

(問い合わせ先)  
国立精神・神経センター  
神経研究所疾病研究第一部 野口悟室長  
電話 042-341-2712 (内線 5112)  
神経研究所疾病研究第一部 西野一三部長  
(内線 5111)

国立精神・神経センター神経研究所の研究チームは、重篤な筋症状を示す遺伝性筋疾患である「縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー」に対して、シアル酸補充療法により、そのモデルマウスの症状の改善に世界で初めて成功しました。この成果は、「Nature Medicine (ネーチャーメディシン)」に、オンライン版で平成 21 年 5 月 17 日(日本時間 5 月 18 日)に発表されました(冊子版には後日掲載)。

#### 【研究成果等の概要】

～「縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー」に対する画期的な治療法を発見～  
遺伝性筋疾患である「縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー」のモデルマウスへのシアル酸またはその生合成中間体の投与により、このマウスのミオパチー症状を完全に抑制することに成功しました。

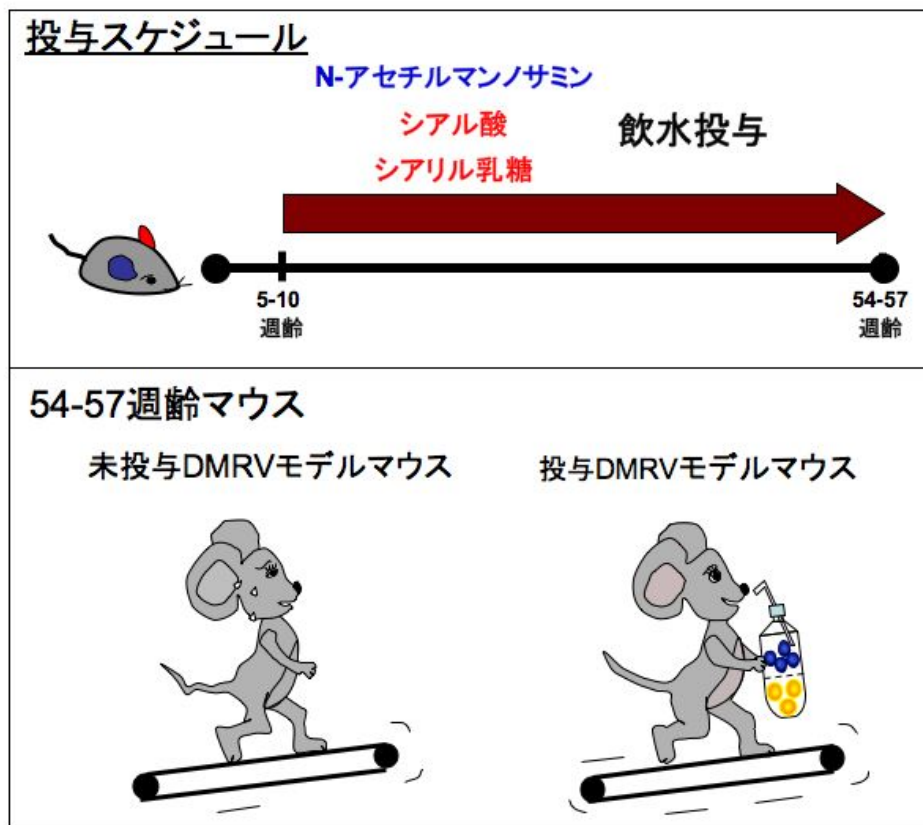
「縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー」は、本邦から世界に先駆けて報告され、本邦に約 150-400 人程度の患者がいると予想される希少性の遺伝性筋疾患です。10 代後半～30 代後半に掛けて発症し、主に、(体幹部から遠い)遠位筋の筋力低下と筋萎縮を来して 10 年程度で急速に歩行不能となる進行性の筋難病であり、治療法は全くありません。この疾患は、シアル酸の生合成に必須の酵素であるウリジンニリン酸-N-アセチルグルコサミン 2-エピメラーゼ/N-アセチルマンノサミンキナーゼ (*GNE*) 遺伝子の変異により発症することが分かっています。患者の骨格筋や血液では、シアル酸量が半分程度に減少することが見いだされていますが、シアル酸の減少と骨格筋症状との間の関連を立証することが困難なため、本当にシアル酸の減少がこの疾患の病因となりうるかは議論的となっておりました。数年前に、国立精神・神経センター神経研究所の研究チームは、遺伝学的手法を用いて、この疾患に対するモデルマウスを作製しました。このマウスは、ヒトと同様に遠位筋の進行性筋力低下と筋萎縮を示し、縁取り空胞などの特徴的筋組織所見を示す世界で初めての「縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー」のモデル動物です。また、脳を除くすべての臓器でシアル酸量が著明に減少しており、このことは、あらためて、シアル酸の減少と骨格筋症状との関連を示唆していました。

今回、国立精神・神経センター神経研究所疾病研究第一部（西野一三部長）の野口悟室長、メイ・マリクダン精神・神経科学振興財団リサーチレジデントらは、進行性の遺伝性筋難病、「縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー」のモデルマウスに対して、シアル酸、シアリル乳糖または生合成中間体である *N*-アセチルマンノサミンの投与を行うことで、このマウスの筋症状の発病をほぼ完全に抑制できることを明らかにしました。投与後のマウスは、運動能力、骨格筋の筋力および筋重量において、正常マウスとほぼ同様でした。また、本疾患に特徴的な縁取り空胞などの筋組織異常も認めませんでした。

本研究の成果により、モデルマウスにおいては、外部からのシアル酸やその代謝中間体の摂取で、「縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー」の発症をほぼ完全に抑制できることが明らかになりました。このことは、本疾患の根本的治療実現の可能性が、初めて科学的に示されたことになり、今後の治療薬開発に向けた取り組みに科学的根拠を与えるものです。

ただし、今回の結果がヒトでの有効性を直ちに保証するものではないことにも注意が必要です。実際の臨床応用までには、ヒトにおいてシアル酸や代謝中間体が安全かどうか、ヒト患者でも実際に効果が見られるのかなど、様々な検証が必要です。今後は、これらの問題を一つ一つ克服しつつ、臨床応用に向けた更なる取り組みを行っていくことが必要になります。今回の成果は、その大きな第一歩となるものです。

図1 縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー(DMRV)モデルマウスへのシアル酸化合物及び生合成中間体 N-アセチルマンノサミン投与

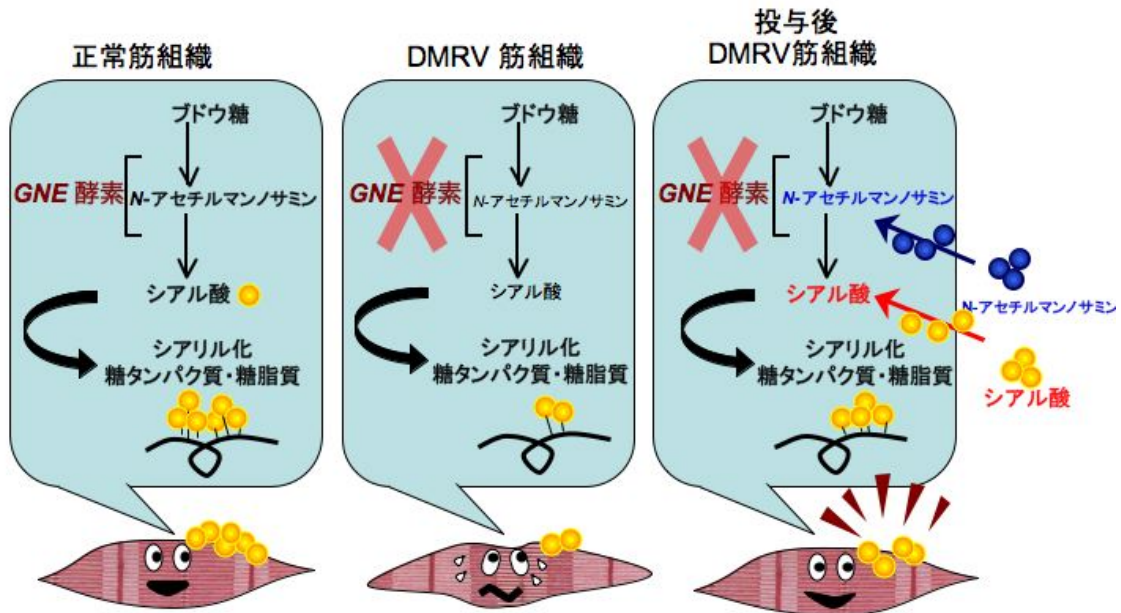


(上段) DMRV モデルマウスへのシアル酸及びシアル酸生合成中間体の投与スケジュール

5-10 週齢のマウスから飲水による投与を開始し、約 50 週間続けた。

(下段) 投与モデルマウスは、全くミオパチー-症状（筋力低下、筋萎縮、筋病理変化）を起こさなかった。

図2 縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー(DMRV)モデルマウス筋組織でのシアル酸合成とシアル酸及びシアル酸合成中間体の投与による効果



(左) 正常筋組織ではいくつかのステップを経てグルコースからシアル酸が合成され、シアルル化された糖タンパク質・糖脂質は、筋線維の細胞膜上に運ばれ、機能する。このシアル酸合成経路で GNE 酵素は重要な機能を果たしている。

(中) DMRV 筋組織では GNE 酵素の働きが悪く、細胞膜上のシアルル化された糖タンパク質・糖脂質が減少している。筋線維は萎縮し、筋力低下を来している。

(右) GNE 酵素以降のシアル酸とシアル酸合成中間体を外部から投与すると、筋組織はこれらの物質を取込み、シアルル化糖タンパク質・糖脂質を合成する。その結果、細胞膜上の糖タンパク質・糖脂質のシアルル化は改善され、筋線維の萎縮、筋力低下も改善された。

## 用語説明

### 縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー

GNE 遺伝子の変異により、発症する常染色体劣性の遺伝子疾患。10 代後半～30 代後半に掛けて発症し、発症後は 10 年程度で急速に歩行不能となる進行性の難病である。遠位筋（主に前頸骨筋）の筋力低下と筋萎縮を示し、筋組織には多数の縁取り空胞が認められる。

### ウリジンニリン酸-Nアセチルグルコサミン 2-エピメラーゼ/Nアセチルマンノサミンキナーゼ

GNE 遺伝子がコードするシアル酸生合成経路の鍵酵素であり、ウリジンニリン酸-Nアセチルグルコサミンから Nアセチルマンノサミンの生成と Nアセチルマンノサミンのリン酸化の二つの酵素活性を持つ。高等生物では、この経路がシアル酸生合成の唯一の経路であり、この酵素の欠損マウスは胎生致死を示す。また、ウリジンニリン酸-Nアセチルグルコサミン 2-エピメラーゼ活性は、細胞内でのシアル酸合成量を調節している。

### シアル酸

ノイラミン酸のアシル誘導体の総称で、生物界に広く分布している。遊離状態ではほとんど存在せず、細胞表面に存在する糖蛋白質、糖脂質の末端構造を形成している。糖蛋白質の分子安定性に寄与する一方、細胞間認識に関与すると考えられ、ウイルスの細胞への感染や白血球の遊走に働くことが示されている。また、最近、活性酸素種のスカベンジャーとして働くことが報告されている。