

F. 健康危険情報

3. その他

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

2009年5月20日-22日, 第50回日本神経学会総会, 仙台. 高橋俊明, 青木正志, 鈴木直輝, 堅山真規, 吉岡勝, 今野秀彦, 林由起子, 西野一三, 埜中征哉, 小野寺宏, 糸山泰人. 肢帯型筋ジストロフィー2B型におけるG3370T変異と臨床経過.

2009年9月12日, 第85回日本神経学会東北地方会, 福島. 高橋俊明, 田中洋康, 吉岡勝, 今野秀彦, 小野寺宏, 八木沼智香子, 早坂美保, 佐藤仁美, 小野寺淳一, 大沼歩, 千田圭二, 小林和夫, 堅山真規, 鈴木直輝, 青木正志, 糸山泰人. PABPN1遺伝子のGCNリピートの非延長を確認した眼咽頭遠位型ミオパチーの1例.

2009年9月23日-26日, 日本人類遺伝学会第54回大会, 東京. 高橋俊明, 青木正志, 鈴木直輝, 堅山真規, 八木沼智香子, 早坂美保, 佐藤仁美, 相場瞳, 伊藤真理子, 阿部恵美, 松村剛, 林由起子, 西野一三, 埜中征哉, 吉岡勝, 今野秀彦, 小野寺宏, 糸山泰人. Dysferlinopathyにおけるミスセンス変異と発症年齢の検討.

2009年10月23日-24日, 第63回国立病院総合医学会, 仙台. 八木沼智香子, 高橋俊明, 佐藤仁美, 早坂美保, 相場瞳, 遠藤重喜, 鈴木直輝, 吉岡勝, 青木正志, 今野秀彦, 小野寺宏, 糸山泰人. ジスフェルリン遺伝子解析における全エクソンシーケンス法とSSCPスクリーニング法との比較.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

2. 実用新案登録

「DMRV 長期経過例における筋障害の検討」

研究分担者 富満 弘之 東京医科歯科大学大学院脳神経病態学 助教

研究要旨

Distal Myopathy with Rimmed Vacuoles: DMRVは疾患概念が提唱されて約30年と短いために、疾患の自然歴も確立していない。DMRVの自然歴を確立することを目的として、長期にわたり診察している患者の臨床症状を検討した。その結果、これまでの概念では障害されないと考えられてきた骨格筋においても障害が起こっていることが分かり、今後の診療の上で大切と考えられた。

A. 研究目的

DMRV は疾患提唱から約 30 年が経過したに過ぎず、疾患の自然歴について不明な点が多い。一方、原因が同定されて DMRV モデルマウスが作製され、そのモデルを用いた治療法も報告された。これから DMRV 患者への治療、臨床試験が検討されている状況である。それにあたり、疾患の自然歴を把握しておくことは非常に大切であるため、今回長期経過例で筋障害について検討した。

B. 研究方法

発症後 41 年経過した症例で、肺炎を罹患して死亡、剖検を行った。生前の発症後 40 年時の状態について、臨床所見、画像所見、電気生理学的所見などで骨格筋の状態を評価した。また剖検時の骨格筋を調べて、DMRV 長期経過時の筋障害について病理学的に検討した。

（倫理面への配慮）

患者および家族には、疾患の特性をよく話し、研究の重要性についても説明を行った。生前は患者および家族の同意を得て GNE 遺伝子の遺伝子診断を行い、画像検査、電気生理学的検査を行った。亡くなられた際には、家族に骨格筋組織を含む全身臓器を摘出して、評価および病理的研究に用いることを説明し、文書にて同意を得たのちに病理解剖を行った。また、その研究結果を匿名にて学会発表、論文投稿することの同意も得て、今回の

検討を行った。

C. 研究結果

発症が 40 歳と遅く、進行もゆっくりで発症後 39 年間立位が可能であった。骨格筋 CT において大腿四頭筋、腓腹筋外側部、肩甲周囲筋などは比較的保たれていた。針筋電図は随意収縮で振幅が小さく early recruitment の所見を認め、基本は筋原性変化と思われたが、その中に高振幅運動単位電位が混在していた。このような変化は口輪筋でも認めた。剖検筋の評価では、大腿四頭筋、腸腰筋だけでなく、肋間筋や横隔膜といった呼吸筋でも間質の増生および脂肪変性、そして縁取り空胞の形成を認めた。

D. 考察

これまで DMRV は外眼筋、顔面表情筋、咽頭喉頭筋、心筋、呼吸筋は障害されないと報告されてきた。しかし、今回の検討で顔面表情筋である口輪筋で電気生理学的に異常を認め、横隔膜、肋間筋などの呼吸筋においては、病理学的に DMRV に特徴的な縁取り空胞を伴う筋変性を認めた。これまで障害されないと報告されてきた筋も、長期経過中に障害が進むことが分かり、今後の診療において嚥下機能、心機能さらに呼吸機能にも注意していく必要があると思われた。

E. 結論

長期経過例を検討した結果、症状として現れていない筋においても障害が進んでいることが分かった。今後はより多くの症例について検討して、自然歴を確立していくことが大切と思われた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

富満弘之, 小林正樹, マイラアザット, 横田隆徳, 水澤英洋. DMRVにおける autophagic vacuole 形成について. 第 50 回日本神経学会総会. 仙台. 2009. 5.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

「長期経過 DMRV における筋力低下の推移」

研究分担者 田中 恵子 金沢医科大学神経内科 特任教授

研究要旨) DMRVの筋力低下の推移を明らかにするため、長期経過が観察し得た自験5例について筋群毎の筋力評価の推移を検討した。その結果、大腿四頭筋は長期間筋力が保たれる一方、大腿屈筋群・大腿内転筋および前脛骨筋が早期から障害され、筋力低下の進行速度も速い傾向が確認された。

A. 研究目的

Distal myopathy with rimmed vacuoles (DMRV)は比較的まれな疾患であることから、その自然経過は充分知られていない。また、本症では、特徴的な筋障害分布を呈することが知られている。そこで、長期間経過観察が可能であった自験例について、筋群毎の筋力の推移を検討した。

B. 研究方法

発症年齢 25 歳から 36 歳の女性 4 例、男性 1 例について、初診時から最終外来診察日までの期間（8 年から 19 年）に施行された四肢各筋群の徒手筋力テストの結果を、経過年数毎にその推移を比較した。さらに、本邦に多い GNE の遺伝子変異である V572L および D176V ホモ接合の各 1 例間、D176V compound heterozygote の 3 例間、および 20 歳代発症群と 30 歳代発症群で検討した。

（倫理面への配慮）

本研究班の倫理審査に基づくアンケート調査に同意が得られた症例を対象に臨床情報の開示に関する同意を得た。

C. 研究結果

GNE mutation の組み合わせにかかわらず、大腿四頭筋は長期経過の間、筋力が保たれていた。D176V/Y675C compound heterozygote の 1 例のみ、発症 6 年後から大腿伸筋群の筋力低下が見られ、大腿屈筋群が比較的長期間保たれる特異な伸展様式が見られた。発症から 10 年間の経過を比較したものでは、1) V572L homozygote と D176V homozygote の比較においては、V572L 例で筋力低下の経過が全体に緩徐で、上肢三角筋・大胸筋・上腕三頭筋が保たれる傾向が見られた。2) compound heterozygote の 3 例については、重症・軽症の差があるものの、D176V/Y675C

compound heterozygote の 1 例以外は、筋群の障害進行過程は同様であった 3) 20 歳代発症・30 歳代発症の群では、筋障害の進行過程に明らかな差は見られなかった。

D. 考察

本研究では、DMRVの筋群別筋力低下の過程を明らかにする目的で、長期経過観察が可能であった5例について各筋群の筋力を経時的に調査した。その結果、遺伝子変異部位や発症年齢に関係なく、大腿四頭筋は長期間筋力が保たれ、一方で、大胸筋・大腿屈側筋群・前脛骨筋は早期から筋力低下を生じ、進行も早い結果であった。しかしながら、異なる経過を呈する例もあることから、今後さらに症例を増やして検討を加え、日常生活動作の障害経過も加えて、その自然経過を明らかにする必要がある。

E. 結論

DMRV 5 例の各筋群での筋力低下の進行過程には個体差があるものの、大腿四頭筋は長期間筋力が保たれる一方、大腿屈筋群・大腿内転筋および前脛骨筋が早期から障害され、筋力低下の速度も速い傾向が見られた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得および実用新案登録

なし

「 傷害筋線維と再生筋線維における GNE の発現誘導 」

研究分担者 熊本 俊秀 大分大学医学部総合内科学第三講座 教授

研究要旨 実験的筋障害・再生モデルマウス筋におけるGNEの発現を、免疫組織化学及び定量的RT-PCR法を用いて調べ、GNEが筋の傷害及び再生過程において誘導されることを示した。

A. 研究目的

縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー（DMRV/HIBM）は、シアル酸生合成酵素であるUDP-N-acetyl-glucosamine 2-epimerase/N-acetyl-mannosamine kinase をコードしている GNE 遺伝子の変異が原因と考えられている（文献1、2）。GNE は正常マウス組織においてユビキタスに発現していることが報告されている（文献3、4）。DMRV/HIBM 筋病理組織では壊死・再生線維をほとんど認めないので（文献5-8）、HIBM 筋組織における GNE 蛋白質の発現は正常筋と変わらなかったとする報告があるが（文献9）、傷害時及び再生時の筋線維における GNE の発現については不明である。我々は、マウスの筋に実験的に傷害を与え、傷害時と再生時の筋線維における GNE の発現について調べた。

B. 研究方法

培養細胞からクローニングしたヒト GNE 遺伝子を用いて、大腸菌発現系で、それぞれ epimerase ドメインあるいは kinase ドメインを含む2個の GST 融合組換え蛋白質を作製した。それらをウサギに免疫し、得られた血清をアフィニティ精製して、抗 GNE ポリクローナル抗体（抗 GNE-E 抗体、抗 GNE-K 抗体）を作製した。C57BL/6 マウス（雄）の右腓腹筋に、cardiotoxin (CTX)を筋注後、1, 2, 4, 7 日後に腓腹筋を採取し、凍結組織標本及び 4% paraformaldehyde 固定・パラフィン包埋標本を作製した。免疫組織化学、免疫電顕、ウェスタンブロッティングを行い、GNE 蛋白質の発現と局在を調べた。Laser-capture microdissection (LCM) を用いて凍結組織切片から傷害筋線維あるいは再生筋線維及び対照として同一切片の非傷害筋線維を採取し、定量的 RT-PCR を行って GNE 遺伝子発現量を測定した。

（倫理面への配慮）

動物実験は大分大学医学部動物実験指針に従って行った（承認番号 H008001）。

患者筋組織は十分な説明と同意に基づいて採取した。

C. 研究結果

作製した抗 GNE 抗体は両者とも in vitro において GNE を特異的に認識し、マウス筋組織から抽出した蛋白質を用いたウェスタンブロッティングで約 79kDa の高さに GNE 蛋白質を検出した。免疫組織化学では、正常筋線維において GNE は α -actinin と共局在しており、過去の報告（文献10）に合致した。免疫電顕では、GNE は Z-line と I-band に局在を認めた。本抗体を用いて CTX 筋障害モデルにおける GNE の発現を調べた。CTX 筋注 1 日後及び 2 日後では、desmin 陰性の傷害筋線維において GNE が強陽性であり、ウェスタンブロッティングでは GNE 蛋白質量の増加を認めた。CTX 筋注 4～7 日後では、成熟筋線維と比較して再生筋線維において GNE が強く染色された。細胞質に対する核の GNE の染色性は、CTX 筋注 4 日後と比較して 7 日後の方が強かった。myogenin 陽性の活性化筋衛星細胞も GNE が陽性であった。免疫電顕では、再生筋線維の核において、GNE は核小体とヘテロクロマチン領域に局在を認めた。免疫組織化学における抗 GNE 抗体の反応は抗原吸収実験によって特異的反応であることを確認した。LCM を用いて採取した傷害筋線維及び再生筋線維では GNE 遺伝子発現が亢進しており、傷害筋線維及び再生筋線維において GNE が誘導されることを確認した。

多発性筋炎の筋を免疫組織化学的に調べたところ、desmin 陰性で NADH-TR 活性の低下した傷害筋線維で GNE の発現が亢進していた。また、再生筋線維（type IIc 線維）では成熟筋線維と比較して GNE の発現が亢進しており、その細胞

質と核に陽性であった。

D. 考察

傷害筋線維及び再生筋線維におけるGNEの発現誘導は、ドライアイス傷害筋においてもみられたことから、cardiotoxin傷害に特異的な現象ではなく、様々な筋傷害でみられる現象であることが示唆される。傷害筋線維におけるGNE発現亢進の意義はまだ不明であり、今後の検討が必要である。筋の再生過程では様々な細胞間相互作用やシグナル伝達が働いているが、例えば再生筋線維においてneural cell adhesion molecule (NCAM) がpolysialylationを受けるように(文献11)、シアル酸も重要な役割を果たしていると考えられる。NCAMのpolysialylationはGNEによって調節される(文献12)。従って、再生筋線維において、発現亢進したGNEはシアル酸調節に預かっている可能性が示唆される。さらに、再生筋線維の成熟と共にGNEが核に集積する知見から、再生筋線維においてGNEの作用は変化することが示唆される。GNEが promyelocytic leukemia zinc finger protein (PLZF) (配列特異的DNA結合転写抑制因子)と結合するという報告があり(文献13)、シアル酸生合成酵素としての機能とは別に、GNEは再生筋線維の核内で転写調節因子として機能している可能性が示唆される。

E. 結論

GNEは筋の傷害及び再生過程において誘導される。

文献

- 1) Eisenberg I, et al. Nat Genet 2001.
- 2) Nishino I, et al. Neurology 2002.
- 3) Krause S, et al. Exp Cell Res 2005.
- 4) Horstkorte R, et al. Eur J Biochem 1999.
- 5) Nonaka I, et al. J Neurol Sci 1981.
- 6) Kumamoto T, et al. Arch Neurol 1982.
- 7) Argov Z, et al. J Neurol Sci 1984.
- 8) Nonaka I, et al. Neuromuscul Disord 1998.
- 9) Krause S, et al. Neurology 2007.
- 10) Amsili S, et al. PLoSone 2008.
- 11) Dubois C, et al. Neuromuscul Disord 1994.
- 12) Schwarzkopf M, et al. Proc Natl Acad Sci U S A 2002.
- 13) Weidemann W, et al. FEBS Lett 2006.

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Nakamura K, Tsukamoto Y, Hijiya N, Higuchi Y, Yano S, Yokoyama S, Kumamoto T, Moriyama M: Induction of GNE in myofibers after muscle injury. Pathobiology (in press)
- 2) Kimura N, Kumamoto T, Oniki T, Nomura M, Nakamura K, Abe Y, Hazama Y, Ueyama H: Role of ubiquitin-proteasome proteolysis in muscle fiber destruction in experimental chloroquine-induced myopathy. Muscle Nerve 39(4): 521-528, 2009

2. 学会発表

- 1) 中村憲一郎、熊本俊秀、守山正胤：正常マウス及びヒト組織におけるGNE蛋白質の発現分布。第50回日本神経学会総会、2009.5、仙台
- 2) 増田曜章、兒玉憲人、新川雄高、迫 祐介、中村憲一郎、木村成志、熊本俊秀：空胞形成ミオパチーの筋崩壊における一酸化窒素合成酵素と酸化ストレスの動態。第50回日本神経学会総会、2009.5、仙台

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

2. 実用新案登録

3. その他

「縁取り空胞を伴う筋疾患における DNA 損傷の検討」

研究分担者 中野 智 関西医科大学神経内科 准教授

研究要旨

筋線維細胞質の縁取り空胞は、封入体筋炎や縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー（DMRV）における筋病理上の診断的特徴である。縁取り空胞には核由来成分が証明されており、空胞の少なくとも一部は筋核の変性産物と考えられる。本研究では、これらの空胞形成が DNA 損傷を伴っているかどうかを検証した。10 例の封入体筋炎患者と 3 例の DMRV、50 例の他の神経筋患者から得られた生検筋のクリオスタットを用い、リン酸化ヒストン H2AX (γ -H2AX: DNA 二本鎖切断の組織学的マーカー) と DNA-PK (DNA 二本鎖切断修復酵素: DNA-PKcs、Ku70、Ku80 で構成されている) に対する特異抗体を用いて DNA 二本鎖切断の有無を免疫組織化学的に検討した。封入体筋炎、DMRV の空胞辺縁には γ -H2AX と DNA-PK の 3 因子の陽性沈着物がしばしば観察された。また、Ku70 と核膜成分であるエメリン、DNA の 3 重蛍光染色では、封入体筋炎筋線維において核の崩壊像が明瞭に観察され、また Ku70 の核への輸送障害が示唆される像が得られた。封入体筋炎と DMRV では、筋細胞の核膜になんらかの異常があり、そのことが核の脆弱性や DNA 二本鎖切断、核輸送障害を引き起こしているものと推定された。

A. 研究目的

封入体筋炎と縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー（DMRV）は、筋病理学的に筋細胞質にみられる縁取り空胞が特徴の進行性の筋疾患で、両者とも有効な治療法がない。縁取り空胞の由来は細胞核であることを示した仕事はいくつか発表されている。これらの核の異常に DNA 損傷が関与しているか検証することが本研究の目的である。DNA 損傷として DNA 二本鎖切断（DSB）を対象とした。

B. 研究方法

DSB のマーカーとして広く用いられているリン酸化ヒストン H2AX (γ -H2AX) に対する特異抗体、DSB 修復酵素である

DNA-PK の 3 つの構成因子 DNA-PKcs、Ku70 および Ku80 に対する特異抗体を用いて免疫組織化学（ペルオキシダーゼ法、蛍光多重染色法）、免疫電顕により、10 例の封入体筋炎患者、3 例の DMRV 患者と 50 例の対照例の筋生検クリオスタット切片で検討した。筋生検の実施に当たっては患者に十分なインフォームド・コンセントを与えた。また、本研究の遂行に当たっては関西医科大学倫理規定に従った。

C. 研究結果

γ -H2AX の免疫組織化学では、病理学的所見のない例ではほとんど陽性反応を認めなかった。皮膚筋炎の perifascicular

atrophy にある筋線維の核や神経原性筋萎縮症の grouped atrophy の小径角化線維の核で陽性反応をみとめた。封入体筋炎組織では、 $74.1 \pm 13.0 \%$ (平均 $\pm$ SD) の空胞化線維の空胞辺縁に陽性沈着物を認めた。また、筋核に注目すると、空胞化線維で $64.7 \pm 7.1 \%$ (平均 $\pm$ SD)、非空胞化線維では $25.7 \pm 8.7 \%$ の核で陽性であり、有意 ($p < 0.01$) に空胞化線維の核が γ -H2AX に陽性であった。つぎに DNA-PK の免疫組織化学では、いずれのコンポーネントも空胞辺縁でしばしば陽性であった。また Ku70 は細胞質に封入体を形成していた。次に Ku70 の分布を蛍光 3 重染色 (Ku70、エメリン[核膜のマーカー]、DNA) で検討したところ、再生筋線維では Ku70 はエメリンで囲まれた範囲内に局限していたが、封入体筋炎の空胞化線維ではその位置関係がくずれて、Ku70 陽性沈着物と核の断片と入り乱れてみられた。また、核膜が破れている像も見られた。一方、核膜が破れておらず Ku70 が核外にあるような像も観察された。免疫電顕では、細胞質の Ku70 陽性沈着物、核由来と考えられる構造物の周囲に陽性沈着物を認めた。

DMRV においても空胞壁に γ -H2AX、DNA-PK の 3 因子が証明された。

D. 考察

封入体筋炎と DMRV の筋細胞では、核の変性・空胞形成と並行して DNA 二本鎖切断 (DSB) が生じている。また、DSB 修復酵素活性化因子 Ku70 の細胞質・核間輸送の障害が認められ、このことがさらに DSB を促進させていると考える。

Perifascicular atrophy の筋細胞核など、一部の病的筋線維の核でも γ -H2AX 陽性を示したことから、封入体筋炎では、筋細胞核崩壊を生じさせる別のファクタ

ーを考える必要がある。核膜ラミンの遺伝子異常により、核膜が物理的に脆弱になり、DSB が誘発され、あるいは、核細胞質間輸送障害が起こるなどの変化が明らかにされている。このことから、核膜構成成分の異常により封入体筋炎や DMRV の核崩壊・縁取り空胞の形成が引き起こされている可能性がある。

E. 結論

封入体筋炎、DMRV の筋細胞の核変性・縁取り空胞形成には DNA 二本鎖切断が関与している。核膜変性によりこれらの変化が生じていると推定される。今後は核膜構成成分の変化についての検討が必要である。

F. 健康危険情報

報告すべきことなし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Kinoshita Y, Ito H, Hirano A, Fujita K, Wate R, Nakamura M, Kaneko S, Nakano S, Kusaka H. Nuclear contour irregularity and abnormal transporter protein distribution in anterior horn cells in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neuropathol Exp Neurol* 68:1184-92, 2009

2) Shinde A, Kunieda T, Kinoshita Y, Wate R, Nakano S, Ito H, Yamada M, Kitamoto T, Nakamura Y, Matsumoto S, Kusaka H. The first Japanese patient with variant Creutzfeldt-Jakob disease (vCJD). *Neuropathology* 29, 713-719, 2009

3) Ohnishi S, Ito H, Suzuki Y, Adachi Y, Wate R, Zhang J, Nakano S, Kusaka H, Ikehara S. Intra-bone marrow-bone marrow

transplantation slows disease progression and prolongs survival in G93A mutant SOD1 transgenic mice, an animal model mouse for amyotrophic lateral sclerosis. Brain Res 1296:216-24, 2009

4) 中村聖香, 和手麗香, 新出明代, 朝山真哉, 中野智, 日下博文. HIV 感染に関連した小脳性運動失調症の1例 臨床神経学 49:651-655, 2009

2. 学会発表

1) 封入体筋炎における核蛋白質の分布異常—免疫電顕による検討、第50回日本神経学会総会

西井誠, 中野智, 中村聖香, 和手麗香, 新出明代, 金子鋭, 日下博文 2009/05、仙台

2) 筋疾患筋組織における O-GlcNAc 修飾白の分布、第50回日本神経学会総会

中村聖香, 中野智, 西井誠, 和手麗香, 新出明代, 金子鋭, 日下博文 2009/05、仙台

3) 骨格筋 channelopathy の運動負荷試験、第50回日本神経学会総会

中野智, 齋藤朱実, 迫田俊一, 新出明代, 金子鋭, 日下博文 2009/05、仙台

4) 好塩基性封入体を伴う成人発症運動ニューロン病での autophagy 関連蛋白の免疫組織化学、第50回日本神経学会総会

藤田賢吾, 金子鋭, 伊東秀文, 木下芳美, 中村正孝, 西井誠, 和手麗香, 中野智, 日下博文 2009/05、仙台

5) 長期の臨床経過を示した弧発性筋萎縮性側索硬化症の一部検例、第50回日本神経病理学会総会学術研究会

西井誠, 伊東秀文, 木下芳美, 中村聖香, 朝山知子, 朝山真哉, 中村正孝, 藤田賢吾, 和手麗香, 新出明代, 中野智, 日下博文 発表年月 2009/06、高松

6) レボドパ反応性でパーキンソン病様の経過をたどった進行性核上性麻痺の1剖検例、第50回日本神経病理学会総会学術研究会

中村聖香, 伊東秀文, 新出明代, 朝山真哉, 中村正孝, 西井誠, 木下芳美, 藤田賢

吾, 朝山知子, 和手麗香, 中野智, 日下博文 2009/06、高松

7) コルヒチンミオパチーの1例、第1回日本神経病理学会近畿地方会

中野智, 中村聖香, 西井誠, 金子鋭, 日下博文 2009/12、京都

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

「東大神経内科における生検筋で Autophagic vacuole を
特徴とするミオパチー症例について」

研究分担者 清水 潤 東京大学医学部附属病院神経内科 講師

研究要旨 Autophagic vacuole を認めるミオパチーの臨床像の広がりを確認する目的で、当院症例の臨床病理像を確認した。34年間でDMRV 35例認めたが転医例も多く、DMRVの治療と臨床像検討には多施設の協力が必要である。Autophagic vacuole を認めるミオパチーの中にはDMRVと病理像は類似しながらGNE遺伝子を認めない例があり、その中には、近位筋の障害が目立つ例、DMRVと筋障害程度も差がない例も存在した。GNE遺伝子を認めないDMRV類似の症例の原因解明が必要である。

A. 研究目的

Autophagic vacuole を認めるミオパチーの臨床像の広がりを確認する目的で、1) 東大神経内科における Autophagic vacuole を認めるミオパチーを確認し、2) 臨床的 DMRV 症例に関して遺伝子変異の有無で臨床像を比較した。

B. 研究方法

1977 年～2009 年の期間で当科にて病理診断がなされ、病理組織で筋変性に関与すると判断される Autophagic vacuole が確認された症例を抽出し、臨床像を後方視的に解析した。

（倫理面への配慮）
東京大学および協力施設の倫理規定を遵守し、個人の情報は表に出ることがないように細心の注意を払い、プライバシーの保護には充分配慮した。

C. 研究結果

（1）症例数

臨床診断 DMRV 35 例、DMRV との鑑別が問題となる非典型例 6 例、Autophagic vacuolar myopathy 3 例、OPDM または OPMD 16 例 が存在した。

（2）DMRV35 症例

男女比は 19:16 であり、遺伝子検討で GNE 変異例 10 例（homozygous V572L 4 例、heterozygous 6 例）、変異(-)例 5 例、未

検例 20 例が存在した。症例の発生頻度は、平均 1.1 例 / 年であった。このうち詳細な臨床情報のある例は 26 例であった。当院ケース 21 例の精査後のフォローは、3 年以内の脱落が 9 名、4～15 年 7 名、15 年以上 5 名であった。現在 4 名（7 年、18 年、19 年、42 年）がフォロー中であった。

（3）GNE 変異群と変異(-)群の比較

GNE 変異例 10 例の筋力低下の程度、筋力低下の分布の多くは、上肢筋群 > 下肢筋群、大腿四頭筋(Qd) > 大腿屈筋(Hm)、下腿屈筋(GC) > 下腿伸筋(TA)の傾向であった。GNE 変異(-)群の中には、変異群と発症年齢や筋力低下と分布で区別ができない症例がある一方、四肢全体に筋力低下が目立つ例、下肢近位筋に障害が強く下腿部屈筋伸筋が保たれた例が存在した（表 1）。

四肢深部反射と筋力の関連では、筋力に比較して深部反射の低下している症例を遺伝子変異群、変異(-)群ともに多数例認めた。末梢神経伝導速度検査は、GNE 変異例 10 例のうち、5 例で施行されており（表 2）、腓腹神経伝導検査(sural n.)の振幅、運動神経伝導検査での振幅に対する速度において、年齢を考慮して低下を見せる症例が存在した。

D. 考察

当施設33年間で、DMRV、OPDM/OPMDとも発症例数は限られ転医例も多く、臨床像の把握や治療検討のためには施設間の協力が必要と考えた。GNE遺伝子異常を認める10例では、筋力低下の分布の特徴が比較的均一であった。一方、DMRV と類似の病理所見をとりながらGNE遺伝子異常を認めない例が5/15例存在した。5例の中には、近位筋の障害が目立つ例、DMRVと筋障害程度も差がない例も存在した。GNE遺伝子を認めないDMRV類似の症例の原因解明が必要である。GNE遺伝子異常群の中には、反射が低下し、伝導検査で異常を認める例が多く含まれた。後方視的検査で検査精度は限られたが、筋力に反した反射低下特徴は本疾患の特徴と考えた。末梢神経障害の有無に関する前向き検討が必要である。

E. 結論

DMRV の臨床検討には他施設間の共同検討が必要である。GNE 遺伝子異常を認めないDMRV 類似の臨床像をとる症例群が存在し、原因解明が必要である。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表 なし

2. 学会発表

Clinical and pathological features of myopathy associated with anti-SRP antibodies. 14th ICWMS Geneva, Switzerland(2009)

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得 なし

2. 実用新案登録 なし

3. その他 なし

表1. GNE遺伝子異常を認める例と認めない例の臨床像の比較

症例	発症	性	筋力										深部反射			CK (IU/L)
			Del	Bi	TR	WE	WF	Ilio	QD	HM	TA	GC	Bi	PTR	ATR	
1	40	F	5	5-	5-	5	5	2-3	5	4	5-	5-	↓	↓	↓	511
2	25	M	2	0-1	4-	4-			5-	2	0-1	0-1	↓	N	↓	214
3	16	F	4+	4+	4+	4	4	2+	4+	2+	3	2	消失	↓	消失	233
4	18	F	3+	3+	4	3	3	3-	5-	3-	0-1	0-1	消失	N	消失	259
5	19	M	4-	5-	5-			4	4-	3	2-1	3	N	N	消失	533
6	26	M	5-	5-	5	5	5	5	5-	4	3	4	↓	↓↓	↓	2071
7	25	F	5	5	5-	5-	5-	4+	5	4-	3	5	↓	N-↓	消失	248
8	23	M	5	4	4	5	5	3	5	3	4	5	↓	↓	↓	1310
9	41	F	5	5-	5	5-	5-	4+	5	4	1	5	N	N	↓↓	121
10	36	M	5	5	5	5	5	5	5	1	1	5	↓↓	↓↓	↓↓	764
11	27	F	5	5	5	5	5	3+	3+	2	0-1	5	N-↓	N-↓	N-↓	984
12	54	M	4	4	4	4	4	4	4	4	3	4+	~↓	消失	消失	57
13	33	M	4+	4-	4	4+	3	2	5	3	2-	4	消失	N	消失	414
14	31	M	3	3-	5-	5	5	0-1	5	1~2	5	5	↓↓	亢進	?	960
15	40	F	5	5	5	5	5	4	4	5-	4+	4+	↓	↓↓	↓	57

表2. GNE遺伝子変異症例の神経伝導検査

症例		性	SCS		MCS	
			sural	n. (μV/ m/sec)	(mV/ m/sec)	
5	19	M		<u>19.4/42.7</u>	Med:13.3/58.7	Per:5.8/57.9
6	26	M		<u>Rt: 8.3/45.5(Lt: 6.9/53.2)</u>	Med:21.1/61.0	UL:0.47/48.7
7	25	F		<u>2.59/53.5</u>	Med:16.6/55.6	Tib:14.0/48.0
9	41	F			<u>Tib:9.3/41.7</u>	Per:0.6/51.2
10	36	M		<u>4.74/35.7</u>	<u>UL:17.4/43.5</u>	<u>Tib: 5.6/31.6</u>

「封入体筋炎における被検筋による針筋電図所見の違い：深指屈筋の有用性」

研究分担者 園生 雅弘 帝京大学医学部神経内科 准教授

研究要旨 封入体筋炎（IBM）の針筋電図では、しばしば神経原性変化が混入するとされ、このために筋萎縮性側索硬化症（ALS）などと誤診される場合もある。しかし、これまで被検筋による所見の違いを検討した報告はない。IBMでは深指屈筋（FDP）が特に障害されやすいことが知られている。今回我々はIBM16例のFDP、上腕二頭筋（BB）、大腿直筋（RF）の筋電図所見を比較した。その結果FDPでは低振幅・thin 運動単位電位（MUP）が高頻度で見られたが、BB・RFでは高振幅・thick MUP が比較的多く見られた。IBMにおいてはFDPを被検筋に選べば、神経原性変化と見誤ることなく、容易に筋原性と診断できるものと推測された。

A. 研究目的：DMRVの重要な鑑別疾患であるIBMでの被検筋による針筋電図所見の差を検討し、どの筋を選ぶことが正しい診断につながるかを明らかにする。

B. 研究方法：対象は2004年以降6年間に当院ないし関連施設において、針筋電図が施行され、筋病理からIBMと診断された16例。各種安静時活動の出現の有無、随意収縮時活動の定性的評価所見について後方視的に検討した。

（倫理面への配慮）筋電図記録と診療録を後ろ向きに検討する研究であり、当院倫理委員会審査を必要としない案件であることを確認した。

C. 研究結果：FDP 14例、BB 13例、RF 8例の筋電図所見が得られた。線維自発電位、陽性鋭波はいずれの筋でも高頻度に認められたが、線維束自発電位はいずれの筋でも全く認められなかった。随意収縮時所見では、ミオパチーの特徴とされる低振幅MUPはFDP 57%の症例で認められたが、残る2筋はいずれも0%、thin MUPはFDP 86%、BB 46%、RF 25%で、いずれもFDPで有意に高頻度であった。また高振幅MUPはFDP 21%、BB 62%、RF 75%で、FDPで有意に少なかった。

D. 考察：IBMでは、針筋電図にて高振幅、長持続時間のMUPがしばしば見られ、神経原性変化の混在を示唆する報告が多い。また、このためALSと誤診されることもしばしばある。一方で、定量筋電図やマクロ筋電図による検討ではやはりミオパチーであると報告もあり、議論が分かれていた。し

かし、これまで被検筋による所見の違いを検討した報告はなく、これらの検討結果の違いを被検筋の差と関係づけて論じた報告もない。本報告ではIBMで臨床的にも強く障害されるFDPでは低振幅・thin MUPが主体であった。一般に筋原性疾患では障害高度の筋を選ぶことが正しい診断に結びつくことが示唆された。

E. 結論

IBMにおいて、FDPを被検筋に選べば、容易に筋原性と診断できるものと推測され、ALSとの鑑別にも有用と考えられた。また、障害が最も高度のFDPにおいて筋原性変化が明らかであることは、IBMの本質がミオパチーであることを支持するものと考えられた。

F. 健康危険情報：特になし

G. 研究発表

1. 論文発表：準備中

2. 学会発表

1) 北國圭一、園生雅弘、村嶋英治他：封入体筋炎における被検筋による針筋電図所見の違い：深指屈筋の有用性. 第51回日本神経学会総会，東京，5，2010（予定）。

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）：なし

「縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチーにおける TDP-43 の蓄積に関する研究」

研究分担者 杉江 和馬 奈良県立医科大学 神経内科 講師

研究要旨

TDP-43はユビキチン陽性封入体を有する前頭側頭葉変性症（FTLD-U）で同定され、近年遺伝性封入体筋症を伴うFTLD-U（IBMPFD）の筋組織でも確認された。今回、IBMPFDと同様に遺伝性封入体筋症である縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー（DMRV）でのTDP-43の蓄積を検討した。対象はGNE変異を有するDMRV患者5例で、多発筋炎（PM）5例、正常5例を対照として、筋組織でのTDP-43発現を病理学および生化学的に検討した。また、DMRVモデルマウス3例（週齢：15週、32週、56週）においても同様に検討した。TDP-43は、正常例、PM例では核でのみ認めた。DMRV例では、核に加え、細胞質と縁取り空胞でユビキチンと共局在し、一部はリン酸化neurofilamentと局在した。ウェスタンブロット解析では、FTLD-Uの脳組織と同様、43kDaの濃いバンドとより高分子の淡いバンドを認めた。DMRVモデルマウスでは成長に伴いTDP-43の蓄積を認めた。DMRVは中枢神経でのTDP-43発現を示す疾患群と共通の病態基盤を有する可能性が示唆された。

A. 研究目的

TDP-43は、核内に局在する不均一リボ核酸蛋白の一種で、ユビキチン陽性封入体の主要構成成分として、2006年に初めて前頭側頭葉変性症（FTLD-U）と筋萎縮性側索硬化症（ALS）で同定された。2008年には、家族性および孤発性ALSでTDP-43遺伝子異常が発見され、TDP-43 proteinopathyの概念が確立しつつある。

一方、2008年に、Valosin-containing protein（VCP）遺伝子異常による封入体筋症と骨Paget病を伴うFTLD-U（IBMPFD）において、脳組織と同様に、初めて筋線維の細胞質にもTDP-43の蓄積が確認された。

今回、IBMPFDと同様に遺伝性封入体筋症である縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー（DMRV）において、筋変性の原因解析および病理学的な発症メカニズムの解明を目指し、筋組織でのTDP-43の蓄積を検討した。本研究は、効果的な治療が未確立である遠位型ミオパチーの治療法開発に向けた臨床実態把握調査の一助とする。

B. 研究方法

研究対象は、UDP-N-acetylglucosamine 2-epimerase/N-acetylmannosamine kinase（GNE）遺伝子異常を有するDMRV患者 5例で、多発筋炎（PM）5例、正常5例を対照とした。全例で大腿四頭筋あるいは上腕二頭筋で筋生検を施行した。方法は、生検で得られた新鮮凍結筋を用いて、筋組織でのTDP-43の発現を病理学および生化学的に検討した。

また、国立精神・神経センターで開発されたDMRVモデルマウス（*Gne*^{hGNEΔ176V}-Tgマウス；Malicdan M. Hum Mol Genet 2007）3例（週齢：15w、32w、56w）から得た新鮮凍結筋を用い、同様に筋組織でのTDP-43の発現を病理学および生化学的に検討した。

（倫理面への配慮）

DMRV患者を含めた筋生検を施行された患者には、臨床研究に関する倫理指針および当該研究施設で定めた倫理規程を遵守して、同施設倫理委員会で承認された説明書を用いて生検筋の研究利用について十分な説明の上、所定の同意書に署名をしていただいた。また、当該研究施設で管理するDMRVモデルマウスを用いた研究利用においても、動物実験等の実施に関する基本指針および

当該研究施設で定めた倫理規程を遵守して研究を遂行した。

C. 研究結果

TDP-43の発現は、正常例、PM患者では核でのみ認めた。DMRV患者では、核に加え、細胞質と縁取り空胞で散在していた。また、ユビキチンと共局在し、一部はリン酸化 neurofilament、tauとも共局在した。リン酸化TDP-43は、TDP-43と同様の発現パターンを示した。ウェスタンブロット解析では、FTLD-Uの脳組織と同様、正常より濃い43kDaバンドとより高分子の淡いバンドを認めた。

一方、DMRVモデルマウスでは、DMRV患者と同様に、筋組織において病理学的に生化学的にTDP-43の発現を認めた。さらに、成長に伴ってTDP-43が蓄積することを示した。

D. 考察

DMRV患者とDMRVモデルマウスの筋組織において、IBMPFDと同様に、TDP-43の発現を核だけでなく細胞質にも局在することを病理学的に示した。TDP-43の発現の時期はモデルマウスにおける検討から、rimmed vacuoleの形成より早く、アミロイドβの発現や筋力低下の出現と同時期の出生30週前後が予想される(図)。

また生化学的に43kDaのバンドとより高分子のバンドの発現は、FTLD-UやALSの脳組織と同様のパターンであった。このことは、脳組織と同様に、筋組織においても、異常リン酸化されたTDP-43の発現が示唆される。

これまでの中枢神経におけるTDP-43の研究で、1) TDP-43の修飾から異常TDP-43の蓄積によるtoxic gain-of functionと、2) TDP-43の核から細胞質へのmislocationに

よる生理機能の喪失でのloss-of-function、による細胞変性が推測されている

(Hasegawa M, 2008)。今回の解析から、DMRVでの筋細胞変性にもTDP-43を介した経路の関与も示唆される。また、エンドソームの膜輸送に関与する蛋白ESCRTの発現抑制での培養細胞での研究(Filimonenko M, 2007)で、オートファジー障害とTDP-43の蓄積との関連性が推測されていることから、TDP-43とrimmed vacuoles形成との関与の可能性も疑われた。

E. 結論

DMRVは中枢神経でのTDP-43発現を示す疾患群と共通の病態基盤を有する可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

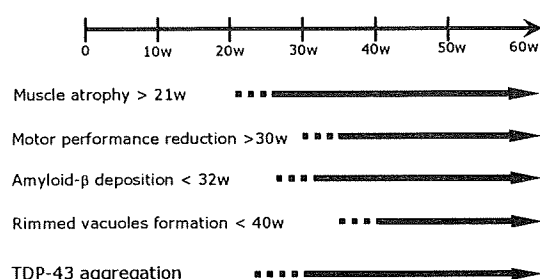
1. 論文発表

- 1) Sugie K, Hayashi YK, Kin T, Goto K, Nishino I, Ueno S. Hemiatrophy as a clinical presentation in facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Neurology*. 73:e24, 2009.
- 2) Kataoka H, Sugie K, Terashima M, Koizumi M, Horikawa H, Nishino I, Nonaka I, Ueno S. Isolated inflammatory myopathy with rimmed vacuoles presenting with dropped head. *Neuromuscul Disord*. 19:853-855, 2009.

2. 学会発表

- 1) Sugie K, Noguchi S, Malicdan M, Ogawa M, Nonaka I, Ueno S, Nishino I. Aggregation of TDP-43 in patients of distal myopathy with rimmed vacuoles or hereditary inclusion body myopathy. The 14th International Congress of the World Muscle Society (WMS), September 9-12, 2009, Geneva,

図 DMRVモデルマウスでの発現



Switzerland.

2) Sugie K, Noguchi S, Kimura A, Komaki H, Kaneda D, Nonaka I, Ueno S, Nishino I. Clinical features of cardiac involvement in autophagic vacuolar myopathies characterized by autophagic vacuoles with sarcolemmal features (AVSF). The 9th Asian and Oceanean Myology Center (AOMC) Scientific Meeting, March 24-26, 2010, Seoul, Korea.

3) 杉江和馬、野口 悟、May Malicdan、小川 恵、埜中征哉、上野 聡、西野一三、縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチーにおける TDP-43 の発現. 第 50 回日本神経学会総会、2009 年 5 月 21-23 日、仙台.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定含む）

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

「DMRV患者の筋力低下の経過」

研究分担者 大矢 寧 国立精神・神経センター病院神経内科 医長

研究要旨 DMRV患者の等尺性収縮の筋力を実測した。筋力低下の進行には個人差が大きい。進行が早い患者では数年で筋力測定できる部位がなくなった。進行が遅い患者では、筋力測定可能部位は患者の状態によって異なる。また歩行可能でも、膝伸展のみなど測定可能な部位は少ないことが多い。

A. 研究目的

今後の治療効果判定にも、筋力の自然経過の把握が必要である。

$\beta 2$ 刺激薬 clenbuterol 内服は筋細胞での蛋白合成促進をもたらしうするため、倫理委員会の承認のもと、希望者で投与・経過観察したが、DMRV 患者での筋力を長期観察し得た。

自然経過も少しずつ追える患者もみられるが、まだ十分な経過は追えていないため、筋量の評価のためのDEXAの結果、分布の検討もあわせて検討した。

B. 研究方法

筋力測定:は手持ち筋力計(hand-held dynamometer)のJTech Power Track Commanderを使用し、等尺性収縮のmake testを行った。再現性が比較的得られやすい部位として、端座位での膝関節伸展、膝関節屈曲、また仰臥位での肘関節屈曲（伸展位180度弱で、加えて屈曲90度で）と肘関節伸展（肘を固定して90度で）を主に選んだ。痛みを生じる場合や疲労しやすい部位もあり、とくに反復で漸減する場合は平均値ではなく、確実な最高値を採用した。手指については、デジタル握力計での握力、JTech Pinch Track Commanderを使用し、側面つまみ、母指・示指(1-2)つまみ（母指を下に、示指を上にして測定）、母指・小指(1-5)つまみを調べた。

骨密度検査の二重X線吸収法(DEXA)で体組成分析を行い、四肢での骨・脂肪を除いたlean massを調べた。

（倫理面への配慮）測定自体は以前より診療の一環として行っているものである。

C. 研究結果

1. 経過が早い2例

[症例1] G1765C homozygote の18歳男性はclenbuterol 内服後に、上肢、ピンチ力は当初増加、その後に低下した。下肢では当初、前脛骨筋は比較的保たれ、下腿後面から萎縮した。とくに膝伸展力は進行性に低下し、2-3年で下肢筋力は測定できなくなった。

[症例2] G1765G/C580T の24歳女性疲労などで上下しつつも、進行性に低下した。27歳起立歩行困難、這って室内移動するようになり、下肢筋力は測定不能、32歳はつまみ力のみ測定可能であった。

この2例は膝屈曲が比較的残存し測定できた。

2. 比較的遅い症例

D176V/V52L の40歳女性内服なしで1年に、筋力はほぼ不変ではあったが、異常に乏しい一部筋では若干上昇傾向もみられた。

他の患者でも、下肢では膝伸展しか測定できないことは多かった。

3. DEXAによる四肢のlean massの歩行可能患者8名で経過は、ほぼ不変ないし漸減傾向であった。下肢で低下が明らかにみられたが、浮腫が生じて増加が1例でみられた。

D. 考察

それほど困っていない患者では筋力も測定できる部位が多いものの、継続して通院していただくことができる患者は少ない。進行した患者では測定できる部位がなくなるが、ADLが低下して通院自体も困難になる。

進行の遅い患者での筋力の一時的な増加には、慣れないし運動不足があった可能性が考えられた。

DEXAの四肢のlean massは筋萎縮の進行を反映して、とくに下肢で低下がみられた。浮腫による修飾がありうるので注意を要するが、有用性はある。

GNE異常によるDMRVで、罹患・萎縮が目立つのは、前脛骨筋（まれに下腿三頭筋から萎縮が進行することもある）、大内転筋（まれに長内転筋は比較的残存していることもある）、ハムストリング、胸鎖乳突筋であり、ついで、腰部傍脊柱筋、殿筋、前腕（他の多くの筋疾患と同様に手指IP/DIP関節屈曲から弱くなる傾向）であった。大腿四頭筋は残存しやすいが、萎縮が始まる部位に個人差があり、萎縮が早い患者では直線ないし曲線的に進行性に筋力は低下した。

Myofibrillar myopathyやFHL1遺伝子異常でも類似の症状を示す患者もいるが、少数例の経験ではあるが、GNE異常患者に比較し大内転筋が残存傾向があった。Myofibrillar myopathyでは呼吸筋罹患を生じることもあり、注意を要すると考えた。

E. 結論

DMRV 患者の筋力低下の進行は個人差が大きいが、筋力の実測でも評価できる。進行が早い患者では数年で筋力測定できる部位がなくなることがある。進行が遅い患者もいるが、筋力測定可能部位は患者の状態によって異なる。歩行可能でも、膝伸展のみなど測定可能な部位は少ないことがある。

DEXA による四肢の lean mass も筋量の評価には有用性がある。

F. 健康危険情報 とくになし

G. 研究発表

1. 論文発表 まだされていない。
2. 学会発表 まだされていない。

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

「遺伝子診断に基づく縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー自然歴把握
のための患者アンケート解析結果」

研究分担者 中村 治雅 国立精神・神経センター病院

治験管理室 室長補佐・神経内科 医師

研究協力者 森 まどか 国立精神・神経センター病院 神経内科 医師

研究要旨

縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー（DMRV）のアンケート調査により自然歴を調査し、機能評価スケールDMFSを作成した

A. 研究目的

縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー（DMRV）は本邦に多く集積するミオパチーであるが、遺伝的に確定された患者の自然歴に関する統括的な研究がなされていない。当センターの研究グループからの報告により、モデル動物においては、シアル酸補充治療の有効性が示されており、今後、患者を対象とした治験・臨床研究の実施が検討されている。しかしながら、これまでにDMRVの臨床評価項目は確立されていない。治験・臨床研究の試験計画作成、実施においては、有効性を適切に評価できる臨床評価項目の確立は急務であり、遺伝子診断において確定された患者の自然歴把握患者アンケートを施行した。

B. 研究方法

GNE遺伝子変異を持ち告知を受けた20歳以上のインフォームドコンセントを得られたDMRV患者を対象に質問票を配布し郵送で回収した。ADLにつき自立から全介助まで5段階に分類したADLスコア表DMFS（distal myopathy functional scale）を作成し、年齢の記載欄を設け経時的な変化を追うことを試みた。

（倫理面への配慮）質問票は、遺伝子解析の結果を含む情報を登録することについてのインフォームド・コンセントを同意書として得ることを必須とするとともに、研究対象者となる者が研究対象者となることを拒否できるよう十分に配慮した。取り扱い情報は、遺伝子解析の結果を含む個人情報であり個人情報管理について

は十分な配慮を行った。本研究は厚生労働省・文部科学省「疫学研究に関する倫理指針」を準拠し、行政機関の保有する個人情報の保護に関する法律を遵守した。

C. 研究結果

有効回答は57名、43.4は、行政機関（22-81）、男性20人、女性37人であった。初発症状は25.9（14-56）歳で出現、DMFSに適切に回答した患者は65名、過去の経時的記載で50名であった。ADL障害は年齢や性別に相関せず個人差があり、発症年齢が早いほど重症であった。遺伝子変異別ではホモ接合では複合ヘテロ変異の患者に比較し有意に早い使用開始時期が早く20歳時のDMFSが小さかった。

D. 考察

これまでに、DMRVの各遺伝子変異と臨床症状との間の相関には定見がなかったが、我々の調査でホモ接合が重症であることを見いだした。しかしホモ接合患者にV572L変異が多く、V572Lのホモ接合が重症であることを意味している可能性がある。

E. 結論

DMRVに対する治療効果を判定するため患者の自然歴、効果判定のための臨床評価項目として、DMFSを作成した。DMFSによる患者のhistorical controlを得ることができ、今後の

治験・臨床研究のための基礎資料が集積された。DMFS は過去及び現在の自然経過を評価するために有効な指標と考えられた。DMFS は臨床評価項目の一つとして、治験・臨床試験実施の際に利用できる可能性があり、さらには、他の遠位型ミオパチーにも適応できる可能性がある。

F. 健康危険情報
特になし

G. 研究発表
1. 論文発表
なし

2. 学会発表
2010 年日本神経学会総会、2010 年 world muscle society 学術会議（予定）

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業
「遠位型ミオパチーの実態調査」班（研究代表者 西野一三）
縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー（DMRV）臨床調査質問票

この質問票は、縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー（以下 DMRV と略します）の患者様のうち、遺伝子検査を行って GNE 遺伝子（UDP-N-acetylglucosamine 2-epimerase/N-acetylmannosamine kinase） に変異があることが確認できる方と
その方の主たる介護者様へお願いしております。

該当される方がお答えください。また、お返事の内容につきましては、こちらから文書で確認をさせていただくことがございます。

ご理解とご協力をお願い申し上げます。

ふりがな：

お名前：

生年月日：

性別：

年齢： ☐ 男性 ☐ 女性 （☒ または ☐ でチェックを入れてください）

ご住所：

記入して頂いた日付 平成 年 月 日

- ◇ この質問票は、学術的な調査のためにのみ利用されるものです。
- ◇ 個人情報 は 厳重に管理され、結果は、国立精神・神経センター神経研究所 疾病研究一部内で許可を受けた限られた人員のみがアクセスできるデータベースとして保管されます。
- ◇ この臨床調査に協力しないことで、今後の診療行為あるいは検索などのうえで、いかなる不利益をも生じません。
- ◇ この臨床調査研究の結果は、個人情報を完全に除外したデータとして、学会あるいは論文発表に用いることがございます。

質問票の記入方法と返信方法

1. 配布された用紙を用いていただいても、プリントアウトしてボールペンなどで記入していただいても、ダウンロードして word 文書として記載していただいた後、プリントアウトしていただいても結構です。