

衣斐 達, 佐橋 功, 富本秀和 骨格筋型塩化物イオンチャンネル遺伝子 (CLCN1) の複合ヘテロ接合体変異で重症化したトムゼン病 第 53 回日本神経学会学術大会 2012 年 5 月 25 日 東京 (東京国際フォーラム)

高谷将悟, 森田ゆかり, 大崎康史, 土居義典, 瀬尾宏美, 穀内洋介, 高橋正紀 家族性低カリウム性周期性四肢麻痺 2 型の 1 例 第 106 回日本内科学会四国地方会 2012 年 6 月 2 日

穀内洋介, 紀 嘉浩, Moy Li, 伊藤英樹, 中森雅之, 木村 卓, 松村 剛, 藤村晴俊, 貫名信行, 堀江 稔, 石浦章一, Maurice Swanson, 望月秀樹, 佐古田三郎, 井本敬二, Nicolas Charlet-Berguerand, 高橋正紀 Na チャネルのスパライシング異常が筋強直性ジストロフィーの心臓伝導障害に関与する. 第 54 回日本神経学会学術大会 2013 年 05 月 29 日 東京国際フォーラム

中森雅之, Charles Thornton, 高橋正紀, 望月秀樹 トリプレットリピート病におけるリピート長の制御. 第 54 回日本神経学会学術大会 2013 年 05 月 30 日 東京国際フォーラム

高橋正紀, 穀内洋介, 中田智彦, 坂田宗平, 大崎裕亮, 中森雅之, 木村紘美, 伊藤英樹, 久保田智哉, 進藤克郎, 望月秀樹, 堀江 稔, 岡村康司, 大野欽司 不整脈を伴う低カリウム性周期性四肢麻痺の新規原因遺伝子同定とチャンネル機能解析. 第 54 回日本神経学会学術大会 2013 年 05 月 30 日 東京国際フォーラム

中森雅之, Charles Thornton, 高橋正紀, 望月秀樹 トリプレットリピート病におけるリピート長伸長機構の解明と制御 日本人類遺伝学会 第 58 回大会 仙台 2013 年 11 月 21 日

高橋正紀, 穀内洋介, 中田智彦, 坂田宗平, 中森雅之, 木村紘美, 伊藤英樹, 古田 充, 久保田智哉, 進藤克郎, 堀江 稔, 岡村康司, 望月秀樹, 大野欽司 エクソーム解析による Andersen-Tawil 症候群の新規原因遺伝子同定と変異チャンネル機能の電気生理学的解析 日本人類遺伝学会 第 58 回大会 仙台 2013 年 11 月 23 日

木村康義, 三原雅史, 古田充, 中森雅之, 奥野龍禎, 高橋正紀, 大野欽司, 望月秀樹 CNCNA1A 新規変異を認めた反復発作性運動失調症 2 型の 1 例 第 99 回日本神経学会近畿地方会 平成 25 年 12 月 21 日(土)

Freyermuth F, Thibault C, Alunni V, Auboeuf D, Zimmer T, Takahashi M, Charlet-Berguerand N. SCN5A splicing alteration in heart of myotonic dystrophy patients. 7th International Conference on Unstable Microsatellites & Human Disease. June 9-14, 2012, Mont Ste Odile, Strasbourg フランス

Kokunai Y, Nakamori M, Kubota T, Mochizuki H, Takahashi MP, Nakata T, Ohno K, Sakata S, Okamura Y, Kimura H, Itoh H, Horie M, Osaki Y, Shindo K. Exome sequencing analysis reveals a mutation of Kir3.4 in a patient with

Andersen–Tawil syndrome. 18th
International Congress of The World
Muscle Society Asilomar, CA USA 2013 年
10 月 3 日

Nakamori M, Hamanaka K, Furuta M,
Mochizuki H, Hayashi Y, Nishino I,
Takahashi MP. Phenotype-genotype
correlation in congenital myotonic
dystrophy. 9th International Myotonic
Dystrophy Consortium Meeting, Donostia
San Sebastian, Spain 2013 年 10 月 17 日

Kokunai Y, Itoh H, Kino Y, Li M, Nakamori
M, Kimura T, Matsumura T, Fujimura H,
Nukina N, Mochizuki H, Sakoda S, Horie M,
Ishiura S, Imoto K, Swanson MS, Charlet
Berguerand N, Takahashi MP. Altered
splicing of cardiac sodium channel might be
responsible for cardiac conduction defects
in myotonic dystrophy. 9th International
Myotonic Dystrophy Consortium Meeting,
Donostia San Sebastian, Spain 2013 年 10
月 17 日

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

Schwartz-Jampel 症候群の病態分子機構

研究分担者：平澤恵理⁽¹⁾

共同研究者：大野欽次⁽²⁾ 野中里紗⁽¹⁾，寧亮⁽¹⁾

(1) 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

(2) 名古屋大学大学院医学系研究科

研究要旨

本研究の目的は、細胞外マトリックス分子パールカン欠損による軟骨異栄養性筋強直症（Schwartz-Jampel 症候群, SJS）の臨床診断・遺伝子診断方法を確立し、更に分子病態解明と画期的治療に向けた基礎研究へ繋ぐことである。SJS は原因遺伝子が明らかになったが、効果的対症療法、根治療法が確立しておらず、かつ筋、骨格の症状から ADL を著しく障害する難治性疾患である。さらに、モデルマウスを使って、全身の合併症リスクを調査して注意を喚起する。

A：研究目的

軟骨異栄養性筋強直症（Schwartz-Jampel 症候群, SJS）はパールカン欠損疾患であり（*Nature Genetics*,2001, *Am.J. Hum Genet.* 2002）、筋の自発持続収縮によるミオトニアと骨格病変を主症状とする。申請者らは、生体におけるパールカンの機能解明のため、遺伝子改変動物を作成し、軟骨発生にパールカンが必須であることを示し（*Nature Genetics*1999, &2001）、アセチルコリンエステラーゼを神経筋接合部に局在させる必須分子であることを示した（*Nature Neuroscience* 2002）。これらの研究成果により、SJS の原因遺伝子が初めて明らかになったが、効果的対症療法、根治療法が確立しておらず、かつ筋、骨格の症状から ADL を著しく障害する難治性疾患である。本研究の目的は、細

胞外マトリックス分子パールカン欠損による SJS の臨床診断・遺伝子診断サービスを提供し、更に分子病態解明と画期的治療に向けた基礎研究へ繋ぐことである。パールカン欠損証明による確定診断を行っているのは、現状では、パリ大学 Nicole 博士と本邦申請者のグループであり、特に本邦での症例の発掘、診断、病態解明は不十分である。他のミオトニア症候群同様、抗てんかん薬・抗不整脈薬による対症療法が行なわれるが、経験例では効果少なく、治療の適正化が急がれる。*SCN4A* 変異による myotonia permanents と SJS の臨床症状、電気生理学所見が似ており鑑別を要す。これまでに文献上、抗てんかん薬等が著効した例では、パールカンの遺伝子変異が示されておらず、Na チャネルの変異例であった可能性もある。現在診断システム自

体が確立されていないため、患者数の把握すら不詳である。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常栄養症 dyssegmental dysplasia, Silverman- Handmaker type (DDSH) に比べ、SJS 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知見を得ている(未発表データ)。

B: 研究方法

SJS 症例の発掘・同定 我が国での診断方法の確立と分子病態解明 (平澤、大野)

1999 年までに精神・神経センター (NCNP) 筋バンクに臨床診断 SJS として登録された 4 中 2 例はパールカン遺伝子変異が検出された。その後、パールカン遺伝子 (*HSPG2*) は巨大遺伝子であるので(mRNA で 14294 bp)生検筋を使ったパールカン免疫染色で除外診断してきた。本邦症例を中心に診断システムの構築を目指すため、症例の蓄積が重要である。候補例には、臨床診断・電気生理学検査、筋生検は必要に応じ行なう。

SJS を疑う 1 症例の初代線維芽細胞をドメイン特異的抗体で染色し、細胞外局在を確認した。Agilent 社 SureSelect Human All Exon kit V4 を用いてエクソン領域の DNA を濃縮し、ABI SOLiD4 シークエンサにてエキソームリシークエンシング解析を行った。パールカンのドメイン III の 2nd laminin type B を cloning し細胞外分泌シグナルをつなげて、変異パールカンの細胞外分泌能を解

析した。

動物モデルマウスによる病態解析・(平澤、寧、野中)

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。両表現系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、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。

(倫理面への配慮)

遺伝子変異解析は順天堂大学および名古屋大学の生命倫理委員会の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 (平成 16 年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第 1 号) に従い解析する。治療研究を開始する場合には、「臨床研究に関する倫理指針 (平成 20 年厚生労働省告示第 415 号)」に則り、順天堂大学及び名古屋大学の倫理委員会の承認を得た後に進める。

組み換え DNA 実験と動物実験は順天堂大学及び名古屋大学の承認を得ている。動物実験は、カルタヘナ法、ならびに、順天堂大学の動物実験委員会の承認を得て動物実験指針を遵守して研究を進める。

C: 研究結果

SJS 症例の発掘・同定 我が国での診断方法の確立 (平澤、大野)

パールカンドメイン特異的抗体による初代線維芽細胞染色ではドメイン I, IV, V に対する特異的抗体により細胞外パールカンが染色されたが、ドメイン III に対する抗体では染色されなかった。エキソームリシーケンシング解析でドメイン III の 2nd laminin type B に p.Leu1088Pro ヘテロ変異を認め、サンガー法にて確認を行った。Leu1088 はオポッサムを除く哺乳類で高度に保存をされていた。ドメイン III の 2nd laminin type B に細胞外分泌シグナルを付加し HEK293 細胞に発現をさせたところ、細胞内にも培養液中にも組み換えパールカンの発現を認めた。p.Leu1088Pro を導入したところ細胞内の組み換えパールカンの発現が減弱した。この変異組み換えパールカンの細胞外分泌を全く認めなかった。プロテアーゼ阻害剤 MG132 を加えたところ変異組み換えパールカンの細胞内発現が正常化し、変異組み換えパールカンがプロテアーゼによって分解をされていることが示唆された。

もう一方のアレルにも遺伝子変異が存在することが想定をされるために、エキソームリシーケンシング断片を、BWA にて再度 mapping を行い、unmapped reads を BLAT で mapping を行い、stringency を下げて SNV コールを行ったが、もう一方の変異は同定できなかった。また、網羅的な RT-PCR でもエクソンレベルの large InDel を同定できなかった。

動物モデルマウスによる病態解析・(平澤、寧、野中)

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。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。

D：考察

次世代シーケンサーによる解析を行い、過去に遺伝子変異が判明しなかった症例も診断が可能になった。しかし、現状では、臨床、電気生理、及びタンパク質レベルの解析を併せ診断することが必要と考えられた。依然、患者数は少なく、さらなる症例発掘と診断基準の充実が必須である。報告例の多いフランスとの情報交換も重要と思われた。病態解析及び治療研究にはモデルマウスを使用して進めることが適正と思われた。さらに、マウス解析の結果より、全身合併症の注意点も警告して行きたい。

E：結論

・SJS の一例において新規ミスセンス変異を同定し、機能解析を行った。本邦においても SJS が存在することを明らかにした。

・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

1：論文発表

- 1 Ning R de Vega S, Kurihara H, Ichikawa-Tomikawa N, Xu Z, Nonaka R,

- Yamada Y, Miner J, Arikawa-Hirasawa E. Laminin $\alpha 1$ regulates age-related mesangial cell proliferation and mesangial matrix accumulation through the TGF β pathway. *Am J Pathol* in press.
- 2 de Vega S, Suzuki N, Nonaka R, Sasaki T, Forcinito P, Arikawa-Hirasawa E, Yamada Y. A C-terminal fragment of fibulin-7 interacts with endothelial cells and inhibits their tube formation in culture. *Arch Biochem Biophys* in press.
- 3 Furuya N, Ikeda SI, Sato S, Soma S, Ezaki J, Trejo JA, Takeda-Ezaki M, Fujimura T, Arikawa-Hirasawa E, Tada N, Komatsu M, Tanaka K, Kominami E, Hattori N, Ueno T. PARK2/Parkin-mediated mitochondrial clearance contributes to proteasome activation during slow-twitch muscle atrophy via NFE2L1 nuclear translocation. *Autophagy* in press.
- 4 Suzuki N, Numakawa T, Joshua Chou J, de Vega S, Mizuniwa C, Sekimoto K, Adachi N, Kunugi N, Arikawa-Hirasawa E, Yamada Y, Akazawa C. Teneurin-4 promotes cellular protrusion formation and neurite outgrowth through focal adhesion kinase signaling. *FASEB J* in press.
- 5 Kerever A, Mercier F, Nonaka R, de Vega S, Oda Y, Zalc B, Okada Y, Hattori N, Yamada Y, Arikawa-Hirasawa E, Perlecan is required for FGF-2 signaling in the neural stem cell niche. *Stem Cell Res* 2013, 12: 492-505.
- 6 Nakazawa N, Miyahara K, Okawada M, Yamataka A, Suzuki R, Akazawa C, Tomikawa-Ichikawa N, Arikawa-Hirasawa E. Laminin-1 promotes enteric nervous system development in mouse embryo. *Pediatr Surg Int* 2013, 29: 1205-1208.
- 7 Douet V, Arikawa-Hirasawa E, Mercier F. Fractone-heparan sulfates mediate FGF-2 stimulation of cell proliferation in the adult subventricular zone. *Cell Prolif* 2013, 46: 137-145.
- 8 Douet V, Arikawa-Hirasawa E, Mercier F. Fractone-heparan sulfates mediate BMP-7 inhibition of cell proliferation in the adult subventricular zone. *Neurosci Lett* 2012, 528: 120-125.
- 9 Futami I, Ishijima M, Kaneko H, Tsuji K, Ichikawa-Tomikawa N, Sadatsuki R, Muneta T, Arikawa-Hirasawa E, Sekiya I, Kaneko K. Isolation and Characterization of Multipotential Mesenchymal Cells from the Mouse Synovium. *PLoS ONE* 2012, 7: e45517.
- 10 Suzuki N, Fukushi M, Kosaki K, Doyle AD, de Vega S, Yoshizaki K, Akazawa C, Arikawa-Hirasawa E, Yamada Y. Teneurin-4 is a novel regulator of oligodendrocyte differentiation and myelination of small-diameter axons in the CNS. *J Neurosci* 2012, 32: 11586-11599.
- 11 Ishijima M, Suzuki N, Hozumi K, Matsunobu T, Kosaki K, Kaneko H, Hassell JR, Arikawa-Hirasawa E, Yamada Y. Perlecan modulates VEGF signaling and is essential for vascularization in endochondral bone formation. *Matrix Biol* 2012, 31: 234-245.
- 12 Inomata T, Ebihara N, Funaki T, Matsuda A, Watanabe Y, Ning L, Xu Z,

- Murakami A, Arikawa-Hirasawa E:
Perlecan-Deficient Mutation Impairs
Corneal Epithelial Structure, *Invest
Ophthalmol Vis Sci*, 2012, 53: 1277-1284.
- 13 ○Yoshinaga H, Sakoda,S Good JM,
Takahashi MP, Kubota T,
Arikawa-Hirasawa E, Nakata T, Ohno K,
Kitamura T, Kobayashi K, and Ohtsuka Y:
A novel mutation in *SCN4A* causes severe
myotonia and school-age-onset paralytic
episodes. *J Neurol Sci* 2012, 315: 15-19.
- 14 Mercier F, Arikawa-Hirasawa E: Heparan
sulfate niche for cell proliferation in the
adult brain. *Neurosci Lett* 2012, 510:
67-72.
- 15 Ichikawa-Tomikawa N, Ogawa J, Douet V,
Xu Z, Kamikubo Y, Sakurai,T, Kohsaka S,
Chiba H, Hattori H, Yamada Y, and
Arikawa-Hirasawa E. Laminin $\alpha 1$ is
essential for mouse cerebellar development.
Matrix Biol 2012, 31: 17–28.
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

なし

2 : 実用新案登録

なし

3 : その他

なし

2 : 学会発表

1. 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.

本邦における終板アセチルコリンエステラーゼ欠損症の分子病態

研究分担者：大野欽司¹⁾

共同研究者：中田智彦¹⁾、伊藤美佳子¹⁾、東慶輝¹⁾、大塚健司¹⁾

小牧宏文²⁾、奥村彰久³⁾、白石一浩⁴⁾

- 1) 名古屋大学大学院医学系研究科・神経遺伝情報学
- 2) 国立精神・神経医療研究センター病院・小児神経科
- 3) 順天堂大学医学部小児科
- 4) 国立病院機構宇多野病院小児神経科

研究要旨

本邦の終板アセチルコリンエステラーゼ欠損症(endplate AChE deficiency, EAD)の3例において、AChEを終板基底膜に係留をする collagen Q (ColQ)をコードする *COLQ* 遺伝子変異に5種類の変異を同定し、機能解析にて2変異(p.R227X, p.V322D)は非対称性AChE分子を作ることができず、3変異(p.C444Y, p.D447H, p.R452C)はColQのMuSKへの結合を阻害することを明らかにした。

A：研究目的

終板アセチルコリンエステラーゼ欠損症(endplate AChE deficiency, EAD)は、AChEを終板基底膜に係留をする collagen Q をコードする *COLQ* 遺伝子の変異によって起きる。本研究の目的は、本邦 EAD 3 症例の分子遺伝学的基盤を明らかにすることである。

B：研究方法

(i) 患者血液より単離をした DNA を用いて Sanger 法により *COLQ* 遺伝子のすべてのエクソンならびに両側イントロン領域の塩基配列決定を行った。(ii) COS 細胞にヒト *ACHE* 遺伝子とヒト *COLQ* 遺伝子を発現させシヨ糖濃度勾配超遠心により AChE 分子を分画した。(iii) *Colq* ノックアウトマウス筋切片に精製非

対称型 AChE をオーバーレイし、AChE の神経筋接合部への係留を調べた。(iv) プレートに精製 MuSK を吸着させ精製非対称型 AChE をオーバーレイし、AChE 活性を測定した。(v) *Colq* ノックアウトマウスの前脛骨筋に正常 *COLQ* ならびに変異 *COLQ* を *in vivo* electroporation にて導入し、神経筋接合部における AChE の発現を調べた。(vi)

AAV8-*COLQ*-p.Asp447His を *Colq* ノックアウトマウス尾静脈より導入し神経筋接合部における AChE の発現を調べた。

(倫理面への配慮)

本研究は名古屋大学医学系研究科、国立精神・神経医療研究センター、順天堂大学医学部、国立病院機構宇多野病院の生命倫理委員

会の承認を得た後、患者のインフォームドコンセントを得た上で、関係倫理指針に則り行った。

C : 研究結果

3名の EAD 患者において5種類の *COLQ* 遺伝子変異を同定した。5種類の変異のうち collagen domain の truncation mutations (p.Arg227X) と missense mutation (p.Val322Asp) は、ショ糖濃度勾配超遠心による AChE 分子分画解析にて正常の非対称性 AChE 分子を作ることができないことが判明した。p.Cys444Tyr, p.Asp447His, p.Arg452Cys の3種類の *COLQ* ミスセンス変異はいずれも ColQ C 末端ドメインに存在する。Colq ノックアウトマウス筋切片への精製変異非対称型 AChE をオーバーレイする *in vitro* overlay 解析にて、3種類のいずれのミスセンス変異も神経筋接合部に係留できなかった。プレートに精製 MuSK を吸着させ精製変異非対称型 AChE をオーバーレイする *in vitro* plate-binding assay でも3種類のいずれのミスセンス変異も MuSK に結合をできなかった。Colq ノックアウトマウスの前脛骨筋に正常 *COLQ* を *in vivo* electroporation にて導入したところ、AChE の神経筋接合部における発現を認めた。一方、変異 *COLQ* の *in vivo* electroporation では AChE の神経筋接合部における発現を認めなかった。同様に、正常 AAV8-*COLQ* の Colq ノックアウトマウス尾静脈注射にて、すべての神経筋接合部に AChE の発現を認め、運動機能の顕著な改善を認めた。一方、AAV8-*COLQ*-p.Asp447His の Colq ノックアウトマウス尾静脈注射では神経筋接合部における AChE の発現を認めず、マウス運動機能改善も認めなかった。

D : 考察

ColQ C 末端ドメインが筋終板細胞膜の MuSK に結合をすることが2004年に報告された (Cartaud et al. *J. Cell Biol.*, 165: 505-515, 2004) が、本研究まで追試は行われていなかった。本研究により ColQ-MuSK 結合を検証するとともに、ColQ C 末端ドメインの遺伝子変異の分子機構を初めて明らかにすることができた。

E : 結論

本邦3例の EAD において5種類の *COLQ* 変異を同定した。変異 ColQ 分子の解析にて、ColQ C-terminal domain は MuSK と結合し、変異が ColQ と MuSK との結合能を阻害することを明らかにした。

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)

1. 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.
2. 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, 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.
5. 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 AluSx element insertion into an early primate genome. *PLOS ONE* 2012, 7: e38379.
6. 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.
 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. Nakata T, Ito M, Azuma Y, Otsuka K, Noguchi Y, Komaki H, Okumura A, Shiraiishi K, Masuda A, Natsume J, Kojima S, Ohno K. Mutations in the C-terminal domain of ColQ in endplate acetylcholinesterase deficiency compromise ColQ-MuSK interaction. *Hum Mutat* 2013, 34: 997-1004.
 9. Selcen D, Shen XM, Milone M, Brengman J, Ohno K, Deymeer F, Finkel R, Rowin J, Engel AG. Gfpt1-myasthenia: Clinical, structural, and electrophysiologic heterogeneity. *Neurology* 2013, 81: 370-378.
 10. Rahman MA, Masuda A, Ohe K, Ito M, Hutchinson DO, Mayeda A, Engel AG, Ohno K. HnRNP L and hnRNP LL antagonistically modulate PTB-mediated splicing suppression of CHRNA1 pre-mRNA. *Sci Rep* 2013, 3: 2931.
 11. Matsuura T, Nakayama T, Nakamura H, Ohya Y, Kimura T, Imahuku I, Ohno K, Nishino I, Abe K. Clinical and genetic analysis of the first known Asian family with myotonic dystrophy type 2. *J Hum Genet*, in press.
 12. Ohkawara B, Cabrera Serrano M, Nakata T, Milone M, Asai N, Ito K, Ito M, Masuda A, Ito Y, Engel AG, Ohno K. LRP4 third β -propeller domain mutations cause novel congenital myasthenia by compromising agrin-mediated MuSK signaling in a position-specific manner. *Hum Mol Genet*, in press.
 13. Kokunai Y*, Nakata T*, Furuta M*, Sakata S, Kimura H, Aiba T, Yoshinaga M, Osaki Y, Nakamori M, Itoh H, Sato T,

Kubota T, Kadota K, Shindo K, Mochizuki H, Shimizu W, Horie M, Okamura Y, Ohno K, Takahashi MP. A mutation of Kir3.4 is responsible for Andersen-Tawil syndrome by dominant negative effect on Kir2.1. *Neurology*, in press. *Equal contribution.

(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, 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*, 2013, 203: pp 335-340. (査読有)
4. Ohe K, Masuda A, Ohno K. Chapter 2: Intronic and exonic nucleotide variations that affect RNA splicing in humans. *Genomics I - Humans, Animals and Plants*. ISBN: 978-1-477554-91-3. iConcept Press, Hong Kong, 2013. (査読有)
5. Ohno K, Ito M, Kawakami Y. Collagen Q is a key player for developing rational therapy for congenital myasthenia and for dissecting the mechanisms of anti-MuSK myasthenia gravis. *J Mol Neurosci*, Springer, New York, 2013, DOI 10.1007/s12031-013-0170-x, 3 pages (査読有)
6. Ohno K, Ohkawara B, Ito M, Engel AG. *Molecular Genetics of Congenital Myasthenic Syndromes*. eLS. John Wiley & Sons, Inc., Manuscript ID: A24314.R1, in press. (査読有)

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. Nasrin F, Rahman MA, Ohe K, Masuda A, Ohno K
Alternative RNA splicing regulating the molecular architecture of NMJ
5th NAGOYA Global Retreat (Poster), Nagoya, Japan
Feb 2, 2013
 8. 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 (Platform), San Diego, California, USA
Mar 16-23, 2013
 9. Ohkawara B, Cabrera M, Nakata T, Milone M, Ito Y, Engel AG, Ohno K
Mutations in the third β -propeller domain of LRP4 in congenital myasthenia compromise agrin-mediated MuSK signaling in a position-specific manner
36th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society (Poster), Kyoto, Japan
Jun 22, 2013
 10. Nakashima H, Ohkawara B, Imagama S, Ito Z, Ishiguro N, Ohno K
R-spondin2 is crucial for neuromuscular junction formation
3rd Annual Meeting, Society for Neuroscience (Poster), San Diego, California, USA
Nov 13, 2013
 11. Ohkawara B, Cabrera M, Nakata T, Shen X, Ito Y, Engel AG, Ohno K
Mutations in LRP4 in congenital myasthenia reveal position-specific regulations of agrin and Wnt signaling of LPR4
43rd Annual Meeting, Society for Neuroscience (Poster), San Diego, California, USA
Nov 13, 2013
- (Invited Presentation)**
1. Ohno K
RNA diseases caused by defects in cis-acting elements and trans-acting factors
"Danish-Japanese joint seminar on aberrant RNA splicing in neuromuscular disease",
Department of Biochemistry and Molecular Biology, University of Southern Denmark (SDU), Odense, Denmark
Mar 7, 2013
 2. 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

3. Ohno K

Congenital defects of neuromuscular signal transduction

3rd Berlin Summer School for Myology, Berlin, Germany

Jun 18-22, 2012

4. Ohno K

Molecular bases and therapeutic intervention of neuromuscular transmission defects

Ninth French-Japanese Workshop on Muscular Dystrophies, Tokyo, Japan

Sep 7, 2012

5. Ohno K, Ito M, Kawakami Y, Ohtsuka K, Krejci E.

Collagen Q is a key player for developing rational therapy for congenital myasthenia and for causing anti-MuSK myasthenia gravis

XIV International Symposium on Cholinergic Mechanisms, Hangzhou, China
May 5-9, 2013

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

特記事項なし。

自己貪食空胞性ミオパチーの 診断基準確立と診療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。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、いずれも病態には未解明の部分が多い。実態を把握するため、国内の関連施設に対し、実態調査を行った。集計した結果、AVM患者全体では41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13家系28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。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、根治療法である心臓移植が1例で施行されていた。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患者における筋病理学的解析と、LAMP-2、VMA21の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、診断基準の確立と診療ガイドライン作成、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。

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）。もう一つの代表疾患XMEA（過剰自己貪食を伴うX連鎖性ミオパチー：X-linked myopathy with excessive autophagy）は、近年、原因遺伝子としてライソゾーム内蛋白であるVMA21が同定された。共通して認める自己貪食空胞：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。

われわれは、平成21年度に、厚生労働科学研究費補助金「自己貪食空胞性ミオパチ

一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の診断基準を世界で初めて作成した。平成22-23年度は、われわれが作成した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患者の実態について疫学調査を行った。

平成24-25年度、本研究班において、AVMの全国調査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、AVMの新規患者を見出した。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。

B. 研究方法

平成21年度にAVM研究班で作成した診断基準を踏まえ、平成22-23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の実態調査を行った。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。平成24-25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、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学的解析、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て、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%）。

全アンケートを集計した結果、Danon病は、13家系28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、糖原病での自己貪食空胞やrimmed vacuoleとは異なる自己貪食空胞を有する、原因不明のAVM患者が 20例以上見出された。

本邦でのDanon病は、今年度新たに見出した15歳女性患者1例を含めた28例のうち、男性患者16例、女性患者12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。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。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、1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。

病理学的解析から、AVMの診断に生検筋での特徴的な自己貪食空胞：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、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り、将来的には、AVMの臨床病型の分類に再検討が必要である。

表 自己食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	時に肝障害 網膜症		-	-	-	多臓器障害
自己食食空胞	+	+	+	+	+	+
空胞壁でのAChE発現	+	+	+	+	+	+
空胞壁での筋線粒体蛋白発現(AVSP)	+	+	+	+	+	+
基底膜の重層化	-	-	+	+	+	+
原因遺伝子	LAMP-2		VMA21	VMA21	VMA21	?

D. 考察

自己食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22-23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。

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。当研究班において、AVMの診断基準を再検討し一部修正を行った。

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、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、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、超稀少疾患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、自己食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、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、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; 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) Sugie K, Umehara F, Kataoka H, Kumazawa A, Ueno S. Chronic severe axonal polyneuropathy associated with hyperthyroidism and multivitamin deficiency. Neuro Endocrinol Lett, 2012; 33(8): 757-760.
- 4) 杉江和馬. ライソゾーム膜の異常: ダノン病. 神経症候群 III (第2版) - その他の神経疾患を含めて -. 日本臨床 2014年. (印刷中)
- 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. No. 20: 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) Sugie K, Eura N, Kobayashi Y, Sawa N, Ueno S. Clinicopathological and neuroradiological features of myopathy associated with antibodies to signal recognition particle (SRP). The 12th European Congress of Internal Medicine, Prague, Czech, October 2-5, 2013.
- 5) 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. 自己貪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.
- 6) 杉江和馬, 江浦信之, 小林恭代, 澤 信宏, 形岡博史, 上野 聡. 抗SRP抗体陽性ミオパチーの臨床病理学のおよび神経放射線学的検討. 第54回日本神経学会総会, 東京, 2013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

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

発表者名	論文タイトル名	発表誌	巻・号	ページ	出版年
Mori-Yoshimura M, Oya Y, Hayashi YK, Noguchi S, Nishino I, Murata M	Respiratory dysfunction in patients severely affected by GNE myopathy (distal myopathy with rimmed vacuoles).	Neuromuscul Disord	23(1)	84-88	2013
Nalini A, Gayathri N, Nishino I, Hayashi YK	GNE myopathy in India.	Neurol India	61(4)	371-374	2013
Yonekawa T, Komaki H, Okada M, Hayashi YK, Nonaka I, Sugai K, Sasaki M, Nishino I	Rapidly progressive scoliosis and respiratory deterioration in Ullrich congenital muscular dystrophy.	J Neurol Neurosurg Psychiatry.	84(9)	982-988	2013
Cho A, Hayashi YK, Monma K, Oya Y, Noguchi S, Nonaka I, Nishino I	Mutation profile of the <i>GNE</i> gene in Japanese patients with distal myopathy with rimmed vacuoles (GNE myopathy).	J Neurol Neurosurg Psychiatry.	[Epub]		2013
Murakami N, Hayashi YK, Oto Y, Shiraishi M, Itabashi H, Kudo K, Nishino I, Nonaka I, Nagai T	Congenital generalized lipodystrophy type 4 with muscular dystrophy: Clinical and pathological manifestations in early childhood.	Neuromuscul Disord.	23(5)	441-444	2013

発表者名	論文タイトル名	発表誌	巻・号	ページ	出版年
Gupta VA, et al.	Identification of KLHL41 Mutations Implicates BTB-Kelch-Mediated Ubiquitination as an Alternate Pathway to Myofibrillar Disruption in Nemaline Myopathy.	Am J Hum Genet	93・6	1108-1117	2013
Motoki T, et al.	Fatal hepatic hemorrhage by peliosis hepatis in X-linked myotubular myopathy: A case report.	Neuromuscul Disord	23・11	917-921	2013
Matsuura T, et al.	Exome sequencing as a diagnostic tool to identify a causal mutation in genetically highly heterogeneous limb-girdle muscular dystrophy.	J Hum Genet	58・8	546-565	2013
Liang WC, et al.	Limb-girdle muscular dystrophy type 2I is not rare in Taiwan.	Neuromuscul Disord.	23・8	675-681	2013
Ravenscroft G, et al.	Mutations in KLHL40 Are a Frequent Cause of Severe Autosomal-Recessive Nemaline Myopathy.	Am J Hum Genet	93・1	6-18	2013
Murakami N, et al.	Congenital generalized lipodystrophy type 4 with muscular dystrophy: Clinical and pathological manifestations in early childhood.	Neuromuscul Disord	23・5	441-444	2013

発表者名	論文タイトル名	発表誌	巻・号	ページ	出版年
須藤 章、他	<i>ACTA1</i> 遺伝子変異を有する重症乳児型ネマリンミオパチーの兄弟例.	脳と発達	45・6	452-456	2013
林 由起子	Myofibrillar myopathy	臨床神経学	53・11	1105-1108	2013
Nakamura H, Kimura E, Mori-Yoshimura M, Komaki H, Matsuda Y, Goto K, Hayashi YK, Nishino I, Takeda SI, Kawai M.	Characteristics of Japanese Duchenne and Becker muscular dystrophy patients in a novel Japanese national registry of muscular dystrophy (Remudy).	Orphanet J Rare Dis.	8(1)	60	2013
Yonekawa T, Komaki H, Okada M, Hayashi YK, Nonaka I, Sugai K, Sasaki M, Nishino I.	Rapidly progressive scoliosis and respiratory deterioration in Ullrich congenital muscular dystrophy.	J Neurol Neurosurg Psychiatry.	84	982-988	2013