

# 遠位型、顔面肩甲上腕型、 脊髓性筋萎縮症

石 浦 章 一

# 筋原性筋萎縮症(ミオパチー)

筋ジストロフィー

先天性ミオパチー

神経原性筋萎縮症

- ・X染色体性  
(DMD,BMD)

- ・先天型  
(福山型など)
- ・肢帯型

- ・FSHD
- ・遠位型

- ・DM

- ・ネマリン  
ミオパチー

- ・セントラル  
コア病

- ・ALS

- ・脊髄性  
筋萎縮症

④

進行性

# 筋原性筋萎縮症(ミオパチー)

10万人当たり

筋ジストロフィー

先天性ミオパチー

15.9~19.5人

・X染色体性  
(DMD,BMD)

・先天型  
(福山型など) 約3人

・肢帯型 1.6~2.3人

・FSHD 5人

・遠位型

・DM 7人

・ネマリン  
ミオパチー

・セントラル  
コア病

## 神経原性筋萎縮症

・ALS

・脊髄性  
筋萎縮症

進行性

# 顔面肩甲上腕型 筋ジストロフィー(FSHD)

1型 DUX4が原因

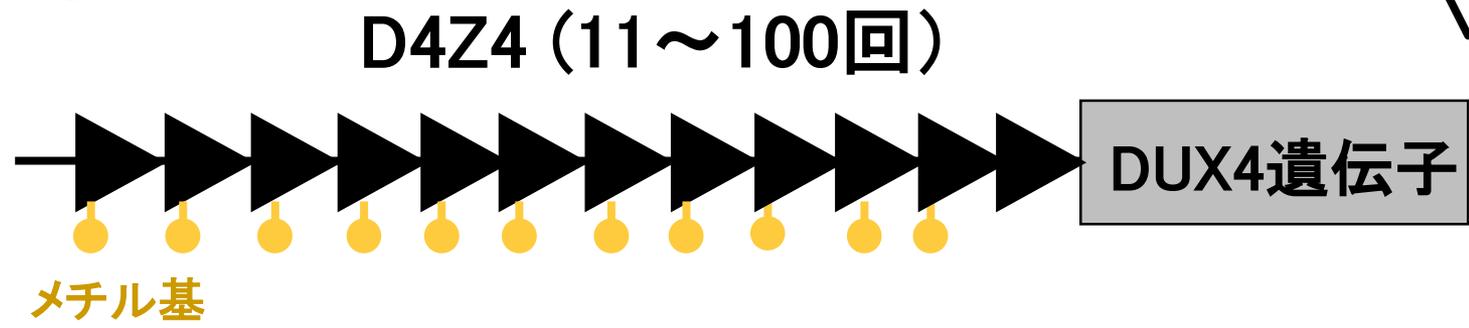
2型 SMCHD1が原因

# FSHD 1型発症メカニズム

4番染色体



非発症者



D4Z4が短くなっている (DNAが欠けている)

FSHD発症者  
(1型)



(東海大学工学部 三橋弘明博士から)

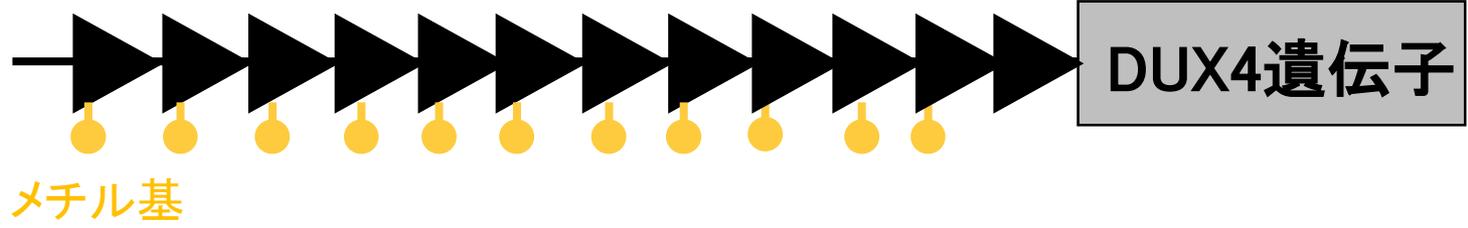
# FSHD 1型発症メカニズム

4番染色体



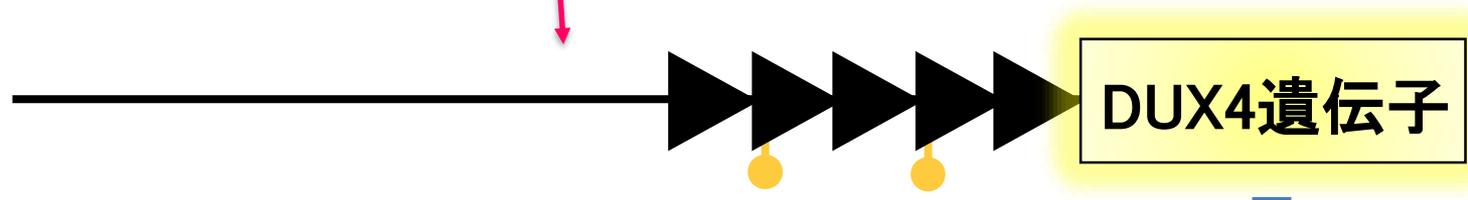
D4Z4反復配列

非発症者

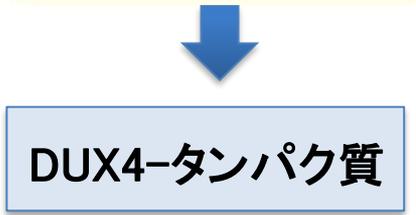


D4Z4が短くなっている (DNAが欠けている)

FSHD発症者  
(1型)



休んでいたDUX4遺伝子が働いて、  
DUX4-タンパク質ができる



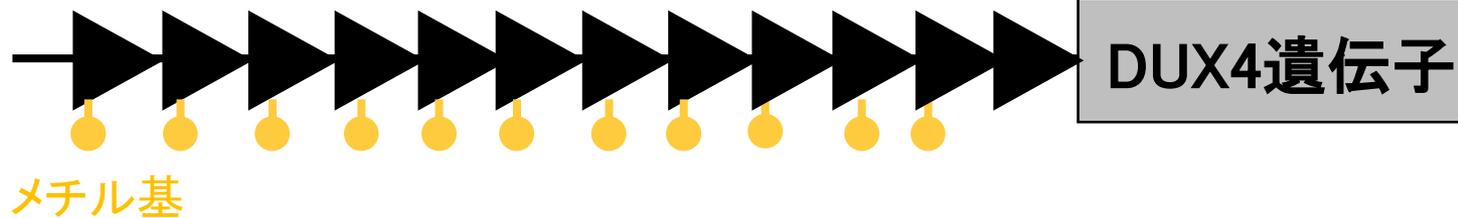
# FSHD2型発症メカニズム

4番染色体



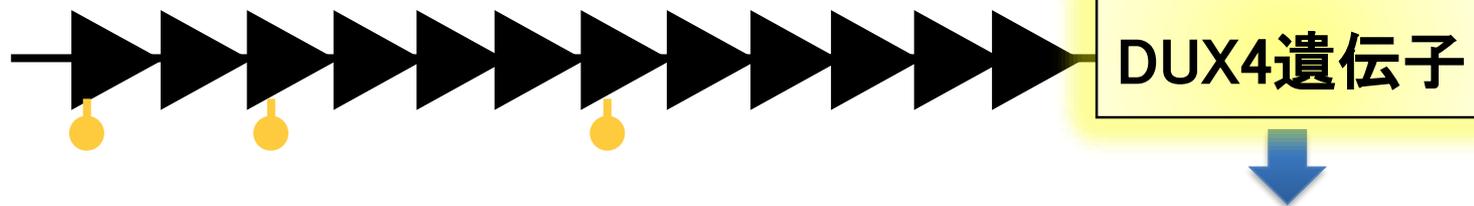
D4Z4反復配列

非発症者



別の原因(SMCHD1変異)でメチル基が減っている

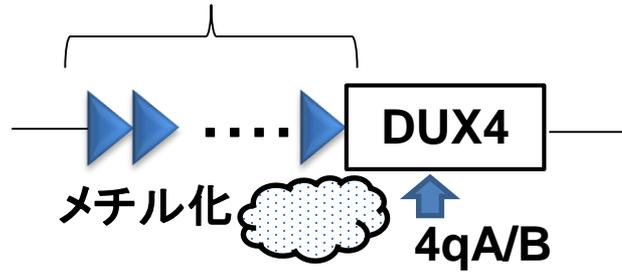
FSHD発症者  
(2型)



休んでいたDUX4遺伝子が働いて、  
DUX4-タンパク質ができる

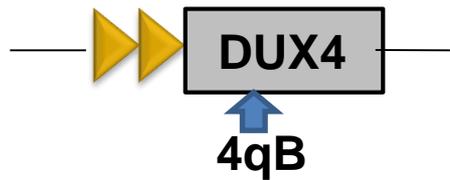
DUX4-タンパク質

11~100のD4Z4反復配列



DUX4の  
発現なし

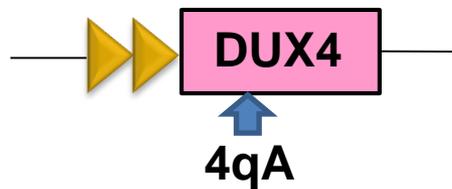
1~10のD4Z4反復配列



mRNAなし

DUX4の  
発現なし

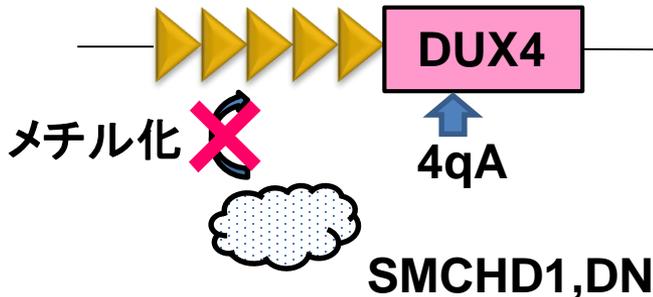
1~10のD4Z4反復配列



FSHD1型

細胞障害

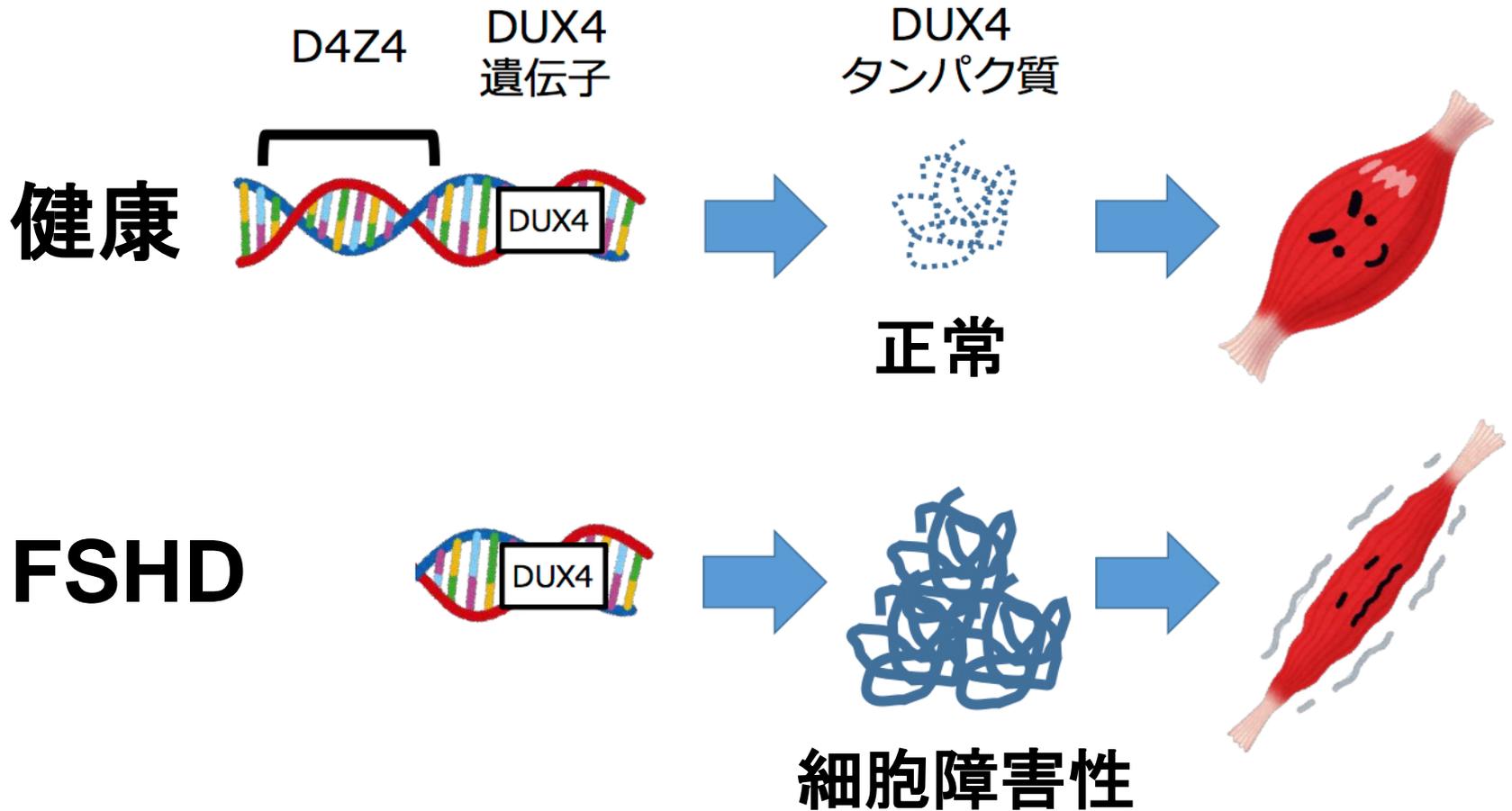
11~100のD4Z4反復配列



FSHD2型

細胞障害

# D4Z4が短くなると、細胞障害性DUX4発現



## FSHDの臨床治験

アンチセンス  
治療も視野に

(全43件)

低分子化合物(DUX4を作らせない)

テストステロン(同化促進)

抗酸化剤(筋障害を防ぐ)

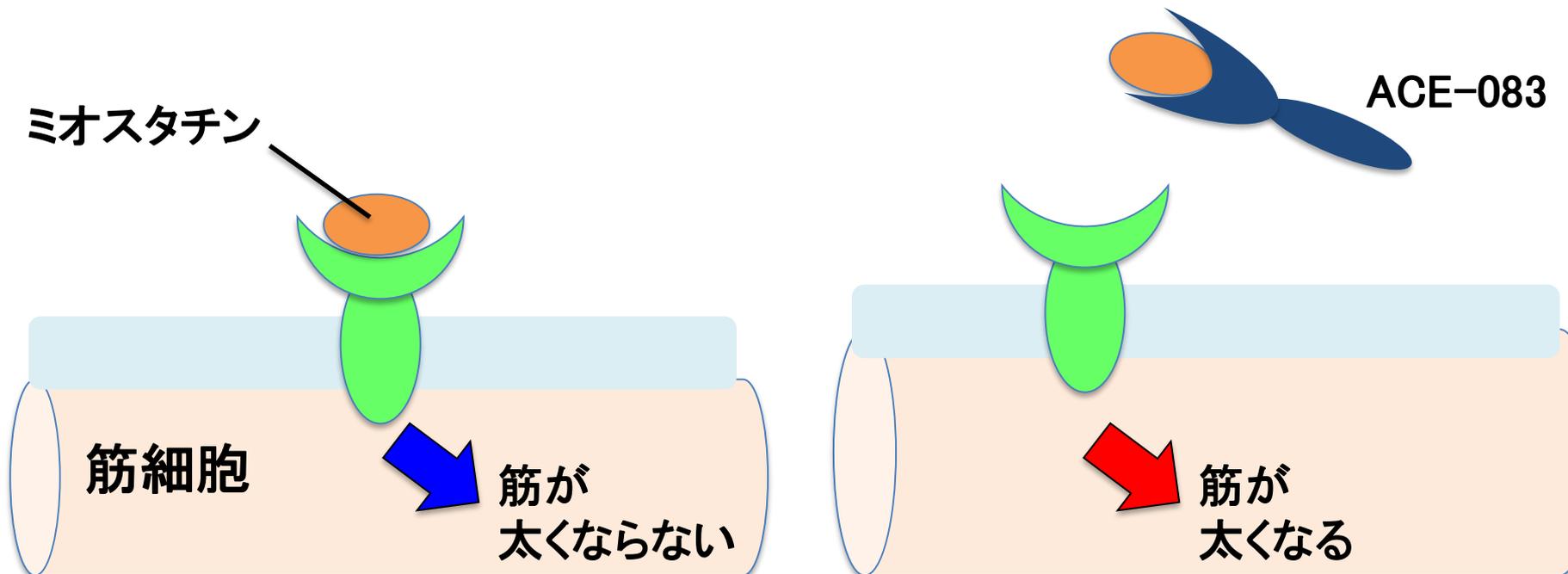
ATYR1940(抗炎症剤resolaris) ➡ 中止

ACE3(ミオスタチン捕捉ペプチド) ➡

(参考) 遠位性ミオパチーの臨床治験は16件

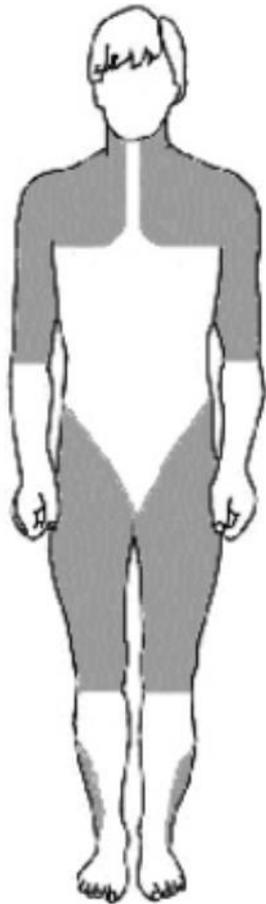
# 筋肉を肥大させる治療法のメカニズム

- 筋細胞を太くすることが知られている、ミオスタチン阻害剤を用い、病気で筋細胞が減っていくのに対し、残っている筋細胞を太くしてカバーするという戦略。
- FSHDに特化した薬ではなく、他の筋ジストロフィーでも治験。
- アメリカ Acceleronファーマ社。ミオスタチン捕捉ペプチド**ACE-083**を用いた第I/II相治験が行われたが、効果が認められず2019年に中止。

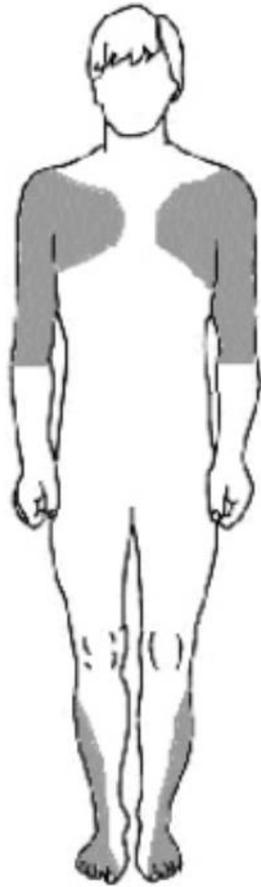


# 遠位型ミオパチー (DMRV)

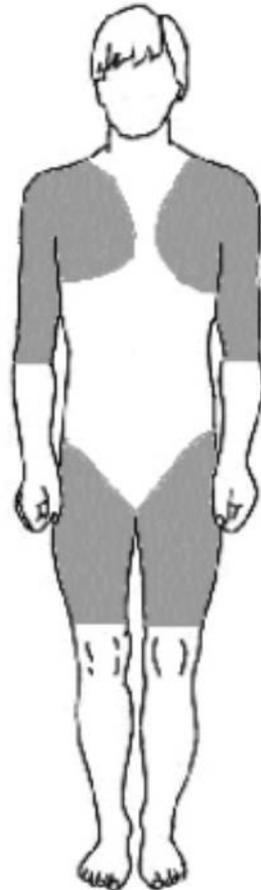
# 筋疾患での萎縮箇所



デュシェンヌ型  
ベッカー型



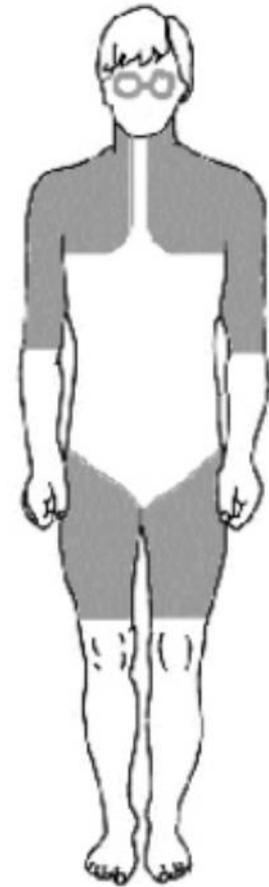
エメリー・  
ドレイフス型



肢帯型



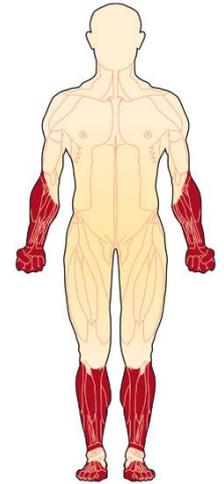
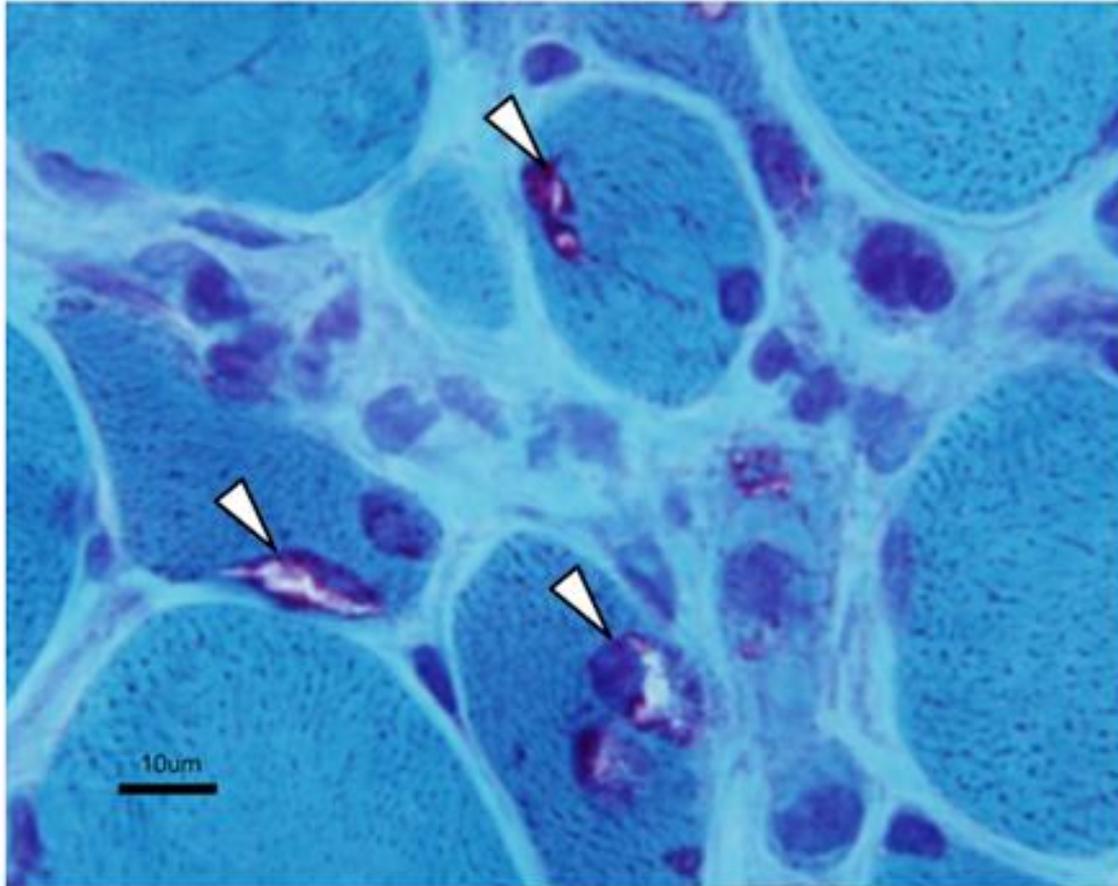
顔面肩甲  
上腕型



眼咽頭型

縁取り空胞をともなう遠位型ミオパチー

Distal myopathy with rimmed vacuole (RVDM)



# 遠位型ミオパチーについて

遠位型ミオパチー（Distal Myopathies）は  
**遺伝性筋疾患**で遠位筋が障害される

種類	原因遺伝子	日本の患者数
<b>GNE</b>	<i>GNE</i>	約400
三好型	<i>dysferlin</i> ( <i>DYSF</i> )	約400
眼咽頭遠位型	<i>LDL receptor related protein12</i> ( <i>LRP12</i> )	約 50

↳ 2019年に発見された

## FAMILIAL DISTAL MYOPATHY WITH RIMMED VACUOLE AND LAMELLAR (MYELOID) BODY FORMATION

IKUYA NONAKA, NOBUHIKO SUNOHARA, SHOICHI ISHIURA and EIJIRO SATOYOSHI

*Division of Neuromuscular Research, National Center for Nervous, Mental and Muscular Disorders,  
Kodaira, Tokyo 187 (Japan)*

(Received 30 November, 1980)

(Accepted 5 January, 1981)

# DMRV (GNEミオパチー)の 世界で最初の報告(1981年)

---

### SUMMARY

Three cases from 2 families had muscle weakness with predilection for distal extremities, predominantly affecting the tibialis anterior muscles, and onset in early adulthood. The disorder seemed to be inherited through an autosomal recessive trait. The EMG demonstrated a myopathic pattern and CPK was mildly elevated. The striking finding in their muscle biopsies was the presence of “rimmed” vacuoles which had acid phosphatase-positive autophagic activity and which contained numerous concentric lamellar bodies in various forms (myeloid and cabbage bodies). Despite rapid clinical progression, not only necrotic fibers with phagocytosis, as seen in Duchenne dystrophy, but also evidence of regeneration were virtually absent. Continuous destruction of myofibrils by activation of certain lysosomal proteolytic enzymes might be responsible for the production of atrophic fibers.

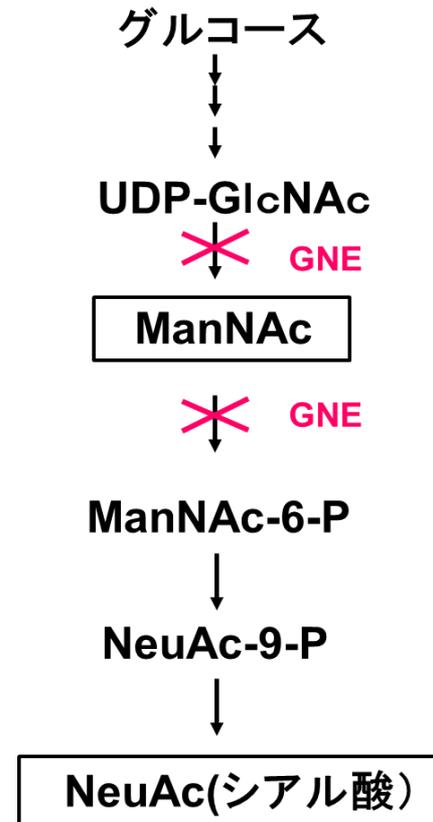
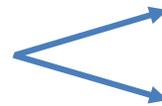
---

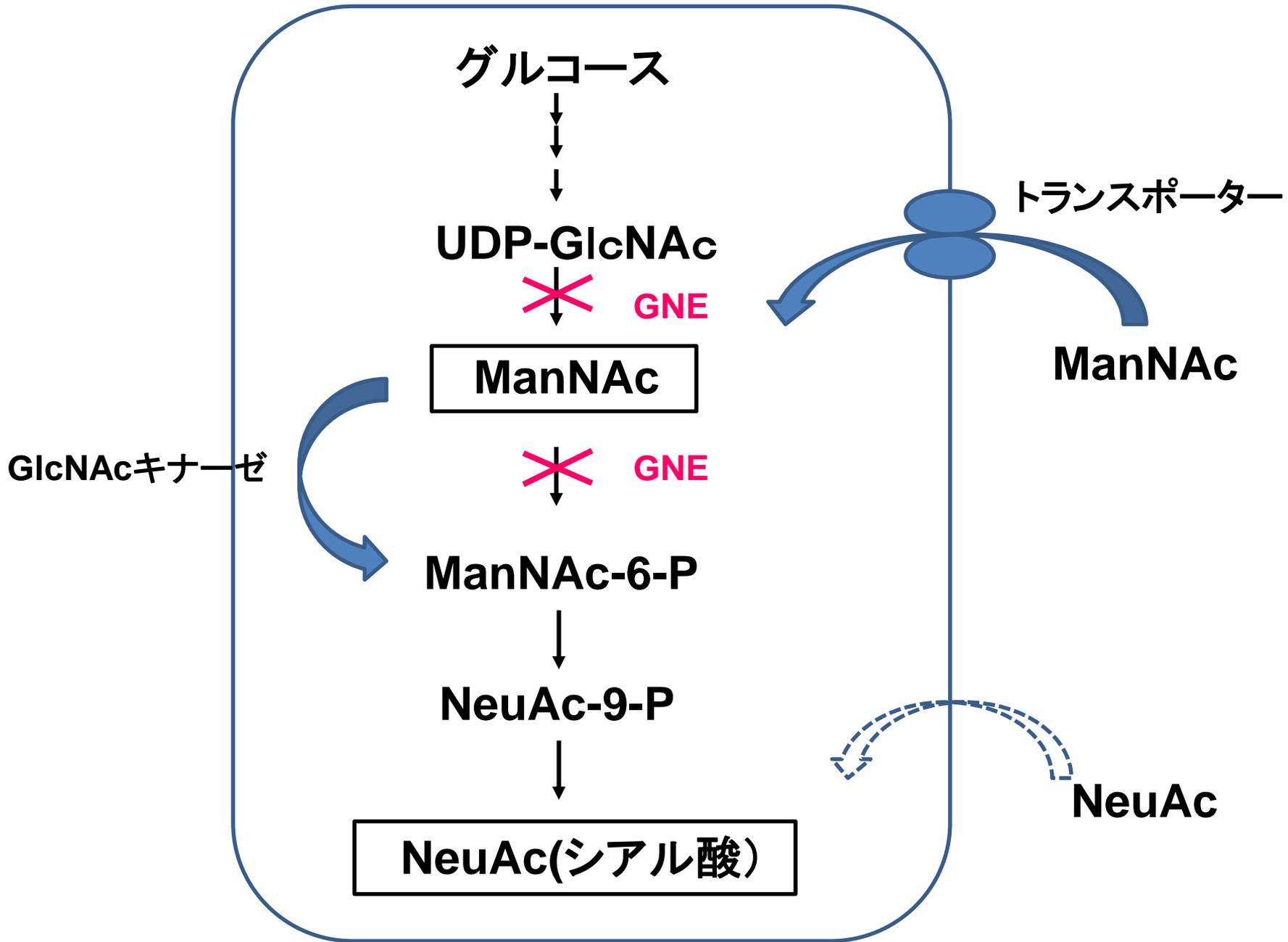
# GNEミオパチーについて

- ・多くは20代で発症し約10年で歩行不能に
- ・ *GNE*遺伝子の変異によりシアル酸濃度が低下
  - 動物実験でシアル酸治療が成功
  - 医師主導型治験に
- ・2008年 患者会PADM発足
- ・2015年 国の指定難病に

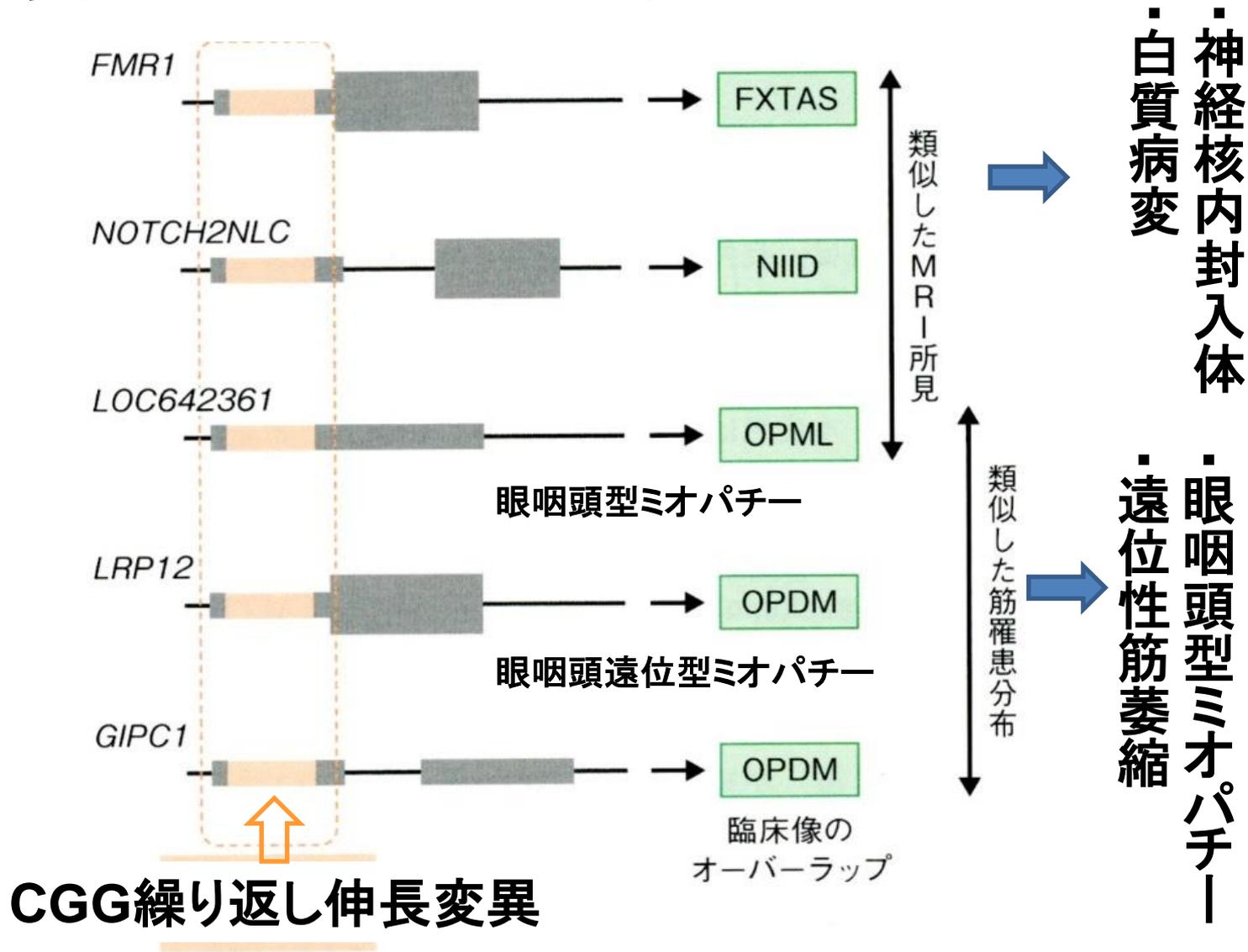
ヒトのGNEミオパチーの2つの治験が行われた。  
1つはシアル酸投与、もう1つはNアセチルマンノサミン  
(ManNAc)投与である。理論的には前者の方が効きそ  
うだが、治験の結果は反対で、ManNAcの方が効いて  
いた。

GNEはこの2つの  
反応を触媒する





# 共通の変異でいろいろな症状:



# 遠位性ミオパチー

三好型遠位型筋ジストロフィー      ジスフェルリン

縁取り空胞を伴う遠位性ミオパチー  
(DMRV、GNEミオパチー)      GNE

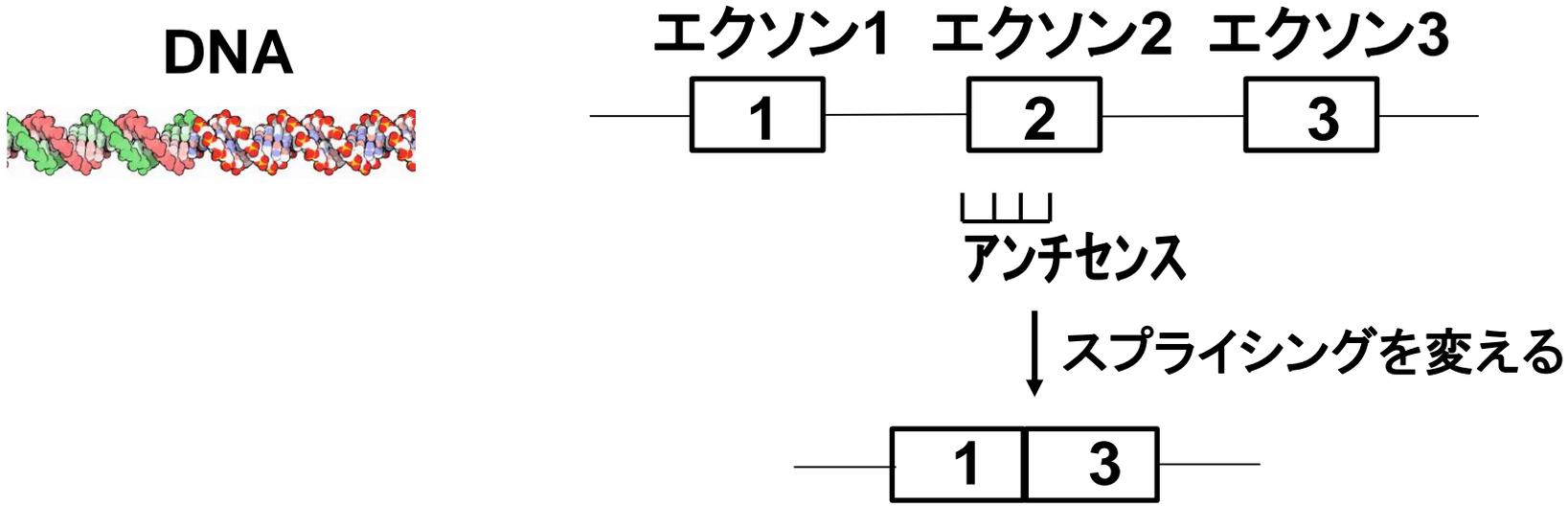
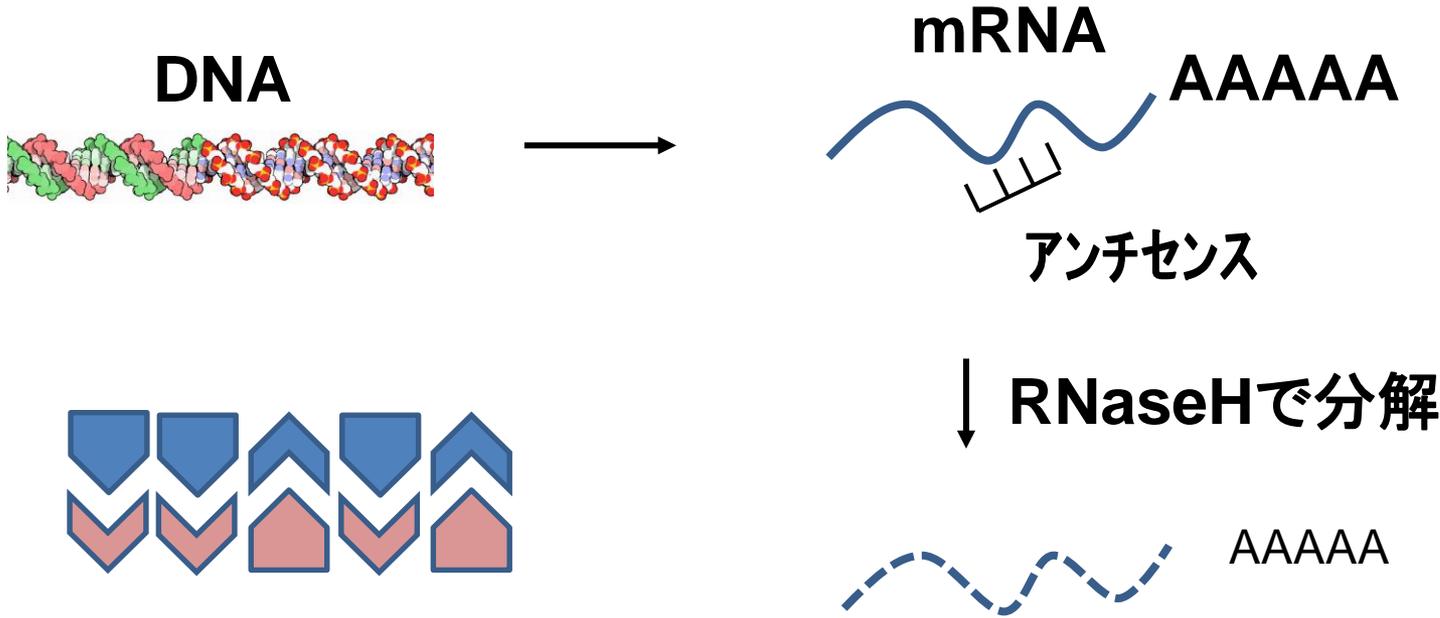
眼咽頭遠位型ミオパチー(OPDM)      LRP12  
GIPC1

参考) 眼咽頭型筋ジストロフィー      PABPN1  
白質脳症を伴う眼咽頭型ミオパチー(OPML)  
LOC642361

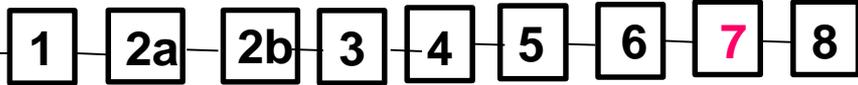
# 脊髓性筋萎縮症 (SMA)

## 脊髄性筋萎縮症(SMA)の臨床分類

SMA型	SMN2の転写番号	発症年齢	SMAタイプ中の出生児の発病率	生存率	特徴
Type 1 (Werdnig-Hoffman Disease)	2	6ヵ月以前	約60%	10%未満 (2才まで生存)	Will never be able to sit without support
Type 2 (Dubowitz Syndrome)	3、又は4	6～18ヵ月	約27%	約68% (25歳まで)	Will never be able to walk or stand without support
Type 3 (Kugelberg-Welander Disease)	3、又は4	幼年期初期から 成人期初期 (青少年)	約13%	Normal	Stand alone and walk but may lose ability to walk in 30s-40s
Type 4	4～8	成人期(20-30代) 通常30代以降	稀有; limited information is available on incidence	Normal	Same as Type 3



## SMN2 遺伝子

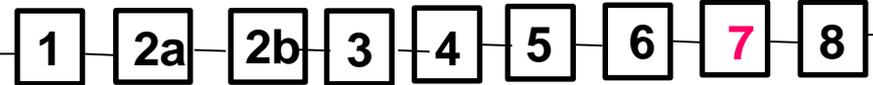


## SMN2 mRNA



SMN2タンパク質は分解される

## SMN1 遺伝子



## SMN1 mRNA



正常SMN1タンパク質

## SMN2 遺伝子



アンチセンス  
(スピンドラザ)



SMN2 mRNA



SMN2タンパク質は分解される

## SMN1 遺伝子



バックアップ遺伝子の正常化  
(アンチセンスの髄腔内投与)



SMN2 mRNA



正常なSMN2タンパク質  
(SMN1と同じ機能)

はたらく可能性のあるSMN2遺伝子をもっていること

## スピンラザ投与（早期から最長4.8年継続）

- ・発症前に投与 → 100%生存  
人工呼吸器皆無
- ・運動機能の維持、かつ着実な獲得  
96%が補助付きで歩行可能

# もう1つのやり方

## AAV9-SMN1 遺伝子治療(ゾルゲンスマ)

(対象)

- (1) SMN1遺伝子の両アレル性の欠失又は変異が確認された患者に投与すること。
- (2) 2歳未満の患者に、60分かけて静脈内に単回投与する。

1回の投与で治療が終わるが、米国での費用は2億円以上。日本でも承認を経て今年5月にも保険適用され、高額な薬価が公的医療保険の財源に影響する可能性がある 2020.2.26

スピンラザ  
9,493,024円  
ゾルゲンスマ  
167,077,222円

# AAV9-SMN1 遺伝子治療(ゾルゲンスマ)

(対象)

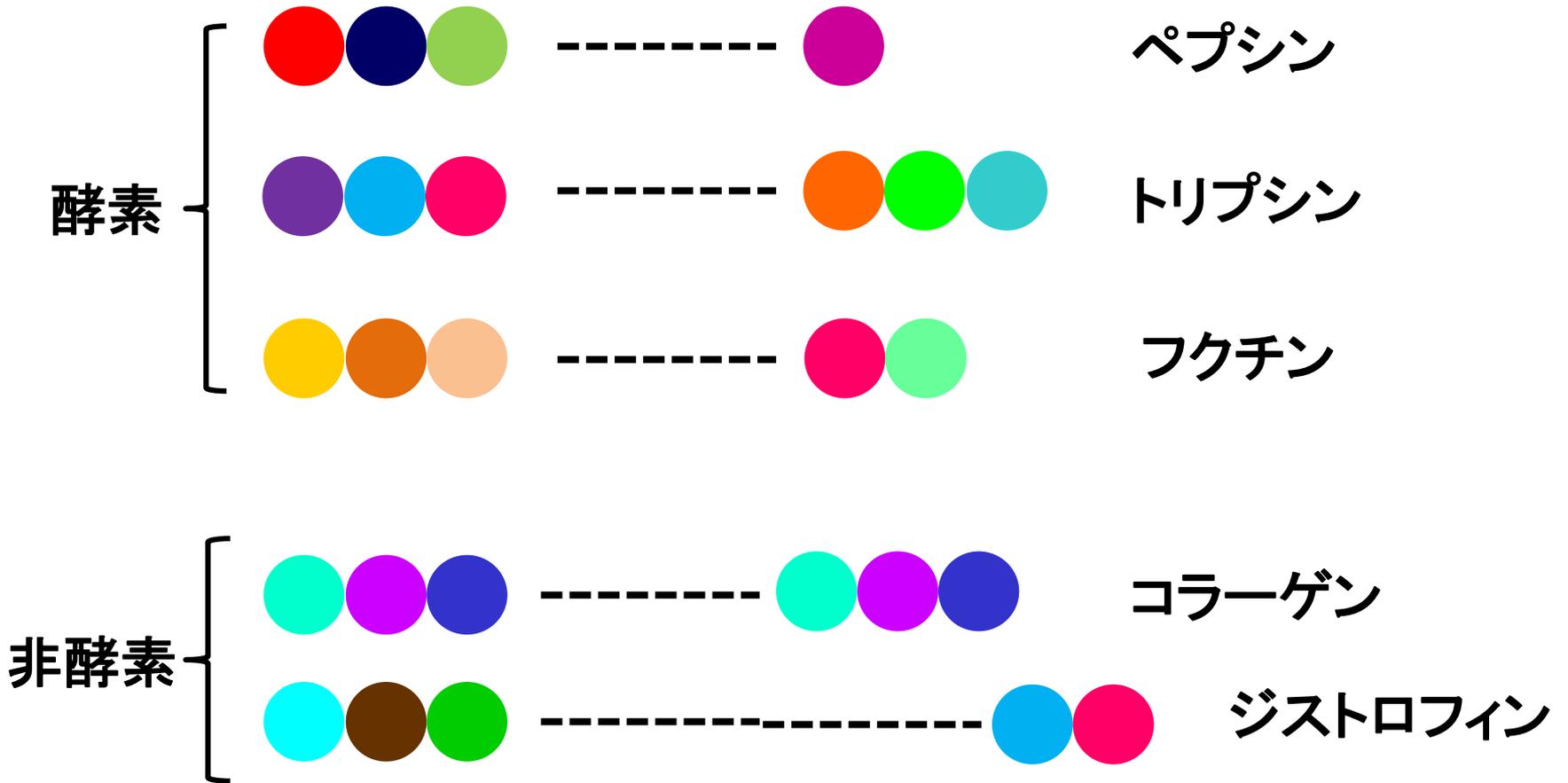
- (1) SMN1遺伝子の両アレル性の欠失又は変異が確認された患者に投与すること。
- (2) 2歳未満の患者に、60分かけて静脈内に単回投与する。

子どもがAAVの抗体を持っていると効かない  
(前もって検査し、陰性なら投与開始)

カルタヘナ法を遵守する必要がある、退院後も4週が経過するまで体液や排泄物処理に注意

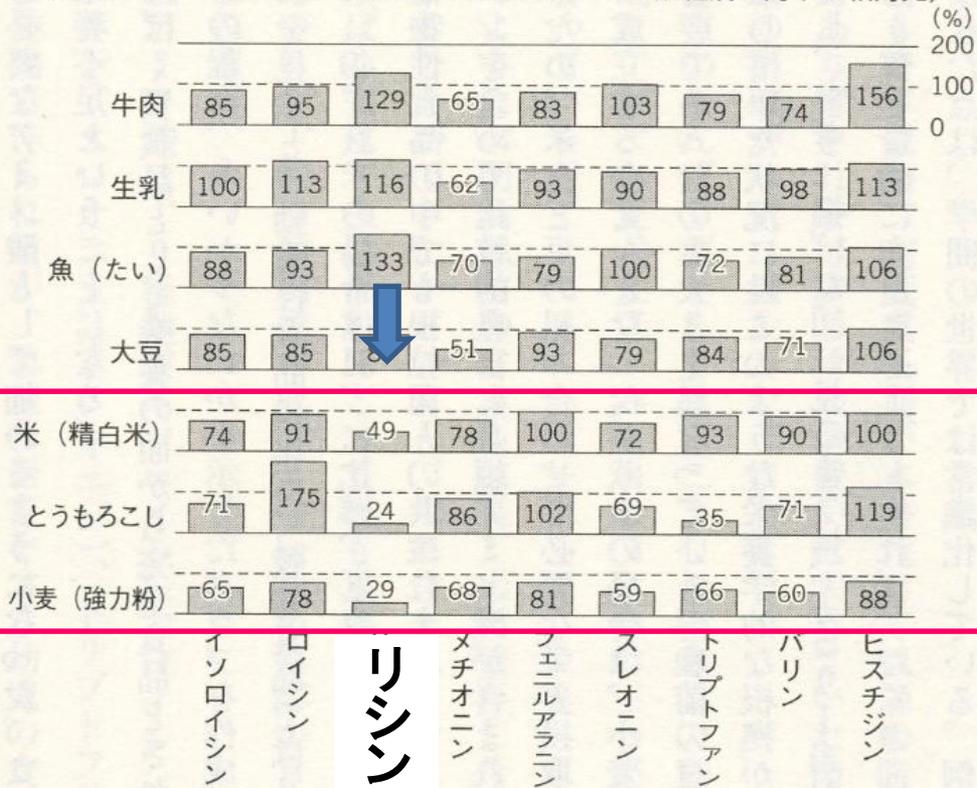
# タンパク質の摂取 (適正な体重維持)

# タンパク質とは



毎日食べている穀物に注目するよ、

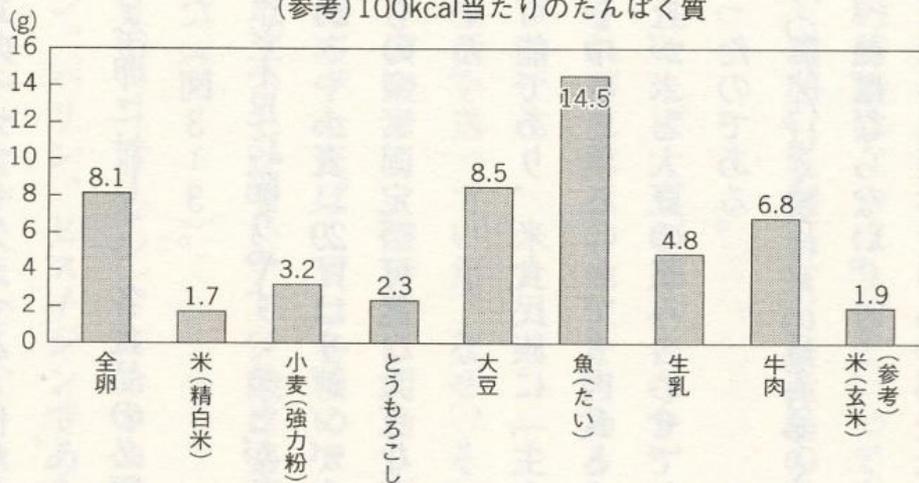
食品別のアミノ酸組成 (全卵たんぱく質のアミノ酸組成に対する相対比)



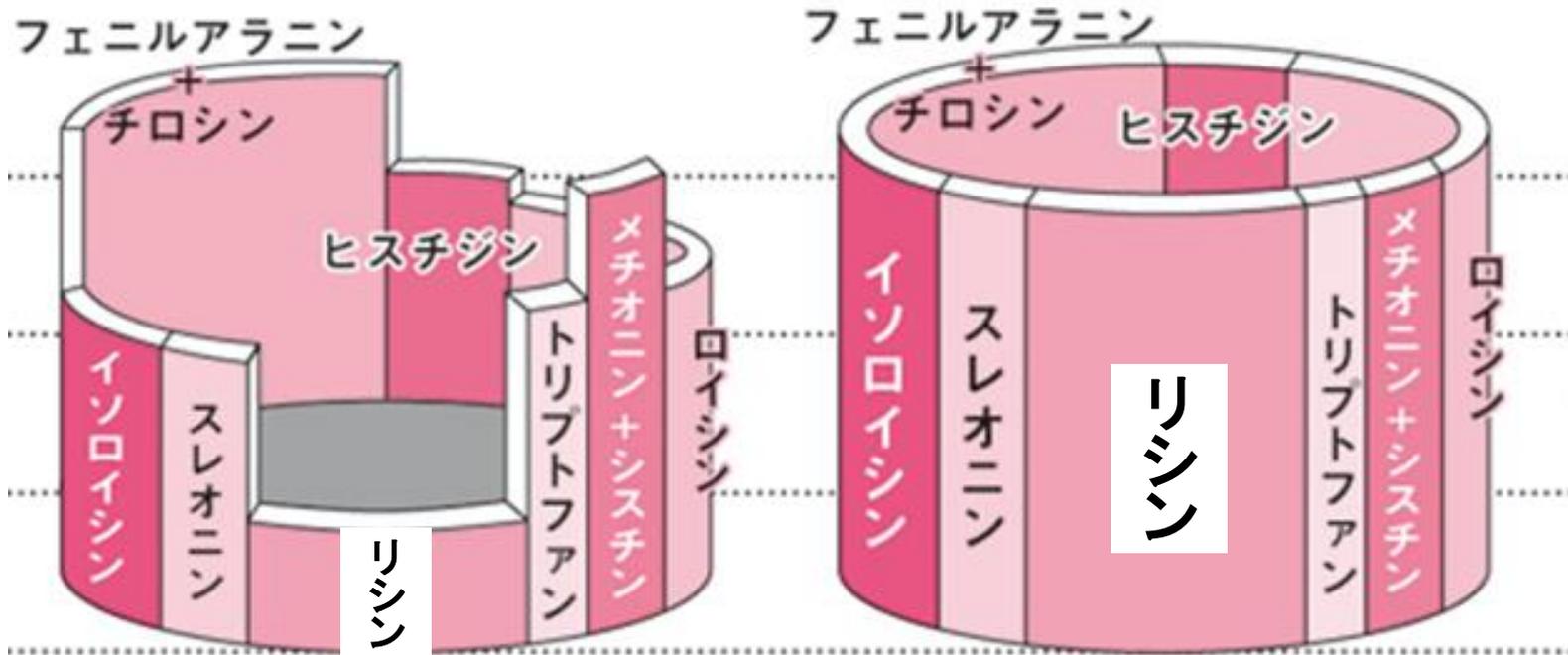
リジン

穀物は、リジン不足

(参考) 100kcal当たりのたんぱく質



# アミノ酸の桶の理論



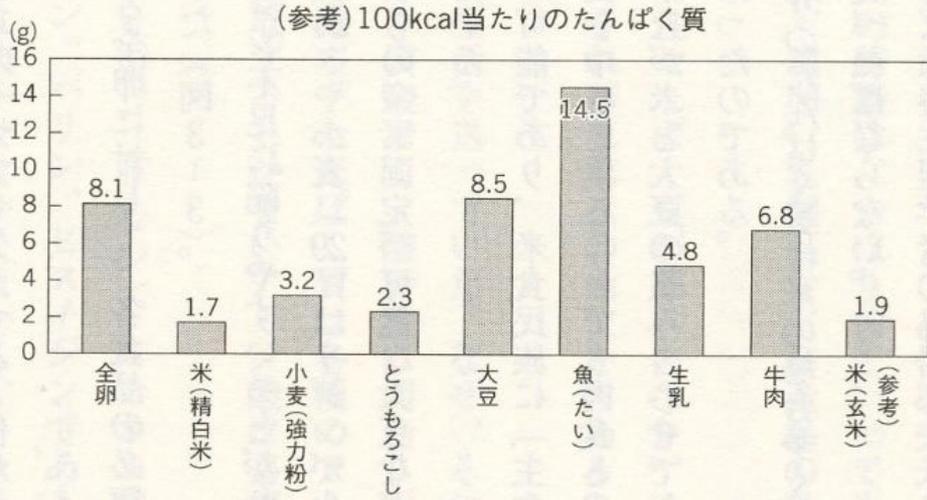
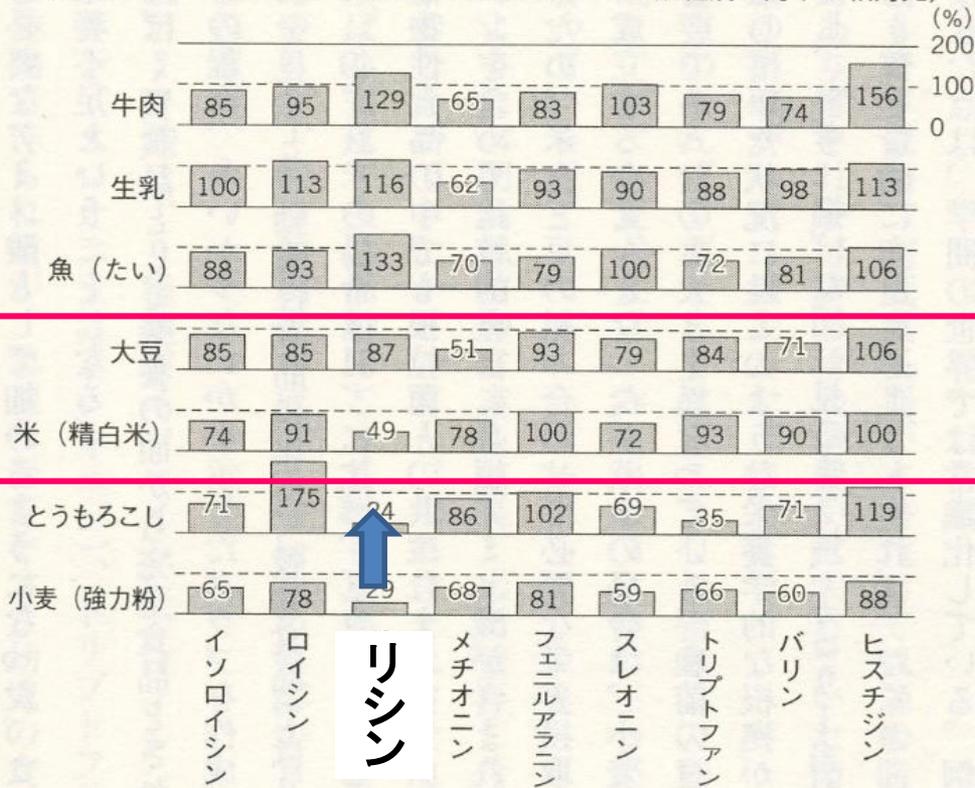
小麦粉

母乳

(肉、魚、卵、牛乳、大豆)

大豆タンパク質は、優良なタンパク源

食品別のアミノ酸組成 (全卵たんぱく質のアミノ酸組成に対する相対比)



米と大豆があれば、動物性タンパク質は不要

# 国産大豆の用途

1位 53%

豆腐



2位 16%

納豆



3位 10%

煮豆

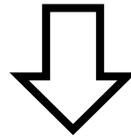


3位 10%

味噌・醤油

# 筋力を維持するためのタンパク質摂取時の注意点

タンパク質を多く含む食品には、脂質も多く含んでいるケースが多い。  
脂質も大切な栄養素ですが、必要以上に摂りすぎると体脂肪が増加してしまう。



**「低脂質高タンパク質」がGood!**

肉類： もも肉やヒレ肉などの赤身部分、  
鶏肉を食べやすい形で



100gあたり

タンパク質(g)	24.4	22.1	20.7
脂質(g)	1.9	3.6	10.7

# 今の日本人に必要な食事(一食分)

主菜



副菜



乳製品



果物



主食



副菜

