

2021年8月31日放送

## 筋ジストロフィーの最新治療 現状と近未来予想

神戸学院大学 総合リハビリテーション学部 核酸創薬研究寄付講座  
特命教授 松尾 雅文

筋ジストロフィーは治療法の無い難病というイメージですが、その難病が治療できる時代になりました。しかし、小児期に発症する筋ジストロフィーには多くの型があり、全ての型の筋ジストロフィーの治療が可能になった訳ではありません。日本に特有な筋ジストロフィーとして福山型筋ジストロフィーが知られています。一方、世界的にみますと頻度が最も高くしかも重篤な症状を示すデュシェンヌ型筋ジストロフィーが筋ジストロフィーの代表的疾患となります。このデュシェンヌ型筋ジストロフィーで特定の遺伝子の異常を有する患者さんの治療が可能になりましたので、今回はその最新治療のエクソンスキッピング治療について解説します。

### デュシェンヌ型筋ジストロフィー

デュシェンヌ型筋ジストロフィーは、進行性の筋萎縮症で、4～6歳に走るのが遅いなどの筋力低下症状で発症します。最近では、症状が出る前にデュシェンヌ型と診断される例が多くなっています。発熱などでたまたま受けた血液検査でAST、ALTの異常高値が発見され、さらにクレアチンキナーゼの極めて高い異常値があることから発見されます。ですので、生まれてすぐの新生児でもデュシェンヌ型と臨床診断されることがあります。

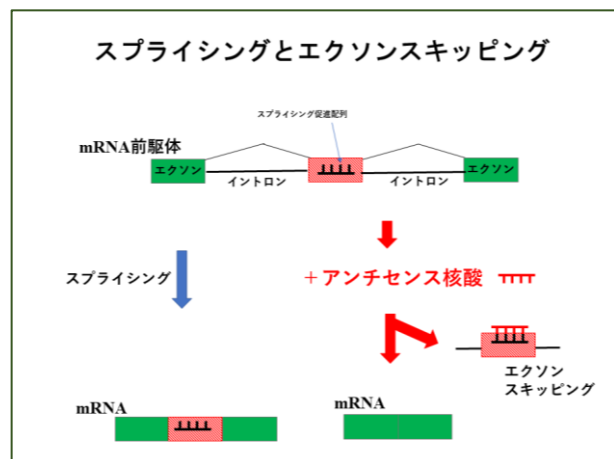
デュシェンヌ型は伴性劣性遺伝病で、世界中どこでも男児約6,000人に1人が発症する小児期で最も頻度の高い遺伝性筋疾患です。デュシェンヌ型は一旦筋力低下症状が出現しますと、その筋力低下は軽快することなく年

### デュシェンヌ型筋ジストロフィー

- 進行性筋萎縮症
- 4～6歳で発症
- 血清クレアチンキナーゼが診断マーカー
- 伴性遺伝で男児が罹患
- 30歳前に多くが死亡
- ジストロフィン遺伝子の異常が原因
- ジストロフィン欠損で発症

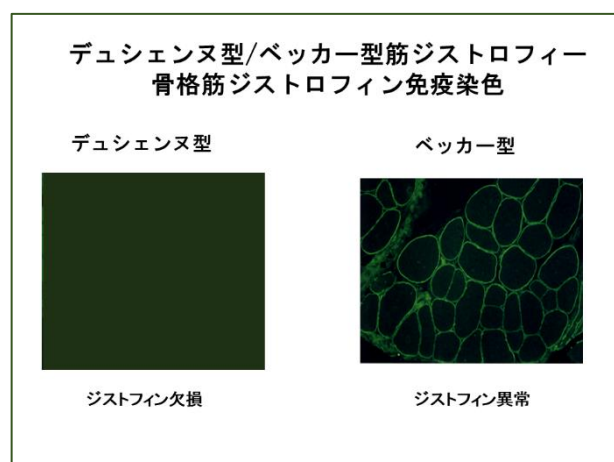
齢とともに進行します。そのため、自立歩行が次第に困難になり小学校を卒業するまでに車椅子生活となります。さらに年齢が進むにつれ呼吸筋も障害され呼吸の補助が必要となり、人工呼吸器を装着する必要も出てきます。そして心筋が障害されると心不全となり、生命と関係することになります。30年前では20歳まで生きることが難しいとされてきましたが、今では生命予後は改善され20歳を超えますが、30歳前には多くが死亡する致死性の難病です。

難病のデュシェンヌ型の治療に道を拓いたのが、1987年に責任遺伝子としてジストロフィン遺伝子がクローニングされたことです。これにより、デュシェンヌ型の根本原因がジストロフィンタンパクの欠損であることが明らかになり、ジストロフィンを発現させることがデュシェンヌ型の根本治療になることが明確になりました。また、遺伝子診断がデュシェンヌ型の診断確定法になり、積極的に実施されました。その結果、治療法の確立に手掛かりになる2つの重大な事実が得られました。1つは、症状が軽く成人発症の進行性筋萎縮症のベッカー型筋ジストロフィーが、同じジストロフィン遺伝子の異常によって発症することです。しかも、その異常の形もエクソン単位の欠失で、デュシェンヌ型と共通です。もう1つは、私たちが神戸大学で発見したジストロフィン神戸という遺伝子の異常で、2次的にエクソンスキッピングを合併することです。エクソンスキッピングというのはあるエクソンの配列が mRNA からなくなることです。遺伝子が働く時、pre-mRNA からイントロンを切り取って mRNA を産生するスプライシングという反応があります。このスプライシング時にエクソンがイントロンとともに切り取られることがエクソンスキッピングです。治療の観点から遺伝子診断の成果をまとめますと、デュシェンヌ型の遺伝子の異常を修正すれば軽症に転換できること、その遺伝子の修復がエクソンスキッピングにより可能なことがわかりました。



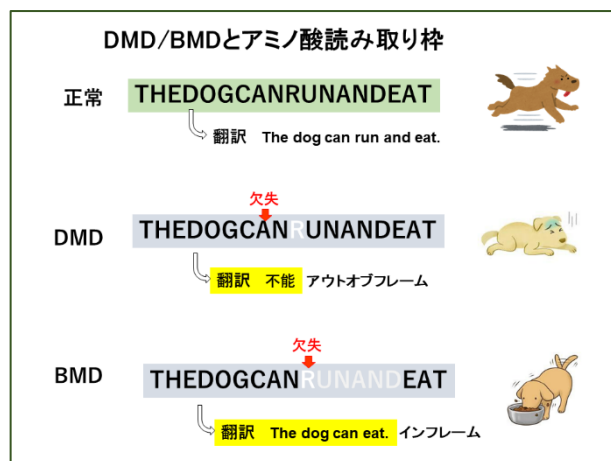
### エクソンスキッピング治療

こうしたことから、私たちは、1995年にデュシェンヌ型の根本治療としてアンチセンス核酸を用いたエクソンスキッピングによるジストロフィン発現法を世界に先駆けて提唱しました。簡単にいえば、症状の重篤なデュシェンヌ型を症状の軽いベッカー型に変えることです。デュシェンヌ型とベッカー型は、遺伝子の異常ではエクソン単位の欠失という共通性が



ありますが、デュシェンヌ型ではジストロフィンが全く産生されないジストロフィン欠損でベッカー型ではサイズの小さなジストロフィンが産生されるという大きな違いがあります。この違いは、両者の mRNA 上のアミノ酸読み取り枠の違いに由来します。デュシェンヌ型では欠失したエクソンにコードされている塩基の数が 3 で割り切れず mRNA 上のアミノ酸読み取り枠がずれるアウトオブフレームで、ベッカー型では欠失する塩基の数が 3 の倍数でアミノ酸読み取り枠が維持されたインフレームです。エクソンスキッピング治療はデュシェンヌ型で欠失したエクソンに隣接するエクソンを mRNA から取り除き、アウトオブフレームをインフレームにすることです。その方法は、アンチセンス核酸という核酸医薬を使い、標的のエクソンのスプライシング促進配列の機能を阻害することにより可能です

ところが、私たちの提唱した治療法は患者さんの持つ遺伝子エクソンの欠失の異常をさらに大きくするという常識に反した病気の治療法であったため、その理解が進みませんでした。しかし、次第に本法が最も有望なデュシェンヌ型の治療法として認識される様になり、世界的にアンチセンス核酸の開発が急進しました。



アンチセンス核酸の開発は治療対象となる患者数が多いことからエクソン 51 のスキッピングが選択されました。そして、アメリカのベンチャー会社が強力に開発を進め、2016年に世界で初めてデュシェンヌ型治療用のアンチセンス核酸が治療薬として承認されました。承認されたアンチセンス核酸薬のエテプリルセンは、25塩基のモルフォリノ核酸からなり、1週間に1回点滴静注する注射薬です。その作用はジストロフィン遺伝子のエクソン 51 スキッピングを誘導するもので、治療対象はエクソン 50 を欠失する患者など限定した遺伝子の異常を持つ患者さんになります。ところが、デュシェンヌ型で発見されるエクソンの欠失異常にはさまざまな形があり、エクソン 51 スキッピングで治療できるのは、約1割の患者にすぎません。そこで、エクソン 53、そしてエクソン 45 のスキッピングを誘導するアンチセンス核酸が次々と承認され、多くの患者さんの元に届く様になりました。今後エクソン 44 などのスキッピングを誘導するアンチセンス核酸の開発が見込まれ、治療対象となる患者数はさらに増える見込みです。

**承認されたアンチセンス核酸**

| 名称                 | 核酸  | サイズ(塩基) | 投与方法 | 標的エクソン    |
|--------------------|-----|---------|------|-----------|
| <b>Eteplirsen</b>  | PMO | 25      | IV   | <b>51</b> |
| <b>Golodrisen</b>  | PMO | 25      | IV   | <b>53</b> |
| <b>Viltolarsen</b> | PMO | 21      | IV   | <b>53</b> |
| <b>Casimersen</b>  | PMO | 25      | IV   | <b>45</b> |

## 治療の課題

デュシェンヌ型が治療できる時代となりましたが、課題も明らかになりました。

1 つは、理論的にはエクソンスキッピング治療の対象であるにもかかわらず、先進医療の恩恵にあずかれない患者さんが少なからず存在することです。これは、治療対象患者数があまりにも少なすぎてアンチセンス核酸の開発が採算に合わない為です。解決策は、アンチセンス核酸はすべて4種類の塩基から合成されますので、同一組成の薬とみなして前臨床試験法を簡略化すれば開発コストは大幅に下げられます。そうすれば、エクソンスキッピング治療の可能性のある全ての患者さんが治療できるようになります。早急にそうなることを期待しています。

もう1つの課題は、今の治療では、ベッカー型の遺伝子の異常になっても臨床症状の改善が少ないことです。治療の開始時期が遅いためと考えられます。そこで、早期発見・早期治療が将来の課題です。私は3歳児の健診時において収集される尿を用いた尿中タイチン測定によるデュシェンヌ型のスクリーニングを提案しています。将来、すべての患者が3歳で発見・治療できるようになり、より臨床症状の改善つながることを目指しております。

今回は、デュシェンヌ型に対する最新治療としてアンチセンス核酸を用いたエクソンスキッピング治療を紹介しました。長く治療法のない疾患であったデュシェンヌ型にやっと光が差してきました。しかし、この治療も適応の拡大と治療効果の向上に解決課題があります。今後これらの課題が解決されることが大きく期待されます。

「小児科診療 UP-to-DATE」

<http://medical.radionikkei.jp/uptodate/>