

## 眼咽頭型筋ジストロフィーの患者レジストリー構築に関する研究

研究分担者 山下 賢<sup>1)</sup>

研究協力者 道鬼 つかさ<sup>1)</sup>, 俵 望<sup>1)</sup>, 張 霄<sup>1)</sup>, 張 子微<sup>1)</sup>, 松尾 圭将<sup>1)</sup>, 安東 由喜雄<sup>1)</sup>

### 研究要旨

眼咽頭型筋ジストロフィー(OPMD)は進行性の嚥下障害、眼瞼下垂、四肢筋力低下を来す遺伝性難治性筋疾患である。原因遺伝子として poly (A) binding protein, nuclear 1 (PABPN1) 遺伝子のエクソン 1 領域での GCN リピートの伸長が同定されているが、その詳細な病態は不明である。また種々の臨床試験が進行中であるが、希少疾病ゆえに患者リクルートが障壁の一つとなっている。本研究では、OPMD 患者検体およびモデルマウスを用いて病態を研究し、根治的治療法の開発を目指すことと、文献レビューを通じて多彩な臨床症状を評価しうる Remudy による OPMD 患者レジストリーの登録項目を選定することを目的とした。OPMD 患者臨床検体と異常伸長 PABPN1 マウスでは、ragged-red fiber や SDH 濃染・COX 陰性の筋線維が散見された。生化学的および病理学的解析により、本マウスにおいて PABPN1 はミトコンドリア外膜の細胞質側に局在する可能性が示され、電子伝達系酵素複合体の発現が低下していた。文献レビューでは、従来考えられた以上に OPMD の症候は多彩である可能性が示された。これらの結果を踏まえて、Remudy による OPMD 患者登録用紙案を作成した。OPMD の治療戦略の一つとしてミトコンドリア機能の賦活が考慮されるとともに、多彩な臨床症状、筋病理所見、遺伝子情報を包括し、国内外のレジストリーと連携可能な OPMD 患者レジストリーの構築および活用は、病態および治療研究の促進に不可欠である。

### A. 研究目的

眼咽頭型筋ジストロフィー (Oculopharyngeal muscular dystrophy: OPMD) は 40 歳代以降に発症し、進行性の嚥下障害、眼瞼下垂、四肢近位筋の筋力低下を来す常染色体優性遺伝性あるいは劣性遺伝性の難治性筋疾患である。原因として、*poly (A) binding protein, nuclear 1 (PABPN1)* 遺伝子のエクソン 1 領域での GCN リピートの伸長が同定されており、野生型で 10 回のリピートが 12 ~ 17 回に増加している。臨床試験として、嚥下障害に対する輪状咽頭筋への自家筋芽細胞移植や PABPN1 蛋白凝集抑制剤であるトレハロース経静脈的投与などが進行中であるが、希少疾病ゆえに患者リクルートが障壁の一つとなっている。

本研究の目的は、1) OPMD 患者検体およびモデルマウスを用いて病態を研究し、根治的治療法の開発を目指すことと、2) 多彩な臨床症状を評価しうる Remudy による

OPMD 患者レジストリーの登録項目を選定することである。

### B. 研究方法

#### 1. OPMD 患者臨床検体とモデルマウスにおけるミトコンドリア異常の検討

- 1) 当施設で作成した、CAG プロモーター下に(GCN)13 を含む変異 PABPN1 cDNA を発現するトランスジェニックマウス<sup>1)</sup>と OPMD 患者骨格筋組織について、Gomori トリクローム変法染色およびチトクローム c 酸化酵素(COX)染色、succinate dehydrogenase (SDH) 染色を行い、ミトコンドリア障害を評価した。
- 2) 異常伸長 PABPN1 トランスジェニックマウスの下肢筋よりミトコンドリア分画を抽出し、PABPN1 蛋白の局在を検討した。また抗 PABPN1 抗体を用いた免疫染色により、PABPN1 の局在をミトコンドリアマーカーである VDAC や核マーカーである DAPI と比較した。

1) 熊本大学大学院生命科学研究部 神経内科学

- 3) 異常伸長 PABPN1 マウスより抽出したミトコンドリア分画に対して、Proteinase K protection assay を行い、ミトコンドリア内での局在を解明した。
- 4) ミトコンドリア機能障害の有無を明らかにするために、電子伝達系酵素複合体の発現をウェスタンブロット (Total OXPHOS WB antibody cocktail, Abcam plc, Cambridge, UK) を用いて評価し、本マウスと対照マウスを比較した。

## 2. OPMD 患者コホートにおける臨床症状に関する文献レビュー

Pubmed により「oculopharyngeal muscular dystrophy and symptoms」のキーワードで検索しヒットした文献より、OPMD 患者コホートにおける臨床症状に関する文献レビューを行い、OPMD 各症状の特徴と出現頻度を解明した。

### 3. OPMD 患者レジストリーの登録項目選定

国際的な OPMD 患者レジストリーの現状を調査し、レジストリーの登録項目に関して共有データとその他の補足データの登録項目を選定し、最終的には臨床研究の基盤として OPMD 患者登録システムを構築する。

(倫理面への配慮)

本研究の実施にあたっては、熊本大学大学院生命科学研究部等疫学・一般研究倫理委員会で審査を受け、承認された。

## C. 研究結果

### 1. OPMD 患者臨床検体とモデルマウスにおけるミトコンドリア異常の検討

- 1) 異常伸長 PABPN1 マウスの筋病理学的解析では、10 週齢時に眼輪筋に筋原性変化が出現し、17~23 週齢では眼輪筋の変性が進行すると共に、咽頭筋や下肢筋にも筋原性変化が顕在化した。さらに Gomori トリクローム変法染色で ragged-red fiber (RRF) が散見され、SDH 染色にて濃染され COX 染色性が低下した筋線維が観察された。また OPMD 患者骨格筋組織においても同様の所見が認められた。
- 2) 異常伸長 PABPN1 マウスの下肢骨格筋を摘出し、生化学的手法によりミトコンドリア分画を抽出し、抗 PABPN1 抗体によるウェスタンブロットを行ったところ、細胞質およびミトコンドリア分画ともに PABPN1 が検出された。また同マウス骨格筋組織における免疫染色を用いた解析では、PABPN1 の発現ピークは核マ

カーである DAPI と一致するとともに、ミトコンドリアマーカーである VDAC と一致するものもみられた。

- 3) PABPN1 のミトコンドリア内でのさらなる局在を解明するために、Proteinase K protection assay を行ったところ、ミトコンドリア外膜に局在する VDAC は Proteinase K (PK) 濃度が 2.5  $\mu\text{g/ml}$  の段階で完全に消化された一方、PABPN1 は PK 濃度が 0.625  $\mu\text{g/ml}$  の段階で完全に消化されており、PABPN1 はミトコンドリア外膜の細胞質側に局在する可能性が示された。
- 4) ミトコンドリア機能障害の有無を明らかにするために、電子伝達系酵素複合体の発現を解析したところ、複合体 ~ すべての発現が対照マウスに比較して、異常伸長 PABPN1 マウスで低下していた。各種複合体の発現は 3 および 6、12 月齢いずれのマウスでも同様であり、加齢と複合体発現量の低下に関連性は見出されなかった。

### 2. OPMD 患者コホートにおける臨床症状に関する文献レビュー

Pubmed により「oculopharyngeal muscular dystrophy and symptoms」のキーワードで検索したところ、261 の文献がヒットした。これらの文献をレビューすると、OPMD の三大症状は眼瞼下垂 (眼瞼挙筋障害) および嚥下障害 (口腔咽頭筋障害)、四肢筋力低下であるが、これらの症状の出現頻度には偏りがあることが判明した。イスラエル、ケベック、ウルグアイ、ニューメキシコ、フランス、オランダ、ドイツ、イタリアからの報告では、眼瞼下垂はほぼ 100% に共通して見られる一方、嚥下障害は 62~100%、さらに四肢筋力低下は 20~81% と幅があった<sup>2)</sup>。OPMD は眼瞼下垂より発症し、四肢筋力低下や嚥下障害に進展する症例が最も多いが、中には、四肢筋力低下から発症する症例もあり、他疾患と誤診されている可能性がある。心機能異常に関する報告は見られなかったが、呼吸機能については 1 秒量が平均 16% 低下、60 歳以上の患者では 20% 以上低下しているとの報告がある<sup>3)</sup>。また認知機能については、前頭機能、とくに遂行機能障害を示唆する報告<sup>4)</sup> もみられた。さらにステロイド治療に反応しない慢性軸索障害性多発神経根症を合併した OPMD の症例報告<sup>5)</sup> もあり、従来考えられた以上に OPMD の症候は多彩である可能性が示された。

### 3. OPMD 患者レジストリーの登録項目選定

海外での OPMD 患者レジストリーとしては、ニュー

メキシコ大学による OPMD 患者レジストリーの基準が報告されており、希少疾病の共通項目に加えて OPMD 独自の登録項目を含めた患者アンケートによって構成されている<sup>6)</sup>。このレジストリーを用いた研究では、OPMD 患者において健康関連 QOL が一般的に低下しており、身体側面の QOL サマリースコアは精神的側面のスコアよりも有意に低下していた<sup>7)</sup>。さらに下肢身体機能は、身体的側面の QOL サマリースコアと強く相関することが示された。また嚥下関連 QOL を検討した研究では、OPMD 患者において嚥下関連 QOL が一般的に低下していることが示された一方、天井効果や床効果により OPMD における嚥下障害関連 QOL の評価には SWAL-QOL が必ずしも適切ではないことも示唆された<sup>8)</sup>。

OPMD のレジストリーに関しては、ENMC より臨床データ収集提案がなされており、共有データとして生年月日、性別、リピーサイズ、変異シーケンス、国籍、人種、眼瞼下垂および嚥下障害、上肢および下肢近位筋筋力低下の発症年齢が含まれ、補足的データとして Quality of life、MRC スコア(三角筋、腸腰筋)、遠位筋筋力低下、筋力計による評価、水飲みテスト、他の運動機能テスト、核医学を用いた嚥下評価、舌圧、嚥下造影検査、舌エコー検査、腰筋などの MRI 検査が推奨されている<sup>9)</sup>。

図 1. OPMD 患者登録用紙案(表)

<p><b>使いやすさ</b></p> <input type="checkbox"/> 一日のうち部分的に使用 <input type="checkbox"/> 一日中使用 <input type="checkbox"/> 未使用 使いやすさ開始年齢 ( )歳	<p><b>呼吸機能</b></p> <input type="checkbox"/> 呼吸機能検査未実施 <input type="checkbox"/> 呼吸機能検査実施 → VC( )ml %VC( )% VFC( )ml %VFC( )% 測定日:西暦( )年( )月( )日
<p><b>上肢筋力低下</b></p> <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり → □遠位 □近位 □両方(発症年齢)歳	<p><b>人工呼吸器の使用</b></p> <input type="checkbox"/> はい □いいえ → 種類 □鼻マスク □気管切開 使用状況 □一日中使用 □一日のうち部分的に使用 人工呼吸器使用開始年齢( )歳
<p><b>上肢の運動動作</b></p> <input type="checkbox"/> 自立 <input type="checkbox"/> 遠く指先だけが動作はできる <input type="checkbox"/> 複雑的な工夫や器具を用いなければならない <input type="checkbox"/> 全面的に介助が必要	<p><b>心機能</b></p> <input type="checkbox"/> 心機能検査未実施 <input type="checkbox"/> 心機能検査実施 → EF( )% FS( )% 測定日:西暦( )年( )月( )日
<p><b>嚥下障害</b></p> <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり(発症年齢)歳 → □嚥下障害はあるが、日常生活に支障はない <input type="checkbox"/> 多少の支障はあるが、ほとんどこなせる <input type="checkbox"/> 多大な支障があるが、何とか従事できる <input type="checkbox"/> 非常に困難、あるいは従事不能である	<p><b>心臓合併症</b></p> <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり → □不整脈(発症年齢)歳 <input type="checkbox"/> 心臓病(発症年齢)歳 <input type="checkbox"/> 心臓病(発症年齢)歳
<p><b>外眼筋麻痺</b></p> <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり(発症年齢)歳 → □外眼筋麻痺はあるが、日常生活に支障はない <input type="checkbox"/> 多少の支障はあるが、ほとんどこなせる <input type="checkbox"/> 多大な支障があるが、何とか従事できる <input type="checkbox"/> 非常に困難、あるいは従事不能である	<p><b>最近の血清CK(クレアチンキナーゼ)値</b></p> ( )IU/L → □正常 □高値 □極高 測定日:西暦( )年( )月( )日
<p><b>構音障害</b></p> <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり(発症年齢)歳 → □間欠的に不明瞭もしくは鼻声 <input type="checkbox"/> 常に不明瞭もしくは鼻声、しかし聞いて理解可能 <input type="checkbox"/> 聞いて理解するのが困難	<p><b>患者本人の同意能力</b></p> <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> 15歳未満(0~14歳まで)
<p><b>嚥下障害</b></p> <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり(発症年齢)歳 → □嚥下障害はあるが、日常生活に支障はない <input type="checkbox"/> 多少の支障はあるが、ほとんどこなせる <input type="checkbox"/> 多大な支障があるが、何とか従事できる <input type="checkbox"/> 非常に困難、あるいは従事不能である	<p><b>現在の治療参加</b></p> <input type="checkbox"/> はい □いいえ <input type="checkbox"/> はい(治療名): <b>過去の治療参加</b> <input type="checkbox"/> はい □いいえ <input type="checkbox"/> はい(治療名): <b>医師署名(白字)</b> このデータは治療目的にのみ登録されており、医師の承諾のもとに作成されるものであることを承諾します。 ( ) 医師署名日付 西暦( )年( )月( )日 もしあればメールアドレスをお知らせください
<p><b>嚥下障害に対する手術・治療</b> <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり(発症年齢)歳</p> <p><b>経管栄養の有無</b>  <input type="checkbox"/> なし  <input type="checkbox"/> あり → □経管(開始年齢)歳</p>	<p><b>注意</b>  <input type="checkbox"/> 患者さま記入欄 <input type="checkbox"/> 担当医確認記入          送付先: 〒187-8551 東京都小平市小川東町4-1</p>

図 2. OPMD 患者登録用紙案(裏)

<p>OPMD(眼咽頭筋型ジストロフィー) 患者登録用紙 <span style="float:right">新規</span></p>	
<p><b>記入日</b>          西暦( )年( )月( )日</p> <p><b>ID(病院、カルテ番号)</b>          病院名 ( )          カルテ番号 ( )</p> <p><b>患者氏名</b>          ふりがな( )          漢字名( )</p> <p><b>生年月日</b>          西暦( )年( )月( )日 □男 □女</p> <p><b>自宅情報</b>          郵便番号 ( )- ( )          住所 ( )</p> <p><b>電話番号</b>          ( )-( )-( )          メールアドレス □PCアドレス □携帯アドレス □その他 ( )</p> <p><b>国籍</b>  <input type="checkbox"/> 日本  <input type="checkbox"/> 日本以外          登録センターからの連絡方法(必ず登録センターへ連絡してください)  <input type="checkbox"/> 手紙(本人、独立行政法人 国立精神保健センター          トランスラショナル・メディカルセンター Remedy事務局)  <input type="checkbox"/> 電話(自宅 □長番 □留守番電話)  <input type="checkbox"/> メール(PCアドレス □携帯アドレス)  <input type="checkbox"/> その他( )</p> <p><b>過去のデータベース登録</b>  <input type="checkbox"/> したことはない <input type="checkbox"/> したことがある</p> <p><b>患者会などの参加</b>  <input type="checkbox"/> なし  <input type="checkbox"/> あり → □OPMD患者会  <input type="checkbox"/> PADM  <input type="checkbox"/> その他( )</p> <p><b>あなたに関する治療の探索があれば、</b>  <input type="checkbox"/> 詳しい情報を提供してほしい  <input type="checkbox"/> 情報は必要ない  <input type="checkbox"/> 今はわからない</p> <p><b>家族歴</b>  <input type="checkbox"/> なし  <input type="checkbox"/> 同様の症状あり(病名: 氏名: )歳  <input type="checkbox"/> 他疾患あり → □認知症 □脳血管障害 □感覚障害  <small>※家族歴は必ずしも登録するものではありません。</small></p>	<p><b>血算値</b>  <input type="checkbox"/> なし □不明  <input type="checkbox"/> あり → □眼がいとこ同士  <input type="checkbox"/> それ以外(具体的に: )</p> <p><b>合併症</b>  <input type="checkbox"/> なし  <input type="checkbox"/> あり → □認知症 □脳血管障害 □感覚障害 □その他( )</p> <p><b>遺伝性</b>  <input type="checkbox"/> 受け付けたことはない  <input type="checkbox"/> 受け付けたことがある(遺伝名: )  <input type="checkbox"/> → □採取時期  <input type="checkbox"/> 経8.5mmの管状組織体後内挿入  <input type="checkbox"/> その他( )</p> <p><b>遺伝子診断</b>          方法 □PCR法(断片長解断)  <input type="checkbox"/> シークエンス法  <input type="checkbox"/> → □PCR装置 □バンド切り出し  <input type="checkbox"/> その他</p> <p><b>結果</b> GCN反復回数(=GCN反復回数+4)          アルル: □10(野生型) □11 □12 □13 □14 □15 □16 □17          アルル2: □10(野生型) □11 □12 □13 □14 □15 □16 □17          点変異 □0.55G/C (6.0y/12A)          点変異 □0.55G/C (6.0y/12A)  <small>※結果報告書のコピーをお送りください</small></p> <p><b>身長</b> ( )cm <b>体重</b> ( )kg          測定日:西暦( )年( )月( )日 測定日:西暦( )年( )月( )日</p> <p><b>初発症状(検査箇所)</b>  <input type="checkbox"/> 下唇筋力低下 <input type="checkbox"/> 上唇筋力低下  <input type="checkbox"/> 嚥下障害 <input type="checkbox"/> 構音障害  <input type="checkbox"/> 構音障害 <input type="checkbox"/> 嚥下障害  <input type="checkbox"/> 呼吸機能障害 <input type="checkbox"/> 心機能障害</p> <p><b>下唇筋力低下</b>  <input type="checkbox"/> なし  <input type="checkbox"/> あり → □遠位 □近位 □両方(発症年齢)歳</p> <p><b>歩行障害</b>  <input type="checkbox"/> 歩行可能(器具・杖なし)  <input type="checkbox"/> 歩行可能(器具・杖を使用して歩行可能)  <input type="checkbox"/> 歩行不能(支えがあれば歩位がとれる)  <input type="checkbox"/> 歩行不能(支えがあっても歩位がとれない)          杖・器具使用開始年齢 ( )歳  <input type="checkbox"/> 歩行不能となった年齢 ( )歳  <input type="checkbox"/> 歩位がとれなくなった年齢 ( )歳</p>

※本人記入の要所、平仮名記入が必須な場合は、こちらからお電話にてご確認させていただきます。

これらの報告を踏まえて、図 1 および 2 のように Remedy による OPMD 患者登録用紙案を作成した。多彩な合併症を拾い挙げるために認知症、脳血管障害、感覚障害、その他をチェックするように設定した。また遺伝子診断結果と臨床症状の関連性が重要であると予想されることから、アルル毎のリピード数や点変異の有無もチェック出来るように定めた。また自然歴の評価を可能にするように、筋力低下や眼瞼下垂、外眼筋麻痺、構音・嚥下障害については発症年齢を明記する様に作成した。また呼吸機能や心機能についてもデータを収集するように設定した。

D. 考察

近年、OPMD の病態におけるミトコンドリア異常を示唆する報告が相次いでいる。以前から、OPMD 患者骨格筋においてミトコンドリア異常や異常な形態を有するミトコンドリアの増加が報告されている<sup>10, 11)</sup>。最近では PABPN1 のポリアラニン伸長が、p53 を介したアポトーシスを誘導するという報告<sup>12)</sup> や、PABPN1 異常によるポリアデニル化の障害によって Smg を介した脱アデニル化が促進し、ミトコンドリア蛋白の mRNA が down-regulation されることによってミトコンドリア障害が惹起されるという報告<sup>13)</sup> がある。現時点では OPMD におけるミトコンドリア障害が、一

次的原因となるのか、筋障害による二次的变化であるのかは未解明であり、今後更なる検討が不可欠である。

OPMD患者レジストリーに関して、ENMCより臨床データ収集提案がなされており、共有データと補足的データの収集が推奨されている<sup>9)</sup>。それらに加えて、中枢神経症状(脳卒中症状や認知症状、精神症状)や心症状(心筋症や不整脈)、全身症状を登録項目に含めることが重要と考え、暫定的に登録項目を設定した。今後、他のミオパチーのレジストリーとの共通性に留意し、ブラッシュアップの上、承認を目指す予定である。

## E. 結論

OPMDの治療戦略の一つとしてミトコンドリア機能の賦活が考慮されるとともに、多彩な臨床症状、筋病理所見、遺伝子情報を包括し、国内外のレジストリーと連携可能なOPMD患者レジストリーの構築および活用は、病態および治療研究の促進に不可欠である。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Okumura K., Yamashita T., Masuda T., Misumi Y., Ueda A., Ueda M., Obayashi K., Jono H., Yamashita S., Inomata Y., Ando Y. Long-term outcome of patients with hereditary transthyretin V30M amyloidosis with polyneuropathy after liver transplantation. *Amyloid*, 23, 39-45 (2016).
- 2) Azuma M., Hirai T., Yamada K., Yamashita S., Ando Y., Tateishi M., Iryo Y., Yoneda T., Kitajima M., Wang Y., Yamashita Y. Lateral asymmetry and spatial difference of iron deposition in the substantia nigra of Parkinson's disease patients measured with quantitative susceptibility mapping. *AJNR Am J Neuroradiol.*, 37, 782-788 (2016).
- 3) Mori A., Yamashita S., Nakajima M., Hori H., Tawara A., Matsuo Y., Misumi Y., Ando Y. CMAP decrement as a potential diagnostic marker for ALS. *Acta Neurol. Scand.*, 134, 49-53 (2016).
- 4) Yamashita T., Ueda M., Saga N., Nanto K., Tasaki M., Masuda T., Misumi Y., Oda S., Fujimoto A., Amano T., Takamatsu K., Yamashita S., Obayashi K., Matsui H., Ando Y. Hereditary amyloidosis with cardiomyopathy caused by the novel variant

transthyretin A36D. *Amyloid*, 23, 207-208 (2016).

- 5) Mori Y., Yamashita S., Kato M., Masuda T., Takamatsu K., Kumamoto T., Sasaki R., Ando Y. Thomsen disease with ptosis and abnormal MR findings. *Neuromuscul. Disord.*, 26, 805-808 (2016).
- 6) 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).
- 7) Ishizaki M., Kedoin C., Ueyama H., Maeda Y., Yamashita S., Ando Y. Utility of skinfold thickness measurement in non-ambulatory patients with Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul. Disord.*, 27, 24-28 (2017).
- 8) 山下 賢, 安東 由喜雄. 眼咽頭遠位型ミオパチー. *Clinical Neuroscience*, 34, 332-333 (2016).

### 2. 学会発表

- 1) 道鬼 つかさ, 山下 賢, 松尾 圭将, 西上 朋, 俵 望, 前田 寧, 安東 由喜雄. 変異型 PABPN1 過剰発現マウスの表現型の解析. 第56回日本神経学会総会, May 22, 2015, 新潟
- 2) Tsukasa Doki, Satoshi Yamashita, Tomo Nishikami, Yuki Nakajou, Yoshimasa Matsuo, Nozomu Tawara, Yasushi Maeda, Hirotake Hino, Eiichiro Uyama, Kimi Araki, Yukio Ando. Phenotype analysis of transgenic mice expressing mutant PABPN1. 20<sup>th</sup> International Congress of the World Muscle Society, Oct 1, 2015, Brighton Dome, Brighton, England
- 3) 道鬼 つかさ, 山下 賢, 松尾 圭将, 俵 望, 日野 洋健, 前田 寧, 宇山 英一郎, 荒木 喜美, 安東 由喜雄. 眼咽頭筋ジストロフィーにおけるミトコンドリア障害の解析. 第57回日本神経学会総会, May 18, 2016, 神戸
- 4) Tsukasa Doki, Satoshi Yamashita, Ziwei Zhang, Xiao Zhang, Nozomu Tawara, Yasushi Maeda, Hirotake Hino, Eiichiro Uyama, Kimi Araki, Yukio Ando. Mitochondrial dysfunction in the pathogenesis of oculopharyngeal muscular dystrophy.

21<sup>st</sup> International Congress of the World Muscle Society, Oct 5, 2016, Congress Palace, Granada, Spain

## 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

## I. 参考文献

- 1] Hino H, Araki K, Uyama E et al. Myopathy phenotype in transgenic mice expressing mutated PABPN1 as a model of oculopharyngeal muscular dystrophy. *Hum Mol Genet* 2004;13:181-190.
- 2] Van Der Sluijs BM, Hoefsloot LH, Padberg GW et al. Oculopharyngeal muscular dystrophy with limb girdle weakness as major complaint. *J Neurol* 2003;250:1307-1312.
- 3] Witting N, Mensah A, Kober L et al. Ocular, bulbar, limb, and cardiopulmonary involvement in oculopharyngeal muscular dystrophy. *Acta Neurol Scand* 2014;130:125-130.
- 4] Dubbioso R, Moretta P, Manganelli F et al. Executive functions are impaired in heterozygote patients with oculopharyngeal muscular dystrophy. *J Neurol* 2012;259:833-837.
- 5] Boukriche Y, Maisonobe T, Masson C. Neurogenic involvement in a case of oculopharyngeal muscular dystrophy. *Muscle Nerve* 2002;25:98-101.
- 6] Daneshvari S, Youssof S, Kroth PJ. The NIH Office of Rare Diseases Research patient registry Standard: a report from the University of New Mexico's Oculopharyngeal Muscular Dystrophy Patient Registry. *AMIA Annu Symp Proc* 2013;2013:269-277.
- 7] Youssof S. The relationship between physical symptoms and health-related quality of life in oculopharyngeal muscular dystrophy. *Muscle Nerve* 2016;53:694-699.
- 8] Youssof S, Romero-Clark C, Warner T, Plowman E. Dysphagia-Related Quality of Life in Oculopharyngeal Muscular Dystrophy: Psychometric Properties of the SWAL-QOL Instrument. *Muscle Nerve* 2016
- 9] Raz V, Butler-Browne G, van Engelen B, Brais B. 191st ENMC international workshop: recent advances in oculopharyngeal muscular dystrophy research: from bench to bedside 8-10 June 2012, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord* 2013;23:516-523.
- 10] Julien J, Vital C, Vallat JM et al. Oculopharyngeal muscular dystrophy. A case with abnormal mitochondria and "fingerprint" inclusions. *J Neurol Sci* 1974;21:165-169.
- 11] Pratt MF, Meyers PK. Oculopharyngeal muscular dystrophy: recent ultrastructural evidence for mitochondrial abnormalities. *Laryngoscope* 1986;96:368-373.
- 12] Bhattacharjee RB, Bag J. Depletion of nuclear poly(A) binding protein PABPN1 produces a compensatory response by cytoplasmic PABP4 and PABP5 in cultured human cells. *PLoS One* 2012;7:e53036.
- 13] Chartier A, Klein P, Pierson S et al. Mitochondrial dysfunction reveals the role of mRNA poly(A) tail regulation in oculopharyngeal muscular dystrophy pathogenesis. *PLoS Genet* 2015;11:e1005092.

