

筋強直性ジストロフィーの治療開発と今後の展望

中森雅之[†]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 (40-44) 2022

要旨

筋強直性ジストロフィー (DM) は、最も頻度の高い筋疾患のひとつであり、遺伝性の難治性疾患である。DM患者は、筋強直や進行性の筋力低下・筋萎縮のほか、心伝導障害、認知機能障害、白内障、内分泌機能異常など、多彩な全身症状を呈する。

DMの原因はDMPK遺伝子のCTG 3塩基繰り返し配列 (リピート) の異常伸長であり、異常伸長したCTGリピートから転写される異常RNAによるRNA毒性が病態の中核をなす。この異常RNAは核内で選択的スプライシング制御因子を凝集させるため、さまざまなmRNAのスプライシング異常が引き起こされる。この結果、種々の全身症状をきたすことが判明している。

DMにはこれまで根本的な治療はなかったが、異常RNAによるスプライシング障害という病態が解明され、異常RNAを標的とした治療開発が進んでいる。とくに、核酸医薬により直接異常RNAを制御する治療アプローチは理論上も最適である。実際、異常RNAを分解する作用をもつアンチセンス核酸による治療研究がすすみ、第II相治験も行われた。今後、現在課題となっている骨格筋への移行性を高めたアンチセンス核酸の開発が望まれる。また、異常RNAによるスプライシング制御因子の障害を防ぐ低分子化合物も有望である。われわれも新規治療薬としてペンタミジン誘導体の開発を進めているほか、既存薬であるエリスロマイシンの効果を検証するため、医師主導治験を実施している。将来的には、薬効機序の異なる核酸医薬と低分子化合物の併用療法も相乗効果を発揮するであろう。また最近、異常伸長リピートを短縮する治療アプローチも開発され、今後遺伝子レベルで治療できる時代が来ることも考えられる。

キーワード スプライシング, アンチセンス核酸, エリスロマイシン

はじめに

筋強直性ジストロフィー (myotonic dystrophy : DM) は、有病率が約1/8,000人と最も頻度の高い筋疾患のひとつであり、常染色体優性遺伝形式をとる難治性疾患である¹⁾。DM患者は、筋強直症状 (ミオトニア) や進行性の筋力低下・筋萎縮のほか、心伝導障害、心筋症、平滑筋障害による消化管機能異

常、認知機能障害、白内障、内分泌機能障害など、多彩な全身症状を呈する (表1)。DMには根本的な治療法はなく、進行する全身の筋力低下のため多くの患者は慢性臥床状態となり、最終的には呼吸不全や嚥下障害による誤嚥性肺炎、あるいは致死性不整脈により不幸な転帰をとる。近年、DMの病態解明とともに、伸長リピートをもつ異常RNAによるRNA毒性がDMの根本的な原因であることが判明

大阪大学 医学系研究科 神経内科学 [†]医師

著者連絡先：中森雅之 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

e-mail : mnakamor@neuro.med.osaka-u.ac.jp

(2021年3月8日受付, 2021年10月16日受理)

Therapeutic Development for Myotonic Dystrophy

Masayuki Nakamori, Department of Neurology, Osaka University Graduate School of Medicine

(Received Mar. 8, 2021, Accepted Oct. 16, 2021)

Key Words : splicing, antisense oligonucleotide, erythromycin

表1. 筋強直性ジストロフィー1型 (DM1) でみられる全身症状

臓器	症状
骨格筋	筋強直, 進行性筋萎縮
心臓	心伝導障害 (房室ブロック), 致死性不整脈 (徐脈, 心室頻拍), 心筋症
消化管 (平滑筋)	嚥下障害, 便秘, イレウス, 巨大結腸, 胆石
呼吸器	肺胞低換気, 呼吸調節障害 (睡眠時無呼吸・中枢性換気障害)
腎臓	腎機能障害
中枢神経系	無気力・無頓着, 認知機能障害, 日中過眠, 白質病変, 精神発達遅滞 (先天性DM)
内分泌系	耐糖能障害, 高脂血症, 甲状腺機能障害, 性腺ホルモン異常, 不妊
眼	白内障, 網膜色素変性
耳	感音性難聴
骨格系	頭蓋骨肥厚, 後縦靭帯骨化症
腫瘍	大腸がん, 甲状腺腫瘍, 脳腫瘍などの悪性腫瘍, 子宮筋腫などの良性腫瘍
その他	前頭部禿頭, 低IgG血症

し, 異常RNAを標的とした治療開発がすすめられている。

筋強直性ジストロフィー (DM) の異常RNA病態

本邦のDM症例のほとんどを占める筋強直性ジストロフィー1型 (DM1) では, *DMPK*遺伝子の3'側非翻訳領域にあるCTG3塩基繰り返し配列の異常伸長が原因となる (図1)。通常*DMPK*遺伝子のCTGリピート長は37以下であるのに対し, DM1患者の筋組織では数千程度まで伸長している。CTGリピート長は症状と相関しており, リピートが長いほど発症が早くなる。また同一患者の組織間でもリピート長は異なり, 罹患組織である骨格筋・心筋でとくに長い。さらに年齢とともにリピートは伸長を続け, 症状の進行につながるとされている。

DM1患者組織において, 異常伸長したCTGリピートを持つ遺伝子から転写された異常*DMPK* mRNAは, 伸長したCUGリピートがヘアピン構造をとり, 核内でRNA凝集体を形成する (図1)。こうした核内RNA凝集体により, MBNLというmRNAの選択的スプライシングを制御するタンパクが吸着される。この結果, 細胞内で機能するMBNLが枯渇するため選択的スプライシング調節機構が破たんして, さまざまなmRNAのスプライシング異常が引き起こされる。

骨格筋型塩化物チャンネル (CLCN1) は, 筋での静止膜電位維持に重要な役割を果たしている。DM

ではスプライシング制御機構の障害により, 異常なCLCN1スプライシング産物が増加する。この異常型産物からは正常な機能をもつ塩化物チャンネルは形成されず, 筋細胞膜の興奮性が高まって, 筋強直を引き起こす。また, DMではインスリン受容体, 心筋ナトリウムチャンネルのスプライシング異常が報告されており, それぞれ耐糖能異常, 心伝導障害との関連が示唆されている。ほかにも筋細胞内カルシウム恒常性を担うタンパクや筋細胞骨格タンパクをはじめ, 多数のスプライシング異常が見いだされており, DMの多彩な諸症状につながるとされている。

DMの治療戦略

これまでDMでは根本的な治療法はなかったが, 異常RNAによる広汎なスプライシング障害というDMの病態が解明され, 根本的治療として異常RNAを標的とする治療アプローチが検討されている (図2)。

1. 核酸医薬を用いた異常RNAの分解

標的となるmRNAと相補的な塩基配列をもつ核酸医薬は, 標的mRNAと結合してその発現を制御する。異常RNAによる毒性が原因となるDMにおいて, 核酸医薬により直接異常RNAを制御する治療アプローチは理論上も最適である。近年の修飾核酸技術の飛躍的な進歩により, 生体内での安定性を格段に高め, より高い標的結合性を持つアンチセンス核酸: Antisense Oligonucleotides (ASO) が開発

DM1の病態 (RNA毒性と広汎なスプライシング障害)

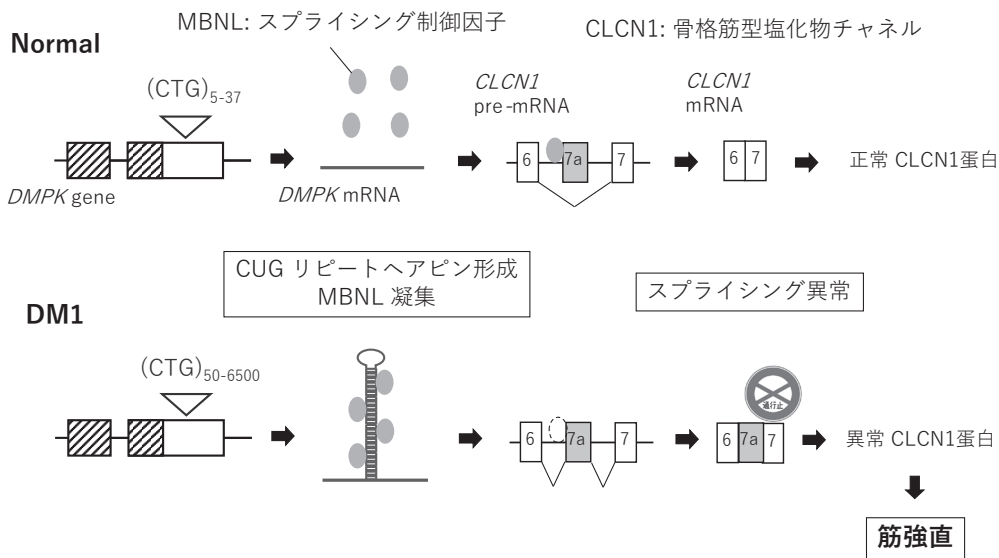


図1 DM1のRNA病態

正常ではDMPK遺伝子3'非翻訳領域のCTGリピートは37以下であるが、DM1では50以上に伸長している。異常DMPK遺伝子から転写されたmRNAは伸長したCUGリピートを持ち、リピートヘアピン構造をとる。こうした異常RNAは核内でRNA凝集体を形成し、スプライシング制御因子であるMBNLを凝集させるため、選択的スプライシング制御機構が破たんする。骨格筋型塩化物チャネル (CLCN1) のexon7aはMBNLによりスプライシング調節がなされているが、DM1ではMBNLが枯渇するためexon7aが含まれたCLCN1mRNAが作られる。これにより未成熟終始コドンが誘導され、正常のCLCN1蛋白が生成されないため筋膜の静止膜電位の維持ができず、筋強直症状をおこす。

され、DMの治療研究も大きく進展した。なかでも、RNA分解酵素を介して標的mRNAを分解する特性をもつ、Gapmer型構造をとるASOが注目されている。われわれは、DM1モデルマウスにDMPK mRNAの配列を標的としたGapmer型ASOを投与することで、骨格筋での著明な異常RNA低減効果とスプライシング異常改善効果、筋強直改善効果を実証した²⁾。残念ながら、米国で行われたDM1患者に対するGapmer型ASOをもちいた第Ⅱ相試験では筋組織への十分な移行性が得られなかったが、今後組織移行性を高めた新規ASOの開発が進めば、最も効果の高い治療法として期待がもてる。

2. 低分子化合物を用いたスプライシング制御因子 MBNLの凝集抑制

DMではスプライシング制御因子MBNLが異常RNAに凝集されるが、より結合力の高い低分子化

合物を異常RNAに結合させて、MBNLの凝集を防ぐ治療戦略も考えられている。筆者らは、こうした治療アプローチの先駆けとして、CUGリピートRNAに親和性をもつ抗生物質ペンタミジンにMBNLの凝集を抑制する作用があることを見だし、DM1モデルマウスでスプライシング異常を改善することを報告した³⁾。その後ペンタミジン誘導体の開発を進め、モデルマウスでスプライシング異常を正常化して筋強直症状をも改善する物質を同定している。

こうした新薬開発だけでなく、現時点での治療ニーズに応えるため、ドラッグリポジショニング戦略として既存の医薬品のなかからDMで効果を示すものも探索している。筆者らは、マクロライド系抗生物質であるエリスロマイシンが高いCUGリピート結合力を持ち、MBNL凝集を阻害することを見出した⁴⁾。エリスロマイシンはCOPDなどの慢性呼

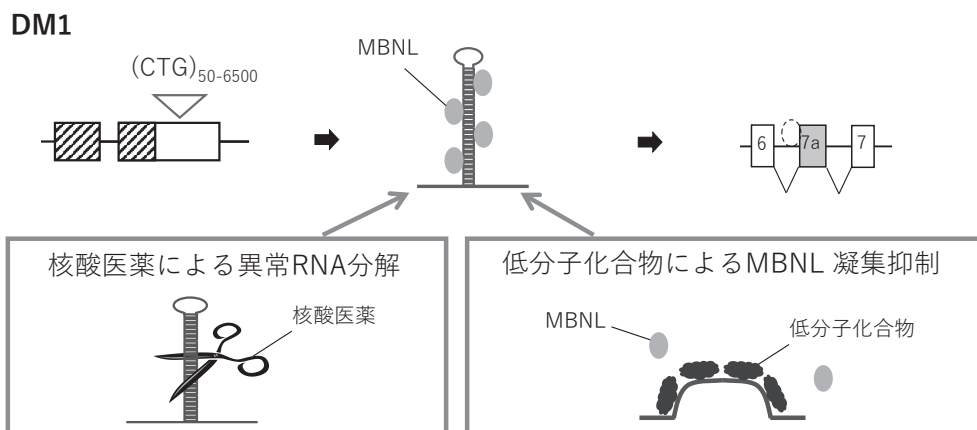
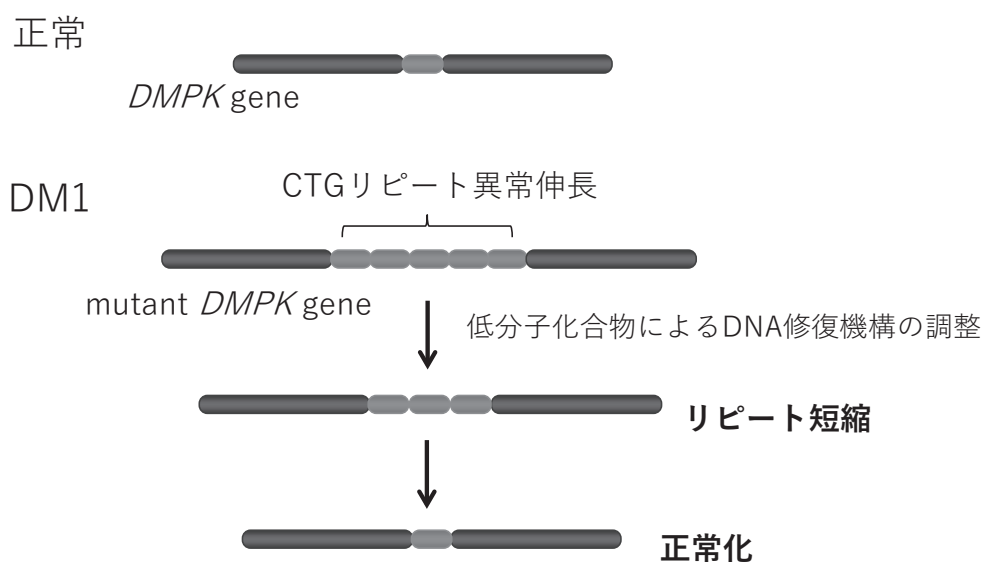


図2 DM1の治療戦略

DM1での異常RNAによる毒性に対して、核酸医薬による異常RNAの分解や、リピートヘアピン結合性低分子化合物によるMBNL凝集抑制といった治療戦略が試みられている。



根治につながる新しい治療法

図3 DM1のCTGリピート短縮治療

異常伸長CTGリピートが形成する特殊なDNA構造に結合する低分子によりDNA修復機構を調整することで、徐々にリピートを短縮することができれば、リピート長の正常化という究極の遺伝子治療が可能となる。

吸器疾患で長期内服投与が行われるなど、その高い安全性と忍容性が確立している。DM1モデルマウスを用いた治療研究では、COPD治療薬としてすでに使用されている用量を経口投与することでスプライシング異常や筋強直の改善がみられており、早期の臨床応用に期待がもたれている。現在筆者らは、DM1患者でのエリスロマイシンの安全性と有効性を検証するため、第II相医師主導治験を行っている。

3. 伸長CTGリピート長を制御する治療法

DM1で伸長しているCTGリピートは年齢とともにさらに伸長し、症状の進行につながるため、リピート長制御も重要な治療アプローチとなる。筆者らは、伸長リピートが形成する特殊なDNA構造に結合する低分子を開発し、動物モデルでのリピート短縮を実証している⁵⁾。こうした治療アプローチにより、異常伸長リピートの短縮誘導が可能となれば、発症

初期や発症前の早期介入によるDMIの進行抑制・発症予防も夢ではなくなる（図3）。

おわりに

異常RNAによるスプライシング障害というDMの病態が解明され、核酸医薬や低分子化合物をもちいた治療開発が急速に進んでいる。また、治療効果の判定のために有用な臨床評価指標や生検筋でのスプライシング異常といったバイオマーカーも確立されており、一日も早いDMの根本的治療の確立が期待される。

〈本論文は第74回国立病院総合医学会シンポジウム(2020年)「筋ジストロフィー治療開発の最先端、次の10年に何が起こるか」において「筋強直性ジストロフィーの治療開発と今後の展望」として発表した内容に加筆したものである。〉

著者の利益相反：本論文発表内容に関連して申告なし。

[文献]

- 1) Nakamori M, Takahashi MP. Myotonic dystrophy. In : Takeda S, Miyagoe-Suzuki Y, M Mori-Yoshimura, eds. Translational research in muscular dystrophy. Tokyo : Springer ; 2016 : 39-61
- 2) Wheeler TM, Leger AJ, Pandey SK, et al. Targeting nuclear RNA for in vivo correction of myotonic dystrophy. Nature 2012 ; **488** : 111-5.
- 3) 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** : 18551-6.
- 4) Nakamori M, Taylor K, Mochizuki H, et al. Oral administration of erythromycin decreases RNA toxicity in myotonic dystrophy. Ann Clin Transl Neurol 2016 ; **3** : 42-54.
- 5) Nakamori M, Panigrahi GB, Lanni S, et al. A slipped-CAG DNA-binding small molecule induces trinucleotide-repeat contractions in vivo. Nat Genet 2020 ; **52** : 146-59.