

## 「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

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・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先行班で診断基準を作成し、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。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 29 年度も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解析を行った。各疾患に関し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、Remudy・Rudy といった筋疾患レジストリの発展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く。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 (国立研究開発法人 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 病態生理学分野 主任教授)
- 小牧 宏文 (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 センター長)
- 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 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 教授)

### 研究協力者

- 石山 昭彦 (国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター病院 小児神経診療部 医長)
- 竹下 絵里 (国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター病院 小児神経診療部 医師)
- 米川 貴博 (国立研究開発法人 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)
- 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)
- 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)

- 松浦 徹 (自治医科大学医学部内科学講座 神経内科学部門 教授)
- 佐々木 良元 (桑名市総合医療センター 脳神経内科 部長)
- 久保田 智哉 (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 助教)
- 中村 治雅 (国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター)
- 森 まどか (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 医師)
- 橋口 昭大 (鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 神経内科・老年病学 講師)
- 村田 顕也 (公立大学法人 和歌山県立医科大学 神経内科 講師)
- 山下 賢 (熊本大学大学院生命科学研究部 神経内科学分野 准教授)
- 梶 龍兒 (徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部 臨床神経科学分野 教授)
- 織田 友理子 (NPO 法人 PADM)
- 事務局
- 鈴木 直輝 (東北大学神経内科・助教)

## 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 (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・ウルリッヒミオパチー  
を対象として扱ってきた。各疾患の検体の収集・診療の手引きの策定と学会承認、診療の手引きの検証、予後・治療効果の評価、レジストリ構築、エビデンス向上のための調査研究を行っていく。

**筋チャンネル病**は、低カリウム性周期性四肢麻痺、高カリウム性周期性四肢麻痺、先天性パラミオトニー、Naチャンネルミオトニー、先天性ミオトニー、Andersen-Tawil 症候群など多くの疾患が含まれる。本年度は、昨年度に続き、臨床上の課題である二次性の周期性四肢麻痺の遺伝的素因の検討を進めた。また、骨格筋チャンネル病患者を対象とした新たなタイプの双方向の患者レジストリ、Rudy Japan の構築を進めた。

**先天性筋無力症候群**に関してはさらなる症例の発掘と、先天性筋無力症候群の指定難病登録へ向けて診断基準の策定・臨床調査個人票の作成・難病指定医向けテキストを作成し、今後の病態研究への基盤整備を行うことである。また、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う。

**Schwartz-Jampel 症候群**は細胞外マトリックス分子パルカンの機能部分欠損疾患であり、筋の自発持続収縮によるミオトニアと骨格病変を主症状とする全身疾患である。本疾患は効果的対症療法、根治療法が確立しておらず、かつ筋、骨格の症状から ADL を著しく障害する難治性疾患である。分担研究者らを含むこれまでの国内外の研究により、Schwartz-Jampel 症候群の病態、原因遺伝子との関連が明らかになりつつある。本研究の目的は、SJS の臨床診断・遺伝子診断方法の確立、支援とそれによる症例の蓄積であ

る。

**自己貪食空胞性ミオパチー**、中でも Danon 病は、LAMP-2 の原発性欠損によりオートファジー機能異常を来す疾患で、筋鞘膜の性質を有する特異な自己貪食空胞 (AVSF: autophagic vacuoles with sarcolemmal features) を特徴とする自己貪食空胞性ミオパチー (AVM) の代表疾患である。疾患の自然歴と現状の治療状況を明らかにするために、2017 年に実施した Danon 病患者実態の追跡調査の集計結果を解析に、併せて心筋症治療について検討した。

**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。呼吸障害や臨床経過との相関、自己抗体についての検討を行っていく。

**先天性ミオパチー**は出生時または乳幼児期早期より全身性の筋力低下、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。国際的登録システム CMDIR (congenital muscle disease international registry. <https://www.cmdir.org/>) といったレジストリ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 CMDIR ネットワークへの参画、システムとの協調を見据え、また、新規治療開発や治験をも視野に入れた候補患者数の把握や、自然歴調査を含む臨床研究の発展のためにも、本邦における先天性ミオパチーの患者登録システムを早急に構築する必要性があると考えた。

**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。本邦に 400 人程度の患者が存在することが推定される。本疾患においては、既にシアル酸補充療法の第 3 相臨床試験が海外で行われており、平成 27 年度から本邦でも東北大学および全国の計 5 施設で第 1 相試験が開始された。引き続き新たな患者の同定が必要である。

**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。  
**三好型ミオパチー**は *dysferlin* 遺伝子の異常が原因であり *dysferlinopathy* と総称される。いずれも症例の全数把握が重要である。

**Marinesco-Sjögren 症候群**は、先天性白内障、小脳失調、精神遅滞、ミオパチーを臨床

的特徴とする希少難病である。常染色体劣性の遺伝形式をとり、原因遺伝子 SIL1 が同定されている。我々は平成 23 年度難治性疾患政策研究事業で実施した MSS 全国調査、ならびに平成 28 年度本研究班で患者追跡調査を実施し、長期にわたる臨床経過についての情報を得ることが出来た。本年度は、臨床調査ならびに既報症例の臨床情報をもとに、レジストリ登録に向けた準備を行う事を目的とした。

**ベスレム・ウルリッヒミオパチー**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。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。

対象の各疾患に関し、レジストリ構築が今後の自然歴調査や臨床試験に向けて必要となっており、Remudy, Rudy といったレジストリ整備を支援していくことも本研究班の目的の一つである。

## B . 研究方法

**骨格筋チャネル病**ではオックスフォード大学で構築された、新たなタイプの双方向の患者レジストリ Rudy を元に、オックスフォード大、大阪大学 医の倫理と公共政策学、大阪大学医学部附属病院 医療情報部の協力のもと、日本語版である Rudy Japan の構築を進めた。全国から提供された**筋チャネル病**(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クエンス解析を施行した。骨格筋チャ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 の調査も行った。

**先天性筋無力症候群**に関しては、AnnoVar と独自プログラムにより annotation をつけ、CMS 既報告 31 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。

**Schwartz -Jampel 症候群**ではこれまでに論文などで報告された国外症例の情報と我々が作成したモデルマウスから得た分子病態結果を合わせ、診断基準を見直していく。さらに診断のための作成した手引き書を神経内科学会および関連領域学会に提出し、症例蓄積に努める。希少性疾患であるため、必要に応じ診療情報を得るため施設を訪問する。

**自己貪食空胞性ミオパチー**では 2010 年に AVM 研究班で国内の専門施設に対して実態調査を行って得た AVM 症例の追跡調査を実施した。また、新規の AVM 症例を見出して、その臨床病態と治療状況を調査した。特に、心筋症治療については詳細に検討を行った。

**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。次世代シーケンサーによる疾患感受性遺伝子の解析を行ってきた。また疾患バイオマーカーについて NT5C1A 抗体、生理検査マーカーとしての筋超音波についても検証も行った。

**先天性ミオパチー**では各病型頻度を推計した。登録対象としては、筋力低下を含めた先天性ミオパチー特有の臨床症状を認め、筋病理や遺伝子診断のいずれかで確認された例とした。そのうえで、これらの筋病理や遺伝子検査を実施したにも関わらず、確定診断の根拠が得られなかった例や、これらの検査は未実施であるが、臨床診断として矛盾しない例も登録対象に含めた。

**縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー**については過去の症例報告、当センター筋バンクや病院データベース、神経筋患者登録 (Remudy) データをもとに疾患概要、疫学 (発症年齢、性差、患者年齢、予後)、病因・病態、診察・電気生理所見、病理・血清マーカー、治療についてデータを収集した。

**眼咽頭遠位型ミオパチー**は臨床病理診断であり、類似の臨床・病理所見を呈する Oculopharyngeal muscular dystrophy(OPMD)を除外する必要があるため、OPMD が除外できている症例を過去の文献および NCNP 筋レポジトリ、NCNP ケースシリーズから抽出し診療の手引きを作成した。

**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継続して行ってきた。臨床症状・筋病理と併せて、情報を蓄積してきている。

**Marinesco-Sjögren 症候群**に関しては成 23 年度に実施した MSS 患者全国調査、平成 29 年度実施した患者追跡調査、ならびに既報告

論文から MSS の患者登録システム構築に不可欠な要素を抽出し、既報症例の臨床情報との対比を行った。MSS 類似例に関する臨床情報や最近の報告をまとめ、MSS との異同を明らかにする。

ベスレム・ウルリッヒミオパチーについては当施設凍結生検筋レポジトリにおいて、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。

対象の各疾患に関して、本領域のナショナルレジストリとして神経筋疾患患者情報登録 Remudy を、本研究班（希少難治性筋疾患に関する調査研究班）筋ジストロフィーの標準的医療普及のための調査研究班、国立精神・神経医療研究センター研究開発費・筋ジストロフィーの臨床開発促進を目指した臨床研究班で分担・協力して運用することとした。

（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、必要時に更新してきている。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・ウルリッヒ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オックスフォード大で運用されている Rudy をもとに、日本の社会事情や医療情勢に則した改変を行った。具体的には、日本の高齢者などは IT になじみの深い人もいれば、あまり得意としない人もいるため、紙ベースでの運用も残しながら、ダイナミックコンセントの良さを残すように運用方法を検討した。平成 29 年 12 月 1 日に、筋チャンネル病を対象に正式運用を

開始し、平成 30 年 3 月末時点で 10 名の仮登録（6 名の本登録および運用の開始）を終了した。

（1）**先天性筋無力症候群**に関しては、新規 CMS 症例ならびに過去の CMS 症例の WES 解析・WGS 解析を行い複数の新規遺伝子変異を同定した。病原性の研究を別研究プロジェクトで開始した。

（2）**Schwartz Jampel 症候群**ではこれまで神経内科以外の診療科を受診し、機能完全欠損 Silverman-Handmaker type of dyssegmental dysplasia (DDSH)と診断されたうち、長期生存例が確認された。各施設で解析された遺伝子診断情報を得るための倫理申請を整備した。

（3）**自己貪食空胞性ミオパチー**では 2010 年の前回調査で確認した Danon 病 13 家系 28 例（男性 13 例、女性 15 例）に加え、今回新たに 7 家系 11 例（男性 4 例、女性 7 例）を見出した。死亡した 20 例の死因は、心不全が 19 例で、悪性腫瘍が 1 例であった。全例が心筋症を有し、一部は重症心不全を呈した。

（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 抗体の診断感度・特異度について AnnNeurol に 2016 年に報告したが、その後も症例の蓄積を続けている。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った。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していく。

（5）**先天性ミオパチー**に関しては、上記目的、方法にもとづいて倫理申請を行い、登録体制の整備・構築を整え、平成 28 年 9 月より登録開始とした。先天性ミオパチーには、これまでに 31 名の登録があった。今後、登録事業を継続予定である。

（6）**縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー**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 相の延長試験を継続中であり、新規患者の診断にもつとめている。Remudy 患者登録データのほか、公表されている国際患者登録データ (TREAT-NMD)、NCNP 筋レポジトリ、NCNP ケースシリーズを検討し作成した。患者数は 2017 年までの NCNP 筋レポジトリデータ 308 名、Human Genetic Variation Database から推測される患者数 370 名であり 400 名前後とした。また本邦で最も頻度の高い V603L 変異は比較的重症の表現型であ

り、本邦の症例報告は海外より重症である傾向が大きかった。これらを参考に GNE ミオパチー診療の手引きを作成した。

（7）**眼・咽頭遠位型ミオパチー OPDM**は責任遺伝子が不明で臨床・病理で診断する必要があり、GNE ミオパチーよりさらに患者人口が少ないと推察され患者登録や大規模なケースシリーズが乏しく、特に最近本邦での症例報告が少なかった。NCNP 筋レポジトリの症例は海外の大規模症例シリーズより比較的軽症、遅発性である傾向が見られた。これらを参考に OPDM 診療の手引きを作成した。

（8）**三好型ミオパチー**をはじめとした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ケ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ており、今後も症例情報を蓄積していく。

（9）**Marinesco-Sjögren 症候群**は SIL1 変異陽性の MSS では、幼児期発症の両側急速進行性の白内障 100%、小脳萎縮と小脳症状 100%、筋力低下 96%、知的障害 84%と臨床的 4 徴はきわめて高頻度に認められる。また、SIL1 変異例で筋生検を実施した場合、縁取り空胞が 100%認められ、診断価値が高い病理変化であった。

（10）**ベスレム・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。

レジストリ Remudy に関しては、平成 29 年 11 月末累計で、ジストロフィノパチーの登録数は 1,687 件、縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー(GNE ミオパチー)は 190 件、筋強直性ジストロフィーは 694 件、先天性筋疾患登録は 23 件が登録された。

## 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・検証することができている。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。

**筋チャンネル病**は孤発性を含む周期性四肢麻痺の原因として遺伝的素因が存在することを

支持する結果である。周期性四肢麻痺患者の診断において有用な遺伝情報になるかもしれない。日本のチャネル病患者の QOL 研究について、Rudy Japan は、新たな病像や問題点を得るのに有用である可能性がある。

**先天性筋無力症候群**の分子病態研究成果を反映して難病情報センターホームページの CMS の情報を更新した。機械学習法によるミスセンス変異予測ツールは CMS のみならず各種遺伝性疾患の病原遺伝子変異の解析に有用であることが期待される。

**Schwartz-Jampel 症候群**については臨床情報と合わせ、重症度の異なるパールカン疾患スペクトラムを明らかにし、パールカン機能部分欠損疾患である Schwartz-Jampel 症候群 (SJS) と機能完全欠損である Silverman-Handmaker type of dyssegmental dysplasia (DDSH) の診断を構築する必要があると思われた。将来的には、分子病態解明と画期的治療開発を目指す。

**自己貪食空胞性ミオパチー**の 2017 年に実施した全国調査では、新規を含め Danon 病 20 家系を見出した。Danon 病では、特に心筋症は致死性で、その診断と治療は重要である。根本治療は現在心臓移植のみで、特に心不全発症後 2 年以内の移植が望まれる。早期発見で不整脈による突然死を予防できる可能性があり、カテーテルアブレーションや ICD 埋め込み術などが治療法として挙げられる。

**先天性ミオパチー**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。登録情報をもとに、先天性ミオパチーの問題点を明らかとし、より多くの診療医に使用していただける診療の手引きの作成を目指す。

**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。アセノイラミン酸の延長試験が継続されており、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。これを踏まえた診療の手引きの改訂が今後の課題である。

**眼咽頭遠位型ミオパチー**に関しては症例の蓄積を続けている。海外症例との比較も必要と考える。

**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ケ

ンサーを用いた検討で検出されてきている。

**Marinesco-Sjögren 症候群**に関してはレジストリ登録における臨床的特徴をふまえ、かつ Remudy 先天性筋疾患の患者登録用紙を活用するために、Remudy の協力を得て今後具体的な検討を進めていく必要がある。

**ベスレム・ウルリッヒミオパチー**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。

## 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ような臨床試験・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やレジストリ Remudy・Rudy の運営にも協力していく。

## 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.

5. Kobayashi M, Hatakeyama T, Ishizaki M, Adachi K, Morita M, Yonemoto N, Matsumura T, Toyoshima I, Kimura E: Current consciousness of health management and registration of female dystrophinopathy carriers in Japan. *Internal Medicine*. 2017 in press.

6. Koeks Z, Bladen CL, Salgado D, van Zwet E, ...Kimura E, ... Lochmüller H. Clinical outcomes in Duchenne Muscular Dystrophy: a study of 5345 patients. *Journal of Neuromuscular Diseases*. 2017 in press.

7. Yamashita S, Nakama T, Ueda M, Honda S, Kimura E, Konagaya M, Ando Y: Tongue strength in patients with subacute myelo-optico-neuropathy. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2017 in press.

8. Okubo M, Goto K, Komaki H, Nakamura H, Mori-Yoshimura M, Hayashi YK, Mitsunashi S, Noguchi S, Kimura E, Nishino I: Comprehensive analysis for genetic diagnosis of Dystrophinopathies in Japan. *Orphanet J Rare Dis*. 12(1):149, 2017.

9. Takeuchi F, Komaki H, Yamagata Z, Maruo K, Rodger S, Kirschner J, Kubota T, Kimura E, Takeda S, Gramsch K, Vry J, Bushby K, Lochmuller H, Wada K, Nakamura H: A comparative study of care practices for young boys with Duchenne muscular dystrophy between Japan and European countries: implications of early diagnosis. *Neuromuscul Disord*. 27(10): 894-904, 2017.

10. Saito T, Kawai M, Kimura E, Ogata K,

Takahashi T, Kobayashi M, Takada H, Kuru S, Mikata T, Matsumura T, Yonemoto N, Fujimura H, Sakoda S: Study of Duchenne muscular dystrophy long-term survivors aged 40 years and older living in specialized institutions in Japan. *Neuromuscul Disord*. 27(2):107-114, 2017.

\* 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



