

## 「希少難治性筋疾患に関する調査研究」

研究代表者：青木 正志  
東北大学 大学院医学系研究科 神経内科 教授

### 研究要旨

平成 21 年度から設立された厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業の研究奨励分野によりこれまで同事業としては対象になっていなかった多くの希少難治性筋疾患の調査研究が開始された。本研究はこれまでの研究奨励分野での研究成果を元に、希少難治性筋疾患を 周期性四肢麻痺、非ジストロフィー性ミオトニー症候群といった筋チャンネル病や Schwartz -Jampel 症候群などの細胞膜興奮伝達障害による「筋シナプトパチー・チャネロパチー」、Danon 病や過剰自己貪食を伴う X連鎖性ミオパチーなどの「自己貪食空胞性ミオパチー」ならびに 封入体筋炎の 3 群に大別して診断基準の確定および関連学会での承認、診療ガイドラインの作成を行ってきた。さらにはこれらによる新たな患者登録、患者検体の集積を行い、先天性ミオパチーについても全国調査による本邦における患者数の把握などを行った。さらに平成 25 年にはベスレムミオパチー、ウルリッヒ型先天性筋ジストロフィー、三好型ミオパチー、眼咽頭遠位型ミオパチー、縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチーに対しても対象疾患とし、疾患の把握につとめた。これまでに作成した診断基準の検証・改定を行い、広く浸透させることも 1 つの目標とする。その上で、全国調査による本邦での患者数の把握、国立精神・神経医療研究センターの骨格筋レポジトリを活用した臨床病理学的解析も行う。新規患者を見出し、現行で最適な治療提供や合併症対策、根本治療法開発への道筋構築を目指していく。

### 研究分担者

西野 一三（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 疾病研究第一部 部長）  
林 由起子（東京医科大学医学部医学科 病態生理学分野・主任教授）  
小牧 宏文（国立精神・神経医療研究センター病院 小児神経診療部 医長）  
高橋 正紀（大阪大学大学院医学系研究科 神経内科 講師）

平澤 恵理（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 准教授）  
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）  
杉江 和馬（公立大学法人 奈良県立医科大学 神経内科 准教授）

## 研究協力者

櫻井 英俊 (京都大学 iPS 細胞研究所  
臨床応用研究部門)

漆葉 章典 (独立行政法人 国立精神・神  
経医療研究センタートランス  
レーショナル・メディカルセ  
ンター 臨床開発部)

石山 昭彦 (独立行政法人 国立精神・神  
経医療研究センター病院 小  
児神経診療部)

大久保真理子 (独立行政法人 国立精神・神  
経医療研究センター病院 小  
児神経診療部)

竹下 絵里 (独立行政法人 国立精神・神経  
医療研究センター病院 臨床  
検査部)

米川 貴博 (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  
疾病研究第一部)

伊藤美佳子 (名古屋大学大学院医学系研究  
科 神経遺伝情報学)

寧 亮 (順天堂大学大学院医学研究  
科)

野中 里紗 (順天堂大学大学院医学研究  
科)

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)

佐々木良元 (三重大学医学部附属病院 神  
経内科)

古田 充 (大阪大学医学部附属病院 神  
経内科・脳卒中科)

森まどか (国立精神・神経医療研究セン  
ター病院 神経内科・医師)

日下 博文 (関西医科大学 神経内科・教  
授)

樋口 逸郎 (鹿児島大学医学部保健学科理  
学療法学専攻 基礎理学療法  
学講座・教授)

村田 顕也 (和歌山県立医科大学 神経内科  
・准教授)

山下 賢 (熊本大学 神経内科・准教授)

梶 龍兒 (徳島大学 神経内科・教授)

辻 美喜男 (NPO 法人 PADM)

## A. 研究目的

本研究班では希少難治性筋疾患として(1) 周期性四肢麻痺、非ジストロフィー性ミオトニー症候群といった筋チャネル病  
(2) Schwartz-Jampel 症候群  
(3) Danon 病や過剰自己貪食を伴う X 連鎖性ミオパチーなどの「自己貪食空胞性ミオパチー」  
(4) 封入体筋炎  
(5) 先天性ミオパチー  
さらに、平成 25 年度より  
(6) 縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー (DMRV または GNE ミオパチー)  
(7) 眼・咽頭遠位型ミオパチー  
(8) 三好型ミオパチー  
(9) マリネスコシェーグレン症候群  
(10) ベスレムミオパチー  
を対象として扱う。

**封入体筋炎**は骨格筋に縁取り空胞と呼ばれる特徴的な組織変化を生じ炎症細胞浸潤を伴う疾患である。ステロイドや免疫グロブリン大量療法といった免疫学的治療に不応もしくは増悪することもあり、有効な治療法は無い。封入体筋炎の診断基準は 1995 年に Griggs らが提唱したものが改変され使用されている例も多く、現行基準は見直しが必要である。また**三好型ミオパチー、眼咽頭遠位型ミオパチー**についても未確定診断例が多く存在する。

**ベスレムミオパチーとウルリッヒ型先天性筋ジストロフィー**は、VI 型コラーゲンをコードする COL6A1、COL6A2、COL6A3 遺伝子変異によって発症する。平成 22 年度「ベスレムミオパチーとその類縁疾患の実態調査」研究班(西野班)が、1978 - 2004 年の国立精神・神経医療研究センター(当施設)の筋病理および遺伝子診断実績に基づいて、ウルリッヒ型先天性筋ジストロフィーの患者頻度 0.4-0.8(10 万対)、ベスレムミオパチーは疑い例を含めたとしてもウルリッヒ型先天性筋

ジストロフィーの1/10程度であることを明らかにした。一方、英国のウルリッヒ型先天性筋ジストロフィー、ベスレムミオパチーの患者頻度はそれぞれ0.13(10万対)、0.77(10万対)と報告されていることから、本邦の実際のベスレムミオパチーの患者数はもっと多いと考えられる。つまり、ベスレムミオパチーの患者のなかには、肢帯型筋ジストロフィーとしてフォローされていたり、筋力低下が軽度で未受診となっている例があると考えられ、ベスレムミオパチー症例の掘り起しが必要である。本研究では、これまでに確保されたベスレムミオパチー例に加え、当施設の凍結生検筋レポジトリーにおいて、臨床像、VI型コラーゲン免疫染色、COL6A1、COL6A2、COL6A3 遺伝子変異スクリーニングから新たに確保された症例も含め、ベスレムミオパチー症例の掘り起しに役立つ臨床情報を明らかにすることを目的とする。

**線取り空胞を伴う遠位型ミオパチー**は GNE 遺伝子の劣性変異により発症する疾患であり、最近では GNE ミオパチーと呼ばれることが推奨されている。これまでに、本邦にはおよそ 200-300 人の患者が存在することが推定されることを明らかにしてきた。本疾患においては、既にシアル酸補充療法の第相臨床試験が海外で行われており、来年度には本邦でも第 / 相試験が開始されると期待されている。この臨床試験を成功させるためにも、引き続き新たな患者の同定が必要である。

**先天性ミオパチー**は生直後あるいは乳児期早期より全身の筋緊張低下、発達遅滞、呼吸・哺乳障害などを示す遺伝性筋疾患で、筋病理所見の特徴からいくつかの病型に分類されている。これまでに複数の原因遺伝子が明らかになっているが、まだ原因不明のものも多い。本研究では、先天性ミオパチーの各病型頻度、病因、及び臨床管理上の問題点を明らかにし、診断基準の作成を行うことを目的とする。先天性筋疾患の骨格筋画像では筋ごとに障害の程度が異なる筋選択性があることが報告されているが、病型または進行の程度により必ずしも一様なパターンを示さない。臨床所見、検査所見、筋病理所見、分子遺伝学的解析の特徴を統合させ、診断基準、ガイドラインを作成するため、診断に際し多くの施設で実施可能なこの骨格筋画像に着目し、画像データを病型ごとに収集し、解析を行い、臨床、検査、病理、遺伝学的情報との統合をすすめる。

**Marinesco-Sjögren 症候群**は、小脳失調、精神発達遅滞、先天性白内障、ミオパチーを特徴とする乳幼児期発症の難治性疾患である。常染色体劣性遺伝形式をとり、その原因

遺伝子 SIL1 が同定されている。我々の先行研究から、マリネスコシェーグレン症候群は本邦での患者数が、50 人以下であることが推測される、きわめて希少な疾患であることが明らかとなった。加えて、乳幼児期に発症するも生命予後に直接関わる合併症が少ないことが示唆された。本研究では、超希少疾病で、かつ経過の長いマリネスコシェーグレン症候群の臨床的特徴をとらえ、診断基準を作成し、学会承認を目指すことを目的とする。

細胞外マトリックスタンパク質・パールカンをコードする HSPG2 の遺伝子変異によるパールカン機能部分欠損は良性筋疾患 **Schwartz-Jampel 症候群**を惹起する。平澤等が、米国で診断した邦人例の他、本邦で遺伝子変異が確定をした Schwartz -Jampel 症候群はまだなく、潜在的な罹患者の存在が想定される。本研究の目的は、本邦における Schwartz -Jampel 症候群の遺伝子診断を確立し、その分子病態を明らかにすることである。

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「チャネル病」と総称される疾患に含まれる。これら **骨格筋チャネル病**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。さらに、専門医であっても経験することが稀で、診断・治療などに困難を伴うことが多い。我々の 21 年度の調査から、遺伝子診断施行率が低く確定診断例が非常に少ないこと、臨床徴候 (特にミオトニー症候群) に対する認識が低く見逃されている可能性のあることが浮き彫りになった。そこで、診断確定症例を増やし、臨床情報・電気生理検査所見を蓄積することにより、より精度の高い診断基準・検査指針の策定につなげることを目的とした。また、特に原因となる遺伝子異常が同定されないことの多い低カリウム性周期性四肢麻痺について、次世代シーケンサーによる網羅的解析を精力的に行い、原因遺伝子を同定することも目的とした。

**自己貪食空胞性ミオパチー**は、筋鞘膜の性質を有する特異な自己貪食空胞 (AVSF) を伴う筋疾患で、代表疾患として Danon 病や過剰自己貪食を伴う X 連鎖性ミオパチー (XMEA) がある。病態や発症機序は未解明なため、疾患概念確立に向け診断基準作成を試みた。また自己貪食空胞性ミオパチーの全国実態調査を行い、臨床的および筋病理学的特徴を見出した。

## B . 研究方法

封入体筋炎については新たな診断基準に基

づき患者登録、患者検体の集積およびそれを利用した解析研究を行う。本研究代表者・青木が研究を分担する「難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業（難病関係研究分野）拠点(代表 松原洋一)」、および、本申請研究分担者・林が研究を分担する「同・一般研究班(代表 西野一三)」と共同して次世代シーケンサーによる解析を行う。**三好型ミオパチー、眼咽頭遠位型ミオパチー**についても診断基準を確定する。三好型ミオパチーについては次世代シーケンサーを用いた診断も追及する。

**ベスレムミオパチー**については当施設凍結生検筋レポジトリーにおいて、ベスレムミオパチーと考えられる例を抽出し、西野班で報告した例も加えて臨床情報を解析した。抽出基準は、西野班において作成されたベスレムミオパチーの診断基準における A-a.常染色体優性遺伝の家族歴があり、B-b.VI型コラーゲン免疫染色異常または C-a.COL6A1, COL6A2, COL6A3 遺伝子変異を有する例とした。

**線取り空胞を伴う遠位型ミオパチー**については患者血液または骨格筋よりゲノム DNA を抽出し、サンガー法により全エクソンおよびエクソン・イントロン境界領域のシーケンス決定を行った。

(独)国立精神・神経医療研究センター(NCNP)骨格筋レポジトリー約 13,000 検体のデータを分析し、**先天性ミオパチー**の各病型頻度を推計する。先天性ミオパチーは乳幼児期早期に発症する遺伝性筋疾患で、筋病理所見から複数の病型に分類される。しかし、近年は遺伝子結果に基づいた疾患名称が用いられることもあり分類自体が混沌とし、そのため診断基準の作成は困難なのが現状である。その中で疾患概要として、先天性ミオパチーに必要なかつ十分な診断条件とは何か、について検討し診断基準作成を行った。

先行研究で見いだした**マリネスコシェーグレン症候群** 36 名の臨床情報をもとに、その具体的な臨床経過、症状、合併症などを分析し、また、文献的知見も加味し、マリネスコシェーグレン症候群の臨床的特徴を明らかにすることによって、診断基準および重症度分類の作成をめざす。

先天性筋無力症候群に関しては、平成 25 年度までに作成した診断基準の検証・改定を行い、先天性筋無力症候群の指定難病への登録に向けて、臨床調査個人票案(新規・継続)を作成するとともに、難病指定医向けテキストを作成し、難病情報センターウェブページの原稿を作成した。本邦の先天性筋無力症候群を発掘するためにエキソームシーケンス・全ゲノムシーケンス・サンガーシーケ

ンス解析を行い、平成 26 年度に新たに 3 症例の診断を行った。

**Schwartz-Jampel 症候群**に関しては臨床診断・遺伝子診断方法を確立し、本邦における発症者を掌握し、その臨床的特徴、経過などを調査した。

全国から提供された**筋チャンネル病**(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)疑いの症例について、既知の原因遺伝子(SCN4A, CACNA1S, CLCN1, KCNJ2, KCNJ18)についてサンガー法によるシーケンス解析を施行した。骨格筋チャンネル病の重症度分類の策定および診断確定のための適切な指針が重要である。なかでも周期性四肢麻痺は発作性疾患のため、症度分類が困難であるが、本年度われわれは 3 段階(軽・中等・重症)の分類を提案しその有用性を示した。

国立精神・神経医療研究センターで管理する、海外例を含む**自己貪食空胞性ミオパチー**患者の臨床病理学的特徴をもとに診断基準を作成した。全国 2,617 の関連施設(神経内科、循環器科、小児科)に実態調査を行い、臨床的特徴や合併症、治療法を明らかにした。また、新規を含めた自己貪食空胞性ミオパチー患者の生検筋の筋病理学的解析を行った。

(倫理面への配慮)

研究分担・協力施設において、患者からの文書での十分なインフォームド・コンセントを得る。

患者からの血液検体は連結可能匿名化を行った後、外部委託施設に送付し、DNA 抽出および血清分離を行う。処理された検体は国立精神・神経医療研究センター等に送り、個人情報管理者により、送付してきた施設を含まない通し番号を付与され、ゲノム DNA として保管される。バックアップ施設(東北大学など)にも検体を分けて保存する。各研究協力施設において、個人情報管理者を置き、連結可能匿名化で用いた匿名符号の管理について責任を持つものとする。

臨床調査票は主治医が記載し、血液検体と結び付けられる形で連結可能匿名化を行い、研究統括施設に送られ、個人情報管理者により検体と同一の通し番号(施設情報が含まれない)を付与され、臨床データセンターに送付、LAN に接続されていないコンピュータに入力し保存する。このコンピュータのログインにはパスワードを設定し、研究統括施設の個人情報管理者が管理する。臨床調査票の原本は鍵の掛るロッカーに保存する。臨床調査票による臨床情報収集は原則として経時的(1 年毎)に行い、臨床像の進行・治療応答性に関する情報も蓄積する。

正常対象として筋疾患に罹患しておらず患者

と血縁関係のない人（患者の配偶者など）から文書で十分なインフォームド・コンセントを得た後、採血し DNA 抽出および血清分離を行う。正常対象については採血した施設で検体を連結不可能匿名化する。筋生検については疾患対象となるが、同様にインフォームド・コンセントを得た上で病態の比較検討をする。

封入体筋炎に関しては東北大学で臨床研究につき平成 23 年に倫理審査委員会の承認が得られている。ほかの分担研究施設についても各々の施設で承認済みである。

また骨格筋画像において得られた情報も、「疫学調査研究に関する倫理指針」に準じて行われ、本研究では個別のインフォームド・コンセントを得ることは計画していないが、インフォームド・コンセントを得ずに本研究を実施可能とする根拠は、収集する MRI 画像情報は過去に診断や経過観察など診療のために得られた診療録情報の一部であり、本研究のために新たに患者から資料や情報収集することはなく、疫学研究の倫理指針（平成 19 年 8 月 16 日全部改正）の「第 3 インフォームド・コンセント等 1 研究対象者からインフォームド・コンセントを受ける手続等」の「（2）観察研究を行う場合 [2]人体から採取された資料を用いない場合 イ 既存資料のみを用いる観察研究の場合」に該当することにあたり、同倫理委員会でも承認が得られている。

## C. 研究結果

対象疾患である（1）周期性四肢麻痺、非ジストロフィー性ミオトニー症候群といった筋チャンネル病、（2）Schwartz-Jampel 症候群、（3）Danon 病や過剰自己貪食を伴う X 連鎖性ミオパチーなどの「自己貪食空胞性ミオパチー」、（4）封入体筋炎、（5）先天性ミオパチー、（6）縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー（GNE ミオパチー）、（7）眼・咽頭遠位型ミオパチー、（8）三好型ミオパチー、（9）マリネスコシェーグレン症候群、（10）ベスレムミオパチーのそれぞれについて、診断基準・ガイドラインの作製を行っている。

また、難病情報センターホームページに上記、2, 3, 4, 6-8, 10 の疾患に関して一般向けの病気の解説、医療従事者向けの診断・治療指針を掲載した。また、平成 27 年 1 月からウルリッヒ病、自己貪食空胞性ミオパチー、シュワルツ・ジャンペル症候群は、小児慢性特定疾患治療研究事業の対象疾患に、さらに遠位型ミオパチー、先天性筋無力症候群、封入体筋炎、ベスレムミオパチーは指定難病とされることになり、個人調査票の作製に貢献した。

各疾患における診断精度向上の試みについての記述は、各研究分担者の報告書に譲る。また封入体筋炎に関しては、班形成の歴史的な流れがあるため、研究協力者が各々の進展状況を別記、報告している。この中には診断マーカーとして有用な可能性のある cN1A についての報告もあり、今後多施設での検討結果が待たれるところである。

策定済みの診断基準および重症度分類を成果物として別に添付する。

## D. 考察

診断基準の作成については**封入体筋炎**をはじめとした各対象領域で作成することができた。診断ガイドラインに関しては、全国調査等を通じてその妥当性について検討を続ける。**三好型ミオパチー**に関しては既に解析した症例で、従来解析方法で検出できていなかった *DYSF* 遺伝子の変異の検出や、遠位型ミオパチーと類似の臨床・病理像をとる、他の筋関連遺伝子での変異が次世代シーケンサーを用いた検討で検出されてきている。

**ベスレムミオパチー**は班による診断基準には、筋鞘膜特異的欠損や部分欠損を含めている。VI 型コラーゲン免疫染色がベスレムミオパチーの診断に役立つと考えられる。

**縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー**は本邦には少なくとも 200 名以上の患者が確かに存在することが明らかとなっている。

**先天性ミオパチー**の診断に際しての検査選択、所見解釈については診断を行う医療者側の主観が入り、診断・情報精度もそれに左右される可能性が残る。各病型の患者情報収集や病態解明も視野に入れたアプローチや解析を求める際、診断・情報の精度管理は解決すべき課題である。

**マリネスコシェーグレン症候群**に関しては臨床報告など、可及的多くの情報を収集し、診断基準の根拠を明確にしていく必要がある。

**Schwartz-Jampel 症候群**について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患者調査が進んでいない。全身の合併症リスクを調査して注意を喚起する必要がある。

**チャンネル病**の診断指針（ガイドライン）策定のための検討として、神経生理学的検査、とくに Fournier らによるショートおよびロングエクササイズテストにもとづく骨格筋チャンネル病の神経生理学的分類の有用性を検討したが、その特異度は低い可能性が示された。

**自己貪食空胞性ミオパチー**のうち乳児型自己貪食空胞性ミオパチーと先天性自己貪食空胞性ミオパチーでは VMA21 変異を認め、XMEA のアレレル病であることを明らかにし

た。確定診断には、臨床症状に加えて、筋病理所見、遺伝子解析結果をもとに行う必要がある。現状では根本治療はなく、心筋症や不整脈への対症療法が主体となる。今回、診療ガイドライン策定に向けて、現状で最適と考えられる診断および治療法について検討し、ガイドラインの骨子を作成した。多くの自己食空胞性ミオパチー患者でミオパチー症状は軽症である一方、Danon 病の心筋症は予後決定因子でありその診断および治療は重要である。

#### E. 結論

今後も継続して前向き調査での病態解明や患者数把握が必要である。同時に診断基準の精度についても検証していく。さらに患者血清・筋サンプルを用いた病態解明を行っていく。公費負担を含めた社会的支援も必要と考えられ、指定難病の申請案件についても協力していく。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

高橋俊明ら. 舞踏運動を呈した dysferlin 異常症の 1 例. JMDD 24: 51-54, 2014

Izumi R, et al. GNE myopathy associated with congenital thrombocytopenia: a report of two siblings. Neuromuscul Disord. 24:1068-72, 2014

Nishino I, Carrillo-Carrasco N, Argov Z: GNE myopathy: current update and future therapy. J Neurol Neurosurg Psychiatry. [Epub Jul 2014] ahead of print

Yonekawa T, Nishino I: Ullrich congenital muscular dystrophy: clinicopathological features, natural history and pathomechanism(s). J Neurol Neurosurg Psychiatry. [Epub June 2014] ahead of print

Mori-Yoshimura M, Hayashi YK, Yonemoto

N, Nakamura H, Murata M, Takeda SI, Nishino I, Kimura E: Nationwide patient registry for GNE myopathy in Japan. Orphanet J Rare Dis. 9(1): 150, 2014 [Online journal]

Yonekawa T, Malicdan MC, Cho A, Hayashi YK, Nonaka I, Mine T, Yamamoto T, Nishino I, Noguchi S: Sialyllactose ameliorates myopathic phenotypes in symptomatic GNE myopathy model mice. Brain. 137(10): 2670-2679, 2014

Cho A, Hayashi YK, Monma K, Oya Y, Noguchi S, Nonaka I, Nishino I: Mutation profile of the GNE gene in Japanese patients with distal myopathy with rimmed vacuoles (GNE myopathy). J Neurol Neurosurg Psychiatry. 85(8): 912-915, 2014

Noguchi S, Ogawa M, Kawahara G, Malicdan MC, Nishino I: Allele-specific Gene Silencing of Mutant mRNA Restores Cellular Function in Ullrich Congenital Muscular Dystrophy Fibroblasts. Mol Ther Nucleic Acids. 3: e171, 2014

Huizing M, Carrillo-Carrasco N, Malicdan MC, Noguchi S, Gahl WA, Mitrani-Rosenbaum S, Argov Z, Nishino I: GNE myopathy: New name and new mutation nomenclature. Neuromuscul Disord. 24(5): 387-389, 2014

Mori-Yoshimura M, Oya Y, Yajima H, Yonemoto N, Kobayashi Y, Hayashi YK, Noguchi S, Nishino I, Murata M: GNE myopathy: A prospective natural history study of disease progression. Neuromuscul Disord. 24(5): 380-386, 2014

Goto M, Okada M, Komaki H, Sugai K, Sasaki M, Noguchi S, Nonaka I, Nishino I, Hayashi YK: A nationwide survey on marinesco-sjogren syndrome in Japan. *Orphanet J Rare Dis.* 9(1): 58, 2014

Yoshinaga H, Sakoda S, Shibata T, Akiyama T, Oka M, Yuan J-H, Takashima H, Takahashi MP, Kitamura T, Murakami N, Kobayashi K Phenotypic variability in childhood of skeletal muscle sodium channelopathies. *Pediatric Neurology.* in press.

久保田智哉 高橋正紀 骨格筋チャネル病の最新知見 ミオトニー症候群と周期性四肢麻痺を中心に 別冊 医学のあゆみ イオンチャネル病のすべて pp. 38-45 2014

高橋正紀 周期性四肢麻痺 今日の整形外科治療指針 第7版 印刷中

Sugie K, Nishino I. Lysosomal Membrane Disorders: LAMP-2 Deficiency. In: Rosenberg's Molecular and Genetic Basis of Neurological and Psychiatric Disease. 5th ed. Rosenberg R, Pascual J, Eds. Elsevier, Amsterdam, Nederland, 2014: 411-417.

Eura N, Sugie K, Kiriya T, Ueno S. Characteristic dysphagia as a manifestation of dermatomyositis on oropharyngeal muscle imaging. *J Clin Rheumatol* (in press).

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6月 839-843.

Inaguma Y, Hamada N, Tabata H, Iwamoto I, Mizuno M, Nishimura YV, Ito H, Morishita R, Suzuki M, Ohno K, Kumagai T, Nagata KI. SIL1, a causative cochaperone gene of Marinesco-Sjogren syndrome, plays an essential role in establishing the architecture of the developing cerebral cortex. *EMBO Mol Med* 2014, 6: 155 - 295.

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 beta-propeller domain mutations cause novel congenital myasthenia by compromising agrin-mediated MuSK signaling in a position-specific manner. *Hum Mol Genet* 2014, 23: 1856-1868.

Nakayama T, Nakamura H, Oya Y, Kimura T, Imahuku I, Ohno K, Nishino I, Abe K, Matsuura T. Clinical and genetic analysis of the first known Asian family with myotonic dystrophy type 2. *J Hum Genet* 2014, 59: 129-133.

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 M. A Kir3.4 mutation causes Andersen-Tawil syndrome by an inhibitory effect on Kir2.1. *Neurology* 2014, 82: 1058-1064. \*Equal contribution.

Kobayashi M, Ohno T, Ihara K, Murai A, Kumazawa M, Hoshino H, Iwanaga K, Iwai H, Hamana Y, Ito M, Ohno K, Horio F. Searching for genomic region of high-fat

diet-induced type 2 diabetes in mouse chromosome 2 by analysis of congenic strains. *PLoS ONE* 2014, 9: e96271.

Yamashita Y\*, Matsuura T\*, Kurosaki T, Amakusa Y, Kinoshita M, Ibi T, Sahashi K, Ohno K. LDB3 splicing abnormalities are specific to skeletal muscles of patients with myotonic dystrophy type 1 and alter its PKC binding affinity. *Neurobiol Dis* 2014, 69: 200-205. \*Equal contribution.

Nasrin F, Rahman MA, Masuda A, Ohe K, Takeda J, Ohno K. HnRNP C, YB-1 and hnRNP L coordinately enhance skipping of human MUSK exon 10 to generate a Wnt-insensitive MuSK isoform. *Sci Rep* 2014, 4: 6841.

Azuma Y, Nakata T, Tanaka M, Shen XM, Ito M, Iwata S, Okuno T, Nomura Y, Ando N, Ishigaki K, Ohkawara B, Masuda A, Natsume J, Kojima S, Sokabe M, Ohno K. Congenital myasthenic syndrome in Japan: Ethnically unique mutations in muscle nicotinic acetylcholine receptor subunits. *Neuromuscular Disorders* 2015, 25: 60-69.

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*. Apr;10(4):631-41 2014

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*. 2014 Jan 27

Ning L, Kurihara H, de Vega S,\* Ichikawa-Tomikawa n, Xu Z, Nonaka R, Kazuno S, Yamada Y, Miner JH, Arikawa-Hirasawa E, Laminin  $\alpha 1$  regulates age-related mesangial cell proliferation and mesangial matrix accumulation through the TGF $\beta$  pathway *The American Journal of Pathology* . 2014 Jun;184(6):1683-94

Nonaka R, Iesaki T, de Vega S, Daida H, Okada T, Sasaki T, and Arikawa-Hirasawa E Perlecan deficiency causes endothelial dysfunction by reducing the expression of endothelial nitric oxide synthase. *Physiological Reports* in press

Kerever A, Kamagata K, Yokosawa S, Yosuke Otake Y, Ochi H Hori M, Nishikori A, Aoki S, Arikawa-Hirasawa E. High-Resolution MRI and Three-Dimensional Imaging of Cleared Mouse Brain: A Preliminary Microstructural Study in a Mouse with callosal agenesis *Magnetic Resonance in Medical Sciences* in press

Goto M, Okada M, Komaki H, Sugai K, Sasaki M, Noguchi S, Nonaka I, Nishino I, Hayashi YK. A nationwide survey on Marinesco-Sjögren syndrome in Japan. *Orphanet J Rare Diseases* 9(1):58,2014

Kajino S, Ishihara K, Goto K, Ishigaki K, Noguchi S, Nonaka I, Osawa M, Nishino I,

Hayashi YK. Congenital fiber type disproportion myopathy caused by LMNA mutations. *J Neurol Sci* 340:94–98,2014

Miyatake S, Koshimizu E, Hayashi YK, Miya K, Shiina M, Nakashima M, Tsurusaki Y, Miyake N, Saitsu H, Ogata K, Nishino I, Matsumoto N. Deep sequencing detects very-low-grade somatic mosaicism in the unaffected mother of siblings with nemaline myopathy. *Neuromuscul Disord* 2014 (in press). *Neuromuscul Disord* 24(7):642-647,2014

Mori-Yoshimura M, Oya Y, Yajima H, Yonemoto N, Kobayashi Y, Hayashi YK, Noguchi S, Nishino I, Murata M. GNE myopathy: A prospective natural history study of disease progression. *Neuromuscul Disord* 24(5):380-6,2014

Nationwide patient registry for GNE myopathy in Japan. Mori-Yoshimura M, Hayashi YK, Yonemoto N, Nakamura H, Murata M, Takeda SI, Nishino I, Kimura E. *Orphanet J Rare Dis*. 2014 Oct 11;9(1):150.

Yuen M, Sandaradura SA, Dowling JJ, YK Hayashi, et al. Leiomodin-3 dysfunction results in thin filament disorganization and nemaline myopathy. *J Clin Invest*. 2015 Jan 2;125(1):456-457.

Hori H, Yamashita S, Tawara N, Hirahara T, Kawakami K, Nishikami T, Maeda Y, Ando Y. Clinical features of Japanese patients

with inclusion body myositis. *J Neurol Sci*. 2014 Nov 15; 346 (1-2) 133-137

Yamashita S, Mori A, Nishida Y, Kurisaki R, Tawara N, Nishikami T, Misumi Y, Ueyama H, Imamura S, Higuchi Y, Hashiguchi A, Higuchi I, Morishita S, Yoshimura J, Uchino M, Takashima H, Tsuji S, Ando Y. Clinicopathological features of the first Asian family having vocal cord and pharyngeal weakness with distal myopathy due to a MATR3 mutation. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2014 Sep 4. [Epub ahead of print]

Ayaki T, Ito H, Fukushima H, Inoue T, Kondo T, Ikemoto A, Asano T, Shodai A, Fujita T, Fukui S, Morino H, Nakano S, Kusaka H, Yamashita H, Ihara M, Matsumoto R, Kawamata J, Urushitani M, Kawakami H, Takahashi R. Immunoreactivity of valosin-containing protein in sporadic amyotrophic lateral sclerosis and in a case of its novel mutant. *Acta Neuropathol Commun*. 2014 Dec 10;2(1):172. [Epub ahead of print]

## H . 知的財産権の出願・登録状況

### 1.特許取得

なし

### 2.実用新案登録

なし

### 3.その他

なし