

「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

本研究班では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、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。2018 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、Remedy・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。患者会との連携も通じて病態解明・治療開発促進へも寄与している。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。

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。

骨格筋チャンネル病は、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。骨格筋チャンネル病の疫学データの更新、孤発性周期性四肢麻痺(SPP)の診断基準に関する検討とそ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 Rudy Japan の運用を進めた。

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。本研究の目的は、Schwartz-Jampel 症候群の臨床診断・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 年に全国で追跡調査を実施した。本調査の集計結果の解析を行い、AVM の実態を明らかにして、本疾患の「診療の手引き」の作成した。

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) 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。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必要項目を選定すると共に、Remudy を活用した患者登録に向けた調整を進める。また、診療の手引きの作成にむけた準備を進める。

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の診断を受けた例や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、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、国立精神・神経医療研究センター (NCNP) 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 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学、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骨格筋チャネル病(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ケ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、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 の調査も行なった。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。

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、候補遺伝子が類推可能な場合には、候補遺伝子のサンガー法によるシーケンス解析を行った。候補遺伝子が不明の場合には、whole exome sequencing (WES) 解析、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。継続的に日本神経学会より承認された診断の手引き書を関連領域学会に展開し、症例蓄積するとともに、整備していく。

自己貪食空胞性ミオパチー (AVM)では我々が 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 症例について、2017 年に全国で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。さらに、本疾患を診療する上で必要な診断基準や臨床検査、治療について盛り込んだ「診療の手引き」の作成を目指した。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なう。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。

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。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2011年度に実施したMSS患者全国調査、2017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する。また、MSS症例の集積を継続する。

ベスレム・ウルリッヒミオパチーについてはNCNPの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、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。

骨格筋チャネル病に関しては遺伝性周期性四肢麻痺 (HypoPP) 例では *SCN4A* 遺伝子に変異をもつ HypoPP2 が相対的に多い傾向が見出された。本邦の SPP 患者を対象に、疾患感受性を示すバリエーション頻度を解析したところ、その頻度が有意に高く、SPP にも遺伝的素因が関与することが示された。オックスフォード大学、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、新しいタイプの双方向の患者レジストリ、Rudy Japan の運用を進めた。Rudy Japan の特徴として、QOL などの Patient reported outcome を前方視的に収集し予後・治療評価に活用可能であること、ダイナミックコンセンツトの概念を取り入れ追加データ収集が柔軟に可能なことなどが挙げられる。2017 年 12 月に運用を開始し、仮登録も含め、20 例以上の患者登録が得られ、順調に増加している。

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、神経筋疾患患者登録 Remudy の先天性筋無力症候群のレジストリへの登録を行うべく、11 例の新規先天性筋無力症候群疑い症例の解析を行った。ならびに過去の先天性筋無力症候群症例の WES 解析・WGS 解析を行った。

Schwartz Jampel 症候群ではこれまで神経内科以外の診療科より発掘された dyssegmental dysplasia (DD) の長期生存例について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、情報を集約した。遺伝子解析で、4 例に共通した HSPG2 変異が検出され、この変異をホモ接合で持つ症例は骨変化が重度であり、臨床的に Silverman-Handmaker type of dyssegmental dysplasia (DDSH) と診断されていた。

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より、本邦において Danon 病患者 20 家系 39 例 (男:女 = 17 : 22) を確認し、現在、12 家系 19 例 (男:女 = 8 : 11) が生存していた。死亡していた 20 例の死因は、心不全が 19 例で、悪性腫瘍が 1 例であった。また別の 1 例を除く残り全例が心筋症を有し、一部は重症心不全を呈した。女性 1 例において心臓移植が実施され、5 例が移植待機例であった。左心補助人工心臓植込み例も含まれていた。発症における国内での地域の分布差はなく、*LAMP-2* 遺伝子変異部位も、2 家系を除い

て、すべての家系で異なっていた。また de novo と考えられる家系が 10 家系で認められた。一方、原因遺伝子 *VMA21* の変異を見出して遺伝学的に確定した X-linked myopathy with excessive autophagy (XMEA) 患者は、4 家系 12 例を見出した。さらに、成人発症型 1 家系 1 例を確認した。

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。感受性遺伝子に関する多例を用いて検討を続ける。2017 年 3 月までに全国アンケートによる患者数調査を行い論文発表した。また、ノバルティスによる国際共同治験である BYM-338 治験についても結果を論文発表した。

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 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。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。

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 *SIL1* 変異による 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%)、生検筋における縁取り空胞の存在(100%)が診断価値の高い項目であり、レジストリ構築時の必須項目と考えられた。一方、新規の MSS 患者 2 例を見だし、*SIL1* 変異を同定した。

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。2016 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、症例の蓄積を続けている。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。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。本邦と英国との比較を通じて、国や文化などの違いと疾患の問題点との関連などを検討する貴重な情報を得られることが見込まれる。

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 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(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関連する可能性が見出された。

自己貪食空胞性ミオパチー(AVM)の全国実態調査結果を踏まえて、AVM の診療の手引きを作成した。来年度には、この診療の手引きを実際の臨床現場での活用状況や内容の再検討を踏まえて、検証を行う予定である。今後、臨床病型の再分類を検討する必要があると考える。

先天性ミオパチーは現時点での登録者数は 49 名であるが、登録者および登録待機数は徐々に増加傾向にあり、登録数の増加が見込まれる。内訳では、その多くが、筋生検または遺伝子解析がなされている例である。本登録の目的が本邦の診断の現状を知ることとも目的としているため、筋生検または遺伝子解析で確定診断されなかった例も登録対象者であることを、登録対象者となる可能性のある患者に周知を行っていくことも今後の課題であると考えられた。

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。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。

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 MSS の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。また、希少難病であるが故、持続的な症例の蓄積が不可欠である。

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。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.

5. Kawaguchi N, Izumi R, Kobayashi M,

Tateyama M, Suzuki N, Fujishima F, Fujimori J, Aoki M, Nakashima I. Extranodal NK/T-cell Lymphoma Mimicking Granulomatous Myositis. Intern Med. 58:277-282, 2019.

6. Kitajima Y, Suzuki N, Nunomiya A, Osana S, Yoshioka K, Tashiro Y, Takahashi R, Ono Y, Aoki M, Nagatomi R. The Ubiquitin-Proteasome System Is Indispensable for the Maintenance of Muscle Stem Cells. Stem Cell Reports. 11:1523-1538, 2018.

7. 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. 3:1-7, 2018.

* 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