

## 「筋ジス患者の現状と未来」

国立精神・神経センター 神経研究所  
遺伝子疾患治療研究部長 武田 伸一

### ◆ はじめに

本日は、このような機会を頂きまして、大変感謝しております。

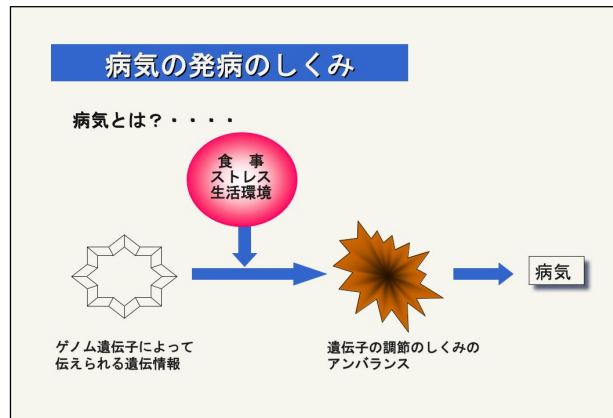
私は、昭和 52 年（1977 年）に秋田大学医学部を卒業しておりまして、太平山を望んだ秋田大学医学部で 6 年間で過ごさせて頂いたことを大変誇りにしております。筋ジストロフィー協会秋田県支部のみなさん、それから本部のみなさん、このような機会を与えて頂きまして、どうも有り難うございました。

今日は、筋ジストロフィーに対して、特に「治療がどんな現状にあるのか」、「将来どんな治療が考えられるのか」という事をお話したいと思います。

### ◆ 筋ジストロフィーとは（デュシェンヌ型）

最初に右のようなスライド（スライド 1）を用意しました。

世間には、高血圧・糖尿病・脳卒中・ガンといった生活習慣病と呼ばれている病気があります。それらでは、どんなふうに病気になるのかといいますと、例えば、よく「高血圧の家系」とか「糖尿病の家系」とか言います。つまり遺伝的に或る程度、負荷がある方に、食べ過ぎ・運動不足・ストレスなどの生活習慣が加わった時に病気が出てきます。これら



スライド 1

は、たくさんの因子が関係しているので、一般に多因子病と言います。これに対して、ほとんど遺伝的な情報によって病気になることが決まってしまう病気の一群があるのです。それらは単一遺伝子病と呼ばれますが、実は、その代表が筋ジストロフィーです。

筋ジストロフィーの中には、沢山の病型があります。ただ、世界中どこへ行ってもほぼ同じ頻度で、しかも一番多く、残念なことに一番重症である病気、これには「デュシェンヌ型」という名前が付いております。「デュシェンヌ」というのは、あまり聞き慣れない名前なのですが、フランス人の名前です。私はたまたまフランスに長くいたのですけれども、今から大体 150 年くらい前、デュシェンヌさんという方が、この病気のことをきちんと本

に書いたのです。それ以降、世界中の人がこの病気の事をデュシェンヌ型の筋ジストロフィーと呼んでいるわけです。

では、どんな病気かといいますと、原則として男の子が罹患をいたします。

男の子が生まれて、家族がみんな喜んでいますが、ところが2～5歳くらいの間にどうも走っている時に転びやすい、あるいは脚の形が変だとして、気付かれることが多く、その後重症の経過を辿ります。

この病気は、なかなか原因が分からなかったのですが、今から18年前米国の研究者によって原因遺伝子が明らかにされました。原因遺伝子はジストロフィンと呼ばれるタンパク質をコードしていました。

ジストロフィンは、スライド2にあるように、蜂の巣の殻の位置にあるタンパク質だったのです。ところが、病気の男の子の筋肉を見ますと、ジストロフィンは完全に無くなっています。そのために病気になるわけです。

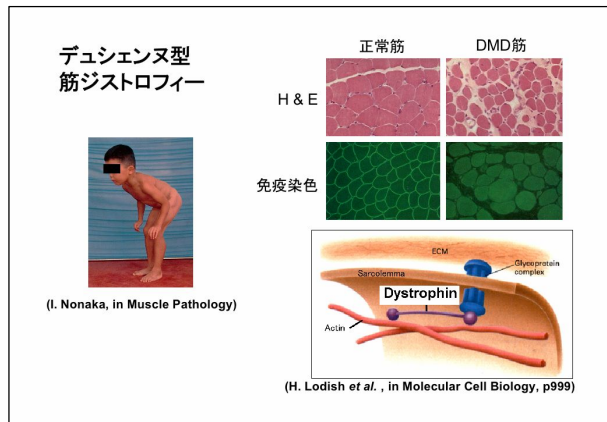
もう少し詳しく説明してみましょう（スライド3）。中央の線路が、細胞の膜を表しています。ジストロフィンは膜の裏打ちの位置にある長い分子です。

例えば、この部屋ですと細胞膜(Sarcolemma)が天井で、ジストロフィンは梁に当たるわけです。

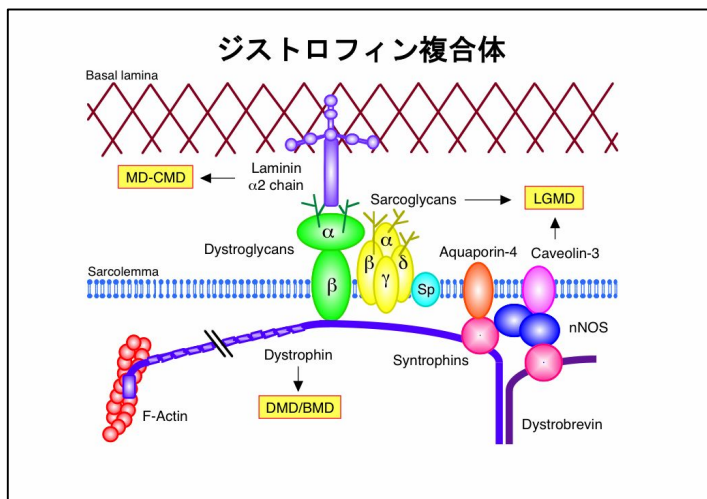
次に天井の梁の一方を追っていくと、アクチン(Actin)という分子に行き当たります。

これは細胞骨格タンパク質といい、この建物だと柱に相当します。また、梁を反対側に追いかけていくと、たくさんのタンパク質が出てきますが、これはジストロフィン結合タンパク質と呼ばれています。

空調のダクト、天井に埋め込まれている構造物と考えて下さい。その構造物を追っていくと、基底膜(Basal lamina)に到達します。線路が天井でしたから、基底膜は屋根と考えていただければよいと思います。そうすると、柱から始まって、梁、天井に埋め込まれている構造物があって、さらに屋根につながっているわけですが、ジストロフィンがない、



スライド2



スライド3

即ち、デュシェンヌ型と呼ばれている筋ジストロフィーでは、この梁がなくなってしまう。すると、大変残念な事に、梁だけではなく、梁につながっている天井に埋め込まれている構造物も、またなくなってしまうのです。そうすると、ジストロフィンがないために、柱と屋根の間のつながりがなくなってしまう。天井、屋根は残っていますが、その間の連結がとれてしまうのです。そうすると、例えば、部屋にとって地震のときのように、細胞に対して非常に強い負担がかかると、普通ならば細胞は、柱、梁、構造物、屋根を使って支えるわけですが、こうした連結がないために、細胞は壊れてしまいます。細胞にとって強い負担とは何でしょうか。それは運動です。これが筋ジストロフィーの本態と考えられているわけです。

### ◆ 遺伝子治療

次の課題は何でしょう。それはいうまでもなく治療です。

では、治療するにはどうしたら良いのでしょうか。ジストロフィンタンパク質ですから、口から薬として飲ませる、あるいは注射することができれば一番よいわけです。ところが、ジストロフィンタンパク質は細胞の膜の内側にあります。しかも、他のタンパク質と複雑な構造物を作らなくてはなりません。したがって、外から薬として飲ませても、細胞の中まで移動して実際に役目を果たすのは難しいことがよく分かって頂けると思います。

そうすると、どうしたらよいか。

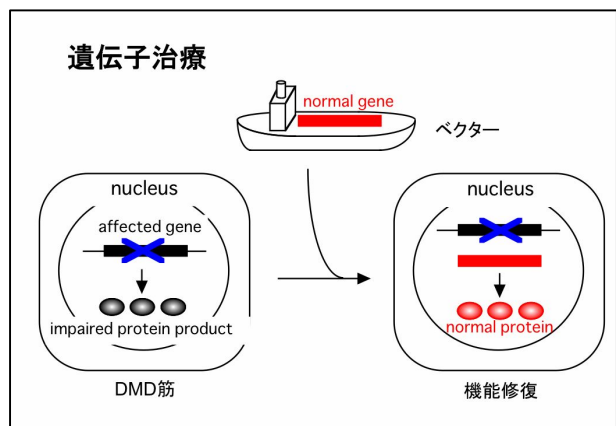
2つ重要な方法があります。一つは、ジストロフィンタンパク質を元々の遺伝子の形で補ってあげることです。もう一つの方法は、ジストロフィンタンパク質を作り出すことができる幹細胞を移植することです。実際、世界中の研究者やお医者さんが、数多くの研究をされているわけです。

今日は、それらの中で遺伝子治療、次に細胞を使った治療法、それから薬物治療の中で、注目をされているものを、それぞれ一つ一つ取り上げて、お話ししようと思います。

最初は、遺伝子治療です。遺伝子治療とは、どんなことをしているのでしょうか（スライド4）。左側にあるのが、遺伝子に異常のある筋ジストロフィーの患者さんの細胞と考えてください。現在、研究されている遺伝子治療では、異常のあるゲノム遺伝子を直接変更するものではなく、遺伝子異常はそのままにして、その細胞へ正しい遺伝子を運ぶこと、これを通常、「遺伝子治療」と呼んでいるわけです。自分自身の遺伝子を変えるわけではないのです。

では、どうやって正しい遺伝子を運んだらよいのでしょうか。研究者達は、ウイルスを使うことを考えました。

冬になるとインフルエンザが流行ってきますね。そのインフルエンザウイルスは、細胞に感染をすることができるのです。ただ、インフルエンザウイルスで困るのは、感染したあと、今度は細胞の中に入って増殖してしまうことです。それ



スライド4

では、増殖しないようにしたらどうだろうか、と言うことを考えた人たちがいました。

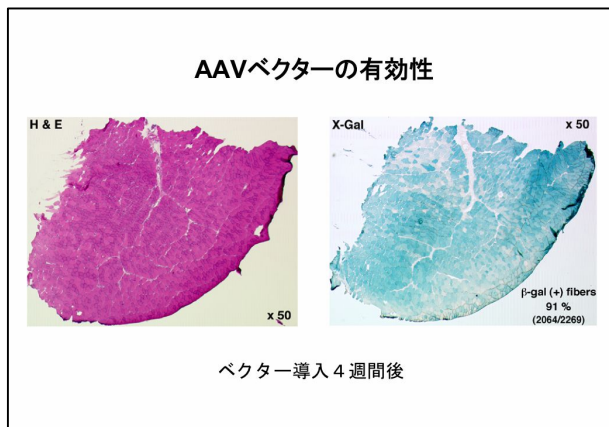
それがウイルスベクターです。ウイルスベクターは、細胞に感染をすることができます。しかし、感染した後に細胞の中（実際は核の中）で増えないように操作をしてあって、その代わりに治療用の遺伝子を運ぶことができます。すなわちウイルスベクターは、運び屋さんなのです。この船のようなウイルスベクターを使って遺伝子を運んであげようというのが、遺伝子治療になります。

実際使われているウイルスベクターの例の一つお示しましょう。これは、世界中の研究者が筋肉に遺伝子を運ぶには、一番性能がよいと考えているAAVというベクターです。では、このベクターがどれくらい有効かをこのスライド（スライド5）で示します。これはマウスの前脛骨筋といってスネにある筋肉で、大体2000本くらいの線維からなっています。（注：スライド5、左側濃い色は導入前、右側薄い色は導入4週間後）

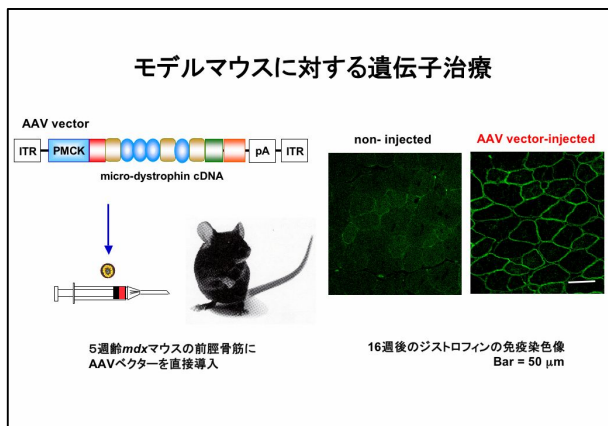
この筋肉に、ウイルスベクターを使って遺伝子を導入しました。すると、ほとんどの線維が青く染まっていることが（スライド5右側薄い色）わかると思います。私たちの研究室の人が数えて見ると、2000本くらいある線維のうち91%で新しく遺伝子が入っていることが判りました。このようにAAVベクターは非常に有効なベクターなのです。しかも、この段階でほとんど害がないことが分かります。

次の段階として、今お話ししたAAVベクターを使って、筋ジストロフィーのモデル・マウスであるmdxマウスを、治療をしました。（スライド6）ただ、このAAVベクターにも弱点があるのです。

AAVベクターは、非常に性能はよいのですが、あまりたくさん積めないのです。実は、ジストロフィン遺伝子は大きすぎるために、そのままではAAVベクターに積むことはできません。そこで私たちは、今から7年くらい前にジストロフィン遺伝子を短縮したらどうだろうか、と世界中に提案しました。今は、世界中の研究者が、それに賛成してくれています。筋ジストロフィーのモデル・マウスであるmdxマウスでは、AAVベクターを導入しないときにはジストロフィンはありませんが、AAVベクターを導入した



スライド5



スライド6

後、筋肉を調べてみると、蜂の巣の殻の位置にきちんとジストロフィンが作られているわけです。実際に、AAV ベクターを導入してから 24 週（半年）後に、一本一本の筋線維を調べてみると、約 50% の筋肉の線維で新しくジストロフィンが作られていました。

それでは、機能上回復はあったのでしょうか。ジストロフィンがない *mdx* マウスでは、正常に比べて 70% くらいの力しか発揮できないことが判りました。

では、AAV ベクターを入れてみたものはどうか。これは、非常に驚いたのですが、50% ジストロフィンが作られていると正常と全く変りないところまで、力がでることが分かりました。すなわち、これは半年ですけれどもマウスで良い治療成績が得られたことになります。

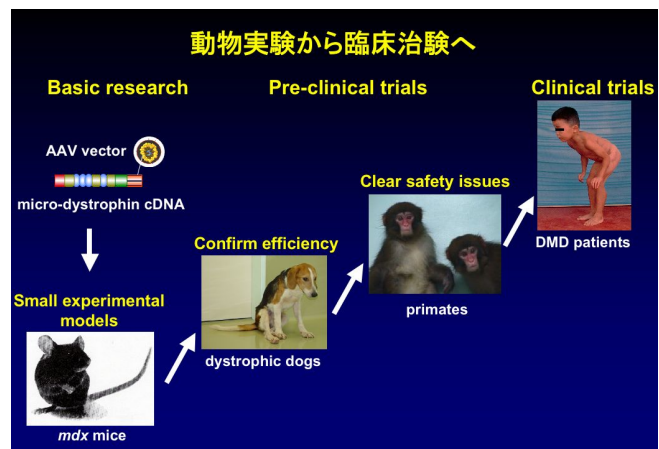
ただ、マウスは体重が 20g 位しかありません。患者さんは、10~20 kg あるわけです。そうすると、いくら体重 20g で治療ができたといっても、すぐに患者さんに応用するのは、難しいだろうというのが皆さんのご意見です。

では、どうしたらよいのか考えていたら、アメリカに筋ジストロフィーの犬がいることが分かったのです。それで、私たちの先輩に当たる研究者が努力をされました。筋ジストロフィー協会も応援して下さいました。厚労省は、その私たちの願いを素早く聞いて下さいました。そして、日本にも筋ジストロフィー犬を飼育して実験ができる施設ができました。

筋ジストロフィー犬は、力が弱いので、脚をだらしなく投げ出して座り込んでいます。背中中は曲がっています。特に顔のまわりの筋肉が痩せています。関節は、拘縮といって、固まっています。口のまわりを見ると、舌が大きく、いつもよだれが垂れている状態になっていますが、物の飲み込みが悪いということです。すなわち、筋ジストロフィー犬は、非常に重い症状をもっていることが分かりました。

そこで、次に私たちは、この筋ジス犬を使って遺伝子治療の実験をしてみました。犬でも前脛骨筋と呼ばれる筋肉に導入してみました。たくさんの筋線維で確かに遺伝子が入っていますがよく見てみると、同じ筋肉の中に入っている部分と入っていない部分があります。しかも、これだけの結果を得るために免疫抑制剤を使っているのです。マウスの場合には AAV ベクターは有効で、しかも治療効果もあったのです。ところが、イヌでは、免疫反応という難しい問題を引き起こしていました。そこで、私たちは、イヌで起こっている免疫反応は、もっと高等な動物である霊長類ではどうなのだろうか、と考えたのです。

そこで、カニクイザルの筋肉に AAV ベクターを導入して、その結果をみることにしました。これは、筑波にある国立感染症研の施設との共同研究です。まだ実験を始めたばかりですが、特に免疫抑制剤を使っ



スライド 7

んが、かなりの数の筋線維に遺伝子が導入されていることが分かりました。私たちが得た印象は、犬で起きた免疫反応は、犬にかなり特有な現象であり、霊長類であるサルではイヌより免疫反応が出にくいということです。

実は米国の研究者はもっと勇敢です。彼らは、私たちと同じマウスの結果だけを根拠として、人にもやってみるといっています。私たちは、米国の研究者よりも少し慎重でなければなりません。実際、今日も国立病院機構の方からお話しがありましたが、私たちの施設である、国立精神・神経センターの武蔵病院を新しく建て直して頂ける、そのときに先端的な治療ができるように十分な設備も造って頂けるということでもあります。

#### ◆ 幹細胞再生治療

今年の夏ですけれども、我が国で大きな進歩がありました。それは二つめのテーマである、幹細胞に関する治療です。それを次にお話ししたいと思います。

幹細胞という少し難しく聞こえるかもしれませんが、筋肉が再生する能力をもっていることを出発点としています。

例えば、再生する能力をもっている臓器として、皮膚があります。皮膚をちょっと切ってしまうと後になって戻ってきますね。これは再生する能力があるということです。

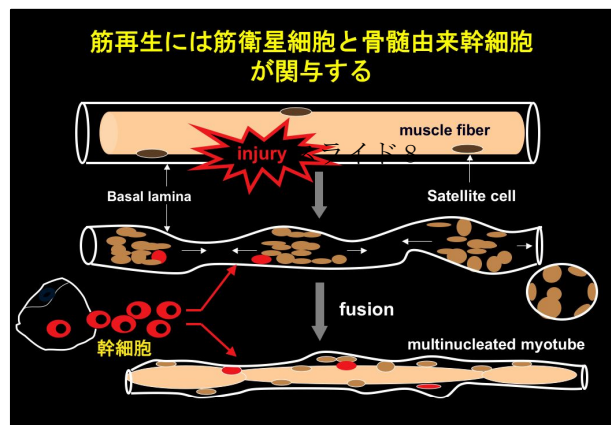
一方、脳卒中が起きてしまった場合、神経細胞が死んでしまいます。脳卒中が起きると、回復が難しい場合があるという事は皆さんご存じだと思います。神経細胞は、なかなか再生しにくいのです。それに対して、筋肉は非常に強い再生する能力を持っているのです。

では、どこに再生の源泉があるのでしょうか。(スライド8) ずっと長いことその源というのは、筋衛星細胞がもっぱら担っていると考えられてきました。ところが、この3~4年ですが、筋肉の外にも筋肉が再生するのを助ける細胞があることがわかってきたのです。

その一つは骨髄細胞です。もともと骨髄は血液の細胞を作っている場所です。その中に筋肉になる幹細胞が含まれていたのです。

ところが、骨髄細胞にさらに大きなインパクトが与えられました。これは、京都大学の出澤先生と鍋島先生がされている研究ですが、骨髄細胞が筋細胞になることを利用して、筋ジストロフィーの治療ができるというのです。

この研究は非常に注目されました。どうして注目されたかといいますと、まず比較的取りやすい骨髄から細胞を採取していたことが挙げられます。しかも、骨髄の細胞はかなり増やすことができます。これが、非常に大きな利点で、今までの研究でなかったところなんです。しかも、この骨髄細胞に比較的簡単な操作を施すことにより、筋細胞の源(筋前駆細胞)を作り出すことができるのです。さらに、この筋前駆細胞を移植すると、マウス骨格筋の筋肉の中に正着して沢山の筋肉になります。しかも、次の世代で筋肉を作



スライド8

る基になる筋衛星細胞も出てくるのです。すなわち、骨髄から細胞を取って、それを少し操作して移植すると筋肉になることが明瞭に示されたわけです。

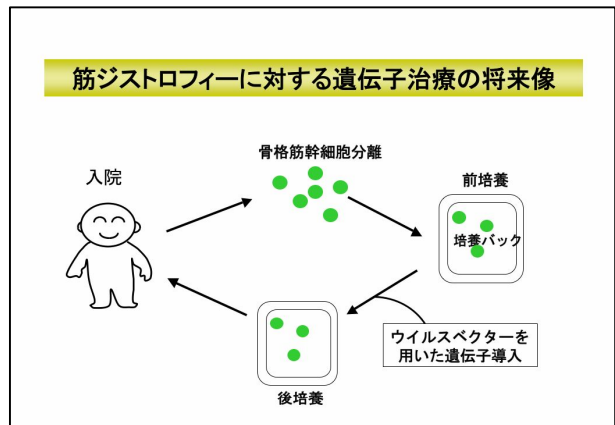
多くの皆さんが、この方法は、筋ジストロフィーの治療に使えるのではないかと考えました。鍋島先生のところへ、「今すぐにでも治療をやって下さい」とお手紙やメールがたくさん来たそうです。しかし、すぐに患者さんへの治療に使うには難しいところがあります。

それは、どうしてかといいますと、幹細胞を使った再生医療は、歯科、口腔外科、眼科、皮膚科などでは、活発に行われています。そうした領域の再生医療では、患者さん自身の細胞を移植しているのです。ところが、筋ジストロフィーの患者さんの細胞は、筋肉の細胞ばかりでなく、骨髄の細胞であっても、遺伝子に異常があります。ですから、そのまま移植に使うことはできないのです。

でも、方法はあります。

それを簡単に書いたものがこの図になります(スライド9)。これは、将来の筋ジストロフィーの治療の姿であると私は考えています。最初に、患者さんに筋ジストロフィーの病院に入院して頂きます。次に、患者さんから骨髄細胞を取り出して、培養します(増やします)。その培養している細胞に、少し操作をして、筋肉の細胞(筋前駆細胞)にすると共に、正しい遺伝子をウイルスベクターを使って入れてあげるのです。それを培養してさらに増やし、患者さんに戻します。このときに静脈から戻すことができれば、これは全身の治療になります。

この方法を臨床で実際の患者さんに応用するためには、ウイルスベクターの安全性の問題など、克服すべき課題が多いことは事実です。安全性を検証し、有効性を確かめるため、私たちは筋ジストロフィーを使った実験を現在計画しています。



スライド9

#### ◆ 薬物治療

では、最後に、お薬の話をしていきます。この頃ミオスタチンということばが、時々新聞に出てくるようになりました。ミオスタチンは、筋肉が成長するのを抑える働きを持つ分子です。最初に牛で筋肉がたくさんあるものが見つかりました。この牛はベルギーで肉用牛として使われていました。次に、筋肉もりもりの赤ちゃんが見つかりました。この牛とお子さんで共通しているのは、ミオスタチン遺伝子が壊れていることです。もともと、ミオスタチンは、筋肉が大きくなるのを抑えていますから、それが壊れると筋肉が肥大するのです。このように筋が肥大することを治療に出来ないか、と考えた米国の研究者がいるのです。筋ジストロフィーは、筋肉が壊れていく病気です。では、壊れていくよりも筋肉が早く成長すれば治療できるのではないかと、その研究者は思ったのです。

2002年のネイチャーという雑誌にその実験が出ています。ジストロフィンの欠損している *mdx* マウスに対して、抗体を投与してミオスタチンの働きを抑えています。*mdx* マウスで一番壊れやすい横隔膜を見ると、抗体を投与したマウスの横隔膜はよくなっているのです。この研究を受けて、今年（2005年）の2月にアメリカでこのミオスタチンの抗体を使った筋ジストロフィーの薬の治験が始まりました。現在、3つの疾患が対象であるとしています。顔面肩甲上腕型（FSHDといわれているもの）、ベッカー型（これはデュシェンヌ型より軽いタイプのジストロフィン欠損の病気です）、それから肢帯型（limb-girdleタイプと言われているもの）の3つです。現在、日本でも抗体の安全性が高いかどうか検証しています。安全性の検討が終わると、患者さんに対して日本でもトライアル（臨床治験）が始まるものと思われまます。

筋ジストロフィー協会の皆さんもよく覚えていると思いますが、もう25年くらい前に、プロテアーゼ・インヒビターと呼ばれる薬物の有効性が日本の研究者によって試されました。それから後、特に日本では、筋ジストロフィーに対して薬のトライアルは一度もなかったと思います。それが、25年ぶりに行われるかもしれないのです。なぜ最近新しい薬の開発が行われるようになったのでしょうか。

米国の厚生労働省の研究所に相当する米国保健研究所が、2000年5月に非常に大事な会議をしています。そこで患者さんの数の少ない疾患に対して、治療法を開発することが重要だとアナウンスをしているのです。

筋ジストロフィーの患者さんの数は他の病気に比べて少ないことは確かです。しかしこの筋ジストロフィーに対して治療を開発することは、他の遺伝性疾患の治療に必ず役立ちます。筋ジストロフィーに対して治療ができるという事は、他の病気に対しても治療ができるという事なのです。非常に大きな波及効果があります。必ず、日本でも筋ジストロフィーのような患者さんの数が比較的少ない病気に対しても、治療法が開発が進むと言って差し支えないでしょう。

#### ◆ 終わりに

今日は、最初に、筋ジストロフィーがどんな病気か簡単にお話しました。その後、3つの治療方法、すなわち遺伝子治療、特に幹細胞に注目した移植治療、それから薬物治療のお話をしました。

これらの治療法は、お互いに手を取り合って進むべきだろうと考えています。私たちの研究の目的は、筋ジストロフィーの患者さんを治すこと、そこにあるのです。