

厚生労働科学研究費補助金(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

令和元年度 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2年3月

目 次

I. 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

. 総括研究報告書

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. 骨格筋チャンネル病の調査研究

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. 日本における過剰自己貪食を伴う X 連鎖性ミオパチー患者の臨床病理学的特徴

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. 封入体筋炎の誤嚥性肺炎発症リスクと **cricopharyngeal bar**
国立精神・神経医療研究センター病院 脳神経内科診療部 森まどか
2. 封入体筋炎における治療効果と病理学的背景
鹿児島大学病院 脳・神経センター 脳神経内科 橋口昭大
3. 中條-西村症候群における臨床症状、病理像 - 封入体筋炎との比較 -
和歌山県立医科大学 神経内科学講座 村田顕也
4. シェーグレン症候群合併封入体筋炎の臨床病理学的特徴
熊本大学大学院生命科学研究部 脳神経内科学 山下賢
5. 封入体筋炎における抗 **NT5C1A** 抗体と臨床像：当院症例について
徳島大学病院 神経内科 梶龍兒

・ 研究成果の刊行に関する一覧表

・ 研究成果に関する刊行物

班体制

希少難治性筋疾患に関する調査研究

研究代表者	青木 正志	東北大学大学院医学系研究科 神経内科学分野
研究分担者	西野 一三	国立精神・神経医療研究センター神経研究所 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 神経内科学分野 教授

研究要旨

本研究班は希少難治性筋疾患、その中でも 1. 周期性四肢麻痺、非ジストロフィー性ミオトニー症候群といった筋チャンネル病、2. 先天性筋無力症候群、3. Schwartz-Jampel 症候群、4. Danon 病や過剰自己貪食を伴う X 連鎖性ミオパチーなどの「自己貪食空胞性ミオパチー」、5. 封入体筋炎、6. 先天性ミオパチー、7. 縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー（GNE ミオパチー）8. 眼・咽頭遠位型ミオパチー、9. 三好型ミオパチー（およびその他の遠位型）、10. マリネスコシェーグレン症候群、11. ベスレムミオパチー・ウルリッヒミオパチーの 11 の疾患群を対象としてきている。これらの疾患に対しては先行班で診断基準を作成し、全国での患者数の把握、診断ガイドラインの策定を行ってきた。診断基準・ガイドラインの策定や患者数調査にとどまらず、患者検体（DNA、筋生検サンプル、線維芽細胞等）をあわせて収集することで、今後の病態研究の基盤を整備してきている。2019 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と考えます。

研究分担者

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

研究協力者

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

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

A. 研究目的

本研究班では希少難治性筋疾患として

1. 周期性四肢麻痺、非ジストロフィー性ミオトニー症候群といった筋チャンネル病、2. 先天性筋無力症候群、3. Schwartz-Jampel 症候群、4. Danon 病や過剰自己貪食を伴う X 連鎖性ミオパチーなどの「自己貪食空胞性ミオパチー」、5. 封入体筋炎、6. 先天性ミオパチー、7. 縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー (GNE ミオパチー)、8. 眼・咽頭遠位型ミオパチー、9. 三好型ミオパチー (およびその他の遠位型)、10. マリネスコシェーグレン症候群、11. ベスレムミオパチー・ウルリッヒミオパチーの 11 の疾患群を対象としてきている。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うていく。

骨格筋チャンネル病は、非典型例の骨格筋チャンネル病の臨床病態を明らかにすること、遺伝学的検査のアクセスが容易で診療に供することのできる遺伝学的検査の体制を整備すること、臨床神経生理検査の標準化を行うことを進めた。

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。SJS の分子病態解明と画期的治療に向けた基礎研究の成果を活用するため、臨床診断・遺伝子診断を必要とする対象を調査する。

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。本調査の集計結果の解析から、本疾患の代表疾患の一つである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) について本邦での実態を明らかにして、本疾患の臨床病理学的特徴について明らかにすることを目指した。

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。嚥下障害や筋病理など多角的な視点で病態を把握し、臨床像の確立やバイオマーカーの検討につとめる。

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った。

本症は生殖年齢に発症することが多いことより妊娠を希望する女性が少なくないが、本症合併妊娠・出産については症例報告が数例あるのみだ。よって、妊娠・出産合併症および全身合併症について、Remudy 登録患者へのアンケート調査を行い、国内での実態を明らかにする。

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、MSS 症例の集積の継続、ならびに診断におけるキーポイントを明らかにすることを目的とした。

ベスレム・ウルリッヒミオパチーはベスレムミオパチー (BM)・ウルリッヒ型先天性筋ジストロフィー (UCMD) は、VI 型コラーゲンをコードする COL6A1, COL6A2, COL6A3 の遺伝子変異によって生じる筋疾患である。診断の手引き作成の基礎資料とすべく、mutation profile および BM・UCMD の遺伝学的特徴を明らかにする事を目指した。

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全国の医療機関と共同研究で患者検体を受け入れ、サンガーまたはアンブリコンシーケンスにより遺伝学的解析を行っているが、その中の非典型的な症例を中心に、培養細胞やツメガエル卵母細胞での発現系を用いた電気生理学的機能解析を行った結果と臨床病態との関連について検討した。

遺伝学的検査の体制整備については、衛生検査所でもあるかずさ DNA 研究所と、遺伝学的検査のための検索対象範囲、検査結果の解釈についての体制について、協議を行った。人種差の報告されている LET について日本人の正常値の確立するため、健常な日本人成人 20 名を目標に LET を施行した。

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、令和元年度は 7 例の whole exome sequencing (WES) 解析、ならびに、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。機能完全欠損である Silverman-Handmaker type of dyssegmental dysplasia (DDSH) との症状の異同を検証し、パールカン欠損に起因する疾患スペクトラムを明らかにするため、診療領域を超えて症例の発掘、調査、診断、蓄積を進める。

自己貪食空胞性ミオパチー(AVM)では 2010 年に AVM 研究班で国内の専門施設に対して実態調査を行って得た XMEA 症例について、2017 年に全国で追跡調査を実施した。また、新規に見出した XMEA 症例を加えて、臨床病理学的特徴について解析を行い、その診療状況を調査した。

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

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た。これらをもとに診療の手引きを作成する。

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する。

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)に関してはこれまでの調査研究の結果ならびに既報告例を集積し、診断の手引きを作成する。また、症例の集積を継続する。SIL1 遺伝子解析は末梢血リンパ球より DNA を抽出し、サンガー法にて行う。

ベスレム・ウルリッヒミオパチーについては 1976 年から 2018 年までに臨床症状、筋病理所見より BM またはウルリッヒ型先天性筋ジストロフィーが疑われた 103 例を対象とした。遺伝子解析はエクソームシーケンス、ターゲットリシーケンスまたは cDNA の解析後にサンガーシーケンスにより、COL6A1、COL6A2、COL6A3 のバリエーションを検索した。対象例の臨床症状、筋病理所見、変異情報を検討した。

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

（倫理面への配慮）

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

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

に行い、臨床像の進行・治療応答性に関する情報も蓄積する。

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

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

C. 研究結果

対象疾患である 1. 周期性四肢麻痺、非ジストロフィー性ミオトニー症候群といった筋チャンネル病、2. 先天性筋無力症候群、3. Schwartz -Jampel 症候群、4. Danon 病や過剰自己貪食を伴う X 連鎖性ミオパチーなどの「自己貪食空胞性ミオパチー」、5. 封入体筋炎、6. 先天性ミオパチー、7. 縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー（GNE ミオパチー）、8. 眼・咽頭遠位型ミオパチー、9. 三好型ミオパチー（およびその他の遠位型）、10. マリネスコシェーグレン症候群、11. ベスレムミオパチー・ウルリッヒミオパチーのそれぞれについて、診断基準・診療の手引きの作製を行ってきている。

骨格筋チャンネル病に関しては新生児期に喉頭痙攣を来した E1702K 変異を、同じ領域の疾患変異（T1700_E1703del、E1702del）と比較検討したところ、速い不活性化の障害の程度が最も強く、症状との関連が裏付けられた。

既知の病原遺伝子変異 G144A と未報告の新規変異 V296F を有する Andersen-Tawil 症候群の症例を経験した。その病原性について検討したところ、既知の病原遺伝子変異 G144A のもたらすチャンネル機能変化が強いものの、V296F もチャンネル機能の低下を示した。

かずさ DNA 研究所と、効率的な遺伝学的解析のためのパネル構築につき協議を行った。非ジストロフィー性ミオトニー症候群、遺伝性周期性四肢麻痺に加え、反復発作性運動失調症や家族性片麻痺製片頭痛の解析も行えるパネルを作成することとした。

先天性筋無力症候群に関しては、7 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。

Schwartz Jampel 症候群では他の臨床領域（小児神経科、遺伝学、産婦人科、整形外科を想定）の研究者と情報交換を行い、共通変異を有する 3 症例（ヘテロ接合が 2 症例、ホモ接合 1 症例）を得た。また、これまでの検証に引き続き、モデルマウスの解析結果を合わせて、SJS の発症、病態機序を予測し、パールカン欠損に起因する疾患スペクトラムを提示するとともに、治療開発のためのモデル細胞系を作成した。

自己貪食空胞性ミオパチーでは 2011 年と 2017 年の全国実態調査の集計結果の解析にて、本邦において XMEA 患者 4 家系 12 例（全例男性）を見出した。発症は生下時から 10 歳代までばらつきを認めた。全例で緩徐進行性の四肢近位筋優位の筋力低下を呈した。現在 2 家系 3 例が生存している。死亡 9 例の死因は呼吸不全または肺炎で、6 例が乳児期に、3 例が 40 歳代に死亡した。明らかな心筋症を呈した症例はなかったが、3 例で心肥大を認めた。生検筋では筋線維内に多数の AVSF を認め、電顕的解析では空胞壁は二重膜構造を示した。一部の筋線維表面では C5b-9 の沈着を認めた。VMA21 遺伝子解析では、c.164-6T>G を 2 家系で、c.161A>T、c.164-7T>G を各々 1 家系と、すべての家系において同定した。今回、c.164-6T>G 変異を見出した 2 家系は、過去に私たちが乳児型 AVM、先天性 AVM として報告した症例であった。

封入体筋炎に関しては臨床情報および骨格筋・血清・DNA などの生体試料を全国の協力施設での蓄積を継続している。診断のためのバイオマーカーについては血清中の自己抗体 NT5C1A 抗体の診断感度・特異度について AnnNeurol に 2016 年に報告したが、その後も症例の蓄積を続けている。Crycopharyngeal bar が嚥下障害を伴う症例

で見られることを報告した。L-arginine の有効性についても後方視的にまとめた。またシェーグレン症候群合併例や中條西村症候群の筋病理についても解析した。

先天性ミオパチーに上記目的、方法にもとづいて倫理申請を行い、登録体制の整備・構築を整え、平成 28 年 9 月より登録開始とした。先天性ミオパチーには、これまでに 54 名の登録があった。今後、登録事業を継続予定である。

さらに、本システムから本邦における診療状況の現状把握の調査を行い、本疾患での問題点を明らかとする調査を開始した。先天性ミオパチーにおける診療での問題点を明らかとし、文献的な考察も含めて具体的な解決策を探り、その成果として、「先天性ミオパチー診療の手引き」の作成を行った。

縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチーに関しては Remudy 患者登録データのほか、公表されている国際患者登録データ (TREAT-NMD)、NCNP 筋レポジトリ、NCNP ケースシリーズを検討し作成した。患者数は 2017 年までの NCNP 筋レポジトリデータ 308 名、Human Genetic Variation Database から推測される患者数 370 名であり 400 名前後とした。これらを参考に GNE ミオパチー診療の手引きを作成した。

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

三好型ミオパチーをはじめとした dysferlin 異常症の症例も全国から依頼を受けて次世代シーケンサーを用いた遺伝子解析を継続している。2016 年には日本神経学会に三好型ミオパチーおよびその他の遠位型ミオパチーとしての診断基準の承認を得ており、今後も症例情報を蓄積していく。また診断時の生検時において筋芽細胞の採取も行い、2 例からの筋芽細胞株を確立した。

Marinesco-Sjögren 症候群(MSS)は新たに MSS 疑い症例 1 例の紹介を受けた。遺伝子解析の結果、日本人に認められる好発変異ではなく、これまでに 1 例のみで報告のある欠失変異をホモ接合性に有していた。臨床的には知能低下、筋力低下がなく、小児期発症の白内障と小脳失調を認めるのみであり、これまでの報告例の中で最軽症例であった。

ベスレム・ウルリッヒミオパチーは 2015

年から指定難病となっており、引き続き症例の蓄積と新規例の診断を行っている。COL6A1、COL6A2、COL6A3の変異は、それぞれ48、37例、18例に認めた。両アレルにバリエーションを持つものはCOL6A2に6例、COL6A3に1例であった。片側変異96例での変異は、ミスセンス:54(うちトリプルヘリカルドメインのグリシン置換:44)、スプライシング:33、in-frame小欠失5、エクソン単位の欠失:4であった。それらのトリプルヘリカルドメインの変異では共通して免疫染色における筋線維膜特異的欠損(sarcolemma specific collagen VI deficiency:SSCD)が見られた。スプライシング変異のうち5例は、COL6A1のイントロン11において72bpのpseudoexonが出現する変異であった。

D. 考察

診断基準の作成については封入体筋炎をはじめとした各対象領域で作成・検証することができている。診断ガイドラインに関しては、全国調査等を通じてその妥当性について検討を続ける。NT5C1A抗体やGdf15などの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発表されたが、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。

骨格筋チャンネル病は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。

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相関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2010年、2017年に実施したXMEAの全国調査では、新規を含め4家系を見出した。XMEAの男性患者では、発症は生下時から10歳代で、死亡例の2/3が乳児期に、1/3が40歳代に死亡していたことから、自然歴にばらつきを認めた。

一方、類似疾患のDanon病では重要な死因となる心筋症についてはXMEA全例で見出せず、多くが呼吸不全にて死亡していたことから、呼吸筋麻痺への配慮が必要である。

先天性ミオパチーは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場所である。将来的な展望を視野に入れると、これらの基礎として、本登録システムは重要な位置を占めるものと考えられる。

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。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診療の手引きの情報を今後更新していく予定である。

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)に関しては新規 MSS 症例を見出した。この症例はこれまでの診断基準に該当しないことが明らかとなり、今後診断基準の見直しと、それを反映した診断手引きの作成が必要であると考えられた。

ベスレム・ウルリッヒミオパチーは BM・UCMD への免疫染色で SSCD を認めることは変異のほとんどを占めるトリプルヘリカルドメインの変異を示唆するため、免疫染色は変異の検索の際に有用である。また、スプライシング変異やエクソンの欠失の割合が多いため、cDNA 解析がとても有効であった。

E. 結論

上記のように各疾患に関して、新規患者の診断を行うと共に、診断基準の整備と学会承認、自然歴の調査、レジストリの発展などに寄与してきている。各患者会との連携も進んできている。これらの基盤を元に将来的には各疾患において、臨床試験・治療法開発へとつなげていきたい。そのためには今後も継続した診断・患者調査が必要である。海外を含めた治験の動向もアップデートしていく。公費負担を含めた社会的支援も重要であり、指定難病制度の実際の運用やレジストリ Remudy・Rudy Japan の運営にも協力していく。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. Suzuki N, Mori-Yoshimura M, Yamashita S, Nakano S, Murata KY, Mori M, Inamori Y, Matsui N, Kimura E, Kusaka H, Kondo T, Ito H, Higuchi I, Hashiguchi A, Nodera H, Kaji R, Tateyama M, Izumi R, Ono H, Kato M, Warita H, Takahashi T, Nishino I, Aoki M. The updated retrospective questionnaire study of sporadic inclusion body myositis in Japan. *Orphanet J Rare Dis.* 45:362-378, 2019.

2. Nakamura N, Izumi R, Hoshi Y, Takai Y, Ono R, Suzuki N, Nagai T, Ishii Y, Ishii T, Harigae H, Okada S, Aiba S, Okiyama N, Fujimoto M, Kuroda H, Tateyama M,

Aoki M. FDG-PET detects extensive calcinosis cutis in anti-NXP2 antibody-positive dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford).* 58:1888, 2019.

3. Hanna MG, Badrising UA, Benveniste O, Lloyd TE, Needham M, Chinoy H, Aoki M, Machado PM, Liang C, Reardon KA, de Visser M, Ascherman DP, Barohn RJ, Dimachkie MM, Miller JAL, Kissel JT, Oskarsson B, Joyce NC, Van den Bergh P, Baets J, De Bleecker JL, Karam C, David WS, Mirabella M, Nations SP, Jung HH, Pegoraro E, Maggi L, Rodolico C, Filosto M, Shaibani AI, Sivakumar K, Goyal NA, Mori-Yoshimura M, Yamashita S, Suzuki N, Katsuno M, Murata K, Nodera H, Nishino I, Romano CD, Williams VSL, Vissing J, Auberson LZ, Wu M, de Vera A, Papanicolaou DA, Amato AA; RESILIENT Study Group. Safety and efficacy of intravenous bimagrumab in inclusion body myositis (RESILIENT): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2b trial. *Lancet Neurol.* 18:834-844, 2019.

4. Mori-Yoshimura M, Yamashita S, Suzuki N, Katsuno M, Murata K, Nodera H, Teshima R, Inamura T, Nishino I, Aoki M. [Late phase II/III study of BYM338 in patients with sporadic inclusion body myositis (RESILIENT): Japanese cohort data]. *Rinsho Shinkeigaku.* 59:806-813, 2019.

* 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)}、野口 悟^{2, 3)}、飯田有俊^{2, 3)}、斎藤良彦^{2, 3)}、
石山昭彦⁴⁾

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
4. 国立精神・神経医療研究センター病院小児神経科

研究要旨

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
ベスレムミオパチー・ウルリッヒ型先天性筋ジストロフィーの mutation profile

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。また、GNE ミオパチーの日本人合併症に関する実態は把握されていない。さらに、本症は生殖年齢に発症することが多いことより妊娠を希望する女性が少なくないが、本症

合併妊娠・出産については症例報告が数例あるのみだ。よって、妊娠・出産合併症および全身合併症について、Remudy 登録患者へのアンケート調査を行い、国内での実態を明らかにする。

次に、ベスレムミオパチー (BM)・ウルリッヒ型先天性筋ジストロフィー (UCMD) は、VI 型コラーゲンをコードする *COL6A1*, *COL6A2*, *COL6A3* の遺伝子変異によって生じる筋疾患である。診断の手引き作成の基礎資料とすべく、mutation profile および BM・UCMD の遺伝学的特徴を明らかにする事を目指した。

B：研究方法

1. 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。遺伝子診断未施行や修飾因子の影響が排除しきれない例は除外した。OPDM は臨床病理診断であり、類似の臨床・病理所見を呈する Oculopharyngeal muscular dystrophy (OPMD) を除外する必要があるため、OPMD が出来ている症例を過去の文献および NCNP 筋レポジトリ、NCNP ケースシリーズから抽出し作成した。

2. Remudy に本登録されている日本人 GNE ミオパチー患者 202 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・解析した。
(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。

1976 年から 2018 年までに臨床症状、筋病理所見より BM またはウルリッヒ型先天性筋ジストロフィーが疑われた 103 例を対象とした。遺伝子解析はエクソームシーケンス、ターゲットリシーケンスまたは cDNA の解析後にサングァーシーケンスにより、*COL6A1*、*COL6A2*、*COL6A3* のバリエーションを検索した。対象例の臨床症状、筋病理所見、変異情報を検討した。

C：研究結果

1. GNE ミオパチーは Remudy 患者登録デ

ータのほか、公表されている国際患者登録データ (TREAT-NMD)、NCNP 筋レポジトリ、NCNP ケースシリーズを参考に GNE ミオパチー診療の手引きを作成し、本年度日本神経学会で承認された。患者数は 2020 年 2 月までの NCNP 筋レポジトリデータ 343 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。

OPDM は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を海外の大規模症例シリーズと比較し、これらを参考に OPDM 診療の手引きを作成し、本年度日本神経学会で承認された。

2. 日本人 GNE ミオパチー患者の 62.3% (126/202 名) より回答があった。全身合併症では、睡眠時無呼吸症候群および特発性血小板減少症が 10.9% および 4.1%、インフルエンザ罹患歴がない人の割合が 66.1% と高かった。また、女性患者 120 名の内、60.0% が妊娠・出産の質問項目に回答した。内、61.1% (44 名) に平均 1.8 回の妊娠経験があった。切迫流産、前期破水、補助を要する分娩は 26.9%、17.6%、21.1% と一般日本人集団より高い傾向にあったが、頻度が高い重篤な妊娠・新生児合併症はなく、9 割以上は正期産だった。産後の新規発症者の報告はこれまでなかったが、本調査では産後 1 年以内の新規発症者が 6 名いた。また、発症後妊娠において、産後進行が早まったと自覚した人が 19% いた。

COL6A1、*COL6A2*、*COL6A3* の変異は、それぞれ 48、37 例、18 例に認めた。両アレルにバリエーションを持つものは *COL6A2* に 6 例、

COL6A3に1例であった。片側変異96例での変異は、ミスセンス:54(うちトリプルヘリカルドメインのグリシン置換:44)、スプライシング:33、in-frame小欠失5、エクソン単位の欠失:4であった。それらのトリプルヘリカルドメインの変異では共通して免疫染色における筋線維膜特異的欠損(sarcolemma specific collagen VI deficiency:SSCD)が見られた。スプライシング変異のうち5例は、COL6A1のイントロン11において72bpのpseudoexonが出現する変異であった。

D: 考察

1. GNE ミオパチーのような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、Remudy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った。
2. 特発性血小板減少症を合併しやすいという報告はあったが、今回の実態調査でも高い合併率だった。GNE ミオパチー患者は睡眠時無呼吸症候群の合併しやすく、インフルエンザのかかりにくい可能性が今回初めて示唆された。また、GNE ミオパチー合併妊娠は概ね良好な経過だが、切迫流産、前期破水、経膈分娩時の補助分娩を念頭に置く必要がある。これまで産後の新規発症者の報告はなかったが、今回産後1年以内の新規発症者が6名おり、約5人に1人は産後進行が早まったと自覚したことより、出産がGNE ミオパチーに影響する可能性がある。しかし、育児による身体的負担増加により筋力低

下を自覚しやすかった可能性があり、より大規模な解析が今後期待される。これらの結果は論文投稿中である。論文に発表後、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。

BM・UCMDへの免疫染色でSSCDを認めることは変異のほとんどを占めるトリプルヘリカルドメインの変異を示唆するため、免疫染色は変異の検索の際に有用である。また、スプライシング変異やエクソンの欠失の割合が多いため、cDNA解析がとても有効であった。

E: 結論

1. GNE ミオパチーおよびOPDM診療の手引きを作成し、日本神経学会の承認を得た。
2. 本邦におけるGNE ミオパチーの全身合併症・妊娠経過の実態を明らかにした。BM・UCMDの9割以上が片側変異により発症する孤発例であり、変異は非常に多様である。

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

Suzuki N, Mori-Yoshimura M, Yamashita S, Nakano S, Murata KY, Mori M, Inamori Y, Matsui N, Kimura E, Kusaka H, Kondo T, Ito H, Higuchi I, Hashiguchi A, Nodera H, Kaji R, Tateyama M, Izumi R, Ono H, Kato M, Warita H, Takahashi T, Nishino I, Aoki M: The updated

retrospective questionnaire study of
sporadic inclusion body myositis in
Japan. Orphanet J Rare Dis.
14(1):155, Jun, 2019

2 : 学会発表

Nishino I: GNE myopathy - Where are we?,
18th Annual Meeting of Asian Oceanian
Myology Center (JW Marriott Mumbai
Sahar), Maharashtra, India, 6.2, 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

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、診断の手引きを作成していたが、今年度新たな症例が 1 例見いだされ、これまでの報告例の中で最軽症例であった。今後、診断基準の見直しも含め、検討が必要であることが明らかとなった。

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、MSS 症例の集積の継続、ならびに診断におけるキーポイントを明らかにすることを目的とする。また、診療ガイドラインの作成を進める。

B：研究方法

これまでの調査研究の結果ならびに既報告例を集積し、診断の手引きを作成する。また、症例の集積を継続する。*SIL1* 遺伝子解析は末梢血リンパ球より DNA を抽出し、サンガー法にて行う。

（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

新たに MSS 疑い症例 1 例の紹介を受けた。遺伝子解析の結果、日本人に認められる好発変異ではなく、これまでに 1 例のみで報告のある欠失変異をホモ接合性に有していた。臨床的には知能低下、筋力低下がなく、小児期発症の白内障と小脳失調を認めるのみであり、これまでの報告例の中で最軽症例であった。

D：考察

新規 MSS 症例を見出した。この症例はこれまでの診断基準に該当しないことが明らかとなり、今後診断基準の見直しと、それを反映した診断手引きの作成が必要であると考えられた。

E：結論

SIL1 変異による MSS の臨床的重症度の幅を考える上で貴重な症例を見出した。継続的な症例集積の重要性を示唆するものであった。また、今後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

林由起子．マリネスコ・シェーグレン症候群 [指定難病 112] ．指定難病ペディア 2019 障害教育シリー96 日本医師会雑誌 2019; 148: 127.

林由起子．ネマリンミオパチー．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．楠進，園生雅弘，清水順(編)pp 171-173,

2019.

Kawahara G, Nakayashiki MS, Maeda H, Kikura-Hanajiri R, Yoshida K, Hayashi YK. Antagonists for serotonin receptors ameliorate rhabdomyolysis induced by 25D-NBOMe, a psychoactive designer drug. Forensic Toxicology. First Online: 19 August 2019.

Wada E, Kato M, Yamashita K, Kokuba H, Liang W-C, Bonne G, Hayashi YK. Deficiency of emerin contributes differently to the pathogenesis of skeletal and cardiac muscle in *Lmna*^{H222P/H222P} mutant mice. PLoS One. 2019; Aug 20;14(8):e0221512.

Wada E, Hamano T, Matsui I, Yoshida M, Hayashi YK, Matsuda R. Renal involvement in the pathogenesis of mineral and bone disorder in dystrophin-deficient *mdx* mouse. J Physiol Sci 2019; 69: 661–671.

2：学会発表

Kawahara G, Nakayashiki M, Hayashi YK. Generation of a transgenic zebrafish for monitoring *murfl* expression. 9th FAOPS Congress Kobe 2019/3/28 (3/28-31)

Wada E, Kato M, Yamashita K, Hayashi YK. Emerin deficiency exacerbates skeletal muscle pathology in *Lmna*^{H222P/H222P} mutant mice. 9th FAOPS Congress Kobe 2019/3/29 (3/28-31)

Kato M, Kojima M, Yamashita K, Wada E, Hayashi YK. IL-6 may have protective roles in *Lmna*-related cardiomyopathy. 9th FAOPS Congress Kobe 2019/3/29 (3/28-31)

林由起子.骨格筋研究から見える生命現象の

不思議. 教育講演13. 第61回日本小児神経学会 名古屋 2019/6/2 (5/31-6/2)

川原玄理、中屋敷真未、林由起子. murf1トランスジェニックゼブラフィッシュを用いたドラッグスクリーニング.第5回日本筋学会学術集会 東京 2019/8/2 (2019.8.2-3)

和田英治、華藤 恵美,山下 香,國場 寛子,林 由起子. エメリン欠損は *Lmna*^{H222P/H222P}マウスの骨格筋と心筋に異なる影響を与える.第5回日本筋学会学術集会 東京 2019/8/2 (2019.8.2-3)

川幡由希香、川原 玄理,井上 道雄,西野一三,林 由起子. HSPB8ミオパチーにおけるタンパク質凝集体の解析.第5回日本筋学会学術集会 東京 2019/8/2 (2019.8.2-3)

Wada E, Yamashita K, Kato M, Hayashi YK. Different Impact of Emerin in Skeletal and Cardiac Muscles from *Lmna*^{H222P/H222P} Double Mutant Mice. 2019 ASCB Washington, DC.2019/12/8 (2019.12.7-11)

H: 知的所有権の取得状況 (予定を含む)

1: 特許取得

なし

2: 実用新案登録

なし

3: その他

なし

先天性ミオパチーの患者登録システムと診療の手引き作成

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）を行うこととした。倫理申請を行い登録体制の整備、構築を行い、平成28年9月より登録の開始を行った。登録数は増加傾向にあり、これまで54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。

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性があると考えた。

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 54 名の登録があった。今後、登録事業を継続予定である。

さらに、本システムから本邦における診療状況の現状把握の調査を行い、本疾患での問題点を明らかとする調査を開始した。先天性ミオパチーにおける診療での問題点を明らかとし、文献的な考察も含めて具体的な解決策を探り、その成果として、「先天性ミオパチー診療の手引き」の作成を行った。

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考えられる。

現時点での登録者数は 54 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。先天性ミオパ

チーの診断、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の作成を行った。とくに診断後において、フォローアップケアや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ようような手引きとした。今後、各関連学会へ申請を行い、承認を行い、広く使用いただけるようにしていきたい。

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、診療、治療の手引きを作成した。

F：健康危険情報

なし

G：研究発表

(発表雑誌名、巻号、頁、発行年なども記入)

1：論文発表

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.

・先天性ミオパチーの診療の手引き（参考資料 1 . 運動機能ケア）

・先天性ミオパチーの診療の手引き（参考資料 2 . 呼吸ケア）

2 : 学会発表

1) 15th Asian Oceanian Congress of Child Neurology, Kuala Lumpur, Malaysia, Sep 19-22, 2019. Becker muscular dystrophy with acid α -glucosidase pseudodeficiency. Akihiko Ishiyama, Yoshiki Oitani, Motomichi Kosuga, Kentaro Iwasawa, Ayako Ogata, Fumiko Tanaka, Eri Takeshita, Yuko Shimizu-Motohashi, Hirofumi Komaki, Ichizo Nishino, Torayuki Okuyama, Masayuki Sasaki

2) 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.

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

・先天性ミオパチーの診療の手引き（総論）

骨格筋チャンネル病の調査研究

研究分担者：高橋 正紀¹⁾

共同研究者：久保田 智哉¹⁾、加藤 和人²⁾、佐々木 良元³⁾

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

研究要旨

骨格筋チャンネル病（非ジストロフィー性ミオトニー症候群および遺伝性周期性四肢麻痺）について、研究班による診断の質保証のもとで、衛生検査所で遺伝学的検査が施行できる体制を確立した。また、臨床病態概念が広がりつつある Na チャネル異常症について、新生児期に喉頭痙攣を来した症例を見出し、チャンネルの機能解析を合わせて臨床病態を明らかにした。臨床神経生理検査について、日本人標準値の作成に取り組んだ。

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、原因遺伝子も *SCN4A*, *CACNA1S*, *CLCN1*, *KCNJ2*, *KCNJ5* など複数ある。近年になり、骨格筋型ナトリウムチャンネル α サブユニットをコードする *SCN4A* 遺伝子の変異が新生児喉頭痙攣の原因であることや、乳児突然死症候群の中にも含まれていることが示されている。さらに、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、骨格筋チャンネル病の臨床病態は広がりを見せている。そのため、患者の同定と正確な診断のための遺伝学

的検査の体制の構築はますます重要になってきている。

遺伝子解析は大阪大および三重大においてゲノム研究として従来から行ってきたが、解析を依頼する（患者検体を提供する）医療機関でも倫理審査が必要であったうえに、医療法の改正により「研究の結果であり診療に供するものではない」と明確化されることとなり、将来の保険診療も見据えた検査体制の整備が求められている。

また、臨床的には、exercise test などやや特殊な神経生理検査が鑑別・原因遺伝子推定に有用とされる。しかしながら long exercise test (LET) の正常人のデータに人種間差があることが報告されている。日本人の既報では、正常コントロール 20 名にて 40 分の複合

筋活動電位(CMAP)は基準の $97.3 \pm 5.2\%$ となり、基準 CMAP 振幅の 20%の低下を陽性と判定することが提唱されている。一方で、海外の報告では、基準 CMAP 振幅は 88.4 ~ 78.4%の低下を認めており、基準 CMAP 振幅の 30%以上の低下または経過中で認めた最大 CMAP 振幅の 40%以上の低下で陽性とするなど人種間差を認める。

本年度は、非典型例の骨格筋チャンネル病の臨床病態を明らかにすること、遺伝学的検査のアクセスが容易で診療に供することのできる遺伝学的検査の体制を整備すること、臨床神経生理検査の標準化を行うことを目的とした。

B：研究方法

大阪大学および三重大学では全国の医療機関と共同研究で患者検体を受け入れ、サンガーまたはアンブリコンシーケンスにより遺伝学的解析を行っているが、その中の非典型的症例を中心に、培養細胞やツメガエル卵母細胞での発現系を用いた電気生理学的機能解析を行った結果と臨床病態との関連について検討した。

遺伝学的検査の体制整備については、衛生検査所でもあるかずさ DNA 研究所と、遺伝学的検査のための検索対象範囲、検査結果の解釈についての体制について、協議を行った。

人種差の報告されている LET について日本人の正常値の確立するため、健常な日本人成人 20 名を目標に LET を施行した。

(倫理面への配慮)

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、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。

臨床神経生理検査については、大阪大学医学部附属病院 観察研究倫理審査委員会での承認を得たのちに、研究協力者に文書で十分に説明し、同意を文書で取得して行った。

C：研究結果

新生児期に喉頭痙攣を来した E1702K 変異を、同じ領域の疾患変異(T1700_E1703del、E1702del)と比較検討したところ、速い不活性化の障害の程度が最も強く、症状との関連が裏付けられた。

既知の病原遺伝子変異 G144A と未報告の新規変異 V296F を有する Andersen-Tawil 症候群の症例を経験した。その病原性について検討したところ、既知の病原遺伝子変異 G144A のもたらすチャンネル機能変化が強いものの、V296F もチャンネル機能の低下を示した。

かずさ DNA 研究所と、効率的な遺伝学的解析のためのパネル構築につき協議を行った。非ジストロフィー性ミオトニー症候群、遺伝性周期性四肢麻痺に加え、反復発作性運動失調症や家族性片麻痺製片頭痛の解析も行えるパネルを作成することとした。また、検査結果報告時には、主治医がエキスパートパネルに代わる診断の品質管理を担保できるように、われわれ研究班が検査結果の解釈に協力する体制をとり、解釈の質を確保することとし、2019年8月13日よりかずさ DNA 研究所にて検体の受付を開始した。

LET について日本人の正常値の確立するた

め、健常な日本人成人 10 名で施行した。結論を出すにはさらなる例数の蓄積が必要であるが、欧米での LET の陽性基準は 30-40% とは、若干異なる可能性があるかもしれない。

D：考察

今年度の最も特筆すべき成果は、臨床に供することのできる遺伝学的検査の体制が整備できたことである。特に、診断の品質管理を担保できるように、われわれ研究班が検査結果の解釈に協力する体制を構築できた。今後、保険適応となり、いっそう患者の同定と正確な診断になることが望まれる。

また、遺伝学的検査に加え、その前提となる臨床神経生理検査についても日本人標準値の作成に取り組んだ。もともとアジア人男性において甲状腺機能亢進症による二次性の低カリウム性周期性四肢麻痺が多いことと合わせると、さらに例数を増やし正常日本人での反応を明らかにすることは、遺伝性周期性四肢麻痺の診断だけでなく、甲状腺中毒性周期性四肢麻痺の臨床病態解明のヒントにもなるかもしれない。

E：結論

骨格筋チャネル病（非ジストロフィー性ミオトニー症候群および遺伝性周期性四肢麻痺）について、研究班による診断の質保証のもとで、衛生検査所での遺伝学的検査として施行できる体制を確立した。また、臨床病態概念が広がりつつある Na チャネル異常症について、新生児期に喉頭痙攣を来した症例を見出し、チャネルの機能解析を合わせて臨床病態を明らかにした。臨床神経生理検査の標準化のため、日本人標準値の作成のための取り組みを始めた。

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

Nakaza M, Kitamura Y, Furuta M, Kubota T, Sasaki R, Takahashi MP. Analysis of the genetic background associated with sporadic periodic paralysis in Japanese patients. *J Neurol Sci.* 2020 in press

Horie R, Kubota T, Koh J, Tanaka R, Nakamura Y, Sasaki R, Ito H, Takahashi MP. EF hand-like motif mutations of Nav1.4 C-terminus cause myotonic syndrome by impairing fast inactivation. *Muscle Nerve.* 2020 in press

Kurokawa M, Torio M, Ohkubo K, Tocan V, Ohyama N, Toda N, Ishii K, Nishiyama K, Mushimoto Y, Sakamoto R, Nakaza M, Horie R, Kubota T, Takahashi MP, Sakai Y, Nomura M, Ohga S. The expanding phenotype of hypokalemic periodic paralysis in a Japanese family with p.Val876Glu mutation in CACNA1S. *Mol Genet Genomic Med.* 2020 Feb 27:e1175.

Fukumura S, Yamauchi K, Kawanabe A, Yamamoto A, Nakaza M, Kubota T, Kato S, Sasaki R, Okamura Y, Takahashi MP. Functional analysis of a double-point mutation in the KCNJ2 gene identified in a family with Andersen-Tawil syndrome. *J*

Neurol Sci. 2019 Dec 15; 407:116521.

Nagamatsu S, Osaki Y, Morita Y, Miyamoto Y, Mori I, Kubota T, Takahashi MP, Furushima T, Furuya H. Transient thyrotoxicosis-aggravated attacks of paralysis in a patient with hereditary hypokalemic periodic paralysis type 2. Neurology and Clinical Neuroscience 2019 7(6): 354-356.

久保田智哉、木村 卓、高橋正紀 指定難病最前線 遺伝性周期性四肢麻痺 新薬と臨床 2019, 68(11)1474-1478.

2 : 学会発表

佐々木良元、古田充、久保田智哉、高橋正紀 本邦における筋チャンネル病の遺伝学的特徴 日本神経学会 第 60 回日本神経学会学術大会 大阪 2019 年 5 月 24 日

堀江里歩、高真守、田中里江子、中村優一郎、佐々木良元、久保田智哉、伊東秀文、高橋正紀 先天性パラミオトニーにともなう 3 種の C 端に位置する変異ナトリウムチャンネルの機能解析 日本筋学会 第 5 回学術集会 2019 年 8 月 2 日 東京

菱田 藍、池田達也、石井隆之、高橋義秋、濱 真奈美、久保田智哉、高橋正紀、菅野 尚 SCN4A 遺伝子変異による低カリウム性周期性四肢麻痺の 1 例。日本内分泌学会 第 19 回 四国支部学術集会 2019 年 9 月 14 日 高知

高橋正紀、久保田智哉、佐々木良元 本邦の

骨格筋チャンネル病の遺伝子変異の特徴 人類遺伝学会第 64 回大会 2019 年 11 月 6 日 長崎

磯野萌子、濱川菜桜、古結敦士、山崎千里、久保田智哉、岩本和真、真鍋史朗、武田理宏、松村泰志、秀道広、高橋正紀、加藤和人. ICT を利用した患者参画型の医学研究における交流の場の構築. 第 7 回日本難病医療ネットワーク学会学術集会 2019 年 11 月 15-16 日 福岡

Horie R, Kubota T, Koh J, Tanaka R, Nakamura Y, Sasaki R Ito H, Takahashi MP. Myotonic mutations of Nav1.4 located at EF hand-like motif in C-terminus impair fast inactivation. The 64th Annual Meeting of the Biophysical Society, Feb 2020 SanDiego USA

H : 知的所有権の取得状況 (予定を含む)

1 : 特許取得

なし

2 : 実用新案登録

なし

3 : その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
希少難治性筋疾患に関する調査研究班 分担研究報告書

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、診療領域を超えて、症例の発掘、調査、診断、蓄積を進めた。症状に基づく治療方法の開発や検証のための基盤とするため、ここで収集した情報を解析し、診断および診療の手引きを整備し発信していく。

A：研究目的

パールカンの機能部分欠損疾患である軟骨異栄養性筋強直症(Schwartz-Jampel 症候群：以下 SJS)は、筋症状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、骨軟骨の症状から 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、SJS 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 の分子病態解明と画期的治療に向けた基礎研究の成果を活用するため、臨床診断・遺伝子診断を必要とする対象を調査することを目的とする。

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。機能完全欠損である Silverman-Handmaker type of dyssegmental dysplasia (DDSH)との症状の異同を検証し、パールカン欠損に起因する疾患スペクトラムを明らかにするため、診療領域を超えて症例の発掘、調査、診断、蓄積を進める。

（倫理面への配慮）

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

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

これまでに、研究分担者のグループおよび諸外国で行われた研究成果を検証し、診断基準の見直しと、これまで SJS と診断されてこなかった患者の発掘を目的とした診療の手引きを作成した。神経内科学会で内容を検証の上、小児期の患者を発掘、調査するため他の臨床領域（小児神経科、遺伝学、産婦人科、整形外科を想定）の研究者と情報交換を行い、共通変異を有する 3 症例（ヘテロ接合か 2 症例、ホモ接合 1 症例）を得た。また、これまでの検証に引き続き、モデルマウの解析結果を合わせて、SJS の発症、病態機序を予測し、パールカン欠損に起因する疾患スペクトラムを提示するとともに、治療開発のためのモデル細胞系を作成した。

D：考察

DD と SJS はパールカン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、パールカンの遺伝子・タンパク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 D)

という疾患概念があり、原因遺伝子に関する報告が十分ではない。SJS との関連性も診療科横断的にする必要があると思われた。

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 Yoshimura Y, Ishijima M, Ishibashi M, Liu L, Arikawa-Hirasawa, Machida S, Naito H, Hamada C, Kominami E A nationwide observational study of locomotive syndrome in Japan using the ResearchKit: The Locomonitor study. *Journal of orthopaedic science : official journal of the Japanese Orthopaedic Association* 2019 nov 24(6) 1094 - 1104
doi:10.1016/j.jos.2019.08.009
- 2 Yamada T, Kerever A, Arikawa-Hirasawa E Aging of Extracellular Matrix in Adult Neurogenesis *Juntendo Medical Journal* 2019 65(1)39-42 doi: 10.14789/jmj.2019.65. JMJ18-R19
- 3 Nakamura K, Ikeuchi T, Nara K, Rhodes CS, Zhang P, Chiba Y, Kazuno S, Miura Y, Ago T, Arikawa-Hirasawa, Mukouyama Y, Yamada Y Perlecan regulates pericyte dynamics in the maintenance and repair of the blood-brain barrier. *The Journal of*

- cell biology 2019 218(10) 3506 – 3525 doi: 10.1083/jcb.201807178
- 4 de Vega S, Kondo A, Suzuki M, Arai H, Jiapaer S, Sabit H, Nakada M, Ikeuchi T, Ishijima M, Arikawa-Hirasawa, Yamada Y, Okada Y Fibulin-7 is overexpressed in glioblastomas and modulates glioblastoma neovascularization through interaction with angiopoietin-1 2019 Mar. Int J Cancer 145(8):2157-2169 doi: 10.1002/ijc.32306
- 5 Suzuki Y, Kerever A, Tanaka T, Higashi K, Arikawa-Hirasawa E The Structural and Compositional Changes of Chondroitin Sulfate Chains in the Aged Mouse Hippocampus 2019 Juntendo Medical Journal 2019. 65(1), 64-70 doi: 10.14789/jmj.2019.65. JMJ18-OA13
- 2 : 学会発表**
1. 秋葉 星哉、中田 智史、山下 由莉、須藤 壘、水野 一乗、平澤 恵理 3次元筋細胞培養における細胞外マトリックスの役割. 第 51 回日本結合組織学会学術大会 (口頭発表) 東京 5.31-6.1, 2019
2. 山下由莉、山田崇弘、右田王介、大西聡、大橋博文、野中里紗、大野欽司、西村玄、池川志郎、服部信孝、平澤恵理 Perlacan 分子からみた Schwartz-Jampel syndrome と Dyssegmental dysplasia 分類の検討. 第 60 回日本神経学会学術大会(口頭発表) 大阪 5.22-25, 2019.
3. Aurelien Kerever、田中貴大、加藤可那、鈴木佑治、平澤 恵理 Chondroitin sulfate structure bound to immature oligodendrocyte impacts dendritic spine morphology in the somatosensory cortex. 第 51 回日本結合組織学会学術大会(ポスター発表) 東京 5.31-6.1, 2019
4. Chondroitin sulfate structure bound to immature oligodendrocyte impacts dendritic spine morphology in the somatosensory cortex.
5. 平澤 恵理、山下 由莉、中田 智史 細胞外マトリックスの運動刺激シグナル受容と老化への関与 19th Scientific Meeting of the Japanese Society of Anti-Aging Medicine(口頭発表) 横浜 6.14-15, 2019
6. 中田 智史、島 猛、山下 由莉、平澤 恵理 C2C12 筋管細胞培養を用いた神経筋接合部モデル構築と解析の試み 日本筋学会第 5 回学術集会(ポスター発表) 東京, 8.2-3, 2019
7. Kerever A, Nagahara F, Keino-Masu K, Masu M, Toin van Kuppevelt T, Arikawa-Hirasawa E Endosulfatases modify the heparan sulfate composition of fractones in the subventricular zone neurogenic niche. Proteoglycans2019(Poster) Kanazawa 8.29-9.3,2019
8. Kato K, Suzuki Y, Kerever A, Arikawa-Hirasawa E Oligodendrocyte cell line culture on decellularized brain tissue: a new

model to investigate cell/ECM
interaction. Proteoglycans2019
(Poster) Kanazawa 8.29-9.3,2019

9. Suzuki Y, Kato K, Toyoda M, Kerever A,
Arikawa-Hirasawa E Chondroitin
sulfate chain: a new marker for
immature oligodendrocyte in the brain.
Proteoglycans2019
(Oral)Kanazawa8.29-9.3,2019
10. Tanaka T, Kerever A, Suzuki Y, Kato
K, Toyoda M, F. Saito F, Suzuki F, Hioki
H, Hirasawa E Investigating the
effects of chondroitin sulfate on
dendritic spines of pyramidal neurons
Neuroscience meeting (Poster),
Chicago USA Oct. 10-23 2019,
Chicago USA

H : 知的所有権の取得状況 (予定を含む)

1 : 特許取得

特になし。

2 : 実用新案登録

特になし。

3 : その他

特になし。

厚生労働科学研究費補助金（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

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、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と協調して本邦における 7 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。既存の 25 種類のミスセンス変異解析ツールを凌駕する新規ツール InMeRF を開発した。

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、令和元年度は 7 例の whole exome sequencing (WES) 解析、ならびに、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 32 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 34 種類のミスセンス変異評価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 random forest models を作成し、5-fold cross validation 法により検証を行った。

（倫理面への配慮）

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

C：研究結果

難病情報センターホームページに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、7 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。

ミスセンス変異の重症度予測ツール InMeRF を開発した。開発には dbSNP と HGMD Pro を独立変数として用いた。5-fold cross validation により検証を行った。InMeRF は receiver operating characteristic (ROC) curve において 0.941 の area-under-the-curve (AUC) を達成し、既存の 25 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*, *LRP4*, *CHRNE*, *COLQ*, *GFPT1* と二分脊椎の原因となる *VANGL1* の 155 種類の病原性遺伝子変異と 125 種類の正常 SNVs を使った検証でも感度 0.942・特異度 0.848 と期待される値を示した。作成したモデルを InMeRF (individual meta random forest) 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するとともに(未公開)、論文を投稿した。

D : 考察

研究者らが行ってきた CMS の分子病態研究成果を反映して難病情報センターホームページの CMS の情報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 のシーケンシング解析を進めた。同時に新規ミスセンス変異予測ツールの開発を行った。

F : 健康危険情報

ありません。

G : 研究発表

1 : 論文発表

【Original Articles】

1. 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.
2. Huang K, Masuda A, Chen G, Bushra S, Kamon M, Araki T, Kinoshita M, Ohkawara B, Ito M, Ohno K. Inhibition of cyclooxygenase-1 by nonsteroidal anti-inflammatory drugs demethylates

MeR2 enhancer and promotes Mbnl1 transcription in myogenic cells. *Sci Rep* 2020, 10: 2558.

3. Nakazawa Y, Hara Y, Oka Y, Komine O, van den Heuvel D, Guo C, Daigaku Y, Isono M, He Y, Shimada M, Kato K, Jia N, Hashimoto S, Kotani Y, Miyoshi Y, Tanaka M, Sobue A, Mitsutake N, Suganami T, Masuda A, Ohno K, Nakada S, Mashimo T, Yamanaka K, Luijsterburg MS, Ogi T. Ubiquitination of DNA Damage-Stalled RNAPII Promotes Transcription-Coupled Repair. *Cell* 2020, 180: 1228-1244 e1224.
4. Masuda A, Kawachi T, Takeda JI, Ohkawara B, Ito M, Ohno K. tRIP-seq reveals repression of premature polyadenylation by co-transcriptional FUS-U1 snRNP assembly. *EMBO Rep* 2020: e49890.
5. Ohkawara B, Shen X-M, Selcen D, Nazim M, Bril V, Tarnopolsky MA, Brady L, Fukami S, Amato AA, Yis U, Ohno K, Engel AG. Agrin Myasthenia: Distinct effects of variants in different domains on clustering of acetylcholine receptors. *JCI Insight* in press.

【Reviews】

なし

2 : 学会発表

【Presentations at Scientific Meetings (Invited)】

なし

【Presentations at Scientific Meetings】

1. Huang K, Masuda A, Ohkawara B, Ito M, Ohno K
Inhibition of cyclooxygenase-1 by nonsteroidal anti-inflammatory drugs demethylates MeR2 enhancer and promotes Mbnl1 transcription in myogenic cells
5th Annual Meeting of Japan Muscle Society (Poster), Tokyo, Japan
Aug 2-3, 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

日本における過剰自己貪食を伴う X 連鎖性ミオパチー患者の 臨床病理学的特徴

研究分担者：杉江 和馬¹⁾

共同研究者：小牧 宏文²⁾、倉重 毅志³⁾、大熊 彩⁴⁾、江浦 信之¹⁾、
塩田 智¹⁾、井口 直彦¹⁾、松井 健¹⁾、阿部 達哉⁴⁾、
形岡 博史¹⁾、森 英一朗⁵⁾、埜中 征哉⁶⁾、西野 一三⁶⁾

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. 国立病院機構 呉医療センター・中国がんセンター 脳神経内科
4. 国立病院機構 箱根病院 神経筋・難病医療センター 神経内科
5. 奈良県立医科大学 未来基礎医学講座
6. 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

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）は、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。今回、XMEAの臨床病理学的特徴を明らかにするため実施した全国実態調査の追跡調査で、XMEA患者4家系12例（全例男性）を見出した。発症は生下時から10歳代までで、死亡9例の死因は呼吸不全または肺炎で、6例が乳児期に、3例が40歳代に死亡した。明らかな心筋症はなかった。全例で緩徐進行性の四肢近位筋優位の筋力低下を呈した。生検筋では筋線維内に多数のAVSFを認め、電顕的解析では空胞壁は二重膜構造を示した。VMA21遺伝子解析にて、先天性自己貪食空胞性ミオパチー（AVM）乳児型AVMは重症のXMEAのアレル病と考えられ、XMEAの重症度も発症年齢も臨床的により幅が広いことが示唆された。

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。

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（AVM）」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

に本研究班の研究助成にて全国で追跡調査を実施した。

今回、本調査の集計結果の解析から、本疾患の代表疾患の一つである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）について本邦での実態を明らかにして、本疾患の臨床病理学的特徴について明らかにすることを目指した。

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XMEA症例について、2017年に全国で追跡調査を実施した。また、新規に見出したXMEA症例を加えて、臨床病理学的特徴について解析を行い、その診療状況を調査した。

（倫理面への配慮）

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

C.研究結果

2011年と2017年の全国実態調査の集計結果の解析にて、本邦においてXMEA患者4家系12例（全例男性）を見出した。発症は生下時から10歳代までばらつきを認めた。全例で緩徐進行性の四肢近位筋優位の筋力低下を呈した。現在2家系3例が生存している。死亡9例の死因は呼吸不全または肺炎で、6例

が乳児期に、3例が40歳代に死亡した。明らかな心筋症を呈した症例はなかったが、3例で心肥大を認めた。生検筋では筋線維内に多数のAVSFを認め、電顕的解析では空胞壁は二重膜構造を示した。一部の筋線維表面ではC5b-9の沈着を認めた。VMA21遺伝子解析では、c.164-6T>Gを2家系で、c.161A>T、c.164-7T>Gを各々1家系と、すべての家系において同定した。今回、c.164-6T>G変異を見出した2家系は、過去に私たちが乳児型AVM、先天性AVMとして報告した症例であった。

D.考察

XMEAは原発性のライソゾーム機能障害による極めて稀な骨格筋疾患である。2010年、2017年に実施したXMEAの全国調査では、新規を含め4家系を見出した。XMEAの男性患者では、発症は生下時から10歳代で、死亡例の2/3が乳児期に、1/3が40歳代に死亡していたことから、自然歴にばらつきを認めた。

一方、類似疾患のDanon病では重要な死因となる心筋症についてはXMEA全例で見出せず、多くが呼吸不全にて死亡していたことから、呼吸筋麻痺への配慮が必要である。

筋病理学的には、生検筋では筋線維内に多数のAVSFを認めた。電顕的解析では空胞壁は二重膜構造を示し、一部の筋線維表面ではC5b-9の沈着を認めたことは、Danon病では認めないXMEA特有の所見と考えられ、原因遺伝子であるVMA21遺伝子との関与が示唆される。

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。

E. 結論

XMEA は原発性のライソゾーム機能障害による極めて稀な骨格筋疾患である。Danon病と同様の筋病理所見を呈するが、XMEAでは心筋症は認めないことで鑑別できる。2010年、2017年に実施したXMEAの全国調査では、新規を含め4家系を見出した。また、乳児型および先天性AVMは重症のXMEAのアレル病と考えられた。本研究結果により、XMEAの重症度も発症年齢も臨床的により幅が広いことが示唆された。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) **Sugie K**, Nishino I. Lysosomal Membrane Disorders: LAMP-2 Deficiency. Rosenberg's Molecular and Genetic Basis of Neurological and Psychiatric Disease (6th Edition, Elsevier), 2020 [In press]
- 2) Nanaura H, Kataoka H, Kiriya T, Eura N, Iwasa N, Shobatake R, Horikawa H, **Sugie K**. Spinal segmental myoclonus in both legs associated with antibodies to glycine receptors. *Neurol Clin Pract*. 2019; 9(2): 176-177.
- 3) Kataoka H, Nishimori Y, Kiriya T, Nanaura H, Izumi T, Eura N, Iwasa N, **Sugie K**. Increased Signal

in the Superior Cerebellar Peduncle of Patients with Progressive Supranuclear Palsy. *J Mov Disord*. 2019; 12(3): 166-171.

- 4) Kataoka H, Sawada Y, Shimozato N, Inatomi S, Yoshiji H, **Sugie K**. Levodopa-responsive retrocollis on the background of choreic dyskinesia. *Int J Neurosci*. 2019;17:1-3.
 - 5) Ayaki T, Murata K, Kanazawa N, Uruha A, Ohmura K, **Sugie K**, Kasagi S, Li F, Mori M, Nakajima R, Sasai T, Nishino I, Satoshi U, Makoto U, Fukumi F, Ito H, Takahashi R. Myositis with sarcoplasmic inclusions in Nakajo-Nishimura syndrome: a genetic inflammatory myopathy. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2020 [Epub ahead of print]
 - 6) Kataoka H, Saeki K, Yamagami Y, **Sugie K**, Obayashi K. Quantitative associations between objective sleep measures and early-morning mobility in Parkinson's disease: cross-sectional analysis of the PHASE study. *Sleep*. 2020 [Epub ahead of print]
 - 7) Kataoka H, **Sugie K**. Serum adiponectin levels between patients with Parkinson's disease and those with PSP. *Neurol Sci*. 2020 [Epub ahead of print]
- ##### 2. 学会発表
- 1) **Sugie K**, Komaki H, Kurashige T,

- Ohkuma A, Eura N, Shiota T, Iguchi N, Nanaura H, Abe T, Nonaka I, Nishino I. Clinical features of X-linked myopathy with excessive autophagy (XMEA) in Japan: A nationwide survey. The 24th International Annual Congress of the World Muscle Society (WMS2019), Copenhagen, Denmark, October 1-5, 2019.
- 2) Eura N, Shiota T, Ozaki M, Iguchi N, Uchihara Y, Nanaura H, Fukushima K, Kiriyaama T, Izumi T, Kataoka H, **Sugie K**. Clinicopathological difference between anti-SRP and anti-HMGCR myopathy. The 24th International Annual Congress of the World Muscle Society (WMS2019), Copenhagen, Denmark, October 1-5, 2019.
- 3) **Sugie K**, Omoto M, Eura N, Shiota T, Nishihara H, Kiriyaama T, Kataoka H, Kanda T. Vasculitic neuropathy associated with IgA vasculitis (Henoch-Schönlein purpura) as an unusual manifestation: Clinicopathological analysis. The Peripheral Nerve Society Annual Meeting, Genoa, Italy, June 22-26, 2019.
- 4) **Sugie K**. Myopathies with cardiomyopathy: Pompe disease and Danon disease. 第 60 回日本神経学会 学術大会、大阪、2019 年 5 月 22-25 日 .
- 5) **杉江和馬**、小牧宏文、江浦信之、塩田 智、井口直彦、尾上健児、塚口裕康、桐山敬生、形岡博史、森英一朗、斎藤能彦、埜

中征哉、西野一三 .日本における Danon 病の全国実態調査からみた早期診断の重要性を考える. 第 60 回日本神経学会 学術大会、大阪、2019 年 5 月 22-25 日 .

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定含む）

- 1.特許取得
なし
- 2.実用新案登録
なし
- 3.その他
なし

【論文】

発表者名	論文タイトル名	発表誌	巻・号	ページ	出版年
Michael G Hanna, Umesh A Badrising, Olivier Benveniste, Thomas E Lloyd, Merrilee Needham, Hector Chinoy, <u>Masashi Aoki</u> , et al.	Safety and efficacy of intravenous bimagrumab in inclusion body myositis (RESILIENT): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2b trial	Elsevier Ltd	18・9	834-844	2019
Naoko Nakamura, Rumiko Izumi, Yosuke Hoshi, Yoshiki Takai, Risako Ono, Naoki Suzuki, Taichi Nagai, Yusho Ishii, Tomonori Ishii, Hideo Harigae, Shuko Okada, Setsuya Aiba, Naoko Okiyama, Manabu Fujimoto, Hiroshi Kuroda, Maki Tateyama and <u>Masashi Aoki</u> .	FDG-PET detects extensive calcinosis cutis in anti-NXP2 antibody-positive dermatomyositis	Rheumatology	58	1888	2019
森まどか、山下賢、鈴木直輝、勝野雅央、村田顕也、野寺裕之、手島梨恵、稲村達海、西野 一三、 <u>青木正志</u>	封入体筋炎患者を対象とするBYM338 の後期第II 相/ 第III 相試験(RESILIENT) : 日本人部分集団データ	臨床神経学	59	806-813	2019
Suzuki N, Mori-Yoshimura M, Yamashita S, Nakano S, Murata KY, Mori M, Inamori Y, Matsui N, Kimura E, Kusaka H, Kondo T, Ito H, Higuchi I, Hashiguchi A, Nodera H, Kaji R, Tateyama M, Izumi R, Ono H, Kato M, Warita H, Takahashi T, <u>Nishino I, Aoki M</u> .	The updated retrospective questionnaire study of sporadic inclusion body myositis in Japan	Orphanet J Rare Dis	14・1	155	2019

発表者名	論文タイトル名	発表誌	巻・号	ページ	出版年
<u>林由起子</u>	ネマリンミオパチー	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		171-173	2019
<u>林由起子</u>	マリネスコ・シェーグレン症 候群[指定難病 112]. 指定難 病ペディア 2019	日本医師会雑 誌	148・1	127	2019
Wada E, Hamano T, Matsui I, Yoshida M, <u>Hayashi YK</u> , Matsuda R.	Renal involvement in the pathogenesis of mineral and bone disorder in dystrophin-deficient mdx mouse	J Physiol Sci	69	661-671	2019
Wada E, Kato M, Yamashita K, Kokuba H, Liang W-C, Bonne G, <u>Hayashi YK</u> .	Deficiency of emerin contributes differently to the pathogenesis of skeletal and cardiac muscles in Lmna ^{H222P/H222P} mutant mice	PLoS One	14・8	e02215 12	2019
Kawahara G, Nakayashiki MS, Maeda H, Kikura- Hanajiri R, Yoshida K, <u>Hayashi YK</u> .	Antagonists for serotonin receptors ameliorate rhabdomyolysis induced by 25D-NBOMe, a psychoactive designer drug	Forensic Toxicology	38	122-128	2020
Nagamatsu S, Osaki Y, Morita Y, Miyamoto Y, Mori I, Kubota T, <u>Takahashi MP</u> , Furushima T, Furuya H.	Transient thyrotoxicosis- aggravated attacks of paralysis in a patient with hereditary hypokalemic periodic paralysis type 2	Neurology and Clinical Neuroscience	7・6	354-356	2019
Fukumura S, Yamauchi K, Kawanabe A, Yamamoto A, Nakaza M, Kubota T, Kato S, Sasaki R, Okamura Y, <u>Takahashi MP</u> .	Functional analysis of a double-point mutation in the KCNJ2 gene identified in a family with Andersen-Tawil syndrome	J Neurol Sci	407	116521	2019

発表者名	論文タイトル名	発表誌	巻・号	ページ	出版年
Kurokawa M, Torio M, Ohkubo K, Tocan V, Ohyama N, Toda N, Ishii K, Nishiyama K, Mushimoto Y, Sakamoto R, Nakaza M, Horie R, Kubota T, <u>Takahashi MP</u> , Sakai Y, Nomura M, Ohga S.	The expanding phenotype of hypokalemic periodic paralysis in a Japanese family with p.Val876Glu mutation in CACNA1S	Mol Genet Genomic Med	8	e1175	2020
Horie R, Kubota T, Koh J, Tanaka R, Nakamura Y, Sasaki R, Ito H, <u>Takahashi MP</u> .	EF hand-like motif mutations of Nav1.4 C-terminus cause myotonic syndrome by impairing fast inactivation	Muscle Nerve	in press		2020
Nakaza M, Kitamura Y, Furuta M, Kubota T, Sasaki R, <u>Takahashi MP</u> .	Analysis of the genetic background associated with sporadic periodic paralysis in Japanese patients	J Neurol Sci	in press		2020
久保田智哉、木村 卓、 <u>高橋正紀</u>	指定難病最前線 遺伝性周期性四肢麻痺	新薬と臨床	68・11	1174-1178	2019
Nakamura K, Ikeuchi T, Nara K, Rhodes CS, Zhang P, Chiba Y, Kazuno S, Miura Y, Ago T, <u>Arikawa-Hirasawa E</u> , Mukouyama Y, Yamada Y.	Perlecan regulates pericyte dynamics in the maintenance and repair of the blood-brain barrier	The Journal of cell biology	218・10	3506-3525	2019
de Vega S, Kondo A, Suzuki M, Arai H, Jiapaer S, Sabit H, Nakada M, Ikeuchi T, Ishijima M, <u>Arikawa-Hirasawa E</u> , Yamada Y, Okada Y.	Fibulin-7 is overexpressed in glioblastomas and modulates glioblastoma neovascularization through interaction with angiopoietin-1	Int J Cancer	145・8	2157-2169	2019

発表者名	論文タイトル名	発表誌	巻・号	ページ	出版年
Yamada T, Kerever A, <u>Arikawa-Hirasawa E.</u>	Aging of Extracellular Matrix in Adult Neurogenesis	JMJ18-R19	65・1	39-42	2019
Yoshimura Y, Ishijima M, Ishibashi M, Liu L, <u>Arikawa-Hirasawa E.</u> , Machida S, Naito H, Hamada C, Kominami E.	nationwide observational study of locomotive syndrome in Japan using the ResearchKit: The Locomonitor study	Journal of orthopaedic science	24・6	1094-1104	2019
Suzuki Y, Kerever A, Tanaka T, Higashi K, <u>Arikawa-Hirasawa E.</u>	The Structural and Compositional Changes of Chondroitin Sulfate Chains in the Aged Mouse Hippocampus	JMJ18-OA13	65・1	64-70	2019
Okura T, Ohkawara B, Takegami Y, Ito M, Masuda A, Seki T, Ishiguro N, <u>Ohno K.</u>	Mianserin suppresses R-spondin 2-induced activation of Wnt/beta-catenin signaling in chondrocytes and prevents cartilage degradation in a rat model of osteoarthritis	Scientific Reports	9・1	2808	2019
Huang K, Masuda A, Chen G, Bushra S, Kamon M, Araki T, Kinoshita M, Ohkawara B, Ito M, <u>Ohno K.</u>	Inhibition of cyclooxygenase -1 by nonsteroidal anti-inflammatory drugs demethylates MeR2 enhancer and promotes Mbn11 transcription in myogenic cells	Scientific Reports	10・1	2558	2020

発表者名	論文タイトル名	発表誌	巻・号	ページ	出版年
Nakazawa Y, Hara Y, Oka Y, Komine O, van den Heuvel D, Guo C, Daigaku Y, Isono M, He Y, Shimada M, Kato K, Jia N, Hashimoto S, Kotani Y, Miyoshi Y, Tanaka M, Sobue A, Mitsutake N, Suganami T, Masuda A, <u>Ohno K</u> , Nakada S, Mashimo T, Yamanaka K, Luijsterburg MS, Ogi T.	Ubiquitination of DNA Damage-Stalled RNAPII Promotes Transcription-Coupled Repair	Cell	180・6	1228-1244	2020
Masuda A, Kawachi T, Takeda JI, Ohkawara B, Ito M, <u>Ohno K</u> .	tRIP-seq reveals repression of premature polyadenylation by co-transcriptional FUS-U1 snRNP assembly	EMBO Rep	21・5	e49890	2020
Ohkawara B, Shen X-M, Selcen D, Nazim M, Bril V, Tarnopolsky MA, Brady L, Fukami S, Amato AA, Yis U, <u>Ohno K</u> , Engel AG.	Agrin Myasthenia: Distinct effects of variants in different domains on clustering of acetylcholine receptors	JCI Insight	in press		2020
<u>Sugie K</u> , Nishino I.	Lysosomal Membrane Disorders: LAMP-2 Deficiency	Rosenberg's Molecular and Genetic Basis of Neurological and Psychiatric Disease (6th Edition, Elsevier)	in press		2020

発表者名	論文タイトル名	発表誌	巻・号	ページ	出版年
Nanaura H, Kataoka H, Kiriyaama T, Eura N, Iwasa N, Shobatake R, Horikawa H, <u>Sugie K.</u>	Spinal segmental myoclonus in both legs associated with antibodies to glycine receptors	Neurol Clin Pract	9・2	176-177	2019
Kataoka H, Nishimori Y, Kiriyaama T, Nanaura H, Izumi T, Eura N, Iwasa N, <u>Sugie K.</u>	Increased Signal in the Superior Cerebellar Peduncle of Patients with Progressive Supranuclear Palsy	J Mov Disord	12・3	166-171	2019
Kataoka H, Sawada Y, Shimozato N, Inatomi S, Yoshiji H, <u>Sugie K.</u>	Levodopa-responsive retrocollis on the background of choreic dyskinesia	Int J Neurosci	17	1-3	2019
Ayaki T, Murata K, Kanazawa N, Uruha A, Ohmura K, <u>Sugie K.</u> , Kasagi S, Li F, Mori M, Nakajima R, Sasai T, Nishino I, Satoshi U, Makoto U, Fukumi F, Ito H, Takahashi R.	Myositis with sarcoplasmic inclusions in Nakajo-Nishimura syndrome: a genetic inflammatory myopathy	Neuropathol Appl Neurobiol	Epub ahead of print		2020
Kataoka H, Saeki K, Yamagami Y, <u>Sugie K.</u> , Obayashi K.	Quantitative associations between objective sleep measures and early-morning mobility in Parkinson's disease: cross-sectional analysis of the PHASE study	Sleep	Epub ahead of print		2020
Kataoka H, <u>Sugie K.</u>	Serum adiponectin levels between patients with Parkinson's disease and those with PSP	Neurol Sci	Epub ahead of print		2020
Taira K, Yamamoto T, <u>Mori-Yoshimura M.</u> , Fujita S, Oya Y, Nishino I, Takahashi Y.	Obstruction-related dysphagia in inclusion body myositis: Cricopharyngeal bar on videofluoroscopy indicates risk of aspiration	Journal of the Neurological Sciences	Epub ahead of print		2020

発表者名	論文タイトル名	発表誌	巻・号	ページ	出版年
Ayaki T, <u>Murata K</u> , Kanazawa N, Uruha A, Ohmura K, Sugie K, Kasagi S, Li F, Mori M, Nakajima R, Sasai T, Nishino I, Satoshi U, Makoto U, Fukumi F, Ito H, Takahashi R.	Myositis with sarcoplasmic inclusions in Nakajo-Nishimura syndrome: a genetic inflammatory myopathy	Neuropathology and Applied Neurobiology		doi: 10.1111/nan.12614.	2020
<u>Yamashita S</u> , Kimura E, et al.	Muscle pathology of hereditary motor and sensory neuropathy with proximal dominant involvement with TFG Mutation	Muscle Nerve	60・6	739-744	2019
Zhang X, <u>Yamashita S</u> , et al.	Mutant MATR3 mouse model to explain multisystem proteinopathy	J Pathol	249・2	182-192	2019
Doki T, <u>Yamashita S</u> , et al.	Mitochondrial localization of PABPN1 in oculopharyngeal muscular dystrophy	Lab Invest	99・11	1728-1740	2019
Takamiya M., Takahashi Y., Morimoto M., Morimoto N., <u>Yamashita S</u> , Abe K.	Effect of intravenous immunoglobulin therapy on anti-NT5C1A antibody-positive inclusion body myositis after successful treatment of hepatitis C: A case report	eNeurological Sci	16	100204	2019
<u>Yamashita S</u> , Matsuo Y, et al.	CYLD dysregulation in pathogenesis of sporadic inclusion body myositis	Sci Rep	9	11606	2019

発表者名	論文タイトル名	発表誌	巻・号	ページ	出版年
<u>Yamashita S.</u> , Tawara N.	Determination of cN1A autoantibodies by cell-based immunofluorescence cytochemistry	Methods Mol Biol	1901	89-94	2019

封入体筋炎の誤嚥性肺炎発症リスクと cricopharyngeal bar

研究協力者：森 まどか¹⁾

共同研究者：平 賢一郎¹⁾、山本 敏之¹⁾、藤田 智²⁾、大矢 寧¹⁾、
二藤 隆春³⁾、西野 一三^{4, 5)}、高橋 祐二¹⁾

1. 国立精神・神経医療研究センター病院 脳神経内科診療部
2. 群馬大学医学部附属病院 脳神経内科
3. 埼玉医科大学総合医療センター 耳鼻咽喉科
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
5. 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

研究要旨

封入体筋炎 (inclusion body myositis, IBM) の誤嚥性肺炎のリスクファクターを同定し、特に CPB の意義について明らかにすることを目的とした。当科入院症例である連続 37 例の clinico-pathologically defined IBM (ENMC 2013) で嚥下造影検査を行った症例を評価した。主要評価項目は誤嚥性肺炎の有無、副次評価項目は、IBM Functional Rating Scale score, forced vital capacity (FVC), body mass index (BMI) とした。27% (10/37 例) で誤嚥性肺炎を認めた (観察期間 中央値 3.2 年)。BMI<18.5 (n = 5; hazard ratio [HR], 10.7; 95% confidence interval [CI], 2.50–46.0; p=0.001), 誤嚥 (n = 7; HR, 7.68; 95% CI, 1.83–32.3; p=0.005), 食道入口開大不全 (n = 11; HR, 4.71; 95% CI, 1.16–19.1; p=0.03), CPB (n = 15; HR, 11.8; 95% CI, 1.48–93.5; p=0.02) が誤嚥性肺炎のリスクファクターであった。CPB を認める IBM (IBM-CPB) の診断時特徴は、高齢発症、窒息感のある嚥下困難感、FVC 低下であった。IBM-CPB の 67% は、胃瘻、輪状咽頭筋切断術、食道バルーン法など、低栄養や嚥下障害に対して積極的なサポートを必要とした。IBM における CPB は誤嚥性肺炎の red flag sign であった。

A : 研究目的

封入体筋炎 (inclusion body myositis, IBM) における誤嚥性肺炎のリスクファクターを同定し、嚥下造影検査 (Videofluorography, VF) で見られる

cricopharyngeal bar (CPB, C4~6 のレベルに位置する輪状咽頭筋の突出) の意義について明らかにすることを目的とした。

B：研究方法

当科受診歴のある clinico-pathologically defined IBM (ENMC 2013)のうち VF の評価例を対象とした。主要評価項目は誤嚥性肺炎の有無、副次評価項目は IBM Functional Rating Scale score、Forced vital capacity (FVC)、IBM Functional Rating Scale score (IBM-FRS)、% Forced vital capacity (FVC)、Body mass index (BMI)、治療内容（ステロイド、IVIg など）、嚥下障害への治療（バルーン拡張法、輪状咽頭筋切断術、ボツリヌス毒素注射、胃瘻造設、呼吸サポート（人工呼吸器利用、気管切開）、死亡とした。（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

27%（10/37例）で誤嚥性肺炎を認めた（観察期間 中央値 3.2 年）。誤嚥性肺炎のリスクファクターとして、BMI<18.5 (n = 5; hazard ratio [HR]、10.7; 95% confidence interval [CI]、2.50-46.0; p=0.001)、VF での誤嚥 (n = 7; HR、7.68; 95% CI、1.83-32.3; p=0.005)、VF での食道入口開大不全 (n = 11; HR、4.71; 95% CI、1.16-19.1; p=0.03)、CPB (n = 15; HR、11.8; 95% CI、1.48-93.5; p=0.02) を検出した。CPB を認める IBM(IBM-CPB) は、高齢発症、窒息感のある嚥下困難感の自覚、FVC 低下という特徴があった。誤嚥性肺炎の発症までは中央値 1.3 年（四分位、0.9-5.2）であった。IBM-CPB の 67%は、胃瘻、輪状咽頭筋切断術、食道バルーン法など、低栄養や嚥下障害に対して積極的なサポートを必要とした。

D：考察

本検討で、IBMにおけるCPBは、窒息感や誤嚥性肺炎のリスクであることを示し、red flag signとして明らかにした。このことは、IBMの嚥下障害を診療する上で予後予測因子として、診療上のマーカーとなることを示している。さらに今後の展望として、治療法の確立を目指した輪状咽頭筋切断術の適応および長期的予後を調査することを検討している。

E：結論

IBMのVFで見られるcricopharyngeal barは誤嚥性肺炎のリスクファクターである。IBM-CPBは嚥下障害に対する積極的治療が必要である。

F：健康危険情報

特になし

G：研究発表

1：論文発表

Taira K, Yamamoto T, Mori-Yoshimura M, et al. Obstruction-related dysphagia in inclusion body myositis: Cricopharyngeal bar on videofluoroscopy indicates risk of aspiration. J Neurol Sci. 2020 Feb 29; 413: 116764

2：学会発表

1) 平賢一郎、森まどか、山本敏之、西野一三、二藤隆春、岡本智子、高橋祐二.
輪状咽頭筋離断術で嚥下障害が著明に改善した封入体筋炎の70歳男性例. 第231回日本神経学会関東・甲信越地方会、東京、2019年12月

- 2) 森まどか 封入体筋炎の基本的な臨床像
と落とし穴. 第 61 回日本神経学会学術大
会、岡山、2020 年 8 月 (予定)

H : 知的所有権の取得状況 (予定を含む)

1 : 特許取得

なし

2 : 実用新案登録

なし

3 : その他

なし

封入体筋炎における治療効果と病理学的背景

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、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 投与群 8 例中 7 例で短期的な筋力改善が見られ、有効例は HLA-class 2 抗原がびまん性に発現亢進している傾向にあった。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、骨格筋に縁取り空胞を生じる難治性炎症性筋疾患である。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 c 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、当施設ではこれまで L-arginine 投与の有効性について報告してきた。封入体筋炎における L-arginine の有効性とその病理学的背景、また評価マーカーの有効性について検討した。

B：研究方法

2014 年から 2019 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と LC3, HLA-class 抗原の発現について検討し、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。

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られたが、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。HLA-class 1 抗原は全例でびまん性に亢進し、HLA-class 2 抗原も亢進しやすい傾向にあった。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 投与については、短期評価では 7 例中 6 例(85.7%)で有効であった。HLA-class 2 抗原の発現亢進の程度において、L-arginine 有効例ではびまん性に亢進している傾向が見られた。L-arginine 投与群のうち、長期経過をフォローできた 1 例において、ステロイド漸減により CK 上昇と筋力低下の緩徐な進行が見られた。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。

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 投与は短期的には有効と考えられた。しかし、長期経過では L-arginine 単独での効果維持はばらつきも大きい。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り、封入体筋炎の早期診断にはつながりうるが、治療効果の指標とはならないと考えられた。HLA-class 2 抗原発現の程度と GDF-15 値は症例間でばらつきもあるが、L-arginine の有効性の指標とはなりうる可能性

がある。

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、長期的な効果維持のためには既存の治療との組み合わせも有効である。HLA-class2 の発現亢進が強く見られる症例は、積極的に L-arginine を使用しても良い。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

(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

封入体筋炎に対する L-arginine 治療の適応と病理学的背景の検討、兒玉憲人、橋口昭太、第 60 回日本神経学会学術大会 2019. 5 月. 大阪
炎症性筋疾患における HLA-classII 抗原発現の解析、兒玉憲人、橋口昭太、第 5 回日本筋学会 2019. 8 月. 東京

H：知的所有権の取得状況(予定を含む)

1：特許取得

なし

2：実用新案登録

なし

3：その他

なし

中條-西村症候群における臨床症状、病理像 -封入体筋炎との比較-

研究協力者：村田 顕也¹⁾

共同研究者：森 めぐみ¹⁾、金澤 伸雄³⁾、国本 佳代³⁾、伊東 秀文¹⁾

1. 和歌山県立医科大学 脳神経内科
2. 和歌山県立医科大学 教育研究開発センター
3. 和歌山県立医科大学 皮膚科学講座

研究要旨

中條西村症候群（NNS）では封入体筋炎（IBM）に類似した筋症状を呈することがある。両疾患において、筋症状を中心とした臨床症状や画像所見および、筋病理を比較検討した。NNS と IBM はいずれも筋力低下の分布や同部位の MRI 所見に類似点がみられた。筋病理所見から、NNS では筋組織においてもプロテアソーム機能不全が疑われ、代償として選択的オートファジーが機能している可能性が推測された。

A：研究目的

中條-西村症候群（NNS）は、免疫プロテアソーム 65i サブユニットをコードする遺伝子の変異により発症する常染色体劣性遺伝疾患である。弛張熱や特徴的な皮疹で発症し、顔面・上肢を中心とした上半身のやせと、拘縮を伴う長く節くれ立った指趾を特徴とする。プロテアソーム機能不全のためにユビキチン化・酸化蛋白が異常蓄積し、種々の症状が出現すると考えられている。一方、封入体筋炎（IBM）は大腿四頭筋と深指屈筋に強い筋力低下、筋萎縮を特徴とする進行性の炎症性筋疾患である。発症原因として炎症、変性、異常蛋白の蓄積、オートファジーやプロテアソーム機能低下など様々な仮説が提唱されているが、明確な機序はまだ不明である。両疾患

における臨床的、病理学的特徴を比較検討した。

B：研究方法

4 例の NNS 症例について、臨床所見（筋力低下の分布、筋 MRI 所見、嚥下造影など）と IBM の臨床徴候とを比較した。さらに NNS と IBM 患者の生検筋を用いて、免疫染色を行い染色性を比較検討した。

（倫理面への配慮）

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

C：研究結果

4例のNNS症例全例で大腿四頭筋・深指屈筋に目立つ筋力低下、同部位のMRI信号異常がみられた。さらに嚥下造影検査では輪状咽頭筋の開大障害が認められ、これらはIBMでも特徴的な所見であった。

筋病理所見を比較するとNNS、IBMいずれの切片でも筋線維内にrimmed vacuoleがみられた。免疫染色では、NNSはIBMと比較してリン酸化p62、lys48-polyubiquitinに対し強い染色性がみられた(表1、図1)。

表1. NNSとIBMの病理所見の比較

	中條-西村症候群	封入体筋炎
Rimmed-vacuole	+	+
Lys48-polyubiquitin	+	-
p62	+	+
Ser403-pp62	+	±
Lys63-polyubiquitin	+	+
LC3	±	+
炎症細胞浸潤 (CD8陽性T細胞) 村田・綾木 2016年本班会議	血管周囲・endomysium	筋線維内・endomysium

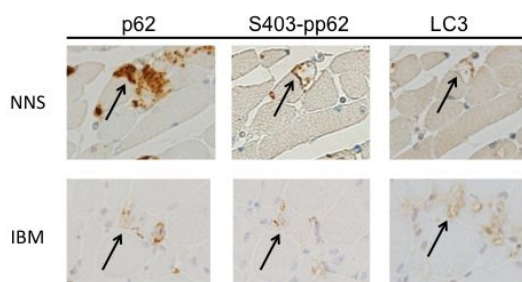


図1. NNS、IBMの生検筋における免疫染色

D：考察

ユビキチンを介した蛋白分解の経路として、lys48-linked polyubiquitinは、プロテアソームを介した蛋白分解に関与することが知られている。lys63-linked polyubiquitinは、蛋白結合ドメインとして機能し、シグナル伝達や

DNA修復に関与する一方で、p62、LC3を介して選択的オートファジーにも関与する(図2)。

通常、ユビキチン-プロテアソーム系で処理されるべきlys48-linked polyubiquitin化蛋白は選択的オートファジーによって分解されることはない。しかしユビキチン-プロテアソーム系で処理できない場合には、補完的に選択的オートファジーで分解される場合がある。この場合、p62のSer403リン酸化が起これることで、選択的オートファジーによる分解過程の進行が可能となる(図3)。

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

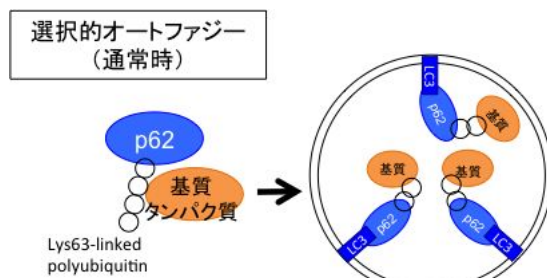


図2. 選択的オートファジーによるタンパク分解機構

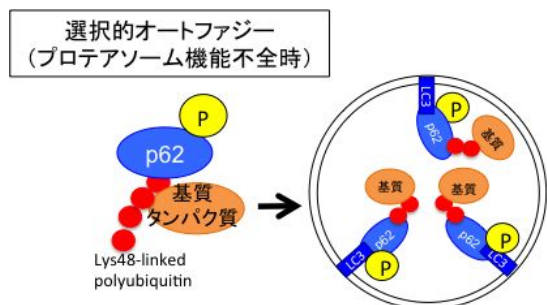


図3. プロテアソーム機能不全時の選択的オ

オートファジーによるタンパク分解機構

E：結論

筋病理所見から、NNS では筋組織においてもプロテアソーム機能不全が示唆された。さらに、補完的に選択的オートファジーが機能している可能性が示唆された。

一方、IBM では選択的オートファジーの機能異常を有する可能性が推測された。

F：健康危険情報

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

G：研究発表

(発表雑誌名、巻号、頁、発行年なども記入)

1：論文発表

1. Ayaki T, Murata K, et al. Myositis with sarcoplasmic inclusions in Nakajo-Nishimura syndrome: a genetic inflammatory myopathy. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2020, doi: 10.1111/nan.12614.

2：学会発表

1. 森めぐみ, 村田顕也ら 中條-西村症候群と封入体筋炎における臨床症状・病理像の検討 第60回日本神経学会学術大会, 大阪, 2019年5月
2. 森めぐみ, 村田顕也ら 中條-西村症候群との比較による、封入体筋炎の病態の検討 第60回日本神経病理学会学術研究会, 名古屋, 2019年7月

H：知的所有権の取得状況(予定を含む)

1：特許取得

なし

2：実用新案登録

なし

3：その他

なし

シェーグレン症候群合併封入体筋炎の臨床病理学的特徴

研究協力者：山下 賢¹⁾

共同研究者：原 健太郎¹⁾、山崎 義宗¹⁾、向野 晃弘¹⁾、竹内 陽介¹⁾
俵 望¹⁾、山下 太郎¹⁾、柿本 麻子²⁾、上山 秀嗣²⁾
安東 由喜雄¹⁾

1. 熊本大学大学院生命科学研究部脳神経内科学
2. 国立病院機構熊本再春医療センター脳神経内科

研究要旨

封入体筋炎（IBM）は筋線維の変性と炎症を特徴とする難治性筋疾患であり、一般的に免疫治療の有効性は乏しいが、ときにシェーグレン症候群（SjS）を合併する症例ではその有効性が報告されている。本研究では、SjS 合併および非合併 IBM の臨床的相違点を明らかにすることを目的に、SjS 合併および非合併 IBM 患者の臨床病理学的特徴を比較した。本研究に登録された 248 例の内、165 例が ENMC2011 の IBM 診断基準に合致した。165 例中 10 例は SjS を合併し、155 例は非合併例であった。この両者において各種臨床病理所見を比較したところ、SjS 合併例では有意に女性が多く、肺活量および努力性肺活量が低値を示した。しかしステロイドや免疫グロブリンに対する治療反応性を含めて、その他の所見に有意差は見られなかった。IBM と SjS には共通の病態機序が関与することが推測された。一部には免疫治療に劇的な効果を発揮する SjS 合併 IBM 症例も経験することから、更なる症例の蓄積が必要である。

A：研究目的

封入体筋炎（inclusion body myositis: IBM）は、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筋疾患であるが、原因は不明で治療法は未確立である。

従来から約 15%の IBM 患者には全身性エリテマトーデスやシェーグレン症候群（SjS）、サルコイドーシスなどの全身性自己免疫性疾患を合併し、ときに非特異的な自己抗体を有

する症例が含まれることが報告されてきた。

本研究の目的は、SjS 合併および非合併 IBM 患者の臨床病理学的特徴を比較することによって、IBM と SjS に共通する病態機序を解明することである。

B：研究方法

臨床的に IBM 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 248 検体のうち、ENMC2011 基準において clinicopathologically defined もしくは clinically defined、probable を満たす症例のうち、SjS 合併および非合併 IBM 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、Body mass index、初発症状、嚥下障害の有無、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、握力左右差、血清 CK 値、抗 cN1A 抗体の有無、肺機能検査 (VC, %VC, FVC, %FVC)、心機能検査 (EF, %FS)、IBMFRS スコア、ステロイドおよび免疫グロブリン静注療法への反応性

(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

本研究に登録された 248 例の内、165 例が ENMC2011 の IBM 診断基準に合致した。165 例中 10 例は SjS を合併し、155 例は非合併例であった。この両者において各種臨床病理所見を比較した。

SjS 合併例では有意に女性が多く、肺活量および努力性肺活量が低値を示した。しかしステロイドや免疫グロブリンに対する治療反応性を含めて、その他の所見に有意差は見ら

れなかった。抗 NT5C1A 抗体の陽性率も有意差は見られなかった。

D : 考察

自験例を含めた既報告において、SjS 合併 IBM 症例は 20 例が報告されている。診断時年齢は平均 60.5 ± 10.79 歳であり、20 例中 18 例は女性であった。SjS の発症年齢は 52.9 ± 12.2 歳であり、IBM の発症年齢は 57.3 ± 11.4 歳であった。SjS の発症が先行する症例は 8 例、同時が 6 例、IBM が先行するのは 1 例のみであった。SjS と IBM の発症までの期間は 3.18 ± 5.49 年であった。初発症状出現後、0-18 年後(平均 6.30 ± 5.35 年後)で IBM の診断に至っていた。ほとんど全ての患者で大腿四頭筋に最も強い近位および遠位筋筋力低下を認め、嚥下障害は 5 例に見られた。顔面筋筋力低下は 3 例であり、筋痛は 6 例に認めた。CK 値は 12 例で上昇しており、うち 5 例は著明に上昇していた。1 例を除いて免疫治療を受けており、14 例は治療反応性を示した。抗 CD20 モノクローナル抗体 (リツキシマブ) が有効な症例もあった。高ガンマグロブリン血症は 4 例にみられた。補体レベルは 4 例で低下していた。抗 SS-A 抗体のみ陽性は 2 例であり、抗 SS-A および SS-B 抗体両者が陽性は 5 例、両抗体が陰性のものは 5 例であった。筋病理では 1 例を除いて全例に縁取り空胞を認め、筋内鞘への炎症細胞浸潤は全例にみられた。MHC class の高発現は 7 例に認め、フィラメント様の封入体は 6 例に観察された。

典型的な sIBM と比較して、SjS 合併 IBM では、1) 女性に好発し治療反応性が良好であること、2) ときに重症例が含まれること、3) 高ガンマグロブリン血症を伴う例があること、

4)巨舌や肥大型心筋症など非典型的症候を合併することなどが臨床的特徴と推測され、今後多施設での前向き調査が必要である。

E：結論

SjS 合併 IBM は、非合併 IBM と類似の臨床病理学的特徴を有するが、女性の頻度が高く、呼吸機能が低下する可能性が示された。これらの研究結果より、IBM と SjS には共通の病態機序が関与することが推測された。しかし一部には免疫治療に劇的な効果を発揮する SjS 合併 IBM 症例も経験することから、更なる症例の蓄積が必要である。

F：健康危険情報

なし

G：研究発表

(発表雑誌名、巻号、頁、発行年なども記入)

1：論文発表

- 1) Yamashita S., Kimura E., Zhang Z., Tawara N., Hara K., Yoshimura A., Takashima H. & Ando Y. Muscle pathology of hereditary motor and sensory neuropathy with proximal dominant involvement with TFG Mutation. *Muscle Nerve*, 60, 739-744 (2019).
- 2) Zhang X., Yamashita S., Hara K., Doki T., Tawara N., Ikeda T., Misumi Y., Zhang Z., Matsuo Y., Nagai M., Kurashige T., Maruyama H., Ando Y. Mutant MATR3 mouse model to explain multisystem proteinopathy. *J. Pathol.*, 249, 182-192 (2019).
- 3) 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.*, 99, 1728-1740 (2019).

- 4) Takamiya M., Takahashi Y., Morimoto M., Morimoto N., Yamashita S., Abe K. Effect of intravenous immunoglobulin therapy on anti-NT5C1A antibody-positive inclusion body myositis after successful treatment of hepatitis C: A case report. *eNeurologicalSci.*, 16, 100204 (2019).
- 5) Yamashita S., Matsuo Y., Tawara N., Hara K., Yamamoto M., Nishikami T., Kawakami K., Zhang X., Zhang Z., Doki T., Ando Y. CYLD dysregulation in pathogenesis of sporadic inclusion body myositis. *Sci. Rep.*, 9, 11606 (2019).
- 6) Hanna MG., Badrising UA., Benveniste O., Lloyd TE., Needham M., Chinoy H., Aoki M., Machado PM., Liang C., Reardon KA., de Visser M., Ascherman DP., Barohn RJ., Dimachkie MM., Miller JAL., Kissel JT., Oskarsson B., Joyce NC., Van den Bergh P., Baets J., De Bleecker JL., Karam C., David WS., Mirabella M., Nations SP., Jung HH., Pegoraro E., Maggi L., Rodolico C., Filosto M., Shaibani AI., Sivakumar K., Goyal NA., Mori-Yoshimura M., Yamashita S., Suzuki N., Katsuno M., Murata K., Nodera H., Nishino I., Romano C., Williams VSL., Vissing J.,

- Auberson LZ., Wu M., de Vera A., Papanicolaou DA., Amato AA. & the RESILIENT Study Group. Safety and efficacy of intravenous bimagrumab in inclusion body myositis (RESILIENT): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2b trial. *Lancet Neurol.*, 18, 834-844 (2019).
- 7) Suzuki N., Mori-Yoshimura M., Yamashita S., Nakano S., Murata KY., Mori M., Inamori Y., Matsui N., Kimura E., Kusaka H., Kondo T., Ito H., Higuchi I., Hashiguchi A., Nodera H., Kaji R., Tateyama M., Izumi R., Ono H., Kato M., Warita H., Takahashi T., Nishino I., Aoki M. The updated retrospective questionnaire study of sporadic inclusion body myositis in Japan. *Orphanet J Rare Dis.*, 14, 155 (2019).
- 8) Yamashita S., Tawara N. Determination of cN1A autoantibodies by cell-based immunofluorescence cytochemistry. *Methods Mol. Biol.*, 1901, 89-94 (2019).
- 9) 山下賢, 青木正志 .Basic Neuroscience 神経病理 封入体筋炎は炎症か. In: 鈴木則宏, 編. Annual Review 神経 2019 . 東京: 中外医学社; 2019. p. 22-32.
- 10) 山下賢, 安東由喜雄 . 神経疾患に合併する誤嚥性肺炎の治療 . *Clinical Neuroscience* 37: 603-607, 2019.
- 11) 山下賢, 安東由喜雄 . 封入体筋炎と NT5C1A 抗体 . *脳神経内科* 91: 181-190, 2019.
- 2 : 学会発表
- 1) Yamashita S. Clinicopathological features of sporadic inclusion body myositis with anti-cytosolic 5'-nucleotidase 1A autoantibodies. 24th International Congress of the World Muscle Society, Oct 2, 2019, Tivoli Garden Concert Hall, Copenhagen, Denmark
- 2) Hara K., Yamashita S. Possible efficacy of rapamycin on myodegeneration in VCPDM mouse model. 24th International Congress of the World Muscle Society, Oct 3, 2019, Tivoli Garden Concert Hall, Copenhagen, Denmark
- 3) 山下賢. MATR3 変異を伴う MSP5 型の病態と治療戦略. 第 60 回日本神経学会総会, May 23, 2019, 大阪 (シンポジウム)
- 4) Yamashita S. Development and comparison of two possible mouse models of inclusion body myositis. 第 60 回日本神経学会総会, May 24, 2019, 大阪 (ポスター)
- 5) Hara K., Yamashita S. Rapamycin treatment reduced protein aggregates in the myofibers of the mutant MATR3 transgenic mice. 第 60 回日本神経学会総会, May 24, 2019, 大阪 (ポスター)
- 6) 山下賢. Remudy 登録項目案に基づいた当院眼咽頭型筋ジストロフィー症例の解析. 第 5 回日本筋学会学術集会, Aug 2, 2019, 東京 (ポスター)
- 7) 山下賢. 変性と炎症がクロストークする封入体筋炎の病態メカニズム. 第 31 回日本神経免疫学会学術集会, Sept 27, 2019, 千葉 (シンポジウム)
- 8) 山下賢. 声帯および咽頭麻痺を伴う遠位

型ミオパチーモデルマウスの病態解析と
治療法開発. 第 14 回筋ジストロフィー治
療研究合同発表会, Nov 2, 2019, 群馬草
津 (口演)

- 9) 山下賢. オートファジー促進薬を用いた
多系統蛋白質症治療の可能性. 第 37 回日
本神経治療学会学術集会, Nov 7, 2019, 横
浜 (口演)

H : 知的所有権の取得状況 (予定を含む)

1 : 特許取得

なし

2 : 実用新案登録

なし

3 : その他

なし

封入体筋炎における抗 NT5C1A 抗体と臨床像：当院症例について

研究協力者：梶 龍児^{1, 2)}

共同研究者：松井 尚子^{1, 3)}、大崎 裕亮¹⁾、西野 一三⁴⁾、山下 賢⁵⁾、
和泉 唯信¹⁾

1. 徳島大学病院 神経内科
2. 国立病院機構 宇多野病院
3. 国立精神・神経医療研究センター神経研究所 疾病研究部第一部
4. 和歌山県立医科大学 脳神経内科
5. 熊本大学大学院生命科学研究部 脳神経内科学講座

研究要旨

抗 NT5C1A 抗体は診断率の向上や臨床像を予測するマーカーとして期待されている。当院の封入体筋炎 5 例について抗 NT5C1A 抗体測定を行ったところ 2 例で陽性であった。抗体陽性例の 1 例は進行性の経過を辿っていることより、今後も症例の蓄積を行う必要がある。

A：研究目的

抗 NT5C1A 抗体は封入体筋炎 (Inclusion Body Myositis: IBM) で特異度が高いとされていたが、近年 IBM 以外の疾患や健常対象者でも検出されることが報告されている¹⁾。また抗 NT5C1A 抗体陽性群では車椅子や歩行器の使用頻度が高く、MRC スコアが低く、嚥下障害の合併が高いことなどが知られている²⁾。当院の IBM 症例について抗 NT5C1A 抗体と臨床像の検証を行った。

B：研究方法

当院における IBM 5 例（研究班による診断基準を満たす Definite 4 例、Probable 1 例）に

ついて、熊本大学にて抗 NT5C1A 抗体測定を依頼した。患者より文書による同意を取得、倫理面への配慮を行なった。

C：研究結果

症例 1 (Definite): 71 歳、男性。61 歳で発症、前腕屈筋群と大腿四頭筋の筋力低下と筋萎縮を認める。血清 CK 値は 1735 U/l、筋生検では IBM に合致する所見を認めている。治療は少量のステロイド内服と定期的な IVIg を行っているが、IVIg の効果は短期的で、約 10 年の経過で四肢の筋力低下と筋萎縮が進行。診断時 IBMFRS の歩行スケールは 3、診断から 1 年後には 2、10 年後には 0 となって

いる。

症例 2 (Definite): 64 歳男性、60 歳で発症、
大腿四頭筋のみの筋力低下と筋萎縮を認める。
血清 CK 値は 174 U/l、筋生検では IBM に合
致する所見を認めている。治療は年に 1 回の
IVIg を施行し、進行は認めていない。
診断時 IBMFRS の歩行スケールは 4 で、4 年
後も 4。

症例 3 (Probable): 77 歳女性、62 歳で発症、
前腕屈筋群と大腿四頭筋の筋力低下と筋萎縮
を認める。血清 CK 値は 107 U/l、サルコイド
ーシスの既往あり、抗 HCV 抗体陽性。筋生
検では IBM に特徴的な所見を認めなかった。
治療はサルコイドーシスに対して元々少量の
ステロイド内服を行っており、年に 1 回定期
的な IVIg を行い、進行は認めていない。診断
時 IBMFRS の歩行スケールは 1 で、現在も 1。

症例 4 (Definite): 79 歳、男性。79 歳で発
症、前腕屈筋群と大腿四頭筋の筋力低下と筋
萎縮を認める。血清 CK 値は 134 U/l、筋生検
では IBM に合致する所見を認めている。治療
は IVIg を行った。診断時 IBMFRS の歩行ス
ケールは 2、診断から 2 年後には 1 となっ
ている。

症例 5 (Definite): 67 歳、女性。65 歳で発
症、前腕屈筋群と大腿四頭筋の筋力低下と筋
萎縮を認める。血清 CK 値は 545 U/l、筋生検
では IBM に合致する所見を認めている。治療
は少量のステロイド内服と定期的な IVIg を
行っており、明らかな進行はみられていない。
診断時 IBMFRS の歩行スケールは 3、診断か
ら 2 年後も 3 と変わりなし。

5 例中 2 例 (症例 1 と症例 5) に抗 NT5C1A
抗体を認めた (40%)。

いずれの症例も顔面筋の罹患や嚥下障害を認

めなかった。

D: 考察

抗 NT5C1A 抗体陽性率は 40%と既報告に類
似していた¹⁾。

臨床像については顔面筋の罹患や嚥下障害を
認めない点が既報告と異なった²⁾。

陽性例の 1 例では歩行障害が進行しており、
もう 1 例についても今後注意深く観察する必
要がある。

E: 結論

抗 NT5C1A 抗体陽性率は陰性例に比べ、進行
性の経過を辿っていることより、今後も症例
の蓄積が重要である。

1) 山下賢ら BRAIN and NERVE 2018

2) Goyal NA, et al. JNNP 2016

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

無し

H: 知的所有権の取得状況 (予定を含む)

1: 特許取得

なし

2: 実用新案登録

なし

3: その他

なし

令和2年 3月 12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

次の職員の令和元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) 未審査の場合は、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。

2020年 3月 16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

所属研究機関長 職 名 理事長

氏 名 水澤 英洋

次の職員の令和元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) 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 イチゾウ

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□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。

令和2年3月31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

次の職員の令和元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・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) 未審査の場合は、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。

2020年 4月 6日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立精神・神経

所属研究機関長 職名 理事長

氏名 水澤 英洋

次の職員の令和元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) トランスレーショナル・メディカルセンター 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) 未審査の場合は、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。

令和元年12月25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
氏名 森井 英一

次の職員の令和元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管理状況は以下のとおりです。

1. 研究事業名 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。

令和2年4月1日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 順天堂大
所属研究機関長 職名 学長
氏名 新井

次の職員の令和元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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	順天堂大医学部倫理委員会	<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。

令和2年3月17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

氏名 門松 健治



次の職員の令和元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。

令和2年3月31日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 公立大学法人奈良

所属研究機関長 職名 理事長

氏名 細井 裕司

次の職員の令和元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) 未審査の場合は、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。