

DMDのエクソン・スキップ治療開発におけるBMD自然歴研究の意義

中村 昭 則[†]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 (35-39) 2022

要 旨

デュシェンヌ型筋ジストロフィー (DMD) とベッカー型筋ジストロフィー (BMD) はDMD遺伝子変異に起因した疾患である。DMDはアミノ酸の読み取り枠がずれる変異によりジストロフィンが欠損するが、BMDはアミノ酸の読み取り枠が保たれる変異であるため不完全ながらもジストロフィンが産生され、骨格筋症状はより軽い。エクソン・スキップ治療は両者の変異の特徴の違いをアンチセンス薬により実現させた方法である。しかし、BMDでは重症から無症候性の症例があるほか、若年で心不全を発症する例もありその表現型は多様である。遺伝子変異の部位、パターンまたは範囲がその表現型に関連している可能性があるが、詳細が不明であり、エクソン・スキップ治療効果をあらかじめ知り得る手段はない。そこで、BMDの遺伝子型と表現型の関連を明らかにするため筋ジストロフィー臨床試験ネットワーク加盟の22医療機関の共同で自然歴研究を実施し、遺伝子変異が確定した305名について解析をした。発生頻度の高い変異はエクソン45-57, 45-48, 45-49, 45-55, 3-7, 45-53の欠失であった。車椅子使用者の割合はエクソン3-7欠失で60%と最も高く、使用開始年齢17.8歳であった。次いでエクソン45-49欠失で57.1%、使用開始年齢31.6歳、45-47, 45-53, 45-48の各欠失と続いた。%努力肺活量はエクソン3-7欠失で最も低く、次いで45-53, 45-49の欠失の順であった。左室駆出率はエクソン3-7および45-53の欠失で正常値以下であった。中枢神経障害はエクソン45-55欠失でみられなかったが、それ以外の変異で約20%に認められた。以上から遺伝子型と表現型に関連があることが示唆されたことから、エクソン・スキップ治療の開発に有用な情報が提供できる可能性がある。

キーワード BMD, DMD遺伝子, ジストロフィン, エクソン・スキップ治療, 自然歴

はじめに

デュシェンヌ型筋ジストロフィー (DMD) は2から5歳で易転倒性、歩様の異常などで発症し、進行性に筋萎縮・筋力低下を示す疾患である。一部の患者では精神発達障害やてんかんなどの中枢神経障害も併発する。進行期には呼吸不全や心筋症による心不全をおこす予後不良の疾患である。DMDの原

因遺伝子はDMD遺伝子であり、アミノ酸の読み取り枠がずれる (アウト・オブ・フレーム) 欠失や重複などの変異により筋形質膜に局在するジストロフィンが欠損する。この結果、筋の壊死・変性が生じ、筋萎縮や筋力低下をきたす。一方、DMD遺伝子のアミノ酸の読み取り枠が保たれる (イン・フレーム) 変異の場合には不完全ながらもジストロフィンが産生されるためベッカー型筋ジストロフィー

国立病院機構まつもと医療センター 臨床研究部 [†]医師

著者連絡先：中村昭則 国立病院機構まつもと医療センター 臨床研究部 〒399 長野県松本市村井町南2-20-30

e-mail: anakamu@shinshu-u.ac.jp

(2021年3月15日受付, 2021年10月15日受理)

Significance of BMD Natural History Study for the Development of Exon-skip Therapy for DMD

Akinori Nakamura, NHO Matsumoto Medical Center

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

Key Words: BMD, DMD gene, dystrophin, exon-skip therapy, natural history