

ジストロフィン異常症

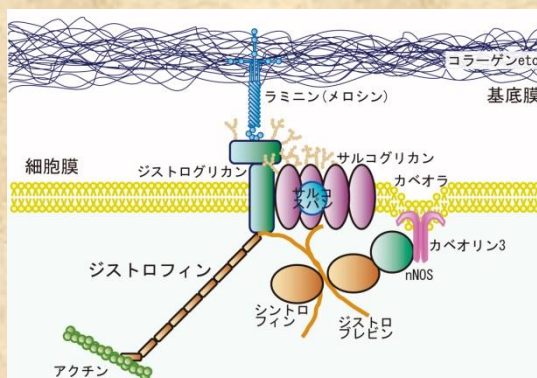
(デュシェンヌ型・ベッカー型筋ジストロフィー)

といわれている方へ

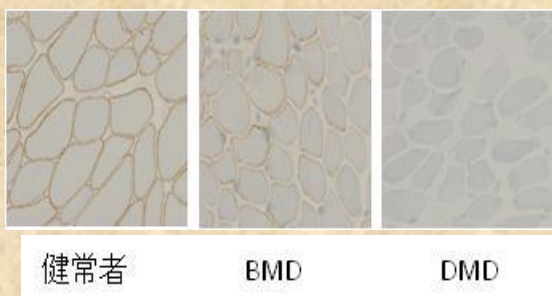
Ver.2-1 2012.3.21

ジストロフィンと筋ジストロフィー

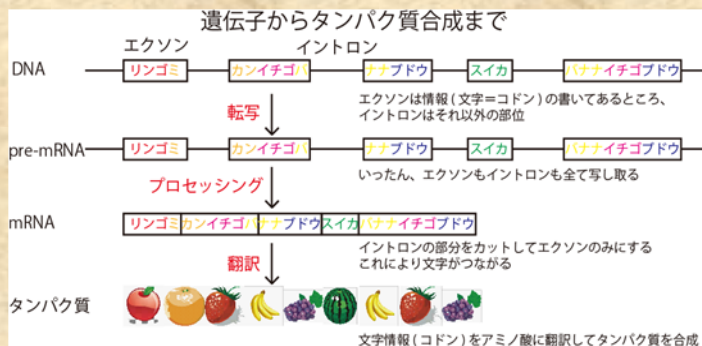
ジストロフィン^①は筋肉の細胞膜の内側に存在し、細胞膜を支えるのに不可欠なタンパク質です。ジストロフィンに異常を来して生じる病気をジストロフィン異常症(ジストロフィノパチー)といいます。デュシェンヌ型筋ジストロフィー(DMD)はジストロフィンが完全に欠損したもので、ベッカー型筋ジストロフィー(BMD)は不完全ながらジストロフィンが存在するもので、前者が後者に比べ重症になります。筋生検でジストロフィンを染めると、健常者では細胞の表面(周りに)ジストロフィンが存在して濃く染まるのに対し、



BMD では染色が不良でまだらに染まり、DMD では全く染まりません。



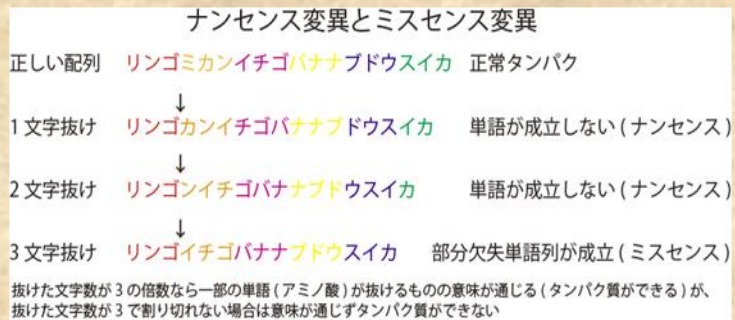
遺伝子：3文字記号の暗号配列 遺伝子は生物の生命情報を記録する暗号コードですが、A, G, C, Tの4種類の塩基を持つ核酸分子(DNA)が連なった2重らせんの形で22対の常染色体と性を決めるX, Yという性染色体に納められ、細胞の中の核という場所に存在しています。DNAは3つの塩基の組み合わせ(コドン)が1つのアミノ酸(タンパク質の素)を決定し、遺伝子はアミノ酸の配列(順番)を決めることでタンパク質を決定しています。アミノ酸以外に、遺伝情報の終わりを示す組み合わせ(ストップコドン)もあります。遺伝子の変異は、この遺伝子配列の一部が抜け落ちる(欠失)、繰り返す(重複)、置き換わる(置換)、余分な配列が入る(挿入)ことによって生じます。欠失・挿入・重複など数の変化を伴う変異の場合、3の倍数で変異が生じた場合は一部が変化したタンパク質ができますが、3で割りきれない数で変異が生じた場合は配列がずれるためにタンパク質の合成ができません。遺伝子変異により、アミノ酸配列の一部が変化(置換・欠失・重複)したタンパク質が合成される変異をミスセンス変異、タンパク質の合成が中止



文字情報(コドン)をアミノ酸に翻訳してタンパク質を合成

される変異をナンセンス変異と呼びます。ジストロフィン遺伝子にナンセンス変異が生じた場合にはジストロフィンの合成が行えなくなり DMD が、ミスセンス変異が生じた場合には一部が変化した変異ジストロフィンが合成されるため BMD が生じることになります。

染色体の中ではアミノ酸配列の情報を持つ遺伝子は飛び飛びに存在しており、これをエクソン、それ以外の部分をイントロンといいます。遺伝情報を翻訳する際には、エクソンをつなぎ合わせる作業(プロセッシング)が行われます。ジストロフィンには大きな遺伝子でエクソンが 79 個もあります。

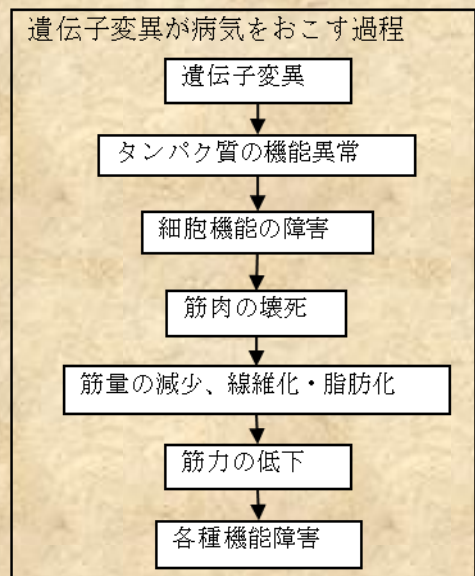


ジストロフィン異常症では、60-70%はエクソン単位での欠失や重複が生じます。残りの患者様では、わずかな核酸分子の変異(微小変異)によって引き起こされています。前者は MLPA 法というスクリーニング検査で検出可能ですが、後者の場合は核酸の配列を逐一調べるシーケンスをしなければ診断できません。

| ジストロフィン遺伝子の変異の割合 (NHO 東埼玉病院のデータ) | | |
|-------------------------------------|-----|-----------------|
| エクソン単位の欠失 | 58% | MLPA 法 で検出可能 |
| エクソン単位の重複 | 11% | |
| 微小欠失・挿入 | 8% | シーケンズ で診断 |
| 点変異 | 13% | |
| 不明 | 6% | |
| その他の変異 | 4% | |

遺伝子変異から疾患まで

遺伝子変異が病気を引き起こす過程にはいくつかの段階があります。①遺伝子レベル：疾患の原因となる遺伝子に変異が生じる。②タンパクレベル：変異した遺伝子によりタンパク質が作られない・機能が異常なタンパク質ができる。③細胞レベル：タンパク質の異常により、細胞の正常な機能が維持できなくなる(ジストロフィン異常で細胞膜が弱くなる)。この結果、筋肉が壊死しやすくなる。④組織レベル：筋肉の壊死は筋量を減少させ、線維化や脂肪化を引き起こす。この結果筋力低下・拘縮などを生じる。⑤機能レベル：筋力低下により運動機能や嚥下機能、呼吸機能、心機能など様々な機能障害を引き起こす。



遺伝子やタンパク質の異常は疾患に特異的なものですが、細胞・組織・機能障害と下のレベルになるにつれ特異性は薄れ、筋ジストロフィーに共通したメカニズムが作用していると考えられます。

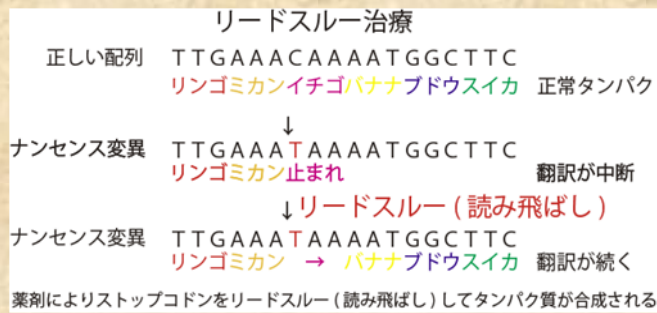
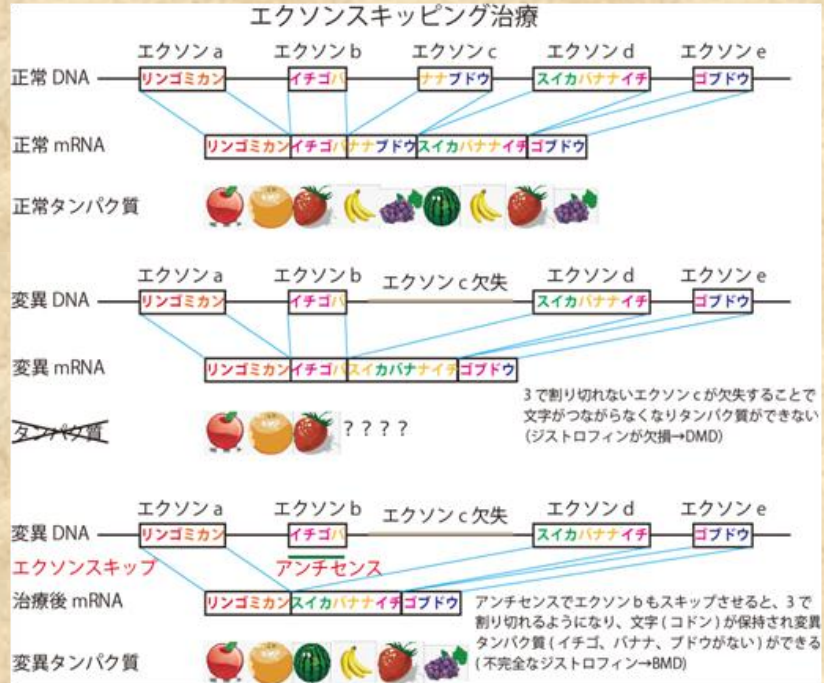
近づいてきた治療への道

ジストロフィン遺伝子が 1988 年に発見されて既に 20 年以上が経ちました。筋ジストロフィーの研究は遺伝子の発見により大きく進歩してきており、疾患のメカニズムも徐々に明らかにされつつあります。これに従って、治療についての研究も基礎(動物実験)の段階から臨床応用に向けて進んできています。現在、海外ではいくつかの薬剤が治験段階に進ん

でいます。これらは、ジストロフィン遺伝子に対する治療や関連遺伝子に対するもの、機能異常に対するものなどそのターゲットも様々です。今後も、様々な治療が出てくることが期待されます。

遺伝子治療の例

現在、DMD では例えば①エクソンスキッピングと②リードスルーという2種類の遺伝子治療が考案されています。エクソン単位の欠失・重複により3で割り切れない数の変異が生じている患者様の場合、隣接したエクソンも読み飛ばして(エクソンスキッピング)3で割り切れる変異にすることでジストロフィンが発現できるのではと期待されています。また、特定の薬剤は一定の割合でナンセンス変異を読み飛ばす(リードスルー)ことが知られており、こうした薬剤によりナンセンス変異の患者様でもジストロフィンの合成が可能になるのではと期待されています。これらの方法では、正常なジストロフィンの発現は期待できませんが、DMD の患者様をより進行の遅いBMDへ改善する可能性が期待できます。



優れた治療が早く届くために

「一日も早く」これは日本筋ジストロフィー協会誌のタイトルであり、皆様共通の願いだと思います。私達も、日々そのために努力させていただいていますが、最も不可欠なのは患者様の積極的な協力です。

薬が開発され、医薬品として世に出るには、有効性と安全性を検証するための臨床試験・治験が欠かせません。薬は病気の治療を目的にするものですが副作用も避けられないものです。臨床試験・治験では厳密なルール(プロトコル)に従って、新しい薬が本当に有効なのか、安全性に問題ないのかを確認します。医薬品の承認はこうした臨床試験・治験の



結果を基に行われます。新しい治療法を世の中に出すには、患者様の協力により臨床試験・治験を円滑に実施することが不可欠なのです。

しかし、高血圧や糖尿病といったありふれた病気ならともかく、筋ジストロフィーは患者数が限られた稀少疾患です。まして、特定の遺伝子変異を対象とした遺伝子治療の場合は、対象患者様の数が極めて限られてしまいます。このため、あらかじめ患者様の情報を集積して、円滑に治験が行われるようにすることの必要性が認識されるようになりました。ヨーロッパでは複数の国が共同して患者登録と円滑な治験の遂行を行うためのシステムが稼働しはじめています。このような情勢を踏まえ、本邦でも患者登録システムを立ち上げることとなりました。

患者登録システムの目的

本邦の筋ジストロフィー患者登録システムは、第一段階として DMD の遺伝子治療に対応することを目的としています。このため、患者様の連絡先、遺伝情報、臨床情報などを登録することとしています。

このような情報を登録することは、臨床試験・治験の対象となる患者様を速やかに抽出することを可能にするだけでなく、臨床試験・治療の情報をえる機会の公平化にも有効です。また、疫学的な情報は製薬企業や研究者に対する大きな情報になり、薬剤開発への後押しともなります。

これ以外にも、登録していただいた患者様には、最新の医療情報などをニュースレターの形で定期的に配信することも検討中です。

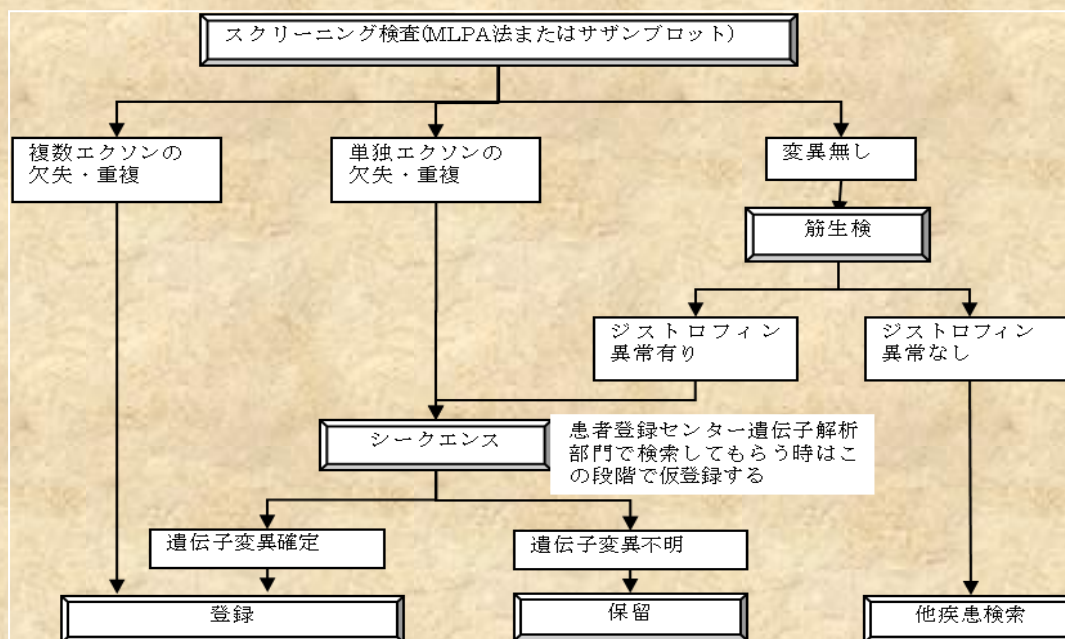
登録のために必要な遺伝情報

本システムに登録できるのは、遺伝変異の情報が確立したジストロフィン異常症（具体的には DMD、BMD）の患者様です。エクソン単位の欠失・重複の場合はその両端が明らかになっていること、微小変異の場合はシーケンスで変異が確定していることが必要です。これまでに、19 エクソンのみを検査する multiplex PCR 法により診断を受けておられる患者様では、全エクソンが解析可能な MLPA 法(保険適応)またはサザンブロット(自己負担)で再検査が必要な場合があります。これらの検査で変異が見つかって、1 つのエクソンだけの変異の場合は、シーケンスとよばれるジストロフィン遺伝子のすべての配列を調べる検査を行う必要があります。

現時点では、MLPA 法で変異が検出できない患者様では、筋生検を行って本当にジストロフィンに異常があるか(ジストロフィン異常症か)を確認した上で、シーケンスを実施します。シーケンスは、独立行政法人国立精神・神経医療研究センター (Remedy) の患者登録センター遺伝子解析部門にて実施していただけます。遺伝子解析部門でシーケンス検査を受けられる患者様は、検査時点で仮登録をしていただき、変異が判明した段階で本登録を行うことが可能です。他の機関でシーケンスを受けられる患者様は、遺伝子変異の結果が判明した時点で登録を行うことが可能です。

筋生検でジストロフィンの異常を認めなかった患者様は他疾患の検索が必要です。また、ジストロフィン異常症であっても、遺伝子変異が確定できない場合は本システムへの登録は行えません。

登録までの検査手順を図に示しましたので参考にして下さい。



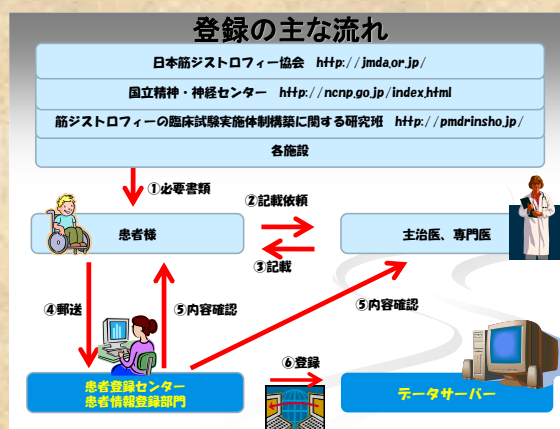
本システムへの登録方法

本システムの登録用紙は、患者登録ホームページから入手可能です。日本筋ジストロフィー協会、国立病院機構・神経筋疾患研究ネットワーク、独立行政法人国立精神・神経医療研究センターホームページからもリンクされます。

本システムに登録する情報には個人情報が含まれるため、登録は患者様・御家族が御自身の自由意思の基に行う必要があります。正確な登録を行うため、主治

医の先生に必要な情報提供についてご相談ください。また、臨床情報については、毎年の更新が必要ですので、その際にもご相談下さい。

皆様が登録された情報は、患者情報登録部門で不備や疑問点がないかどうかチェックを受けます。不備や疑問点がある場合は、登録機関より皆様や医療機関に問い合わせが来ます。登録用紙には、登録機関が直接医療機関に問い合わせる可能性があることへの同意と、問い合わせ先の記入欄がありますのでご確認ください。不備や疑問点が解消されれば登録が終了します。



システムに登録するか否かは任意です

本システムへの登録は患者様の自由意思にて行われるもので、登録の是非は皆様でご判断下さい。いったん登録しても、一定の手続きにより登録を撤回することも可能です。本システム登録には遺伝子検査が必要ですが、遺伝子検査に対するご相談や遺伝カウンセリングをご希望の場合は、ご自身の受診されている医療機関にご相談下さい。この登録システムは今後、対象疾患や範囲を広げていく可能性があり、その場合は随時お知らせします。

また、本登録システムの運営は筋ジストロフィー研究班(木村班)の費用で実施されているため、登録に際して特別な費用は必要ありません。本システムに登録しない場合も、新しい治療法の臨床試験・治験や治療研究から除外されるわけではありません。そのような臨床試験・治験や治療研究が出た場合は、随時お知らせしますので参加するかどうかその都度検討して下さい。いずれにせよ、疾病の研究・治療法の開発には患者様のご協力が不可欠です。私たちは、患者様と協同して一日も早く少しでも良い治療に結びつけるよう努力して参りたいと考えていますのでご理解とご協力のほどよろしくお願ひします。

お問い合わせ先

独立行政法人国立精神・神経医療研究センター

筋ジストロフィー患者登録センター (Remudy) 患者情報登録部門窓口

電話：042-341-2309

FAX：042-341-2309

E-mail：remudy@ncnp.go.jp

ホームページ

患者登録 Remudy ホームページ <http://www.remudy.jp/>

日本筋ジストロフィー協会 <http://www.jmda.or.jp/>

独立行政法人国立精神・神経医療研究センター <http://www.ncnp.go.jp/>

国立病院機構・神経筋疾患研究ネットワーク <http://pmdrinsho.jp/>

2012年3月

筋ジストロフィー患者登録センター患者情報登録部門