

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患政策研究事業)

## 希少難治性筋疾患に関する調査研究

令和2年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 青木 正志

東北大学大学院医学系研究科

神経・感覚器病態学講座神経内科学分野

令和3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

## II. 総括研究報告書

1. 遠位型ミオパチーの実態解明、および、診療の手引きの作成・改訂  
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臨床研究  
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新しい疾患概念：AVSF ミオパチー  
奈良県立医科大学 脳神経内科学講座 杉江和馬
8. 封入体筋炎診療における抗 NT5C1A 抗体測定の意義  
熊本大学大学院生命科学研究部 脳神経内科学 山下賢

### Ⅲ. 協力者研究報告書

1. Cricopharyngeal bar は封入体筋炎に対して特異度が高い  
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 およびミトコンドリア異常疾患における COX 欠損線維および  
Ragged red fiber と GDF 15 との相関関係に関する研究  
鹿児島大学病院 脳・神経センター 脳神経内科 橋口昭大
3. 中條-西村症候群(NNS)の筋症状の検討  
和歌山県立医科大学 教育研究開発センター 村田顕也
4. 抗 HTLV-I 抗体陽性 IBM の臨床的特徴  
熊本大学大学院生命科学研究部 脳神経内科学 山下賢
5. 著明な嚥下障害をきたした抗 NT5C1A 抗体陽性高齢女性例  
徳島大学病院 脳神経内科 梶龍兒

### Ⅳ. 研究成果の刊行に関する一覧表

### Ⅴ. 研究成果に関する刊行物

## 班体制

### 希少難治性筋疾患に関する調査研究

研究代表者	青木 正志	東北大学大学院医学系研究科 神経内科学分野
研究分担者	西野 一三	国立精神・神経医療研究センター神経研究所 疾病研究第一部
	林 由起子	東京医科大学 病態生理学分野
	小牧 宏文	国立精神・神経医療研究センター病院 小児神経科
	高橋 正紀	大阪大学大学院医学系研究科 機能診断科学
	平澤 恵理	順天堂大学大学院医学研究科老人性疾患病態・治療研究センター
	大野 欽司	名古屋大学大学院医学系研究科 神経遺伝情報学
	杉江 和馬	奈良県立医科大学 脳神経内科学講座
事務局	鈴木 直輝	東北大学病院 脳神経内科

## 「希少難治性筋疾患に関する調査研究」

研究代表者：青木 正志

東北大学大学院医学系研究科 神経内科学分野 教授

### 研究要旨

本研究班は 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 病や過剰自己食食を伴う X連鎖性ミオパチーなどの「自己食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 の希少難治性筋疾患を調査研究の対象としている。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、診断ガイドラインに準じる診療の手引きの策定を行ってきた。診断基準・診療の手引き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、筋芽細胞・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。2020 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・維持に貢献してきている。これらの基盤を元に各疾患の臨床試験・治療法開発へとつなげていきたい。今後も継続した診断・患者調査を行っていく。

### 研究分担者

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

### 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)
- 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)
- 小笠原真志 (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)
- 松井尚子 (徳島大学神経内科)
- 平賢一郎 (国立精神・神経医療研究センタ  
ー病院 脳神経内科診療部)

- 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)
- 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

本研究班は 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 病や過剰自己食食を伴う X 連鎖性ミオパチーなどの「自己食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 の希少難治性筋疾患を調査研究の対象としている。各疾患の検体の収集・診療の手引きの策定と学会承認、診療の手引きの検証、予後・治療効果の評価、レジストリ構築、エビデンス向上のための調査研究を行っていく。

**筋チャンネル病**は、遺伝子変異の多様性やその QOL について、過去に体系的調査がされていなかった。2020 年度は本邦の筋チャンネル病の実態を把握することを目的とし、調査を行った。

**先天性筋無力症候群**に関しては本邦における症例の新規同定と、先天性筋無力症候群の診断基準の策定・臨床調査個人票の更新・難病指定医向けテキストの作成により、今後の病態研究への基盤整備を担うこと、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った。

骨格筋と骨軟骨系に異常を示す **Schwartz-Jampel 症候群(SJS)**は、筋症状と骨軟骨病変を主症状とする全身疾患である。本疾患は効果的な対症療法、根治療法が確立しておらず、かつ筋、骨軟骨の症状から ADL を著しく障害する難治性疾患である。分担研究者らを含むこれまでの国内外の研究により、SJS の病態、原因遺伝子との関連が明らかになりつつある。本研究での目的は、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。

**自己食食空胞性ミオパチー**は原発性のライソゾーム機能異常からオートファジー機構の異常を来す筋疾患で、筋鞘膜の性質を有する特異な自己食食空胞 (AVSF) を特徴とする。AVSF は疾患特異性が高く、Danon 病や過剰自己食食を伴う X 連鎖性ミオパチー

(XMEA) を含むサブグループを区別する指標となる。私たちは、このサブグループを新しい疾患概念として「AVSF ミオパチー」と提唱する。しかし、AVSF ミオパチーの特徴は十分確立していない。今回 AVM の過去の全国実態調査結果の解析から、AVSF ミオパ

チーの臨床病理学的特徴を明らかにすることを旨とした。

**封入体筋炎**は骨格筋に縁取り空胞と呼ばれる特徴的な組織変化を生じ炎症細胞浸潤を伴う疾患である。ステロイドや免疫グロブリン大量療法といった免疫学的治療に不応もしくは増悪することもあり、有効な治療法は無い。嚥下障害や筋病理など多角的な視点で病態を把握し、臨床像の確立やバイオマーカーの検討につとめる。抗 NT5C1A 抗体の臨床的意義も明らかにする。

**先天性ミオパチー**は出生時または乳幼児期早期より全身性の筋力低下、筋緊張低下、発達遅滞、呼吸・哺乳障害などを示す遺伝性筋疾患で、筋病理所見の特徴からいくつかの病型に分類されている。これまでに複数の原因遺伝子が明らかになっているが、まだ原因不明のものも多い。国際的登録システム

CMDIR (congenital muscle disease international registry) といったレジストリが構築されつつある。このような背景から、本邦でも将来的に CMDIR ネットワークへの参画、システムとの協調を見据え、また、新規治療開発や治験をも視野に入れた候補患者数の把握や、自然歴調査を含む臨床研究の発展のためにも、本邦における先天性ミオパチーの患者登録システムを早急に構築する必要性があると考えた。

**縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー**は GNE 遺伝子の劣性変異により発症する疾患であり、最近では GNE ミオパチーと呼ばれる。本邦に 400 人程度の患者が存在することが推定される。本疾患においては、既にシアル酸補充療法の第Ⅲ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Ⅱ/Ⅲ相試験が行われた。追加試験が開始となり、引き続き新たな患者の同定が必要である。診療の手引きの作成も必要であった。本症は生殖年齢に発症することが多いことより妊娠を希望する女性が少なくないが、本症合併妊娠・出産については症例報告が数例あるのみだった。よって、妊娠・出産合併症および全身合併症について、Remudy 登録患者へのアンケート調査を行い、国内での実態を明らかにすることとした。

**眼・咽頭遠位型ミオパチー(OPDM)**については 2019 年に LRP12 遺伝子の 5'UTR 領域にある CGG 繰り返し配列の異常伸長によって発症することが報告された。LRP12 遺伝子異常によって発症する OPDM (OPDM\_LRP12) の臨床・病理学的特徴を明らかにすることを旨とした。また、依然として遺伝学的に確定診断のつかない OPDM が一定数存在するため、未解明の OPDM の原

因遺伝子を同定することも目的とした。

**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、遺伝子解析による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。私たちは 2011 年度難治性疾患政策研究事業で実施した MSS 全国調査、ならびに 2016 年度本研究班で患者追跡調査を実施し、長期にわたる臨床経過についての情報を得ることが出来た。本年度は、再度、患者追跡調査を実施し、長期経過の更なる情報を得ることを目的とする。

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

対象の各疾患に関し、レジストリ構築が今後の自然歴調査や臨床試験に向けて必要となっており、神経筋疾患患者情報登録 (*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

**筋チャネル病**では本邦で 1996 年 4 月より 2016 年 12 月末までに遺伝子検査を実施されてきた症例を集計した。そのうち、同意を得られた 41 例に対して、質問紙による QOL 評価を行った。また、遺伝子解析によって変異を同定しえなかった 43 例の孤発性周期性四肢麻痺 (SPP) について、既報の疾患特異性一塩基多型 (SNV) の有無について検討した。患者参加型患者登録データベースである *Rudy Japan* を 2017 年以来運用し、患者登録を引き続き行った。ほか、調査の中で希少な表現型や遺伝子変化を呈した個々の症例について、臨床像と病態について検討を行った。

**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、2020 年度は 2 例の新規 whole exome sequencing (WES) 解析、ならびに、whole genome sequencing (WGS) 解析を行った。

**Schwartz-Jampel 症候群**ではこれまでに論文などで報告された国外症例の情報と私たち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。X線写真において、椎体不分離を観察する *dyssegmental dysplasia (DD)* の疾患群の中にパールカン変異例が存在する可能性を考え、全国の主治医と連携を開始した。疾患スペクトラムを明らかにするため、診療領域を超えて、症例の発掘、調査、診断、蓄積を進めた。継続的に神経内科学会より承認された診断の手引き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。

**自己食食空胞性ミオパチー**では AVSF ミオパチーの特徴を見出すため、2011 年と 2017 年の本邦の実態調査で得られた AVSF ミオパチーの日本人患者の臨床病理学のおよび遺伝学的特徴について解析を行った。さらに、AVSF の診断的価値を明らかにするため、AVSF ミオパチーと他の自己食食空胞を有する疾患である *Pompe* 病 (糖原病 2 型) と縁取り空胞を伴う筋疾患について病理学的に比較検討を行った。

**封入体筋炎**については新たな診断基準に基づき患者登録、患者検体の集積およびそれを利用した解析研究を行う。次世代シーケンサーによる疾患感受性遺伝子の解析を行ってきた。また疾患バイオマーカーについて臨床的に封入体筋炎が疑われ、「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 351 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封入体筋炎患者について臨床病理学的特徴を比較した。

**先天性ミオパチー**では対象は筋病理や遺伝子の診断、または臨床診断等で診断された先天性ミオパチー全病型とした。対象患者には筋病理または遺伝子診断いずれかが行われている方が好ましいと考えた。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) を行った。

**縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー**については国立精神・神経医療研究センター (NCNP) 疾病研究第一部で遺伝学的に診断した日本人例について、各バリエーションの遺伝学的特徴を RNA seq、WGS、シアル酸濃度測定を行い、解析した。また、*Remudy* 登録情報を用いて遺伝型・表現型相関解析を行った。神経筋患者登録 (*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。

**眼・咽頭遠位型ミオパチー(OPDM)**は中国との共同研究で全ゲノム解析、long-read whole-genome sequencing (LRS)、連鎖解析、repeat-primed polymerase chain reaction (RP-PCR)、フラグメント解析を行い、OPDM の新規遺伝子を検討した。OPDM\_LRP12 患者の臨床病理学的検討のために、主治医へのアンケートと筋病理の再評価、骨格筋画像の解析を行った。

**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を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行った。

**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で臨床情報の得られている、あるいは得られる可能性のある 13 例、ならびに本研究班で新たに判明した 2 例の主治医に 2017 年度追跡調査で実施したものと同一質問用紙に追記する形で追跡調査を実施した。

**ベスレム・ウルリッヒミオパチー(BM・UCMD)**については 1976 年から 2020 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 130 例を対象とした。遺伝子解析はエクソームシーケンス、ターゲットシーケンスまたは cDNA の解析後にサンガーシーケンスにより、COL6A1、COL6A2、COL6A3 のバリエーションを検索した。対象例の臨床症状、筋病理所見、変異情報を検討した。

対象の各疾患に関して、本領域のナショナルレジストリとして Remudy を、本研究班、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ている。

(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 病や過剰自己食食を伴う X連鎖性ミオパチーなどの「自己食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。

**筋チャンネル病**においては、本邦の低カリウム性周期性四肢麻痺(HypoPP)例では、SCN4A 遺伝子に変異をもつ HypoPP2 が相対的に多いことが明らかになった。遺伝子確定例の筋チャンネル病患者を対象に、質問紙票による QOL 調査を行った結果、筋力低下、疲労、ミオトニーが、QOL に影響を与える因子として見出された。オックスフォード大、大阪大学 医の倫理と公共政策学、大阪大学医学部附属病院 医療情報部の協力のもと、患者参加型レジストリである Rudy Japan の運用を推進した。2021 年 2 月現在、28 例の患者登録が得られ、その QOL 調査データを集積している。

**先天性筋無力症候群**に関しては 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、2 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。ミスセンス変異の重症度予測ツール InMeRF を開発し論文発表するとともにウェブサイトを公開した。

**Schwartz Jampel 症候群(SJS)**ではこれまでに、研究分担者のグループおよび諸外国で行われた研究成果を検証し、更なる患者発掘、調査のために、小児神経科、遺伝学、産婦人科、整形外科領域の医師、研究者と情報交換を拡大した。また、国際連携のためのネットワーク構築を行い、診断の手引きの英語、中国語への翻訳を行った。加えて、2019 年度すでに発掘されているパールカン共通変異を有する 3 例に新規 1 例を加えた 4 症例（ヘテロ接合か 2 症例、ホモ接合 2 症例）に対し、臨床データ解析を行うとともに、診断基準に基づきパールカンの分子学的診断も検討した。

**自己食空胞性ミオパチー**では本邦での実態調査において、AVSF ミオパチーとして、LAMP-2 遺伝子変異を有する Danon 病患者 20 家系 39 例（男性 17 例、女性 22 例）、VMA21 遺伝子変異を有する XMEA 患者 4 家系 12 例、多臓器障害を伴う成人発症 AVM 1 例、無症候の女性 1 例を見出した。Danon 病患者は全例心筋症を呈し、20 例中 19 例（95%）が心不全で死亡した。XMEA 患者では心筋症は認めず、死亡した 9 例全例が呼吸不全であった。AVSF ミオパチーの筋病理では、AVSF の空胞膜で概ね全ての筋鞘膜蛋白と AChE 活性を認めた。空胞膜に沿った

基底膜の重層化は XMEA や成人型 AVM、無症候女性で見出した。この特異な空胞膜構造は、Pompe 病の自己食空胞や縁取り空胞では認めなかった。

**封入体筋炎**に関しては臨床情報および骨格筋・血清・DNA などの生体試料を全国の協力施設での蓄積を継続している。診断のためのバイオマーカーについては血清中の自己抗体 NT5C1A 抗体の診断感度・特異度について AnnNeurol に 2016 年に報告したが、その後も症例の蓄積を続けている。本抗体陽性例では、手指屈曲優位の筋力低下、手指屈曲＋膝伸展優位の筋力低下、HCV 抗体陰性、ステロイド治療反応性において有意差を認めた。その他の指標として、肺活量低下や疾患重症度との関連性は見られなかった。

**先天性ミオパチー**については倫理申請を行い、登録体制の整備・構築を整え、2016 年 9 月より登録開始とした。先天性ミオパチーには、これまでに 61 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、これまでは先天性ミオパチーにおける診療にあたっての問題点をふまえつつ課題を抽出し、文献的な考察も含め解決策を探り、「先天性ミオパチー診療の手引き」の作成を行ってきている。

**縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー**に関しては日本人 334 家系 357 名の遺伝プロファイルを作成した。未報告バリエーションは 11 つあった。日本人患者で 2 番目に頻度が高い c.620A>T(p.D207V)について解析した。女性患者 120 名の内、60.0%が妊娠・出産の質問項目に回答した。内、61.1%(44 名)に平均 1.8 回の妊娠経験があった。切迫流産、前期破水、補助を要する分娩は 26.9%と一般日本人集団より高い傾向にあったが、頻度が高い重篤な妊娠・新生児合併症はなく、9 割以上は正産期産だった。産後の新規発症者の報告はこれまでなかったが、本調査では産後 1 年以内の新規発症者が 6 名いた。また、発症後妊娠において、産後進行が早まったと自覚した人が 19%いた。

**眼・咽頭遠位型ミオパチー(OPDM)**は中国との共同研究で、OPDM 患者の一部は GIPC1 遺伝子の 5' UTR 領域の GGC リピートの異常伸長によって発症することを同定した。OPDM もしくは眼咽頭型筋ジストロフィー(OPMD)が疑われた日本人患者 201 家系の中から 7 家系で NOTCH2NLC 遺伝子の CGG リピート配列の伸長を認めた。59 家系において LRP12 遺伝子の CGG リピート配列の伸長を認めた。97%の症例で眼瞼下垂と構音障害や嚥下障害などの球症状を認めた。骨格筋画像ではヒラメ筋と腓腹筋内側頭が最も障害されていた。

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回収しようとしたが継代に至らなかった。臨床病型をまとめた論文を報告した。

**Marinesco-Sjögren 症候群(MSS)**は SIL1 変異確定例では、全例で幼小児期発症の両側急性進行性の白内障で手術を受けていた。頭部画像検査では、虫部に強い小脳萎縮、ならびに幼小児期に筋生検が実施されている場合、縁取り空胞が全例に認められ、診断的価値が極めて高いことが裏付けられた。また、知的障害は軽度から中等度に認められるが、成人期以降も正常例があること、筋力低下は緩徐進行性であり、30歳までに車椅子となることが多いが、成人期以降も筋力低下の認められない例があること、70歳を過ぎても呼吸障害や心障害が認められず、生命予後の良い疾患であること、などの特徴を有することが明らかとなった。

**ベスレム・ウルリッヒミオパチー(BM・UCMD)**では COL6A1、COL6A2、COL6A3 の変異は、それぞれ 60 例、48 例、22 例に認めた。両アレルにバリエーションを持つものは COL6A1 に 4 例、COL6A2 に 8 例、COL6A3 に 5 例であった。片側変異 113 例での変異は、ミスセンス: 75 (うちトリプルヘリカルドメインのグリシン置換: 51)、スプライシング: 45、in-frame 小欠失: 49、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。診療の手引きに関しては、全国調査等を通じてその妥当性について検討を続ける。NT5C1A 抗体は封入体筋炎に関わらず、筋炎の重症度を反映する指標であるとの論調が強まっており、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であるとともに、本抗体の病原性を明らかにすることが重要と考えられる。指定難病制度が大きく

改定されたが、認定基準や実際の運用上、患者にメリットが乏しく登録症例数が実態を反映していないという問題点も浮き彫りになっている。BYM-338 試験の詳細な結果は論文発表されたが、有効性は確認できず、いまだに治療法がない現状が続いている。免疫グロブリン大量療法など、以前の治療を再検討する余地もあると考える。

**筋チャンネル病**は本邦の筋チャンネル病 105 例の遺伝子確定家系の調査研究から、欧米の筋チャンネル病の患者と、病型の割合、遺伝子変異の種類に相違がみられることが明らかとなった。本邦での調査研究を継続し、データを集積することが重要である。今後、質問紙と Rudy Japan での QOL データ比較検討を行う。

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

**Schwartz-Jampel 症候群(SJS)**は希少性疾患であるため、基礎研究からわかった情報も疾患のリスクとして共有することが必要であると考えられた。これらの情報の共有を目的とした診療の手引きを作成している

**自己貪食空胞性ミオパチー**の 2010 年、2017 年に実施した AVSF ミオパチーの全国調査では、Danon 病 20 家系、XMEA 4 家系を見出した。Danon 病、XMEA は、いずれもライソゾーム関連蛋白が原因遺伝子となっており、AVSF ミオパチーはライソゾームの原発性機能異常による疾患と考えられる。Danon 病と XMEA 以外に、私たちは、多臓器障害を伴う成人発症例、無症候女性例を見出した。現在、これらは原因遺伝子の不明な病型であるが、今後ライソゾームとの関連を解明する研究結果が待たれる。AVSF は、筋病理学的に AVSF ミオパチーの生検筋では筋線維内に多数認められ、電顕的解析では空胞壁は二重膜構造を示した。AVSF は二次的に形成された筋鞘膜様構造によって囲まれたオートライソゾームと考えられた。そして、AVSF は疾患特異性の高い自己貪食空胞であり、AVSF ミオパチーと区別できる。

**先天性ミオパチー**は新規治療法の開発や試験実施、自然歴調査等を含む臨床研究の必要性が生じてくると考えられ、また、疾患に関わる患者会や家族会などの支援団体からの期待も高まる場所である。将来的な展望を視野に入れると、これらの基礎として、本登録システムは重要な位置を占めるものと考えられる。今後は、先天性ミオパチーでの本邦にお

ける患者分布や診療状況の現状把握の調査を行い臨床調査を行うとともに、各疾患・各病型での運動能、呼吸・心機能を含めた臨床症状、合併症や治療内容等についてまとめ、移行期医療についての課題についても取り組んでいく予定である。

**縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー**では p.D207V はホモ接合体では発症しないことが多い軽症型バリエーションと考えられ、遺伝カウンセリングの際は念頭に置く必要がある。特発性血小板減少症・睡眠時無呼吸症候群を合併しやすいこと、定期的な血液検査や睡眠評価の重要性が示唆された。また、本症合併妊娠は概ね良好な経過だが、切迫流産を念頭に置く必要がある。出産1年以内の新規発症者の報告はこれまでなかったが、今回の調査では6名おり、また本症合併妊娠の約5人に1人は産後進行が早まったと自覚していた。出産が本症に影響する可能性があり、大規模な解析が今後期待される。これらの結果は、改訂版として診療の手引きに反映する予定である。

**眼・咽頭遠位型ミオパチー(OPDM)**に関して、私たちの研究で伸長したリピートがどの遺伝子にあるかに関わらず、CGG リピートの伸長そのものが OPDM の発症に不可欠であることを強く示唆している。OPDM と神経核内封入体病のそれぞれの臨床病理学的特徴を有しており、これら2つが異なる疾患ではなく、一つの神経筋変性疾患の幅広いスペクトラム上にあることを示唆している。OPDM\_LRP12 は事実上、筋外症状を伴わない遠位型ミオパチーであると考えられた。

**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)**に関しては症例の蓄積に伴い、知的障害や筋力低下の認められない軽症例が存在することが明らかとなり、今後、診断基準の見直しを検討していく必要があると考える。

**ベスレム・ウルリッヒミオパチー(BM・UCMD)**では免疫染色で 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 解析がとて有効であった。

## E. 結論

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

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表

1. Inoue-Shibui A, Niihori T, Kobayashi M, Suzuki N, Izumi R, Warita H, Hara K, Shirota M, Funayama R, Nakayama K, Nishino I, Aoki M, Aoki Y. A novel deletion in the C-terminal region of HSPB8 in a family with rimmed vacuolar myopathy. *J Hum Genet.* 2021 Mar 20. doi: 10.1038/s10038-021-00916-y.
2. Amato AA, Hanna MG, Machado PM, Badrising UA, Chinoy H, Benveniste O, Karanam AK, Wu M, Tankó LB, Schubert-Tennigkeit AA, Papanicolaou DA, Lloyd TE, Needham M, 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 Bleeker 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, Moriyoshimura M, Yamashita S, Suzuki N, Aoki M, Katsuno M, Morihata H, Murata K, Nodera H, Nishino I, Romano CD, Williams VSL, Vissing J, Zhang Auberson L;

RESILIENT Study Extension Group. Efficacy and Safety of Bimagrumab in Sporadic Inclusion Body Myositis: Long-term Extension of RESILIENT. *Neurology*. 2021;96:e1595-1607.

3. Oikawa Y, Izumi R, Koide M, Hagiwara Y, Kanzaki M, Suzuki N, Kikuchi K, Matsushashi T, Akiyama Y, Ichijo M, Watanabe S, Toyohara T, Suzuki T, Mishima E, Akiyama Y, Ogata Y, Suzuki C, Hayashi H, Kodama EN, Hayashi KI, Itoi E, Aoki M, Kure S, Abe T.

Mitochondrial dysfunction underlying sporadic inclusion body myositis is ameliorated by the mitochondrial homing drug MA-5. *PLoS One*. 2020;15:e0231064.

4. Suzuki N, Soga T, Izumi R, Toyoshima M, Shibasaki M, Sato I, Kudo Y, Aoki M, Kato M. Hybrid Assistive Limb® for sporadic inclusion body myositis: A case series. *J Clin Neurosci*. 2020;81:92-94.

5. Kitajima Y, Suzuki N, Yoshioka K, Izumi R, Tateyama M, Tashiro Y, Takahashi R, Aoki M, Ono Y. Inducible Rpt3, a Proteasome Component, Knockout in Adult Skeletal Muscle Results in Muscle Atrophy. *Front Cell Dev Biol*. 2020;8:859.

6. Samukawa M, Nakamura N, Hirano M, Morikawa M, Sakata H, Nishino I, Izumi R, Suzuki N, Kuroda H, Shiga K, Saigoh K, Aoki M, Kusunoki S. Neutral Lipid Storage Disease Associated with the PNPLA2 Gene: Case Report and Literature Review. *Eur Neurol*. 2020;83:317-322.

7. Izumi R, Takahashi T, Suzuki N, Niihori T, Ono H, Nakamura N, Katada S, Kato M, Warita H, Tateyama M, Aoki Y, Aoki M. The genetic profile of dysferlinopathy in a

cohort of 209 cases: Genotype-phenotype relationship and a hotspot on the inner DysF domain. *Hum Mutat*. 2020;41:1540-1554.

8. Ono H, Suzuki N, Kanno SI, Kawahara G, Izumi R, Takahashi T, Kitajima Y, Osana S, Nakamura N, Akiyama T, Ikeda K, Shijo T, Mitsuzawa S, Nagatomi R, Araki N, Yasui A, Warita H, Hayashi YK, Miyake K, Aoki M. AMPK Complex Activation Promotes Sarcolemmal Repair in Dysferlinopathy. *Mol Ther*. 2020;28:1133-1153.

\* 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解明、および、診療の手引きの作成・改訂

研究分担者：西野 一三<sup>1)</sup>

共同研究者：小笠原 真志<sup>2)</sup>、斎藤 良彦<sup>1)</sup>、吉岡 和香子<sup>1)</sup>、  
森 まどか<sup>3)</sup>、大矢 寧<sup>3)</sup>、野口 悟<sup>1)</sup>、飯田 有俊<sup>2)</sup>、  
石山 昭彦<sup>4)</sup>

1. 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
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病院脳神経内科
4. 国立精神・神経医療研究センター病院小児神経科

### 研究要旨

GNE ミオパチー、および、眼咽頭遠位型ミオパチーの実態を解明し、診療の手引きを改訂する

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実態を解明し、診療の手引きを作成する

### 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(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一方、臨床現場での蓄積が乏しくなることから、担当する医療機関/医療者にとって診療への助言の需要は切実であった。そのためこれらの疾患について、診療の手引きを作成した。

GNE ミオパチーの合併症に関する実態は不明である。さらに、本症は生殖年齢に発症

することが多いことより妊娠を希望する女性が少なくないが、本症合併妊娠・出産については症例報告が数例あるのみである。よって、全身合併症および、妊娠・出産合併症について、Remudy 登録患者へ調査を行い、国内での実態を把握することを目的とする。また、GNE ミオパチーの遺伝学的診断はほとんどを疾病研究第一部が担っていることより、遺伝プロファイルの作成、遺伝型・表現型相関、ホモ接合体の患者が極端に少ない p.D207V バリエーションについて遺伝学的特徴を解明することを目的とした。

OPDM は 2019 年に LRP12 遺伝子の

5'UTR 領域にある CGG 繰り返し配列の異常伸長によって発症することが報告された。

LRP12 遺伝子異常によって発症する OPDM (OPDM\_LRP12)の臨床・病理学的特徴を明らかにすることを目指した。また、依然として遺伝学的に確定診断のつかない OPDM が一定数存在するため、未解明の OPDM の原因遺伝子を同定することも目的とした。

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

## B : 研究方法

1. GNE ミオパチーと疾病研究第一部で遺伝学的に診断した日本人例について、各バリエントの遺伝学的特徴を RNA seq、WGS、シアル酸濃度測定を行い、解析した。また、Remudy 登録情報を用いて遺伝型・表現型相関解析を行った。
2. 神経筋患者登録 (Remudy) に本登録されている日本人 GNE ミオパチー患者 202 名を対象に全身合併症、メンタルヘルス合併症、妊娠経験者へ分娩経過や産科的合併症に関するアンケートを実施・解析した。  
(倫理面への配慮) 上記研究は国立精神・神経医療研究センター倫理委員会の承諾を受けて行った。
3. 中国との共同研究で全ゲノム解析、long-read whole-genome sequencing (LRS)、連鎖解析、repeat-primed

polymerase chain reaction (RP-PCR)、フラグメント解析を行い、OPDM の新規遺伝子を検討した。

4. 神経核内封入体病の原因遺伝子である NOTCH2NLC 遺伝子の 5'UTR 領域にある CGG 繰り返し配列が OPDM (OPDM\_NOTCH2NLC)と関連があるか検討した。
5. OPDM\_LRP12 患者の臨床病理学的検討のために、主治医へのアンケートと筋病理の再評価、骨格筋画像の解析を行った。
6. 1976 年から 2020 年までに臨床症状、筋病理所見より BM またはウルリッヒ型先天性筋ジストロフィーが疑われた 130 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* のバリエントを検索した。対象例の臨床症状、筋病理所見、変異情報を検討した。  
(倫理面への配慮)

## C : 研究結果

1. 日本人 334 家系 357 名の遺伝プロファイルを作成した。未報告バリエントは 11 つあった。日本人患者で 2 番目に頻度が高い c.620A>T(p.D207V)について解析した。本バリエントのホモ接合体は計算上は国内に 219 名いると推定されるが、ホモ接合体は 3 名しか確認できておらず、また 78 歳で筋症状のない健康なホモ接合体がみつかった。RNAseq で患者筋に GNE の発現異常や構造異常はなかった。患者の内の 1 名と健康なホモ接合体の GNE 領域は、イントロン領域も含めて同一であり、発症を規定する因子は GNE 遺伝子では

説明困難なことが分かった。また、同バリエーションを有する複合ヘテロ接合体は発症や車椅子開始年齢が遅く、同バリエーションは軽症型バリエーションと考えられた。

2. 日本人 GNE ミオパチー患者の 62.3% (126/202 名)より回答があった。全身合併症では、睡眠時無呼吸症候群および特発性血小板減少症が 10.9%および 4.1%、と高かった。結果について論文投稿中である。また、女性患者 120 名の内、60.0%が妊娠・出産の質問項目に回答した。内、61.1%(44 名)に平均 1.8 回の妊娠経験があった。切迫流産、前期破水、補助を要する分娩は 26.9%と一般日本人集団より高い傾向にあったが、頻度が高い重篤な妊娠・新生児合併症はなく、9 割以上は正期産だった。産後の新規発症者の報告はこれまでなかったが、本調査では産後 1 年以内の新規発症者が 6 名いた。また、発症後妊娠において、産後進行が早まったと自覚した人が 19%いた。
3. 中国との共同研究で、OPDM 患者の一部は GIPC1 遺伝子の 5' UTR 領域の GGC リピートの異常伸長によって発症することを同定した。OPDM もしくは眼咽頭型筋ジストロフィー(OPMD)が疑われた日本人患者 194 家系の中に OPDM\_GIPC1 の患者家系が 7 家系いることを解明した。
4. 我々は OPDM と診断された患者の中から NOTCH2NLC に CGG リピート配列の伸長を持つ患者がいないかスクリーニングを行った。OPDM もしくは眼咽頭型筋ジストロフィー(OPMD)が疑われた日本人患者 201 家系の中から 7 家系で NOTCH2NLC 遺伝子の CGG リピート配列の伸長を認めた。7 人の患者全例で眼瞼

下垂、眼球運動障害、構音障害、筋力低下を認めた。全例の筋病理で rimmed vacuoles を認めた。また全例で抗 p62 抗体、抗 SUMO1 抗体、抗 ubiquitin 抗体で染色される核内封入体を骨格筋の核に認めた。7 例の患者全員でさらに中枢・抹消神経障害を認めた。

5. OPDM もしくは眼咽頭型筋ジストロフィー(OPMD)が疑われた日本人患者 201 家系の中から 59 家系において LRP12 遺伝子の CGG リピート配列の伸長を認めた。97%の症例で眼瞼下垂と構音障害や嚥下障害などの球症状を認めた。骨格筋画像ではヒラメ筋と腓腹筋内側頭が最も障害されていた。遺伝学的に確定診断された OPDM の中で LRP12 は 78%を占め、本邦で最も頻度が高い。
6. COL6A1、COL6A2、COL6A3 の変異は、それぞれ 60、48 例、22 例に認めた。両アレルにバリエーションを持つものは COL6A1 に 4 例、COL6A2 に 8 例、COL6A3 に 5 例であった。片側変異 113 例での変異は、ミスセンス: 75 (うちトリプルヘリカルドメインのグリシン置換: 51)、スプライシング: 45、in-frame 小欠失 49、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. 国内推定患者数 400 名の GNE ミオパチ



一において、357名の情報を用いた遺伝プロファイルが明らかになった。また、p.D207Vはホモ接合体では発症しないことが多い軽症型バリエーションと考えられ、遺伝カウンセリングの際は念頭に置く必要がある。

2. GNE ミオパチーは特発性血小板減少症・睡眠時無呼吸症候群を合併しやすいこと、定期的な血液検査や睡眠評価の重要性が示唆された。また、本症合併妊娠は概ね良好な経過だが、切迫流産を念頭に置く必要がある。出産1年以内の新規発症者の報告はこれまでなかったが、今回の調査では6名おり、また本症合併妊娠の約5人に1人は産後進行が早まったと自覚していた。出産がGNE ミオパチーに影響する可能性があり、より大規模な解析が今後期待される。これらの結果は、改訂版として診療の手引きに反映する予定である。
3. 我々の研究で伸長したリピートがどの遺伝子にあるかに関わらず、CGGリピートの伸長そのものがOPDMの発症に不可欠であることを強く示唆している。
4. 我々の症例は眼咽頭遠位型ミオパチーと神経核内封入体病のそれぞれの臨床病理学的特徴を有しており、これら2つが異なる疾患なのではなく、一つの神経筋変性疾患の幅広いスペクトラム上にあることを示唆している。皮膚生検で核内封入体を認めたことも、上記の仮説を支持する。
5. 臨床的に15%の患者に誤嚥性肺炎が認められ、8%で呼吸器が必要であった。12%で心合併症（心房細動や心筋症）を認め、8%で神経学的異常を認めた。上記の通り

OPDM\_LRP12の患者の多くは筋症状のみであり、OPDM\_LRP12は事実上、筋外症状を伴わない遠位型ミオパチーであると考えられた。

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

## E: 結論

1. 日本人GNE ミオパチーの遺伝プロファイルを作成し、p.D207Vの特徴を解析した。
2. 本邦におけるGNE ミオパチーの全身合併症・妊娠経過の実態を明らかにした。
3. GIPC1遺伝子の5'UTR領域のCGG繰り返し配列の異常伸長によってOPDMを発症する。
4. NOTCH2NLC遺伝子の5'UTR領域のCGG繰り返し配列の異常伸長によって神経障害を伴うOPDMを発症する。
5. LRP12遺伝子の5'UTR領域のCGG繰り返し配列の異常伸長によって発症するOPDMは本邦の遺伝学的に確定診断されたOPDMの約8割を占め最も多い。
6. 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

1. Yoshioka W, Miyasaka N, Okubo R, Shimizu R, Takahashi Y, Oda Y, Nishino I, Nakamura H, Mori-Yoshimura M: Pregnancy in GNE myopathy patients: a nationwide repository survey in Japan. Orphanet J Rare Dis. 15(1):245. Sep, 2020.
2. Ogasawara, M, Iida, A, Kumutpongpanich, T, Ozaki, A, Oya, Y, Konishi, H, Nakamura, A, Abe, R, Takai, H, Hanajima, R, Doi, H, Tanaka, F, Nakamura, H, Nonaka, I, Wang, Z, Hayashi, S, Noguchi, S, Nishino, I: CGG expansion in NOTCH2NLC is associated with oculopharyngodistal myopathy with neurological manifestations. Acta Neuropathol Commun. 8 (1): 204. 2020
3. Deng, J, Yu, J, Li, P, Luan, X, Cao, L, Zhao, J, Yu, M, Zhang, W, Lv, H, Xie, Z, Meng, L, Zheng, Y, Zhao, Y, Gang, Q, Wang, Q, Liu, J, Zhu, M, Guo, X, Su, Y, Liang, Y, Liang, F, Hayashi, T, Maeda, M. H, Sato, T, Ura, S, Oya, Y, Ogasawara, M, Iida, A, Nishino, I, Zhou, C, Yan, C, Yuan, Y, Hong, D, Wang, Z: Expansion of GGC Repeat in GIPC1 Is Associated with Oculopharyngodistal Myopathy. Am J Hum Genet. 106 (6) 793-804. 2020

### 2 : 学会発表

1. 吉岡和香子, 宮坂尚幸, 清水玲子, 織田友理子, 高橋祐二, 西野一三, 中村治雅, 森まどか: Remudy 登録 GNE ミオパチー患者における全身合併症、および、妊娠・出産の実態調査. 第6回日本筋学会学術集会 (Web), 2020 (12.18-12.20) Poster 森まどか, 吉岡和香子, 吉田寿美子, 高橋祐二, 西野一三, 中村治雅: GNE ミオパチーと精神疾患. 第117回日本内科学会講演 (東京国際フォーラム), 千代田区, 2020(8.7-8.9)
4. 森まどか, 吉岡和香子, 吉田寿美子, 高橋祐二, 西野一三, 中村治雅: GNE ミオパチーのメンタルヘルスについてのアンケート調査. 第6回 筋ジストロフィーの CNS 障害研究会. 港区 (フクラシア浜松町), 12.1, 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

## マリネスコ・シェーグレン症候群

研究分担者：氏名 林 由起子

東京医科大学病態生理学分野

### 研究要旨

マリネスコ・シェーグレン症候群(MSS)は、小脳失調、知的障害、先天性白内障、ミオパチーを臨床的特徴とする希少難病である。平成 23 年度、本事業において実施した全国調査、ならびに平成 28 年度に長期経過についての情報を得ることを目的に実施した患者追跡調査に続き、今年度、再度追跡調査を実施した。その結果 15 例の情報が得られ、その内訳は *SIL1* 変異確定例 5 例、変異未確定 7 例、受診中止が 3 例であった。また、70 歳代でも心・呼吸障害はなく本疾患の生命予後の良いことが裏付けられた。今後、軽症例の存在も視野に診断基準の見直しも検討していく。

### A：研究目的

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

本年度は、再度、患者追跡調査を実施し、長期経過の更なる情報を得ることを目的とする。

### B：研究方法

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

情報の得られている、あるいは得られる可能性のある 13 例、ならびに本研究班で新たに判明した 2 例の主治医に平成 29 年度追跡調査で実施したものと同一質問用紙に追記する形で追跡調査を実施した。

（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・病理学的データは匿名化の上、解析を行った。

### C：研究結果

調査用紙発送 15 例のうち、12 例について

情報を得ることが出来たが、すでに 3 例は受審終了（理由不明）となっており、前（々）回調査以降の経過は不明となった。12 例のうち、5 例は *SIL1* 変異確定例、7 例は遺伝子解析未実施例であるが、診断基準では「疑い例」に合致するものであった。

これまでの調査結果をまとめると、*SIL1* 変異確定例では、全例で幼小児期発症の両側急性進行性の白内障で手術を受けていた。頭部画像検査では、虫部に強い小脳萎縮、ならびに幼小児期に筋生検が実施されている場合、縁取り空胞が全例に認められ、診断的価値が極めて高いことが裏付けられた。また、知的障害は軽度から中等度に認められるが、成人期以降も正常例があること、筋力低下は緩徐進行性であり、30 歳までに車椅子となることが多いが、成人期以降も筋力低下の認められない例があること、70 歳を過ぎても呼吸障害や心障害が認められず、生命予後の良い疾患であること、などの特徴を有することが明らかとなった。

#### D : 考察

代諾者のいない成人 MSS 疑い例の場合、知的障害のために遺伝子解析に対する十分なインフォームドコンセントが取得できず、遺伝子変異に基づく確定診断は困難な場合が多い。

症例の蓄積に伴い、知的障害や筋力低下の認められない軽症例が存在することが明らかとなり、今後、診断基準の見直しを検討していく必要があると考える。

#### E : 結論

MSS は経過の長い難治性疾患であり、今回の追跡調査により 70 歳代の患者情報も得る

ことができた。今後も、定期的に追跡調査を実施していく必要がある。また、非典型軽症例の存在も加味した診断基準の見直しが必要である。

#### 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

- Ono H, Suzuki N, Kanno S, Kawahara G, Izumi R, Takahashi T, Kitajima Y, Osana S, Nakamura N, Akiyama T, Ikeda K, Shijo T, Mitsuzawa S, Nagatomi R, Araki N, Yasui A, Warita H, Hayashi YK, Miyake K, Aoki M. AMPK complex activation promotes sarcolemmal repair in dysferlinopathy. *Mol Ther* 2020;28:1133-1153.
- Ueta Y, Akiba Y, Yamazaki J, Okubo Y, Taguchi T, Terashi H, Hayashi YK, Aizawa H. Cerebral infarction and myalgia in a 75-year-old man with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Intern Med* 2020; 59: 3089-3092.

##### 2 : 学会発表

- 林由起子：成人でみられる先天性ミオパチーの診断と治療へのアプローチ。第 61 回日本神経学会学術大会 シンポジウム 2020.8.31-9.2 (8/31) 岡山 (オンライン)

H：知的所有権の取得状況（予定を含む）

1：特許取得

なし

2：実用新案登録

なし

3：その他

なし

## 先天性ミオパチーの患者登録システムと臨床研究

研究分担者：小牧 宏文

共同研究者：石山 昭彦

国立精神・神経医療研究センター 病院 小児神経科

### 研究要旨

先天性ミオパチーは、希少疾病であるため自然歴を含む臨床研究を行うことや、治験に際して参加出来る患者を集めること自体に困難が生じる。将来的に、このような臨床研究や治験を実施する基礎を構築する目的で、かつ国際的な登録システムと歩調をあわせ参画していくため、本邦における先天性ミオパチー患者登録システムを構築することとした。対象患者は、筋力低下を含めた臨床症状が、筋病理や遺伝子診断、または臨床診断として矛盾しないと判断できる例とした。確定診断にあたっては筋病理または遺伝子診断のいずれが行われている方が好ましいが、臨床診断として矛盾しない例も含めることで本邦での診断の現状を知り、また治験への参加者数の確保をも視野に入れて候補患者を広く把握できるように配慮した。一方で、自然歴等の臨床研究では正確な診断が重要な要素となるため、それを担保するにあたり、診断根拠をもとに3段階のレベルに振り分け（階層付け）を行うことにした。倫理申請を行い登録体制整備、構築を行い、平成28年9月より登録の開始を行った。登録数はこれまでに61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。先天性ミオパチーでの本邦における患者分布や診療状況の現状把握の調査を行い、診療に際しての問題点を明らかとする。また、各疾患での運動能、呼吸・心機能を含めた臨床症状、合併症や治療内容等についてまとめるとともに、移行期医療についての問題点や課題についても取り組んでいく。

### 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め臨床評価をどのように行うべきかについても十分に確立しているとは言い難いのが現状である。これらの課題を克服するため、先天性ミオパチーを含む先天性筋疾患では、国際的登録システム CMDIR (congenital muscle disease international registry. <https://www.cmdir.org/>) といったレジストリが構築されつつある。このような背景から、本邦でも将来的に CMDIR ネットワークへの参画、システムとの協調を見据え、また新規治療開発や治験をも視野に入れた候補患者数の把握や、自然歴調査を含む臨床研究の発展のためにも、本邦における先天性ミオパチーの患者登録システムを早急に構築する必要があると考えた。

## B : 研究方法

対象は筋病理や遺伝子の診断、または臨床診断等で診断された先天性ミオパチー全病型

の例とした。先天性ミオパチーの病型には、代表的なものに、ネマリンミオパチー、セントラルコア病/マルチコア病、ミオチューブラーミオパチー、中心核病、先天性筋線維タイプ不均等症、先天性全タイプ 1 線維ミオパチー、タイプ 1 線維優位を示す先天性ミオパチー、非特異的所見 (congenital myopathy without specific morphologic features, minimal change myopathy 等) といったものがあるが、これらの診断名は基本的に筋病理所見にもとづいた診断名である。そのため診断には本来、筋生検が必須である。しかし近年では、新規遺伝子を含め多くの原因遺伝子が見つかってきており、「原因遺伝子」関連ミオパチーといった診断名で呼ばれることもある。そのため対象患者には筋病理または遺伝子診断いずれかが行われている方が好ましい。基本的に登録対象としては、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) : ①筋生検での筋病理診断による確定診断、または(かつ)②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、①筋生検や②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 61 名の登録があり、今後も登録事業を継続し、登録情報の更新を行っていく。

さらに、これまでは先天性ミオパチーにおける診療にあたっての問題点をふまえつつ課題を抽出し、文献的な考察も含め解決策を探り、「先天性ミオパチー診療の手引き」の作成を行ってきた。今後は、先天性ミオパチーでの本邦における患者分布や診療状況の現状把握の調査を行い臨床調査を行うとともに、各疾患・各病型での運動能、呼吸・心機能を含めた臨床症状、合併症や治療内容等についてまとめ、移行期医療についての課題についても取り組んでいく予定である。

#### D : 考察

Duchenne 型筋ジストロフィーはじめ分子治療の臨床応用可能な筋ジストロフィーでは、ヨーロッパ/北米の一部で TREAT-NMD という国際的ネットワークがある。本邦でも TREAT-NMD に参加し、患者登録システム「Remudy」(Registry of Muscular Dystrophy) を運用することで新規治験の早



期実施に大きな役割を果たしてきた。これまで本邦では Duchenne 型筋ジストロフィーに次いで、縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー、福山型先天性筋ジストロフィー、筋強直性ジストロフィーで同様の登録システムが構築され患者登録がすすんできた。とくに

Duchenne 型筋ジストロフィーでは病態にもとづいた新規治療法が開発され、治験として取り組まれ、自然歴研究等にも貢献してきた功績がある。このようななか、先天性ミオパチーでも新規治療法の開発や治験実施、自然歴調査等を含む臨床研究の必要性が生じてくると考えられ、また、疾患に関わる患者会や家族会などの支援団体からの期待も高まるどころである。将来的な展望を視野に入れると、これらの基礎として、本登録システムは重要な位置を占めるものとする。

現時点での登録者数は 61 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行っている。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られる。これまでに、診断後における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関して参考にしてもらえるような「手引き」の作成を行った。今後は先天性ミオパチーでの本邦における患者分布や診療状況の現状把握の臨床調査を行うとともに、各疾患・各病型での運動能、呼吸・心機能を含めた臨床症状、合併症や治療内容等についてまとめ、移行期医療についての課題についても取り組んでいきたい。

## **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、臨床研究を行っていく。

## **F：健康危険情報**

なし

## **G：研究発表**

(発表雑誌名、巻号、頁、発行年なども記入)

### **1：論文発表**

なし

### **2：学会発表**

なし

## **H：知的所有権の取得状況（予定を含む）**

### **1：特許取得**

なし

**2：実用新案登録**

なし

**3：その他**

なし

## 骨格筋チャネル病の調査研究

研究分担者：高橋 正紀<sup>1)</sup>

共同研究者：久保田 智哉<sup>1)</sup>、仲座 真希<sup>1)</sup>、堀江 里歩<sup>1)</sup>、加藤 和人<sup>2)</sup>、  
Stephen C. Cannon<sup>3)</sup>、佐々木 良元<sup>4)</sup>、

1. 大阪大学大学院医学系研究科 生体病態情報科学 臨床神経生理学
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. Department of Physiology, David Geffen School of Medicine,  
University of California, Los Angeles
4. 桑名市総合医療センター 脳神経内科

**研究要旨：**本邦における骨格筋チャネル病の調査研究を行い、105例の遺伝子確定家系の解析を行った。欧米での遺伝性周期性四肢麻痺（HypoPP）例では、*CACNA1S* 遺伝子に変異をもつ HypoPP1 が多いのに対し、本邦の HypoPP 例では、*SCN4A* 遺伝子に変異をもつ HypoPP2 が相対的に多かった。遺伝子確定例の筋チャネル病患者を対象に、質問紙票による QOL 調査を行った結果、筋力低下、疲労、ミオトニーが、QOL に影響を与える因子として見出された。オックスフォード大、大阪大学 医の倫理と公共政策学、大阪大学医学部附属病院 医療情報部の協力のもと、患者参加型レジストリーである Rudy Japan の運用を推進した。2021年2月現在、28例の患者登録が得られ、その QOL 調査データを集積している。今後、質問紙と Rudy Japan での QOL データ比較検討を行う。周期性四肢麻痺症例の中には、家族歴を認めず、既知原因遺伝子に変異が見つからない症例（孤発性周期性四肢麻痺（SPP））が多く存在しており、欧米の頻度よりも多い傾向が示された。本邦の SPP 患者を対象に、疾患感受性を示すバリエーション頻度を解析したところ、その頻度が有意に高く、SPP にも遺伝的素因が関与することが示された。非典型的な症状を示す希少な症例のデータも集積を進め、本邦の筋チャネル病の実態解明を進めている。

### A：研究目的

筋チャネル病は、骨格筋に発現するイオンチャネル遺伝子の異常により起こる希少難治性筋疾患である。本邦での筋チャネル病における遺伝子変異の多様性やその QOL について、

過去には体系的調査はされていなかった。本研究は、本邦の筋チャネル病の実態を把握することを目的とし、調査を行った。

### B：研究方法

本邦で 1996 年 4 月より 2016 年 12 月末まで

に遺伝子検査を実施されてきた症例を集計した。そのうち、同意を得られた41例に対して、質問紙によるQOL評価を行った。また、遺伝子解析によって変異を同定しえなかった43例の孤発性周期性四肢麻痺（SPP）について、既報の疾患特異性一塩基多型（SNV）の有無について検討した。患者参加型患者登録データベースであるRudy Japanを2017年以来運用し、患者登録を引き続き行った。ほか、調査の中で希少な表現型や遺伝子変化を呈した個々の症例について、臨床像と病態について検討を行った。

（倫理面への配慮）

患者の遺伝子に関わる研究については大阪大学ヒトゲノム研究審査委員会にて承認済みである。同意を文書にて得て、研究への参加は患者の自由意思に基づくこと、同意の撤回が自由にできること、連結可能匿名化を行い個人情報保護に最大限の配慮をすることなど「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」などを遵守し行った。

Rudy Japanにおける患者登録、QOL調査研究については、大阪大学医学部附属病院・観察研究倫理審査委員会にて承認済みである。同意を文書にて得て、研究への参加は患者の自由意思に基づくこと、同意の撤回が自由にできること、連結可能匿名化を行い個人情報保護に最大限の配慮をすることなど「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」などを遵守し行った。

### C：研究結果

本邦においては105例の遺伝子確定された家系を同定した。欧米の報告に比べて、常染色体優性遺伝性の先天性ミオトニーの割合が多く（67%）、その変異も本邦特有のものを多く認めた。また、SCN4A遺伝子変異による低

カリウム性周期性四肢麻痺（HypoPP）の割合が多かった（43%）。QOLに与える影響については、筋力低下、疲労、ミオトニーが主たる因子である傾向が見られた。ダイナミックコンセントの概念を実装したレジストリーであるRudy Japanでは、2021年2月1日時点で28名の筋チャンネル病患者の登録がなされ、QOL調査データが集積されている。遺伝子確定に至らなかった43例のSPPについて、既報の9つのSNVについてすべて疾患感受性を示し、SPPにおいても遺伝学的因子が潜在する可能性が考えられた。また、本邦での希少な症例として、従来の病態仮説に基づかないHypoPP例、新生児期に強いミオトニーを呈する症例などの存在を確認した。得られた情報も含めて、「筋チャンネル病 診療の手引き」を改訂した（第二版）。編集協力者として、滋賀医科大学アジア疫学研究センター・堀江稔特任教授にも参画頂き、Andersen-Tawil症候群における心合併症についての知見を追記した。

### D：考察

本邦の筋チャンネル病105例の遺伝子確定家系の調査研究から、欧米の筋チャンネル病の患者と、病型の割合、遺伝子変異の種類に相違がみられることが明らかとなった。本邦での調査研究を継続し、データを集積することが重要である。質問紙によるQOL調査において、筋力低下、疲労、ミオトニーといった、QOLに与える影響が大きい臨床症状が見いだされてきた。今後、これら質問紙で得られたQOLデータと、Rudy Japanで集積したQOLデータとの相違を検討する。Rudy Japanは、時系列での変化を解析することができ、季節などの影響や、変動しやすい症状などの発見につながる可能性がある。遺伝子変異の同定で

きない周期性四肢麻痺例も多く、未だその病態は不明である。患者の臨床症状や重症度に影響を与えうる SNV の存在の検証や、非典型症例のデータ集積を今後も継続し、本邦における周期性四肢麻痺をはじめとする筋チャンネル病の医療体制の改善につなげていく必要がある。

#### E : 結論

本邦の筋チャンネル病は欧米とは違う点が多く、本邦での実態調査把握が重要である。

#### 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

1: Hamakawa N, Kogetsu A, Isono M, Yamasaki C, Manabe S, Takeda T, Iwamoto K, Kubota T, Barrett J, Gray N, Turner A, Teare H, Imamura Y, Yamamoto BA, Kaye J, Hide M, Takahashi MP, Matsumura Y, Javaid MK, Kato K. The practice of active patient involvement in rare disease research using ICT: experiences and lessons from the RUDY JAPAN project. *Res Involv Engagem.* 2021 Feb 1;7(1):9. doi:10.1186/s40900-021-00253-6. PMID: 33526087; PMCID: PMC7852111.

2: Kubota T, Wu F, Vicart S, Nakaza M, Sternberg D, Watanabe D, Furuta M, Kokunai Y, Abe T, Kokubun N, Fontaine B, Cannon SC, Takahashi MP. Hypokalaemic periodic paralysis with a charge-retaining substitution in the voltage sensor. *Brain Commun.* 2020 Jul 16;2(2): fcaa103. doi:

10.1093/braincomms/fcaa103. PMID: 33005891; PMCID: PMC7519726.

3: Sasaki R, Nakaza M, Furuta M, Fujino H, Kubota T, Takahashi MP. Mutation spectrum and health status in skeletal muscle channelopathies in Japan.

*Neuromuscul Disord.* 2020

Jul;30(7):546-553. doi:

10.1016/j.nmd.2020.06.001. Epub 2020 Jun 7. PMID: 32660787.

4: 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 May 15;412:116795. doi: 10.1016/j.jns.2020.116795. Epub 2020 Mar 24. PMID: 32234253.

5: 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 Jun;61(6):808-814. doi: 10.1002/mus.26849. Epub 2020 Mar 17. PMID: 32129495.

6: 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 Apr;8(4):e1175.  
doi: 10.1002/mgg3.1175. Epub 2020 Feb 27.  
PMID: 32104981;  
PMCID: PMC7196457.

## 2 : 学会発表

1: 芝野真紀、久保田 智哉、國分則人、栗城 紘  
子、伊藤 譲、 浜之上 はるか、 高橋  
正紀 SCN4A 遺伝子の追加変異による周期  
性四肢麻痺の高 K 性から低 K 性へのスイッチ  
第 6 回日本筋学会学術集会. 2020 年 12 月 18  
日～12 月 20 日 (Web 開催)

## 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

久保田智哉、高橋正紀 周期性四肢麻痺 脳  
科学辞典 <https://bsd.neuroinf.jp/wiki/>  
(2021)

## 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：山下由莉<sup>1)</sup>、中田智史<sup>2)</sup>

1. 順天堂大学大学院医学研究科 老化・疾患生体制御学、神経学
2. 順天堂大学大学院スポーツ健康科学科 女性スポーツセンター

### 研究要旨

Schwartz-Jampel 症候群 (SJS) では、先行課題で発掘した重症例を含めた調査により、**variation** 例を含む多くの症例の発掘と蓄積を促進する。*HSPG2* 遺伝子変異によるパールカン機能完全欠損である重症例との移行例を調査し、パールカン遺伝子欠損疾患スペクトラムとしての連続性を検証する。さらに、得られた調査結果から作成する診療の手引きを小児神経領域や整形外科領域の専門医に向けて広報するため SJS 例の拾い上げのためのアルゴリズム作成の準備を行う。

### 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、筋症状と骨軟骨病変を主症状とする全身疾患である。本疾患は効果的対症療法、根治療法が確立しておらず、かつ筋、骨軟骨の症状から ADL を著しく障害する難治性疾患である。分担研究者らを含むこれまでの国内外の研究により、SJS の病態、原因遺伝子との関連が明らかになりつつある。本研究の目的は、SJS の分子病態解明と画期的治療に向けた基礎研究の成果を活用するため、臨床診断・遺伝子診断を必要とする対象を調査することである。

### B：研究方法

これまでに論文などで報告された国外症例

の情報と我々が作成したモデルマウスから得た分子病態結果を合わせ、診断基準を見直した。X線写真において、椎体不分離を観察する *dyssegmental dysplasia (DD)* の疾患群の中にパールカン変異例が存在するを考え、全国の主治医と連携を開始した。疾患スペクトラムを明らかにするため、診療領域を超えて、症例の発掘、調査、診断、蓄積を進めた。継続的に神経内科学会より承認された診断の手引き書を関連領域学会に展開し、症例蓄積するとともに、整備していく。

(倫理面への配慮)

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

委員会の承認を得て動物実験指針を遵守して研究進めている。

### C : 研究結果

これまでに、研究分担者のグループおよび諸外国で行われた研究成果を検証し、更なる患者発掘、調査のために、小児神経科、遺伝学、産婦人科、整形外科領域の医師、研究者と情報交換を拡大した。また、国際連携のためのネットワーク構築を行い、診断の手引きの英語、中国語への翻訳を行った。加えて、昨年度すでに発掘されているパールカン共通変異を有する3例に新規1例を加えた計4症例（ヘテロ接合か2症例、ホモ接合2症例）に対し、臨床データ解析を行うとともに、診断基準に基づきパールカンの分子学的診断も検討した。また、診断主項目である椎体不分離やミオトニアにおいても、診療科の専門領域や年齢により十分な検討がなされていないことが問題視された。非専門領域の医師にもわかりやすいような診療の手引きの作成に向け、年齢に応じた診察、検査項目を簡易化した概略図を作成した（R3年度に診療の手引きに添付予定）。その他、これまで当研究室で明らかになったモデルマウの解析結果や、細胞モデルを使った研究成果を合わせて、SJSの発症、病態機序を予測し、パールカン欠損に起因する疾患スペクトラムを提示するとともに、治療開発のための基盤となるように調査を進めた。

### D : 考察

希少性疾患であるため、基礎研究からわかった情報も疾患のリスクとして共有することが必要であると考えられた。これらの情報の共有を目的とした診療の手引きを作成している

（令和3年度発表予定）。

### 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を元に、国内外の連携が加速し、情報交換による病態調査が可能になった。希少性疾患であるため、国際共同も重要と考えられた。

### F : 健康危険情報

特記事項なし

### 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 Satoshi Nakada, Yuri Yamashita, Shuichi Machida, Yuko Miyagoe-Suzuki, Eri Arikawa-Hirasawa Perlecan facilitates neuronal nitric oxide synthase delocalization in denervation-Induced muscle atrophy Cells. 2020 Nov 23;9(11):2524 doi: 10.3390/cells9112524
- 2 平澤 恵理[有川], 山下 由莉 難治性疾患(難病)を学ぶ シュワルツ・ヤンペル症候群 遺伝子医学 10(3) 98 - 100 2020年7月

#### 2 : 学会発表

1. 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 第43回日本分子生物学会 フォーラム：骨格筋細胞研究がリードする新しい健康科学の分子生物学新基軸 第43回日本分子生物学会 12月



- 3日 横浜 神奈川 (ZOOM 開催)
2. 企画シンポジウム「細胞外マトリックスの情報とその読取りメカニズムによる細胞機能の制御と破綻」骨格筋メカノトランスダクション制御機構における細胞外マトリックスによる関与 第93回日本生化学会での企画シンポジウム2020年9月14日 横浜 (ZOOM 開催)
  3. 大野竜暉、オレリアン・ケレベール、平澤(有川)恵理 神経幹細胞分化におけるコンドロイチン硫酸プロテオグリカンの役割 第61回日本神経学会学術大会 岡山 2020年9月2日
  4. 田中貴大, オレリアン・ケレベール, 鈴木佑治, 加藤可那, 齋藤文仁, 鈴木秀典, 平澤恵理 三次元画像解析による自閉症モデルマウスの錐体細胞スパインでの形態異常第61回日本神経学会学術大会 岡山 2020年9月2日
  5. Aurelien Kerever Fumina Nagahara  
Kazuko Keino-Masu Masayuki Masu  
Toin van Kuppervelt Eri  
Arikawa-Hirasawa The heparan sulfate composition of fractone changes with aging and is modified by endsulfatases in the subventricular zone neurogenic niche 第52回日本結合組織学会 名古屋 2020年9月19日 (ZOOM 開催)
  6. 加藤可那、鈴木佑治、オレリアン・ケレベール 平澤(有川)恵理 脱細胞脳組織上で3次元培養したOLP6と産生されるコンドロイチン硫酸の免疫染色パターン 第52回日本結合組織学会 名古屋 2020年9月19日 (ZOOM 開催)
  7. 中田智史、山下由莉、赤澤智宏、馬瀧洋、平澤(有川)恵理 SJSモデルマウス由来

初代筋管細胞培養を用いた疾患神経筋接合部モデル構築 第6回 日本筋学会  
12月19日 (ZOOM 開催)

#### H : 知的所有権の取得状況 (予定を含む)

##### 1 : 特許取得

特記事項なし。

##### 2 : 実用新案登録

特記事項なし。

##### 3 : その他

特記事項なし。

## 先天性筋無力症候群

研究分担者：大野欽司

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 2 例の新規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、ウェブサービスを開始した。

### 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新規同定と、先天性筋無力症候群の診断基準の策定・臨床調査個人票の更新・難病指定医向けテキストの作成により、今後の病態研究への基盤整備を担うことである。また、診断精度の向上を目的とした遺伝子診断の診断体制の整備を行う。

### B：研究方法

過去の自らの分子病態研究成果と論文精読により CMS の分子病態を探り、難病情報センターホームページの情報の正確さ即時性の確認を行った。

本邦の先天性筋無力症候群の新規発掘のために、令和 2 年度は 2 例の新規 whole exome sequencing (WES) 解析、ならびに、whole genome sequencing (WGS) 解析を外注により行った。次世代シーケンサデータは exome capture resequencing も whole genome resequencing も同一パイプラインにより解析を行った。FastX-toolkit と FastQC により quality check を行い、BWA と BLAT により

mapping を行い、Samtools により post-processing を行った。Samtools と VarScan により variant call を行い、VarScan により filtering を行った。AnnoVar と独自プログラムにより annotation をつけ、CMS 既報告 32 遺伝子ならびに神経筋接合部に高発現の約 100 種類の遺伝子を候補遺伝子として解析を行った。dbSNP, NHLBI ESP, 1000 genome project, HGVD, NCI60, ExAC65000, HGMD, ClinVar, COSMIC, ExAC に登録をされた SNP のうち minor allelic frequency が高いものを候補原因遺伝子から除外した。

過去に報告された 34 種類のミスセンス変異評価ツールを独立変数として、Human Gene Mutation Database (HGMD) Pro に含まれるミスセンス SNV と dbSNP の minor allelic frequency > 0.01 の SNV を弁別する random forest model (InMeRF) を作成し、各種検証を行った。

(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、2例の新規 CMS 疑い症例の解析を行った。ならびに過去の CMS 症例の WES 解析・WGS 解析を行った。

ミスセンス変異の重症度予測ツール InMeRF を開発し論文発表するとともに(論文リスト 6)、ウェブサイトを公開した。ClinVar と HGMD Pro に含まれる 72,556 の病的アミノ酸置換 SNV と、dbSNP に含まれる 162,918 の MAF > 0.01 の正常アミノ酸置換 SNV からトレーニングデータセットを作成した。予測バイアスを排除する目的で同数の病的アミノ酸置換 SNV と正常アミノ酸置換 SNV を用いて 150 種類のモデルを作成した。dbNSFP ver 4.0a に含まれる 34 種類のアミノ酸置換病原性予測モデルのスコアを InMeRF モデル作成のための特徴量とした。トレーニングデータセットの 10 分割交差検証を receiver operating characteristic (ROC) curve と precision-recall (PR) curve の area-under-the-curve (AUC) で評価を行った。10 分割交差検証による 150 種類のモデルの感度は  $0.933 \pm 0.040$  (mean and SD) であり、特異度は  $0.949 \pm 0.034$  であった。過学習がない条件で InMeRF を評価する目的で、CADD のために作られたトレーニングデータセットを用いて InMeRF-CADD を作成した。同様に、同一の CADD トレーニングデータセットを用いて作成された 8 種類のツールとの比較を行った。CADD トレーニングデータセットと同一の SNVs を共有しない 3 種類のテスト用データセットを用いてモデルの比較を行った。ROC-AUC の比較において、InMeRF-CADD はこれら 8 種類のツールよりも優れた値を示した。

InMeRF を我々が解析を行ってきた 8 種類の遺伝子 (*DOK7*, *MUSK*, *AGRN*, *LRP4*, *CHRNE*, *COLQ*, *GFPT1*, *VANGL1*) の SNVs

に適応したところ、155 の病的 SNVs のうち 146 を正しく病的と判断し(感度 = 0.942)、125 の正常 SNVs のうち 106 を正常と判断した(特異度 = 0.848)。これらの値は検証に用いたデータセットによる値と比肩するものであった。

InMeRFWeb サービスプログラムを作成し公開した (<https://www.med.nagoya-u.ac.jp/neurogenetics/InMeRF/>)。InMeRF は、(i) GRCh37/hg19 に基づく SNV のポジション、(ii) GRCh37/hg38 に基づく SNV のポジション、(iii) HUGO Gene Nomenclature Committee (HGNC) の遺伝子シンボル、(iv) Ensembl Transcript ID のいずれかを入力値として受け付ける。同時に全ゲノムに渡り InMeRF による予測を完了したデータセットも公開した。

### 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

1. Huang K, Masuda A, Chen G, Bushra S, Kamon M, Araki T, Kinoshita M, Ohkawara B, Ito M, Ohno K. Inhibition of cyclooxygenase-1 by nonsteroidal anti-inflammatory drugs demethylates MeR2 enhancer and promotes Mbnl1 transcription in myogenic cells. *Sci Rep* 2020, 10: 2558.
2. Nakazawa Y, Hara Y, Oka Y, Komine O, van den Heuvel D, Guo C, Daigaku Y, Isono M, He Y, Shimada M, Kato K, Jia N, Hashimoto S, Kotani Y, Miyoshi Y, Tanaka M, Sobue A, Mitsutake N,

- Suganami T, Masuda A, Ohno K, Nakada S, Mashimo T, Yamanaka K, Luijsterburg MS, Ogi T. Ubiquitination of DNA Damage-Stalled RNAPII Promotes Transcription-Coupled Repair. *Cell* 2020, 180: 1228-1244 e24.
3. 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, 21: e49890.
  4. Ohkawara B, Shen X, Selcen D, Nazim M, Bril V, Tarnopolsky MA, Brady L, Fukami S, Amato AA, Yis U, Ohno K, Engel AG. Congenital myasthenic syndrome-associated agrin variants affect clustering of acetylcholine receptors in a domain-specific manner. *JCI Insight* 2020, 5(7):e132023.
  5. Nishiwaki H, Ito M, Ishida T, Hamaguchi T, Maeda T, Kashihara K, Tsuboi Y, Ueyama J, Shimamura T, Mori H, Kurokawa K, Katsuno M, Hirayama M, Ohno K. Meta-Analysis of Gut Dysbiosis in Parkinson's Disease. *Mov Disord* 2020, 35(9): 1626-1635.
  6. Takeda J, Nanatsue K, Yamagishi R, Ito M, Haga N, Hirata H, Ogi, Ohno K. InMeRF: prediction of pathogenicity of missense variants by individual modeling for each amino acid substitution. *NAR Genomics and Bioinformatics* 2020, 2(2): lqaa038.
  7. Ohkawara B\*, Kobayakawa A\*, Kanbara S, Hattori T, Kubota S, Ito M, Masuda A, Takigawa M, Lyons KM, Ishiguro N, Ohno K. CTGF/CCN2 facilitates LRP4-mediated formation of the embryonic neuromuscular junction. *EMBO Rep* 2020, 2020: e48462. \*Equal contribution
  8. Kanbara S, Ohkawara B, Nakashima H, Ohta K, Koshimizu H, Inoue T, Tomita H, Ito M, Masuda A, Ishiguro N, Imagama S, Ohno K. Zonisamide ameliorates progression of cervical spondylotic myelopathy in a rat model. *Sci Rep* 2020, 10: 13138.
  9. Huang K, Li J, Ito M, Takeda J-I, Ohkawara B, Ogi T, Masuda A, Ohno K. Gene Expression Profile at the Motor Endplate of the Neuromuscular Junction of Fast-Twitch Muscle. *Front Mol Neurosci* 2020, 13: 154.
  10. Nishiwaki H, Hamaguchi T, Ito M, Ishida T, Maeda T, Kashihara K, Tsuboi Y, Ueyama J, Shimamura T, Mori H, Kurokawa K, Katsuno M, Hirayama M, Ohno K. Rapid-Eye-Movement Sleep Behavior Disorder Exhibits Similar but Distinct Gut Dysbiosis Compared to Parkinson's Disease. *mSystems* 2020, 5(6): e00797-20.
  11. Takeuchi A, Takahashi Y, Iida K, Hosokawa M, Irie K, Ito M, Brown JB, Ohno K, Nakashima K, Hagiwara M. Identification of Qk as a Glial Precursor Cell Marker that Governs the Fate Specification of Neural Stem Cells to a Glial Cell Lineage Stem. *Stem Cell Rep* 2020, 15: 883-897.
  12. Tawara, N, Yamashita S, Takamatsu K, Yamasaki Y, Mukaino A, Nakane S, Farshadyeganeh P, Ohno K, Ando Y. Efficacy of salbutamol monotherapy in slow-channel congenital myasthenic syndrome caused by a novel mutation in CHRND. *Muscle and Nerve* in press
  13. Abe K, Hirayama M, Ohno K, Shimamura T. Hierarchical non-negative matrix factorization using clinical information for microbial communities. *BMC Genomics* 2021, 22: 104.
- ## 2 : 学会発表 (招待講演)
1. 大野 欽司  
「リウマチ医のための神経筋接合部病態・骨格筋病態の最新知見」  
第64回日本リウマチ学会 (オンライン)、  
2020年8月17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

## 自己貪食空胞性ミオパチーの新しい疾患概念：AVSF ミオパチー

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>、江浦 信之<sup>1)</sup>、七浦 仁紀<sup>1)</sup>、  
塩田 智<sup>1)</sup>、井口 直彦<sup>1)</sup>、山中 愛<sup>1)</sup>、桐山 敬生<sup>4)</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. 奈良県立医科大学 未来基礎医学講座
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

### 研究要旨

特異な筋鞘膜の性質を有する自己貪食空胞（AVSF）は、Danon病や過剰自己貪食を伴うX連鎖性ミオパチー（XMEA）など限られた疾患でのみ認められ、私たちは新しい疾患概念として「AVSFミオパチー」を提唱する。今回、AVSFミオパチーの臨床病理学的特徴について解析した。本邦では、Danon病患者20家系、XMEA患者4家系、多臓器障害を伴う成人発症AVM 1例、無症候の女性1例を見出した。Danon病患者は全例心筋症を呈し、XMEA患者では心筋症は認めず、死亡した全例が呼吸不全であった。筋病理では、全病型のAVSFの空胞膜で概ね全ての筋鞘膜蛋白とAChE活性を認めた。この特異な空胞膜構造は他のAVMでは認めなかった。AVSFは二次的に形成された筋鞘膜様構造によって囲まれたオートライソゾームと考えられ、疾患特異性の高い自己貪食空胞であった。遺伝学的に診断可能なDanon病とXMEAの存在を考慮すると、AVSFミオパチーは希少難治性筋疾患で、原発性のライソゾーム機能不全により発症すると考えられる。

### A. 研究目的

自己貪食空胞性ミオパチー（AVM）は、原発性のライソゾーム機能異常からオートファジー機構の異常を来す筋疾患で、筋鞘膜の性質を有する特異な自己貪食空胞（AVSF）を特徴とする。AVSFは疾患特異性が高く、Danon病や過剰自己貪食を伴うX連鎖性ミオパチー

（XMEA）を含むサブグループを区別する。私たちは、このサブグループを新しい疾患概念と

して「AVSF ミオパチー」と提唱する。しかし、AVSF ミオパチーの特徴は十分確立していない。

そこで、今回、AVMの過去の全国実態調査結果の解析から、AVSF ミオパチーの臨床病理学的特徴を明らかにすることを目指した。

### B. 研究方法

AVSFミオパチーの特徴を見出すため、2011年と2017年の本邦の実態調査で得られたAVSF

ミオパチーの日本人患者の臨床病理学および遺伝学的特徴について解析を行った。

さらに、AVSFの診断的価値を明らかにするため、AVSFミオパチーと他の自己食空胞を有する疾患であるPompe病（糖原病2型）と縁取り空胞を伴う筋疾患について病理学的に比較検討を行った。

（倫理面への配慮）

AVSFミオパチー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

本邦での実態調査において、AVSFミオパチーとして、LAMP-2遺伝子変異を有するDanon病患者20家系39例（男性17例、女性22例）、VMA21遺伝子変異を有するXMEA患者4家系12例、多臓器障害を伴う成人発症AVM 1例、無症候の女性1例を見出した。Danon病患者は全例心筋症を呈し、20例中19例（95%）が心不全で死亡した。XMEA患者では心筋症は認めず、死亡した9例全例が呼吸不全であった。

AVSFミオパチーの筋病理では、AVSFの空胞膜で概ね全ての筋鞘膜蛋白とAChE活性を認めた。空胞膜に沿った基底膜の重層化はXMEAや成人型AVM、無症候女性で見出した。この特異な空胞膜構造は、Pompe病の自己食空胞や縁取り空胞では認めなかった。

### D.考察

2010年、2017年に実施したAVSFミオパチーの全国調査では、Danon病 20家系、XMEA 4家系を見出した。Danon病、XMEAは、いずれもライソゾーム関連蛋白が原因遺伝子となっており、AVSFミオパチーはライソゾームの原発性機能異常による疾患と考えられる。Danon病とXMEA以外に、私たちは、多臓器障害を伴う成人発症例、無症候女性例を見出した。現在、これらは原因遺伝子の不明な病型であるが、今後ライソゾームとの関連を解明する研究結果が待たれる。

AVSFは、筋病理学的にAVSFミオパチーの生検筋では筋線維内に多数認められ、電顕的解析では空胞壁は二重膜構造を示した。AVSFは二次的に形成された筋鞘膜様構造によって囲まれたオートライソゾームと考えられた。そして、AVSFは疾患特異性の高い自己食空胞であり、AVSFミオパチーを区別する。

今後は、AVMであるAVSFミオパチーの疾患概念を確立した上で、自然歴や臨床病型の再分類、遺伝子診断データベースを含めたレジストリーの構築を目指す必要がある。

### E.結論

遺伝学的に診断可能なDanon病とXMEAの存在を考慮すると、AVSFミオパチーは希少難治性筋疾患で、原発性のライソゾーム機能不全により発症すると考えられる。今回の所見からAVSFミオパチーはDanon病やXMEA以外にも、さらに多くの臨床病型を含んでいる可能性が考えられる。

### F.健康危険情報

該当なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) **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: 567-574.
- 2) Eura N, Matsui TK, Luginbühl J, Matsubayashi M, Nanaura H, Shiota T, Kinugawa K, Iguchi N, Kiriyaama T, Zheng C, Kouno T, Lan YJ, Kongpracha P, Wiriyasermkul P, Sakaguchi YM, Nagata R, Komeda T, Morikawa N, Kitayoshi F, Jong M, Kobashigawa S, Nakanishi M, Hasegawa M, Saito Y, Shiromizu T, Nishimura Y, Kasai T, Takeda M, Kobayashi H, Inagaki Y, Tanaka Y, Makinodan M, Kishimoto T, Kuniyasu H, Nagamori S, Muotri AR, Shin JW, **Sugie K**, Mori E. Brainstem Organoids From Human Pluripotent Stem Cells. *Front Neurosci.* 2020; 14: 538.
- 3) Izumi T, Nanaura H, Iguchi N, Ozaki M, **Sugie K**. Low Serum Eicosapentaenoic Acid Levels in Cryptogenic Stroke with Active Cancer. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2020; 29: 104892.
- 4) Kurashige T, Takahashi T, Nagano Y, **Sugie K**, Maruyama H. Krebs von den Lungen 6 decreased in the serum and muscle of GNE myopathy patients. *Neuropathology.* 2021; 41: 29-36.

- 5) Ayaki T, Murata K, Kanazawa N, Uruha A, Ohmura K, **Sugie K**, Kasagi S, Li F, Mori M, Nakajima R, Sasai T, Nishino I, Satoshi U, Makoto U, Fukumi F, Ito H, Takahashi R. Myositis with sarcoplasmic inclusions in Nakajo-Nishimura syndrome: a genetic inflammatory myopathy. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2020; 46: 579-587.
  - 6) Kataoka H, Sawada Y, Shimoizato N, Inatomi S, Yoshiji H, **Sugie K**. Levodopa-responsive retrocollis on the background of choreic dyskinesia. *Int J Neurosci.* 2020; 130: 461-463.
  - 7) Kataoka H, **Sugie K**. Serum adiponectin levels between patients with Parkinson's disease and those with PSP. *Neurol Sci.* 2020; 41: 1125-1131.
  - 8) **杉江和馬**. 筋サルコイドーシス. *Brain and Nerve.* 2020; 72: 863-870.
  - 9) **杉江和馬**. シュワルツ・ヤンペル症候群. *新薬と臨床.* 2020; 70: 201-204.
- ### 2. 学会発表
- 1) **Sugie K**, Komaki H, Kurashige T, Kaneda D, Eura N, Shiota T, Nishimori Y, Iguchi N, Nanaura H, Kiriyaama T, Mori E, Nonaka I, Nishino I. Autophagic vacuolar myopathy with AVSF (AVSF myopathy) including Danon disease and XMEA: A new clinical entity. The 25th International Annual Virtual Congress of the World Muscle Society (WMS2020), September 28-October 2, 2020.
  - 2) Eura N, Yamanaka A, Shiota T,



Nishimori Y, Iguchi N, Ozaki M,  
Nanaura H, Iwasa N, Kiriyaama T, Izumi  
T, Kataoka H, **Sugie K**. Analysis of  
treatment and outcome of 81 patients  
with idiopathic inflammatory myopathy.  
The 25th International Annual Virtual  
Congress of the World Muscle Society  
(WMS2020), September 28-October 2,  
2020.

- 3) **杉江和馬**. オートファジー関連筋疾患：  
Danon 病の診療最前線. 第 61 回日本神経  
学会学術大会、岡山、2020 年 8 月.
- 4) **杉江和馬**、小牧宏文、倉重毅志、大熊 彩、  
江浦信之、塩田 智、井口直彦、松井 健、  
阿部達哉、形岡博史、森英一朗、埜中征  
哉、西野一三. 過剰自己食を伴う X 連  
鎖性ミオパチー (XMEA) の全国実態調  
査. 第 61 回日本神経学会学術大会、岡山、  
2020 年 8 月.
- 5) 安井利夫、長岡詩子、漆葉章典、辛島 淳、  
船井明日香、菅谷慶三、宮本和人、磯崎  
英治、大矢 寧、井上道雄、大久保真理子、  
**杉江和馬**、西野一三. 軽度の表現型を呈  
した Danon 病患者 3 例の検討. 第 61 回  
日本神経学会学術大会、岡山、2020 年 8  
月.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況（予定含む）

1.特許取得

なし

2.実用新案登録

なし

3.その他

なし

## 封入体筋炎診療における抗 NT5C1A 抗体測定の意義

研究分担者：山下 賢

共同研究者：原 健太郎、俵 望、植田 光晴

熊本大学大学院生命科学研究部脳神経内科学

### 研究要旨

封入体筋炎（IBM）は、膝伸展あるいは手指屈曲優位の筋力低下などの特徴的臨床所見と、炎症と変性が混在する特徴的な筋病理所見に基づいて診断される。本患者血清・血漿中に抗 cytosolic 5'-nucleotidase 1A（NT5C1A）抗体の検出が報告されているが、その臨床的意義については未だ結論に至っていない。本研究の目的は、IBM 診療における抗 NT5C1A 抗体測定の意義を解明することである。我々は抗 NT5C1A 抗体陽性および陰性の本患者の臨床的特徴に関して、各種パラメータを比較検討した。「封入体筋炎患者に対する新規血清診断法の開発」研究に登録された 351 症例の内、212 例が ENMC2011 の IBM 診断基準を満たした。さらに 102 例が抗 NT5C1A 抗体陽性、110 例が本抗体陰性であった（陽性率 48.1%）。本抗体陽性例では、手指屈曲優位の筋力低下、手指屈曲+膝伸展優位の筋力低下、HCV 抗体陽性率、ステロイド治療反応性において有意差を認めた。一方、肺活量低下や疾患重症度との関連性は見られなかった。抗 NT5C1A 抗体は、典型的な筋力低下の分布を示す症例で有意に検出されることから、臨床的特徴を支持する検査所見と考えられる。HCV 抗体陽性率およびステロイド治療反応性の相違点から、本抗体陽性例は陰性例と異なる病態が関与する可能性があり、本抗体の病原性に関する解析が必要である。

### A：研究目的

封入体筋炎（Inclusion body myositis: IBM）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。IBM の病態解明の課題として、この「炎症」および「蛋白分解機構の障害」の両者の因果関係が不明である点が挙げられる。

2013年に Larman らと Pluk らの2つのグループは、IBM 患者血清中に検出される自己抗体の標的抗原が Cytosolic-5' nucleotidase 1A (NT5C1A) であると報告した。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。

我々は IBM 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)。

本研究は、本抗体陽性および陰性の IBM 症例の臨床病理学的特徴を比較することによって、IBM の病態における本抗体の意義を解明することを目的とする。

## B : 研究方法

臨床的に IBM が疑われ、「封入体筋炎患者に対する新規血清診断法の開発」研究に同意された患者血清連続 351 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 IBM 患者について、以下のパラメータに関して臨床病理学的特徴を比較した。

各パラメータ: 年齢、男女比、罹病期間、Body mass index、初発症状、嚥下障害の有無、筋力低下の分布 (膝伸展の筋力<股関節屈曲の筋力、手指屈曲の筋力<肩外転の筋力)、握力左右差、血清 CK 値、抗 HCV および HTLV-I 抗体の有無、肺機能検査 (%VC、%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の使用・反応性

(倫理面への配慮)

本研究の実施にあたっては、承認番号第 937 号「封入体筋炎患者に対する新規血清診断法の開発」および承認番号第 1124 号「封入体筋炎の病態解明と治療法の開発に関する研

究」として、2018 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

「封入体筋炎患者に対する新規血清診断法の開発」研究に登録された 351 症例の内、212 例が ENMC2011 の IBM 診断基準を満たした。さらに 102 例が抗 NT5C1A 抗体陽性、110 例が本抗体陰性であった (陽性率 48.1%)。

本抗体陽性例 (表 1) では、手指屈曲優位の筋力低下、手指屈曲+膝伸展優位の筋力低下、HCV 抗体陰性、ステロイド治療反応性において有意差を認めた。その他の指標として、肺活量低下や疾患重症度との関連性は見られなかった。

表 1. 抗体陽性および陰性例の臨床病理学的比較

	陽性例 (n=102)	陰性例 (n=110)	P
検査時年齢	69.6±9.2	69.4±9.6	0.8524
発症時年齢	63.8±9.4	63.1±10.8	0.8948
罹病期間	5.3±4.2	5.8±5.7	0.9614
女性割合	40.2%	42.7%	0.7806
Body mass index	22.1±3.5	22.0±3.7	0.8384
初発症状			
階段昇降困難	44.1%	40.0%	0.5791
歩行困難	23.5%	32.7%	0.1698
手指屈曲障害	20.6%	13.6%	0.2026
書字困難	2.9%	2.7%	1
嚥下困難	7.8%	10.9%	0.4886
筋力低下分布			
膝伸展<股屈曲	80.4%	75.5%	0.4122
手指屈曲<肩外転	87.3%	75.5%	0.0349

膝伸展<股屈 曲 +手指屈曲 <肩外転	68.6%	51.8%	0.0169
嚥下障害	29.4%	41.8%	0.0641
握力左右差絶 対値 (kg)	3.5±2.6	3.1±2.9	0.1312
<b>血液検査</b>			
CK (IU/L)	610.7±487.6	563.2±682.4	0.0924
抗 HTLV-I 抗 体陽性率	3.9%	4.5%	1
抗 HCV 抗体 陽性率	5.9%	14.5%	0.0441
<b>呼吸機能検査</b>			
%VC	96.8±17.8	89.0±22.0	0.0411
%FVC	95.6±18.0	88.3±22.2	0.0749
<b>心機能検査</b>			
EF	67.3±7.5	67.6±7.4	0.6258
%FS	37.7±6.5	38.2±7.8	0.9813
<b>重症度</b>			
IBMFRS _total	29.9±6.8	27.5±8.7	0.0706
IBMFRS_1	3.5±0.8	3.2±1.1	0.1577
IBMFRS_2	3.4±0.9	3.2±1.0	0.4542
IBMFRS_3	3.2±0.9	3.1±1.1	0.3048
IBMFRS_4	3.1±0.9	3.0±1.0	0.5464
IBMFRS_5	3.2±0.9	3.0±1.1	0.0828
IBMFRS_6	3.2±1.0	2.8±1.2	0.0299
IBMFRS_7	3.4±0.7	3.1±1.1	0.104
IBMFRS_8	2.4±0.9	2.2±1.1	0.1364
IBMFRS_9	2.6±1.1	2.3±1.3	0.0639
IBMFRS_10	1.9±1.0	1.6±1.2	0.0635
<b>治療</b>			
ステロイド投 与率	35.3%	31.8%	0.6627
ステロイド有	69.4%	37.1%	0.0089

効率			
IVIg 投与率	24.5%	39.1%	0.0273
IVIg 有効率	48.0%	41.9%	0.8004

## D : 考察

2013年の最初の報告以降、種々の手法による本抗体の検出法が開発され、本抗体陽性患者の臨床的特徴に関するエビデンスが蓄積されつつある。初期の少数例の報告では、抗体陽性例で起立に長時間を要し、MRC筋力スコアが低値を呈し、努力性肺活量が低く、車椅子や歩行器の使用頻度が増加し、嚥下障害や顔面筋罹患頻度が高いと報告されている (Goyal NA, et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2016)。また陽性例において、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いことが示されている (Lloyd TE, et al. Arthritis Care Res (Hoboken) 2016)。さらに311症例という比較的大規模の解析では、陽性例で上肢近位筋の筋力低下の頻度が低く、顔面筋の罹患頻度が高く、病理学的にシトクロムオキシダーゼ (COX) 欠損線維の頻度が高いことに加えて、生存期間の短縮という生命予後への影響も報告された (Lilleker JB, et al. Ann Rheum Dis. 2017)。しかし最近の報告では、抗体陽性例では60歳以上の高齢での発症が多いことや、病理学的に強い炎症所見を呈することを除いて、抗体陽性例であっても特徴的な臨床病理学的特徴を示さないという報告が相次いでいる (Felice KJ, et al. Neuromuscul Disord. 2018; Paul P, et al. Muscle Nerve 2021)。さらには、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、多剤治療との関連性が示されている

(Yeker RM, et al. Ann Rheum Dis. 2018)。  
したがって本抗体は IBM に関わらず、筋炎の重症度を反映する指標であるとの論調が強まっており、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であるとともに、本抗体の病原性を明らかにすることが重要と考えられる。

#### E : 結論

抗 NT5C1A 抗体は、典型的な筋力低下の分布を示す症例で有意に検出されることから、臨床的特徴を支持する検査所見と考えられる。HCV 抗体陽性率およびステロイド治療反応性の相違点から、本抗体陽性例は陰性例と異なる病態が関与する可能性があり、本抗体の病原性に関する解析が必要である。

#### 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) Nakahara K, Ikeda T, Takamatsu K, Tawara N, Hara K, Enokida Y, Tanoue N, Narita S, Fujii A, Yamanouchi Y, Morinaga J, Yamashita S. A randomized phase 2 trial of antibiotic prophylaxis versus no intervention for muscle biopsy in department of neurology. Acta Med. Okayama, 74, 261-264 (2020).
- 2) Shimazaki R, Uruha A, Kimura H, Nagaoka U, Kawazoe T, Yamashita S, Komori T, Miyamoto K, Matsubara S, Sugaya K, Nagao M, Isozaki E.

Rimmed vacuoles in myositis associated with anti-mitochondrial antibody. J. Clin. Neurol., 16, 510-512 (2020).

- 3) Oyama M, Ohnuki Y, Inoue M, Uruha A, Yamashita S, Yutani S, Tanboon J, Nakahara J, Suzuki S, Shiina T, Nishino I, Suzuki S. HLA-DRB1 allele and autoantibody profiles in Japanese patients with inclusion body myositis. PLoS One, 15: e0237890 (2020).
- 4) Hara K, Nozaki K, Matsuo Y, Tawara N, Yamashita S. Biological significance of target fibers in amyotrophic lateral sclerosis. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 91, 1241-1242 (2020).
- 5) Tawara N, Yamashita S, Nagatoshi C, Nakajima M, Ichimura Y, Okiyama N, Ando Y. Anti-NXP2 antibody-positive dermatomyositis with aortic thrombus in normal aortic wall. Rheumatology (Oxford), in press (2020).
- 6) Amato AA, Hanna MG, Machado PM, Badrising UA, Chinoy H, Benveniste O, Karanam AK, Wu M, Tankó LB, Schubert-Tennigkeit AA, Papanicolaou DA, Lloyd TE, Needham M, Liang C, Reardon KA, de Visser M, Ascherman DP, Barohn RJ, Dimachkie MM, Miller JAL, Kissel JT, Oskarsson B, Joyce NC, den Bergh PV, 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, Aoki M, Katsuno M, Morihata H, Murata K, Nodera H, Nishino I, Romano CD, Williams VSL, Vissing J, Auberson LZ, the RESILIENT Study Extension Group. Efficacy and safety of bimagrumab in sporadic inclusion body myositis: Long-term extension of RESILIENT. *Neurology*, in press (2020).
- 7) Tawara N, Yamashita S, Takamatsu K, Yamasaki Y, Mukaino A, Nakane S, Farshadyeganeh P, Ohno K, Ando Y. Efficacy of salbutamol monotherapy in slow-channel congenital myasthenic syndrome caused by a novel mutation in CHRND. *Muscle Nerve*, in press (2021).
- 8) 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. *難病と在宅ケア* 26: 43-46, 2020.
- 9) 山下賢. 指定難病最前線 封入体筋炎. *新薬と臨床* 69: 80-86, 2020.
- 10) 山下賢. 眼咽頭型筋ジストロフィーと患者レジストリの意義. *難病と在宅ケア* 26: 26-29, 2020.
- 11) 山下賢, 青木正志. 運動ニューロン疾患. *Clinical Neuroscience* 39: 91-94, 2021.
- 12) 山下賢. 一目でわかる筋病理～筋疾患を正しく診断するために～. *神経治療学* 37: in press, 2021.
- denervated fibers. 31st International Symposium on ALS/MND, Dec 9-11, 2020, Virtual
- 2) 山下賢. ALS に対する医療ケアの進歩と在宅診療 (招待講演). 第 2 回日本在宅医療連合学会大会, Jun 27, 2020, 名古屋 (オンライン講演)
- 3) Yamashita S, Mukaino A, Yamasaki Y, Hara K, Tawara N, Kakimoto A, Ueyama H. Clinical features of inclusion body myositis associated with Sjögren's syndrome. 第 61 回日本神経学会総会, Aug 31-Sep 2, 2020, 岡山 (口演)
- 4) Hara K, Yamashita S, Nozaki K, Matsuo Y, Tawara N. Clinicopathological investigation of target fiber in amyotrophic lateral sclerosis. 第 61 回日本神経学会総会, Aug 31-Sep 2, 2020, 岡山 (ポスター)
- 5) 向野晃弘, 山下賢, 山崎義宗, 竹内陽介, 俵望, 吉田遼司, 本田由美, 山下太郎, 柿本麻子, 上山秀嗣, 安東由喜雄, 植田光晴. シェーグレン症候群を合併した封入体筋炎における免疫治療有効性因子の臨床的探索 (ワークショップ). 第 32 回日本神経免疫学会学術集会, Oct 1, 2020, 金沢 (口演)
- 6) 山下賢, 俵望, 高松孝太郎, 山崎義宗, 向野晃弘, 中根俊成, 大野欽司. 新規 CHRND 遺伝子変異を有するスローチャンネル症候群に対するサルブタモール単剤投与の有効性. 第 38 回日本神経治療学会学術集会, Oct 29, 2020, 東京 (口演)
- 7) 大山宗徳, 大貫優子, 井上道雄, 漆葉章典, 山下賢, 湯谷佐知子, Jantima

## 2 : 学会発表

Tanboon、中原仁、鈴木進悟、椎名隆、  
西野一三、鈴木重明. 第 38 回日本神経治  
療学会学術集会, Oct 28-30, 2020, 東京

(口演)

- 8) 山下賢. 多系統蛋白質症から解き明かす  
神経筋変性疾患の多様性. 第 25 回日本  
難病看護学会・第 8 回日本難病医療ネッ  
トワーク学会合同学術集会, Nov 20-21,  
2020, web (教育講演)
- 9) 山下賢. 多系統蛋白質症における前頭側  
頭型認知症. 第 39 回日本認知症学会学  
術集会, Nov 26-28, 2020, 名古屋 web  
(シンポジウム)

**H : 知的所有権の取得状況 (予定を含む)**

**1 : 特許取得**

なし

**2 : 実用新案登録**

なし

**3 : その他**

なし

【論文】

発表者名	論文タイトル名	発表誌	巻・号	ページ	出版年
Inoue-Shibui A, Niihori T, Kobayashi M, Suzuki N, Izumi R, Warita H, Hara K, Shirota M, Funayama R, Nakayama K, Nishino I, <u>Aoki M</u> , Aoki Y.	A novel deletion in the C-terminal region of HSPB8 in a family with rimmed vacuolar myopathy.	J Hum Genet	doi: 10.1038/ /s10038- 021- 00916-y.		2021
Amato AA, Hanna MG, Machado PM, Badrising UA, Chinoy H, Benveniste O, Karanam AK, Wu M, Tankó LB, Schubert-Tennigkeit AA, Papanicolaou DA, Lloyd TE, Needham M, 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, <u>Aoki M</u> , Katsuno M, Morihata H, Murata K, Nodera H, Nishino I, Romano CD, Williams VSL, Vissing J, Zhang Auberson L.	RESILIENT Study Extension Group. Efficacy and Safety of Bimagrumab in Sporadic Inclusion Body Myositis: Long-term Extension of RESILIENT.	Neurology	96・12	e1595- e1607	2021



Oikawa Y, Izumi R, Koide M, Hagiwara Y, Kanzaki M, Suzuki N, Kikuchi K, Matsuhashi T, Akiyama Y, Ichijo M, Watanabe S, Toyohara T, Suzuki T, Mishima E, Akiyama Y, Ogata Y, Suzuki C, Hayashi H, Kodama EN, Hayashi KI, Itoi E, <u>Aoki M</u> , Kure S, Abe T.	Mitochondrial dysfunction underlying sporadic inclusion body myositis is ameliorated by the mitochondrial homing drug MA-5.	PLoS One	15•12	e0231064	2020
Suzuki N, Soga T, Izumi R, Toyoshima M, Shibasaki M, Sato I, Kudo Y, <u>Aoki M</u> , Kato M.	Hybrid Assistive Limb® for sporadic inclusion body myositis: A case series.	J Clin Neurosci	81	92-94	2020
Kitajima Y, Suzuki N, Yoshioka K, Izumi R, Tateyama M, Tashiro Y, Takahashi R, <u>Aoki M</u> , Ono Y.	Inducible Rpt3, a Proteasome Component, Knockout in Adult Skeletal Muscle Results in Muscle Atrophy.	Front Cell Dev Biol.	8	859	2020
Samukawa M, Nakamura N, Hirano M, Morikawa M, Sakata H, Nishino I, Izumi R, Suzuki N, Kuroda H, Shiga K, Saigoh K, <u>Aoki M</u> , Kusunoki S.	Neutral Lipid Storage Disease Associated with the PNPLA2 Gene: Case Report and Literature Review.	Eur Neurol	83	317-322	2020
Izumi R, Takahashi T, Suzuki N, Niihori T, Ono H, Nakamura N, Katada S, Kato M, Warita H, Tateyama M, Aoki Y, <u>Aoki M</u> .	The genetic profile of dysferlinopathy in a cohort of 209 cases: Genotype-phenotype relationship and a hotspot on the inner DysF domain.	Hum Mutat	41	1540-1554	2020

Ono H, Suzuki N, Kanno SI, Kawahara G, Izumi R, Takahashi T, Kitajima Y, Osana S, Nakamura N, Akiyama T, Ikeda K, Shijo T, Mitsuzawa S, Nagatomi R, Araki N, Yasui A, Warita H, Hayashi YK, Miyake K, <u>Aoki M.</u>	AMPK Complex Activation Promotes Sarcolemmal Repair in Dysferlinopathy.	Mol Ther	28	1133-1153	2020
Samukawa M, Nakamura N, Hirano M, Morikawa M, Sakata H, <u>Nishino I.</u> Izumi R, Suzuki N, Kuroda H, Shiga K, Saigoh K, Aoki M, Kusunoki S.	Neutral Lipid Storage Disease Associated With the PNPLA2 Gene: Case Report and Literature Review.	Eur Neurol	83 • 3	317-322	2020
Yoshioka W, Miyasaka N, Okubo R, Shimizu R, Takahashi Y, Oda Y, <u>Nishino I.</u> Nakamura H, Mori-Yoshimura M.	Pregnancy in GNE myopathy patients: a nationwide repository survey in Japan.	Orphanet J Rare Dis	15 • 1	245	2020
Ogasawara, M, Iida, A, Kumutponpanich, T, Ozaki A, Oya Y, Konishi, H, Nakamura, A, Abe, R, Takai, H, Hanajima, R, Doi, H, Tanaka F, Nakamura H, Nonaka I, Wang, Z, Hayashi S. Noguchi S, <u>Nishino I.</u>	CGG expansion in NOTCH2NLC is associated with oculopharyngodistal myopathy with neurological manifestations.	Acta Neuropathol Commun	8 • 1	204	2020
Deng, J, Yu, J, Li, P, Luan, X, Cao, L, Zhao, J, Yu, M, Zhang, W, Lv, H, Xie, Z, Meng, L, Zheng, Y, Zhao, Y, Gang, Q, Wang, Q, Liu, J, Zhu, M, Guo, X, Su, Y, Liang, Y, Liang, F, Hayashi, T,	Expansion of GGC Repeat in GIPC1 Is Associated with Oculopharyngodistal Myopathy.	Am J Hum Genet	106 • 1	793-804	2020

Maeda, M. H, Sato, T, Ura, S, Oya, Y, Ogasawara, M, Iida, A, <u>Nishino, I</u> , Zhou, C, Yan, C, Yuan, Y, Hong, D, Wang, Z.					
Ono H, Suzuki N, Kanno S, Kawahara G, Izumi R, Takahashi T, Kitajima Y, Osana S, Nakamura N, Akiyama T, Ikeda K, Shijo T, Mitsuzawa S, Nagatomi R, Araki N, Yasui A, Warita H, <u>Hayashi YK</u> , Miyake K, Aoki M.	AMPK complex activation promotes sarcolemmal repair in dysferlinopathy.	Mol Ther	28 · 4	1133-1153	2020
Ueta Y, Akiba Y, Yamazaki J, Okubo Y, Taguchi T, Terashi H, <u>Hayashi YK</u> , Aizawa H.	Cerebral infarction and myalgia in a 75-year-old man with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis.	Intern Med	59 · 23	3089-3092	2020
Hamakawa N, Kogetsu A, Isono M, Yamasaki C, Manabe S, Takeda T, Iwamoto K, Kubota T, Barrett J, Gray N, Turner A, Teare H, Imamura Y, Yamamoto BA, Kaye J, Hide M, <u>Takahashi MP</u> , Matsumura Y, Javaid MK, Kato K.	The practice of active patient involvement in rare disease research using ICT: experiences and lessons from the RUDY JAPAN project.	Res Involv Engagem	7 · 1	9	2021
Kubota T, Wu F, Vicart S, Nakaza M, Sternberg D, Watanabe D, Furuta M, Kokunai Y, Abe T, Kokubun N, Fontaine B, Cannon SC, <u>Takahashi MP</u> .	Hypokalaemic periodic paralysis with a charge-retaining substitution in the voltage sensor.	Brain Commun	2 · 2	Fcaa103	2020

Sasaki R, Nakaza M, Furuta M, Fujino H, Kubota T, <u>Takahashi MP</u> .	Mutation spectrum and health status in skeletal muscle channelopathies in Japan.	Neuromuscul Disord	30・7	546-553	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	412	116795	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	61・6	808-814	2020
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・4	e1175	2020
Satoshi Nakada , Yuri Yamashita , Shuichi Machida , Yuko Miyagoe-Suzuki, <u>Eri Arikawa-Hirasawa</u> .	Perlecan Facilitates Neuronal Nitric Oxide Synthase Delocalization in Denervation-Induced Muscle Atrophy.	Cells	9・11	1094-1104	2020
<u>平澤 恵理</u> , 山下 由莉	難治性疾患(難病)を学ぶ シュワルツ・ヤンペル症候群	遺伝子医学	10・3	98-100	2020
吉村 祐輔, 石島 旨章, 金子 晴香, 長尾 雅史, 石橋 雅義, <u>平澤 恵理[有川]</u> , 町田 修一, 内藤 久士, 金子 和夫, 木南 英紀	青壮年のロコモと活動性の関連 Research kit アプリ「ロコモニタープラス」を用いた全国規模調査	日本整形外科学会雑誌	94・3	S525	2020

Abe K, Hirayama M, <u>Ohno K</u> , Shimamura T.	ENIGMA: an enterotype-like unigram mixture model for microbial association analysis.	BMC Genomics	20(Suppl 2)	191	2019
Huang K, Li J, Ito M, Takeda JI, Ohkawara B, Ogi T, Masuda A, <u>Ohno K</u> .	Gene Expression Profile at the Motor Endplate of the Neuromuscular Junction of Fast-Twitch Muscle.	Front Mol Neurosci	13	154	2020
Huang K, Masuda A, Chen G, Bushra S, Kamon M, Araki T, Kinoshita M, Ohkawara B, Ito M, <u>Ohno K</u> .	Inhibition of cyclooxygenase-1 by nonsteroidal anti-inflammatory drugs demethylates MeR2 enhancer and promotes Mbn1 transcription in myogenic cells.	Sci Rep	10 · 1	2558	2020
Kanbara S, Ohkawara B, Nakashima H, Ohta K, Koshimizu H, Inoue T, Tomita H, Ito M, Masuda A, Ishiguro N, Imagama S, <u>Ohno K</u> .	Zonisamide ameliorates progression of cervical spondylotic myelopathy in a rat model.	Sci Rep	10 · 1	13138	2020
Masuda A, Kawachi T, Takeda JI, Ohkawara B, Ito M, <u>Ohno K</u> .	tRIP-seq reveals repression of premature polyadenylation by co-transcriptional FUS-U1 snRNP assembly.	EMBO Rep	21 · 5	e49890	2020
Nakazawa Y, Hara Y, Oka Y, Komine O, van den Heuvel D, Guo C, Daigaku Y, Isono M, He Y, Shimada M, Kato K, Jia N, Hashimoto S, Kotani Y, Miyoshi Y, Tanaka M, Sobue A, Mitsutake N, Suganami T, Masuda A, <u>Ohno K</u> , Nakada S, Mashimo	Ubiquitination of DNA Damage-Stalled RNAPII Promotes Transcription-Coupled Repair.	Cell	180 · 6	1228-1244 e1224	2020

T, Yamanaka K, Luijsterburg MS, Ogi T.					
Nishiwaki H, Hamaguchi T, Ito M, Ishida T, Maeda T, Kashihara K, Tsuboi Y, Ueyama J, Shimamura T, Mori H, Kurokawa K, Katsuno M, Hirayama M, <u>Ohno K.</u>	Short-Chain Fatty Acid- Producing Gut Microbiota Is Decreased in Parkinson's Disease but Not in Rapid- Eye-Movement Sleep Behavior Disorder.	mSystems	5 • 6	e00797- 00720	2020
Nishiwaki H, Ito M, Ishida T, Hamaguchi T, Maeda T, Kashihara K, Tsuboi Y, Ueyama J, Shimamura T, Mori H, Kurokawa K, Katsuno M, Hirayama M, <u>Ohno K.</u>	Meta-Analysis of Gut Dysbiosis in Parkinson's Disease.	Mov Disord	35 • 9	1626- 1635	2020
Ohkawara B, Kobayakawa A, Kanbara S, Hattori T, Kubota S, Ito M, Masuda A, Takigawa M, Lyons KM, Ishiguro N, <u>Ohno K.</u>	CTGF/CCN2 facilitates LRP4-mediated formation of the embryonic neuromuscular junction.	EMBO Rep	21 • 8	e48462	2020
Ohkawara B, Shen X, Selcen D, Nazim M, Brill V, Tarnopolsky MA, Brady L, Fukami S, Amato AA, Yis U, <u>Ohno K</u> , Engel AG.	Congenital myasthenic syndrome-associated agrin variants affect clustering of acetylcholine receptors in a domain-specific manner.	JCI Insight	5 • 7	e13202 3	2020
Takeda J-i, Nanatsue K, Yamagishi R, Ito M, Haga N, Hirata H, Ogi T, <u>Ohno K.</u>	InMeRF: prediction of pathogenicity of missense variants by individual modeling for each amino acid substitution.	NAR Genomics and Bioinformatic s	2 • 2	lqaa038	2020
Takeuchi A, Takahashi Y, Iida K, Hosokawa M, Irie K, Ito M, Brown JB, <u>Ohno K</u> , Nakashima K, Hagiwara M.	Identification of Qk as a Glial Precursor Cell Marker that Governs the Fate Specification of Neural Stem Cells to a Glial Cell Lineage.	Stem Cell Reports	15 • 4	883-897	2020

Tawara N, Yamashita S, Takamatsu K, Yamasaki Y, Mukaino A, Nakane S, Farshadyeganeh P, <u>Ohno K</u> , Ando Y.	Efficacy of salbutamol monotherapy in slow-channel congenital myasthenic syndrome caused by a novel mutation in <i>CHRND</i> .	Muscle & Nerve			in press
<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)		567-574	2020
Eura N, Matsui TK, Luginbühl J, Matsubayashi M, Nanaura H, Shiota T, Kinugawa K, Iguchi N, Kiriya T, Zheng C, Kouno T, Lan YJ, Kongpracha P, Wiriyaermskul P, Sakaguchi YM, Nagata R, Komeda T, Morikawa N, Kitayoshi F, Jong M, Kobashigawa S, Nakanishi M, Hasegawa M, Saito Y, Shiromizu T, Nishimura Y, Kasai T, Takeda M, Kobayashi H, Inagaki Y, Tanaka Y, Makinodan M, Kishimoto T, Kuniyasu H, Nagamori S, Muotri AR, Shin JW, <u>Sugie K</u> , Mori E.	Brainstem Organoids From Human Pluripotent Stem Cells.	Front Neurosci	14	538	2020

Izumi T, Nanaura H, Iguchi N, Ozaki M, <u>Sugie K.</u>	Low Serum Eicosapentaenoic Acid Levels in Cryptogenic Stroke with Active Cancer.	J Stroke Cerebrovasc Dis	29 · 8	104892	2020
Kurashige T, Takahashi T, Nagano Y, <u>Sugie K.</u> , Maruyama H.	Krebs von den Lungen 6 decreased in the serum and muscle of GNE myopathy patients.	Neuropathology	41 · 1	29-36	2021
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	46 · 6	579-587	2020
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	130 · 5	461-463	2020
Kataoka H, <u>Sugie K.</u>	Serum adiponectin levels between patients with Parkinson's disease and those with PSP.	Neurol Sci	41 · 5	1125-1131	2020
<u>杉江和馬</u>	筋サルコイドーシス	Brain and Nerve	72 · 8	863-870	2020
<u>杉江和馬</u>	シュワルツ・ヤンペル症候群	新薬と臨床	70 · 2	201-204	2021
Nakahara K, Ikeda T, Takamatsu K, Tawara N, Hara K, Enokida Y, Tanoue N, Narita S, Fujii A, Yamanouchi Y, Morinaga J, <u>Yamashita S.</u>	A randomized phase 2 trial of antibiotic prophylaxis versus no intervention for muscle biopsy in department of neurology.	Acta Med. Okayama	74	261-264	2020



Shimazaki R, Uruha A, Kimura H, Nagaoka U, Kawazoe T, <u>Yamashita S</u> , Komori T, Miyamoto K, Matsubara S, Sugaya K, Nagao M, Isozaki E.	Rimmed vacuoles in myositis associated with anti-mitochondrial antibody.	J. Clin. Neurol	16	510-512	2020
Oyama M, Ohnuki Y, Inoue M, Uruha A, <u>Yamashita S</u> , Yutani S, Tanboon J, Nakahara J, Suzuki S, Shiina T, Nishino I, Suzuki S.	HLA-DRB1 allele and autoantibody profiles in Japanese patients with inclusion body myositis.	PLoS One	15	e02378 90	2020
Hara K, Nozaki K, Matsuo Y, Tawara N, <u>Yamashita S</u> .	Biological significance of target fibers in amyotrophic lateral sclerosis.	J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry	91	1241- 1242	2020
Tawara N, <u>Yamashita S</u> , Nagatoshi C, Nakajima M, Ichimura Y, Okiyama N, Ando Y.	Anti-NXP2 antibody-positive dermatomyositis with aortic thrombus in normal aortic wall.	Rheumatology (Oxford)		In press	2021
Amato AA, Hanna MG, Machado PM, Badrising UA, Chinoy H, Benveniste O, Karanam AK, Wu M, Tankó LB, Schubert-Tennigkeit AA, Papanicolaou DA, Lloyd TE, Needham M, Liang C, Reardon KA, de Visser M, Ascherman DP, Barohn RJ, Dimachkie MM, Miller JAL, Kissel JT, Oskarsson B, Joyce NC, den Bergh PV, Baets J, De Bleecker JL, Karam C, David WS, Mirabella M, Nations SP, Jung HH, Pegoraro E,	Efficacy and safety of bimagrumab in sporadic inclusion body myositis: Long-term extension of RESILIENT.	Neurology		In press	2021

Maggi L, Rodolico C, Filosto M, Shaibani AI, Sivakumar K, Goyal NA, Mori-Yoshimura M, <u>Yamashita S</u> , Suzuki N, Aoki M, Katsuno M, Morihata H, Murata K, Nodera H, Nishino I, Romano CD, Williams VSL, Vissing J, Auberson LZ, the RESILIENT Study Extension Group.					
Tawara N, <u>Yamashita S</u> , Takamatsu K, Yamasaki Y, Mukaino A, Nakane S, Farshadyeganeh P, Ohno K, Ando Y.	Efficacy of salbutamol monotherapy in slow-channel congenital myasthenic syndrome caused by a novel mutation in CHRND.	Muscle Nerve	63・4	E30-E32	2021
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	難病と在宅ケア	26・4	43-46	2020
山下賢	指定難病最前線 封入体筋炎	新薬と臨床	69	80-86	2020
山下賢	眼咽頭型筋ジストロフィーと患者レジストリの意義	難病と在宅ケア	26・9	26-29	2020
山下賢, 青木正志	運動ニューロン疾患	Clinical Neuroscience	39・1	91-94	2021
Taira K, <u>Mori-Yoshimura M</u> , Yamamoto T, Sajima K, Takizawa H, Shinmi J, Oya Y, Nito T, Nishino I, Takahashi Y.	More prominent fibrosis of the cricopharyngeal muscle in inclusion body myositis.	J Neurol Sci			2021 Jan Online ahead of print.

Taira K, Yamamoto T, <u>Mori-Yoshimira M</u> , Sajima K, Takizawa H, Shinmi J, Oya Y, Nishino I, Takahashi Y.	Cricopharyngeal bar on videofluoroscopy: high specificity for inclusion body myositis.	J Neurol			2020 Sep Online ahead of print.
Ayaki T, <u>Murata K</u> , et.al.	Myositis with sarcoplasmic inclusions in Nakajo-Nishimura syndrome: a genetic inflammatory myopathy.	Neuropathol Appl Neurobiol	46•6	579-587	2020
Koh J, Kaneoke Y, Donishi T, Ishida T, Sakata M, Hiwatani Y, Nakayama Y, Yasui M, Ishiguchi H, Hironishi M, <u>Murata KY</u> ,et.al.	Increased large-scale inter-network connectivity in relation to impulsivity in Parkinson's disease.	Sci Rep	10•1	11418. doi: 10.1038/s41598-020-68266-x.PMID : 32651411	2020
森めぐみ、金澤伸雄、 <u>村田顕也</u> 、伊東秀文	筋炎と遺伝性筋疾患の間 -中條-西村症候群-	神経治療	37	162-165	2020

## Cricopharyngeal bar は封入体筋炎に対して特異度が高い

研究協力者：森 まどか<sup>1)</sup>

共同研究者：平 賢一郎<sup>1)</sup>、山本敏之<sup>1)</sup>、滝澤歩武<sup>1)</sup>、佐島 和晃<sup>1)</sup>、  
新見 淳<sup>1)</sup>、大矢 寧<sup>1)</sup>、西野 一三<sup>2),3)</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. 国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 疾病研究第一部
3. 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

本検討では、cricopharyngeal bar (CPB)の出現頻度および inclusion body myositis (IBM) における CPB の特徴を明らかにすることを目的とした。方法について、後方視的な横断研究（症例対照研究）において、2010年12月から2020年3月までの期間で、当院嚥下リサーチセンターにてVFを行った45歳以上の精神・神経疾患患者2506例を対象とした。IBMは52例 (clinico-pathologically defined IBM、ENMC 2013)であった。結果は、全体の1.9%でCPBを認めた(47例)。そのうち、36%はIBM、32%は変性疾患、21%は筋疾患、2.1%は神経筋接合部疾患、8.5%はその他の疾患であり、背景疾患は多様性を示した。疾患毎の出現頻度では、IBM (33%)、変性疾患(0.8%)、筋疾患(3.6%)、精神疾患(0%)、多発性硬化症関連疾患(0%)、末梢神経障害(0%)、神経筋接合部疾患(4.2%)、脳血管障害 (0%)、その他 (2.4%) であり、IBMで有意に頻度が高かった ( $p < 0.001$ )。特に、筋疾患に対して、IBMにおけるCPBの感度は33% (= 17/52; 95% confidence interval [CI], 20–45%)、特異度は96% (= 264/274; 95% CI, 94–99%)であった。IBM-CPBはCtrl-CPBと比較して、窒息関連の嚥下障害(88%対22%、 $p < 0.001$ )、severeなCPB(76%対23%、 $p < 0.001$ )を示した。更に、IBM-CPBはCtrl-CPBと比較して、液体バリウム通過時の最大拡張時におけるC4レベルに対するC6レベルの食道前後径の比は、有意に低く(0.50対0.77、 $p < 0.001$ )、上部食道狭窄を示した。結論は、CPBはIBMにおける特異度は高い。CPBのあるIBMは、上部食道の狭窄所見からbottleneckのようであった。これらの所見は、CPBがIBMの診断の一助となることを示した。

## A : 研究目的

cricopharyngeal bar (CPB)は嚥下造影

(videofluorography、VF)はC4~6のレベルに位置する輪状咽頭筋の突出である。これは高齢者の10-30%でみられ、加齢性と考えられていた。しかし、封入体筋炎 (inclusion body myositis、IBM) の30-50%でCPBが観察される。また、IBMにおけるCP筋は、病理学的にもIBMを示唆する所見を示す。更に、CPBはIBMにおける誤嚥性肺炎の最大のリスクファクターとの報告もある。このように、CPBの臨床的意義については議論の余地が残っていた。本検討では、CPBの出現頻度およびIBMにおけるCPBの特徴を明らかにすることを目的とした。

## B : 研究方法

後方視的な横断研究 (症例対照研究) において、2010年12月から2020年3月までの期間で、当院嚥下リサーチセンターにてVFを行った45歳以上の精神・神経疾患患者2506例を対象とした。IBMは52例

(clinico-pathologically defined IBM、ENMC 2013)であった。

残りの疾患は、変性疾患(n=1853)、筋疾患(n=274)、精神疾患(n=66)、多発性硬化症関連疾患(n=25)、末梢神経障害(n=25)、神経筋接合部疾患(n=24)、脳血管障害(n=21)、その他(n=166)であった。更に、45歳以上の健常者(n=32)も含めて、Ctrlとした(n=2486)。

VFは標準的な検査法を用いた。特に、CPBの突出の程度は、25%以下はmild、25-50%はmoderate、50%以上severeとした。更に、上部食道狭窄の程度について、液体バリウム通過時の最大拡張時において、C4レベ

ルに対するC6レベルの食道前後径の比を計測した。

(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

まず、全体の1.9%でCPBを認めた(47例)。そのうち、36%はIBM、32%は変性疾患、21%は筋疾患、2.1%は神経筋接合部疾患、8.5%はその他の疾患であり、背景疾患は多様性を示した。

疾患毎の出現頻度では、IBM(33%)、変性疾患(0.8%)、筋疾患(3.6%)、精神疾患(0%)、多発性硬化症関連疾患(0%)、末梢神経障害(0%)、神経筋接合部疾患(4.2%)、脳血管障害(0%)、その他(2.4%)であった。特に、筋疾患に対して、IBMにおけるCPBの感度は33%(=17/52; 95% confidence interval [CI]、20-45%)、特異度は96%(=264/274; 95% CI、94-99%)であった。

IBM-CPBはCtrl-CPBと比較して、窒息関連の嚥下障害(88%対22%、 $p < 0.001$ )、severeなCPB(76%対23%、 $p < 0.001$ )を示した。更に、IBM-CPBはCtrl-CPBと比較して、液体バリウム通過時の最大拡張時におけるC4レベルに対するC6レベルの食道前後径の比は、有意に低く(0.50対0.77、 $p < 0.001$ )、上部食道狭窄を示した。

## D : 考察

筋炎、サルコイドーシス、筋強直性ジストロフィー、OPMD、MG、ALS、脳梗塞(延髄)など、CPBは様々な疾患で出現するとされる。本検討では、IBM以外の疾患ではCPBの出現頻度は稀であり、むしろ、IBMに対して特異度が高かった。

IBM の 4.4%-14%は嚥下障害で発症する。また、特発性嚥下障害とする耳鼻科症例報告に CPB の記載が散見する。これらの症例のほとんどは IBM なのではないかと我々は考えている。つまり、耳鼻科の特発性嚥下障害に潜在的に IBM 患者がいるのではないかと推察している。CPB 所見を見たら、IBM を鑑別に含めるべきであるということを強調したい。

CPB は加齢性で嚥下障害と無関係とされていた。しかし、本検討で、IBM で繰り返し嚥下などの窒息感を伴う嚥下と密接に関係していた。つまり、IBM での CPB が嚥下障害の治療ターゲットとなる可能性を示し、今後の治療トライアルが期待される (RCT、myotomy v.s. balloon dilation or BTX injection)。

#### **E : 結論**

CPB は IBM における特異度は高い。 CPB のある IBM は、上部食道の狭窄所見から bottleneck のようであった。これらの所見は、CPB が IBM の診断の一助となることを示した。

#### **F : 健康危険情報**

特になし

#### **G : 研究発表**

(発表雑誌名、巻号、頁、発行年なども記入)

##### **1 : 論文発表**

Taira K, Yamamoto T, Mori-Yoshimura M, et al. Cricopharyngeal bar on videofluoroscopy: high specificity for inclusion body myositis. J Neurol . 2021 Mar;268(3):1016-1024.

#### **2 : 学会発表**

なし

#### **H : 知的所有権の取得状況 (予定を含む)**

##### **1 : 特許取得**

なし

##### **2 : 実用新案登録**

なし

##### **3 : その他**

なし

## IBM およびミトコンドリア異常症患者における COX 欠損線維 および Ragged red fiber と GDF 15 との相関関係に関する研究

研究協力者：橋口 昭大<sup>1)</sup>

共同研究者：湯地 美佳<sup>2)</sup>、平松 有<sup>2)</sup>、岡本 裕嗣<sup>3)</sup>、高嶋 博<sup>2)</sup>

1. 鹿児島大学病院 脳・神経センター 脳神経内科
2. 鹿児島大学医歯学総合研究科 脳神経内科・老年病学
3. 鹿児島大学医学部保健学科理学療法学専攻 基礎理学療法学講座

### 研究要旨

封入体筋炎においてミトコンドリア病のバイオマーカーとされる GDF-15 の値が高いことを昨年の研究で報告したが、病理学的ミトコンドリア異常とされる Ragged red fiber (RRF) 頻度と Cytochrome C oxidase (COX) 欠損線維頻度を計算し、これらと GDF-15 との関連について解析した。IBM 患者において GDF-15 は COX 欠損線維頻度と正の相関が疑われたが有意性は認められなかった。

### A：研究目的

封入体筋炎は、主に 50 歳以上に発症し、骨格筋に縁取り空砲を生じる難治性炎症性筋疾患である。その病態にミトコンドリア機能異常が関与していると考えられている。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) が知られており、当科では 8 例の IBM 患者の GDF-15 を測定し報告した。GDF-15 の測定値と筋病理における Ragged red fiber (以下 RRF) と COX 欠損線維の頻度の相関関係を見出すことを目的とした。

### B：研究方法

2014 年から 2018 年までに当科に入院し、GDF-15 を測定した封入体筋炎患者 8 名(男性 2 名, 女性 6 名, 平均年齢 74.4 歳)について、筋生検における RRF 頻度と COX 欠損線維頻度をカウントした。GDF-15 を測定したミトコンドリア脳筋症 9 例についても同様にカウントした。

(倫理面への配慮)

筋生検およびは通常保険診療として十分なインフォームドコンセントと署名同意のもと実施された。個々の症例については匿名化し解

析した。

#### **C : 研究結果**

ミトコンドリア脳筋症患者においては RRF 頻度と COX 欠損線維頻度に正の相関関係を認め、RRF と GDF-15, COX 欠損線維頻度と GDF-15 のそれぞれにおいて有意性は認めなかったが正の相関関係が疑われた。一方、IBM では COX 欠損線維頻度と GDF-15 に正の相関関係が疑われたが有意性は認められなかった。RRF 頻度と GDF-15 には相関関係は認められなかった。

#### **D : 考察**

GDF-15 はミトコンドリア脳筋症においては RRF 頻度および COX 欠損線維頻度と相関しておりミトコンドリア異常の程度を反映していると考えられた。一方で IBM における GDF-15 の上昇が直接 RRF 頻度あるいは COX 欠損線維頻度と相関がなくミトコンドリア異常の程度を反映していないと考えられたが、IBM 症例数が少なく炎症の程度も影響している可能性もある。症例を増やし炎症や筋力、治療予後等との比較検討も必要であると考え、

#### **E : 結論**

IBM 患者において GDF-15 は COX 欠損線維頻度との関連性が疑われたが有意性は認められなかった。今後、例数を増やし、筋力、治療予後との関連性も検討したい。

#### **F : 健康危険情報**

なし

#### **G : 研究発表**

(発表雑誌名、巻号、頁、発行年なども記入)

##### **1 : 論文発表**

なし

##### **2 : 学会発表**

なし

#### **H : 知的所有権の取得状況 (予定を含む)**

##### **1 : 特許取得**

なし

##### **2 : 実用新案登録**

なし

##### **3 : その他**

なし



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

## 中條-西村症候群（NNS）の筋症状の検討

研究協力者：村田 顕也<sup>1)</sup>

共同研究者：森 めぐみ<sup>2)</sup>

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

### 研究要旨

中條-西村症候群（NNS）は免疫プロテアソーム B5i サブユニットの遺伝子変異に起因する常染色体潜性の遺伝疾患である。本症は、幼小児期に凍瘡様皮疹で発症し、結節性紅斑様皮疹や周期的発熱を繰り返しながら、拘縮を伴う長く節くれ立った指、顔面・上肢を主体とする部分的脂肪筋肉萎縮が進行する。筋線維内に Rimmed-vacuole や p62 の沈着を認めるなど封入体筋炎（IBM）と病理学的に類似点も多いが、骨格筋病変については不明な点が多い。

PSMB8 の G201V のホモ変異が確認されている NNS5 例（男性 4 例、女性 1 例。年齢 15 歳から 48 歳 全例関節リウマチ治療薬にて加療中）を対象に、①MRI 検査：T1,T2,STIR 法による大腿部と前腕部の検討 ②嚥下造影検査 ③針筋電図 を施行し臨床症状と比較した。筋力は全例手指屈筋で中等度低下していた。筋痛は、気温低下時に紅斑と共に出現し、下肢筋力は筋痛時に大腿四頭筋でわずかに低下していた。MRI(T2,STIR 法)の高信号域は深指屈筋および大腿四頭筋に出現した。その発現パターンは、①筋膜に限局 ②筋膜直下から筋内にかけてびまん性に波及 ③筋内に斑状に存在の 3 つに分類された。筋内高信号域は血清 CK 値の高低にかかわらず継続的に出現し、出現部位も変動した。嚥下造影検査では嚥下障害を自覚する 1 例でのみ輪状咽頭筋の開大障害を認めた。針筋電図では四肢近位部で脱神経電位を伴わない筋原性変化を確認した。NNS の MRI T2・STIR 像では IBM 同様に深指屈筋と大腿四頭筋に高信号を確認した。CK 値が正常であっても病変が出現し、筋電図でも通常の筋炎パターンを呈さなかったことから MRI での骨格筋内異常所見は細胞浸潤以外の炎症性変化を反映している可能性が示唆された。

### A：研究目的

中條-西村症候群（NNS）は免疫プロテアソーム B5i サブユニットの遺伝子変異に起因

する常染色体潜性の遺伝疾患である。これまで和歌山・泉南を中心とした関西と関東・東北から 30 例ほど報告があり本邦の患者数は 100

人未満と想定されている。本症は、幼小児期に凍瘡様皮疹で発症し、結節性紅斑様皮疹や周期的発熱を繰り返しながら、拘縮を伴う長く節くれ立った指、顔面・上肢を主体とする部分的脂肪筋肉萎縮が進行する。筋線維内に Rimmed-vacuole や p62 の沈着を認めるなど封入体筋炎 (IBM) と病理学的に類似点も多いが、骨格筋病変については不明な点が多い。

## B：研究方法

PSMB8 の G201V のホモ変異が確認されている NNS5 例 (男性 4 例、女性 1 例。年齢 15 歳から 48 歳 全例関節リウマチ治療薬にて加療中) を対象に、①MRI 検査：T1,T2,STIR 法による大腿部と前腕部の検討 ②嚥下造影検査 ③針筋電図 を施行し臨床症状と比較した。

(倫理面への配慮)

各患者に対し、研究に用いられることを十分に説明を行った。また、発表時には個人情報特定できない形で公開するよう配慮した。

## C：研究結果

筋力は全例手指屈筋で中等度低下していた。筋痛は、気温低下時に紅斑と共に出現し、下肢筋力は筋痛時に大腿四頭筋でわずかに低下していた。MRI(T2,STIR 法)の高信号域は深指屈筋および大腿四頭筋に出現した。その発現パターンは、①筋膜に限局 ②筋膜直下から筋内にかけてびまん性に波及 ③筋内に斑状に存在 の3つに分類された。(図1)

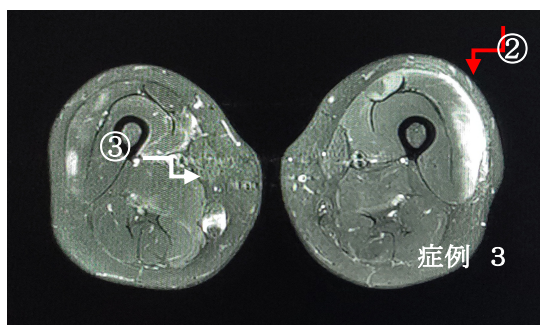
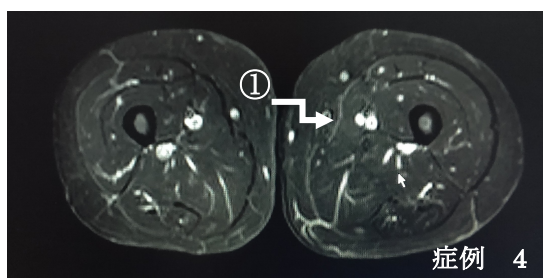
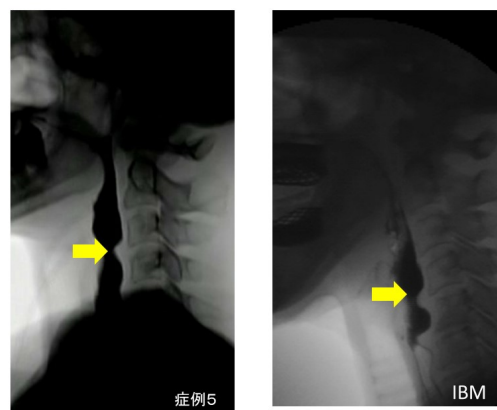


図1 筋 MRI STIR 高信号パターン

筋内高信号域は血清 CK 値の高低にかかわらず継続的に出現し、出現部位も変動した。嚥下造影検査では嚥下障害を自覚する症例 5 でのみ輪状咽頭筋の開大障害を認めた。(図2、表1) 針筋電図では四肢近位部で脱神経電位を伴わない筋原性変化を確認した。(表2)

### 筋MRI 所見のまとめ

	症例1	症例2	症例3	症例4	症例5
年齢	15歳	48歳	41歳	45歳	39歳(享年)
性別	男性	男性	女性	男性	男性
遺伝子変異	PSMB8のG201Vホモ変異				
発症年齢	3ヶ月	2歳	6ヶ月	2歳	2歳
筋力低下発現年齢	3-4歳	5-6歳	20歳頃	5-6歳	29歳頃
筋力低下部位	手指屈筋	手指屈筋・ 下肢近位部	手指屈筋	手指屈筋	手指屈筋・ 上下肢近位部
筋MRI STIR 高信号パターン	①筋膜限局 ②びまん性 ③斑状				
前腕深指屈筋	②	②	②	なし	②
大腿四頭筋	①③	①②	①②③	①	②(一部脂肪)



両者とも、cricopharyngeal barと食道入口部の開大不全を認めた

図2 嚥下造影検査(症例5)

	症例2	症例3	症例4	症例5
年齢	48歳	41歳	45歳	39歳(享年)
性別	男性	女性	男性	男性
1回目				
検査年齢	46歳	36歳	40歳	39歳
自覚症状	あり	なし	なし	あり
所見	輪状咽頭筋 開大障害 Web形成あり	特記事項なし	特記事項なし	輪状咽頭筋 開大障害 Web形成あり
2回目				
検査年齢		39歳	42歳	
自覚症状		なし	なし	
所見		特記事項なし	輪状咽頭筋 開大障害 Web形成なし	

表1 嚥下造影検査のまとめ

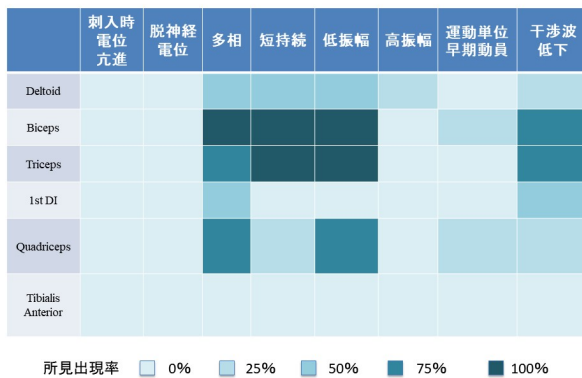


表2 筋電図検査のまとめ

## D : 考察

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 65i 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。

NNS と IBM の臨床的には、筋力低下部位が上肢は深指屈筋、下肢は大腿四頭筋に認めるなど共通点が多い。さらに、嚥下障害は、両疾患とも確認され、進行例では、IBM 同様に輪状咽頭筋の開大障害を認める。NNS 進行例の、嚥下造影では、IBM 同様に

cricopharyngeal bar 認める。MRI では、両疾患とも深指屈筋や大腿四頭筋に STIR 高信号の炎症性変化を認めるが、NNS では CK 値が正常化しても継続的に異常所見が継続することが、IBM との相違点であった。さらに、炎症パターンも3つあり、IBM がびまん性に陽性を呈していたことと異なっていた。NNS の針筋電図検査では、上腕二頭筋と三頭筋、大腿四頭筋にて短持続・低振幅の筋原性変化を認めたが、IBM と異なり脱神経電位や刺入時電位の亢進などいわゆる筋炎所見は認められなかった。

## NNSとIBMの臨床的特徴

	NNS	IBM
発症年齢	幼少期	>40歳
初発症状	発熱、皮疹・紅斑など	手指屈筋、大腿四頭筋の筋力低下
筋力低下	上肢近位筋、手指屈筋群、 大腿四頭筋 (CK高値で正常あり)	深指屈筋、大腿四頭筋に強い
筋MRI (信号変化)	深指屈筋、大腿四頭筋	深指屈筋、大腿四頭筋
嚥下障害	進行期症例で 食道入口部開大障害	食道入口部開大障害が特徴的
治療	免疫治療(ステロイド、トシリズマブ、MTXなど)	免疫治療 (IVIgなど) 有効例もある

## 臨床症状の比較

	中條-西村症候群	封入体筋炎
発症年齢	3ヶ月以上	40歳以上
初発症状	凍瘡様紅斑、発疹、発熱、リンパ節腫脹	立ち上がりにくさ、手指筋力低下、嚥下障害
筋萎縮	顔面・上肢に限局	大腿四頭筋・深指屈筋
輪状咽頭筋開大障害	あり	あり
血清CK値(安静時)	正常から1000 IU/L 未満	2000 IU/L を超えない
治療法	ステロイド リウマチ生物学的製剤 (TNF阻害剤薬 など)  炎症所見には著効するが、 筋症状の改善は不明	ステロイド IVIg  筋症状の改善を認める

### E : 結論

NNSの MRI T2・STIR像ではIBM同様に深指屈筋と大腿四頭筋に高信号を確認した。CK値が正常であっても病変が出現し、筋電図でも通常の筋炎パターンを呈さなかったことからMRIでの骨格筋内異常所見は細胞浸潤以外の炎症性変化を反映してい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. Myositis with sarcoplasmic inclusions in Nakajo-Nishimura syndrome: a genetic inflammatory myopathy.

Ayaki T, [Murata K](#), Kanazawa N, Uruha A, Ohmura K, Sugie K, Kasagi S, Li F, Mori M, Nakajima R, Sasai T, Nishino I, Ueno S, Urushitani M, Furukawa F, Ito H,

Takahashi R. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2020 Oct;46(6):579-587. doi: 10.1111/nan.12614.

2. Increased large-scale inter-network connectivity in relation to impulsivity in Parkinson's disease.

Koh J, Kaneoke Y, Donishi T, Ishida T, Sakata M, Hiwatani Y, Nakayama Y, Yasui M, Ishiguchi H, Hironishi M, [Murata KY](#), Terada M, Ito H. *Sci Rep.* 2020 Jul

10;10(1):11418. doi: 10.1038/s41598-020-68266-x. PMID: 32651411

3. 筋炎と遺伝性筋疾患の間 –中條-西村症候群– 森めぐみ、金澤伸雄、村田顕也、伊東秀文  
神経治療 37 : 162-165、2020

#### 2 : 学会発表

なし

### H : 知的所有権の取得状況 (予定を含む)

#### 1 : 特許取得

なし

#### 2 : 実用新案登録

なし

#### 3 : その他

なし

## 抗 HTLV-I 抗体陽性 IBM の臨床的特徴

研究分担者：山下 賢

共同研究者：原 健太郎、俵 望、植田 光晴

熊本大学大学院生命科学研究部脳神経内科学

### 研究要旨

封入体筋炎（IBM）は緩徐進行性のミオパチーであるが、ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型（HTLV-I）感染症を合併した症例では致死的な急速進行性の筋力低下と肥大型心筋症を呈したと報告されている。本研究の目的は HTLV-I 感染が IBM の臨床症状に及ぼす影響を解明することである。我々は抗 HTLV-I 抗体陽性および陰性の本疾患患者の臨床的特徴を比較検討した。「封入体筋炎患者に対する新規血清診断法の開発」研究に登録された 351 症例の内、212 例が ENMC2011 の IBM 診断基準を満たした。さらに 9 例が抗 HTLV-I 抗体陽性、147 例が本抗体陰性であり、56 例は未測定であった。本抗体陽性および陰性症例で有意差を示したパラメータはなかったが、本抗体陽性例は男性優位であり、歩行障害での発症、努力性肺活量高値、ステロイド治療有効の傾向を示した。少なくとも診断時点で、本抗体陽性および陰性症例は同様の臨床的特徴を示した。IBM の臨床経過に及ぼす HTLV-I 感染の影響を解明するためには長期的な解析が必要である。

### A：研究目的

封入体筋炎（IBM）は緩徐進行性のミオパチーであるが、ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型（HTLV-I）感染症を合併した症例では致死的な急速進行性の筋力低下と肥大型心筋症を呈したと報告されている。また HTLV-I 感染ヘルパー/インデューサー T 細胞と HTLV-I Tax 特異的な細胞傷害性 T 細胞が、HTLV-I 感染合併患者の骨格筋に浸潤することが示されている。本研究の目的は HTLV-I 感染が IBM の臨床症状に及ぼす影響を解明することである。

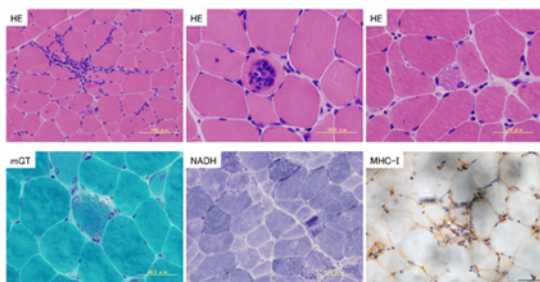
### B：研究方法

#### 1) 症例提示（66 歳女性）

X-17 年から頻回に転倒し、徐々に上肢遠位筋・下肢近位筋の筋力低下が進行した。X-7 年に当科入院し、臨床症状および筋病理（図 1）所見より封入体筋炎と診断され、IVIg 投与や BYM338 治験参加するも、徐々に症状が進行した。X 年 4 月に自宅で転倒し、Th11 圧迫骨折にて当院救急部に入院した。4 月 20 日に他院転院の際に左殿部に疼痛を伴う腫瘤を自覚し、次第に増大した。5 月 8 日当院整形外科を紹介受診し、腫瘤生検にて ATLL (Ann

Arbor II E 期疑い) と診断された。各種化学療法と放射線治療を行なっているが、腫瘍に対する反応性が不良であるとともに、治療に伴う臥床状態の遷延によりさらに ADL が低下している。

図 1. 筋病理所見



HE 染色では非壊死線維を包圍・浸潤する単核球を認め、mGT 染色で一部の筋線維に縁取り空胞を認めた。NADH 染色では虫喰い像が散見され、MHC-I 染色では筋膜が染色される線維が見られた。

## 2) 対象と方法

臨床的に IBM が疑われ、「封入体筋炎患者に対する新規血清診断法の開発」研究に同意された患者血清連続 351 検体について、抗 HTLV-I 抗体陽性例、陰性例および未測定例に分類し、本抗体陽性および陰性の IBM 患者について、以下のパラメータに関して臨床病理学的特徴を比較した。

各パラメータ：年齢、男女比、罹病期間、Body mass index、初発症状、嚥下障害の有無、筋力低下の分布（膝伸展の筋力<股関節屈曲の筋力、手指屈筋の筋力<肩外転の筋力）、握力左右差、血清 CK 値、抗 NT5C1A 抗体の有無、肺機能検査（%VC、%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の使用・反応性

（倫理面への配慮）

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

## C：研究結果

「封入体筋炎患者に対する新規血清診断法の開発」研究に登録された 351 症例の内、212 例が ENMC2011 の IBM 診断基準を満たした。さらに 9 例が抗 HTLV-I 抗体陽性、147 例が本抗体陰性であり、56 例は未測定であった。本抗体陽性および陰性症例で有意差を示したパラメータはなかったが（表 1）、本抗体陽性例は男性優位であり、歩行障害での発症、努力性肺活量高値、ステロイド治療有効の傾向を示した。

表 1. 抗体陽性および陰性例の臨床病理学的比較

	陽性例 (n=9)	陰性例 (n=147)	P
検査時年齢	67.0±9.0	69.4±9.6	0.3019
発症時年齢	59.8±11.7	63.7±10.4	0.3001
罹病期間	6.8±5.0	5.2±4.5	0.2961
女性割合	11.1%	41.5%	0.0877
Body mass index	21.5±2.2	22.1±3.6	0.5845
初発症状			
階段昇降困難	55.6%	44.2%	0.5162
歩行困難	55.6%	25.9%	0.1159
手指屈曲障害	22.2%	20.4%	1
書字困難	0.0%	2.0%	1
嚥下困難	0.0%	10.2%	0.6017

<b>筋力低下分布</b>			
膝伸展<股屈 曲	66.7%	78.9%	0.4101
手指屈曲<肩 外転	77.8%	80.3%	1
膝伸展<股屈 曲 +手指屈曲 <肩外転	44.4%	60.5%	0.4863
嚥下障害	33.3%	37.4%	1
握力左右差絶 対値(kg)	3.4±3.3	3.2±2.7	0.9892
<b>血液検査</b>			
CK (IU/L)	404.6±313.5	630.7±642.7	0.2564
抗 NT5C1A 抗 体陽性率	44%	49%	1
<b>呼吸機能検査</b>			
%VC	104.5±19.9	92.4±19.4	0.1536
%FVC	107.2±19.6	91.4±19.4	0.065
<b>心機能検査</b>			
EF	65.8±6.8	67.7±7.3	0.5472
%FS	39.4±6.6	37.8±7.0	0.5384
<b>重症度</b>			
IBMFRS _total	27.4±9.0	28.8±8.0	0.6088
IBMFRS_1	3.4±0.7	3.3±1.0	0.9574
IBMFRS_2	3.2±1.3	3.3±0.9	0.8874
IBMFRS_3	3.2±1.1	3.2±1.0	0.747
IBMFRS_4	3.1±1.1	3.0±0.9	0.6525
IBMFRS_5	3.0±1.3	3.1±1.1	0.9256
IBMFRS_6	2.6±1.4	3.0±1.2	0.349
IBMFRS_7	3.3±0.5	3.3±1.0	0.7721
IBMFRS_8	2.1±0.8	2.3±1.0	0.4966
IBMFRS_9	2.2±1.1	2.5±1.2	0.3906
IBMFRS_10	1.2±1.1	1.8±1.1	0.157
<b>治療</b>			

ステロイド投 与率	44.4%	34.7%	0.7211
ステロイド有 効率	100.0%	49.0%	0.1135
IVIg 投与率	22.2%	30.6%	0.7245
IVIg 有効率	0.0%	40.0%	0.5171

## D：考察

これまでに HTLV-I に関連した IBM として、17 例が報告されている (Honma 1991; Cupler 1996; Engel 1997; Ozden 2001; Littketon 2002; Warabi 2004; Matsuura 2008; Inamori 2012)。発症年齢は 38~68 歳であり、性別は男性 9 例、女性 8 例である。CK は 153.5~4023 IU/L と幅があり、筋力低下の分布として比較的近位筋が多い印象がある。針筋電図所見は、報告された全例で神経原性と筋原性が混在している。治療は大部分で無効であるが、IVIg やプレドニゾロンによる治療で一過性改善もしくは改善と評価された症例も含まれている。我々の解析においても、ステロイド治療に対して有効性を示す傾向があり、今後症例の蓄積が必要である。さらに抗 HTLV-I 抗体の評価の有無については、地域的な偏りが見られる。HTLV-I キャリアは九州地方に限らず、全国的に拡大傾向にあることから、IBM 診断に際して抗 HTLV-I 抗体の評価は重要と考える。

## E：結論

少なくとも診断時点で、本抗体陽性および陰性症例は同様の臨床的特徴を示した。IBM の臨床経過に及ぼす HTLV-I 感染の影響を解明するためには長期的な解析が必要である。

## 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) Nakahara K, Ikeda T, Takamatsu K, Tawara N, Hara K, Enokida Y, Tanoue N, Narita S, Fujii A, Yamanouchi Y, Morinaga J, Yamashita S. A randomized phase 2 trial of antibiotic prophylaxis versus no intervention for muscle biopsy in department of neurology. *Acta Med. Okayama*, 74, 261-264 (2020).
- 2) Shimazaki R, Uruha A, Kimura H, Nagaoka U, Kawazoe T, Yamashita S, Komori T, Miyamoto K, Matsubara S, Sugaya K, Nagao M, Isozaki E. Rimmed vacuoles in myositis associated with anti-mitochondrial antibody. *J. Clin. Neurol.*, 16, 510-512 (2020).
- 3) Oyama M, Ohnuki Y, Inoue M, Uruha A, Yamashita S, Yutani S, Tanboon J, Nakahara J, Suzuki S, Shiina T, Nishino I, Suzuki S. HLA-DRB1 allele and autoantibody profiles in Japanese patients with inclusion body myositis. *PLoS One*, 15: e0237890 (2020).
- 4) Hara K, Nozaki K, Matsuo Y, Tawara N, Yamashita S. Biological significance of target fibers in amyotrophic lateral sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 91, 1241-1242 (2020).
- 5) Tawara N, Yamashita S, Nagatoshi C, Nakajima M, Ichimura Y, Okiyama N, Ando Y. Anti-NXP2 antibody-positive dermatomyositis with aortic thrombus in normal aortic wall. *Rheumatology (Oxford)*, in press (2020).
- 6) Amato AA, Hanna MG, Machado PM, Badrising UA, Chinoy H, Benveniste O, Karanam AK, Wu M, Tankó LB, Schubert-Tennigkeit AA, Papanicolaou DA, Lloyd TE, Needham M, Liang C, Reardon KA, de Visser M, Ascherman DP, Barohn RJ, Dimachkie MM, Miller JAL, Kissel JT, Oskarsson B, Joyce NC, den Bergh PV, 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, Aoki M, Katsuno M, Morihata H, Murata K, Nodera H, Nishino I, Romano CD, Williams VSL, Vissing J, Auberson LZ, the RESILIENT Study Extension Group. Efficacy and safety of bimagrumab in sporadic inclusion body myositis: Long-term extension of RESILIENT. *Neurology*, in press (2020).
- 7) Tawara N, Yamashita S, Takamatsu K, Yamasaki Y, Mukaino A, Nakane S, Farshadyeganeh P, Ohno K, Ando Y. Efficacy of salbutamol monotherapy in slow-channel congenital myasthenic syndrome caused by a novel mutation in CHRND. *Muscle Nerve*, in press (2021).
- 8) 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. 難病と在宅ケア 26: 43-46, 2020.

- 9) 山下賢. 指定難病最前線 封入体筋炎. 新薬と臨床 69: 80-86, 2020.
- 10) 山下賢. 眼咽頭型筋ジストロフィーと患者レジストリの意義. 難病と在宅ケア 26: 26-29, 2020.
- 11) 山下賢, 青木正志. 運動ニューロン疾患. Clinical Neuroscience 39: 91-94, 2021.
- 12) 山下賢. 一目でわかる筋病理～筋疾患を正しく診断するために～. 神経治療学 37: in press, 2021.

## 2 : 学会発表

- 1) Yamashita S, Hara K, Nozaki K, Matsuo Y, Tawara N. Target fibers in ALS are associated with selective autophagy-mediated clearance of denervated fibers. 31st International Symposium on ALS/MND, Dec 9-11, 2020, Virtual
- 2) 山下賢. ALS に対する医療ケアの進歩と在宅診療 (招待講演). 第 2 回日本在宅医療連合学会大会, Jun 27, 2020, 名古屋 (オンライン講演)
- 3) Yamashita S, Mukaino A, Yamasaki Y, Hara K, Tawara N, Kakimoto A, Ueyama H. Clinical features of inclusion body myositis associated with Sjögren's syndrome. 第 61 回日本神経学会総会, Aug 31-Sep 2, 2020, 岡山 (口演)
- 4) Hara K, Yamashita S, Nozaki K, Matsuo Y, Tawara N. Clinicopathological investigation of target fiber in amyotrophic lateral

sclerosis. 第 61 回日本神経学会総会, Aug 31-Sep 2, 2020, 岡山 (ポスター)

- 5) 向野晃弘, 山下賢, 山崎義宗, 竹内陽介, 俵望, 吉田遼司, 本田由美, 山下太郎, 柿本麻子, 上山秀嗣, 安東由喜雄, 植田光晴. シェーグレン症候群を合併した封入体筋炎における免疫治療有効性因子の臨床的探索 (ワークショップ). 第 32 回日本神経免疫学会学術集会, Oct 1, 2020, 金沢 (口演)
- 6) 山下賢, 俵望, 高松孝太郎, 山崎義宗, 向野晃弘, 中根俊成, 大野欽司. 新規 CHRND 遺伝子変異を有するスローチャンネル症候群に対するサルブタモール単剤投与の有効性. 第 38 回日本神経治療学会学術集会, Oct 29, 2020, 東京 (口演)
- 7) 大山宗徳, 大貫優子, 井上道雄, 漆葉章典, 山下賢, 湯谷佐知子, Jantima Tanboon, 中原仁, 鈴木進悟, 椎名隆, 西野一三, 鈴木重明. 第 38 回日本神経治療学会学術集会, Oct 28-30, 2020, 東京 (口演)
- 8) 山下賢. 多系統蛋白質症から解き明かす神経筋変性疾患の多様性. 第 25 回日本難病看護学会・第 8 回日本難病医療ネットワーク学会合同学術集会, Nov 20-21, 2020, web (教育講演)
- 9) 山下賢. 多系統蛋白質症における前頭側頭型認知症. 第 39 回日本認知症学会学術集会, Nov 26-28, 2020, 名古屋 web (シンポジウム)

## H : 知的所有権の取得状況 (予定を含む)

### 1 : 特許取得

なし

### 2 : 実用新案登録

なし

**3：その他**

なし

## 著明な嚥下障害をきたした抗 NT5C1A 抗体陽性高齢女性例

研究協力者：梶 龍児<sup>1)</sup>

共同研究者：松井 尚子<sup>2),3)</sup>、高原 実香<sup>2)</sup>、西野 一三<sup>4)</sup>、  
山下 賢<sup>5)</sup>、和泉 唯信<sup>2)</sup>

1. 国立病院機構 宇多野病院徳島大学病院 脳神経内科
2. 徳島大学病院 脳神経内科
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

### 研究要旨

嚥下障害で発症し、筋萎縮性側索硬化症（ALS）との鑑別を要した抗 NT5C1A 抗体陽性的高齢女性例を経験した。本例では胃瘻を要する程の嚥下障害があり、抗 NT5C1A 抗体との関連が示唆された。これまで、IBM 8 例に対して抗 NT5C1A 抗体の測定を行い、3 例(37.5%)で陽性であった。IBM の臨床像を把握する上で、抗 NT5C1A 抗体の検索が今後必要である。

### A：研究目的

抗 NT5C1A 抗体は封入体筋炎(Inclusion Body Myositis: IBM)で特異度が高いとされていたが、近年 IBM 以外の疾患や健常対象者でも検出されることが報告されている<sup>1)</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>2)</sup>。このたび、著明な嚥下障害をきたし、筋萎縮性側索硬化症（ALS）との鑑別を要した抗 NT5C1A 抗体陽性例を経験したので、報告する。また、令和元年度の分科会にて提示した

症例に加えて、当院の IBM 症例について抗 NT5C1A 抗体と臨床像の追加検証を行った。

### B：研究方法

症例：85 歳女性、元美容師。2017 年(82 歳)ハサミを使いづらくなった。  
2018 年(83 歳)肉などの硬い食事を飲む込みづらくなり、美容師の仕事も困難となり退職した。  
2019 年 9 月(84 歳)食事の際に複数回嚥下しないといけなくなった。その後近医で ALS を疑われ当院に紹介された。既往歴、家族歴、生

活歴に特記事項なし。神経学的に著明な嚥下障害と、両前腕屈筋群の筋力低下ならびに筋萎縮を認めた。CK 269 (当院正常 41-153) IU/L と軽度上昇していた。針筋電図では深指屈筋に線維自発電位、陽性鋭波、早期動員を認めた。筋エコーでも深指屈筋と浅指屈筋間、内側腓腹筋とヒラメ筋間のエコー輝度の解離を認め、IBM が示唆されるため、筋生検を施行した。筋生検の結果、縁取り空胞は目立たないものの、非壊死性線維内部へのリンパ球浸潤があり、IBM の診断に至った。その後抗 NT5C1A 抗体陽性であることを確認した。IVIg を 1 クール施行し嚥下障害は軽度改善したが、嚥下障害が持続するため胃瘻を造設しリハビリテーション目的に転院した。

抗 NT5C1A 抗体と臨床像の検討: 当院における IBM 8 例 (研究班による診断基準を満たす Definite 5 例、Probable 3 例) について、熊本大学に抗 NT5C1A 抗体測定を依頼したところ、3 例 (37.5%) が陽性であった。これら 3 例の平均発症年齢は 69 歳、男性 1 例、女性 2 例。

いずれも顔面筋の罹患はなく、嚥下障害を 1 例(33.3%)に認めた。血清 CK 850 (269-1735)IU/L、%VC 80.0 (65.5-103.5)、IBMFRS 20.7 (13-33)、歩行器の使用は 67% であった。

(倫理面への配慮) 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

当院ではこれまで IBM 8 例について抗 NT5C1A 抗体を測定し、3 例(50%)で陽性であった。

### D : 考察

本例では胃瘻を要する程の嚥下障害があり、抗 NT5C1A 抗体との関連が示唆された。また抗 NT5C1A 抗体陽性 3 例の重症度は既報告と類似していた。

### E : 結論

今後も IBM の臨床像を把握する上で、抗 NT5C1A 抗体の検索が必要である。

- 1) 山下賢ら BRAIN and NERVE 2018
- 2) Goyal NA, et al. JNNP 2016

### F : 健康危険情報

なし

### G : 研究発表

- 1 : 論文発表  
なし
- 2 : 学会発表  
なし

### H : 知的所有権の取得状況 (予定を含む)

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

令和3年3月18日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東北大学

所属研究機関長 職名 総長

氏名 大野 英男

印

次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 希少難治性筋疾患に関する調査研究

3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学系研究科・教授

(氏名・フリガナ) 青木 正志 ・ アオキ マサシ

4. 倫理審査の状況

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

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

その他(特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

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

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 3 年 3 月 22 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立研究開発法人  
国立精神・神経医

所属研究機関長 職名 理事長

氏名 水澤 英洋



次の職員の令和 2 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 希少難治性筋疾患に関する調査研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 神経研究所 疾病研究第一部・部長  
(氏名・フリガナ) 西野 一三 ・ ニシノ イチゾウ

4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

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

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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

令和3年3月31日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東京医科大学  
所属研究機関長 職名 学長  
氏名 林 由起子

次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 研究課題名 希少難治性筋疾患に関する調査研究
- 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・主任教授  
(氏名・フリガナ) 林 由起子・ハヤシ ユキコ

4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

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

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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

令和 3 年 4 月 1 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立精神・神経医療研究センター  
所属研究機関長 職 名 理事長  
氏 名 中込 和幸



次の職員の令和 2 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

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

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。  
(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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



令和3年 3月16日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人大阪大学  
所属研究機関長 職名 大学院医学系研究科長  
氏名 森井 英

次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の  
ては以下のとおりです。

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

4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

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

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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

令和3年4月1日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 順天堂大学  
所属研究機関長 職名 学長  
氏名 新井 一

次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

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

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	順天堂大学 (2014111 号)	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

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

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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

令和 3 年 2 月 17 日

国立保健医療科学院長 殿

国立大学法人 名古屋大学  
機関名

所属研究機関長 職 名 大学院医学系

氏 名 門松 健治

次の職員の令和 2 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 希少難治性筋疾患に関する調査研究

3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学系研究科・教授

(氏名・フリガナ) 大野 欽司・オオノ キンジ

#### 4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

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

#### 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

#### 6. 利益相反の管理

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

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

令和3年3月3日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 公立大学法人奈良県立医科大学

所属研究機関長 職名 理事長

氏名 細井 裕司

次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 希少難治性筋疾患に関する調査研究

3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・教授

(氏名・フリガナ) 杉江 和馬・スギエ カズマ

#### 4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

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

#### 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

#### 6. 利益相反の管理

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

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

令和 3 年 3 月 18 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 熊本大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 原田 信志

次の職員の令和 2 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 希少難治性筋疾患に関する調査研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院生命科学研究部 ・ 准教授  
(氏名・フリガナ) 山下 賢 ・ ヤマシタ サトシ

4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

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

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。