

<シンポジウム (2)—10—3>ここまで分かった筋疾患

## 顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー

林 由起子<sup>1)2)</sup> 後藤加奈子<sup>1)2)</sup> 西野 一三<sup>1)2)</sup>

(臨床神経 2012;52:1154-1157)

Key words : テロメア, D4Z4リピート, エピジェネティクス, サザンプロット, 遺伝子発現

顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー (facioscapulohumeral muscular dystrophy : FSHD)は、常染色体優性の遺伝形式を取り、第4染色体テロメア近傍に存在する3.3 kbのリピート配列が短縮することが病態と深くかかわっている筋ジストロフィーである。本稿ではリピートの短縮と発症機序についての最近の進歩を中心に紹介する。

### 臨床的特徴

FSHDの罹病率は世界各国でほぼ共通で、人口10万人当たり5人程度と筋ジストロフィーの中では頻度の高い疾患である。発症年齢は0~65歳と非常に幅広いが、思春期までに気付かれることが多い。症状の進行は緩徐であり生命予後は良好である。筋萎縮・筋力低下の分布はその疾患名の示すとおり、顔面頰部、肩、上腕部に強い。初発症状は、表情が乏しい、目を開けたまま寝る、上肢の挙上困難、翼状肩甲といった顔面筋あるいは肩甲帯の筋群の罹患を示唆する症状が主訴となるばあいが多い。一方、腰帯、下肢の筋は早期には比較的保たれていることが多いが、進行すると徐々に障害がおよび、約20%は40歳までに車椅子生活を余儀なくされる。筋障害は左右差のめだつことが多く、FSHDの臨床的特徴の1つとされる。神経性難聴および網膜症の合併も多くみとめられる。

検査所見としてFSHDに特徴的なものはない。血清CK値は上昇しても正常値の5倍程度で、半数以上は正常範囲内である。骨格筋の病理変化もFSHDに特徴的なものはないが、筋線維の大小不同、壊死や再生所見といった筋ジストロフィー変化とともに、血管周囲の炎症細胞浸潤がみられることがある。神経原性の筋萎縮にみられるような小角化線維もしばしば出現するが、その多くは再生線維であると考えられている。筋電図では筋原性の変化を示すことが多いが、神経原性の要素がふくまれた混在性の変化もみとめられることがある。

### FSHDの遺伝子診断

FSHDの遺伝子座は1990年、連鎖解析により第4番染色体長腕テロメア領域(4q35-qter)に同定された<sup>1)</sup>。この部分を認

識するプローブをもちいてサザンプロット解析をおこなうと、健常者では制限酵素EcoRIで切断される50~300kb以上の大きさのバンドが検出されるが、FSHD患者のほとんどは35kb以下の短いEcoRI断片を有している(Fig.1)。EcoRI断片の中には制限酵素KpnIで切断されるD4Z4とよばれる3.3 kbのくりかえし配列が存在し、そのリピート数が10個以下に減少することが疾患と関連しているのである(Fig.1)。前述したようにFSHDの原因遺伝子そのものは同定されていないことから、現在も遺伝子診断にはサザンプロット解析がおこなわれる。通常D4Z4リピート数が少ないほど(欠失の大きいほど)臨床症状が重症となり、また発症も早くなる傾向がある<sup>2)</sup>。欠失が大きいばあい、FSHDにはまれとされている精神発達遅滞やてんかんといった中枢神経障害を高率に合併し、さらにFSHDで通常みとめられない舌筋障害や嚥下障害をとともなうこともある<sup>3)</sup>。一方、EcoRI断片長が30 kb以上と長いばあい、症状はあってもきわめて軽微である。ただし、FSHDの重症度はD4Z4リピートの数にのみ依存しているわけではなく、EcoRI断片長が同じである同一家系内や一卵性双生児においても、典型的な症状を呈するばあいと症状のほとんどみとめられないばあいがある。したがってD4Z4リピートの数は臨床の重症度の一つの指標に過ぎないといえる。

### FSHDの発症機序

ヒトゲノム上には4q35-FSHD領域と似た塩基配列を有する部位が複数存在し、とりわけ10q26領域にはD4Z4リピートときわめて相同性の高いくりかえし配列をふくむ領域が存在する(Fig.1)。高い相同性ゆえに、4q35と10q26のリピート部分が健常者においても高頻度に組み替えをおこしていることが明らかとなっており<sup>4)</sup>、この領域のゲノム不安定性を示している。さらにリピート数が減少する機序を明らかにする上で注目されているのが体細胞モザイクである<sup>5)</sup>。すなわちことなるリピート数を有する細胞が同一個体内で混在しているというものであり、発生早期にリピート数の変動が生じる可能性を示唆している。また、生殖細胞がモザイクであったばあい、新規発症の要因ともなっていると考えられている。

D4Z4リピート数の減少がどのようにFSHDの病態と結び

<sup>1)</sup>国立精神・神経医療研究センター神経研究所疾病研究第一部 [〒187-8502 東京都小平市小川東町4-1-1]

<sup>2)</sup>同 トランスレーショナルメディカルセンター臨床開発部

(受付日:2012年5月24日)

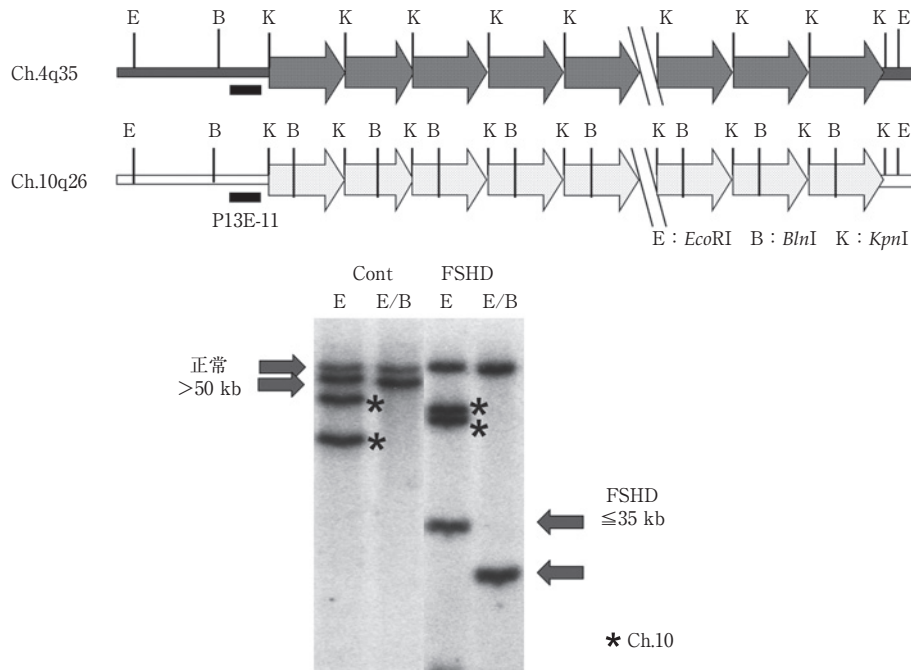


Fig. 1 染色体 4q35-ter の FSHD 遺伝子領域の模式図.

第 4 染色体長腕テロメア (Ch.4q35) には *KpnI* くりかえし配列 (D4Z4) が存在する. プローブ p13E-11 をもちいたサザンブロット解析をおこなうと, 健常者では 50 kb 以上の *EcoRI* 断片が検出される. 一方, FSHD 患者では, D4Z4 がランダムに欠失することにより, 35 kb 以下の短い断片がみとめられる. ホモロジーの高い Ch.10q26 由来の *EcoRI* 断片 (\*) も同時に検出されるため, *EcoRI/BlnI* 二重消化法により, 10q26 由来の断片を消化し, Ch.4q35 由来の断片長を確定する.

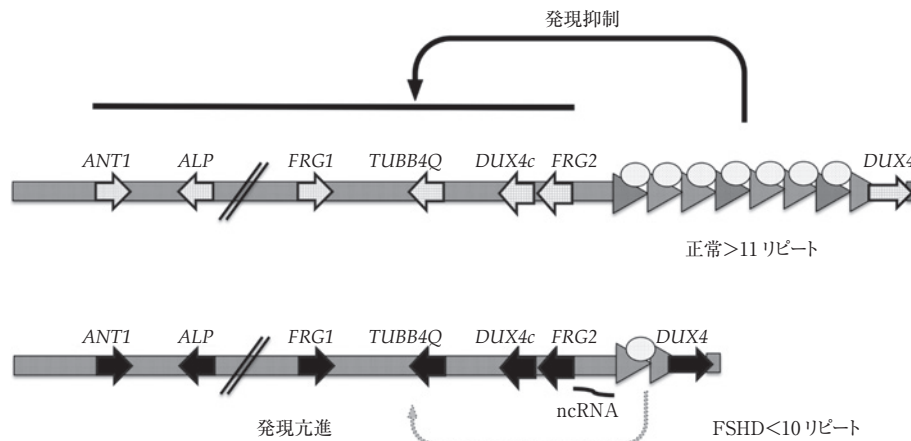


Fig. 2 Ch.4q35 領域の遺伝子とその発現調節.

正常では D4Z4 リピート配列が 11 個以上存在し, この部分に結合する遺伝子発現抑制因子によって, Ch.4q35 領域の遺伝子発現が抑制されている. FSHD ではリピート数の減少とともに, 遺伝子発現抑制効果が減弱し, ノンコーディング RNA が転写, 近傍遺伝子ならびに DUX4 の発現亢進がみとめられる.

ついているかについては, 長年にわたる精力的な研究にもかかわらず, その詳細は未だ明らかとなっていない. しかしながら近年, エピゲノム変化や遺伝子発現異常との関連を示唆するデータが相次いで報告されてきている.

1990 年代後半より, Ch.4q35 近傍に *FRG1* や *ANT1* とい

た複数の遺伝子が存在すること, D4Z4 リピート内には *DUX4* という遺伝子がコードされていることが報告された (Fig. 2). その後, 正常の D4Z4 リピート数を持つ 4q35 領域は高度にメチル化され転写が抑制されていること, リピート数が減少すると低メチル化状態となり, クロマチンの構造が変

化することで4q35領域の遺伝子の転写活性に変化が生じる可能性が示唆された<sup>6)</sup>。また、FSHDにおける4q35テロメアの遺伝子多型とDUX4の発現との関連が詳細なゲノム解析によって明らかにされた<sup>7)</sup>。すなわちDUX4は各D4Z4リピート内に存在するが、もっともテロメア側のD4Z4にあるDUX4のみが、テロメアの多型によってpolyA配列を有し、転写されうるといものである。一方、各D4Z4リピートには転写抑制因子が結合し近傍の遺伝子発現を抑制していること、リピート数の減少により転写抑制効果が減弱すること、この脱抑制には、ノンコーディングRNAの発現が関与していること、なども相次いで報告されている<sup>8)</sup>。実際、正常筋ではほとんど発現のみられないDUX4や4q35領域の遺伝子がFSHD筋では発現亢進していること、DUX4、FRG1、ANT1などの遺伝子の過剰発現系では筋細胞障害が生じることなども報告されてきており<sup>9)10)</sup>、病態との具体的な関連に熱い議論が交わされている。

### まとめ

FSHDは臨床的にも遺伝学的にも、また分子生物学的にも非常に複雑な疾患であると同時に興味深い疾患である。その病態機序は、徐々にではあるが明らかにされつつあり、今後の研究の発展がおおいに期待される。

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

### 文 献

- 1) Wijmenga C, Frants RR, Brouwer OF, et al. Location of facioscapulohumeral muscular dystrophy gene on chromosome 4. *Lancet* 1990;336:651-653.
- 2) Goto K, Lee JH, Matsuda C, et al. DNA rearrangements in Japanese facioscapulohumeral muscular dystrophy pa-

tients: clinical correlations. *Neuromuscul Disord* 1995;5: 201-208.

- 3) Yamanaka G, Goto K, Matsumura T, et al. Tongue atrophy in facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Neurology* 2001;57:733-735.
- 4) Matsumura T, Goto K, Yamanaka G, et al. Chromosome 4q:10q translocations; Comparison with different ethnic populations and FSHD patients. *BMC Neurol* 2002;2:7.
- 5) Lemmers RJ, Van Overveld PG, Sandkuijl LA, et al. Mechanism and timing of mitotic rearrangements in the subtelomeric D4Z4 repeat involved in facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Am J Hum Genet* 2004;75:44-53.
- 6) de Greef JC, Lemmers RJ, van Engelen BG, et al. Common epigenetic changes of D4Z4 in contraction-dependent and contraction-independent FSHD. *Hum Mutat* 2009;30:1449-1459.
- 7) Lemmers RJ, van der Vliet PJ, Klooster R, et al. A unifying genetic model for facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Science* 2010;329:1650-1653.
- 8) Cabianca DS, Casa V, Bodega B, et al. A long ncRNA links copy number variation to a polycomb/trithorax epigenetic switch in FSHD muscular dystrophy. *Cell* 2012; 149:819-831.
- 9) Vanderplanck C, Anseau E, Charron S, et al. The FSHD atrophic myotube phenotype is caused by DUX4 expression. *PLoS One* 2011;6:e26820.
- 10) Pirozhkova I, Petrov A, Dmitriev P, et al. A functional role for 4qA/B in the structural rearrangement of the 4q35 region and in the regulation of FRG1 and ANT1 in facioscapulohumeral dystrophy. *PLoS One* 2008;3:e3389.

**Abstract****Recent advances in facioscapulohumeral muscular dystrophy**Yukiko K. Hayashi<sup>1)2)</sup>, Kanako Goto<sup>1)2)</sup> and Ichizo Nishino<sup>1)2)</sup><sup>1)</sup>Department of Neuromuscular Research, National Institute of Neuroscience,  
National Center of Neurology and Psychiatry (NCNP)<sup>2)</sup>Department of Clinical Development, Translational Medical Center, NCNP

Facioscapulohumeral muscular dystrophy (FSHD) is a common autosomal dominant muscular dystrophy caused by truncation of D4Z4 repeat array on chromosome 4q35. Facial and shoulder-girdle muscles are preferentially affected but clinical symptoms are quite variable even within the same family. Asymmetrical muscle involvement is also characteristic in this disease. There are no disease specific changes on muscle pathology, and genetic diagnosis is performed by the southern blotting analysis.

Recent advances provide us several ideas on possible pathomechanisms of this complicated disease. There are several genes on chromosome 4q35 region including *DUX4* within D4Z4 repeats. Transcription of these genes is usually repressed by epigenetic modifications of this chromosomal region and also accumulation of transcriptional repressors to the repeat array. Shortening of the D4Z4 repeats observed in FSHD can cause structural changes of this chromosomal region, reduced recruitment of repressors, and expression of noncoding RNA which can enhance transcription of the genes on chromosome 4q35 region. Actually, increased mRNA expression levels of 4q35 genes was reported in FSHD cells, together with their undesirable roles on muscles by overexpression models. Further analysis is required to elucidate the precise pathomechanisms of FSHD.

(Clin Neurol 2012;52:1154-1157)

**Key words:** Telomere, D4Z4 repeats, epigenetics, southern blotting, gene expression