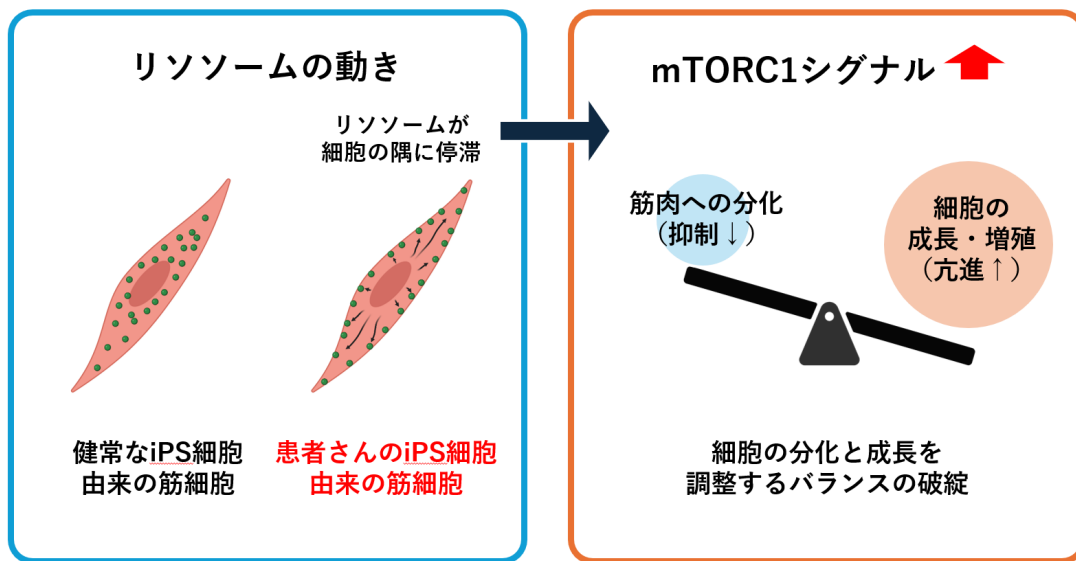


## 重篤な先天性筋疾患の新たな病態を解明 —細胞内小器官の異常な集積が筋形成を妨げる—

### [ポイント]

- 重篤な先天性筋疾患 XLMTM の患者由来 iPS 細胞を用い、これまで不明であった病態メカニズムを解明。
- 細胞内の小器官「リソソーム」が細胞の隅に異常に集積する現象を発見。
- この異常な集積が細胞成長のアクセル「mTORC1」を過剰に活性化させ、正常な筋分化を妨げていること明らかにしました。
- mTORC1 の働きを薬剤で抑制すると筋分化の障害が改善し、新たな治療戦略の標的となる可能性を提示。



### 概要

X連鎖性ミオチューブラーミオパチー (XLMTM) は、生まれつき全身の著しい筋力低下を引き起こす、重篤な先天性の筋疾患です。現在、支持療法のほか、遺伝子治療などの先進的な治療法の開発が進められていますが、根本的な治療法はまだ確立されていません。その背景には、筋力低下がどのような仕組みで生じるのか、そのメカニズムが十分に解明されていないという課題がありました。

甲良謙伍 医学部附属病院小児科医員、吉田健司 同助教、滝田順子 同教授、iPS細胞研究所 櫻井英俊 准教授らの研究グループは、患者由来のiPS細胞を用いることで、細胞内の様々なシグナルを伝える役割を持つ小器官「リソソーム」が細胞の隅に異常に集積する現象を発見しました。さらに、この異常な集積が細胞成長のアクセル役である「mTORC1」シグナルを活性化させ、正常な筋肉の成熟を妨げていることを明らかにしました。このmTORC1の働きを薬剤で抑制すると筋細胞の分化障害が改善することから、本研究は遺伝子治療とは異なる新しい治療薬開発の可能性を示すものであり、今後のXLMTM治療に新たな道を開くことが期待されます。

本研究成果は、2025年7月29日に、国際学術誌「Brain」にオンライン掲載されました。

## 1. 背景

X連鎖性ミオチューブラーミオパチー (XLMTM) は、*MTM1* 遺伝子の病的変化を原因とする、生まれつき著しい筋力低下をきたす重篤な先天性筋疾患です。現在、栄養管理や呼吸補助といった支持療法が中心ですが、近年では原因遺伝子を補う遺伝子治療の研究開発も進められ、大きな期待が寄せられています。一方で、こうした治療法を患者さんに安全に届けるには、一部で報告されている肝機能への影響など、まだ乗り越えるべき課題も存在します。そのため、異なる作用機序を持つ、新たな治療戦略の選択肢を増やすことが強く求められていました。

## 2. 研究手法・成果

研究グループは、患者さん由来の iPS 細胞とゲノム編集技術を用いて、病気の原因遺伝子 (*MTM1*) のみが異なる疾患モデル iPS 細胞と、それを修復した健常な iPS 細胞を作製しました。これらの iPS 細胞から、筋肉の元となる細胞を効率的に分化させる系を用いて、病態を詳細に解析しました。

その結果、XLMTM の筋細胞では、細胞内の様々なシグナルを伝える役割を持つ小器官「リソソーム」が、本来あるべき核の周辺から細胞の隅へと異常に集積し、留まってしまう現象を発見しました。さらに、このリソソームの異常な局在が、細胞の成長や増殖を制御する「アクセル」のようなシグナル伝達経路「mTORC1」を過剰に活性化させてしまうことを明らかにしました。

筋肉が正常に分化・成熟するためには、この「アクセル」の適切な調整が不可欠です。実際に、薬剤（ラパマイシン）を用いてこの過剰に活性化した mTORC1 の働きを抑えると、*Mtm1* 遺伝子を欠損させたマウス筋芽細胞で見られる分化の障害が改善することも確認できました。これらの結果は、リソソームの異常な集積から始まる一連の連鎖反応（リソソームの異常集積 → mTORC1 の過剰活性化 → 筋分化の障害）が、XLMTM の病態の核心的なメカニズムの一つであることを示しています。

## 3. 波及効果、今後の予定

本研究の成果は、XLMTM において「リソソームの動態異常」と「mTORC1 シグナルの過剰活性化」という、これまで知られていなかった新たな病態メカニズムを解明したものです。これは、遺伝子治療とは全く異なるアプローチである「mTORC1 シグナル伝達の制御」を創薬ターゲットとする可能性を示すものであり、今後の治療法開発に向けた重要な基盤となることが期待されます。

## 4. 研究プロジェクトについて

本研究は、以下の支援を受けて実施されました。

- ・国立研究開発法人 日本医療研究開発機構 (AMED) (JP17bm0804005)  
再生医療実現拠点ネットワークプログラム「筋疾患に対する治療薬の創出を目指した研究」
- ・日本学術振興会・科学研究費助成事業 (科研費) (JP24K10977)

### <用語解説>

※1 X連鎖性ミオチューブラーミオパチー (XLMTM) : *MTM1* 遺伝子の病的変化により、主に男児に発症する重篤な先天性筋疾患。全身の筋力が著しく低下し、呼吸補助を必要とすることが多い。

※2 iPS 細胞 (人工多能性幹細胞) : 人の皮膚や血液などの細胞から作製される、体の様々な細胞に分

化する能力を持つ細胞。病気の原因解明や創薬研究に応用される。

※3 **リソソーム**: 細胞内の小器官の一つ。細胞内の不要な物質を分解する役割を持ち、「細胞のリサイクル工場」とも呼ばれる。その位置や動きは、細胞の機能シグナル伝達に重要な役割を果たすことも知られている。

※4 **mTORC1**: 細胞内外の栄養状態などを感知し、細胞の成長、増殖、生存を制御する中心的な役割を担うシグナル伝達経路。

#### <研究者のコメント>

「患者さんご自身の細胞から病態を再現できる iPS 細胞技術を用いることで、これまで見過ごされてきた『リソソームの動きの異常』という新しい現象を発見することができました。この発見が、XLMTM の患者さんご家族にとって、より良い治療法の開発に繋がることを心から願っています。」（甲良謙伍）

#### <論文タイトルと著者>

タイトル：Aberrant lysosomal dynamics disrupt myogenesis via mTORC1 signalling in X-linked myotubular myopathy

著者：Kengo Kora, Takeshi Yoshida\*, Atsushi Yokoyama, Kei Fujiwara, Naoko Yano, Taisei Kayaki, Satoshi Kajimoto, Kinuko Nishikawa, Hidetoshi Sakurai, Junko Takita

掲載誌：*Brain* DOI: 10.1093/brain/awaf278

\*責任著者