

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 30 年度(2018 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

令和元年 5 月

目 次

・ 総括研究報告書

希少難治性筋疾患に関する調査研究

東北大学大学院医学系研究科 神経内科学分野 青木正志

・ 分担研究報告書

1. 遠位型ミオパチーの実態報告

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 西野一三

2. マリネスコ-シェーグレン症候群

東京医科大学 病態生理学分野 林由起子

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

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、本邦における疫学調査、Rudy Japan
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老人性疾患病態・治療研究センター 平澤恵理

6. 先天性筋無力症候群

名古屋大学大学院医学系研究科 神経遺伝情報学 大野欽司

7. 自己貪食空胞性ミオパチーの調査研究と「診療の手引き」作成

奈良県立医科大学 脳神経内科学講座 杉江和馬

・ 協力者研究報告書

1. -(1) 封入体筋炎の鑑別疾患としてのサルコイドーシス
国立精神・神経医療研究センター病院 脳神経内科 森まどか

1. -(2) 自己抗体を有する病理学的に診断された封入体筋炎に対する免疫抑制療法の有効性
国立精神・神経医療研究センター病院 脳神経内科 森まどか

2. アルギニンによる治療検討と病理学的検討
鹿児島大学病院 脳・神経センター 脳神経内科 橋口昭大

3. 封入体筋炎に対する長期 IVIg 療法の有用性の検討
和歌山県立医科大学 神経内科学講座 村田顕也

4. 抗 NT5C1A 抗体陽性封入体筋炎患者の臨床的特徴
熊本大学大学院生命科学研究部 神経内科学 山下賢

5. ディープラーニングによる IBM および類縁疾患の筋エコー画像判別
徳島大学大学院医歯薬学研究部 臨床神経科学 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神経研究所 疾病研究第一部
	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老人性疾患病態・治療研究センター
	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
	杉江 和馬	奈良県立医科大学 脳神経内科学講座
事務局	鈴木 直輝	東北大学病院 脳神経内科

「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

本研究班は希少難治性筋疾患の中でも(1) 周期性四肢麻痺、非ジストロフィー性ミオトニー症候群といった骨格筋チャネル病、(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) 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研究を続けている。これらの疾患に対しては先行班で診断基準を作成し、全国での患者数の把握、診断ガイドラインの策定を行ってきた。診断基準・ガイドラインの策定や患者数調査にとどまらず、患者検体（DNA、筋生検サンプル、線維芽細胞等）をあわせて収集することで、今後の病態研究の基盤を整備してきている。2018年度も診断精度の向上を目的とした遺伝子診断の診断体制の整備を行い、次世代シーケンサーを用いた診断目的での遺伝子解析を行った。各疾患に関し新規患者の診断を行うと共に、診断基準の整備と学会承認、自然歴の調査、Remudy・Rudy Japan といった筋疾患レジストリの発展・維持に寄与してきている。これらの基盤を元に臨床試験・治療法開発へとつなげていきたい。そのためには今後も継続した診断・患者調査が必要である。

研究分担者

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

研究協力者

- 石山 昭彦 (国立研究開発法人国立精神・
神経医療研究センター病院
小児神経診療部 医長)
- 中田 智史 (順天堂大学大学院医学研究科)
- 山下 由莉 (順天堂大学大学院医学研究科)
- 樋口 逸郎 (鹿児島大学医学部保健学科理
学療法学専攻基礎理学療法学
講座 教授)
- 松浦 徹 (自治医科大学医学部内科学講
座 神経内科学部門 教授)
- 佐々木良元 (桑名市総合医療センター 脳神
経内科 部長)
- 久保田智哉 (大阪大学大学院医学系研究科
保健学専攻 機能診断科学講
座 臨床神経生理学研究室 准
教授)

- 中村 治雅 (国立研究開発法人 国立精神・
神経医療研究センター 臨床
研究支援部 臨床研究支援室
長)
- 森 まどか (国立研究開発法人 国立精神・
神経医療研究センター病院
神経内科 医長)
- 橋口 昭大 (鹿児島大学大学院医歯学総合
研究科 神経内科・老年病学
講師)
- 村田 顕也 (和歌山県立医科大学 脳神経内
科 准教授)
- 山下 賢 (熊本大学大学院生命科学研究部
神経内科学分野 准教授)
- 梶 龍兒 (NHO 宇多野病院 病院長)
- 織田友理子 (NPO 法人 PADM)
- 事務局
- 鈴木 直輝 (東北大学神経内科 助教)

A．研究目的

本研究班では希少難治性筋疾患として

- (1) 周期性四肢麻痺、非ジストロフィー性ミオトニー症候群といった骨格筋チャネル病
- (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

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

骨格筋チャネル病は、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、骨格筋チャネル病の疫学データの更新、さらに昨年度に引き続き、孤発性周期性四肢麻痺(SPP)の診断基準に関する検討とその遺伝的素因の検討を進めた。また、骨格筋チャネル病患者を対象とした Rudy Japan の運用を進めた。

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

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

よる症例の蓄積である。

自己貪食空胞性ミオパチー、中でも Danon 病は、LAMP-2 の原発性欠損によりオートファジー機能異常を来す疾患で、筋鞘膜の性質を有する特異な自己貪食空胞

(AVSF: autophagic vacuoles with sarcolemmal features) を特徴とする自己貪食空胞性ミオパチー (AVM) の代表疾患である。疾患の自然歴と現状の治療状況を明らかにするために、2017 年に全国で追跡調査を実施した。本調査の集計結果の解析を行い、AVM の実態を明らかにして、本疾患の「診療の手引き」の作成を目指した。

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

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

縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチーは GNE 遺伝子の劣性変異により発症する疾患であり、最近では GNE ミオパチーと呼ばれる。本邦に 400 人程度の患者が存在することが推定される。本疾患においては、既にシアル酸補充療法の第 3 相臨床試験が海外で行われており、2015 年度から本邦でも東北大学および全国の計 5 施設で第 1 相試験が開始された。引き続き新たな患者の同定が必要である。診療の手引きの作成も必要である。

眼・咽頭遠位型ミオパチーについても未確定診断例が多く存在する。超希少疾病であり、認知度の向上も必要である。

三好型ミオパチーは *dysferlin* 遺伝子の異常が原因であり *dysferlin* 異常症と総称され、腓腹筋が早期に障害される。他の疾患と同様、症例の全数把握が重要である。

Marinesco-Sjögren 症候群(MSS)は、先天

性白内障、小脳失調、精神遅滞、ミオパチーを臨床的特徴とする希少難病である。常染色体劣性の遺伝形式をとり、原因遺伝子 *SIL1* が同定されている。我々は 2011 年度難治性疾患政策研究事業で実施した MSS 全国調査、ならびに 2016 年度本研究班で患者追跡調査を実施し、長期にわたる臨床経過についての情報を得ることが出来た。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必要項目を選定すると共に、Remudy を活用した患者登録に向けた調整を進める。また、診療ガイドラインの作成にむけた準備を進める。

ベスレム・ウルリッヒミオパチーは VI 型コラーゲンをコードする *COL6A1*、*COL6A2*、*COL6A3* 遺伝子変異によって発症する。ベスレムミオパチーの患者のなかには肢帯型筋ジストロフィーの診断を受けた例や筋力低下が軽度で未受診となっている例があると考えられ、症例の掘り起しが必要である。本研究では、これまでに確保されたベスレムミオパチー例に加え、国立精神・神経医療研究センター (NCNP) の凍結生検筋レポトリにおいて、臨床像、VI 型コラーゲン免疫染色、*COL6A1*、*COL6A2*、*COL6A3* 遺伝子変異スクリーニングから新たに確保された症例も含め、ベスレムミオパチー症例の掘り起しに役立つ臨床情報を明らかにする。

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

B . 研究方法

骨格筋チャネル病ではオックスフォード大学で構築された、新たなタイプの双方向の患者レジストリ Rudy を元に、オックスフォード大学、大阪大学・医の倫理と公共政策学、大阪大学医学部附属病院 医療情報部の協力のもと、日本語版である Rudy Japan の構築を進めた。全国から提供された骨格筋チャネル病(周期性四肢麻痺、非ジストロフィー性ミオトニー症候群など)疑いの症例について、既知の原因遺伝子 (*SCN4A*, *CACNA1S*, *CLCN1*, *KCNJ2*, *KCNJ18*) についてサンガー法によるシー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 の調査も行なった。

先天性筋無力症候群に関しては、過去の自らの分子病態研究成果と論文精読により先天

性筋無力症候群の分子病態を探り、難病情報センターホームページの情報の正確さ即時性の確認を行った。

本邦の先天性筋無力症候群の新規発掘のために、候補遺伝子が類推可能な場合には、候補遺伝子のサンガー法によるシークエンス解析を行った。候補遺伝子が不明の場合には、whole exome sequencing (WES) 解析、whole genome sequencing (WGS) 解析を外注により行った。

Schwartz -Jampel 症候群ではこれまでに論文などで報告された国外症例の情報と我々が作成したモデルマウスから得た分子病態結果を合わせ、診断基準を見直した。継続的に日本神経学会より承認された診断の手引き書を関連領域学会に展開し、症例蓄積するとともに、整備していく。

自己貪食空胞性ミオパチー (AVM)では我々が 2010 年に AVM 研究班で国内の専門施設に対して実態調査を行って得た AVM 症例について、2017 年に全国で追跡調査を実施した。また、新規の AVM 症例を見出して、その臨床病態と治療状況を調査した。

さらに、本疾患を診療する上で必要な診断基準や臨床検査、治療について盛り込んだ「診療の手引き」の作成を目指した。

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。次世代シークエンスによる疾患感受性遺伝子の解析を行ってきた。また疾患バイオマーカーについて NT5C1A 抗体、生理検査マーカーとしての筋超音波についても検証も行なう。治験情報のアップデートも行う。

先天性ミオパチーでは 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。

縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチーについては過去の症例報告、センター筋バンクや病院データベース、神経筋患者登録

(Remudy) データをもとに疾患概要、疫学(発症年齢、性差、患者年齢、予後) 病因・病態、診察・電気生理所見、病理・血清マーカー、治療についてデータを収集し要約した。遺伝子診断未施行例や修飾因子の影響が排除しきれない例は除外した。Remudy に本登録されている日本人 GNE ミオパチー患者 194 名を対象に全身合併症、メンタルヘルス合併症、妊娠経験者へ分娩経過や産科的合併症に関するアンケートを実施している。

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

三好型ミオパチーについては次世代シーケンサーを用いた診断も継続して行ってきた。臨床症状・筋病理と併せて、情報を蓄積してきている。筋生検の際に筋芽細胞を回収する試みも開始した。

Marinesco-Sjögren 症候群(MSS)に関しては 2011 年度に実施した MSS 患者全国調査、2017 年度実施した患者追跡調査、ならびに既報告論文から MSS の患者登録システム構築に不可欠な要素を抽出する。また、MSS 症例の集積を継続する。

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

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

(倫理面への配慮)

研究分担・協力施設において、患者からの文書での十分なインフォームド・コンセントを得る。患者からの血液検体は連結可能匿名化を行った後、外部委託施設に送付し、DNA 抽出および血清分離を行う。処理された検体は NCNP 等に送り、個人情報管理者により、送付してきた施設を含まない通し番号を

付与され、ゲノム DNA として保管される。バックアップ施設(東北大学など)にも検体を分けて保存する。各研究協力施設において、個人情報管理者を置き、連結可能匿名化で用いた匿名符号の管理について責任を持つものとする。

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

正常対象として筋疾患に罹患しておらず患者と血縁関係のない人(患者の配偶者など)から文書で十分なインフォームド・コンセントを得た後、採血し DNA 抽出および血清分離を行う。正常対象については採血した施設で検体を連結不可能匿名化する。筋生検については疾患対象となるが、同様にインフォームド・コンセントを得た上で病態の比較検討をする。封入体筋炎に関しては東北大学で臨床研究につき 2011 年に倫理審査委員会の承認が得られ、必要時に更新してきている。ほかの分担研究施設に関しても各々の施設で承認済みである。

また骨格筋画像において得られた情報も、「疫学調査研究に関する倫理指針」に準じて行われ、本研究では個別のインフォームド・コンセントを得ることは計画していないが、インフォームド・コンセントを得ずに本研究を実施可能とする根拠は、収集する MRI 画像情報は過去に診断や経過観察など診療のために得られた診療録情報の一部であり、本研究のために新たに患者から資料や情報収集することはなく、疫学研究の倫理指針(2007 年 8 月 16 日全部改正)の「第 3 インフォームド・コンセント等 1. 研究対象者からインフォームド・コンセントを受ける手続等」の「(2) 観察研究を行う場合 [2]人体から採取された資料を用いない場合 イ 既存資料のみを用いる観察研究の場合」に該当することにあたり、同倫理委員会でも承認が得られている。

C. 研究結果

対象疾患である(1)周期性四肢麻痺、非ジストロフィー性ミオトニー症候群といった骨格筋チャンネル病、(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・診療の手引きの作製を行ってきている。

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

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

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

(3) 自己貪食空胞性ミオパチーでは 2011 年と 2017 年の全国実態調査の集計結果より、本邦において Danon 病患者 20 家系 39 例 (男:女 = 17:22) を確認し、現在、12 家系 19 例 (男:女 = 8:11) が生存していた。死亡していた 20 例の死因は、心不全が 19 例で、悪性腫瘍が 1 例であった。また別の 1 例を除く残り全例が心筋症を有し、一部は重症

心不全を呈した。女性 1 例において心臓移植が実施され、5 例が移植待機例であった。左心補助人工心臓植込み例も含まれていた。発症における国内での地域の分布差はなく、*LAMP-2* 遺伝子変異部位も、2 家系を除いて、すべての家系で異なっていた。また de novo と考えられる家系が 10 家系で認められた。一方、原因遺伝子 *VMA21* の変異を見出して遺伝学的に確定した X-linked myopathy with excessive autophagy (XMEA) 患者は、4 家系 12 例を見出した。さらに、成人発症型 1 家系 1 例を確認した。

(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。2017 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 2010 年時点の調査と比較検証し、結果を論文投稿中である。また、ノバルティスによる国際共同治験である BYM-338 治験についても結果を論文投稿中である。

(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、2016 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 49 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 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は責任遺伝子が不明で臨床・病理で診断する必要があり、GNE ミオパチーよりさらに患者人口が少ないと推察され患者登録や大規模なケースシリーズが乏しく、特に最近本邦での症例報告が少なかった。NCNP 筋レポジトリの症例は海外の大規模症例シリーズより比較的軽症、遅発性である傾向が見られた。これらを参考に眼・咽頭遠位型ミオパチー診療の手引きを作成した

(8) 三好型ミオパチーをはじめとした dysferlin 異常症の症例も全国から依頼を受けて次世代シーケンサーを用いた遺伝子解析を継続している。2016年には日本神経学会に三好型ミオパチーおよびその他の遠位型ミオパチーとしての診断基準の承認を得ており、今後も症例情報を蓄積していく。また診断時の生検時において筋芽細胞の採取も機会があれば行っていく。

(9) Marinesco-Sjögren 症候群(MSS)は *SIL1* 変異による MSS では、幼児期発症の両側急速進行性の白内障(100%)、小脳萎縮と小脳症状(100%)、筋力低下(96%)、知的障害(84%)、生検筋における縁取り空胞の存在(100%)が診断価値の高い項目であり、レジストリ構築時の必須項目と考えられた。一方、今年度新規の MSS 患者 1 例を見だし、*SIL1* 変異を同定した。

(10) ベスレム・ウルリッヒミオパチーは 2015 年から指定難病となっており、引き続き症例の蓄積と新規例の診断を行っている。2016 年 3 月には日本神経学会および小児神経学会の診断基準の承認を得、症例の蓄積を続けている。

レジストリ Remudy に関しては、2019 年 3 月末累計で、ジストロフィノパチーの登録数は 1,836 件、縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー(GNE ミオパチー)209 件、筋強直性ジストロフィーは 880 件、先天性筋疾患登録は 49 件が登録されている。

D. 考察

診断基準の作成については封入体筋炎をはじめとした各対象領域で作成・検証することができている。診断ガイドラインに関しては、全国調査等を通じてその妥当性について検討を続ける。バイオマーカーについても有用性について議論を続けることができた。指定難病制度が大きく改定されたが、認定基準や実際の運用上、患者にメリットが乏しく登録症例数が実態を反映していないという問題点も浮き彫りになっている。BYM-338 試験の詳細な結果は論文投稿中であるが、有効性は確認できず、いまだに治療法がない現状が続いている。免疫グロブリン大量療法など、以前の治療を再検討する余地もあると考える。

骨格筋チャ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。現在、英国でも骨格筋チャ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。

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

Schwartz -Jampel 症候群(SJS)と dyssegmental dysplasia (DD)は perlecan 欠損に起因する疾患スペクトラムと考えられるが、現時点では DD と SJS の鑑別基準が不明確である。本研究においては、遺伝子およびタンパク発現レベルは重症度と関連する可能性が見出された。

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

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

縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチーおよび眼・咽頭遠位型ミオパチーに関して、希少疾患のエビデンス収集は困難であるが、疫学や検査データが把握できることから、患者登録は診療の手引き作成に有用であった。

希少疾患では症例報告が少なく海外の文献も参照にすることが多いが、母集団により重症度が異なる傾向があることに配慮が必要である。現在実施している日本人 GNE ミオパチーの合併症アンケートの結果をもとに改訂版として診療の手引きの情報を更新する予定である。

三好型ミオパチーに関しては既に解析した症例で、従来の解析方法で検出できていなかった *dysferlin* 遺伝子の変異の検出や、遠位型ミオパチーと類似の臨床・病理像をとる。他の筋関連遺伝子での変異が次世代シーケンサーを用いた検討で検出されてきている。これまでは観察研究が主体だったが、患者細胞を用いた介入研究の基盤も形成していきたい。

Marinesco-Sjögren 症候群(MSS)に関しては MSS のレジストリ登録における臨床的特徴をふまえ、かつ Remudy 先天性筋疾患の患者登録用紙を活用するために、Remudy の協力を得て今後具体的な検討を進めていく必要がある。また、希少難病であるが故、持続的な症例の蓄積が不可欠である。

ベスレム・ウルリッヒミオパチーは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、臨床試験・治療法開発へとつなげていきたい。そのためには今後も継続した診断・患者調査が必要である。海外を含めた治験の動向もアップデートしていく。公費負担を含めた社会的支援も重要であり、指定難病制度の実際の運用やレジストリ Remudy・Rudy Japan の運営にも協力していく。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. Kawaguchi N, Izumi R, Kobayashi M, Tateyama M, Suzuki N, Fujishima F, Fujimori J, Aoki M, Nakashima I. Extranodal NK/T-cell Lymphoma Mimicking Granulomatous Myositis. Intern Med. 2019;58:277-282.
2. Kitajima Y, Suzuki N, Nunomiya A, Osana S, Yoshioka K, Tashiro Y, Takahashi R, Ono Y, Aoki M, Nagatomi R. The Ubiquitin-Proteasome System Is Indispensable for the Maintenance of Muscle Stem Cells. Stem Cell Reports. 2018;11:1523-1538.
3. Nakamura N, Izumi R, Hoshi Y, Takai Y, Ono R, Suzuki N, Nagai T, Ishii Y, Ishii T, Harigae H, Okada S, Aiba S, Okiyama N, Fujimoto M, Kuroda

H, Tateyama M, Aoki M. FDG-PET detects extensive calcinosis cutis in anti-NXP2 antibody-positive dermatomyositis. Rheumatology 2019 (in press).

4. Suzuki N, Kato M, Warita H, Izumi R, Tateyama M, Kuroda H, Asada R, Suzuki A, Yamaguchi T, Nishino I, Aoki M. Phase I clinical trial results of aceneuramic acid for GNE myopathy in Japan. Trans Med Commun. 2018;3:1-7.

5. Komaki H, Nagata T, Saito T, Masuda S, Takeshita E, Sasaki M, Tachimori H, Nakamura H, Aoki Y, Takeda S. Systemic administration of the antisense oligonucleotide NS-065/NCNP-01 for skipping of exon 53 in patients with Duchenne muscular dystrophy. Sci Transl Med. 2018;10:1-11.

6. Nakamura H, Takeda S, Iwasaki M. Identification of approval conditions for orphan drugs for neurological disorders by the Japanese regulatory agency. Expert Opin Orphan Drugs. 2018;6:441-447.

7. Ishigaki K, Ihara C, Nakamura H, Mori-Yoshimura M, Maruo K, Taniguchi-Ikeda M, Kimura E, Murakami T, Sato T, Toda T, Kaiya H, Osawa M. National registry of patients with Fukuyama congenital muscular dystrophy in Japan. Neuromuscul Disord. 2018;28:885-893.

* 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

遠位型ミオパチーの実態報告

研究分担者：西野一三^{1,2,3)}

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)}、
井上道雄^{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
筋原線維性ミオパチーの mutation profile の解明

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。

次に、遠位筋優位の筋力低下を高率に引き起こすことが知られる筋原線維性ミオパチー (MFM) は、筋原線維の配列の乱れと筋原線維タンパクの蓄積を特徴とする筋疾患であり、10 以上の原因遺伝子が知られている。発症年

齢は小児から中年以降と幅広く、心疾患や末梢神経障害などの合併症も非常に多様である。当疾患において大規模な遺伝子解析報告は乏しく、遺伝子型と表現型の関連は十分に解明されていない。MFM の臨床・遺伝学的特徴を明らかにする。

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。

また、Remudy に本登録されている日本人 GNE ミオパチー患者 194 名を対象に全身合併症、メンタルヘルス合併症、妊娠経験者へ分娩経過や産科的合併症に関するアンケートを実施している。

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 筋レポジトリー、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。

MFM の診断については、1976 年から 2019 年 1 月までに筋病理診断を行った 19081 例の中から筋病理学的に MFM の範疇に入る日本人例を選び出した。さらに、ターゲットリシークエンスまたはサンガーシークエンスにより、既知の原因遺伝子 (*DES*, *CRYAB*, *MYOT*, *LDB3*, *FLNC*, *BAG3*, *FHL1*, *DNAJB6*, *VCP*, *TTN*) を検索した。

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 筋レポジトリー、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 筋レポジトリーデータ 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 筋レポジトリー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]。

MFM と筋病理学的に診断されていたのは計 288 家系 297 例であった。MFM のうち 34% (100/288 家系) で既知遺伝子の変異を見出し、その内訳は *TTN* (18 家系)、*VCP* (15)、*DES* (15)、*FHL1* (12)、*FLNC* (8)、*DNAJB6* (7)、*LDB3* (7)、*MYOT* (64)、*BAG3* (1)であった。21 例で新規変異を認めた。MFM のうち遠位筋優位の筋力低下が明らかであったものは、*TTN* (15 例)、*DES* (6)、*VCP* (3)、*FLNC* (3)、*FHL1* (2)、*MYOT* (2)、*DNAJB6* (1)、*BAG3* (1)であり、全体の 33%が遠位筋優位に障害されていた。

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。現在実施している日本人 GNE ミオパチーの合併症アンケートの結果をもとに改訂版として診療の手引きの情報を更新する予定である。

MFM の約 7 割の例で既知原因遺伝子の変異

が同定できなかった理由として、未知の新規原因遺伝子や、ターゲットリーシーケンスで検出できないイントロン領域の変異の可能性、筋炎等の後天性疾患を MFM と分類してしまっている可能性が考えられた。

E：結論

GNE ミオパチーおよび OPDM 診療の手引きを作成した。

本邦における MFM の mutation profile の一部を明らかにした。

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

Suzuki N, Kato M, Warita H, Izumi R, Tateyama M, Kuroda H, Asada R, Suzuki A, Yamaguchi T, Nishino I, Aoki M: Phase I clinical trial results of aceneuramic acid for GNE myopathy in Japan. Trans Med Commun. 3:7, Sep, 2018

Mori-Yoshimura M, Mitsuhashi S, Nakamura H, Komaki H, Goto K, Yonemoto N, Takeuchi F, Hayashi YK, Murata M, Takahashi Y, Nishino I, Takeda S, Kimura E: Characteristics of Japanese Patients with Becker Muscular Dystrophy and Intermediate Muscular Dystrophy in a Japanese National Registry of Muscular Dystrophy (Remudy): Heterogeneity and

Clinical Variation. J Neuromuscul Dis. 5(2): 193-203, May, 2018

2：学会発表

Inoue M, Iida A, Noguchi S, Nonaka I, Nishino I: Comprehensive genome analysis of Japanese patients with myofibrillar myopathy. 22nd International Congress of the World Muscle Society (Palais du Grand Large), Saint Malo, France, 10.4, 2017(10.3-10.7)

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：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ている。また、今年度は新たな症例が 1 例見いだされた。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、レジストリー登録に向けた必要項目を選定すると共に、Remudy を活用した患者登録に向けた調整を進める。また、診療ガイドラインの作成にむけた準備を進める。

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、ならびに既報告論文から MSS の患者登録システム構築に不可欠な要素を抽出する。また、MSS 症例の集積を継続する。

（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・病理学的データの解析ならびに遺伝子解析は連結可能匿名化の上、実施した。

C：研究結果

S/L1 変異による MSS では、幼児期発症の両側急速進行性の白内障(100%)、小脳萎縮と小脳症状(100%)、筋力低下(96%)、知的障害(84%)、生検筋における縁取り空胞の存在(100%)が診断価値が高い項目であり、レジストリー構築時の必須項目と考えられた。一方、今年度新規の MSS 患者 1 例を見だし、*S/L1* 変異を同定した。

D：考察

MSS のレジストリー登録における臨床的特徴をふまえ、かつ Remudy 先天性筋疾患の患者登録用紙を活用するために、Remudy の協力を得て今後具体的な検討を進めていく必要がある。また、希少難病であるが故、持続的な症例の蓄積が不可欠である。

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長期的な追跡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

- Kashimada A, Hasegawa S, Isagai T, Uchiyama T, Matsuo M, Kawai M, Goto M, Morio T, Hayashi YK, Takagi M. Targeting the enhanced ER stress response in Marinesco-Sjögren syndrome.

Journal of the Neurological Science 2018, 385, 49-56.

doi.org/10.1016/j.jns.2017.12.010

- Cortese A, Laura M, Casali C, Nishino I, Hayashi YK, 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. European Journal of Neurology 2018, 25, 154-63. doi: 10.1111/ene.13478
- Mori-Yoshimura M, Mitsuhashi S, Nakamura H, Komaki H, Goto K, Yonemoto N, Takeuchi F, Hayashi YK, Murata M, Takahashi Y, Nishino I, Takeda S, Kimura E. Characteristics of Japanese patients with Becker muscular dystrophy and intermediate muscular dystrophy in a Japanese national registry of muscular dystrophy (Remudy): heterogeneity and clinical variation. Journal of Neuromuscular Disease 2018, 5, 193–203. doi: 10.3233/JND-170225
- 林由起子 .マリネスコ-シェーグレン症候群の原因と症状 . 新薬と臨床 2018, 67, 110-3.
- 2：学会発表
- Pathomechanisms of muscle degeneration in nuclear envelopathy, 林由起子, 和田英治, 第 59 回日本神経学会総会 2018.5.24, 札幌 .
- 核膜病モデルマウスにおける骨格筋障害機

序の解明, 和田英治, 林由起子, 第 4 回 日本筋学会 2018.8.10, 岡山.

- ゼブラフィッシュモデルを用いた HSPB8 ミオパチーにおける凝集体タンパク質の解析, 川幡由希香, 川原玄理, 井上道雄, 西野一三, 林由起子, 第 4 回 日本筋学会 2018.8.10, 岡山.
- 核膜病における筋障害メカニズムの解析, 林由起子, 和田英治, 日本人類遺伝学会第 63 回大会 2018.10.13, 神奈川.
- 核膜病関連心筋症におけるインターロイキン 6 の役割, 華藤恵美, 山下香, 小島瑞代, 和田英治, 林由起子, 筋生理の集い, 2018.12.8, 東京.
- Generation of a transgenic zebrafish for monitoring murf1 expression. Kawahara G, Nakayashiki MS, Hayashi YK. 9th FAOPS Congress/第 96 回日本生理学会大会 2019.3.29, 神戸.
- Emerin deficiency exacerbates skeletal muscle pathology in LmnaH222P/H222P mutant mice Wada E, Kato M, Yamashita K, Hayashi YK. 9th FAOPS Congress/ 第 96 回日本生理学会大会 2019.3.29, 神戸.
- IL-6 may have protective roles in Lmna-related cardiomyopathy. Kato M, Kojima M, Yamashita K, Wada E, Hayashi YK. 9th FAOPS Congress/第 96 回日本生理学会大会 2019.3.29, 神戸.

3 : その他

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

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

研究分担者：小牧 宏文
共同研究者：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

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）を行うことにした。倫理申請を行い登録体制の整備、構築を行い、平成28年9月より登録の開始を行った。登録数は増加傾向にあり、これまでに49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る。その成果として、先天性ミオパチー診療の手引きを作成した。引き続き先天性ミオパチーの診療の手引きの作成をすすめ、先天性ミオパチーの診療の一助となり得る手引き完成を目指す。

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 49 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、治験として取り組まれ、自然歴研究等にも貢献してきた功績がある。このようななか、先天性ミオパ

チーでも新規治療法の開発や治験実施、自然歴調査等を含む臨床研究の必要性が生じてくると考えられ、また、疾患に関わる患者会や家族会などの支援団体からの期待も高まることである。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49名であるが、登録者および登録待機数は徐々に増加傾向にあり、登録数の増加が見込まれる。内訳では、その多くが、筋生検または遺伝子解析がなされている例である。本登録の目的が本邦の診断の現状を知ること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考えた。しなしながら、先天性ミオパチーにおいては、診断の細分類が多岐にわたるため、それら全てを網羅する診療ガイドラインや手引き作成は困難であろうことが予想された。そのため今年度は、診断の細分類に左右されない先天性ミオパチーとして、その治療の際に参考にして役立てていただけるような手引きを作成することで準備をすすめた。具体的には、いつの時期に、どのくらいの観察期間で診療を行っていくか

というフォローアップケア、具体的な治療の領域として、呼吸障害、整形外科的症状、悪性高熱との関連の可能性、疼痛/疲労、眼症状、中枢神経系症状、心症状、妊娠など、診療に際して直面する可能性がありそうな事項に細分化し、一般医家から専門医にも参考してもらえそうな手引きを作成した。次年度は、診断・診療の手引きの作成をすすめ、それとあわせて先天性ミオパチーの診療の一助となり得る手引きの完成を目指す方針である。

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、治療の手引きを作成したが、今後は、診断・診療の手引きの作成をすすめ、一般医家から専門医にも参考してもらえそうな手引き完成を目指したい。

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, Kimura Y, Iida A, Saito Y, Miyamoto Y, Okada M, Sato N, Nishino I, Sasaki M. Transient swelling in the globus pallidus and substantia nigra in childhood suggests SENDA/BPAN. *Neurology*. 2018; 90(21): 974-976.

2) Ishiyama A, Iida A, Hayashi S, Komaki H, Sasaki M, Nonaka I, Noguchi S, Nishino I. A novel LMNA mutation identified in a Japanese patient with LMNA-associated congenital muscular dystrophy. Hum Genome Var. 2018; 5: 19.

3 : その他
なし

2 : 学会発表

1) 23st international congress of the world muscle society, Mendoza, Argentina, Oct 2-6, 2018. Clinical characteristics of 4 patients with childhood-onset reducing body myopathy in Japan. Ishiyama A, Kusabiraki S, Inoue M, Oya Y, Miyahara H, Takeshita E, Shimizu-Motohashi Y, Komaki H, Sasaki M, Nishino I.

2) 23st international congress of the world muscle society, Mendoza, Argentina, Oct 2-6, 2018. Pneumothorax in Ullrich congenital muscular dystrophy. Arahata Y, Ishiyama A, Ogawa M, Noguchi S, Tanaka R, Takeshita E, Shimizu-Motohashi Y, Komaki H, Saito Y, Nishino I, Sasaki M.

3) 23st international congress of the world muscle society, Mendoza, Argentina, Oct 2-6, 2018. Analysis of respiratory function of Duchenne muscular dystrophy with Chilaiditi syndrome. Ogasawara M, Ishiyama A, Takeshita E, Shimizu-Motohashi E, Komaki H, Sasaki M

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

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、本邦における疫学調

査、Rudy Japan 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⁾、森 樹貴¹⁾、山内亨祐¹⁾、久保田智哉¹⁾、
佐々木良元²⁾³⁾、加藤和人⁴⁾

1. 大阪大学大学院医学系研究科 機能診断科学
2. 三重大学 神経・筋病態学講座
3. 桑名市総合医療センター 脳神経内科
4. 大阪大学大学院医学系研究科 医の倫理と公共政策学

研究要旨

本邦における骨格筋チャネル病の集積を引き続き行った。欧米での遺伝性周期性四肢麻痺（HypoPP）例では、*CACNA1S* 遺伝子に変異をもつ HypoPP1 が多いのに対し、本邦の HypoPP 例では、*SCN4A* 遺伝子に変異をもつ HypoPP2 が相対的に多い傾向が見出された。周期性四肢麻痺症例の中には、家族歴を認めず、既知原因遺伝子に変異が見つからない症例（孤発性周期性四肢麻痺（SPP））が多く存在しており、欧米の頻度よりも多い傾向が示された。本邦の SPP 患者を対象に、疾患感受性を示すバリエーション頻度を解析したところ、その頻度が有意に高く、SPP にも遺伝的素因が関与することが示された。オックスフォード大、大阪大学 医の倫理と公共政策学、大阪大学医学部附属病院 医療情報部の協力のもと、新しいタイプの双方向の患者レジストリ、Rudy Japan の運用を進めた。Rudy Japan の特徴として、QOL などの Patient reported outcome を前方視的に収集し予後・治療評価に活用可能であること、ダイナミックコンセン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。平成 29 年 12 月に運用を開始し、仮登録も含め、現在までに 20 例の患者登録が得られ、順調に増加している。

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。Prolonged exercise test とはじめとした特殊な手法の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。近年になり、SCN4A 遺伝子のホモ接合性変異により発症するミオパチーや筋無力症候群が報告されてきており、SCN4A 遺伝子病が広がりを見せていることもあり、骨格筋チャンネル病の症例集積はさらに重要になってきている。

周期性四肢麻痺と臨床診断される患者の中には、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。一方で、SPPの診断基準について、世界的に一定の見解が得られていないという問題も指摘されてきている。一昨年度から、本研究において本邦のSPP症例における、疾患感受性SNVの頻度解析を進めてきた。

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、過去の我々の行った紙面によるPatient reported outcome (PRO)の結果でも示される

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PRO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。骨格筋チャンネル病患者を対象として、平成29年12月よりRudy Japanとして本格運用を開始してきた。

以上のことをふまえ、本年度は、骨格筋チャンネル病の疫学データの更新、さらに昨年度に引き続き、SPPの診断基準に関する検討とその遺伝的素因の検討を進めた。また、骨格筋チャンネル病患者を対象としたRudy Japanの運用を進めた。

B：研究方法

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SNVについて、日本人のSPP症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。同研究は、一昨年より引き続き進めてきているが、SPPの診断基準については、議論が進んできている。そこで、「ミオトニーのないことを臨床的もしくは電気生理学的に確認する」、「麻痺発作が医療記録として少なくとも2回以上あること、もしくは麻痺発作1回か

つ Prolonged exercise test で 40%以上の CMAP 低下を認めること」を診断基準に盛り込む一方、「麻痺発作中の血清カリウム値は診断基準として扱わない」とすることで、SPP の診断を明確化した。

オ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 の運用を進めた。

(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。

C：研究結果

今回、あらためて作成した SPP の診断基準により、本邦の SPP 症例は 45 例であった。既報の 9 つの TPP 疾患感受性 SNV の全てについて、そのアレル頻度を検討したところ、SPP 症例群において、有意にリスクアレル頻度が高いことが確認された。本邦の SPP 発症にも遺伝的背景が存在することが示唆された。

本研究では、本邦における骨格筋チャンネル病の集積を行ってきており、2016 年末までに 105 家系の確定診断例を集積している。そのうち低カリウム生周期性四肢麻痺 (HypoPP) は計 28 家系、その内訳は *CACNA1S* 遺伝子変異による HypoPP1 が 16 家系、*SCN4A* 遺

伝子変異による HypoPP2 が 12 家系であった。欧米での HypoPP は、ほとんどが HypoPP1 であり、HypoPP2 は全体の 10%程度にとどまると言われていることから、本邦では HypoPP2 症例が相対的に多い傾向があった。また、欧米での SPP 頻度は全 HypoPP の 20 - 30%といわれているが、本邦の孤発性周期性四肢麻痺(SPP)は 43 例 (61%) と欧米で言われている数字より多い傾向にあることがわかった。本年度は、あらたに 22 症例の骨格筋チャンネル病の集積が得られ、HypoPP1、HypoPP2、先天性ミオトニー、Andersen-Tawil 症候群で一例ずつ新規変異による症例を見出した。そのうち、Andersen-Tawil 症候群の症例については、既知の病原遺伝子変異と新規の変異の Double mutation であったため、その病原性について検討し、学会発表を行った。その他の症例については、今後、その病原性の確定や、臨床症状などについて検討を進める。

5 年以上更新されていなかった、Gene Review Japan の先天性ミオトニーの項について、日本語訳を行い、情報を更新した。

骨格筋チャンネル病を対象に、ダイナミック Consent を特徴とする Rudy Japan を、平成 29 年 12 月 1 日に正式運用を開始した。同時期より、Web を通じた患者フォーラムを定期的開催する試みを進めた。平成 31 年 3 月末時点で仮登録を含め、総数 20 名の登録患者で、順調に増加している。

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 と、*KCNJ2* 遺伝子の発現、また甲状腺ホルモンとの関与などを示唆する報告も少しずつ出てきている。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。

本邦における骨格筋チャンネル病の疫学研究を進めることで、欧米との違いが鮮明になってきた。本邦での特徴としては、HypoPP 2 の多さや SPP の多さ、また新規で見つかる変異の特異性などが挙げられる。

骨格筋チャンネル病を対象に、Rudy Japan の正式運用を開始し、同時期より、Web を通じた患者フォーラムを定期的を開催する試みを進め、順調に登録患者が増えてきている。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。

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。今後も、本邦における骨格筋チャンネル病の集積は重要である。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

久保田智哉、高橋正紀 「Chapter 2 - 診断トレーニング(筋疾患) 12. 周期性四肢麻痺」楠進、園生雅弘、清水潤編 『脳神経内科医のための末梢神経・筋疾患診断トレーニング』アプローチ 南江堂 印刷中

久保田智哉、高橋正紀 遺伝性周期性四肢麻痺 日本医師会編 指定難病ペディア 2019 診断と治療社 印刷中

久保田智哉、高橋正紀 非ジストロフィー性ミオトニー症候群 日本医師会編 指定難病ペディア 2019 診断と治療社 印刷中

久保田智哉、高橋正紀 周期性四肢麻痺 有限会社エイド出版編 今日の疾患辞典 株式会社プレジジョン 印刷中

2：学会発表

高橋 正紀, 仲座 真希, 北村 友梨, 古田 充, 久保田 智哉, 佐々木 良元 Analysis of genetic background for sporadic periodic paralysis in Japanese. 第 59 回日本神経学会学術大会 札幌 2018 年 5 月 26 日

Kokunai Y, Sasaki R, Nakaza M, Kubota T, Takahashi MP. Novel insights into the pathomechanism of periodic paralyses and myotonic disorders. The 11th Japanese-French Workshop “New insights in personalized medicine for neuromuscular diseases: from basic to applied myology” 2018.06.14 NCNP Kodaira, Tokyo

仲座真希、久保田智哉、佐々木良元、高橋正紀 本邦における筋チャンネル病の遺伝的特徴と患者 QOL について 日本筋学会第 4 回学術集会 2018 年 8 月 10 - 11 日 (川崎医科大学、岡山)

Tomoya Kubota, Ryogen Sasaki, Masanori P. Takahashi Skeletal muscle channelopathy in Japan. Channelopathy 2018 (Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago) Jun 24, 2018 – Jun 26, 2018.

山内亨祐、福村忍、川鍋陽、山本晃代、仲座真希、久保田智哉、加藤辰輔、佐々木良元、岡村康司、高橋正紀 遺伝学的検査により同定された Andersen-Tawil 症候群家計における新規遺伝子変異 V296F とその機能解析 第 48 回日本臨床神経生理学会学術大会 2018 年 11 月 8 - 10 日 (東京ファッションタウンビル、東京)

濱川菜桜、古結敦士、山崎千里、磯野萌子、久保田智哉、高橋正紀、真鍋史郎、武田理宏、松村泰志、今村幸恵、岩本和真、秀道広、加藤和人 ICT を利用した患者参画型の医学研究の実践 第 6 回難病ネットワーク学会 岡山 2018 年 11 月 16 日

3 . その他

仲座真希、高橋正紀 先天性ミオトニー (日本語訳) Gene review Japan, <http://grj.umin.jp/grj/mytonia-congenita.htm> 2019 年 1 月 18 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：平澤 恵理¹⁾

共同研究者：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。引き続き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トンパク質の発現量の関係を検証し、診断および診療の手引きを整備していく。

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、診断基準を見直した。継続的に神経内科学会より承認された診断の手引き書を関連領域学会に展開し、症例蓄積するとともに、整備していく。

（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

これまで神経内科以外の診療科より発掘された dyssegmental dysplasia (DD)の長期生存例について各施設で解析された遺伝子診断情報を得るための倫理申請を整備し、情報を集約した。遺伝子解析で、4例に共通した *HSPG2* 変異が検出され、この変異をホモ接合で持つ症例は骨変化が重度であり、臨床的に DDSH と診断されていた。

D : 考察

DD と SJS は perlecan 欠損に起因する疾患スペクトラムと考えられるが、現時点では DD と SJS の鑑別基準が不明確である。本研究においては、遺伝子およびタンパク発現レベルは重症度と相関する可能性が見出された。

E : 結論

臨床所見に加えて、perlecan の遺伝子・タンパク質発現レベルによる疾患分類を再検証することで、稀少疾患に対する難病申請や治療開発に役立つものと思われた。骨軟骨領域では DDSH の良性型として Dyssegmental dysplasia Rolland-Desbuquois type (DDR) という疾患概念があり、SJS との関連性も診療科横断的にする必要があったと思われた。

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

- 1 Ikeuchi T, de Vega S, Forcinito P, Doyle AD, Amaral J, Rodriguez IR, **Arikawa-Hirasawa E**, Yamada

Y.Extracellular Protein Fibulin-7 and Its C-Terminal Fragment Have In Vivo Antiangiogenic Activity. *Sci Rep.* 2018 Dec 5;8(1):17654. doi: 10.1038/s41598-018-36182-w.

- 2 Yamashita Y, Nakada S, Yoshihara T, Nara T, Furuya N, Miida T, Hattori N, **Arikawa-Hirasawa E**. Perlecan, a heparan sulfate proteoglycan, regulates systemic metabolism with dynamic changes in adipose tissue and skeletal muscle. *Sci Rep.* 2018 May 17;8(1):7766. doi:10.1038/s41598-018-25635-x.
- 3 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.* 2018 Apr 10;17(2):138-144. doi: 10.2463/mrms.mp.2017-0031. Epub 2017 Dec 7. [Epub ahead of print] PMID: 29213008
- 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. 2018 Apr
10;17(2):138-144 doi:
10.1007/s00383-017-4181-5.
- 5 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. 2018Feb;34(2):137-141. Doi
10.1007/s00383-017-4180-6.

2 : 学会発表

1. Susana de Vega, Akihito Kondo,
Mario Suzuki, Eri Arikawa-Hirasawa
and Yasunori Okada Fibulin-7
overproduction contributes to glioma
vascularization via interaction with
angiopoietin-1 第 107 回日本病理学会総
会. 平成 30 年 6 月 2-23 日札幌
2. 加藤可那、ケレベール オレリアン、鈴木
佑治、平澤恵理 自閉症モデルマウス大
脳皮質体性感覚野におけるコンドロイチ
ン硫酸構造の欠損とオリゴデンドロサイ
ト分化パターンの関連平成 30 年 6 月 29-
30 日 50 回日本結合組織学会 福岡
3. 大野竜暉、吉村祐輔、辻裕介¹オレリア
ン・ケレベール、平澤(有川)恵理 脱細胞
脳組織を用いた 3 次元神経新生モデルの
最適化 平成 30 年 6 月 29-30 日 第 50
回日本結合組織学会 福岡
4. 須藤壘、厚澤雄二、下野知性、服部俊治
水野一乗、中田智史、平澤恵理関節構造
を残した脱細胞化マウス骨格筋標本の作
製平成 30 年 6 月 29-30 日 第 50 回日本
結合組織学会 福岡

5. 中田智史、山下由莉、秋葉星哉、平澤(有
川)恵理 脱細胞骨格筋を用いた筋細胞 3D
培養系技術の開発 第 4 回日本筋学会、
倉敷 平成 30 年 8 月 10-11 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

先天性筋無力症候群

研究分担者：大野 欽司

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ーと協調して本邦における 11 例の先天性筋無力症候群疑いの解析を行った。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・治療指針の情報を確認した。ミスセンス変異解析ツールのさらなるファインチューニングを行い、公開に向けてウェブサービスプログラムを作成した。

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の正確さ即時性の確認を行った。

本邦の先天性筋無力症候群の新規発掘のために、候補遺伝子が類推可能な場合には、候補遺伝子の 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に構築した(未公開)。

(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掲載された一般向けの病気の解説、医療従事者向けの診断・治療指針の情報の正確さ即時性の確認を行った。

神経筋疾患患者登録 Remudy の先天性筋無力症候群のレジストリーへの登録を行うべく、11 例の新規 CMS 疑い症例の解析を行った。ならびに過去の CMS 症例の WES 解析・WGS 解析を行った。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。Leave-one-out cross validation により検証を行った。iMSVM は感度 0.925・特異度 0.886 を達成し、既存の 26 種類のいずれの予測ツールよりも優れていた。CMS の原因となる DOK7, MUSK, AGRN の 36 種類の病原性遺伝子変異と 69 種類の正常 SNVs を使った検証でも感度 0.889・特異度 0.870 と期待される値を示した。ウェブサービスプログラムを作成し公開に向けた準備を行った。

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 の情報の正確さ即時性を確認した。機械学習法によるミスセンス変異予測ツールは CMS のみならず各種遺伝性疾患の病原遺伝子変異の解析に有用であることが期待される。

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、「NPO 法人筋無力症患者会」の協力を得て本邦 CMS のシークエ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. Takeuchi A, Iida K, Tsubota T, Hosokawa M, Denawa M, Brown JB, 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* 2018, 23: 1326-1341.
- Li J, Ito M, Ohkawara B, Masuda A, Ohno K. Differential effects of spinal motor neuron-derived and skeletal muscle-derived Rspo2 on acetylcholine receptor clustering at the neuromuscular junction *Sci Rep* 2018, 8: 13577.
 - Okura T, Ohkawara B, Takegami Y, Ito M, Masuda A, Seki T, Ishiguro N, Ohno K. Mianserin suppresses R-spondin 2-induced activation of Wnt/ β -catenin signaling in chondrocytes and prevents cartilage degradation in a rat model of osteoarthritis. *Sci Rep* 2019, 9: 2808.

【Reviews】

- Ito M, Ohno K. Protein-anchoring therapy to target extracellular matrix proteins to their physiological destinations. *Matrix Biol*, 2018, 68-69: 628-636. (査読有)

2 : 学会発表

【Presentations at Scientific Meetings (Invited)】

- Ohno K, Masuda A
Splicing regulations in neuromuscular diseases
11th Japanese-French Workshop on Muscular Dystrophies
Kodaira, Tokyo
June 14-16, 2018
- Ohno K
Congenital myasthenic syndromes
15th International Congress of Neuromuscular Diseases
Vienna, Austria
July 6-10, 2018

【Presentations at Scientific Meetings】

- Takeuchi A, Iida K, Hosokawa M, Denawa M, Ito M, Ohno K, Hagiwara M
Loss of Sfpq causes long-gene transcriptopathy in the brain
23rd Annual Meeting of the RNA Society (Platform), Alameda, California, USA
May 29 - June 3, 2018
- Christensen LL, Doktor TK, Masuda A, Ohno K, Andresen BS
A global binding map of hnRNP A2/B1
23rd Annual Meeting of the RNA Society (Poster), Alameda, California, USA
May 29 - June 3, 2018

- Osawa Y, Matsushita M, Mishima K, Ishiguro N, Ohno K, Kitoh H
Bone formation was promoted in mouse model of distraction osteogenesis with gain-of-function mutation in fgfr3
ORS 2018 Annual Meeting (Poster), New Orleans, Louisiana, USA
Mar 10-13, 2018
- Kusano T, Nakatani M, Uezumi A, Ishiguro N, Ohno K, Yamada H, Tsuchida K
Drug X inhibits heterotopic ossification by suppression of Bmp2-smad 1/5/8 signaling
ORS 2019 Annual Meeting (Poster), Austin, Texas, USA
Feb 2-5, 2019
- Kambara S, Ohkawara B, Koshimizu H, Imagama S, Ishiguro N, Ohno K
Zonisamide blocked mild cervicalspondylotic myelopathy progression in chronic compression rat model
ORS 2019 Annual Meeting (Poster), Austin, Texas, USA
Feb 2-5, 2019

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

自己貪食空胞性ミオパチーの調査研究と「診療の手引き」作成

研究分担者：杉江 和馬^{1)・2)}

共同研究者：小牧 宏文²⁾、江浦 信之¹⁾、塩田 智¹⁾、井口 直彦¹⁾
七浦 仁紀¹⁾、森 英一朗³⁾、西野 一三⁴⁾

1. 奈良県立医科大学 脳神経内科学講座
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
3. 奈良県立医科大学 未来基礎医学講座
4. 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

研究要旨

自己貪食空胞性ミオパチーの本邦での実態を明らかにするため、自己貪食空胞性ミオパチー全国実態調査(2010年)の追跡調査を実施し、併せて、本疾患の「診療の手引き作成」を目指した。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。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。一方、遺伝学的に確定したXMEA患者は、4家系12例を見出した。さらに、成人発症型1家系1例を確認した。上記解析結果を踏まえて、診療の手引きを作成した。

A.研究目的

自己貪食空胞性ミオパチー(AVM)は、原発性のライソゾーム機能異常からオートファジー機構の異常を来す筋疾患で、筋鞘膜の性質を有する特異な自己貪食空胞(AVSF)を特徴とする。AVSFは、疾患特異性が高く、ポンペ病(糖原病2型)でみられる自己貪食空胞やrimmed vacuoleとは異なる性質である。

代表疾患の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)。

AVMには、Danon病以外にも、過剰自己貪食を伴うX連鎖性ミオパチー(X-linked myopathy with excessive autophagy: XMEA)や先天性・乳児型・成人型AVMがある。私たちは、2010年に厚生労働科学研究費補助金「自己貪食空胞性ミオパチー」研究班(研究代表者 杉江和馬)の研究助成を得て全国実態調査を行った。そして、2017年に全国で追跡調査を実施した。本調査の集計結果の解析を行い、AVMの実態を明らかに

して、本疾患の「診療の手引き」の作成を目指した。

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症例について、2017年に全国で追跡調査を実施した。また、新規のAVM症例を見出して、その臨床病態と治療状況を調査した。

さらに、本疾患を診療する上で必要な診断基準や臨床検査、治療について盛り込んだ「診療の手引き」の作成を目指した。

(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て、研究を遂行した。

C.研究結果

2011年と2017年の全国実態調査の集計結果より、本邦においてDanon病患者20家系39例(男:女=17:22)を確認し、現在、12家系19例(男:女=8:11)が生存していた。死亡していた20例の死因は、心不全が19例で、悪性腫瘍が1例であった。また別の1例を除く残り全例が心筋症を有し、一部は重症心不全を呈した。女性1例において心臓移植が実施され、5例が移植待機例であった。左心補助人工心臓植込み例も含まれていた。発症における国内での地域

の分布差はなく、LAMP-2 遺伝子変異部位も、2家系を除いて、すべての家系で異なっていた。また de novo と考えられる家系が10家系で認められた。

一方、原因遺伝子VMA21の変異を見出して遺伝学的に確定したXMEA患者は、4家系12例を見出した。さらに、成人発症型1家系1例を確認した。

D.考察

今回追跡調査を行った全国実態調査の結果から、Danon病の男性患者では、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、女性患者は、10歳前後~30歳代で発症し、20歳前後~40歳代に心不全で死亡していた。女性では、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。

過去に、乳児型AVM、先天性AVMと診断していた2家系から、XMEAの原因遺伝子であるVMA21の遺伝子変異を見出し(Munteanu I, Nishino I, et al. Neuromuscul Disord, 2017; Munteanu I, Nishino I, et al. Neurology, 2015) これら2疾患がXMEAのアレル病であることが明らかになった。さらに、既存の臨床病型以外の症例も複数例見出しており、今後、臨床病型の再分類を検討する必要があると考える。

上記の全国実態調査結果を踏まえて、AVMの診療の手引きを作成した(図)。目次としては、1.自己貪食空胞性ミオパチーとは、1)概念・定義、2)診断、3)治療、4)鑑別診断、5)参考文献;2.疾患概要;3.診断基準、1)ダノン病、2)XMEA;4.重症度分類、1)身体機能的評価 Barthel index、2)心機能評価 NYHA 分

- | | |
|---|---|
| <p>8) Kataoka H, Sugie K. Does istradefylline really have a dystonic mechanism? J Neurol Sci. 2018 May 15;388:233-234.</p> <p>2. 学会発表</p> <p>1) Sugie K, Komaki H, Onoue K, Eura N, Shiota T, Tsukaguchi H, Namatame S, Kiriyama T, Ugawa Y, Saito Y, Nonaka I, Nishino I. Clinical characteristics, management, and outcomes of Danon disease: A nationwide survey in Japan. The 4th Congress of the European Academy of Neurology (EAN2018), Lisbon, Portugal, June 16-19, 2018.</p> <p>2) Sugie K, Omoto M, Eura N, Shiota T, Nishihara H, Kanda T. Clinicopathological study of neuropathy associated with IgA vasculitis (Henoch-Schönlein purpura). The 59th Annual Meeting of the Japanese Society of Neurology, Sapporo, Hokkaido, May 23-26, 2018.</p> <p>3) 江浦信之、塩田 智、小林恭代、形岡博史、杉江和馬 . 炎症性ミオパチーにおいて複数検出される筋炎特異的自己抗体の意義 . 第 59 回日本神経学会学術大会、札幌、北海道、2018 年 5 月 23-26 日 .</p> <p>4) 塩田 智、江浦信之、桐山敬生、泉 哲石、後藤加奈子、林由起子、西野一三、杉江和馬 . 顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー1型における脳卒中の危険因子に関する検討. 第 59 回日本神経学会学術大会、札幌、北海道、2018 年 5 月 23-26 日 .</p> | <p>1.特許取得
なし</p> <p>2.実用新案登録
なし</p> <p>3.その他
なし</p> |
|---|---|

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定含む）

封入体筋炎の鑑別疾患としてのサルコイドーシス

研究協力者：森 まどか¹⁾

共同研究者：宮崎 将行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 脳神経内科
2. 国立精神・神経医療研究センター病院 神経研究所疾病研究第一部
3. 国立精神・神経医療研究センター病院 メディカルゲノムセンター

研究主旨：慢性ミオパチー型サルコイドーシス (chronic sarcoid myopathy : CSM)はサルコイドミオパチーの中で最も頻度が高い。CSM に対する免疫治療は症状の進行予防に有効である。一方、封入体筋炎 (sporadic inclusion body myositis : sIBM)は治療法が確立していない疾患で、CSM と治療方針が異なる。sIBM では指屈筋と大腿四頭筋が選択的に障害されるのに対し、CSM は通常近位筋有意の筋力低下を取り sIBM と異なることが多い、sIBM 様の症状を呈した CSM の症例を経験したため報告する。またサルコイドーシスを診療ガイドラインへの鑑別疾患としての掲載を提唱する。

A：研究目的

封入体筋炎(Inclusion body myositis, 以下 IBM)と類似した表現型を呈するサルコイドーシスについての報告は少ない。経験した症例を報告する。

B：研究方法

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 に該当し IBM が強く疑われた 81歳女性の筋力、嚥下造影検査、筋病理、全身画像を評価した。
(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。

C：研究結果

81歳の女性。出生発達に問題なし。73歳、階段が昇りにくくなり水分でむせるようになった。74歳、ペットボトルの蓋が開けられなくなった。76歳から杖歩行、80歳から屋内伝い歩きになり、81歳時に当科受診した。既往として、78歳時に他院呼吸器科で検査所見からサルコイドーシスが疑われていたが無症状のため経過観察されていた。

身体所見では、上肢は2-5指の屈筋優位に、下肢は膝関節伸展を含めびまん性に筋力低下を認めた(徒手筋力テスト(右/左)は肩関節外転 2/2、肘関節屈曲 3/3、手関節伸展 3/2、股関節屈曲 3/3、膝関節伸展 3/3、足関節背

屈 2/1)。骨格筋 CT では大腿直筋と半腱様筋が選択的に残存していた。経過と神経所見から sIBM を疑ったが、筋生検で壊死を伴わない類上皮性肉芽腫を認め、縁取り空砲は観察できず CSM と診断した。ステロイドパルスを 1クール施行し、肩関節外転の MRC が 2 から 3 に改善した。

D：考察

過去の報告ではサルコイドーシスでも嚙下障害の報告は見られており IBM の鑑別疾患として重要と考えた。

E：結論

CSM は治療可能な疾患であり sIBM と鑑別を要する。sIBM が疑われる症例では病歴や臨床症状のみに基づいて診断するのではなく、筋生検を施行する必要がある。また、両者の鑑別点として大腿筋の選択制が有用である可能性がある。

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

Clinical neurology and neurosurgery 誌
投稿中

2：学会発表

なし

自己抗体を有する病理学的に診断された封入体筋炎に対する 免疫抑制療法の有効性

研究協力者：森 まどか¹⁾

共同研究者：小牧 遼平¹⁾、小林 庸子²⁾、大矢 寧¹⁾、西野 一三^{3),4)}
高橋 祐二¹⁾

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

研究主旨：封入体筋炎（IBM）患者の 17-43%で自己抗体が陽性となるが、その意義は明らかではなく、自己抗体陽性の IBM における免疫調整療法の効果は不明である。自己抗体陽性 IBM 4 症例の臨床的特徴と治療反応性を検討し、免疫調整療法が症状の改善・維持に有効である可能性を提示した。

A：研究目的

封入体筋炎（Inclusion body myositis, IBM）患者の 17-43%で自己抗体が陽性となるが、その意義は明らかではなく、自己抗体陽性の IBM における免疫抑制療法の効果は不明である。自己抗体陽性の IBM の臨床的特徴と治療反応性を評価した。

B：研究方法

2011 年から 2018 年まで当院に入院した自己免疫疾患非合併の IBM 患者 36 例のうち、自己抗体陽性を示した 4 例を後方視的に解析した。自己抗体として、抗 SSA 抗体、抗 SSB 抗体、抗 Scl70 抗体、抗 RNP 抗体、抗 dsDNA 抗体、抗ミトコンドリア M2 抗体を選択した。

（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。

C：研究結果

平均年齢は 65.0 ± 10.0 歳（54 ~ 71 歳）で、男性 2 名、女性 2 名だった。症例 1 は抗 SSA 抗体陽性、症例 2 は抗 Scl70 抗体陽性、症例 3 は抗ミトコンドリア M2 抗体陽性、症例 4 は抗 SSA 抗体、抗 RNP 抗体陽性だった。いずれの症例においても自己抗体に関連した臨床所見は認めなかった。症例 1-3 は筋力低下の分布が IBM に非典型だった。症例 3、症例 4 で嚥下障害を認めた。治療開始年齢は 71.3 ± 10.9 歳（59 ~ 79 歳）であり、症例 1 のみ当院入院前からプレドニゾロンを内服してい

た。症例 1 は免疫グロブリン大量静注療法 (IVIG)、症例 2 はメチルプレドニゾン点滴 (IVMP)、高用量プレドニン内服、症例 3 は IVMP と IVIG、症例 4 は高用量プレドニン内服で治療を開始した。

症例 1 は、7 年の観察期間で、膝伸展筋力は軽度低下したが (67N → 24N)、歩行機能 (6 分間歩行、426m → 363m)、握力は維持された (22.2kg → 21.6kg)。症例 2 と症例 3 は、それぞれ 1 年間の観察期間と 5 ヶ月の観察期間で、6 分間歩行 (症例 2 : 470m → 403m、症例 3 : 512m → 550m)、膝伸展筋力 (症例 2 : 156.5N → 183N, 症例 3 : 308N → 291N)、握力 (症例 2 : 14.1kg → 15.1kg、症例 3 : 26kg → 24.1kg) のいずれも低下を認めなかった。症例 4 は治療後 3 ヶ月後に股関節炎、その後壊死性股関節炎と診断を受け、歩行が不可能となった。また、3 年の経過で膝伸展筋力 (19.5N → 9.7N) と握力 (8.8kg → 1.7kg) は緩徐に低下した。

自己免疫疾患非合併の自己抗体陽性 IBM において、免疫抑制療法により歩行機能低下の進行が緩徐となった症例が存在した (4 例中 3 例)。

D : 考察

自己抗体陽性 IBM と自己抗体陰性 IBM でプレドニゾンによる治療反応性に差がない (30 例中 8 例 対 17 例中 4 例) との既報告と比較して、本研究では治療反応性を有した割合が多かった。その理由として、免疫抑制療法の内容の違い、治療効果判定の違いなどが影響していると考えた。また、治療反応性を有した 3 例中 2 例は長期フォローがされておらず、長期フォローが必要である。免疫抑制治療によっても筋

力の改善を長期的には維持できないことは、治療が不十分であるか免疫抑制療法に加え異なる治療が必要なことを示唆し、自己抗体陰性 IBM の中でも治療反応性を有する症例が存在することから、現段階では自己抗体陽性 IBM がより免疫学的治療の反応性を有するという結論づけることはできないが、免疫学的機序の関与の割合が自己抗体陽性 IBM で多い可能性があり、免疫抑制療法を検討する必要があると考えた。

E : 結論

自己抗体陽性の封入体筋炎に対して、免疫抑制療法が有効である可能性がある。

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

2018 年第 16 回 Asian Oceanian Congress of Neurology (ポスター発表)

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

アルギニンによる治療検討と病理学的検討

研究協力者：橋口 昭大¹⁾

共同研究者：兒玉 憲人¹⁾、岡本 裕嗣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 脳神経内科
2. 鹿児島大学医歯学総合研究科 脳神経内科・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

封入体筋炎に対して L-arginine 投与の有効性を検討し、その治療効果判定として病理所見やバイオマーカーが参考となりうるかを検討した。L-arginine 投与を行った全 8 例中 7 例で筋力の改善が見られたが、LC3 染色含めた病理学的な差異は見られなかった。ミトコンドリア病のバイオマーカーとされる GDF-15 は封入体筋炎でも高い傾向にあり、治療効果判定のマーカーとなりうる可能性がある。

A：研究目的

封入体筋炎は、主に 50 歳以上に発症し、骨格筋に縁取り空砲を生じる難治性炎症性筋疾患である。本邦でも発症頻度は増加しており、免疫療法が検討されるが、現段階では有効な治療法は確立されていない。その筋病理において高率に ragged-red fiber (RRF) や cytochrome oxidase (CCO) 欠損線維が見られ、病態にミトコンドリア機能異常が関与していると考えられていることから、当施設では過去に L-arginine 投与の有効性について報告した。封入体筋炎における L-arginine の有効性とその病理学的背景、また評価マーカーについて検討する。

B：研究方法

2014 年から 2018 年までに当科に入院した封入体筋炎患者 9 名(男性 2 名, 女性 7 名, 平均年齢 72.7 歳)について、筋生検におけるミトコンドリア異常について検討し、L-arginine 投与の反応性との関連について検討した。また、ミトコンドリア病のバイオマーカーと言われる GDF-15(growth/differentiation factor 15) の測定を行った。

(倫理面への配慮)

ミトコンドリア機能異常を伴う神経筋疾患に対する L-arginine 投与に関する臨床研究倫理審査を受けている。症例については匿名化

し、L-arginine 投与においてはインフォームド・コンセントを得ている。

なし

2：学会発表

なし

C：研究結果

病理学的検討において、CCO 欠損線維およびSDH 濃染線維は全例で認めしたが、RRF 線維を認めたのは4例であった。LC3 免疫染色は全例で陽性であった。6例でステロイドパルスが施行され、著効は1例であった。またL-arginine 投与は7例中6例(85.7%)で有効であった。病理学的差異とL-arginine の効果には有意な関連はなかった。GDF-15 値については、ミトコンドリア病と同様に高い傾向にあった。

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

D：考察

ステロイド投与群においても非投与群においても、L-arginine 投与は有効と考えられた。LC3 免疫染色は筋線維内の封入体を検出するのに鋭敏であるが、治療効果の指標とはならないと考えられた。GDF-15 値は症例間でばらつきもあり、治療後の推移も評価することで、有効なバイオマーカーとなると考えられた。

E：結論

L-arginine は封入体筋炎の有効な治療となる可能性があるが、その治療評価においては、神経学的評価のみならずGDF-15 等のバイオマーカーの構築が必要である。

F：健康危険情報

なし

G：研究発表

1：論文発表

封入体筋炎に対する長期 IVIg 療法の有用性の検討

研究協力者：村田 顕也¹⁾

共同研究者：森 めぐみ¹⁾、森 まどか²⁾、松井 尚子³⁾、伊東 秀文⁴⁾

1. 和歌山県立医科大学 教育研究開発センター
2. 国立精神・神経医療研究センター 脳神経内科
3. 徳島大学病院 神経内科
4. 和歌山県立医科大学 脳神経内科

研究要旨

未治療封入体筋炎（s-IBM）患者に免疫グロブリン静注療法（IVIg）を反復投与し、歩行能力の推移を経時的に評価し、有用性を検討した。歩行能力の評価には、IBM-FRS の Walking の項目を用いた。IVIg 加療群、非加療群とも、症例登録時の歩行状態は Intermittent use of an assistive device であった。IVIg 加療群では、非加療群に比べ、初発症状出現から杖・歩行器・車椅子を使用するまでの期間がいずれも延長していた。以上より、本治療は s-IBM 患者の歩行能力の維持に有効であると考えられた。

A：研究目的

封入体筋炎（s-IBM）患者に長期免疫グロブリン静注療法（IVIg）を施行し、有用性を検討した。

B：研究方法

対象は、本学会が制定した封入体筋炎診断基準の Definite IBM の条件を満たす 16 例であった。全例ステロイドやその他の免疫調整薬の使用はなかった。内訳は、大量免疫グロブリン静注療法（400mg/kg/日・5 日間 1 をコース）を、2～6 ヶ月毎に施行した加療群 6 名（男性 4 例、女性 2 例、発症年齢 65.6 ± 9.2 歳、平均罹病期間 6.9 ± 3.6 年）、加療群の免疫グロブリン平均投与期間は 6.9 ± 3.3 年、

平均投与回数は 25.5 ± 15.2 コースであった。

両群間で IBM-FRS（Jackson et al. Muscle Nerve, 2008）の Walking の項目

4: Normal

3: Slow or mild unsteadiness

2: Intermittent use of an assistive device (AFO, cane walker)

1: Dependent on assistive device

0: Wheelchair dependent

の推移を Kaplan-Meier 法で比較し、ロジック検定を行った。

（倫理面への配慮）

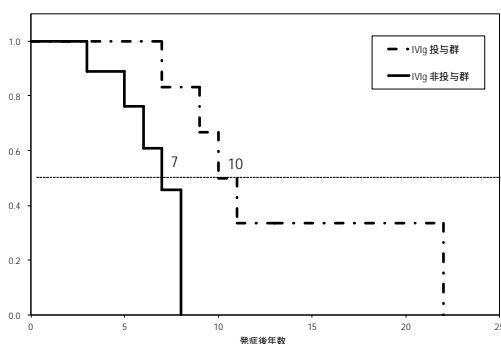
各患者に対し、病理サンプル取得時に研究に用いられることを説明したうえサンプルを

採取した。また、発表時には個人情報が入りできない形で公開するよう配慮した。

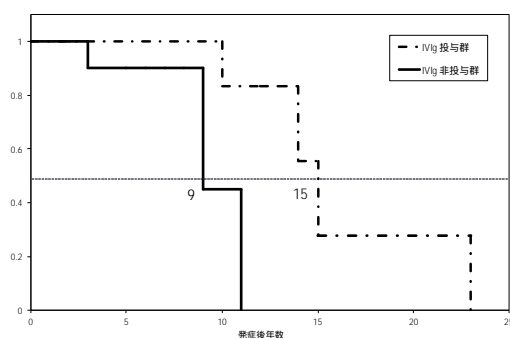
C：研究結果

IVIg 加療群・非加療群とも症例登録時の IBM-FRS は 2 であった。初発症状出現後、IBM-FRS が 1 または 0 に至るまでの期間の中央値は、加療群は 10 年・15 年、非加療群は 7 年・9 年であり、加療群は非加療群に比べいずれも有意に延長していた(図 1、図 2)。

また発症年齢が 50 歳代の 60 歳代の群にわけて比較すると、非加療群ではいずれも既報告の s-IBM の自然経過と同等の経過で進行していた。加療群では、発症年齢が 50 歳代の症例は 60 歳代の症例に比べ症状進行が緩徐であった(表 1)。



(図 1 . IBM-FRS : 1 に至るまでの期間)



(図 2 . IBM-FRS : 0 に至るまでの期間)

(表 1 . 発症年齢と歩行補助具に依存するまでの期間)

Decade year	Elapsed time from symptom onset to walker use, Years: mean±SD		
	Peng (Neurology 2000)	Our case	
		IVIg treated	IVIg untreated
50-59	8.3±4.9 (n=38)	14.5±7.5 (n=3)	6.5±1.5 (n=4)
60-69	6.8±5.5 (n=22)	10.0±0.0 (n=2)	7.5±0.8 (n=3)

D：考察

今回の検討により、s-IBM 患者に対する IVIg 長期療法は、歩行能力の低下を遅らせ、歩行器や車椅子に依存するまでの期間を有意に延長することが明らかとなった。

s-IBM では同じ筋群であっても筋障害の程度に差がある。そのため、四肢の筋力評価を全体的に評価する徒手筋力テスト(MMT)では、各筋群の改善の程度が相殺されてしまい、筋力改善の程度が検出できない懸念がある。

IVIg の効果を述べた既報告において、筋力改善作用が明確でなかった理由の一つとして、MMT を主体とした評価法を用いたことが推察された。従って、s-IBM の筋力評価は、より総合的な評価法が有用である。今回、我々は IBM-FRS の中の歩行の項目に注目することで、IVIg 療法の有効性を確認し得た。

さらに、s-IBM は発症年齢が若いほど症状の進行も緩徐であることから、IVIg 治療も若年発症の症例に対し、かつ早期から開始するのがより効果的であると推測される。今回は対象患者が少数であり、さらに症例数を増やして検討する必要がある。

E：結論

IVIg 加療群は非加療群に比べ、歩行障害の進行が緩徐であり、初発症状発現後、杖・歩行器・車椅子を使用するまでの期間がいずれ

も延長していた。以上のことから、IVIg 長期投与は、s-IBM の症状進行を遅らせる可能性が示唆された。

F : 健康危険情報

患者に実施した MRI 検査や歩行能力の評価は、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

1. Mukaino A, Minami H, Isomoto H, Hamamoto H, Ihara E, Maeda Y, Higuchi O, Okanishi T, Kokudo Y, Deguchi K, Sasaki F, Ueki T, Murata KY, Yoshida T, Kinjo M, Ogawa Y, Ido A, Matsuo H, Nakao K, Nakane S. Anti-ganglionic AChR antibodies in Japanese patients with motility disorders. J Gastroenterol, 53: 1227-1240, 2018
2. Shima T, Yamamoto Y, Kanazawa N, Murata KY, Ito H, Kondo T, Yuan J, Hashiguchi A, Takashima H, Furukawa F : Repeated hyperhidrosis and chilblain-like swelling with ulceration of the fingers and toes in hereditary sensory and autonomic neuropathy type II. J Dermatol. 45: e308-e309, 2018
3. Hosokawa M, Murata K, Horonishi M, Koh J, Nishioka K, Nakao N, Ito H: Superficial siderosis associated with duplicated dura mater detected by

CISS reverse MRI. Journal of neurological science, 392: 38-43, 2018

4. Li F, Ayaki T, Ueda S, Nagai H, Murata K, and Takahashi R. Nivolumab causes focal muscular inflammation without electrophysiological or muscle magnetic resonance imaging findings. Neurology and clinical neuroscience, 6: 112-114, 2018

2 : 学会発表

1. Megumi Mori, Ken-ya Murata, et al. Clinical and pathological features in patients with Nakajo-Nishimura syndrome and inclusion body myositis. The 19th International Congress of Neuropathology, Tokyo, Sep. 2018.

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

抗 NT5C1A 抗体陽性封入体筋炎患者の臨床的特徴

研究協力者：山下 賢

共同研究者：俵 望、池田 徳典、張 子微、原 健太郎、張 霄、
道鬼 つかさ、安東 由喜雄

熊本大学大学院生命科学研究部神経内科学

研究要旨

封入体筋炎（sIBM）の病態として炎症と変性機序のクロストークが推測されているが、詳細なメカニズムは不明である。近年、sIBM 患者血清・血漿中に抗 cytosolic 5'-nucleotidase 1A（NT5C1A）抗体が検出されることが報告され、病態解明の端緒となることが期待されている。本研究では、sIBM の病態における本抗体の意義を解明することを目的に、本抗体陽性および陰性患者の臨床病理学的特徴を比較した。抗体陽性群では、男性、女性ともに握力左右差の絶対値が有意に大きく、非壊死性線維を包囲する内鞘へのリンパ球浸潤の頻度が高い傾向が示された。本抗体を有する sIBM 患者では上肢筋力低下が重症化する可能性があり、本疾患の病態の増悪因子であることが推測された。

A：研究目的

封入体筋炎（sporadic inclusion body myositis: sIBM）は、高齢者に好発する難治性進行性筋疾患であり、手指屈筋や大腿四頭筋の筋力低下と筋萎縮を特徴とする。本疾患は炎症性筋疾患に分類されると同時に筋変性疾患の性質も有しており、本疾患の病態として炎症と変性機序のクロストークが推測されている。

近年、33～80%の sIBM 患者血清・血漿中に抗 cytosolic 5'-nucleotidase 1A（NT5C1A）抗体が検出されるとの報告が相次いでいるが、その病因的意義は十分に解明されていない。

本研究の目的は、本抗体陽性および陰性の sIBM 患者の臨床病理学的特徴を比較することによって、sIBM の病態における本抗体の意義を解明することである。

B：研究方法

臨床的に sIBM が疑われ、「封入体筋炎患者に対する新規血清診断法の開発」研究に同意された患者血清連続 205 検体について、cell-based assay（CBA）法（Yamashita S., Tawara N. *Methods Mol. Biol.* 2019）を用いて、抗 NT5C1A 抗体の有無を解析した。抗体陽性および陰性の sIBM 患者について、以

下のパラメータに関して臨床病理学的特徴を比較した。

各パラメータ: 年齢、男女比、罹病期間、初発症状、筋力低下の分布(膝伸展の筋力 < 股関節屈曲の筋力、手指屈筋の筋力 < 肩外転の筋力、握力(右、左)、握力左右差、病理所見(縁取り空胞筋線維、非壊死性線維を囲む内鞘へのリンパ球浸潤、非壊死性線維内部へのリンパ球浸潤、針筋電図、嚥下障害、自己免疫性疾患の合併、生活習慣病、抗 HTLV-I 抗体、抗 HCV 抗体、肺機能検査 (VC, %VC, FVC, %FVC)、IBMFRS 各スコア

(倫理面への配慮)

本研究の実施にあたっては、承認番号第 937 号「封入体筋炎患者に対する新規血清診断法の開発」および承認番号第 1124 号「封入体筋炎の病態解明と治療法の開発に関する研究」として、平成 30 年 4 月 27 日人を対象とする医学系研究疫学・一般部門倫理委員会にて承認されている。

C: 研究結果

連続 205 検体のうち、ENMC2011 基準において clinicopathologically defined 33 例、clinically defined 51 例、probable 38 例、非該当が 83 例であり、また厚労省 IBM 班診断基準では definite 90 例、probable 42 例、possible 4 例、非該当 69 例であった。担当医が sIBM と診断した 159 例で抗 NT5C1A 抗体の有無を解析すると、69 例 (43.4%) が陽性であった。

抗体陽性群では、男性、女性ともに握力左右差の絶対値が有意に大きく (表 2)、非壊死性線維を包囲する内鞘へのリンパ球浸潤の頻度が高い傾向が示された (表 3)。その他

のパラメータについては、有意差は見られなかった。

抗 NT5C1A 抗体の有無を目的変数としたロジスティック回帰分析により、年齢、性別、罹病期間を調整因子とした時の握力左右差の絶対値のオッズ比を検討すると、抗体陽性群は陰性群に比して握力の左右差絶対値が 1.18 倍となることが示された。

結果 (1)

	NT5C1A negative n = 90	NT5C1A positive n = 69	P Value
年齢 (歳), 中央値, 四分位範囲	63.00 (56.00, 70.00)	63.00 (56.00, 67.00)	0.51
女性 / 男性	42 / 48	25 / 44	0.20
罹病期間 (月), 中央値, 四分位範囲	62.73 (33.76, 103.00)	54.67 (37.07, 93.43)	0.72
初発症状			
階段が昇りにくい (%)	39 (43.3)	26 (37.7)	0.52
歩行が不安定または遅い (%)	31 (34.4)	21 (30.4)	0.61
指先が使いにくい (%)	14 (15.6)	13 (18.8)	0.67
字が書きにくい (%)	1 (1.1)	2 (1.4)	0.58
飲み込みにくい (%)	7 (7.8)	6 (8.7)	1.00
その他 (%)	18 (20.0)	16 (23.2)	0.70

結果 (2)

	NT5C1A negative	NT5C1A positive	P Value
筋力低下			
膝伸展の筋力 < 股関節屈曲の筋力 (%)	64 (71.9)	49 (71.0)	1.00
手指屈筋の筋力 < 肩外転の筋力 (%)	64 (71.1)	53 (76.8)	0.47
握力 男性 (右)	12.80 (7.50, 20.00)	12.55 (8.03, 20.30)	0.92
握力 男性 (左)	11.00 (6.00, 16.00)	9.25 (5.83, 16.00)	0.76
握力 女性 (右)	10.00 (5.95, 13.00)	11.90 (9.10, 15.00)	0.25
握力 女性 (左)	7.70 (3.00, 10.50)	8.90 (5.80, 12.00)	0.37
握力左右差 (絶対値) 男性	2.00 (0.50, 5.00)	4.45 (2.00, 6.00)	0.029
握力左右差 (絶対値) 女性	2.00 (0.90, 3.00)	3.00 (2.55, 4.05)	0.006

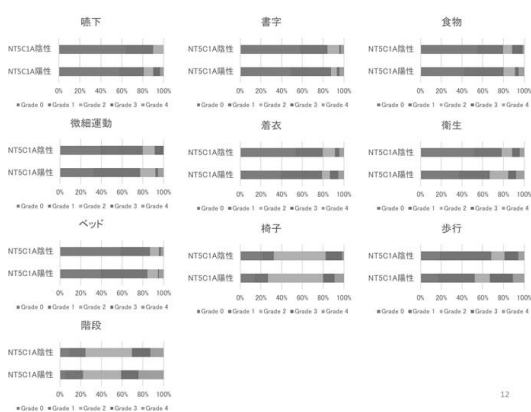
結果 (3)

	NT5C1A negative	NT5C1A positive	P Value
病理所見			
縁取り空胞を伴う筋線維 (%)	56 (62.9)	44 (64.6)	0.81
非壊死性線維を囲む内鞘へのリンパ球浸潤 (%)	55 (61.1)	49 (71.0)	0.06
非壊死性線維内部へのリンパ球浸潤 (%)	49 (54.4)	37 (53.6)	1.00
針筋電図			
早期動員, PSW / Fibrillation / ORD (%)	74 (82.2)	47 (68.1)	0.07
嚥下障害 (%)	35 (38.9)	21 (30.4)	0.31
自己免疫疾患の合併 (%)	16 (17.8)	8 (11.6)	0.37
生活習慣病 (%)	34 (37.8)	20 (29.0)	0.53
HTLV-1 (%)	4 (4.4)	3 (4.3)	1.00
HCV (%)	15 (16.7)	6 (8.7)	0.16

結果(4)

	NT5C1A negative		NT5C1A positive		P Value
	男性	女性	男性	女性	
肺機能検査					
VC, 中央値	3310 (2980, 3650)	2150 (1725, 2705)	3190 (2795, 3875)	2620 (2300, 3035)	男性 0.95 女性 0.021
%VC, 中央値	93.35 (79.3, 103.9)	94.3 (76.8, 111.3)	98.9 (85.0, 105.6)	106.9 (93.35, 120.9)	男性 0.26 女性 0.07
FVC, 中央値	3200 (2950, 3460)	1970 (1740, 2530)	3050 (2665, 3775)	2440 (2250, 2930)	男性 0.98 女性 0.021
%FVC, 中央値	88.8 (79.1, 103.3)	88.1 (79.3, 111.7)	92.5 (75.5, 103.5)	103.3 (86.4, 115.3)	男性 0.90 女性 0.13

11



12

D: 考察

sIBM の病態機序は未解明のままであるが、変性機序を支持する最近のエビデンスとして、ミスフォールディング蛋白や小胞体ストレスの関与および RNA 代謝異常、オートファジー関連遺伝子多型との関連性などが挙げられる。一方、炎症機序に関するエビデンスとして、大顆粒性 T リンパ球の関与および HLA-DRB1 アレルとの関連性、そして抗 NT5C1A 抗体の発見が重要であり、病態解明の端緒となることが期待されている。

2011 年に sIBM 患者血漿中に約 43 kDa の骨格筋蛋白を認識する自己抗体が存在すると報告されたが、当時はその標的抗原は未同定であった (Salajegheh M, et al. PLoS One. 2011)。2013 年になって、この標的抗原が NT5C1A であることが 2 つのグループにより

同定された (Larman HB, et al. Ann Neurol. 2013; Pluk H, et al. Ann Neurol. 2013)。ドットプロット法を用いた抗体測定では、カットオフ値に応じて sIBM 診断の感度は 34~70%、特異度は 92~98% であると報告された

(Larman HB, et al. Ann Neurol. 2013)。その後本患者血清中には IgG 型のみならず IgA や IgM 型抗体も存在し、これら 3 つのサブタイプの測定により診断感度が 76% まで上昇することが示された (Greenberg SA. Muscle Nerve. 2014)。2013 年の報告以降、異なる手法による本抗体の検出に関する報告が相次いでいる。いずれの測定法においても sIBM 患者に高い陽性率を示す一方で、同抗体は筋症状のないシェーグレン症候群や全身性エリテマトーデスなどの自己免疫性疾患患者においても検出される (Herbert MK, et al. Ann Rheum Dis. 2016; Lloyd TE, et al. Arthritis Care Res (Hoboken). 2016)。今後、同抗体の測定が sIBM の診断精度向上に寄与するか否かを明らかにする必要があるが、現時点では同抗体測定はその特異度の高さから sIBM の診断に非常に有用と考えられる。

本抗体陽性患者の臨床的特徴として球麻痺や顔面筋障害、呼吸筋障害などの運動機能障害がより強く (Lloyd TE, et al. Arthritis Care Res (Hoboken). 2016)、致死率が高いと報告されている (Lilleker JB, et al. Ann Rheum Dis. 2017)。また筋病理学的解析では、シトクロムオキシダーゼ (COX) 欠損線維の頻度が高いこと (Lilleker JB, et al. Ann Rheum Dis. 2017) や、タイプ 線維優位の筋萎縮が顕著であるとの報告がある (Tawara N, et al. Ann Neurol. 2017)。一方、若年性筋炎患者においても比較的高頻度に本抗体が陽性となる症例が含まれており、抗体陽性例では重篤な呼吸器症状や頻回の入

院、多量の治療薬との関連性が示されている (Yeker RM, et al., *Ann Rheum Dis.* 2018)。すなわち本抗体は sIBM に関わらず、筋炎の重症度を反映する指標となる可能性もあり、今後より多数例の炎症性筋疾患患者における評価が必要と考える。

E : 結論

本抗体を有する sIBM 患者では上肢筋力低下が重症化する可能性があり、本疾患の病態の増悪因子であることが推測される。

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. Yamashita S., Tawara N. Determination of cN1A autoantibodies by cell-based immunofluorescence cytochemistry. *Methods Mol. Biol.*, 1901, 89-94 (2019).
2. Kurisaki R., Ueyama H., Maeda Y., Sakamoto T., Nakahara K., Nakane S., Yamashita S., Ando Y.; 2016 Kumamoto Earthquake PD Study Group. Impact of major earthquakes on Parkinson's disease. *J. Clin. Neurosci.*, 61, 130-135 (2019).
3. Mukaino A., Tsuda M., Yamashita S., Kosaka T., Wada K., Ando Y. Cerebrotendinous xanthomatosis presenting with extensive cerebral cortex symptoms: A case report. *Clin. Neurol. Neurosurg.*, 174, 217-219 (2018).
4. Tawara N., Yamashita S., Kawakami K., Kurashige T., Zhang Z., Tasaki M., Yamamoto Y., Nishikami T., Doki T., Zhang X., Matsuo Y., Kimura E., Tawara A., Maeda Y., Hauschka SD., Maruyama H., Ando Y. Muscle-dominant wild-type TDP-43 expression induces myopathological changes featuring tubular aggregates and TDP-43-positive inclusions. *Exp. Neurol.*, 309, 169-180 (2018).
5. Okada M., Yamashita S., Ueyama H., Ishizaki M., Maeda Y., Ando Y. Long-term effects of edaravone on survival of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *eNeurologicalSci.*, 11, 11-14 (2018).
6. 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).
7. Doki T., Yamashita S., Wei FY., Hara K., Yamamoto T., Zhang Z., Zhang X., Tawara N., Hino H., Uyama E., Kurashige T., Maruyama H., Tomizawa K., Ando Y. Mitochondrial localization of PABPN1 in oculopharyngeal muscular dystrophy. *Lab. Invest.*, in press, 2019.
8. Kumai Y., Samejima Y., Yamashita S., Ando Y., Orita Y., Miyamoto T., Matsubara K. Assessment of oropharyngeal swallowing dysfunction in myasthenia gravis patients presenting with difficulty in swallowing. *Auris Nasus Larynx*, in press, (2019).
9. 山下賢, 安東由喜雄 . 封入体筋炎と自己抗体 . *BRAIN and NERVE* 70: 449-457, 2018.
10. 山下賢 . ALS 患者の薬物療法選択にお

ける意思決定支援．難病と在宅ケア 24: 18-21, 2018.

11. 山下賢．10章 遺伝子、その他難病における診断・治療の現状と求める医薬品・医療機器・再生医療像 第5節 封入体筋炎．希少疾患用医薬品の適応拡大と事業性評価 No. 1969．東京: 技術情報協会; 2018. p. 465-471.
12. 山下賢．封入体筋炎における自己抗体の意義は？ 週刊日本医事新報 4940: 54-55, 2018.

2 : 学会発表

1. Yamashita S., Ikeda T., Tawara N., Zhang X., Doki T., Matsuo Y., Zhang Z., Hara K., Ando Y. Clinical differences between sporadic inclusion body myositis with and without intramuscular amyloid-like deposits. The XVI International Symposium on Amyloidosis, March 26, 2018, KKR Hotel Kumamoto, Kumamoto, Japan
2. Hara K., Yamashita S., Zhang X., Tawara N., Doki T., Zhang Z., Matsuo Y., Nagai M., Ando Y. Intramyofiber amyloid deposits of transgenic mice overexpressing mutant Matr3 are involved in the pathogenesis of Vocal Cord Pharyngeal Distal Myopathy. The XVI International Symposium on Amyloidosis, March 26, 2018, KKR Hotel Kumamoto, Kumamoto, Japan
3. 山下賢．封入体筋炎. 第59回日本神経学会総会, May 23, 2018, 札幌 (シンポジウム)
4. Yamashita S., Tawara N., Ikeda T., Zhang X., Doki T., Matsuo Y., Zhang Z., Hara K., Ando Y. Clinical characteristics of sporadic inclusion body myositis with anti-NT5C1A antibodies. 第59回日本神経学会総会, May 23, 2018, 札幌 (ポスター)
5. Tawara N., Yamashita S., Zhang Z., Zhang X., Hara K., Doki T., Matsuo Y., Nakane S., Ando Y. Generation of novel active immunization model of sporadic inclusion body myositis. 第59回日本神経学会総会, May 23, 2018, 札幌 (ポスター)
6. Zhang X., Yamashita S., Tawara N., Doki T., Hara K., Zhang Z., Ando Y. Overexpression of mutant MATR3 recapitulates clinicopathological features of VCPDM and ALS in mice. 第59回日本神経学会総会, May 24, 2018, 札幌 (ポスター)
7. 栗崎玲一、上山秀嗣、前田 寧、阪本徹郎、中原圭一、中根俊成、山下賢、安東由喜雄. 熊本地震を経験したパーキンソン病患者の地震に対する思い-多施設共同アンケート調査-. 第59回日本神経学会総会, May 26, 2018, 札幌 (ポスター)
8. Hara K., Zhang X., Yamashita S., Tawara N., Doki T., Zhang Z., Ando Y. Similarity of pathological features between patients with VCPDM and mice injected with AAV vectors. 第59回日本神経学会総会, May 26, 2018, 札幌 (ポスター)
9. Zhang Z., Yamashita S., Tawara N., Doki T., Zhang X., Hara K., Ando Y. The relationship between myofiber necrosis and CD59 levels in immune mediated necrotizing myopathy. 第59回日本神経学会総会, May 26, 2018, 札幌 (ポスター)

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

ディープラーニングによるIBMおよび類縁疾患の筋エコー画像判別

研究協力者：梶龍兒

共同研究者：野寺裕之、松井尚子、高松直子

徳島大学大学院医歯薬学研究部 臨床神経科学

研究要旨

封入体筋炎（IBM）の診断は容易でなく、新しい手段の開発が急務である。筋エコー画像を用いた人工知能解析システムを開発したので、IBMと類似疾患とが鑑別できるかを検討した。4群での正判別率は87.5%であり、IBMとそれ以外の疾患間をすべて正しく判別することが出来た。今後はより多数の症例からのデータを元に、汎用性のある画像判別システムの開発を目指していく。

A：研究目的

IBMは腓腹筋や深指屈筋などが強く障害される特徴的画像パターンを持つことが知られている。IBMは多彩な臨床像をとり得ること、またサルコイドーシスなどIBM以外の疾患がIBMと酷似した臨床像を取り得ることが問題となっている。筋生検においても鑑別診断が必ずしも容易でない症例が多く筋画像による鑑別診断の必要性が指摘されている。近年発展が著しい人工知能（AI）を用いた高精度の画像診断システムが各種医療画像データに応用されているが、筋エコー画像を用いたIBM及び類縁疾患のAI画像診断は殆ど報告が無い。そのため、今回の研究では画像診断システムの構築を目的として予備実験を行った。

B：研究方法

当院を受診した患者及び正常対照の下腿より筋エコー検査を行い、内側腓腹筋とヒラメ筋を捉えた画像を保存した。患者群はIBM、PM-DMおよび筋強直性ジストロフィ（DM1）のいずれかの診断を満たしたものとす。得られた画像データを学習データとテストデータに分割し、学習データを拡張した（data augmentation）、一般画像データに最適化された学習済みNINディープラーニングネットワークをファインチューニングすることで学習を行い、テストデータでの判別率を得た。ディープラーニングにはUbuntu18.04, NVIDIA-GeForce 1080Ti, mxnet-finetunerを用いた。本研究は徳島大学病院の臨床倫理委員会で承認され、対象患者からの承諾を得て行われた。

C：研究結果

被験者数は以下の通りである：IBM:11, PM-DM 15, DM1 19, 正常対照 27。各群から2例をテストデータとして用い、残りを計1,000データに拡張した学習データで30エポックの学習を行った。テストデータでの正判別率は87.5%で、PM-DMの1例をDM1と誤判別した以外はすべて正しく判別した。

D：考察

本研究では画像データを水増しする手法と一般画像にて学習済みのモデルを用いる転移学習を用いた。これらを用いない場合と比較して、テストデータの正判別率が向上したことから、人工知能を用いた画像判別システムにとって有用な手法と考えられる。

E：結論

ディープラーニングを用いることで、筋エコー画像よりIBMと類縁疾患のエコー画像判別が可能である可能性が示唆された。今回の検討では各群ともデータ数が非常に少ないため、与えられたデータしか判別できない過学習が生じている恐れがある。より多くのデータを集めることで、機器や重症度に特定されない一般的画像診断システムの構築を目指す。

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

無し

2：学会発表

無し

H：知的所有権の取得状況(予定を含む)**1：特許取得**

予定無し

2：実用新案登録

予定なし

3：その他

予定なし

【論文】

発表者名	論文タイトル名	発表誌	巻・号	ページ	出版年
Kawaguchi N, Izumi R, Kobayashi M, Tateyama M, Suzuki N, Fujishima F, Fujimori J, <u>Aoki M</u> , Nakashima I.	Extranodal NK/T-cell Lymphoma Mimicking Granulomatous Myositis	Intern Med	58	277-282	2019
Kitajima Y, Suzuki N, Nunomiya A, Osana S, Yoshioka K, Tashiro Y, Takahashi R, Ono Y, <u>Aoki M</u> , Nagatomi R.	The Ubiquitin-Proteasome System Is Indispensable for the Maintenance of Muscle Stem Cells	Stem Cell Reports	11	1523-1538	2018
Nakamura N, Izumi R, Hoshi Y, Takai Y, Ono R, Suzuki N, Nagai T, Ishii Y, Ishii T, Harigae H, Okada S, Aiba S, Okiyama N, Fujimoto M, Kuroda H, Tateyama M, <u>Aoki M</u> .	FDG-PET detects extensive calcinosis cutis in anti-NXP2 antibody-positive dermatomyositis	Rheumatology	In press		2019
Suzuki N, Kato M, Warita H, Izumi R, Tateyama M, Kuroda H, Asada R, Suzuki A, Yamaguchi T, <u>Nishino I</u> , <u>Aoki M</u> .	Phase I clinical trial results of aceneuramic acid for GNE myopathy in Japan	Trans Med Commun	3・7	1-7	2018
Mori-Yoshimura M, Mitsuhashi S, Nakamura H, Komaki H, Goto K, Yonemoto N, Takeuchi F, Hayashi YK, Murata M, Takahashi Y, <u>Nishino I</u> , Takeda S, Kimura E.	Characteristics of Japanese Patients with Becker Muscular Dystrophy and Intermediate Muscular Dystrophy in a Japanese National Registry of Muscular Dystrophy (Remudy): Heterogeneity and Clinical Variation	J Neuromuscul Dis	5・2	193-203	2018

発表者名	論文タイトル名	発表誌	巻・号	ページ	出版年
Kashimada A, Hasegawa S, Isagai T, Uchiyama T, Matsuo M, Kawai M, Goto M, Morio T, <u>Hayashi YK</u> , Takagi M.	Targeting the enhanced ER stress response in Marinesco-Sjögren syndrome	J Neurol Sci	385・1	49-56	2018
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	25・1	154-163	2018
<u>林由起子</u>	マリネスコ-シェーグレン症候群の原因と症状	新薬と臨床	67・6	110-113	2018
Ishiyama A, Iida A, Hayashi S, Komaki H, Sasaki M, Nonaka I, Noguchi S, <u>Nishino I</u> .	A novel LMNA mutation identified in a Japanese patient with LMNA-associated congenital muscular dystrophy	Hum Genome Var	5	19	2018
Ikeuchi T, de Vega S, Forcinito P, Doyle AD, Amaral J, Rodriguez IR, <u>Arikawa-Hirasawa E</u> , Yamada Y.	Extracellular Protein Fibulin-7 and Its C-Terminal Fragment Have In Vivo Antiangiogenic Activity	Sci Rep	8・1	17654	2018
Yamashita Y, Nakada S, Yoshihara T, Nara T, Furuya N, Miida T, Hattori N, <u>Arikawa-Hirasawa E</u> .	Perlecan, a heparan sulfate proteoglycan, regulates systemic metabolism with dynamic changes in adipose tissue and skeletal muscle	Sci Rep	8・1	7766	2018

発表者名	論文タイトル名	発表誌	巻・号	ページ	出版年
Takeuchi A, Iida K, Tsubota T, Hosokawa M, Denawa M, Brown JB, 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	Cell Rep	23・5	1326-1341	2018
Li J, Ito M, Ohkawara B, Masuda A, <u>Ohno K</u> .	Differential effects of spinal motor neuron-derived and skeletal muscle-derived Rspo2 on acetylcholine receptor clustering at the neuromuscular junction	Sci Rep	8・1	13577	2018
Okura T, Ohkawara B, Takegami Y, Ito M, Masuda A, Seki T, Ishiguro N, <u>Ohno K</u> .	Mianserin suppresses Rspodin 2-induced activation of Wnt/beta-catenin signaling in chondrocytes and prevents cartilage degradation in a rat model of osteoarthritis	Sci Rep	9・1	2808	2019
Ito M, <u>Ohno K</u> .	Protein-anchoring therapy to target extracellular matrix proteins to their physiological destinations	Matrix Biol	68-69	628-636	2018
<u>Sugie K</u> , Komaki H, Eura N, Shiota T, Onoue K, Tsukaguchi H, Minami N, Ogawa M, Kiriyaama T, Kataoka H, Saito Y, Nonaka I, Nishino I.	A Nationwide Survey on Danon Disease in Japan	Int J Mol Sci	19・11	E3507	2018
Eura N, <u>Sugie K</u> , Suzuki N, Kiriyaama T, Izumi T, Shimakura N, Kato M, <u>Aoki M</u> .	A juvenile sporadic amyotrophic lateral sclerosis case with P525L mutation in the FUS gene: A rare co-occurrence of autism spectrum disorder and tremor	J Neurol Sci	398	67-68	2019
Kataoka H, <u>Sugie K</u> .	Delusional Jealousy (Othello Syndrome) in 67 Patients with Parkinson's Disease	Front Neurol	9	129	2018

発表者名	論文タイトル名	発表誌	巻・号	ページ	出版年
Kataoka H, <u>Sugie K.</u>	Lingual sulcus and cerebral polyopia	J Clin Neurosci	53	222-232	2018
Kataoka H, <u>Sugie K.</u>	Recent advancements in lateral trunk flexion in Parkinson disease	Neurol Clin Pract	9・1	74-82	2019
Mukaino A, Minami H, Isomoto H, Hamamoto H, Ihara E, Maeda Y, Higuchi O, Okanishi T, Kokudo Y, Deguchi K, Sasaki F, Ueki T, <u>Murata KY</u> , Yoshida T, Kinjo M, Ogawa Y, Ido A, Matsuo H, Nakao K, Nakane S.	Anti-ganglionic AChR antibodies in Japanese patients with motility disorders	J Gastroenterol	53	1227-1240	2018
Shima T, Yamamoto Y, Kanazawa N, <u>Murata KY</u> , Ito H, Kondo T, Yuan J, Hashiguchi A, Takashima H, Furukawa F.	Repeated hyperhidrosis and chilblain-like swelling with ulceration of the fingers and toes in hereditary sensory and autonomic neuropathy type II	J Dermatol	45	e308-e309	2018
Hosokawa M, <u>Murata K.</u> , Horonishi M, Koh J, Nishioka K, Nakao N, Ito H.	Superficial siderosis associated with duplicated dura mater detected by CISS reverse MRI	J Neurol Sci	392	38-43	2018
Li F, Ayaki T, Ueda S, Nagai H, <u>Murata K.</u> , Takahashi R.	Nivolumab causes focal muscular inflammation without electrophysiological or muscle magnetic resonance imaging findings	Neurology and clinical neuroscience	6	112-114	2018
<u>Yamashita S.</u> , Tawara N.	Determination of cN1A autoantibodies by cell-based immunofluorescence cytochemistry	Methods Mol Biol	1901	89-94	2019
Tawara N, <u>Yamashita S.</u> , Kawakami K, Kurashige T, Zhang Z, Tasaki M, Yamamoto Y, Nishikami T, Doki T, Zhang X, Matsuo Y, Kimura E, Tawara A, Maeda Y, Hauschka SD, Maruyama H, Ando Y.	Muscle-dominant wild-type TDP-43 expression induces myopathological changes featuring tubular aggregates and TDP-43-positive inclusions	Exp Neurol	309	69-180	2018
Okada M, <u>Yamashita S.</u> , Ueyama H, Ishizaki M, Maeda Y, Ando Y.	Long-term effects of edaravone on survival of patients with amyotrophic lateral sclerosis	eNeurologicalSci	11	11-14	2018
<u>Yamashita S.</u> , 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

発表者名	論文タイトル名	発表誌	巻・号	ページ	出版年
Doki T, <u>Yamashita S</u> , Wei FY, Hara K, Yamamoto T, Zhang Z, Zhang X, Tawara N, Hino H, Uyama E, Kurashige T, Maruyama H, Tomizawa K, Ando Y.	Mitochondrial localization of PABPN1 in oculopharyngeal muscular dystrophy	Lab Invest	in press		2019
<u>山下賢</u> , 安東由喜雄	封入体筋炎と自己抗体	BRAIN and NERVE	70	449-457	2018
<u>山下賢</u>	封入体筋炎	希少疾患用医薬品の適応拡大と事業性評価	1969	465-471	2018
<u>山下賢</u>	封入体筋炎における自己抗体の意義は？	週刊日本医事新報	4940	54-55	2018
Komaki H, Nagata T, Saito T, Masuda S, Takeshita E, Sasaki M, Tachimori H, <u>Nakamura H</u> , Aoki Y, Takeda S.	Systemic administration of the antisense oligonucleotide NS-065/NCNP-01 for skipping of exon 53 in patients with Duchenne muscular dystrophy	Sci Transl Med	10	1-11	2018
<u>Nakamura H</u> , Takeda S, Iwasaki M.	Identification of approval conditions for orphan drugs for neurological disorders by the Japanese regulatory agency	Expert Opin Orphan Drugs	6	441-447	2018
Ishigaki K, Ihara C, <u>Nakamura H</u> , Mori-Yoshimura M, Maruo K, Taniguchi-Ikeda M, Kimura E, Murakami T, Sato T, Toda T, Kaiya H, Osawa M.	National registry of patients with Fukuyama congenital muscular dystrophy in Japan	Neuromuscul Disord	28	885-893	2018

【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
久保田智哉、高橋正紀	「Chapter2-診断トレーニング* (筋疾患) 12. 周期性四肢麻痺」	楠進、園生雅弘、清水潤	『脳神経内科医のための末梢神経・筋疾患診断トレーニング』アプローチ	南江堂	東京	印刷中	
久保田智哉、高橋正紀	遺伝性周期性四肢麻痺	日本医師会	指定難病ペディア 2019	診断と治療社	東京	印刷中	
久保田智哉、高橋正紀	非ジストロフィー性ミオトニー症候群	日本医師会	指定難病ペディア 2019	診断と治療社	東京	印刷中	
久保田智哉、高橋正紀	周期性四肢麻痺	有限会社 エイド出版	今日の疾患辞典 ~ 検査処方例につき ~	株式会社 プレシジョン	東京	印刷中	

【その他】

発表者名	論文タイトル名	発表誌	URL	出版年
仲座真希、高橋正紀	先天性ミオトニー (日本語訳)	Gene review Japan	http://grj.umin.jp/grj/mytonia-congenita.htm	2019

平成31年 3月 7日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東北大学

所属研究機関長 職名 総長

氏名 大野 英男

印

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

2. 研究課題名 希少難治性筋疾患に関する調査研究

3. 研究者名 （所属部局・職名）大学院医学系研究科・教授

（氏名・フリガナ）青木 正志・アオキ マサシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	東北大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること （指針の名称： ）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由： ）
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合は委託先機関： ）
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由： ）
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （有の場合はその内容：研究実施の際の留意点を示した ）

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

2019 年 3 月 1 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立研究開発法人
国立精神・神経医療研究センター

所属研究機関長 職名 理事長

氏名 水澤 英洋



次の職員の平成 30 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業)

2. 研究課題名 希少難治性筋疾患に関する調査研究

3. 研究者名 (所属部局・職名) 神経研究所 疾病研究第一部・部長

(氏名・フリガナ) 西野一三・ニシノ イチソウ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立精神・神経医療研究センター	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する口にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

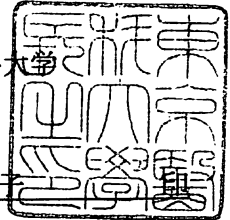
平成31年3月28日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東京医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 林 由起子



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

2. 研究課題名 希少難治性筋疾患に関する調査研究

3. 研究者名（所属部局・職名） 医学部医学科・主任教授

（氏名・フリガナ） 林 由起子・ハヤシ ユキコ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	東京医科大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	東京医科大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

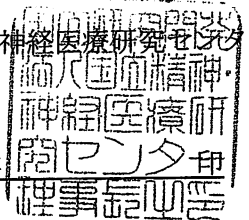
当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容：)

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年4月19日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立精神・神経医療研究センター
所属研究機関長 職名 理事長
氏名 水澤 英洋



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 研究課題名 希少難治性筋疾患に関する調査研究
- 研究者名 （所属部局・職名）病院臨床研究推進部 トランスレーショナル・メディカルセンター長
（氏名・フリガナ）小牧 宏文・コマキ ヒロフミ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立精神・神経医療研究センター	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容：)

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

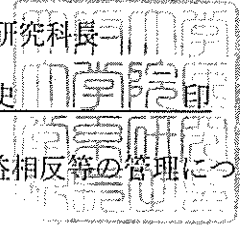
平成31年3月31日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人大阪大学

所属研究機関長 職名 大学院医学系研究科長

氏名 金田 安史



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 2. 研究課題名 希少難治性筋疾患に関する調査研究
- 3. 研究者名 （所属部局・職名） 大学院医学系研究科・教授
（氏名・フリガナ） 高橋 正紀・タカハシ マサノリ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	大阪大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	大阪大学医学部附属病院	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること （指針の名称： _____）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由： _____）
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合は委託先機関： _____）
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由： _____）
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> （有の場合はその内容： _____）

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年4月1日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 順天堂大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 新井 一



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 研究課題名 希少難治性筋疾患に関する調査研究
- 研究者名 （所属部局・職名）大学院医学系研究科・教授
（氏名・フリガナ）平澤 恵理（ヒラサワ エリ）

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること （指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> （有の場合はその内容：)

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成 31 年 2 月 27 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 名古屋大学

所属研究機関長 職 名 大学院医学系研究科長

氏 名 門松 健治 印



次の職員の平成 30 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
2. 研究課題名 希少難治性筋疾患に関する調査研究
3. 研究者名 （所属部局・職名）大学院医学系研究科・教授
（氏名・フリガナ）大野 欽司・オオノ キンジ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	名古屋大学大学院医学系研究科	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容：)

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

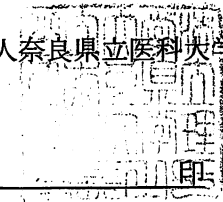
平成31年 1月30日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 公立大学法人奈良県立医科大学

所属研究機関長 職名 理事長

氏名 細井 裕司



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
2. 研究課題名 希少難治性筋疾患に関する調査研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部 教授
(氏名・フリガナ) 杉江 和馬 スギエ カズマ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	奈良県立医科大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。