

201415121A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)

難治性筋疾患の疫学・自然歴の収集および治療開発促進を  
目的とした疾患レジストリー研究

H26 - 難治等(難) - 一般 - 086

平成26年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 木村 円

平成27年 (2015)年 3月

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)

難治性筋疾患の疫学・自然歴の収集および治療開発促進を  
目的とした疾患レジストリー研究

H26 - 難治等(難) - 一般 - 086

平成26年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 木村 円

平成27年 (2015)年 3月

# 目 次

## I. 総括研究報告

難治性筋疾患の疫学・自然歴の収集および治療開発促進を目的とした  
疾患レジストリー研究

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

木村 円

1

*Kimura En*

## II. 分担研究報告

1. 難治性筋疾患の疫学・自然歴の収集および治療開発促進を目的とした  
疾患レジストリー研究に対する総括的アドバイス

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

武田 伸一

5

*Takeda Shin'ichi*

2. 難治性疾患診断に関わる問題

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

西野 一三

9

*Nishino Ichizo*

3. 筋チャンネル病としての筋強直性ジストロフィーの患者登録

大阪大学大学院

神経内科

高橋 正紀

11

*Takahashi Masanori*

4. 本邦における DM2 調査研究

自治医科大学医学部内科学講座

神経内科学部門

松浦 徹

13

*Matsuura Tohru*

5. 筋強直性ジストロフィー患者登録の推進と臨床研究の推進

独立行政法人 国立病院機構

刀根山病院

松村 剛

15

*Matsumura Tsuyoshi*

6. 日本人ジスフェルリン異常症の遺伝子変異について

東北大学 医学系研究科

神経内科学分野

青木 正志

17

*Aoki Masashi*

7. 希少筋疾患の患者登録事業についての検討

独立行政法人 国立精神・神経医療研究センター病院

神経内科

森 まどか

19

*Mori-Yoshimura Madoka*

8. 先天性ミオパチー

東京医科大学

病態生理学分野

林 由起子

21

*Hayashi Yukiko*

9. 先天性ミオパチーの疫学・自然歴の収集および治療開発促進を目的とした ナショナルレジストリー 川崎医科大学 神経内科学	大澤 裕 <i>Ohsawa Yutaka</i>	23
10. 先天性筋無力症候群疾患登録システム樹立に向けて 名古屋大学 医学系研究科 神経遺伝情報学	大野 欽司 <i>Ohno Kinji</i>	25
11. 先天性筋無力症候群の疾患レジストリーにおける登録項目の検討 熊本大学大学院 生命科学研究所 神経内科学	山下 賢 <i>Yamashita Satoshi</i>	29
12. 4例の脊髄小脳変性症8型(SCA8)の長期経過と1剖検症例の病理解析 高知大学 医学部 神経内科	古谷 博和 <i>Furuya Hirokazu</i>	33
13. 希少疾患の臨床試験に関する臨床疫学の視点からの考察 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	渡辺 範雄 <i>Watanabe Norio</i>	35
14. 疾患レジストリーを利用した臨床研究における統計解析の課題に関する研究 独立行政法人 国立精神・神経医療研究センター 精神保健研究所 精神薬理研究部	米本 直裕 <i>Yonemoto Naohiro</i>	39
参考資料 資料1 先天性筋疾患登録フォーム原案 資料2 登録用紙原案(診断用) 資料3 VI型コラーゲン関連ミオパチー 患者登録用紙原案		
III. 研究成果の刊行に関する一覧表		51
IV. 研究成果の刊行物・別刷		53

# I. 総括研究報告

## 難治性筋疾患の疫学・自然歴の収集および 治療開発促進を目的とした疾患レジストリー研究

主任研究者 木村 円<sup>1)</sup>

### 研究要旨

希少な難治性筋疾患について、正確な診断に基づく臨床情報を収集し、疫学・自然歴を解明し、新規治療開発を目指した治験・臨床研究の実施を円滑にするとともに、国の施策への貢献を目的とした全国規模のレジストリーを構築する。国際的な協調のもと、国立精神・神経医療研究センターにおいて神経筋疾患患者情報登録 Remudy を運用してきたノウハウを活用し、セキュリティに優れたウェブ登録システムにより、特に要望が大きい疾患群の疾患レジストリーを構築し臨床研究基盤整備を推進する。

### A. 研究目的

希少な難治性筋疾患の疾患レジストリーを構築し、疫学・自然歴の収集および治療開発を促進する。特に、臨床試験の対象になるべき軽症患者が参加でき、精度の高い詳細な疫学データを収集・解析し、患者の QOL 向上や政策に活用しうる基礎的知見の集積と将来的な臨床開発に寄与する登録体制の整備モデルを示し、新・難病対策事業における登録制度が抱える課題を補完するとともに有益な情報を提供し、難治性疾患全般の研究の進展と政策に寄与することを目的とする。

### B. 研究方法

研究計画:本研究は観察研究である。

対象は、希少な難治性筋疾患のカテゴリーに含まれかつ遺伝子解析などの方法により診断が確定したミオトニー症候群、ディスファリノパチー、先天性ミオパチー、先天性筋無力症候群等の患者で、インフォームド・コンセントにより参加に同意したものを対象とする。登録項目は Remudy のフォームを参考にして調整し、臨床情報・遺伝情報の確認の体制、アウトプットなどを、専門家と相談しながら進める。

登録方法:研究に関する情報を Remudy、共同研究者の施設のホームページなど、及び専門の学会(日本神経学会、日本小児神経学会、日本神経治療学会)等を通じ公開する。インフォームド・コンセントに同意し、登録を希望する患者本人が、原則として医師に受診したうえで必要事項を確認し、ウェブ登録システムを経由して登録する。依頼者自身が初期登録を行うとシステムから ID とパスワード(PW)を通知され、以後はこの ID と PW によって入力を行う。必要に応じ登録用紙を準備し、患者情報登録事務局へ書留により郵送する。登録情報は、個人情報(氏名、住所、生年月日、e-mail アドレスなど)と臨床情報(遺伝子解析など診断に関する情報、進捗度に応じて変化する臨床情報)であり、連結可能匿名化され、独立して管理される。個人情報は情報セキュリティを強化した個人情報サーバに、連結可能匿名化された臨床情報はセキュリティに優れたクラウドサーバー(日立ソリューションズ「匿名バンクサービス」)で保守管理され、常時バックアップされる。登録データは原則として 1 年に 1 回定期的に更新とし、登録情報に変更が生じた際は適宜更新を行う。また遺伝子変異が判明していないなど登録条件に満たない登録を希望する患者の場合は仮登録とし、遺伝子変異が判明するなど診断が確定した時点で登録の手続きを進める。その際、必要に応じ遺伝子解析等を請け負う施設と連携して患者への便宜を図る。また登録者および協力する医療機関等向けに研究・医療に関する情報提供を継続して行う。

研究結果の公表は、集団として連結不可能匿名化された解析結果のみとする。学術論文、プレスリリース、ウェブサイトを通じて行う。研究利用目的の情報開示依頼については、登録情報利用及び情報提供審査委員会において公平な審査を行った上で、研究対象者個人が特定できないように完全に匿名化した情報のみを提供する。国際的なグローバルレジストリー等と共同で情報提供を

1) 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  
早期・探索的臨床試験室

### ◀ Key Words ▶

Remudy、希少疾患、難治性筋疾患、遺伝子解析、  
国際協調、TREAT-NMD

行う場合も同様の手続きをとる。

1. NCNP に、登録事務に関する調整、各疾患群での登録の進捗マネジメント、国際登録との調整等の役割をになう中央登録事務局を整備する。疾患毎に専門家、学会、患者支援団体、国際的な登録との調整、運営委員会・事務局の準備、倫理申請、登録項目と登録システムの設定を行う。準備が整った疾患から、患者・支援団体への情報提供と実際の登録を開始する。
2. ミオトニー症候群(目標:500名・平成26年に開始:高橋正紀(研究協力者・中森雅之)、松村 剛(研究協力者・高田博仁)、古谷博和、松浦 徹)の登録を開始。必要に応じて情報提供と情報開示を行う。
3. ディスファリノパチー(目標:200名・平成27年までに開始:青木正志(研究協力者・高橋俊明)、森まどか、林由起子、木村 円)、
4. 先天性ミオパチー(ネマリンミオパチー・目標:200名・平成27年に開始、コラーゲン VI 異常症・目標:100名・平成27年までに開始):西野一三(研究協力者・米川貴博)、小牧宏文、林由起子、大澤 裕)、
5. 先天性筋無力症候群(目標:100名・平成27年までに開始:大野欽司、小牧宏文、森まどか、山下 賢)の登録を開始。必要に応じて情報提供と情報開示を行う。
6. 登録情報の更新、必要に応じて情報提供と情報開示、および登録情報の解析と評価を順次行う。

(倫理面への配慮)

- 1) インフォームド・コンセントの方法とその説明事項(研究等の対象者に理解を求め同意を得る方法)  
本研究は観察研究であり、「疫学研究に関する倫理指針」及び「臨床研究に関する倫理指針」をふまえて行われる。当該研究の目的を含む研究の実施についての情報を、独立行政法人国立精神・神経医療研究センター及び神経筋疾患患者情報登録 Remudy、分担・協力研究者のウェブページなどに情報公開を行う。遺伝子解析の結果を含む情報を登録することについてのインフォームド・コンセントと同意を得ることを必須とするとともに、研究対象者となる者が研究対象者となることを拒否できるよう十分に配慮する。また分担研究者・研究協力者の施設において遺伝子解析を実施する場合においては、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」をふまえ、当該施設における倫理審査を受けた上で実施するものとする。
- 2) 研究等の対象とする個人の権利擁護(プライバシー

の保護など)

対象患者は、自らの意思に基づき本研究に参加し、参加することに同意しなくても、また同意後にその同意を撤回しても、そのために患者が通常の診療に関して不利益を被ることはない。登録情報の公開、研究成果の発表にあたっては患者個人を同定できる情報は公開されず、プライバシーは完全に保護される。

- 3) 研究等によって生じる個人の安全性・不利益に対する配慮  
患者情報の収集に関する研究であり、患者自身に対する危険性は発生しない。取り扱う情報は、遺伝子解析の結果を含む個人情報であり個人情報管理については十分な配慮を行う。
- 4) 被験者への結果説明  
患者登録に当たっての、患者からの問い合わせに関しては、患者情報登録事務局に相談窓口を設置し、登録に当たり適切な助言を行う。また、患者からの登録情報の公開依頼があった時には、速やかに知らせることとする。問い合わせ先(対応窓口:住所〒187-8551 東京都小平市小川東町4丁目1番1号 独立行政法人国立精神・神経医療研究センター TMC 神経・筋疾患患者登録 Remudy 患者情報登録事務局 電話番号 042-346-2309)についても掲示する。また各施設に事務局を置く場合も同様の対応とする。

## C. 研究結果

中央登録事務局を NCNP TMC 臨床研究支援部 (Remudy 患者情報登録部門) に設置し(平成26年12月)、中央登録事務局整備のため事務助手1名の採用を NCNP に申請中である。それぞれの登録事務局の支援業務については、国立精神・神経医療研究センター研究開発費による Remudy 事務局のメンバーが代行して実施している。

- 1) ミオトニー症候群について、代表的な筋強直性ジストロフィー登録(DMPK, ZNF9 に遺伝子変異を有するもの)を、平成26年度厚生労働科学研究委託費(障害者対策総合事業)「筋強直性ジストロフィー治験推進のための臨床基盤整備の研究」(研究代表者 松村剛・国立病院機構 刀根山病院)と協調して、平成26年10月2日より大阪大学神経内科を事務局(分担研究者・高橋政紀講師)として開始した。
- 2) ディスファリノパチー登録(東北大学): 現在計画および関係者との調整を行った(分担研究者・青木正志東北大学教授)
- 3) 先天性筋無力症候群登録: 現在計画および関係者と

の調整を行った(大野欽司名古屋大学教授)。国際協調を見据えてヨーロッパにおける同疾患登録のエキスパートと、登録項目を含めて意見交換を行った。

- 4) 先天性ミオパチー登録(西野一三国立精神・神経医療研究センター神経研究所部長、小牧宏文三国立精神・神経医療研究センター病院医長):現在計画および関係者との調整を行った。

平成 27 年 2 月 6 日に研究会議を開催し、本研究を実際に実施する際の問題点を議論した。特に、登録項目の設定にかかる専門家・研究者、患者及び支援団体、情報の利用者たる製薬企業の開発関係者間の調整、遺伝子解析にかかるコストとマンパワーに対するサポートが不十分な点がディスカッションの焦点となった。また、一方で計画中のディスファリノパチー登録(東北大学)、先天性筋無力症候群登録(名古屋大学)、先天性ミオパチー登録(国立精神・神経医療研究センター)の準備についても意見交換を行った。さらに、医療環境によっては発病しても鑑別診断として疑われることがない、また疑われたとしても確定診断に至っていない患者が多く存在することも考えられており、疾患登録を行うこと自体が周知につながるという意見も出された。

#### D. 考察

研究初年度は、ミオトニー症候群の中で代表的な筋強直性ジストロフィー登録(*DMPK*, *ZNF9* に遺伝子変異を有するもの)をスタートし順調に運用している。一方、中央登録事務局の設置に関しては、NCNP TMC における人員確保の問題に付随する事項により準備が不十分な現状である。

また、限られたリソースを活かして希少疾患全体の臨床研究に有用なレジストリーシステムを構築するための方策が求められている。特に最新の ICT 技術を活かしたウェブ登録システムは、マンパワーとコストの増大を抑制しつつ、ニーズに対応する方法として検討され、筋ジストロフィー登録に応用され現在テスト中である。ウェブ登録システムを用いた疾患拡充の方法は十分な検討とブラッシュアップを行いつつ、応用されると考えている。

また、平成 27 年から施行された新しい「難病の患者に対する医療等に関する法律による指定難病」の進捗状況を確認しつつ、本研究で行う登録システム構築が新しい指定難病の登録システムに対して貢献出来るような体制構築が望まれている。本研究で進めるシステムは、治験・臨床試験のフィービリティスタディおよびリクルートに関わる登録者への情報提供を行うことを目的としており、精

確な遺伝子・臨床情報を登録し、かつ発症初期の軽症患者の参加が予想されている。これを進め臨床試験の実施、新薬の開発につなげることで情報の精度や全例登録をすすめることの重要性を提言し、指定難病登録の現状を改善することに有用な情報を提供できる。将来的には一つのシステムに統合されることが望ましいが、喫緊の課題である臨床開発を加速させ革新的医療技術を創出し、医療分野の成長戦略を実現するためには最先端の ICT システムを活かした方法の拡充が重要である。

#### E. 結論

ミオトニー症候群の代表として筋強直性ジストロフィー登録を開始し、ディスファリノパチー登録、先天性筋無力症候群登録、先天性ミオパチー登録についても着実に準備を進めつつ、他の候補疾患についての検討も行っている。指定難病登録との将来的な統合を見据えつつ、現実問題として近づいてくる臨床開発を促進するレジストリーシステムを提案している。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

木村 円, 中村治雅, 三橋里美, 竹内英実, 森まどか, 清水玲子, 小牧宏文, 林由起子, 西野一三, 川井 充, 武田伸一. 筋ジストロフィーの臨床開発を推進する研究基盤: Remudy と MDCTN - The infrastructure for the clinical research of muscular dystrophies: Remudy and MDCTN. 臨床神経学 54(12):1069-70, 2014 年

##### 2. 学会発表

- 1) DMD/BMD のナショナルレジストリー- Remudy の展望、木村 円、第 55 回日本神経学会学術大会、福岡、2014 年 5 月 21 日
- 2) 筋ジストロフィーの臨床開発を推進する研究基盤: Remudy と MDCTN、木村 円、第 55 回日本神経学会学術大会、福岡、2014 年 5 月 22 日
- 3) Remudy, Japanese national registry for neuromuscular diseases, as a clinical utility model for various rare disease registries with international harmonization, En Kimura et al. 14th AOMC ANNUAL SCIENTIFIC MEETING 2015, Bangkok, 03.02,2015
- 4) DMD/BMD patient registry in Japan : Remudy, En Kimura, et.al. 13<sup>th</sup> International Congress on

**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

## Ⅱ. 分担研究報告

## 難治性筋疾患の疫学・自然歴の収集および治療開発促進を目的とした疾患レジストリー研究に対する総括的アドバイス

研究分担者 武田 伸一<sup>1)</sup>

### 研究要旨

希少な難治性筋疾患の疫学・自然歴を解明し、新規治療開発を目指した全国規模のレジストリーを構築するにあたり、総括的なアドバイスを行う。

### A. 研究目的

国立精神・神経医療研究センターにおいて、国際的な協調に基づく神経筋疾患患者情報登録 Remudy を運用してきた経験を活用し、セキュリティに優れたウェブ登録システムにより、筋疾患のみならず希少な難治性疾患の臨床研究基盤へ展開するためのモデルを提案する。

### B. 研究方法

本研究の遂行と各レジストリーへの展開、および希少疾患全般へのモデルを提示するにあたり、主任研究者の相談を受け、必要に応じてフィードバックを行う。また研究成果報告会や班員会議の場において、政府・厚生労働省の方針を研究班員に伝え、実行可能性のある具体的な提案に向けてディスカッションをリードする。

(倫理面への配慮)

本研究は、「疫学研究に関する倫理指針」及び「臨床研究に関する倫理指針」をふまえて行われる。分担部分は倫理指針外である。

### C. 研究結果

主任研究者に対するアドバイスとして、限られたリソースを用いて、質の高い情報を収集し臨床研究に寄与することの重要性を指導した。国内での協調を主導し、ミオトニー症候群の代表である筋強直性ジストロフィー登録の構築に寄与した。今後のレジストリーの運用に当たってはコスト・パフォーマンスを重視する一方、必ずしも競争的研究費を取得しにくい状況にあるので、どのようにその状況を打開するのか検討する必要がある。また、大学等

の機関では研究者の移動等でプロジェクトが止まることも起こりえる等、運用の継続性に対してディスカッションを行った。

またレジストリーは希少疾患の臨床研究及び治療法開発の重要な入り口となっており、治験・臨床研究を推進するための自然歴の解明や、バイオマーカー・創薬ターゲットの探索に有用なバイオバンクの情報ソースとしての有用性を提示した。

### D. 考察

現在、我が国の経済状況は極めて厳しく、国・政府が際限なく研究費を投入することを期待することは出来ない。今後、医療イノベーションを経済政策につなげていくための構想が進行中であり、こういった全体の取り組みの中で、希少な難治性疾患の政策、治療開発、臨床研究をあわせて解いていくことが必要である。現実には研究費が削減される中でも患者さんが新しい治療の開発や登録制度の開始を心待ちにしている。英知を結集して検討していくのがこの研究班の重要な意義である。

### E. 結論

希少な難治性疾患の臨床研究を進めるための疾患レジストリーは極めて重要であり、アンメット・クリニカルニーズにフォーカスした研究開発は、我が国の医療イノベーション政策の検討事項に挙げられている。この取り組みを、難治性疾患全体に拡充することこそが重要である。

### F. 健康危険情報

なし

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

1) Mori-Yoshimura M, Hayashi YK, Yonemoto N,

1) 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

- Nakamura H, Murata M, Takeda S, Nishino I, Kimura E. Nationwide patient registry for GNE myopathy in Japan. *Orphanet J Rare Dis.* 9: 150-150, 2014
- 2) Matsuzaka Y, Kishi S, Aoki Y, Komaki H, Oya Y, Takeda S, Hashido K. Three novel serum biomarkers, miR-1, miR-133a, and miR-206 for Limb-girdle muscular dystrophy, Facioscapulo-humeral muscular dystrophy, and Becker muscular dystrophy. *Environ Health Prev Med.* 19, 452-458, 2014
  - 3) Arimura S, Okada T, Tezuka T, Chiyo T, Kasahara Y, Yoshimura T, Motomura M, Yoshida N, Beeson D, Takeda S, Yamanashi Y. Neuromuscular disease. DOK7 gene therapy benefits mouse models of diseases characterized by defects in the neuromuscular junction. *Science*, 345, 1505-1508, 2014
  - 4) Hathout Y, Marathi RL, Rayavarapu S, Zhang A, Brown KJ, Seol H, Gordish-Dressman H, Cirak S, Bello L, Nagaraju K, Partridge T, Hoffman EP, Takeda S, Mah JK, Henricson E, McDonald C. Discovery of serum protein biomarkers in the mdx mouse model and cross-species comparison to Duchenne muscular dystrophy patients. *Hum Mol Genet*, 23: 6458-6469, 2014
  - 5) Nitahara-Kasahara Y, Hayashita-Kinoh H, Chiyo T, Nishiyama A, Okada H, Takeda S, Okada T. Dystrophic mdx mice develop severe cardiac and respiratory dysfunction following genetic ablation of the anti-inflammatory cytokine IL-10. *Hum mol Genet*, 23: 3990-4000, 2014
2. 学会発表
- 1) Takeda S : MD の遺伝子治療の現状と未来. The third International Conference of DMD Rehabilitation and Treatment, 武警総病院, 中国北京市, 8.24, 2014
  - 2) Takeda S : Gene Therapy in DMD: Updates and Future Prospects. 13th Annual Asean Oceanian Myology Center (AOMC) and 20th Philippine Neurological Association (PNA) Midyear convention, Makati City, Philippines, 5.16, 2014
  - 3) 武田伸一 : 筋ジストロフィーに対するアンチセンス核酸医薬品の開発を目指して. 遺伝子医療・核酸医薬品と DDS, 日本 DDS 学会創立 30 周年記念シンポジウム, 文京区, 東京, 12.15, 2014
  - 4) 武田伸一 : 筋ジストロフィーに対する新たな治療へ. 第 68 回国立病院総合医学会, 神奈川県横浜市, 11.15, 2014
  - 5) 武田伸一 : 筋ジストロフィーの新しい治療の現況. 第 6 回東海神経筋疾患懇話会, 愛知県名古屋, 10.31, 2014
  - 6) 武田伸一 : 筋ジストロフィーに対するエクソン・スキップ治療. 東邦大学薬学部 第 33 回生命科学シンポジウム, 千葉県習志野市, 10.29, 2014
  - 7) 武田伸一 : ここまで来た難治性筋疾患の治療法. 平成 26 年度 愛知県医師会治験講演会, 名古屋市中区, 9.23, 2014
  - 8) 武田伸一 : デュシエンヌ型筋ジストロフィーに対する NS-065/NCNP-01 の早期探索的臨床試験. アンチセンス・遺伝子・デリバリーシンポジウム 2014, 東京都文京区, 9.8, 2014
  - 9) 武田伸一 : デュシエンヌ型筋ジストロフィーに対するエクソン・スキップ誘導療法. 第 55 回日本神経学会学術大会, 福岡, 5.23, 2014
  - 10) Imamura M, Takeda S : Differences in Degradation and Distribution of Mutated WWP1 E3 Ubiquitin Protein Ligase between Chicken and Mouse Skeletal Muscles. The 2014 ascb/ifcb meeting, Philadelphia, Pennsylvania, 2014  
American society of gene & cell therapy, 17th Annual meeting, Washington DC, USA, 5.21, 2014
  - 11) Tanihata J, Nagata T, Saito T, Ito N, Aoki Y, Nakamura A, Takeda S : Truncated dystrophin with exon 45-55 deletion induced muscle atrophy and fiber type change through the hyper-nitrosylation of the ryanodine receptor type-1 and constant release of Ca<sup>2+</sup> to the cytosol. 19th International Congress of the World Muscle Society, Berlin, Germany, 2014
  - 12) Mori-Yoshimura M, Hayashi YK, Yonemoto N, Murata M, Takeda S, Nishino I, Kimura E : Nationwide Patient registry of GNE myopathy in Japan. 19th International Congress of the World Muscle Society, Berlin, Germany, 2014
  - 13) Takeuchi F, Nakamura H, Mitsunashi S, Mori-Yoshimura M, Hayashi Y.K, Shimizu R, Komaki H, Nishino I, Kawai M, Takeda S, Kimura E : National registry of Japanese dystrophinopathy patients: Remudy. 19th International Congress of the World Muscle Society, Berlin, Germany, 2014
  - 14) Hyzewicz Janek, Tanihata Jun, Kuraoka Mutsuki, Ito Naoki, Miyagoe-Suzuki Yuko,

- Takeda S :Proteomic analysis shows that low intensity training reduces the carbonylation level and increases the expression of energy metabolism and muscle contraction proteins in mdx skeletal muscle. 43th European Muscle Conference, Austria, 2014
- 15) Kimura E, Nakamura H, Khayashi Y, Moriyoshimura M, Shimizu R, Komaki H, Nishino I, Kawai M, Takeda S : DMD/BMD patient registry in Japan: Remudy. 13th International Congress on Neuromuscular Diseases ICNMD, Nice, France, 7.7, 2014
- 16) Takeda S :Molecular mechanism of muscle hypertrophy;our current attempt to do exon skipping clinical trial. Seminar at The Ohio State University College of Medicine, Columbus, Ohio, USA, 5.27, 2014
- 17) Hayashita-Kinoh H, Nitahara-Kasahara Y, Okada H, Chiyo T, Yugeta N, Okada T, Takeda S :Immune Tolerance Induction in Canine X-Linked Muscular Dystrophy With rAAV9-Microdystrophin Transduction. American society of gene & cell therapy, 17th Annual meeting, Washington DC, USA, 5.23, 2014
- 18) Okada H, Ishibashi H, Hayashita-Kinoh H, Chiyo T, Masuda C, Nitahara-Kasahara Y, Takeda S, OkadaT :Induction of Local OPMD Histopathology in Common Marmoset By rAAV1 and 8-Mediated Transduction. American society of gene & cell therapy, 17th Annual meeting, Washington DC, USA, 5.21,2014
- 19) Saito T, Nagata T, Masuda S, Tanihata J, Ohata M, Tamaura A, Kanazawa M, Minami N, Goto K, Hayashi Y, Iwasawa K, Tatezawa K, Fukuda K, Mizutani T, Shimizu R, Suzuki M, Yamaguchi K, Tachimori H, Nishino I, Goto Y, Komaki H, Takeda S : Assessment of the Dystrophin Gene Exon 53 Skipping Using DMD Patient-Derived Fibroblasts for Exploratory Clinical Trial of Antisense Drug NS-065/NCNP-01. American society of gene & cell therapy, 17th Annual meeting, Washington DC, USA, 5.21, 2014

#### 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

## 難治性疾患診断に関わる問題

研究分担者 西野 一三<sup>1)</sup>

研究協力者 米川 貴博<sup>1)</sup>

### 研究要旨

いわゆる難病指定の枠が一気に拡大され、多くの難治性疾患の診断基準が作られている。筋疾患もその例外ではないが、筋疾患の多くは遺伝性疾患であり、その診断には遺伝子解析が必要である。しかしながら、大半の遺伝性筋疾患で遺伝子診断を初めとする診断に係る費用が保険収載されていない。また希少疾病であるが故に、採算が合わずたとえ保険収載されていても商業的診断サービスが実施されていない。現実には、研究費で診断が実施されており、日本の隠れた医療費となっているのが実態である。研究費での診断実施の最大の問題点は、継続性にある。今後、研究費で診断を実施するとしても、一旦、費用を設定し、患者が希望する場合に一定の条件下でその費用を研究費で賄うようなシステムの構築が必要である。

### A. 研究目的

いわゆる難病指定の枠が一気に拡大され、多くの難治性疾患の診断基準が作られている。筋疾患もその例外ではないが、筋疾患の多くは遺伝性疾患であり、その診断には遺伝子解析が必要である。しかしながら、大半の遺伝性筋疾患で遺伝子診断を初めとする診断に係る費用が保険収載されていない。また希少疾病であるが故に、採算が合わずたとえ保険収載されていても商業的診断サービスが実施されていない。その実態を明らかにし、対策を考案する。

### B. 研究方法

主に国立精神・神経医療研究センターで行われている診断サービスの現状を中心に考察を行った。

(倫理面への配慮)

人由来の資料を用いないため、倫理指針外である。

### C. 研究結果

国立精神・神経医療研究センターで実施される遺伝性筋疾患の診断サービスは遺伝子診断、筋病理診断、生化学診断を含め、全て無料で提供されている。本質的には事業であって研究ではないため、本来は、何らかの形で事業として運営していくための費用が必要である。しかし、これらの費用は全て、何らかの形で研究費から捻出されているのが実態である。

費用としては、試薬代等の費用、人件費、機器のメンテナンス及び減価償却に係る費用、光熱費などが含まれるが、研究費での費用の議論の際には、得てして試薬代のみを議論の焦点としていることが多い。加えて、筋病理診断のように特に高度な専門的知識が無ければなし得ない検査についても、本邦では、高度専門的知識に対して何ら対価が支払われていないのが現状である。例えば、米国の場合、筋病理診断は、専門医がスライドグラス1枚を評価するごとに100ドルの専門医料が徴収される。これに対して、日本では、高度専門的知識が全く無料で提供されるばかりか、診断に伴うエクストラの労働に対する対価も支払われていないのが現状である。

### D. 考察

現状の診断サービス提供は、多くが研究室レベルでほぼ無償で行われている。実質的は関係者のボランティア精神によって維持されており、何時、診断サービスが打ち切られてもおかしくはないのが現状である。難病指定の根幹となる診断が、実は、このようなボランティア活動に依存している現状は、どう考えても正しいものとは思えない。また、実際に係る費用は、本来医療費であるにもかかわらず、その大半が研究費で賄われており、日本の隠れた医療費となっている。

今後事業継続にあたっては何らかの形で有料化する

1) 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

ことが必須であると考え。ただし、そのやり方については、十分な議論が必要である。一つのやり方は、オープンネット・ジャパンで実施されているような形で研究室での診断という形を維持しつつ、実費を請求する方法である。これに準ずる形で、NPO 法人などを立ち上げて、費用請求していかない限り、事業を継続することは不可能であると考えられる。一方で、例えば次世代シーケンサーを用いた解析は、今のところ高額の費用が掛かる(1 検体数十万円)。これを患者が負担するとすると、数十万円を支払わない限り、難病指定の恩恵を受けられないことになり、難病対策の精神から考えて本末転倒である。現状で、研究費で賄われているのであれば、むしろ、経費を明確にし、経費の掛かる診断サービスを、研究への参加を条件として、研究費で賄うなどの措置を執ることで患者の実質的な負担が軽減されることは可能と考えられる。また、このような対策を講じることで、日本の隠れた医療費が数字として表に出てくることになり、僅かであれ、日本の GDP 押し上げの効果も期待できると考えられる。

#### E. 結論

難病指定の根幹を成す、遺伝子診断を初めとする診断は、その大半が研究費で賄われており、日本の隠れた医療費となっているのが実態である。今後、事業継続のためには、費用を請求するシステムを構築した上で、患者が研究参加を希望する場合など、一定の条件下でその費用を研究費で賄うようなシステムの構築が望まれる。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) 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, Oct, 2014 [Online journal]
- 2) 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): 914-917, Aug, 2014

##### 2. 学会発表

なし

#### 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

## 筋チャンネル病としての筋強直性ジストロフィーの患者登録

研究分担者 高橋 正紀<sup>1)</sup>

研究協力者 中森 雅之<sup>1)</sup>, 高田 博仁<sup>2)</sup>, 松浦 徹<sup>3)</sup>, 古谷 博和<sup>4)</sup>, 松村 剛<sup>5)</sup>, 木村 円<sup>6)</sup>

### 研究要旨

筋チャンネル病及びその関連疾患のなかで必要性の最も高い、筋強直性ジストロフィーについて全国の臨床家・研究者が、ナショナルセンター・患者支援団体と協力してナショナルレジストリーを運用する新たなスタイルを確立し、実際に患者登録を開始した。本症に対する標準的医療の確立、薬剤の開発研究、国際共同治験への活用が期待される。

### A. 研究目的

希少疾患の臨床開発はその希少性ゆえに様々な困難が予想される。これを解決し、臨床開発を円滑に進めるためにも疫学や自然歴を明らかにすることが重要であり、ジストロフィノパチーを皮切りに神経筋疾患の患者登録が国立精神・神経医療研究センターによる Remudy として開始された。Remudy は治験・臨床研究の促進に成果を挙げ、ナショナルレジストリーとして国際協調に基づく研究にも貢献している。患者登録には、事務局および遺伝情報や臨床データの質と正確性を担保するキュレーターが必要であり、登録患者や対象疾患の増加に伴い拡充する必要がある。

筋チャンネル病及びその関連疾患には、周期性四肢麻痺、先天性ミオトニー、先天性パラミオトニー、筋強直性ジストロフィーなどいくつかの疾患がある。今回、患者数が多く、国際的にも患者登録の必要性が最も高い、筋強直性ジストロフィーの患者登録を計画するに当たり、全国の臨床家・研究者が、ナショナルセンター・患者支援団体と協力して ナショナルレジストリーを運用する新たなスタイルを確立することを目指した。

### B. 研究方法

患者登録の体制については、本研究班の班員を含む

研究者・臨床家・ナショナルセンターの有志で、2012年3月から検討を開始していたが、メーリングリストおよび会議により最終決定することとした。また、登録項目については、刀根山病院の松村 剛部長を中心に、メーリングリストおよび会議を行い、諸外国の登録内容などの情報も合わせ、決定した。

登録体制および登録項目の決定に合わせ、大阪大学、引き続き国立精神・神経医療研究センターでの倫理委員会申請を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は「神経筋疾患(筋強直性ジストロフィーおよび関連疾患)の患者情報登録システムの構築及び効率的な運用に関する研究」として大阪大学臨床研究倫理審査委員会の承認を受けている。実際の患者登録に際し、すべての登録患者ならびに協力医師から書面で同意を取得している。

### C. 研究結果

2012年3月から研究者・臨床家・ナショナルセンターの有志で検討を開始していたが、今年度は最終段階としてメーリングリストも活用し、数回の会議を経て運用体制、登録項目を最終決定した。患者が主体となり登録申し込みを行い、Remudy 事務局のサポートを受けた本症の研究施設が受付窓口となり、国際的にトレーニングを受けた疾患の専門家がキュレーターとして情報のクリーニングを行い、Remudy のサーバーにデータを格納することとした。また、国際登録と協調出来るように TREAT-NMD /Marigold 国際ワークショップで提唱されている登録項目を設定した。

2014年10月より正式運用を開始している。2015年2月24日現在で104例の登録申し込みがあった。全例がDM1で、14%が先天型であった。平均年齢は41歳であ

1) 大阪大学大学院 医学系研究科 神経内科学

2) 国立病院機構 青森病院 神経内科

3) 自治医科大学 神経内科学

4) 高知大学医学部 臨床神経内科学

5) 国立病院機構 刀根山病院 神経内科

6) 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

り、やや女性が多かった。約半数は歩行可能で、約 1/4 は介助歩行レベル、残りの 1/4 は歩行不能であった。

研究者・開発企業へ情報を開示する手続きや、臨床研究に関する情報提供を登録患者に行う体制を整備しており、今後の臨床研究や治験の打診に対応できる体制を整えている。

#### D. 考察

これまでの患者登録は、一施設が運用のすべてを担うことが通常であった。そのような体制で稀少疾患の患者登録を多くの疾患に広げていくことは、必ずしも効率的であるとはいえない。今回我々の提案する、ナショナルセンターにより構築されたシステムを用い、各地の専門家・患者支援団体の協力のもと疾患の専門施設が登録事務局を運営する体制は新しい取り組みである。現在導入準備中の web 登録システムの運用とともに、各地の専門家がキュレーターとしてインターネット上で参画することができるようになる。我々の経験やノウハウを検証し、今後展開されるレジストリーの運用に活用することは重要な意義がある。

今回、筋チャンネル病の関連疾患として筋強直性ジストロフィーを先行して開始した。筋強直性ジストロフィーの患者登録についてはフランス、米国では10年近く前に開始され、すでに成果を上げてきている。今回ようやく我が国でも筋強直性ジストロフィーの患者登録が開始されたが、主要先進国の中では最も遅い。本症の登録について国内で積極的に周知活動を行い、質の高い多数の登録を行い、標準的医療の確立や今後想定される国際共同治験への対応などに活用できる体制を構築していくべきである。

#### E. 結論

筋チャンネル病関連疾患のなかで必要性の最も高い、筋強直性ジストロフィーについて全国の臨床家・研究者が、ナショナルセンター・患者支援団体と協力して ナショナルレジストリーを運用する新たなスタイルを確立し、実際に患者登録を開始した。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

高橋正紀 中森雅之 望月秀樹 筋強直性ジストロ

フィーの治療開発 臨床神経 2014;54:1077-1079

##### 2. 学会発表

- 1) 高橋正紀 中森雅之 望月秀樹 筋強直性ジストロフィーの治療開発 第55回日本神経学会学術大会 2014年5月23日 福岡
- 2) 高橋正紀 筋強直性ジストロフィーの根本治療へ向けて 第2回北海道東北筋強直性ジストロフィー医療研究会 2014年10月18日 仙台
- 3) 高橋正紀 筋強直性ジストロフィーの治療戦略 第1回筋ジストロフィー医療研究会 2014年10月24日 東京
- 4) 高橋正紀 筋強直性ジストロフィーの患者登録と治療研究 日本筋ジストロフィー協会 第42回大阪支部大会 2014年4月19日 大阪

#### 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

#### 《 Key Words 》

患者登録、Remudy、国際協力

## 本邦における DM2 調査研究

研究分担者 松浦 徹<sup>1)</sup>

### 研究要旨

筋強直性ジストロフィータイプ 2 (DM2)の遺伝子変異は、*ZNF9* 遺伝子イントロン 1 上の CCTG リピート異常伸長である。DM2 はヨーロッパ系白人に認めることが多いが、本邦を含めたアジアでの実態調査は十分になされていない。DM2 の臨床症状は幅広く、その程度は DM1 に比べ遥かに軽度であることから、見過ごされている症例が少なからず存在する可能性がある。全国の神経内科関連施設から DM1 遺伝子変異を否定され、臨床的に DM2 を疑われた症例の、DM2 遺伝子診断を施行している。これまでのところ DM2 3 家系を見出している。本邦における DM2 は稀少疾患であるものの、その実態を明らかにする臨床遺伝研究が急務である。

### A. 研究目的

日本の筋強直性ジストロフィーはタイプ 1 (DM1) しかないと考えられてきたが、2008 年に筋強直性ジストロフィータイプ 2 (DM2) も本邦に存在することを我々は初めて報告した(Saito T et al. *Neurogenetics* 2008)。そこで、本邦における DM2 頻度、臨床症状の特徴を調査すると共に、DM2 として神経・筋疾患患者登録センター (Remudy) 患者情報登録を目指す。

### B. 研究方法

全国の神経内科関連施設より臨床的に DM2 を疑われた症例から抽出された DNA を用いて、DM2 リピートの PCR 解析、repeat-primed PCR 法を用いて DM2 遺伝子変異の有無を前年度に引き続き検索した。DM2 リピート PCR 解析で異なるリピート数を持つヘテロ症例はその時点で DM2 を除外し、単一アレルを示す症例に repeat-primed PCR 法を施行し、CCTG 伸長変異の有無を検討した。この結果 CCTG 伸長変異の存在を確認した症例に、サザンプロット解析を施行し、伸長変異サイズ(リピート数)を解析した。

(倫理面への配慮)

遺伝子診断にあたり、各施設のヒトゲノム研究審査委員会などにて全て承認済みであった。遺伝子診断時にすべての患者から同意を文書にて取得した。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い個人情報保護に最大限の配慮をすることなど、文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第 1 号の「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。

### C. 研究結果

DM1 と比較した DM2 の臨床的特徴は、成人高齢発症が多く、その筋障害が近位筋優位であること、ミオトニア現象が経過を通じて目立たない事が多いことである。また、症状に多様性があることに注意を要する。これまでのところ、本邦には DM2 の 3 家系が存在し、6 症例を確認している。糖尿病や白内障の浸透率は 100%に近く、両症を合併し DM1 が否定された患者には積極的に遺伝子診断することが、DM2 診断に重要であると思われる。

### D. 考察

これまでの調査から、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ている。Remudy 患者情報登録部門では、2014 年 10 月 2 日より筋強直性ジストロフィーの登録を開始しており、本邦の DM2 患者登録に寄与したいと考えている。

### E. 結論

本邦にも DM2 の複数家系が存在している。欧米症例との臨床遺伝学的な比較検討が必要である。臨床診断の不十分さ・遺伝子診断施行率の低さもその診断を妨げている可能性があり、今後の課題である。Remudy における筋強直性ジストロフィー登録促進に貢献できるよう努力したい。

1) 自治医科大学医学部内科学講座 神経内科学部門

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Kameda T, Namekawa M, Shimazaki H, Minakata D, Matsuura T, Nakano I. Unique combination of hyperintense vessel sign on initial FLAIR and delayed vasoconstriction on MRA in reversible cerebral vasoconstriction syndrome: case report. **Cephalalgia** 2014;34:1093-6
- 2) Nakayama T, Nakamura H, Oya Y, Kimura T, Imahuku I, Ohno K, Nishino I, Abe K, Matsuura T\* (\*corresponding author). Clinical and genetic analysis of the first known Asian family with myotonic dystrophy type 2. **J Hum Genet** 2014;59:129-33.
- 3) Sato K, Morimoto N, Deguchi K, Ikeda Y, Matsuura T, Abe K. Seven amyotrophic lateral sclerosis patients diagnosed only after development of respiratory failure. **J Clin Neurosci** 2014;218:1341-3.
- 4) Yamashita Y<sup>#</sup>, Matsuura T<sup>#</sup>\* (<sup>#</sup>equally contributed, \*corresponding author), Kurosaki T, Amakusa Y, Kinoshita T, 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;69:200-5.
- 5) Gao R, Liu Y, Silva-Fernandes A, Fang X, Paulucci-Holthauzen A, Chatterjee A, Zhang HL, Matsuura T, Choudhary S, Ashizawa T, Koeppen AH, Maciel P, Hazra TK, Sarkar PS. Inactivation of PNKP by mutant ATXN3 triggers apoptosis by activating the DNA damage response pathway in SCA3. **PLoS Genet** 2015;11:e1004834.

### 2. 学会発表

松浦 徹. 「筋強直性ジストロフィーの分子病態～治療」. 日本遺伝カウンセリング学会主催 第6回遺伝カウンセリングアドバンスセミナー. 2015年1月10日, 大阪

## 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

## 筋強直性ジストロフィー患者登録の推進と臨床研究の推進

研究分担者 松村 剛<sup>1)</sup>

研究協力者 高橋 正紀<sup>2)</sup>, 高田 博仁<sup>3)</sup>, 木村 円<sup>4)</sup>

### 研究要旨

筋強直性ジストロフィーにおいて、オンラインシステムを用いて全国の専門医が参加した多施設共同による患者登録システムを構築する。登録の推進・医療機関への受診推進・登録への協力依頼等を目的に、広報活動を行う。登録システムを基盤とした疫学研究、臨床研究を推進し、標準的医療の確立を目指す。

### A. 研究目的

筋強直性ジストロフィーは骨格筋症状に加え全身の多彩な合併症を有する。自覚症状の乏しさや認知機能障害もあり、医療に対するコンプライアンスにも問題がある。現在、本症に対する新規治療の開発が進みつつあり、治験推進のための患者登録の構築と、登録の推進、患者登録を基盤にした標準的医療の確立を目指した臨床研究の推進を図る。

### B. 研究方法

国立精神・神経医療研究センターRemudyのサーバーを用い、事務局を大阪大学とした筋強直性ジストロフィー患者登録システムを構築する。セキュリティーを確保したオンライン登録システムをRemudyが整備し、これの稼働に伴い臨床データや遺伝情報のcuration作業を全国の専門医が分担して実施することで、事務負担の軽減を図る。

登録推進と医療機関への受診推進、登録への協力依頼を目的とした広報活動を行う。具体的には筋強直性ジストロフィー治験推進のための臨床基盤整備の研究班と共同して、ホームページ、市民公開講座、研究会等を適宜実施する

筋強直性ジストロフィー治験推進のための臨床基盤整備の研究班と共同して、登録データを用いた疫学調査、

登録システムを利用した臨床研究を推進し、標準的医療の確立を目指す。

(倫理面への配慮)

患者登録は患者の自由意思により患者自身が行う。ただし、検査データの記載など患者自身により記載困難な事項については主治医が支援し、入力データに誤りが無いことを確認する。

登録データを用いた疫学調査では個人情報扱わない。臨床研究については、その都度倫理審査を受けて実施する。

### C. 研究結果

国立精神・神経医療研究センターおよび大阪大学医学部の倫理審査承認を受けて2014年10月2日から登録が開始された。2015年1月末時点で74名が登録している。

Remudy事務局によるRemudyホームページ(<http://remudy.jp>)に筋強直性ジストロフィー登録ページ作成、登録状況の随時更新、治験等の情報提供がなされている。筋強直性ジストロフィー治験推進のための臨床基盤整備の研究班でも2014年12月にホームページ(<http://dmctg.jp>)を開設、筋強直性ジストロフィーの臨床情報提供に加え、患者登録の紹介・登録の意義の説明、市民公開講座等の広報を行っている。

### D. 考察

稀少疾患の患者登録は、治験推進だけで無く、施設バイアスを排した疫学データの集積を可能とし、臨床データと治療内容から医療の標準化にも寄与する。さらに、患者登録を基盤とした臨床研究の推進により、医療の向上にも寄与することができる。このためには、臨床研究班との緊密な連携が重要で、本班と筋強直性ジストロフィー

1) 国立病院機構刀根山病院 神経内科

2) 大阪大学大学院 医学研究科神経内科学

3) 国立病院機構青森病院 神経内科

4) 国立精神・神経医療研究センター 早期探索的臨床試験室