

「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、Remudy・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て課題を抽出し、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

- 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.
- 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