

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）

希少難治性筋疾患に関する調査研究班 分担研究報告書

Schwartz-Jampel 症候群の病態分子機構

研究分担者：平澤恵理

共同研究者：野中里紗, Aurelien Kerever, 寧亮

順天堂大学大学院医学研究科 老人性疾患病態治療研究センター

研究要旨

SJS モデルマウスが大動脈解離を発症することから、SJS 患者の心血管の合併症のリスクを理解するためパールカン欠損大動脈の収縮、弛緩に関わる薬理的解析を行なった。大動脈張力試験より内皮細胞の機能を検討した結果、パールカン欠損大動脈において、内皮非依存性弛緩作用には変化が認められなかったが、内皮細胞依存性弛緩作用に有意な低下が認められた。また、eNOS の RNA 発現が有意に低下することが解った。これらの実験結果から、内皮細胞における弛緩作用の低下は、eNOS 発現の低下を介した NO 遊離低下によることが示唆された。以上のことより、大動脈においてパールカンは、eNOS 発現を調節し、内皮依存性の血管拡張に関与すると考えられた。SJS 患者の大血管イベントリスクについて注意を喚起する必要があると考えられた。

A：研究目的

パールカンの部分欠損に起因する SJS は、同じパールカン欠損疾患である致死性軟骨異栄養症 dyssegmental dysplasia, Silverman-Handmaker type (DDSH) に比べ、Schwartz-Jampel 症候群は良性の経過を取り、天寿を全うしうる筋疾患であるため、全身合併症の理解と予防が重要と考えられる。ミオトニア以外の臨床症状が診断、診療における重要検討事項となる。筋症状と並ぶ心血管系のリスクについてマウスモデルによる検討し、広報する必要がある。分担研究者らは、パールカンを欠損するマウス大動脈が約 15% の頻度で大動脈解離を発症することから（未発表データ）、パールカン欠損大動脈の収縮、弛緩に関

わる薬理的解析を行なった。

B：研究方法

パールカンを軟骨特異的に発現させて生存可能としたレスキューマウス (HSPG2^{-/-} - Tg) と同腹の野生型対照マウス (HSPG2^{+/+} - Tg) を解析した。HSPG2^{-/-} - Tg および HSPG2^{+/+} - Tg マウスから胸部大動脈を摘出し、肉眼的健常部分から大動脈リングを作製し、大動脈張力試験を用いて、パールカン欠損の大動脈組織の収縮・弛緩機能の検討を行った。内皮非依存性弛緩作用は、チャンバー内灌流液へのニトロプルシドナトリウムの添加により、内皮細胞依存性弛緩作用はアセチルコリン

の添加により検討を行った。摘出した両表現型マウスの胸部大動脈組織における内皮マーカータンパク質 (vWF) と NO 合成酵素 (eNOS) の RNA 発現を real-time PCR 法を用いて解析した。

C : 研究結果

大動脈張力試験より内皮細胞の機能を検討した結果、パールカン欠損の大動脈において、内皮非依存性弛緩作用には変化が認められなかったが、内皮細胞依存性弛緩作用に有意な低下が認められた。更に、RNA 発現の解析より、vWF の発現に有意な差は認められなかったが、eNOS の RNA 発現が有意に低下している事が認められた (図 1)。これらの実験結果から、内皮細胞における弛緩作用の低下は、eNOS 発現の低下を介した NO 遊離低下によることが示唆された。以上のことより、大動脈においてパールカンは、eNOS 発現を調節し、内皮依存性の血管拡張に関与すると考えられた (図 2)。

図 1

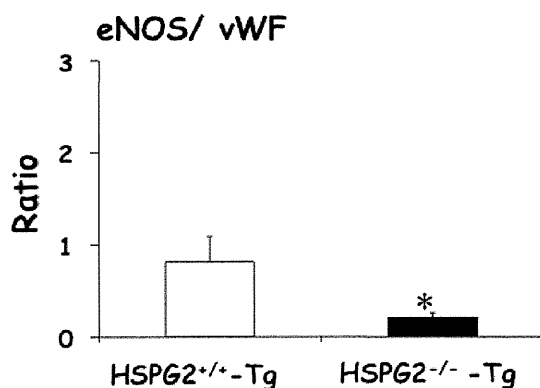
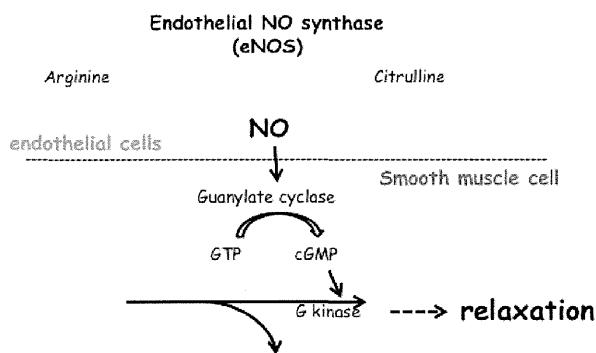


図 2

Mechanism of aorta relaxation



D : 考察

分担研究者らは、パールカン欠損マウスにおける、眼症状、関節症状等を報告しており (文献 1、6)、SJS 患者に起こりうる合併症状として注意を喚起している。大動脈における収縮・弛緩異常についても SJS 血管に起こりうる全身症状の一つとして注意を払う必要があると考えられた。

E : 結論

パールカン欠損大動脈を使った薬理的、分子生物学的解析より、大動脈においてパールカンは、eNOS 発現を調節し、内皮依存性の血管拡張に関与すると考えられた。SJS 患者の大血管イベントリスクについて注意を喚起する必要がある。

F : 健康危険情報

特になし

G : 研究発表

(発表雑誌名、巻号、頁、発行年なども記入)

1 : 論文発表

1 Synovial perlecan is required for osteophyte formation in knee osteoarthritis. Kaneko H, Ishijima M, Futami I, Tomikawa-Ichikawa N, Kosaki K,

Sadatsuki R, Yamada Y, Kurosawa H, Kaneko K, Arikawa-Hirasawa E. *Matrix Biol.* 2013 Jan 20. doi:pii: S0945-053X(13)00005-X.10.1016/j.matbio.2013.01.004. [Epub ahead of print]

2. Isolation and characterization of multipotential mesenchymal cells from the mouse synovium.

Futami I, Ishijima M, Kaneko H, Tsuji K, Ichikawa-Tomikawa N, Sadatsuki R, Muneta T, Arikawa-Hirasawa E, Sekiya I, Kaneko K. *PLoS One.* 2012;7(9):e45517. doi: 10.1371/journal.pone.0045517. Epub 2012 Sep 18.

3. Fractone-heparan sulfates mediate BMP-7 inhibition of cell proliferation in the adult subventricular zone.

Douet V, Arikawa-Hirasawa E, Mercier F. *Neurosci Lett.* 2012 Oct 24;528(2):120-5. doi: 10.1016/j.neulet.2012.08.077. Epub 2012 Sep 7.

4. Teneurin-4 is a novel regulator of oligodendrocyte differentiation and myelination of small-diameter axons in the CNS. Suzuki N, Fukushi M, Kosaki K, Doyle AD, de Vega S, Yoshizaki K, Akazawa C, Arikawa-Hirasawa E, Yamada Y. *J Neurosci.* 2012 Aug 22;32(34):11586-99.

5. Perlecan modulates VEGF signaling and is essential for vascularization in endochondral bone formation.

Ishijima M, Suzuki N, Hozumi K, Matsunobu T, Kosaki K, Kaneko H, Hassell JR, Arikawa-Hirasawa E, Yamada Y. *Matrix Biol.* 2012 May;31(4):234-45. doi: 10.1016/j.matbio.2012.02.006. Epub 2012 Mar 7.

6. Perlecan-deficient mutation impairs corneal epithelial structure.

Inomata T, Ebihara N, Funaki T, Matsuda A, Watanabe Y, Ning L, Xu Z, Murakami A, Arikawa-Hirasawa E. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012 Mar 9;53(3):1277-84.

7. A novel mutation in SCN4A causes severe myotonia and school-age-onset paralytic episodes.

Yoshinaga H, Sakoda S, Good JM, Takahashi MP, Kubota T, Arikawa-Hirasawa E, Nakata T, Ohno K, Kitamura T, Kobayashi K, Ohtsuka Y. *J Neurol Sci.* 2012 Apr 15;315(1-2):15-9. doi: 10.1016/j.jns.2011.12.015. Epub 2012 Jan 16.

8. Heparan sulfate niche for cell proliferation in the adult brain.

Mercier F, Arikawa-Hirasawa E. *Neurosci Lett.* 2012 Feb 29;510(2):67-72. doi: 10.1016/j.neulet.2011.12.046. Epub 2011 Dec 31.

9. Laminin $\alpha 1$ is essential for mouse cerebellar development.

Ichikawa-Tomikawa N, Ogawa J, Douet V, Xu Z, Kamikubo Y, Sakurai T, Kohsaka S,

Chiba H, Hattori N, Yamada Y,
Arikawa-Hirasawa E.

Matrix Biol. 2012 Jan;31(1):17-28. doi:
10.1016/j.matbio.2011.09.002. Epub 2011
Sep 29.

3 : その他
特になし。

2 : 学会発表

1.

2. Risa Nonaka, Takafumi Iesaki, Susana de
Vega, Yoshihiko Yamada, Eri
Arikawa-Hirasawa. Role of perlecan, a
heparan sulfate proteoglycan, in aortic
endothelial cell activity in response to arterial
tension in vitro 35th MBSJ Dec 11 – 14th,
2012 Fukuoka Japan

3. Kerever A, De Vega S, Nonaka R,
Mercier F, Oda Y and
Arikawa-Hirasawa E Perlecan is an
essential component of the neurogenic
niche.

4. Ning L, Kurihara H,
Ichikawa-Tomikawa N, Yamada Y, and
Arikawa-Hirasawa E Laminin $\alpha 1$
deficiency causes abnormal increase in
mesangial cell proliferation and matrix
production 35th MBSJ Dec 11 -14th,
2012 Fukuoka Japan

H : 知的所有権の取得状況 (予定を含む)

1 : 特許取得

特になし

2 : 実用新案登録

特になし

筋チャネロパチー・筋シナプトパチーの原因遺伝子研究

研究分担者：大野欽司¹⁾

1) 名古屋大学医学系研究科神経遺伝情報学

研究要旨

本研究の目的は、周期性四肢麻痺、非ジストロフィー性ミオトニー症候群など筋チャネロパチー、Schwartz-Jampel 症候群など細胞膜興奮伝達障害による筋シナプトパチーにつき、次世代シークエンサ技術を活用し原因遺伝子変異を同定し臨床像を明らかにすることである。

A：研究目的

細胞膜興奮伝達障害による筋シナプトパチー・筋チャネロパチーは遺伝子診断が有用な希少疾患であるが、候補遺伝子数・候補エクソン数が多いために遺伝子診断が困難であり、かつ、既知遺伝子に異常の認められない症例も多く、診断確定が困難であることが多い。また、膜興奮・興奮伝達の障害であるため、低分子化合物などが症状改善に有効である可能性が高いにもかかわらず希少疾患のために治療法開発研究が進んでいない。

本研究の主な目的は、周期性四肢麻痺、非ジストロフィー性ミオトニー症候群など筋チャネロパチー、Schwartz-Jampel 症候群など細胞膜興奮伝達障害による筋シナプトパチーにつき、次世代シークエンサ技術を活用し原因遺伝子変異を同定し臨床像を明らかにすることである。非典型例を中心に幅広い骨格筋興奮伝達障害病態の遺伝子解析を行うことに

より、正確な患者診断・より詳細な臨床像の解明につながることを期待をされる。また、新規遺伝子の同定はさらなる病態の理解とともに新規治療法の開発につながると期待される。

B：研究方法

症例発掘・遺伝子解析

H23年度の奨励研究班において作成をした筋チャネロパチー研究班ホームページ、Gene Review ホームページ、Gene Review Japan ホームページを介して、臨床医・患者に対して診断基準・遺伝・本邦の変異・文献報告などについて情報発信を行い、未診断症例の発掘につなげる。

全国の主治医からの依頼に基づき、Sanger法によるダイレクトシークエンスによる解析を行い、さらに次世代シークエンサによるエクソームキャプチャーリシークエンシング解

析を行う。巨大なパールカン遺伝子については最初から次世代シーケンサ解析を行う。Bowtie, BWA, BioScope によるマッピング; Avadis NGS による filtering; GATK, Avadis NGS による SNV コール; ならびに、独自開発のアノテーション解析ツールを用いて解析を行う。

分子病態解析

候補遺伝子変異を同定をした後、遺伝子変異の疾患への関与を *in vitro* 実験系で実証を行う。変異分子に応じて各種アッセイのセットアップを行う。本年度はパールカンの解析を行った。パールカンの変異を有するドメインを細胞外分泌シグナルとともにタグをつけて発現ベクターに組み込み、HEK293 細胞に導入した。正常ドメインならびに変異ドメインの細胞外分泌を調べるとともに、細胞質内蓄積を Western blotting により調べる。

既認可薬スクリーニング

同定分子に応じて転写アッセイ系・スプライシングアッセイ系・チャンネル動態解析系を構築する。iPS 細胞など患者由来細胞などを用いたアッセイも必要に応じ構築する。同定した分子病態を改善する薬剤を Preswick Chemical 社の 1,184 種類の既認可薬パネルからスクリーニングを行い、モデル動物における検証につなげる。

(倫理面への配慮)

次世代シーケンサ解析を含む遺伝子解析については、名古屋大学医学系研究科生命倫理委員会で承認済みであり、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」など関連指針に則り研究を進める。

C : 研究結果

Schwartz-Jampel 症候群を疑う 1 症例に対

して Agilent 社 SureSelect Human All Exon kit を用いてエクソン領域の DNA を濃縮し、ABI SOLiD4 シーケンサにて 50 bp の塩基配列を決定し、パールカンをコードする *HSPG2* に D3954Y 変異と L1088P 変異 (図 1) を heterozygous に認めた。Sanger sequencing により D3954Y は artifact であり、L1088P は heterozygous mutation であることを確認した。Schwartz-Jampel 症候群は *HSPG2* 遺伝子の loss-of-function が原因であるが、もう一方の遺伝子変異は同定できていない。

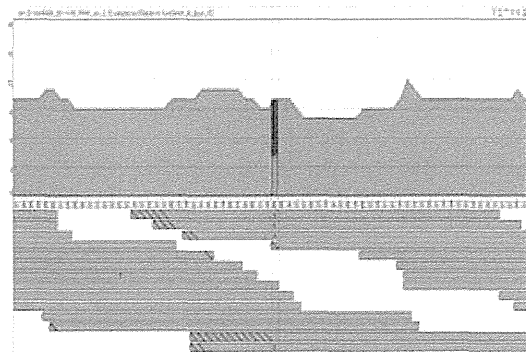


図 1 SOLiD4 解析にて同定をした *HSPG2* L1088P 変異

L1088P は Domain III-2 に存在する (図 2)。近傍の Domain III-3 には C1532Y 変異 (Schulze et al. *Eur J Biochem* 231: 551, 1995) が報告されており、C1532Y は perlecan の分泌を阻害することが実証されている。本研究では C1532Y を disease control として L1088P の perlecan 代謝に対する影響を調べた。

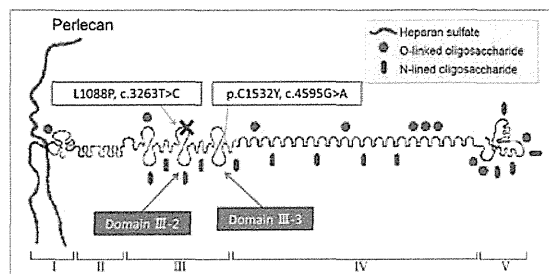


図 2 L1088P 変異と既報 C1532Y 変異

まず初めに Domain III-2 と Domain III-3 (図 3)を APTag5 vector にクローニングを行った(図 4)。APTAg5 により myc-tag と signal peptide を導入した。これらの constructs に L1088P と C1532Y を導入した。

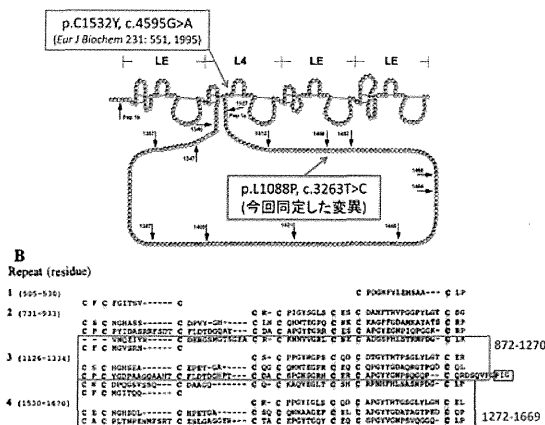


図 3 本研究で cloning を行った p.872-p.1270 (赤)と p.1272-p.1669 (青)

APTAg5 vector

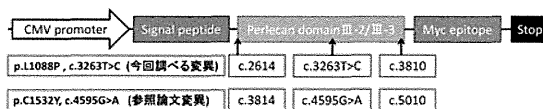


図 4 本研究で作成をした 2 種類の APTAg5 constructs

これらの constructs を HEK293 細胞に導入し、real-time RT-PCR にて mutant constructs が wild-type constructs と同程度に転写をされることを確認した(mut III-2/wild-type III-2 = 0.94; mut III-3/wild-type III-3 = 1.08)。次に、HEK293T 細胞におけるこれらの constructs の発現を myc epitope に対する抗体で調べた。L1088P (3-2mut)は細胞内での発現が抑制をされるのに対して C1532Y (III-3mut)は細胞内での発現は抑制をされずメディウムへの分泌が抑制をされていた (図 5)。

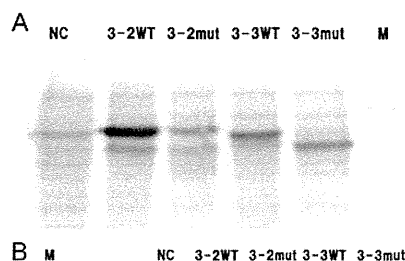


図 5 細胞内に発現をする perlecan domains (A)と細胞外に分泌をされる perlecan domains (B)の Western blot 解析

D : 考察

L1088P 変異がどのようにして domain III-2 の発現を抑制するかを ER ストレスマーカーを含めて今後精査をするとともに、今回同定をした変異の周囲に artificial mutations を導入することにより perlecan domain 構造に迫る研究を行う予定である。

E : 結論

本邦初の Schwartz-Jampel 症候群例において L1088P 変異を同定し、機能解析を行った。

F : 健康危険情報

特記事項なし。

G : 研究発表

(発表雑誌名、巻号、頁、発行年なども記入)

1 : 論文発表

(Original Article)

- 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. *Sci Rep* 2012, 2: 209.
- Yoshinaga H, Sakoda S, Good J M,

- Takahashi M P, 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* 2012, 315:15-19.
3. Matsuura T, Minami N, Arahata H, Ohno K, Abe K, Hayashi YK, Nishino I. Myotonic dystrophy type 2 is rare in the Japanese population. *J Hum Genet* 2012, 57:219-220.
 4. Ito M, Hirayama M, Yamai K, Goto S, Ichihara M, Ohno K. Drinking hydrogen water and intermittent hydrogen gas exposure, but not lactulose or continuous hydrogen gas exposure, prevent 6-hydroxydopamine-induced Parkinson's disease in rats. *Med Gas Res* 2012, 2:15.
 5. Ito M, Suzuki Y, Okada T, Fukudome T, Yoshimura T, Masuda A, Takeda S, Krejci E, Ohno K. Protein-anchoring strategy for delivering acetylcholinesterase to the neuromuscular junction. *Mol Ther* 2012, 20: 1384-1392.
 6. Kurosaki T, Ueda S, Ishida T, Abe K, Ohno K, Matsuura T. The unstable CCTG repeat responsible for myotonic dystrophy type 2 originates from an *Alu*Sx element insertion into an early primate genome. *PLoS ONE* 2012, 7: e38379.
 7. Ishigaki S, Masuda A, Fujioka Y, Iguchi Y, Katsuno M, Shibata A, Urano F, Sobue G, Ohno K. Position-dependent fus-rna interactions regulate alternative splicing events and transcriptions. *Sci Rep* 2012, 2: 529.
 8. Yamashita Y*, Matsuura T*, Shinmi J, Amakusa Y, Masuda A, Ito M, Kinoshita M, Furuya H, Abe K, Ibi T, Sahashi K, Ohno K. Four parameters increase the sensitivity and specificity of the exon array analysis and disclose twenty-five novel aberrantly spliced exons in myotonic dystrophy. *J Hum Genet* 2012, 57: 368-374.
*Equal contribution.
 9. Yamamoto R, Matsushita M, Kitoh H, Masuda A, Ito M, Katagiri T, Kawai T, Ishiguro N, Ohno K. Clinically applicable antianginal agents suppress osteoblastic transformation of myogenic cells and heterotopic ossifications in mice. *J Bone Miner Metab* 2013, 31: 26-33.
 10. Sayeed S, Asano E, Ito S, Ohno K, Hamaguchi M, Senga T. S100a10 is required for the organization of actin stress fibers and promotion of cell spreading. *Mol Cell Biochem* 2013, 374: 105-111.
- (Reviews and Book Chapters)**
1. Engel AG, Shen X-M, Ohno K, and Sine SM. Chapter 8: Congenital myasthenic syndromes. *Myasthenia gravis and myasthenic disorders 2nd ed.* Ed. by Engel AG. *Contemporary Neurology Series*. Series Ed. by Gilman S. Oxford University Press, New York, 2012, pp173-230.
 2. Ohno K, Ito M, and Engel AG. Congenital Myasthenic Syndromes – Molecular Bases of Congenital Defects of Proteins at the Neuromuscular Junction – *Neuromuscular Disorders*. InTech, Rijeka, 2012, pp175-200. (査読有)
 3. Ohno K, Ito M, Ichihara M, and Ito M. Molecular Hydrogen as an Emerging Therapeutic Medical Gas for Neurodegenerative and Other Diseases. *Oxid Med Cell Longev* vol.2012. Hindawi Publishing Corporation, Cairo, 2012, Article ID 353152, 11 pages (査読有)
 4. Ohno K, Ito M, Kawakami Y, Krejci E, Engel AG. Specific binding of collagen q to the neuromuscular junction is exploited to cure congenital myasthenia and to explore bases of myasthenia gravis. *Chem Biol Interact*. Elsevier, Amsterdam, 2012, in press. (査読有)
 5. Ohe K, Masuda A, Ohno K. Intronic and exonic nucleotide variations that affect rna splicing in humans. *Introduction to Sequence and Genome Analysis*. iConcept Press, Hong Kong, 2012, in press.
- 2 : 学会発表
- (Poster Presentation)**
1. 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
The 11th International Meeting on Cholinesterases (Poster), Kazan, Russia
Jun 4-9, 2012
 2. Kinoshita M, Kokunai Y, Kubota T, Takahashi M, Sasaki R, Ohno K, Hirose K
EMG findings at non-myotonia and myotonia states in patients with Na channelopathies
The 11th Annual Scientific Meeting of the Asian and Oceanian Myology Center (Poster), Kyoto, Japan
Jun 7-8, 2012

3. Kinoshita M, Morita S, Ohno K, Hirose K
In myotonic dystrophy type 1 Peroxiredoxin-2 of RBC membrane protein was reduced, compared with a normal subject
The 11th Annual Scientific Meeting of the Asian and Oceanian Myology Center (Poster), Kyoto, Japan
Jun 7-8, 2012
 4. Masuda A, Andersen HS, Doktor TK, Okamoto T, Ito I, Andresen BS, Ohno K
Global analysis of RNA-binding sites of CUGBP1 and MBNL1 reveal their preferential binding to 3' UTRs to regulate mRNA stability
The 11th Annual Scientific Meeting of the Asian and Oceanian Myology Center (Poster), Kyoto, Japan
Jun 7-8, 2012
 5. Ohkawara B, Fuse Y, Nakashima H, Ohno K
Functional characterization of GFPT1 during myogenesis and NMJ formation
The 11th Annual Scientific Meeting of the Asian and Oceanian Myology Center (Poster), Kyoto, Japan
Jun 7-8, 2012
 6. Rahman MA, Ohe K, Masuda A, Ito M, Hutchinson DO, Engel AG, Ohno K
Mutation in congenital myasthenic syndrome reveals opposite splicing regulatory effects of hnRNPs L and LL
35th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society (Poster), Nagoya, Japan
Sep 18-21, 2012
 7. Masuda A, Ishigaki S, Fujioka Y, Iguchi Y, Katsuno M, Shibata A, Urano F, Sobue G, Ohno K
Global mapping of FUS-binding sites and global profiling of FUS-mediated RNA metabolisms in the mouse brain
62nd Annual Meeting of the American Society of Human Genetics (Poster), San Francisco, USA
Nov 6, 2012
 8. Shibata A, Masuda A, Ohno K
A comprehensive and efficient algorithm to predict splicing consequences of intronic nucleotide substitutions in the human genome
62nd Annual Meeting of the American Society of Human Genetics (Poster), San Francisco, USA
Nov 6, 2012
 9. Sobue S, Yamai K, Ito M, Ohno K, Ito M, Ohkuwa T, Ichihara M
Molecular hydrogen alters signaling pathways and gene expression profiles in multiple mouse organs
52nd Annual Meeting of the American Society for Cell Biology (Poster), San Francisco, USA
Dec 15, 2012
 10. Selcen D, Shen X-M, Milone M, Brengman J, Ohno K, McQuillen M, Deymeer F, Finkel R, Rowin J, Engel AG
Investigation of 11 Patients with GFPT1-Myasthenia Reveals Clinical, Structural, and Electrophysiologic Heterogeneity
65th American Academy of Neurology, San Diego, USA
Mar 16-23, 2013
- (Invited Presentation)**
1. Ohno K
Specific binding of collagen Q to the neuromuscular junction is exploited to cure congenital myasthenia and to explore bases of myasthenia gravis
11th International Meeting on Cholinesterases, Kazan, Russia
Jun 4-9, 2012
 2. Ohno K
Congenital defects of neuromuscular signal transduction
3rd Berlin Summer School for Myology, Berlin, Germany
Jun 18-22, 2012
 3. Ohno K
Molecular bases and therapeutic intervention of neuromuscular transmission defects
Ninth French-Japanese Workshop on Muscular Dystrophies, Tokyo, Japan
Sep 7, 2012
 4. Ohno K
Global mapping and global expression profiling of RNA-binding proteins that are associated with neurological and neuromuscular diseases
35th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society, Nagoya, Japan
- H : 知的所有権の取得状況 (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)

自己貪食空胞性ミオパチーの 診断基準確立と診断ガイドライン作成のための研究

研究分担者 杉江 和馬^{1) 2)}
研究協力者 西野 一三²⁾

- 1) 奈良県立医科大学 神経内科
- 2) 国立精神・神経医療研究センター疾病研究第一部

研究要旨

自己貪食空胞性ミオパチー（AVM）は、筋細胞内の特異な自己貪食空胞（AVSF）を特徴とする稀な筋疾患である。AVMには、Danon病や過剰自己貪食を伴うX連鎖性ミオパチー（XMEA）が含まれるが、いずれも臨床病態や発症機序については未解明の部分が多い。今回、AVMの診断基準を世界で初めて作成した。そして、本邦での実態を把握するために、国内の関連学会 2,617施設に対して、初めて実態調査を実施した。集計した結果、AVM患者全体では40例と大変稀少であった。AVM患者の約70%がDanon病であった。Danon病患者は12家系27例で、XMEA患者1家系3例、先天性AVM患者1家系7例、乳児型AVM患者2例、成人型AVM患者1例であった。また、原因不明のAVM患者が20例以上認められた。Danon病の発症年齢は男性10代、女性30代で、平均死亡年齢は男性20代、女性40代であった。ミオパチーと肥大型心筋症を示し、死因は心不全であった。合併症では網膜症や肝腫大、低身長、pes cavusを認めた。治療として、βブロッカーを中心とした投薬加療が多く、6例でペースメーカー埋込、4例で根治療法である心臓移植が施行されていた。一方、XMEAと先天性AVMはミオパチーのみで心筋障害は稀であった。また、AVMの診断基準の確立のため、AVM患者における筋病理学的特徴と、LAMP-2、VMA21各遺伝子について遺伝学的検討を行った。臨床病型により重症度や発症年齢、合併症、生命予後は大きく異なる。AVMは超稀少疾患であるため、今回の実態調査解析から、診断基準の確立と啓蒙、治療を含めた診療ガイドラインの作成と治療法確立のための病態解明が必要である。

A. 研究目的

自己貪食空胞性ミオパチー（AVM）は、筋病理学的に筋鞘膜の性質を有する極めて特異な自己貪食空胞（AVSF：autophagic vacuoles with sarcolemmal features）を有する稀少な筋疾患である。AVSFは他の筋疾患で認める空胞とは大きく異なる。AVMの病態には、オートファジー機構の関与が疑われているが、依然原因は不明で治療も未確立である。

代表疾患であるDanon病は、2000年に初めて原因遺伝子としてlysosome-associated membrane protein-2（LAMP-2）が発見され（Nishino I et al. Nature 2000）、さらになわれわれが世界に先駆け初めてDanon病の臨床病型について報告した（Sugie K, et al. Neurology, 2002）。Danon病は、X染色体優性遺伝形式を示し、男性は心筋症・ミオパチー・知的遅滞を、保因者の女性でも心筋症をきたす予後不良な進行性疾患である。

AVMのもう一つの代表疾患XMEA (過剰自己食食を伴うX連鎖性ミオパチー：X-linked myopathy with excessive autophagy) は、小児期発症で四肢筋力低下と筋萎縮を来す。

共通して認められる自己食食空胞：AVSFは、乳児型AVM、多臓器障害を伴う成人型AVM (Kaneda D, Sugie K, et al. Neurology, 2003)、X連鎖性先天性AVM (Yan C, Sugie K, et al. Neurology, 2005) にも認められる。いずれも稀少疾患で身体的障害度は重度であるが、発症年齢や合併症は様々で、臨床病型により生命予後は大きく異なる。

平成21年度に、われわれは、厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)「自己食食空胞性ミオパチーの疾患概念確立と診断基準作成のための研究」班(研究代表者 杉江和馬)の研究助成を得て、Danon病、XMEAを含めたAVMの診断基準の作成を行った。AVMの正確な診断や適切な治療を行うためには、本疾患の疾患概念の確立が必要不可欠である。

平成22年度は、まず、本邦でのAVMの各臨床病型の実態を把握するため、本診断基準を踏まえて、専門医や関連施設を通じて全国でのAVM患者数について疫学調査(第1次調査)を行った。

平成23年度は、第1次調査で明らかになったAVM患者において、臨床症状や合併症などの詳細な調査(第2次調査)を行い、臨床症状や病態の把握に努めた。さらに、診断がつかずに埋もれている患者を見出した。

今年度は、第1次、第2次の集計結果を精査し、本疾患の臨床的特徴について解析した。また、現在施行されている治療法を把握し、現状での最適な治療方針について検討した。さらに、病態解明と根本治療開発を目指し、診療ガイドライン作成のための臨床情報の整理と生検筋での筋病理学的特徴を解析した。正確な診断と、現状で最適な治療を行うために、各臨床病型の詳細な分類や実態調査は重要である。

B. 研究方法

平成21年度にAVM研究班で作成したAVMの診断基準を踏まえ、平成22年度に日本神経学会(735施設)、日本循環器学会(1,265

施設)、日本小児神経学会(479施設)、日本小児循環器学会(138施設)の合計2,617の各学会の専門医施設に本邦でのAVMの実態調査(第1次調査)を行った。平成23年度に、AVM患者を有する施設に、第2次調査票を送り、臨床経過や合併症、治療法、筋病理所見など詳細を収集した。Danon病、XMEAが疑われる一部の症例では、ダイレクトシーケンス法によるLAMP-2遺伝子、VMA21遺伝子解析を実施した。今年度は、その集計結果を整理し、臨床的特徴や合併症について見出した。また、国立精神・神経医療研究センターで管理する、新規患者を含めたAVM患者の臨床情報の整理と生検筋での筋病理学的特徴を解析した。

(倫理面への配慮)

AVM患者において行われた筋病理解析、遺伝子解析および臨床病態解析は、臨床研究および遺伝子研究に関する倫理指針、さらに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、臨床情報および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で、研究を遂行した。

C. 研究結果

全国47都道府県の合計2,617施設のうち、1,409施設から回答を得た(回収率54%)。

表1 全国実態調査の結果

回収数	1409施設 (回収率 54%)	
Danon病	12家系	27例
XMEA	1家系	3例
先天性AVM	1家系	7例
乳児型AVM		2例
成人型AVM		1例
原因不明のAVM	20例 以上	

全アンケートを集計した結果(表1)、Danon病は、12家系27例、XMEA患者は、1家系3例、X連鎖性先天性AVM患者は1家系7例、乳児型AVM患者は2例、成人型AVM患者

は 1例を確認した。また、糖原病での自己
 食空胞やrimmed vacuoleとは異なる自己
 食空胞を有する、原因不明のAVM患者が
 20例以上見出された。

本邦でのDanon病の27例のうち、男性患者
 16例、女性患者11例であった。男性患者13
 例の臨床症状について集計した結果、ミオ
 パチーと心筋症は13例中13例（100%）に認
 められ、知的遅滞は13例中6例（46%）にみ
 られた。心筋症のうち、肥大型心筋症が 10
 例（77%）、拡張型が 2例（15%）、混合型
 が 1例（8%）であった。肥大型心筋症のう
 ち、1例は拡張相肥大型心筋症であった。他
 の合併症として、網膜症や肝腫大、低身長、
 pes cavusを呈する患者がみられた。

Danon病の発症年齢は男性10代、女性30
 代で、平均死亡年齢は男性20代、女性40代
 であった。ミオパチーと肥大型心筋症を示
 し、死因は心不全であった。治療として、
 β ブロッカーを中心とした投薬加療が多く、
 6例でペースメーカー埋込、4例で根治療法で
 ある心臓移植が施行されていた。

一方、XMEAと先天性AVMはミオパチーのみ
 で心筋障害は稀であった。本研究班での研
 究において、この2病型はVMA21遺伝子を原
 因とするアレル病と考えられることから、
 将来的には、AVMの臨床病型の分類に再検討
 が必要と考えられる。

病理学的解析から、AVMの診断に生検筋で
 の特徴的な自己食空胞：AVSFの筋病理所見
 は必要不可欠である。診断基準項目への
 病理学的所見導入のため、生検筋でのAVSF
 の組織化学的、免疫組織化学的、電顕的特
 徴について解析した。また、もう一つの重
 要な所見として、筋細胞膜の重層化が挙げ
 られる。これは、Danon病以外の臨床病型で
 認めることから、Danon病と他の臨床病型を
 区別する所見と考えられる。

遺伝子解析にて、Danon病ではLAMP-2遺伝
 子変異を、XMEAではVMA21遺伝子変異を各々
 認めた。さらに、preliminary dataながら、
 乳児型AVMと先天性AVMではVMA21遺伝子変
 異を認め、XMEAのアレル病であることを明
 らかにした。以上から、AVMはライソゾーム
 の機能異常に伴う疾患であることがより明
 瞭となった。

表 2 自己食空胞性ミオパチーの臨床的特徴

	Danon病		XMEA	乳児型 AVM	先天性 AVM	成人型 AVM
	男性	女性				
遺伝	XD	XD	XR	XR?	XR	ARorXR?
発症年齢	10代	30代	10代	新生児	乳幼児	40代
ミオパチー	+	-	+	+	+	+
心筋症	+	+	-	±	-	+
知的遅滞	+	-	-	+?	+	+
合併症	時に肝腫大 網膜症		-	-	-	多臓器障害
自己食空胞	+	+	+	+	+	+
空胞壁での ACHE発現	+	+	+	+	+	+
空胞壁での 筋線粒体自発現 (AVSF)	+	+	+	+	+	+
基底膜の 重層化	-	-	+	+	+	+
原因遺伝子	LAMP-2		VMA21	VMA21	VMA21	?

さらに、既知の病型に該当しないAVM例を
 見出し、このうち10例（男性5例、女性5例）
 ではLAMP-2遺伝子およびVMA21遺伝子の変
 異を認めなかった。この10例の臨床情報の
 検討では、発症年齢や臨床症状は様々で、
 病理学的検討ではXMEAに類似した所見を呈
 する女性例が4例あった。10例のAVMは原因
 遺伝子未知の新たなAVMと考えられ、今後、
 AVMの臨床病型の分類に再検討が必要と考
 えられる。

D. 考察

自己食空胞性ミオパチー（AVM）は超希
 少な筋疾患で、これまで病態や病因につい
 て未解明で、本邦でのAVM患者の実態につ
 いても不明であった。このため、平成21年度
 に、AVMの疾患概念の確立のため、われわれ
 は世界で初めて本疾患の診断基準を作成し
 た。そして、平成22年度、23年度に、本邦
 での実態を明らかにするため、本診断基準
 を踏まえて、専門医や関連施設を通じて本
 邦での初めての疫学調査（第1次、第2次調
 査）を行い、患者数や臨床症状の多様性の
 実態把握に努めた。今年度は、集計結果を
 精査し、AVM患者全体では 40例と大変稀少
 であった。また、AVM患者の約半数がDanon
 病であった。本邦のAVM患者の大半が、当該
 研究施設である国立精神・神経医療研究セ
 ンターで臨床情報が管理されていた。

AVMの診断基準を確立し、治療法の開発を
 目指すことは、今後のAVM患者の診療にお
 いて大きな意義がある。正確な診断と現状で
 最適な治療を行うために、各臨床病型の詳
 細な分類や診断基準項目の選定を行い、感

度・特異度のより高い診断基準の確立は必要不可欠である。

今後は、全国での集計結果で既知の病型に該当しないAVM例を20例以上見出し、より詳細な病態把握に努め、AVMの臨床病型の分類に再検討が必要と考えられる。また、今回明らかとなった現在施行されている治療法について再検討を行い、を把握し、将来の治療法開発に向けての研究が必要である。そして、現状で最適な治療法を確立して診療ガイドライン策定が必要である。さらに、今後、我々の研究施設に保管されるAVM患者およびAVMのモデル動物の検体を用いて、詳細な病理学的解析を行って筋組織でのオートファジー機構の解明に結び付けていく。共通する分子病態の解明から根本治療への手掛かりを発見し、治療への道筋の構築を目指す。加えて、超稀少疾病といえる本疾患の病態解析や今後の治験の実現を考えるためには、日本国内の連携のみならず、海外と連携した臨床遺伝学的検討とデータベース構築が必要である。

E. 結論

これまで、自己貪食空胞性ミオパチー (AVM) の臨床病態について臨床病理学および遺伝学的解析を行い、世界で初めて診断基準を作成した。今回、本邦で初めてAVM患者の全国実態調査を行った。AVMは超稀少疾患であり、各臨床病型により重症度や発症年齢、合併症、生命予後は大きく異なっていた。今後、今回の実態調査解析から、治療を含めた診療ガイドラインの作成と治療法確立のための病態解明が必要である。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Sugie K, Hayashi YK, Goto K, Nishino I, Ueno S.
Unusual presentation: Unilateral arm and contralateral leg amyotrophy in FSHD. *Neurology*, 2012 Jul 31; 79(5): e46.
- 2) Sugie K, Tonomura Y, Ueno S.
Characterization of dermatomyositis with coexistence of anti-Jo-1 and anti-SRP antibodies. *Intern Med*, 2012; 51(7): 799-802.
- 3) Mori-Yoshimura M, Monma K, Suzuki N, Aoki M, Kumamoto T, Tanaka K, Tomimitsu H, Nakano S, Sonoo M, Shimizu J, Sugie K, Nakamura H, Oya Y, Hayashi YK, Malicdan MC, Noguchi S, Murata M, Nishino I.
Heterozygous UDP-GlcNAc 2-epimerase and N-acetylmannosamine kinase domain mutations in the GNE gene result in a less severe GNE myopathy phenotype compared to homozygous N-acetylmannosamine kinase domain mutations. *J Neurol Sci*. 2012 Jul 15; 318(1-2): 100-105.
- 4) Sawa N, Kataoka H, Sugie K, Kawahara M, Horikawa H, Kusunoki S, Ueno S.
Clinical analysis and outcomes of amyotrophic lateral sclerosis with demyelinating polyneuropathy. *Amyotroph Lateral Scler*. 2012 Jan;13(1):125-31.
- 5) 杉江和馬.
ライソゾーム病：ダノン病. 先天代謝異常症候群—病因病態研究、診断・治療の進歩—. *日本臨床* 2012年12月. 588-592.
- 6) 杉江和馬.
顔面肩甲上腕型筋ジストロフィーの骨格筋障害の分布. *難病と在宅ケア*. 17(10):53-55, 2012.

2. 学会発表

- 1) Sugie K, Hayashi YK, Goto K, Eura N, Nonaka I, Nishino I, Ueno S.
A neuroimaging study of asymmetric skeletal muscle involvement in facioscapulohumeral muscular dystrophy.
The 11th Annual Meeting of the Asian and Oceanian Myology Center, Kyoto, Japan, June 7-8, 2012.
- 2) Eura N, Sugie K, Kiriyama T, Kataoka H, Ueno S.
Neuroradiological evaluation of dysphagia as a manifestation of dermatomyositis.
The 11th Annual Meeting of the Asian and Oceanian Myology Center, Kyoto, Japan, June 7-8, 2012.
- 3) Sugie K, Komaki H, Kaneda D, Kurashige T, Kimura A, Matsumoto M, Ueno S, Nishino I.
A nationwide survey of autophagic vacuolar myopathies characterized by autophagic vacuoles with sarcolemmal features (AVSF) in Japan.
The 17th International Congress of World Muscle Society, Perth, Australia, October 11-15, 2012.
- 4) 杉江和馬、木村彰方、小牧宏文、金田大太、倉重毅志、松本昌泰、上野 聡、西野一三。
自己食空胞性ミオパチーの全国実態調査による解析。
第53回日本神経学会学術集会、東京、2012年5月。

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定含む）

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

C 型肝炎ウイルス感染に合併した封入体筋炎の臨床・病理学的検討

研究協力者：西野一三¹⁾

1) (独) 国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 疾病研究第一部

研究要旨

封入体筋炎 (IBM) が C 型肝炎ウイルス (HCV) 感染症に合併することは知られているが、その詳細は明らかではない。国立精神・神経医療研究センター凍結生検筋レポジトリ登録症例を用いて HCV 既感染 IBM 症例の頻度および臨床・病理学的特徴を解析した。IBM と筋病理学的に診断した症例 137 例中 33 例 (24.1%) が HCV 既感染例であった。これは同齡の本邦一般人口や多発筋炎患者の HCV 既感染率より有意に高かった。解析した限りにおいて HCV 既感染群と非感染群との間に臨床・病理学的な差異は認められなかったが、今後さらにアンケート調査を行い、詳細に臨床情報を解析する予定である。

A：研究目的

封入体筋炎 (IBM) が C 型肝炎ウイルス (HCV) 感染症に合併することは本邦ではよく知られているが、その頻度や臨床・病理学的特徴を多数例で解析した報告はなく、実態は十分に把握されていない。それを明らかにすることが本研究の目的である。

B：研究方法

2002 年 5 月～2012 年 4 月に国立精神・神経医療研究センター凍結生検筋レポジトリに登録された症例から、単核球による非壊死線維への侵入と縁取り空胞を呈するものを IBM 症例として抽出した (137 例)。検体と

ともに提出された臨床情報をもとに HCV 既感染例を選別し、発症年齢、男女比、CK 値、縁取り空胞、赤色ぼろ線維などの臨床・病理像を非感染例と比較した。

(倫理面への配慮)

本研究で用いる全ての検体ならびに臨床情報は全例採取時に国立精神・神経医療研究センター倫理委員会で承認された「診断と検体の研究使用に関する承諾書」をもとにインフォームド・コンセントされており、「神経・筋疾患の病態解明と治療法開発」を目的とした研究への使用が許可されている。

C : 研究結果

IBM 症例 137 例のうち 33 例 (24.1%) が HCV 抗体陽性 (HCV 既感染) であった。これは本邦一般人口の HCV 既感染率 (60 代 : 3.4%、2000 年時点。厚生労働省・C 型肝炎について 一般的な Q&A 改訂第 6 版) および当センター凍結生検筋レポジトリーに同時期に登録された多発筋炎同齡患者の HCV 既感染率 (3.7%、2/54 例) より高頻度であった ($p < 0.01$)。平均発症年齢は HCV 既感染群が 66.6 ± 8.04 歳、HCV 非感染群が 64.1 ± 8.64 歳であった (ns)。男女比は HCV 既感染群が 1:0.83、非感染群が 1:0.70 であった (ns)。CK 値は HCV 既感染群が 404(84 - 3085) IU/L、非感染群が 495(96 - 2400) IU/L であった ($p=0.056$)。HCV 感染症に対するインターフェロン治療後に IBM を発症したとする病歴記載が 5 例に見られた。

凍結筋標本の一切片あたりの縁取り空胞を有する筋線維数の割合、赤色ぼろ線維数の割合は HCV 既感染群で各 1.57 (0.17-8.12) %、0.46 (0.12-5.74) %、非感染群で 2.22 (0.20-23.6) %、0.39 (0-4.82) % であった ($p=0.347, 0.058$)。

D : 考察

今回の多数例解析で IBM 患者における HCV 既感染率は 24.1% と高いことが示された。解析した限りにおいて HCV 既感染群と非感染群との間に臨床・病理学的な差異は認められなかった。

HCV 既感染群と非感染群の間に明らかな差異がないことは、HCV が通常の IBM と異なる特殊な病態を生じさせているのではなく、IBM 病態の誘発因子として作用している可能性を示唆している。またこの結果は IBM の

基礎研究のなかで、HCV を何らかの形で実験ツールとして活用できる可能性を想起させる。

臨床情報の中でインターフェロンによる HCV 治療後に IBM を発症したという旨の記載が 5 例にあったことは注目すべきである。病歴に記載されていない場合もあると思われるので、このような症例は実際にはさらに多い可能性がある。今後アンケート調査を行い、同様の症例数を把握し、統計学的に解析してインターフェロン治療が IBM 発症の危険因子であるか否かを検討する予定である。

現状我々が使用できる臨床情報では当然、患者の診断後の経過は不明である。HCV 既感染群と非感染群の間に進行速度や治療反応性などの違いがないかを調査する予定である。

E : 結論

本邦の IBM 患者における HCV 既感染率は 24.1% と高い。今後 HCV 既感染例の臨床情報をアンケート調査で追加し、解析をさらに進める予定である。

F : 健康危険情報

なし

G : 研究発表

1 : 論文発表

- 1) Ramachandran N, Munteanu I, Wang P, Ruggieri A, Rilstone JJ, Israelian N, Naranian T, Paroutis P, Guo R, Ren ZP, Nishino I, Chabrol B, Pellissier JF, Minetti C, Udd B, Fardeau M, Tailor CS, Mahuran DJ, Kissel JT, Kalimo H, Levy N, Manolson MF, Ackerley CA, Minassian BA: VMA21 deficiency prevents vacuolar ATPase assembly and causes autophagic vacuolar

myopathy. Acta Neuropathol. [Epub ahead of print]

- 2) Furuta A, Wakabayashi K, Haratake J, Kikuchi H, Kabuta T, Mori F, Tokonami F, Katsumi Y, Tanioka F, Uchiyama Y, Nishino I, Wada K: Lysosomal storage and advanced senescence in the brain of LAMP-2 deficient Danon Disease. Acta Neuropathol. [Epub ahead of print]

2 : 学会発表

なし

H : 知的所有権の取得状況 (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

封入体筋炎に対する経静脈的免疫グロブリン療法の効果

研究分担者： 森まどか¹⁾

共同研究者： 西川敦子¹⁾，大矢寧¹⁾，西野一三²⁾，村田美穂¹⁾

1) 独立行政法人 国立精神・神経医療研究センター病院

2) 独立行政法人 国立精神・神経医療研究センター神経研究所

研究要旨：封入体筋炎（IBM）に対する経静脈的免疫グロブリン大量療法（IVIg）の効果は確立されていないが、嚥下障害や膠原病合併例など一部症例への有効性が報告されている。我々は慢性進行性の経過を呈する IBM では治療効果を判定するのに長期の IVIg 継続が必要だと考え、6 例の IBM 患者に対し 2 ヶ月に 1 度、5 回の投与を約一年間かけて行い、治療前と症状を比較した。IVIg5 クール後の変化はシェーグレン症候群合併症例で、上下肢全ての検査項目で改善を認めたが、それ以外の 5 例では上肢筋力は改善、下肢筋力は悪化した例が多く、日常生活動作は悪化ないし不変だった。1 例で嚥下障害の著明な改善を認めた。IBM への IVIg の有効性は症例ごとに異なり、嚥下障害例や膠原病合併例の一部には有効である。

A：研究目的 封入体筋炎(IBM)に対する経静脈的免疫グロブリン療法(IVIg)の有効性を検討した。

B：研究方法 2005年3月～2011年11月に受診したIBM患者のうちIVIg(400mg/kg/日の5日間連続投与)例の検討を行った。

2010年IBM班診断基準でIBMと診断した6例(definite 3例、probable 3例 男性4例、女性2例 年齢(中央値)67.5歳(59-79歳)、罹病期間(中央値)58.5年(4-12年)が該当した観察期間(中央値)は11ヵ月(10-17ヵ月)であった。ステロイド内服中4例(2.5-25mg/日)、Sjögren症候群(SjS)合併1例、HCV抗体陽性2例であった。SjS合併の1例のみ歩行自立

で、5例は介助歩行(杖・歩行器)であった。嚥下障害は3例に認めた。IVIgは2-3ヵ月毎に計5回施行し、前後で筋力(徒手筋力テスト(MMT)、握力、ピンチ力)、歩行、機能評価尺度(IBM-functional rating scale(IBMFRS)、嚥下造影検査(VF)等)を評価した。定量値では前値から10%以上の変化をもって改善、悪化とした。MMTは上肢(肩・肘・手関節)、下肢(股・膝・足関節)の屈曲・伸展を評価した。

(倫理面への配慮) 本研究は後ろ向き観察研究であり、人体から採取された試料を用いない場合に該当するため、研究対象者からインフォームド・コンセントを受けることを必ずしも要しない。しかし、研究対象者の尊厳に十

分に配慮する必要があることから、本研究では研究の目的・方法・同意および拒否の自由、同意撤回の自由、個人情報保護等を含めた情報につき、国立精神・神経医療研究センターホームページを通じて、情報公開を行うこと及び文書で説明した。

C：研究結果 IVIg5 クール後の変化(改善/悪化)は、上肢 MMT (2 例/2 例)、下肢 MMT (2 例/3 例)、ピンチ力(4 例/1 例)、握力(3 例/1 例)、歩行(1 例/4 例)、IBMFRS (1 例/2 例)であった。全ての評価項目が改善したのは Sjs 合併例のみだった。他の 5 例では、上肢筋力は改善、下肢筋力は悪化した例が多く、IBMFRS は 2 例で低下、3 例で不変であった。HCV 陽性の 1 例で嚥下困難の自覚症状、VF 所見の改善を認めた。

D：考察 膠原病合併 IBM は比較的ステロイド治療への反応がよいことが知られているが [1]Sjogren 症候群に対してはIVIgでも同様の結果であったため、膠原病合併 IBM はIVIgの積極適応の可能性がある。IVIgの嚥下障害の治療効果が症例によっては認められる点 [2][3]も過去の報告と同様であり、さらに長期経過で改善が維持できるか否かを今後検討したい。

E：結論 IBM へのIVIgの効果について過去の報告より長期間で検討したが、過去の報告同様ADLの明らかな改善はみられなかった。しかし、4例でADLが維持されており、進行予防になった可能性がある。また、Sjs合併例、1例の嚥下障害に対しては著効し、治療反応性に差が見られた。

F：健康危険情報 特になし

G：研究発表

1：論文発表

[1]Heterozygous UDP-GlcNAc 2-epimerase and N-acetylmannosamine kinase domain mutations in the GNE gene result in a less severe GNE myopathy phenotype compared to homozygous N-acetylmannosamine kinase domain mutations. J Neurol Sci. 2012.Jul 15 ; 318(1-2)100-105.

Mori-Yoshimura M, Monma K, Suzuki N, Aoki M, Kumamoto T, Tanaka K, Tomimitsu H, Nakano S, Sonoo M, Shimizu J, Sugie K, Nakamura H, Oya Y, Hayashi YK, Malicdan MC, Noguchi S, Murata M, Nishino I.

[2]Respiratory dysfunction in patients severely affected by GNE myopathy (distal myopathy with rimmed vacuoles). Neuromuscul Disord. 2013 Jan;23(1) : 84-88
Mori-Yoshimura M, Oya Y, Hayashi YK, Noguchi S, Nishino I, Murata M.

2：学会発表

重症 GNE ミオパチーは呼吸機能低下を生ずる 第 53 回日本神経学会学術大会 東京
2012.05.24 森まどか、大矢寧、西野一三、村田美穂

Respiratory dysfunction of GNE myopathy (Distal myopathy with rimmed vacuoles)
The 11th Annual Scientific Meeting of the Asia-Oseania Myology Center 京都
2012.06.07

Respiratory dysfunction of GNE myopathy (Distal myopathy with rimmed vacuoles)
The 17th international meeting of world

muscular society Perth, Australia

2012.10.09

H：知的所有権の取得状況（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

参考文献

[1] Lane RJ, et al. Inclusion body myositis: a case with associated collagen vascular disease responding to treatment. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1985 48(3):270-273.

[2] Chepin E et al. Intravenous immunoglobulin for dysphagia of inclusion body myositis. Neurology. 2002 22;58(2):326.

[3] Dobloug C et al. Long-term follow-up of sporadic inclusion body myositis treated with intravenous immunoglobulin. Clin Exp Rheumatol. 2012 30(6):838-42.