

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)

難治性筋疾患の疫学・自然歴の収集および
治療開発促進を目的とした疾患レジストリー研究

H26 - 難治等(難) - 一般 - 086

平成 28 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 木村 円

平成 29 年(2017 年) 3 月

目 次

総括研究報告

難治性筋疾患の疫学・自然歴の収集および治療開発促進を目的とした 疾患レジストリー研究

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

木村 円
Kimura En

1

分担研究報告

1. 筋チャンネル病および関連疾患(筋強直性ジストロフィー)の患者登録構築とその活用

大阪大学大学院
医学系研究科 保健学専攻

高橋 正紀
Takahashi Masanori

7

2. 本邦におけるDM2調査研究

自治医科大学
医学部 内科学講座 神経内科学部門

松浦 徹
Matsuura Tohru

11

3. 眼咽頭型筋ジストロフィーの患者レジストリー構築に関する研究

熊本大学大学院
生命科学研究部 神経内科学

山下 賢
Yamashita Satoshi

13

4. 日本人ジスフェルリン異常症の遺伝子検索への次世代シーケンサーの導入

東北大学大学院
医学系研究科 神経内科学

青木 正志
Aoki Masashi

19

5. 希少筋疾患の患者登録事業についての検討

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

森 まどか
Mori-Yoshimura Madoka

23

6. 先天性筋疾患の患者登録システム

国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター
病院 小児神経科

石山 昭彦
Ishiyama Akihiko

25

7. 先天性ミオパチーの疾患レジストリー研究

川崎医科大学
神経内科学

大澤 裕
Ohsawa Yutaka

29

8. 先天性筋無力症候群疾患登録システム樹立 名古屋大学 医学系研究科 神経遺伝情報学	大野 欽司 <i>Ohno Kinji</i>	31
9. デュシェンヌ型筋ジストロフィーの治療薬開発の臨床試験における 方法論的課題に関する研究 京都大学大学院 医学系研究科 社会健康医学系専攻 医療統計学専攻	米本 直裕 <i>Yonemoto Naohiro</i>	35
10. 希少疾患の系統的レビュー作成に関する考察 京都大学大学院 医学研究科 社会健康医学系専攻 健康増進・行動学分野	渡辺 範雄 <i>Watanabe Norio</i>	37
研究成果の刊行に関する一覧表		41

参考資料

資料1 先天性筋疾患患者登録のご案内、登録用紙

難治性筋疾患の疫学・自然歴の収集および治療開発促進を 目的とした疾患レジストリー研究

主任研究者 木村 円¹⁾

研究要旨

正確な診断に基づく臨床情報を収集、難治性筋疾患の疫学・自然歴を解明し、新規治療開発を目指した治験・臨床研究の実施を円滑にし、また施策への貢献を目的とした全国規模のレジストリーを構築することを目的とした。国際的な協調のもと神経筋疾患患者情報登録 Remudy を運用してきたノウハウを活かし、セキュリティに優れたウェブ登録システムにより、特に要望が大きい疾患群について、新・難病対策事業を補完し臨床研究基盤整備を推進した。

A. 研究目的

難治性筋疾患について、全国に孤在する患者のレジストリーを構築することにより、それぞれの疾患の疫学・自然歴を明らかにし、臨床研究の実施を円滑にするとともに難治性疾患の施策に重要な情報を提供することを目的とした。

難治性筋疾患はその全てが稀少性疾患であることから、正確な診断に基づく疾患の疫学や自然歴の情報を得ることが難しく、新しい治療法を患者の元へ届けるために必要な臨床研究・治験の計画や実施に困難がある。一方で、近年の遺伝子解析技術の進歩によって難治性筋疾患の原因遺伝子が解明され、診断技術が進歩し、治療を目指した開発研究が進展した。我々は、国立精神・神経医療研究センター (NCNP) において筋ジストロフィーの患者が主体的に登録し、しかも正確な遺伝子診断・臨床情報から構成されるナショナルレジストリー Remudy の構築を進め、成果を上げてきた(1-4)。患者・支援団体・研究者からの要望も大きいミオトニー症候群、先天性ミオパチー等の難治性筋疾患について正確な遺伝子診断に基づく疾患レジストリーを構築し、臨床研究基盤を整備することが必要と考えた。

B. 研究方法

本研究は観察研究として計画した。対象は、難治性筋

疾患のカテゴリーに含まれかつ遺伝子解析などの方法により診断が確定した難治性筋疾患の患者で、インフォームド・コンセントにより参加に同意した患者とした。登録項目は Remudy のフォームを参考にして調整し、臨床情報・遺伝情報の確認の体制、アウトプットなどを含め、専門家と相談しながらすすめていく体制とした。当初の計画では、対象疾患として以下の疾患群を挙げた。1) ミオトニー症候群(筋強直性ジストロフィーなど、H26 年度～)、2) ディスファリノパチー、3) 先天性筋無力症候群、4) 先天性ミオパチー(コラーゲン IV 異常症、ネマリソミオパチー他)。

登録方法として、研究に関する情報を Remudy、共同研究者の施設のホームページなど、及び専門の学会(神経学会、神経治療学会)等を通じ公開した(5)。インフォームド・コンセントに同意し、登録を希望する患者本人が、原則として医師に受診したうえで必要事項を確認し、ウェブ登録システムを経由して登録する方法を準備した。具体的には依頼者自身が初期登録を行うとシステムから ID とパスワード(PW)を通知され、以後はこの ID と PW によって入力を行うものとした。必要に応じ登録用紙を準備し、患者情報登録事務局へ書留により郵送での登録方法も受け付けた。登録情報は、個人情報(氏名、住所、生年月日、e-mail アドレスなど)と臨床情報(遺伝子解析など診断に関する情報、進行度に応じて変化する臨床情報)

1) 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 臨床研究支援部

であり、連結可能匿名化され、独立して管理し、個人情報情報は情報セキュリティを強化した個人情報サーバに、連結可能匿名化された臨床情報はセキュリティに優れたクラウドサーバ(日立ソリューションズ「匿名バンクサービス」)で保守管理され、常時バックアップした。登録データは原則として1年に1回定期的に更新とし、登録情報に変更が生じた際は適宜更新を行った。また遺伝子変異が判明していないなど登録条件に満たない登録を希望する患者の場合は仮登録とし、遺伝子変異が判明するなど診断が確定した時点で登録の手続きを進めた。その際、必要に応じ遺伝子解析等を請け負う施設と連携して患者への便宜を図った。また登録者および協力する医療機関等向けに研究・医療に関する情報提供を継続して行った。

Remudy を利用した大規模臨床研究を行い治療薬の有効性を明らかにした実績に基づき、また世界でも最先端の日本発の技術による個人情報のセキュリティを備えたウェブ登録システムを開発し、患者自身が登録し、全国の大学・研究施設から疾患毎に臨床・遺伝学的専門家が情報の質を担保する新しい登録の仕組みを準備してきた。協力企業のクラウドサーバを用い厳重なバックアップを確保した上で、データの統計解析にはNCNPの基盤研究として整備されたSASのシステムを用いた。研究結果の公表は、集団として連結不可能匿名化された解析結果のみとし、学術論文、プレスリリース、ウェブサイトを通じて行った。研究利用目的の情報開示依頼については、登録情報利用及び情報提供審査委員会において公平な審査を行った上で、研究対象者個人が特定できないように完全に匿名化した情報のみを提供することとした。国際的なグローバルレジストリー等と共同で情報提供を行う場合も同様の手続きとした。

(倫理面への配慮)

本研究は、国立精神・神経医療研究センター倫理委員会の承認を得て実施された：筋強直性ジストロフィー患者登録(A2013-143)、先天性筋疾患登録(A2015-110)。また共同研究施設でも必要な倫理審査を受けて実施した。特に遺伝情報を含む個人情報を取り扱っており倫理面への配慮、情報管理体制には万全の体制をとって実施している。運用中のWeb登録システムは、日本の代表的企業が提供する最先端の匿名化技術を応用した厳密な情報セキュリティシステムを備え、厳重な個人情報の保護が担保される体制を保持した。

C. 研究結果

中央登録事務局：NCNP TMC 臨床研究支援部 (Remudy 患者情報登録部門)の一部とし、国立精神・神経医療研究センター研究開発費による Remudy 事務局のメンバーと相互に助け合い協調し円滑に運用された。登録システムの整備は国立精神・神経医療研究センターの運営費交付金において運用中のウェブ登録システム(日立製作所が担当)の活用を準備した。

- 1) ミオトニー症候群登録(大阪大学・高橋正紀分担研究者)：a) 筋強直性ジストロフィーの患者登録は開始後1年間安定して継続運用し、3月末現在で614名の遺伝子解析によって診断が確定した対象患者が登録された。協力医療機関169、協力医師251名であった。最初の登録から一年後を経過したものから順に情報更新をすすめた。また登録データの解析を行い、日本神経学会、日本難病医療ネットワーク学会などで報告、論文投稿を準備中(高橋分担研究者の項を参照)、またウェブサイト、メールによるニュースレターおよびRemudy通信を活用し情報発信を行った。ウェブ登録の準備をすすめ、またITを利用した患者—医療者間のコミュニケーションについて、第1回市民公開講座でアンケート調査を行いその結果を解析した。市民公開講座に参加した患者さんは、ITを利用したコミュニケーションに積極的であることがわかった(6)。また耐糖能障害を有する登録患者とその主治医に二次調査およびDDP4阻害薬の介入を伴う臨床研究(高田博仁研究協力者：NHO 青森病院)や、筋強直性ジストロフィーのQoLに関する臨床研究(学術振興会基盤研究：主任 木村円)のアナウンスも実施した。DM2 遺伝子診断に関する情報提供も行った(松浦分担研究者)。b) 非ジストロフィー性ミオトニー症候群と遺伝性周期性四肢麻痺に対応した患者登録システムを、Oxford大学の希少骨疾患のRudyプロジェクトと共同で構築の準備を進め、新たなインフォームドコンセントとして、ダイナミックコンセントの手法を導入し、SF36、INQoL、ESSなどPatient Reported Outcomeデータをweb上で患者が入力可能であり、製造販売後調査・自然歴研究などにも活用が期待されるシステムである。当該疾患の患者さんの協力のもと試用おこなない、一部修正・改良を加えほぼ完成した(<http://rudy.hosp.med.osaka-u.ac.jp/>)。2017年中を目処に試験運用を実施する予定とした。
- 2) ディスファリノパチー登録(東北大学・青木正志分担研究者)：dysferlinopathy 疑い患者の診断目的での遺伝子解析および症例の蓄積を継続した。また東北

大学を中心とした次世代シーケンサーを用いた遺伝子解析によって計 151 家系の dysferlin 変異を見いだした(7)。本邦で、治験の計画を作成している国際的な企業の担当者から臨床開発の計画の情報提供を受け班会議において共有した(厚生労働省先駆け審査指定制度にアプライ)。日本全国の研究者、患者会(日本筋ジストロフィー協会、遠位型ミオパチー患者会、ディスファリノパチー患者会)等とも相談を継続し調整を行った。厚生労働省健康局難病対策課とも相談の上、2017年4月以降は厚生労働省難病研究班(青木班、松村班)に移行し、継続して研究を進めることとなった。

- 3) 先天性筋無力症候群登録(名古屋大学・大野欽司分担研究者): 国内の患者はそのほとんど全てが名古屋大学で遺伝子診断されており極めて症例数が限られている超希少疾患であった。このため、次項の先天性ミオパチー登録とあわせて先天性筋疾患登録として、2016年8月から開始した。また先天性筋無力症候群の遺伝子解析では、未診断疾患イニシアチブ IRUD の成果としての遺伝子解析も行われるようになっており、これを包含した網羅的な疾患データベースの樹立の必要性にも言及した。
- 4) 先天性ミオパチー登録(国立精神・神経医療研究センター・石山昭彦分担研究者): 国内外の関係者と調整の上、登録内容を改良し、先天性ミオパチーと先天性筋無力症候群登録をも包含する形で先天性筋疾患登録として倫理委員会において承認を受け、2016年8月より登録を開始した。2017年3月末現在、5件の登録。登録のウェブサイトからも情報発信を継続して行うこととした。

また希少な筋疾患の患者登録についての検討では、国際協調や包括的な登録制度、指定難病事業との協調野本に勤めるべきとの結論を得た。指定難病登録制度との協調として、難病の患者に対する医療等に関する法律による指定難病登録の担当者とも、システムに関する情報を共有し、指定難病登録を補完しつつ臨床研究を進展させるための議論を行い、現状の課題に対応できる体制の構築を検討した(第4回希少疾患登録ワークショップ: 厚生労働科学研究 難治性疾患等克服研究事業「難病対策の推進に寄与する実践的プラットフォーム提供にむけた研究」(H28-難治等(難)-指定-001)松山班、精神・神経疾患研究開発費 26-7「国際協調に基づく臨床研究基盤としての神経筋疾患ナショナルレジストリーの活用と希少な難治性疾患への展開を目指した研究」木村班と共催)。

周知活動の一環として市民公開講座を、大阪、宮崎、弘前、仙台、山口、名古屋(平成28年度 日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業)「筋強直性ジストロフィー治験推進のための臨床基盤整備の研究」(松村班)と共同)実施した。疾患レジストリー及びこれらを用いた開発研究の方法論に関する課題のレビューを実施した。その中で、難治性筋疾患に関する治療開発の系統的レビューのための研究計画書を完成し、系統的レビューのレジストリーである PROSPERO に登録し、現在、レビューを継続した(渡辺範雄分担研究者)。また希少疾患の治療薬開発の臨床試験における方法論的課題に関して研究を行い、試験の効率的な実施のために、標準化された評価に基づく経時データ、前向きが多施設共同観察研究が必要であることも示された(米本直裕分担研究者)。

H28年2月13日に研究班会議を開催した。研究の進捗の報告を行い課題、問題点を抽出した。特にディスファリノパチーの登録推進に関して、進行中の新規治療薬開発の進捗、今後の方針などについて国際的な研究開発企業の責任者を含めての意見交換を実施した。

D. 考察

中央登録事務局を拡充整備し、先天性筋無力症候群、先天性ミオパチーを含む先天性筋疾患登録も開始した。筋強直性ジストロフィーを含むミオトニー症候群については大阪大学に登録事務局を設置し、患者・医療者からの問い合わせに対応しながら順調に登録をすすめることができている。ディスファリノパチーは患者会からの要望も強く、また臨床開発が進んでいるが、従来の筋ジストロフィー(三好型遠位型筋ジストロフィー、肢帯型筋ジストロフィー-II B型)と難治性筋疾患(三好型ミオパチー)にまたがるカテゴリーであり、各所での調整が困難であった。成人発症の難治性筋疾患をカバーする登録の枠組が考えられた。

本研究班が対象とする筋ジストロフィーと関連疾患群は、疾患分類上遺伝性難治性筋疾患領域に属する広い領域に含まれている。2017年3月時点では、厚労難治班として本研究班と、難治性筋疾患を対象とした難治・青木班、に加えて患者登録を先駆けて行ってきた神経筋疾患患者情報登録 Remudy を運用する NCNP 研究開発費による研究班の役割分担が重要である。現状の区分けを確認し、このうち本研究班による筋ジストロフィーおよび関連疾患の患者登録体制を、厚生労働省難病対策課の担当者とも相談し、筋ジストロフィーを対象とした難治・松村班の各ステークホルダーと調整、整備を行った。研

研究者の立場は難しく、将来的には指定難病登録に集約しこの情報を臨床研究として活用することが望ましいと考えられるが、現状の指定難病登録は疾病の重症度に応じた医療費補助の側面が重視されることから、a) 重症者が主たる登録者であり、治験・臨床研究の参加の候補となる軽症の患者は費用負担の問題があることから登録に積極的ではない、b) 診断および重症度に関する臨床情報は、登録者が医療費補助を受けやすいような社会的な側面からのバイアスを受けやすい。このことから、臨床研究に利用可能な実践的なデータベースとして情報の信頼性を担保することが難しく楽観視はできないと、現時点では結論づけた。将来的な整備が進展し、患者、医療者、登録主体、情報を研究に活用する研究者の全ての立場で、ストレスなくアクセスできる開かれた登録の仕組みとして発展することが望ましい。

E. 結論

正確な診断に基づき難治性筋疾患の疫学・自然歴を解明し、新規治療開発を目指した治験・臨床研究の実施を円滑にし、また施策への貢献を目的とした全国規模のレジストリーを構築した。現時点では、新・難病対策事業を補完する臨床研究基盤として重要な役割を果たしている。今後、新・難病対策事業による登録を臨床研究に利用するためにも、環境整備の進展とともに、議論を継続していく必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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):107-14, 2017.
- 2) Coathup V, Teare HJ, Minari J, Yoshizawa G, Kaye J, Takahashi MP, Kato K. Using digital technologies to engage with medical research: views of myotonic dystrophy patients in Japan. *BMC Med Ethics.* 2016;17(1):51.
- 3) Kuraoka M, **Kimura E**, Nagata T, Okada T, Aoki Y, Tachimori H, Yonemoto N, Imamura M, Takeda S:

Serum osteopontin as a novel biomarker for muscle regeneration in Duchenne muscular dystrophy, *Am J Pathol.*, 186(5): 1302-12, 2016.

- 4) Shimizu R, Ogata K, Tamaura A, **Kimura E**, Ohata M, Takeshita E, Nakamura H, Takeda S, Komaki H. Clinical trial network for the promotion of clinical research for rare diseases in Japan: muscular dystrophy clinical trial network. *BMC Health Serv Res.* 16: 241, 2016.
- 5) Takeuchi F, Komaki H, Nakamura H, Yonemoto N, Kashiwabara K, **Kimura E**, Takeda S. Trends in steroid therapy for Duchenne muscular dystrophy in Japan, *Muscle Nerve.*, 54(4): 673-80, 2016.
- 6) 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(1):146, 2016.
- 7) Nishikawa A, Mori-Yoshimura M, Segawa K, Hayashi YK, Takahashi T, Saito Y, Nonaka I, Krahn M, Levy N, Shimizu J, **Kimura E**, Goto J, Yonemoto N, Aoki M, Nishino I, Oya Y, Murata M: Respiratory and cardiac function in Japanese patients with dysferlinopathy. *Muscle Nerve.*, 53(3):394-401, 2016.

2. 学会発表

- 1) **Kimura E**, Nakamura H, Mitsuhashi S, Mori-Yoshimura M, Takahashi PM, Takeuchi F, Wu S, Zheng Y, Matsumura T, Komaki H, Nishino I, Kawai M, Dawkins H, Bérout C, Lochmüller H, Takeda S. Current status of dystrophinopathy national registry in Japan, 21st International Congress of World Muscle Society (WMS2016), Oct 4-8th, 2016, Granada, Spain.
- 2) **Kimura E**, Nakamura H, Mitsuhashi S, Mori-Yoshimura M, Takahashi MP, Takeuchi F, Wu S, Matsumura T, Komaki H, Nishino I, Kawai M, Takeda S. Remedy, Japanese national registry for neuromuscular diseases. 2nd Congress of The European Academy of Neurology, May 28th – 30th, 2016, Bella Center, Copenhagen, Denmark.
- 3) **Kimura E**, Nakamura H, Mitsuhashi S, Mori-Yoshimura M, Takahashi MP, Takeuchi F, Wu S,

Matsumura T, Komaki H, Nishino I, Kawai M, Takeda S. Current status of national neuromuscular patient registries in Japan: Remudy. The 15th Annual Asian and Oceanian Myology Center (AOMC) Scientific Meeting, May 25th-27th, 2016, Microelectronic and Information Systems & Research Building (MIRC Building), National Chiao Tung University, Hsinchu, Taiwan.

- 4) **木村 円**, 森まどか, 高橋正紀, 石山昭彦, 中村治雅, 小牧宏文, 西野一三, 川井 充, 武田伸一: 筋ジストロフィー患者レジストリーRemedy の経験 - 課題と今後, 第 23 回 日本遺伝子診療学会大会, 2016/10/6-8(7), バンクに関するシンポジウム, イイノホール, 東京
- 5) **木村 円**: 筋ジストロフィーのあたらしい治療, わかりやすく説明します, 第 3 回筋ジストロフィー医療研究会, 2016/10/14-15 (14), 名古屋国際会議場, 名古屋
- 6) **木村 円**: 神経筋疾患患者情報登録 Remudy, 第 2 回筋学会, 2016/8/5-6 (6) 13:20~15:32, 国立精神・神経医療研究センター ユニバーサルホール, 小平
- 7) 高橋 正紀, 尾方 克久, 久留 聡, 中森 雅之, 川井 充, 武田 伸一, 松村 剛, **木村 円**. 患者登録による本邦筋強直性ジストロフィー患者の遺伝学的ならびに医療の現況の解析 第 57 回日本神経学会学術大会, 2016 年 5 月 18 日 神戸国際会議場
- 8) 松村 剛, 高田 博仁, 久留 聡, 木村 隆, 小林 道雄, 高橋 正紀, **木村 円**. 筋強直性ジストロフィー患者登録 —登録データから見る診療実態の特徴— 日本難病医療ネットワーク学, 2016 年 11 月 18-19 日 名古屋

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

I. 参考文献

- 1] Nakamura H, Kimura E, Mori-Yoshimura M, Komaki H, Matsuda Y, Goto K, Hayashi YK, Nishino I,

Takeda SI, Kawai M. Characteristics of Japanese Duchenne and Becker muscular dystrophy patients in a novel Japanese national registry of muscular dystrophy (Remudy). *Orphanet J Rare Dis.* 2013;8(1):60.

- 2] Takeuchi F, Yonemoto N, Nakamura H, Shimizu R, Komaki H, Mori-Yoshimura M, Hayashi YK, Nishino I, Kawai M, Kimura E, Takeda S. Prednisolone improves walking in Japanese Duchenne muscular dystrophy patients. *J Neurol.* 2013;260(12):3023-9.
- 3] Mori-Yoshimura M, Hayashi YK, Yonemoto N, Nakamura H, Murata M, Takeda S, Nishino I, Kimura E. Nationwide patient registry for GNE myopathy in Japan. *Orphanet J Rare Dis.* 2014;9:150.
- 4] Bladen CL, Salgado D, Monges S, Foncuberta ME, Kekou K, Kosma K, Dawkins H, Lamont L, Roy AJ, Chamova T, Guergueltcheva V, Chan S, Korngut L, Campbell C, Dai Y, Wang J, Barisic N, Brabec P, Lahdetie J, Walter MC, Schreiber-Katz O, Karcagi V, Garami M, Viswanathan V, Bayat F, Buccella F, Kimura E, Koeks Z, van den Bergen JC, Rodrigues M, Roxburgh R, Lusakowska A, Kostera-Pruszczyk A, Zimowski J, Santos R, Neagu E, Artemieva S, Rasic VM, Vojinovic D, Posada M, Bloetzer C, Jeannet PY, Joncourt F, Diaz-Manera J, Gallardo E, Karaduman AA, Topaloglu H, El Sherif R, Stringer A, Shatillo AV, Martin AS, Peay HL, Bellgard MI, Kirschner J, Flanigan KM, Straub V, Bushby K, Verschuuren J, Aartsma-Rus A, Beroud C, Lochmuller H. The TREAT-NMD DMD Global Database: analysis of more than 7,000 Duchenne muscular dystrophy mutations. *Hum Mutat.* 2015;36(4):395-402.
- 5] Remudy website [Available from: remudy.jp.
- 6] Coathup V, Teare HJ, Minari J, Yoshizawa G, Kaye J, Takahashi MP, Kato K. Using digital technologies to engage with medical research: views of myotonic dystrophy patients in Japan. *BMC Med Ethics.* 2016;17(1):51.
- 7] Izumi R, Niihori T, Takahashi T, Suzuki N, Tateyama M, Watanabe C, Sugie K, Nakanishi H, Sobue G, Kato M, Warita H, Aoki Y, Aoki M. Genetic profile for suspected dysferlinopathy identified by targeted next-generation sequencing. *Neurol Genet.* 2015;1(4):e36.

筋チャンネル病および関連疾患(筋強直性ジストロフィー)の 患者登録構築とその活用

研究分担者 高橋 正紀¹⁾

研究協力者 松村 剛²⁾, 加藤 和人³⁾, 木村 円⁴⁾

研究要旨

筋チャンネル病及びその関連疾患には、周期性四肢麻痺、先天性ミオトニー、先天性パラミオトニー、筋強直性ジストロフィーなどいくつかの疾患がある。筋強直性ジストロフィーについては 2014 年 10 月より登録を開始し、登録数は 600 例に達するところである。遺伝学的検査、各種臨床検査について解析を行うとともに、本邦患者の治療状況など現況について明らかにした。また今年度より自然歴の基礎データとするため情報の更新も行った。さらに、治験や臨床研究への患者登録を活用する手始めとして、AMED 研究班の施行する二次調査や介入研究に関する協力や情報提供を行った。

その他の筋チャンネル病に関しては、双方向性の研究ツールを目指し、ICT を用いた患者登録として運用の準備がほぼ完了した。

A. 研究目的

希少疾患の臨床開発はその希少性ゆえに様々な困難が予想される。これを解決し、臨床開発を円滑に進めるためにも疫学や自然歴を明らかにすることが重要であり、ジストロフィノパチーを皮切りに神経筋疾患の患者登録が国立精神・神経医療研究センターによる Remudy として開始された。Remudy は治験・臨床研究の促進に成果を挙げ、ナショナルレジストリーとして国際協調に基づく研究にも貢献している。

筋チャンネル病及びその関連疾患には、周期性四肢麻痺、先天性ミオトニー、先天性パラミオトニー、筋強直性ジストロフィーなどいくつかの疾患がある。患者数が多く、国際的にも患者登録の必要性が最も高い、筋強直性ジストロフィーについては 2014 年 10 月より登録を開始し、登録患者数は 600 例に達するところである。遺伝学的検査、各種臨床検査、治療状況などについて解析を行い、臨床研究への活用についても検討した。

また、そのほかの筋チャンネル病については患者数が非常に少ない疾患であり、診断確定患者は遺伝子解析を行っている数施設で把握できている。これら疾患については、治験のための患者登録というよりも、未診断患者の

診断確定や臨床研究を主目的とすべきと考えられることから、双方向性の研究ツールを目指した ICT を用いた患者登録について検討すべきと考えられる。

B. 研究方法

筋強直性ジストロフィーの患者登録データについて、診断・年齢・性別・居住都道府県・ADL などの背景情報について解析を行った。遺伝子診断情報については、発症年齢とリピート長の相関について検討した。また、心臓伝導障害、呼吸障害、耐糖能障害の治療の現況について、関連する検査データと照らし合わせて検討した。臨床研究への活用については、AMED の「筋強直性ジストロフィー治験推進のための臨床基盤整備の研究」班の施行する二次調査や介入研究に関する協力や情報提供を行った。

そのほかの筋チャンネル病の登録のための準備として、オックスフォード大の Jane Kaye、Kassim Javaid らが遺伝性骨疾患で行っている Rudy プロジェクトについて、情報提供を受け、大阪大学で筋チャンネル病の登録に利用するため、登録サイトの日本語化などの作業を行った。

1) 大阪大学大学院 医学系研究科 保健学専攻機能診断科学

2) 独立行政法人国立病院機構 刀根山病院

3) 大阪大学大学院 医学系研究科 医の倫理と公共政策学

4) 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

(倫理面への配慮)

本研究は「神経筋疾患(筋強直性ジストロフィーおよび関連疾患)の患者情報登録システムの構築及び効率的な運用に関する研究」および「情報通信技術を用いた患者参加型の新しい臨床研究」として大阪大学医学部附属病院臨床研究倫理審査委員会の承認を受けている。実際患者登録に際し、すべての登録患者ならびに協力医師から書面で同意を取得している。

C. 研究結果

筋強直性ジストロフィーの患者登録には、全国から登録申し込みがあり、今年度末には申し込み患者は600名に達する見込みであり、順調に増加している。登録データの更新も2016年8月から開始し、150名以上についての、データが更新された。

登録患者の診断は、古典的 DM1 が 86%、先天性 DM13%である。平均年齢は 42 歳。独歩可能が約 6 割、装具歩行 26%、歩行不能が 17%である。年齢、ADL などからは幅広い患者の登録が進んでいることがうかがえたが、都道府県別の人口 10 万人あたりの登録患者数は、青森県では 3 名以上なのに対し、1名も登録のない県も 7 県あり、都道府県による登録状況にかなりの違いが存在した。

治療面では、心臓伝導障害のハイリスクとされる PR>240ms, QRS>120ms を満たす患者は 27%いるのに対し、ペースメーカー(PM)/植込み型除細動器(ICD)の装着は 1.7%のみと欧米との違いが改めて浮き彫りとなった。糖尿病の治療薬剤としては、近年上市された DDP4 阻害薬がトップとなっていた。本症のインスリン抵抗性という病態に基づきピグアナイドの使用も多かった。

上市されてまだ新しい DDP4 阻害薬が本症の耐糖能障害に有用であるのかどうか、AMED の「筋強直性ジストロフィー治療推進のための臨床基盤整備の研究」班で検討していることから、その依頼に応じ使用患者および主治医に対する二次調査配布に協力するとともに、DDP4 阻害薬を用いた臨床研究について情報提供を行った。

オックスフォード大の Jane Kaye, Kassim Javaid らが遺伝性骨疾患で行っている Rudy プロジェクトについての情報提供を受け、共同で日本語化を行い、現在最終運用チェックを行っている。近日公開運用開始の予定である。同意書を電子的に送信することを認めたことに加え、同意内容を途中でいつでも web 上で変更できるダイナミックコンセントの概念など、ICT の時代にふさわしい先進的な試みをいくつも取り入れている。

D. 考察

筋強直性ジストロフィーの患者登録については、600 例の症例蓄積があることから、遺伝学的解析、臨床検査、治療に関する解析が可能であった。今後のより詳細な解析に加え、登録更新情報を活かした自然歴データとしての利用や、臨床研究への活用が期待される。

患者登録データの解析により、上市されてまだ新しい DDP4 阻害薬が広く使われていることが分かった。そこで、AMED 研究班と協力し、本剤の使用について、登録患者のうちの使用経験者とその主治医に対し、調査票を送付し実態調査に協力した。今後も患者登録を活用し、診療に役立つエビデンス創出を行うことが期待される。

その他の筋チャンネル病に関して、双方向性の研究ツールを目指した ICT を用いた患者登録としてすでに運用を開始し成功を収めているオックスフォード大の全面的な協力が得られることとなった。患者参加やダイナミックコンセントといった新たな取り組み・考え方が、本邦の患者・社会・研究者においてどのように受け止められ評価されていくのかを検証していくことは非常に興味深い。

E. 結論

筋強直性ジストロフィーの患者登録については、順調な症例蓄積が得られ、患者の現況、現在の医療管理の状況などが明らかとなった。登録情報の更新による自然歴研究への活用が可能になり、さらに web 登録が可能となった。さらに今年度は臨床研究への活用もできた。その他の筋チャンネル病について、双方向のコミュニケーションが可能な ICT を用いた登録システムが完成し、患者 QOL を中心としたデータが収集できるようになった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Coathup V, Teare HJ, Minari J, Yoshizawa G, Kaye J, Takahashi MP, Kato K. Using Digital Technologies to Engage with Medical Research: Views of Myotonic Dystrophy Patients in Japan. BMC Medical Ethics 2016 Aug 24;17(1):51.
- 2) 高橋 正紀 稀少遺伝性難病の開発研究の現状と課題 生産と技術 2017, 69(1):79-83
- 3) 高橋 正紀, 松村 剛, 木村 円 筋強直性ジストロフィー—患者レジストリーと治験・臨床研究 神経内科 2016, 86(6):646-651

2. 学会発表

- 1) 高橋 正紀, 尾方 克久, 久留 聡, 中森 雅之,
川井 充, 武田 伸一, 松村 剛, 木村 円.
患者登録による本邦筋強直性ジストロフィー患者の
遺伝学的ならびに医療の現況の解析 第57回日本
神経学会学術大会
2016年5月18日 神戸国際会議場

- 2) 松村 剛, 高田 博仁, 久留 聡, 木村 隆,
小林 道雄, 高橋 正紀, 木村 円.
筋強直性ジストロフィー患者登録 —登録データか
ら見る診療実態の特徴— 日本難病医療ネットワー
ク学会
2016年11月18-19日 名古屋

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

本邦における DM2 調査研究

研究分担者 松浦 徹¹⁾

研究要旨

筋強直性ジストロフィー 2 型 (DM2) の遺伝子変異は、ZNF9 遺伝子イントロン 1 上の CCTG リピート異常伸長である。DM2 はヨーロッパ系白人に認めることが多いが、本邦を含めたアジアでの実態調査は十分になされていない。DM2 の臨床症状は幅広く、その程度は DM1 に比べ遥かに軽度であることから、見過ごされている症例が少なからず存在する可能性がある。全国の神経内科関連施設から DM1 遺伝子変異を否定され、臨床的に DM2 を疑われた症例の、DM2 遺伝子診断を継続して行っている。これまでのところ DM2 3 家系を見出している。現時点で、本邦における DM2 は稀少疾患であるが、その実態を明らかにする臨床遺伝研究が急務である。

A. 研究目的

日本の筋強直性ジストロフィーはタイプ 1 (DM1) しかないと考えられてきたが、2008 年に筋強直性ジストロフィータイプ 2 (DM2) も本邦に存在することを我々は初めて報告した (Saito T et al. *Neurogenetics* 2008)。そこで、本邦における DM2 頻度、臨床症状の特徴を調査すると共に、DM2 として神経・筋疾患患者登録センター (Remudy) 患者情報登録を目指す。

B. 研究方法

全国の神経内科関連施設より臨床的に DM2 を疑われた症例から抽出された DNA を用いて、DM2 リピートの PCR 解析、repeat-primed PCR 法を用いて DM2 遺伝子変異の有無を前年度に引き続き検索した。DM2 リピート PCR 解析で異なるリピート数を持つヘテロ症例はその時点で DM2 を除外し、単一アレルを示す症例に repeat-primed PCR 法を施行し、CCTG 伸長変異の有無を検討した。この結果 CCTG 伸長変異の存在を確認した症例に、サザンブロット解析を施行し、伸長変異サイズ (リピート数) を解析した。

(倫理面への配慮)

遺伝子診断にあたり、各施設のヒトゲノム研究審査委

員会などにて全て承認済みであった。遺伝子診断時にすべての患者から同意を文書にて取得した。研究への参加は患者の自由意思に基づくこと、同意の撤回が自由にできること、連結可能匿名化を行い個人情報保護に最大限の配慮をすることなど、文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第 1 号の「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」などを遵守し行った。

C. 研究結果

DM1 と比較した DM2 の臨床的特徴は、成人高齢発症が多く、その筋障害が近位筋優位であること、ミオトニア現象が経過を通じて目立たない事が多いことである。また、症状に多様性があることに注意を要する。これまでのところ、本邦には DM2 の 4 家系が存在し、7 症例を確認している。糖尿病や白内障の浸透率は 100% に近く、両症を合併し DM1 が否定された患者には積極的に遺伝子診断することが、DM2 診断に重要であると思われる。

D. 考察

これまでの調査から、DM2 は稀少疾患であると考えられるものの、本邦にも複数家系が存在する事が確認されている。Remudy 患者情報登録部門では、2014 年 10 月

2 日より筋強直性ジストロフィーの登録を開始しており、DM2 患者 1 名が登録された。

E. 結論

本邦にも DM2 の複数家系が存在している。欧米症例との臨床遺伝学的な比較検討が必要である。DM1 に比べその臨床症状がマイルドで、臨床診断が困難であること、遺伝子診断施行率の低さが、その診断を妨げている。Remudy における患者登録を通して、本邦 DM2 の正しい理解に努めたい。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Chen G, Masuda A, Konishi H, Ohkawara B, Ito M, Kinoshita M, Kiyama H, Matsuura T, Ohno K. Phenylbutazone induces expression of MBNL1 and suppresses formation of MBNL1-CUG RNA foci in a mouse model of myotonic dystrophy. **Sci Rep**. 2016 Apr 29;6:25317. doi: 10.1038/srep25317.
- 2) Mashiko T, Sakashita E, Kasashima K, Tominaga K, Kuroiwa K, Nozaki Y, Matsuura T, Hamamoto T, Endo H. Developmentally-regulated RNA-binding Protein 1 (Drb1)/RNA-binding Motif Protein 45 (RBM45), a Nuclear-cytoplasmic Trafficking Protein, Forms TAR DNA-binding Protein 43 (TDP-43)-mediated Cytoplasmic Aggregates. **J Biol Chem** 2016; 291:14996-15007.

2. 学会発表

- 1) Shimazaki H, Matsuura T. Novel compound heterozygous mutations of SPG11 gene in sporadic spastic paraplegia with thin corpus callosum. The 13th International Congress of Human Genetics. Kyoto, Japan, April 3-7, 2016.
- 2) Mashiko T, Sakashita E, Kasashima K, Tominaga K, Kuroiwa K, Matsuura T, Endo H. Inhibition of nuclear-cytoplasmic trafficking of Drb1/RBM45 induces toxic cytoplasmic aggregates. The 21st Annual Meeting of the RNA Society. Kyoto, Japan, June 28-July 2, 2016.

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

眼咽頭型筋ジストロフィーの患者レジストリー構築に関する研究

研究分担者 山下 賢¹⁾

研究協力者 道鬼 つかさ¹⁾, 俵 望¹⁾, 張 霄¹⁾, 張 子微¹⁾, 松尾 圭将¹⁾, 安東 由喜雄¹⁾

研究要旨

眼咽頭型筋ジストロフィー(OPMD)は進行性の嚥下障害、眼瞼下垂、四肢筋力低下を来す遺伝性難治性筋疾患である。原因遺伝子として poly (A) binding protein, nuclear 1 (PABPN1) 遺伝子のエクソン 1 領域での GCN リピートの伸長が同定されているが、その詳細な病態は不明である。また種々の臨床試験が進行中であるが、希少疾病ゆえに患者リクルートが障壁の一つとなっている。本研究では、OPMD 患者検体およびモデルマウスを用いて病態を研究し、根治的治療法の開発を目指すことと、文献レビューを通じて多彩な臨床症状を評価しうる Remudy による OPMD 患者レジストリーの登録項目を選定することを目的とした。OPMD 患者臨床検体と異常伸長 PABPN1 マウスでは、ragged-red fiber や SDH 濃染・COX 陰性の筋線維が散見された。生化学的および病理学的解析により、本マウスにおいて PABPN1 はミトコンドリア外膜の細胞質側に局在する可能性が示され、電子伝達系酵素複合体の発現が低下していた。文献レビューでは、従来考えられた以上に OPMD の症候は多彩である可能性が示された。これらの結果を踏まえて、Remudy による OPMD 患者登録用紙案を作成した。OPMD の治療戦略の一つとしてミトコンドリア機能の賦活が考慮されるとともに、多彩な臨床症状、筋病理所見、遺伝子情報を包括し、国内外のレジストリーと連携可能な OPMD 患者レジストリーの構築および活用は、病態および治療研究の促進に不可欠である。

A. 研究目的

眼咽頭型筋ジストロフィー (Oculopharyngeal muscular dystrophy: OPMD) は 40 歳代以降に発症し、進行性の嚥下障害、眼瞼下垂、四肢近位筋の筋力低下を来す常染色体優性遺伝性あるいは劣性遺伝性の難治性筋疾患である。原因として、*poly (A) binding protein, nuclear 1 (PABPN1)* 遺伝子のエクソン 1 領域での GCN リピートの伸長が同定されており、野生型で 10 回のリピートが 12 ~ 17 回に増加している。臨床試験として、嚥下障害に対する輪状咽頭筋への自家筋芽細胞移植や PABPN1 蛋白凝集抑制剤であるトレハロース経静脈的投与などが進行中であるが、希少疾病ゆえに患者リクルートが障壁の一つとなっている。

本研究の目的は、1) OPMD 患者検体およびモデルマウスを用いて病態を研究し、根治的治療法の開発を目指すことと、2) 多彩な臨床症状を評価しうる Remudy による

OPMD 患者レジストリーの登録項目を選定することである。

B. 研究方法

- OPMD 患者臨床検体とモデルマウスにおけるミトコンドリア異常の検討
 - 当施設で作成した、CAG プロモーター下に(GCN)13 を含む変異 PABPN1 cDNA を発現するトランスジェニックマウス¹⁾と OPMD 患者骨格筋組織について、Gomori トリクローム変法染色およびチトクローム c 酸化酵素(COX)染色、succinate dehydrogenase (SDH) 染色を行い、ミトコンドリア障害を評価した。
 - 異常伸長 PABPN1 トランスジェニックマウスの下肢筋よりミトコンドリア分画を抽出し、PABPN1 蛋白の局在を検討した。また抗 PABPN1 抗体を用いた免疫染色により、PABPN1 の局在をミトコンドリアマーカーである VDAC や核マーカーである DAPI と比較した。

1) 熊本大学大学院生命科学研究部 神経内科学

- 3) 異常伸長 PABPN1 マウスより抽出したミトコンドリア分画に対して、Proteinase K protection assay を行い、ミトコンドリア内での局在を解明した。
- 4) ミトコンドリア機能障害の有無を明らかにするために、電子伝達系酵素複合体の発現をウェスタンブロット (Total OXPHOS WB antibody cocktail, Abcam plc, Cambridge, UK) を用いて評価し、本マウスと対照マウスを比較した。

2. OPMD 患者コホートにおける臨床症状に関する文献レビュー

Pubmed により「oculopharyngeal muscular dystrophy and symptoms」のキーワードで検索しヒットした文献より、OPMD 患者コホートにおける臨床症状に関する文献レビューを行い、OPMD 各症状の特徴と出現頻度を解明した。

3. OPMD 患者レジストリーの登録項目選定

国際的な OPMD 患者レジストリーの現状を調査し、レジストリーの登録項目に関して共有データとその他の補足データの登録項目を選定し、最終的には臨床研究の基盤として OPMD 患者登録システムを構築する。

(倫理面への配慮)

本研究の実施にあたっては、熊本大学大学院生命科学研究部等疫学・一般研究倫理委員会で審査を受け、承認された。

C. 研究結果

1. OPMD 患者臨床検体とモデルマウスにおけるミトコンドリア異常の検討

- 1) 異常伸長 PABPN1 マウスの筋病理学的解析では、10 週齢時に眼輪筋に筋原性変化が出現し、17~23 週齢では眼輪筋の変性が進行すると共に、咽頭筋や下肢筋にも筋原性変化が顕在化した。さらに Gomori トリクローム変法染色で ragged-red fiber (RRF) が散見され、SDH 染色にて濃染され COX 染色性が低下した筋線維が観察された。また OPMD 患者骨格筋組織においても同様の所見が認められた。
- 2) 異常伸長 PABPN1 マウスの下肢骨格筋を摘出し、生化学的手法によりミトコンドリア分画を抽出し、抗 PABPN1 抗体によるウェスタンブロットを行ったところ、細胞質およびミトコンドリア分画ともに PABPN1 が検出された。また同マウス骨格筋組織における免疫染色を用いた解析では、PABPN1 の発現ピークは核マー

カーである DAPI と一致するとともに、ミトコンドリアマーカである VDAC と一致するものもみられた。

- 3) PABPN1 のミトコンドリア内でのさらなる局在を解明するために、Proteinase K protection assay を行ったところ、ミトコンドリア外膜に局在する VDAC は Proteinase K (PK) 濃度が 2.5 $\mu\text{g/ml}$ の段階で完全に消化された一方、PABPN1 は PK 濃度が 0.625 $\mu\text{g/ml}$ の段階で完全に消化されており、PABPN1 はミトコンドリア外膜の細胞質側に局在する可能性が示された。
- 4) ミトコンドリア機能障害の有無を明らかにするために、電子伝達系酵素複合体の発現を解析したところ、複合体 ~ すべての発現が対照マウスに比較して、異常伸長 PABPN1 マウスで低下していた。各種複合体の発現は 3 および 6、12 月齢いずれのマウスでも同様であり、加齢と複合体発現量の低下に関連性は見出されなかった。

2. OPMD 患者コホートにおける臨床症状に関する文献レビュー

Pubmed により「oculopharyngeal muscular dystrophy and symptoms」のキーワードで検索したところ、261 の文献がヒットした。これらの文献をレビューすると、OPMD の三大症状は眼瞼下垂 (眼瞼挙筋障害) および嚥下障害 (口腔咽頭筋障害)、四肢筋力低下であるが、これらの症状の出現頻度には偏りがあることが判明した。イスラエル、ケベック、ウルグアイ、ニューメキシコ、フランス、オランダ、ドイツ、イタリアからの報告では、眼瞼下垂はほぼ 100% に共通して見られる一方、嚥下障害は 62~100%、さらに四肢筋力低下は 20~81% と幅があった²⁾。OPMD は眼瞼下垂より発症し、四肢筋力低下や嚥下障害に進展する症例が最も多いが、中には、四肢筋力低下から発症する症例もあり、他疾患と誤診されている可能性がある。心機能異常に関する報告は見られなかったが、呼吸機能については 1 秒量が平均 16% 低下、60 歳以上の患者では 20% 以上低下しているとの報告がある³⁾。また認知機能については、前頭機能、とくに遂行機能障害を示唆する報告⁴⁾ もみられた。さらにステロイド治療に反応しない慢性軸索障害性多発神経根症を合併した OPMD の症例報告⁵⁾ もあり、従来考えられた以上に OPMD の症候は多彩である可能性が示された。

3. OPMD 患者レジストリーの登録項目選定

海外での OPMD 患者レジストリーとしては、ニュー

メキシコ大学による OPMD 患者レジストリーの基準が報告されており、希少疾病の共通項目に加えて OPMD 独自の登録項目を含めた患者アンケートによって構成されている⁶⁾。このレジストリーを用いた研究では、OPMD 患者において健康関連 QOL が一般的に低下しており、身体側面の QOL サマリースコアは精神的側面のスコアよりも有意に低下していた⁷⁾。さらに下肢身体機能は、身体的側面の QOL サマリースコアと強く相関することが示された。また嚥下関連 QOL を検討した研究では、OPMD 患者において嚥下関連 QOL が一般的に低下していることが示された一方、天井効果や床効果により OPMD における嚥下障害関連 QOL の評価には SWAL-QOL が必ずしも適切ではないことも示唆された⁸⁾。

OPMD のレジストリーに関しては、ENMC より臨床データ収集提案がなされており、共有データとして生年月日、性別、リピーサイズ、変異シーケンス、国籍、人種、眼瞼下垂および嚥下障害、上肢および下肢近位筋筋力低下の発症年齢が含まれ、補足的データとして Quality of life、MRC スコア(三角筋、腸腰筋)、遠位筋筋力低下、筋力計による評価、水飲みテスト、他の運動機能テスト、核医学を用いた嚥下評価、舌圧、嚥下造影検査、舌エコー検査、腰筋などの MRI 検査が推奨されている⁹⁾。

図 1. OPMD 患者登録用紙案(表)

使いやす使用 <input type="checkbox"/> 一日のうち部分的に使用 <input type="checkbox"/> 一日中使用 <input type="checkbox"/> 未使用 使いやす開始年齢 ()歳	呼吸機能 <input type="checkbox"/> 呼吸機能検査未実施 <input type="checkbox"/> 呼吸機能検査実施 → VC()ml %VC()% VFC()ml %VFC()% 測定日:西暦()年()月()日
上肢筋力低下 <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり → □遠位 □近位 □両方(発症年齢)歳	人工呼吸器の使用 <input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ → 種類 <input type="checkbox"/> 鼻マスク <input type="checkbox"/> 気管切開 使用状況 <input type="checkbox"/> 一日中使用 <input type="checkbox"/> 一日のうち部分的に使用 人工呼吸器使用開始年齢()歳
上肢の運動動作 <input type="checkbox"/> 自立 <input type="checkbox"/> 遠く指先が動作はできる <input type="checkbox"/> 複雑的な工夫や器具を用いなければならない <input type="checkbox"/> 全面的に介助が必要	心機能 <input type="checkbox"/> 心機能検査未実施 <input type="checkbox"/> 心機能検査実施 → EF()% FS()% 測定日:西暦()年()月()日
嚥下障害 <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり(発症年齢)歳 → □嚥下障害はあるが、日常生活に支障はない <input type="checkbox"/> 多少の支障はあるが、ほとんどこなせる <input type="checkbox"/> 多大な支障があるが、何とか従事できる <input type="checkbox"/> 非常に困難、あるいは従事不能である	心臓合併症 <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり → □不整脈(発症年齢)歳 <input type="checkbox"/> 心臓病(発症年齢)歳 <input type="checkbox"/> 心臓病(発症年齢)歳
外眼筋麻痺 <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり(内容:) 発症年齢()歳 → □外眼筋麻痺はあるが、日常生活に支障はない <input type="checkbox"/> 多少の支障はあるが、ほとんどこなせる <input type="checkbox"/> 多大な支障があるが、何とか従事できる <input type="checkbox"/> 非常に困難、あるいは従事不能である	最近の血清CK(クレアチンキナーゼ)値 ()IU/L → □正常 □高値 □極高 測定日:西暦()年()月()日
構音障害 <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり(発症年齢)歳 → □間欠的に不明瞭もしくは鼻声 <input type="checkbox"/> 常に不明瞭もしくは鼻声、しかし聞いて理解可能 <input type="checkbox"/> 聞いて理解するのが困難	患者本人の同意能力 <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> 15歳未満(0~14歳まで)
嚥下障害 <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり(発症年齢)歳 → □まれにむせる <input type="checkbox"/> 頻回にむせるため、食事の変更が必要 窒息や嚥下性肺炎の既往 <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり(発症年齢)歳 嚥下障害に対する手術・治療 <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり(発症年齢)歳	現在の治療参加 <input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> はい(治療名:) 過去の治療参加 <input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> はい(治療名:) 医師署名(白字) このデータは医療目的にのみ収集されており、医師の承諾のもとに作成されたものであることを保証します。 医師署名日付 西暦()年()月()日 医師名(フルネーム)を記入してください
検査実施の有無 <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり → □検査(開始年齢)歳	注意 <input type="checkbox"/> 患者さま記入欄 <input type="checkbox"/> 担当医師記入欄 送付先: 〒187-8551 東京都小平市小川東町4-1-1

図 2. OPMD 患者登録用紙案(裏)

OPMD(眼咽頭筋型ジストロフィー) 患者登録用紙 新規	
記入日 西暦()年()月()日	血縁 <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明 <input type="checkbox"/> あり → □親がいとこ同士 <input type="checkbox"/> それ以外(具体的に:)
ID(病院、カルテ番号) 病院名 () カルテ番号 ()	合併症 <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり → □認知症 □脳血管障害 □感覚障害 <input type="checkbox"/> その他()
患者氏名 ふりがな() 漢字名()	出生地 <input type="checkbox"/> 受けたことはない <input type="checkbox"/> 受けたことがある(産院名:) <input type="checkbox"/> 胎児期産院 <input type="checkbox"/> 産後5mmの管腔状頸内静脈瘤 <input type="checkbox"/> その他()
生年月日 性別 西暦()年()月()日 □男 □女	遺伝子診断 方法: □PCR法(断片長解断) <input type="checkbox"/> シークエンシング <input type="checkbox"/> PCR法() <input type="checkbox"/> その他()
自宅情報 郵便番号 ()- ()- () 住所 ()	結果: GCG反復回数(=GCG反復回数+4) アレル: □10(野生型) □11 □12 □13 □14 □15 □16 □17 アレル2: □10(野生型) □11 □12 □13 □14 □15 □16 □17 点変異: □0.55G/C (6 Gq12Aa) ※結果報告書のコピーをお送りください
国籍 <input type="checkbox"/> 日本 <input type="checkbox"/> 日本以外 登録センターからの連絡方法(必ず登録センターへ連絡してください) <input type="checkbox"/> 手紙(本人、独立行政法人 国立精神保健センター トランスジェネラル・メダイカルセンター Remedy事務局) <input type="checkbox"/> 電話(自宅 □長番 □留守番電話) <input type="checkbox"/> メール(□POアドレス □携帯アドレス) <input type="checkbox"/> その他()	身長 体重 ()cm ()kg 測定日:西暦()年()月()日 測定日:西暦()年()月()日
過去のデータベース登録 <input type="checkbox"/> したことはない <input type="checkbox"/> したことがある	効果的治療(検査結果) <input type="checkbox"/> 下唇筋力低下 <input type="checkbox"/> 上唇筋力低下 <input type="checkbox"/> 嚥下障害 <input type="checkbox"/> 構音障害 <input type="checkbox"/> 呼吸機能障害 <input type="checkbox"/> 心機能障害 <input type="checkbox"/> その他()
患者食などの参加 <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり → □ジストロフィー協会 <input type="checkbox"/> PADM <input type="checkbox"/> その他()	下唇筋力低下 <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり → □遠位 □近位 □両方(発症年齢)歳
あなたに関する治療の提案があれば、 <input type="checkbox"/> 詳しい情報を提供してほしい <input type="checkbox"/> 情報は必要ない <input type="checkbox"/> 今はわからない	歩行障害 <input type="checkbox"/> 歩行可能(器具・杖なし) <input type="checkbox"/> 歩行可能(器具・杖を使用して歩行可能) <input type="checkbox"/> 歩行不能(支えがあれば歩位がとれる) <input type="checkbox"/> 歩行不能(支えがあっても歩位がとれない) 杖・器具使用開始年齢 ()歳 <input type="checkbox"/> 他疾患あり → □認知症 □脳血管障害 □感覚障害 歩行不能となった年齢 ()歳 歩位がとれなくなった年齢 ()歳
家族歴 <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 同様の症状あり(病名:) 氏名: () <input type="checkbox"/> 他疾患あり → □認知症 □脳血管障害 □感覚障害	家族歴 <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 同様の症状あり(病名:) 氏名: () <input type="checkbox"/> 他疾患あり → □認知症 □脳血管障害 □感覚障害

これらの報告を踏まえて、図1および2のように Remedy による OPMD 患者登録用紙案を作成した。多彩な合併症を拾い挙げるために認知症、脳血管障害、感覚障害、その他をチェックするように設定した。また遺伝子診断結果と臨床症状の関連性が重要であると予想されることから、アレル毎のリピード数や点変異の有無もチェック出来るように定めた。また自然歴の評価を可能にするように、筋力低下や眼瞼下垂、外眼筋麻痺、構音・嚥下障害については発症年齢を明記する様に作成した。また呼吸機能や心機能についてもデータを収集するように設定した。

D. 考察

近年、OPMD の病態におけるミトコンドリア異常を示唆する報告が相次いでいる。以前から、OPMD 患者骨格筋においてミトコンドリア異常や異常な形態を有するミトコンドリアの増加が報告されている^{10, 11)}。最近では PABPN1 のポリアラニン伸長が、p53 を介したアポトーシスを誘導するという報告¹²⁾ や、PABPN1 異常によるポリアデニル化の障害によって Smg を介した脱アデニル化が促進し、ミトコンドリア蛋白の mRNA が down-regulation されることによってミトコンドリア障害が惹起されるという報告¹³⁾ がある。現時点では OPMD におけるミトコンドリア障害が、一

次的原因となるのか、筋障害による二次的变化であるのかは未解明であり、今後更なる検討が不可欠である。

OPMD患者レジストリーに関して、ENMCより臨床データ収集提案がなされており、共有データと補足的データの収集が推奨されている⁹⁾。それらに加えて、中枢神経症状(脳卒中症状や認知症状、精神症状)や心症状(心筋症や不整脈)、全身症状を登録項目に含めることが重要と考え、暫定的に登録項目を設定した。今後、他のミオパチーのレジストリーとの共通性に留意し、ブラッシュアップの上、承認を目指す予定である。

E. 結論

OPMDの治療戦略の一つとしてミトコンドリア機能の賦活が考慮されるとともに、多彩な臨床症状、筋病理所見、遺伝子情報を包括し、国内外のレジストリーと連携可能なOPMD患者レジストリーの構築および活用は、病態および治療研究の促進に不可欠である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Okumura K., Yamashita T., Masuda T., Misumi Y., Ueda A., Ueda M., Obayashi K., Jono H., Yamashita S., Inomata Y., Ando Y. Long-term outcome of patients with hereditary transthyretin V30M amyloidosis with polyneuropathy after liver transplantation. *Amyloid*, 23, 39-45 (2016).
- 2) Azuma M., Hirai T., Yamada K., Yamashita S., Ando Y., Tateishi M., Iryo Y., Yoneda T., Kitajima M., Wang Y., Yamashita Y. Lateral asymmetry and spatial difference of iron deposition in the substantia nigra of Parkinson's disease patients measured with quantitative susceptibility mapping. *AJNR Am J Neuroradiol.*, 37, 782-788 (2016).
- 3) Mori A., Yamashita S., Nakajima M., Hori H., Tawara A., Matsuo Y., Misumi Y., Ando Y. CMAP decrement as a potential diagnostic marker for ALS. *Acta Neurol. Scand.*, 134, 49-53 (2016).
- 4) Yamashita T., Ueda M., Saga N., Nanto K., Tasaki M., Masuda T., Misumi Y., Oda S., Fujimoto A., Amano T., Takamatsu K., Yamashita S., Obayashi K., Matsui H., Ando Y. Hereditary amyloidosis with cardiomyopathy caused by the novel variant

transthyretin A36D. *Amyloid*, 23, 207-208 (2016).

- 5) Mori Y., Yamashita S., Kato M., Masuda T., Takamatsu K., Kumamoto T., Sasaki R., Ando Y. Thomsen disease with ptosis and abnormal MR findings. *Neuromuscul. Disord.*, 26, 805-808 (2016).
- 6) 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).
- 7) Ishizaki M., Kedoin C., Ueyama H., Maeda Y., Yamashita S., Ando Y. Utility of skinfold thickness measurement in non-ambulatory patients with Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul. Disord.*, 27, 24-28 (2017).
- 8) 山下 賢, 安東 由喜雄. 眼咽頭遠位型ミオパチー. *Clinical Neuroscience*, 34, 332-333 (2016).

2. 学会発表

- 1) 道鬼 つかさ, 山下 賢, 松尾 圭将, 西上 朋, 俵 望, 前田 寧, 安東 由喜雄. 変異型 PABPN1 過剰発現マウスの表現型の解析. 第56回日本神経学会総会, May 22, 2015, 新潟
- 2) Tsukasa Doki, Satoshi Yamashita, Tomo Nishikami, Yuki Nakajou, Yoshimasa Matsuo, Nozomu Tawara, Yasushi Maeda, Hirotake Hino, Eiichiro Uyama, Kimi Araki, Yukio Ando. Phenotype analysis of transgenic mice expressing mutant PABPN1. 20th International Congress of the World Muscle Society, Oct 1, 2015, Brighton Dome, Brighton, England
- 3) 道鬼 つかさ, 山下 賢, 松尾 圭将, 俵 望, 日野 洋健, 前田 寧, 宇山 英一郎, 荒木 喜美, 安東 由喜雄. 眼咽頭筋ジストロフィーにおけるミトコンドリア障害の解析. 第57回日本神経学会総会, May 18, 2016, 神戸
- 4) Tsukasa Doki, Satoshi Yamashita, Ziwei Zhang, Xiao Zhang, Nozomu Tawara, Yasushi Maeda, Hirotake Hino, Eiichiro Uyama, Kimi Araki, Yukio Ando. Mitochondrial dysfunction in the pathogenesis of oculopharyngeal muscular dystrophy.

21st International Congress of the World Muscle Society, Oct 5, 2016, Congress Palace, Granada, Spain

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

I. 参考文献

- 1] Hino H, Araki K, Uyama E et al. Myopathy phenotype in transgenic mice expressing mutated PABPN1 as a model of oculopharyngeal muscular dystrophy. *Hum Mol Genet* 2004;13:181-190.
- 2] Van Der Sluijs BM, Hoefsloot LH, Padberg GW et al. Oculopharyngeal muscular dystrophy with limb girdle weakness as major complaint. *J Neurol* 2003;250:1307-1312.
- 3] Witting N, Mensah A, Kober L et al. Ocular, bulbar, limb, and cardiopulmonary involvement in oculopharyngeal muscular dystrophy. *Acta Neurol Scand* 2014;130:125-130.
- 4] Dubbioso R, Moretta P, Manganelli F et al. Executive functions are impaired in heterozygote patients with oculopharyngeal muscular dystrophy. *J Neurol* 2012;259:833-837.
- 5] Boukriche Y, Maisonobe T, Masson C. Neurogenic involvement in a case of oculopharyngeal muscular dystrophy. *Muscle Nerve* 2002;25:98-101.
- 6] Daneshvari S, Youssof S, Kroth PJ. The NIH Office of Rare Diseases Research patient registry Standard: a report from the University of New Mexico's Oculopharyngeal Muscular Dystrophy Patient Registry. *AMIA Annu Symp Proc* 2013;2013:269-277.
- 7] Youssof S. The relationship between physical symptoms and health-related quality of life in oculopharyngeal muscular dystrophy. *Muscle Nerve* 2016;53:694-699.
- 8] Youssof S, Romero-Clark C, Warner T, Plowman E. Dysphagia-Related Quality of Life in Oculopharyngeal Muscular Dystrophy: Psychometric Properties of the SWAL-QOL Instrument. *Muscle Nerve* 2016
- 9] Raz V, Butler-Browne G, van Engelen B, Brais B. 191st ENMC international workshop: recent advances in oculopharyngeal muscular dystrophy research: from bench to bedside 8-10 June 2012, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord* 2013;23:516-523.
- 10] Julien J, Vital C, Vallat JM et al. Oculopharyngeal muscular dystrophy. A case with abnormal mitochondria and "fingerprint" inclusions. *J Neurol Sci* 1974;21:165-169.
- 11] Pratt MF, Meyers PK. Oculopharyngeal muscular dystrophy: recent ultrastructural evidence for mitochondrial abnormalities. *Laryngoscope* 1986;96:368-373.
- 12] Bhattacharjee RB, Bag J. Depletion of nuclear poly(A) binding protein PABPN1 produces a compensatory response by cytoplasmic PABP4 and PABP5 in cultured human cells. *PLoS One* 2012;7:e53036.
- 13] Chartier A, Klein P, Pierson S et al. Mitochondrial dysfunction reveals the role of mRNA poly(A) tail regulation in oculopharyngeal muscular dystrophy pathogenesis. *PLoS Genet* 2015;11:e1005092.

日本人ジスフェルリン異常症の遺伝子検索への次世代シーケンサーの導入

研究分担者 青木 正志¹⁾

研究協力者 高橋 俊明²⁾, 鈴木 直輝¹⁾, 井泉 瑠美子^{1),3)}, 八木沼 智香子⁴⁾, 小野 洋也¹⁾,
島倉 奈緒子¹⁾, 新堀 哲也³⁾, 片山 望⁵⁾, 齋藤 京之⁶⁾, 谷口 さやか²⁾, 大泉 英樹²⁾,
田中 洋康²⁾, 吉岡 勝^{2),4)}, 武田 篤²⁾, 青木 洋子³⁾, 三橋 里美⁷⁾, 西野 一三⁷⁾

研究要旨

三好型遠位型ミオパチーおよび肢帯型筋ジストロフィー 2B 型は dysferlin 遺伝子の異常が原因であり dysferlinopathy と総称される。東北大学では臨床的もしくは病理学的に dysferlinopathy が疑われる患者の遺伝子解析を SSCP および直接塩基配列決定法により行ってきた。本研究では次世代シーケンサーの導入により dysferlinopathy の解析の効率化を図ってきた。日本人の dysferlinopathy の臨床像・病理像・表現型について明らかにし、臨床試験が計画されている変異様式について概算した。今後はこれらの遺伝子診断結果をベースとした国内患者把握を行い、将来的な臨床試験に備えていくことが重要である。

A. 研究目的

三好型遠位型ミオパチーおよび肢帯型筋ジストロフィー 2B 型は dysferlin 遺伝子の異常が原因であり dysferlinopathy と総称される。東北大学では臨床的もしくは病理学的に dysferlinopathy が疑われる患者の遺伝子解析を 1998 年より行ってきた。PCR-SSCP (single strand conformational polymorphism) 法によるスクリーニングにより、156 例中 98 例 (62.8%) に dysferlin 変異が確認されてきたが、残りの 58 例 (37.2%) の症例には変異が検出されていなかった。これらの症例では、dysferlin 以外の筋疾患関連遺伝子変異が関連している可能性が考えられるが、筋疾患関連遺伝子の変異の有無を網羅的に解析することは従来の方法のみでは困難であった。また病理学的な dysferlin 染色性の変化と遺伝子変異の関係についても明らかではなかった。

本研究では継続した次世代シーケンサーの解析により新規 dysferlinopathy 患者の遺伝子診断を行うと共にその変異様式別の治療法の適応可能性について推定することとした。

B. 研究方法

1. 既知の筋疾患関連遺伝子の解析

次世代シーケンサーを用いてターゲットリシーケンス解析を行う。解析対象としては、既知の筋疾患関連遺伝子である dysferlin を含む 42 遺伝子の検索を行った。

2. エクソーム解析

既知の筋疾患関連遺伝子に変異を認めない場合に行った。罹患者についてエクソンキャプチャー法を用いて抽出した全エクソン領域を、次世代シーケンサーにて配列解析する。家系内の非罹患者を解析する場合、罹患者と比較することで疾患に関連した変異のみを抽出する。必要に応じてアレイ CGH や連鎖解析を行い、照合することで候補遺伝子を絞り込むこととした。

本年度は新規解析 41 例を対象として、dysferlin を含む既知の筋疾患関連 42 遺伝子における変異の有無を網羅的に解析するターゲットリシーケンス解析を行った。臨床的な dysferlinopathy 疑いが 25 例、骨格筋生検標本での免疫染色低下・欠損例が 16 例含まれている。

1) 東北大学大学院 医学系研究科 神経内科学

2) 国立病院機構 仙台西多賀病院 神経内科

3) 東北大学大学院 医学系研究科 遺伝科

4) 国立病院機構 仙台西多賀病院 臨床検査科

5) 国立病院機構 仙台西多賀病院 リハビリテーション科

6) 国立病院機構 仙台西多賀病院 薬剤科

7) 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

3. 変異様式別の解析

これまでに dysferlin 変異を認めた 180 家系において、変異様式別に新規治療の適応の対象となる症例がどの程度いるかを検討した。具体的にはミスセンス・ナンセンス変異数について計数した。

(倫理面への配慮)

患者からの臨床情報の取得および DNA の採取に関しては東北大学医学系研究科の倫理委員会に研究計画書を提出し、承認を得ている。

C. 研究結果

機能的変化予測や遺伝形式、臨床情報との照合などを総合して最終的な絞り込みを行った結果、既報告もしくは疾患との関連が疑われる変異が検出されたのは、新規解析 41 例中 29 例であった。そのうち、dysferlin 変異を検出した症例は 24 例であり、dysferlin 以外の筋疾患関連遺伝子に変異を検出した症例は 5 例であった。昨年度、ターゲットリシーケンス解析の導入により、dysferlin 変異検出率は、62.8% (156 例中 98 例) から 70.5% (156 例中 110 例) まで改善したと報告したが、本年度の新規症例においても変異同定率は約 70% (41 例中 29 例) であった。

病理学的に dysferlin の免疫染色での異常が検出された例、昨年度までとあわせて 106 例についての遺伝的背景を検証すると、70% で dysferlin の遺伝子変異が同定できた。他は calpain3 が 8% と dysferlin についで多かった。さらに myotilin, caveolin3, anoctamin5, GNE の遺伝子変異も二次性の病理学的な dysferlin 欠損を起こすことがわかった。これらの dysferlin の染色性は patchy であり、一次性的な dysferlin 変異症例とは異なった染色パターンであると考えられた。

日本人の dysferlinopathy の遺伝子確定例 180 家系において変異様式別の解析を行った。同一のミスセンス変異のホモ接合は 30 家系、異なるミスセンス変異の複合ヘテロは 12 家系、ミスセンス変異が片アレルのみに見られるものが 46 家系存在した。また同一のナンセンス変異のホモ接合は 27 家系、異なるミスセンス変異の複合ヘテロは 6 家系、ミスセンス変異が片アレルのみに見られるものが 30 家系存在した。合計するとミスセンス変異は 48.8%、ナンセンス変異は 35.0% をしめることがわかった。

D. 考察

今回解析した症例で、従来の解析方法で検出できていなかった dysferlin 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の変異を

同定することができた。遺伝子変異と病理学的背景との関連も明らかにすることができた。今後、変異の病的意義を考える上では、解析症例の蓄積やデータベース化も重要である。さらにターゲットリシーケンスでも変異が見いだせない症例のうち、解析に同意が得られた 10 例に関しては、エクソーム解析を進めている。またミスセンス変異を呈した 48.8% の家系では蛋白分解系阻害による dysferlin 蛋白の増加のストラテジーが、35.0% のナンセンス変異例に対してはリードスルー療法のストラテジーが、適応となる可能性がある。

E. 結論

ターゲットリシーケンス解析は効率的・効果的な遺伝子診断に有用であることが明らかとなった。今後更なる診断率の向上をめざし、実用的で有用な診断システムとなるよう検討を継続していく。また、病因変異が同定されなかった症例では新規原因遺伝子同定を目指しエクソーム解析を行う。

遺伝子解析結果に関して 2015 年度に *Neurol Genet* 誌に報告した(参考文献 5)。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Takahashi T, et al. Dysferlin mutations in Japanese Miyoshi myopathy: relationship to phenotype. *Neurology* 60:1799-804, 2003.
- 2) Takahashi T, et al. Clinical features and a mutation with late onset of limb girdle muscular dystrophy 2B. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 84:433-40, 2013.
- 3) Izumi R, et al. Exome sequencing identifies a novel TTN mutation in a family with hereditary myopathy with early respiratory failure. *J Hum Genet* 58:259-66, 2013.
- 4) Izumi R, et al. GNE myopathy associated with congenital thrombocytopenia: a report of two siblings. *Neuromuscul Disord* 24:1068-72, 2014.
- 5) Izumi R, et al. Genetic profile for suspected dysferlinopathy identified by targeted next-generation sequencing. *Neurol Genet* 1:e36, 2015.

2. 学会発表

なし

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

希少筋疾患の患者登録事業についての検討

研究分担者 森 まどか¹⁾

研究協力者 三橋 里美^{2),4)}, 大矢 寧¹⁾, 村田 美穂¹⁾, 高橋 祐二¹⁾, 西野 一三²⁾, 木村 円³⁾

研究要旨

今後行うべき希少筋疾患の登録事業のあり方について検討する。とくに dysferlinopathy について、GNE ミオパチー登録事業、および海外における international dysferlinopathy registry を参考に提言を行った。

A. 研究目的

患者登録は希少疾患の治験・治療促進に有用なツールである。GNE ミオパチー登録事業の経験から dysferlinopathy および 先天性筋無力症について検討した。

B. 研究方法

登録の原資料となるべき疫学面や臨床面での比較検討を行った。国内希少疾病登録として神経・筋疾患患者登録 (Remudy) による GNE ミオパチー患者登録、国際登録として GNE ミオパチーの国際登録である GNEM-DMP (<https://www.gnem-dmp.com>)、患者会運営モデルとして国際ジスフェルリノパチー患者登録事業 (<http://www.dysferlinregistry.org>) を参考にした。

(倫理面への配慮)

NCNP の筋疾患患者の後ろ向きカルテ調査については疫学研究として国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター倫理委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

2016 年末現在で、神経・筋疾患患者登録 (Remudy) に登録している GNE ミオパチー患者は 181 名である。本邦の GNE ミオパチー患者のうち、頻度の多い遺伝子変異は V603L (28 名)、D207V/V603L (28 名) であり、歩行喪失年齢など変異登録データを元にした疫学研究が可能であった一方、それ以外の変異では同一変異を持つ

患者数が 4 名以下であった。GNEM-DMP は日本以外の患者を対象として行われている国際登録である。患者は 26 カ国 200 名以上に達している。国際ジスフェルリノパチー登録では患者数は 300 名以上 (日本からの 17 名を含む) であった。

昨年の本研究で、dysferlinopathy での登録患者数は 160 名程度になることを予測したが、NCNP カルテ調査では遺伝子変異のバリエーションは GNE ミオパチーよりも多く、NCNP 患者 48 名のうち頻度の最も高い遺伝子変異でも 4 名の患者しかおらず、genotype-phenotype correlation を検討することは困難と考えた。

D. 考察

dysferlinopathy 登録については国内登録として GNE ミオパチー同様に運営できると思われる。日本語でもエントリーできる International dysferlinopathy registry との分業や協力・整合性を考慮しつつ、登録事業のあり方を考えたい。とくに遺伝子変異に基づく表現型の確立した国際登録とのタイアップにより疫学研究をより促進することが必要と考えた。また難病事業制度とのタイアップも有効な可能性がある。

E. 結論

希少筋疾患の患者登録を運営するに当たっては、国際協調や包括的な登録制度の作成、指定難病事業との協調を考慮して進めるべきである。

1) 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
2) 国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター病院 疾病研究第一部
3) 国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター病院 トランスレーショナル・メディカルセンター
4) 東海大学医学部

Key Words
GNE ミオパチー, 先天性筋無力症, dysferlinopathy
患者登録, 治験促進, 国際登録, 希少疾病

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Harris E , Bladen CL , Mayhew A , James M , Bettinson K , Moore Y , Smith FE , Rufibach L , Cnaan A , Bharucha-Goebel DX , Blamire AM , Bravver E , Carlier PG , Day JW , Diaz-Manera J , Eagle M , Grieben U , Harms M , Jones KJ , Lochmüller H , Mendell JR , Mori-Yoshimura M , Paradas C , Pegoraro E , Pestronk A , Salort-Campana E , Schreiber-Katz O , Semplicini C , Spuler S , Stojkovic T , Straub V , Takeda S , Rocha CT , Walter MC , Bushby K ; Jain COS Consortium : The Clinical Outcome Study for dysferlinopathy : An international multicenter study . Neurol Genet . 2016 ; 2 (4) : 89

2. 学会発表

Madoka Mori-Yoshimura, Satomi Mitsunashi , Harumasa Nakamura, Hirofumi Komaki , Kanako Goto , Naohiro Yonemoto , Fumi Takeuchi , Yukiko K. Hayashi , Miho Murata , Ichizo Nishino , Shinichi Takeda , En Kimura : Characteristics of Japanese patients with Becker muscular dystrophy in a Japanese national registry of muscular dystrophy (Remudy). 14th International Congress on Neuromuscular Diseases. Toronto: 20160705-20160710

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

先天性筋疾患の患者登録システム

研究分担者 石山 昭彦¹⁾

研究分担者 木村 円²⁾, 小牧 宏文¹⁾, 佐々木 征行¹⁾

研究要旨

先天性筋疾患に含まれる各疾患は、希少疾病であるため自然歴を含む臨床研究を行うことや、治験に際して参加出来る患者を集めること自体に困難が生じる。将来的に、このような臨床研究や治験を実施する基礎を構築する目的で、かつ国際的な登録システムと歩調をあわせ参画していくため、本邦における先天性筋疾患患者登録システムを構築することとした。対象患者は、筋力低下を含めた臨床症状が、筋病理や遺伝子診断、または臨床診断として矛盾しないと判断できる先天性筋疾患例とした。確定診断にあたっては、筋病理または遺伝子診断のいずれが行われている方が好ましいが、臨床診断として矛盾しない例も含めることで本邦での診断の現状を知り、また治験への参加者数の確保をも視野に入れて、候補患者を広く把握できるように配慮した。一方、自然歴等の臨床研究では正確な診断が重要な要素となるため、それを担保するにあたり、診断根拠をもとに 3 段階のレベルに振り分け(階層付け)を行うことにした。倫理申請を行い登録体制の整備、構築を行い、平成 28 年 9 月より登録の開始を行った。これまで 9 名の登録があり、登録数は徐々に増加傾向にある。現時点での登録者はいずれも筋病理または遺伝子診断いずれかが確定している例であったが、本登録システムの意義、目的を周知し、登録推進をはかることが今後の課題と考える。

A. 研究目的

先天性筋疾患には、出生時または乳幼児期早期より筋力低下、筋緊張低下を認め、骨格筋を病変の首座とする疾患群が含まれる。1)福山型先天性筋ジストロフィー、メロシン欠損型先天性筋ジストロフィー、Ullrich 型先天性筋ジストロフィーなどの先天性筋ジストロフィー、2)先天性筋強直性ジストロフィー、3)先天性ミオパチー、4)先天性筋無力症、5)筋原線維ミオパチー、6)脊髄性筋萎縮症等の疾患が含まれる。診断には臨床症状や診察で先天性筋疾患が疑わしい場合、筋生検による病理診断が行われ、あるいは疾患によっては遺伝子診断が行われる。近年では次世代シーケンサーの登場により、遺伝学的に未解明だった例の遺伝子変異も新規に見つかってきており、各疾患の分子生物学的な病態解明がすすんでいる。先天性筋疾患の大半に有効性が認められた治療法はないが、将来的に病態解明がすすむにつれ、今後は治療法開発が重要な課題になってくる。

先天性筋疾患の各疾患は、各疾患の患者数が非常に少ない希少疾病であることから、自然歴を含む臨床研究や治験に参加出来る患者は極めて少ないと考えられ、短時間で対象患者をリクルートすることには困難が予想される。また、これまでの神経筋疾患での新規治療の臨床試験においてもそうであったように、治療に対する有効性を含む臨床的評価をどのように行うべきかについても十分に確立しているとは言い難い。これら課題を克服するため、先天性筋疾患においては、国際的に CMDIR (congenital muscle disease international registry, <https://www.cmdir.org/>) という先天性筋疾患の患者登録システム、国際的ネットワークが構築されつつある。このような背景から、本邦でも将来的に国際的な登録システム、ネットワークへの参画、ならびに新規治療開発や治験をも視野に入れ、また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筋疾患の患者登録システムの早期構築を行うことが重要であると考えた。

B. 研究方法

対象は筋病理診断、遺伝子診断、臨床診断などにより診断された先天性筋ジストロフィー、先天性ミオパチーの全ての病型、またこれらの疾患の診断に際して鑑別診断として挙げられる先天性筋無力症、筋原線維ミオパチーなど全ての先天性筋疾患を対象とした。このうち、Duchenne 型筋ジストロフィー、Becker 型筋ジストロフィー、筋強直性ジストロフィー、福山型先天性筋ジストロフィーに関しては患者登録システム「Remudy」(Registry of Muscular Dystrophy)があり、脊髄性筋萎縮症も個別の患者登録システムが存在するため、今回の登録システムの対象からは除外した。また、疾患によっては軽症患者も存在し、先天性という診断名であっても成人年齢で発症し診断がされる例もある。そのため、先天性筋疾患の診断として矛盾がなければ成人例も登録可とし、本登録における年齢制限は設けないこととした。

対象患者は、筋力低下を含め臨床症状が、筋病理や遺伝子診断、または臨床診断により確定し、かつ筋逸脱酵素、神経伝導検査、筋電図、骨格筋 CT/MRI 等でも矛盾しないと判断できる例とした。診断の根拠にあたっては、筋病理または遺伝子診断のいずれかが行われている方が好ましいが、これらの検査を実施したにも関わらず診断根拠が得られなかった例や臨床診断例も対象に含めた。ただし、患者登録を行うにあたっては、症例ごとの診断プロセスが異なるため、診断精度を担保するにあたり、3 段階のレベル振り分け(階層付)を行うこととした。また、臨床情報データに関しては、定期的に更新を行う予定であるが、この階層付も、データ更新時(または随時申し出があれば)等で、追加検査や追加解析で結果が得られた結果を提示いただくことで、適宜変更可能とした。各階層は以下の通りである。

- a) レベル A (診断カテゴリ A): 筋生検での筋病理診断による確定診断、または(かつ) 遺伝子解析により原因遺伝子が同定され、臨床経過に矛盾のない例。筋病理または遺伝子診断をされたことが原本コピーなどで確認出来ることを条件とする(確認できない場合はレベル B へ登録する)。
- b) レベル B (診断カテゴリ B): 臨床症状や検査所見に矛盾はないが、筋生検や 遺伝子解析を行っても原因が同定されなかった例。診断は小児神経専門医、神経内科専門医が矛盾しないと判断した例とする。
- c) レベル C (診断カテゴリ C): 筋生検による診断や遺伝子解析は行われていない。しかし臨床症状や検査所見から、小児神経専門医、神経内科専門医が臨床診断として矛盾しない、と判断した臨床診断例とする。

本研究では、人体から採取された試料は用いず、日常診療のなかで行われている診察所見、検査所見といった患者情報のみを用いる。本研究の患者情報の収集は、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」(平成 26 年 11 月 25 日一部改正)に該当し、その規定に従い、「自由意思にもとづく文書による同意(インフォームド・コンセント)を受け、試料・情報の提供を受ける」こととする。

また、個人情報の保護に関する措置として、患者情報登録部門に個人情報(プライバシー)保護管理責任者を定めるとともに個人情報保護にかかる体制の整備、資料の保存及び利用等に関する措置を行う。

C. 研究結果

上記目的および方法にもとづき倫理申請を行い、登録体制の整備・構築を行い、平成 28 年 9 月より登録開始とした。これまで 9 名の登録があり、その内訳は、先天性筋ジストロフィー 2 名、先天性ミオパチー 6 名、先天性筋無力症 0 名、筋原線維性ミオパチー 1 例であった。月別には月あたりの登録数は 1-3 名だが、少しずつ増加傾向にある。これまでの登録者は、いずれも筋生検または遺伝子解析がなされているレベル A (診断カテゴリ A)のみであった。今後、登録の継続を行っていく予定である。

D. 考察

Duchenne 型筋ジストロフィーを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、ヨーロッパおよび北米の一部で 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療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、自然歴研究にも貢献してきた功績がある。このようななか、先天性筋疾患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、先天性筋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。

現時点での登録者数は 9 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が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。

先天性筋疾患は希少疾病であることから、一般に診療機会が少なく、医療的な知識が広く一般医家には行き渡らないことは、患者 QOL を損ねる可能性もある。患者登録の推進のなかで患者個別の対応は困難であるものの患者自身の声に耳を傾け、医療者および患者双方への情報発信を行うことも期待される。かかりつけ医や地域による医療格差を無くすために、また患者に有用な治験、治療、教育資料等を速やかに配布、提示していくことも、将来的には本システムにおける今後の課題、役割として重要であると考ええる。

E. 結論

先天性筋疾患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。本システムの構築後、実際に登録運用を開始したところである。登録情報をもとに、先天性筋疾患すべての疾患で、より効率的な自然歴調査を行える基盤が構築され、これをもとに新規治療法、治験へ発展することを期待したい。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

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

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」を遵守して施行され、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

先天性筋無力症候群疾患登録システム樹立

研究分担者 大野 欽司¹⁾

研究要旨

研究代表者木村らとともに、英国における筋疾患登録拠点の TREAT-NMD の Professor Hanns Lochmuller (Chair of Experimental Myology, The John Walton Muscular Dystrophy Research Centre, MRC Centre for Neuromuscular Diseases, Institute of Genetic Medicine, Newcastle University, UK)と Professor Ulrike Schara (Paediatric Neurology, University of Essen, Germany)と打ち合わせを行い、その成果に基づき、先天性筋ジストロフィー、先天性ミオパチー、筋原線維ミオパチー、先天性筋無力症候群を含む先天性筋疾患の一カテゴリーとして先天性筋無力症候群の登録事業を 2016 年 8 月に開始した。先天性筋無力症候群は世界で 1000 例以下、本邦において 20 例以下しか診断をされておらず orphan diseases の中でも稀な疾患のため国際共同登録システムの樹立が必須であることを確認した。

A. 研究目的

先天性筋無力症候群の疾患登録システム樹立に向けた環境整備を行うことを目的とする。また、本邦における先天性筋無力症候群の診断精度の向上を目的とした次世代シーケンサーを用いた遺伝子診断の診断体制の整備を行う。

B. 研究方法

過去の自らの分子病態研究成果と関連文献の精読により先天性筋無力症候群の疾患登録システムの入力項目の検討を行い、木村研究代表、Prof. Hanns Lochmuller, Prof. Ulrike Schara と意見のすり合わせを行った。

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 Sanger sequencing 解析を行った。候補遺伝子が不明の場合には、Otogenetics 社によりに依頼し、Agilent 社 Sure Select V5 により exome capture を行い Illumina HiSeq 2500 により x50 coverage で exome capture resequencing 解析を行った。また、Macrogen 社に依頼し、Illumina HiSeq X により x30 coverage で whole genome resequencing 解析を行った。

次世代シーケンサデータは exome capture resequencing も whole genome resequencing も同一パイプラインにより解析を行った。FastX-toolkit と FastQC により quality check を行い、BWA と BLAT により mapping を行い、Samtools により post-processing を行った。

Samtools と VarScan により variant call を行い、VarScan により filtering を行った。AnnoVar と独自プログラムにより annotation をつけ、CMS 既報告 24 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。dbSNP, NHLBI ESP, 1000 genome project, HGVD, NCI60, ExAC, HGMD, ClinVar, COSMIC に登録をされた SNP のうち minor allelic frequency が高いものを候補原因遺伝子から除外した。

(倫理面への配慮)

本研究による遺伝子診断は名古屋大学医学系研究科生命倫理委員会ならびに遺伝子解析依頼各施設の生命倫理委員会の承認を受けた後に、患者への説明と文書による同意に基づいて行った。

C. 研究結果

先天性筋無力症候群の登録事業を 2016 年 8 月に開

1) 名古屋大学 医学系研究科 神経遺伝情報学

始した。

本邦の先天性筋無力症候群疑い5例のコンサルテーションを受け、4例の遺伝子変異解析を行い、現在までに1例において原因遺伝子変異を同定した。

D. 考察

本邦の先天性筋無力症候群のほぼ全症例の原因遺伝子の同定を行ってきたが、IRUD-Pなど塩基配列決定拠点の活動に伴い本報告者が関与しない先天性筋無力症候群症例が報告されるようになった。現在も9割を超える症例の解析を本報告者が行っていると予想をするが疾患登録システムを活用し、本邦の網羅的な疾患データベースの樹立が必要である。

E. 結論

先天性筋無力症候群の疾患登録システムを開始した。本邦における1例の新規先天性筋無力症候群確定診断を行った。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

【Original Articles】

- 1) Imai K, Kotani T, Tsuda H, Mano Y, Nakano T, Ushida T, Li H, Miki R, Sumigama S, Iwase A, Hirakawa A, Ohno K, Toyokuni S, Takeuchi H, Mizuno T, Suzumura A, Kikkawa F. Neuroprotective potential of molecular hydrogen against perinatal brain injury via suppression of activated microglia. *Free Radic Biol Med* 2016, 91: 154-163.
- 2) Hasegawa S, Kitoh H, Ohkawara B, Mishima K, Matsushita M, Masuda A, Ishiguro N, Ohno K. Tranilast stimulates endochondral ossification by upregulating SOX9 and RUNX2 promoters. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 470: 356-361.
- 3) Gao K, Wang J, Li L, Zhai Y, Ren Y, You H, Wang B, Wu X, Li J, Liu Z, Li X, Huang Y, Luo XP, Hu D, Ohno K, Wang C. Polymorphisms in four genes (rs151290, rs972283, rs780094 and rs10830963) and their correlation with type 2 diabetes mellitus in Han Chinese in Henan Province, China. *Int J Env Res Public Health* 2016, 13.
- 4) Takegami Y, Ohkawara B, Ito M, Masuda A, Nakashima H, Ishiguro N, Ohno K. R-spondin 2 facilitates differentiation of proliferating chondrocytes into hypertrophic chondrocytes by enhancing Wnt/beta-catenin signaling in endochondral ossification. *Biochem Biophys Res Commun* 2016, 473: 255-264.
- 5) Chen G, Masuda A, Konishi H, Ohkawara B, Ito M, Kinoshita M, Kiyama H, Matsuura T, Ohno K. Phenylbutazone induces expression of MBNL1 and suppresses formation of MBNL1-CUG RNA foci in a mouse model of myotonic dystrophy. *Sci Rep* 2016, 6: 25317.
- 6) Hirayama M, Tsunoda M, Yamamoto M, Tsuda T, Ohno K. Serum tyrosine-to-phenylalanine ratio is low in Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis* 2016, 6: 423-431.
- 7) Nakashima H*, Ohkawara B*, Ishigaki S, Fukudome T, Ito K, Tsushima M, Konishi H, Okuno T, Yoshimura T, Ito M, Masuda A, Sobue G, Kiyama H, Ishiguro N, Ohno K. R-spondin 2 promotes acetylcholine receptor clustering at the neuromuscular junction via Lgr5. *Sci Rep* 2016, 6: 28512. *Equal contribution.
- 8) Bruun GH, Doktor TK, Borch J-J, Masuda A, Krainer AR, Ohno K, Andresen BS. Global identification of hnRNP A1 binding sites for SSO-based splicing modulation. *BMC Biol* 2016, 14: 54.
- 9) Shibata A, Okuno T, Rahman MA, Azuma Y, Takeda J, Masuda A, Selcen D, Engel AG, Ohno K. IntSplice: prediction of the splicing consequences of intronic single-nucleotide variations in the human genome. *J Hum Genet* 2016, 61: 633-640.
- 10) Muramatsu Y, Ito M, Oshima T, Kojima S, Ohno K. Hydrogen-rich water ameliorates bronchopulmonary dysplasia (BPD) in newborn rats. *Pediatr Pulmonol* 2016, 51: 928-935.
- 11) Lin Y, Ohkawara B, Ito M, Misawa N, Miyamoto K, Takegami Y, Masuda A, Toyokuni S, Ohno K. Molecular hydrogen suppresses activated Wnt/beta-catenin signaling. *Sci Rep* 2016, 6: 31986.
- 12) Hasegawa S, Ito M, Fukami M, Hashimoto M, Hirayama M, Ohno K. Molecular hydrogen alleviates motor deficits and muscle degeneration in mdx mice. *Redox Rep* 2017, 22: 26-34.
- 13) Shen X-M*, Okuno T*, Milone M, Otsuka K, Takahashi K, Komaki H, Giles E, Ohno K, Engel AG.

Mutations causing slow-channel myasthenia reveal that a valine ring in the channel pore of muscle AChR is optimized for stabilizing channel gating. *Hum Mutat*, 2016, 37: 1051-1059. *Equal contribution.

- 14) Matsushita M, Mishima K, Esaki R, Ishiguro N, Ohno K, Kito H. Maternal administration of meclozine for the treatment of foramen magnum stenosis in transgenic mice with achondroplasia. *J Neurosurg Pediatr* 2017, 19: 91-95.
- 15) Ito M*, Ehara Y*, Li J, Inada K, Ohno K. Protein-anchoring therapy of biglycan for *mdx* mouse model of Duchenne muscular dystrophy. *Hum Gene Ther*, in press. *Equal contribution.
- 16) Nazim M, Masuda A, Rahman MA, Nasrin F, Takeda JI, Ohe K, Ohkawara B, Ito M, Ohno K. Competitive regulation of alternative splicing and alternative polyadenylation by hnRNP H and CstF64 determines acetylcholinesterase isoforms. *Nucleic Acids Res*, in press.
- 17) Ushida T, Kotani T, Tsuda H, Imai K, Nakano T, Hirako S, Ito Y, Li H, Mano Y, Wang J, Miki R, Iwase A, Yamamoto E, Bando YK, Hirayama M, Ohno K, Toyokuni S, Kikkawa F. Molecular hydrogen ameliorates several characteristics of preeclampsia in the Reduced Uterine Perfusion Pressure (RUPP) rat model. *Free Radic Biol Med*, in press.

[Chapters in Books]

- 1) Masuda A, Ohno K. Neurodegeneration-associated RNA-binding protein, FUS, regulates mRNA length. *Atlas of Science*. Ed. by Lynn C Yeoman. AoS Nordic AB, Stockholm, 2016, <http://atlasofscience.org/neurodegeneration-associated-rna-binding-protein-fus-regulates-mrna-length/> (査読有)

[Reviews]

- 1) Ohno K, Yagi H, Ohkawara B. Repositioning again of zonisamide for nerve regeneration. *Neural Regener Res* 2016, 11: 541-542. (査読有)
- 2) Ohno K. Is the serum creatine kinase level elevated in congenital myasthenic syndrome? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016, 87: 801. (査読有)

- 3) Ohno K, Ohkawara B, Ito M. Recent advances in congenital myasthenic syndromes. *Clin Exp Neuroimmunol* 2016, 7: 246-259. (査読有)
- 4) Masuda A, Takeda J, Ohno K. FUS-mediated regulation of alternative RNA processing in neurons: insights from global transcriptome analysis. *Wiley Interdiscip Rev RNA* 2016, 7: 330-340. (査読有)
- 5) Ohno K, Otsuka K, Ito M. Roles of collagen Q in MuSK antibody-positive myasthenia gravis. *Chem Biol Interact* 2016, 259: 266-270. (査読有)
- 6) Ohno K, Rahman MA, Nazim M, Nasrin F, Lin Y, Takeda J, Masuda A. Splicing regulation and dysregulation of cholinergic genes expressed at the neuromuscular junction. *J Neurochem*, in press (査読有)

2. 学会発表

[Invited Presentations at Scientific Meetings]

- 1) Ohno K, Nazim M, Masuda A. Splicing regulation of the human acetylcholinesterase gene. XVth International Symposium on Cholinergic Mechanisms, Marseille, France. Oct 16-20, 2016 なし

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

デュシェンヌ型筋ジストロフィーの治療薬開発の臨床試験における 方法論的課題に関する研究

研究分担者 米本 直裕¹⁾

研究要旨

デュシェンヌ型筋ジストロフィーの治療薬開発のための臨床試験における方法論的課題について検討を行い、本邦における臨床研究への適応についての考察を行った。疾患レジストリだけでなく、前向き多施設共同観察研究の必要性が指摘されており、欧米では研究が進んでいることが明らかになった。今後、本邦でもこのような臨床研究を行っていく必要があるだろう。

A. 研究目的

デュシェンヌ型筋ジストロフィーの治療薬開発のための臨床試験における方法論的課題について検討を行い、本邦における臨床研究への適応についての考察を行った

B. 研究方法

PubMed を用いてデュシェンヌ型筋ジストロフィーの治療薬開発のための臨床試験での方法論的課題についての論文を探索した。

(倫理面への配慮)

本研究は文献研究である。

C. 研究結果

近年の報告では、デュシェンヌ型筋ジストロフィーの治療薬開発のための臨床試験の実施においては、疾患レジストリだけでなく、臨床的にも意味がある、生物学的、機能的、心理学的な評価方法(アウトカム)の標準化と、それらを使用し、継続的な評価を行う前向き観察研究(コホート研究)が必要である、と指摘されていた。¹⁻¹⁰つまり、臨床試験さらなる効率的な実施のため、適切なアウトカム設定、妥当性、信頼性、予測性の高いアウトカムが必要であり、それを確認できるデータが求められていた。これらの指摘に基づいて、欧米では、標準化された方法に基づく前向き多施設共同観察研究が行われつつあ

り、それらの報告が見うけられた。¹¹⁻¹¹⁾

D. 考察

わが国でも、標準化された測定方法を継続的に評価する前向き多施設共同観察研究が必要であると考えられる。このような研究の実施のためには、各病院、施設の臨床研究支援体制の整備がさらに必要となるかもしれない。このような前向き多施設共同観察研究から、さらに今後、妥当性や信頼性が確保された、生物学的なメカニズムを把握、予測する指標、長期予後を予測する代理指標が開発されていくことが予想される。

E. 結論

デュシェンヌ型筋ジストロフィーの治療薬開発のための臨床試験における方法論的課題について検討した。臨床試験の効率的な実施のために、標準化された評価に基づく継続データ、前向き多施設共同観察研究が必要である。今後、本邦でもこのような臨床研究を行っていく必要があるだろう。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

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

I. 参考文献

- 1] Larkindale J, Abresch R, Aviles E, Bronson A, Chin J, Furlong P, Gordish-Dressman H, Habeeb-Louks E, Henricson E, Kroger H, Lynn C, Lynn S, Martin D, Nuckolls G, Rooney W, Romero K, Sweeney L, Vandeborne K, Walter G, Wolff J, Wong B, McDonald CM, Duchenne Regulatory Science Consortium Imaging-Dmd Consortium And The Cinrg Investigators MO. Duchenne Regulatory Science Consortium Meeting on Disease Progression Modeling for Duchenne Muscular Dystrophy. *PLoS Curr.* 2017;12;9.
- 2] Ricotti V, Ridout DA, Pane M, Main M, Mayhew A, Mercuri E, Manzur AY, Muntoni F; UK NorthStar Clinical Network.. The NorthStar Ambulatory Assessment in Duchenne muscular dystrophy: considerations for the design of clinical trials. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2016 ;87(2):149-55.
- 3] Ricotti V, Evans MR, Sinclair CD, Butler JW, Ridout DA, Hogrel JY, Emira A, Morrow JM, Reilly MM, Hanna MG, Janiczek RL, Matthews PM, Yousry TA, Muntoni F, Thornton JS. Upper Limb Evaluation in Duchenne Muscular Dystrophy: Fat-Water Quantification by MRI, Muscle Force and Function Define Endpoints for Clinical Trials. *PLoS One.* 2016 ;11:e0162542.
- 4] Mercuri E, Coratti G, Messina S, Ricotti V, Baranello G, D'Amico A, Pera MC, Albamonte E, Sivo S, Mazzone ES, Arnoldi MT, Fanelli L, De Sanctis R, Romeo DM, Vita GL, Battini R, Bertini E, Muntoni F,

Pane M. Revised North Star Ambulatory Assessment for Young Boys with Duchenne Muscular Dystrophy. *PLoS One.* 2016;11:e0160195.

- 5] Ricotti V, Muntoni F, Voit T. Challenges of clinical trial design for DMD *Neuromuscul Disord.* 2015 ;25:932-5.
- 6] Dubowitz V. Unnatural natural history of Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord.* 2015 ;25:936.
- 7] Merlini L, Sabatelli P. Improving clinical trial design for Duchenne muscular dystrophy. *BMC Neurol.* 2015;15:153.
- 8] McNeil DE, Davis C, Jillapalli D, Targum S, Durmowicz A, Cote TR. Duchenne muscular dystrophy: Drug development and regulatory considerations. *Muscle Nerve.* 2010;41:740-5.
- 9] McDonald CM, Henricson EK, Abresch RT, Han JJ, Escolar DM, Florence JM, Duong T, Arrieta A, Clemens PR, Hoffman EP, Cnaan A; Cinrg Investigators. The cooperative international neuromuscular research group Duchenne natural history study--a longitudinal investigation in the era of glucocorticoid therapy: design of protocol and the methods used. *Muscle Nerve.* 2013;48:32-54.
- 10] Henricson EK, Abresch RT, Cnaan A, Hu F, Duong T, Arrieta A, Han J, Escolar DM, Florence JM, Clemens PR, Hoffman EP, McDonald CM; CINRG Investigators.. The cooperative international neuromuscular research group Duchenne natural history study: glucocorticoid treatment preserves clinically meaningful functional milestones and reduces rate of disease progression as measured by manual muscle testing and other commonly used clinical trial outcome measures.*Muscle Nerve.* 2013;48:55-67.
- 11] Ricotti V, Ridout DA, Scott E, Quinlivan R, Robb SA, Manzur AY, Muntoni F; NorthStar Clinical Network.. Long-term benefits and adverse effects of intermittent versus daily glucocorticoids in boys with Duchenne muscular dystrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2013;84:698-705.

希少疾患の系統的レビュー作成に関する考察

研究分担者 渡辺 範雄¹⁾

研究協力者 本橋 裕子²⁾, 村上 てるみ³⁾, 小牧 宏文⁴⁾, 木村 円⁵⁾

研究要旨

治療介入の効果を検証する研究では、強いエビデンスを創出しうる研究デザイン、特に無作為割付対照試験 (randomized controlled trial: RCT) や、RCT を収集・質を評価したうえで統計的手法を用いて統合することで偶然誤差を減じたエビデンスをもたらす系統的レビュー・メタアナリシスが用いられるべきである。しかしながら、筋ジストロフィーや多発性硬化症等の希少疾患では、そもそも施行・発表されている RCT の数が他領域に比較して圧倒的に少なく、系統的レビューやメタアナリシスもほとんど行われていない。

それでもなお、少ない RCT から系統的レビューを行い、診療に役立つエビデンスを創出することが必要と考えられる。

そのため、本研究では協力者を募り、希少疾患における系統的レビューを作成する体制を確立したうえで系統的レビューを行ない、またこの過程で希少疾患を対象とする研究の問題点を抽出した。具体的には系統的レビュー・メタアナリシスの実施経験がほとんどない研究者らとともにこれらの研究の概要・意義・手順等を講義や演習、インターネット接続による遠隔ミーティング等により習得し、チームとして系統的レビュー・メタアナリシスを実施できる体制を構築した。さらに、デュシェンヌ型筋ジストロフィーに対するエクソン・スキッピング薬剤をテーマとした研究計画書を完成し、実際に系統的レビュー・メタアナリシスを行って研究の問題点も抽出した。現在英語原著論文出版のための準備を行っている。

A. 研究目的

治療介入の効果を検証する研究では、無作為割付対照試験 (randomized controlled trial: RCT) や、RCT を収集・質を評価したうえで統計的手法を用いて統合することで偶然誤差を減じたエビデンスをもたらす系統的レビュー・メタアナリシスが用いられるべきである。しかしながら、筋ジストロフィーや多発性硬化症等の希少疾患では、そもそも施行・発表されている RCT の数が他領域に比較して圧倒的に少なく、系統的レビューやメタアナリシスもほとんど行われていない。

RCT が少ない要因として、昨年度までの本研究で、患者数がもともと少なく研究に組み入れることのできる症例が多くはないため十分な症例数のある無作為割付け対照試験は組みづらいこと、希少疾患ゆえに予後や自然経過に関する知見が不十分でそれゆえに治療介入の研究が難しいことなどが明らかとなった。

それでもなお、治療につながる臨床決断は必要であり、少ない RCT から系統的レビューを行い、診療に役立つエビデンスを創出することが必要と考えられる。

昨年度は研究協力者を募り、希少疾患における系統的レビューを作成する体制作りを行なうことを目的とした。本年度は実際のレビュー実施に加えて、この過程において希少疾患を対象とする系統的レビューやガイドライン作成の問題点を抽出して、今後の系統的レビュー作成に活用することを目指した。

B. 研究方法

まず希少疾患研究におけるエキスパートの意見をもとに、系統的レビューを行うトピックとして、複数の RCT が最近実施されているにも関わらず、系統的レビューでその有効性の検証がなされていない、デュシェンヌ型筋ジストロフィーに対するエクソン・スキッピングによる介入を

1) 京都大学大学院医学研究科 社会健康医学系専攻 健康増進・行動学分野

2) 国立精神・神経医療研究センター 病院 小児神経科

3) 東京女子医科大学病院 小児科

4) 国立精神・神経医療研究センター病院 臨床研究推進部

5) 国立精神・神経医療研究センター トラスレーショナル・メディカルセンター 臨床研究支援部

選択した。そして系統的レビュー・メタアナリシスの実施経験がほとんどないながらも臨床研究の経験を持ち、また研究にモチベーションの高い研究協力者の抽出を行った。そのうえで研究チームを組織し、下記のようなカリキュラムで系統的に系統的レビュー・メタアナリシスの講義・演習を行った。

1. 系統的レビュー・メタアナリシスのルーツ
2. その重要性
3. 作成方法
4. 限界点
5. 最近のトレンド
6. 統計ソフトウェア演習

追加として、GRADE システムを利用した系統的レビュー・診療ガイドライン作成方法に関する講義を行った。ソフトウェア演習では、演習用の実地データを用いてメタアナリシスを実行するところまで行った。

またその後のミーティングによって、実際に系統的レビュー・メタアナリシスの研究計画書を作成し、系統的レビューを開始した。

さらに、希少疾患における系統的レビュー・診療ガイドラインにおける留意点・限界点等の文献レビューを行い、抽出した。

(倫理面への配慮)

本研究は臨床研究体制作りと、方法論に関する文献レビューであるため、倫理面への配慮は特に必要なく、万が一ある場合にも一次研究で既になされていると考えられる。また本研究は、個人情報等が明らかになる可能性は皆無である。

C. 研究結果

モチベーションの高い若手研究者を研究協力者として得ることができ、計 3 回の講義・演習と 10 回のミーティングを行った。結果としてチームとしての系統的レビュー・メタアナリシスを行う体制が構築された。さらに、文献検索によって、希少疾患の系統的レビュー・診療ガイドラインの特徴・限界点を抽出した。

診療ガイドラインの作成における促進因子と阻害因子 (Pai M, et al. Rare Diseases 2015; e1058463-1)

促進因子:

- 希少疾患ではその方法論がまだ発展途上と考えられるため、方法論発展のために RARE-Bestpractices のような公共研究資金が与えられるべきである。
- 他の疾患でも診療ガイドライン作成について積極的に用いられている GRADE システムによるエビデンス

のサマリー、質の評価、診療における推奨作成の透明性担保を希少疾患においても求められる。

阻害因子:

- 希少疾患に関するデータ公表は少なく、質も低い。
- 臨床において最重要と考えられるアウトカムや、患者の価値観や好みに関するアウトカムにおいても、まったく既存のエビデンスがないことがありうる。

今年度は系統的レビュー登録サイトである PROSPERO に登録のうえ (Exon skipping for Duchenne muscular dystrophy (protocol), CRD42016037504)、本領域における系統的レビューをほぼ完成した。

MEDLINE、EMBASE、Cochrane CENTRAL、trial registers 等のデータベースの検索を行い、該当性を二人の独立研究者がチェックして無作為割付対照試験(RCT)を選択したうえで、患者家族・研究者へのアンケートにより臨床的最重要アウトカムと設定された 24 週時の 6MWT を主要アウトカム、有害事象を副次アウトカムとしてデータ抽出を行い、メタアナリシスによって統合した。また同時にバイアスのリスク評価も行い、本領域における問題点を抽出した。

結果、重複を除いた 625 件の文献から 5 研究が該当した。しかしながら、臨床的最重要アウトカムである 24 週時の 6MWT を報告している論文は 2 研究に留まり、メタアナリシスではプラセボと比較した加重平均差による効果サイズ -7.45 (95%CI -60.6 to 45.70)となり、信頼区間が広く統計学的有意差は認めなかった。

それに対して有害事象では、投与箇所反応リスク比 2.64 (95%CI 1.41 to 4.94)とエクソン・スキッピングに有意に多く認めた。他の有害事象は炎症反応 0.87 (0.50, 1.52)、消化器症状 1.51 (0.52, 4.38)、出血傾向 1.00 (0.13, 8.00)、腎機能障害 1.68 (0.93, 3.02)、肝機能障害 1.03 (0.10, 10.59)、心機能障害 1.63 (0.18, 14.33)、血算異常 0.26 (0.05, 1.27)、痛み 1.02 (0.52, 2.01)と統計学的有意差を認めなかった。

本系統的レビューでは、計画上は測定しているはずの重要アウトカムを報告していない RCT があり、報告している RCT でも症状増悪による脱落者を考慮しない per protocol 分析を主要分析結果として提示するなど、方法論上の問題も多く認めた。

また系統的レビュー実施過程において、米国医療研究・品質調査機構(AHRQ)の Systematic Review Data Repository のツールを用いてデータ抽出を行うなど、今後の希少疾患領域の系統的レビューに使用可能なテンプレートを作成した。

D. 考察

希少疾患・難病領域における臨床研究は絶対数が小さいのみならず、選択的報告や不完全なアウトカムデータ等のバイアスが幅広く見られることが明らかとなった。しかしながら、少ないながらも良質なエビデンスを利用して系統的レビューを実施する体制を整えることができた。今後当レビューの英語原著論文文化を行い、さらにもう一方の有望な介入と考えられているがやはり系統的レビューの見られない、リードスルー機序による薬物療法介入や、その他のテーマでも系統的レビューを計画している。

E. 結論

希少疾患においては、系統的レビュー、診療ガイドラインの作成は困難があるものの、正しくチーム編成・教育・演習を行うことで可能であると考えられる。今後のこの領域の系統的レビューの増加が望まれる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kusaka K, Watanabe N, et al. Letter in response to "Randomized Controlled Trial of Family Therapy in Advanced Cancer Continued Into Bereavement": Concerns about Selective Outcome reporting. J Clin Oncol. In press.
- 2) Furukawa TA, Watanabe N, et al. Initial severity of depression and efficacy of cognitive-behaviour therapy: An individual-participant data meta-analysis of pill-placebo-controlled trials. Br J Psychiatry. In press.
- 3) Yamada A, Watanabe N, et al. Long-term poor rapport, lack of spontaneity and passive social withdrawal related to acute post-infectious encephalitis: a case report. SpringerPlus. 2016;5(1):345.
- 4) Itani O, Watanabe N, et al. Short sleep duration and health outcomes: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. Sleep Med. 2016.
- 5) Furukawa TA, Watanabe N, et al. Cognitive-Behavioural Analysis System of Psychotherapy (CBASP), a drug, or their combination: differential therapeutics for persistent depressive disorder: a study protocol of an individual participant data network

meta-analysis. BMJ Open. 2016;6(5):e011769.

- 6) De Crescenzo F, Watanabe N, et al. Comparative efficacy and acceptability of pharmacological treatments for insomnia in adults: a systematic review and network meta-analysis [protocol]. Cochrane Database Syst Rev. 2016.

2. 学会発表

なし

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

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kuraoka M, <u>Kimura E</u> , Nagata T, Okada T, Aoki Y, Tachimori H, <u>Yonemoto N</u> , Imamura M, Takeda S	Serum Osteopontin as a Novel Biomarker for Muscle Regeneration in Duchenne Muscular Dystrophy	<i>Am J Pathol</i>	186(5)	1302-12	2016
Shimizu R, <u>Ogata K</u> , Tamaura A, <u>Kimura E</u> , Ohata M, Takeshita E, Nakamura H, Takeda S, Komaki H	Clinical trial network for the promotion of clinical research for rare diseases in Japan: muscular dystrophy clinical trial network.	<i>BMC Health Serv Res</i>	16	241	2016
Coathup V, Teare HJ, Minari J, Yoshizawa G, Kaye J, <u>Takahashi MP</u> , Kato K.	Using Digital Technologies to Engage with Medical Research: Views of Myotonic Dystrophy Patients in Japan.	<i>BMC Medical Ethics</i>	17(1)	51	2016
<u>高橋正紀</u> , 松村 剛、 <u>木村 円</u>	筋強直性ジストロフィー—患者レジストリーと治験・臨床研究	神経内科	86(6)	646-651	2016
Okumura K., Yamashita T., Masuda T., Misumi Y., Ueda A., Ueda M., Obayashi K., Jono H., <u>Yamashita S.</u> , Inomata Y., Ando Y.	Long-term outcome of patients with hereditary transthyretin V30M amyloidosis with polyneuropathy after liver transplantation.	<i>Amyloid</i>	23(1)	39-45	2016
Azuma M., Hirai T., Yamada K., <u>Yamashita S.</u> , Ando Y., Tateishi M., Iryo Y., Yoneda T., Kitajima M., Wang Y., Yamashita Y.	Lateral asymmetry and spatial difference of iron deposition in the substantia nigra of Parkinson's disease patients measured with quantitative susceptibility mapping.	<i>AJNR Am J Neuroradiol.</i>	37(5)	782-788	2016
Mori A., <u>Yamashita S.</u> , Nakajima M., Hori H., Tawara A., Matsuo Y., Misumi Y., Ando Y.	CMAP decrement as a potential diagnostic marker for ALS.	<i>Acta Neurol. Scand.</i>	134(1)	49-53	2016

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yamashita T., Ueda M., Saga N., Nanto K., Tasaki M., Masuda T., Misumi Y., Oda S., Fujimoto A., Amano T., Takamatsu K., <u>Yamashita S.</u> , Obayashi K., Matsui H., Ando Y.	Hereditary amyloidosis with cardiomyopathy caused by the novel variant transthyretin A36D.	<i>Amyloid</i>	23(3)	207-208	2016
Nishikawa A, <u>Mori-Yoshimura M.</u> , Segawa K, Hayashi YK, Takahashi T, Saito Y, Nonaka I, Krahn M, Levy N, Shimizu J, Mitsui J, <u>Kimura E.</u> , Goto J, <u>Yonemoto N.</u> , <u>Aoki M.</u> , et al.	Respiratory and cardiac function in Japanese patients with dysferlinopathy.	<i>Muscle Nerve</i>	53(3)	394-401	2016
Mori Y., <u>Yamashita S.</u> , Kato M., Masuda T., Takamatsu K., Kumamoto T., Sasaki R., Ando Y.	Thomsen disease with ptosis and abnormal MR findings.	<i>Neuromuscul. Disord.</i>	26(11)	805-808	2016
<u>山下賢</u> , 安東由喜雄	眼咽頭遠位型ミオパチー	<i>Clinical Neuroscience</i>	34(3)	332-333	2016
Chen G, Masuda A, Konishi H, Ohkawara B, Ito M, Kinoshita M, Kiyama H, <u>Matsuura T.</u> , Ohno K.	Phenylbutazone induces expression of MBNL1 and suppresses formation of MBNL1-CUG RNA foci in a mouse model of myotonic dystrophy.	<i>Sci Rep</i>	6	25317	2016
Mashiko T, Sakashita E, Kasashima K, Tominaga K, Kuroiwa K, Nozaki Y, <u>Matsuura T.</u> , Hamamoto T, Endo H.	Developmentally-regulated RNA-binding Protein 1 (Drb1)/RNA-binding Motif Protein 45 (RBM45), a Nuclear-cytoplasmic Trafficking Protein, Forms TAR DNA-binding Protein 43 (TDP-43)-mediated Cytoplasmic Aggregates.	<i>J Biol Chem</i>	291	14996-15007.	2016

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Harris E, Bladen CL , Mayhew A, James M, Bettinson K, Moore Y, Smith FE, Rufibach L, Cnaan A, Bharucha- Goebel DX, Blamire AM, Bravver E, Carlier PG, Day JW, Diaz- Manera J, Eagle M, Grieben U, Harms M, Jones KJ, Lochmüller H, Mendell JR, <u>Mori- Yoshimura M</u> , Paradas C, Pegoraro E, Pestronk A, Salort-Campana E, Schreiber-Katz O, Semplicini C, Spuler S, Stojkovic T, Straub V, Takeda S, Rocha CT, Walter MC, Bushby K; Jain COS Consortium:	The Clinical Outcome Study for dysferlinopathy :An international multicenter study.	<i>Neurol Genet .</i>	2(4)	89	2016
Suzuki, N., <u>Mori- Yoshimura. M.</u> , <u>Yamashita S.</u> , Nakano S., Murata KY., Inamori Y., Matsui N., <u>Kimura E.</u> , Kusaka H., Kondo T., Higuchi I., Kaji R., Tateyama M., Izumi R., Ono H., Kato M., Warita H., Takahashi T., Nishino I., <u>Aoki M.</u>	Multicenter questionnaire survey for sporadic inclusion body myositis in Japan.	<i>Orphanet J Rare Dis.</i>	11(1)	146	2016
Furukawa TA, <u>Watanabe N.</u> , et al	Cognitive-Behavioural Analysis System of Psychotherapy (CBASP), a drug, or their combination: differential therapeutics for persistent depressive disorder: a study protocol of an individual participant data network meta-analysis	<i>BMJ Open</i>	6	e011769	2016

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
De Crescenzo F, <u>Watanabe N</u> , et al	Comparative efficacy and acceptability of pharmacological treatments for insomnia in adults: a systematic review and network meta-analysis [protocol]	<i>Cochrane Database Syst Rev</i>	9	CD012364	2016
小林道雄、石崎雅俊、足立克仁、米本直裕、松村剛、豊島至、 <u>木村円</u>	ジストロフィン異常症保因者の遺伝カウンセリング・健康管理の実態に関する調査	臨床神経学	56(6)	407-12	2016
Takeuchi F, Komaki H, Nakamura H, <u>Yonemoto N</u> , Kashiwabara K, <u>Kimura E</u> , Takeda S.	Trends in steroid therapy for Duchenne muscular dystrophy in Japan.	<i>Muscle Nerve.</i>	54(4)	673-80	2016
<u>高橋正紀</u>	稀少遺伝性難病の開発研究の現状と課題	生産と技術	69(1)	79-83	2017
Ishizaki M., Kedoin C., Ueyama H., Maeda Y., <u>Yamashita S.</u> , Ando Y.	Utility of skinfold thickness measurement in non-ambulatory patients with Duchenne muscular dystrophy.	<i>Neuromuscul. Disord.</i>	27(1)	24-28	2017
Zhu W , Mitsuhashi S , Yonekawa T , Noguchi S , Huei JC , Nalini A , Preethish-Kumar V , Yamamoto M , Murakata K , <u>Mori-Yoshimura M</u> , Kamada S , Yahikozawa H , Karasawa M , Kimura S , Yamashita F , Nishino I	Missing genetic variations in GNE myopathy: rearrangement hotspots encompassing 5'UTR and founder allele.	<i>J Hum Genet.</i>	62(2)	159-166	2017

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Itani O, <u>Watanabe N</u> , et al.	Short sleep duration and health outcomes: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression	<i>Sleep Med.</i>	32	246-256	2017
Saito T, Kawai M, <u>Kimura E</u> , Ogata K, Takahashi T, Kobayashi M, Takada H, Kuru S, Mikata T, Matsumura T, <u>Yonemoto N</u> , Fujimura H, Sakoda S.	Study of Duchenne muscular dystrophy long-term survivors aged 40 years and older living in specialized institutions in Japan.	<i>Neuromuscul Disord.</i>	27(2)	107-114	2017

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
<u>大野欽司</u>	先天性筋無力症候群	戸田達史 監修	医学のあゆみ Vol. 259, No.1	医歯薬出版株式会社	東京	2016 (10月号)	80-86
<u>大野欽司</u>	先天性筋無力症候群の治療研究	武田伸一 監修	CLINICAL CALCIUM Vol. 27, No. 3	医薬ジャーナル社	大阪	2017 (3月号)	97-104