

仮に新規治療や治験が可能になったとしても、参加出来る患者が極めて少ないと考えられ、短期間で対象患者をリクルートすることには困難が予想される。また、希少疾患ではあるが、先天性ミオパチーよりは頻度の高い疾患である Duchenne 型筋ジストロフィーの新規臨床試験においてそうであったように、治療に対する有効性を含む臨床評価をどのように行うべきかについても十分に確立しているとは言いがたいのが現状である。これらの課題を克服するため、先天性ミオパチーを含む先天性筋疾患では、国際的登録システム CMDIR (congenital muscle disease international registry. <https://www.cmdir.org/>) といったレジストリが構築されつつある。このような背景から、本邦でも将来的に CMDIR ネットワークへの参画、システムとの協調を見据え、また、新規治療開発や治験をも視野に入れた候補患者数の把握や、自然歴調査を含む臨床研究の発展のためにも、本邦における先天性ミオパチーの患者登録システムを早急に構築する必要があると考えた。

B : 研究方法

対象は筋病理や遺伝子の診断、または臨床診断等で診断された先天性ミオパチー全病型の例とした。先天性ミオパチーの病型には、代表的なものに、ネマリンミオパチー、セントラルコア病/マルチコア病、ミオチューブラーミオパチー、中心核病、先天性筋線維タイプ不均等症、先天性全タイプ1線維ミオパチー、タイプ1線維優位を示す先天性ミオパチー、非特異的所見 (congenital myopathy without specific morphologic features, minimal change myopathy 等) といったものがあるが、これらの診断名は基本的に筋病理所見にもと

づいた診断名である。そのため診断には本来、筋生検が必須である。しかし近年では、新規遺伝子を含め多くの原因遺伝子が見つかってきており、「原因遺伝子」関連ミオパチーといった診断名で呼ばれることもある。そのため、対象患者には筋病理または遺伝子診断いずれかが行われている方が好ましい。基本的には、登録対象としては、筋力低下を含めた先天性ミオパチー特有の臨床症状を認め、筋病理や遺伝子診断のいずれかで確認された例とした。そのうえで、これらの筋病理や遺伝子検査を実施したにも関わらず、確定診断の根拠が得られなかった例や、これらの検査は未実施であるが、臨床診断として矛盾しない例も登録対象に含めた。ただし、このように広く登録対象を設定すると、登録した例ごとでの診断プロセスが異なり、結果、診断精度も異なるため、診断精度を担保する目的で、3段階のレベル振り分け(階層付)を行うこととした。また、臨床情報データは定期的に更新予定であるが、この階層付もデータ更新時(または随時申し出があれば)、追加検査や追加解析で結果が得られた場合は適宜変更可能とした。

各階層および登録臨床情報は以下の通りである。

《階層付》

- a) レベル A (診断カテゴリ A) : ①筋生検での筋病理診断による確定診断、または(かつ)②遺伝子解析により原因遺伝子が同定され、臨床経過に矛盾のない例。筋病理または遺伝子診断をされたことが原本コピーなどで確認出来ることを条件とする(確認できない場合はレベル B へ登録する)。
- b) レベル B (診断カテゴリ B) : 臨床症状や検査所見に矛盾はないが、①筋生検や②遺伝子解析を行っても原因が同定されなかった例。

診断は小児神経専門医、神経内科専門医が矛盾しないと判断した例とする。

c) レベル C (診断カテゴリ C) : 筋生検による診断や遺伝子解析は行われていない。しかし臨床症状や検査所見から、小児神経専門医、神経内科専門医が臨床診断として矛盾しないと判断した臨床診断例とする。

《臨床情報》

患者記入 : 氏名、生年月日、住所、電話番号、メールアドレス、連絡方法、患者会等の参加の有無

主治医記入 : 記入日、受診されている病院のカルテ番号、家族歴、診断名、併存疾患、遺伝子診断施行施設、握力、初発症状、車いす使用状況、歩行状況、呼吸機能低下の有無、人工呼吸器使用の有無、心機能、CK、身長・体重、患者様御本人の同意能力、記入担当医所属施設、記入担当医氏名

(倫理面への配慮)

本研究では、人体から採取された試料は用いず、日常診療のなかで行われている診察所見、検査所見といった患者情報のみを用いる。本研究の患者情報の収集は、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」(平成 26 年 11 月 25 日一部改正)に該当し、その規定に従い、「自由意思にもとづく文書による同意(インフォームド・コンセント)を受け、試料・情報の提供を受ける」こととする。

また、個人情報の保護に関する措置として、患者情報登録部門に個人情報(プライバシー)保護管理責任者を定めるとともに個人情報保護にかかる体制の整備、資料の保存及び利用等に関する措置を行う。

C : 研究結果

上記目的および方法にもとづき倫理申請を行い、登録体制の整備・構築を行った。平成 28 年度より登録を開始し、一定期間での症例集積後、先天性ミオパチーの全体像の把握や各病型での診断状況や自然歴調査を行う予定である。

D : 考察

Duchenne 型筋ジストロフィーをはじめとした分子治療の臨床応用が可能な筋ジストロフィーでは、ヨーロッパおよび北米の一部で TREAT-NMD という国際的ネットワークがある。本邦も TREAT-NMD に参加し、患者登録システム「Remudy」(Registry of Muscular Dystrophy) を運用することで新規治験の早期実施に大きな役割を果たしてきた。これまで本邦では、Duchenne 型筋ジストロフィーに次いで、縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー、福山型先天性筋ジストロフィー、筋強直性ジストロフィーで同様の登録システムが構築され患者登録がすすんできた。とくに Duchenne 型筋ジストロフィーでは病態にもとづいた新規治療法が開発され、治験として取り組まれ、自然歴研究にも貢献してきた功績がある。このようななか、先天性ミオパチーも、分子病態解明に伴い、新規治療法の開発や治験実施、自然歴調査等を含んだ臨床研究の必要性が生じてくると考える。また、これら治療法開発は、先天性ミオパチーに関わる患者会や家族会等の支援団体からの期待も大きい。

将来的な新規治療開発や治験をも視野に入れた、自然歴調査を含む臨床研究の展望をも視野に入れると、その基礎として本登録システムは重要な位置を占めてくるものと考えられる。さらに希少疾病であるがゆえ、一般には診療

機会が少なく、医療的な知識が広く一般医家には行き渡らないことは、患者 QOL を損ねる可能性もある。かかりつけ医や地域格差を無くすためにも、また、患者に有用な治験、治療、教育資料を速やかに配布、提示していくことも、本登録システムの役割として重要であると考える。

E : 結論

先天性ミオパチーは病型が多岐にわたり、また現時点では病態に即した治療法がない。しかし病態解明がすすみ、新規治療法の臨床研究もすすみ、将来的な新規治療、治験等を見据えた登録システムが、これらの研究発展には必要である。本年度は本システムの構築準備を行った。次年度より登録を開始し運用予定である。本登録情報をもとに、先天性筋疾患のすべての疾患で、より効率的な自然歴調査を行える基盤が構築され、新規治療法、治験へ発展することが期待される。

F : 健康危険情報

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

なし

2 : 学会発表

石山昭彦、東原真奈、園生雅弘、長島優、上杉春雄、森まどか、村田美穂、村山繁雄、小牧宏文、佐々木征行：小児神経筋疾患における表面筋電図定量解析（Clustering Index 法の導入と有用性の検討）. 第 57 回日本小児神経学会総会、大阪、5/28-5/30.2015

石山昭彦、高橋孝治、Jantima Tanboon、猪野直美、内藤朋巳、竹下絵里、本橋裕子、齋藤貴志、小牧宏文、中川栄二、須貝研司、三橋里美、野口悟、石黒秋生、金井雅代、大山昇一、西野一三、佐々木征行：ISPD 変異による α -dystroglycanopathy 乳児例. 第 63 回日本小児神経学会関東地方会、千葉、9/5.2015

小橋孝介、石山昭彦、竹下絵里、本橋裕子、齋藤貴志、中川栄二、小牧宏文、須貝研司、西野一三、齋藤亘、高相 晶士、佐々木征行：Ullrich 型先天性筋ジストロフィーの進行性呼吸機能障害に対する外科的側弯矯正の効果の検討. 第 57 回日本小児神経学会総会、大阪、5/28-5/30.2015

Kosuke Kohashi, Akihiko Ishiyama, Eri Takeshita, Yuko Motohashi, Takashi Saito, Eji Nakagawa, Hirofumi Komaki, Kenji Sugai, Ichizo Nishino, Wataru Saito, Masashi Takaso, Masayuki Sasaki: Early scoliosis surgery may prevent deterioration of respiratory function in Ullrich congenital muscular dystrophy. 20th international congress of the world muscle society, Brighton, 30th September - 4th October

Michio Inoue, Akihiko Ishiyama, Hirofumi Komaki, Eri Takeshita, Yuko Shimizu-Motohashi, Takashi Saito, Eiji Nakagawa, Kenji Sugai, Narihiro Minami, Yuichi Goto, Masayuki Sasaki, Type-specific selectivity pattern of skeletal muscle images in spinal muscular atrophy. 20th international congress of the world

muscle society, Brighton, 30th September -
4th October

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

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））
希少難治性筋疾患に関する調査研究班 分担研究報告書

本邦における筋チャンネル病

（非ジストロフィー性ミオトニー症候群および周期性四肢麻痺）

研究分担者：高橋 正紀¹⁾

共同研究者：平山 喬¹⁾、古田 充¹⁾、中森 雅之¹⁾、望月 秀樹¹⁾、
佐々木 良元²⁾

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 三重病院 神経内科

研究要旨

筋チャンネル病（非ジストロフィー性ミオトニー症候群および周期性四肢麻痺）は、進行性の ADL 障害をきたしにくく、一部では発作時のみの症状であることなどから、一般に良性の疾患と考えられている。そのため、本邦では診断が未確定の患者が多いこと、疾患が患者 QOL に与える影響が十分に評価されていない。診断の向上のために遺伝子診断体制の整備を行った。また、遺伝子診断確定患者に対し QOL についての調査を行った。

A：研究目的

筋チャンネル病（非ジストロフィー性ミオトニー症候群および周期性四肢麻痺）は、進行性の ADL 障害をきたし難く、一部では発作時のみの症状であることなどから、一般に良性の疾患と考えられている。そのため、本邦では診断が未確定の患者が多いうえに、疾患が患者 QOL に与える影響が十分に評価されていない。診断の向上のために遺伝子診断体制の整備や、遺伝子診断確定患者に対する QOL 等の調査を目的とした。

B：研究方法

従来のサンガー法に加え、IonPGM®を用いた骨格筋チャンネル病に反復発作性運動失調症（episodic ataxia）も標的とした、ターゲットアンプリコンシークエンスの系を構築し、遺伝子診断を行った。

三重大学あるいは大阪大学で遺伝子診断を施行し、診断確定した患者および家系内の 16 歳以上の罹患者に対し、麻痺発作の頻度、ミオトニーの部位・程度、Barthel Index に加え SF36、INQoL の QOL 指標を調査した。自記式評価票の記載依頼は手渡しあるいは郵送で

行い、連結可能匿名化された評価票は、大阪大学に郵送により回収した。

(倫理面への配慮)

患者の遺伝子に関わる研究については大阪大学ヒトゲノム研究審査委員会にて承認済みである。同意を文書にて得て、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

「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。患者の QOL などの調査は大阪大学医学部附属病院のほか、三重大学、国立病院機構三重病院でも承認をうけ、連結可能匿名化を行い個人情報保護に最大限の配慮し行った。

C : 研究結果

骨格筋チャンネル病に反復発作性運動失調症 (episodic ataxia) も標的とした、ターゲットアンプリコンシークエンスの系が確立できた。周期性四肢麻痺では従来は主要遺伝子の候補エクソンのみのシークエンスであったが、既知原因遺伝子の全エクソンについて簡便に解析することが可能となった。エクソーム解析とあわせ 10 例近い解析を終了しているが、現在のところ標的エクソン以外に原因と考えられる変異は見出されていない。

遺伝子診断確定患者の QOL 評価については約 50 家系に送付し、現時点で約 20 例分を回収した段階である。ADL 障害は非常に軽いものの、QOL の低い症例が散見された。

D : 考察

骨格筋チャンネル病に反復発作性運動失調症 (episodic ataxia) も標的とした、ターゲットアンプリコンシークエンスの系が確立できた。

遺伝子変異が同定できないケースの多い周期性四肢麻痺では従来は主要遺伝子の候補エクソンのみのシークエンスであったが、既知原因遺伝子の全エクソンについて簡便に解析することが可能となったことは重要である。

また、本邦で筋チャンネル病患者の QOL についてまとめた症例数の調査はこれまでに行われていなかった。今後、どのような因子が筋チャンネル病患者の QOL に強い影響を与えているのかを明らかにすることで、患者 QOL の改善につなげる必要があると考える。

E : 結論

骨格筋チャンネル病のターゲットアンプリコンシークエンスの系が確立できた。遺伝子診断確定患者の QOL 評価について貴重なデータが集まりつつある。

F : 健康危険情報

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

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. *Pediatr Neurol*. 2015 May;52(5):504-8.

高橋正紀 周期性四肢麻痺 今日の整形外科治療指針 医学書院 印刷中

高橋正紀 周期性四肢麻痺 JMEDI 治療法

便覧 2016～私の治療～」猿田亨男、北村惣一郎
総監修 日本医事新報社 印刷中

2：学会発表

階堂三砂子、古田 充、中森雅之、湯浅義人、高橋正紀 著明な脳波異常を伴う反復発作性運動失調症 2 型 (EA2) の一家系 日本神経学会第 102 回近畿地方会 2015 年 7 月 4 日
大阪国際会議場 大阪

高橋正紀、佐々木良元、久保田智哉、穀内洋介、古田充、中森雅之、望月秀樹、富本秀和、大野欽司 筋チャンネル病 - 周期性四肢麻痺および非ジストロフィー性ミオトニー症候群の遺伝子解析と麻痺発作重症度分類 第 1 回日本筋学会学術集会 2015 年 8 月 7 日 国立精神・神経医療研究センター 小平 東京

高橋正紀、佐々木良元、久保田智哉、古田充、中森雅之、加藤秀紀、阿部達哉、國分則人、望月秀樹 骨格筋チャンネル病の電気生理学的分類の限界について 第 4 5 回日本臨床神経生理学会学術大会 2015 年 11 月 6 日 大阪国際会議場 大阪

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 症候群の病態解明と調査

研究分担者：平澤恵理¹⁾

共同研究者：野中里紗¹⁾、寧亮¹⁾、大野 欽司²⁾

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神経遺伝情報学

研究要旨

(10 ポイント)

本研究の目的は、細胞外マトリックス分子パールカン遺伝子の機能部分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、本邦における発症者の発掘を喚起し、その臨床的特徴、経過などを調査することである。SJS は、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。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。

A：研究目的

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・遺伝子診断サービスを提供することです。更に、分子病態解明と画期的治療開発を目指す基礎研究の成果を患者治療へ繋ぐことことに貢献することを目指している。SJS はパールカン機能部分欠損疾患であり、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全身疾患である。分担研究者らを含むこれまでの国内外の研究により、SJS の病態、原因遺伝子が明らかになりつつあるが、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。以前分担研究者らは、パールカンを欠損する 10 週齢マウスの全身状態を検証し、大動脈解離を高率に発症する知見を得た（未発表データ）。そこで、心血管系のリスクについての発症リスクをマウスモデルにより検討し、広報する必要があると考えた。患者数が少なく、全身症状のリスクや

B：研究方法

軟骨以外のすべての組織でパールカンを欠損させたモデルマウスおよび対照マウスを 10、

20、50 週齢時点、胸部大動脈解離を肉眼的・組織学的に検証した。

(倫理面への配慮)

Schwartz-Jampel 症候群調査に関しては、医学部倫理委員会の承認を得ている。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進めている。

C : 研究結果

パールカン欠損胸部大動脈の肉眼的・組織学的観察より、胸部大動脈解離の罹患率は、10 週齢で 15.4%、20 週齢で 35.8%、50 週齢で 38.9%であった。同観察期間中、対照群での罹患率は 0%であった。パールカン欠損による大動脈解離リスクは加齢により増すと考えられた。

D : 考察

近年、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。患者数が少なく、経時的病態解析が困難であるため、治療研究や全身合併症検証にはモデルマウスを使用して進めることが適当と思われた。

E : 結論

以前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ことを報告した。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。マウス解析の結果より得られる全身合併症の注意点も診療マニュアルなどで警鐘を鳴らして行きたい。

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

- 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. *Physiol Rep.* 27;3. pii: e12272, 2015
- Kerever A, Kamagata K, Yokosawa S, Otake Y, Ochi H, Yamada T, Hori M, Kamiya K, Nishikori A, Aoki S, Arikawa-Hirasawa E. See-through Brains and Diffusion Tensor MRI Clarified Fiber Connections: A Magnetic Resonance in Medical Sciences . 14:159-162, 2015
- Iwata S, Ito M, Nakata T, Noguchi Y, Okuno T, Ohkawara B, Masuda A, Goto T, Adachi M, Osaka H, Nonaka R, Arikawa-Hirasawa E, Ohno K. A missense mutation in domain III in HSPG2 in Schwartz-Jampel syndrome compromises secretion of perlecan into the extracellular space *Neuromuscul Disord.* 8.00153-00154. 2015
- Kerever A, Yamada T, Suzuki Y, Mercier F, Arikawa-Hirasawa, E *Fractone*

aging in the subventricular zone of the lateral ventricle *Journal of Chemical Neuroanatomy*. ;66-67:52-60, 2015

- Ning L, Xu Z, Furuya N, Nonaka R, Yamada Y, Arikawa-Hirasawa E. Perlecan inhibits autophagy to maintain muscle homeostasis in mouse soleus muscle. *Matrix Biol*. Aug 25. In press 2015
- Identification of Peptides Derived from the C-terminal Domain of Fibulin-7 Active for Endothelial Cell Adhesion and Tube Formation Disruption. de Vega S, Hozumi K, Suzuki N, Nonaka R, Seo E, Takeda A, Ikeuchi, T Nomizu, M Yamada Y, Arikawa-Hirasawa E *Peptide Science*

2 : 学会発表

H : 知的所有権の取得状況 (予定を含む)

1 : 特許取得

2 : 実用新案登録

3 : その他

先天性筋無力症候群

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

いままでに作成してきた臨床調査個人票案（新規・継続）の検証・改定を行った。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クエンス・全ゲノムシークエンス・サンガーシークエンス解析を行い、平成 27 年度に新たに 9 症例のコンサルテーションを受け 8 症例の遺伝子診断を行うとともに、過去に同定をした遺伝子変異が疾患関連遺伝子変異であることを実証した。

A：研究目的

本研究の目的は、本邦における先天性筋無力症候群のさらなる発掘と、先天性筋無力症候群の指定難病登録へ向けて診断基準の策定・臨床調査個人票の作成・難病指定医向けテキストの作成を行うことにより、今後の病態研究への基盤整備を行うことである。また、診断精度の向上を目的とした遺伝子診断の診断体制の整備も、次世代シーケンサーを用いたスクリーニングを含めて行っていく。

B：研究方法

過去の自らの分子病態研究成果と文献検索結果の解析により作成した臨床調査個人票案（新規・継続）の検証と改定を行った。

本邦の先天性筋無力症候群の新規発掘のために、候補遺伝子が類推可能な場合には、候補遺伝子の Sanger sequencing

解析を行った。候補遺伝子が不明の場合には、Otogenetics 社によりに依頼し、Agilent 社 Sure Select V5 により exome capture を行い Illumina HiSeq 2500 により x50 coverage で exome capture resequencing 解析を行った。また、2014 年 9 月以降は、Macrogen 社に依頼し、Illumina HiSeq X により x30 coverage で whole genome resequencing 解析を必要に応じて行った。

次世代シーケンサデータは exome capture resequencing も whole genome resequencing も同一パイプラインにより解析を行った。FastX-toolkit と FastQC により quality check を行い、BWA と BLAT により mapping を行い、Samtools により post-processing を行った。Samtools と VarScan により variant call を行い、VarScan により

filtering を行った。AnnoVar と独自プログラムにより annotation をつけ、CMS 既報告 22 遺伝子ならびに神経筋接合部に高発現の約 100 種類の遺伝子を候補遺伝子として解析を行った。dbSNP, NHLBI ESP, 1000 genome project, HGVD, NCI60, ExAC65000, HGMD, ClinVar, COSMIC に登録をされた SNP のうち minor allelic frequency が高いものを候補原因遺伝子から除外した。

(倫理面への配慮)

本研究による遺伝子診断は名古屋大学医学系研究科生命倫理委員会ならびに遺伝子解析依頼各施設の生命倫理委員会の承認を受けた後に、患者への説明と文書による同意に基づいて行った。

C : 研究結果

先天性筋無力症候群の臨床調査個人票案 (新規・継続) の検証と改定を行った。

平成 27 年度は本邦の先天性筋無力症候群性 8 例の次世代シーケンサ解析を行い、現在までに 3 例において原因遺伝子変異を同定した。

D : 考察

平成 27 年度は 9 例のコンサルテーションの依頼があり、過去最高の症例数であった。本邦における先天性筋無力症候群の存在が知られるようになったためと推定される。

E : 結論

先天性筋無力症候群の臨床調査個人票案 (新規・継続) の検証と改定を行った。3 例の先天性筋無力症候群確定診断を行った。

F : 健康危険情報

ありません。

G : 研究発表

1 : 論文発表

【Original Articles】

1. 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. *Neuromuscul Disord* 2015, 25: 60-69.
2. Matsushita M, Hasegawa S, Kitoh H, Mori K, Ohkawara B, Yasoda A, Masuda A, Ishiguro N, Ohno K. Meclozine promotes longitudinal skeletal growth in transgenic mice with achondroplasia carrying a gain-of-function mutation in the FGFR3 gene. *Endocrinology* 2015, 156: 548-554.
3. Funayama M, Ohe K, Amo T, Furuya N, Yamaguchi J, Saiki S, Li Y, Ogaki K, Ando M, Yoshino H, Tomiyama H, Nishioka K, Hasegawa K, Saiki H, Satake W, Mogushi K, Sasaki R, Kokubo Y, Kuzuhara S, Toda T, Mizuno Y, Uchiyama Y, Ohno K, Hattori N. *CHCHD2* mutations in autosomal dominant late-onset Parkinson's disease: a genome-wide linkage and sequencing study. *Lancet Neurol* 2015, 14: 274-282.
4. Tsunoda M, Hirayama M, Tsuda T, Ohno K. Noninvasive monitoring of plasma l-dopa concentrations using sweat samples in Parkinson's disease. *Clin Chim Acta* 2015, 442: 52-55.
5. Sobue S, Yamai K, Ito M, Ohno K, Ito M, Iwamoto T, Qiao S, Ohkuwa T, Ichihara M. Simultaneous oral and inhalational intake of molecular hydrogen additively suppresses signaling pathways in rodents. *Mol Cell Biochem* 2015, 403: 231-241.
6. Masuda A, Takeda J, Okuno T, Okamoto T, Ohkawara B, Ito M, Ishigaki S, Sobue G, Ohno K. Position-specific binding of FUS to nascent RNA regulates mRNA length. *Genes Dev* 2015, 29: 1045-1057.
7. Selcen D, Ohkawara B, Shen XM, McEvoy K, Ohno K, Engel AG. Impaired Synaptic Development, Maintenance, and Neuromuscular Transmission in LRP4-Related Myasthenia. *JAMA Neurol* 2015, 72: 889-896.
8. Udagawa T, Fujioka Y, Tanaka M, Honda D, Yokoi S, Riku Y, Ibi D, Nagai T, Yamada K, Watanabe H, Katsuno M, Inada T, Ohno K, Sokabe M, Okado H, Ishigaki S,

- Sobue G. FUS regulates AMPA receptor function and FTL/ALS-associated behaviour via GluA1 mRNA stabilization. *Nat Commun* 2015, 6: 7098.
9. Fujii H, Matsubara K, Sakai K, Ito M, Ohno K, Ueda M, Yamamoto A. Dopaminergic differentiation of stem cells from human deciduous teeth and their therapeutic benefits for Parkinsonian rats. *Brain Res* 2015, 1613: 59-72.
 10. Iwata S, Ito M, Nakata T, Noguchi Y, Okuno T, Ohkawara B, Masuda A, Goto T, Adachi M, Osaka H, Nonaka R, Arikawa-Hirasawa E, Ohno K. A missense mutation in domain III in HSPG2 in Schwartz-Jampel syndrome compromises secretion of perlecan into the extracellular space. *Neuromuscul Disord* 2015, 25: 667-671.
 11. Rahman MA, Azuma Y, Nasrin F, Takeda J, Nazim M, Ahsan KB, Masuda A, Engel AG, Ohno K. SRSF1 and hnRNP H antagonistically regulate splicing of COLQ exon 16 in a congenital myasthenic syndrome. *Sci Rep* 2015, 5: 13208.
 12. Kishimoto Y, Kato T, Ito M, Azuma Y, Fukasawa Y, Ohno K, Kojima S. Hydrogen ameliorates pulmonary hypertension in rats by anti-inflammatory and antioxidant effects. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2015, 150: 645-654 e643.
 13. Otsuka K, Ito M, Ohkawara B, Masuda A, Kawakami Y, Sahashi K, Nishida H, Mabuchi N, Takano A, Engel AG, Ohno K. Collagen Q and anti-MuSK autoantibody competitively suppress agrin/LRP4/MuSK signaling. *Sci Rep* 2015, 5: 13928.
 14. Yagi H, Ohkawara B, Nakashima H, Ito K, Tsushima M, Ishii H, Noto K, Ohta K, Masuda M, Imagama S, Ishiguro N, Ohno K. Zonisamide enhances neurite elongation of primary motor neurons and facilitates peripheral nerve regeneration in vitro and in a mouse model. *PLoS One* 2015, 10: e0142786.
 15. Hasegawa S, Goto S, Tsuji H, Okuno T, Asahara T, Nomoto K, Shibata A, Fujisawa Y, Okamoto A, Ohno K, Hirayama M. Intestinal dysbiosis and lowered serum lipopolysaccharide-binding protein in Parkinson's disease. *PLoS One* 2015, 10: e0142164.
 16. Imai K, Kotani T, Tsuda H, Mano Y, Nakano T, Ushida T, Hirako S, Li H, Miki R, Sumigama S, Iwase A, Hirakawa A, Ohno K, Toyokuni S, Takeuchi H, Mizuno T, Suzumura A, Kikkawa F. Neuroprotective potential of molecular hydrogen against perinatal brain injury via suppression of activated microglia. *Free Radical Biol Med*, 2016, 91: 154-163.
 17. Mishima K, Kitoh H, Ohkawara B, Okuno T, Ito M, Masuda A, Ishiguro N, Ohno K. Lansoprazole upregulates polyubiquitination of TRAF6 and facilitates Runx2-mediated osteoblastogenesis. *EBioMedicine*, in press.
 18. Hasegawa S, Ito M, Fukami M, Hashimoto M, Hirayama M, Ohno K. Molecular hydrogen alleviates motor deficits and muscle degeneration in mdx mice. *Redox Report*, in press.
 19. Hasegawa S, Kitoh H, Ohkawara B, Mishima K, Matsushita M, Masuda A, Ishiguro N, Ohno K. Tranilast stimulates endochondral ossification by upregulating SOX9 and RUNX2 promoters. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 470: 356-361.
 20. Muramatsu Y, Ito M, Oshima T, Kojima S, Ohno K. Hydrogen-rich water ameliorates bronchopulmonary dysplasia (BPD) in newborn rats. *Pediatr Pulmonol*, in press.
 21. Gao K, Wang J, Li L, Zhai Y, Ren Y, You H, Wang B, Wu X, Li J, Liu Z, Li X, Huang Y, Luo X, Hu D, Ohno K, Wang C. Polymorphisms in four genes (KCNQ1 rs151290, KLF14 rs972283, GCKR rs780094 and MTNR1B rs10830963) and their correlation with type 2 diabetes mellitus in Han Chinese in Henan Province, China. *Int J Environ Res Public Health*, in press.
 22. Shibata A, Okuno T, Rahman MA, Azuma Y, Takeda J, Masuda A, Ohno K. IntSplice: Prediction of the splicing consequences of intronic single nucleotide variations in the human genome. *J Hum Genet*, in press.
- [Chapters in Books]**
1. Ito M, Ohno K. A hereditary mutation in Schwartz-Jampel syndrome. *Atlas of Science*. Ed. by Lynn C Yeoman. AoS Nordic AB, Stockholm, 2015, <http://atlasofscience.org/a-hereditary-mutation-in-schwartz-jampel-syndrome/> (査読有)
 2. Masuda A, Ohno K. Neurodegeneration-associated RNA-binding protein, FUS, regulates mRNA length. *Atlas of Science*. Ed. by Lynn C Yeoman. AoS Nordic AB, Stockholm, 2016, <http://atlasofscience.org/neurodegeneration->

associated-rna-binding-protein-fus-regulates-mrna-length/ (査読有)

【Reviews】

1. Rahman MA, Nasrin F, Masuda A, Ohno K. Decoding abnormal splicing code in human diseases. *J Investig Genomics* 2015, 2(1): 00016 (査読有)
2. Ichihara M, Sobue S, Ito M, Ito M, Hirayama M, Ohno K. Beneficial biological effects and the underlying mechanisms of molecular hydrogen - Comprehensive review of 321 original articles -. *Med Gas Res* 2015, 5: 12. (査読有)
3. Rahman MA, Ohno K. Splicing aberrations in congenital myasthenic syndromes. *J Investig Genomics*, in press (査読有)
4. Masuda A, Takeda J, Ohno K. FUS-mediated regulation of alternative RNA processing in neurons: insights from global transcriptome analysis. *Wiley Interdiscip Rev RNA*, in press (査読有)

【Chapters in Books in Japanese】

1. 大野欽司 「終板アセチルコリン受容体欠損症 (アセチルコリン受容体サブユニット変異)」 pp402-408 日本臨牀社、大阪、2015
2. 大野欽司 「スローチャンネル症候群、ファーストチャンネル症候群 (アセチルコリン受容体サブユニット変異)」 骨格筋症候群 (第2版) 下 (別冊日本臨牀 新領域別症候群シリーズ No. 33) pp409-417 日本臨牀社、大阪、2015
3. 大野欽司 「終板アセチルコリンエステラーゼ欠損症 (コラーゲン Q 変異)」 骨格筋症候群 (第2版) 下 (別冊日本臨牀 新領域別症候群シリーズ No. 33) pp 418-424 日本臨牀社、大阪、2015
4. 大野欽司 「発作性無呼吸を伴う先天性筋無力症候群 (コリンアセチルトランスフェラーゼ・骨格筋ナトリウムチャンネル変異)」 骨格筋症候群 (第2版) 下 (別冊日本臨牀 新領域別症候群シリーズ No. 33) pp425-430 日本臨牀社、大阪、2015
5. 大野欽司 「神経筋接合部シグナル分子欠損による先天性筋無力症候群 (アグリン, LRP4, MuSK, Dok-7 変異)」 骨格筋症候群 (第2版) 下 (別冊日本臨牀 新領域別症候群シリーズ No. 33) pp431-435 日本臨牀社、大阪、2015.

6. 大野欽司 「構造タンパク欠損と糖化酵素欠損による先天性筋無力症候群 (ラプシン、プレクチン、 β 2 ラミニン、GFPT1, DPAGT1, ALG2, ALG4 変異)」 骨格筋症候群 (第2版) 下 (別冊日本臨牀 新領域別症候群シリーズ No. 33) pp436-440 日本臨牀社、大阪、2015

2 : 学会発表

【Invited Presentations at Scientific Meetings】

1. Ohno K
Physiology and hereditary/autoimmune pathology of acetylcholine receptor clustering at the neuromuscular junction
10th Japanese-French Workshop “New advances in treatments of neuromuscular diseases: From Basic to Applied Myology”, Paris, France
July 2-4, 2015
2. Ohno K
Roles of collagen Q in MuSK antibody - positive myasthenia gravis
12th International Meeting of Cholinesterases, Alicante, Spain
Sep 27-Oct 2, 2015

【Presentations at Scientific Meetings】

1. Selcen D, Shen X-M, Ohkawara B, McEvoy K, Ohno K, Engel AG
Congenital myasthenic syndrome (CMS) caused by novel mutation in LRP4. Phenotypic heterogeneity and defects in neuromuscular transmission (NMT) identified in a second kinship
67th Annual Meeting of the American Academy of Neurology (Poster), Washington DC, USA
Apr 18-25, 2015
Neurology 2015, 84(14): (Suppl P2): 021
2. Selcen D, Ohkawara B, Shen X-M, McEvoy K, Ohno K, Engel AG
LRP4 Myasthenia. Investigation of second kinship reveals impaired development and maintenance of the neuromuscular junction.
20th International WMS Congress (Poster), Brighton, UK
Sep 30-Oct 4, 2015
Neuromuscular Disorders 25: (Suppl 2) : S186-S187
3. Sobue S, Inoue C, Hori F, Ito M, Ohno K, Ichihara M
Molecular hydrogen is a novel antioxidant to reduce oxidative stress and attenuate disease

- progression through modification of cell signaling and gene expressions
15th International Conference on Oxidative Stress Reduction, Redox Homeostasis and Antioxidants (Poster),
Paris, France
June 22-24, 2015
- なし
- 3 : その他
- なし
4. Ishihara N, Azuma Y, Nakata T, Takeuchi T, Okuno T, Ohno K, Natsume J.
LGI2 heterozygous variant identified in a Japanese family with autosomal dominant cryptogenic West syndrome
65th Annual Meeting of the American Society of Human Genetics (Poster),
Baltimore, Maryland, USA
Oct 6 - 10, 2015
5. Bruun GH, Doktor TK, Masuda A, Krainer AR, Ohno K, Andresen BS.
Global binding map of the splicing regulatory factor SRSF5
65th Annual Meeting of the American Society of Human Genetics (Poster),
Baltimore, Maryland, USA
Oct 6 - 10, 2015
6. Takegami Y, Ohkawara B, Seki T, Ohno K, Ishiguro N
R-spondin2 is a critical factor for extracellular matrix production and chondrogenesis via Wnt/ β -catenin signaling pathway
ORS 2016 Annual Meeting (Poster),
Orlando, Florida, USA
Mar 5 - 8, 2016
7. Matsushita M, Kitoh H, Mishima K, Sugiura H, Hasegawa S, Ishiguro N, Ohno K
Radical therapeutic strategy for foramen magnum stenosis and spinal canal stenosis in achondroplasia
ORS 2016 Annual Meeting (Platform)),
Orlando, Florida, USA
Mar 5 - 8, 2016
8. Kishimoto Y, Ohkawara B, Miyamoto K, Ishiguro N, Ohno K, Sakai T
Wnt/ β -catenin Signaling Contributes To Gene Expressions Related In Tendon Differentiation And Homeostasis
ORS 2016 Annual Meeting (Platform)),
Orlando, Florida, USA
Mar 5 - 8, 2016

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

自己貪食空胞性ミオパチーの診療ガイドラインの骨子と課題

研究分担者 杉江 和馬^{1) 2)}
共同研究者 小牧 宏文³⁾ 尾上 健児⁴⁾ 倉重 毅志⁵⁾
江浦 信之¹⁾ 斎藤 能彦⁴⁾ 上野 聡¹⁾
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
- 3) 国立精神・神経医療研究センター病院 小児神経科
- 4) 奈良県立医科大学 循環器・腎臓・代謝内科
- 5) 広島大学 脳神経内科

研究要旨

自己貪食空胞性ミオパチー（AVM）は、筋鞘膜の性質を有する特異な自己貪食空胞（AVSF）を伴う筋疾患である。病態や発症機序は未解明なため、私たちがこれまで行ってきた海外および本邦でのAVM病患者の解析結果をもとに、臨床的および筋病理学的特徴を見出した。Danon病患者は、ミオパチーと肥大型心筋症、精神遅滞を示し、死因は心不全であった。一方、XMEAではミオパチーのみで心筋障害は稀であった。AVM患者すべての生検筋で特徴的なAVSFがみられた。Danon病ではLAMP-2変異を、XMEAではVMA21変異を示した。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、Danon病の心筋症や不整脈には心臓移植のみが根治療法で、対症療法（薬物療法、植込型除細動器、ペースメーカーなど）が治療の基本となる。ミオパチーに対しては運動療法が主体となる。今回、Danon病とXMEAの診療ガイドラインおよび診療の手引き策定に向けて、現状で最適と考えられる診断・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AVM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・治療は重要である。

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) を特徴とする稀少な筋疾患である。AVMの代表疾患であるDanon病は、2000年に初めてライソゾーム関連膜蛋白2型（lysosome-associated membrane protein-2:

LAMP-2) が原因遺伝子であることが発見され (Nishino I, et al. Nature, 2000)、さらに、私たちにより世界に先駆けて初めて臨床病型について報告された (Sugie K, et al. Neurology, 2002)。AVMのもう一つの代表疾患である過剰自己食食を伴うX連鎖性ミオパチー(X-linked myopathy with excessive autophagy : XMEA) 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。その他、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。AVSFは、疾患特異性が高く、ポンペ病(糖原病2型)でみられる自己食食空胞やrimmed vacuoleとは異なる性質である。

私たちは、平成21年度に、厚生労働科学研究費補助金「自己食食空胞性ミオパチー (AVM)」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、私たち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24~26年度は、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。

今回、平成27年度は、これまでの海外および本邦でのAVM病患者の解析結果をもとに、診療実態、特に治療実態について明らかにして、Danon病とXMEAの2疾患について、現状での診療ガイドラインおよび診療の手引きの策定に向けて、その骨子を作成し課題を明らかにした。

B. 研究方法

これまで私たちが解析を行っていた海外例を含むDanon病家系の患者情報と、平成22~23年

度にAVM研究班で国内の専門施設に対して実態調査を行って得たAVM症例の調査結果を用いて、臨床病理学的特徴や合併症、現在行われている治療法について明らかにした。そして、現状、最適と考えられる診療の方法について検討し、診療ガイドラインおよび診療の手引きに必要とされる骨子を策定した。

(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させていただいて、研究を遂行した。

C. 研究結果

これまで海外例を含むDanon病17家系51人の患者情報について解析を行った。さらに、本邦1,409施設から集計したAVM患者41例の解析を行った。41例の内訳は、Danon病 13家系28例(男性16例、女性12例)、XMEA 1家系3例、乳児型AVM 2例、成人型AVM 1例、先天性AVM 1家系7例、であった。ただ、先天性AVMと乳児型AVMでは、VMA21変異を認め、XMEAのアレル病であると考えられる。

Danon病はX連鎖性優性遺伝で、男性患者ではミオパチー、精神遅滞、肥大型心筋症を3主徴とするが、女性では心筋症のみを呈した。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、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、一部でペースメーカー埋込や根治療法である心臓移植が施行された。XMEAはミオパチ

一主体で心筋障害は稀であった。筋病理学的解析から、AVM患者すべての生検筋で特徴的なAVSFがみられた。また、筋細胞膜の重層化は、Danon病以外のXMEAなどで認めることから、Danon病と他の臨床病型を区別する重要な所見と考えられる。遺伝学的検討では、Danon病ではLAMP-2変異を、XMEAではVMA21変異を示した。Danon病の発端者の約1/2がde novo変異であった。

以上から、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。

D. 考察

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Danon病とXMEA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を行った。

今年度は、Danon病とXMEAの2疾患について、診療ガイドラインおよび診療の手引きの策定のため、現在の診療実態を明らかにして、現状で最適な治療法を検討して、その骨子の作成に努めた。

診断の主要項目は、臨床症状、筋病理所見、遺伝子解析である。Danon病の臨床症状は、男性はミオパチーと心筋症、精神遅滞が、女性は心筋症が重要である。特に、致死性となる肥大型心筋症やWPW症候群などの心伝導異常が特徴である。生検筋では、AVSFに加えてLAMP-2欠損を示す。LAMP-2遺伝子変異が確定診断と

なる。XMEAは、緩徐進行性のミオパチーを示し、心筋障害は稀であった。生検筋では、AVSFと筋細胞膜の重層化を認めた。VMA21遺伝子変異が確定診断となる。両疾患ともX連鎖性疾患で予後不良であることから、診断には遺伝カウンセリングが必須となる。一方、心筋症や不整脈には現状心臓移植のみが根治療法で、特に心不全発症後2年以内の心臓移植が望まれる。但し、早期発見により不整脈による突然死を予防できる可能性があり、カテーテルアブレーションやICD埋め込み術、ペーシングなどが治療法として挙げられる。心不全や心房細動に対して、βブロッカーを中心とした薬物療法も重要である。また、心機能の定期的な観察のため、心エコーや心電図、心臓MRIに加えて、生活上の指導も重要である。ミオパチーに対しては運動療法が主体となる。精神遅滞については、精神科的アプローチなど対症療法が主体となる。今後、治療法については再検討を行い、現状で最適な治療法を確立することが求められる。

今後、AVMの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必要がある。加えて、超稀少疾病である本疾患の病態解析解明や今後の治験の実現のためには、本疾患の自然歴の把握や、本疾患患者の臨床遺伝学的データベース構築が必要である。

E. 結論

Danon病とXMEAの2疾患について、今後の診療ガイドラインおよび診療の手引きの策定のため、その骨子を検討した。多くのAVM患者でミオパチーは軽症である一方、Danon病の心筋症は予後決定因子でありその診断と治療は重要で、早期からの治療介入が必要である。

F.健康危険情報

該当なし

G.研究発表

1.論文発表

- 1) Sugie K, Sugie M, Taoka T, Tonomura Y, Kumazawa A, Izumi T, Kichikawa K, Ueno S. Characteristic MRI Findings of upper limb muscle involvement in myotonic dystrophy type 1. PLoS One. 2015 Apr 28;10(4):e0125051
- 2) Sugie K, Kumazawa A, Ueno S. Sporadic inclusion body myositis presenting with Beevor's sign. Intern Med. 2015;54(21):2793-4.
- 3) 杉江和馬. VIII.自己貪食空胞性ミオパチー：Danon病．骨格筋症候群（第2版）－その他の神経筋疾患を含めて－．（下）．日本臨床 2015年7月．253-257.
- 4) 杉江和馬. VIII.自己貪食空胞性ミオパチー：過剰自己貪食を伴うX連鎖性ミオパチー．骨格筋症候群（第2版）－その他の神経筋疾患を含めて－．（下）．日本臨床 2015年7月．258-261.

2.学会発表

- 1) Sugie K, Sugie M, Taoka T, Tonomura Y, Kumazawa A, Izumi T, Kichikawa K, Ueno S. Characteristic MRI Findings of upper limb muscle involvement in myotonic dystrophy type 1. The 20th International Congress of the World Muscle Society, Brighton, United Kingdom, September 30-October 4, 2015.
- 2) 杉江和馬、杉江美穂、田岡俊昭、殿村恭

代、熊澤 綾、泉 哲石、吉川公彦、上野 聡. 筋強直性ジストロフィー1型における上肢骨格筋障害の神経放射線学的検討. 第1回日本筋学会学術集会、東京、2015年8月.

- 3) Sugie K, Eura N, Iwasa N, Ohara H, Izumi T, Kataoka H, Ueno S. Incidence and risk factors of stroke associated with myotonic dystrophy type 1. 第56回日本神経学会学術集会、新潟、2015年5月.
- 4) Eura N, Sugie K, Kinugawa K, Nanaura H, Ohara H, Iwasa N, Shobatake R, Kiriyama T, Izumi T, Kataoka H, Ueno S. Clinicopathological features of 35 patients with sporadic inclusion body myositis. 第56回日本神経学会学術集会、新潟、2015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. 協力者研究報告書