

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))

希少難治性筋疾患に関する調査研究

平成 29 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 青木 正志

東北大学大学院医学系研究科

神経・感覚器病態学講座神経内科学分野

平成 29 年 3 月

目 次

- . 総括研究報告書
- . 総括研究報告書..... - 61 -

- 3. 先天性ミオパチーの患者登録システムと診療の手引き作成準備
国立精神・神経医療研究センター病院 小児神経科 小牧宏文

- 4. 骨格筋チャネル病の調査研究
孤発性周期性四肢麻痺の遺伝的背景の検討、新しいレジストリ運用による QOL 調査
大阪大学大学院医学系研究科 機能診断科学 高橋正紀

- 5. Schwartz-Jampel 症候群の病態解明と調査
順天堂大学大学院医学研究科 平澤恵理

- 6. 先天性筋無力症候群
名古屋大学 医学系研究科 神経遺伝情報学 大野欽司

- 7. Danon 病の全国実態調査（2017 年）と心筋症治療に関する検討
公立大学法人奈良県立医科大学 神経内科 杉江和馬

・ 協力者研究報告書

1. 封入体筋炎の臨床的問題
国立精神・神経医療研究センター病院 神経内科 森まどか
2. 封入体筋炎と傍脊柱筋萎縮の関連性についての検討
鹿児島大学病院 脳・神経センター 神経内科 橋口昭大
3. 中條-西村症候群と封入体筋炎の臨床病態・病理像の検討
和歌山県立医科大学神経内科学講座 村田顕也
4. 孤発性封入体筋炎の治療法探索を目指した新たなモデルマウスの開発
熊本大学大学院生命科学研究部 神経内科学 山下賢
5. 当施設における封入体筋炎のアップデート
徳島大学神経内科 梶龍兒

・ 研究成果の刊行に関する一覧表

・ 研究成果に関する刊行物

班体制

希少難治性筋疾患に関する調査研究

研究代表者	青木 正志	東北大学大学院医学系研究科 神経内科学分野
研究分担者	西野 一三	国立精神・神経医療研究センター病院神経内科
	林 由起子	東京医科大学病態生理学分野
	小牧 宏文	国立精神・神経医療研究センター病院 小児神経科
	高橋 正紀	大阪大学大学院医学系研究科 機能診断科学
	平澤 恵理	順天堂大学大学院医学研究科
	大野 欽司	名古屋大学 医学系研究科 神経遺伝情報学
	杉江 和馬	公立大学法人奈良県立医科大学 神経内科
事務局	鈴木 直輝	東北大学 神経内科

「希少難治性筋疾患に関する調査研究」

研究代表者：青木 正志
東北大学 大学院医学系研究科 神経内科 教授

研究要旨

希少難治性筋疾患の中でも(1) 周期性四肢麻痺、非ジストロフィー性ミオトニー症候群といった筋チャンネル病、(1') 先天性筋無力症候群、(2) Schwartz -Jampel 症候群、(3) Danon 病や過剰自己貪食を伴うX連鎖性ミオパチーなどの「自己貪食空胞性ミオパチー」、(4) 封入体筋炎、(5) 先天性ミオパチー、(6) 縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー（GNE ミオパチー）、(7) 眼・咽頭遠位型ミオパチー、(8) 三好型ミオパチー（およびその他の遠位型）、(9) マリネスコ-シェーグレン症候群、(10) ベスレム・ウルリッヒミオパチーを対象として研究を続けてきている。これらの疾患に対しては先行班で診断基準を作成し、全国での患者数の把握、診断ガイドラインの策定を行ってきた。診断基準・ガイドラインの策定や患者数調査にとどまらず、患者検体（DNA、筋生検サンプル、線維芽細胞）を合わせて収集することで、今後の病態研究の基盤整備を行ってきた。平成 29 年度も診断精度の向上を目的とした遺伝子診断の診断体制の整備を行い、次世代シーケンサーを用いた診断目的でのスクリーニングを含め解析を行った。各疾患に関し新規患者の診断を行うと共に、診断基準の整備と学会承認、自然歴の調査、Remudy・Rudy といった筋疾患レジストリの発展に寄与してきている。これらの基盤を元に将来的には各疾患において、GNE ミオパチーで AMED の支援を受けて先進している臨床試験・治療法開発へとつなげていく。そのためには今後も継続した診断・患者調査が必要である。

研究分担者

- 西野 一三 (国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター神経研究所 疾病研究第一部 部長)
- 林 由起子 (東京医科大学医学部 病態生理学分野 主任教授)
- 小牧 宏文 (国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センタートランスレーショナル・メディカルセンター センター長)
- 高橋 正紀 (大阪大学大学院医学系研究科 保健学専攻 機能診断科学講座 臨床神経生理学研究室 教授)
- 平澤 恵理 (順天堂大学大学院医学研究科 老人性疾患病態治療研究センター 教授)
- 大野 欽司 (名古屋大学大学院医学系研究科 神経遺伝情報学 教授)
- 杉江 和馬 (公立大学法人 奈良県立医科大学 神経内科 教授)

研究協力者

- 石山 昭彦 (国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター病院 小児神経診療部 医長)
- 竹下 絵里 (国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター病院 小児神経診療部 医師)
- 米川 貴博 (国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター神経研究所 疾病研究第一部)
- 寧 亮 (順天堂大学大学院医学研究科)
- 野中 里紗 (順天堂大学大学院医学研究科)
- 樋口 逸郎 (鹿児島大学医学部保健学科理学療法学専攻基礎理学療法学

講座 教授)

- 松浦 徹 (自治医科大学医学部内科学講座 神経内科学部門 教授)
- 佐々木 良元 (桑名市総合医療センター 脳神経内科 部長)
- 久保田 智哉 (大阪大学大学院医学系研究科 保健学専攻 機能診断科学講座 臨床神経生理学研究室 助教)
- 中村 治雅 (国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター)
- 森 まどか (国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター病院 神経内科 医師)
- 橋口 昭大 (鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 神経内科・老年病学 講師)
- 村田 顕也 (公立大学法人 和歌山県立医科大学 神経内科 講師)
- 山下 賢 (熊本大学大学院生命科学研究部 神経内科学分野 准教授)
- 梶 龍兒 (徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部 臨床神経科学分野 教授)
- 織田 友理子 (NPO 法人 PADM)
- 事務局
- 鈴木 直輝 (東北大学神経内科・助教)

A. 研究目的

本研究班では希少難治性筋疾患として
(1) 周期性四肢麻痺、非ジストロフィー性ミオトニー症候群といった筋チャンネル病
(1') 先天性筋無力症候群
(2) Schwartz-Jampel 症候群
(3) Danon 病や過剰自己貪食を伴う X 連鎖性ミオパチーなどの「自己貪食空胞性ミオパチー」
(4) 封入体筋炎
(5) 先天性ミオパチー
(6) 縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー (DMRV または GNE ミオパチー)
(7) 眼・咽頭遠位型ミオパチー
(8) 三好型ミオパチー
(9) Marinesco-Sjögren 症候群
(10) ベスレム・ウルリッヒミオパチー

を対象として扱ってきた。各疾患の検体の収集・診療の手引きの策定と学会承認、診療の手引きの検証、予後・治療効果の評価、レジストリ構築、エビデンス向上のための調査研究を行っていく。

筋チャンネル病は、低カリウム性周期性四肢麻痺、高カリウム性周期性四肢麻痺、先天性パラミオトニー、Na チャンネルミオトニー、先天性ミオトニー、Andersen-Tawil 症候群など多くの疾患が含まれる。本年度は、昨年度に続き、臨床上の課題である二次性の周期性四肢麻痺の遺伝的素因の検討を進めた。また、骨格筋チャンネル病患者を対象とした新たなタイプの双方向の患者レジストリ、Rudy Japan の構築を進めた。

先天性筋無力症候群に関してはさらなる症例の発掘と、先天性筋無力症候群の指定難病登録へ向けて診断基準の策定・臨床調査個人票の作成・難病指定医向けテキストを作成し、今後の病態研究への基盤整備を行うことである。また、診断精度の向上を目的とした遺伝子診断の診断体制の整備を行う。

Schwartz-Jampel 症候群は細胞外マトリックス分子パルカンの機能部分欠損疾患であり、筋の自発持続収縮によるミオトニアと骨格病変を主症状とする全身疾患である。本疾患は効果的対症療法、根治療法が確立しておらず、かつ筋、骨格の症状から ADL を著しく障害する難治性疾患である。分担研究者らを含むこれまでの国内外の研究により、Schwartz-Jampel 症候群の病態、原因遺伝子との関連が明らかになりつつある。本研究の目的は、SJS の臨床診断・遺伝子診断方法の確立、支援とそれによる症例の蓄積であ

る。

自己貪食空胞性ミオパチー、中でも Danon 病は、LAMP-2 の原発性欠損によりオートファジー機能異常を来す疾患で、筋鞘膜の性質を有する特異な自己貪食空胞 (AVSF: autophagic vacuoles with sarcolemmal features) を特徴とする自己貪食空胞性ミオパチー (AVM) の代表疾患である。疾患の自然歴と現状の治療状況を明らかにするために、2017 年に実施した Danon 病患者実態の追跡調査の集計結果を解析に、併せて心筋症治療について検討した。

封入体筋炎は骨格筋に縁取り空胞と呼ばれる特徴的な組織変化を生じ炎症細胞浸潤を伴う疾患である。ステロイドや免疫グロブリン大量療法といった免疫学的治療に不応もしくは増悪することもあり、有効な治療法は無い。呼吸障害や臨床経過との相関、自己抗体についての検討を行っていく。

先天性ミオパチーは出生時または乳幼児期早期より全身性の筋力低下、筋緊張低下、発達遅滞、呼吸・哺乳障害などを示す遺伝性筋疾患で、筋病理所見の特徴からいくつかの病型に分類されている。これまでに複数の原因遺伝子が明らかになっているが、まだ原因不明のものも多い。国際的登録システム CMDIR (congenital muscle disease international registry. <https://www.cmdir.org/>) といったレジストリが構築されつつある。このような背景から、本邦でも将来的に CMDIR ネットワークへの参画、システムとの協調を見据え、また、新規治療開発や治験をも視野に入れた候補患者数の把握や、自然歴調査を含む臨床研究の発展のためにも、本邦における先天性ミオパチーの患者登録システムを早急に構築する必要性があると考えた。

縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチーは GNE 遺伝子の劣性変異により発症する疾患であり、最近では GNE ミオパチーと呼ばれる。本邦に 400 人程度の患者が存在することが推定される。本疾患においては、既にシアル酸補充療法の第 3 相臨床試験が海外で行われており、平成 27 年度から本邦でも東北大学および全国の計 5 施設で第 1 相試験が開始された。引き続き新たな患者の同定が必要である。

眼咽頭遠位型ミオパチーについても未確定診断例が多く存在する。
三好型ミオパチーは *dysferlin* 遺伝子の異常が原因であり *dysferlinopathy* と総称される。いずれも症例の全数把握が重要である。

Marinesco-Sjögren 症候群は、先天性白内障、小脳失調、精神遅滞、ミオパチーを臨床

的特徴とする希少難病である。常染色体劣性の遺伝形式をとり、原因遺伝子 SIL1 が同定されている。我々は平成 23 年度難治性疾患政策研究事業で実施した MSS 全国調査、ならびに平成 28 年度本研究班で患者追跡調査を実施し、長期にわたる臨床経過についての情報を得ることが出来た。本年度は、臨床調査ならびに既報症例の臨床情報をもとに、レジストリ登録に向けた準備を行う事を目的とした。

ベスレム・ウルリッヒミオパチーは、VI 型コラーゲンをコードする COL6A1、COL6A2、COL6A3 遺伝子変異によって発症する。ベスレムミオパチーの患者のなかには、肢帯型筋ジストロフィーとしてフォローされていたり、筋力低下が軽度で未受診となっている例があると考えられ、ベスレムミオパチー症例の掘り起しが必要である。本研究では、これまでに確保されたベスレムミオパチー例に加え、当施設の凍結生検筋レポジトリにおいて、臨床像、VI 型コラーゲン免疫染色、COL6A1、COL6A2、COL6A3 遺伝子変異スクリーニングから新たに確保された症例も含め、ベスレムミオパチー症例の掘り起しに役立つ臨床情報を明らかにする。

対象の各疾患に関し、レジストリ構築が今後の自然歴調査や臨床試験に向けて必要となっており、Remudy, Rudy といったレジストリ整備を支援していくことも本研究班の目的の一つである。

B . 研究方法

骨格筋チャネル病ではオックスフォード大学で構築された、新たなタイプの双方向の患者レジストリ Rudy を元に、オックスフォード大、大阪大学 医の倫理と公共政策学、大阪大学医学部附属病院 医療情報部の協力のもと、日本語版である Rudy Japan の構築を進めた。全国から提供された**筋チャネル病**(周期性四肢麻痺、非ジストロフィー性ミオトニー症候群など)疑いの症例について、既知の原因遺伝子 (SCN4A, CACNA1S, CLCN1, KCNJ2, KCNJ18) についてサンガー法によるシークエンス解析を施行した。骨格筋チャネル病の重症度分類の策定および診断確定のための適切な指針が重要である。なかでも周期性四肢麻痺は発作性疾患のため、症度分類が困難であるが、本年度は 3 段階 (軽・中等・重症) の分類を提案しその有用性を示した。QOL の調査も行った。

先天性筋無力症候群に関しては、AnnoVar と独自プログラムにより annotation をつけ、CMS 既報告 31 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。

Schwartz -Jampel 症候群ではこれまでに論文などで報告された国外症例の情報と我々が作成したモデルマウスから得た分子病態結果を合わせ、診断基準を見直していく。さらに診断のための作成した手引き書を神経内科学会および関連領域学会に提出し、症例蓄積に努める。希少性疾患であるため、必要に応じ診療情報を得るため施設を訪問する。

自己貪食空胞性ミオパチーでは 2010 年に AVM 研究班で国内の専門施設に対して実態調査を行って得た AVM 症例の追跡調査を実施した。また、新規の AVM 症例を見出して、その臨床病態と治療状況を調査した。特に、心筋症治療については詳細に検討を行った。

封入体筋炎については新たな診断基準に基づき患者登録、患者検体の集積およびそれを利用した解析研究を行う。次世代シーケンサーによる疾患感受性遺伝子の解析を行ってきた。また疾患バイオマーカーについて NT5C1A 抗体、生理検査マーカーとしての筋超音波についても検証も行った。

先天性ミオパチーでは各病型頻度を推計した。登録対象としては、筋力低下を含めた先天性ミオパチー特有の臨床症状を認め、筋病理や遺伝子診断のいずれかで確認された例とした。そのうえで、これらの筋病理や遺伝子検査を実施したにも関わらず、確定診断の根拠が得られなかった例や、これらの検査は未実施であるが、臨床診断として矛盾しない例も登録対象に含めた。

縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチーについては過去の症例報告、当センター筋バンクや病院データベース、神経筋患者登録 (Remudy) データをもとに疾患概要、疫学 (発症年齢、性差、患者年齢、予後)、病因・病態、診察・電気生理所見、病理・血清マーカー、治療についてデータを収集した。

眼咽頭遠位型ミオパチーは臨床病理診断であり、類似の臨床・病理所見を呈する Oculopharyngeal muscular dystrophy(OPMD)を除外する必要があるため、OPMD が除外できている症例を過去の文献および NCNP 筋レポジトリ、NCNP ケースシリーズから抽出し診療の手引きを作成した。

三好型ミオパチーについては次世代シーケンサーを用いた診断も継続して行ってきた。臨床症状・筋病理と併せて、情報を蓄積してきている。

Marinesco-Sjögren 症候群に関しては成 23 年度に実施した MSS 患者全国調査、平成 29 年度実施した患者追跡調査、ならびに既報告

論文から MSS の患者登録システム構築に不可欠な要素を抽出し、既報症例の臨床情報との対比を行った。MSS 類似例に関する臨床情報や最近の報告をまとめ、MSS との異同を明らかにする。

ベスレム・ウルリッヒミオパチーについては当施設凍結生検筋レポジトリにおいて、ベスレムミオパチーと考えられる例を抽出し、西野班で報告した例も加えて臨床情報を解析した。抽出基準は、西野班において作成されたベスレムミオパチーの診断基準における A-a.常染色体優性遺伝の家族歴があり、B-b.VI 型コラーゲン免疫染色異常または C-a.COL6A1, COL6A2, COL6A3 遺伝子変異を有する例とした。

対象の各疾患に関して、本領域のナショナルレジストリとして神経筋疾患患者情報登録 Remudy を、本研究班（希少難治性筋疾患に関する調査研究班）筋ジストロフィーの標準的医療普及のための調査研究班、国立精神・神経医療研究センター研究開発費・筋ジストロフィーの臨床開発促進を目指した臨床研究班で分担・協力して運用することとした。

（倫理面への配慮）

研究分担・協力施設において、患者からの文書での十分なインフォームド・コンセントを得る。患者からの血液検体は連結可能匿名化を行った後、外部委託施設に送付し、DNA 抽出および血清分離を行う。処理された検体は国立精神・神経医療研究センター等に送り、個人情報管理者により、送付してきた施設を含まない通し番号を付与され、ゲノム DNA として保管される。バックアップ施設（東北大学など）にも検体を分けて保存する。各研究協力施設において、個人情報管理者を置き、連結可能匿名化で用いた匿名符号の管理について責任を持つものとする。

臨床調査票は主治医が記載し、血液検体と結び付けられる形で連結可能匿名化を行い、研究統括施設に送られ、個人情報管理者により検体と同一の通し番号（施設情報が含まれない）を付与され、臨床データセンターに送付、LAN に接続されていないコンピュータに入力し保存する。このコンピュータのログインにはパスワードを設定し、研究統括施設の個人情報管理者が管理する。臨床調査票の原本は鍵の掛るロッカーに保存する。臨床調査票による臨床情報収集は原則として経時的に行い、臨床像の進行・治療応答性に関する情報も蓄積する。

正常対象として筋疾患に罹患しておらず患者と血縁関係のない人（患者の配偶者など）か

ら文書で十分なインフォームド・コンセントを得た後、採血し DNA 抽出および血清分離を行う。正常対象については採血した施設で検体を連結不可能匿名化する。筋生検については疾患対象となるが、同様にインフォームド・コンセントを得た上で病態の比較検討をする。封入体筋炎に関しては東北大学で臨床研究につき平成 23 年に倫理審査委員会の承認が得られ、必要時に更新してきている。ほかの分担研究施設に関しても各々の施設で承認済みである。

また骨格筋画像において得られた情報も、「疫学調査研究に関する倫理指針」に準じて行われ、本研究では個別のインフォームド・コンセントを得ることは計画していないが、インフォームド・コンセントを得ずに本研究を実施可能とする根拠は、収集する MRI 画像情報は過去に診断や経過観察など診療のために得られた診療録情報の一部であり、本研究のために新たに患者から資料や情報収集することはなく、疫学研究の倫理指針（平成 19 年 8 月 16 日全部改正）の「第 3 インフォームド・コンセント等 1. 研究対象者からインフォームド・コンセントを受ける手続等」の「(2) 観察研究を行う場合 [2] 人体から採取された資料を用いない場合 イ 既存資料のみを用いる観察研究の場合」に該当することにあたり、同倫理委員会でも承認が得られている。

C. 研究結果

対象疾患である（1）周期性四肢麻痺、非ジストロフィー性ミオトニー症候群といった筋チャンネル病、（1'）先天性筋無力症候群、（2）Schwartz-Jampel 症候群、（3）Danon 病や過剰自己貪食を伴う X 連鎖性ミオパチーなどの「自己貪食空胞性ミオパチー」、（4）封入体筋炎、（5）先天性ミオパチー、（6）縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー（GNE ミオパチー）（7）眼・咽頭遠位型ミオパチー、（8）三好型ミオパチー、（9）Marinesco-Sjögren 症候群、（10）ベスレム・ウルリッヒミオパチーのそれぞれについて、診断基準・ガイドラインの作製を行ってきている。

（1）筋チャンネル病に関してはオックスフォード大で運用されている Rudy をもとに、日本の社会事情や医療情勢に則した改変を行った。具体的には、日本の高齢者などは IT になじみの深い人もいれば、あまり得意としない人もいるため、紙ベースでの運用も残しながら、ダイナミックコンセントの良さを残すように運用方法を検討した。平成 29 年 12 月 1 日に、筋チャンネル病を対象に正式運用を

開始し、平成 30 年 3 月末時点で 10 名の仮登録（6 名の本登録および運用の開始）を終了した。

（1）**先天性筋無力症候群**に関しては、新規 CMS 症例ならびに過去の CMS 症例の WES 解析・WGS 解析を行い複数の新規遺伝子変異を同定した。病原性の研究を別研究プロジェクトで開始した。

（2）**Schwartz Jampel 症候群**ではこれまで神経内科以外の診療科を受診し、機能完全欠損 Silverman-Handmaker type of dyssegmental dysplasia (DDSH)と診断されたうち、長期生存例が確認された。各施設で解析された遺伝子診断情報を得るための倫理申請を整備した。

（3）**自己貪食空胞性ミオパチー**では 2010 年の前回調査で確認した Danon 病 13 家系 28 例（男性 13 例、女性 15 例）に加え、今回新たに 7 家系 11 例（男性 4 例、女性 7 例）を見出した。死亡した 20 例の死因は、心不全が 19 例で、悪性腫瘍が 1 例であった。全例が心筋症を有し、一部は重症心不全を呈した。

（4）**封入体筋炎**に関しては臨床情報および骨格筋・血清・DNA などの生体試料を全国の協力施設での蓄積を継続している。診断のためのバイオマーカーについては血清中の自己抗体 NT5C1A 抗体の診断感度・特異度について AnnNeurol に 2016 年に報告したが、その後も症例の蓄積を続けている。感受性遺伝子に関しても多数例を用いて検討を続ける。平成 29 年 3 月までに全国アンケートによる患者数調査を行った。患者数の推移や自然歴について平成 22 年時点の調査と比較検証していく。

（5）**先天性ミオパチー**に関しては、上記目的、方法にもとづいて倫理申請を行い、登録体制の整備・構築を整え、平成 28 年 9 月より登録開始とした。先天性ミオパチーには、これまでに 31 名の登録があった。今後、登録事業を継続予定である。

（6）**縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー**に関しては臨床情報と骨格筋などの生体試料を蓄積してきている。国内での II/III 相の延長試験を継続中であり、新規患者の診断にもつとめている。Remudy 患者登録データのほか、公表されている国際患者登録データ (TREAT-NMD)、NCNP 筋レポジトリ、NCNP ケースシリーズを検討し作成した。患者数は 2017 年までの NCNP 筋レポジトリデータ 308 名、Human Genetic Variation Database から推測される患者数 370 名であり 400 名前後とした。また本邦で最も頻度の高い V603L 変異は比較的重症の表現型であ

り、本邦の症例報告は海外より重症である傾向が大きかった。これらを参考に GNE ミオパチー診療の手引きを作成した。

（7）**眼・咽頭遠位型ミオパチー OPDM**は責任遺伝子が不明で臨床・病理で診断する必要があり、GNE ミオパチーよりさらに患者人口が少ないと推察され患者登録や大規模なケースシリーズが乏しく、特に最近本邦での症例報告が少なかった。NCNP 筋レポジトリの症例は海外の大規模症例シリーズより比較的軽症、遅発性である傾向が見られた。これらを参考に OPDM 診療の手引きを作成した。

（8）**三好型ミオパチー**をはじめとしたジスフェルリン異常症の症例も全国から依頼を受けて次世代シーケンサーを用いた遺伝子解析を継続している。平成 28 年 3 月には日本神経学会に三好型ミオパチーおよびその他の遠位型ミオパチーとしての診断基準の承認を得ており、今後も症例情報を蓄積していく。

（9）**Marinesco-Sjögren 症候群**は SIL1 変異陽性の MSS では、幼児期発症の両側急速進行性の白内障 100%、小脳萎縮と小脳症状 100%、筋力低下 96%、知的障害 84%と臨床的 4 徴はきわめて高頻度に認められる。また、SIL1 変異例で筋生検を実施した場合、縁取り空胞が 100%認められ、診断価値が高い病理変化であった。

（10）**ベスレム・ウルリッヒミオパチー**は平成 27 年から指定難病となっており、引き続き症例の蓄積と新規例の診断を行っている。平成 28 年 3 月には日本神経学会および小児神経学会の診断基準の承認を得た。

レジストリ Remudy に関しては、平成 29 年 11 月末累計で、ジストロフィノパチーの登録数は 1,687 件、縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー (GNE ミオパチー) は 190 件、筋強直性ジストロフィーは 694 件、先天性筋疾患登録は 23 件が登録された。

D. 考察

診断基準の作成については**封入体筋炎**をはじめとした各対象領域で作成・検証することができている。診断ガイドラインに関しては、全国調査等を通じてその妥当性について検討を続ける。バイオマーカーについても有用性について議論を続けることができた。指定難病制度が大きく改定されたが、認定基準や実際の運用上、患者にメリットが乏しく登録症例数が実態を反映していないという問題点も浮き彫りになっている。

筋チャンネル病は孤発性を含む周期性四肢麻痺の原因として遺伝的素因が存在することを

支持する結果である。周期性四肢麻痺患者の診断において有用な遺伝情報になるかもしれない。日本のチャネル病患者の QOL 研究について、Rudy Japan は、新たな病像や問題点を得るのに有用である可能性がある。

先天性筋無力症候群の分子病態研究成果を反映して難病情報センターホームページの CMS の情報を更新した。機械学習法によるミスセンス変異予測ツールは CMS のみならず各種遺伝性疾患の病原遺伝子変異の解析に有用であることが期待される。

Schwartz-Jampel 症候群については臨床情報と合わせ、重症度の異なるパールカン疾患スペクトラムを明らかにし、パールカン機能部分欠損疾患である Schwartz-Jampel 症候群 (SJS) と機能完全欠損である Silverman-Handmaker type of dyssegmental dysplasia (DDSH) の診断を構築する必要があると思われた。将来的には、分子病態解明と画期的治療開発を目指す。

自己貪食空胞性ミオパチーの 2017 年に実施した全国調査では、新規を含め Danon 病 20 家系を見出した。Danon 病では、特に心筋症は致死性で、その診断と治療は重要である。根本治療は現在心臓移植のみで、特に心不全発症後 2 年以内の移植が望まれる。早期発見で不整脈による突然死を予防できる可能性があり、カテーテルアブレーションや ICD 埋め込み術などが治療法として挙げられる。

先天性ミオパチー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。登録情報をもとに、先天性ミオパチーの問題点を明らかとし、より多くの診療医に使用していただける診療の手引きの作成を目指す。

縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチーは本邦には少なくとも 200 名以上の患者が確かに存在することが明らかとなっている。アセノイラミン酸の延長試験が継続されており、本研究班による成果が患者のリクルートや治療の運用に役立っている。これを踏まえた診療の手引きの改訂が今後の課題である。

眼咽頭遠位型ミオパチーに関しては症例の蓄積を続けている。海外症例との比較も必要と考える。

三好型ミオパチーに関しては既に解析した症例で、従来の解析方法で検出できていなかった *dysferlin* 遺伝子の変異の検出や、遠位型ミオパチーと類似の臨床・病理像をとる、他の筋関連遺伝子での変異が次世代シーケ

ンサーを用いた検討で検出されてきている。

Marinesco-Sjögren 症候群に関してはレジストリ登録における臨床的特徴をふまえ、かつ Remudy 先天性筋疾患の患者登録用紙を活用するために、Remudy の協力を得て今後具体的な検討を進めていく必要がある。

ベスレム・ウルリッヒミオパチーは班による診断基準には、筋鞘膜特異的欠損や部分欠損を含めている。VI 型コラーゲン免疫染色がベスレムミオパチーの診断に役立つと考えられる。

E. 結論

上記のように各疾患に関して、新規患者の診断を行うと共に、診断基準の整備と学会承認、自然歴の調査、レジストリの発展などに寄与してきている。これらの基盤を元に将来的には各疾患において、(6) GNE ミオパチーで AMED の支援を受けて先進しているような臨床試験・治療法開発へとつなげていきたい。そのためには今後も継続した診断・患者調査が必要である。公費負担を含めた社会的支援も重要であり、指定難病制度の実際の運用やレジストリ Remudy・Rudy の運営にも協力していく。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. Tawara N, Yamashita S, Zhang X, Korogi M, Zhang Z, Doki T, Matsuo Y, Nakane S, Maeda Y, Sugie K, Suzuki N, Aoki M, Ando Y. Pathomechanisms of anti-cytosolic 5'-nucleotidase 1A autoantibodies in sporadic inclusion body myositis. *Ann Neurol* 81: 512-525, 2017.
2. Suzuki N, Izumi R, Kato M, Warita H, Aoki M. [Therapeutic development for GNE myopathy.]. *Clin Calcium* 27: 429-434, 2017.
3. 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.

4. Suwa Y, Suzuki N, Soga T, Harada R, Shibui A, Kuroda H, Izumi R, Tateyama M, Nakashima I, Sonoo M, Aoki M. Sporadic Inclusion Body Myositis Manifesting as Isolated Muscle Weakness of the Finger Flexors Three Years after Disease Onset. *Intern Med* 55: 3521-3524, 2016.

5. Kobayashi M, Hatakeyama T, Ishizaki M, Adachi K, Morita M, Yonemoto N, Matsumura T, Toyoshima I, Kimura E: Current consciousness of health management and registration of female dystrophinopathy carriers in Japan. *Internal Medicine*. 2017 in press.

6. Koeks Z, Bladen CL, Salgado D, van Zwet E, ...Kimura E, ... Lochmüller H. Clinical outcomes in Duchenne Muscular Dystrophy: a study of 5345 patients. *Journal of Neuromuscular Diseases*. 2017 in press.

7. Yamashita S, Nakama T, Ueda M, Honda S, Kimura E, Konagaya M, Ando Y: Tongue strength in patients with subacute myelo-optico-neuropathy. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2017 in press.

8. Okubo M, Goto K, Komaki H, Nakamura H, Mori-Yoshimura M, Hayashi YK, Mitsunashi S, Noguchi S, Kimura E, Nishino I: Comprehensive analysis for genetic diagnosis of Dystrophinopathies in Japan. *Orphanet J Rare Dis*. 12(1):149, 2017.

9. Takeuchi F, Komaki H, Yamagata Z, Maruo K, Rodger S, Kirschner J, Kubota T, Kimura E, Takeda S, Gramsch K, Vry J, Bushby K, Lochmuller H, Wada K, Nakamura H: A comparative study of care practices for young boys with Duchenne muscular dystrophy between Japan and European countries: implications of early diagnosis. *Neuromuscul Disord*. 27(10): 894-904, 2017.

10. 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):107-114, 2017.

* 各分担者および協力者の研究発表についてはそれぞれの項目に譲る。

H . 知的財産権の出願・登録状況

1.特許取得

なし

2.実用新案登録

なし

3.その他

なし

GNE ミオパチー、および眼咽頭遠位型ミオパチー診療の 手引き作成の経過報告

研究分担者：西野一三¹⁾

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

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

研究要旨

GNE ミオパチー、および眼咽頭遠位型ミオパチー診療の手引き作成の経過報告

A：研究目的

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

B：研究方法

GNE ミオパチーでは過去の症例報告、当センター筋バンクや病院データベース、神経

筋患者登録（Remudy）データをもとに疾患概要、疫学（発症年齢、性差、患者年齢、予後）、病因・病態、診察・電気生理所見、病理・血清マーカー、治療についてデータを収集し要約した。**遺伝子診断未施行令や修飾因子の影響が排除しきれない例は除外した。**

OPDM は臨床病理診断であり、類似の臨床・病理所見を呈する Oculopharyngeal muscular dystrophy(OPMD)を除外する必要があるため、OPMD が出来ている症例を過去の文献および NCNP 筋レポジトリ、NCNP ケースシリーズから抽出し作成した。

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

て行った。

C：研究結果

両疾患ともシステマティックレビューはなく、エビデンスの集積が困難であった。

GNE ミオパチーは Remudy 患者登録データのほか、公表されている国際患者登録データ (TREAT-NMD), NCNP 筋レポジトリ、NCNP ケースシリーズを検討し作成した。患者数は 2017 までの NCNP 筋レポジトリデータ 308 名、Human Genetic Variation Database から推測される患者数 370 名であり 400 名前後とした。また本邦で最も頻度の高い V603L 変異は比較的重症の表現型であり、本邦の症例報告は海外より重症である傾向が大きかった。これらを参考に GNE ミオパチー診療の手引きを作成した[文献 1]。

一方 OPDM は責任遺伝子が不明で臨床・病理で診断する必要がある、GNE ミオパチーよりさらに患者人口が少ないと推察され患者登録や大規模なケースシリーズが乏しく、特に最近本邦での症例報告が少なかった。NCNP 筋レポジトリの症例は海外の大規模症例シリーズより比較的軽症、遅発性である傾向が見られた。これらを参考に OPDM 診療の手引きを作成した[文献 2]。

D：考察

稀少疾患のエビデンス収集は困難であるが、疫学や検査データが把握できることか

ら、患者登録は診療の手引き作成に有用であった。

稀少疾患では症例報告が少なく海外の文献も参照にすることが多いが、母集団により重症度が異なる傾向があることに配慮が必要である。

E：結論

GNE ミオパチーおよび OPDM 診療の手引きを作成した。

F：健康危険情報

なし

G：研究発表

(発表雑誌名、巻号、頁、発行年なども記入)

1：論文発表

なし

2：学会発表

なし

H：知的所有権の取得状況(予定を含む)

1：特許取得

なし

2：実用新案登録

なし

3：その他

なし

マリネスコ-シェーグレン症候群

研究分担者：氏名 林 由起子

東京医科大学病態生理学分野

研究要旨

マリネスコ-シェーグレン症候群(MSS)は、小脳失調、精神遅滞、先天性白内障、ミオパチーを臨床的特徴とする希少難病である。平成 23 年度、本事業において実施した全国調査、ならびに平成 28 年度に長期経過についての情報を得ることを目的に実施した患者追跡調査の結果と既報論文での臨床情報を集積し、MSS 患者登録にむけて必要項目を選定した。また、MSS 類縁疾患と MSS の異同について、検討した。今後、患者登録の実現に向けて、Remudy との調整を進めていく。

A：研究目的

マリネスコ-シェーグレン症候群(MSS)は、先天性白内障、小脳失調、精神遅滞、ミオパチーを臨床的特徴とする希少難病である。常染色体劣性の遺伝形式をとり、原因遺伝子 *SIL1* が同定されている。我々は平成 23 年度難治性疾患政策研究事業で実施した MSS 全国調査、ならびに平成 28 年度本研究班で患者追跡調査を実施し、長期にわたる臨床経過についての情報を得ることが出来た。

本年度は、臨床調査ならびに既報症例の臨床情報をもとに、レジストリ登録に向けた準備を行う事を目的とする。

B：研究方法

平成 23 年度に実施した MSS 患者全国調査、平成 29 年度実施した患者追跡調査、なら

びに既報論文から MSS の患者登録システム構築に不可欠な要素を抽出し、既報症例の臨床情報との対比を行う。また、MSS 類似例に関する臨床情報や最近の報告をまとめ、MSS との異同を明らかにする。

（倫理面への配慮）

本研究は、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針を遵守し、東京医科大学医学倫理委員会で承認を受けて行っている。研究を実施するに当たり、プライバシーに十分配慮し、本研究で用いた臨床・病理学的データは連結可能匿名化の上、解析を行った。

C：研究結果

SIL1 変異陽性の MSS では、幼児期発症の両側急速進行性の白内障 100%、小脳萎縮と

小脳症状 100%、筋力低下 96%、知的障害 84% と臨床的 4 徴はきわめて高頻度に認められる。また、*SIL1* 変異例で筋生検を実施した場合、縁取り空胞が 100%認められ、診断価値が高い病理変化であった。現在、新規の患者情報の収集を続けているが、今年度、新たな症例は認められなかった。

一方、2017 年に MSS 類似疾患として報告された *INPP5K* 変異例では小脳の萎縮が認められない点が *SIL1* 変異例との最大の違いであった。

今後 MSS の患者登録を開始する際には、Remudy 先天性筋疾患の患者登録用紙を基本とした様式を用いるのが有用であると考えられた。また、患者登録基準としては、本研究事業で作成した診断基準の【確実例】、【疑い例】が適当であると考えられた。

D：考察

MSS のレジストリ登録における臨床的特徴をふまえ、かつ Remudy 先天性筋疾患の患者登録用紙を活用するために、Remudy の協力を得て今後具体的な検討を進めていく必要がある。

INPP5K 変異例は本邦では報告が無く、また報告症例数が少なく、今後の症例の集積が待たれるが、MSS の 4 徴の 1 つである小脳萎縮が認められないことから、MSS とは異なった疾患として分類する方が望ましいと考えられた。

E：結論

MSS は経過の長い難病であり、定期的な臨床症状の変化に関する調査が不可欠である。これまでの患者調査研究の結果を有効に活用するためにも患者登録システムの早期構築が

必要である。

F：健康危険情報

なし

G：研究発表

(発表雑誌名、巻号、頁、発行年なども記入)

1：論文発表

- Cortese A, Laura M, Casali C, Nishino I, Hayashi YK, Magri S, Taroni F, Stuanani C, Saveri P, Moggio M, Ripolone M, Prella A, Pisciotta C, Sagnelli A, Pichiecchio A, Reilly MM, Buratti E, Pareyson D. Altered TDP-43-dependent splicing in HSPB8-related distal hereditary motor neuropathy and myofibrillar myopathy. *Eur J Neurol* 25:154-163,2018
- Kawahara G, Maeda H, Kikura-Hanajiri R, Yoshida K, Hayashi YK. The psychoactive drug 25B-NBOMe recapitulates rhabdomyolysis in zebrafish larvae. *Forensic Toxicol* 35:369-375,2017
- Miyatake S, Mitsuhashi S, Hayashi YK, Purevjav E, Nishikawa A, Koshimizu E, Suzuki M, Yatabe K, Tanaka Y, Ogata K, Kuru S, Shiina M, Tsurusaki Y, Nakashima M, Mizuguchi T, Miyake N, Saitsu H, Ogata K, Kawai M, Towbin J, Nonaka I, Nishino I, Matsumoto N. Biallelic mutations in *MYPN*, encoding myopalladin, are associated with childhood-onset, slowly progressive nemaline myopathy. *Am J Hum Genet*

100,169–178,2017

2 : 学会発表

- Yukiko K. Hayashi, Genri Kawahara, Masahide Goto, Hirofumi Komaki, Ichizo Nishino Nationwide survey and clinical follow up study of marinesco-sjögren syndrome and characterization of its zebrafish model. XXIII World Congress of Neurology, Kyoto 2017.9.16-9.21
- Satoko Miyatake, Satomi Mitsuhashi, Yukiko K. Hayashi, Atsuko Nishikawa, Mikiya Suzuki, Kana Yatabe, Yuzo Tanaka, Katsuhisa Ogata, Satoshi Kuru, Ikuya Nonaka, Ichizo Nishino, Naomichi Matsumoto. Biallelic

mutations in *MYPN* cause childhood-onset, slowly progressive nemaline myopathy. XXIII World Congress of Neurology, Kyoto 2017.9.16-9.21

林由起子、川原玄理、後藤昌英、小牧宏文、西野一三。マリネスコ-シェーグレン症候群の国内臨床調査ならびにモデルフィッシュの解析. 日本人類遺伝学会第62回大会、神戸、2017.11.15～11.18

H : 知的所有権の取得状況 (予定を含む)

1 : 特許取得

なし

2 : 実用新案登録

なし

3 : その他

なし

先天性ミオパチーの患者登録システムと診療の手引き作成準備

研究分担者：小牧 宏文¹⁾

共同研究者：石山 昭彦¹⁾、木村 円²⁾

- 1) 国立精神・神経医療研究センター 病院 小児神経科
- 2) 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

研究要旨

先天性ミオパチーは、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ミオパチー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。一方で、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）を行うこととした。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。登録数は増加傾向にあり、これまでに31名の登録がある。あわせて本システムから、本邦における診療状況の現状把握の調査を行い、本疾患での問題点を明らかとする調査を開始した。先天性ミオパチーにおける診療での問題点を明らかとし、文献的な考察も含めて具体的な解決策を探り、一般医家も含めて有用性のある手引きの作成をすすめている。

A：研究目的

先天性ミオパチーは、出生時または乳幼児期早期より全身性の筋力低下、筋緊張低下、発達遅滞、呼吸・哺乳障害などを示す遺伝性筋疾患で、筋病理所見の特徴からいくつかの

病型に分類されている。診断には、臨床症状や診察で先天性ミオパチーが疑わしい場合、筋生検による病理診断が行われる。これまで診断は筋病理所見にもとづき行われていたが、近年では遺伝子で診断が行われる例もあ

る。また、次世代シーケンサーの普及により、遺伝学的に未解明だった新規遺伝子変異例も見つかってきている。現時点では先天性ミオパチーの大半に有効性が認められた治療法はないが、分子病態解明に伴い、今後は治療法開発が重要な課題になってくる。

先天性ミオパチー自体はもともと患者数が非常に少ない希少疾病であるが、病型ごとの患者数となると、その数はさらに少なくなる。病型ごとで自然歴調査を行うにしても、また仮に新規治療や治験が可能になったとしても、参加出来る患者が極めて少ないと考えられ、短期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、希少疾患ではあるが、先天性ミオパチーよりは頻度の高い疾患である Duchenne 型筋ジストロフィーの新規臨床試験においてそうであったように、治療に対する有効性を含む臨床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のが現状である。これらの課題を克服するため、先天性ミオパチーを含む先天性筋疾患では、国際的登録システム CMDIR (congenital muscle disease international registry. <https://www.cmdir.org/>) といったレジストリが構築されつつある。このような背景から、本邦でも将来的に CMDIR ネットワークへの参画、システムとの協調を見据え、また、新規治療開発や治験をも視野に入れた候補患者数の把握や、自然歴調査を含む臨床研究の発展のためにも、本邦における先天性ミオパチーの患者登録システムを早急に構築する必要があると考えた。

B：研究方法

対象は筋病理や遺伝子の診断、または臨床

診断等で診断された先天性ミオパチー全病型の例とした。先天性ミオパチーの病型には、代表的なものに、ネマリンミオパチー、セントラルコア病/マルチコア病、ミオチューブラーミオパチー、中心核病、先天性筋線維タイプ不均等症、先天性全タイプ1線維ミオパチー、タイプ1線維優位を示す先天性ミオパチー、非特異的所見 (congenital myopathy without specific morphologic features, minimal change myopathy 等) といったものがあるが、これらの診断名は基本的に筋病理所見にもとづいた診断名である。そのため診断には本来、筋生検が必須である。しかし近年では、新規遺伝子を含め多くの原因遺伝子が見つかってきており、「原因遺伝子」関連ミオパチーといった診断名で呼ばれることもある。そのため、対象患者には筋病理または遺伝子診断いずれかが行われている方が好ましい。基本的には、登録対象としては、筋力低下を含めた先天性ミオパチー特有の臨床症状を認め、筋病理や遺伝子診断のいずれかで確認された例とした。そのうえで、これらの筋病理や遺伝子検査を実施したにも関わらず、確定診断の根拠が得られなかった例や、これらの検査は未実施であるが、臨床診断として矛盾しない例も登録対象に含めた。ただし、このように広く登録対象を設定すると、登録した例ごとでの診断プロセスが異なり、結果、診断精度も異なるため、診断精度を担保する目的で、3段階のレベル振り分け (階層付) を行うこととした。また、臨床情報データは定期的に更新予定であるが、この階層付もデータ更新時 (または随時申し出があれば) 追加検査や追加解析で結果が得られた場合は適宜変更可能とした。

各階層および登録臨床情報は以下の通りで

ある。

《階層付》

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。

《臨床情報》

患者記入: 氏名、生年月日、住所、電話番号、メールアドレス、連絡方法、患者会等の参加の有無

主治医記入: 記入日、受診されている病院のカルテ番号、家族歴、診断名、併存疾患、遺伝子診断施行施設、握力、初発症状、車いす使用状況、歩行状況、呼吸機能低下の有無、人工呼吸器使用の有無、心機能、CK、身長・体重、患者様御本人の同意能力、記入担当医所属施設、記入担当医氏名

(倫理面への配慮)

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、方法にもとづいて倫理申請を行い、登録体制の整備・構築を整え、平成 28 年 9 月より登録開始とした。先天性ミオパチーには、これまでに 31 名の登録があった。今後、登録事業を継続予定である。

D: 考察

Duchenne 型筋ジストロフィーはじめ分子治療の臨床応用可能な筋ジストロフィーでは、ヨーロッパ/北米の一部で TREAT-NMD という国際的ネットワークがある。本邦でも TREAT-NMD に参加し、患者登録システム「Remudy」(Registry of Muscular Dystrophy)を運用することで新規治験の早期実施に大きな役割を果たしてきた。これまで本邦では Duchenne 型筋ジストロフィーに次いで、縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー、福山型先天性筋ジストロフィー、筋強直性ジストロフィーで同様の登録システムが構築され患者登録がすすんできた。とくに Duchenne 型筋ジストロフィーでは病態にもとづいた新規治療法が開発され、治験として取り組み、自然歴研究等にも貢献してきた

功績がある。このようななか、先天性ミオパチーでも新規治療法の開発や治験実施、自然歴調査等を含む臨床研究の必要性が生じてくると考えられ、また、疾患に関わる患者会や家族会などの支援団体からの期待も高まることである。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する。

現時点での登録者数は31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にも目的としているため、筋生検または遺伝子解析で確定診断されなかった例も登録対象者であることを、登録対象者となる可能性のある患者に周知を行っていくことも今後の課題であると考えられた。

本登録システムにあわせて、登録例のそれぞれから、診療上でどのような問題点があるのかの検討を開始した。先天性ミオパチー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。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重要であるとする。具体的な問題を明らかにし、文献的な考察も含めて具体的な解決策を探っている最中であり、そのような文献も参考にしつつ、一般医家も含め有用性のある手引きの作成を目指す。

E：結論

先天性ミオパチー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。登録情報をもとに、先天性ミオパチーの問題点を明らかとし、より多くの診療医に使用していただける診療の手引きの作成を目指す。

F：健康危険情報

なし

G：研究発表

(発表雑誌名、巻号、頁、発行年なども記入)

1：論文発表

- 1) Ishiyama A, Sakai C, Matsushima Y, Noguchi S, Mitsuhashi S, Endo Y, Hayashi YK, Saito Y, Nakagawa E, Komaki H, Sugai K, Sasaki M, Sato N, Nonaka I, Goto YI, Nishino I. IBA57 mutations abrogate iron-sulfur cluster assembly leading to cavitating leukoencephalopathy. *Neurol Genet*, 3(5): e184. 2017 Sep 8
- 2) Takeshita E, Minami N, Minami K, Suzuki M, Awashima T, Ishiyama A, Komaki H, Nishino I, Sasaki M. Duchenne muscular dystrophy in a female with compound heterozygous contiguous exon deletions. *Neuromuscul Disord*, 27(6):569-573. 2017 Jun

2：学会発表

- 1) MYO-MRI, MRI & MRS in neuromuscular disease, Berlin, Germany, Nov 19-21, 2017. Quantitative muscle analysis of the qualitative MRI images of

patients with Duchenne muscular dystrophy. Ishiyama A, Hirasawa A, Nakayama T, Kuru S, Komaki H, Nishino I, Sasaki M.
2) 22st international congress of the world muscle society, Saint Maro, France, Oct 3-7, 2017. Registry of congenital neuromuscular disorders in Japan: Establishment and implementation. Ishiyama A, Kimura E, Nakamura H,

Komaki H, Sasaki M, Nishino I.

H : 知的所有権の取得状況 (予定を含む)

1 : 特許取得

なし

2 : 実用新案登録

なし

3 : その他

なし

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））
希少難治性筋疾患に関する調査研究班 分担研究報告書

骨格筋チャンネル病の調査研究

～ 孤発性周期性四肢麻痺の遺伝的背景の検討、新しいレジストリ運用による QOL 調査～

研究分担者：高橋正紀¹⁾

共同研究者：仲座真希¹⁾、北村友梨¹⁾、久保田智哉¹⁾、佐々木良元²⁾、加藤和人³⁾

1) 大阪大学大学院医学系研究科 機能診断科学

2) 国立病院機構 三重病院 神経内科

3) 大阪大学大学院医学系研究科 医の倫理と公共政策学

研究要旨

骨格筋チャンネル病（遺伝性周期性四肢麻痺、非ジストロフィー性ミオトニー症候群）の中には、家族歴を認めず、原因となる変異が既知原因遺伝子に見つからない例（孤発性周期性四肢麻痺(SPP)）が多く存在している。アジア他国の甲状腺中毒性周期性四肢麻痺で疾患感受性が示された一塩基バリエーション（SNV）について、本邦の SPP 患者を対象とした解析したところ、バリエーション頻度が有意に高く、SPP にも遺伝的素因が関与することが示された。オックスフォード大、大阪大学 医の倫理と公共政策学、大阪大学医学部附属病院 医療情報部の協力のもと、新たなタイプの双方向の患者レジストリ、Rudy Japan の構築に取り組んできた。Rudy Japan の特徴として、QOL などの Patient reported outcome を前方視的に収集し予後・治療評価に活用可能であること、ダイナミックコンセンツトの概念を取り入れ追加データ収集が柔軟に可能なことなどが挙げられる。筋チャンネル病に関して平成 29 年 12 月に正式運用を開始した。

A：研究目的

骨格筋チャンネル病は、低カリウム性周期性四肢麻痺、高カリウム性周期性四肢麻痺、先天性パラミオトニー、Na チャンネルミオトニー、先天性ミオトニー、Andersen-Tawil 症候群など多くの疾患が含まれる。臨床症状の

みから、これら疾患を鑑別することは、一般の神経内科医・小児神経科医にとってはしばしば困難である。exercise test といったルーチンには施行しない神経生理検査が鑑別診断・原因遺伝子推定に有用とされるが、まだまだ周知されておらず、検査法の標準化も望

まれている。

周期性四肢麻痺と臨床診断される患者の中に、家族歴を認めず、原因となる変異が既知原因遺伝子に存在しない例(孤発性周期性四肢麻痺(SPP))が多数存在しており、臨床上の課題である。近年、甲状腺中毒性周期性四肢麻痺(TPP)の疾患感受性一塩基バリエーション(SNV)が同定され、その一部はSPPにも認められるとの報告があり、SPPの病態に遺伝的素因が重要であることが示唆されている。昨年度、本研究において少数例のSPP症例について、TPPで見られたSNPについて検討を開始していた。

骨格筋チャンネル病は良性と考えられているが、QOLへの影響は大きいことが海外より報告や、昨年度の我々の報告でも示されるようになってきた。希少疾患患者のQOL評価については、積極的な患者参加を促す形で双方向性を実現した、新しいレジストリが海外を中心に注目されている。オックスフォード大で構築されたRudyでは、患者が、自由な時間に、オンライン上で割り付けられたアンケートに回答し、疾患の調子の善し悪しを日常的に入力することができるようにすることで、患者の積極的な参加を促し、双方向性のレジストリを構築することに成功している。

特筆すべきは、QOLなどのPatient reported outcomeを前方視的に収集し予後・治療評価に活用可能であること、ダイナミックコンセントの概念を取り入れ追加データ収集が柔軟に可能なことを実現している点である。

以上のことから、本年度は、昨年度に続き、臨床上の課題であるSPPの遺伝的素因の検討を進めた。また、骨格筋チャンネル病患者を対象とした新たなタイプの双方向の患者レジ

ストリ、Rudy Japanの構築を進めた。

B：研究方法

筋チャンネル病に造詣の深い、臨床神経生理および臨床遺伝のエキスパート8名(有村公良、園生雅弘、國分則人、佐々木良元、東原真奈、北國圭一、久保田智哉、高橋正紀)からなる編集委員を設置し、筋チャンネル病、遺伝性周期性四肢麻痺、非ジストロフィー性ミオトニー症候群診療の手引きを昨年度策定し、本年度、日本神経学会にて学会承認を得た。

アジア人TPPを対象とした複数の研究で報告され、*KCNJ2*遺伝子近傍に存在する計9つの疾患感受性SNPについて、日本人のSPP54例を対象に多型の頻度について検討し、データベース上の一般日本人の集団と比較した。

オックスフォード大学で構築された、新たなタイプの双方向の患者レジストリRudyを元に、オックスフォード大、大阪大学 医の倫理と公共政策学、大阪大学医学部附属病院 医療情報部の協力のもと、日本語版であるRudy Japanの構築を進めた。

(倫理面への配慮)

患者の遺伝子に関わる研究については大阪大学ヒトゲノム研究審査委員会にて承認済みである。同意を文書にて得て、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「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。大阪大学医学部附属病院のほか、国立病院機構三重病院でも承認を受け、匿名化を行い個人情報保護に最大限の配慮し行った。

C：研究結果

本邦の SPP 症例では、既報の 9 つの TPP 疾患感受性 SNV の全てについて、有意にリスクアレル頻度が高く、疾患感受性が存在すると考えられた。

オックスフォード大で運用されている Rudy をもとに、日本の社会事情や医療情勢に則した改変を行った。具体的には、日本の高齢者などは IT になじみの深い人もいれば、あまり得意としない人もいるため、紙ベースでの運用も残しながら、ダイナミックコンセントの良さを残すように運用方法を検討した。平成 29 年 12 月 1 日に、筋チャンネル病を対象に正式運用を開始し、平成 30 年 3 月末時点で 10 名の仮登録（6 名の本登録および運用の開始）を終了した。

また、synonymous mutation により引き起こされたスプライシング異常によって発症した GNE ミオパチーの一例を経験し、英文誌に報告した。

D：考察

周期性四肢麻痺と臨床診断される患者の中に、家族歴を認めず、原因となる変異が既知原因遺伝子に存在しない例について、遺伝的素因が明らかとなりつつある。対象の 9 つの SNV のうちの一つは、Non-coding RNA の Exon 上に位置しており、変異 Non-coding RNA が KCNJ2 遺伝子の発現に影響を与えていることが示唆されている。今後の臨床診断に活用される可能性に加え、病態解明にも重要な知見となる可能性がある。

筋チャンネル病を対象に、Rudy Japan の正式運用を開始した。現在、患者フォーラムなどを開催し、実際の運用における問題点や患者の感想などを聴取し、改善を目指してい

る。昨年度行った紙ベースの QOL 調査と、Rudy Japan を通じて行った QOL 調査の違いなどを検討することで、筋チャンネル病の本来の病像を把握することに役立つと考えられる。また、現在、英国でも筋チャンネル病を対象とした Rudy の運用が計画されており、共同研究を計画中である。本邦と英国との比較を通じて、国や文化などの違いと疾患の問題点との関連などを検討する貴重な情報を得られることが見込まれる。

GNE ミオパチーは GNE 遺伝子の異常によって発症する常染色体劣性遺伝形式の希少疾患である。本症例では、アミノ酸の変化しない synonymous mutation により、スプライシング異常が引き起こされる稀有な病態機序をもつ症例であった。GNE ミオパチーの遺伝学的病態解析の際の synonymous mutation の扱いを再考する必要があるなど、示唆に富んだ症例であった。

E：結論

孤発性を含む周期性四肢麻痺の原因として遺伝的素因が存在することを支持する結果である。周期性四肢麻痺患者の診断において有用な遺伝情報になるかもしれない。日本のチャンネル病患者の QOL 研究について、Rudy Japan は、新たな病像や問題点を得るのに有用である可能性がある。

F：健康危険情報

なし

G：研究発表

（発表雑誌名、巻号、頁、発行年なども記入）

1：論文発表

Zhu W, Eto M, Mitsuhashi S, Takata K, Beck G, Sumi-Akamaru H, Mochizuki H, Sakoda S, Takahashi MP, Nishino I. GNE myopathy caused by a synonymous mutation leading to aberrant mRNA splicing. *Neuromuscul Disord*. 2018 Feb;28(2):154-157.

久保田智哉、高橋正紀 遺伝性周期性四肢麻痺 水澤英洋編集 神経変性疾患ハンドブック 神経難病へのエキスパートアプローチ 南江堂 印刷中

高橋正紀 周期性四肢麻痺 「1336 専門家による私の治療 2017-18 年度版」猿田亨男、北村惣一郎 総監修 日本医事新報社 pp612-4, 2017

久保田智哉、高橋正紀 周期性四肢麻痺 神経疾患 最新の治療 2018-2020 水澤英洋・山口周平・園生雅弘 編 南江堂 p283-285, 2018

学会発表

久保田智哉、渡辺大祐、國分則人、古田充、穀内洋介、阿部達哉、高橋正紀、 遺伝性低カリウム性周期性四肢麻痺の発症機序とチャネル内電位感受性ドメインの電荷との関連について 第3回日本筋学会学術集会 2017年8月4日(国立精神神経センター、東京)

北村友梨、仲座真希、古田充、久保田智哉、佐々木良元、高橋正紀、日本人における弧発性周期性四肢麻痺の疾患感受性一塩基多型の

解析 第12回日本臨床検査学教育学会 2017年8月24日(埼玉県立大学、埼玉)

Kubota T, Watanabe D, Kokubun N, Furuta M, Kokunai Y, Abe T, Takahashi MP. Arginine-to-lysine mutations in the voltage sensor are associated with hypokalemic periodic paralysis The XXIII World Congress of Neurology 2017年9月19日 京都

久保田 智哉、Ana M. Correa, Francisco Bezanilla、高橋 正紀 電位依存性ナトリウムチャネルの電位感受性メカニズムについて 第47回日本臨床神経生理学学会学術大会 2017年11月29日(パシフィコ横浜、神奈川県)

Nakaza M, Kubota T, Vicart S, Watanabe D, Kokubun N, Furuta M, Sternberg D, Kokunai Y, Abe T, Fontaine B, Takahashi MP. Hypokalemic periodic paralysis cases with substitutions from arginine to Lysine in the voltage sensor. The 62nd Biophysical Society meeting 2018 San Francisco, 2018年2月21日

H: 知的所有権の取得状況(予定を含む)

1: 特許取得

なし

2: 実用新案登録

なし

3: その他

なし

Schwartz-Jampel 症候群の病態解明と調査

研究分担者：氏名 平澤恵理¹⁾

共同研究者：氏名 中田智史²⁾、山下由莉¹⁾、大野 欽司³⁾

- 1 順天堂大学大学院医学研究科
- 2 順天堂大学大学院スポーツ健康科学研究科
- 3 名古屋大学大学院医学系研究科神経遺伝情報学

研究要旨

パールカン機能部分欠損疾患である Schwartz-Jampel 症候群（SJS）と機能完全欠損である Silverman-Handmaker type of dyssegmental dysplasia (DDSH)の疾患スペクトラムを明らかにするため、症例の発掘、調査、診断、蓄積を進めた。得られた患者情報より、疾患重症度と細胞外でのパールカンタンパク質の発現量の関係を検証することを継続していく。

A：研究目的

骨格筋と骨軟骨系に異常を示す軟骨異栄養性筋強直症(Schwartz-Jampel 症候群、SJS)は細胞外マトリックス分子パールカンの機能部分欠損疾患であり、筋の自発持続収縮によるミオトニアと骨格病変を主症状とする全身疾患である。本疾患は効果的対症療法、根治療法が確立しておらず、かつ筋、骨格の症状から ADL を著しく障害する難治性疾患である。分担研究者らを含むこれまでの国内外の研究により、Schwartz-Jampel 症候群の病態、原因遺伝子との関連が明らかになりつつある。本研究の目的は、SJS の臨床診断・遺伝子診断方法の確立、支援とそれによる症例の蓄積である。

B：研究方法

これまでに論文などで報告された国外症例の情報と我々が作成したモデルマウスから得た分子病態結果を合わせ、診断基準を見直していく。さらに診断のための作成した手引き書を神経内科学会および関連領域学会に提出し、症例蓄積に努める。希少性疾患であるため、必要に応じ診療情報を得るため施設を訪問する。

（倫理面への配慮）

Schwartz-Jampel 症候群調査に関しては、医学部倫理委員会の承認を得ている。組み換え DNA 実験と動物実験は順天堂大学及び名古屋大学の承認を得ている。動物実験

は、カルタヘナ法、ならびに、順天堂大学の動物実験委員会の承認を得て動物実験指針を遵守して研究進めている。

C：研究結果

本研究の遂行とともに、これまで神経内科以外の診療科を受診し、機能完全欠損 Silverman-Handmaker type of dyssegmental dysplasia (DDSH)と診断されたうち、長期生存例が確認された。各施設で解析された遺伝子診断情報を得るための倫理申請を整備した。

D：考察

臨床情報と合わせ、重症度の異なるパルカン疾患スペクトラムを明らかにし、パルカン機能部分欠損疾患である Schwartz-Jampel 症候群 (SJS) と機能完全欠損である Silverman-Handmaker type of dyssegmental dysplasia (DDSH)の診断を最構築する必要があると思われた。将来的には、分子病態解明と画期的治療開発を目指す。必要に応じ、各施設と倫理申請を整備し、iPS 細胞などの樹立も検討する。

E：結論

基礎研究の成果を患者治療へ繋ぐことことに貢献できる。

F：健康危険情報

特記事項なし。

G：研究発表

1：論文発表

1. Sato K, Kerever A, Kamagata K, Tsuruta K, Irie R, Tagawa K,

Okazawa H, Arikawa-Hirasawa E, Nitta N, Aoki I, Aoki S. Understanding microstructure of The brain by comparison of neurite orientation dispersion and density imaging (NODDI) with transparent mouse brain Acta Radiol Open. 2017 Apr 17;6(4):2058460117703816. doi: 10.1177/205846011770381

2. Fujiwara N, Nakazawa-Tanaka N, Miyahara K, Arikawa-Hirasawa E, Akazawa C, Yamataka A. Altered expression of laminin alpha1 in aganglionic colon of endothelin receptor-B null mouse model of Hirschsprung's disease. Pediatr Surg Int. 2017 Epub Oct 5. 2017 Doi 10.1007/s00383-017-4180-6.
3. Yamada T, Kerever A, Yoshimura Y, Suzuki Y, Nonaka R, Higashi K, Toida T, Mercier F, Arikawa-Hirasawa E. Heparan sulfate alterations in extracellular matrix structures and fibroblast growth factor-2 signaling impairment in the aged neurogenic niche. J Neurochem. 2017 Aug;142(4):534-544. doi: 10.1111/jnc.14081. Epub 2017 Jun 20.
4. Nakazawa-Tanaka N, Fujiwara N, Miyahara K, Nakada S, Arikawa-Hirasawa E, Akazawa C, Urao M, Yamataka A. The

effect of laminin-1 on enteric neural crest-derived cell migration in the Hirschsprung's disease mouse model. *Pediatr Surg Int*. Epub Oct 10. 2017 doi: 10.1007/s00383-017-4181-5.

5. Irie R, Kamagata K, Kerever A, Ueda R, Yokosawa S, Otake Y, Ochi H, Yoshizawa H, Hayashi A, Tagawa K, Okazawa H, Takahashi K, Sato K, Hori M, **Arikawa-Hirasawa E**, Aoki S. The Relationship between Neurite Density Measured with Confocal Microscopy in a Cleared Mouse Brain and Metrics Obtained from Diffusion Tensor and Diffusion Kurtosis Imaging. *Magn Reson Med Sci*. doi: 10.2463/mrms.mp.2017-0031. Epub 2017 Dec 7.

2 : 学会発表

1. nNOS 局在変化を介した骨格筋萎縮における基底膜分子パーレカンの役割 平成 29 年 8 月 4 日第 3 回日本筋学会、東京国内
2. 力学的負荷減弱時の骨格筋メカノトランスダクションにおける基底膜分子 Perlecan の役割 中田智史、町田修一、平澤恵理 平成 29 年 6 月 16 日 第 49 回日本結合組織学会 三重 国内
3. 「脱細胞化マウス筋—関節系の作成」須藤壘、厚澤雄二、服部俊治、水野一乗、中田智史、平澤恵

理 平成29年6月16日 第49回日本結合組織学会 三重 国内

4. 脱細胞脳組織におけるニューロスフィア培養—細胞外マトリックスが加齢性の神経新生減弱に果たす役割の解明を目指して 吉村祐輔、曹叡智、鈴木佑治、オーレリアン・ケレバール・平澤恵理 平成29年6月16日 第49回日本結合組織学会 三重 国内
5. Perlecan, a heparan sulfate proteoglycan regulates metabolic dynamics Kyoto JAPAN Yuri Yamashita Satoshi Nakada, Toshinori Yoshihara, Nobutaka Hattori, Eri Arikawa-Hirasawa XXIII world congress of neurology Sep 16-21 2017 Kyoto JAPAN 国内 (国際学会)
6. The role of perlecan in nNOS mediated mechanotransduction in skeletal muscle . Arikawa-Hirasawa^{1,2}, S. Nakada³, Y. Yamashita^{1,2}, N. Hattori¹ XXIII world congress of neurology Sep 16-21 2017 Kyoto JAPAN 国内 (国際学会)

H : 知的所有権の取得状況 (予定を含む)

1 : 特許取得

特記事項なし。

2 : 実用新案登録

特記事項なし。

3 : その他

特記事項なし。

先天性筋無力症候群

研究分担者：大野欽司¹⁾

1) 名古屋大学医学系研究科神経遺伝情報学

研究要旨

先天性筋無力症候群に関しては、診断基準、重症度分類、診療の手引き等作成に供するために、平成 28 年 8 月 31 日に開始した神経筋疾患患者登録 Remudy に先天性筋無力症候群のレジストリと協調して本邦における先天性筋無力症候群のさらなる新規同定を進めた。難病情報センターホームページに公開中の一般向けの病気の解説、医療従事者向けの診断・治療指針の情報を更新した。ミスセンス変異解析ツールを開発し、iMSVM ウェブサービスプログラムのさらなるファインチューニングを行った。

A：研究目的

本研究の目的は、本邦における先天性筋無力症候群のさらなる発掘と、先天性筋無力症候群の指定難病登録へ向けて診断基準の策定・臨床調査個人票の作成・難病指定医向けテキストの作成を行うことにより、今後の病態研究への基盤整備を行うことである。また、診断精度の向上を目的とした遺伝子診断の診断体制の整備を行う。

B：研究方法

過去の自らの分子病態研究成果と論文精読により CMS の分子病態を探り、難病情報センターホームページの情報更新を行った。

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、whole

exome sequencing (WES)解析、whole genome sequencing (WGS)解析を外注により行った。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 31 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, ExAC65000, HGMD, ClinVar, COSMIC, ExAC 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。

過去に報告された 26 種類のミスセンス変異重症度予測ツールを独立変数として、Human Gene Mutation Database (HGMD) の SNV と dbSNP の minor allelic frequency > 0.01 の SNV を弁別する support vector machine モデルを作成し、leave-one-out 法により検証を行った。既存の 26 種類を凌駕するとともにゲノムワイドにあらゆるアミノ酸置換の予測が可能であるようにファインチューニングを行った。機械学習により作成したモデルを iMSVM (individual meta support vector machine) ウェブサービスプログラムとしてコーディングを行い、名古屋大学医学系研究科ウェブサーバー上での公開に向けた準備を行った。

(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

難病情報センターホームページに一般向けの病気の解説、医療従事者向けの診断・治療指針の更新を行った。

新規 CMS 症例ならびに過去の CMS 症例の WES 解析・WGS 解析を行い複数の新規遺伝子変異を同定した。病原性の研究を別研究プロジェクトで開始した。

ミスセンス変異の重症度予測ツール iMSVM を開発した。開発には dbSNP と HGMD Pro を独立変数として用いた。HGMD Pro に含まれていない ClinVar の遺

伝子変異を用いて検証を行った。既存の 26 種類のいずれの予測ツールよりも iMSVM は感度・特異度が高いことを明らかにし、ウェブサービスプログラムを作成しローカル環境で検証を行った。すべての features を用いると約 70% の SNV しかカバーできないために、2/3 の features を用いたモデルを作成し、約 95% の SNV をカバーした。

D : 考察

研究者らが行ってきた CMS の分子病態研究成果を反映して難病情報センターホームページの CMS の情報を更新した。機械学習法によるミスセンス変異予測ツールは CMS のみならず各種遺伝性疾患の病原遺伝子変異の解析に有用であることが期待される。

E : 結論

難病情報センターホームページを使った CMS の情報公開に貢献を行うとともに本邦 CMS のシーケンシング解析を進めた。同時に新規ミスセンス変異予測ツールの開発を行った。

F : 健康危険情報

ありません。

G : 研究発表

1 : 論文発表

【Original Articles】

1. 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.
2. Matsushita M, Mishima K, Esaki R, Ishiguro N, Ohno K, Kitoh H. Maternal administration of meclizine for the treatment of foramen magnum stenosis

- in transgenic mice with achondroplasia. *J Neurosurg Pediatr* 2017, 19: 91-95.
3. 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* 2017, 28: 428-436. *Equal contribution.
 4. Takeda JI, Masuda A, Ohno K. Six GU-rich (6GUR) FUS-binding motifs detected by normalization of CLIP-seq by Nascent-seq. *Gene* 2017, 518: 57-64.
 5. Kishimoto Y, Ohkawara B, Sakai T, Ito M, Masuda A, Ishiguro N, Shukunami C, Docheva D, Ohno K. Wnt/ β -catenin signaling suppresses expressions of *Scx*, *Mkx*, and *Tnmd* in tendon-derived cells. *PLoS One*, 12: e0182051, 2017
 6. Ahsan KB, Masuda A, Rahman MA, Takeda J, Nazim M, Ohkawara B, Ito M, Ohno K. SRSF1 suppresses selection of intron-distal 5' splice site of *DOK7* intron 4 to generate functional full-length Dok-7 protein. *Sci Rep*, 7: 10446, 2017.
 7. Tabeta K, Du X, Arimatsu K, Yokoji M, Takahashi N, Amizuka N, Hasegawa T, Crozat K, Maekawa T, Miyauchi S, Matsuda Y, Ida T, Kaku M, Hoebe K, Ohno K, Yoshie H, Yamazaki K, Moresco EM, Beutler B. An ENU-induced splice site mutation of mouse *Col1a1* causing recessive osteogenesis imperfecta and revealing a novel splicing rescue. *Sci Rep*, 7: 11717, 2017.
 8. Miyamoto K, Ohkawra B, Ito M, Masuda A, Hirakawa A, Sakai T, Hiraiwa H, Hamada T, Ishiguro N, Ohno K. Fluoxetine ameliorates cartilage degradation in osteoarthritis by inhibiting Wnt/ β -catenin signaling. *PLoS One*, 12: e0184388, 2017.
 9. Minato T, Maeda T, Fujisawa Y, Tsuji H, Nomoto K, Ohno K, Hirayama M. Progression of Parkinson's disease is associated with gut dysbiosis: Two-year follow-up study. *PLoS One* 2017, 12: e0187307.
 10. Kasai T, Nakatani M, Ishiguro N, Ohno K, Yamamoto N, Morita M, Yamada H, Tsuchida K, Uezumi A. Promethazine Hydrochloride Inhibits Ectopic Fat Cell Formation in Skeletal Muscle. *Am J Pathol* 2017, 187: 2627-2634.
 11. Yu Y, Lin Y, Takasaki Y, Wang C, Kimura H, Xing J, Ishizuka K, Toyama M, Kushima I, Mori D, Arioka Y, Uno Y, Shiino T, Nakamura Y, Okada T, Morikawa M, Ikeda M, Iwata N, Okahisa Y, Takaki M, Sakamoto S, Someya T, Egawa J, Usami M, Kodaira M, Yoshimi A, Oya-Ito T, Aleksic B, Ohno K, Ozaki N. Rare loss of function mutations in N-methyl-D-aspartate glutamate receptors and their contributions to schizophrenia susceptibility. *Transl Psychiatry*, 2018, 8: 12.
 12. Kurahashi H, Azuma Y, Masuda A, Okuno T, Nakahara E, Imamura T, Saitoh M, Mizuguchi M, Shimizu T, Ohno K, Okumura A. MYRF is associated with encephalopathy with reversible myelin vacuolization. *Ann Neurol*, 2018, 83: 98-106.
 13. Ito K*, Ohkawara B*, Yagi H, Nakashima H, Tsushima M, Ota K, Konishi H, Masuda A, Imagama S, Kiyama H, Ishiguro N, Ohno K. Lack of *Fgf18* causes abnormal clustering of motor nerve terminals at the neuromuscular junction with reduced acetylcholine receptor clusters. *Sci Rep* 2018, 8: 434. *Equal contribution.
 14. Nishiwaki H, Ito M, Negishi S, Sobue S, Ichihara M, Ohno K. Molecular hydrogen upregulates heat shock response and collagen biosynthesis, and downregulates cell cycles - Meta-analyses of gene expression profiles. *Free Radic Res* in press.
 15. Takeuchi A, Iida K, Tsubota T, Hosokawa M, Denawa M, Ninomiya K, Ito M, Kimura H, Abe T, Kiyonari H, Ohno K, Hagiwara M. Loss of *Sfpq*

causes long-gene transcriptopathy in the brain. *Cell Rep*, in press

【Reviews】

1. Ohno K, Rahman MA, Nazim M, Nasrin F, Lin Y, Takeda JI, Masuda A. Splicing regulation and dysregulation of cholinergic genes expressed at the neuromuscular junction. *J Neurochem* 2017, 142 Suppl 2: 64-72.
2. Ohno K, Ohkawara B, Ito M. Agrin-LRP4-MuSK signaling as a therapeutic target for myasthenia gravis and other neuromuscular disorders. *Expert Opin Ther Targets* 21: 949-958, 2017.
3. Ohno K, Masuda A, Takeda J. Rules and tools to predict the splicing effects of exonic and intronic mutations. *Wiley Interdiscip Rev RNA* 9: e1451, 2018.
4. Ito M, Ohno K. Protein-anchoring therapy to target extracellular matrix proteins to their physiological destinations. *Matrix Biol*, in press.

【Chapters in Books in Japanese】

1. 大野欽司 「先天性筋無力症候群の治療研究」 in 『筋肉研究の最前線』武田伸一監修 *Clinical Calcium* 27(3): 97-104, 2017
2. 大野欽司 「先天性筋無力症候群はどのような病気ですか」 in 『筋疾患』西野一三監修 神経内科 Clinical Question and Pearls 中外医学社 in press
3. 大野欽司、大河原美静 「ドラッグリポジション戦略による神経筋骨格系病態治療 (第28階日本末梢神経学会学術集会教育研修講演1)」 *末梢神経* 28(2): 136-141, 2017.

2 : 学会発表

【Presentations at Scientific Meetings】

1. Nazim M, Masuda A, Rahman MA, Nasrin F, Takeda J, Ohe K, Ohkawara B, Ito M, Ohno K. Competitive regulation of alternative splicing and alternative polyadenylation by hnRNP H and CstF64 determines acetylcholinesterase isoforms 2017 CSHL Meeting: Eukaryotic mRNA Processing (Poster), New York, New York, USA Aug 22 - 26, 2017
2. Ahsan KB, Masuda A, Rahman MA, Takeda J, Ohkawara B, Ito M, Ohno K. SRSF1 suppresses selection of intron-distal 5' splice site of DOK7 intron 4 to generate functional full-length Dok-7 protein 2017 CSHL Meeting: Eukaryotic mRNA Processing (Poster), New York, New York, USA Aug 22 - 26, 2017

H : 知的所有権の取得状況 (予定を含む)

1 : 特許取得

なし

2 : 実用新案登録

なし

3 : その他

なし

Danon 病の全国実態調査（2017 年）と心筋症治療に関する検討

研究分担者 杉江 和馬¹⁾²⁾
共同研究者 尾上 健児³⁾ 江浦 信之¹⁾ 塩田 智¹⁾
小牧 宏文⁴⁾ 斎藤 能彦³⁾ 西野 一三²⁾

- 1) 奈良県立医科大学 神経内科
- 2) 国立精神・神経医療研究センター疾病研究第一部
- 3) 奈良県立医科大学 循環器・腎臓・代謝内科
- 4) 国立精神・神経医療研究センター病院 小児神経科

研究要旨

Danon病の自然歴を明らかにするため、Danon病全国実態調査(2010年)の追跡調査を実施し、併せて心筋症治療について検討した。前回調査で確認したDanon病13家系28例(男:女=13:15)に加え、今回新たに7家系11例(男:女=4:7)を見出し、計20家系39例(男:女=17:22)がDanon病と診断された。死亡20例の死因は、心不全が19例で、悪性腫瘍が1例であった。全例が心筋症を有し、一部は重症心不全を呈した。肥大型心筋症やWPW症候群などの心伝導異常が特徴であった。1例で心臓移植が実施され、5例が移植待機例で、左心補助人工心臓植込例も認めた。Danon病では、特に心筋症は致死性で、その診断と治療が重要である。

A.研究目的

Danon病は、2000年に初めてライソゾーム関連膜蛋白2型(lysosome-associated membrane protein-2: LAMP-2)が原因遺伝子であることが発見され(Nishino I, et al. Nature, 2000)さらに、私たちにより世界に先駆けて初めて臨床病型について報告された(Sugie K, et al. Neurology, 2002)。Danon病は、LAMP-2の原発性欠損によりオートファジー機能異常を来す疾患で、筋鞘膜の性質を有する特異な自己食

食空胞(AVSF: autophagic vacuoles with sarcolemmal features)を特徴とする自己食食空胞性ミオパチー(AVM)の代表疾患である。AVSFは、疾患特異性が高く、ポンペ病(糖原病2型)でみられる自己食食空胞やrimmed vacuoleとは異なる性質である。

私たちは、2010年に厚生労働科学研究費補助金「自己食食空胞性ミオパチー(AVM)」研究班(研究代表者 杉江和馬)の研究助成を得て、たちが作成した診断基準を踏まえて、

専門医や関連施設を通じて全国でのDanon病患者の実態調査を行った。

今回、本疾患の自然歴と現状の治療状況を明らかにするために、2017年に実施したDanon病患者実態の追跡調査の集計結果を解析に、併せて心筋症治療について検討した。

B.研究方法

私たちが2010年にAVM研究班で国内の専門施設に対して実態調査を行って得たAVM症例の追跡調査を実施した。また、新規のAVM症例を見出して、その臨床病態と治療状況を調査した。特に、心筋症治療については詳細に検討を行った。

(倫理面への配慮)

AVM患者において行われた筋病理学的解析、遺伝子解析および臨床病態解析は、臨床研究および遺伝子研究に関する倫理指針、さらに当該研究施設で定めた倫理規程を遵守して、同施設倫理委員会で承認された説明書を用いて、臨床情報および生検筋の研究利用について十分な説明の上、所定の同意書に署名をしていただいで、研究を遂行した。

C.研究結果

2010年の前回調査で確認したDanon病13家系28例(男性13例、女性15例)に加えて、今回新たに7家系11例(男性4例、女性7例)を見出した。これより、本邦で現在までにDanon病と診断された症例として、20家系39例(男性17例、女性22例)を確認している。現在、12家系19例(男性8例、女性11例)が生存していた。自然歴として、男性では、10歳前後で発症し、20歳前後で心不全で死亡していた。女性では、10

歳前後~30歳代で発症し、20歳前後~40歳代で心不全で死亡していた。死亡した20例の死因は、心不全が19例で、悪性腫瘍が1例であった。全例が心筋症を有し、一部は重症心不全を呈した。さらに、大多数の症例で拡張相を含む肥大型心筋症を呈し、男女とも多くの症例で、WPW症候群などの心伝導異常を呈した。これまでに、本邦において、1例で心臓移植が実施され、5例が移植待機例であった。左心補助人工心臓植込み例も含まれていた。発症に国内での地域の分布差はなく、遺伝子変異部位も家系によりすべて異なる。またde novoと考えられる例が10家系あった。

D.考察

2017年は、前回2010年の患者実態の追跡調査結果の解析を行うとともに、新規症例も含めて実態調査を実施した。その結果、本邦において、これまでにDanon病と遺伝学的に診断された例は20家系39例(男性17例、女性22例)で、現在、12家系19例(男性8例、女性11例)が生存されている。男性では、10歳前後で発症し、20歳前後で心不全で死亡し、画一的な経過を示した。一方、女性では、10歳前後~30歳代で発症し、20歳前後~40歳代で心不全で死亡していたが、症例ごとに経過が大きく異なり、同じ遺伝子変異でも発症が異なることから、LAMP-2ハプロ不全の関与も考慮される。

死因のほとんどが心不全で、致死性となる肥大型心筋症やWPW症候群などの心伝導異常が特徴である。根本治療は今のところ心臓移植のみで、特に心不全発症後2年以内の心臓移植が望まれる。本邦では女性1例において実施され、複数の心臓移植待機例において、左心補助人工心臓植込みが施行されていた。海

外においても、男性13例、女性6例で心臓移植が行われたとの報告があり、男性では平均20.8歳、女性では平均32.3歳で施行されていた。

Danon 病では、早期発見により不整脈による突然死を予防できる可能性があり、カテーテルアブレーションやICD埋め込み術、ペースキングなどが治療法として挙げられる。心不全や心房細動に対して、 β ブロッカーを中心とした薬物療法も重要である。Danon 病においては、心機能の定期的な観察のため、心エコーや心電図、心臓MRIに加えて、生活上の指導も重要である。

E. 結論

2017年に実施した全国調査では、新規を含めDanon病20家系を見出した。Danon病では、特に心筋症は致死性で、その診断と治療は重要である。根本治療は現在心臓移植のみで、特に心不全発症後2年以内の移植が望まれる。早期発見で不整脈による突然死を予防できる可能性があり、カテーテルアブレーションやICD埋め込み術などが治療法として挙げられる。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Matsui TK, Matsubayashi M, Sakaguchi YM, Hayashi RK, Zheng C, **Sugie K**, Hasegawa M, Nakagawa T, Mori E. Six-month cultured cerebral organoids from human ES cells contain matured neural cells. *Neurosci Lett*. 2018;670:75-82
- 2) Nguyen HT, Noguchi S, **Sugie K**, Matsuo Y, Nguyen CTH, Koito H, Shiojima I, Nishino I, Tsukaguchi H. Small-Vessel Vasculopathy Due to Aberrant Autophagy in LAMP-2 Deficiency. *Sci Rep*. 2018;8(1):3326
- 3) Shobatake R, Takasawa K, Ota H, Itaya-Hironaka A, Yamauchi A, Sakuramoto-Tsuchida S, Uchiyama T, Makino M, **Sugie K**, Takasawa S, Ueno S. Up-regulation of POMC and CART mRNAs by intermittent hypoxia via GATA transcription factors in human neuronal cells. *Int J Biochem Cell Biol*. 2018;95:100-107
- 4) Kinugawa K, **Sugie K**, Ogawa K, Ueno S. Abnormalities on Brain Susceptibility-weighted Imaging in Neuro-Sweet Disease. *Intern Med*. 2017;56(21):2961-2962
- 5) Kataoka H, Nanaura H, Kinugawa K, Uchihara Y, Ohara H, Eura N, Syobatake R, Sawa N, Takao K, **Sugie K**, Ueno S. Risk of Unsuccessful Noninvasive Ventilation for Acute Respiratory Failure in Heterogeneous Neuromuscular Diseases: A Retrospective Study. *Neurol Int*. 2017;9(1):6904
- 6) Sato NS, Maekawa R, Ishiura H, Mitsui J, Naruse H, Tokushige SI, **Sugie K**, Tate G, Shimizu J, Goto J, Tsuji S, Shiio Y. Partial duplication of DHH causes minifascicular neuropathy: A novel mutation detection of DHH. *Ann Clin Transl Neurol*. 2017;4(6):415-421
- 7) Kataoka H, Tanaka N, Kiriyama T, Eura N, Ikeda M, Izumi T, Furiya Y, **Sugie K**, Ueno S. Step Numbers and Hoehn-Yahr Stage after Six Years. *Eur Neurol*.

2018;79(3-4):118-124

- 8) Kataoka H, **Sugie K**. Does istradefylline really have a dystonic mechanism? J Neurol Sci. 2018;388:233-234
- 9) Nanaura H, Kataoka H, Shima S, Iwasa N, Eura N, **Sugie K**, Mutoh T, Ueno S. A Patient With Encephalomyeloradiculoneuropathy Exhibiting a Relapsing-Remitting Clinical Course: Correlation of Serum and Cerebrospinal Fluid Anti-Neutral Glycosphingolipids Antibodies With Clinical Relapse. Front Neurol. 2018;9:206.
- 10) Kataoka H, **Sugie K**. Delusional Jealousy (Othello Syndrome) in 67 Patients with Parkinson's Disease. Front Neurol. 2018;9:129.

2. 学会発表

- 1) **Sugie K**, Komaki H, Onoue K, Eura N, Shiota T, Tsukaguchi H, Namatame S, Koito H, Kiriyama T, Saito Y, Ugawa Y, Ueno S, Nonaka I, Nishino I. Clinical features and management of Danon disease in Japan: A nationwide survey. The 23th World Congress of Neurology, Kyoto, Japan, September 16-21, 2017.
- 2) Eura N, **Sugie K**, Ozaki M, Shiota T, Uchihara Y, Nanaura H, Fukushima K,

Kiriyama T, Izumi T, Kataoka H, Ueno S. Clinicopathological evaluation of anti-SRP versus anti-HMGCR myopathy: What are the similarities and differences? The 23th World Congress of Neurology, Kyoto, Japan, September 16-21, 2017.

- 3) Shiota T, **Sugie K**, Hayashi K, Goto K, Eura N, Kiriyama T, Nonaka I, Nishino I, Ueno S. Asymmetric skeletal muscle involvement in facioscapulohumeral muscular dystrophy: A neuroimaging study. The 23th World Congress of Neurology, Kyoto, Japan, September 16-21, 2017.
- 4) **杉江和馬**、江浦信之、塩田 智、小川 恵、埜中征哉、上野 聡、西野一三 . Danon 病における特異な自己貪食空胞とオートファジーの病態への関与. 第 58 回日本神経病理学会総会学術研究会、東京、2017 年 6 月 .

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定含む）

- 1.特許取得
なし
- 2.実用新案登録
なし
- 3.その他
なし

封入体筋炎の臨床的問題

研究協力者： 森 まどか¹⁾

共同研究者：藤田 智¹⁾ 大矢 寧¹⁾ 山本 敏之¹⁾ 西野 一三^{2), 3)}
高橋祐二¹⁾

1) 国立精神・神経医療研究センター病院 神経内科 2) 同 神経研究所
疾病研究第一部 3) 同 メディカルゲノムセンター

研究要旨

封入体筋炎（Inclusion body myositis, 以下 IBM）と呼吸筋障害に関する報告は少ない。呼吸筋障害の頻度と他因子との関連を調査し、年齢に比した呼吸障害が認められること、呼吸不全により人工呼吸器利用が必要な症例があることを明らかにした上で、診療ガイドラインへの掲載を提唱する。

A：研究目的

封入体筋炎（Inclusion body myositis, 以下 IBM）と呼吸筋障害に関する報告は少ない。呼吸筋障害の頻度と他因子との関連を調査した。

値との関連を評価した。

（倫理面への配慮）人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に則り行った。

B：研究方法

当院で2012年6月から2017年11月の間に呼吸機能の評価したIBM症例で、2014年難治性疾患克服研究事業「IBMの臨床病理学的調査および診断基準の精度向上に関する研究」班診断基準でDefiniteの22例を調査した。

カルテデータより検査時の年齢、発症年齢、罹病期間、歩行可否、大腿四頭筋力、呼吸機能検査、誤嚥性肺炎の既往、嚥下造影検査、呼気終末CO₂（ETCO₂）モニター、CK

C：研究結果

男性14例、女性8例、呼吸機能検査時年齢は69.4±10.4、罹病期間は9.4±4.3年であった。歩行可能20例（補助具使用10例）、歩行不能2例、肺活量低下（%FVC 80%）23%（5例）、咳嗽力低下（cough peak flow: CPF 270L/分）27%（6例）、高CO₂血症26%（5例/19例）、夜間非侵襲的人工呼吸器装着は1例だった。%FVCは86.2±22.7、CPFは352.5±148.0 L/min、CK値は347.1±279.2 IU/Lだった。誤嚥性肺炎の既往は14%（3例）、VF検査で誤嚥は23%

(5例)だった。%FVC、CPFとも検査時・発症年齢と負の相関があり、CK値とは相関せず、また誤嚥性肺炎の既往、VF検査の誤嚥の有無で有意差が見られた。

D：考察

抗cN1A抗体は炎症性筋疾患のうち嚥下障害が強い症例に関係がある症例で陽性だったが、嚥下障害が強い症例の全例が陽性ではなく解釈には症例の蓄積が必要である。既報告との感度・特異度の相違および上記のような特異な経過をとった症例が存在する背景として、NCNPに集積する非典型的慢性筋疾患を調査の母集団としたことに起因する可能性がある。また、検査方法の相違も影響した可能性がある。

E：結論

IBMの患者のうち肺活量低下、咳嗽力低下、高二酸化炭素血症は20-30%に存在し、NPPVを要することがある。高齢・嚥下障害のあるIBMは肺活量や咳嗽力が低下し得る

ため、特に呼吸機能の定期的検査が必要である。

F：健康危険情報

特になし

G：研究発表

(発表雑誌名、巻号、頁、発行年なども記入)

1：論文発表

なし

2：学会発表

なし

H：知的所有権の取得状況(予定を含む)

1：特許取得

なし

2：実用新案登録

なし

3：その他

なし

封入体筋炎と傍脊柱筋萎縮の関連性についての検討

研究協力者：橋口昭大¹⁾

共同研究者：崎山佑介¹⁾、児玉憲人²⁾、岡本裕嗣²⁾、松浦英治²⁾、樋口逸郎³⁾、
高嶋 博²⁾

1) 鹿児島大学病院 脳・神経センター 神経内科

2) 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 神経内科・老年病学

3) 鹿児島大学医学部保健学科理学療法学専攻 基礎理学療法学講座

研究要旨

封入体筋炎（IBM）では傍脊柱筋萎縮にも萎縮を生じやすいか検証するために、IBM 15例、対照群として筋炎群 13例、重症筋無力症 21例の傍脊柱筋をCT画像で比較した。その結果、IBMの女性例に傍脊柱筋が萎縮する割合が有意に高く、さらにIBMのHTLV-1抗体陽性例は陰性例に比べてより広範囲に萎縮していた。IBMでは傍脊柱筋萎縮も臨床的特徴である可能性があり、今後も症例を蓄積して検証する。

A：研究目的：封入体筋炎（inclusion body myositis：以下IBM）では前腕の深指屈筋や大腿四頭筋の筋萎縮が顕著である。近年、傍脊柱筋が萎縮したIBM症例を経験した。

IBMでは傍脊柱筋に萎縮を生じやすいか、対照群と比較検証する。

B：研究方法：過去に当科入院歴のあるIBM 15例の傍脊柱筋のCT画像を後方視的に評価した。対照群は年齢と性別をマッチさせた筋炎群 13例（皮膚筋炎，多発筋炎，壊死性筋炎）、重症筋無力症（MG）21例とした。部位は胸椎レベルと腰椎レベル、筋萎縮の程度はGrade 0（萎縮なし）、Grade 1（軽度）、Grade 2（中等度）、Grade 3（高度）の4段階で評価した。サルコペニア、臥床状

態（modify Rankin Scale ≥ 5 ）、脊椎疾患のある症例は傍脊柱筋の筋萎縮に影響するため除外した。

（倫理面への配慮）

症例については匿名化し、IBMや筋炎の診断目的に施行された筋生検についてはインフォームド・コンセントを得ている。

C：研究結果：中等度以上(Grade 2 or 3)を有意な筋萎縮として症例数の割合を調べた結果、胸椎レベルではIBM群 38%（5例/13例）、筋炎群 8%（1例/13例）、MG群 19%（4例/21例）で統計学的に有意はなく、腰椎レベルではIBM群 64%（9例/14例）、筋炎群 18%（2例/11例）、対照群 15%（3例/20例）で統計学

的に有意差がみられた (IBM 群 vs 筋炎群: p 値 0.042, IBM 群 vs MG 群: p 値 0.005)。また胸腰椎にわたる広範囲な傍脊柱筋萎縮に着目すると、HTLV-1 抗体陽性 IBM 群は 57% (4 例/7 例) と割合が高く、HTLV-1 抗体陰性 IBM 群 13% (1 例/8 例)、筋炎群 7% (1 例/14 例)、MG 群 14% (3 例/21 例) であった。HTLV-1 抗体陽性の筋炎群 4 例 (皮膚筋炎 3 例、多発筋炎 1 例) では、いずれも傍脊柱筋萎縮は確認されなかった。

D：考察：傍脊柱筋が萎縮する割合は IBM 群が対照群に比べて有意に高く、HTLV-1 抗体陽性例は陰性例に比べてより広範囲に萎縮していた。HTLV-1 関連脊髄症では HTLV-1 感染 T 細胞による筋障害が併存している可能性が報告されており、IBM においても HTLV-1 感染が筋炎の病態に関与している可能性が示唆された。また IBM-傍脊柱筋萎縮群と IBM-傍脊柱筋非萎縮群の比較では、萎縮群の全例が女性、非萎縮群の全例が男性であったことから性別の影響も考えられた。

E：結論：傍脊柱筋萎縮は IBM の女性例に多く、その病態に HTLV-1 の関与が示唆された。傍脊柱筋萎縮が IBM の臨床的特徴であるか検証するためには、さらなる症例の蓄積が必要である。

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：知的所有権の取得状況 (予定を含む)

1：特許取得

なし

2：実用新案登録

なし

3：その他

なし

中條-西村症候群と封入体筋炎の臨床病態・病理像の検討

研究分担者： 村田 顕也^{1,2)}

共同研究者： 森 めぐみ¹⁾、金澤 伸雄³⁾、国本 佳代³⁾、伊東 秀文¹⁾

1) 和歌山県立医科大学神経内科学講座

2) 和歌山県立医科大学教育研究開発センター

3) 和歌山県立医科大学皮膚科学講座

研究要旨

中條西村症候群（NNS）と封入体筋炎（IBM）において、筋症状を中心とした臨床症状や画像所見および、筋組織の病理学的特徴を比較検討した。

NNS と IBM はいずれも筋力低下の分布や同部位の MRI 所見に類似点がみられた。筋病理所見では、ユビキチン-プロテアソーム系に関連する染色では共通点がみられた一方で、選択的オートファジーに関連する染色では差異がみられた。これらの結果から、IBM ではユビキチン-プロテアソーム系のみならず選択的オートファジーにも異常をきたしている可能性が示唆された。

A：研究目的

中條-西村症候群（NNS）は、弛張熱や特徴的な皮疹を伴い、顔面・上肢を中心とした上半身のやせと、拘縮を伴う長く節くれ立った指趾を呈する、常染色体劣性遺伝疾患である。免疫プロテアソーム $\beta 5i$ サブユニットをコードする遺伝子の変異により発症し、プロテアソーム機能不全のためにユビキチン化・酸化蛋白が異常蓄積することで種々の症状を呈すると考えられている。

一方、封入体筋炎（IBM）は大腿四頭筋と深指屈筋に強い筋力低下、筋萎縮を特徴とする進行性の炎症性筋疾患である。発症原因として炎症、変性、異常蛋白の蓄積、オートフ

アジーやプロテアソーム機能低下など様々な仮説が提唱されているが、明確な機序はまだ不明である。両疾患における臨床的、病理学的特徴を比較検討した。

B：研究方法

遺伝子検査によって PSMB8 遺伝子のホモ変異が確認されている 4 例の NNS 症例について、臨床所見（筋力低下、筋 MRI、血液データなど）を IBM の臨床像と比較した。さらに NNS 症例 2 例と IBM 患者の筋組織を用いて、HE 染色および免疫染色を行い比較検討した。

(倫理面への配慮)

各患者に対し、病理サンプル取得時に研究に用いられることを説明したうえサンプルを採取した。また、発表時には個人情報が特定できない形で公開するよう配慮した。

C : 研究結果

臨床症状

NNS 患者 4 例はいずれも深指屈筋の筋力低下を認め、そのうち 3 例は大腿四頭筋の筋力低下もみられ、IBM の筋力低下の分布に類似していた。

さらに嚥下造影所見では、嚥下障害が顕著であった NNS1 例において、食道入口部開大障害が認められた (図 1)。これは IBM における嚥下障害のパターンと同様であった。

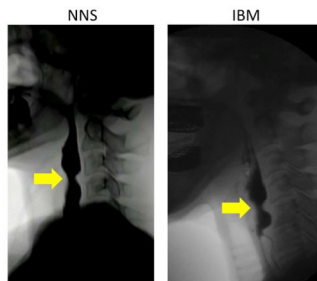


図 1 . NNS、IBM 症例の嚥下造影

MRI 所見

前腕 MRI では、4 症例全てにおいて深指屈筋の高信号変化が認められた (図 2)。さらに大腿 MRI では 4 例中 3 例で大腿四頭筋に T2WI で高信号変化を認めた。そのうち進行例であった 1 例では、大腿四頭筋に強い筋萎縮、脂肪変性も認められ (図 3) IBM に類似した所見であった。

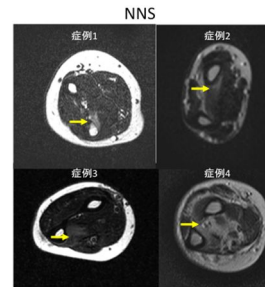


図 2 . NNS 症例の前腕 MRI (T2WI)

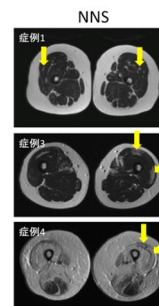


図 3 . NNS 症例の大腿部 MRI (T2WI)

病理所見

NNS、IBM のいずれの筋においても、rimmed vacuole、p62、Lys48-polyubiquitin、Lys63-polyubiquitin 陽性沈着物が認められた (図 4)。

さらに IBM 症例では rimmed vacuole に一致して p62 陽性沈着物、LC3 陽性沈着物が認められたが、NNS では p62 に比較し LC3 陽性沈着物は少なかった (図 5)。

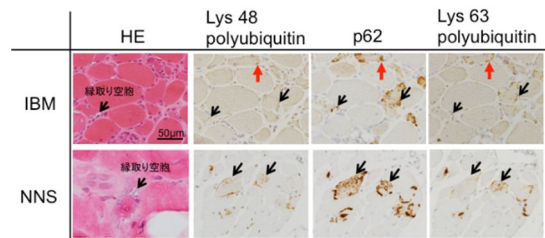


図 4 . NNS、IBM の生検筋における免疫染色

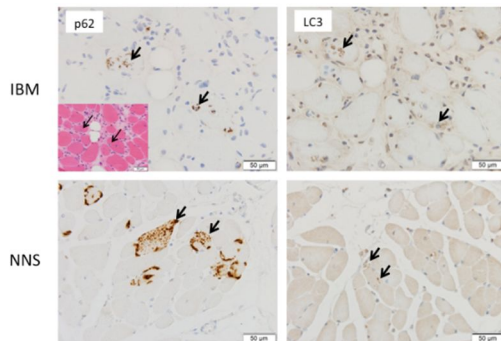


図 5 . NNS、IBM の生検筋における免疫染色

D : 考察

Lys48-polyubiquitin はプロテアソームを介した蛋白分解に与する。一方 Lys63-polyubiquitin は蛋白結合ドメインとして機能し、シグナル伝達や DNA 修復に与することが知られているが、p62, LC3 を介して選択的オートファジーにも与することが判明している。

NNS で、選択的オートファジーが機能不全に陥っているという報告はこれまでなく、オートファジー機能が正常であると考えるならば、NNS における p62、Lys63-polyubiquitin の沈着、プロテアソームを介した蛋白分解が行えず蓄積したユビキチン化蛋白を分解すべく、代償的に選択的オートファジー系が亢進して p62 および Lys63-polyubiquitin と結合した蛋白が増加している可能性が推測される (図 6)。

IBM において NNS と共通の病態機序が存在すると仮定すると、プロテアソームで分解されなかった過剰なユビキチン化蛋白を処理するため、選択的オートファジーにより代償すべく p62、Lys63-polyubiquitin 化蛋白が

増加していることが推測される。一方 NNS と比較して、IBM では rimmed vacuole に一致した LC3 陽性沈着物もみられたことから、ユビキチン化蛋白が LC3 と結合しオートファゴソームへ取り込まれた状態で過剰に沈着している可能性がある。このことから IBM では選択的オートファジーにも機能異常を有している可能性が推測される (図 7)。

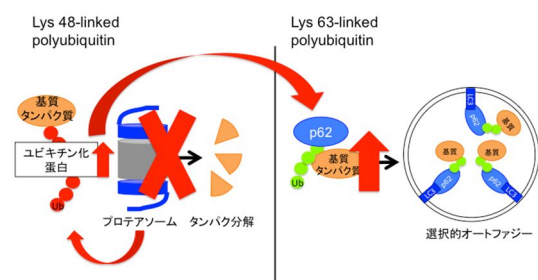


図 6 . NNS における蛋白分解異常

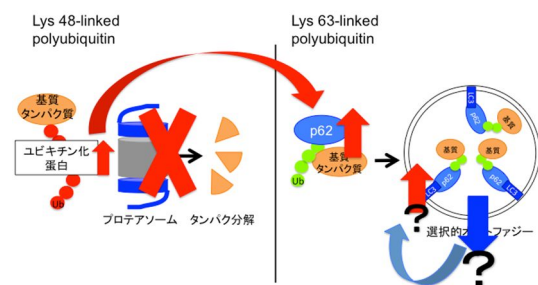


図 7 . IBM で推測される蛋白分解異常

E : 結論

NNS と IBM には、臨床的、病理組織学的に多くの共通点がみられた。今回の検討から、プロテアソーム機能異常が両疾患の発症に与している可能性が示唆された。

さらに IBM においては、選択的オートファジーにも異常がある可能性も推測されるが、今後さらに検討を要する。

F：健康危険情報

患者に実施した MRI や血液検査などの臨床検査は、いずれも通常診療の範囲で実施した。なお、標本はいずれも過去に既に採取されたものを用いており、本研究による患者への侵襲性はない。

G：研究発表

(発表雑誌名、巻号、頁、発行年なども記入)

1：論文発表

なし

2：学会発表

1. Kenya Murata, et al. TRPV1 as biomarker for regenerating muscle fibers. American Academy of Neurology 2017 Annual Meeting, Boston, Apr. 2017.
2. Kenya Murata, et al. Analysis of transient receptor potential channel in a cardiotoxin injury muscle model. The 23rd

World Congress of Neurology, Kyoto, Sep. 2017.

3. Megumi Mori, Ken-ya Murata, et al. Clinical and pathological features in patients with Nakajo-Nishimura syndrome and inclusion body myositis. The 23rd World Congress of Neurology, Kyoto, Sep. 2017.

4. 森めぐみ, 村田顕也ら 中條-西村症候群と封入体筋炎の臨床病態、病理像の検討. 第1回日本免疫不全・自己炎症疾患学会総会・学術集会, 東京, 2018年1月

H：知的所有権の取得状況(予定を含む)

1：特許取得

なし

2：実用新案登録

なし

3：その他

なし

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））
希少難治性筋疾患に関する調査研究班 分担研究報告書

孤発性封入体筋炎の治療法探索を目指した 新たなモデルマウスの開発

研究協力者：山下 賢¹⁾

共同研究者：俵 望¹⁾、張 子微¹⁾、張 霄¹⁾、原 健太郎¹⁾、
道鬼 つかさ¹⁾、中根 俊成¹⁾、安東 由喜雄¹⁾

1) 熊本大学大学院生命科学研究部 神経内科学

研究要旨

【目的】孤発性封入体筋炎（sIBM）は難治性筋疾患であり、今日まで有効な治療法はない。近年 sIBM 患者血清において cytosolic 5'-nucleotidase 1A（cN1A）に対する自己抗体が同定され、本疾患の病態における鍵を握る抗体として注目されている。本研究では cN1A ペプチド能動免疫マウスを作成し、sIBM の病態解析および治療法開発研究のツールとしての有用性を検証した。

【方法】抗 cN1A 抗体のエピトープ部位を含むペプチド 3 種類を作成し、C57B6 マウスを用いて、コントロール群および cN1A ペプチド 1 群、cN1A ペプチド 3 群、cN1A ペプチド 5 群の各群 5 匹ずつに対して、ペプチド群では各ペプチド+完全アジュバント混合液を皮下接種するとともに百日咳毒素を腹腔内に単回投与し、ペプチド免疫を 1 週毎に 3 回反復した。コントロール群ではアジュバント溶液と百日咳毒素のみ投与した。経時的体重測定、トレッドミルテスト、血清学的および分子病理学的手法により表現型を解析した。

【結果および考察】cN1A ペプチドを能動免疫したマウスの全例で血清中に抗 cN1A 抗体が検出され、一部のペプチド免疫マウスで運動機能が低下した。病理学的解析では、コントロールマウスにおいても結合組織での炎症細胞浸潤はみられたが、ペプチド免疫マウスで高頻度に直接的な非壊死線維への炎症細胞浸潤を認めた。さらに一部のペプチド免疫マウスにおいて、p62 発現量および LC3- / の比が上昇した。

【結論】cN1A ペプチド能動免疫マウスは sIBM の病態の一部を再現しており、病態解析および治療法開発研究のツールとして有用である可能性がある。

A：研究目的

孤発性封入体筋炎（Sporadic inclusion body myositis: sIBM）は、「炎症」と「蛋白分解機構の障害」が関与する難治性筋疾患であり、今日まで有効な治療法は開発されていない。sIBM の治療法開発のための問題点として、「炎症」および「蛋白分解機構の障害」の双方を再現する病態解析や治療研究に有用な動物モデルが存在しない点が挙げられる。

2013年 Larman らと Pluk らの2つのグループは、sIBM 患者血清中に見出されていた自己抗体の標的抗原が Cytosolic-5' nucleotidase 1A (cN1A) であることを報告した。cN1A は分子量 41,000 の細胞質蛋白であり、骨格筋に多く発現し、アデノシンリン酸（AMP）を分解し、細胞質内での核酸代謝に関与することが報告されている。

我々は sIBM の病態における抗 cN1A 抗体の病原性を明らかにするために、*in vivo* 受動免疫モデルを作成し、p62 陽性凝集筋線維の増加と筋内鞘へのマクロファージ浸潤を明らかにした（Tawara, Yamashita et al., Ann Neurol. 2017）。しかしながら本モデルを sIBM モデルとして応用することの問題点として、1) 体重や運動機能に影響しないこと、2) 種々の解析に際して抗 cN1A 抗体陽性患者血清が多量に必要となること、3) 自己抗体以外のリンパ球などの細胞性免疫の関与について解析できないことなどが挙げられる。そこで本研究は、cN1A ペプチド能動免疫マウスを作成し、sIBM の病態解析および治療法開発研究のツールとしての有用性を検証することである。

B：研究方法

1) cN1A ペプチドの作成

既報告における抗 cN1A 抗体のエピトープ部位として、Pluk らは aa25-aa50 と aa221-aa243、aa341-aa368 領域を、Larman らは aa30-aa65 と aa59-aa94、aa204-aa239、aa334-368 領域を報告している（Pluk et al., Ann Neurol. 2013、Larman et al., Ann Neurol. 2013）。我々はこの2つの報告で重複していた3部位から、それぞれ20アミノ酸のペプチド3種類を作成した（ペプチド1、ペプチド3、ペプチド5と定義）。

2) ペプチド免疫方法

13週齢雌の C57B6 マウスを用いて、コントロール群および cN1A ペプチド1群、cN1A ペプチド3群、cN1A ペプチド5群の各群5匹ずつに対して、コントロール群は完全 Freund アジュバント (CFA: M. tuberculosis 400 µg + IFA 100 µl) のみを接種し、ペプチド群では初回は1匹あたり各ペプチド+CFA 混合液 200 µg/200 µl を後肢の両足底、尾根部に 1/3 ずつ皮下接種するとともに百日咳毒素 350 ng を腹腔内に単回投与した。免疫は1週毎3回、1匹あたり各ペプチド+CFA 混合液 200 µg/200 µl を尾根部に皮下接種した。

3) 表現型の評価方法

表現型の解析として、経時的体重測定、トレッドミルテスト (exercise capacity test) による運動機能、血清学的評価として Dot blot 法による抗 cN1A 抗体の有無、分子病理学的評価として HE 染色による炎症細胞浸潤の有無、ウエスタンブロットによる p62 および LC3 発現量を検討した。

(倫理面への配慮)

本研究の実施にあたっては、熊本大学動物実験等に関する規則第 11 条第 2 項の規定に基づいて熊本大学学長より承認を受けた (C29-177)。

C: 研究結果

1) 体重変化の推移

各ペプチド投与群とコントロール群で経時的体重変化を比較したところ、ペプチド 3 群のみがコントロール群に比較して、体重が減少する傾向を示したが有意差はなかった。

2) 運動機能評価 (トレッドミルテスト)

各ペプチド投与群とコントロール群でトレッドミルテスト脱落速度を比較したところ、ペプチド 3 群およびペプチド 5 群で有意に脱落速度が低く、運動機能の低下が示唆された。

3) 血清学的評価

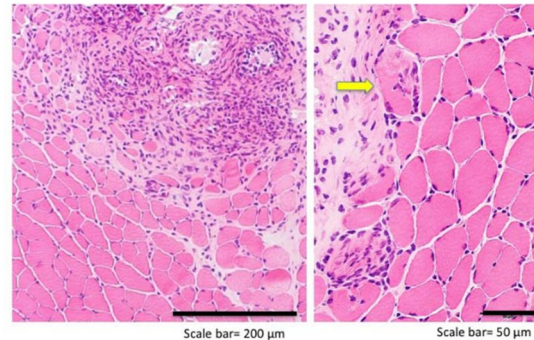
各マウス血清中におけるペプチド 1 およびペプチド 3、ペプチド 5 に対する抗 cN1A 抗体の有無を検討したところ、コントロール群ではいずれのマウスにおいても自己抗体は検出されなかったが、ペプチド投与群では全てのマウスにおいて投与された cN1A ペプチドに対する自己抗体を検出した。

4) 筋病理学的評価

HE 染色によって炎症細胞浸潤の有無を評価したところ、コントロール群では血管周囲や間質の一部に炎症細胞浸潤を認めるのみであったが、ペプチド 1 群では非壊死線維を包囲する炎症細胞浸潤がみられ、ペプチド 3 および 5 群では非壊死線維内部への炎症細胞の迷入像を認めた。すなわち結合組織および血管周囲の炎症細胞浸潤はコントロール群、ペプチド群双方で認めたが、非壊死線維への炎症細胞浸潤はペプチド 3 群で高頻度であった

(図 1)。また内在核を有する筋線維を各群で比較したところ、腓腹筋ではコントロール群に比較してペプチド 3 および 5 群で有意に増加し、また前脛骨筋ではコントロール群に比較してすべてのペプチド群で有意に増加した。

図 1. cN1A ペプチド能動免疫マウスにおける非壊死線維への炎症細胞浸潤



5) 分子病理学的評価

各ペプチド投与群とコントロール群で p62 および LC3 の発現量を比較したところ、ペプチド 1 群において p62 発現量と LC3- / 比が有意に上昇し、他のペプチド群においてもコントロール群より発現が亢進している傾向がみられた。

D: 考察

本研究結果において、cN1A ペプチドを能動免疫したマウスの全例で血清中に抗 cN1A 抗体が検出され、一部のペプチド免疫マウスで運動機能が低下する可能性が示された。病理学的解析では、コントロールマウスにおいても結合組織での炎症細胞浸潤はみられたが、ペプチド免疫マウスで高頻度に直接的な非壊死線維への炎症細胞浸潤を認めた。さらに一部のペプチド免疫マウスにおいて、p62 発現量および LC3 / の比が上昇しており、蛋白分解機構への影響が示唆された。すなわち cN1A ペプチド能動免疫マウスは、抗 cN1A 抗体を有し、運動機能低下、病理学的

な筋炎所見、p62 および LC3 の発現変化を伴う点で sIBM の病態の一部を模倣すると考えられる。

今後の課題として、マウス MHC class 染色や p62、LC3、TDP-43 免疫染色、コンゴレッド染色等のさらに詳細な病理学的解析が不可欠である。また抗 cN1A 抗体の病原性を検証するために、能動免疫マウス由来 IgG を健常マウスに移入することで表現型の再現を確認する実験が必要と考えられる。さらに自己抗体のみならず、cN1A 抗原により感作されたリンパ球の病原性について解明するために、cN1A 抗原特異的リンパ球の移入実験も検討すべきである。

E：結論

cN1A ペプチド能動免疫マウスは sIBM の病態の一部を再現しており、病態解析および治療法開発研究のツールとして有用である可能性がある。

F：健康危険情報

なし

G：研究発表

(発表雑誌名、巻号、頁、発行年なども記入)

1：論文発表

1. 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).
2. Yamamoto F., Yamashita S., Kawano H., Tanigawa T., Mihara Y., Gono T., Ando Y.

Meningitis and ventriculitis due to *Nocardia araoensis* infection. *Intern. Med.*, 56, 853-859 (2017).

3. Nakahara K., Nakane S., Nakajima M., Yamashita S., Mori T., Ando Y. Effect of thymectomy for thymic atrophy in myasthenia gravis: A retrospective study on 93 patients. *J Neuroimmunol.*, 305, 182-185 (2017).
 4. Tawara N., Yamashita S., Zhang X., Korogi M., Zhang Z., Doki T., Matsuo Y., Nakane S., Maeda S., Sugie K., Suzuki N., Aoki M., Ando Y. Pathomechanisms of anti-cN1A autoantibodies in sporadic inclusion body myositis. *Ann Neurol.*, 81, 512-525 (2017).
 5. Ikenoshita S., Yamashita S., Sakamoto T., Misumi Y., Ando Y. Hemi-atrophy of tongue with contralateral hemiparesis in a patient with MADSAM. *J. Clin. Neurol.*, 13, 422-423 (2017).
 6. Yamashita S., Tawara N., Ando Y. Anti-NT5C1A autoantibodies for the diagnosis and study of the pathogenesis of sporadic inclusion body myositis. *Clin. Exp. Neuroimmunol.*, 8, 292-301 (2017).
 7. Yamashita S., Nakama T., Ueda M., Honda S., Kimura E., Konagaya M., Ando Y. Tongue strength in patients with subacute myelo-optico-neuropathy. *J. Clin. Neurosci.*, 47, 84-88 (2018).
- ##### **2：学会発表**
1. Yamashita S, et al. Dysregulation of CYLD is involved in the pathogenesis of sporadic inclusion body myositis. XXIII World Congress of Neurology, Sept 20,

- 2017, Kyoto International Conference Center, Kyoto, Japan
2. Tawara N, Yamashita S., et al. Predominant atrophy in type 2 myofibers of sporadic inclusion body myositis with anti-cN1A autoantibody. XXIII World Congress of Neurology, Sept 20, 2017, Kyoto International Conference Center, Kyoto, Japan
3. Yamashita S., et al. CYLD is a possible therapeutic target for sporadic inclusion body myositis. 22nd International Congress of the World Muscle Society, Oct 4, 2017, Palais du Grand LArge, Saint Malo, France
4. Tawara N., Yamashita S., et al. Establishment of novel autoimmune animal model for sporadic inclusion body myositis. 22nd International Congress of the World Muscle Society, Oct 4, 2017, Palais du Grand LArge, Saint Malo,

- France
5. Zhang Z., Yamashita S., et al. Mitochondrial analysis in wild-type TDP-43 transgenic mice mimicking sporadic inclusion body myositis. 22nd International Congress of the World Muscle Society, Oct 4, 2017, Palais du Grand LArge, Saint Malo, France
6. 山下 賢. 封入体筋炎における抗 cN1A 抗体：診断および病因的意義について. 第 3 回日本筋学会学術集会, Aug 5, 2017, 東京 (シンポジウム)

H：知的所有権の取得状況（予定を含む）

- 1：特許取得**
なし
- 2：実用新案登録**
なし
- 3：その他**
なし

当施設における封入体筋炎のアップデート

研究協力者：梶 龍児¹⁾

共同研究者：松井尚子¹⁾、野寺裕之¹⁾、高松直子¹⁾、和泉唯信¹⁾

1) 徳島大学神経内科

研究要旨

当院に受診歴のある IBM14 例について、臨床像を後方視的に検討した。補助検査として、筋電図や筋超音波検査は有用であった。観察期間の相違もあるが、3 例は IBMFRS の歩行スケールでは経過中明らかな進行を認めておらず、予後については進行性と非進行性に分かれた。

A：研究目的

封入体筋炎(Inclusion Body Myositis:IBM) は、他の部位に比して大腿四頭筋又は手指屈筋が侵されるが、IBM の中には比較的下肢に症状が限局する症例や、進行が非常に緩徐である症例が存在する。今回我々は、IBM における臨床像の違いを明らかにするため、症例のさらなる蓄積を行い、臨床像について後方視的に検討した。

B：研究方法

当院に受診歴のある IBM14 例。研究班によ IBM 診断基準を用い、Definite11 例、Probable3 例に分類した。臨床的特徴（発症年齢、性別、初発症状、血清 CK 値等）、針筋電図所見（参考所見である PSW/Fibrillation/CRD、早期動員の存在）、筋超音波所見、免疫グロブリン大量静注療法

（IVIg）に対する反応性（MMT もしくは握力の改善で評価）、予後（観察期間、IBMFRS を用い歩行の項目で評価）を評価した。

C：研究結果

(1) 臨床像

発症年齢は 64.0 ± 9.5 歳、罹病期間は 4.0 ± 3.3 年、男性 11 例、女性 3 例。初発症状は、下肢の脱力もしくは筋萎縮が最も多く、3 例では経過中、上肢の明らかな症状は認めない。血清 CK 値は 540 ± 403 U/L。ANA 73 ± 47 IU/ml、HCV 抗体は 1 例で陽性であった。

(2) 針筋電図所見

線維自発電位（Fibrillation Potential）の検出率は 11/14 例(78.6%)、陽性鋭波（Positive Sharp Wave）の検出率は 12/14 例(85.7%)、

複合活動電位 complex repetitive discharge (CRD)の検出率は 2/14 例(14.3%)、早期動員の検出率は 7/14 例(50%)であった。

(3) 筋超音波所見

Definite 5 例と Probable 2 例について、深指屈筋(FDP)、浅指屈筋(FDS)、腓腹筋(GC)、ヒラメ筋(Soleus)での観察を行い、Image J によるヒストグラム解析により Intensity を算出した。さらに、FDP-FDS と GC-soleus 間のエコー輝度の差異比較したところ、既報告どおり¹⁾、GC-soleus 間のエコー輝度の分離がより顕著であった。

(4) IVIg に対する反応性

IVIg は 13 例に施行され、7/13 例(53.8%)に効果を認めた。1 例は無治療であった。ステロイド少量併用は 3 例に施行されていたが、効果は不明であった。

(5) 予後

観察期間は 0.5-11 年。IBMFRS の歩行スケールで 3 例は経過観察期間中明らかな進行を認めていなかった。スコアで 2 以上悪化したものは 5 例存在した。

D : 考察

- (1) 発症年齢や性差は既報告とほぼ一致するものであった²⁾。
- (2) 針筋電図ではとりわけ安静時活動電位の異常の検出率は高かった。
- (3) IBM の筋超音波検査において、腓腹筋とヒラメ筋のエコー輝度のコントラストは補助診断に有用である。
- (4) IVIg に対する反応性は約 5 割であり、新規治療の開発が望まれる。
- (5) 歩行状態については進行性とは非進行性に分かれた。

1) Nodera H, et al. Eur J Neurol 2015

Suzuki N, et al. J Neurol 2012

E : 結論

診断後の経過観察期間の相違もあるが、予後については進行性とは非進行性に分かれた。今後、進行度の相違について更なる検討を行いたい。

G : 研究発表

1 : 論文発表

なし

2 : 学会発表

なし

H : 知的所有権の取得状況 (予定を含む)

1 : 特許取得

なし

2 : 実用新案登録

なし

3 : その他

なし

発表者名	論文タイトル名	発表誌	巻・号	ページ	出版年
Tawara N, Yamashita S, Zhang X, Korogi M, Zhang Z, Doki T, Matsuo Y, Nakane S, Maeda Y, Sugie K, Suzuki N, Aoki M, Ando Y.	Pathomechanisms of anti-cytosolic 5'-nucleotidase 1A autoantibodies in sporadic inclusion body myositis.	Ann Neurol	81	512-525	2017
Suzuki N, Izumi R, Kato M, Warita H, Aoki M.	Therapeutic development for GNE myopathy.	Clin Calcium	27	429-434	2017
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
Suwa Y, Suzuki N, Soga T, Harada R, Shibui A, Kuroda H, Izumi R, Tateyama M, Nakashima I, Sonoo M, Aoki M.	Sporadic Inclusion Body Myositis Manifesting as Isolated Muscle Weakness of the Finger Flexors Three Years after Disease Onset.	Intern Med	55	3521-3524	2016

発表者名	論文タイトル名	発表誌	巻・号	ページ	出版年
Zhu W, Eto M, Mitsuhashi S, Takata K, Beck G, Sumi-Akamaru H, Mochizuki H, Sakoda S, Takahashi MP, Nishino I	GNE myopathy caused by a synonymous mutation leading to aberrant mRNA splicing.	Neuromuscul Disord.	28(2)	154-157	Feb, 2018 doi: 10.1016/j.nmd.2017.11.003. PMID: 29307446
Uruha A, Hayashi YK, Mori-Yoshimura M, Oya Y, Kanai M, Murata M, Nishino I	A 31-Year-Old Man with Slowly Progressive Limb Muscle Weakness and Respiratory Insufficiency.	Brain Pathol.	28(1)	123-124	Jan, 2018 doi: 10.1111/bpa.12575. PMID: 29265629
Mori-Yoshimura M, Segawa K, Minami N, Oya Y, Komaki H, Nonaka I, Nishino I, Murata M	Cardiopulmonary dysfunction in patients with limb-girdle muscular dystrophy 2A.	Muscle Nerve.	55(4)	465-469	Apr, 2017 doi: 10.1002/mus.25369. PMID: 27500519

発表者名	論文タイトル名	発表誌	巻・号	ページ	出版年
Cortese A, Laura M, Casali C, Nishino I, <u>Hayashi YK</u> , Magri S, Taroni F, Stuani C, Saveri P, Moggio M, Ripolone M, Prella A, Pisciotta C, Sagnelli A, Pichiecchio A, Reilly MM, Buratti E, Pareyson D.	Altered TDP-43-dependent splicing in HSPB8-related distal hereditary motor neuropathy and myofibrillar myopathy.	Eur J Neurol	2・1	154-163	2018
Kawahara G, Maeda H, Kikura-Hanajiri R, Yoshida K, Hayashi YK.	The psychoactive drug 25B-NBOMe recapitulates rhabdomyolysis in zebrafish larvae.	Forensic Toxicol	35	369–375	2017
Miyatake S, Mitsunashi S, Hayashi YK, Purevjav E, Nishikawa A, Koshimizu E, Suzuki M, Yatabe K, Tanaka Y, Ogata K, Kuru S, Shiina M, Tsurusaki Y, Nakashima M, Mizuguchi T, Miyake N, Saitsu H, Ogata K, Kawai M, Towbin J, Nonaka I, Nishino I, Matsumoto N	Biallelic mutations in MYPN, encoding myopalladin, are associated with childhood-onset, slowly progressive nemaline myopathy	Am J Hum Genet	100・1	169–178	2017

発表者名	論文タイトル名	発表誌	巻・号	ページ	出版年
Ishiyama A, Sakai C, Matsushima Y, Noguchi S, Mitsuhashi S, Endo Y, Hayashi YK, Saito Y, Nakagawa E, Komaki H, Sugai K, Sasaki M, Sato N, Nonaka I, Goto YI, Nishino I.	IBA57 mutations abrogate iron-sulfur cluster assembly leading to cavitating leukoencephalopathy.	Neurol Genet	3(5)	e184	2017
Takeshita E, Minami N, Minami K, Suzuki M, Awashima T, Ishiyama A, Komaki H, Nishino I, Sasaki M.	Duchenne muscular dystrophy in a female with compound heterozygous contiguous exon deletions.	Neuromuscul Disord	27(6)	569-573	2017
Zhu W, Eto M, Mitsuhashi S, Takata K, Beck G, Sumi-Akamaru H, Mochizuki H, Sakoda S, Takahashi MP, Nishino I.	GNE myopathy caused by a synonymous mutation leading to aberrant mRNA splicing.	Neuromuscul Disord.	28 巻 2 号	154-157	2018
久保田智哉、高橋正紀	遺伝性周期性四肢麻痺	神経変性疾患ハンドブック 神経難病へのエキスパートアプローチ			印刷中

発表者名	論文タイトル名	発表誌	巻・号	ページ	出版年
高橋正紀	周期性四肢麻痺	1336 専門家による私の治療 2017-18 年度版		612- 614	2017
久保田智哉、 高橋正紀	周期性四肢麻痺	神経疾患最新の治療 2018-2020		283- 285	2018
Yamada T, Kerever A, Yoshimura Y, Suzuki Y, Nonaka R, Higashi K, Toida T, Mercier F, Arikawa-Hirasawa E	Heparan sulfate alterations in extracellular matrix structures and fibroblast growth factor-2 signaling impairment in the aged neurogenic niche	J Neurochem.	142(4)	534-544	2017
Sadatsuki R, Kaneko H, Kinoshita M, Futami I, Nonaka R, Culley KL, Otero M, Hada S, Goldring MB, Yamada Y, Kaneko K, Arikawa-Hirasawa E., Ishijima M	Perlecan is required for the chondrogenic differentiation of synovial mesenchymal cells through regulation of Sox9 gene expression	J Orthop Res	35(4)	837-846	2017

発表者名	論文タイトル名	発表誌	巻・号	ページ	出版年
Sato K, Kerever A, Kamagata K, Tsuruta K, Irie R, Tagawa K, Okazawa H, Arikawa-Hirasawa E, Nitta N, Aoki I, Aoki S.	Altered expression of laminin alpha1 in aganglionic colon of endothelin receptor-B null mouse model of Hirschsprung's disease.	Acta Radiol Open	6(4)		2017
Nakazawa-Tanaka N, Fujiwara N, Miyahara K, Nakada S, Arikawa-Hirasawa E, Akazawa C, Urao M, Yamataka A.	The effect of laminin-1 on enteric neural crest-derived cell migration in the Hirschsprung's disease mouse model.	Pediatr Surg Int.		Epub 2017 Oct 5.	2017
Irie R, Kamagata K, Kerever A, Ueda R, Yokosawa S, Otake Y, Ochi H, Yoshizawa H, Hayashi A, Tagawa K, Okazawa H, Takahashi K, Sato K, Hori M, Arikawa-Hirasawa E, Aoki S	The Relationship between Neurite Density Measured with Confocal Microscopy in a Cleared Mouse Brain and Metrics Obtained from Diffusion Tensor and Diffusion Kurtosis Imaging.	Magn Reson Med Sci.		Epub 2017 Dec 5.	2017
Fujiwara N, Nakazawa-Tanaka N, Miyahara K, Arikawa-Hirasawa E, Akazawa C, Yamataka A	Altered expression of laminin alpha1 in aganglionic colon of endothelin receptor-B null mouse model of Hirschsprung's disease.	Pediatr Surg Int.		Epub 2017 Oct 5.	2017

発表者名	論文タイトル名	発表誌	巻・号	ページ	出版年
Ito M*, Ehara Y*, Li J, Inada K, <u>Ohno K.</u>	Protein-anchoring therapy of biglycan for <i>mdx</i> mouse model of Duchenne muscular dystrophy	<i>Hum Gene Ther</i>	28 (5)	428-436	2017
Ahsan KB, Masuda A, Rahman MA, Takeda JI, Nazim M, Ohkawara B, Ito M, <u>Ohno K.</u>	SRSF1 suppresses selection of intron-distal 5' splice site of DOK7 intron 4 to generate functional full-length Dok-7 protein	<i>Sci Rep</i>	7 (1)	10446	2017
Kasai T, Nakatani M, Ishiguro N, <u>Ohno K.</u> , Yamamoto N, Morita M, Yamada H, Tsuchida K, Uezumi A.	Promethazine Hydrochloride Inhibits Ectopic Fat Cell Formation in Skeletal Muscle	<i>Am J Pathol</i>	187 (12)	2627-2634	2017
<u>Ohno K.</u> , Rahman MA, Nazim M, Nasrin F, Lin Y, Takeda JI, Masuda A.	Splicing regulation and dysregulation of cholinergic genes expressed at the neuromuscular junction	<i>J Neurochem</i> (review)	142 Suppl 2	64-72	2017
<u>Ohno K.</u> , Ohkawara B, Ito M.	Agrin-LRP4-MuSK signaling as a therapeutic target for myasthenia gravis and other neuromuscular disorders	<i>Expert Opin Ther Targets</i> (review)	21 (10)	949-958	2017
Ito K*, Ohkawara B*, Yagi H, Nakashima H, Tsushima M, Ota K, Konishi H, Masuda A, Imagama S, Kiyama H, Ishiguro N, <u>Ohno K.</u> *Equal contribution.	Lack of Fgf18 causes abnormal clustering of motor nerve terminals at the neuromuscular junction with reduced acetylcholine receptor clusters	<i>Sci Rep</i>	8 (1)	434	2018

発表者名	論文タイトル名	発表誌	巻・号	ページ	出版年
<u>Ohno K</u> , Masuda A, Takeda J.	Rules and tools to predict the splicing effects of exonic and intronic mutations	<i>Wiley Interdiscip Rev RNA</i> (review)	9 (1)	e1451	2018
Kurahashi H, Azuma Y, Masuda A, Okuno T, Nakahara E, Imamura T, Saitoh M, Mizuguchi M, Shimizu T, <u>Ohno K</u> , Okumura A.	MYRF is associated with encephalopathy with reversible myelin vacuolization	<i>Ann Neurol</i>	83	98-106	2018
Ito M, <u>Ohno K</u> .	Protein-anchoring therapy to target extracellular matrix proteins to their physiological destinations	<i>Matrix Biol</i> (review)		in press	2018
Takeuchi A, Iida K, Tsubota T, Hosokawa M, Denawa M, Ninomiya K, Ito M, Kimura H, Abe T, Kiyonari H, <u>Ohno K</u> , Hagiwara M.	Loss of Sfpq causes long-gene transcriptopathy in the brain	<i>Cell Rep</i>		in press	2018
Matsui TK, Matsubayashi M, Sakaguchi YM, Hayashi RK, Zheng C, Sugie K , Hasegawa M, Nakagawa T, Mori E.	Six-month cultured cerebral organoids from human ES cells contain matured neural cells.	<i>Neurosci Lett.</i>	670(1)	75-82	2018
Nguyen HT, Noguchi S, Sugie K , Matsuo Y, Nguyen CTH, Koito H, Shiojima I, Nishino I, Tsukaguchi H.	Small-Vessel Vasculopathy Due to Aberrant Autophagy in LAMP-2 Deficiency.	<i>Sci Rep.</i>	8(1)	3326	2018

発表者名	論文タイトル名	発表誌	巻・号	ページ	出版年
Shobatake R, Takasawa K, Ota H, Itaya-Hironaka A, Yamauchi A, Sakuramoto-Tsuchida S, Uchiyama T, Makino M, Sugie K , Takasawa S, Ueno S.	Up-regulation of POMC and CART mRNAs by intermittent hypoxia via GATA transcription factors in human neuronal cells.	Int J Biochem Cell Biol	95(2)	100-107	2018
Kinugawa K, Sugie K , Ogawa K, Ueno S.	Abnormalities on Brain Susceptibility-weighted Imaging in Neuro-Sweet Disease.	Intern Med	56(21)	2961-2962	2017
Yamashita S., Nakama T., Ueda M., Honda S., Kimura E., Konagaya M., Ando Y.	Tongue strength in patients with subacute myelo-optico-neuropathy.	J. Clin. Neurosci.	47	84-88	2018
Yamashita S., Tawara N., Ando Y.	Anti-NT5C1A autoantibodies for the diagnosis and study of the pathogenesis of sporadic inclusion body myositis.	Clin. Exp. Neuroimmunol.	8 (4)	292-301	2017
Ikenoshita S., Yamashita S., Sakamoto T., Misumi Y., Ando Y.	Hemi-atrophy of tongue with contralateral hemiparesis in a patient with MADSAM.	J. Clin. Neurol.	13 (4)	422-423	2017

発表者名	論文タイトル名	発表誌	巻・号	ページ	出版年
Tawara N., Yamashita S., Zhang X., Korogi M., Zhang Z., Doki T., Matsuo Y., Nakane S., Maeda S., Sugie K., Suzuki N., Aoki M., Ando Y.	Pathomechanisms of Anti-Cytosolic 50-Nucleotidase 1A Autoantibodies in Sporadic Inclusion Body Myositis	Ann Neurol.	81	512-525	2017
Nakahara K., Nakane S., Nakajima M., Yamashita S., Mori T., Ando Y.	Effect of thymectomy for thymic atrophy in myasthenia gravis: A retrospective study on 93 patients.	J Neuroimmunol.	305	185-185	2017
Yamamoto F., Yamashita S., Kawano H., Tanigawa T., Mihara Y., Gono T., Ando Y.	Meningitis and ventriculitis due to Nocardia araoensis infection.	Intern. Med.	56	853-859	2017
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
山下賢	検査、機能評価 運動ニューロン疾患で重要な機能評価はどのようなものですか？	神経内科 Clinical Questions & Pearls 運動ニューロン疾患(鈴木則宏, 監、青木		110-116	2017

		正志、編入中外医 学社、東京			
--	--	-------------------	--	--	--

平成 29 年度 班会議プログラム

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))

希少難治性筋疾患に関する調査研究班
(H29-難治等(難)-一般-030)

「 IBM分科会 」
H29 年度 会議プログラム

研究代表者 東北大学大学院医学系研究科 神経内科学

青木 正志

日 時 平成 30 年 2 月 2 日(金)

10:30-11:48

会 場 都市センターホテル 701 号室

お願い:演題発表時間 11 分(発表 8 分、討論 3 分)

発表者はご自身の PC をご持参くださいますようお願いいたします。

研究班事務局:鈴木直輝

〒980-8574 宮城県仙台市青葉区星陵町 1-1

東北大学大学院医学系研究科 神経内科学

TEL 022-717-7189 FAX 022-717-7192

開会挨拶 10:30 ~ 10:33

研究代表者 青木正志

封入体筋炎に関する班員研究発表

{ Session I } 10:33 ~ 10:45

1. 新たな3年間での取り組みについて

研究分担者: 青木正志

所 属: 東北大学神経内科

研究協力者: ○鈴木直輝(すずき なおき)1)、井泉瑠美子 1)、豎山真規 2)、高橋俊明 3)、
小野洋也 1)、成沢麻矢 1)、四釜真子 1)、池田謙輔 1)、秋山徹也 1)、四條友望 1)、
光澤志緒 1)、西山亜由美 1)、割田仁 1)、加藤昌昭 1, 4)

研究協力者所属: 1) 東北大学神経内科
2) 岩手病院神経内科
3) 仙台西多賀病院神経内科
4) 総合南東北病院神経内科

{ Session II } 10:45 ~ 11:07

座 長 橋口昭大

2. 中條-西村症候群と封入体筋炎の臨床病態・病理像の検討-

研究分担者: 村田顕也

所 属: 和歌山県立医科大学 神経内科学講座

研究協力者: 森(もり) めぐみ 1)、金澤伸雄 2)、国本佳代 2)、村田顕也 1, 3)、伊東秀文 1)

研究協力者所属: 1) 和歌山県立医科大学神経内科
2) 和歌山県立医科大学皮膚科
3) 和歌山県立医科大学教育研究開発センター

3-1. 封入体筋炎の病理診断基準を満たして臨床基準を満たさない症例検討

研究分担者: 森 まどか

所 属: 国立精神・神経医療研究センター 病院神経内科

研究協力者: 比嘉 瞳(ひが ひとみ)1)、森 まどか 1)、西川敦子 1)、大矢 寧 1)、
西野一三 2) 高橋祐二 1)

研究協力者所属: 1) 国立精神・神経医療研究センター 病院神経内科
2) 国立精神・神経医療研究センター 神経研究所疾病研究第一部

3-2. 封入体筋炎と呼吸筋障害

研究分担者:森 まどか

所 属:国立精神・神経医療研究センター 病院神経内科

研究協力者:○藤田 智(ふじた さとる)1)、森 まどか 1)、大矢 寧 1)、山本敏之 1)
西野一三 2,3)、高橋祐二 1)

研究協力者所属:1) 国立精神・神経医療研究センター 病院神経内科

2) 国立精神・神経医療研究センター 神経研究所疾病研究第一部

{ Session III } 11:07-11:40

座 長 森 まどか

4. 孤発性封入体筋炎の治療法探索を目指した新たなモデルマウスの開発

研究分担者:山下 賢

所 属:熊本大学大学院生命科学研究部神経内科学

研究協力者: 俵 望(たわらのぞむ)、山下 賢、張 子微、張霄、原 健太郎、道鬼つかさ、
中根俊成、安東由喜雄

研究協力者所属:熊本大学大学院生命科学研究部神経内科学

5. 封入体筋炎と傍脊柱筋萎縮の関連性についての検討

研究分担者:橋口昭大(はしぐち あきひろ)

所 属:鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 神経内科・老年病学

研究協力者: 崎山佑介(さきやま ゆうすけ)1)、橋口昭大 1)、兒玉憲人 1)、
岡本裕嗣 1)、松浦英治 1)、樋口逸郎 2)、高嶋 博 1)

研究協力者所属:1) 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 神経内科・老年病学

2) 鹿児島大学医学部保健学科理学療法学専攻 基礎理学療法学講座

6. 当施設における封入体筋炎のアップデート

研究分担者:梶 龍兒

所 属:徳島大学神経内科

研究協力者: 松井尚子(まつい なおこ)、野寺裕之、高松直子、和泉唯信、梶 龍兒

研究協力者所属:徳島大学神経内科

閉会挨拶

11:45

研究代表者 青木正志

*引き続き「希少難治性筋疾患に関する調査研究 班会議」が開催されます。開始までの時間を昼食時間とします。

*昼食時間中、703号室にて「GNEミオパチーに対するアセノイラミン酸治療 検討会議」を行いますので、治療分担医師の先生のみ御移動ください。

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))

希少難治性筋疾患に関する調査研究班
(H29-難治等(難)-一般-030)

H29 年度 会議プログラム

研究代表者 東北大学大学院医学系研究科 神経内科学

青木 正志

日 時 平成 30 年 2 月 2 日(金)

12:30 ~ 15:10

会 場 都市センターホテル 701 号室

お願い:演題発表時間 15 分(発表 10 分、討論 5 分)

発表者はご自身の PC をご持参くださいますようお願いいたします。

研究班事務局:鈴木直輝

〒980-8574 宮城県仙台市青葉区星陵町 1-1

東北大学大学院医学系研究科 神経内科学

TEL 022-717-7189 FAX 022-717-7192

開会挨拶 12:30 ~ 12:33

研究代表者 青木正志

12:33 ~ 12:55

1. 本研究班の目的・展望と封入体筋炎分科会の活動状況

青木正志

(Session I) 12:55 ~ 13:55

座長 小牧宏文

2. 骨格筋チャンネル病の調査研究

(孤発性周期性四肢麻痺の遺伝的背景の検討(統報)および患者参加型患者登録 Rudy Japan の始動)

研究分担者:高橋正紀

所属:大阪大学大学院医学系研究科 機能診断科学

研究協力者: 久保田智哉(くぼた ともや)1)、仲座真希 1)、北村友梨 1)、
古田 充 2)、佐々木良元 3)、加藤和人 4)

研究協力者所属:1) 大阪大学大学院医学系研究科 機能診断科学

2) 大阪大学大学院医学系研究科 神経内科学

3) 国立病院機構 三重病院 神経内科

4) 大阪大学大学院医学系研究科 医の倫理と公共政策学

3. 臨床診断のための先天性筋無力症候群アップデート

研究分担者: 大野欽司(おおの きんじ)

所属: 名古屋大学大学院医学系研究科・神経遺伝情報学

4. Danon 病の全国実態調査(2017年)と心筋症治療に関する検討

研究分担者: 杉江和馬(すぎえ かずま)1)2)

所属: 奈良県立医科大学 神経内科

研究協力者: 尾上健児 3)、江浦信之 1)、塩田 智 1)、小牧宏文 4)、斎藤能彦 3)、
西野一三 2)

研究協力者所属:1)奈良県立医科大学 神経内科

2)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)奈良県立医科大学 循環器内科

4)国立精神・神経医療研究センター病院 小児神経科

5. GNE ミオパチー、および眼咽頭遠位型ミオパチー診療の手引き作成の経過報告

研究分担者:西野一三(にしの いちぞう)

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

研究協力者: 森(もり)まどか 1)、吉岡和香子 2, 3)

研究協力者所属: 1) 国立精神・神経医療研究センター病院神経内科
2) 国立精神・神経医療研究センター メディカルゲノムセンター
3) 国立精神・神経医療研究センター神経研究所 疾病研究一部

小休止 13:55-14:00 コーヒーを提供いたします

(Session II) 14:00 ~ 15:00

座長 杉江和馬

6. Schwartz-Jampel 症候群の病態分子機構

研究分担者: 平澤(有川)恵理(ひらさわ えり)

所 属:順天堂大学大学院医学研究科 老人性疾患病態・治療研究センター

研究協力者:山下由莉、中田智史

研究協力者所属:順天堂大学大学院医学研究科 老人性疾患病態・治療研究センター

7. 先天性ミオパチーおよびベスレム・ウルリッヒミオパチーの患者登録および診療の手引き作成の準備状況

研究分担者:小牧宏文

所 属:国立精神・神経医療研究センター病院小児神経科

研究協力者: 石山昭彦(いしやま あきひこ)1,2)、木村 円 3)、西野一三 2)、小牧宏文 1)

研究協力者所属: 1) 国立精神・神経医療研究センター病院小児神経科
2) 国立精神・神経医療研究センター神経研究所疾病研究一部
3) 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

8. マリネスコ-シェーグレン症候群のレジストリ構築に向けて

研究分担者: 林 由起子(はやし ゆきこ)

所 属:東京医科大学病態生理学分野

9. Remudy の現状と課題

研究分担者:青木正志

所 属:東北大学神経内科

研究協力者: 木村 円 (きむら えん)

研究協力者所属: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

閉会挨拶 15:00-15:05

研究代表者 青木正志