myotonic dystrophy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106:18551-18556.
- 5) Nakamori M, Gourdon G, Thornton CA. Stabilization of expanded (CTG)·(CAG) repeats by antisense oligonucleotides. *Mol Ther* 2011;19:2222-2227.
- 6) Wheeler TM, Leger AJ, Pandey SK, et al. Targeting nuclear RNA for in vivo correction of myotonic dystrophy. *Nature* 2012;488:111-115.
- 7) 松村 剛, 木村 卓, 穀内洋介ら. 大阪府下筋強直性ジストロフィー患者の受療動向調査. *臨床神経* 2011;51:677-682.
- 8) Wahbi K, Meune C, Porcher R, et al. Electrophysiological study with prophylactic pacing and survival in adults with myotonic dystrophy and conduction system disease. *JAMA* 2012;307: 1292-1301.
- 9) 中森雅之, 高橋正紀. 筋強直性ジストロフィー異常 RNA による病態機序と新たな治療法の探索. *BRAIN NERVE* 2011; 63:1161-1168.

Abstract

Therapeutic development in myotonic dystrophy

Masanori P. Takahashi, M.D, Ph.D.¹⁾, Masayuki Nakamori, M.D, Ph.D.¹⁾ and Hideki Mochizuki, M.D, Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Osaka University Graduate School of Medicine

Myotonic dystrophy (DM), the commonest form of muscular dystrophy in adults, is a multisystem disease caused by repeat expansions located in untranslated regions of the affected genes. Its pathogenesis results from expression of RNAs with these expanded repeats, which causes sequestration of splicing factors and thus series of splicing misregulation. An increased understanding of the disease mechanism has accelerated the development of therapeutic strategies, including correction of individual missplicing by antisense oligonucleotides (ASOs), ASO- or small molecule-mediated neutralization of the RNA toxicity by preventing sequestration of splicing factors, degradation of the toxic RNA by ASOs, and stabilization of the expanded repeats. ASOs targeting the toxic RNA have exhibited promising results in animal models, and a clinical trial has recently been launched. With the advent of clinical trials, we are confronting several challenges. As with other rare diseases, we must identify eligible patients. It may be more important in Japan to establish a standardized best practice management of currently available approaches (e.g., pacemaker use) followed by nationwide dissemination. The national DM registry, about to be launched shortly, might be a promising tool to overcome these issues and lead to improved management of DM.

(*Clin Neurol* 2014;54:1077-1079)

Key words: mRNA, splicing, repeat expansion, patient registry