

## 「希少難治性筋疾患に関する調査研究」

研究代表者：青木 正志  
東北大学 大学院医学系研究科 神経内科 教授

### 研究要旨

本研究班は希少難治性筋疾患の中でも(1) 周期性四肢麻痺、非ジストロフィー性ミオトニー症候群といった筋チャンネル病、(1') 先天性筋無力症候群、(2) Schwartz -Jampel 症候群、(3) Danon 病や過剰自己貪食を伴う X連鎖性ミオパチーなどの「自己貪食空胞性ミオパチー」、(4) 封入体筋炎、(5) 先天性ミオパチー、(6) 縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー (GNE ミオパチー)、(7) 眼・咽頭遠位型ミオパチー、(8) 三好型ミオパチー (およびその他の遠位型)、(9) マリネスコシェーグレン症候群、(10) ベスレムミオパチー・ウルリッヒミオパチーを対象として研究を続けてきている。

これらの疾患に対しては診断基準を作成し、全国での患者数の把握、診断ガイドラインの策定を行ってきた。さらに診断基準・ガイドラインの策定や患者数調査にとどまらず、患者検体 (DNA、筋生検サンプル、線維芽細胞) を合わせて収集することで、今後の病態研究の基盤整備を行ってきた。平成 28 年度も引き続き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を行い、次世代シーケンサーを用いた診断目的でのスクリーニングを含めて解析を行った。各疾患に関して、新規患者の診断を行うと共に、診断基準の整備と学会承認、自然歴の調査、レジストリーの発展などに寄与してきている。これらの基盤を元に将来的には各疾患において、GNE ミオパチーで AMED の支援を受けて先進している臨床試験・治療法開発へとつなげていきたい。そのためには今後も継続した診断・患者調査が必要である。

### 研究分担者

- 西野 一三 (独立行政法人 国立精神・神経医療研究センター神経研究所 疾病研究第一部 部長)
- 林 由起子 (東京医科大学医学部医学科 病態生理学分野・主任教授)
- 小牧 宏文 (国立精神・神経医療研究センター病院 小児神経診療部 医長)
- 高橋 正紀 (大阪大学大学院医学系研究科 保健学専攻 機能診断科学講座 臨床神経生理学研究室 教授)
- 平澤 恵理 (順天堂大学大学院医学研究科 老人性疾患病態治療研究センター 准教授)
- 大野 欽司 (名古屋大学大学院医学系研究科 神経遺伝情報学 教授)
- 杉江 和馬 (公立大学法人 奈良県立医科大学 神経内科 准教授)

### 研究協力者

- 櫻井 英俊 (京都大学 iPS 細胞研究所 臨床応用研究部門)
- 漆葉 章典 (独立行政法人 国立精神・神経医療研究センタートランスレーショナル・メディカルセンター 臨床開発部)
- 石山 昭彦 (独立行政法人 国立精神・神経医療研究センター病院 小児神経診療部)
- 大久保真理子 (独立行政法人 国立精神・神経医療研究センター病院 小児神経診療部)
- 竹下 絵里 (独立行政法人 国立精神・神経医療研究センター病院 臨床検査部)
- 米川 貴博 (独立行政法人 国立精神・神経医療研究センター神経研究所

### 疾病研究第一部)

- 伊藤美佳子 (名古屋大学大学院医学系研究科 神経遺伝情報学)
- 寧 亮 (順天堂大学大学院医学研究科)
- 野中 里紗 (順天堂大学大学院医学研究科)
- 木下 正信 (首都大学東京健康福祉学部・教授)
- 松浦 徹 (岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 脳神経内科学・准教授)
- 佐々木良元 (三重大学医学部附属病院 神経内科)
- 古田 充 (大阪大学医学部附属病院 神経内科・脳卒中科)
- 森まどか (国立精神・神経医療研究センター病院 神経内科・医師)
- 日下 博文 (関西医科大学 神経内科・教授)
- 樋口 逸郎 (鹿児島大学医学部保健学科 理学療法学専攻 基礎理学療法学講座・教授)
- 村田 顕也 (和歌山県立医科大学 神経内科・准教授)
- 山下 賢 (熊本大学 神経内科・准教授)
- 梶 龍兒 (徳島大学 神経内科・教授)
- 織田友理子 (NPO 法人 PADM)

## A. 研究目的

本研究班では希少難治性筋疾患として

(1) 周期性四肢麻痺、非ジストロフィー性ミオトニー症候群といった筋チャンネル病

(1') 先天性筋無力症候群

(2) Schwartz-Jampel 症候群

(3) Danon 病や過剰自己食食を伴う X 連鎖性ミオパチーなどの「自己食食空胞性ミオパチー」

(4) 封入体筋炎

(5) 先天性ミオパチー

さらに、平成 25 年度より

(6) 縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー

(DMRV または GNE ミオパチー)

(7) 眼・咽頭遠位型ミオパチー

(8) 三好型ミオパチー

(9) Marinesco-Sjögren 症候群

(10) ベスレムミオパチー

を対象として扱ってきた。各疾患の診断基準の策定・臨床調査・検体の収集・診療の手引き作製のための情報収集が目的であった。

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

**ベスレムミオパチー**と**ウルリッヒ型先天性筋ジストロフィー**は、VI 型コラーゲンをコードする COL6A1、COL6A2、COL6A3 遺伝子変異によって発症する。平成 22 年度「ベスレムミオパチーとその類縁疾患の実態調査」研究班（西野班）が、1978-2004 年の国立精神・神経医療研究センター（当施設）の筋病理および遺伝子診断実績に基づいて、ウルリッヒ型先天性筋ジストロフィーの患者頻度 0.4-0.8（10 万対）、ベスレムミオパチーは疑い例を含めたとしてもウルリッヒ型先天性筋ジストロフィーの 1/10 程度であることを明らかにした。一方、英国のウルリッヒ型先天性筋ジストロフィー、ベスレムミオパチーの患者頻度はそれぞれ 0.13（10 万対）、0.77（10 万対）と報告されていることから、本邦の実際のベスレムミオパチーの患者数はもっと多いと考えられる。つまり、ベスレムミオパチーの患者のなかには、肢帯型筋ジストロフィーとしてフォローされていた

り、筋力低下が軽度で未受診となっている例があると考えられ、ベスレムミオパチー症例の掘り起しが必要である。本研究では、これまでに確保されたベスレムミオパチー例に加え、当施設の凍結生検筋レポジトリーにおいて、臨床像、VI 型コラーゲン免疫染色、COL6A1、COL6A2、COL6A3 遺伝子変異スクリーニングから新たに確保された症例も含め、ベスレムミオパチー症例の掘り起しに役立つ臨床情報を明らかにすることを目的としてきている。

**縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー**は GNE 遺伝子の劣性変異により発症する疾患であり、最近では GNE ミオパチーと呼ばれることが推奨されている。これまでに、本邦にはおよそ 200-300 人の患者が存在することが推定されることを明らかにしてきた。本疾患においては、既にシアル酸補充療法の第 II 相臨床試験が海外で行われており、平成 27 年度末には本邦でも東北大学および全国の計 5 施設で第 II/III 相試験が開始される。この臨床試験を成功させるためにも、引き続き新たな患者の同定が必要である。

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

**Marinesco-Sjögren 症候群**は、小脳失調、精神発達遅滞、先天性白内障、ミオパチーを特徴とする乳幼児期発症の難治性疾患である。常染色体劣性遺伝形式をとり、その原因遺伝子 SIL1 が同定されている。我々の先行研究から、Marinesco-Sjögren 症候群は本邦での患者数が、50 人以下であることが推測される、きわめて希少な疾患であることが明らかとなった。加えて、乳幼児期に発症するも生命予後に直接関わる合併症が少ないことが示唆された。本研究では、超希少疾病で、かつ経過の長い Marinesco-Sjögren 症候群の

臨床的特徴をとらえ、診断基準を作成し、学会承認を目指すことを目的とする。

細胞外マトリックスタンパク質・パールカンをコードする HSPG2 の遺伝子変異によるパールカン機能部分欠損は良性筋疾患

**Schwartz-Jampel 症候群**を惹起する。平澤等が、米国で診断した邦人例の他、本邦で遺伝子変異が確定をした Schwartz-Jampel 症候群はまだなく、潜在的な罹患者の存在が想定される。本研究の目的は、本邦における Schwartz-Jampel 症候群の遺伝子診断を確立し、その分子病態を明らかにすることである。

骨格筋の電氣的興奮・収縮などに不可欠なイオンチャネルの遺伝子異常が周期性四肢麻痺、ミオトニーなどの疾患の原因となることが判明した。これらは「チャネル病」と総称される疾患に含まれる。これら**骨格筋チャネル病**は、疾患として気づかれていない軽症例から、筋萎縮・筋力低下を呈する重症例まである。さらに、専門医であっても経験することが稀で、診断・治療などに困難を伴うことが多い。我々の 21 年度の調査から、遺伝子診断施行率が低く確定診断例が非常に少ないこと、臨床徴候（特にミオトニー症候群）に対する認識が低く見逃されている可能性のあることが浮き彫りになった。そこで、診断確定症例を増やし、臨床情報・電気生理検査所見を蓄積することにより、より精度の高い診断基準・検査指針の策定につなげることを目的とした。また、特に原因となる遺伝子異常が同定されないことの多い低カリウム性周期性四肢麻痺について、次世代シーケンサーによる網羅的解析を精力的に行い、原因遺伝子を同定することも目的とした。さらに**先天性筋無力症候群**についても対象疾患としている。

**自己食空胞性ミオパチー**は、筋鞘膜の性質を有する特異な自己食空胞 (AVSF) を伴う筋疾患で、代表疾患として Danon 病や過剰自己食空胞を伴う X 連鎖性ミオパチー

(XMEA) がある。病態や発症機序は未解明なため、疾患概念確立に向け診断基準作成を試みた。また自己食空胞性ミオパチーの全国実態調査を行い、臨床的および筋病理学的特徴を見出した。

## B. 研究方法

封入体筋炎については新たな診断基準に基づき患者登録、患者検体の集積およびそれを利用した解析研究を行う。本研究代表者・青木が研究を分担する「難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業（難病関係研究分野）拠点(代表 松原洋一)」、および、本申請研究分担者・林が研究を分担する「同・一般

研究班(代表 西野一三)」と共同して次世代シーケンサーによる解析を行ってきた。また疾患バイオマーカーについて、病理学的マーカー (Glutathione peroxidase, mitochondria)、血清マーカーとしての cN1A 抗体、生理検査マーカーとしての超音波についても検証も行なう。**三好型ミオパチー**、**眼咽頭遠位型ミオパチー**についても診断基準を確定する。三好型ミオパチーについては次世代シーケンサーを用いた診断も追及した。

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

**縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー**については患者血液または骨格筋よりゲノム DNA を抽出し、サンガー法により全エクソンおよびエクソン・イントロン境界領域のシーケンス決定を行った。全国での患者数を PADM 患者会などの協力により集計し、平成 27 年度末から N アセチルノイラミン酸の第 2/3 相試験を開始している。本研究班で収集した臨床情報が臨床試験プロトコルの作製にも薬だった。

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

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

先天性筋無力症候群に関しては、平成 25 年度までに作成した診断基準の検証・改定を行い、先天性筋無力症候群の指定難病への登録に向けて、臨床調査個人票案(新規・継

続)を作成するとともに、難病指定医向けテキストを作成し、難病情報センターウェブページの原稿を作成した。本邦の先天性筋無力症候群を発掘するためにエキソームシーケンス・全ゲノムシーケンス・サンガーシーケンス解析を行い、平成 26 年度に新たに 3 症例の診断を行った。

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

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

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

(倫理面への配慮)

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

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

臨床調査票は主治医が記載し、血液検体と結び付けられる形で連結可能匿名化を行い、研究統括施設に送られ、個人情報管理者により検体と同一の通し番号(施設情報が含まれない)を付与され、臨床データセンターに送付、LAN に接続されていないコンピュータに入力し保存する。このコンピュータのログ

インにはパスワードを設定し、研究統括施設の個人情報管理者が管理する。臨床調査票の原本は鍵の掛るロッカーに保存する。臨床調査票による臨床情報収集は原則として経時的(1 年毎)に行い、臨床像の進行・治療応答性に関する情報も蓄積する。

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

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

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

## C. 研究結果

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

(1) **筋チャンネル病**に関しては診療の手引

きの原案を12月末に完成。診断確定例にQOL調査を実施し36例回収した。身体的健康度は諸外国と同様の傾向であったが、INQoLの自立、関係性、SF-36の心の健康など精神的健康度がより影響を受けていることが示唆された。いっぽうで新規症例の診断確定も精力的に進めた。NaとClチャネル両方の遺伝子に変異を有する症例を同定し、臨床症状・病態について報告した(Kato et al. J Neurol Sci 2016)。原因遺伝子が同定されていない多くの周期性四肢麻痺症例に関し検討したところ、甲状腺中毒性周期性四肢麻痺と共通の遺伝的背景が存在することが明らかになりつつある。

(1') 先天性筋無力症候群に関しては、診断基準、重症度分類、診療の手引き等作成に供するために、平成28年8月31日に開始した神経筋疾患患者登録Remudyに先天性筋無力症候群のレジストリーと協調して本邦における先天性筋無力症候群のさらなる新規同定を進めた。また、難病情報センターホームページに一般向けの病気の解説、医療従事者向けの診断・治療指針を掲載した。

(2) Schwartz Jampel 症候群は平成28年度中に診療の手引き等の作製を行い、関連国内機関に配布する。海外機関とも提携し、症例発掘への呼びかけや自然歴、全身合併症の調査、パールカン完全欠損疾患であるdyssegmental dysplasia, Silverman-Handmaker type 例の情報を把握し、疾患スペクトラムを調査継続している。

(3) 自己食空胞性ミオパチーに関しては、追跡調査を行って治療状況を含めて臨床情報を継続・更新して蓄積している。特に致死性である心筋症については詳細に情報収集している。新規に見出した希少症例については病理学および遺伝学的解析を行い論文投稿済みである。また平成29年3月までに本疾患の診療の手引き等も作製する。

(4) 封入体筋炎に関しては臨床情報および骨格筋・血清・DNAなどの生体試料を全国の協力施設での蓄積を継続している。診断のためのバイオマーカーについては血清中の自己抗体NT5c1Aの診断感度・特異度についてAnnNeurolに掲載された。感受性遺伝子に関しても多数例を用いて検討を続ける。平成29年3月までに全国アンケートによる患者数調査を行い、患者数の推移や自然歴について平成22年時点の調査と比較検証する。平成22年時点の調査に関しても学術誌に報告した(Suzuki et al. Orphanet J Rare Disease 2016)。手指の屈曲障害のみが先行した症例についても報告した。また平成29年3月までに診療の手引き等も作製した。

(5) 先天性ミオパチーに関しては、各病

型の自然歴調査のため全国の協力施設から臨床情報を収集し、登録継続中である。また、平成29年3月までに診療の手引き等も作製する。

(6) GNE ミオパチーに関しては臨床情報と骨格筋などの生体試料を蓄積してきている。国内でのII/III相の臨床試験を継続中であり、新規患者の診断にもつとめている。平成28年3月には日本神経学会にGNE ミオパチーとしての診断基準の承認を得た。また一定数の患者が通常のシークエンス解析では見逃されてしまうエクソン単位の欠失を有していることを明らかにした(Zhu et al. J Hum Genet 2016)。

(7) 眼・咽頭遠位型ミオパチーは引き続き筋病理診断・遺伝子診断を継続している。平成28年3月には日本神経学会に眼咽頭遠位型ミオパチーとしての診断基準の承認を得た。

(8) ジスフェルリン異常症の症例も全国から依頼を受けて次世代シークエンサーを用いた遺伝子解析を継続している。平成28年3月には日本神経学会に三好型ミオパチーおよびその他の遠位型ミオパチーとしての診断基準の承認を得た。

(9) マリネスコシェーグレン症候群に関しても症例を蓄積している。平成28年3月には日本神経学会および小児神経学会の診断基準の承認を得た。

(10) ベスレムミオパチー・ウルリッヒミオパチーは平成27年から指定難病となっており、引き続き症例の蓄積と新規例の診断を行っている。平成28年3月には日本神経学会および小児神経学会の診断基準の承認を得た。

## D. 考察

診断基準の作成については封入体筋炎をはじめとした各対象領域で作成することができた。診断ガイドラインに関しては、全国調査等を通じてその妥当性について検討を続ける。バイオマーカーについても有用性について議論を続けることができた。指定難病制度が大きく改定されたが、認定基準や実際の運用上、患者にメリットが乏しく登録症例数が実態を反映していないという問題点も浮き彫りになっている。三好型ミオパチーに関しては既に解析した症例で、従来の解析方法で検出できていなかったdysferlin 遺伝子の変異の検出や、遠位型ミオパチーと類似の臨床・病理像をとる、他の筋関連遺伝子での変異が次世代シークエンサーを用いた検討で検出されてきている。

ベスレムミオパチーは班による診断基準には、筋鞘膜特異的欠損や部分欠損を含めてい

る。VI型コラーゲン免疫染色がベスレムミオパチーの診断に役立つと考えられる。

**縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー**は本邦には少なくとも200名以上の患者が確かに存在することが明らかとなっている。平成27年度末から治験が開始され、本研究班による成果が患者のリクルートや治験の運用に役立っている。CNV解析による新たな変異も見出されている。

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

**Marinesco-Sjögren 症候群**に関しては臨床報告など、可及的多くの情報を収集し、診断基準の根拠を明確にしていく必要がある。患者追跡調査も行い、自然歴を明らかにしていく。

**Schwartz-Jampel 症候群**については原因遺伝子が明らかになったが、効果的対症療法、根治療法が確立しておらず患者調査が進んでいない。全身の合併症リスクを調査して注意を喚起する必要がある。

**チャネル病**の診断指針（ガイドライン）策定のための検討として、神経生理学的検査、とくにFournierらによるショートおよびロングエクササイズテストにもとづく骨格筋チャネル病の神経生理学的分類の有用性を検討したが、その特異度は低い可能性が示された。QOL調査により現状の問題点も明らかになった。患者登録におけるダイナミックコンセンストも検討している。

**自己食空胞性ミオパチー**のうち乳児型自己食空胞性ミオパチーと先天性自己食空胞性ミオパチーではVMA21変異を認め、XMEAのアレル病であることを明らかにした。確定診断には、臨床症状に加えて、筋病理所見、遺伝子解析結果をもとに行う必要がある。現状では根本治療はなく、心筋症や不整脈への対症療法が主体となる。今回、診療ガイドライン策定に向けて、現状で最適と考えられる診断および治療法について検討し、ガイドラインの骨子を作成した。多くの自己食空胞性ミオパチー患者でミオパチー症状は軽症である一方、Danon病の心筋症は予後決定因子でありその診断および治療は重要である。希少疾病であり、追跡調査が重要である。

## E. 結論

上記のように各疾患に関して、新規患者の診断を行うと共に、診断基準の整備と学会承

認、自然歴の調査、レジストリーの発展などに寄与してきている。これらの基盤を元に将来的には各疾患において、(6) GNEミオパチーでAMEDの支援を受けて先進している臨床試験・治療法開発へとつなげていきたい。そのためには今後も継続した診断・患者調査が必要である。公費負担を含めた社会的支援も重要であり、指定難病制度の実際の運用にも協力していく。

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表

1. Tawara N, Yamashita S, Zhang X, Korogi M, Zhang Z, Doki T, Matsuo Y, Nakane S, Maeda Y, Sugie K, Suzuki N, Aoki M, Ando Y. Pathomechanisms of anti-cytosolic 5'-nucleotidase 1A autoantibodies in sporadic inclusion body myositis. *Ann Neurol* 81: 512-525, 2017.
2. Suzuki N, Izumi R, Kato M, Warita H, Aoki M. [Therapeutic development for GNE myopathy.]. *Clin Calcium* 27: 429-434, 2017.
3. Suzuki N, Mori-Yoshimura M, Yamashita S, Nakano S, Murata KY, Inamori Y, Matsui N, Kimura E, Kusaka H, Kondo T, Higuchi I, Kaji R, Tateyama M, Izumi R, Ono H, Kato M, Warita H, Takahashi T, Nishino I, Aoki M. Multicenter questionnaire survey for sporadic inclusion body myositis in Japan. *Orphanet J Rare Dis* 11: 146, 2016.
4. Suwa Y, Suzuki N, Soga T, Harada R, Shibui A, Kuroda H, Izumi R, Tateyama M, Nakashima I, Sonoo M, Aoki M. Sporadic Inclusion Body Myositis Manifesting as Isolated Muscle Weakness of the Finger Flexors Three Years after Disease Onset. *Intern Med* 55: 3521-3524, 2016.

\* 各分担者および協力者の研究発表についてはそれぞれの項目に譲る。

## 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