

201128079B

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

筋チャンネル病および関連疾患の診断・治療指針作成
および新規治療法開発に向けた基盤整備のための研究

平成22年度～23年度 総合研究報告書

研究代表者 高橋 正紀

平成24（2012）年 3月

目 次

I : 総合研究報告

「筋チャンネル病および関連疾患の診断・治療指針作成および新規治療法開発に
向けた基盤整備のための研究」 1

研究代表者：高橋 正紀 大阪大学大学院医学系研究科 神経内科学 助教

(資料) 平成22年度 班員会議・ワークショップ 13

(資料) 平成22年度 セミナー 14

(資料) 平成23年度 患者講演会 15

(資料) 平成23年度 班員会議・ワークショップ 16

(資料) GeneReviews 日本語版 (班による翻訳)

低カリウム性周期性四肢麻痺 (Hypokalemic Periodic Paralysis) 17

高カリウム性周期性四肢麻痺 1 型 (Hyperkalemic Periodic Paralysis Type 1) 28

先天性ミオトニー (Myotonia congenita) 36

筋強直性ジストロフィー1 型 (Myotonic Dystrophy Type 1) [Steinert's disease] 43

筋強直性ジストロフィー2 型 (Myotonic Dystrophy Type 2 (DM2)) 52

II : 研究成果の刊行に関する一覧表 61

III : 研究成果の刊行物・別刷 71

「筋チャンネル病および関連疾患の診断・治療指針作成および新規治療法
開発に向けた基盤整備のための研究」

研究代表者： 高橋 正紀 大阪大学大学院医学系研究科 神経内科学 助教

研究要旨： 一次性チャンネル病について遺伝子診断を精力的に行い、いくつかの新規変異を含む異常を確定した。特に、イントロン領域の変異による Na チャンネルミオトニーの例を世界で初めて見出した。われわれが遺伝子解析した症例を中心に文献も検索し、本邦で高頻度に見られる変異・臨床的特徴などを網羅し、一般臨床家に Web で公開した。診断に有用な筋筋電図所見を明らかにするとともに、原因遺伝子推定のためのフローチャートの妥当性を検証した。未報告の新規変異ではチャンネル機能の解析を行い、病態との関連を明らかにした。さらに既知の遺伝子に異常のない症例について次世代シーケンサーによる解析を施行し、周期性四肢麻痺の新たな原因遺伝子の候補を見出した。

二次性チャンネル病である筋強直性ジストロフィー(DM)の治療の前提となる病態解明として、骨格筋および脳心筋において病態と密接に関係する可能性が期待されるスプライシング異常をあらたに発見した。本症の病態と密接に関与する RNA 結合タンパク(CELF, MBNL1)について標的 RNA 配列の網羅的解析も行った。スプライシングあるいは CELF 安定化を指標に、低分子化合物のスクリーニングを *in vitro* で行い、候補化合物を見出した。また患者由来 iPS 細胞の樹立に着手した。いっぽう患者の早期発見の観点から、初発症状・初診時主訴を分析するとともに、一般臨床医が使える本症のスクリーニング法の開発を行った。臨床データベースを拡充し、運用継続した。欧米では数割を占めるにもかかわらず本邦では 1 家系しか同定されていなかった DM2 について、Web で情報提供し遺伝子解析を行い、あらたに 2 家系を同定した。細胞内イオン環境の恒常性と疾患に関する基礎研究も推進した。

Gene Reviews の日本語訳、班のホームページ、患者講演会などを通じて疾患に関する情報発信に努めた。また、循環器・糖尿病の専門家、関連疾患の奨励研究班、心臓のチャンネル病、海外研究者、患者と積極的に意見・情報交換を行った。

分担研究者

石浦 章一 東京大学大学院
総合文化研究科 教授
大野 欽司 名古屋大学大学院医学系研究科
神経遺伝情報学 教授
木下 正信 首都大学東京
健康福祉学部 教授
松浦 徹 岡山大学大学院
医歯薬学総合研究科
脳神経内科学 准教授
松村 剛 国立病院機構刀根山病院
神経内科医長
尾方 克久 国立病院機構東埼玉病院
臨床研究部長

佐々木 良元 三重大学医学部附属病院
神経内科 助教
木村 卓 兵庫医科大学
内科学(神経・脳卒中科) 講師
荒木 敏之 独立行政法人国立精神・神経
医療研究センター
疾病研究第 5 部長

研究協力者

川井 充 国立病院機構東埼玉病院
院長
田村 拓久 国立病院機構東埼玉病院
神経疾患部門部長
鈴木 幹也 国立病院機構東埼玉病院
神経内科医長

岩橋 博見 大阪大学大学院医学系研究科
内分泌・代謝内科学・助教
久保田 智哉 大阪大学医学部附属病院
神経内科・脳卒中科 医員
穀内 洋介 大阪大学医学部附属病院
神経内科・脳卒中科 医員

A.研究目的

骨格筋の電氣的興奮・収縮などに不可欠なイオンチャネルの遺伝子異常が周期性四肢麻痺、ミオトニーなどの疾患の原因となることが判明した。これらは「チャンネル病」と総称される疾患に含まれる。これら骨格筋チャンネル病は良性疾患と考えられているが、実際には、疾患として気づかれていない軽症例から、筋萎縮・筋力低下を呈する重症例まである。専門医であっても経験は少なく、診断・治療などに困難を伴うことが多い。我々は平成 21 年度厚生労働科学研究「本邦における筋チャンネル病の実態に関する研究」で、臨床診断の問題点、遺伝子診断施行の少なさを明らかにした。一方欧米では、Consortium for Clinical Investigations of Neurological Channelopathies などの研究組織が発足し、体系的な研究体制が構築されつつある。我々は本邦の遺伝子診断施行例の多くを把握しており、それらを中心に解析し、臨床病型分類を確立し、電気生理学的診断の有用性について検討する。さらに臨床診断・電気生理学的診断のための指針を作成し、今後の臨床診断の向上、遺伝子診断による確定につなげる。さらに次世代シーケンサーを用いて診断向上を図る。また、薬物治療効果についても検討し治療の標準化をめざす。

また、二次的チャンネル病である筋強直性ジストロフィー(DM)については、病態にもとづく治療薬スクリーニングが行われ候補薬が同定されるに至っている。それら薬剤の有用性を、臨床家の有する患者組織・細胞などのリソースを用いて検討し、臨床応用につなげることを目的とする。動物モデルの治療研究を推進する。研究リソースのひとつとして患者由来の iPS 細胞の樹立を行う。実際の臨床応用には臨床情報が不可欠であり、患者データベースの原型ができたことから、発展拡充し本格運用を開始する。一般臨床家の本症に対する認識の問題が浮き彫りになったため、スクリーナーを作成する。また、欧米では数割を占めるにもかかわらず本邦で一

家系しか同定されていない DM2 については、見逃されていると思われる患者の同定を行い、遺伝学的特徴を明らかにすることを目指す。

B.研究方法

一次筋チャンネル病

1. 遺伝子解析・チャンネル機能解析

臨床症状に応じ、*CACNA1S*、*SCN4A*、*KCNJ2*、*CLCN1* のうち可能性の高いものから解析を開始し、必要性に応じ全エクソンの塩基配列を決定した。

これまでに報告の無い変異が見出された場合、その変異が単なる多型であるのか、あるいは疾患関連性を有するかどうか、変異チャンネルを培養細胞に発現させパッチクランプにより Na 電流の機能解析を行い、活性化、速い不活性化の電位依存性などを正常型と比較した。

2. 診断・検査指針—診断確定例の検討

大阪大および三重大で遺伝子異常が確定した症例について、臨床データを匿名情報として共通フォームで抽出し検討した。また、文献検索を行い、他施設発表例の情報も入手し遺伝子変異・臨床症状・検査所見を検討した。

そのうち電気生理学的所見が利用可能ものについて、針筋電図所見の特徴、Fournier らにより提唱されている原因遺伝子を推定するための電気生理検査フローチャートの有用性を検討した。

3. 次世代シーケンサーによる解析

低カリウム性周期性四肢麻痺については、海外に比較し遺伝子異常の同定できない割合が多いことから、本邦特有の原因遺伝子同定を試みるべく、5 例の検体について次世代シーケンサーによるエクソームの網羅的解析を行った。

二次筋チャンネル病（筋強直性ジストロフィー）

1. DM2 患者の同定

DM2 の臨床症状などに関する情報提供を本研究班のホームページ上に掲載し、臨床医に対し情報発信を行った。臨床的に DM2 を疑われた症例について、リピートの PCR 解析、repeat-primed PCR 法を用いて CCTG 伸長変異の有無を検索した。

2. 臨床応用に向けた基盤整備

本症の自然歴の解明のひとつとしてデータベ

ースについては引き続き症例の蓄積を行った。

さらに、初発症状と初診およびその主訴および心電図異常について、東埼玉病院の患者について後方視的に分析し、その特性を抽出した。

非専門医が筋強直性ジストロフィーを一般診察室で簡便に診断できるためのスクリーニング法の作成については、本症の特徴的症状や合併症を診察と問診によりチェックするスクリーニング表(問診 21 項目、診察 18 項目)を作成。初期研修医にこれを用いた診察を行ってもらい、感度・特異度を調査した。

新規治療法の開発

筋強直性ジストロフィー症患者サンプル(脳・骨格筋・心筋)を用いた病態研究について mRNA スプライシング異常の解析を行った。エクソンアレイをもちいた網羅的解析および標的候補についての個別解析を行った。さらに本症のスプライシング異常に関与していることが示されている RNA 結合タンパク CELF と MBNL1 の RNA 標的配列を HITS-CLIP 法を用いて網羅的な同定を行った。

筋強直性ジストロフィー筋において異常なスプライシングの見られる SERCA1 のミニジーンを培養細胞に発現させ、そのスプライシングに影響を与える化合物を 400 種の薬物から調べた。

また、過剰なリン酸化により安定化することが知られている CELF 分子を不安定化する薬剤を既認可薬パネルから同定した。

さらに細胞内イオン環境の恒常性と疾患に関する基礎的研究も行った。近年細胞死の機構として注目されている、オートファジーの誘導機構への Na⁺/H⁺交換担体の関与について、神経系培養細胞に発現させその影響を検討することにより検討した。

患者由来 iPS 細胞の樹立

手術あるいは生検時に採取した患者皮膚、筋組織由来の線維芽細胞を培養し、Sox2, Klf4, Oct3/4, c-myc を発現するレトロウイルスもしくはセンダイウイルスベクターを感染させ、iPS 細胞を樹立することを試みた。

(倫理面への配慮)

遺伝子診断・解析に関わる研究については大阪大学、三重大、DM2 遺伝子については名古屋大および岡山大の各倫理委員会で承認を得て、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針

などを遵守し行った。診断確定例臨床調査研究については、大阪大、三重大の、筋強直性ジストロフィー患者由来組織に関わる研究については大阪大、名古屋大、岡山大の、患者由来 iPS 細胞の樹立に関しては大阪大および国立精神・神経医療研究センターの、筋強直性ジストロフィーを簡易スクリーニング法の作成については大阪大・国立病院機構刀根山病院・東埼玉病院の、それぞれ倫理委員会の承認を得た。いずれも研究への参加は患者の自由意思に基づくこと、同意の撤回が自由にできること、連結可能匿名化を行うなど最大限の配慮をした。

動物実験については、大阪大・東京大・名古屋大の動物実験委員会の承認を受け、動物実験の指針に従い、動物愛護上の配慮を十分に行い実験した。国立精神・神経医療研究センターでの動物実験については厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針も順守した。

C. 研究結果

一次性筋チャンネル病

1. 遺伝子解析・チャンネル機能解析

全国から依頼のあった 24 例の患者について、チャンネル病の遺伝子解析を行い、新規変異を含む遺伝子異常を同定した。

特筆すべきは *SCN4A* 遺伝子のイントロン 21 に異常を見出したミオトニー症候群の患者である。in frame のスプライシング変異体が存在し、このチャンネルをパッチクランプ法にて機能解析したところ、速い不活化の電位依存性が脱分極側にシフトしていた。この変化は、筋細胞の興奮性を増大する方向に寄与することから、臨床症状を十分に説明しうると考えられた。

その他、重症筋無力症を合併した *SCN4A* 変異、麻痺数日後に高カリウム血症を呈した低カリウム性周期性四肢麻痺、Schwartz-Jampel 症候群との鑑別が困難だった例などの稀有な症例で、これまでに報告のない新規変異を見出した。

2. 診断・検査指針—診断確定例の検討

遺伝子診断施行施設である大阪大および三重大の遺伝子異常確定例およびその他の文献報告例を解析し、本邦で報告された遺伝子 (*SCN4A*, *CACNA1S*, *CLCN1*) 変異の一覧を作成し、ホームページ上で一般に公開した。*CACNA1S* 変異と *CLCN1* 変異は、それぞれ低カリウム性周期性四肢麻痺とミオトニー症候群という均一な臨床像

を示したが、SCN4A 変異は多彩な臨床像を示した。

骨格筋チャネル病の電気生理検査所見について検討し、Fournier らにより提唱されている原因遺伝子を推定のためのフローチャートは、ある程度有用であるものの、合致しない例も少なからずあることが明らかとなった。いっぽう、針筋電図結果の波形が解析し得た Na チャネルパッチでは、針筋電図にてミオトニア状態ではパイパーリズムという特異な筋電図所見を示すことが明らかになった。

3. 次世代シーケンサーによる解析

いくつかの検体においてイオンチャネルの変異を複数同定した。どの変異が疾患と関連するのか検討が必要である。特に、不整脈の家族歴を伴う 1 例では、QT 延長症候群の原因として近年報告された遺伝子に変異が見出された。周期性四肢麻痺との関連性はこれまで知られておらず、重要な知見である可能性がある。

二次性チャネル病（筋強直性ジストロフィー）

1. DM2 患者の同定

本研究班のホームページ上で臨床医に対し情報発信を行い、臨床的に DM2 を疑われた症例の、DM2 遺伝子解析を施行した。解析症例の中で 2 例の DM2 変異陽性例を新たに見出した。なお、この 2 例は、それぞれ異なる家系出身であった。

2. 臨床応用に向けた基盤整備

本症の自然歴の解明のひとつとしてデータベースについては引き続き症例の蓄積を行った。

後方視的解析から、筋強直性ジストロフィー患者は初発症状の発症時期は 27.2 ± 14.1 歳で、筋力低下が最も多く、ついでミオトニアであった。初発症状発症から初診まで平均 11.6 ± 9.9 年で、初診時主訴は筋力低下が最も多く、ミオトニア、構音障害、腰痛、出産した子が MyD と診断された、失神、意欲低下などが続いた。初診時に困っておらず「主訴なし」も少なからず認められた。心電図があった 58 人のうち、伝導障害が 28 人、軸・移行帯異常が 36 人にみられ、記録のすべてが正常なのは 8 人であった。

本症のスクリーニングのために、特徴的な症状・所見を整理した。診察項目以外の特徴的な症状、合併症、家族歴、検査所見などについて補助項目として列挙し、簡易スクリーニング法の原因を作成した。これをもとに、患者、健常者、

疾患対照者を、非専門医 8 名と専門医 1 名が診察した。自覚的症状では筋のこわばり、口笛が吹けないなどが、理学所見では把握ミオトニア、手指筋力低下、下垂足などが感度・特異度が高い傾向が示された。

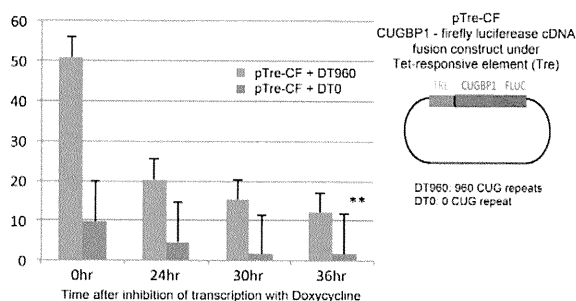
病態機序解明・治療法の探索

筋強直性ジストロフィー患者筋をエクソソームで網羅的にスプライシング解析したところ、多数の異常が見つかった。そこで、絞り込みを行い、BIN1、myomesin、PDLIM3 などの異常を確認した。心伝導障害に關与する可能性の高い心筋型 Na チャネルにもスプライス異常を見出した。また、脳においても MBNL1 のノックアウトマウス脳と患者脳にみられる 4 種の新規スプライシング異常を見出した。特に脳では MBNL2 も重要な役割を果たしていることが判明した。

筋強直性ジストロフィーのスプライシング異常に關与することの示されている MBNL1 と CELF の RNA 標的配列を HITS-CLIP 法を用いて網羅的な同定を行ったところ、スプライシング調節領域に加えて、MBNL1 と CELF の結合部位の半数以上は 3' UTR に存在することが判明した。さらに、MBNL1 と CELF は標的 RNA を不安定化するという新たな働きが存在することを明らかにした。

筋強直性ジストロフィー筋において異常なスプライシングの見られる SERCA1 のミニジーンを培養細胞に発現させ、そのスプライシングに影響を与える化合物を 400 種の薬物から調べた。ホルボールエステルによる活性化と siRNA による阻害によって、PKC 依存性リン酸化がスプライシングに關与していることが明らかになった。

CELF の不安定化を起こす薬剤のスクリーニングのために、Tre 下流に CELF と luciferase の fusion gene を挿入した (pTre-CF)。960 回 CUG 繰り返し配列を持つ DT960 と繰り返し配列を除去した DT0 と同時に C2C12 細胞に導入したところ DT960 は fusion gene product の発現量を上昇させていた (図)。Doxycycline にて転写を止めた後の時系列解析には DT960 は CUGBP1 の安定化させていることが示された。1020 種類の既認可薬パネルを用いて fusion gene を不安定化する薬剤のスクリーニングを開始し、有効と思われる化合物を同定した。



モデルマウスを用いた、Cl チャネルのスーパーミス異常を標的とした核酸治療でミオトニー軽減という有望な結果も得られた。

細胞膜・細胞内膜系に存在する Na/H 交換機構のなかで、特に NHE1、NHE5 のいずれかもしくは両方が、細胞の栄養飢餓状態とは異なる新規のオートファジー活性化メカニズムに関与し、細胞内異常蛋白蓄積を制御している可能性を示した。

患者由来 iPS 細胞の樹立

大阪大学で手術時あるいは生検時に採取した DM1 患者組織由来の線維芽細胞を、国立精神神経医療研究センターに送付し、iPS 細胞の樹立に着手した。

iPS 細胞が樹立出来たかどうか、増殖能・分化能、分子マーカーなどの発現などで解析を行う必要があるさらに筋細胞等への分化誘導後の細胞の形態、分子機能などを調べることで、筋変性のメカニズムを明らかにするとともに、治療研究を行うことができることが期待される。

情報発信・研究協力

研究班のホームページを作成し積極的に情報発信を行った。骨格筋チャンネル病および筋強直性ジストロフィーについて遺伝専門家に情報提供するために Gene Reviews の翻訳を行い、Gene Reviews Japan のホームページに掲載した。

筋強直性ジストロフィーに関し 2010 年 10 月に循環器・糖尿病の専門家と既存の治療の問題点などワークショップで討議を行った。2010 年 12 月に治療研究で先行しているロチェスター大学の Wheeler 博士の公開セミナーを催し、共同研究について検討した。また 2011 年 10 月には患者対象の講演会を主催し、患者連携も推進した。

2012 年 1 月 22 日にチャンネル病と関連する難治性疾患克服研究事業の奨励研究分野の二つの研究班（先天性筋無力症候群・大野班長、

Schwartz-Jampel 症候群・平澤班長）と合同のワークショップを開催し意見交換をおこなうとともに、骨格筋と類似した心臓のチャンネル病について、堀江班とも情報交換する予定である。

D. 考察

骨格筋のチャンネル病についての臨床診断、電気生理検査、遺伝子検索、治療についての共同研究体制の構築が遅れていた本邦でも、平成 21 年度厚生労働科学研究「本邦における筋チャンネル病の実態に関する研究」班の発足によりようやく研究実施体制が整備されるにいたった。同研究班の成果をふまえて組織された本研究班は、より幅広く基礎から臨床まで各方面の研究者を班員として網羅したのが特徴である。

本研究班では、診断確定のために積極的に遺伝子解析を行うとともに、本症の診断・検査・治療を含めたいわゆる診療指針を最終的に策定することを目指した。積極的な遺伝子解析の成果のひとつとして、イントロン領域の変異によるミオトニー症候群を世界で初めて同定し、スプライシング変異体のチャンネル機能の解析までを行い、病態の全貌を明らかにすることができたことが特筆される。そのほかにも複数のこれまでに報告のない変異を同定した。

また、遺伝子診断確定例の分析を行い、骨格筋チャンネル病の各疾患の頻度、高頻度な遺伝子異常とその臨床症状などが明らかとなり、これらの成果を公表できた。また、Na チャネル病の診断に有用なパイパーリズムという針筋電図所見も明らかにすることができた。また、成書にもよく取り上げられる原因遺伝子を推定のためのフローチャートの問題点も指摘できた。これら成果を、筋チャンネル病の正確な臨床診断、適切な電気生理検査、標準治療法の確立につなげるべく、診療指針原案を近日中に作成する予定である。また、症例を蓄積することで、将来的には遺伝子変異にもとづく個別化治療にもつながると考えられる。

また、二次性チャンネル病に関しては、病態解明のために、臨床医と基礎研究者が共同で、病態・治療に関する研究に取り組んでいく体制が形成されたことが特筆すべきである。病態解明の点では、本症の主要病態にかかわる分子異常について、患者検体を用いた研究で明らかにすることができた。さらに、モデルマウスに対する核酸治療でミオトニー軽減という有望な結果も得られており、その他にも低分子化合物のス

クリーニング研究が進んでいる。今後の実際の臨床応用に向けて、臨床医と基礎研究者の共同作業が必要と予想される。

また、本症の早期発見という観点から、初発症状、初診時主訴の解析、一般臨床医が簡易に使用できるスクリーニング法の開発も行った。後方視的解析が示すように初発症状発症から初診までが長いので、適切な医学的管理導入のための的確に早期診断できるスクリーナー等の開発が有用と考える。地味ではあるが、本症の治療研究の推進を支えるために有用な研究である。

本症の自然歴の解明のひとつとしてデータベースの運用を引き続き行った。今後 REMUDY との連携や Treat-NMD など国際データベースへの接続なども推進されよう。

今回の調査から、DM2 は稀少疾患であると考えられるものの、本邦にも複数家系が存在する事が確認された。DM2 の臨床症状の多様性、臨床診断の不十分さ・遺伝子診断施行率の低さがその診断を妨げている可能性があり、今後の課題である。欧米症例との臨床遺伝学的な比較検討が必要である。

種々の活動が班員間の共同で行われたことも特筆すべきであろう。例えば、骨格筋チャンネル病の臨床医の認識の低さ、情報の欠如が、大きな問題であると考えたため、医療スタッフ向けの遺伝性疾患情報サイトで臨床遺伝医学に関する総合情報サイト GeneTests のセクションのひとつとして公開されている Gene Reviews の日本語訳を行い、Gene Reviews Japan のホームページに掲載することとした。また、低カリウム性周期性四肢麻痺については、海外に比較し遺伝子異常の同定できない割合が多いことから、本邦特有の原因遺伝子同定を試みるべく、次世代シーケンサーによる網羅的解析にも着手し未発表ながら一定の成果が得られた。これも遺伝情報学の専門家と臨床医とが共同できる本研究班の場があってこそなされる研究であろう。

E. 結論

本研究班は筋チャンネル病について、一次性に加え二次性のチャンネル病として筋強直性ジストロフィーも対象として、基礎から臨床まで各方面の研究者を班員として網羅し研究を進めた。遺伝子解析・チャンネル機能の生理学的解析・分子病態解析を精力的に推進し、成果をあげるとともに、トランスレーショナルリサーチのもと

となる臨床研究も推進した。また、疾患に対する認識を向上させ、早期の発見・正確な診断につながるよう臨床研究および情報発信を積極的に行った。今後も、診断から治療までを向上させ、患者の ADL・QOL 向上につながるよう、いっそう共同研究の推進が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表：

(雑誌)

Yoshinaga H, Sakoda S, Good JM, Takahashi MP, Kubota T, Arikawa-Hirasawa E, Nakata T, Ohno K, Kitamura T, Kobayashi K, Ohtsuka Y. A novel mutation in SCN4A causes severe myotonia and school-age-onset paralytic episodes. *J Neurol Sci*. 印刷中

Hirano M, Kokunai Y, Nagai A, Nakamura Y, Saigoh K, Kusunoki S, Takahashi MP. A novel mutation in the calcium channel gene in a family with hypokalemic periodic paralysis. *J Neurol Sci*. 309(1-2):9-11, 2011.

Rau F, Freyermuth F, Fugier C, Villemin JP, Fischer MC, Jost B, Dembele D, Gourdon G, Nicole A, Duboc D, Wahbi K, Day JW, Fujimura H, Takahashi MP, Auboeuf D, Dreumont N, Furling D, Charlet-Berguerand N. Misregulation of miR-1 processing is associated with heart defects in myotonic dystrophy. *Nat Struct Mol Biol*. 18(7):840-5, 2011.

Fugier C, Klein AF, Hammer C, Vassilopoulos S, Ivarsson Y, Toussaint A, Tosch V, Vignaud A, Ferry A, Messaddeq N, Kokunai Y, Tsuburaya R, de la Grange P, Dembele D, Francois V, Precigout G, Boulade-Ladame C, Hummel MC, de Munain AL, Sergeant N, Laquerrière A, Thibault C, Deryckere F, Auboeuf D, Garcia L, Zimmermann P, Udd B, Schoser B, Takahashi MP, Nishino I, Bassez G, Laporte J, Furling D, Charlet-Berguerand N. Misregulated alternative splicing of BIN1 is associated with T tubule alterations and muscle weakness in myotonic dystrophy. *Nature Medicine* 17(6):720-5, 2011.

Nakamori M, Takahashi MP. The role of dystrobrevin in striated muscle. *Int. J. Molecular Sciences* 12: 1660-1671, 2011.

Kubota T, Roca X, Kimura T, Kokunai Y, Nishino I,

- Sakoda S, Krainer AR, and Takahashi MP. A mutation in a rare type of intron in a sodium-channel gene results in aberrant splicing and causes myotonia. *Human Mutation* 32(7):773-82, 2011.
- Yata K, Oikawa S, Sasaki R, Shindo A, Yang R, Murata M, Kanamaru K, Tomimoto H. Astrocytic neuroprotection through induction of cytoprotective molecules; a proteomic analysis of mutant P301S tau-transgenic mouse. *Brain Res.* 1410:12-23, 2011
- Tomiyama H, Yoshino H, Ogaki K, Li L, Yamashita C, Li Y, Funayama M, Sasaki R, Kokubo Y, Kuzuhara S, Hattori N. PLA2G6 variant in Parkinson's disease. *J Hum Genet.* 56:401-3, 2011.
- Yonemura Y, Futai E, Yagishita S, Suo S, Tomita T, Iwatsubo T. & Ishiura S. Comparison of presenilin 1 and presenilin 2 gamma-secretase activities using a yeast reconstitution system *J.Biol.Chem.* 286: 44569-75, 2011.
- Sato K., Tanabe C, Yonemura Y, Watahiki H, Zhao Y, Yagishita S, Ebina M, Suo S, Futai E, Murata M, & Ishiura S. Localization of mature neprilysin in lipid rafts *J.Neurosci.Res.* 印刷中
- Hara K, Kokubo Y, Ishiura H, Fukuda Y, Miyashita A, Kuwano R, Sasaki R, Goto J, Nishizawa M, Kuzuhara S, Tsuji S. TRPM7 is not associated with amyotrophic lateral sclerosis-parkinsonism dementia complex in the Kii peninsula of Japan. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 153B: 310-313, 2010.
- Li L, Funayama M, Tomiyama H, Li Y, Yoshino H, Sasaki R, Kokubo Y, Kuzuhara S, Mizuno Y, Hattori N. No evidence for pathogenic role of GIGYF2 mutation in Parkinson disease in Japanese patients. *Neurosci Lett* 479: 245-8, 2010.
- Ohsawa, N., Koebis, M., Suo, S., Nishino, I. & Ishiura, S. Alternative splicing of PDLIM3/ALP, for \square -actinin -associated LIM protein 3, is aberrant in persons with myotonic dystrophy. *Biochem Biophys Res Commun* 409, 64-69, 2011
- Koebis, M., Ohsawa, N., Kino, Y., Sasagawa, N., Nishino, I. & Ishiura, S. The alternative splicing of myomesin 1 gene is aberrantly regulated in myotonic dystrophy type 1. *Genes to Cells*, 16, 961-972, 2011
- Kanno K, Ishiura S Differential effects of the HESR/HEY transcription factor family on dopamine transporter (DAT1) reporter gene expression via variable number of tandem repeats. *J. Neurosci. Res.* 89: 562-575, 2011.
- Asai, M, Yagishita, S., Iwata, N., Saido, T.C., Ishiura, S. & Maruyama, K. An alternative metabolic pathway of amyloid precursor protein C-terminal fragments via cathepsin B in a human neuroglioma model. *FASEB J.* 25: 3720-30, 2011.
- Oguro, A., Kubota, H., Ishiura, S., Shimizu, M. & Atomi, Y. Protective role of the ubiquitin binding protein Tollip against the toxicity of polyglutamine-expansion proteins. *Neurosci.Lett.* 503: 234-239, 2011.
- Sasabe, T., Futai, E. & Ishiura, S. Polypyrimidine tract-binding protein 1 regulates the alternative splicing of dopamine receptor D2. *J.Neurochem.* 116: 76-81, 2011.
- #Kobayashi H, #Abe K, #Matsuura T (#equally contributed), Ikeda Y, Hitomi T, Akechi Y, Habu T, Yang LW, Okuda H, Koizumi A. Expansion of intronic GGCCCTG hexanucleotide repeat in NOP56 causes a type of spinocerebellar ataxia (SCA36) accompanied by motor neuron involvement. *Am J Hum Genet* 89:121-130, 2011
- Ikeda Y, Nagai M, Kurata T, Yamashita T, Ohta Y, Nagotani S, Deguchi K, Takehisa Y, Shiro Y, Matsuura T, Abe K. Comparisons of acoustic function in SCA31 and other forms of ataxias. *Neurol Res* 33:427-432 2011.
- Matsuura T, Minami N, Arahata H, Ohno K, Abe K, Hayashi YK, Nishino I. Myotonic dystrophy type 2 (DM2) is rare in the Japanese population. *J Hum Genet* in press
- Masuda A, Andersen HS, Doktor TK, Okamoto T, Ito M, Andresen BS, Ohno K CUGBP1 and MBNL1 preferentially bind to 3' UTRs and facilitate mRNA decay. *Scientific Reports.* in press
- Selcen D, Juel VC, Hobson-Webb LD, Smith EC, Stickler DE, Bite AV, Ohno K, Engel AG.: Myasthenic syndrome caused by plectinopathy. *Neurology*76: 327-336, 2011.
- Hirayama M, Nakamura T, Watanabe H, Uchida K, Hama T, Niimi Y, Ito M, Ohno K, Sobue G.

Urinary 8-hydroxydeoxyguanosine correlate with hallucinations rather than motor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders* 17: 46-49, 2011.

Fu Y, Masuda A, Ito M, Shinmi J, Ohno K. AG-dependent 3'-splice sites are predisposed to aberrant splicing due to a mutation at the first nucleotide of an exon. *Nucleic Acids Research* 39: 4396-4404, 2011.

Itoh T, Hamada N, Terazawa R, Ito M, Ohno K, Ichihara M, Nozawa Y, Ito M. Molecular hydrogen inhibits lipopolysaccharide/interferon gamma-induced nitric oxide production through modulation of signal transduction in macrophages. *Biochem Biophys Res Commun* 411:143-149, 2011.

Ito M, Ibi T, Sahashi K, Ichihara M, Ito M, Ohno K. Open-label trial and randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial of hydrogen-enriched water for mitochondrial and inflammatory myopathies. *Medical Gas Research* 1:24, 2011,.

Kaneko H, Kitoh H, Matsuura T, Masuda A, Ito M, Mottes M, Rauch F, Ishiguro N, Ohno K. Hyperuricemia cosegregating with osteogenesis imperfecta is associated with a mutation in GPATCH8. *Hum Genet* 130: 671-683, 2011.

Kawakami Y, Ito M, Hirayama M, Sahashi K, Ohkawara B, Masuda A, Nishida H, Mabuchi N, Engel AG, Ohno K. Anti-MuSK autoantibodies block binding of collagen Q to MuSK. *Neurology* 77:1819-1826, 2011.

Ohta S, Nakao A, and Ohno K.: The 2011 Medical Molecular Hydrogen Symposium: An Inaugural Symposium of the Journal Medical Gas Research. *Medical Gas Research* 2011, 1:10.

Araki T, Nagano S, Tateno M, Kaido M, Ogata K, Arima K. Misfolded SOD1 forms high-density molecular complexes with synaptic molecules in mutant SOD1-linked familial amyotrophic lateral sclerosis cases. *J Neurol Sci*. in press

中森雅之 高橋正紀 筋強直性ジストロフィー—異常 RNA による病態機序と新たな治療法の探索 *BRAIN and NERVE* 63(11): 1161-1168, 2011

松村剛、木村卓、穀内洋介、久保田智哉、高橋

正紀、佐古田三郎 大阪府下筋強直性ジストロフィー患者の受療動向調査 *臨床神経学* 51: 677-682, 2011

久保田智哉 佐々木良元 高橋正紀 骨格筋チャンネル病—ミオトニー症候群と周期性四肢麻痺— *神経内科* 75(1): 65-74 2011

笠間 周平、木村 卓、梶山 幸司、武田 正中、高橋 正紀、芳川 浩男 著明な高 CK 血症と軽微な眼輪筋の筋強直を呈したナトリウムチャンネル異常症の一例 *臨床神経学* 51(2):120-124, 2011.

大野欽司「神経領域の RNA 病」細胞工学 29(2) 131-136, 2010

石浦章一 筋強直性ジストロフィーの成因 生体の科学 62: 103-105, 2011

古戎道典、石浦章一 RNA 結合タンパク質が引き起こす筋強直性ジストロフィー *医学のあゆみ* 238: 481-484, 2011.

計 38 件

(書籍)

Ohno K, Ito M, and Engel AG.: Congenital myasthenic syndromes – molecular bases of congenital defects of proteins at the neuromuscular junction – Myopathy. InTech, Rijeka, in press

Ohno K, Engel AG Molecular defects of acetylcholine receptor subunits in congenital myasthenic syndromes. Hugo R. Arias Pharmacology of Nicotinic Acetylcholine Receptors from the Basic and Therapeutic Perspectives. Research Signpost, Kerala, India, 2011, pp. 175-186.

Ishiura S, Kino Y, Oma Y, Sasagawa N, Nukina N. MBNL proteins regulate alternative splicing of the skeletal muscle chloride channel CLCN1. Takeda S. ed. Fifty years of neuromuscular disorder research after discovery of serum creatine kinase as a diagnostic marker of muscular dystrophy. Igakushoin 2011 pp18-25

Ohno K, Masuda A. RNA pathologies in neurological disorders. Handbook of neurochemistry

and molecular neurobiology 3rd edition. Vol. 25
Neurochemical mechanisms in disease. Ed by
Abel Lajtha. Springer, New York, 2011, pp399-416.

計 6件

Engel AG, Shen X-M, Ohno K, and Sine SM.
Congenital myasthenic syndromes. Myasthenia
gravis and myasthenic disorders 2nd ed. Ed. by
Engel AG. Oxford University Press, New York, in
press.

尾方克久 筋ジストロフィー患者が来院したら？
医師・歯科医師のための口腔診療必携、
金原出版 2010年、p.189.

計 6件

2. 学会発表：

(国内学会)
シンポジウム講演

荒木敏之 NAD 代謝とミトコンドリアの機能
改変による神経保護的疾患治療の可能性
2011年度包括脳ネットワーク夏のワークショップ
シナプス病態若手シンポジウム 2011年8
月23日 神戸

荒木敏之、徳永慎治 ミトコンドリアの機能改
変による神経保護的疾患治療の可能性
第84回日本生化学会大会 2011年9月24日
京都

松浦 徹 脊髄小脳失調症10型と筋強直性ジ
ストロフィーのRNA 神経病態 第1回生体制
御科学シンポジウム(第36回岡山脳研究セミ
ナー) 2010年3月13日 岡山

松浦 徹 “神経疾患とRNA” 「RNA-mediated
disease mechanism of spinocerebellar ataxia type 10」
第51回日本神経学会総会
2010年5月20-22日 東京

大野欽司 先天性筋無力症候群の病態と治療戦
略 神経研究 Hot Spot 200X 2010年10月1
日 大阪

Shoichi Ishiura Correction of ClC-1 splicing by
antisense in mouse DM model. 筋ジストロフィー
に対するトランスレーショナル・リサーチ
2010年12月 東京

一般演題

木下正信、穀内洋介、久保田智哉、高橋正紀、
佐々木良元、大野欽司、廣瀬和彦 ナトリウム
チャネロパチーの診断に有益な筋電図所見. 第
52回日本神経学会総会、2011年5月 名古屋

松村剛 木村卓 穀内洋介 久保田智哉 高橋
正紀 佐古田三郎 筋強直性ジストロフィー受
療動向実態調査～産婦人科専門医に対するアン
ケート調査～ 第51回日本神経学会総会
2010年5月21日 東京

高橋正紀 木村卓 松村剛 久保田智哉 穀内
洋介 佐古田三郎 本邦のミオトニー症候群実
態調査～小児神経および神経内科専門医に対す
るアンケート～ 第51回日本神経学会総会
2010年5月21日 東京

木村卓 松村剛 久保田智哉 穀内洋介 高橋
正紀 佐古田三郎 本邦の遺伝性周期性四肢
麻痺実態調査～小児神経、神経内科専門医に対
するアンケート～ 第51回日本神経学会総会
2010年5月21日 東京

穀内洋介 松村剛 木村卓 久保田智哉 高橋
正紀 佐古田三郎 筋強直性ジストロフィー受
療動向実態調査～眼科専門医に対するアンケー
ト調査 第51回日本神経学会総会 2010年5
月22日 東京

穀内洋介 中森雅之 木村卓 松村剛 藤村晴
俊 佐古田三郎 高橋正紀 筋強直性ジストロ
フィー心筋におけるNaチャンネルのスプライシ
ング異常 第52回日本神経学会学術大会
2011年5月 名古屋

穀内洋介 後藤啓五 久保田智哉 福岡敬晃
佐古田三郎 衣斐達 道勇学 佐橋功 高橋正
紀 重症筋無力症(AChR-MG)を合併したNa
チャンネルミオトニーの新規変異チャンネルの機能
解析 第52回日本神経学会学術大会 2011年5
月 名古屋

末永浩一、木村卓、Kuang-yung Lee、中森雅之、
高橋正紀、松村剛、藤村晴俊、陣内研二、久保

秀司、玉置(橋本)知子、Ares Jr M、Swanson M、芳川浩男 筋強直性ジストロフィー症における中枢神経スプライシング異常およびその分子機序の解明 第52回日本神経学会学術大会、2011年5月 名古屋

伊藤愛、佐々木良元、伊井裕一郎、富本秀和、島本亮、高尾仁二、中山茂穂、本村政勝。胸腺腫を合併した抗MuSK抗体陽性重症筋無力症の1例。第131回日本神経学会東海北陸地方会 2011年12月7日 富山

能重歩、高田真利子、鈴木幹也、谷田部可奈、重山俊喜、本間豊、田中裕三、田村拓久、尾方克久、川井充。筋強直性ジストロフィーの初発症状および初診時主訴。第65回国立病院総合医学会 2011年10月7日 岡山

長野清一、荒木敏之、舘野美成子、階堂三砂子、尾方克久、有馬邦正 FALS患者検体から示唆される変異型SOD1毒性:シナプス構造緻密化の可能性 第56回日本人類遺伝学会 2011年11月10日 千葉

穀内洋介、久保田智哉、高橋正紀 ミオトニー症候群における反復刺激時の漸減現象のメカニズムについて—シミュレーションによる検討 第41回日本臨床神経生理学会・学術大会 2011年11月11日 静岡

高橋正紀、久保田智哉、穀内洋介、笠間周平、桐山敬生、佐々木良元、木下正信、後藤啓五、佐橋功 Naチャンネル異常症におけるexercise testの再評価 第41回日本臨床神経生理学会・学術大会 2011年11月11日 静岡

木下正信、穀内洋介、久保田智哉、高橋正紀、佐々木良元、大野欽司、廣瀬和彦 ナトリウムチャネロパチーの筋電図所見 第41回日本臨床神経生理学会・学術大会 2011年11月11日 静岡

島田拓弥、佐々木良元、伊井裕一郎、谷口彰、富本秀和、上田有紀人。下位脳神経障害を呈したChurg-Strauss症候群の1例。第131回日本神経学会東海北陸地方会 2011年12月7日 富山

齋藤文典、荒木敏之 代謝型グルタミン酸受容

体を介したシュワン細胞の増殖・分化制御機構 第34回日本分子生物学会年会 2011年12月13日 横浜

若月修二、齋藤文典、荒木敏之 神経系におけるユビキチンリガーゼZNRF1の機能解析 第34回日本分子生物学会年会 2011年12月13日 横浜

高田仁実、荒木敏之 Overexpression of Sirt1 inhibits STZ-induced skeletal muscle atrophy. 第34回日本分子生物学会年会 2011年12月14日 横浜

富樫和也、荒木敏之 Na⁺/H⁺交換輸送体によるオートファジーの調節 第34回日本分子生物学会年会 2011年12月15日 横浜

Tokunaga S, Araki T. Wallerian degeneration slow mouse neurons are protected against cell death caused by mechanisms involving mitochondrial electron transport dysfunction. 第34回日本分子生物学会年会 2011年12月16日 横浜

木下正信、廣瀬和彦 Myotonic dystrophy type 1では経年的にCTG repeatの増大、筋力及び糖代謝異常が進展 第107回日本内科学会総会、2010年4月、東京

久保田智哉、高橋正紀、木村卓、穀内洋介、佐古田三郎 骨格筋型電位依存性Naチャンネル(NaV1.4)のスプライシング異常によるミオトニー 第51回日本神経学会総会 2010年5月21日 東京

末永浩一、木村卓、中森雅之、高橋正紀、松村剛、藤村晴俊、陣内研二、芳川浩男 筋強直性ジストロフィー患者脳におけるCaMKIIδスプライシング異常の検討 第51回日本神経学会総会 2010年5月 東京

木下正信、廣瀬和彦: paramyotonia congenita(PMC)の治療効果判定に有用な興味ある筋電図所見 第51回日本神経学会総会、2010年5月 東京

三橋弘明、林由起子、松田知栄、野口悟、若月修二、荒木敏之、西野一三 筋ジストロフィー患者に特異的なA型ラミンSer458のリン酸化

第 33 回日本分子生物学会年会・第 83 回日本生化学会大会 (BMB2010) 2010 年 12 月 8 日 神戸

富樫和也、荒木敏之 Na⁺/H⁺交換輸送体の強制発現によるポリグルタミン酸凝集の抑制。第 33 回日本分子生物学会年会・第 83 回日本生化学会大会 (BMB2010) 2010 年 12 月 9 日 神戸

平木啓子、加藤英政、高田仁実、荒木敏之、奥田晶彦 Culturing human iPS cells under non-feeder conditions alters their basic pluripotent status. 第 33 回日本分子生物学会年会・第 83 回日本生化学会大会 (BMB2010) 2010 年 12 月 9 日 神戸

田村麻子、賀川賢、佐々木良元、伊井裕一郎、富本秀和、中谷中。MRI FLAIR 画像で後頭葉優位の白質および錐体路に高信号を呈し、ビタミン投与が有効であった、MTHFR 欠損症によると考えられた白質脳症の 1 例。第 127 回日本神経学会東海北陸地方会 2010 年 6 月 26 日 名古屋

計 28 件

(国際学会)

シンポジウム講演

Shoichi Ishiura Correction of CIC-1 splicing by antisense in mouse DM model. 筋ジストロフィーに対するトランスレーショナル・リサーチ 2010 年 12 月 東京

計 1 件

一般演題

Kino Y., Washizu C., Kurowasa M., Oma, Y., Ishiura S., Nukina, N. Muscleblind proteins repress aberrant protein expression derived from expanded repeats. International Myotonic Dystrophy Consortium-8, Clearwater, Florida USA, 11.30-12.3, 2011

Koebis, M., Kino, Y., Sasagawa, N., Nishino, I., Ishiura, S. Mechanism of the aberrant splicing of the myomesin 1 gene in DM1. International Myotonic Dystrophy Consortium-8, Clearwater, Florida USA, 11.30-12.3, 2011

Oana, K., Oma, Y., Ishiura, S. Identification of small

molecule modulators of aberrant splicing of CLCN1 in myotonic dystrophy. International Myotonic Dystrophy Consortium-8, Clearwater, Florida USA, 11.30-12.3, 2011

Ohsawa, N., Koebis, M., Ishiura, S. Deletion of Zasp-like motif of PDLIM-3/ALP is caused by misregulated alternative splicing in DM muscle. International Myotonic Dystrophy Consortium-8, Clearwater, Florida USA, 11.30-12.3, 2011

Zhao, Y., Oana, K., Ishiura, S. PMA promotes SERCA1 normal splicing through PKC pathway. International Myotonic Dystrophy Consortium-8, Clearwater, Florida USA, 11.30-12.3, 2011

Kokunai Y, Kino Y, Li M, Nakamori M, Itoh H, Kimura T, Matsumura T, Fujimura H, Horie M, Imoto K, Ishiura S, Swanson MS, Nukina N, Sakoda S and Takahashi MP. Altered splicing of cardiac sodium channel in heart muscles of myotonic dystrophy type 1 8th International Myotonic Dystrophy Consortium Meeting, Nov. 30 - Dec. 3, 2011, FL, USA

K Charizanis, K-Y Lee, MM Scott1, G Xia, L Shiue, MS Cline, M Ares Jr, T Kimura, MP Takahashi, H Fujimura, K Jinnai, H Yoshikawa, MS Swanson, Muscleblind-like 2 knockout mice: a model for splicing alterations and neurological changes in the DM brain. 8th International Myotonic Dystrophy Consortium Meeting, Nov. 30 - Dec. 3, 2011, FL, USA

T Kimura, K-Y Lee, K Suenaga, M Nakamori, Y Tatsumi, MP Takahashi, H Fujimura, K Jinnai, H Yoshikawa, H Du, M Ares, Jr., MS Swanson, Muscleblind-like 1 knockout mice reveal novel splicing defects in the myotonic dystrophy brain 8th International Myotonic Dystrophy Consortium Meeting, Nov. 30 - Dec. 3, 2011, FL, USA

Ito M, Suzuki Y, Okada T, Fukudome T, Yoshimura T, Masuda A, Takeda S, Krejci E, Ohno K. Protein-anchoring therapy for delivering acetylcholinesterase to the neuromuscular junction. *4th International Congress of Myology*, Lille, France. May 9, 2011.

Masuda A, Ito M, Fujita Y, Ohno K. Genome-wide analysis of RNA-binding sites of HuR. *16th Annual Meeting of the RNA Society*, Kyoto, Japan. Jun 14-18, 2011

Ishihara N, Azuma Y, Yanagihara K, Yokoi S, Nakata T, Aso K, Ohno K, Natsume J. Glut1 deficiency syndrome with a SLC2A1 splice site mutation and normal erythrocyte glucose uptake. *12th International Congress of Human Genetics*, Montreal, Canada. Oct 11-15, 2011.

Kawakami Y, Ito M, Hirayama M, Sahashi K, Ohkawara B, Masuda A, Hishida H, Mabuchi N, Engel AG, Ohno K. Anti-MuSK antibodies in myasthenia gravis block binding of collagen Q to MuSK expressed at the neuromuscular junction. *41st Annual Meeting, Society for Neuroscience*, Washington DC, USA. Nov 15, 2011.

Takahashi MP, Kubota T, Kokunai Y, Kimura T, Sakoda S. A myotonia caused by aberrant splicing of voltage-gated sodium channel due to an intronic mutation of SCN4A *15th International Congress of the World Muscle Society* Oct 13,2010 Kumamoto Japan

Kinoshita M, Hirose K: Progressions of (CTG) n expansions, muscular disability rating scale (MDRS), and abnormal glucose metabolism are age dependent in myotonic dystrophy type 1 (DM1). *15th International Congress of the World Muscle Society* Oct 13,2010 Kumamoto Japan

Ito M, Suzuki Y, Okada T, Fukudome T, Yoshimura T, Masuda A, Takeda S, Krejci E, Ohno K. rAAV8-mediated protein-anchoring therapy for targeting collagen Q-tailed acetylcholinesterase to the neuromuscular junction. *American Society of Gene & Cell Therapy 13th Annual Meeting*, Washington DC, USA. May 17-22, 2010

Sugiyama A, Ito M, Nakata T, Azuma Y, Masuda A, Okumura A, Komaki H, Ohno K. Mutations at the

C-terminal domain (CTD) of collagen Q (ColQ) causing acetylcholinesterase (AChE) deficiency prevent anchoring of ColQ to the neuromuscular junction (NMJ). *Society for Neuroscience Annual Meeting*, San Diego, USA. Nov 13-17, 2010.

計 16件

G.知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得:

発明者: 大野欽司、石黒直樹、鬼頭浩史、三島健一、発明等の名称:「骨形成促進剤及びその用途」、特願 2011-185306 号)、出願年月日: 2011年8月26日、出願人: 国立大学法人名古屋大学、特許事務所番号: NU11005

“筋強直性ジストロフィー治療薬 (PCT/JP2010/06254 (WO) 出願人: 国立大学法人名古屋大学 発明者: 大野欽司、松浦徹 2010.7.16.

“筋強直性ジストロフィーにおけるスプライシング異常を補正する低分子化合物”(K20090047) 出願人: 国立大学法人名古屋大学 発明者: 大野欽司、松浦徹 2009.6.

2. 実用新案登録:

なし

3. その他:

なし

筋チャンネル病および関連疾患の診断・治療指針作成および 新規治療法開発に向けた基盤整備のための研究班

平成22年度 ワークショップ

筋強直性ジストロフィー症治療の諸問題

— 診療ガイドラインの作成をめざして —

全身疾患である本症は筋症状のみならず多彩な症状を呈するが、それら合併症に対し既存の治療法をいかに適用すべきか、より積極的に適用することで予後の改善が図られるのか、など解決すべき疑問点が多い。

今回、糖尿病・耐糖能異常および不整脈・心伝導障害をとりあげ、その分野の専門家と神経内科（あるいは近い側）の立場から各1名ずつ発表をしていただき、意見交換を行い、今後の診療科連携、診療ガイドライン作成に向けての一歩としたい。

「糖尿病・耐糖能異常について」 首都大学東京 木下正信

大阪大学 内分泌・代謝内科 岩橋博見

「不整脈・伝導障害について」 国立病院機構東埼玉病院 田村拓久

国立循環器病研究センター 鎌倉史郎

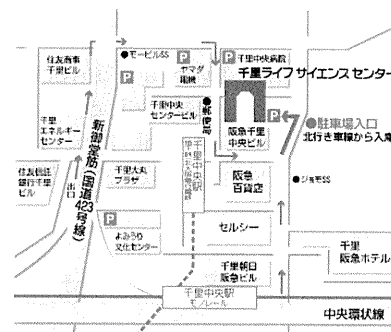
(敬称略)

日時：平成22年10月31日(日)

14:30~16:30

会場：千里ライフサイエンスセンター 6階 601号室

大阪府豊中市新千里東町1-4-2



seminar

セミナー

日時

2010年12月16日(木)
18時~19時

場所

大阪大学医学系研究科
共同研7階セミナー室

Protein displacement therapy for myotonic dystrophy.

 **Thurman M. Wheeler**

Assistant Professor

Departments of Neurology, Pharmacology and Physiology University of Rochester

Thurman Wheeler博士はロチェスター大学（米国NY）のCharles Thornton博士の教室で筋強直性ジストロフィーモデルマウスに対し、モルフォリノを用いた治療を行い、下記のようにすばらしい結果を公表されています。筋ジストロフィー研究班会議（武田班）の招きで今回来日されたので、この機会を利用し講演をお願いいたしました。ぜひご参加くださいますようお願いいたします。

Wheeler TM et al. Correction of CIC-1 splicing eliminates chloride channelopathy and myotonia in mouse models of myotonic dystrophy. J Clin Invest. 117(12):3952-7 2007.

Wheeler TM et al. Reversal of RNA dominance by displacement of protein sequestered on triplet repeat RNA. Science. 325(5938):336-9 2009

【 問い合わせ先 】 大阪大学大学院医学系研究科 神経内科学
高橋 (06-6879-3571)

筋ジストロフィー症 講演会のお知らせ

成人の筋ジストロフィー症、特に筋強直性ジストロフィー症などを中心に、毎日の生活に役に立つわかりやすいお話しをしていただく予定です。またこの機会に、患者さんや御家族の交流を深めていただければと思います。お気軽に参加ください

平成23年10月2日(日)

13時30分

「口腔ケアとえんげ補助装置について」

大阪大学大学院歯学研究科 准教授 小野高裕先生

14時30分

**「筋ジストロフィー患者さんの普段の診療
平穩無事に過ごすために」**

国立病院機構 東埼玉病院 臨床研究部長 尾方克久先生

大阪大学医学部附属病院 14階 会議室
(スカイレストランの向かい側です)

参加費無料
事前申し込み不要

お問い合わせは
神経内科・脳卒中科 高橋まで

稀少筋疾患 シナプトパッチ・チャネロパッチの 診断・病態から治療に向けて

厚生労働科学研究 難治性疾患克服研究事業
奨励研究分野 3班合同ワークショップ

Schwartz-Jampel症候群のわが国における診断システム確立とモデルマウスによる病態解明と治療研究班
(代表：平澤 恵理)

先天性筋無力症候群の診断・病態・治療法開発研究班
(代表：大野 欽司)

筋チャネル病および関連疾患の診断・治療指針作成および新規治療法開発に向けた基盤整備のための研究班
(代表：高橋 正紀)

日時 平成24年1月22日(日) 14:30~17:00

会場 千里ライフサイエンスセンター 8階 801号室
大阪府豊中市新千里東町1-4-2

『次世代シーケンサを用いたエクソーム解析の実際と悩み -43例の解析経験-』

名古屋大学大学院医学系研究科 神経遺伝情報 教授 大野 欽司

『福山型筋ジストロフィーの新たなメカニズムと分子標的治療』

神戸大学大学院医学系研究科 神経内科・分子脳科学 教授 戸田 達史

『心筋イオンチャネル病：疾患群としての概要と発症機序』

滋賀医科大学 呼吸循環器内科 教授 堀江 稔

【事務局】

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業

「筋チャネル病および関連疾患の診断・治療指針作成および新規治療法
開発に向けた基盤整備のための研究班」 研究代表者 高橋正紀

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘2-2 D-4

大阪大学大学院医学系研究科 神経内科学教室内

FAX 06-6879-3579

低カリウム性周期性四肢麻痺 (Hypokalemic Periodic Paralysis)

Gene Review 著者: Damien Sternberg, MD, PhD, Nacira Tabti, MD, PhD, Bernard Hainque, PharmD, PhD, Bertrand Fontaine, MD, PhD,
日本語訳者: 厚生労働省 難治性疾患克服研究事業 筋チャンネル病および関連疾患の診断・治療指針作成および新規治療法開発に
向けた基盤整備のための研究班

Gene Review 最終更新日: 2009.4.28. 日本語訳最終更新日: 2011.02.03.

原文 [Hypokalemic Periodic Paralysis](#)

要約

疾患の特徴

低カリウム性周期性四肢麻痺(HOKPP)は麻痺型とミオパチー型とで特徴づけられる。麻痺型は、低カリウム血症を伴う可逆性の弛緩性麻痺発作を特徴とし、多くの場合は対麻痺もしくは四肢麻痺にまで達するが呼吸筋や心筋は侵されない。急性の麻痺発作は通常、少なくとも数時間から時には数日間続く。生涯で一回しか発作を経験しない罹患者もいるが、たいていは毎日、毎週、毎月あるいはより稀な頻度で繰り返すことがほとんどである。主たる誘発因子は、高炭水化物食摂取や運動後の休息であり、珍しい例としては寒冷刺激で誘発された低カリウム性周期性四肢麻痺の報告もある。発作の間の期間は一定しておらず、カリウムやアセタゾラミドといった予防薬で発作間隔が延びることもある。発作の初発年齢は1歳から20歳と幅があり、最も発作の回数が多いのは15歳から35歳の間で、その後は年齢とともに発作回数は減少していく。罹患者の約25%はミオパチー型になり、進行性不可逆性の筋力低下が主に下肢に出現し、その結果下肢の運動耐性が低下する。その発症時期は一定していない。ミオパチー型は麻痺発作との相関はなく、それ自体が低カリウム性周期性四肢麻痺の唯一の症状であることもある。低カリウム性周期性四肢麻痺の罹患者は麻酔による周術期の筋力低下のリスクが高く、また、常染色体優性遺伝悪性高熱患者(MHS)ほどではないにしても、悪性高熱のリスクも有する。

診断・検査

低カリウム性周期性四肢麻痺の診断は、次の様な特徴に基づく。すなわち、弛緩性麻痺の病歴があること。血清カリウム値が、発作時には低下(0.9mmol/L以下～3mmol/L)するが、発作間欠期には低下していないこと。臨床的にも電気生理学的にもミオトニー症候を認めないこと(温熱誘発性ミオトニー/寒冷誘発性低カリウム性周期性四肢麻痺の一家系は例外)。甲状腺機能亢進症を認めないこと。身体奇形や心臓不整脈を認めないこと。ならびに常染色体優性遺伝性の家族歴を認めることである。これらの全ての診断基準を満たす場合は、およそ55%から70%の確率でCACNA1S遺伝子に変異を持ち、8%から10%の確率でSCN4A遺伝子に変異をもつ。分子遺伝学的検査は臨床上利用可能である。

臨床的マネジメント

臨床症状に対する治療: 麻痺発作は経口あるいは経静脈のカリウム投与により治療し血清カリウム値を正常化させ、発作時間を短縮する。治療中は、心電図と血清カリウム値のモニタリングが必須である。

一次症状の予防: 炭水化物が少なく、ナトリウム含有が少なく、カリウムを豊富に含む食事を取ることで、経口的にカリウムを服用することで麻痺発作は予防できる。患者によってはアセタゾラミドが有効な場合もある。

二次的合併症の予防: 悪性高熱の危険因子に留意すべきである。

経過観察: 症状と予防薬に対する反応性によってさまざまである。麻痺発作の頻度、重症度、持続時間に注目し経過観察する。神経学的診察は、ミオパチーによる不可逆的な筋力低下の発見のために、下肢の筋力に注目する。

回避すべき薬物/環境: 通常以上の激しい運動や、高炭水化物食、菓子類、アルコール類、グルコース点滴投与などの麻痺発作の誘因は避ける。副腎皮質ステロイドは使用に注意を要する。

リスクのある血縁者の検査: 家系内の原因変異が分かっている場合、リスクのある無症状血縁者は、遺伝子診断によって予想外の急性麻痺発作や悪性高熱のリスクがあるかどうか明らかにすることができる。

遺伝カウンセリング

HOKPPは常染色体優性形式で遺伝する。HOKPPと診断された患者のほとんどは罹患した親を持つ。新生突然変異の症例の割合は不明である。罹患者の子供が変異を受け継ぐ可能性は50%である。原因変異によるが、男性の場合の浸透率はおよそ90%で、女性の場合は50%程度である。遺伝するリスクのある妊娠に対し、出生前診断は家系における原因変異が判明していれば可能ではある。しかしながら、知能に影響がなく何らかの治療が存在するHOKPPのような疾患に対する出生前診断の要望はあまりない。

診断

臨床診断

診断基準 低カリウム性周期性四肢麻痺(HOKPP)には、麻痺発作と永続的なミオパチーという2種類の異なった筋障害の型があり、これらは単独でも同時にでも起こりうる。純粋な麻痺発作型が最も多く、緩徐進行性ミオパチーを伴う麻痺発作型は少ない。麻痺発作のないミオパチーのみの型はまれである。

- 麻痺発作。低カリウム血症を伴う可逆性の弛緩性麻痺発作であり、多くの場合は対麻痺もしくは四肢麻痺にまで達するが呼吸筋は侵されない。
- ミオパチー型。緩徐進行性で、主に下肢の運動不耐性として初発する不可逆性の筋力低下で、通常深刻な身体障害まではきたさない。この不可逆性の筋力低下は、一部の患者に見られる発作間欠期の可逆性筋力低下とは区別されるべきである。

検査

一回以上の麻痺発作の既往のある場合、骨格筋イオンチャンネル遺伝子の異常による一次性HOKPPなのか他の原因によるのかを鑑別するのにいくつかの検査が有用である。

血清カリウム濃度

- 麻痺発作中に、血清カリウム値は0.9-3 mmol/Lとなる(正常値:3.5-5.0 mmol/L)。

注意:発作中の血清カリウム値の測定は、低カリウム性麻痺発作と分類するために必須である。

麻痺発作時の尿細管(内外)カリウム濃度勾配(Transtubular potassium concentration gradient)とカリウム-クレアチニン比。腎(尿)からの喪失による低カリウム血症なのか筋細胞内へ取り込まれたための低カリウム血症(イオンチャンネル遺伝子異常による一次性HOKPPで見られる)なのかを鑑別するのに、以下の様な検査が有用である。

- 尿中カリウム値が20 mmol/L 以上の場合、腎尿細管からのカリウムの喪失が示唆される。
注意:低カリウム血症の腎性而非腎性との鑑別において、20mmol/Lのカットオフ値は十分とはいえない。
- 尿中カリウム/クレアチニン比が2.5 以上の場合、腎尿細管からのカリウム喪失が示唆される。
- 尿細管(内外)カリウム濃度勾配(Transtubular potassium concentration gradient)(TTKG)*が3.0 以上の場合、腎性低カリウム血症が示唆される。

* $TTKG = (\text{尿中カリウム} / \text{血清カリウム}) / (\text{尿浸透圧} / \text{血液浸透圧})$

注意:身体奇形や心伝導障害による不整脈を合併する場合、鑑別診断として Andersen-Tawil 症候群を考慮すべきである。

血清甲状腺刺激ホルモン、フリーサイロキシン、フリートリヨードサイロニン濃度。甲状腺中毒性周期性四肢麻痺(Thyrotoxic periodic paralysis: TPP)は一次性HOKPPの鑑別診断として主要なものの一つである。そのため、低カリウム血症を伴う麻痺発作の場合には、以下の検査測定が推奨される。

- 血清中甲状腺刺激ホルモン(TSH):正常値:0.45-4.5 μ U/mL
- フリーサイロキシン(FT4):正常値:8-20 pg/mL
- フリートリヨードサイロニン(FT3):正常値:1.4-4 pg/mL

TSHが低値かつFT3およびFT4が高値を示す場合は甲状腺機能亢進症の存在が示唆され、麻痺発作の原因として可能性が非常に高い(かつ治療可能)事が示唆される。

TPPは甲状腺機能亢進症に対する治療により完治可能である。TPPは家族性遺伝性低カリウム性周期性四肢麻痺(FHOKPP)とは明確に区別される。しかしながら、FHOKPP確定例において、甲状腺機能亢進症合併が低カリウム性麻痺発作の誘因となった例が、少なくとも2例報告されている。

筋電図(EMG)

- 発作中の筋電図所見は非特異的である。運動単位の減少がみられ、筋原性変化が認められる可能性がある。
- 発作間欠期において、ミオパチー合併患者では筋原性変化を示す。
- ミオトニー放電は、HOKPPでは通常見られない。しかしながら、温熱誘発性ミオトニー/寒冷誘発性低カリウム性周期性四肢麻痺の1家系では報告がある。

特異的運動負荷試験(エクササイズテスト, exercise test)は周期性四肢麻痺と非ジストロフィー性ミオトニーの診断補助に有用である:

- ショートエクササイズテスト(short exercise test, SET)。SETは短時間運動負荷(5-12秒)後に1分間にわたって10秒ごとに複合筋活動電位(CMAP)を記録する。