

FSHDの発症メカニズムと治療法の開発の現状

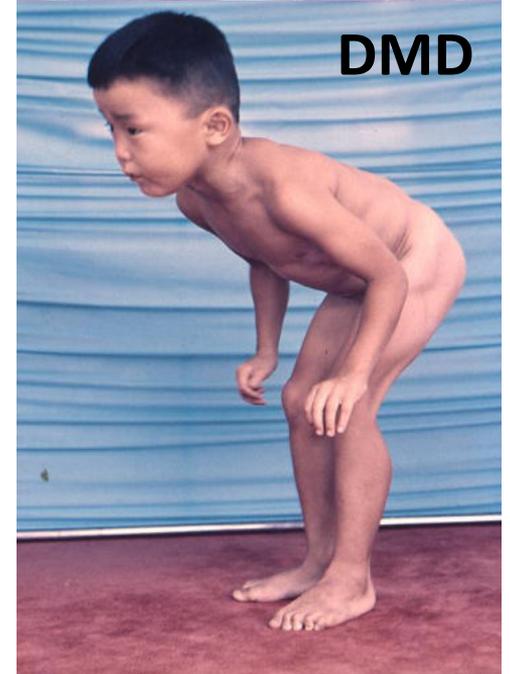
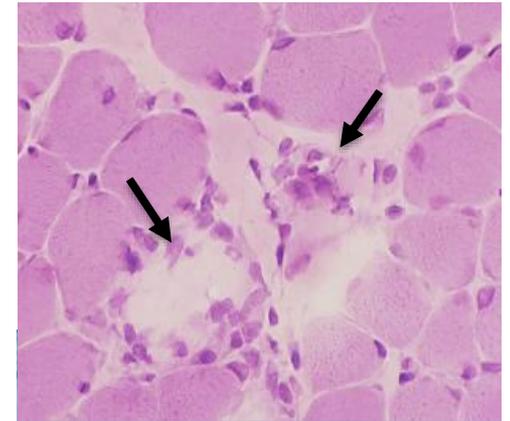
東海大学 工学部生命化学科

三橋 弘明

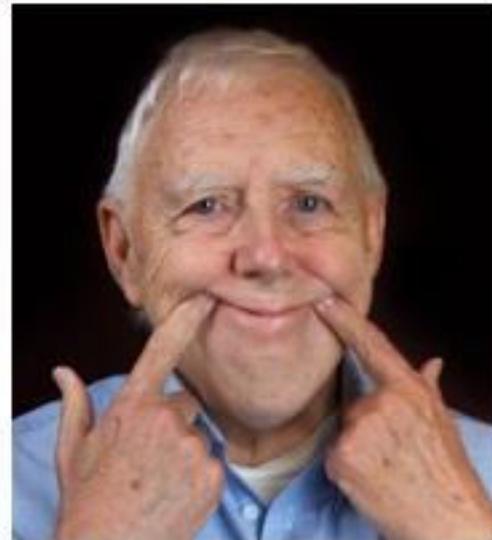
1. 顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー (FSHD)について

筋ジストロフィーとは

- 筋肉の細胞が徐々に死んでしまう病気
- 筋力が徐々に低下する
- 遺伝子の異常による病気
- 50種類以上の異なる遺伝子が筋ジストロフィーの原因となる
- 最も認知度が高いものはデュシェンヌ型筋ジストロフィー(DMD)。日本に3500人ほどの患者ジストロフィン遺伝子の異常。



顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー (FSHD)



(The FSH society: <https://www.fshsociety.org>)

- 主に顔、肩、腕の筋肉に筋力が低下する。次第に足。
- 筋力の低下に左右差がある。
- 難聴や網膜炎の合併がしばしば見られる。
- 10代～20代で病気と診断されることが多い。
- 病気の進行はゆるやか。
- 筋ジストロフィーの中では患者数が多い(日本に3200人ほど?)

アメリカ FSHD患者会 (FSH society)

(<https://www.fshsociety.org>)



FSH Societyについて

FSH Societyは、筋ジストロフィー症の中でも最も多いタイプの一つである顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー症 (facioscapulohumeral muscular dystrophy, FSHD) という病気を持つ患者らによる非営利団体です。FSH SocietyはFSHDに関する研究推進・教育を推進しており、FSHDの研究の進歩は、筋肉の再生メカニズムから、果ては癌や糖尿病まで、様々な医学分野に役立つと考えられています。

FSH Societyとは

1991年に二人のFSHD患者、Steve JacobsenとDaniel Perezの手で設立され、FSHD患者・患者家族・医師・研究者らで構成される世界最大規模のネットワークです。FSHD患者は、世界中で870,000人もいると推定されています。

FSH Societyの活動

我々は、患者や患者家族に対し、FSHDに関する情報発信と支援を行います。また、寄付金を集め、FSHDに関する研究を公募し、世界レベルの科学顧問委員会で審査し、厳選された研究計画に対し資金を援助します。加えて、FSHDに関する研究に対する投資を、政府や企業に訴えます。



チャリティウォーキング



チャリティサイクリング

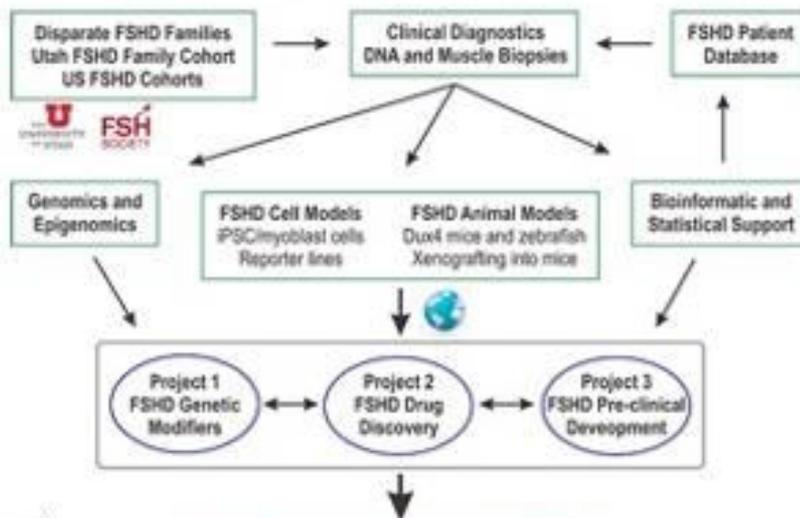


学術集会





Resources Core C Workflow



日本のFSHD患者会



Home

FSHDとは

研究情報

AllNews&Search

Remedyに関して（準備中）

世界FSHDの日

More

JOINUS FSHDJapan

— 筋ジストロフィー患者交流会FSHD分科会 —

「患者が動くこと」

このことがより研究を加速させます。

FSHD研究は世界的にも動き始めています。

ともにFSHD研究を加速させませんか。

<https://www.fshd-jp.org>



2020年 日本でも患者登録制度が開始 (レムディー)



- ▶ 【登録に関しての手順 患者会説明資料】 2020.08.29 FSHD患者会資料 登録に向けて (PDF形式/2,420KB)
- ▶ 【説明文書】 Remudy FSHD 説明文書 Ver.1.2 (PDF形式/239KB)
- ▶ 【遺伝子診断フローチャート】 FSHD_遺伝子診断フローチャート (PDF形式/ 133KB)
- ▶ 【同意文書 (本人用) Remudy事務局へ提出】 Remudy FSHD 同意文書 Ver.1.0 (PDF形式/ 95KB)
- ▶ 【同意文書 (主治医用) Remudy事務局へ提出】 Remudy FSHD 医師用情報提供同意書 Ver. 1.0 (PDF形式/ 96KB)
- ▶ 【登録用紙 Remudy事務局へ提出】 FSHD患者登録用紙・新規用 Ver. 1.0 (PDF形式/271KB)
- ▶ 【同意撤回書】 Remudy FSHD 同意撤回書 Ver.1.0 (PDF形式/84KB)

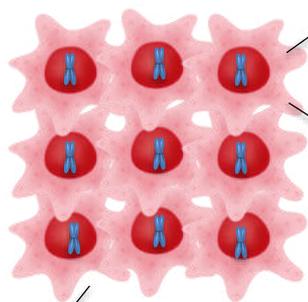
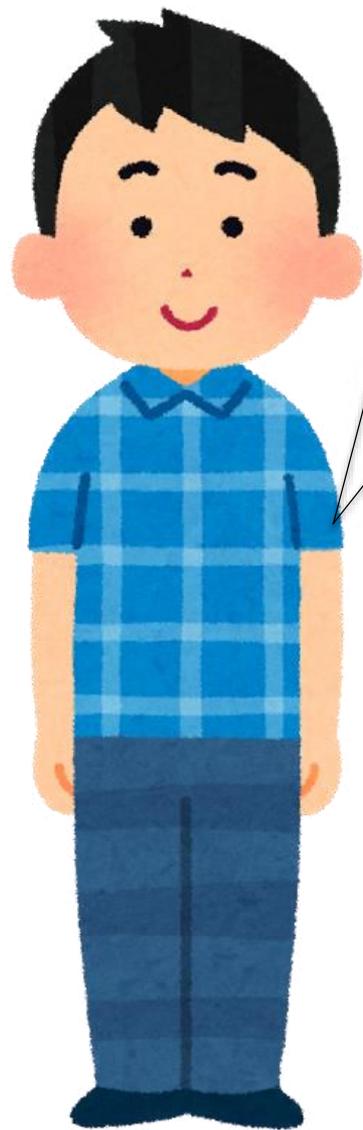
<http://www.remudy.jp/fshd/index.html>



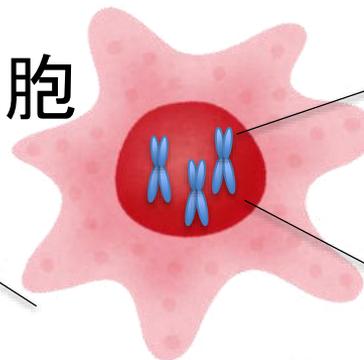
2. FSHDの病気のメカニズム

FSHDは遺伝子が原因の病気

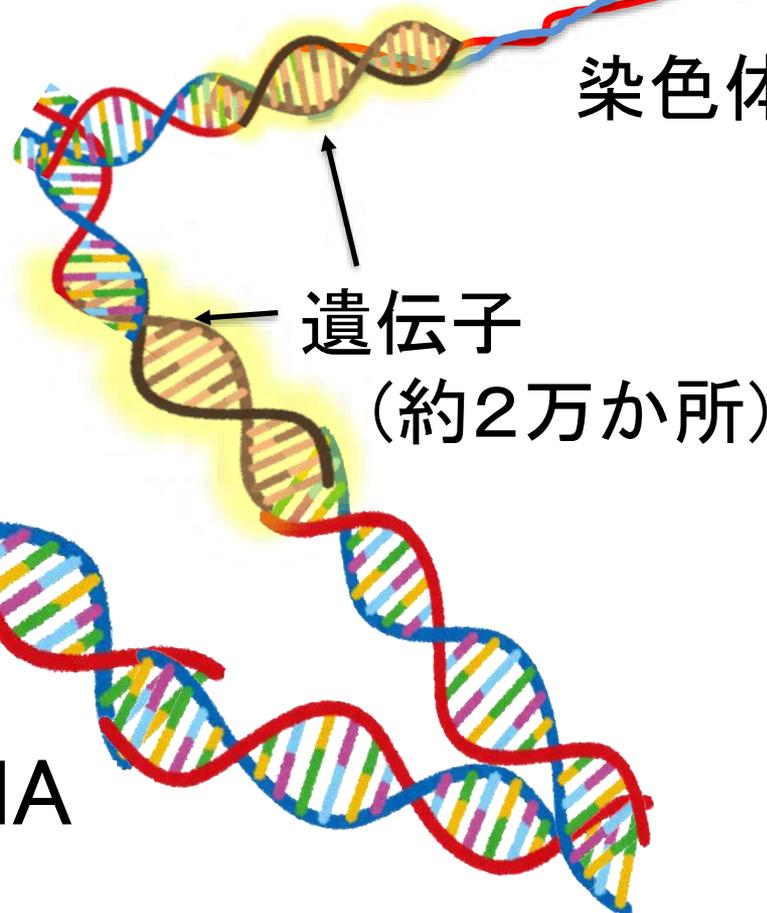
60兆個の細胞



細胞



染色体

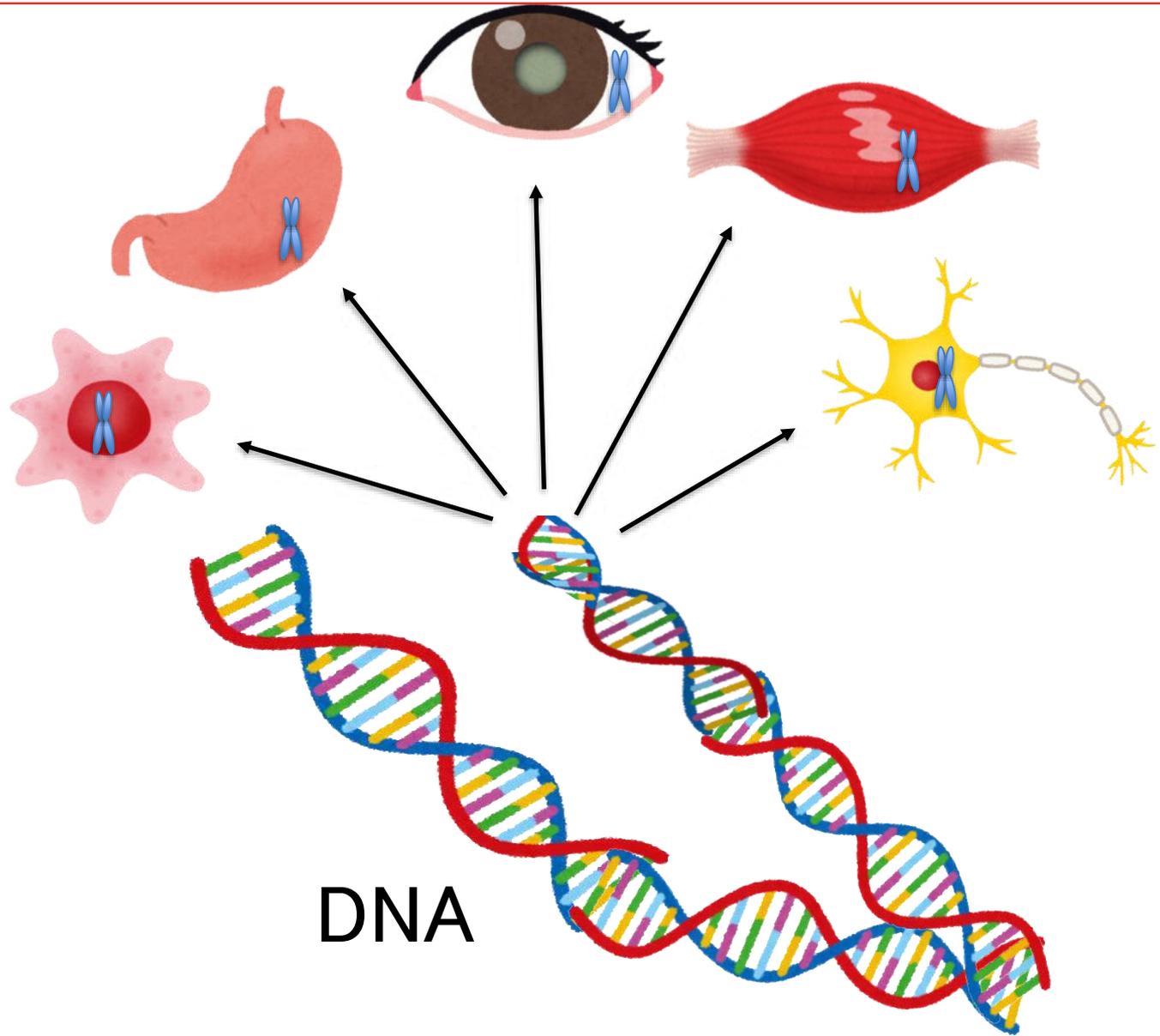


遺伝子
(約2万か所)

DNA

60兆個の細胞

からだの全ての細胞が、約2万個の遺伝子を含んだ同じDNAを持っている。

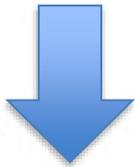


遺伝子のはたらくとタンパク質ができる

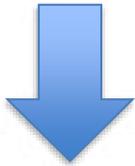
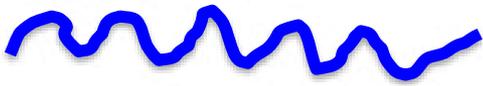
遺伝子A



遺伝子B



mRNA

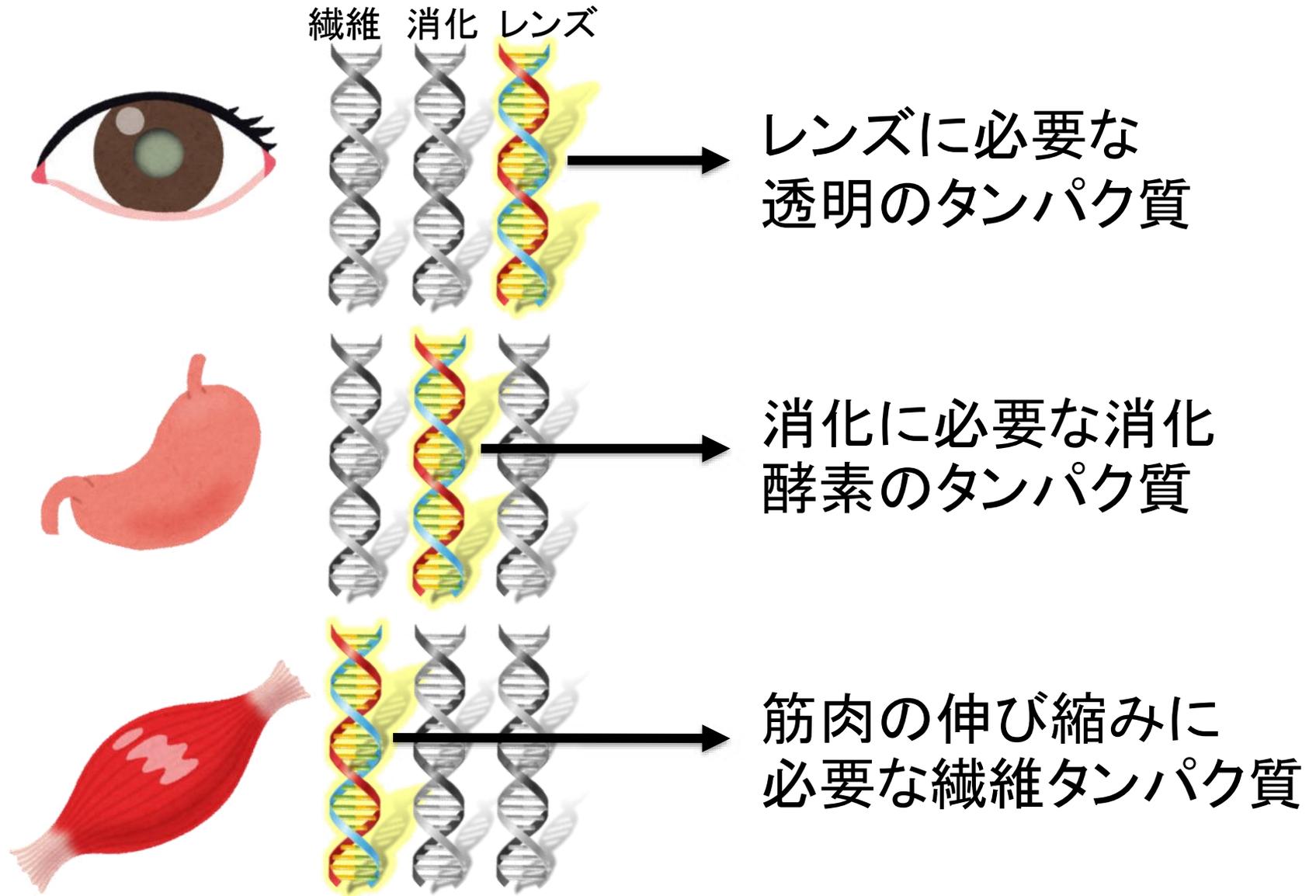


タンパク質A

遺伝子Aは働いている

遺伝子Bは休んでいる

遺伝子は適材適所ではたらく



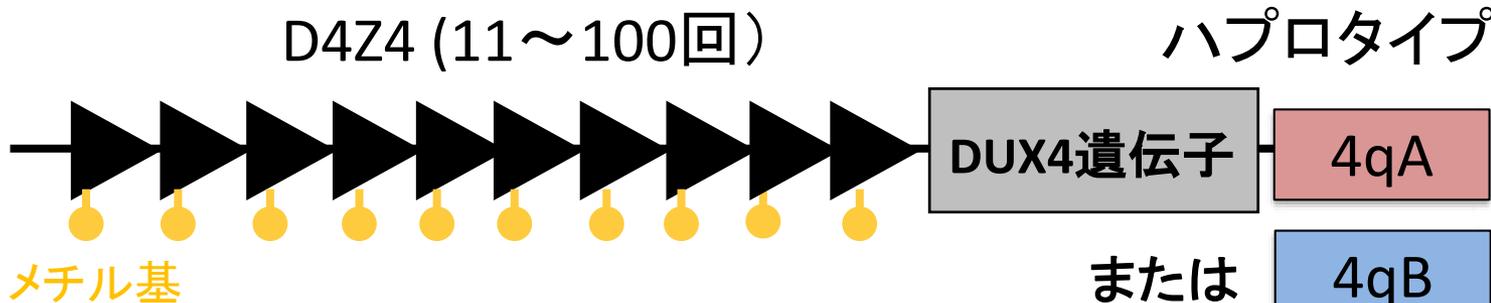
必要な場所で、必要なタンパク質だけが作られることが大切

FSHD発症者のDNAの変化

4番染色体

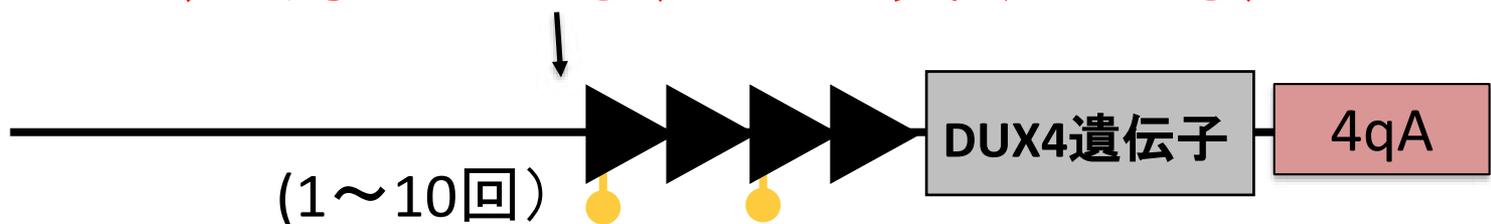


非発症者



D4Z4が短くなっている (DNAが欠けている)

FSHD発症者
(1型)

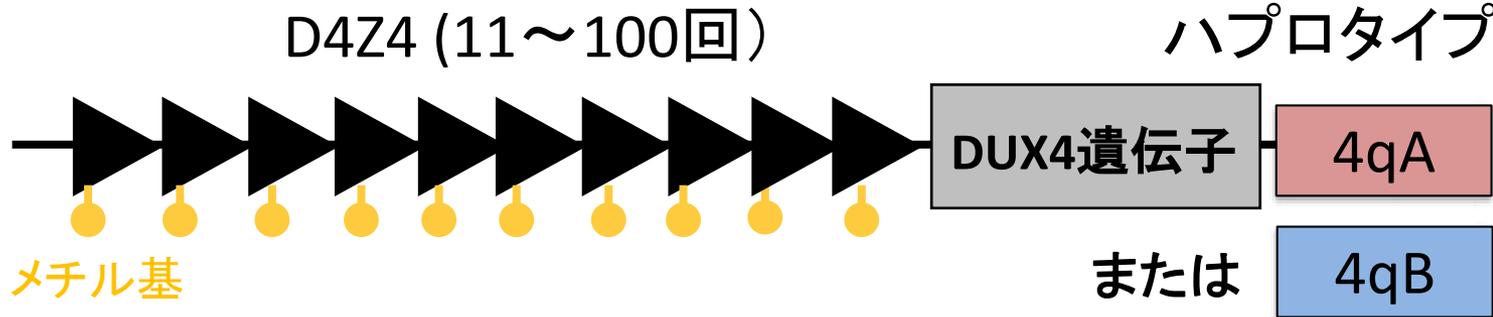


FSHD発症者のDNAの変化

4番染色体

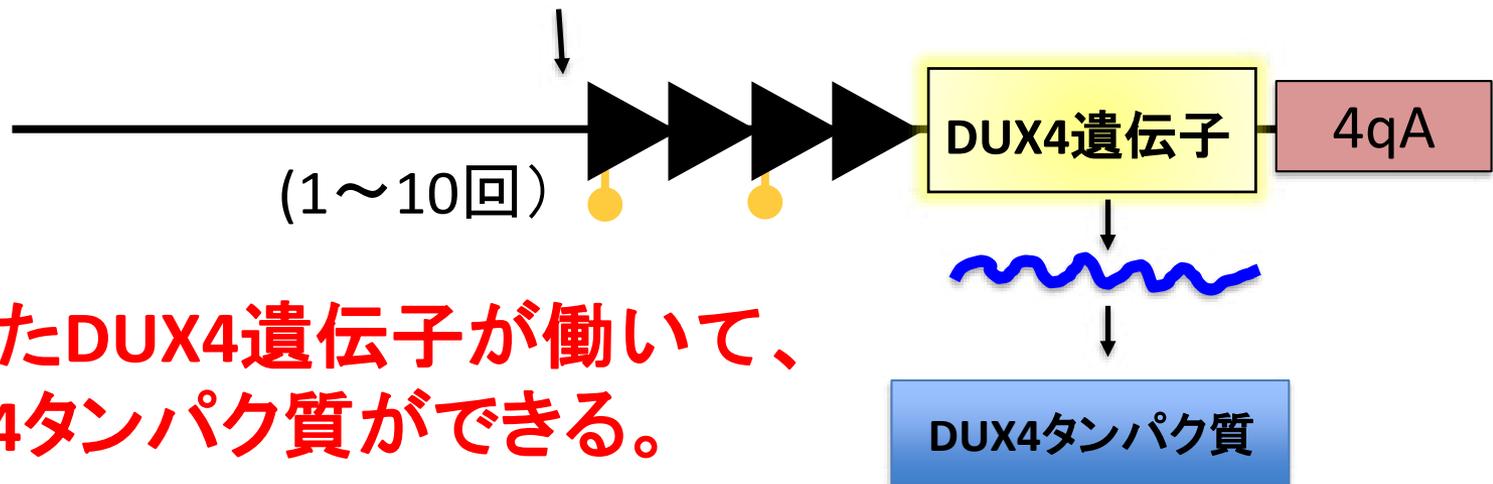


非発症者



D4Z4が短くなっている (DNAが欠けている)

FSHD発症者
(1型)



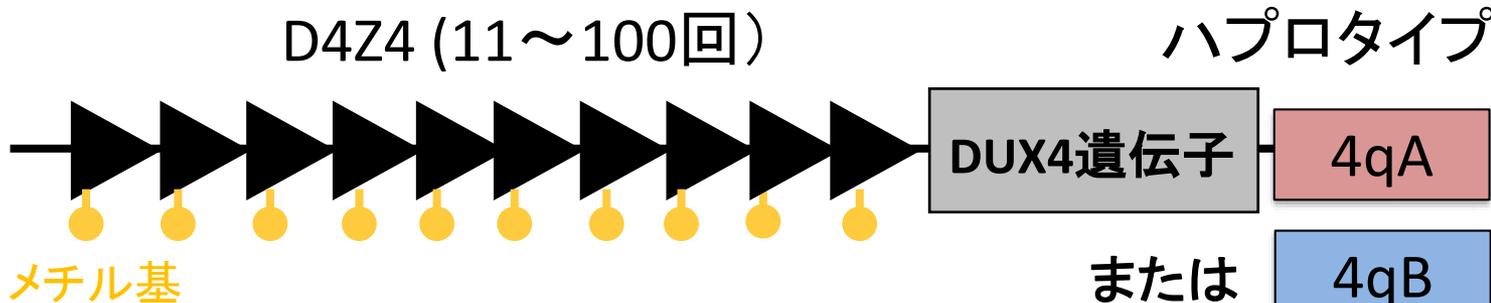
**休んでいたDUX4遺伝子が働いて、
DUX4タンパク質ができる。**

FSHD発症者のDNAの変化

4番染色体

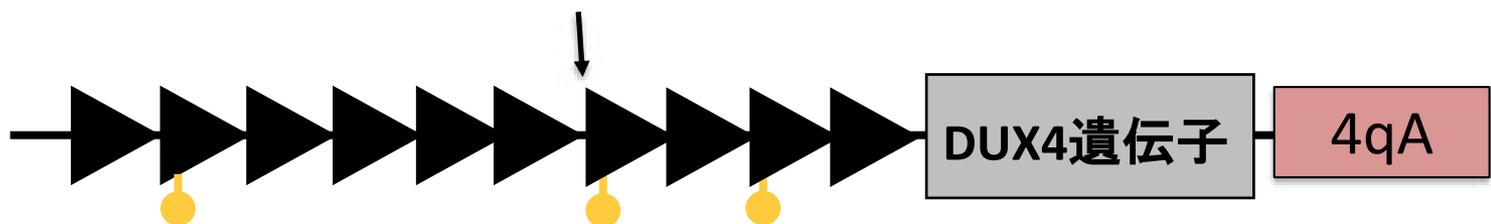


非発症者



別の原因でメチル基が減っている

FSHD発症者
(2型)

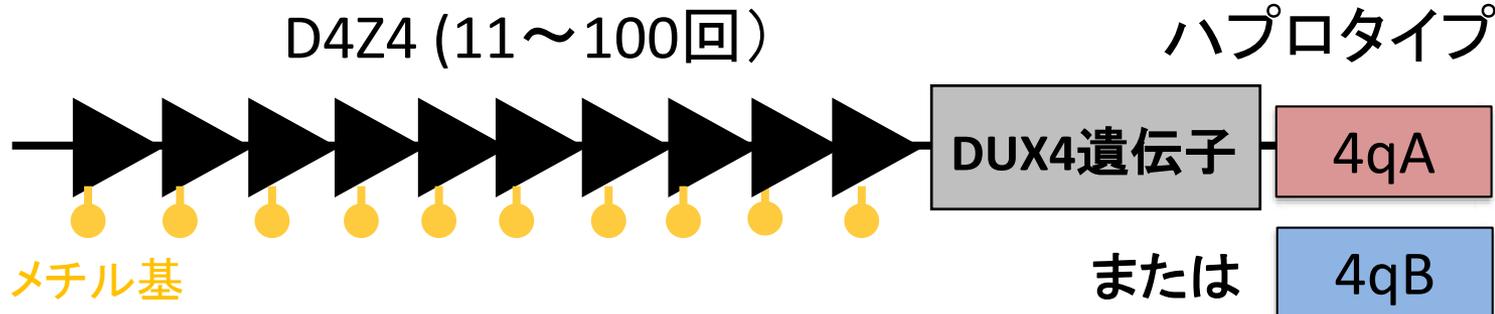


FSHD発症者のDNAの変化

4番染色体

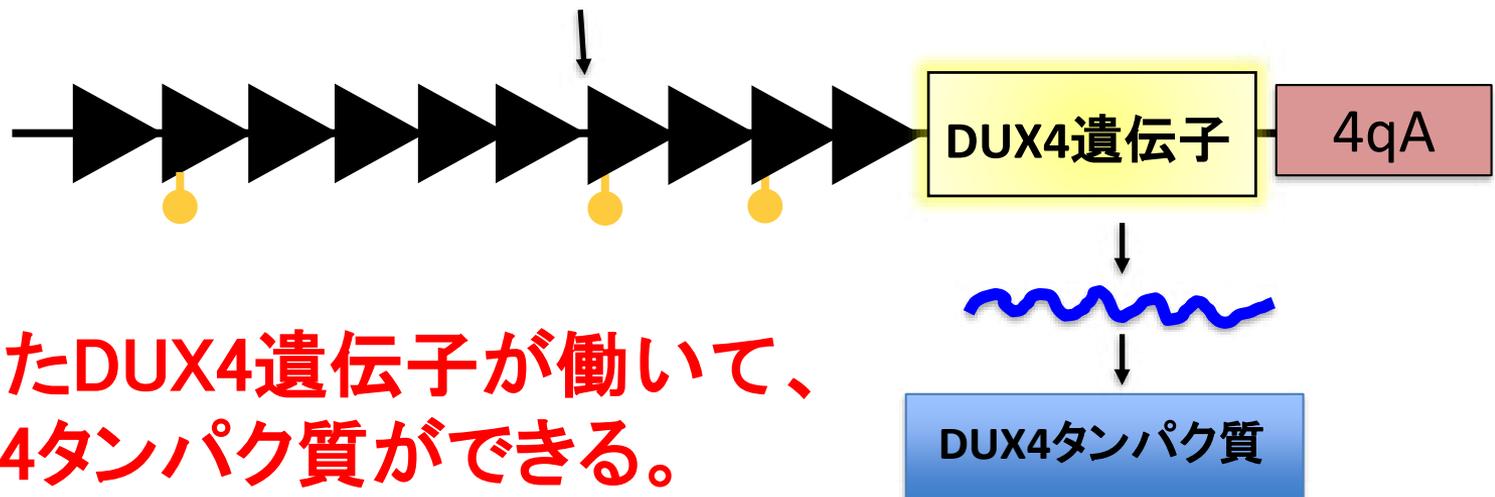


非発症者



別の原因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。

休んでいる遺伝子を働かせる力を持っている

DUX4タンパク質

筋肉で必要でない
遺伝子
(休んでいる)



DUX4タンパク質

多くの遺伝子が
活性化

筋肉で必要でない
遺伝子



タンパク質

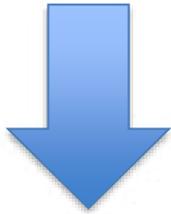
タンパク質

タンパク質

必要のないタンパク質が作られ筋細胞が死んでしまう。

1つの遺伝子から2種類のタンパク質ができることもある

遺伝子A



タンパク質A

遺伝子C

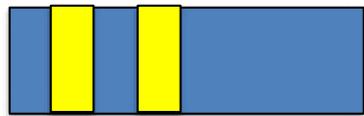
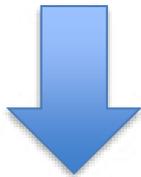


タンパク質C1

タンパク質C2

DUX4遺伝子からは2種類のタンパク質が作られる

DUX4遺伝子



DUX4-sタンパク質

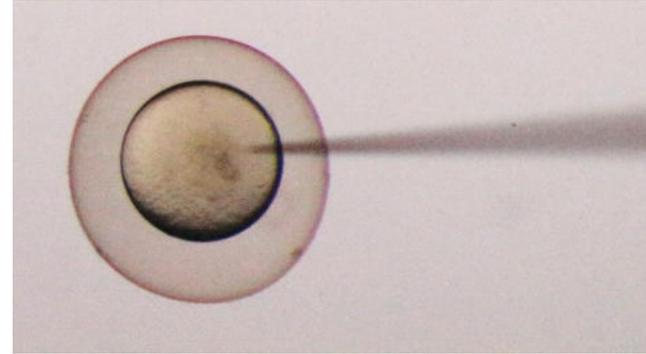
FSHDではない人の細胞にもある



DUX4-flタンパク質

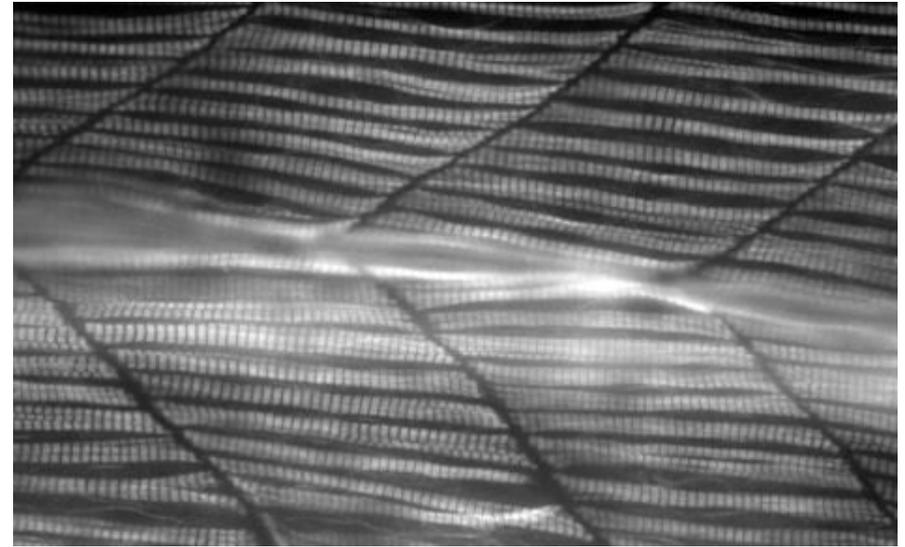
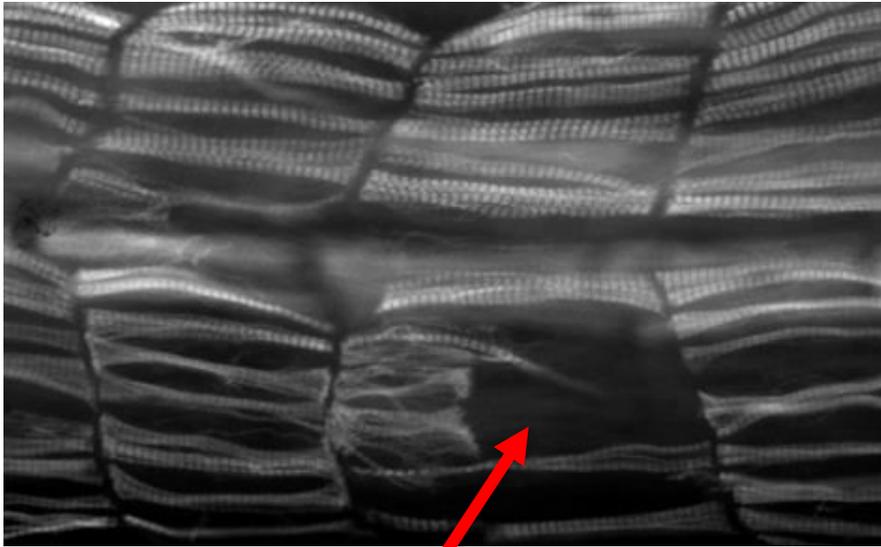
FSHD患者の細胞にしかない

ゼブラフィッシュという熱帯魚の卵にDUX4を注入する実験



DUX4-flを注入

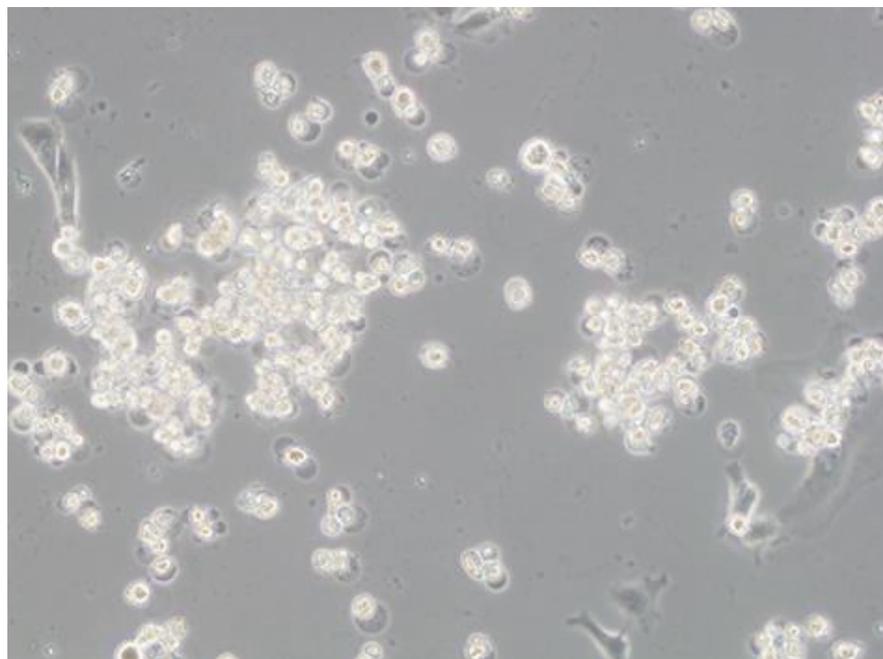
DUX4-sを注入



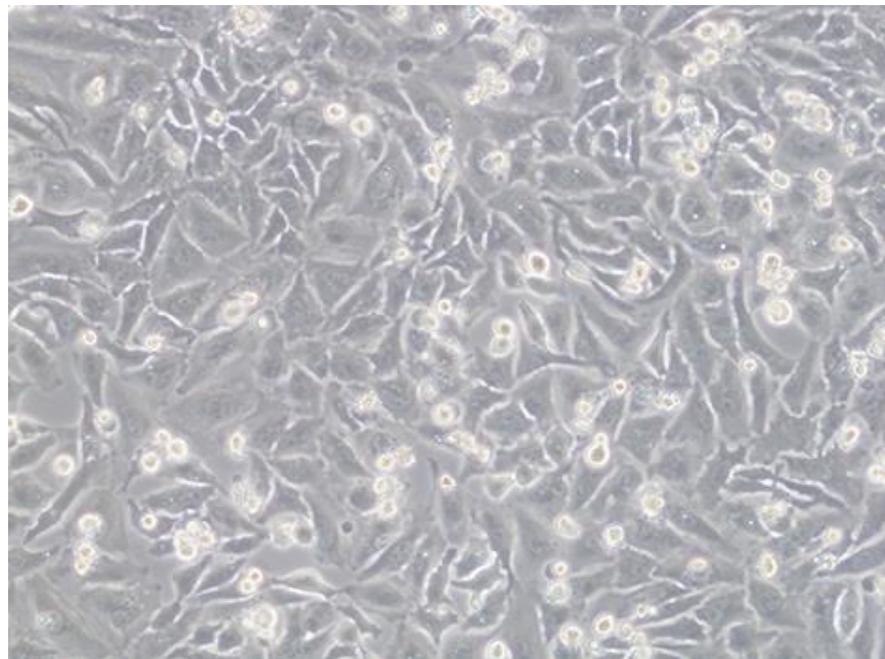
筋肉が壊れている

健康なヒトの細胞にDUX4を導入する実験

DUX4-flを導入



DUX4-sを導入



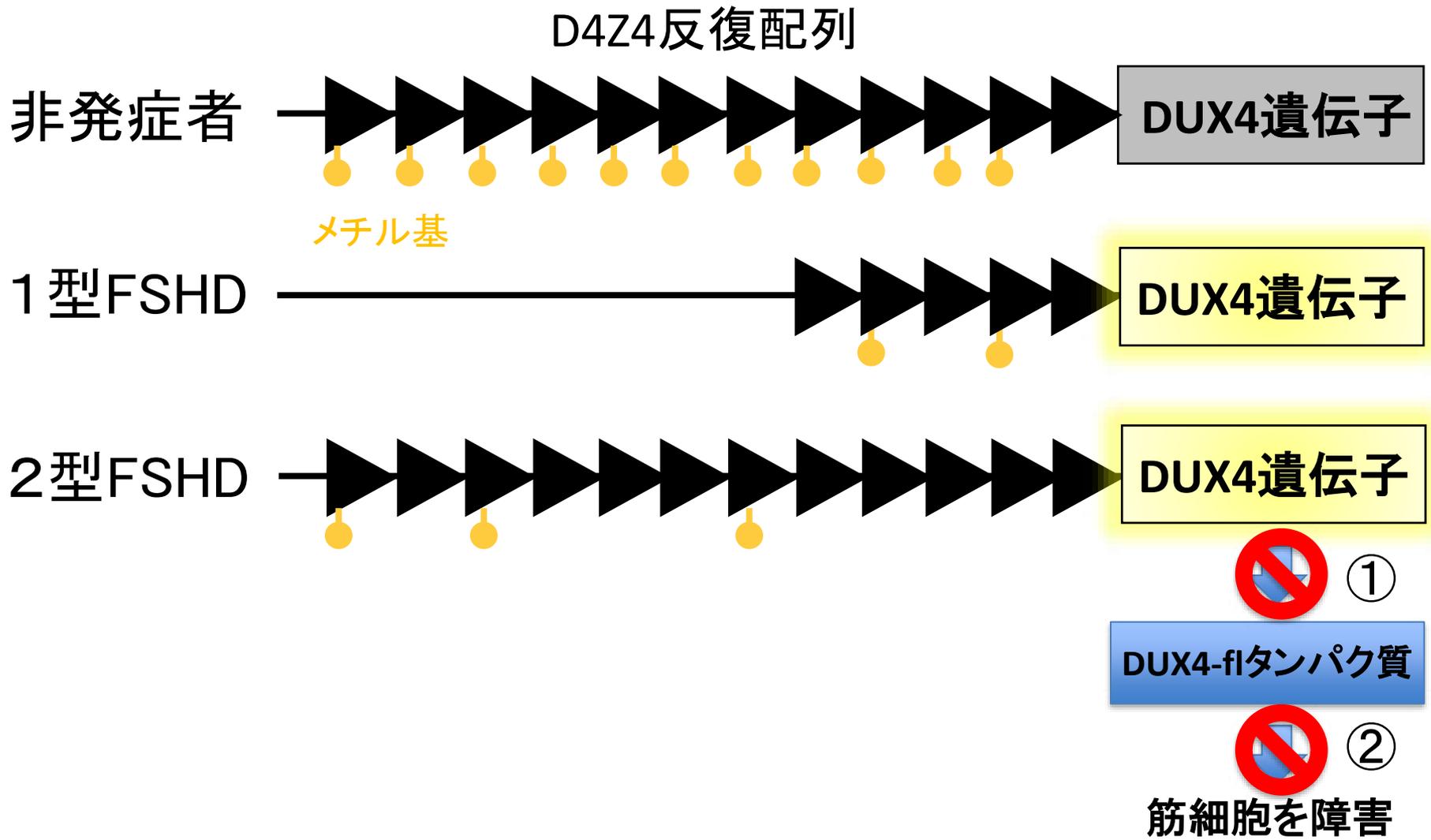
DUX4-flタンパク質があると細胞が死んでしまう。



DUX4-flタンパク質が筋肉を壊している元凶

3. FSHDの治療を目指して

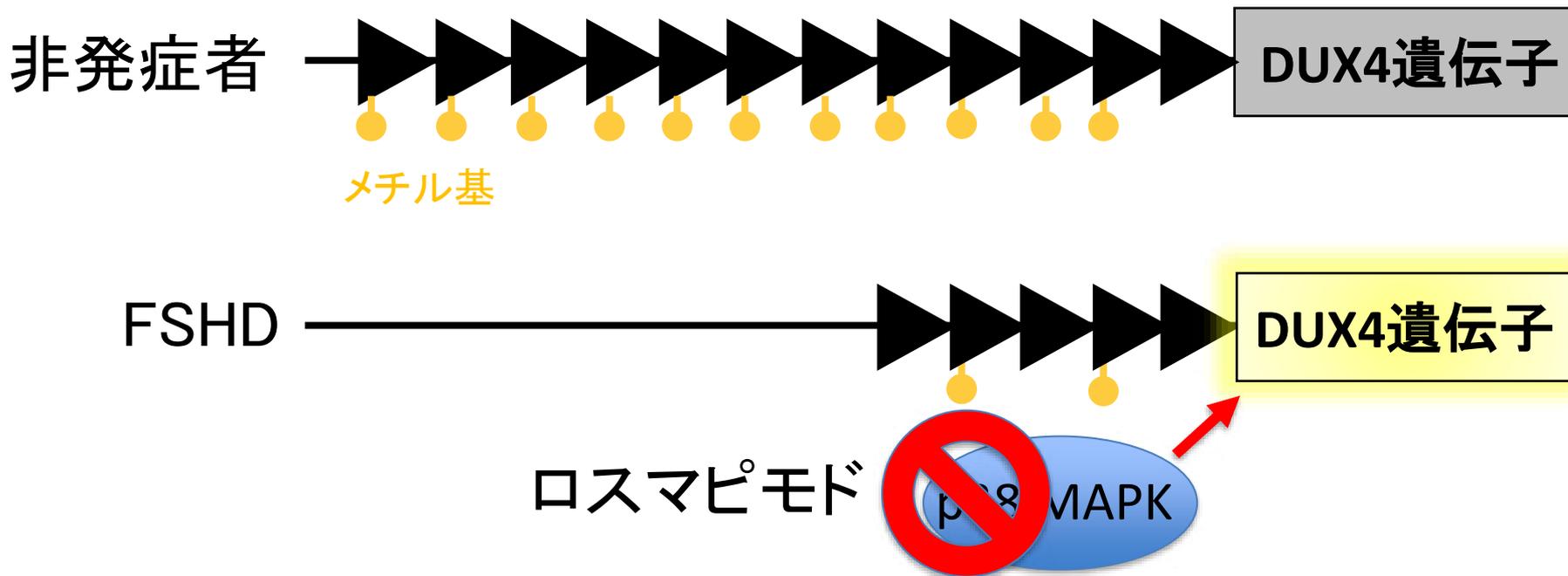
FSHDの治療戦略



DUX4-f1を無くす(抑える)ことができれば治療できるのでは？

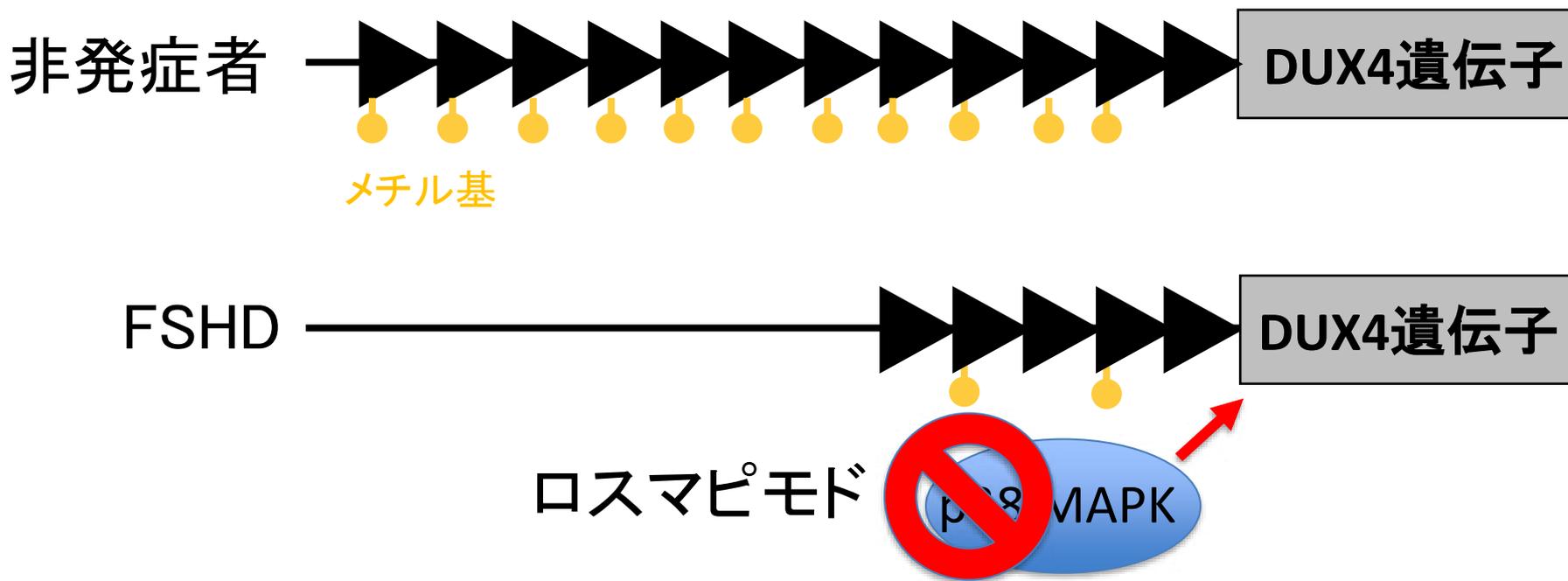
①-1 DUX4遺伝子からDUX4タンパク質を作らせない

- p38MAPK阻害剤 **ロスマピモド**, **パマピモド**の投与で、DUX4-flの量が減った。 Rojas et al. *J Pharmacol Exp Ther* (2020)
- Fulcrum Therapeutics社による治験が欧米で実施中（第II相）



①-1 DUX4遺伝子からDUX4タンパク質を作らせない

- p38MAPK阻害剤 **ロスマピモド**, **パマピモド**の投与で、DUX4-flの量が減った。 Rojas et al. *J Pharmacol Exp Ther* (2020)
- Fulcrum Therapeutics社による治験が欧米で実施中（第II相）



①-2 DUX4遺伝子からDUX4タンパク質を作らせない

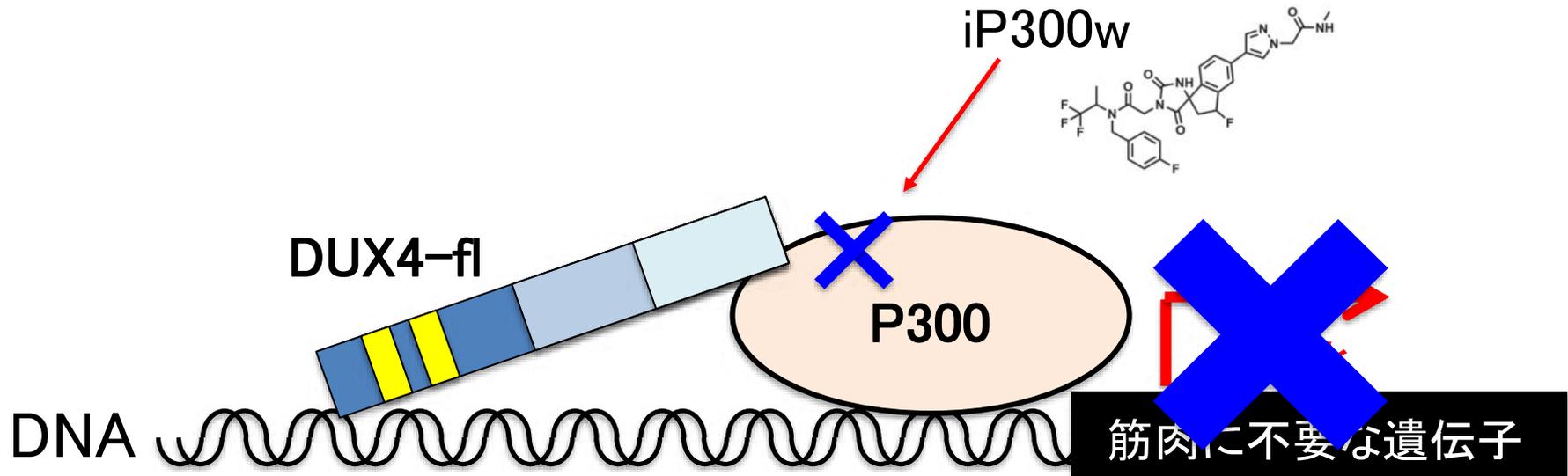
- FSHD患者由来の細胞に、DUX4-flの量を減らすための**核酸医薬** (アンチセンスオリゴ) を投与。
- DUX4-flの量を減少させるアンチセンスオリゴが見つかった。
- アンチセンスオリゴはデュシェンヌ型筋ジストロフィーの治療薬として研究が進められている核酸医薬。

Marsollier et al. *Hum Mol Genet* (2016) 25:8; Chen et al. *Mol Ther* (2016) 24 (8); Lim et al. *PNAS* (2020) 117 (28)



②-1 DUX4-flが働くのを邪魔する

DUX4-flと共に働いて、他の遺伝子を活性化するp300タンパク質を邪魔する薬剤、iP300wの投与により、DUX4-flによる細胞死が減少、FSHDモデルマウスの筋萎縮が改善した。 Bosnakovski et al. *Sci Adv* (2019)

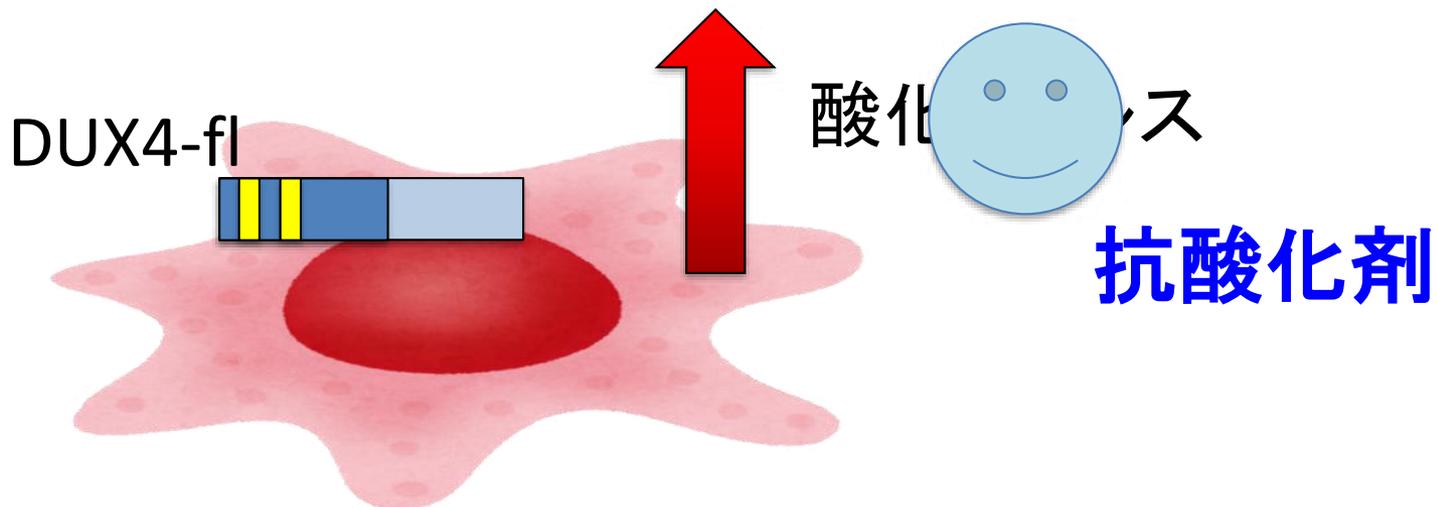


②-2 DUX4-flが筋細胞に障害を与えるのを防ぐ

- アメリカ ミネソタ大学。DUX4-flを人為的に導入した筋細胞に44000種類の薬剤を投与し、細胞の生存率が上がるものを探した。

Bosnakovski et al. *Skeletal Muscle* (2014) 4:4

- 52種類の**抗酸化作用**をもつ薬剤に一定の保護効果を認めた。
- FSHDにおける**酸化ストレス**の危険性については、複数の報告がある。(本田充さんの研究も含む) Sasaki-Honda et al. *Hum Mol Genet* (2018)



まとめ

- FSHD発症者では、4番染色体のDNAの違いより、筋肉には必要のないDUX4遺伝子が活性化している。
- DUX4遺伝子から作られるDUX4-flタンパク質が、病気を引き起こしている原因と考えられている。
- DUX4-flタンパク質を減らす、または弱めることを目指した治療法の開発がおこなわれている。

ありがとうございました。