

# 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<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 (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<sup>1)</sup>。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 <sup>†</sup>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