

## 希少筋疾患の患者登録事業についての検討

研究分担者 森 まどかり

研究協力者 木村 円<sup>2)</sup>

### 研究要旨

今後行うべき希少筋疾患の登録事業のあり方について検討する。とくに dysferlinopathy について、GNE ミオパチー登録事業、および海外における international dysferlinopathy registry を参考に提言を行った。

### A. 研究目的

患者登録は希少疾患の治験・治療促進に有用なツールである。GNE ミオパチー登録事業の経験から dysferlinopathy および 先天性筋無力症について検討した。

### B. 研究方法

登録の原資料となるべき疫学面や臨床面での比較検討を行った。国内希少疾病登録として神経・筋疾患患者登録(Remudy)による GNE ミオパチー患者登録、国際登録として GNE ミオパチーの国際登録である GNEM-DMP (<https://www.gnem-dmp.com>)、患者会運営モデルとして国際ジスフェルリノパチー患者登録事業 (<http://www.dysferlinregistry.org>)を参考にした。

(倫理面への配慮)

NCNP の筋疾患患者の後ろ向きカルテ調査については疫学研究として国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター倫理委員会の承認を得ている。

### C. 研究結果

2015 年末現在で、神経・筋疾患患者登録(Remudy)に登録している GNE ミオパチー患者は 161 名である。本邦の GNE ミオパチー患者のうち、頻度の多い遺伝子変異は V603L(28 名)、D207V/V603L(28 名)であり、歩行喪失年齢など変異登録データを元にした疫学研究が可能であった一方、それ以外の変異では同一変異を持つ

患者数が 4 名以下であった。GNEM-DMP は日本以外の患者を対象として行われている国際登録である。患者は 26 カ国 200 名以上に達している。国際ジスフェルリノパチー登録では患者数は 300 名以上(日本からの 17 名を含む)であった。

昨年の本研究で、dysferlinopathy での登録患者数は 160 名程度になることを予測したが、NCNP カルテ調査では遺伝子変異のバリエーションは GNE ミオパチーよりも多く、NCNP 患者 48 名のうち頻度の最も高い遺伝子変異でも 4 名の患者しかおらず、genotype-phenotype correlation を検討することは困難と考えた。

### D. 考察

dysferlinopathy 登録については国内登録として GNE ミオパチー同様に運営できるとと思われる。日本語でもエントリーできる International dysferlinopathy registry との分業や協力・整合性を考慮しつつ、登録事業のあり方を考えたい。とくに遺伝子変異に基づく表現型の確立した国際登録とのタイアップにより疫学研究をより促進することが必要と考えた。また難病事業制度とのタイアップも有効な可能性がある。

### E. 結論

希少筋疾患の患者登録を運営するに当たっては、国際協調や包括的な登録制度の作成、指定難病事業との協調を考慮して進めるべきである。

### F. 健康危険情報

特になし

1) 国立精神・神経医療研究センター 病院 神経内科  
2) 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 》

GNE ミオパチー、先天性筋無力症、dysferlinopathy、患者登録、治験促進、国際登録、希少疾病

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Nishikawa A, Mori-Yoshimura M, Segawa K, et al.:  
Respiratory and cardiac function in japanese patients  
with dysferlinopathy. Neuromuscul Disord 2016 Mar;  
53(3): 394-401.

### 2. 学会発表

GNE ミオパチー患者登録 ○森まどかほか  
第 112 回日本内科学会総会・講演会 京都  
2015 年 4 月 12 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

## 先天性筋疾患の患者登録システム

研究分担者 石山 昭彦<sup>1)</sup>

研究協力者 木村 円<sup>2)</sup>, 小牧 宏文<sup>1)</sup>, 佐々木 征行<sup>1)</sup>

### 研究要旨

先天性筋疾患に含まれる各疾患は、希少疾病であるため自然歴を含む臨床研究を行うことや、治験に際して参加出来る患者を集めること自体に困難が生じる。将来的に、このような臨床研究や治験を実施する基礎を構築する目的で、かつ国際的な登録システムと歩調をあわせ参画していくため、本邦における先天性筋疾患患者登録システムを構築することとした。対象患者は、筋力低下を含めた臨床症状が、筋病理や遺伝子診断、または臨床診断として矛盾しないと判断できる先天性筋疾患例とした。確定診断にあたっては、筋病理または遺伝子診断のいずれが行われている方が好ましいが、臨床診断として矛盾しない例も含めることで診断の現状を知り、また治験への参加者数の確保をも視野に入れ、候補患者を広く把握できるように配慮した。一方、自然歴等の臨床研究では、正確な診断が重要な要素となるため、それを担保するにあたり、登録に際して、診断根拠をもとに 3 段階のレベルに振り分け(階層付)を行うこととした。倫理申請を行い登録体制の整備、構築を行った。平成 28 年度より登録開始を行う予定である。

### A. 研究目的

先天性筋疾患には、出生時または乳幼児期早期より筋力低下、筋緊張低下を認め、骨格筋を病変の首座とする疾患群が含まれる。1)福山型先天性筋ジストロフィー、メロシン欠損型先天性筋ジストロフィー、Ullrich 型先天性筋ジストロフィーなどの先天性筋ジストロフィー、2)先天性筋強直性ジストロフィー、3)先天性ミオパチー、4)先天性筋無力症、5)筋原線維ミオパチー、6)脊髄性筋萎縮症等の疾患が含まれる。診断には、臨床症状や診察で先天性筋疾患が疑わしい場合、筋生検による病理診断が行われ、あるいは疾患によっては遺伝子診断が行われる。

近年では次世代シーケンサーの登場により、遺伝学的に未解明だった例の遺伝子変異も新規に見つかっており、各疾患の分子生物学的な病態解明がすすんでいる。先天性筋疾患の大半に有効性が認められた治療法はないが、将来的には、病態解明がすすむにつれ、今後は治療法開発が重要な課題になってくる。

先天性筋疾患の各疾患は、各疾患の患者数が非常に少ない希少疾病であることから、自然歴を含む臨床研究や治験に参加出来る患者は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、これまでの神経筋疾患での新規治療の臨床試験においてもそうであったように、治療に対する有効性を含む臨床的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難い。これら課題を克服するため、先天性筋疾患においては、国際的に CMDIR (congenital muscle disease international registry. <https://www.cmdir.org/>) という先天性筋疾患の患者登録システム、国際的ネットワークが構築されつつある。このような背景から、本邦でも将来的に国際的な登録システム、ネットワークへの参画、ならびに新規治療開発や治験をも視野に入れ、また自然歴調査等を含む臨床研究の発展のためにも、本邦における先天性筋疾患の患者登録システムの早期構築を行うことが重要であると考えた。

### B. 研究方法

対象は筋病理診断、遺伝子診断、臨床診断などにより診断された先天性筋ジストロフィー、先天性ミオパチーの全ての病型、またこれらの疾患の診断に際して鑑別診断として挙げられる先天性筋無力症、筋原線維ミオパチーなど全ての先天性筋疾患を対象とした。このうち、Duchenne 型筋ジストロフィー、Becker 型筋ジストロフィー、筋強直性ジストロフィー、福山型先天性筋ジストロフィー

1) 国立精神・神経医療研究センター 病院 小児神経科

2) 国立精神・神経医療研究センター トラスレーショナル・メディカルセンター

に関しては患者登録システム「Remudy」(Registry of Muscular Dystrophy)があり、脊髄性筋萎縮症も個別の患者登録システムが存在するため、今回の登録システムの対象からは除外した。また、疾患によっては軽症患者も存在し、先天性という診断名であっても成人年齢で発症し診断がされる例もある。そのため、先天性筋疾患の診断として矛盾がなければ成人例も登録可とし、本登録における年齢制限は設けないこととした。

対象患者は、筋力低下を含め臨床症状が、筋病理や遺伝子診断、または臨床診断により確定し、かつ筋逸脱酵素、神経伝導検査、筋電図、骨格筋 CT/MRI 等でも矛盾しないと判断できる例とした。診断の根拠にあたっては、筋病理または遺伝子診断のいずれかが行われている方が好ましいが、これらの検査を実施したにも関わらず診断根拠が得られなかった例や臨床診断例も対象に含めた。ただし、患者登録を行うにあたっては、症例ごとの診断プロセスが異なるため、診断精度を担保するにあたり、3段階のレベル振り分け(階層付)を行うこととした。また、臨床情報データに関しては、定期的に更新を行う予定であるが、この階層付も、データ更新時(または随時申し出があれば)等で、追加検査や追加解析で結果が得られた結果を提示いただくことで、適宜変更可能とした。各階層は以下の通りである。

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。

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予定である。

## D. 考察

Duchenne 型筋ジストロフィーをはじめ分子治療の臨床応用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。本邦でも 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、先天性筋疾患でも新規治療法の開発や治験実施、自然歴調査等を含む臨床研究の必要性が生じてくると考えられ、また、先天性筋疾患に関わる患者会や家族会などの支援団体からの期待も高まることである。将来的な展望を視野に入れると、これらの基礎として、本登録システムは重要な位置を占めるものと考えられる。

さらに先天性筋疾患は希少疾病であることから、一般に診療機会が少なく、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、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、本システムにおける今後の課題、役割として重要であると考えられる。

## E. 結論

先天性筋疾患は疾患が多岐にわたり、また現時点では病態に即した治療法がない。そのため治験や臨床研究等の目的に応じた利用が可能なシステムが、これらの研究発展には必要であり、それを可能としたのが今回の先天性筋疾患の患者登録システムである。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、これをもとに新規治療法、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**

##### 1. 論文発表

なし

##### 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

## 先天性ミオパチーの疾患レジストリー研究

研究分担者 大澤 裕<sup>1)</sup>

研究協力者 砂田 芳秀<sup>1)</sup>

### 研究要旨

「先天性ミオパチー」は、その治療法の確立が待望されている難病で、いわゆる“unmet medical needs”に該当する。最近、その多様な分子病態が次第に明らかとなってきたが、疫学、自然歴の詳細は不明であり、一刻も早い「臨床試験のための患者登録」である「レジストリー」の構築が必要となっている。また、難病助成法に基づく「医療費補助のための患者登録」として「指定難病」制度が本年度から開始された。この「筋ジストロフィー」の患者認定のための診断基準、重症度分類の作成作業に昨年度から参加した。これによって得られた患者登録の観点から、「先天性ミオパチー」レジストリー戦略についての課題と対策について考察する。

### A. 研究目的

難治性筋疾患の疫学・自然歴の収集と治療法開発促進を目的とした全国規模のレジストリーを構築する。分担研究者として、このうち、先天性ミオパチーを担当する。

### B. 研究方法

「指定難病筋ジストロフィー」ファクトシート作成協力：国立病院機構刀根山病院松村 剛博士を中心に、「筋ジストロフィー」を「指定難病」とすべく、多様な筋ジストロフィーの疫学・自然歴・診断基準・重症度分類が作成された。このうち国立病院機構鈴鹿病院臨床研究部久留聡博士、国立病院機構青森病院高田博仁博士が記載された「肢帯型筋ジストロフィー(LGMD)」の項について、その改訂作業に協力した。

「先天性ミオパチー」レジストリー：「先天性ミオパチー」を含む「先天性筋疾患」の疫学・自然歴の収集および治療開始促進を目的とした疾患レジストリー研究班・班会議に出席し、「先天性ミオパチー」登録戦略の障壁について確

認した。

(倫理面への配慮)

本研究は「臨床研究に関する倫理指針」を遵守して施行され、開示すべき COI 関係にある企業等はない。

### C. 研究結果

指定難病「筋ジストロフィー」資料作成協力：

①難治性疾患の「医療費補助」という観点から、臨床病型や責任遺伝子によらない総括的な診断基準が提唱された。また責任遺伝子が同定されない筋ジストロフィーの遺伝子検査の扱い、病理診断が実施できない小児筋ジストロフィーの登録について議論された。②疫学：多くの筋ジストロフィー病型で、疫学調査が実施されていない実態が明らかとなった。③重症度分類：世界的に運動機能の評価が問題となった。補助無く階段昇降可能(手すりも用いない)、からの患者登録が可能な基準となった。

「先天性ミオパチー」レジストリー戦略構築：先天性ミオパチーは骨格筋の先天的な構造異常によって、乳児期から筋力・筋緊張の低下(floppy infant)を呈し、経過は緩徐ながら進行性の経過を示す遺伝性筋疾患の総称である。その病理学的特徴から、ネマリンミオパチー、セントラルコア病、マルチミニコア病、ミオチューブラーミオパチー、先天性筋線維不均衡症といった病型分類がされていた。最近の次世代シーケンサーによる解析から様々な責任遺伝子が同定されてきたが、未だ責任遺伝子が同定されない症例も多い。NCNP 分担研究者石山昭彦博士の推進する「先天性ミオパチー」「先天性筋ジストロフィー」「筋原線維ミオパチー」「先天性筋無力症候群」を包括する「先天性筋疾患」レジストリーの現状と、平成 28 年春からの開始について、登録戦略上の障壁について確認し対策を議論した。

1) 川崎医科大学 神経内科学

## D. 結論

「指定難病」は、本来、中等症ないし重症の患者を対象とした「医療費補助のための患者登録」であり、一方、「臨床試験のための患者登録」である「レジストリー」は、その疫学・自然歴研究を基盤として、最終的には軽症ないし中等症の患者を対象とした「臨床治験・創薬」を目標とする。ところが、難治性筋疾患では、その希少性から、自然歴研究が必須であることから、軽症から重症までの、全患者を対象とした、レジストリーおよび指定難病の同時進行が必要と考えられる。本研究による「先天性筋疾患」レジストリーが、CMDIR (Congenital muscle disease international registry) と協調して発展し、病態と自然歴解明から、臨床治験に繋がることが望まれる。

## E. 結論

先天性ミオパチーおよび先天性筋疾患レジストリーについて、その基盤となる、問題点を抽出し、その 2016 年度からの実施戦略を構築した。

## F. 健康危険情報

該当せず

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Ohsawa Y, Takayama K, Nishimatsu S, Okada T, Fujino M, Fukai Y, Murakami T, Hagiwara H, Itoh F, Tsuchida K, Hayashi Y, Sunada Y. The Inhibitory Core of the Myostatin Prodomain: Its Interaction with Both Type I and II Membrane Receptors, and Potential to Treat Muscle Atrophy. PLoS One, 10(7):e0133713, 2015
- 2) Kutoku Y, Ohsawa Y, Kuwano R, Ikeuchi T, Inoue H, Ataka S, Shimada H, Mori Hi, and Sunada Y. A Second Pedigree with Amyloid-less Familial Alzheimer's Disease Harboring an Identical Mutation in the Amyloid Precursor Protein Gene (E693delta). Intern Med, 54(2):205-208, 2015
- 3) Takayama K, Noguchi Y, Aoki S, Takayama S, Yoshida M, Asari T, Yakushiji F, Nishimatsu S, Ohsawa Y, Itoh F, Negishi Y, Sunada Y, Hayashi Y. Identification of the minimum peptide from mouse myostatin prodomain for human myostatin inhibition. J Med Chem, 12;58(3):1544-1549, 2015

### 2. 学会発表

- 1) 大澤 裕. マイオスタチンプロドメインの Inhibitory core はリガンド受容体結合を阻害する. 第56回日本神経学会学術大会. 新潟. 2015.5.22
- 2) 深井雄太, 大澤 裕, 村上龍文, 砂田芳秀. nNOS/caveolin-3二重変異マウスの骨格筋解析 第56回日本神経学会学術大会. 新潟 2015.5.22
- 3) 大澤 裕, 砂田芳秀, 深井雄太, 藤野雅広, 西松伸一郎, 高山健太郎, 伊東史子, 林 良雄, 土田邦博「筋ジストロフィー関連疾患における TFG- $\beta$  シグナルの解明と標的医薬の開発」平成 26 年度精神・神経疾患研究開発費 26-8; 西野班班会議 2015 年 12 月 7 日 東京
- 4) 深井雄太, 砂田芳秀, 藤野雅広, 西松伸一郎, 大澤 裕 「筋鞘膜 nNOS はカベオリン3欠損による筋萎縮を抑制する」平成 26 年度精神・神経疾患研究開発費 26-8; 西野班班会議 2015 年 12 月 7 日 東京
- 5) 大澤 裕, 砂田芳秀, 深井雄太, 藤野雅広, 西松伸一郎, 高山健太郎, 伊東史子, 林 良雄, 土田邦博「筋ジストロフィー関連疾患における TFG- $\beta$  シグナルの解明と標的医薬の開発」平成 26 年度精神・神経疾患研究開発費; 合同班会議 2016 年 1 月 8 日 東京
- 6) Ohsawa Y. Taurine supplemental therapy prevents stroke-like episodes in MELAS. 10th Japanese-French Workshop. Paris, France, 2015.7.2-4.

## H. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

発明者: 大澤 裕, 砂田芳秀 (学校法人川崎学園)

発明の名称: 「心疾患または筋疾患の診断薬」

特許願提出日: 平成 27 年 12 月 1 日

出願番号: 特願 2015-234714

特許出願人: 学校法人川崎学園

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし

## 先天性筋無力症候群疾患登録システム樹立に向けて

研究分担者 大野 欽司<sup>1)</sup>

### 研究要旨

先天性筋無力症候群の疾患登録システム樹立に向けて研究代表者木村らと打ち合わせを行うとともに、英国における筋疾患登録拠点の TREAT-NMD の Professor Hanns Lochmuller (Chair of Experimental Myology, The John Walton Muscular Dystrophy Research Centre, MRC Centre for Neuromuscular Diseases, Institute of Genetic Medicine, Newcastle University, UK) と Professor Ulrike Schara (Paediatric Neurology, University of Essen, Germany) との打ち合わせを開始した。先天性筋無力症候群は世界で 1000 例以下、本邦において 20 例以下しか診断をされておらず orphan diseases の中でも稀な疾患のため国際共同登録システムの樹立が必須であることを確認した。

### A. 研究目的

先天性筋無力症候群の疾患登録システム樹立に向けた環境整備を行うことを目的とする。また、本邦における先天性筋無力症候群の診断精度の向上を目的とした次世代シーケンサーを用いた遺伝子診断の診断体制の整備を行う。

### B. 研究方法

過去の自らの分子病態研究成果と関連文献の精読により先天性筋無力症候群の疾患登録システムの入力項目の検討を行い、木村研究代表、Prof. Hanns Lochmuller, Prof. Ulrike Schara と意見のすり合わせを行った。

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、Macrogen 社に依頼し、Illumina HiSeq X により x30 coverage で whole genome resequencing 解析を行った。

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 21 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疾患登録システムのための入力項目の素案を作成した。

本邦の先天性筋無力症候群疑い 9 例のコンサルテーションを受け、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

本邦の先天性筋無力症候群の 9 割を超える症例の解析を本報告者が行っており、筋ジストロフィーとは異なる疾患登録システムの樹立が必要と思われる。主治医の遺

1) 名古屋大学 医学系研究科 神経遺伝情報学

《 Key Words 》

先天性筋無力症候群、  
疾患登録システム、TREAT-NMD

伝子解析依頼のための紹介状と疾患登録システムをリンクさせた取組、ならびに、2段階の疾患登録システムの導入の必要性を議論した。

## E. 結論

先天性筋無力症候群の疾患登録システムの樹立に向けたドラフト案の作成を行った。本邦における3例の新規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*. 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*. 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: 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*, 2015, 2: 00038. (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、β2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
  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/ $\beta$ -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

## 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

研究分担者 米本 直裕<sup>1)</sup>

### 研究要旨

2015 年 6 月に米国 FDA から刊行された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ガイダンスに関して分析を行い、本邦における治療薬開発への適応について検討を行った。規制当局の立場から企業が治療薬開発において検討すべきポイント、リストを提示されていた。本邦での臨床試験のみならず臨床研究を行う上でも参考となるものであった。

#### A. 研究目的

米国 FDA の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ガイダンスに関して分析を行い、本邦における治療薬開発への適応について検討を行う。

#### B. 研究方法

FDA ガイダンスの各項目について、臨床研究としての課題、わが国での適応可能性について検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は文献研究である。

#### C. 研究結果

2015 年 6 月に米国 FDA から刊行された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ガイダンス

(Duchenne Muscular Dystrophy and Related Dystrophinopathies: Developing Drugs for Treatment Guidance for Industry) は企業の開発者向けに、規制当局(米国 FDA)が治療薬の開発方針について示したものであり、ドラフト版 13 ページである。1.イントロダクション、2.背景、3.開発プログラム、の 3 章があり、3.開発プログラムは、A. 一般的な事項、B. 有効性試験に関する特定の事項、C. その他 にわかれる。

A. 一般的な事項 では、臨床開発の早期段階での課題、開発の対象者の選択、有効性、安全性の評価における

課題について記載されていた。

B. 有効性試験に関する特定の事項、では、1. 研究デザイン、特にランダム化比較試験、適切な対照群の設定について、2. 研究の対象集団、特に適切な対象集団設定とバイオマーカーについて、3. 有効性エンドポイント、特に複数のエンドポイントの設定に患者報告アウトカム(Patient Reported Outcomes)、小児での年齢に応じた検査について、4. 研究手順と評価時期 5. エンドポイントの判定、特にブラインドについて、6. 統計学的考察、7. 迅速承認(Subpart H)の考察、8. ベネフィットとリスク が記載されていた。

C. その他 では、非臨床と安全性、薬物動態、結果の外挿、一般化可能性について記載されていた。

#### D. 考察

本ガイダンスは、わが国での企業主導の治験(臨床試験)のみならず、医師および研究者主導の臨床研究にも示唆に富むものであった。特に、開発を特定の対象者に限定することは、有効性を示すには有用かもしれないが、一般化可能性に課題を残すかもしれないこと、有効性、安全性の指標において複数のエンドポイントを設定する場合、多重比較などの解析上の問題、エンドポイントの客観性、妥当性について検討する必要があること、安全性評価委員会の設置、児の発達にあわせた評価、評価時期の検討が必要であること、は今後行われる研究の計画で考慮すべき点であると考えている。

#### E. 結論

本ガイダンスは、規制当局の立場から企業が治療薬開発において検討すべきポイント、リストを提示したものであったが、わが国での臨床試験のみならず臨床研究を行う上で考慮すべき事項が記載されていた。

1) 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

**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

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

## 希少疾患の系統的レビュー作成に関する考察

研究分担者 渡辺 範雄<sup>1)</sup>

研究協力者 本橋 裕子<sup>2)</sup>, 村上 てるみ<sup>3)</sup>, 木村 円<sup>4)</sup>

### 研究要旨

治療介入の効果を検証する研究では、強いエビデンスを創出しうる研究デザイン、特に無作為割付対照試験(randomized controlled trial: RCT)や、RCT を収集・質を評価したうえで統計的手法を用いて統合することで偶然誤差を減じたエビデンスをもたらす系統的レビュー・メタアナリシスが用いられるべきである。しかしながら、筋ジストロフィーや多発性硬化症等の希少疾患では、そもそも施行・発表されている RCT の数が他領域に比較して圧倒的に少なく、系統的レビューやメタアナリシスもほとんど行われていない。

それでもなお、少ない RCT から系統的レビューを行い、診療に役立つエビデンスを創出することが必要と考えられる。

そのため、今年度は研究協力者を募り、希少疾患における系統的レビューを作成する体制作りを行った。具体的方法として、系統的レビュー・メタアナリシスの実施経験がほとんどない研究者らとともにこれらの研究の概要・意義・手順等を講義や演習、インターネット接続による遠隔ミーティング等により習得し、チームとして系統的レビュー・メタアナリシスを実施できる体制を構築した。またこの過程で、希少疾患を対象とする系統的レビューの問題点を抽出した。さらに、デュシェンヌ型筋ジストロフィーに対するエクソン・スキッピング薬剤をテーマとした研究計画書を完成し、実際に系統的レビュー・メタアナリシスを開始した。

### A. 研究目的

治療介入の効果を検証する研究では、無作為割付対照試験(randomized controlled trial: RCT)や、RCT を収集・質を評価したうえで統計的手法を用いて統合することで偶然誤差を減じたエビデンスをもたらす系統的レビュ

ー・メタアナリシスが用いられるべきである。しかしながら、筋ジストロフィーや多発性硬化症等の希少疾患では、そもそも施行・発表されている RCT の数が他領域に比較して圧倒的に少なく、系統的レビューやメタアナリシスもほとんど行われていない。

RCT が少ない要因として、昨年度までの本研究で、患者数がもともと少なく研究に組み入れることのできる症例が多くはないため十分な症例数のある無作為割付け対照試験は組みづらいこと、希少疾患ゆえに予後や自然経過に関する知見が不十分でそれゆえに治療介入の研究が難しいことなどがあることが明らかとなった。

それでもなお、治療につながる臨床決断は必要であり、少ない RCT から系統的レビューを行い、診療に役立つエビデンスを創出することが必要と考えられる。

そのため、今年度は研究協力者を募り、希少疾患における系統的レビューを作成する体制作りを行なうことを目的とした。加えて、この過程において希少疾患を対象とする系統的レビューやガイドライン作成の問題点を抽出して、今後の系統的レビュー作成に活用することを目指した。

### B. 研究方法

まず希少疾患研究におけるエキスパートの意見をもとに、系統的レビュー・メタアナリシスの実施経験がほとんどないながらも臨床研究の経験を持ち、また研究にモチベーションの高い研究協力者の抽出を行った。そのうえで研究チームを組織し、下記のようなカリキュラムで系統的に系統的レビュー・メタアナリシスの講義・演習を行った。

1. 系統的レビュー・メタアナリシスのルーツ
2. その重要性
3. 作成方法

1) 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

2) 国立精神・神経医療研究センター 病院 小児神経科

3) 東京女子医科大学病院 小児科

4) 国立精神・神経医療研究センター トラスレーショナル・メディカルセンター

4. 限界点
5. 最近のトレンド
6. 統計ソフトウェア演習

追加として、GRADE システムを利用した系統的レビュー・診療ガイドライン作成方法に関する講義を行った。ソフトウェア演習では、演習用の実地データを用いてメタアナリシスを実行するところまで行った。

またその後のミーティングによって、実際に系統的レビュー・メタアナリシスの研究計画書を作成した。

さらに、希少疾患における系統的レビュー・診療ガイドラインにおける留意点・限界点等の文献レビューを行い、抽出した。

(倫理面への配慮)

本研究は臨床研究体制作りと、方法論に関する文献レビューであるため、倫理面への配慮は特に必要なく、万が一ある場合にも一次研究で既になされていると考えられる。また本研究は、個人情報等が明らかになる可能性は皆無である。

## C. 研究結果

モチベーションの高い若手研究者を研究協力者として得ることができ、計 3 回の講義・演習と 10 回のミーティングを行った。

途中、分担研究者の転任によるインターネットを介した遠隔ミーティングも行ったが、特に問題なく効率的な会合が可能であった。

結果としてチームとしての系統的レビュー・メタアナリシスを行う体制が構築された。さらに、Exon skipping for Duchenne Muscular Dystrophy と題した系統的レビューの研究計画書が完成した。来年度はこの計画書を基盤として実際にレビューを行ってエビデンスをまとめるとともに、Read through に関してもチームで系統的レビューを行う予定である。

また文献検索によって、希少疾患の系統的レビュー・診療ガイドラインの特徴・限界点は下記のことが明らかとなった。

診療ガイドラインの作成における促進因子と阻害因子 (Pai M, et al. *Rare Diseases* 2015; e1058463-1)

促進因子:

- 希少疾患ではその方法論がまだ発展途上と考えられるため、方法論発展のために RARE-Bestpractices のような公共研究資金が与えられるべきである。
- 他の疾患でも診療ガイドライン作成について積極的

に用いられている GRADE システムによるエビデンスのサマリー、質の評価、診療における推奨作成の透明性担保を希少疾患においても求められる。

阻害因子:

- 希少疾患に関するデータ公表は少なく、質も低い。
- 臨床において最重要と考えられるアウトカムや、患者の価値観や好みに関するアウトカムにおいても、まったく既存のエビデンスがないことがありうる。

## D. 考察

一般疾患とは異なり、希少疾患には系統的レビュー・メタアナリシスや診療ガイドライン作成を行うための阻害要因があること、しかしこれらを行うことは不可欠でそのための体制作りは可能であることが明らかになった。

今年度完成した研究計画を、今後実施していく過程でさらに本領域の研究を進めるための示唆が蓄積されることが期待される。

## E. 結論

希少疾患においては、系統的レビュー、診療ガイドラインの作成は困難があるものの、正しくチーム編成・教育・演習を行うことで可能であると考えられる。今後のこの領域の系統的レビューの増加が望まれる。

## F. 健康危険情報

特になし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Yonemoto N, Watanabe N, et al. Strategic use of new generation antidepressants for depression: SUN(^\_^)D protocol update and statistical analysis plan. *Trials* 2015; **16**(1): 459.
- 2) Watanabe N, et al. Adding smartphone-based cognitive-behavior therapy to pharmacotherapy for major depression (FLATT project): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2015; **16**(1): 293.
- 3) Watanabe N, et al. Cost-effectiveness of cognitive behavioral therapy for insomnia comorbid with depression: Analysis of a randomized controlled trial. *Psychiatry Clin Neurosci* 2015; **69**(6): 335-43.
- 4) Sato T, Murakami T, et al. Respiratory management of patients with Fukuyama congenital muscular dystrophy. *Brain Dev.* 2016 Mar; **38**(3):324-30.
- 5) Shimizu-Motohashi Y, et al. Pregnancy-induced

amelioration of muscular dystrophy phenotype in mdx mice via muscle membrane stabilization effect of glucocorticoid. *PLoS One*. 2015; 16; 10(3): e0120325.

- 6) Motoki T, Shimizu-Motohashi Y, et al. Treatable renal failure found in non-ambulatory Duchenne muscular dystrophy patients. *Neuromuscul Disord*. 2015; 25(10): 754-7.
- 7) Kubota K, Shimizu-Motohashi Y, et al. The long-term health impact and potential predictors of cardiopulmonary arrest in patients with childhood-onset psychomotor impairments. *Brain Dev*. 2015; pii: S0387-7604.
- 8) 渡辺 範雄. 展望: 大規模データベース研究の歴史、可能性と限界点. *臨床精神薬理* 2015; **18**(8): 975-80.

## 2. 学会発表

- 1) 渡辺 範雄. 臨床研究デザインワークショップ: 研究デザインを考える. 第33回日本神経治療学会総会; 2015 11月26日-11月28日; 名古屋国際会議場: 日本神経治療学会; 2015.
- 2) 渡辺 範雄. 教育・研究入門講座: 疫学調査研究の基本的な手法と論文化について. 第34回日本社会精神医学会; 2015 3月5日-6日; 富山: 第34回日本社会精神医学会
- 3) 村上てるみ、内山朋香、中山貴博、石黒久美子、佐藤孝俊、久留聡、石垣景子. 福山型先天性筋ジストロフィー患者における生体電気インピーダンス法による発達・成長の評価 第57回小児神経学会総会. 2015 5月27日-5月30日.大阪
- 4) Shimizu-Motohashi Y. The unmet needs in the respite service for the family with neurological disorder. 第118回日本小児科学会学術集会/ Asian Society for Pediatric Research; 2015 4月15日-19日; 大阪 .
- 5) Shimizu-Motohashi Y. Glucocorticoid-induced muscle membrane stabilization in mdx mice during pregnancy. 第一回日本筋学会学術集会; 2015 8月8日; 東京
- 6) Murakami T, et al. Assessment of growth and development in patients with Fukuyama congenital muscular dystrophy using bioelectrical impedance analysis. 30th World Muscle Society 2015. 9. 30-10.4 Briton England

## 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

## 參考資料

## 先天性筋疾患 診断登録用紙

2016年1月

患者登録用紙で、記入いただいた診断名をチェックし、各項目の問いに回答ください

(診断名)

- 先天性筋ジストロフィー (⇒ Q1-a,b,c を回答ください)
- 先天性ミオパチー (⇒ Q2-a,b,c を回答ください)
- 筋原線維ミオパチー (⇒ Q3-a,b,c を回答ください)
- 先天性筋無力症 (⇒ Q4-a,b,c を回答ください)
- その他 (⇒ Q5 を回答ください)

