マイクロ RNA-33 の阻害は筋ジストロフィーを改善させる

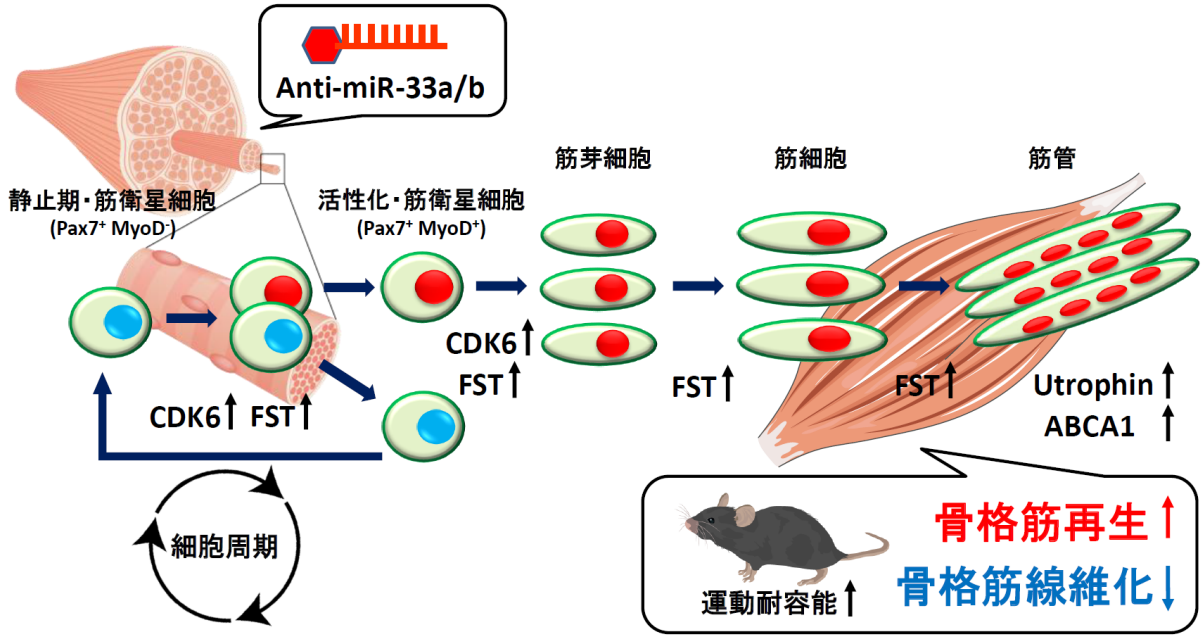
―核酸医薬による治療応用―

概要

筋ジストロフィーは、進行性の骨格筋変性と筋力低下を引き起こす遺伝性疾患であり、中でもデュシェンヌ型は最も重症な型とされています。栄養管理やリハビリテーションなどの支持療法によって病状の進行を抑制でき、エキソンスキッピングなどの核酸医薬が特定の遺伝子変異を有する患者さんに対する新たな治療法として開発されています。しかし、筋ジストロフィーを治癒させる治療法は、未だ確立されていません。

京都大学大学院医学研究科循環器内科学 堀江貴裕准教授、尾野亘教授らの研究グループはマイクロ RNA（miRNA; miR）-33 が骨格筋の再生に重要な働きを持っており、筋ジストロフィーの病態形成に密接に関わっていることを見出しました。デュシェンヌ型筋ジストロフィーのモデルマウスである *mdx* マウスにおいて miR-33 を欠損させる、あるいは miR-33 を抑制する人工核酸の投与により筋ジストロフィーの病態を大きく改善させることが明らかとなりました。今後、ヒト疾患への応用についての検討を行っていく予定です。

本研究成果は、2025 年 7 月 23 日に欧州分子生物学機構（EMBO）の国際学術誌「*EMBO Molecular Medicine*」にオンライン掲載されました。



Anti-miR-33a/b（miR-33a または miR-33b を阻害する人工核酸）は骨格筋の幹細胞である筋衛星細胞の増殖および筋細胞への分化を促すことにより、骨格筋の再生を促し、線維化を抑制することにより、運動耐容能の改善をもたらした。従って、miR-33a/b の抑制は筋ジストロフィーに対する新たな治療法の開発につながる可能性がある。(Images were provided by Servier Medical Art, NIAID NIH BioArtSource, and TogoTV (© 2016 DBCLS TogoTV), all licensed under CC BY 4.0.)

１．背景

筋ジストロフィーは進行性の骨格筋変性と筋力低下をきたす遺伝性疾患で、デュシェンヌ型筋ジストロフィーは、最重症型とされております。栄養状態の改善やリハビリなどの支持療法が病状進行を抑制することが示されており、エキソンスキッピングなどの核酸医薬が特定の遺伝情報を持つ患者さんに対する新たな治療として開発されておりますが、筋ジストロフィーを治癒させる治療法は現在のところありません。本研究において miR-33a/b が骨格筋の再生に重要な働きを持っており、この制御によりマウスモデルにおいて筋ジストロフィーの病態を大きく改善させることができることが明らかとなりました。

２．研究手法・成果

miRNA は 20 塩基長程度のタンパク質にならない非コード RNA であり、その生理的な役割に加えて、疾患形成における重要性も示されつつあり、疾患マーカーの開発やその制御による疾患治療応用や創薬標的として注目されております。研究者らは miR-33a/b が動脈硬化、脂質代謝異常、代謝機能障害関連脂肪肝炎などの心血管代謝性疾患の形成に寄与しており、その制御が疾患治療につながることを示してきました。

本研究では、miR-33a/b の骨格筋における働きを明らかにするために疾患モデルとして、デュシェンヌ型筋ジストロフィーのモデルマウスである *mdx* マウスを使用いたしました。miR-33a 欠損（miR-33a-KO）*mdx* マウスは骨格筋の障害の程度が軽減し、運動耐容能が改善することがわかりました。一方で、ヒトに存在する miR-33b を発現することのできるヒト化 miR-33b ノックイン（miR-33b-KI）*mdx* マウスは miR-33a 欠損 *mdx* マウスと逆の表現型を示し、骨格筋の障害が悪化し、運動耐容能が低下しました。その原因として、miR-33a/b が CDK6、FST、ABCA1 といった細胞増殖、骨格筋分化、炎症に関わる標的遺伝子の発現を抑制して、骨格筋の幹細胞とされる筋衛星細胞の増殖やこれらの筋細胞への分化を低下させることにあることが明らかとなりました。治療応用として、miR-33a/b を抑制することのできる人工核酸を投与したところ、これらの標的遺伝子の発現増加とともに、*mdx* マウスの骨格筋障害および運動耐容能の改善が認められました。この人工核酸の投与により、デュシェンヌ型筋ジストロフィー患者さん由来の iPS 細胞から分化させた筋管においても、マウスと同様の標的遺伝子の変化を示しました。従って、miR-33a/b の阻害は筋ジストロフィーの新たな治療法につながると考えられました。

３．波及効果、今後の予定

本研究の成果は、いまだ充分な治療薬が存在しない筋ジストロフィーに対する新たな治療法の開発につながる可能性があり、臨床応用を目指してさらに検討を重ねていきたいと考えています。

４．研究プロジェクトについて

本研究は、京都大学、大阪大学、医薬基盤健康栄養研究所、田辺三菱製薬、大阪公立大学、京都医療センター、信州大学との共同研究です。また、本研究は、日本学術振興会・科学研究費助成事業 17K09860、20K08904、23K07988（堀江貴裕）、17H04177、20H03675、23K27595（尾野亘）、科学技術振興機構・創発的研究支援事業（JST FOREST）JPMJFR235F（堀江貴裕）、日本医療研究開発機構（AMED）21ym0126013h0001、23ym0126074h0002（尾野亘）、24ek0210202h0001（堀江貴裕）、24am0521009（小比賀聡）、大和証券財団調査研究助成（堀江貴裕）、武田科学振興財団研究助成（堀江貴裕）、小野医学研究財団研究助成（堀江貴裕）などの支援を受けて実施されました。

＜用語解説＞

- マイクロ RNA（microRNA、miRNA、miR）；約 20 塩基程度の短い非コード RNA で、標的 mRNA に結合してその翻訳抑制や分解を促し、転写後レベルで遺伝子発現を抑制する働きがあります。
- *mdx* マウス；デュシェンヌ型筋ジストロフィーの疾患モデルマウスです。責任遺伝子であるジストロフィンにナンセンス変異を有し、ヒト患者と同様にジストロフィンが発現せず、骨格筋障害を引き起こします。
- CDK6（Cyclin-Dependent Kinase 6）；細胞が分裂する際の周期を調節する因子の一つです。
- FST（Follistatin）；骨格筋の分化や再生を促進する役割を持っています。
- ABCA1（ATP binding cassette subfamily A member 1）；細胞内のコレステロールや脂質を細胞外へ運び出す役割を持つ輸送体であり、炎症を抑える働きもあるとされます。
- 筋衛星細胞；骨格筋の筋線維の表面に存在する幹細胞であり、筋肉が損傷した際に活性化され、筋再生や修復を担う重要な役割を果たすとされます。
- iPS 細胞（induced pluripotent stem cells）；体細胞に初期化因子を導入することで樹立された多能性幹細胞で、さまざまな細胞へ分化可能とされます。

＜研究者のコメント＞

筋ジストロフィーは、有効な治療法がいまだ限られている疾患です。今回の研究で、脂質代謝に関わるマイクロ RNA が、ある意味予想外に骨格筋の再生に重要な役割を果たしていることが明らかになりました。今後、本成果が実際の治療に応用されるよう、さらに検討を重ねていきたいと考えております。

＜論文タイトルと著者＞

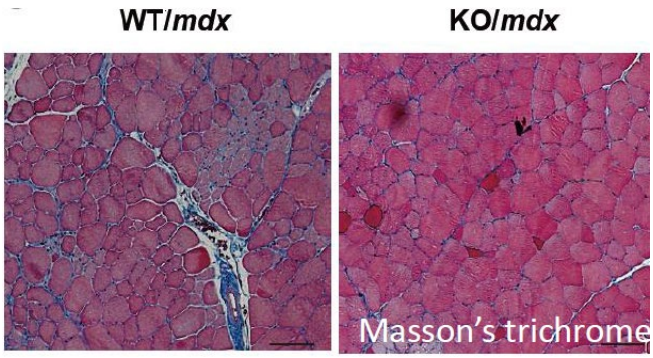
タイトル：MicroRNA-33 inhibition ameliorates muscular dystrophy by enhancing skeletal muscle regeneration（マイクロ RNA-33 の抑制は骨格筋再生を促進し、筋ジストロフィーを改善させる）

著　　者：Naoya Sowa, Takahiro Horie, Yuya Ide, Osamu Baba, Kengo Kora, Takeshi Yoshida, Yujiro Nakamura, Shigenobu Matsumura, Kazuki Matsushita, Miyako Imanaka, Fuquan Zou, Eitaro Kume, Hidenori Kojima, Qiuxian Qian, Kayo Kimura, Ryotaro Otsuka, Noriko Hara, Tomohiro Yamasaki, Chiharu Otani, Yuta Tsujisaka, Tomohide Takaya, Chika Nishimura, Dai Watanabe, Koji Hasegawa, Jun Kotera, Kozo Oka, Ryo Fujita, Akihiro Takemiya, Takashi Sasaki, Yuuya Kasahara, Satoshi Obika, Takeshi Kimura, Koh Ono

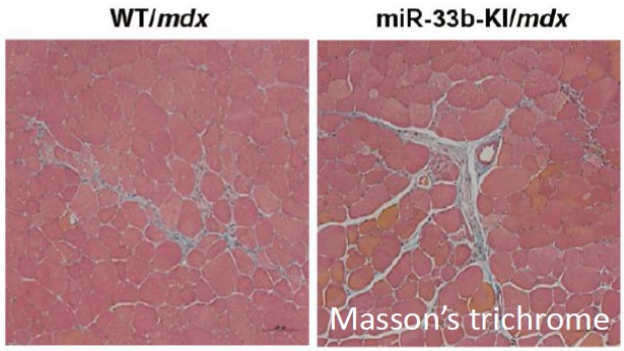
掲 載 誌：*EMBO Molecular Medicine*　DOI：10.1038/s44321-025-00273-9.

＜参考図表＞

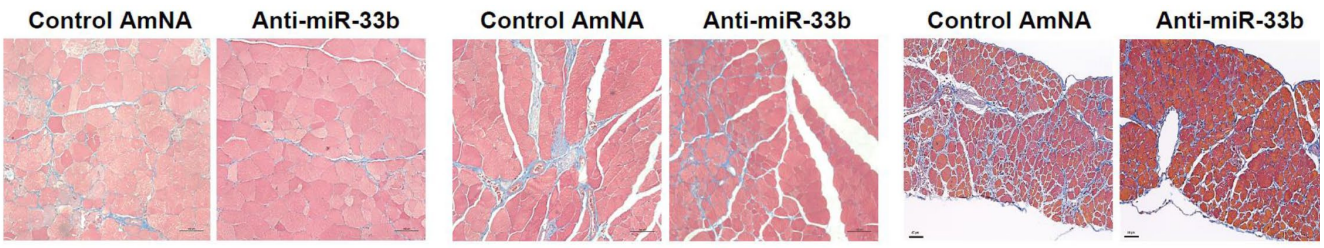
骨格筋のマッソントリクローム染色（青色：線維化を示す）



miR-33a を欠失させると線維化が抑制された（右）



miR-33b を導入すると線維化が促進した（右）



miR-33b を抑制する（anti-miR-33b）と線維化が抑制された（左：前脛骨筋、中：腓腹筋、右：横隔膜）