

遠位型ミオパチーの実態報告

研究分担者：西野一三^{1,2,3)}

共同研究者：森まどか¹⁾、山本敏之¹⁾、大矢寧¹⁾、吉岡和香子^{2,3)}、
井上道雄^{2,3)}

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 メディカルゲノムセンター
3. 国立精神・神経医療研究センター神経研究所 疾病研究一部

研究要旨

GNE ミオパチー、および眼咽頭遠位型ミオパチー診療の手引き作成の経過報告
筋原線維性ミオパチーの mutation profile の解明

A：研究目的

GNE ミオパチーは本邦に 400 人程度、OPDM はさらにその数分の一程度と推察される超稀少疾患である。これらの疾患ではその希少性からいわゆるエビデンスに基づいたガイドライン作成は困難であることは自明である。一方、臨床現場での蓄積が乏しくなることから、担当する医療機関/医療者にとって診療への助言の需要は切実である。そのためこれら 2 疾患について、診療の手引きを作成する試みを行った。

次に、遠位筋優位の筋力低下を高率に引き起こすことが知られる筋原線維性ミオパチー (MFM) は、筋原線維の配列の乱れと筋原線維タンパクの蓄積を特徴とする筋疾患であり、10 以上の原因遺伝子が知られている。発症年

齢は小児から中年以降と幅広く、心疾患や末梢神経障害などの合併症も非常に多様である。当疾患において大規模な遺伝子解析報告は乏しく、遺伝子型と表現型の関連は十分に解明されていない。MFM の臨床・遺伝学的特徴を明らかにする。

B：研究方法

GNE ミオパチーでは過去の症例報告、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要約した。遺伝子診断未施行令や修飾因子の影響が排除しきれない例は除外した。

また、Remudy に本登録されている日本人 GNE ミオパチー患者 194 名を対象に全身合併症、メンタルヘルス合併症、妊娠経験者へ分娩経過や産科的合併症に関するアンケートを実施している。

OPDM 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 が出来ている症例を過去の文献および NCNP 筋レポジトリー、NCNP ケースシリーズから抽出し作成した。

(倫理面への配慮)上記研究は国立精神・神経医療研究センター倫理委員会の承諾を受けて行った。

MFM の診断については、1976 年から 2019 年 1 月までに筋病理診断を行った 19081 例の中から筋病理学的に MFM の範疇に入る日本人例を選び出した。さらに、ターゲットリシーケンスまたはサンガーシーケンスにより、既知の原因遺伝子 (*DES*, *CRYAB*, *MYOT*, *LDB3*, *FLNC*, *BAG3*, *FHL1*, *DNAJB6*, *VCP*, *TTN*) を検索した。

C : 研究結果

両疾患ともシステマティックレビューはなく、エビデンスの集積が困難であった。

GNE ミオパチーは 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 筋レポジトリー、NCNP ケースシリーズを検討し作成した。患者数は 2017 までの NCNP 筋レポジトリーデータ 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[文献 1]。

一方 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 筋レポジトリー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[文献 2]。

MFM と筋病理学的に診断されていたのは計 288 家系 297 例であった。MFM のうち 34% (100/288 家系) で既知遺伝子の変異を見出し、その内訳は *TTN* (18 家系)、*VCP* (15)、*DES* (15)、*FHL1* (12)、*FLNC* (8)、*DNAJB6* (7)、*LDB3* (7)、*MYOT* (64)、*BAG3* (1)であった。21 例で新規変異を認めた。MFM のうち遠位筋優位の筋力低下が明らかであったものは、*TTN* (15 例)、*DES* (6)、*VCP* (3)、*FLNC* (3)、*FHL1* (2)、*MYOT* (2)、*DNAJB6* (1)、*BAG3* (1)であり、全体の 33%が遠位筋優位に障害されていた。

D : 考察

稀少疾患のエビデンス収集は困難であるが、疫学や検査データが把握できることから、患者登録は診療の手引き作成に有用であった。稀少疾患では症例報告が少なく海外の文献も参照にすることが多いが、母集団により重症度が異なる傾向があることに配慮が必要である。現在実施している日本人 GNE ミオパチーの合併症アンケートの結果をもとに改訂版として診療の手引きの情報を更新する予定である。

MFM の約 7 割の例で既知原因遺伝子の変異

が同定できなかった理由として、未知の新規原因遺伝子や、ターゲットリーシーケンスで検出できないイントロン領域の変異の可能性、筋炎等の後天性疾患を MFM と分類してしまっている可能性が考えられた。

E：結論

GNE ミオパチーおよび OPDM 診療の手引きを作成した。

本邦における MFM の mutation profile の一部を明らかにした。

F：健康危険情報

なし

G：研究発表

(発表雑誌名、巻号、頁、発行年なども記入)

1：論文発表

Suzuki N, Kato M, Warita H, Izumi R, Tateyama M, Kuroda H, Asada R, Suzuki A, Yamaguchi T, Nishino I, Aoki M: Phase I clinical trial results of aceneuramic acid for GNE myopathy in Japan. Trans Med Commun. 3:7, Sep, 2018

Mori-Yoshimura M, Mitsunashi S, Nakamura H, Komaki H, Goto K, Yonemoto N, Takeuchi F, Hayashi YK, Murata M, Takahashi Y, Nishino I, Takeda S, Kimura E: Characteristics of Japanese Patients with Becker Muscular Dystrophy and Intermediate Muscular Dystrophy in a Japanese National Registry of Muscular Dystrophy (Remudy): Heterogeneity and

Clinical Variation. J Neuromuscul Dis. 5(2): 193-203, May, 2018

2：学会発表

Inoue M, Iida A, Noguchi S, Nonaka I, Nishino I: Comprehensive genome analysis of Japanese patients with myofibrillar myopathy. 22nd International Congress of the World Muscle Society (Palais du Grand Large), Saint Malo, France, 10.4, 2017(10.3-10.7)

H：知的所有権の取得状況(予定を含む)

1：特許取得

なし

2：実用新案登録

なし

3：その他

なし