

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¹⁾

研究協力者 砂田 芳秀¹⁾

研究要旨

「先天性ミオパチー」、および「先天性筋疾患」は、治療法の確立が待望されている稀少難病で、いわゆる“unmet medical needs”に該当する。最近、その多彩な病態機構が、徐々に解明され、責任遺伝子が同定されてきたが、その希少性から、自然歴研究は不十分である。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」の構築が待望されている。一方、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」制度が平成 27 年度から開始された。この指定難病「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平成 26 年度から参加した。これによって得られた患者登録の課題を踏まえて、平成 26 年から平成 28 年度に、「先天性ミオパチー」レジストリーに協力・参加した。

A. 研究目的

先天性ミオパチーの疫学・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、NCNP で「先天性筋疾患」レジストリーを推進する石山昭彦博士に協力して、先天性ミオパチー - National registryを進める。

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」登録戦略の障壁と問題点について検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は「臨床研究に関する倫理指針」を遵守して行われ、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：難治性疾患に対する「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筋ジストロフィーの総括的な診断基準が作成された。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手順、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。

疫学：多くの筋ジストロフィー病型で、十分な疫学調査が実施されていない実態が明らかとなった。重症度分類：世界的に問題となっている運動機能の評価が検討課題となった。補助無く階段昇降可能(手すりも用いない)、から患者を登録することとした。

「先天性ミオパチー」レジストリー構築：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

1) 川崎医科大学 神経内科学

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る。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。平成 27 年度には NCNP 分担研究者石山昭彦博士が推進する「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」レジストリーが準備され、平成 28 年春からレジストリーが開始された。班会議ではこの先天性筋疾患の National registry の現状・登録戦略上の障壁について確認し、その対策と、登録数加速への戦略を議論した。また、責任遺伝子が次々と同定されている先天性筋無力症候群の分子病態と治療について、分担研究者大野欽司博士に御講演をいただき、理解を深めた。

D. 考察

「指定難病」は、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、本来、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、先天性ミオパチーでは、その希少性によって、自然歴研究は極めて困難である。この障壁を乗り越えるべく、医療関係者および患者・家族の協力によって、軽症から重症までの全患者を対象とした、レジストリーの構築が不可欠と考えられた。本研究による「先天性ミオパチー」の National registry が、CMDIR (Congenital muscle disease international registry) へと発展して、この稀少疾患の病態と自然歴解明から、一刻も早い臨床治験に繋がるのが期待される。

E. 結論

先天性ミオパチーを含む、「先天性筋疾患」について、基盤となる、問題点を抽出し、平成 28 年度から開始された「先天性筋疾患」National registry に協力した。さらに平成 29 年度以降のこの研究の展望について検討した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Imamura K, Sahara N, Kanaan NM, Tsukita K, Kondo

T, Kutoku Y, Ohsawa Y, Sunada Y, Kawakami K, Hotta A, Yawata S, Watanabe D, Hasegawa M, Trojanowski JQ, Lee VM, Suhara T, Higuchi M, Inoue H. Calcium dysregulation contributes to neurodegeneration in FTLD patient iPSC-derived neurons. Sci Rep, 6:34904, 2016

2. 学会発表

- 1) 大澤 裕, 砂田芳秀, 深井雄太, 村上龍文. 「マイオスタチン阻害活性中心ペプチドによる筋萎縮治療法」第 57 回日本神経学会学術大会
2016 年 5 月 18 日
- 2) 大澤 裕, 西松 伸一郎, 砂田 芳秀「マイオスタチンプロドメインによる骨格筋量の新たな制御機構」第 34 回日本神経治療学会総会 2016 年 11 月 5 日
- 3) 大澤 裕, 砂田芳秀, 深井雄太, 大坪秀明, 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 TGF-βシグナルの解明と標的医薬の開発」平成 28 年度「筋ジストロフィー関連疾患の基盤的診断・治療開発研究」(26-8) 西野班 班会議
2016 年 12 月 5 日

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 28 年 12 月 1 日
出願番号: PCT/JP2016/085728
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