



東北大学



2015年12月14日

報道機関各位

東北大学大学院医学系研究科

## 筋変性疾患ジスフェルリン異常症を引き起こす 遺伝子群の解明

— 遺伝性ミオパチーの病態解明に向けて —

### 【研究概要】

ミオパチーは病状の進行とともに筋力の低下や筋肉の萎縮が生じる筋変性疾患の総称で、筋ジストロフィーなどが含まれます。東北大学大学院医学系研究科・神経内科学分野の青木 正志（あおき まさし）教授らの研究グループは、同・遺伝医療学分野の新堀 哲也（にいほり てつや）准教授、青木 洋子（あおき ようこ）教授らと共同で、遺伝性ミオパチーの1つであるジスフェルリン異常症を対象として、次世代シーケンサーによる遺伝子解析を行い、この疾患を引き起こす一連の遺伝子群を明らかとしました。今回の研究は、遺伝性筋疾患のさらなる病態解明と将来的な治療法の開発につながるものと期待されます。本研究成果は、2015年12月10日（米国東部時間、日本時間12月11日）の米国神経学会誌 *Neurology Genetics* オンライン版に掲載されました。また、本研究は、難治性疾患等政策研究事業、精神・神経疾患研究開発費、難治性疾患実用化研究事業、日本医療研究開発機構研究費（AMED）難治性疾患克服研究事業、科学研究費補助金等の支援によって行われました。

### 【研究内容】

ミオパチーは病状の進行とともに筋力の低下や筋肉の萎縮が生じる筋疾患の総称で、成人で発病する遺伝性ミオパチーのなかで患者数の多いものが、肢帯型筋ジストロフィー<sup>注1</sup>と遠位型ミオパチー<sup>注2</sup>です。その中でも、*DYSF* 遺伝子<sup>注3</sup> 変異によっておこる肢帯型筋ジストロフィー2B型や三好型遠位型ミオパチーは「ジスフェルリン異常症」と総称されています。ジスフェルリンは、筋細胞膜の傷害後の修復過程で重要な役割を持つタンパク質とされており、ジスフェルリン異常症の患者の骨格筋生検<sup>注4</sup>では、本来は筋細胞膜に存在するジスフェルリンが発現していません。ジスフェルリンの機能が失われることで、筋細胞の炎症や変性が生じると考えられています（図1）。

東北大学神経内科および研究協力施設の仙台西多賀病院の高橋俊明医師らは、1998年以降、海外や全国の研究施設・病院から、骨格筋組織の所見や臨床症状からジスフェルリン異常症が疑われる患者の遺伝子検査の依頼を受け入れてき

ました。今まで、ジスフェルリン異常症が疑われる 160 人の PCR-SSCP 法<sup>注5</sup> による *DYSF* 遺伝子検査を行ってきましたが、そのうち *DYSF* 遺伝子に変異が確認できたのは、約 60%で、残りの患者では変異が確認されていませんでした。これらの患者では、二次的にジスフェルリンの発現低下を起こす別の遺伝子の変異が関連していることが予想されていましたが、従来の技術では、多数の遺伝子を網羅的に解析することが困難でした。そこで、本研究では、これらの患者を対象に、次世代シーケンサー<sup>注6</sup> を用いて筋疾患と関連することが知られている 42 遺伝子の翻訳領域<sup>注7</sup> を対象に遺伝子の配列決定（ターゲットリシーケンス解析<sup>注8</sup>）をおこない、原因遺伝子を探索しました。

その結果、解析した 64 名のうち新たに 38 名（59%）で症状と関連が疑われる原因遺伝子変異が確認されました。実際に、骨格筋組織でジスフェルリン蛋白の発現の低下が確認されている 90 名の横断的解析では、その 70%に *DYSF* 遺伝子、10%に *CAPN3* 遺伝子、5%に他の遺伝子（*ANO5* など）の変異を認めていました。このように、ジスフェルリン異常症を引き起こす遺伝子の種類やその割合などの具体的な遺伝子背景が本研究により初めて明らかとなりました。更に、解析を継続することで、ジスフェルリンの機能と密接に関わる新たな分子が明らかとなり、ジスフェルリン異常症の筋細胞膜の修復障害の病的機序が明らかとなる可能性があります。

遺伝性ミオパチーの多くは、未だ根治的治療が研究段階にありますが、Duchenne 型筋ジストロフィーなど一部の病型では、エクソンスキッピング法<sup>注9</sup> などの遺伝子治療の効果が動物モデルで確認されており、他の病型への応用が期待されています。次世代シーケンサーを用いた網羅的遺伝子解析により、病因遺伝子が明らかとなることで、将来的な遺伝子治療の対象となる患者さんの増加につながる可能性があります。

本研究は、難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）「希少難治性筋疾患に関する調査研究（代表・青木正志）」、精神・神経疾患研究開発費「筋ジストロフィー関連疾患の基盤的診断・治療開発研究（代表・西野 一三）」、日本医療研究開発機構研究費（AMED）難治性疾患克服研究事業「小児科・産科領域疾患の大規模遺伝子解析ネットワークとエピゲノム解析拠点（代表・松原洋一）」、科学研究費補助金等の支援によって行われました。

## 【用語説明】

注 1. 肢帯型筋ジストロフィー：四肢の近位筋や、頸部・肩甲・腰帯部などの体幹筋の筋力低下を主症状とする筋ジストロフィー。

注 2. 遠位型ミオパチー：四肢の遠位筋の筋力低下を主症状とするミオパチー。

注 3. *DYSF* 遺伝子：ジスフェルリン蛋白をコードする遺伝子。第 2 染色体上に存在し、全 58 エクソンからなる巨大な遺伝子。

注 4. 生検：疾患が疑われる組織の一部を手術で採取して診断に役立てる検査。

- 注 5. PCR-SSCP 法： DNA 配列に変異が生じると異なる立体構造を示すことを利用して、電気泳動によりその差異を検出して変異を検出する技術。
- 注 6. 次世代シーケンサー：数千万～数億の DNA 断片の塩基配列を同時並列的に決定することで、短期間でギガ（10 億）単位での塩基配列を決定できるシーケンサー。
- 注 7. 翻訳領域：ゲノム DNA 配列のうち、タンパク質のアミノ酸配列に相当する領域。
- 注 8. ターゲットリシーケンス解析：ある疾患群、症候群の原因となる遺伝子を任意にターゲット領域として選択し、遺伝子塩基配列を網羅的に決定する手法。
- 注 9. エクソンスキッピング法：アンチセンス人工核酸を用いて、特定のエクソンの転写をスキップすることで、正常に近い蛋白の発現を誘導する遺伝子治療。

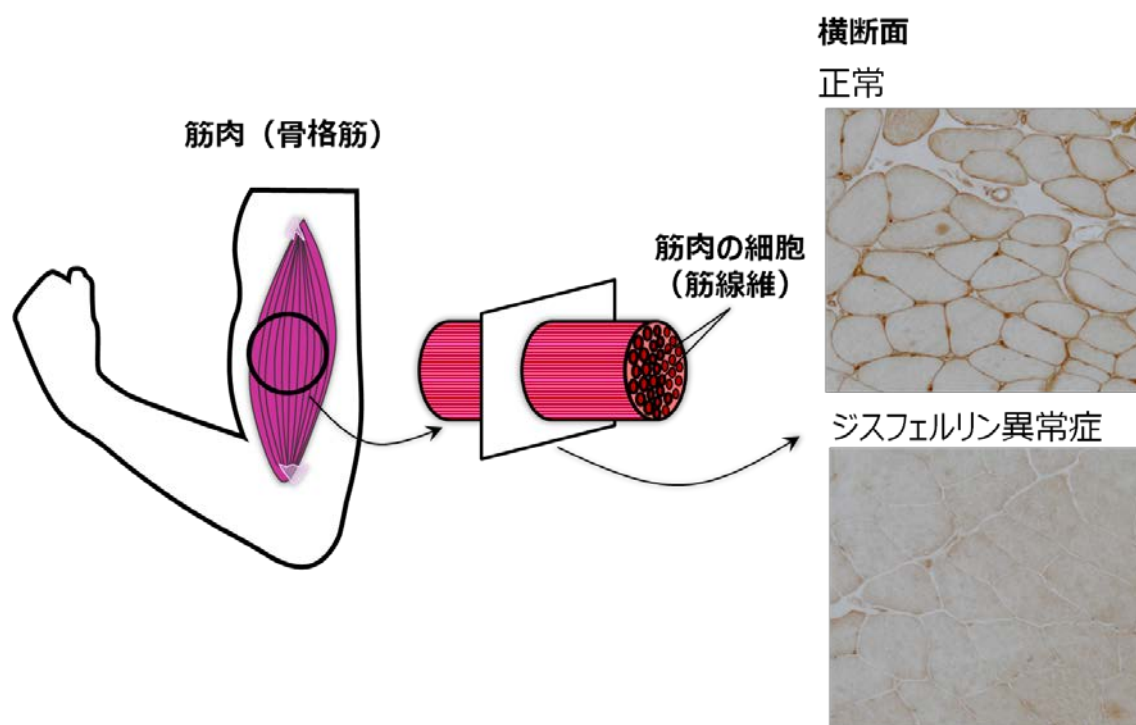


図 1. ジスフェルリン異常症の概念図

正常骨格筋組織で、筋細胞膜に発現しているジスフェルリンが、ジスフェルリン異常症では発現していない。

## 【論文題目】

題目 : Izumi R, et al. Genetic profile for suspected dysferlinopathy identified by targeted next-generation sequencing.

「ターゲットリシーケンス解析で明らかとなった、ジスフェルリン異常症の遺伝子背景」

著者名 : Rumiko Izumi, Tetsuya Niihori, Toshiaki Takahashi, Naoki Suzuki, Maki Tateyama, Chigusa Watanabe, Kazuma Sugie, Hirotaka Nakanishi, Gen Sobue, Masaaki Kato, Hitoshi Warita, Yoko Aoki, Masashi Aoki

掲載誌 : Neurology Genetics 2015; 1: e23; doi: 10.1212/NXG.0000000000000023

## 【お問い合わせ先】

### (研究に関すること)

東北大学大学院医学系研究科神経内科学分野

助教 鈴木 直輝 (すずき なおき)

医員 井泉 瑠美子 (いずみ るみこ)

電話番号 : 022-717-7189

ファックス : 022-717-7192

Eメール : naoki@med.tohoku.ac.jp

東北大学大学院医学系研究科遺伝医療学分野

准教授 新堀 哲也 (にいほり てつや)

電話番号 : 022-717-8139

ファックス : 022-717-8142

Eメール : tniihori@med.tohoku.ac.jp

### (報道に関すること)

東北大学大学院医学系研究科・医学部広報室

稲田 仁 (いなだ ひとし)

電話番号 : 022-717-7891

ファックス : 022-717-8187

Eメール : hinada@med.tohoku.ac.jp