

# I. 総合研究報告書

## 「希少難治性筋疾患に関する調査研究」

研究代表者：青木 正志

東北大学大学院医学系研究科 神経内科学分野 教授

### 研究要旨

本研究班は希少難治性筋疾患である、1. 周期性四肢麻痺、非ジストロフィー性ミオトニー症候群といった骨格筋チャンネル病、2. 先天性筋無力症候群、3. Schwartz-Jampel 症候群、4. Danon 病や過剰自己貪食を伴う X連鎖性ミオパチーなどの「自己貪食空胞性ミオパチー」、5. 封入体筋炎、6. 先天性ミオパチー、7. 縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー（GNE ミオパチー）、8. 眼・咽頭遠位型ミオパチー、9. 三好型ミオパチー（およびその他の遠位型）、10. マリネスコシェーグレン症候群、11. ベスレムミオパチー・ウルリッヒミオパチーの 11 の疾患群を対象としている。これまでに診断基準・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（血清、DNA、生検筋、線維芽細胞、筋芽細胞等）をあわせて収集することで、病態研究の基盤を整備してきた。

2020-2022 年度も各疾患に関し新規患者の診断を行うと共に、新規原因遺伝子発見に伴う診断基準の見直しと学会承認、自然歴の調査、Remudy・Rudy Japan といった筋疾患レジストリの発展・維持に寄与してきた。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も行い、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。特筆すべき点として、眼・咽頭遠位型ミオパチーについては新たな原因遺伝子についての臨床遺伝学的解析を行い、GNE ミオパチーについては臨床試験の遂行に患者登録の点で貢献した。筋疾患領域では共通したアプローチが有効であり、専門家が集まって議論する研究班での枠組みは有用である。一般に病期が長い疾患が多いため、長期に経過を追う必要があり、今後も継続した診断・患者調査が必要であると考えます。

### 研究分担者

- 西野 一三 (国立研究開発法人 国立精神・  
神経医療研究センター神経研  
究所 疾病研究第一部 部長)
- 林 由起子 (東京医科大学医学部 病態生理  
学分野 主任教授)
- 小牧 宏文 (国立研究開発法人国立精神・  
神経医療研究センタートラン  
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 (国際医療福祉大学 成田病院  
教授)

### 研究協力者

- 本橋 裕子 (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)
- 米川 貴博 (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)
- 漆葉 章典 (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 臨  
床開発部)
- 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)
- 松浦 徹 (自治医科大学医学部内科学講  
座 神経内科学部門 教授)

- 江浦信之 (奈良県立医科大学 脳神経内  
科)
- 佐々木良元 (桑名市総合医療センター 脳神  
経内科 部長)
- 久保田智哉 (大阪大学大学院医学系研究科  
保健学専攻 機能診断科学講  
座 臨床神経生理学研究室 准  
教授)
- 中村 治雅 (国立研究開発法人 国立精神・  
神経医療研究センター 臨床  
研究支援部 臨床研究支援室  
長)
- 森 まどか (国立研究開発法人 国立精神・  
神経医療研究センター病院  
神経内科 医長)
- 橋口 昭大 (鹿児島大学大学院医歯学総合  
研究科 神経内科・老年病学  
講師)
- 村田 顕也 (和歌山県立医科大学 脳神経内  
科 准教授)
- 山下 賢 (熊本大学大学院生命科学研究部  
神経内科学分野 准教授)
- 梶 龍兒 (NHO 宇多野病院 病院長)
- 織田友理子 (NPO 法人 PADM)
- 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)
- 樋口 逸郎 (鹿児島大学医学部保健学科理  
学療法学専攻基礎理学療法  
学講座 教授)
- 事務局
- 鈴木 直輝 (東北大学神経内科 助教)

## A. 研究目的

本研究班では希少難治性筋疾患である、1. 周期性四肢麻痺、非ジストロフィー性ミオトニー症候群といった骨格筋チャネル病、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 の疾患を対象とする。各疾患について、分担・協力施設で担当を定め、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・改訂、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継続して連携しつつ行ってきた。

**骨格筋チャネル病**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。ダイナミックコンセントの概念を実装したレジストリである Rudy Japan の構築を進めてきており、2023 年度は Rudy Japan に登録された骨格筋チャネル病患者を対象に、2018 年から 2021 年の QOL データを集積し、解析を行った。

**先天性筋無力症候群**に関しては本邦における先天性筋無力症候群の新規同定と、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。

**Schwartz-Jampel 症候群(SJS)**は、骨格筋と骨軟骨系に異常を呈し、細胞外マトリックス分子パルカンの機能部分欠損疾患であり、筋の自発持続収縮によるミオトニアと骨格病変を主症状とする全身疾患である。本疾患は効果的対症療法、根治療法が確立しておらず、かつ筋、骨格の症状から ADL を著しく障害する難治性疾患である。SJS の分子病態解明と画期的治療に向けた基礎研究の成果を活用するため、臨床診断・遺伝子診断を必要とする対象を調査する。

**自己食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きたす筋疾患で、筋鞘膜の性質を有する特異な自己食食空胞を特徴とする。AVM のうち、Danon 病は LAMP-2 の原発性欠損により発症する稀な筋疾患である。今回、2017 年の全国調査以降、新規に見出された症例を加え、Danon 病の遺伝子型と表現型について明らかにする。オートファジー

と相分離の多様な疾患発症への関与を踏まえ、本研究でオートファジーでの LAMP-2 複合体の形成機序の解明を目指す。

**封入体筋炎(sIBM)**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。

**Cytosolic 5'-nucleotidase 1A (cN1A または NT5C1A)**は骨格筋に発現する細胞質蛋白であり、アデノシンリン酸を加水分解し、細胞質内での核酸代謝に関与する。シェーグレン症候群 (SJS) および sIBM、抗 cN1A 抗体の関連性を明らかにすることによって、sIBM の診断および治療反応性における抗 cN1A 抗体の意義を解明する。

**先天性ミオパチー**では、筋生検による病理診断が行われる。近年では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) 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構築し、発展させる必要がある。

**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。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。将来的な治療の実用化に備え、引き続き新たな患者の同定や診療の手引きの作成を行ってきた。

本年度は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 バリエントについて遺伝学的特徴を解明するとともに、日本人患者の画像学的特徴をまとめることを目的とした。

**眼・咽頭遠位型ミオパチー**は LRP12 遺伝子、GIPC1 遺伝子、NOTCH2NLC 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。

本年度は CGG 繰り返し配列伸長が OPDM の病態を引き起こすメカニズムを解明することを目的とし、ロングリードシーケンスを用いたリピート配列の解析を目的とした。また、いまだ多数例での解析がない OPDM 患者の骨格筋画像の特徴を明らかにすることを目的とした。

**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。臨床・病理・遺伝学的背景を含めた症例の全数把握が重要である。

**Marinesco-Sjögren 症候群(MSS)**は、先天性白内障、小脳失調、精神遅滞、ミオパチーを臨床的特徴とする希少難病である。常染色体劣性の遺伝形式をとり、原因遺伝子 *SIL1* が同定されている。我々は 2011 年度難治性疾患政策研究事業で実施した MSS 全国調査、ならびに 2016 年度本研究班で患者追跡調査を実施し、長期にわたる臨床経過についての情報を得ることが出来た。本年度は、MSS の期経過を踏まえた臨床情報をまとめ、現在の診断基準と照らし合わせ、修正案を作成することを目的とした。また、新たに診断された症例についての情報共有も行った。

**ベスレム・ウルリッヒミオパチー**は VI 型コラーゲンをコードする *COL6A1*, *COL6A2*, *COL6A3* 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、今後の自然歴調査や臨床試験に向けてレジストリ構築が必要となっており、Remudy、Rudy Japan といったレジストリ整備を支援していくことも本研究班の目的の一つである。

## B. 研究方法

**骨格筋チャンネル病**では Rudy Japan に登録された骨格筋チャンネル病患者を対象に、2018 年から 2021 年の QOL データを集積し、解析を行った。また、本邦の骨格筋チャンネル病で非典型的な臨床症状を呈する症例について情報収集を行った。

**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 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しさ・即時性の確認を行った。新規患者同定のために、令和 4 年度は 1 例の新規 whole exome sequencing (WES) トリオ解析を行った。

**Schwartz-Jampel 症候群**では機能完全欠損である Silverman-Handmaker type of dyssegmental dysplasia (DDSH) との症状の

異同を検証し、パールカン欠損に起因する疾患スペクトラムを明らかにするため、全国の産婦人科、整形外科医との連携を強化した。これにより集積された症例情報から予想されるパールカン欠損疾患スペクトラムの観点を加え、更なる症例集積を進めるとともに、病態および有効的な治療法を検証した。結果の一部は患者細胞を使った in vitro の検証によって確認した。

**自己食食空胞性ミオパチー(AVM)**では Danon 病の特徴を見出すため、2017 年全国調査以降に、新規に国立・精神神経医療研究センターで見出された例と本邦で報告された例を加え、本邦での実態を明らかにした。また、プルダウンアッセイや共免疫沈降法を用いて、LAMP-2 複合体の構成因子の分子間相互作用を生化学的に評価した。近接依存性標識法で LAMP-2 の相互作用因子の分析も行った。

**封入体筋炎**については嚥下造影を含めた患者臨床情報・検体の集積およびそれを利用した解析研究を行った。次世代シーケンサーによる疾患感受性遺伝子の解析や国際共同研究での GWAS 解析、ヒト筋芽細胞を用いた疾患病態研究へのリソース活用も行った。

2015 年 6 月から 2022 年 3 月までに臨床的に sIBM が疑われた連続 570 名を対象とした。抗 cN1A 抗体は、血清サンプルを用いてセルベースアッセイ法により定性的に評価した。

**先天性ミオパチー**では対象は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。臨床情報データは定期的に更新予定であるが、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。

**縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー**については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、RNA seq、WGS、シアル酸濃度測定、構造解析を行った。また、66 名の CT 画像・MRI 画像より、各筋の Modified Mervuli score をまとめた。アセノイラミン酸の臨床試験に関しては、20 名の患者協力の下、日本で行った II/III 相臨床試験のデータを論文にまとめた。

**眼・咽頭遠位型ミオパチー**は遺伝学的に未診断である症例を対象に、OPDM の原因遺伝子として中国より新たに報告された RILPL1 における CGG リピート伸長を有す

る症例を検索した。さらに LRP12、GIPC1、NOTCH2NLC 異常による OPDM と診断した 54 症例の骨格筋 CT・MRI 画像を用いて、体幹・下肢筋の脂肪置換の程度を Modified Merguli Score で測定し、統計学的に解析した。

三好型ミオパチーについては次世代シーケンサーを用いた診断を継続して行った。臨床症状・筋病理と併せて、情報を蓄積している。

**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 2020 年に追跡調査を実施した。得られた長期経過情報をまとめ、現在の診断基準と照らし合わせた。新たに 1 例の新規患者が見出され、臨床情報を共有した。

ベスレム・ウルリッヒミオパチーについては 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 家系 147 症例を対象とした。遺伝子解析は WES、ターゲットリシーケンスまたは cDNA の解析後にサンガーシーケンスにより、COL6A1、COL6A2、COL6A3 のバリエーションを検索した。対象例の臨床症状、筋病理所見、変異情報を検討した。

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

#### （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、ネットワークから遮断された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、必要時更新している。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。英国 UCL との国際共同研究についても倫理承認を受けている。

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

## C. 研究結果

対象疾患である 1. 周期性四肢麻痺、非ジストロフィー性ミオトニー症候群といった骨格筋チャンネル病、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・検討を行ってきている。

**骨格筋チャンネル病**では RUDY Japan に 2017 年 12 月から 2021 年 12 月までに登録された 24 名の骨格筋チャンネル病参加者より回答を得た。病型別では先天性ミオトニー 11 名、ナトリウムチャンネルミオトニー 2 名、先天性パラミオトニー 4 名、高カリウム性周期性四肢麻痺 1 名、低カリウム性周期性四肢麻痺 5 名、Andersen-Tawil 症候群 1 名であった。気温上昇により症状が増悪する高カリウム性周期性四肢麻痺の家系を見出した。SCN4A 遺伝子にヘテロ接合性ミスセンス変異 (c.2375T>G、p.Val792Gly) を認め、骨格筋ナトリウムチャンネルの細胞質側のインナーポア変異であることが分かった。筋チャンネル病診療の手引き第 2 版が日本神経学会の学会承認を得た。

**先天性筋無力症候群**に関しては、2022 年に発表された論文などさらに 85 報を追加して 439 報の参考文献を引用した「先天性筋無力症候群の診療の手引き」案を作成し 2023 年 3 月の段階で日本神経学会の承認を待っている。

**Schwartz Jampel 症候群**では小児神経科、遺伝学、産婦人科、整形外科領域の広報活動、情報交換により、パールカン遺伝子変異をもつ症例として SJS1 例の診療依頼、Dyssegmental dysplasia 5 例の情報提供があった。

**自己食空胞性ミオパチー**では本邦で 26 家系 48 例 (男性 24 例、女性 24 例) を把握している。4 家系で新規の遺伝子変異を認めた。心筋症は全例で呈したが、軽症 3 例では、LAMP-2 遺伝子の選択的スプライシングされたエクソン 9b にヘミ接合変異を有していた。分子病態としては LAMP-2 と G3BP1 の直接的な相互作用は確認できず、LAMP-2 複合体には他因子の関与が示唆された。近接依存性標識法により細胞内で LAMP-2 に近接するビオチン化蛋白が確認でき、オートファジー制御に関与する複合体構成因子が含まれる可能性がある。

**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。**Crycopharyngeal bar** が嚥下障害を伴う症例で見られ、臨床病型と相関することを報告した。ミトコンドリア病態や GDF15 との関係についても検討した。筋芽細胞を用いた研究では TDP-43 の細胞質への局在異常を見出し、RNA-seq 結果についても解析を進めた。

2011 年 ENMC IBM 診断基準を満たした 365 名のうち、27 名が生検と血清学的検査に基づいて SJS と診断されたのに対し、338 名は SJS の合併が否定もしくは十分に検索されていなかった。SJS 合併群では、女性比率、BMI、握力左右差、CK に有意差が見られた。さらに、cN1A 抗体陽性患者の割合は、SJS を合併群と非合併群の間で同様であった。cN1A は、PM や NA では細胞質に局在したが、IBM では高頻度に筋形質膜に局在した。

**先天性ミオパチー**では登録体制の整備・構築を整え、2016 年 9 月より登録開始とした。これまでに先天性筋疾患としては 77 名、先天性ミオパチーとしては 33 名の登録があった。協力施設数は 51 であり、協力医師数は 75 名であった。先天性ミオパチー 33 名のうち、ネマリンミオパチーが最も患者数が多く (9 名)、ついでミオチュブラーミオパチー (8 名)、セントラルコア病 (4 名) であった。ネマリンミオパチーとミオチュブラーミオパチーは人工呼吸器や経管・胃瘻栄養が必要となる割合が高く、セントラルコア病では全例、これらの医療デバイスは不要であった。

**縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー**に関しては日本人患者で 2 番目に頻度が高い c.620A>T (p.D207V) について解析したところ 78 歳で筋症状のない健康なホモ接合体がみつかった。一般日本人集団でのアレル頻度より、ホモ接合体の大半は発症しないと考えられた。本バリエントのシアリル化は軽度に低下していた。構造解析より、本バリエントは活性部位には関わっておらず、酵素間の基質の受け渡しやオリゴマー化が部分的に障害されていることが分かり、結果をまとめ、論文報告した。Modified Merguli score は、発症 5 年以下では、GA より GE・GI が高い例が 94.1%、GC より TA が高い例が 69.6% であり、腰部脊柱筋で外側が内側より罹患している例が 100% であった。発症 6-15 年以内は 77.8% 肩甲下筋が棘下筋と比し脂肪置換されており、上記が GNE ミオパチーの典型的な画像所見と考えられた。アンケートでは睡眠時無呼吸症候群 (男性 16.3%、女性 6.6%) および特発性血小板減少症 (4.1%) の頻度が高かった。

アセノイラミン酸の日本での II/III 相試験に関しても結果を論文に報告した。有効性が示唆される結果であった。

**眼・咽頭遠位型ミオパチー**の 159 例の遺伝学的に未診断なコホートにおいて、RILPL1 における CGG リピート伸長を有する症例は認めず、これを論文報告した。筋病理、皮膚病理における核内封入体の分布は、OPDM

と OPMD で異なっており、さらに OPDM の原因遺伝子異常によっても異なっていた。原因遺伝子間に共通して腓腹筋内側頭、ヒラメ筋が早期に障害され前脛骨筋、長趾伸筋がそれに次いだ。OPMD と比較すると、大内転筋や中殿筋・小殿筋が相対的に保たれていた。

**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。2022 年 11 月時点で 229 家系に 92 種以上の変異を見出している。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。

**Marinesco-Sjögren 症候群(MSS)**は新規に登録された 1 名を加えた SIL1 変異を有する MSS 患者計 27 例の臨床情報をまとめた。本邦で最も多い SIL1 c.936dupG (p.L313fsx39)は 47/54 chromosome (87%)となった。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。ミオパチーは緩徐進行性で 30 歳頃までに車椅子が必要となることが多いが、寝たきりにはなりにくい。筋生検を施行した場合、100%に縁取り空胞を認める。50~60 歳代でも呼吸機能、心機能障害をきたしにくい、比較的予後良好の疾患である。

**ベスレム・ウルリッヒミオパチー**での COL6A1、COL6A2、COL6A3 の変異は、それぞれ 75、51 例、24 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 1 例、COL6A2 に 9 例、COL6A3 に 1 例であった。片側変異 136 例での変異は、ミスセンスが 80 例 (うちトリプルヘリカルドメインのグリシン置換 70 例)、スプライシングが 45 例、in-frame 小欠失が 7 例、エクソン単位の欠失が 4 例であった。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。

## D. 考察

診断基準の作成については**封入体筋炎**をはじめとした各対象領域で作成・検証することができている。診断ガイドラインに関しては、全国調査等を通じてその妥当性について検討を続ける。GDF15 や NT5C1A 抗体などの液性バイオマーカー、CPB など画像バイオマーカーについての臨床的意義については継続的な解析が重要である。嚥下障害への対応に関しては手術、バルーン拡張術などの対処が考えられる。細胞質への異常局在を呈し

た TDP-43 の意義については分子病態学的な追加検討が必要である。

封入体筋炎において抗 cN1A 抗体と SJS に明確な関連性は示されなかった。SJS 合併および非合併例の間で、抗 cN1A 抗体陽性の頻度に有意差はみられず、抗 cN1A 抗体の診断的意義は同様と考えられる。SJS 合併例の治療反応性は明確ではなく、さらなる前向き

の評価が必要である。**骨格筋チャンネル病**は Rudy Japan によるデータ収集により、骨格筋チャンネル病の経時的な QOL 変化を捉えることができた。このような同一参加者の経時変化を見たデータは、他にはなく貴重である。今後、病型ごとや年齢ごとにみたサブ解析をすることで、骨格筋チャンネル病の QOL に影響を与える因子の抽出を目指す。骨格筋チャンネル病の表現型の多様性に注目した実態把握調査を進めることが重要である。

**先天性筋無力症候群**では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。網羅的な先天性筋無力症候群の診療の手引き案を作成した。機械学習法によるミスセンス SNV の病原性予測ツール

InMeRF とイントロン 3' 末端の病原性変異解析ツール IntSplice2 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ウェブサービスプログラムの運用を続ける。

**Schwartz -Jampel 症候群(SJS)**は希少性疾患であることから、診断・治療両面において、更なる臨床データ解析とともに、パールカン遺伝子変異に基づく分子学的検証が必要と考えられた。また SJS は ADL が障害される一方、生命予後は保たれることから、合併症リスクに関しても情報共有することが必要であると考えられた。

**自己貪食空胞性ミオパチー(AVM)**では LAMP-2B が LAMP-2 の生体内での機能上重要とされるが、9b 変異が臨床症状の軽減と関与することとの機序は不明である。相分離因子である G3BP1 と LAMP-2 の直接的な相互作用は確認できなかったが、オートファジー制御に関与する LAMP-2 複合体構成因子の存在を指摘できた。今後は、さらなる病態解明に向けて、LAMP-2 の発現解析や相分離制御とオートファジーの関連について研究を進めていく。

**先天性ミオパチー**では今後、新規治療法の開発や治験実施、自然歴調査等を含む臨床研究の必要性が生じてくると考えられ、また、疾患に関わる患者会や家族会などの支援団体からの期待も高まる場所である。実際にミオチューブラーミオパチーに対する遺伝子治療

薬の臨床試験が実施されている (NCT03199469)。将来的な展望を視野に入ると、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。

課題としては疫学調査としての網羅性を強化するために、一般的な広報活動とともに、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実施すべきことである。

今後、臨床試験・治療・疾患に関する情報提供、患者コミュニティ構築支援、臨床試験患者リクルート、患者数・自然歴把握、製薬への投資誘致、一般市民への情報公開を進める。

**縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチーの c.620A>T(p.D207V)** バリエントでは活性部位が保たれており、オリゴマー化を修飾する等低分子化合物で治療可能な可能性が示唆された。また、本バリエントのホモ接合体は、GNE 遺伝子領域は同一であり、環境因子等によるオリゴマー化の程度の差で発症の有無が異なると考えられた。下垂足が典型的初発症状とされているが、4分の1の症例では下腿前面が後面より保たれており、下垂足を呈さない症例でも GNE ミオパチーを鑑別に挙げる重要性が示唆された。

アセノイラミン酸に関しては、今後、規制当局と相談し、薬事申請を進めていく。

**眼・咽頭遠位型ミオパチー**に関して、RILPL1 異常は認めず、本邦においては極めて稀である可能性が示唆された。自然歴を反映した骨格筋画像の特徴を明らかにしたことは、診断の一助となるだけでなく、予後予測やリハビリテーション、さらには将来の治療における有用な指標になると考えられる。

**三好型ミオパチー**に関しては既に解析した症例で、従来の解析方法で検出できていなかった *dysferlin* 遺伝子の変異の検出や、遠位型ミオパチーと類似の臨床・病理像をとる。他の筋関連遺伝子での変異が次世代シーケンサーを用いた検討で検出されてきている。今後も臨床遺伝学的解析を継続していく。

**Marinesco-Sjögren 症候群(MSS)**に関しては新たな症例が見出され、本邦における common mutation の頻度がさらに増加した。MSS の長期経過や軽症例の存在を踏まえ、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**は BM・UCMD への免疫染色で SSCD を認めることは変異のほとんどを占めるトリプルヘリカルドメインの変異を示唆するため、免疫染色は変異の検索の際に有用である。また、BM では THD 以外の割合が比較的多く、IHC

normal 例も一定数存在していた。検出されたバリエントが THD 外に位置し、かつこれまで報告がないバリエントの場合では、その解釈については非常に難しい場合があり大きな課題といえる。BM 診断数が著しく少なく、未診断の BM が多く存在する可能性が考えられる。

## E. 結論

上記のように各疾患に関して、新規患者の診断を行うと共に、診断基準の整備と学会承認、自然歴の調査、レジストリの発展などに寄与している。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。海外を含めた治療の動向もアップデートし情報提供していく。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。

筋疾患領域では共通したアプローチが有効であり、専門家が集まって議論する研究班での枠組みは有用である。一般に病期が長い疾患が多いため、長期に経過を追う必要があり、今後も継続・連携した診断・患者調査が必要であると考えられる。

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表

1. Suzuki N, Mori-Yoshimura M, Katsuno M, Takahashi MP, Yamashita S, Oya Y, Hashizume A, Yamada S, Nakamori M, Izumi R, Kato M, Warita H, Tateyama M, Kuroda H, Asada R, Yamaguchi T, Nishino I, Aoki M. Phase II/III Study of Aceneuramic Acid Administration for GNE Myopathy in Japan. J Neuromuscular Dis. 2023 (in press)
2. Takahashi T, Li Y, Chen W, Nyasha MR, Ogawa K, Suzuki K, Koide M, Hagiwara Y, Itoi E, Aizawa T, Tsuchiya M, Suzuki N, Aoki M, Kanzaki M. RSPO3 is a novel contraction-inducible factor identified in an "in vitro exercise model" using primary

- human myotubes. *Sci Rep.* 12(1):14291, 2022.
3. Ishigakii K, Ikeda R, Suzuki J, Hirano-Kawamoto A, Ohta J, Kato K, Izumi R, Suzuki N, Aoki M, Kawase T, Katori Y. Patulous Eustachian Tube Patients with Oculopharyngeal Muscular Dystrophy. *Otol Neurotol.* 43(4):e442-e445, 2022.
  4. Long-term outcomes after surgery to prevent aspiration for patients with amyotrophic lateral sclerosis. Soga T, Suzuki N, Kato K, Kawamoto-Hirano A, Kawauchi Y, Izumi R, Toyoshima M, Mitsuzawa S, Shijo T, Ikeda K, Warita H, Katori Y, Aoki M, Kato M. *BMC Neurol.* 2022;22:94.
  5. Patulous Eustachian Tube Patients With Oculopharyngeal Muscular Dystrophy. Ishigakii K, Ikeda R, Suzuki J, Hirano-Kawamoto A, Ohta J, Kato K, Izumi R, Suzuki N, Aoki M, Kawase T, Katori Y. *Otol Neurotol.* 2022;43:e442-445.
  6. Feeder-supported in vitro exercise model using human satellite cells from patients with sporadic inclusion body myositis. Li Y, Chen W, Ogawa K, Koide M, Takahashi T, Hagiwara Y, Itoi E, Aizawa T, Tsuchiya M, Izumi R, Suzuki N, Aoki M, Kanzaki M. *Sci Rep.* 2022;12:1082.
  7. Anti-NXP2 antibody-positive dermatomyositis developed after COVID-19 manifesting as type I interferonopathy. Okada Y, Izumi R, Hosaka T, Watanabe S, Shijo T, Hatchome N, Konishi R, Ichimura Y, Okiyama N, Suzuki N, Misu T, Aoki M. *Rheumatology (Oxford).* 2021:keab872.
  8. A rare case of sporadic inclusion body myositis and rheumatoid arthritis exhibiting ectopic lymphoid follicle-like structures: a case report and literature review. Konomatsu K, Izumi R, Suzuki N, Takai Y, Shirota Y, Saito R, Kuroda H, Aoki M. *Neuromuscul Disord.* 2021;31:870-876.
  9. Reduced PHOX2B stability causes axonal growth impairment in motor neurons with TARDBP mutations. Mitsuzawa S, Suzuki N, Akiyama T, Ishikawa M, Sone T, Kawada J, Funayama R, Shirota M, Mitsunashi H, Morimoto S, Ikeda K, Shijo T, Ohno A, Nakamura N, Ono H, Ono R, Osana S, Nakagawa T, Nishiyama A, Izumi R, Kaneda S, Ikeuchi Y, Nakayama K, Fujii T, Warita H, Okano H, Aoki M. *Stem Cell Reports.* 2021;16:1527-1541.
  10. A novel deletion in the C-terminal region of HSPB8 in a family with rimmed vacuolar myopathy. 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. *J Hum Genet.* 2021;66:965-972.
  11. 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.
  12. 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, 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, 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.

13. 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.

14. 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.

15. 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.

16. 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.

17. 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.

18. 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

## II. 分担研究報告書

## 遠位型ミオパチーおよびベスレムミオパチー・ウルリッヒ型先天性 筋ジストロフィーの実態解明

研究分担者：西野 一三<sup>1)</sup>  
共同研究者：斎藤良彦<sup>1)</sup>、江浦信之<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。

以下、10 ポイント

### 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った。そこで、妊娠・出産合併症について、Remudy 登録患者へ調査を行い、妊娠・出産の経過は概ね良好だが切迫流産の頻度が高いこと、産後 1 年以

内に発症した例が6例いることを昨年度報告した。本年度は筋症状以外の全身合併症に関する実態を明らかにする。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、日本人患者での画像所見をまとめることを目的とした。

OPDM は *LRP12* 遺伝子、*GIPC1* 遺伝子、*NOTCH2NLC* 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。令和2・3年度は *LRP12* 遺伝子異常による OPDM (OPDM\_LRP12) の国内多数例解析を、*NOTCH2NLC* 遺伝子異常による神経症状を合併した OPDM 例の報告を行った。令和3・4年度は核内封入体に着目した OPDM の筋病理・皮膚病理の解析および骨格筋画像の特徴を明らかにすること、またロングリードシーケンスを用いたリピート配列の解析からリピート伸長による病態形成の解明を目的とした。

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、RNA

seq、WGS、シアル酸濃度測定、構造解析を行った。

2. GNE ミオパチーと診断された 66 名の CT 画像・MRI 画像より、各筋の Modified Mearli score をまとめた。
3. 当施設で、*LRP12*、*GIPC1*、*NOTCH2NLC* 異常による OPDM と診断した症例の筋病理・皮膚病理解析を行った。
4. 当施設で遺伝学的に未診断である OPDM159 症例を対象に、OPDM の原因遺伝子として中国より新たに報告された *RILPL1* における CGG リピート伸長を有する症例を検索した。
5. 当施設で、*LRP12*、*GIPC1*、*NOTCH2NLC* 異常による OPDM と診断した 54 症例の骨格筋 CT ・ MRI 画像を用いて、体幹・下肢筋の脂肪置換の程度を Modified Mearli Score で測定し、統計学的に解析した。
6. ロングリードシーケンスを用いて、計 87 例の OPDM 患者の *LRP12*、*GIPC1*、*NOTCH2NLC* におけるリピート配列を解析した。
7. 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 家系 147 症例を対象とした。遺伝子解析はエクソームシーケンス、ターゲットリシーケンスまたは cDNA の解析後にサンガーシーケンスにより、*COL6A1*、*COL6A2*、*COL6A3* のバリエーションを検索した。対象例の臨床症状、筋病理所見、変異情報を検討した。

## C : 研究結果

1. 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。

本バリエントを有するホモ接合体患者は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。一般日本人集団でのアレル頻度より、ホモ接合体の大半は発症しないと考えられた。発症した3名へのハプロタイプ解析・CNV解析・RNAseqではGNE遺伝子を含めシアル酸代謝経路の遺伝子に異常はなかった。一方、本バリエントのシアリル化は軽度に低下していた。構造解析より、本バリエントは活性部位には関わっておらず、酵素間の基質の受け渡しやオリゴマー化が部分的に障害されていることが分かり、結果をまとめ、論文報告した。

2. 日本人 GNE ミオパチー患者の 62.4% (126/198 名) より回答があった。内、睡眠時無呼吸症候群(男性 16.3%、女性 6.6%) および特発性血小板減少症 (4.1%) の頻度が高かった。精神疾患やその他は頻度が高い合併症はなかった。
3. GNE ミオパチー患者の Modified Mergul score は、発症 5 年以下では、GA より GE・GI が高い例が 94.1%、GC より TA が高い例が 69.6% であり、腰部脊柱筋で外側が内側より罹患している例が 100% であった。発症 6-15 年以内は 77.8% 肩甲下筋が棘下筋と比し脂肪置換されており、上記が GNE ミオパチーの典型的な画像所見と考えられた。
4. 筋病理、皮膚病理における核内封入体 (INI) の分布は、OPDM と OPMD で異なっており、さらに OPDM の原因遺伝子間によっても異なっていた。すなわち、OPMD では、筋核に一致した p62 陽性 INI の頻度が OPDM に比較して高く

(>5%)、*NOTCH2NLC* 異常による

OPDM では、*LRP12*、*GIPCI* と比較して、間質の INI が高頻度にみられ、これを論文報告した。また皮膚病理では、汗腺細胞や脂肪細胞、線維芽細胞における INI は、OPDM でみられたが、OPMD ではみられず、論文で報告した。

5. 159 例の遺伝学的に未診断な OPDM コホートにおいて、*RILPL1* における CGG リピート伸長を有する症例は認めず、これを論文報告した。
6. 骨格筋画像では、OPDM では原因遺伝子間に共通して腓腹筋内側頭、ヒラメ筋が早期に障害され前脛骨筋、長趾伸筋がそれに次いだ。OPMD と比較すると、大内転筋や中殿筋・小殿筋が相対的に保たれていた。
7. OPDM 患者における CGG リピートの長さ、および配列は患者間・患者内で多様性に富んでいた。
8. *COL6A1*、*COL6A2*、*COL6A3* の変異は、それぞれ 75、51 例、24 例に認められた。両アレルにバリエントを持つものは *COL6A1* に 1 例、*COL6A2* に 9 例、*COL6A3* に 1 例であった。片側変異 136 例での変異は、ミスセンス: 80 (うちトリプルヘリカルドメインのグリシン置換: 70)、スプライシング: 45、in-frame 小欠失 7、エクソン単位の欠失: 4 であった
9. *COL6A1*、*COL6A2*、*COL6A3* の変異は、それぞれ 72、51 例、24 例に認められた。両アレルにバリエントを持つものは *COL6A1* に 1 例、*COL6A2* に 9 例、*COL6A3* に 1 例であった。片側変異 136 例での変異は、ミスセンス: 80 (うちトリプルヘリカルドメインのグリシン置換: