

## ～筋ジストロフィーについて～

### 説明：

**Duchenne 型筋ジストロフィー** (Duchenne muscular dystrophy: 以下 **DMD** と略す) の原因遺伝子は**ジストロフィン遺伝子**です。この遺伝子はジストロフィンというタンパクを合成する命令を遺伝暗号 (コードしているという) としてもっています。このジストロフィン遺伝子の中の一部が欠け落ちてしまう (遺伝学的に欠失と呼ばれる) ことにより、ジストロフィンというタンパクが産生されないため **DMD** は発症します。

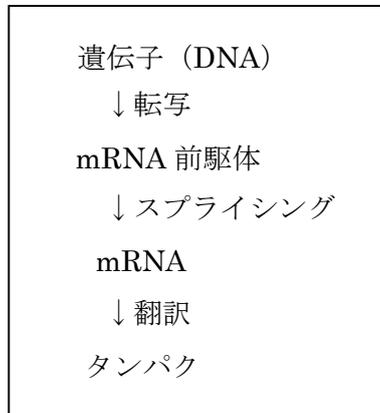
**DMD** の原因となる遺伝子が発見されたときには遺伝子治療はすぐに実施されると考えられましたが、まだその治療法は確立されていません。

今回の治療は、今までのいわゆる遺伝子治療とは少し異なり、患者さん自身がもつ遺伝子から発せられた欠陥のある遺伝情報を修正してジストロフィンというタンパクを産生させるものです。

## ～筋ジストロフィーについて～

### 基本原理：

遺伝子にコードされた遺伝情報は、まずその配列を RNA の配列に写しかえられ（転写と呼ばれる）、メッセンジャーRNA（mRNA と略します）前駆体が産生されます。mRNA 前駆体はスプライシングの作用などを受けてエクソンの配列のみからなる mRNA となります。この mRNA に書き込められた暗号を解読してアミノ酸の配列に置き換える作業が翻訳といわれています。



この翻訳時には、mRNA 上の 3 個の塩基が 1 つのアミノ酸を指令する暗号となっているため、塩基配列が 3 個ずつに区切られて正確に遺伝子の情報がアミノ酸配列の情報となっています。

では、この翻訳の過程を詳しく説明します。

次の文字列からなる mRNA があると、その翻訳はどのようにすすむのでしょうか。

**THE DOG CAN RUN AND EAT . . . . . □ # 1**

先程も述べました様に mRNA は翻訳されてタンパクが産生されますが、この翻訳時には mRNA の 3 つの塩基が 1 つのアミノ酸をコードしていることが知られています。したがって、先ほどの # 1 の文字列を mRNA の翻訳のルールに従って 3 塩基ずつ、すなわち 3 文字ずつ 1 つに区切ってみますと、

**THE DOG CAN RUN AND EAT . . . . . # 2**

“その犬は走ることも食べることもできる”と翻訳されます。また # 1 の文字列を、3 文字ずつ区切る方法には他に 2 通りありますが、他の区切り方で区切ってみます。

**T HED OGC ANR UNA NDE AT**  
あるいは  
**TH EDO GCA NRU NAN DEA T**

となり、意味が通じなくなります。

## ～筋ジストロフィーについて～

このように#1の文字列の翻訳はある1つの決められた方法でしかうまくいきません。この翻訳の際の正しい区切り方を遺伝学では「**アミノ酸読み取り枠**」と呼んでいます。したがって、アミノ酸読み取り枠は極めて厳密なものといえます。

では、文字列に異常が発生した場合（遺伝子に異常がある場合に相当）にはどうなるでしょうか。#1の文字列からRUNANDの6文字を取り除く（これは**欠失**という遺伝子の異常に相当する）と、

**THEDOGANEAT** . . . . . #3

となります。これを先程のルールにしたがって翻訳しますと

**THE DOG CAN EAT** . . . . . #4

となり“その犬は食べることができる”と訳せます。一方、#1の文字列からRの1文字を取り除きます（欠失）と、

**THEDOGCANUNANDEAT** . . . . #5

となります。これを翻訳のルールにしたがって翻訳しますと次のようになります。

**THE DOG CAN UNA NDE AT** . . . . #6

これは“その犬は???”と翻訳され、意味の通じないこととなります。

遺伝子から転写されたmRNAを#1の文字列とすると、#2の様に意味のある文となりタンパクが産生されます。

また、#1の文字列からRUNANDの6文字が抜け落ちた#3の文字列も#4の様に翻訳され、アミノ酸読み取り枠の維持された正常とは少し異なったタンパクが産生されることとなります。

ところが、#1の文字列からRの1文字が抜け落ちた#5の文字列では、#6の様にアミノ酸読み取り枠にずれを生じ、タンパクが産生されないこととなります。

この様に#3と#5では同じ様に文字の欠失があっても、翻訳時に意味が通じるものとそうでないものと大きく異なります。この差は**欠失した文字数が3の倍数であるか否か**によっています。

Duchenne型筋ジストロフィーでは、ジストロフィン遺伝子の欠失した塩基数が3の倍数ではなく、#6の例の様にアミノ酸読み取り枠にずれを生じ、ジストロフィンというタンパクが合成されません。ところが、#4の文字列では、欠失した部分があっても翻訳には不都合がなく（アミノ酸読み取り枠が維持されている）、意味のある文章（タンパク）となっています。この状態がジストロフィン遺伝子の異常では**Becker型筋ジストロフィー**に相当します。

## ～筋ジストロフィーについて～

今回実施しようとする治療は、文字列# 5からさらに UNAND の 5 文字をさらに欠失させ、# 3にかえることに相当します。

THE DOG CAN UNANDEAT . . . . # 5  
↓ ⇒ UNAND  
THE DOG CAN EAT . . . . . # 3

この# 3を先程のルールにしたがって翻訳します。

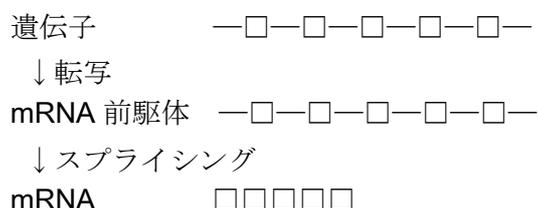
### THE DOG CAN EAT

すると“その犬は食べることができる”と翻訳されます。この様に、文字列をさらに大きく消失（欠失）させても逆に意味の通じる文になります。つまり、DMD 患者のアミノ酸読み取り枠のずれをその欠失範囲を大きくすることにより解消してタンパクを産生させようとするものです。

## ～筋ジストロフィーについて～

### 言葉の解説：

#### 1. エクソン・イントロン・スプライシング



遺伝子は単に 4 種類の塩基が連なったものですが、その塩基の配列は 2 つの要素に分けられます。1 つはイントロンと呼ばれるもので、図の-の部分です。もう 1 つはエクソンで、図の□の部分です。遺伝子の中でエクソンとイントロンは交互に存在しています。遺伝子から転写されて産生される mRNA 前駆体では、エクソンとイントロンの構造はそのまま維持されています。ところが、遺伝子の基本的な働きでありますアミノ酸の配列を指令する部分はエクソンに書き込まれています。そこで、スプライシングというイントロンを切り取る反応を受け、エクソンのみの配列からなる mRNA が合成されることとなります。

#### 2. スプライシング促進配列

mRNA 前駆体かラインを切り取るスプライシング反応において、スプライシングの部位はエクソン・イントロンの境界部の塩基配列によって規定されています。さらに、近年、エクソン内に存在するプリン塩基に富んだ配列がスプライシングの部位決定に重要な機能を営んでいることが明らかとなり、スプライシング促進配列と呼ばれるようになりました。このスプライシング促進配列は、スプライシング部位決定に重要で、この機能をアンチセンスオリゴヌクレオチドによりブロックすると、そのエクソンのスキッピングが生じ、mRNA からそのエクソンの配列が消失します。

ジストロフィン遺伝子のエクソン 19 内にはスプライシング促進配列が存在し、エクソン 18、19、20 のスプライシング反応が正確に進む上において重要な機能を発揮しています。このスプライシング促進配列の機能がアンチセンスオリゴヌクレオチドによりブロックされますと、スプライシング反応の過程においてエクソン 19 が認識されなくなり、mRNA においてエクソン 19 のスキッピングが生じることとなります。

今回の治療は、アンチセンスオリゴヌクレオチドの機能を有効に利用しようとするものです。