

## 「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 神経内科学分野 教授

### 研究要旨

本研究班は希少難治性筋疾患、その中でも 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、2. 先天性筋無力症候群、3. Schwartz-Jampel 症候群、4. 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」、5. 封入体筋炎、6. 先天性ミオパチー、7. 縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー（GNE ミオパチー）8. 眼・咽頭遠位型ミオパチー、9. 三好型ミオパチー（およびその他の遠位型）、10. マリネスコシェーグレン症候群、11. ベスレムミオパチー・ウルリッヒミオパチーの 11 の疾患群を対象としてきている。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、線維芽細胞等）をあわせて収集することで、今後の病態研究の基盤を整備してきている。2019 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遺伝子解析を行った。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 Japan といった筋疾患レジストリの発展・維持に寄与してきている。これらの基盤を元に臨床試験・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と考えます。

### 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 (奈良県立医科大学 脳神経内科  
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)
- 中田 智史 (順天堂大学大学院医学研究科)
- 山下 由莉 (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 准  
教授)

- 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 臨床  
研究支援部 臨床研究支援室  
長)
- 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 医長)
- 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 (和歌山県立医科大学 脳神経内  
科 准教授)
- 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 (NHO 宇多野病院 病院長)
- 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ネル病、2. 先天性筋無力症候群、3. Schwartz-Jampel 症候群、4. 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」、5. 封入体筋炎、6. 先天性ミオパチー、7. 縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー (GNE ミオパチー)、8. 眼・咽頭遠位型ミオパチー、9. 三好型ミオパチー (およびその他の遠位型)、10. マリネスコシェーグレン症候群、11. ベスレムミオパチー・ウルリッヒミオパチーの 11 の疾患群を対象としてきている。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うていく。

**骨格筋チャネル病**は、非典型例の骨格筋チャネル病の臨床病態を明らかにすること、遺伝学的検査のアクセスが容易で診療に供することのできる遺伝学的検査の体制を整備すること、臨床神経生理検査の標準化を行うことを進めた。

**先天性筋無力症候群**に関しては本邦における先天性筋無力症候群のさらなる発掘と、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の作成を行うことにより、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。

**骨格筋と骨軟骨系に異常を示す Schwartz-Jampel 症候群(SJS)**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。SJS の分子病態解明と画期的治療に向けた基礎研究の成果を活用するため、臨床診断・遺伝子診断を必要とする対象を調査する。

**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。本調査の集計結果の解析から、本疾患の代表疾患の一つである過剰自己貪食を伴う X 連鎖性ミオパチー (X-linked myopathy with excessive autophagy: XMEA) について本邦での実態を明らかにして、本疾患の臨床病理学的特徴について明らかにすることを目指した。

**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。嚥下障害や筋病理など多角的な視点で病態を把握し、臨床像の確立やバイオマーカーの検討につとめる。

**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) 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、2015 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。診療の手引きの作成も必要であった。

本症は生殖年齢に発症することが多いことより妊娠を希望する女性が少なくないが、本症合併妊娠・出産については症例報告が数例あるのみだ。よって、妊娠・出産合併症および全身合併症について、Remudy 登録患者へのアンケート調査を行い、国内での実態を明らかにする。

**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。超希少疾病であり、認知度の向上も必要である。

**三好型ミオパチー**は *dysferlin* 遺伝子の異常が原因であり *dysferlin* 異常症と総称さ

れ、腓腹筋が早期に障害される。他の疾患と同様、症例の全数把握が重要である。

**Marinesco-Sjögren 症候群(MSS)**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 2011 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 2016 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、MSS 症例の集積の継続、ならびに診断におけるキーポイントを明らかにすることを目的とした。

**ベスレム・ウルリッヒミオパチー**はベスレムミオパチー (BM)・ウルリッヒ型先天性筋ジストロフィー (UCMD) は、VI 型コラーゲンをコードする COL6A1, COL6A2, COL6A3 の遺伝子変異によって生じる筋疾患である。診断の手引き作成の基礎資料とすべく、mutation profile および BM・UCMD の遺伝学的特徴を明らかにする事を目指した。

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 Japan 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**では全国の医療機関と共同研究で患者検体を受け入れ、サンガーまたはアンブリコンシーケンスにより遺伝学的解析を行っているが、その中の非典型的な症例を中心に、培養細胞やツメガエル卵母細胞での発現系を用いた電気生理学的機能解析を行った結果と臨床病態との関連について検討した。

遺伝学的検査の体制整備については、衛生検査所でもあるかずさ DNA 研究所と、遺伝学的検査のための検索対象範囲、検査結果の解釈についての体制について、協議を行った。人種差の報告されている LET について日本人の正常値の確立するため、健常な日本人成人 20 名を目標に LET を施行した。

**先天性筋無力症候群**に関しては、過去の自らの分子病態研究成果と論文精読により先天性筋無力症候群の分子病態を探り、難病情報センターホームページの情報の正確さ即時性の確認を行った。

本邦の先天性筋無力症候群の新規発掘のために、令和元年度は 7 例の whole exome sequencing (WES) 解析、ならびに、whole genome sequencing (WGS) 解析を外注により行った。

**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、診断基準を見直した。機能完全欠損である Silverman-Handmaker type of dyssegmental dysplasia (DDSH) との症状の異同を検証し、パールカン欠損に起因する疾患スペクトラムを明らかにするため、診療領域を超えて症例の発掘、調査、診断、蓄積を進める。

**自己貪食空胞性ミオパチー(AVM)**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 XMEA 症例について、2017 年に全国で追跡調査を実施した。また、新規に見出した XMEA 症例を加えて、臨床病理学的特徴について解析を行い、その診療状況を調査した。

**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う。治験情報のアップデートも行う。

**先天性ミオパチー**では対象は筋病理や遺伝子の診断、または臨床診断等で診断された先天性ミオパチー全病型の例とした。対象患者には筋病理または遺伝子診断いずれかが行われている方が好ましい。このように広く登録対象を設定すると、登録した例ごとでの診断プロセスが異なり、結果、診断精度も異なるため、診断精度を担保する目的で、3 段階のレベル振り分け (階層付) を行うこととした。

**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、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。遺伝子診断未施行例や修飾因子の影響が排除しきれない例は除外した。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た。これらをもとに診療の手引きを作成する。

**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・病理所見を呈する眼咽頭筋ジストロフィー(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。筋生検の際に筋芽細胞を回収する試みも開始した。

**Marinesco-Sjögren 症候群(MSS)**に関してはこれまでの調査研究の結果ならびに既報告例を集積し、診断の手引きを作成する。また、症例の集積を継続する。SIL1 遺伝子解析は末梢血リンパ球より DNA を抽出し、サンガー法にて行う。

**ベスレム・ウルリッヒミオパチー**については 1976 年から 2018 年までに臨床症状、筋病理所見より BM またはウルリッヒ型先天性筋ジストロフィーが疑われた 103 例を対象とした。遺伝子解析はエクソームシーケンス、ターゲットリシーケンスまたは cDNA の解析後にサンガーシーケンスにより、COL6A1、COL6A2、COL6A3 のバリエーションを検索した。対象例の臨床症状、筋病理所見、変異情報を検討した。

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、NCNP 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 NCNP 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 2011 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（2007 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、2. 先天性筋無力症候群、3. Schwartz -Jampel 症候群、4. 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」、5. 封入体筋炎、6. 先天性ミオパチー、7. 縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー（GNE ミオパチー）、8. 眼・咽頭遠位型ミオパチー、9. 三好型ミオパチー（およびその他の遠位型）、10. マリネスコシェーグレン症候群、11. ベスレムミオパチー・ウルリッヒミオパチーのそれぞれについて、診断基準・診療の手引きの作製を行ってきている。

**骨格筋チャンネル病**に関しては新生児期に喉頭痙攣を来した E1702K 変異を、同じ領域の疾患変異（T1700\_E1703del、E1702del）と比較検討したところ、速い不活性化の障害の程度が最も強く、症状との関連が裏付けられた。

既知の病原遺伝子変異 G144A と未報告の新規変異 V296F を有する Andersen-Tawil 症候群の症例を経験した。その病原性について検討したところ、既知の病原遺伝子変異 G144A のもたらすチャンネル機能変化が強いものの、V296F もチャンネル機能の低下を示した。

かずさ DNA 研究所と、効率的な遺伝学的解析のためのパネル構築につき協議を行った。非ジストロフィー性ミオトニー症候群、遺伝性周期性四肢麻痺に加え、反復発作性運動失調症や家族性片麻痺製片頭痛の解析も行えるパネルを作成することとした。

**先天性筋無力症候群**に関しては、7 例の新規 CMS 疑い症例の解析を行った。ならびに過去の CMS 症例の WES 解析・WGS 解析を行った。

**Schwartz Jampel 症候群**では他の臨床領域（小児神経科、遺伝学、産婦人科、整形外科を想定）の研究者と情報交換を行い、共通変異を有する 3 症例（ヘテロ接合か 2 症例、ホモ接合 1 症例）を得た。また、これまでの検証に引き続き、モデルマウスの解析結果を合わせて、SJS の発症、病態機序を予測し、パールカン欠損に起因する疾患スペクトラムを提示するとともに、治療開発のためのモデル細胞系を作成した。

**自己貪食空胞性ミオパチー**では 2011 年と 2017 年の全国実態調査の集計結果の解析にて、本邦において XMEA 患者 4 家系 12 例（全例男性）を見出した。発症は生下時から 10 歳代までばらつきを認めた。全例で緩徐進行性の四肢近位筋優位の筋力低下を呈した。現在 2 家系 3 例が生存している。死亡 9 例の死因は呼吸不全または肺炎で、6 例が乳児期に、3 例が 40 歳代に死亡した。明らかな心筋症を呈した症例はなかったが、3 例で心肥大を認めた。生検筋では筋線維内に多数の AVSF を認め、電顕的解析では空胞壁は二重膜構造を示した。一部の筋線維表面では C5b-9 の沈着を認めた。VMA21 遺伝子解析では、c.164-6T>G を 2 家系で、c.161A>T、c.164-7T>G を各々 1 家系と、すべての家系において同定した。今回、c.164-6T>G 変異を見出した 2 家系は、過去に私たちが乳児型 AVM、先天性 AVM として報告した症例であった。

**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。Crycopharyngeal bar が嚥下障害を伴う症例

で見られることを報告した。L-arginine の有効性についても後方視的にまとめた。またシェーグレン症候群合併例や中條西村症候群の筋病理についても解析した。

**先天性ミオパチー**に上記目的、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 54 名の登録があった。今後、登録事業を継続予定である。

さらに、本システムから本邦における診療状況の現状把握の調査を行い、本疾患での問題点を明らかとする調査を開始した。先天性ミオパチーにおける診療での問題点を明らかとし、文献的な考察も含めて具体的な解決策を探り、その成果として、「先天性ミオパチー診療の手引き」の作成を行った。

**縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー**に関しては 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、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。これらを参考に GNE ミオパチー診療の手引きを作成した。

**眼・咽頭遠位型ミオパチー**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。これらを参考に眼・咽頭遠位型ミオパチー診療の手引きを作成した。

**三好型ミオパチー**をはじめとした dysferlin 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。2016 年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。また診断時の生検時において筋芽細胞の採取も行い、2 例からの筋芽細胞株を確立した。

**Marinesco-Sjögren 症候群(MSS)**は新たに MSS 疑い症例 1 例の紹介を受けた。遺伝子解析の結果、日本人に認められる好発変異ではなく、これまでに 1 例のみで報告のある欠失変異をホモ接合性に有していた。臨床的には知能低下、筋力低下がなく、小児期発症の白内障と小脳失調を認めるのみであり、これまでの報告例の中で最軽症例であった。

**ベスレム・ウルリッヒミオパチー**は 2015

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。COL6A1、COL6A2、COL6A3の変異は、それぞれ48、37例、18例に認めた。両アレルにバリエーションを持つものはCOL6A2に6例、COL6A3に1例であった。片側変異96例での変異は、ミスセンス:54(うちトリプルヘリカルドメインのグリシン置換:44)、スプライシング:33、in-frame小欠失5、エクソン単位の欠失:4であった。それらのトリプルヘリカルドメインの変異では共通して免疫染色における筋線維膜特異的欠損(sarcolemma specific collagen VI deficiency:SSCD)が見られた。スプライシング変異のうち5例は、COL6A1のイントロン11において72bpのpseudoexonが出現する変異であった。

## 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。NT5C1A抗体やGdf15などの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。BYM-338試験の詳細な結果は論文発表されたが、有効性は確認できず、いまだに治療法がない現状が続いている。免疫グロブリン大量療法など、以前の治療を再検討する余地もあると考える。

**骨格筋チャンネル病**は研究者らが行ってきたCMS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の情報の正確さ即時性を確認した。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。

**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先天性筋無力症候群の情報の正確さ即時性を確認した。機械学習法によるミスセンス変異予測ツールは先天性筋無力症候群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(SJS)**とdyssegmental dysplasia(DD)はperlecan欠損に起因する疾患スペクトラムと考えられるが、現時点ではDDとSJSの鑑別基準が不明確である。本研究においては、遺伝子およびタンパク発現レベルは重症度と相関する可能性が見出された。

**自己貪食空胞性ミオパチー(AVM)**の2010年、2017年に実施したXMEAの全国調査では、新規を含め4家系を見出した。XMEAの男性患者では、発症は生下時から10歳代で、死亡例の2/3が乳児期に、1/3が40歳代に死亡していたことから、自然歴にばらつきを認めた。

一方、類似疾患のDanon病では重要な死因となる心筋症についてはXMEA全例で見出せず、多くが呼吸不全にて死亡していたことから、呼吸筋麻痺への配慮が必要である。

**先天性ミオパチー**はDuchenne型筋ジストロフィーはじめ分子治療の臨床応用可能な筋ジストロフィーでは、ヨーロッパ/北米の一部でTREAT-NMDという国際的ネットワークがある。本邦でもTREAT-NMDに参加し、患者登録システム「Remudy」(Registry of Muscular Dystrophy)を運用することで新規治験の早期実施に大きな役割を果たしてきた。これまで本邦ではDuchenne型筋ジストロフィーに次いで、縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー、福山型先天性筋ジストロフィー、筋強直性ジストロフィーで同様の登録システムが構築され患者登録がすすんできた。とくにDuchenne型筋ジストロフィーでは病態にもとづいた新規治療法が開発され、治験として取り組まれ、自然歴研究等にも貢献してきた功績がある。このようななか、先天性ミオパチーでも新規治療法の開発や治験実施、自然歴調査等を含む臨床研究の必要性が生じてくると考えられ、また、疾患に関わる患者会や家族会などの支援団体からの期待も高まる場所である。将来的な展望を視野に入れると、これらの基礎として、本登録システムは重要な位置を占めるものと考えられる。

**縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチーおよび眼・咽頭遠位型ミオパチー**に関して、希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。

希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。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診療の手引きの情報を今後更新していく予定である。

**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。これまでは観察研究が主体だったが、患者細胞を用いた介入研究の基盤も形成していきたい。

**Marinesco-Sjögren 症候群(MSS)**に関しては新規 MSS 症例を見出した。この症例はこれまでの診断基準に該当しないことが明らかとなり、今後診断基準の見直しと、それを反映した診断手引きの作成が必要であると考えられた。

**ベスレム・ウルリッヒミオパチー**は BM・UCMD への免疫染色で SSCD を認めることは変異のほとんどを占めるトリプルヘリカルドメインの変異を示唆するため、免疫染色は変異の検索の際に有用である。また、スプライシング変異やエクソンの欠失の割合が多いため、cDNA 解析がとても有効であった。

## 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。各患者会との連携も進んできている。これらの基盤を元に将来的には各疾患において、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。海外を含めた治験の動向もアップデートしていく。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 Japan 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. Suzuki N, Mori-Yoshimura M, Yamashita S, Nakano S, Murata KY, Mori M, Inamori Y, Matsui N, Kimura E, Kusaka H, Kondo T, Ito H, Higuchi I, Hashiguchi A, Nodera H, Kaji R, Tateyama M, Izumi R, Ono H, Kato M, Warita H, Takahashi T, Nishino I, Aoki M. The updated retrospective questionnaire study of sporadic inclusion body myositis in Japan. *Orphanet J Rare Dis.* 45:362-378, 2019.

2. Nakamura N, Izumi R, Hoshi Y, Takai Y, Ono R, Suzuki N, Nagai T, Ishii Y, Ishii T, Harigae H, Okada S, Aiba S, Okiyama N, Fujimoto M, Kuroda H, Tateyama M,

Aoki M. FDG-PET detects extensive calcinosis cutis in anti-NXP2 antibody-positive dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford).* 58:1888, 2019.

3. Hanna MG, Badrising UA, Benveniste O, Lloyd TE, Needham M, Chinoy H, Aoki M, Machado PM, Liang C, Reardon KA, de Visser M, Ascherman DP, Barohn RJ, Dimachkie MM, Miller JAL, Kissel JT, Oskarsson B, Joyce NC, Van den Bergh P, Baets J, De Bleecker JL, Karam C, David WS, Mirabella M, Nations SP, Jung HH, Pegoraro E, Maggi L, Rodolico C, Filosto M, Shaibani AI, Sivakumar K, Goyal NA, Mori-Yoshimura M, Yamashita S, Suzuki N, Katsuno M, Murata K, Nodera H, Nishino I, Romano CD, Williams VSL, Vissing J, Auberson LZ, Wu M, de Vera A, Papanicolaou DA, Amato AA; RESILIENT Study Group. Safety and efficacy of intravenous bimagrumab in inclusion body myositis (RESILIENT): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2b trial. *Lancet Neurol.* 18:834-844, 2019.

4. Mori-Yoshimura M, Yamashita S, Suzuki N, Katsuno M, Murata K, Nodera H, Teshima R, Inamura T, Nishino I, Aoki M. [Late phase II/III study of BYM338 in patients with sporadic inclusion body myositis (RESILIENT): Japanese cohort data]. *Rinsho Shinkeigaku.* 59:806-813, 2019.

\* 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