

## 総括研究報告書

1. 研究開発課題名：福山型筋ジストロフィーの自然歴の把握と病状を反映するバイオマーカーの検索
2. 研究開発代表者： 戸田達史 神戸大学大学院医学研究科 教授
3. 研究開発の成果

福山型先天性筋ジストロフィー (FCMD) は、福山によって報告・確立された先天性筋ジストロフィーの一型であり、重度の筋ジストロフィーに脳奇形を伴う常染色体劣性遺伝性神経筋疾患である。我が国の小児期筋ジストロフィーの中ではデュシャンヌ型 (DMD) に次いで多く我々の約90人に1人が保因者である。患児は生涯歩行不能であり、同時に精神発達遅延を伴い、多くは20歳以前に死亡する難病であり、muscle-eye-brain病 (MEB) などと類似疾患とされる。申請者らのグループは日本に特異的に多いFCMDの原因遺伝子の同定に成功、遺伝子産物をフクチンと名付けた (Nature 1998)。

殆どのFCMD患者は、fukutinの3' 非翻訳領域に約3kbのレトロトランスポゾン (SVA) の挿入型変異を認める。申請者のグループは、FCMDがSVA挿入変異によりfukutin蛋白をコードする最終エクソン内に新たなスプライシング部位が生じ、新生エクソン由来の異常蛋白が産生されるスプライシング異常症であることを見出し、この異常スプライシングを阻止するアンチセンス核酸 (AON) を設計し、患者由来細胞及びモデル動物において、正常フクチンタンパクの回復及び糖鎖異常の回復に成功した (Nature 2011)。この結果は不治の病であったFCMDに対する初の根治治療の可能性を示唆するもので、その直後に福山型の患者会が発足し、福山型患者登録制度が始まった。患者会含め患者およびその家族は一日も早い臨床治験の実現および実薬化を強く待ち望んでいる。

一方、FCMDは不治の病であったため、患者の詳細な自然歴に関する研究はほとんどなく、病状把握や治療評価が困難である。またFCMD患者は歩行不能な例が多く、知的発達障害も必発なため、患者の適確な病状把握や治験における客観的な治療評価判定が難しい。したがって、FCMDの自然歴の把握を行い、適確な運動機能評価系を構築し、病状や治療評価を反映するバイオマーカーを同定することは必要不可欠である。そこで当研究では①運動機能評価・筋量測定・画像診断・発達機能評価を含めた自然歴の把握を後方視的・前方視的に行い、②遺伝子発現解析・メタボロミクスを用いて新規バイオマーカーの探索を行った。

福山型先天性筋ジストロフィー (FCMD) の自然歴を前方視的、および後方視的に把握し、治験に適したアウトカムメジャーと画像等客観的評価項目の探索を目的に、遺伝子解析にて確定診断されたFCMD57例の診療録を後方視的に評価し、最高到達運動能ごとに定頸、座位の平均時期に大きな差が認められ、定頸獲得時期により最高到達運動能の大よその予測は可能と結論した。粗大運動評価尺度 (Gross motor function measure : GMFM) がfeasibleであるとかんがえている。

FCMD特異的に上昇するマイクロRNA、血清中蛋白の同定の同定では、血清より特定のマイクロRNAについて、エクソソーム分画を抽出し定量的RTPCRを行った。また血清中蛋白については、TIMP-1, OPN, MMP-9などのELISAアッセイを行った。特にMiR206において、統計学的にも有意に、FCMD特異的な上昇がみられるという結果が得られた。モデルマウスでのメタボローム解析を用いたバイオマーカーの検索では、モデルマウスにおいて血漿よりメタボロームを行ったが有意な代謝物はなかった。患者血漿を集め現在解析中である。

## 【作成上の留意事項】

本報告書は、提出締切り時点（事業年度終了61日後）の情報として毎年度当機構ホームページ上に公開されます。知的財産関連の情報（\*）、個人情報等公開に適さない内容が含まれていないかご注意ください。

- （1）研究者等は当該報告書を提出した時点で、公表について承諾したものとします。
- （2）当該年度の研究班全体の成果が明らかになるように1600字以内（図表絵等を含めない）で簡潔に記載してください。研究開発期間最終年度の研究班の研究開発代表者は、初年度から最終年度までの全研究開発期間における活動総括概要を作成してください。

## 4. その他

- （1）日本工業規格A列4番（A4）の用紙を用い、全文を1枚以内でまとめてください。
- （2）文字の大きさは、10～12ポイント程度とします。
- （3）当機構に提出の際はPDF\*に変換したファイルを送付してください。

---

※ PDF (Portable Document Format) とは、米国アドビシステムズ社が開発したドキュメント表示用のファイル形式のことです。ワープロソフト等の印刷可能なソフトウェアで作成されたドキュメントであれば、「Adobe Acrobat」という専用ソフトウェアを使って、原則としてすべて PDF ファイルに変換することができます。PDF に変換されたファイルは、無料で配布されている「Adobe Reader」（インターネットでダウンロードできます）で読むことができます。

### （\*）公表資料（採択課題名、研究成果報告書）の作成にあたっての注意事項

研究成果の公表により、特許権を取得できない、ノウハウとして秘匿すべき事項（例えば、製造条件の詳細）が第三者に知られる、研究開発において第三者に先を越されるといった事態が起り得ます。特に、創薬研究については、化合物情報（有効成分）、生物活性情報と治療対象疾患の情報から第三者が容易に研究内容を把握できてしまうため、下記のように、化合物情報と生物活性情報（治療対象疾患）のいずれかを公表しないといった工夫をすることが必要です。公表資料に記載する事項については、各研究機関の知財担当者等と相談することをお勧めします。

#### 例1. ある化合物の生物活性が新規である場合

- × 課題名：A B 1 2（名称から化学構造式が明らか）のY Zキナーゼ阻害活性
- 課題名：化合物XのY Zキナーゼ阻害活性
- 公表資料においては、例えば、化合物情報の具体的な開示を避ける。

#### 例2. 標的（Y Zキナーゼ）が抗がん剤のターゲットとして新規である場合

- × 課題名：化合物Xを有効成分とするY Zキナーゼ阻害剤－新規機序による抗がん剤の開発
- 課題名：化合物Xを有効成分とする新規抗がん剤の開発
- 公表資料においては、Y Zキナーゼが抗がん剤の新規ターゲットとなることは、できる限り開示しない。化合物Xの具体的な開示も避ける。