

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 26 年度～28 年度 総合研究報告書

研究代表者 木村 円

平成 29 年(2017 年) 3 月

目 次

・ 総合研究報告

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

・ 研究成果の刊行に関する一覧表

9

(資料) 筋強直性ジストロフィー患者登録用紙

(資料) 先天性筋疾患登録用紙

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。

研究分担者

川井 充 東埼玉病院・院長
(H26.4.1 ~ H28.9.22)

尾方克久 東埼玉病院・臨床研究部長
(H28.9.23 ~ H29.3.31)

青木正志 東北大学大学院医学系研究科・教授
(H26.4.1 ~ H29.3.31)

大野欽司 名古屋大学大学院医学系研究科・教授
(H26.4.1 ~ H29.3.31)

森 まどか 国立精神・神経医療研究センター病院
神経内科診療部・医長(H26.4.1 ~ H29.3.31)

松浦 徹 自治医科大学内科学・教授
(H26.4.1 ~ H29.3.31)

高橋正紀 大阪大学大学院医学系研究科・教授
(H26.4.1 ~ H29.3.31)

大澤 裕 川崎医科大学医学部・講師
(H26.4.1 ~ H29.3.31)

山下 賢 熊本大学大学院生命科学研究部・准教授
(H26.4.1 ~ H29.3.31)

米本直裕 京都大学大学院医学研究科・助教
(H26.4.1 ~ H29.3.31)

石山昭彦 国立精神・神経医療研究センター病院
小児神経科・医師(H27.4.1 ~ H29.3.31)

武田伸一 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長(H26.4.1 ~ H27.3.31)

小牧宏文 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(H26.4.1 ~ H27.3.31)

古谷博和 高知大学医学部神経内科学教室・教授
(H26.4.1 ~ H27.3.31)

松村 剛 国立病院機構刀根山病院・神経内科・部長
(H26.4.1 ~ H27.3.31)

林由起子 東京医科大学医学部・主任教授
(H26.4.1 ~ H27.3.31)

西野一三 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(H26.4.1 ~ H27.3.31)

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、ネマリンミオパチー他)。

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)であり、連結可能匿名化され、独立して管理し、個人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ー(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ー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、学术论文、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 Remedy 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)。

- 2) ディスファリーノパチー登録(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、ディスファリーノパチー患者会)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、前向きな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)。

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IIB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.
- 8) Nakama T, Yamashita S, Hirahara T, Okamoto S, Honda S, Watanabe M, **Kimura E**, Uchino M, Yano S, Kuratsu JI, Ando Y: Usefulness of intraventricular infusion of antifungal drugs through Ommaya reservoirs for cryptococcal meningitis treatment. *J Neurol Sci.*, 358(1,2):259-262, 2015.
- 9) 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.*, 36(4):395-402, 2015.
- 10) 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.*, 9(1): 150, 2014.

2. 学会発表

- 1) **Kimura E**, Nakamura H, Mitsuhashi S, Mori-Yoshimura M, Takahashi MP, 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. Remudy, 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) Takahashi MP, Matsumura T, Nakamori M, Takada H, Kuru S, Ogata K, Ishigaki K, Komaki H, Kawai M, Takeda S, **Kimura E**: The Japanese registry for myotonic dystrophy: collaboration between a national center, a national hospital network, and an academic institute, International Myotonic Dystrophy Consortium Meeting, 2015/6/8-12, Campus des cordeliers Paris, France.
- 5) **Kimura E**, Nakamura H, Mitsuhashi S, Mori-Yoshimura M, Takahashi MP, Takeuchi F, Wu S, Zheng Y, Matsumura T, Komaki H, Nishino I, Kawai M, Dawkins H, Bérout C, Lochmüller H, Takeda S, and Remudy Muscular Dystrophy Clinical Research Group: Remudy, Japanese national registry for neuromuscular diseases, as a clinical utility model for various rare disease registries with international harmonization, 14th Asean Oceanian Myology Center (AOMC) Annual Scientific Meeting 2015, 2015/3/1-4(3), Bangkok, Thailand.
- 6) **Kimura E**, Nakamura H, Mitsuhashi S, Mori-Yoshimura M, Takahashi MP, Takeuchi F, Wu S, Zheng Y, Matsumura T, Komaki H, Nishino I, Kawai M, Dawkins H, Bérout C, Lochmüller H, Takeda S,

and Remedy Muscular Dystrophy Clinical Research Group: Remedy, Japanese national registry for neuromuscular diseases, as a clinical utility model for various rare disease registries with international harmonization, 14th AOMC Annual Scientific Meeting, Mar 2, 2015, Shangri-La Hotel, Bangkok, Thailand.

- 7) **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), パンクに関するシンポジウム, イイノホール, 東京
- 8) **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
- 9) **木村 円**: 神経筋疾患患者情報登録 Remedy, 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
- 10) 高田博仁, **木村 円**, 高橋正紀: 東北地方における神経・筋疾患患者情報登録システムRemedyの登録状況, 2016年 3月 5日, フォレスト仙台, 仙台
- 11) 松村 剛, 高田博仁, 尾方克久, 久留 聡, 高橋俊明, 木村 隆, 松浦 徹, 石垣景子, 小牧宏文, 望月秀樹, 武田伸一, 中森雅之, 高橋正紀, **木村 円**: 筋強直性ジストロフィー患者登録 - 分業スタイルによるナショナルレジストリー運用 -, 国立病院総合医学会 2015/10/2-3, ロイトン札幌, 札幌, 北海道.
- 12) 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
- 13) 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
- 14) **木村 円**, 中村治雅, 三橋里美, 森まどか, 竹内芙実, 小牧宏文, 西野一三, 川井 充, 武田伸一: DMD/BMD のナショナルレジストリー - Remedy

が進める臨床研究基盤の整備状況 Remedy, as an infrastructure for clinical research - The national registry of DMD/BMD in Japan, 第 56 回日本神経学会学術大会, 2015/5/20-23(21), 朱鷺メッセ(新潟コンベンションセンター), 新潟.

- 15) 高橋正紀, 高田博仁, 尾方克久, 久留 聡, 高橋俊明, 木村 隆, 中森雅之, 松浦 徹, 石垣景子, 小牧宏文, 望月秀樹, 川井 充, 武田伸一, 松村剛, **木村 円**: ナショナルレジストリー運用の新しいスタイルの確立 - 筋強直性ジストロフィー, 第 56 回日本神経学会学術大会, 2015/5/20-23(20), 朱鷺メッセ(新潟コンベンションセンター), 新潟.
- 16) 大平香織, 高田博仁, 福地 香, 今 清覚, **木村 円**: 患者情報登録におけるインターネット利用に関するアンケート調査, 第 56 回日本神経学会学術大会, 2015/5/20-23(20), 朱鷺メッセ(新潟コンベンションセンター), 新潟.
- 17) 中村治雅, **木村 円**, 三橋里美, 西野一三, 川井 充, 武田伸一: 希少疾患の治療法開発に向けた患者登録の役割 Remedy 患者情報登録システムの運用を通して, 2015/4/10-12, 第 112 回日本内科学会, みやこめっせ, 京都.
- 18) **木村 円**, 中村治雅, 三橋里美, 竹内芙実, 森まどか, 清水玲子, 小牧宏文, 林由起子, 西野一三, 川井 充, 武田伸一: 筋ジストロフィーの臨床開発を推進する研究基盤: Remedy と MDCTN, シンポジウム 14「今開かれる筋ジストロフィー治療の扉」: 第 55 回日本神経学会学術大会, May 21-24 (May 23), 2014, 福岡国際会議場, 福岡.
- 19) **木村 円**: 患者登録システム, Remedy - の意義, 筋ジストロフィー医療 50 周年記念ワークショップ: これからの筋ジストロフィー医療: 第 1 回筋ジストロフィー医療研究会, Oct 24-25 (Oct 24), 2014, 国立病院機構講堂, 東京.
- 20) **木村 円**, 林由起子, 中村治雅, 竹内芙実, 米本直裕, 森まどか, 清水玲子, 小牧宏文, 西野一三, 川井充, 武田伸一: DMD/BMD のナショナルレジストリー - Remedy の役割と展望: 第 55 回日本神経学会学術大会, May 21-24 (May 21), 2014, 福岡国際会議場, 福岡.

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, Guerguelcheva 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.

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
木村 円, 中村 治雅, 三橋 里美, 竹内 芙実, 森 まどか, 清水 玲子, 小牧 宏文, 林 由起子, 西野 一三, 川井 充, 武田 伸一	筋ジストロフィーの臨床開発を推進する研究基盤: RemudyとMDCTN	臨床神経	54	1069-1070	2014
高橋 正紀, 中森 雅之, 望月 秀樹	筋強直性ジストロフィー症の治療開発	臨床神経	54	1077-79	2014
Matsumura T, Kimura T, Kokunai Y, et al.	A simple questionnaire for screening patients with myotonic dystrophy type 1	Neurology and Clinical Neuroscience	2	87-103	2014
Nakayama T, Nakamura H, Oya Y, Kimura T, Imahuku I, <u>Ohno K</u> , <u>Nishino I</u> , Abe K, <u>Matsuura T</u> .	Clinical and genetic analysis of the first known Asian family with myotonic dystrophy type 2.	J Hum Genet	59	129-33	2014
高橋 俊明 他	舞踏運動を呈した dysferlin異常症の1例	JMDD	24	51-54	2014

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
<u>Mori-Yoshimura M</u> , <u>Hayashi YK</u> , <u>Yonemoto N</u> , Nakamura H, Murata M, <u>Takeda S</u> , <u>Nishino I</u> , <u>Kimura E</u> .	Nationwide patient registry for GNE myopathy in Japan	<i>Orphanet J Rare Diseases</i>	9(1)	150	2014
Goto M, Okada M, <u>Komaki H</u> , Sugai K, Sasaki M, <u>Noguchi S</u> , Nonaka I, <u>Nishino I</u> , <u>Hayashi YK</u> .	A nationwide survey on Marinesco-Sjögren syndrome in Japan.	<i>Orphanet J Rare Diseases</i>	9(1)	58	2014
Hori H, <u>Yamashita S</u> , Tawara N, Hirahara T, Kawakami K, Nishikami T, Maeda Y, Ando Y.	Clinical features of Japanese patients with inclusion body myositis	<i>Journal of the Neurological Sciences</i>	34 (1-2)	133-137	2014
Izumi R, Niihori T, Takahashi T, Suzuki N, Tateyama M, Watanabe C, Sugie K, Nakanishi H, Sobue G, Kato M, Warita H, Aoki Y, <u>Aoki M</u> .	Genetic profile for suspected dysferlinopathy identified by targeted next-generation sequencing.	<i>Neurol Genet</i>	1	e36	2015
<u>Yamashita S</u> , Mori A, Nishida Y, Kurisaki R, Tawara N, Nishikami T, Misumi Y, Ueyama H, <i>et al.</i>	Clinicopathological features of the first Asian family having vocal cord and pharyngeal weakness with distal myopathy due to a <i>MATR3</i> mutation.	<i>Neuropathol Appl Neurobiol</i>	41	391-398	2015

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Azuma Y, Nakata T, Tanaka M, Shen XM, Ito M, Iwata S, Okuno T, Nomura Y, Ando N, Ishigaki K, Ohkawara B, Masuda A, Natsume J, Kojima S, Sokabe M, <u>Ohno K.</u>	Congenital myasthenic syndrome in Japan: Ethnically unique mutations in muscle nicotinic acetylcholine receptor subunits	<i>Neuromuscul Disord</i>	25	60-69	2015
Selcen D, Ohkawara B, Shen XM, McEvoy K, <u>Ohno K</u> , Engel AG.	Impaired Synaptic Development, Maintenance, and Neuromuscular Transmission in LRP4-Related Myasthenia	<i>JAMA Neurol</i>	72	889-896	2015
Rahman MA, Azuma Y, Nasrin F, Takeda J, Nazim M, Ahsan KB, Masuda A, Engel AG, <u>Ohno K.</u>	SRSF1 and hnRNP H antagonistically regulate splicing of COLQ exon 16 in a congenital myasthenic syndrome	<i>Sci Rep</i>	5	13208	2015
<u>Watanabe N</u> , Horikoshi M, Yamada M, Shimodera S, Akechi T, Miki K, Inagaki M, <u>Yonemoto N</u> , <i>et al.</i>	Adding smartphone-based cognitive-behavior therapy to pharmacotherapy for major depression (FLATT project): study protocol for a randomized controlled trial	<i>Trials</i>	16	293	2015
<u>Watanabe N</u> , Furukawa TA, Shimodera S, Katsuki F, Fujita H, Sasaki M, Sado M, Perlis ML.	Cost-effectiveness of cognitive behavioral therapy for insomnia comorbid with depression: Analysis of a randomized controlled trial	<i>Psychiatry Clin Neurosc</i>	69	335-343	2015

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
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
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> , <u>松村 剛</u> , <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

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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
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
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> , <u>Ohno K.</u>	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)	e89	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 RareDis</i>	11(1)	146	2016
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	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
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
小林道雄、石崎雅俊、足立克仁、 <u>米本直裕</u> 、 <u>松村剛</u> 、 <u>豊島至</u> 、 <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	<i>臨床神経学</i>	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
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
Saito T, <u>Kawai M</u> , <u>Kimura E</u> , <u>Ogata K</u> , 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
<u>高橋正紀</u>	稀少遺伝性難病の開発研究の現状と課題	<i>生産と技術</i>	69(1)	79-83	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
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

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