

## 第9回筋ジストロフィー市民公開講座 演題：「筋ジストロフィーに対する治療法の進歩」

独立行政法人 国立精神・神経医療研究センター

トランスレーショナル・メディカルセンター長、遺伝子疾患治療研究部長（兼任）

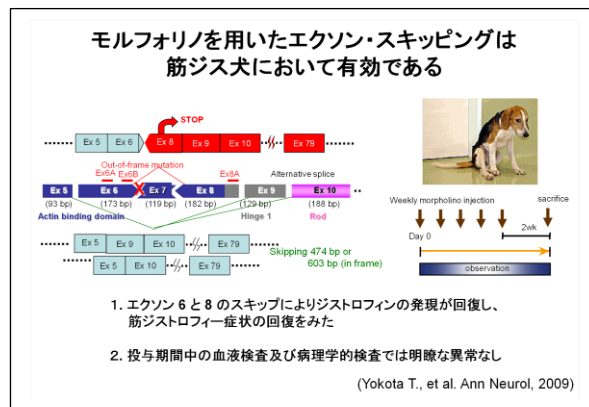
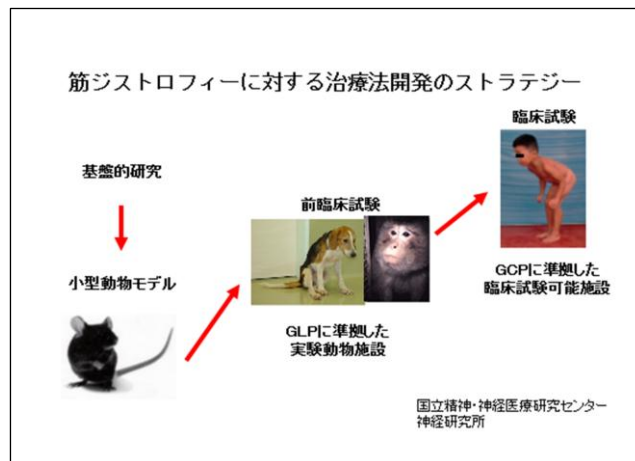
武田 伸一

筋ジストロフィーのなかで、最も頻度が高く、最重症の Duchenne 型筋ジストロフィー(DMD)については、1987 年に原因遺伝子産物であるジストロフィンが同定されて以来、ジストロフィン-糖タンパク質複合体を中心として、分子病態の研究が進められてきました。DMD に対しては、進行の経過を遅らせることができる副腎皮質ステロイド以外に有効な治療法がありません。そこで、治療法の開発が世界各国で、活発に進められています。

我々は、アンチセンス・モルフォリノを用いたエクソン・スキップ研究を進め、臨床への応用を目指してきました。2009 年、ジストロフィン遺伝子のイントロン 6 にスプライシング変異を持つ筋ジストロフィー犬で、モルフォリノの全身投与を行い、エクソン 6 と 8 のスキップにより全身骨格筋でのジストロフィンの発現が回復し、骨格筋障害の進行が抑制されることを明らかにしました。

しかし、筋ジストロフィー犬と同じ遺伝子変異を持つ DMD 患者さんの数は限られているため、より多くの患者さんを対象とできるようなエクソン・スキップを行う必要があります。それがエクソン 51 スキップです。我々はジストロフィン遺伝子のエクソン 52 を欠失した筋ジストロフィー・モデルマウス (mdx52 マウス) を用いてエクソン 51 スキップを行い、骨格筋障害の改善効果を明らかにしました。エクソン・スキップ治療を DMD 患者さんに対して行なうためには、正確な遺伝子診断を下に患者登録を進めることが重要です。そこで、DMD 患者さんの登録が国立精神・神経医療研究センターと筋ジストロフィー研究班の協力の下に進められてきました (<http://www.remudy.jp/>)。もう一つ重要な点は、臨床評価法を確立し、評価者を育成することを含めて、臨床治験のためのネットワークを形成することです。この点についても、筋ジストロフィー研

エクソン・スキップのためのこのような努力が認められ、国立精神・神経医療研究センター病院を含む我が国の診療機関が昨年 1 月から GSK (グラクソ・スミスクライン) 社による世界規模の国際共同治験に参加することができました。これは、稀少性疾患に対する我が国初の国際共同治験との評価を受けています。



### 筋ジストロフィーの診療に関する今後10年間の発展の見通し

1. 筋ジストロフィーの病態解明がさらに進む。
2. 医療技術の進歩により、QOLの改善が進み、さらに寿命が延長する。
3. 病態に基づいた治療の試みが拡大し、どこにおいても先進的な治療が受けられる。

## 第9回筋ジストロフィー市民公開講座

### 筋ジストロフィーの遺伝と遺伝カウンセリング

国立精神・神経医療研究センター病院遺伝カウンセリング室 佐藤有希子

遺伝とは、親の形質(形や性質)が子どもに伝わることを言います。顔つきや体型、血液型、性格、病気などが親から子へと遺伝します。一方、遺伝性の病気とは、遺伝情報(染色体、DNA、遺伝子)の変化が原因となって生じる病気を指します。その変化は親からの遺伝の場合と突然変異の場合があるため、「遺伝性の病気＝親からの遺伝」とは限りません。ただし次の世代へはさまざまな確率で遺伝します。代表的な遺伝形式には、常染色体優性遺伝、常染色体劣性遺伝、X連鎖劣性遺伝があります。病気に関連する遺伝子がどの染色体上にあるか、遺伝子変化の現れ方が優性か劣性かによって分類され、遺伝する確率がそれぞれ異なります(表1)。

遺伝性の病気の場合、家族の一人が病気と診断されると、他の家族も遺伝子の変化をもっている可能性、すなわち自身や子どもが病気になる可能性が判明します。結婚や出産などを考える際に病気が問題となることもあります。そのため遺伝性の病気をもつ患者さんやご家族からは遺伝にまつわる相談が多く寄せられます。

遺伝カウンセリングでは、遺伝に関する悩みを抱える方へ、必要な情報を分かりやすく提供したり、悩みに応じた心理社会的支援をおこなったりします。例えば、遺伝子検査を受けるか悩んでいる方には、遺伝子とは何か、検査で何が分かるか、検査結果が陽性/陰性の場合にどのように解釈すればよいかといった情報を提供し、分からないことや不安なことにお答えすることで、検査を受けるかどうかの決断をサポートします。また、検査を受けた方には、結果がどうであったかを具体的に説明します。そして家族の誰がどのくらいの確率で遺伝子変化をもつかに関する情報を伝えたり、変化をもつ可能性のある方が遺伝子検査を利用するかどうかについて相談したりします。さらに他の家族に伝える時期や内容、方法についても共に検討し、必要な場合にはご家族へ遺伝カウンセリングを提供します。

遺伝性の病気を理解し、上手に付き合うために、遺伝カウンセリングをご活用ください。

表1 各遺伝形式における遺伝の確率と代表的な病気

遺伝形式	遺伝子変化の由来	親→きょうだいに伝わる可能性	患者→子どもに伝わる可能性	代表的な病気
常染色体優性	親由来	1/2の確率で病気	1/2の確率で病気	筋強直性ジストロフィー 顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー 肢帯型筋ジストロフィー(LGMD1)
	突然変異	一般頻度と同じ		
常染色体劣性	両親由来	1/4の確率で病気 1/2の確率で保因者	必ず保因者	福山型先天性筋ジストロフィー 肢帯型筋ジストロフィー(LGMD2)
X連鎖劣性	親由来	男児:1/2の確率で病気 女児:1/2の確率で保因者	女児:必ず保因者	デュシェンヌ型筋ジストロフィー ベッカー型筋ジストロフィー
	突然変異	一般頻度と同じ		

## 第9回筋ジストロフィー市民公開講座

時間がかかる, 飲み込みづらい..., 食事で困っていませんか?

国立精神・神経医療研究センター病院神経内科 山本敏之

嚥下は食物を口から咽頭, 食道, そして胃へと送り込む運動です. 人間の体は口から咽頭, 食道にかけて徐々に狭くなる構造になっているため, 重力だけで食物を運ぶことはできません(図 1). 嚥下反射によって咽頭の筋肉を収縮させ, 食道入口部を開き, 食物を送り込んでいます.

筋ジストロフィーでは, 筋強直性筋ジストロフィー, デュシェンヌ型筋ジストロフィー, 福山型筋ジストロフィー, 眼咽頭型筋ジストロフィーなどに, 以下のような嚥下の問題が現れることがあります.

1) 咀嚼の問題. 咬み合わせや舌運動の異常で十分に食物を粉砕できなくなります.

2) 咽頭での送り込みの問題. 咽頭の筋力低下のため, 喉頭蓋谷や梨状陥凹に食物が残留します(図 2). 送り込みの問題による食事摂取量の低下は, 体重減少や栄養失調の原因になります. また, ときに窒息の原因になります.

3) 誤嚥の問題. 喉頭閉鎖が弱かったり, 食道入口部の開大が悪かったりすると, 食物が気管に入ります(図 3). 誤嚥は肺炎の原因になります.

筋ジストロフィー患者の飲み込みづらさへの対策として, 咽頭で通過しやすい食物形態に調整することは有効です. 特に咀嚼に問題がある場合は食物を細かく刻み, かつ口の中でバラバラにならないようにまとまりをもたせた形態が食べやすいです. 液体は一度に飲む量を少量にしましょう. 液体にとろみをつけることは, 咽頭での通過障害の原因になることがあり, 筋ジストロフィー患者では必ずしも有効ではありません.

食事時の姿勢は, 完全に臥位になるよりもリクライニングの方が飲み込みやすいことが多いです. また, 頸部後屈位では頸椎に食道が圧排され, 飲み込みづらくなります. 食べやすい姿勢に調整しましょう. 飲むときに首を回旋することで, 咽頭での食物の残留が解消されることがあります.

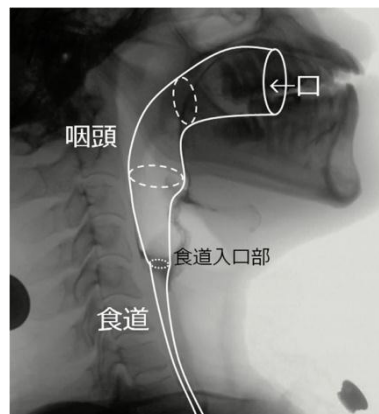


図 1 口腔から食道までの解剖学的な構造



図 2 液体嚥下後の咽頭残留



図 3 液体の誤嚥