

# 顔面肩甲上腕型筋ジストロフィーの 治療法開発に向けたDUX4遺伝子の機能解析

三橋 弘明<sup>†</sup>第74回国立病院総合医学会  
(2020年10月17日 於 新潟)

IRYO Vol. 76 No. 1 (50-54) 2022

## 要旨

顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー (FSHD) は顔, 肩, 上腕の筋萎縮・筋力低下を特徴とする遺伝性疾患で, 患者数の最も多い型の筋ジストロフィーの1つである. 平均発症年齢は10代であるが, 先天性型や早期発症型も知られており, 網膜症や難聴の合併がみられる例もある. FSHD患者の約95%は, 第4番染色体4q35領域に存在するD4Z4反復配列が11回未満に短縮しており, FSHD1と分類される. また, 約5%の患者は, *SMCHD1* 遺伝子に変異を有しており, FSHD2と分類される. どちらの型も4qAと呼ばれる特別な遺伝子多型を持つ場合のみ発症する. これまでの研究から, FSHD1とFSHD2は共通のメカニズムで発症すると考えられており, D4Z4反復配列の短縮または*SMCHD1*変異の結果, D4Z4領域のDNAメチル化が減少し, 最もテロメア側のD4Z4配列内に存在する*DUX4*遺伝子の脱抑制が生じることが疾患の原因と考えられている. FSHD患者の筋細胞に認められるDUX4- $\beta$ タンパク質はホメオボックスを2つ持つ転写因子であるが, 本来, 筋細胞には発現しておらず, その機能については未知の部分が多い. われわれはDUX4のcDNAをクローニングし, さまざまな改変体を作製してDUX4の転写活性と細胞毒性が相関することを明らかにした. また, DUX4- $\beta$ タンパク質のC末端約80アミノ酸残基が転写活性化ドメインとして機能することを明らかにした. さらに, ロングリードシーケンサーを用いたトランスクリプトーム解析により, DUX4- $\beta$ は筋細胞で初期胚特異的遺伝子や非遺伝子領域からの転写を誘導することが確認された. これらの結果から, DUX4- $\beta$ の転写因子活性の阻害がFSHDの治療法開発戦略の1つとなることが示唆された.

キーワード FSHD, DUX4, 転写因子, トランスクリプトーム

## はじめに

顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー (Facioscapulohumeral muscular dystrophy: FSHD) は常染色体優性遺伝形式をとる筋ジストロフィーである. 有病率はおよそ8,000人に1人と推測されており, 頻度の高い筋疾患の1つである. 顔, 肩, 上腕の筋萎縮, 筋力低下を主な症状とし, 筋肉以外の症状とし

て網膜症や神経性難聴の合併が認められる. 筋病理所見では, 筋線維の壊死・再生といった筋ジストロフィー変化がみられ, 血管周囲の炎症細胞浸潤がみられる場合もある.

FSHDの遺伝的要因は複雑であり, 現在の学説では第4番染色体4q35に存在するD4Z4領域の低メチル化と, そのテロメア側に存在する遺伝子多型 (4qA, 4qB) の2つの要因が重要と考えられている (図

東海大学工学部 生命化学科 <sup>†</sup> 教員

著者連絡先: 三橋弘明 東海大学工学部 生命化学科 准教授 〒259-1292 神奈川県平塚市北金目4-1-1

e-mail: hmitsuhashi@tsc.u-tokai.ac.jp

(2021年3月18日受付, 2021年10月15日受理)

Functional Analysis of *DUX4*, A Causative Gene for Facioscapulohumeral Muscular Dystrophy

Hiroaki Mitsuhashi, Department of Applied Biochemistry, School of Engineering, Tokai University

(Received Mar. 18, 2021, Accepted Oct. 15, 2021)

Key Words: FSHD, DUX4, transcription factor, transcriptome