

201510066A

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) ー 一般 - 086

平成 27 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 木村 円

平成 28 年(2016 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 27 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 木村 円

平成 28 年(2016 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

国立研究開発法人 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. 筋チャンネル病およびその関連疾患の患者登録の現状と新たな展開

大阪大学大学院
医学系研究科 神経内科学

高橋 正紀

5

Takahashi Masanori

2. 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

9

Matsuura Tohru

3. 眼瞼下垂を伴ったThomsen型先天性筋強直症の1例

熊本大学大学院
生命科学部 神経内科学

山下 賢

11

Yamashita Satoshi

4. 日本人ジスフェルリン異常症の遺伝子検索への次世代シーケンサーの導入

東北大学大学院
医学系研究科 神経内科学

青木 正志

15

Aoki Masashi

5. 希少筋疾患の患者登録事業についての検討

国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター
病院 神経内科

森 まどか

17

Mori-Yoshimura Madoka

6. 先天性筋疾患の患者登録システム

国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター
病院 小児神経科

石山 昭彦

19

Ishiyama Akihiko

7. 先天性ミオパチーの疾患レジストリー研究

川崎医科大学
神経内科学

大澤 裕

23

Ohsawa Yutaka

8. 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
9. デュシェンヌ型筋ジストロフィーの治療薬開発に関するFDAガイダンスに関する研究 国立研究開発法人 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>	31
10. 希少疾患の系統的レビュー作成に関する考察 京都大学大学院 医学研究科 社会健康医学系専攻 健康増進・行動学分野	渡辺 範雄 <i>Watanabe Norio</i>	33

参考資料

資料1 先天性筋疾患診断登録用紙(案)

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表	47
Ⅳ. 研究成果の刊行物・別刷	49

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¹⁾

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、進行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(日立製作所「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

《 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・H26年に開始:高橋正紀(研究協力者・古谷博和、中森雅之、松村剛、高田博仁)、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・H27~28年度に開始:青木正志(研究協力者・鈴木直輝)、森まどか、木村円(研究協力者・林由起子))
4. 先天性ミオパチー(ネマリンミオパチー・目標:200名・H27~28年度に開始、コラーゲンVI異常症・目標:100名・H27~28年度に開始):石山昭彦(研究協力者・西野一三、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・H27~28年度に開始:大野欽司(研究協力者・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:NCNP TMC 臨床研究支援部 (Remudy 患者情報登録部門、平成26年12月~)に設置。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。登録事務局の支援業務は国立精神・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中。

- 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、H26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。2016年2月29日現在、登録依頼者は417名となった。また登録された臨床情報の解析を開始した。また
- 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)。国際共同自然歴研究に関連する登録との連携を視野に入れるために情報共有を行った。

また患者支援団体の主催する講演会において研究報告を行った。

- 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。本邦の症例数は少数であり、先天性筋疾患登録としてまとめた形を検討した。
- 4) 先天性ミオパチー登録(石山昭彦国立精神・神経医療研究センター病院医師): 米国の先天性筋疾患全体の登録を行う CMDIR など関係する登録内容との調整を行った。先天性筋無力症候群を包含し、先行する福山型先天性筋ジストロフィー、デュシェンヌ型筋ジストロフィーなど登録が稼働中のタイプを除く形での登録が検討された。現在、国立精神・神経医療研究センター倫理委員会で審査中である。

H27年2月4日に研究班会議を開催し、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、実際の臨床研究での利用に関する考え方などが、ディスカッションの焦点となった。また、一方で計画中のデイスファリノパチー登録(東北大学)、先天性筋疾患登録(国立精神・神経医療研究センター)等の準備についても意見交換を行った。

D. 考察

研究初年度から開始した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)は順調に進められている。大阪大学の事務局を充実させ、一方で、中央登録事務局を設置し NCNP TMC を、限られたリソースを活かして、運用している。また、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、筋強直性ジストロフィー登録にも適用の準備を進めており、十分な検討とブラッシュアップのちほかの希少疾患群にも応用されると考えている。

また、H27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しい。本研究で進めるシステムは、治験・臨床試

験のフィージ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てきた。指定難病登録の現状はシステム開発を見直しており、我々の取り組みが新しいシステム開発に有用な情報を提供できている。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。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生し、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、デイ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

- 1) Bladen CL, Salgado D, Monges S, Foncuberta ME, Kekou K, Kosma K, Dawkins H, Lamont L, Roy AJ, Chamova T, Guergueltcheva V, Chan S, Korngut L, Campbell C, Dai Y, Wang J, Barisic N, Brabec P, Lahdetie J, Walter MC, Schreiber-Katz O, Karcagi V, Garami M, Viswanathan V, Bayat F, Buccella F, **Kimura E**, Koeks Z, van den Bergen JC, Rodrigues M, Roxburgh R, Lusakowska A, Kostera-Pruszczyk A, Zimowski J, Santos R, Neagu E, Artemieva S, Rasic VM, Vojinovic D, Posada M, Bloetzer C, Jeannet PY, Joncourt F, Diaz-Manera J, Gallardo E, Karaduman AA, Topaloglu H, El Sherif R, Stringer A, Shatillo AV, Martin AS, Peay HL, Bellgard MI, Kirschner J, Flanigan KM, Straub V, Bushby K, Verschuuren J, Aartsma-Rus A, Beroud C, Lochmuller H. The TREAT-NMD DMD Global Database: analysis of more than 7,000 Duchenne muscular dystrophy mutations. *Hum mutation*, 36(4):395-402, 2015.

- 2) Nishikawa A, Mori-Yoshimura M, Segawa K, Hayashi YK, Takahashi T, Saito Y, Nonaka I, Krahn M, Levy N, Shimizu J, **Kimura E**, Goto J, Yonemoto N, Aoki M, Nishino I, Oya Y, Murata M: Respiratory and cardiac function in Japanese patients with dysferlinopathy. *Muscle & nerve*, 53(3):394-401, 2016.

2. 学会発表

- 1) **木村 円**, 中村治雅, 三橋里美, 森まどか, 竹内実実, 小牧宏文, 西野一三, 川井 充, 武田伸一: DMD/BMDのナショナルレジストリー – Remudy が進める臨床研究基盤の整備状況 Remudy, as an infrastructure for clinical research - The national registry of DMD/BMD in Japan, 第 56 回日本神経学会学術大会, 2015/5/20-23(21), 朱鷺メッセ(新潟コンベンションセンター), 新潟
- 2) 高橋正紀, 高田博仁, 尾方克久, 久留 聡, 高橋俊明, 木村 隆, 中森雅之, 松浦 徹, 石垣景子, 小牧宏文, 望月秀樹, 川井 充, 武田伸一, 松村 剛
木村 円: ナショナルレジストリー運用の新しいスタイルの確立 – 筋強直性ジストロフィー, 第 56 回日本神経学会学術大会, 2015/5/20-23(20), 朱鷺メッセ(新潟コンベンションセンター), 新潟
- 3) Takahashi PM, Matsumura T, Nakamori M, Takada H, Kuru S, Ogata K, Ishigaki K, Komaki H, Kawai M, Takeda S, **Kimura E**: The Japanese registry for myotonic dystrophy: collaboration between a national center, a national hospital network, and an academic institute, International Myotonic Dystrophy Consortium Meeting, 2015/6/8-12, Campus des cordeliers Paris, France

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

筋チャンネル病およびその関連疾患の患者登録の現状と新たな展開

研究分担者 高橋 正紀¹⁾

研究協力者 中森 雅之¹⁾, 松村 剛²⁾, 松村 泰志³⁾
加藤 和人⁴⁾, 木村 円⁵⁾

研究要旨

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。筋強直性ジストロフィーについては2014年10月より登録を開始し、登録数は400例に上り、遺伝学的検査、各種臨床検査、治療状況などについて解析がすでに可能であった。その他の筋チャンネル病に関しては、双方向性の研究ツールを目指し、ICTを用いた患者登録として運用準備を開始した。

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。

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。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については2014年10月より登録を開始し、登録患者数は400例に上っている。この登録データを治験や臨床研究にどのように用いる事が可能かを検討するため、遺伝学的検査、各種臨床検査、治療状況などについて解析を試みることにした。

また、そのほかの筋チャンネル病については患者数が非常に少ない疾患であり、診断確定患者は遺伝子解析を行っている数施設で把握できている。治験のための患者登録というよりも、未診断患者の診断確定や臨床研究を

主目的とすべきと考えられることから、双方向性の研究ツールを目指した ICT を用いた患者登録について検討すべきと考えられる。

B. 研究方法

筋強直性ジストロフィーの患者登録データの解析については、診断・年齢・性別・居住都道府県・ADLなどの背景情報について集計を行った。提供されている遺伝子診断情報については、発症年齢とリピート長の相関について、全体および検査会社による違いについて検討した。さらに、親子登録例について、リピート数の比較を行った。また、検査データや治療の状況と照らし合わせて検討した。

そのほかの筋チャンネル病の登録のための準備として、オックスフォード大の Jane Kaye, Kassim Javaid らが遺伝性骨疾患で行っている Rudy プロジェクトについての情報提供を受け、大阪大学で筋チャンネル病の登録に利用できるかどうかを、技術・倫理面を中心に検討し、日本語化にむけた準備を行った。

(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

筋強直性ジストロフィーの登録患者の診断は、古典的 DM1 が 85%、先天性 DM15%である。平均年齢は 41 歳。独歩可能が約半数、装具歩行、歩行不能がそれぞれ約 1/4 である。年齢、ADL などからは幅広い患者の登録が

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 刀根山病院

3) 大阪大学大学院 医学系研究科 医療情報学

4) 大阪大学大学院 医学系研究科 医の倫理と公共政策学

5) 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

《 Key Words 》

患者登録、筋強直性ジストロフィー、
ダイナミック Consent、

進んでいることがうかがえたが、都道府県別の人口 10 万人あたりの登録患者数には、かなりの違いが都道府県により存在した。

遺伝学的な面では、CTG リポート数と発症年齢には従来から指摘されているように、逆相関を認めた。大手検査会社二社の患者データについて、別々に CTG リポート数と発症年齢の関係を検討したが、有意な差異は認めなかった。親子例については 27 例の登録があり、うち 17 例は cDM 例であり、その母のリポート数は 100~1850 とかなり幅があった。治療面では、登録患者のうち 28% が補助換気を用いていたが、ペースメーカー (PM) / 埋込型除細動器 (ICD) の装着は 1.5% のみと欧米との違いが改めて浮き彫りとなった。糖尿病の治療薬剤としては DDP4 阻害薬やビッグアナイドの使用が多かった。

オックスフォード大の Jane Kaye、Kassim Javaid らが遺伝性骨疾患で行っている Rudy プロジェクトについての情報提供を受け、大阪大学内で倫理・医療情報の専門からと検討を行い、オックスフォード大と共同で日本語化を行うこととなった。

D. 考察

筋強直性ジストロフィーの患者登録については、400 例の症例蓄積があることから、遺伝学的解析、臨床検査、治療に関する簡単な解析が、すでに可能であった。今後、詳細な解析を行い臨床研究への活用が期待される。

都道府県別の人口 10 万人あたりの登録患者数には、かなりの違いが都道府県により存在したことから、まだ患者登録についての周知が不十分であることが窺え、更なる広報周知活動が必要と考えられる。

さらに、患者登録では情報の更新、継続的なデータ集積が重要である。近日 Web 入力化が可能になる予定であるが、患者、臨床医、事務局がそれぞれの立場でデータにアクセスできることは、登録継続に重要であるとともに、臨床研究への応用が期待される。

その他の筋チャンネル病に関して、双方向性の研究ツールを目指した ICT を用いた患者登録としてすでに運用を開始し成功を収めているオックスフォード大の全面的な協力が得られることとなった。患者参加やダイナミックコンセンストといった新たな取り組み・考え方が、本邦の患者・社会・研究者においてどのように受け止められ評価されていくのかを検証していくことは非常に興味深い。

E. 結論

筋強直性ジストロフィーの患者登録については、登録化医師 1 年余りの段階で順調なデータ蓄積が得られ、デ

ータの分析が可能である。その他の筋チャンネル病について、双方向のコミュニケーションが可能な ICT を用いた登録システムをめざし検証を開始した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1) Takahashi MP, Matsumura T, Nakamori M, Takada H, Kuru S, Ogata K, Ishigaki K, Komaki H, Kawai M, Takeda S, Kimura E. The Japanese registry for myotonic dystrophy –collaboration between national center, national hospital network and academic institute. The 10th International Myotonic Dystrophy Consortium Meeting, Campus des Cordeliers, Paris, France 2015 年 6 月 18-22 日

2) 高橋正紀、中森雅之、石垣景子、望月秀樹、武田伸一、松村 剛、木村 円
本邦における筋強直性ジストロフィー 1 型の遺伝学的現況— 患者登録データの解析 日本人類遺伝学会 第 60 回大会
2015 年 10 月 15 日 京王プラザホテル 東京

3) 高橋正紀、高田博仁、尾方克久、中森雅之、久留 聡、松村 剛、木村 円
筋強直性ジストロフィー患者登録の現状—登録開始 1 年を迎えて第 2 回日本筋ジストロフィー医療研究会
2015 年 10 月 24 日 大阪大学中之島センター 大阪

4) 高橋正紀、久留 聡、木村 隆、小森哲夫、小林道雄、木村 円、松村 剛
筋強直性ジストロフィーの医療の現況について— 患者登録データによる解析— 第 33 回日本神経治療学会総会
2015 年 11 月 26 日 名古屋国際会議場

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

本邦における DM2 調査研究

研究分担者 松浦 徹¹⁾

研究要旨

筋強直性ジストロフィー2型 (DM2)の遺伝子変異は、*ZNF9* 遺伝子イントロン 1 上の CCTG リpeat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 遺伝子診断を継続して行っている。これまでのところ DM2 3 家系を見出している。現時点で、本邦における DM2 は稀少疾患であるが、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peat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peat PCR 解析で異なるリpeat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peat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行えること、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 4 家系が存在し、7 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

1) 自治医科大学 医学部内科学講座 神経内科学部門

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。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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) Imada H, Sakatani T, Sawada M, Matsuura T, Fukushima N, Nakano I. A lethal intracranial Rosai-Dorfman disease of the brainstem diagnosed at autopsy. **Pathol Int.** 2015; 65:549-553.

2. 学会発表

松浦 徹. 「RNA disease mechanism in DM1 and SCA10 brain」. 第 38 回日本神経科学大会シンポジウム講演. 神戸、2015 年 7 月 29 日.

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

眼瞼下垂を伴った Thomsen 型先天性筋強直症の 1 例

研究分担者 山下 賢¹⁾

研究協力者 加藤 麻衣¹⁾, 森 由紀子¹⁾, 増田 曜章¹⁾, 高松 孝太郎¹⁾
安東 由喜雄¹⁾

研究要旨

症例は 21 歳男性。幼少期から動作開始時のミオトニアを認めていた。周囲から異常を指摘され 21 歳時に受診。ヘラクレス様体型、増強法で誘発される両側眼瞼下垂、反復運動によって改善するミオトニアを認めた。CK 上昇や白内障、心伝導障害、内分泌障害はなかった。針筋電図でミオトニー放電がみられたが、筋生検でジストロフィー変化はなかった。CLCN1 遺伝子解析で、c.1439C>A のヘテロ接合性変異が認められた。母親、母方の祖父および曾祖父に同様の症状がみられ、優性遺伝形式の家族歴を有しており、Thomsen 病と診断した。Thomsen 病はまれながら眼瞼下垂を呈するものがあることに留意すべきである。

A. 研究目的

先天性筋強直症はミオトニア現象を主徴とする遺伝性疾患で、筋のジストロフィー変化は伴わない。骨格筋塩化物イオンチャンネル遺伝子 (CLCN1) の変異が原因であり、常染色体優性遺伝形式の Thomsen 病、常染色体劣性遺伝形式の Becker 病に分類され、Thomsen 病の有病率は 400,000 人に 1 人と推定されている (1)。先天性筋強直症は幼少期から症状を呈し、外眼筋や顔面筋、舌筋を含むすべての横紋筋にミオトニアが出現しうる。

われわれは眼瞼ミオトニアや lid lag は伴わず、眼症状として眼瞼下垂のみを認めた Thomsen 病の 1 例を経験したので報告する。本症例のような特異的な表現系を呈する症例を報告することにより、希少な難治性筋疾患のレジストリーの基盤を構築することが本研究の目的である。

B. 研究方法(症例呈示)

患者: 21 歳、男性

主訴: 動き始めの筋肉のこわばり

既往歴: アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎あり。

家族歴: 母、母方祖父、母方曾祖父に同様の症状あり。

嗜好歴: 喫煙はなく、飲酒は機会飲酒である。

現病歴: 出産に特に問題はなかったが、幼児期から四肢の動きのぎこちなさに家族は気づいていた。小学校ではソフトボール部に所属していた。小学 4 年生頃から走りだす時に足がこわばって動かしにくいことを自覚するようになったが、運動能力は普通で、日常生活で症状を自覚することはなかった。高校では野球部に所属していた。運動開始時の筋肉のこわばりは持続しており、一度動作を中断すると、再度動き出す時にも筋肉のこわばりが出現していた。高校 3 年生時には、歩行や階段昇降開始時などの日常生活でも足の動かしにくさを自覚するようになった。大学入学時から摂食開始時の開口困難もみられるようになったが、会話や嚥下には問題なかった。大学実習中に四肢の動きのぎこちなさを指摘され、2015 年 4 月に当科外来を受診し、精査加療目的に入院となった。

入院時現症: 身長 167.7 cm、体重 71.85 kg、BMI 25.6、体温 36.4°C、血圧 122/72 mmHg、脈拍 83/分・整。全身の軽度筋肥大を認めた(ヘラクレス様体型)。神経所見では、意識清明で高次脳機能障害はなかった。脳神経系では、眼球運動制限や複視はなかったが、両眼裂がやや狭小化し、両側とも増強法で眼瞼下垂が誘発された。また、舌ミオトニアを認めた。筋力低下はなかった。叩打性ミオトニアおよび把握性ミオトニアを両側に認めたが、動作の繰り返しで軽減した(warm-up 現象)。

(倫理面への配慮)

本研究における医療情報の収集に当たっては、患者自身より書面による説明と同意(インフォームド・コンセント)を取得し、個人情報特定されないように配慮した。

1) 熊本大学大学院 生命科学研究部 神経内科学

《 Key Words 》

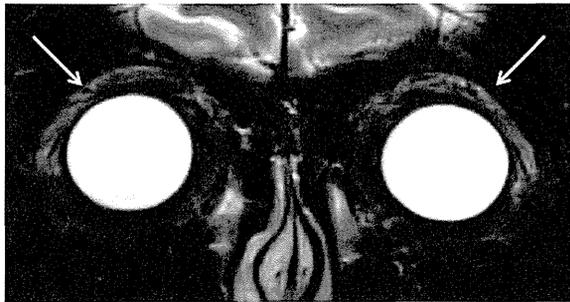
Thomsen 型先天性筋強直症、
眼瞼下垂、MRI

C. 研究結果

血算に異常ないが、生化学検査では TG 177 mg/dL と軽度上昇を認めた。血清 CK 値上昇はなく、糖尿病や甲状腺機能などの内分泌障害もなかった。24 時間心電図で心伝導障害はみられず、眼科的異常もなかった。針筋電図ではミオトニー放電と軽度の筋原性変化を認めた。50Hz の高頻度反復刺激試験で約 25% の waning がみられ、short exercise test と cooling test は正常であった。上腕および大腿部骨格筋 MRI で異常所見はなかった。頭部 MRI では STIR で上眼瞼挙筋を含む軟組織が高信号を呈したが(図 1)、その他の異常所見はなかった。本人の同意を得て、右上腕二頭筋からの筋生検と遺伝子検査を行った。筋病理では筋線維の軽度大小不同と僅かな内在核を認めたが、炎症細胞の浸潤はなく、筋線維タイプに異常はなかった。CLCN1 遺伝子解析で、c.1439C>A (p.P480H) ヘテロ接合性変異を認めた。

臨床所見および検査結果から Thomsen 病と診断した。ミオトニアによって日常生活に支障をきたしており、筋強度軽減のためメキシレチン 300 mg/日を導入した。

図 1 眼窩 MRI



D. 考察

本例は舌ミオトニア、叩打性ミオトニア、把握性ミオトニアを呈し、針筋電図でもミオトニー放電を認めたが、筋病理で明らかなジストロフィー変化はなかった。優性遺伝形式の家族歴を持ち、筋痛や麻痺発作はなく、安静がミオトニアの誘因となり、寒冷の影響は受けないが動作の繰り返しで症状が軽減する warm-up 現象やヘラクレス様体型を認めたことから、Thomsen 病を疑い、遺伝子検査にて確定診断に至った。

CLCN1 は 7 番染色体に位置し、電位依存性 Cl イオンチャンネルである CLC-1 をコードしている。CLC-1 チャンネルは、イオン透過部であるポアを持つサブユニットがホモ二量体を形成しているため(2)、2 つのポアを有する double-barreled チャンネルである (3)。機能としては静止

膜電位の形成に関与しており、CLCN1 変異が存在すると、膜電位の脱分極が持続するためミオトニアが誘発される(4)。CLC-1 は主に骨格筋に発現しているが、腎臓や心臓、平滑筋、グリア細胞にもごく少数発現しているとの報告がある (4-6)。現在までに、200 以上の先天性筋強直症に関連した遺伝子変異が報告されているが (2)、変異のホットスポットは特になく、全体的に分布している(1)。優性遺伝形式でも発症する機序としては、変異のあるサブユニットが、正常のサブユニットの機能も抑制する dominant negative 効果が推定されている (7-8)。

外眼筋や顔面筋、舌筋を含むすべての横紋筋でミオトニアが出現するため、眼症状として眼瞼ミオトニアや lid lag を呈することもあり、衝動性眼球運動障害がみられた報告もある (9)。ただし、先天性筋強直症では四肢の症状が特徴的であり、眼症状の頻度は同じ骨格筋チャンネル病である Na チャンネル病よりも少ない (10-11)。本症例では、眼症状として眼瞼ミオトニアや lid lag、眼球運動障害は認めず、両側性の瞼裂狭小化がみられた。増強法で両側とも眼瞼下垂が誘発され、上眼瞼挙筋の関与が考えられた。眼瞼下垂に日内変動はなく、本人および家族はもともとの顔貌と考えており、眼瞼下垂の認識はなかった。眼瞼下垂を呈した先天性筋強直症の報告は 1 例あるが、報告例の眼瞼下垂は変動しており、本症例のように持続的なものではなかった (12)。

E. 結論

眼瞼下垂を伴った先天性筋強直症の 1 例を報告した。本疾患における眼瞼下垂の合併は稀であり、病態解明にはさらなる症例の蓄積が必要である。

参考文献

- 1) 佐々木良元. 先天性筋強直症: 常染色体優性型 (Thomsen 病). 骨格筋症候群. 第 2 版, 大阪: 日本臨床; 2015 .p192-196
- 2) Portaro S, Altamura C, Licata N, et al. Clinical, Molecular, and Functional Characterization of CLCN1 Mutations in Three Families with Recessive Myotonia Congenita. *Neuromolecular Med* 2015, 17: 285-296.
- 3) Saviane C, Conti F, Pusch M, et al. The muscle chloride channel CLC-1 has a double-barreled appearance that is differentially affected in dominant and recessive myotonia. *J Gen Physiol* 1999, 113: 457-468.
- 4) Tang CY, Chen TY. Physiology and pathophysiology of CLC-1: mechanisms of a chloride channel disease, myotonia. *J Biomed Biotechnol* 2011,

- 5) Steinmeyer K, Ortland C, Jentsch TJ. Primary structure and functional expression of a developmentally regulated skeletal muscle chloride channel. *Nature* 1991, 354: 301-304.
- 6) Zhang XD, Morishima S, Ando-Akatsuka Y, et al. Expression of novel isoforms of the ClC-1 chloride channel, in astrocytic glial cells in vitro. *Glia* 2004,47: 46-57.
- 7) Steinmeyer K, Lorenz C, Pusch M, et al. Multimeric structure of ClC-1 chloride channel revealed by mutations in dominant myotonia congenita (Thomsen). *EMBO J* 1994, 13: 737-743.
- 8) Pusch M, Steinmeyer K, Koch MC, et al. Mutations in Dominant Human Myotonia Congenita Drastically Alter the Voltage Dependence of the CL-1 Chloride Channel. *Neuron* 1995, 15: 1455-1463.
- 9) Wakeman B, Babu D, Tarleton J, et al. Extraocular muscle hypertrophy in myotonia congenita. *JAAPOS* 2008, 12: 294-296.
- 10) Suetterlin K, Männikkö R, Hanna MG. Muscle channelopathies: recent advances in genetics, pathophysiology and therapy. *Curr Opin Neurol* 2014, 27: 538-590.
- 11) Trip J, Drost G, Ginggaar HB, et al. Redefining the clinical phenotypes of non-dystrophic myotonic syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009, 80: 647-652.
- 12) Odrzywolski K, Johnson NE, Twydell PT. Myotonia congenita in a patient who presented with diplopia and ptosis. *Muscle Nerve* 2013, 47: 307-308.

謝辞

CLCN1 遺伝子検索を施行頂きました三重大学大学院医学系研究科 神経病態内科学分野 佐々木良元先生に深謝申し上げます。

F. 健康危険情報

特記事項無し

G. 研究発表

1. 論文発表

なし(投稿準備中)

2. 学会発表

加藤 麻衣、森由紀子、山下賢、増田曜章、高松孝太郎、熊本俊秀、安東由喜雄
第 212 回日本神経学会九州地方会、
2015 年 12 月 12 日、北九州

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

日本人ジスフェルリン異常症の遺伝子検索への次世代シーケンサーの導入

研究分担者 青木 正志¹⁾

研究協力者 高橋 俊明²⁾, 鈴木 直輝¹⁾, 井泉瑠美子^{1),3)}, 八木沼智香子⁴⁾, 小野 洋也¹⁾,
島倉奈緒子¹⁾, 新堀 哲也³⁾, 片山 望⁵⁾, 齋藤 京之⁶⁾, 谷口さやか²⁾, 大泉 英樹²⁾,
田中 洋康²⁾, 吉岡 勝^{2),4)}, 武田 篤²⁾, 青木 洋子³⁾, 三橋 里美⁷⁾, 西野 一三⁷⁾

研究要旨

当科では、1995 年より三好型遠位型ミオパチーもしくは肢帯型筋ジストロフィー(LGMD2B)の疑われる患者に対する *DYSF* 遺伝子の変異スクリーニングを SSCP 法により行ってきたが(参考文献 1, 2)、発端者 169 例の約 40%で診断が未確定である。本解析の第一の目的は、ターゲットリシーケンス解析により、これら未診断例における診断率の改善を得ることである。また診断例における臨床的特徴について考察する。さらに遺伝子解析のシステムについても考察する。

A. 研究目的

次世代シーケンサーを用いてターゲットリシーケンス解析を行う。解析対象としては、既知の筋疾患関連遺伝子である 44 遺伝子の検索を行う。また、診断例での臨床的特徴について、とくに変異の種類について考察する。

B. 研究方法

次世代シーケンサーを用いてターゲットリシーケンス解析を行う。解析対象としては、既知の筋疾患関連遺伝子である 44 遺伝子の検索を行う(H25 年 2 月時点で作製)。また見出した *Dysferlin* 変異に関しては変異のタイプについて調べた。

(倫理面への配慮)

患者からの臨床情報の取得および DNA の採取に関しては「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に従い、最初に東北大学医学部のヒトゲノム委員会および倫理委員会に研究計画書を提出し、承認を得ている。

C. 研究結果

現在までに、20 例のターゲットリシーケンス解析を行った。12 サンプル毎のターゲットリシーケンス解析を行った結果、解析対象とした全標的領域の約 90%以上が、目標としている最低 Depth 30 以上でカバーされた。

SSCP 法で片アレルにのみ *DYSF* の病的変異を検出していた 9 例中、6 例に病因となりうるホモ接合もしくは複合ヘテロ接合の *DYSF* 遺伝子変異を検出した。全く *DYSF* に変異を検出していなかった 11 例では、*DYSF* には病的変異を認めなかったものの、3 例でその他の筋疾患遺伝子に原因の可能性のある変異を検出した。

c.2997G>T (p.W999C)変異が日本人で最も高頻度に見出された(24.2%)。この変異は肢体型に多く、発症が比較的遅く、つま先立ちが保たれることも見出した。

さらにこれまで解析した 180 家系を振り返ると nonsense が 19 種類、small insertion/deletion が 16 種類、missense が 25 種類、splice 異常が 13 種類あることがわかった。In frame の deletion も 1 種類見出した。1 アレルのみに変化が見出されたのも 9 家系あった。

D. 考察

既に解析した症例で、従来の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検出されてきている。今後、サンガー法に相当する結果を得るためにサンプル当たりどの程度のデータを得る必要があるかについては検討が必要である。また、変異の病的意義を考える上では、解析症例の蓄積やデータベース化も重要である。1 アレルのみ見出した 9 家系ではもう片側のアレルに検出できていない splice 異常などが見出される可能性が有り、エクソンイントロン境界を

1) 東北大学大学院 医学系研究科 神経内科学

2) 国立病院機構 仙台西多賀病院 神経内科

3) 東北大学大学院 医学系研究科 遺伝科

4) 国立病院機構 仙台西多賀病院 臨床検査科

5) 国立病院機構 仙台西多賀病院 リハビリテーション科

6) 国立病院機構 仙台西多賀病院 薬剤科

7) 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

◀ Key Words ▶

Dysferlinopathy、遺伝子診断

中心に今後の検討が必要と考えられた。

今年度は dysferlinopathy が疑われる症例の次世代シーケンサー結果のまとめを Neurology Genetics 誌に報告することができた。

E. 結論

次世代シーケンサーを用いたターゲットリシーケンス解析が筋疾患網羅的スクリーニングとして有用である。今後診断率の向上をめざし、実用的で有用な診断システムとなるよう検討を行う。また、病因変異が同定されなかった症例では新規原因遺伝子同定を目指しエクソーム解析を行う。診断を確実にし、自然歴の把握や患者数把握に努めていく。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

- 1) Izumi R, Niihori T, Takahashi T, Suzuki N, Tateyama M, Watanabe C, Sugie K, Nakanishi H, Sobue G, Kato M, Warita H, Aoki Y, Aoki M. Genetic profile for suspected dysferlinopathy identified by targeted next-generation sequencing. Neurology Genetics 2015;1:e36; doi: 10.1212/NXG.0000000000000036

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