

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

平成 29 年度～令和元年度 総合研究報告書

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. 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. 封入体筋炎の鑑別診断・予後・リスク因子の検討  
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. **IBM** と傍脊柱筋委縮との関連およびアルギニン治療と病理学的背景に関する研究  
鹿児島大学病院 脳・神経センター 脳神経内科 橋口昭大
3. -1 中條-西村症候群と封入体筋炎の臨床病態・病理像の検討  
3. -2 封入体筋炎に対する長期 **IVIg** 療法の有用性の検討  
3. -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. 封入体筋炎における抗 **NT5C1A** 抗体の病因的意義の解明  
熊本大学大学院生命科学研究部 脳神経内科学 山下賢
5. **IBM** の補助診断ツールに関する検討  
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 教授

### 研究要旨

本研究班で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。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、Remedy・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。患者会との連携も通じて病態解明・治療開発促進へも寄与している。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。骨格筋チャンネル病の疫学データの更新、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、骨格筋チャン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。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、診療の手引き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)の凍結生検筋レポジトリにおいて、臨床像、VI 型コラーゲン免疫染色、*COL6A1*、*COL6A2*、*COL6A3* 遺伝子変異スクリーニングから新たに確保された症例も含め、ベスレムミオパチー症例の掘り起しに役立つ臨床情報を明らかにする。

対象の各疾患に関し、レジストリ構築が今後の自然歴調査や臨床試験に向けて必要となっており、Remudy、Rudy 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ケ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、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。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。

**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ケンス解析を行った。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。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。

**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ツ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、20 例以上の患者登録が得られ、順調に増加している。

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、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。

**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。

**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。

**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。感受性遺伝子に関する多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い論文発表した。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発表した。

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**に関しては、上記目的、方法にもとづいて倫理申請を行い、登録体制の整備・構築を整え、平成 28 年 9 月より登録開始とした。先天性ミオパチーには、これまでに 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。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。

**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 *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、新規の MSS 患者 2 例を見だし、*SIL1* 変異を同定した。

**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。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。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。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。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 CMS のみならず各種遺伝性疾患の病原遺伝子変異の解析に有用であることが期待される。

**Schwartz -Jampel 症候群(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 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。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.

5. 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. 58:277-282, 2019.

6. 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. 11:1523-1538, 2018.

7. 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. 3:1-7, 2018.

\* 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<sup>1, 2, 3)</sup>

共同研究者：森 まどか<sup>1)</sup>、山本 敏之<sup>1)</sup>、大矢 寧<sup>1)</sup>、吉岡 和香子<sup>2, 3)</sup>、  
井上 道雄<sup>2, 3)</sup>、野口 悟<sup>2, 3)</sup>、飯田 有俊<sup>2, 3)</sup>、斎藤良彦<sup>2, 3)</sup>、  
石山昭彦<sup>4)</sup>

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 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は本邦では比較的頻度が高い遠位型ミオパチーであるが、患者の絶対数が少ない超希少疾患であり、エビデンスに基づいたガイドライン作成は困難である。一方、臨床現場での症例経験の蓄積が乏しく、診療への助言の需要は切実である。これらの2疾患の診療の手引きを作成した。

GNEミオパチーは生殖年齢に発症することが多いことより挙児を希望する女性が少なくないが、本症の妊娠・出産については症例報告が数例あるのみである。妊娠・出産合併症および全身合併症について、Remudy 登録患者 202 名へのアンケート調査を行い、国内での実態を明らかにした。

筋原線維性ミオパチーは、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る。1976 年から 2016 年までに筋病理学的に筋原線維性ミオパチーと診断された日本人例を選び出し、ターゲットリシーケンスまたはサンガーシーケンスにより、既知の原因遺伝子を検索した。計 249 家系 262 例が筋原線維性ミオパチーと診断され、うち 31% (77/249 家系) で既知遺伝子の変異を見出し、VCP および TTN 変異による例が最多であった。

1976 年から 2018 年までに臨床症状、筋病理所見より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が疑われた 103 例を対象に遺伝学的解析を行った。片側変異は 96 例に認め、多くを占めるトリプルヘリカルドメインの変異では変異の種類によらず筋線維膜特異的欠損を認めた。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。

## A：研究目的

GNE ミオパチーは本邦に 400 人程度、眼咽頭遠位型ミオパチー (oculopharyngodistal myopathy, 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、これらの疾患は遠位型ミオパチーのうちでは相対的に頻度が高いため筋疾患専門医のいない臨床現場でも診療ニーズがあるが、症例経験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、本症の妊娠・出産については症例報告が数例あるのみだ。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、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 (Myofibrillar myopathy, 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。

第三に、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。症状がより重篤である UCMD では孤発例が多く、mutation profile を明らかにするためには大規模な研究が必要である。BM・UCMD の遺伝学的特徴を明らかにする。

## 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。遺伝子診断未施行令や修飾因子の影響が排除しきれない例は除外した。OPDM は臨床病理診断であり、類似の臨床・病理所見を呈する眼咽頭型筋ジストロフィー (Oculopharyngeal muscular dystrophy(OPMD)) を除外する必要がある。OPMD でないことが確認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。
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。
3. 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 と診断した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。

4. BM・UCMD 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 UCMD 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。

### C：研究結果

1. 両疾患ともシステマティックレビューはなく、エビデンスの集積が困難であった。GNE ミオパチーは Remudy 患者登録データのほか、公表されている国際患者登録データ (TREAT-NMD), NCNP 筋レポジトリ、NCNP ケースシリーズを検討し作成した。患者数は 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。また本邦で最も頻度の高い p.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、日本神経学会で承認された。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、日本神経学会で承認を受けた。

2. GNE ミオパチーは過去に筋以外の合併症として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、インフルエンザに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もあり、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。
3. MFМ 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。MFМ 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。MFМ 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。

4. *COL6A1*、*COL6A2*、*COL6A3*の変異は、それぞれ 48、37 例、18 例に認められた。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 ミオパチーや OPDM のような稀少疾患のエビデンス収集は困難である。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. GNE ミオパチーは筋罹患以外の臓器障害がないと思われていたが、特発性血小板減少症や睡眠時無呼吸など全身合併症に留意する必要がある。同様に、他の稀少疾患でも、症例集積が少ないために明らかになっていない合併症が存在する可能性がある。GNE ミオパチー合併妊娠は概ね良好な経過であり、妊娠出産後も概ね良好な経過で育児を乗り越えているこ

とが分かった。これらの情報が今後拳児を希望する患者およびその担当医に役立てるように発信する必要がある。

3. 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。
4. 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

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。

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。

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

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

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

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

Uruha A, Hayashi YK, Mori-Yoshimura M, Oya Y, Kanai M, Murata M, Nishino I: A 31-Year-Old Man with Slowly Progressive Limb Muscle Weakness and Respiratory Insufficiency. Brain Pathol. 28(1): 123-124, Jan, 2018

Mori-Yoshimura M, Segawa K, Minami N, Oya Y, Komaki H, Nonaka I, Nishino I, Murata M: Cardiopulmonary dysfunction in patients with limb-girdle muscular dystrophy 2A. Muscle Nerve. 55(4): 465-469, Apr, 2017

### 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

Nishino I: GNE myopathy. 4<sup>th</sup> International Neuromuscular Congress of Iran (Shayanmehr Hall), Tabriz, Iran, 9.26, 2018 (9.26-9.28)

Nishino I: Development of therapy for GNE myopathy. 15<sup>th</sup> Annual Days of the

French Myology Society (Centre de Rencontres d'Echanges et de Formation), Colmar, France, 11.23, 2017(11.22-11.24)

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)

Nishino I: GNE MYOPATHY – UPDATE AND FUTURE THERAPY. XXIII World Congress of Neurology (International Conference Center Kyoto), Kyoto, 9.18, 2017(9.16-9.21)

**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患者追跡調査を実施。既報論文での臨床情報の分析を加え、MSS患者登録にむけて必要項目を選定した。また、症例の集積を継続し、2例の新規 *SIL1* 変異例を見出した。診断の手引きの作成中であったが、新規症例がこれまでの報告の中で最軽症例であり、診断基準の見直しも含め、今後の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。

本研究では、臨床調査ならびに既報症例の臨床情報をもとに、Remudyを活用した患者登録に向けた準備を進める。また、MSS症例の集積の継続と診療ガイドラインの作成を進める。

### 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し、既報症例の臨床情報との対比を行う。また、MSS類似例に関する臨床情報や最近の報告をまとめ、*SIL1*変異例との異同を明らかにする。以上の結果をもって診断の手引きを作成する。同時に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・病理学的データは連結可能匿名化の上、解析を行った。

### C：研究結果

本研究事業で患者の集積を継続した結果、2例の新規 *SIL1* 変異例が確認された。

2018年度までに集積した *SIL1* 変異陽性の MSS では、幼児期発症の両側急速進行性の白内障 100%、小脳萎縮と小脳症状 100%、筋力低下 96%、知的障害 84%と臨床的 4 徴はきわめて高頻度に認められた。また、*SIL1* 変異例で筋生検を実施した場合、縁取り空胞が 100%認められ、診断価値が高い病理変化であった。

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

以上の結果を持って、患者登録システムの構築に向けた登録基準を本研究事業で作成した診断基準の【確実例】、【疑い例】が適当であると考え登録準備を進め、同時に診断の手引きを作成していたが、2019年度新たに見出された *SIL1* 変異例がこれまでに最も軽症であった。

### D：考察

超希少疾病である MSS は持続的な症例集積により、新規の症例を見出すことが可能となる。これまで比較的臨床的に均一であると考えられた MSS であったが、新規軽症例を経験することにより、臨床的多様性も示唆され、今後、診断基準の見直しの検討も考慮する必要がある。一方、*INPP5K* 変異例は本邦では報告が無く、また報告症例数が少なく、今後の症例の集積が待たれるが、MSS の 4 徴

の 1 つである小脳萎縮が認められないことから、MSS とは異なった疾患として分類する方が望ましいと考えられた。

MSS は希少難病であるが故、持続的な症例の蓄積と経過観察が不可欠である。Remudy の協力を得て今後具体的に患者登録システムの構築を検討していく必要がある。

### 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。また、調査研究を継続することにより、疾患の新たな側面も見出すことが出来、診断基準や診断のてびきの定期的な見直しも重要である。

### F：健康危険情報

なし

### G：研究発表

(発表雑誌名、巻号、頁、発行年なども記入)

#### 1：論文発表

- Cortese A, Laura M, Casali C, Nishino I, Hayashi YK, Magri S, Taroni F, 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* 25:154-163,2018
- Kawahara G, Maeda H, Kikura-Hanajiri R, Yoshida K, Hayashi YK. The psychoactive drug 25B-NBOMe

- recapitulates rhabdomyolysis in zebrafish larvae. *Forensic Toxicol* 35:369–375,2017
- Miyatake S, Mitsunashi S, Hayashi YK, Purevjav E, Nishikawa A, Koshimizu E, Suzuki M, Yatabe K, Tanaka Y, Ogata K, Kuru S, Shiina M, Tsurusaki Y, Nakashima M, Mizuguchi T, Miyake N, Saito H, Ogata K, Kawai M, Towbin J, Nonaka I, Nishino I, Matsumoto N. Biallelic mutations in MYPN, encoding myopalladin, are associated with childhood-onset, slowly progressive nemaline myopathy. *Am J Hum Genet* 100,169–178,2017
- 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, Stuanì C, Saveri P, Moggio M, Ripolone M, Prella A, Pisciotto 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, Mitsunashi 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.
  - 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 障害教育シリーズ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*<sup>H222P/H222P</sup> 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

Yukiko K. Hayashi, Genri Kawahara, Masahide Goto, Hirofumi Komaki, Ichizo Nishino Nationwide survey and clinical follow up study of marinesco-sjögren syndrome and characterization of its zebrafish model. XXIII World Congress of Neurology, Kyoto 2017.9.16-9.21

- Satoko Miyatake, Satomi Mitsunashi, Yukiko K. Hayashi, Atsuko Nishikawa, Mikiya Suzuki, Kana Yatabe, Yuzo Tanaka, Katsuhisa Ogata, Satoshi Kuru, Ikuya Nonaka, Ichizo Nishino, Naomichi Matsumoto. Biallelic mutations in *MYPN* cause childhood-onset, slowly progressive nemaline myopathy. XXIII World Congress of Neurology, Kyoto 2017.9.16-9.21
  - 林由起子、川原玄理、後藤昌英、小牧宏文、西野一三。マリネスコーシェーグレン症候群の国内臨床調査ならびにモデルフィッシュの解析. 日本人類遺伝学会第 62 回大会、神戸、2017.11.15～11.18
  - 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. 9<sup>th</sup> 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. 9<sup>th</sup> 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. 9<sup>th</sup> FAOPS Congress/第 96 回日本生理学会大会 2019.3.29, 神戸 .
  - Kawahara G, Nakayashiki M, Hayashi YK. Generation of a transgenic zebrafish for monitoring murf1 expression. 9<sup>th</sup> FAOPS Congress Kobe 2019/3/28 (3/28-31)
  - Wada E, Kato M, Yamashita K, HayashiYK. Emerin deficiency exacerbates skeletal muscle pathology in LmnaH222P/H222P mutant mice. 9<sup>th</sup>

- |                                                                                                                                                                                                                      |               |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
| FAOPS Congress Kobe 2019/3/29<br>(3/28-31)                                                                                                                                                                           | なし            |
| • Kato M, Kojima M, Yamashita K, Wada E, Hayashi YK. IL-6 may have protective roles in Lmna-related cardiomyopathy. 9 <sup>th</sup> FAOPS Congress Kobe 2019/3/29 (3/28-31)                                          | 3 : その他<br>なし |
| • 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 <sup>H222P/H222P</sup> 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 <i>Lmna</i> <sup>H222P/H222P</sup> 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



## 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る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  $\alpha$ -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）

## 骨格筋チャネル病の調査研究

研究協力者：高橋 正紀<sup>1)</sup>

共同研究者：仲座 真希<sup>1)</sup>、北村 友梨<sup>1)</sup>、森 樹貴<sup>1)</sup>、山内 亨祐<sup>1)</sup>、  
久保田 智哉<sup>1)</sup>、加藤 和人<sup>2)</sup>、佐々木 良元<sup>3)</sup>

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、診療に供することのできる遺伝学的検査が施行できる体制を確立した。本邦のチャネル病では、原因遺伝子やその変異の頻度が欧米と異なることが示された。また、本邦に多い孤発性周期性四肢麻痺にも遺伝的素因が存在することが示された。患者 QOL データなどを継続的に収集することが可能で双方向のコミュニケーションを目指す 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。

### A：研究目的

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、指定難病では遺伝性周期性四肢麻痺と非ジストロフィー性ミオトニー症候群とに大別される。

臨床症状のみから、これら疾患を鑑別することは、しばしば困難である。exercise test といったルーチンには施行しない神経生理検査が鑑別診断・原因遺伝子推定に有用とされ

るが、まだまだ周知されておらず、検査法の標準化も望まれている。

周期性四肢麻痺と臨床診断される患者の中に、家族歴を認めず、原因となる変異が既知原因遺伝子に存在しない例(孤発性周期性四肢麻痺(SPP))が多数存在しており、臨床上の課題である。

筋チャネル病は、進行性の ADL 障害をきたし難く、一部では発作時のみの症状であることなどから、一般に良性の疾患と考えられている。そのため、本邦では診断が未確定の患者が多いうえに、疾患が患者 QOL に与える

影響が十分に評価されていない。

本研究では本症の診断を向上させることおよび本症患者の実態を解明することを目的とした。そこで、診断の向上のために、臨床神経生理検査の日本人標準値の作成、診療に供することのできる遺伝学的検査体制の整備を行うことを目指した。また、患者の実態を明らかにするために、診断確定例を対象に、臨床的あるいは遺伝的特徴を解析し、Patient-reported outcome(PRO)などを用いた患者 QOL 調査を継続的に行った。

## B：研究方法

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。

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。

大阪大学と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プリコンシークエンスにより遺伝学的解析を行っている。2016 年末までに集積している症例について臨床的・遺伝的特徴について後方視的解析を行った。

アジア人 TPP を対象とした複数の研究で報告され、*KCNJ2* 遺伝子近傍に存在する計 9 つの疾患感受性 SNP について、日本人の SPP 54 例を対象に多型の頻度について検討し、データベース上の一般日本人の集団と比較した。

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

Rudy Japan の運用を進めた。

(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行えること、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。QOL 調査、レジストリ、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

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。さらなる例数の蓄積が必要であるが、欧米での LET の陽性基準の 30-40% とは、若干異なる可能性があるかもしれない。

かずさ DNA 研究所と協議し、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。

2016 年末までに 105 家系の確定診断例を集積した。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 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。

SPP の症例について、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、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。

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。

骨格筋チャンネル病を対象に、ダイナミックコンセントを特徴とする 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 35 名の登録患者で順調に増加し、15 名の患者について半年に 1 回 PRO を用いた患者 QOL 調査を開始している。

#### D: 考察

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。

近年になり、骨格筋型ナトリウムチャンネル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。また、新生児期に喉頭痙攣を来した症例の臨床病態を明らかにした意義も高い。

骨格筋チャンネル病を対象に、Rudy Japan の正式運用を開始し、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、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

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、診療に供することのできる遺伝学的検査が施行できる体制を確立した。本邦のチャンネル病では、原因遺伝子やその変異の頻度が欧米と異なることが示された。また、本邦に多い孤発性周期性四肢麻痺にも遺伝的素因が存在することが示された。患者 QOL データな



どを継続的に収集することが可能で双方向のコミュニケーションを目指す Rudy Japan は、新たな病像や問題点を得るのに有用である可能性がある。

#### F：健康危険情報

なし

#### G：研究発表

(発表雑誌名、巻号、頁、発行年なども記入)

##### 1：論文発表

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

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.

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.

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.

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

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

##### 2：学会発表

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

北村友梨、仲座真希、古田充、久保田智哉、佐々木良元、高橋正紀、日本人における弧発性周期性四肢麻痺の疾患感受性一塩基多型の解析 第12回日本臨床検査学教育学会

2017年8月24日 埼玉

Kubota T, Watanabe D, Kokubun N, Furuta M, Kokunai Y, Abe T, Takahashi MP.

Arginine-to-lysine mutations in the voltage sensor are associated with hypokalemic periodic paralysis The XXIII World Congress of Neurology 2017年9月19日 京都

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

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

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 paralyzes and myotonic disorders. The 11th Japanese-French Workshop "New insights

in personalized medicine for neuromuscular diseases: from basic to applied myology" 2018.06.14, 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 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学会学術大会 2018年11月8-10日 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

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

### 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.ht  
m](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

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（総合）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<sup>1)</sup>

共同研究者：中田 智史<sup>2)</sup>、山下 由莉<sup>1)</sup>、大野 欽司<sup>3)</sup>

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希少性疾患 Schwartz-Jampel 症候群（SJS）の症例の発掘、調査、診断、蓄積を進めてきた。症状に基づく治療方法の開発や検証のための基盤とすべく、引き続き診断および診療の手引きを整備し発信する。診療領域を超えた調査により、機能完全欠損である Silverman-Handmaker type of dyssegmental dysplasia (DDSH) と連続的疾患スペクトラムを形成する可能性も見出した。

### 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、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、筋、骨軟骨病変の進行により ADL が著しく障害され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 SJS 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。また、パールカン分子異常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、パールカン機能完全欠損である Silverman-Handmaker type of dyssegmental dysplasia (DDSH) を含めた症例の発掘、調査、診断、蓄積を進めた。今後も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、継続的に症例蓄積と治療法開発の基盤を整備していく。

(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

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、診断基準の見直しを行った。これに基づき、神経内科学会承認のもと診療の手引きを作成した。加えて、小児期の患者をみることが多いとされる他の臨床領域(小児神経科、遺伝学、産婦人科、整形外科を想定)の研究者とも情報交換を行うことで、これまで SJS と診断されてこなかった患者の発掘が可能となった。実際、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)が新たに発掘された。これら症例の臨床像の解析に、これまで明らかにしてきたモデルマウスの解析結果を合わせ検証することで、SJS の発症、病態機序の予測やパールカン欠損に起因する疾患スペクトラムの提示を行い、治療開発のための基盤整備となるよう調査を進めた。

### D : 考察

本調査班で発掘したホモ接合例は、将来 iPS 細胞樹立などの手法を用いる研究班と協力して、治療の評価系を構築することなどに有用となると思われた。興奮異常を正常化する既知分子を検証し治療方法が検討されると期待される。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、診断および診療の

手引きを整備し発信していく。

### E : 結論

本調査研究班の成果により、パールカン欠損に起因する疾患スペクトラムの広がりが想定され、これまでの疾患分類を再検証する必要があると思われた。今後の本研究の課題と思われた。

### F : 健康危険情報

特記事項なし

### G : 研究発表

#### 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 2019 65(1)39-42  
doi: 10.14789/jmj.2019.65.  
JM18-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
- 6 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.
- 7 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.
- 8 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
- 9 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 Feb;34(2):143-147. doi: 10.1007/s00383-017-4181-5
- 10 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.* 2018 Feb;34(2):137-141. doi: 10.1007/s00383-017-4180-6.
- 11 Sato K, Kerever A, Kamagata K, Tsuruta K, Irie R, Tagawa K, Okazawa H, Arikawa-Hirasawa E, Nitta N, Aoki I, Aoki S. Understanding microstructure of The brain by comparison of neurite orientation dispersion and density imaging (NODDI) with transparent mouse brain *Acta Radiol Open.* 2017 Apr 17;6(4):2058460117703816. doi: 10.1177/205846011770381
- 12 Yamada T, Kerever A, Yoshimura Y, Suzuki Y, Nonaka R, Higashi K, Toida T, Mercier F, Arikawa-Hirasawa E. Heparan sulfate alterations in extracellular matrix structures and fibroblast growth factor-2 signaling impairment in the aged neurogenic niche. *J Neurochem.* 2017 Aug;142(4):534-544. doi: 10.1111/jnc.14081.
- 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 19<sup>th</sup> 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

## 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、

- 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) Kanazawa 8.29-9.3,2019
  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
  11. de Vega S, Kondo A, Suzuki M, Arikawa-Hirasawa E, Okada Y  
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22-23日札幌
  12. 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
  13. 大野竜暉、吉村祐輔、辻裕介<sup>1</sup>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
  14. 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
  15. 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
  16. 中田智史、山下由莉、秋葉星哉、平澤(有川)恵理 nNOS局在変化を介した骨格筋萎縮における基底膜分子パールカンの役割 平成29年8月4日第3回日本筋学会、東京
  17. 中田智史、町田修一、平澤恵理 力学的負荷減弱時の骨格筋メカノトランスダクションにおける基底膜分子Perlecanの役割 平成29年6月16日 第49回日本結合組織学会 三重
  18. 須藤壘、厚澤雄二、服部俊治、水野一乗、中田智史、平澤恵理 「脱細胞化マウス筋-関節系の作成」平成29年6月16日 第49回日本結合組織学会 三重
  19. 吉村祐輔、曹叡智、鈴木佑治、オレリアン・ケレベール・平澤恵理 脱細胞脳組織におけるニューロスフィア培養-細胞外マトリックスが加齢性の神経新生減弱に果たす役割の解明を目指して 平成29年6月16日 第49回日本結合組織学会 三重
  20. Yamashita Y, Nakada S, Yoshihara T, Hattori N, Arikawa-Hirasawa E



Perlecan, a heparan sulfate  
proteoglycan regulates metabolic  
dynamics Kyoto JAPAN XXIII  
world congress of neurology Sep 16-21  
2017 Kyoto JAPAN 国内 (国際学会)

21. The role of perlecan in nNOS mediated  
mechanotransduction in skeletal  
muscle . Arikawa-Hirasawa E.  
Nakada S, , Yamashita Y ,Hattori N  
XXIII world congress of neurology Sep  
16-21 2017 Kyoto JAPAN 国内 (国際学  
会)

**H : 知的所有権の取得状況 (予定を含む)**

**1 : 特許取得**

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、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 21 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、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 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 support vector machine models と random forest models を作成し、leave-one-out cross validation、ならびに、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、21 例の新規 CMS 疑い症例の解析を 3 年間で行った。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 iMSVM を当初 support vector machine を開発したが、random forest modeling がより有効であることを見出し random forest model による予測ツール 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. Ito M\*, Ehara Y\*, Li J, Inada K, Ohno K. Protein-anchoring therapy of biglycan for *mdx* mouse model of Duchenne muscular dystrophy. *Hum Gene Ther* 2017, 28: 428-436. \*Equal contribution.
2. Ahsan KB, Masuda A, Rahman MA, Takeda J, Nazim M, Ohkawara B, Ito M, Ohno K. SRSF1 suppresses selection of intron-distal 5' splice site of *DOK7* intron 4 to generate functional full-length Dok-7 protein. *Sci Rep*, 7: 10446, 2017.
3. Ito K\*, Ohkawara B\*, Yagi H, Nakashima H, Tsushima M, Ota K, Konishi H, Masuda A, Imagama S, Kiyama H, Ishiguro N, Ohno K. Lack of *Fgf18* causes abnormal clustering of motor nerve terminals at the neuromuscular junction with reduced acetylcholine receptor clusters. *Sci Rep* 2018, 8: 434. \*Equal contribution.
4. Takeuchi A, Iida K, Tsubota T, Hosokawa M, Denawa M, Ninomiya K, Ito M, Kimura H, Abe T, Kiyonari H, Ohno K, Hagiwara M. Loss of *Sfpq* causes long-gene transcriptopathy in the brain. *Cell Rep*, in press
5. 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.
6. 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.
7. 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】

1. Ohno K, Rahman MA, Nazim M, Nasrin F, Lin Y, Takeda JI, Masuda A. Splicing regulation and dysregulation of cholinergic genes expressed at the neuromuscular junction. *J Neurochem* 2017, 142 Suppl 2: 64-72. (査読有)

2. Ohno K, Ohkawara B, Ito M. Agrin-LRP4-MuSK signaling as a therapeutic target for myasthenia gravis and other neuromuscular disorders. *Expert Opin Ther Targets* 21: 949-958, 2017. (査読有)
3. Ohno K, Masuda A, Takeda J. Rules and tools to predict the splicing effects of exonic and intronic mutations. *Wiley Interdiscip Rev RNA* 9: e1451, 2018. (査読有)
4. 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)】

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

### 【Presentations at Scientific Meetings】

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

- Aug 22 - 26, 2017
3. 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
4. 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
5. 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

## 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<sup>1)</sup>

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

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

自己貪食空胞性ミオパチー（AVM）の実態解明と診療の手引き作成を目指して、AVMの全国実態調査の結果、代表疾患のDanon病では、新規に7家系11例を見出し、現在までに20家系39例（男性17例、女性22例）を確認した。生存は19例で、死因の多くは心不全で、既に心臓移植実施例や左心補助人工心臓植込み患者もみられた。もう一方の代表疾患である過剰自己貪食を伴うX連鎖性ミオパチー（XMEA）では、アレル病である先天性AVMと乳児型AVMを含め4家系12例（全例男性）を見出した。全例ミオパチー主体で心筋症は認めず、死因は呼吸不全であった。Danon病ではLAMP-2変異、XMEAではVMA21変異を有し、確定診断には臨床症状と筋病理所見、遺伝子解析結果をもとに行う必要がある。一方、病理学的にはAVSF（筋鞘膜の性質を有する自己貪食空胞）が特徴的であった。以上の結果を用いて、AVMの「診療の手引き」を完成させた。疾患の啓蒙と患者の早期診断・早期治療に繋がれば幸いである。今後、本疾患のレジストリー構築が課題である。

### A.研究目的

自己貪食空胞性ミオパチー（AVM）は、筋病理学的に筋鞘膜の性質を有する極めて特異な自己貪食空胞（AVSF: autophagic vacuoles with sarcolemmal features）を特徴とする稀

少な筋疾患である。本疾患の代表疾患である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)。本疾患のもう一つの代表疾患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) は、近年、原因遺伝子としてライソゾーム内蛋白であるVMA21が同定された。その他、AVSFは、乳児型AVM、X連鎖性先天性AVM (Yan C, Sugie K, et al. Neurology, 2005) 多臓器障害を伴う成人型AVM (Kaneda D, Sugie K, et al. Neurology, 2003) にも認められる。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、平成21年度に、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、Danon病、XMEAを含めた本疾患の診断基準を世界で初めて作成した。平成22～23年度は、私たちが作成した診断基準を踏まえて、専門医や関連施設を通じて全国での本疾患の患者の実態について疫学調査を行った。平成24～25年度は、本研究班において、本疾患の全国調査の集計結果を精査し、本疾患の臨床病理学的特徴について解析してきた。平成26～27年度は、これまで私たちが解析を行っていた海外例を含むDanon病家系の患者情報を解析し、平成28年度は全国追跡調査を実施した。

平成29年～令和元年度において、本疾患の自然歴と本邦における現在の診療実態を明らかにするために、本疾患患者の追跡調査を実施した。この集計結果の解析を行い、特に代表疾患であるDanon病とXMEAの本邦での実態と推移を明らかにして、「自己貪食空胞性ミ

オパチー (Danon病・XMEA) の診療の手引き」の完成を目指した。

## B. 研究方法

平成29年に、平成22 - 23年に実施した自己貪食空胞性ミオパチーの国内実態調査で得た症例の経過を明らかにするために、平成29年に本邦1,409施設において追跡調査を実施した。さらに、新規の本疾患症例を見出して、その臨床病態と治療状況を調査した。

私たちがこれまで解析を行っていた海外例を含むDanon病家系の患者情報と、私たちが実施した本邦での実態調査の結果を用いて、臨床病理学的特徴や合併症、現在行われている治療法について、現状で最適と考えられる診療の手引きの作成を目指した。

### (倫理面への配慮)

本疾患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

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

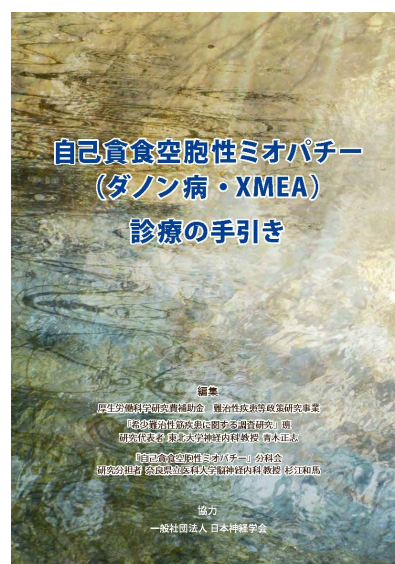
症し、20歳前後で心不全で死亡していた。女性では、10歳前後～30歳代で発症し、20歳前後～40歳代で心不全で死亡していた。死亡した20例の死因は、心不全が19例で、悪性腫瘍が1例であった。全例が心筋症を有し、一部は重症心不全を呈した。さらに、大多数の症例で拡張相を含む肥大型心筋症を呈し、男女とも多くの症例で、WPW症候群などの心伝導異常を呈した。これまでに、本邦において、1例で心臓移植が実施され、5例が移植待機例であった。左心補助人工心臓植込み例も含まれていた。発症に国内での地域の分布差はなく、遺伝子変異部位も家系によりすべて異なる。またde novoと考えられる例が10家系あった。

一方、XMEA は、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。

さらに、AVSFを有してDanon病やXMEAとは筋病理学的に類似するが、LAMP-2やVMA21遺伝子に変異を認めない分類不明のAVMを約10例見出した。

以上の結果を踏まえて、特に、Danon病と

XMEAを中心に、確定診断には、臨床症状に加えて、筋病理所見、遺伝子解析結果をもとに行う必要があり、現状で最適と考えられる「自己貪食空胞性ミオパチー(ダノン病・XMEA) 診療の手引き」を完成させた。



#### 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。

一方、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、「自己貪食空胞性ミオパチー(ダノン病・XMEA)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 分類、を掲載した。今後、この診療の手引きについて、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。

また、本疾患における自然歴の確立や本邦でのレジストリーの構築、患者会設立、国際的な診断基準の策定など課題として検討していく必要がある。

#### E.結論

本研究で、Danon 病と XMEA の 2 疾患について、診療の手引きを完成させた。今後は、この診療の手引きを活用して、その検証を行いながら、治療法の確立を目指す。また、超稀少疾病である本疾患の病態解析解明や今後の治験の実現のためには、本疾患の遺伝学的データベースの構築や自然歴の確立が重要である。さらに、患者のレジストリー構築や患者会設立、国際的な診断基準の策定なども課題として検討していく必要がある。

#### F.健康危険情報

該当なし

#### G.研究発表

#### 1.論文発表

- 1) Matsui TK, Matsubayashi M, Sakaguchi YM, Hayashi RK, Zheng C, **Sugie K**, Hasegawa M, Nakagawa T, Mori E. Six-month cultured cerebral organoids from human ES cells contain matured neural cells. *Neurosci Lett*. 2018;670:75-82
- 2) Nguyen HT, Noguchi S, **Sugie K**, Matsuo Y, Nguyen CTH, Koito H, Shiojima I, Nishino I, Tsukaguchi H. Small-Vessel Vasculopathy Due to Aberrant Autophagy in LAMP-2 Deficiency. *Sci Rep*. 2018;8(1):3326
- 3) Shobatake R, Takasawa K, Ota H, Itaya-Hironaka A, Yamauchi A, Sakuramoto-Tsuchida S, Uchiyama T, Makino M, **Sugie K**, Takasawa S, Ueno S. Up-regulation of POMC and CART mRNAs by intermittent hypoxia via GATA transcription factors in human neuronal cells. *Int J Biochem Cell Biol*. 2018;95:100-107
- 4) Kinugawa K, **Sugie K**, Ogawa K, Ueno S. Abnormalities on Brain Susceptibility-weighted Imaging in Neuro-Sweet Disease. *Intern Med*. 2017;56(21):2961-2962
- 5) Kataoka H, Nanaura H, Kinugawa K, Uchihara Y, Ohara H, Eura N, Syobatake R, Sawa N, Takao K, **Sugie K**, Ueno S. Risk of Unsuccessful Noninvasive Ventilation for Acute Respiratory Failure in Heterogeneous Neuromuscular Diseases: A Retrospective Study. *Neurol Int*.



- 2017;9(1):6904
- 6) Sato NS, Maekawa R, Ishiura H, Mitsui J, Naruse H, Tokushige SI, **Sugie K**, Tate G, Shimizu J, Goto J, Tsuji S, Shiio Y. Partial duplication of DHH causes minifascicular neuropathy: A novel mutation detection of DHH. *Ann Clin Transl Neurol.* 2017;4(6):415-421
- 7) Kataoka H, Tanaka N, Kiriyama T, Eura N, Ikeda M, Izumi T, Furiya Y, **Sugie K**, Ueno S. Step Numbers and Hoehn-Yahr Stage after Six Years. *Eur Neurol.* 2018;79(3-4):118-124
- 8) Kataoka H, **Sugie K**. Does istradefylline really have a dystonic mechanism? *J Neurol Sci.* 2018;388:233-234
- 9) Nanaura H, Kataoka H, Shima S, Iwasa N, Eura N, **Sugie K**, Mutoh T, Ueno S. A Patient With Encephalomyeloradiculoneuropathy Exhibiting a Relapsing-Remitting Clinical Course: Correlation of Serum and Cerebrospinal Fluid Anti-Neutral Glycosphingolipids Antibodies With Clinical Relapse. *Front Neurol.* 2018;9:206.
- 10) Kataoka H, **Sugie K**. Delusional Jealousy (Othello Syndrome) in 67 Patients with Parkinson's Disease. *Front Neurol.* 2018;9:129.
- 11) **Sugie K**, Komaki H, Eura N, Shiota T, Onoue K, Tsukaguchi H, Minami N, Ogawa M, Kiriyama T, Kataoka H, Saito Y, Nonaka I, Nishino I. A Nationwide Survey on Danon Disease in Japan. *Int J Mol Sci.* 2018 Nov 8;19(11). pii: E3507.
- 12) Kataoka H, **Sugie K**. Recent advancements in lateral trunk flexion in Parkinson disease. *Neurol Clin Pract.* 2019 Feb;9(1):74-82.
- 13) Eura N, **Sugie K**, Suzuki N, Kiriyama T, Izumi T, Shimakura N, Kato M, Aoki M. 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.* 2019 Mar 15;398:67-68.
- 14) Kataoka H, Eura N, Kiriyama T, Uchihara Y, **Sugie K**. Accidental hypothermia in Parkinson's disease. *Oxf Med Case Reports.* 2018 Oct 31;2018(11):omy089.
- 15) Kataoka H, **Sugie K**. Lingual sulcus and cerebral polyopia. *J Clin Neurosci.* 2018 Jul;53:222-223.
- 16) **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]*
- 17) Nanaura H, Kataoka H, Kiriyama 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.

- 18) Kataoka H, Nishimori Y, Kiriyama 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.
- 19) 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.
- 20) 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]
- 21) 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]
- 22) Kataoka H, **Sugie K**. Serum adiponectin levels between patients with Parkinson's disease and those with PSP. *Neurol Sci*. 2020 [Epub ahead of print]
- 1) **Sugie K**, Komaki H, Onoue K, Eura N, Shiota T, Tsukaguchi H, Namatame S, Koito H, Kiriyama T, Saito Y, Ugawa Y, Ueno S, Nonaka I, Nishino I. Clinical features and management of Danon disease in Japan: A nationwide survey. The 23th World Congress of Neurology, Kyoto, Japan, September 16-21, 2017.
- 2) Eura N, **Sugie K**, Ozaki M, Shiota T, Uchihara Y, Nanaura H, Fukushima K, Kiriyama T, Izumi T, Kataoka H, Ueno S. Clinicopathological evaluation of anti-SRP versus anti-HMGCR myopathy: What are the similarities and differences? The 23th World Congress of Neurology, Kyoto, Japan, September 16-21, 2017.
- 3) Shiota T, **Sugie K**, Hayashi YK, Goto K, Eura N, Kiriyama T, Nonaka I, Nishino I, Ueno S. Asymmetric skeletal muscle involvement in facioscapulohumeral muscular dystrophy: A neuroimaging study. The 23th World Congress of Neurology, Kyoto, Japan, September 16-21, 2017.
- 4) **杉江和馬**, 江浦信之, 塩田 智, 小川 恵, 桒中征哉, 上野 聡, 西野一三. Danon病における特異な自己貪食空胞とオートファジーの病態への関与. 第58回日本神経病理学会総会学術研究会, 東京, 2017年6月.
- 5) **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.
- 6) **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.
- 7) 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 .
- 8) 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 .
- 9) **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.
- 10) 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.
- 11) **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.
- 12) **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 .
- 13) **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
Tawara N, Yamashita S, Zhang X, Korogi M, Zhang Z, Doki T, Matsuo Y, Nakane S, Maeda Y, Sugie K, Suzuki N, <u>Aoki M</u> , Ando Y.	Pathomechanisms of anti-cytosolic 5'-nucleotidase 1A autoantibodies in sporadic inclusion body myositis	Ann Neurol	81	512-525	2017
Suzuki N, Izumi R, Kato M, Warita H, <u>Aoki M</u> .	Therapeutic development for GNE myopathy	Clin Calcium	27	429-434	2017
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
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
Naoko Nakamura, Rumiko Izumi, Yosuke Hoshi, Yoshiaki 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, <u>Masashi Aoki</u> .	FDG-PET detects extensive calcinosis cutis in anti-NXP2 antibody-positive dermatomyositis	Rheumatology	58	1888	2019
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	834-844	2019

発表者名	論文タイトル名	発表誌	巻・号	ページ	出版年
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、青木正志	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</u> , Aoki M.	The updated retrospective questionnaire study of sporadic inclusion body myositis in Japan	Orphanet J Rare Dis	14・1	155	2019
Suzuki N, Kato M, Warita H, Izumi R, Tateyama M, Kuroda H, Asada R, Suzuki A, Yamaguchi T, <u>Nishino I</u> , Aoki M.	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
Zhu W, Eto M, Mitsuhashi S, Takata K, Beck G, Sumi-Akamaru H, Mochizuki H, Sakoda S, Takahashi MP, <u>Nishino I</u> .	GNE myopathy caused by a synonymous mutation leading to aberrant mRNA splicing	Neuromuscul Disord	28・2	154-157	2018

発表者名	論文タイトル名	発表誌	巻・号	ページ	出版年
Uruha A, Hayashi YK, Mori-Yoshimura M, Oya Y, Kanai M, Murata M, <u>Nishino I.</u>	A 31-Year-Old Man with Slowly Progressive Limb Muscle Weakness and Respiratory Insufficiency	Brain Pathol	28・1	123-124	2018
Mori-Yoshimura M, Segawa K, Minami N, Oya Y, Komaki H, Nonaka I, <u>Nishino I.</u> Murata M.	Cardiopulmonary dysfunction in patients with limb-girdle muscular dystrophy 2A	Muscle Nerve	55・4	465-469	2017
Kawahara G, Maeda H, Kikura -Hanajiri R, Yoshida K, <u>Hayashi YK.</u>	The psychoactive drug 25B-NBOMe recapitulates rhabdomyolysis in zebrafish larvae	Forensic Toxicol	35	369-375	2017
Miyatake S, Mitsuhashi S, <u>Hayashi YK.</u> Purevjav E, Nishikawa A, Koshimizu E, Suzuki M, Yatabe K, Tanaka Y, Ogata K, Kuru S, Shiina M, Tsurusaki Y, Nakashima M, Mizuguchi T, Miyake N, Saitsu H, Ogata K, Kawai M, Towbin J, Nonaka I, Nishino I, Matsumoto N.	Biallelic mutations in MYPN, encoding myopalladin, are associated with childhood-onset, slowly progressive nemaline myopathy	Am J Hum Genet	100・1	169-178	2017
Cortese A, Laura M, Casali C, Nishino I, <u>Hayashi YK.</u> Magri S, Taroni F, Stuani C, Saveri P, Moggio M, Ripolone M, Prella A, Pisciotta C, Sagnelli A, Pichiecchio A, Reilly MM, Buratti E, Pareyson D.	Altered TDP-43-dependent splicing in HSPB8-related distal hereditary motor neuropathy and myofibrillar myopathy	Eur J Neurol	2・1	154-163	2018
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

発表者名	論文タイトル名	発表誌	巻・号	ページ	出版年
Mori-Yoshimura M, Mitsuhashi S, Nakamura H, Komaki H, Goto K, Yonemoto N, Takeuchi F, <u>Hayashi YK</u> , 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 Diseases	5・2	193-203	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
<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 <sup>H222P/H222P</sup> 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
久保田智哉、 <u>高橋正紀</u>	非ジストロフィー性ミオトニー症候群	日本医師会雑誌	148・S1	121-122	2019



発表者名	論文タイトル名	発表誌	巻・号	ページ	出版年
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
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
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
Yamada T, Kerever A, Yoshimura Y, Suzuki Y, Nonaka R, Higashi K, Toida T, Mercier F, <u>Arikawa-Hirasawa E</u> .	Heparan sulfate alterations in extracellular matrix structures and fibroblast growth factor-2 signaling impairment in the aged neurogenic niche	J Neurochem.	142・4	534-544	2017

発表者名	論文タイトル名	発表誌	巻・号	ページ	出版年
Sadatsuki R, Kaneko H, Kinoshita M, Futami I, Nonaka R, Culley KL, Otero M, Hada S, Goldring MB, Yamada Y, Kaneko K, <u>Arikawa-Hirasawa E</u> , Ishijima M.	Perlecan is required for the chondrogenic differentiation of synovial mesenchymal cells through regulation of Sox9 gene expression	J Orthop Res	35・4	837-846	2017
Sato K, Kerever A, Kamagata K, Tsuruta K, Irie R, Tagawa K, Okazawa H, <u>Arikawa-Hirasawa E</u> , Nitta N, Aoki I, Aoki S.	Understanding microstructure of the brain by comparison of neurite orientation dispersion and density imaging (NODDI) with transparent mouse brain	Acta Radiol Open	6・4	—	2017
Nakazawa-Tanaka N, Fujiwara N, Miyahara K, Nakada S, <u>Arikawa-Hirasawa E</u> , 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	34・2	143-147	2018
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, Horii M, <u>Arikawa-Hirasawa E</u> , 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	17・2	138-144	2018
Fujiwara N, Nakazawa-Tanaka N, Miyahara K, <u>Arikawa-Hirasawa E</u> , 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	34・2	137-141	2018

発表者名	論文タイトル名	発表誌	巻・号	ページ	出版年
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
de Vega S, Kondo A, Suzuki M, Arai H, Jiapaer S, Sabit H, Nakada M, Ikeuchi T, Ishijima M, <u>Arikawa-Hirasawa</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
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
Yamada T, Kerever A, <u>Arikawa-Hirasawa E</u> .	Aging of Extracellular Matrix in Adult Neurogenesis	Juntendo Medical Journal	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 : official journal of the Japanese	24・6	1094-1104	2019

発表者名	論文タイトル名	発表誌	巻・号	ページ	出版年
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	Juntendo Medical Journal	65・1	64-70	2019
Ahsan KB, Masuda A, Rahman MA, Takeda JI, Nazim M, Ohkawara B, Ito M, <u>Ohno K.</u>	SRSF1 suppresses selection of intron-distal 5' splice site of DOK7 intron 4 to generate functional full-length Dok-7 protein	Scientific Reports	7・1	10446	2017
Ito K, Ohkawara B, Yagi H, Nakashima H, Tsushima M, Ota K, Konishi H, Masuda A, Imagama S, Kiyama H, Ishiguro N, <u>Ohno K.</u>	Lack of Fgf18 causes abnormal clustering of motor nerve terminals at the neuromuscular junction with reduced acetylcholine receptor clusters	Scientific Reports	8・1	434	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	Scientific Reports	8・1	13577	2018
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

発表者名	論文タイトル名	発表誌	巻・号	ページ	出版年
<u>Ohno K</u> , Rahman MA, Nazim M, Nasrin F, Lin Y, Takeda JI, Masuda A.	Splicing regulation and dysregulation of cholinergic genes expressed at the neuromuscular junction	J Neurochem	142 Suppl 2	64-72	2017
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
Matsui TK, Matsubayashi M, Sakaguchi YM, Hayashi RK, Zheng C, <u>Sugie K</u> , Hasegawa M, Nakagawa T, Mori E.	Six-month cultured cerebral organoids from human ES cells contain matured neural cells	Neurosci Lett	670・1	75-82	2018
Nguyen HT, Noguchi S, <u>Sugie K</u> , Matsuo Y, Nguyen CTH, Koito H, Shiojima I, Nishino I, Tsukaguchi H.	Small-Vessel Vasculopathy Due to Aberrant Autophagy in LAMP-2 Deficiency	Sci Rep	8・1	3326	2018
Shobatake R, Takasawa K, Ota H, Itaya-Hironaka A, Yamauchi A, Sakuramoto-Tsuchida S, Uchiyama T, Makino M, <u>Sugie K</u> , Takasawa S, Ueno S.	Up-regulation of POMC and CART mRNAs by intermittent hypoxia via GATA transcription factors in human neuronal cells	Int J Biochem Cell Biol	95・2	100-107	2018
Kinugawa K, <u>Sugie K</u> , Ogawa K, Ueno S.	Abnormalities on Brain Susceptibility-weighted Imaging in Neuro-Sweet Disease	Intern Med	56・21	2961-2962	2017
<u>Sugie K</u> , Komaki H, Eura N, Shiota T, Onoue K, Tsukaguchi H, Minami N, Ogawa M, Kiriyama 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

発表者名	論文タイトル名	発表誌	巻・号	ページ	出版年
Eura N, <u>Sugie K.</u> , Suzuki N, Kiriyaama T, Izumi T, Shimakura N, Kato M, Aoki M.	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
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
<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
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

発表者名	論文タイトル名	発表誌	巻・号	ページ	出版年
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
Miyazaki M, <u>Mori-Yoshimura M.</u> , Yamamoto T, Oya Y, Saito Y, Nishino I, Takahashi Y.	Chronic sarcoid myopathy mimicking sporadic inclusion body myositis	Clin Neurol Neurosurg	182	84-86	2019
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
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

発表者名	論文タイトル名	発表誌	巻・号	ページ	出版年
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	48	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	Journal of neurological science	392	38-43	2018
Li F, Ayaki T, Sakiho Ueda, Nagai H, <u>Murata K</u> , and Takahashi R.	Nivolumab causes focal muscular inflammation without electrophysiological or muscle magnetic resonance imaging findings	Neurology and clinical neuroscience	6	112-114	2018
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
Tawara N, <u>Yamashita S</u> , et al.	Pathomechanisms of anti-cN1A autoantibodies in sporadic inclusion body myositis	Ann Neurol	81・4	512-525	2017
<u>Yamashita S</u> , Tawara N, Ando Y.	Anti-NT5C1A autoantibodies for the diagnosis and study of the pathogenesis of sporadic inclusion body myositis	Clin Exp Neuroimmunol	8・4	292-301	2017



発表者名	論文タイトル名	発表誌	巻・号	ページ	出版年
Tawara N, <u>Yamashita S</u> , et al.	Muscle-dominant wild-type TDP-43 expression induces myopathological changes featuring tubular aggregates and TDP-43-positive inclusions	Exp Neurol	309	169-180	2018
<u>Yamashita S</u> , Nakama T, et al.	Tongue strength in patients with subacute myelo-optic-neuropathy	J Clin Neurosci	47	84-88	2018
<u>Yamashita S</u> , Tawara N.	Determination of cN1A autoantibodies by cell-based immunofluorescence cytochemistry	Methods Mol Biol	1901	89-94	2019
<u>Yamashita S</u> , Matsuo Y, et al.	CYLD dysregulation in pathogenesis of sporadic inclusion body myositis	Sci Rep	9	11606	2019

## 封入体筋炎の鑑別診断・予後・リスク因子の検討

研究協力者：森 まどか<sup>1)</sup>

共同研究者：宮崎 将行<sup>1)</sup>、藤田 智<sup>1, 2)</sup>、小牧 遼平<sup>1)</sup>、平 賢一郎<sup>1)</sup>、  
山本 敏之<sup>1)</sup>、小林 庸子<sup>3)</sup>、大矢 寧<sup>1)</sup>、二藤 隆春<sup>4)</sup>、  
西野 一三<sup>5, 6)</sup>、高橋 祐二<sup>1)</sup>

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. 国立精神・神経医療研究センター 身体リハビリテーション科
4. 埼玉医科大学総合医療センター 耳鼻咽喉科
5. 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
6. 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）は稀少疾患であり、日本人の自然歴や合併症など系統的な研究がない。また症例毎に症状や問題点が異なっており、診療上の問題点は現在想定されるよりも多い可能性がある。本研究では国立精神・神経医療研究センター病院脳神経内科の多数例の IBM 診療で得られた知見を振り返り、臨床上問題点を挙げ、リスク、治療、予後、鑑別疾患について有用な情報を検討した。その結果、IBM には呼吸筋障害のリスクがあること、自己抗体陽性例は治療反応性が良好な可能性があること、嚥下造影で観察される cricopharyngeal bar が誤嚥性肺炎や呼吸障害の予測因子になり得ること、サルコイドーシスが IBM の鑑別疾患として重要があることを見出した。これらの知見は診療の手引きに反映することが望ましい。

### A：研究目的

封入体筋炎（Inclusion body myositis, IBM）は稀少疾患であり、日本人の自然歴や合併症など系統的な研究がない。問題点・対処困難

る。多数例の IBM 診療で得られた知見を検討し、臨床上問題点を挙げ、リスク、治療、

予後、鑑別疾患について有用な情報を拾い上げることを目的とした。

## B：研究方法

国立精神・神経医療研究センター病院脳神経内科に受診歴のある clinico-pathologically defined IBM (ENMC 2013)症例を用いて以下の検討を行った。呼吸障害の頻度および程度の検討：当院で2012年6月から2017年11月の間に呼吸機能を評価したIBM症例で、2014年難治性疾患克服研究事業「IBMの臨床病理学的調査および診断基準の精度向上に関する研究」班診断基準でDefiniteの22例を調査した。

- 1) カルテデータより検査時の年齢、発症年齢、罹病期間、歩行可否、大腿四頭筋力、呼吸機能検査、誤嚥性肺炎の既往、嚥下造影検査、呼気終末CO<sub>2</sub> (ETCO<sub>2</sub>) モニター、CK値との関連を評価した。
- 2) 自己抗体陽性例と陰性例の経過の比較
- 3) 嚥下造影でみられるCricopharyngeal Barの意義と誤嚥性肺炎のリスク因子についての検討：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。

4) IBMと鑑別が困難であったサルコイドーシスの1症例の詳細を評価した。

(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

- 1) 男性14例、女性8例、呼吸機能検査時年齢は69.4±10.4、罹病期間は9.4±4.3年であった。歩行可能20例、不能2例、肺活量低下(%FVC 80%)5例、咳嗽力低下(cough peak flow: CPF 270L/分)6例、高CO<sub>2</sub>血症26%(5例/19例)、夜間非侵襲的人工呼吸器装着は1例だった。%FVCは86.2±22.7、CPFは352.5±148.0 L/min、CK値は347.1±279.2 IU/Lだった。誤嚥性肺炎の既往は14%(3例)、VF検査で誤嚥は23%(5例)だった。%FVC、CPFとも検査時・発症年齢と負の相関があり、CK値とは相関せず、誤嚥性肺炎の既往、VFの誤嚥の有無で有意差が見られた。
- 2) 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として非典型だった。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ブ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ロン点滴

(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・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 は治療後整形外科合併症で歩行不能となった。3 年の経過で膝伸展筋力 (19.5N 9.7N) と握力 (8.8kg 1.7kg) は低下した。機能障害の程度は典型例に比べて緩徐な可能性があった。

- 3) 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、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

- 1) IBM は呼吸障害のリスクであることを示した。
- 2) 本研究では治療反応性を有した割合が多かったが既報告では否定的であった。免疫抑制療法の内容の違い、治療効果判定の違いが影響していると考えた。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 で多い可能性がある。
- 3) 過去の報告ではサルコイドーシスでも嚥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

高齢・嚥下障害のある IBM は肺活量や咳嗽力が低下し得るため、特に呼吸機能の定期的検査が必要である。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。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。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。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。  
上記の結果から、診療の手引き上では呼吸障害や嚥下障害と VF 所見の意義づけ、鑑別疾患などの改訂が必要と考えた。

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

**F：健康危険情報**

なし

3) 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)

**G：研究発表**

**1：論文発表**

- 1) Miyazaki M, Mori-Yoshimura M, Yamamoto T, Oya Y, Saito Y, Nishino I, Takahashi Y. Chronic sarcoid myopathy mimicking sporeidic inclusion body myositis. Clin Neurol Neurosurg. 2019 Jul;182:84-86

**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

- 2) 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) Komaki R, Mori-Yoshimura M, Kobayashi Y, Oya Y, Nishino I, Takahashi Y  
16th Asian Oceanian Congress of Neurology (ポスター発表) Korea  
2018 年 11 月
- 2) 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.

## IBM と傍脊柱筋萎縮との関連およびアルギニン治療と 病理学的背景に関する研究

研究協力者：橋口 昭大<sup>1)</sup>

共同研究者：兒玉 憲人<sup>1)</sup>、崎山 佑介<sup>1)</sup>、岡本 裕嗣<sup>1)</sup>、松浦 英治<sup>1)</sup>、  
樋口 逸郎<sup>2)</sup>、高嶋 博<sup>1)</sup>

1. 鹿児島大学 脳神経内科
2. 鹿児島大学医学部保健学科理学療法学専攻

### 研究要旨

H29年度はIBMの傍脊柱筋萎縮に注目し解析を行い、HTLV-1陽性IBM群において傍脊柱筋萎縮の頻度が高いことを明らかにした。平成30年度と令和1年度はアルギニン治療効果と病理学的背景との関連性について研究した。L-arginineを投与したIBM8例中7例で筋力の改善がみられたが、治療効果が見られた群にとそうでない群において病理学的差異は認められなかった。ミトコンドリア病のバイオマーカーとされるGDF-15はIBMでも高い傾向があった。

### A：研究目的

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

IBMでは傍脊柱筋に萎縮を生じやすいか、対照群と比較検証した。またIBMは主に50歳以上に発症し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、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用性について検討した。

### B：研究方法

傍脊柱筋萎縮との関連については、過去に当科入院歴のあるIBM15例の傍脊柱筋のCT画像を後方視的に評価した。対照群は年齢と性別をマッチさせた筋炎群13例（皮膚筋炎、多発筋炎、壊死性筋炎）、重症筋無力症（MG）21例とした。部位は胸椎レベルと

腰椎レベル、筋萎縮の程度は Grade 0 (萎縮なし)、Grade 1 (軽度)、Grade 2 (中等度)、Grade 3 (高度) の 4 段階で評価した。サルコペニア、臥床状態 (modify Rankin Scale  $\geq 5$ )、脊椎疾患のある症例は傍脊柱筋の筋萎縮に影響するため除外した。

アルギニン治療効果とその病理学的背景の解析については、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

中等度以上 (Grade 2 or 3) を有意な筋萎縮として解析した結果、胸椎レベルでは IBM 群とその他筋疾患群に統計学的に有意はなく、腰椎レベルでは IBM 群で統計学的に有意差のある傍脊柱筋萎縮がみられた (IBM 群 vs 筋炎群: p 値 0.042, IBM 群 vs MG 群: p 値 0.005)。胸腰椎にわたる広範囲な傍脊柱筋萎縮に着目すると、HTLV-1 抗体陽性 IBM 群は 57% (4 例/7 例) と割合が高く、HTLV-1 抗体陰性 IBM 群 13% (1 例/8 例)、

筋炎群 7% (1 例/14 例) MG 群 14% (3 例/21 例) であった。HTLV-1 抗体陽性の筋炎群 4 例 (皮膚筋炎 3 例、多発筋炎 1 例) では、いずれも傍脊柱筋萎縮は確認されなかった。治療効果に関しては、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、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。

### D : 考察

傍脊柱筋が萎縮する割合は IBM 群が対照群に比べて有意に高く、HTLV-1 抗体陽性例は陰性例に比べてより広範囲に萎縮していた。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**

なし

IBMにおける傍脊柱筋萎縮にHTLV-1の関与が示唆された。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**

1) 封入体筋炎と傍脊柱筋萎縮の関連性についての検討. 崎山佑介, 兒玉憲人, 橋口昭大, 第59回日本神経学会学術大会. 2018. 5月. 札幌

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, 橋口昭大, 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, 橋口昭大, 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**



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（総合）研究報告書

## 中條-西村症候群と封入体筋炎の臨床病態・病理像の検討

研究協力者：村田 顕也<sup>1,2)</sup>

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

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

## 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<sup>1)</sup>

共同研究者：森 めぐみ<sup>1)</sup>、森 まどか<sup>2)</sup>、松井 尚子<sup>3)</sup>、伊東 秀文<sup>1)</sup>

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

## 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<sup>1,2)</sup>

共同研究者：森 めぐみ<sup>1,2)</sup>、金澤 伸雄<sup>3)</sup>、国本 佳代<sup>3)</sup>、伊東 秀文<sup>1)</sup>

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

H29年度は、中條西村症候群（NNS）と封入体筋炎（IBM）において、筋症状を中心とした臨床症状や画像所見および、筋組織の病理学的特徴を比較検討した。

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

H30年度は、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、本治療法はs-IBM患者の歩行能力の維持に有効であると考えられた。

R1年度はH29年度に引き続き、中條西村症候群（NNS）と封入体筋炎（IBM）において、臨床症状、画像所見のフォローアップをおこない、筋組織の染色を追加して病理学的所見を比較検討した。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。

## 【H29年度】

### A：研究目的

中條-西村症候群（NNS）は、弛張熱や特徴的な皮疹を伴い、顔面・上肢を中心とした上半身のやせと、拘縮を伴う長く節くれ立った指趾を呈する、常染色体劣性遺伝疾患である。免疫プロテアソームβ5iサブユニットをコードする遺伝子の変異により発症し、プロテアソーム機能不全のためにユビキチン化・酸化蛋白が異常蓄積することで種々の症状を呈すると考えられている。

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

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

（倫理面への配慮）

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

## C : 研究結果

### 臨床症状

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

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

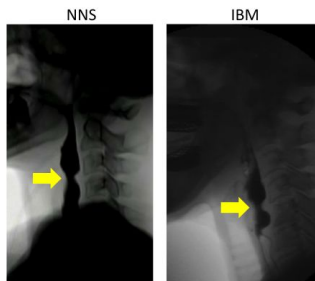


図 1 . NNS、IBM 症例の嚥下造影

### MRI 所見

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

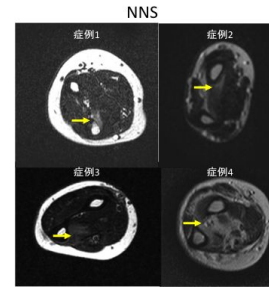


図 2 . NNS 症例の前腕 MRI ( T2WI )

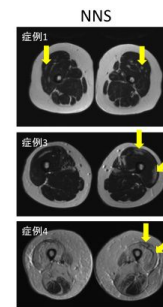


図 3 . NNS 症例の大腿部 MRI ( T2WI )

### 病理所見

NNS、IBM のいずれの筋においても、rimmed vacuole、p62、Lys48-polyubiquitin、Lys63-polyubiquitin 陽性沈着物が認められた (図 4)。さらに IBM 症例では rimmed vacuole に一致して p62 陽性沈着物、LC3 陽性沈着物が認められたが、NNS では p62 に比較し LC3 陽性沈着物は少なかった (図 5)。

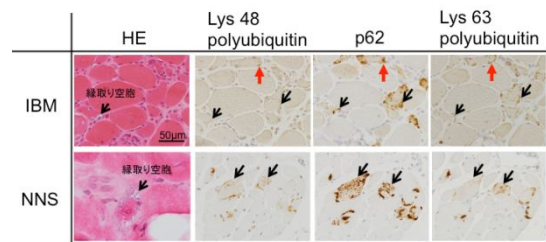


図 4 . NNS、IBM の生検筋における免疫染色

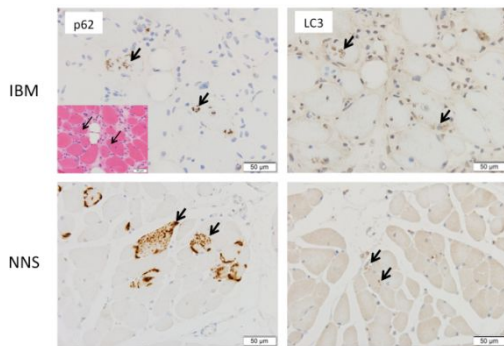


図 5 . NNS、IBM の生検筋における免疫染色

#### D : 考察

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

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

IBM において NNS と共通の病態機序が存在すると仮定すると、プロテアソームで分解されなかった過剰なユビキチン化蛋白を処理するため、選択的オートファジーにより代償すべく p62、Lys63-polyubiquitin 化蛋白が増加していることが推測される。一方 NNS と

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

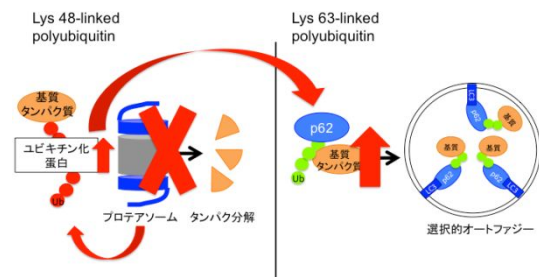


図 6 . NNS における蛋白分解異常

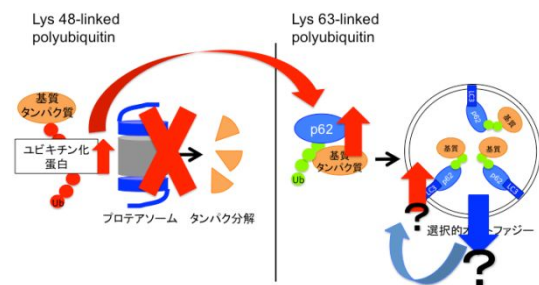


図 7 . IBM で推測される蛋白分解異常

#### E : 結論

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

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

#### F : 健康危険情報

患者に実施した MRI や血液検査などの臨床検査は、いずれも通常診療の範囲で実施し

た。なお、標本はいずれも過去に既に採取されたものを用いており、本研究による患者への侵襲性はない。

#### G：研究発表

(発表雑誌名、巻号、頁、発行年なども記入)

##### 1：論文発表

なし

##### 2：学会発表

1. Kenya Murata, et al. TRPV1 as biomarker for regenerating muscle fibers. American Academy of Neurology 2017 Annual Meeting, Boston, Apr. 2017.
2. Kenya Murata, et al. Analysis of transient receptor potential channel in a cardiotoxin injury muscle model. The 23<sup>rd</sup> World Congress of Neurology, Kyoto, Sep. 2017.
3. Megumi Mori, Ken-ya Murata, et al. Clinical and pathological features in patients with Nakajo-Nishimura syndrome and inclusion body myositis. The 23<sup>rd</sup> World Congress of Neurology, Kyoto, Sep. 2017.
4. 森めぐみ 村田顕也ら 中條-西村症候群と封入体筋炎の臨床病態、病理像の検討．第1回日本免疫不全・自己炎症疾患学会総会・学術集会，東京，2018年1月

#### H：知的所有権の取得状況（予定を含む）

##### 1：特許取得

なし

##### 2：実用新案登録

なし

##### 3：その他

なし

#### 【H30年度】

##### 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、本班会議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、①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、ログランク検定を行った。

（倫理面への配慮）

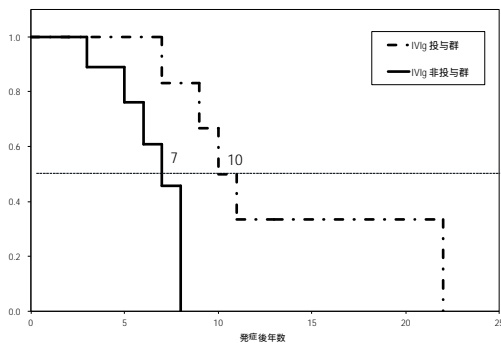
各患者に対し、病理サンプル取得時に研究に用いられることを説明したうえサンプルを採取した。また、発表時には個人情報が入らない形で公開するよう配慮した。

##### C：研究結果

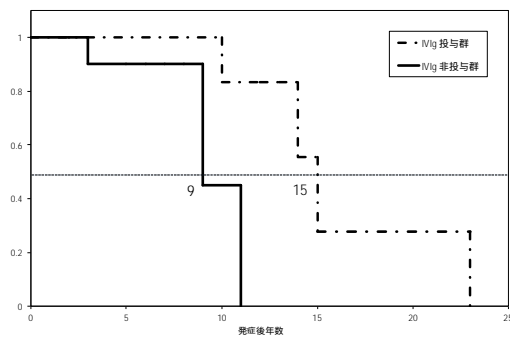
IVIg 加療群・非加療群とも症例登録時の

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、初発症状出現後、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, Sakiho Ueda, 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

#### 【R1 年度】

#### A：研究目的

中條-西村症候群（NNS）は、免疫プロテアソーム β5i 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りでき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

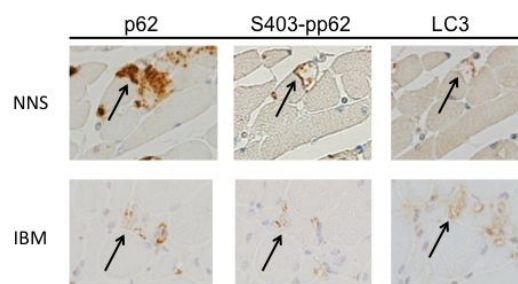


図1．NNS、IBMの生検筋における免疫染色

## 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 Ser 403 リン酸化が起こること、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。

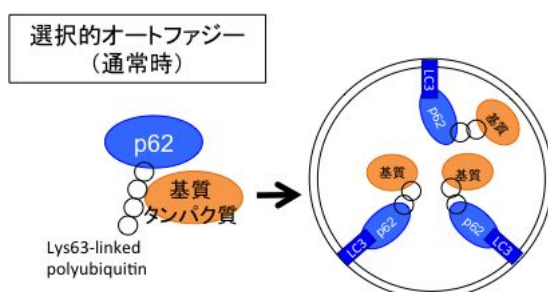


図 2 . 選択的オートファジーによるタンパク分解機構

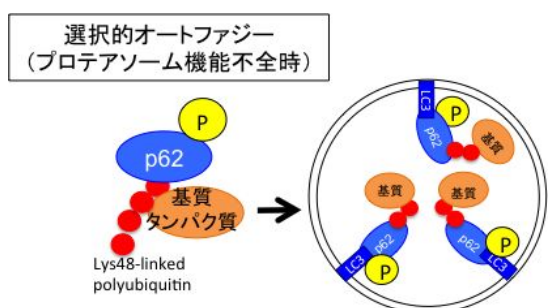


図 3 . プロテアソーム機能不全時の選択的オートファジーによるタンパク分解機構

## 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

## 封入体筋炎における抗 NT5C1A 抗体の病因的意義の解明

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

孤発性封入体筋炎（Sporadic inclusion body myositis: sIBM）は難治性筋疾患であり、今日まで有効な治療法は開発されていない。2013年 sIBM 患者血清中に見出されていた自己抗体の標的抗原が Cytosolic-5' nucleotidase 1A (NT5C1A) であることが報告された。我々は本疾患の病態における抗 NT5C1A 抗体の病原性を明らかにするために、(1) NT5C1A ペプチド能動免疫マウスを作成し、sIBM の病態解析および治療法開発研究のツールとしての有用性を検証、(2) 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、(3) 液性免疫が関与するシェーグレン症候群（SjS）合併 sIBM 患者の臨床病理学的特徴を比較することによって sIBM と SjS に共通する病態機序を解明した。NT5C1A ペプチド能動免疫マウスは sIBM の病態の一部を再現しており、病態解析および治療法開発研究のツールとして有用である可能性が示された。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。SjS 合併 sIBM は、非合併 sIBM 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、sIBM と SjS には共通の病態機序が関与することが推測された。

### A：研究目的

孤発性封入体筋炎（Sporadic inclusion body myositis: sIBM）は、「炎症」と「蛋白分解機構の障害」が関与する難治性筋疾患であり、今日まで有効な治療法は開発されていない。sIBM の治療法開発のための問題点と

して、「炎症」および「蛋白分解機構の障害」の双方を再現する病態解析や治療研究に有用な動物モデルが存在しない点が挙げられる。

2013年 Larmanらと Plukらの2つのグループは、sIBM 患者血清中に見出されていた自己抗体の標的抗原が Cytosolic-5'

nucleotidase 1A (NT5C1A) であることを報告した。NT5C1A は分子量 41,000 の細胞質蛋白であり、骨格筋に多く発現し、アデノシンリン酸 (AMP) を分解し、細胞質内での核酸代謝に関与することが報告されている。

我々は sIBM の病態における抗 NT5C1A 抗体の病原性を明らかにするために、in vivo 受動免疫モデルを作成し、p62 陽性凝集筋線維の増加と筋内鞘へのマクロファージ浸潤を明らかにした (Tawara, Yamashita et al., Ann Neurol. 2017)。しかし本モデルを sIBM モデルとして応用することの問題点として、1) 体重や運動機能に影響しないこと、2) 種々の解析に際して抗 NT5C1A 抗体陽性患者血清が多量に必要となること、3) 自己抗体以外のリンパ球などの細胞性免疫の関与について解析できないことなどが挙げられる。

本研究では、(1) NT5C1A ペプチド能動免疫マウスを作成し、sIBM の病態解析および治療法開発研究のツールとしての有用性を検証する。さらに (2) 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。また (3) 液性免疫が関与するシェーグレン症候群 (SjS) 合併 sIBM 患者の臨床病理学的特徴を比較することによって、sIBM と SjS に共通する病態機序を解明する。

## B : 研究方法

### (1) 孤発性封入体筋炎の治療法探索を目指した新たなモデルマウスの開発

#### 1) NT5C1A ペプチドの作成

2 つの既報告 (Pluk et al., Ann Neurol. 2013, Larman et al., Ann Neurol. 2013) で重複していた 3 部位から、それぞれ 20 アミノ酸のペプチド 3 種類を作成した (ペプチド 1、

ペプチド 3、ペプチド 5 と定義)。

#### 2) ペプチド免疫方法

13 週齢雌の C57B6 マウスを用いて、コントロール群および NT5C1A ペプチド 1 群、ペプチド 3 群、ペプチド 5 群の各群 5 匹ずつに対して、コントロール群は完全 Freund アジュバントのみを接種し、ペプチド群では初回は 1 匹あたり各ペプチド+CFA 混合液 200  $\mu$ g/200  $\mu$ l を後肢の両足底、尾根部に 1/3 ずつ皮下接種するとともに百日咳毒素 350 ng を腹腔内に単回投与した。免疫は 1 週毎 3 回、1 匹あたり各ペプチド+CFA 混合液 200  $\mu$ g/200  $\mu$ l を尾根部に皮下接種した。

#### 3) 表現型の評価方法

表現型の解析として、経時的体重測定、トレッドミルテスト (exercise capacity test) による運動機能、血清学的評価として Dot blot 法による抗 NT5C1A 抗体の有無、分子病理学的評価として HE 染色による炎症細胞浸潤の有無、ウエスタンブロットによる p62 および LC3 発現量を検討した。

### (2) 抗 NT5C1A 抗体陽性封入体筋炎患者の臨床的解析

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

### (3) シェーグレン症候群合併封入体筋炎の臨床病理学的解析

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 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 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、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、熊本大学動物実験等に関する規則第 11 条第 2 項の規定に基づいて熊本大学学長より承認を受けた（C29-177）。さらに承認番号第 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

### (1) 孤発性封入体筋炎の治療法探索を目指した新たなモデルマウスの開発

#### 1) 体重変化の推移

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

#### 2) 運動機能評価（トレッドミルテスト）

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

#### 3) 血清学的評価

各マウス血清中におけるペプチド 1 およびペプチド 3、ペプチド 5 に対する抗 NT5C1A 抗体の有無を検討したところ、コントロール群ではいずれのマウスにおいても自己抗体は検出されなかったが、ペプチド投与群では全てのマウスにおいて投与された NT5C1A ペプチドに対する自己抗体を検出した。

#### 4) 筋病理学的評価

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

ところ、腓腹筋ではコントロール群に比較してペプチド3および5群で有意に増加し、また前脛骨筋ではコントロール群に比較してすべてのペプチド群で有意に増加した。

#### 5) 分子病理学的評価

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

#### (2) 抗 NT5C1A 抗体陽性封入体筋炎患者の臨床的解析

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、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。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。

#### (3) シェーグレン症候群合併封入体筋炎の臨床病理学的解析

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。

#### D: 考察

本研究結果において、NT5C1A ペプチドを能動免疫したマウスの全例で血清中に抗 NT5C1A 抗体が検出され、一部のペプチド免疫マウスで運動機能が低下する可能性が示された。病理学的解析では、コントロールマウスにおいても結合組織での炎症細胞浸潤はみられたが、ペプチド免疫マウスで高頻度に直接的な非壊死線維への炎症細胞浸潤を認めた。さらに一部のペプチド免疫マウスにおいて、p62 発現量および LC3 / の比が上昇しており、蛋白分解機構への影響が示唆された。すなわち NT5C1A ペプチド能動免疫マウスは、抗 NT5C1A 抗体を有し、運動機能低下、病理学的な筋炎所見、p62 および LC3 の発現変化を伴う点で sIBM の病態の一部を模倣すると考えられる。

今後の課題として、マウス MHC class 染色や p62、LC3、TDP-43 免疫染色、コンゴレッド染色等のさらに詳細な病理学的解析が不可欠である。また抗 NT5C1A 抗体の病原性を検証するために、能動免疫マウス由来 IgG を健常マウスに移入することで表現型の再現を確認する実験が必要と考えられる。さらに自己抗体のみならず、NT5C1A 抗原により感作されたリンパ球の病原性について解明するた

めに、NT5C1A 抗原特異的リンパ球の移入実験も検討すべきである。

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

NT5C1A ペプチド能動免疫マウスは sIBM の病態の一部を再現しており、病態解析および治療法開発研究のツールとして有用である可能性がある。抗 NT5C1A 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。

SjS 合併 sIBM は、非合併 sIBM 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、sIBM 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 sIBM 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) Ishizaki M., Kedoin C., Ueyama H., Maeda Y., Yamashita S., et al. Utility of skinfold thickness measurement in non-ambulatory patients with Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul. Disord.*, 27, 24-28 (2017).
- 2) Yamamoto F., Yamashita S., et al. Meningitis and ventriculitis due to *Nocardia araoensis* infection. *Intern. Med.*, 56, 853-859 (2017).
- 3) Nakahara K., Nakane S., Nakajima M., Yamashita S., et al. Effect of thymectomy for thymic atrophy in myasthenia gravis: A retrospective study on 93 patients. *J Neuroimmunol.*, 305, 182-185 (2017).
- 4) Tawara N., Yamashita S., et al. Pathomechanisms of anti-cN1A autoantibodies in sporadic inclusion body myositis. *Ann Neurol.*, 81, 512-525 (2017).
- 5) Ikenoshita S., Yamashita S., et al. Hemi-atrophy of tongue with contralateral hemiparesis in a patient with MADSAM. *J. Clin. Neurol.*, 13, 422-423 (2017).
- 6) Yamashita S., Tawara N., et al. Anti-NT5C1A autoantibodies for the diagnosis and study of the pathogenesis of sporadic inclusion body myositis. *Clin. Exp. Neuroimmunol.*, 8, 292-301 (2017).
- 7) Yamashita S., Nakama T., et al. Tongue strength in patients with subacute myelo-optico-neuropathy. *J. Clin. Neurosci.*, 47, 84-88 (2018).
- 8) Yamashita S., Tawara N. Determination of cN1A autoantibodies by cell-based immunofluorescence cytochemistry. *Methods Mol. Biol.*, 1901, 89-94 (2019).
- 9) Kurisaki R., Ueyama H., Maeda Y., Sakamoto T., Nakahara K., Nakane S., Yamashita S., et al. 2016 Kumamoto Earthquake PD Study Group. Impact of major earthquakes on Parkinson's disease. *J. Clin. Neurosci.*, 61, 130-135 (2019).
- 10) Mukaino A., Tsuda M., Yamashita S., et al. Cerebrotendinous xanthomatosis presenting with extensive cerebral cortex symptoms: A case report. *Clin. Neurol. Neurosurg.*, 174, 217-219 (2018).
- 11) Tawara N., Yamashita S., et al. Muscle-dominant wild-type TDP-43 expression induces myopathological changes featuring tubular aggregates

- and TDP-43-positive inclusions. *Exp. Neurol.*, 309, 169-180 (2018).
- 12) Okada M., Yamashita S., et al. Long-term effects of edaravone on survival of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *eNeurologicalSci.*, 11, 11-14 (2018).
- 13) Yamashita S., Nakama T., et al. Tongue strength in patients with subacute myelo-optico-neuropathy. *J. Clin. Neurosci.*, 47, 84-88 (2018).
- 14) Doki T., Yamashita S., et al. Mitochondrial localization of PABPN1 in oculopharyngeal muscular dystrophy. *Lab. Invest.*, in press, 2019.
- 15) Kumai Y., Samejima Y., Yamashita S., et al. Assessment of oropharyngeal swallowing dysfunction in myasthenia gravis patients presenting with difficulty in swallowing. *Auris Nasus Larynx*, in press, (2019).
- 16) 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.
- 17) 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.
- 18) 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.
- 19) 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.
- 20) Yamashita S., Kimura E., et al. Muscle pathology of hereditary motor and sensory neuropathy with proximal dominant involvement with TFG Mutation. *Muscle Nerve*, 60, 739-744 (2019).
- 21) Zhang X., Yamashita S., et al. Mutant MATR3 mouse model to explain multisystem proteinopathy. *J. Pathol.*, 249, 182-192 (2019).
- 22) Doki T., Yamashita S., et al. Mitochondrial localization of PABPN1 in oculopharyngeal muscular dystrophy. *Lab. Invest.*, 99, 1728-1740 (2019).
- 23) Takamiya M., Takahashi Y., Morimoto M., Morimoto N., Yamashita S., et al. 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).
- 24) Yamashita S., Matsuo Y., et al. CYLD dysregulation in pathogenesis of sporadic inclusion body myositis. *Sci. Rep.*, 9, 11606 (2019).
- 25) 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., et al. a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2b trial. *Lancet Neurol.*, 18, 834-844 (2019).
- 26) Suzuki N., Mori-Yoshimura M., Yamashita S., et al. The updated retrospective questionnaire study of sporadic inclusion body myositis in Japan. *Orphanet J Rare Dis.*, 14, 155 (2019).
- 27) Yamashita S., Tawara N. Determination of cN1A autoantibodies by cell-based immunofluorescence cytochemistry. *Methods Mol. Biol.*, 1901, 89-94 (2019).
- 28) 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.
- 29) 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.
- 30) 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., et al. Dysregulation of CYLD is involved in the pathogenesis of sporadic inclusion body myositis. XXIII World Congress of Neurology, Sept 20, 2017, Kyoto International Conference Center, Kyoto, Japan
- 2) Tawara N, Yamashita S., et al. Predominant atrophy in type 2 myofibers of sporadic inclusion body myositis with anti-cN1A autoantibody. XXIII World Congress of Neurology, Sept 20, 2017, Kyoto International Conference Center, Kyoto, Japan
- 3) Yamashita S., et al. CYLD is a possible therapeutic target for sporadic inclusion body myositis. 22nd International Congress of the World Muscle Society, Oct 4, 2017, Palais du Grand L'Arge, Saint Malo, France
- 4) Tawara N., Yamashita S., et al. Establishment of novel autoimmune animal model for sporadic inclusion body myositis. 22nd International Congress of the World Muscle Society, Oct 4, 2017, Palais du Grand L'Arge, Saint Malo, France
- 5) Zhang Z., Yamashita S., et al. Mitochondrial analysis in wild-type TDP-43 transgenic mice mimicking sporadic inclusion body myositis. 22nd International Congress of the World Muscle Society, Oct 4, 2017, Palais du Grand L'Arge, Saint Malo, France
- 6) 山下賢. 封入体筋炎における抗 cN1A 抗体: 診断および病因的意義について. 第 3 回日本筋学会学術集会, Aug 5, 2017, 東京 (シンポジウム)
- 7) Yamashita S., et al. 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
- 8) Hara K., Yamashita S., et al. Intramyofiber amyloid deposits of transgenic mice overexpressing mutant Matrin 3 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
  - 9) 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)
  - 10) Yamashita S., et al. 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)
  - 11) Tawara N., Yamashita S., et al. 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)
  - 12) Zhang X., Yamashita S., et al. 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)
  - 13) 栗崎玲一、上山秀嗣、前田寧、阪本徹郎、中原圭一、中根俊成、山下賢ら. 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)
  - 14) Hara K., Zhang X., Yamashita S., Tet al. 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)
  - 15) Zhang Z., Yamashita S., et al. 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)
  - 16) 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
  - 17) 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
  - 18) 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)
  - 19) 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）

- 20) 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）
- 21) 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）
- 22) 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）
- 23) 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）
- 24) 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

## IBM の補助診断ツールに関する検討

研究協力者：梶 龍児<sup>1, 2)</sup>

共同研究者：松井 尚子<sup>1, 3)</sup>、大崎 裕亮<sup>1)</sup>、西野 一三<sup>4)</sup>、山下 賢<sup>5)</sup>、  
野寺 裕之<sup>6)</sup>、和泉 唯信<sup>1)</sup>

1. 徳島大学病院 神経内科
2. 国立病院機構 宇多野病院
3. 徳島大学大学院 医歯薬学研究部 医療教育学分野
4. 国立精神・神経医療研究センター 疾病研究部第一部
5. 熊本大学大学院生命科学研究部 脳神経内科学講座
6. 金沢医科大学 脳神経内科

### 研究要旨

封入体筋炎(IBM)は診断率の向上や臨床像を予測するマーカーが希求されている。筋エコー画像と人工知能を用いた画像判別システムを用いることで、IBM と類縁疾患との鑑別に有用であった。また、IBM 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た。今後も症例を蓄積し、筋エコーや血清マーカーといった補助診断ツールを確立させる必要がある。

### A：研究目的

封入体筋炎（Inclusion Body Myositis: 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生じ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。われわれは、IBM が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呈することを報告してきた<sup>1)</sup>。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。

抗 NT5C1A 抗体は IBM で特異度が高いとされていたが、近年は 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<sup>2)</sup>。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<sup>3)</sup>。当院の IBM 症例について抗 NT5C1A 抗体と臨床像の検証も行った。

## B：研究方法

### B-1 筋エコーによる画像判別

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観察した画像を保存した。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る。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。

### B-2 抗 NT5C1A 抗体と臨床像

当院における IBM5 例 (研究班による診断基準を満たす Definite 4 例、Probable1 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

### C-1 筋エコーによる画像判別

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。

### C-2 抗 NT5C1A 抗体と臨床像

5 例中 2 例に抗 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。以下に陽性例の特徴を示す。

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): 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。

## D：考察

人工知能を用いた画像判別システムは IBM の補助診断に有用な手法と考えられた。

抗 NT5C1A 抗体陽性率は 40%と既報告に類似していた<sup>2)</sup>。臨床像については顔面筋の罹患や嚥下障害がみられないことが既報告と異なる点であった<sup>3)</sup>。

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**

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を判別できる可能性が示唆された。

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、筋エコーも含め症例を蓄積する必要がある。

- 1) Nodera H, et al. Eur J Neurol 2015
- 2) 山下賢ら BRAIN and NERVE 2018
- 3) 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**

特になし

##### **2：学会発表**

特になし

#### **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**

予定無し

##### **3：その他**

予定無し