

みなさん、こんにちは。

先日、第12回ゴールドコンサート（障がいをもつミュージシャンの音楽コンテスト <https://gc.npojba.org/12>）のリーフレットを送っていただきました。Jes Rahbek 先生から教えてもらったデンマークのグリーンコンサートに比肩する素晴らしい取り組みです。

Remudy には、自分と同じ病気で苦しむみんなのために新しい治療を一日も早く届けて欲しい、という思いが詰まっています。Remudy 通信第2号(2011年)の編集後記に込められたメッセージです。この4年の間に研究が進みました。ナンセンス変異によるDMDを対象とした治療薬 Translarna®はドイツ他7カ国で発売がはじまりました。英国では患者支援団体が保険収載を強く希望しているというニュースが流れています。BioMarin社は、ジストロフィンのエクソン51スキップ薬・DrisapersenをFDA（米国医薬食品局）に新薬としての承認申請を行っており、EMA（欧州医薬品庁）にも承認申請を行うと発表しています。

Santhera社は、FDAとIdebenoneの新薬申請の事前相談を進めており、第III相試験の結果とCINRGの自然歴研究の結果を比較検討しています。FDAは、これに先立ち、DMDの治療薬開発についてガイドラインのドラフトを公開し意見を募っています。この中で希少疾患の臨床試験における自然歴研究の重要性が規制当局の立場から強く打ち出されることは注目に値します。

この夏、希少疾患登録ワークショップに加えて、MDCTNワークショップ、筋強直性ジストロフィー臨床研究班（松村班）ワークショップ・市民公開講座、遺伝子解析に関するミーティングなど刺激あふれるイベントに参加させていただき、私自身もとても勉強になりました。Remudyの研究班では遺伝子解析のあり方を進展させ、またベッカー型筋ジストロフィー、ジストロフィンパチー女性患者（保因者）さんの疫学を明らかにすることにも取り組んでいます。

ミオパチー（セントラルコア病）の患者さんから登録に関するお問い合わせをいただきました。Remudyの厚生労働省科学研究費補助金「難治性筋疾患の疫学・自然歴の収集および治療開発促進を目的とした疾患レジストリー研究」班でミオパチー登録の準備も専門家と相談しながら進んでいます。またNCNPではRemudyの安定した運営の継続のため、開発企業の方々からご支援いただけるように関係各所との調整を進めております。

今回のRemudy通信も充実した内容でお届けいたします。どうぞ紙面をお楽しみください。

木村 円



イベントのパンフレット

第3回希少疾患登録ワークショップの報告

国立精神・神経医療研究センター TMC 木村 円

2015年7月17日、国立精神・神経医療研究センターユニバーサルホールで、松山先生の指定研究班とRemudyの二つの研究班の共同で「第3回希少疾患登録ワークショップ」を開催しました。100名を超えるたくさんの方にご参加頂き大盛況でした。台風11号の風雨の中、ご参加頂いた方々すべての皆様にご協力いただき感謝申し上げます。

まずRemudy運営委員会委員長の武田伸一神経研究所所長のご挨拶で「自分と同じような病気で苦しむみんなのために」という言葉が心に刻み込まれました。プログラムに沿って、Remudyの登録（木村）と遺伝子解析の現状（三橋先生）、ウェブ登録システムの説明（佐藤さん）、患者からの期待（本田さん：写真右）、国際的な動向と、iConquerMSプロジェクト（Marcia Keanさん：写真左）、Matchmaker Exchange（Michael Brudno先生）、

開会のご挨拶の様子（武田伸一先生）



Marcia Keanさん（左）に質問する本田さん（右）



新しい指定難病（前田先生）、希少難病の創薬について（大倉さん）、特別講演：希少疾患のゲノム研究を進める新しい仕組み（加藤先生）、希少疾患の試験デザイン（飛田先生）、規制当局からみたレジストリーへの期待（本多先生）について、熱いディスカッションが飛び交いました。希少疾患の治療薬開発、指定難病の整備体制、国際的な協調について最先端の情報を、参加の皆さんと共有ができました。ディスカッションの中で浮かび上がってきた3つのキーワードは、患者自身の主体的な参加、Global alliance: GA4GH、クリニカルイノベーションネットワーク(CIN)

です。これを強く意識しながら私たちも研究に取り組んで参ります。改めて、ご参加いただきました皆さまに心より感謝いたします。

※詳細なまとめは、リニューアルされたRemudyのウェブサイトからもダウンロードできますので、ご覧ください。

【 Remudy 】
↓
【お知らせ・医療情報】
↓
【 イベントのご案内 】



座長・演者の方々



秋丸先生／佐藤さん／本田さん／木村先生／本多先生／加藤先生／中村先生／水島先生／飛田先生／大倉さん

急性期病院での筋ジストロフィー診療と、骨格筋量測定方法の開発

(独)労働者健康福祉機構 横浜労災病院 神経内科・神経筋疾患部 中山 貴博 <http://www.yokohamah.rofuku.go.jp/>



はじめまして。私は横浜労災病院神経内科・神経筋疾患部の中山貴博と申します。筋ジストロフィー小牧班に2011年より参加させて頂いております。

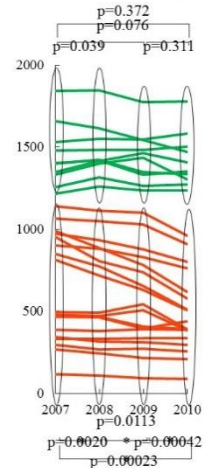
横浜労災病院は横浜市の地域医療支援病院として機能し、救急救命センターを擁する急性期病院です。神経内科は脳卒中の急性期治療を主として機能するほか、パーキンソン病、多発性硬化症などの神経難病の患者さんも多数通院されております。また、神奈川県東部には国立病院機構などの筋ジストロフィーの治療を主として行っている病院がないこと、当院が開設当時の井上聖啓先生(元 慈恵会医科大学神経内科教授)が末梢神経障害、筋疾患の診療にも力を注いでいたため、多数の筋ジストロフィー患者さんが通院しています。現在、10名ほどのデュシェンヌ型筋ジストロフィー患者さんの他、筋強直性ジストロフィー、顔面肩甲上腕型筋ジストロフィーなどの成人型筋ジストロフィーや先天性ミオパチーの患者さんが多数通院し、肺炎の治療や人工呼吸器導入などを入院で実施しています。

患者さんは、筋ジストロフィーの専門病院の外来にも通院して頂いていることが多いです。また炎症性筋疾患の患者さんは、リウマチ・膠原病内科と共同

して診察しております。当院は多列型のCTや3テスラの高磁場MRIを有するため、筋ジストロフィー患者さんに対しても画像検査を容易に行えます。この利点から、筋ジストロフィー患者さんのCTやMRIを用いた画像的検討だけでなく骨格筋量を検討し、数年間の骨格筋量の減少をCTで評価可能であることを、成人の筋ジストロフィー患者さんで示すことができました。この技術は、CTによる被曝の問題はありますが、デュシェンヌ型筋ジストロフィー患者さんに対しても応用可能で、治療の効果判定にも利用できると考えております。

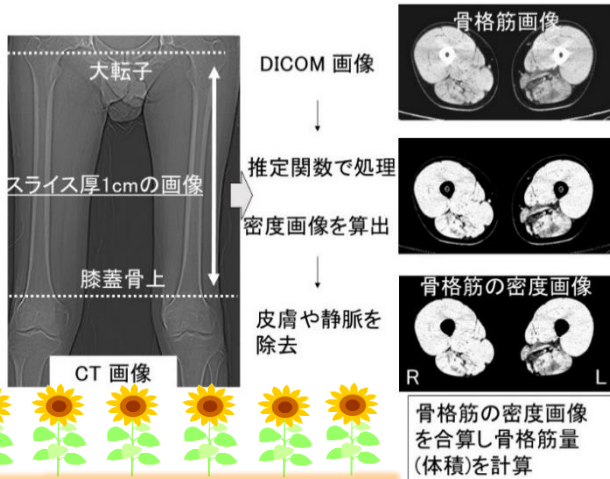
現在MRIを用いた骨格筋量の測定や、体重計のメーカーであるタニタと共同して、生体インピーダンス法を用いた骨格筋の量的・質的評価ができる装置を開発中です。この装置は簡便に骨格筋の評価ができるため、治療の効果判定にも使用できるのではないかと考えております。

筋ジストロフィー専門病院の先生方のお役に立てればと診療と研究に邁進中です。



歩行障害を訴えない患者では、増減は明らかではない。

歩行障害を訴える全ての患者で、骨格筋肉量は明らかに減少。



World Muscle Society 2014 (ベルリン)での発表



内山さん (タニタ) 久留先生 (鈴鹿病院) 村上先生 (女子医科大学小児科) 中山先生 (横浜労災病院)

体外式陰圧人工呼吸器

(独)国立病院機構 あきた病院
元・筋ジストロフィー臨床研究班班長 石原 博幸

筆者が医学部を卒業した当時の1970年頃はまだ呼吸不全の治療には気管切開による人工呼吸が有効であることはわかってはいたが、発声できないことや一日中ベッドに臥床して天井のみを見ているという生活を患者さんに強いることは私にはできず、悶々としていた。

1981年に体外式陰圧人工呼吸器(CR)によるDMD呼吸不全患者の治療が紹介された。1920年代に考案されてポリオ治療に使われた鉄の肺の小型版である。この論文をみて非侵襲的(気管切開が不要な)治療法で、神経筋疾患患者に適した呼吸器であると思い1983年にアメリカの呼吸器会社に手紙を出したところエマーソンという会社から、おまえに売ってやろうという返事が返ってきた。しかしどうやって輸入したらよいかかわからず、また輸入代金もなく困っていた。

この話を聞いて、入院患者H君のお母さんが宗教団体に掛け合せて資金を工面してくれた。輸入代理店もみつき、呼吸器が到着したのは1983年12月だった。翌月からH君の治療を開始した。H君はその後、16年間CRのみで治療を続けることができた。CRは一台しかなかったが、呼吸不全患者は多いため、この一台で複数の患者を治療したところ、夜中に「苦しいから。あちらの患者に今つけている呼吸器をはずして、自分につけて」といわれて困ったことを記憶している。その後保護者が金を工面して、少しずつCR台数を増やして

いったが、それでも台数が不足して、どうしようもなくある保護者と私で折半して1台購入したこともあった。最初の頃は安かったのでポケットマネーでも何とか購入できたのである。その後CR治療患者に急死が多いことに気づき、自信喪失してCR治療をあきらめようかと考えていたときに当時の保護者会長に「皆感謝しているのでCR治療をつづけて」と励まされハツとして、「自分がくじけたら患者の生命はどうなるのか」と反省した。急死例を解剖している際に肺が一部黒くなっていることに気がつき病理医に相談したら出血性肺梗塞だといわれた。よく見てみると他の患者にも肺梗塞がたくさん見つかった。解剖しているのに見逃していたのである。現在では脱水が原因ではないかということにおちつき、現在は水分補給を十分するようにして肺梗塞はすくなくなっているようである。

このように、たくさんの方の援助によって呼吸器治療がはじまったのである。その後1990年に大竹進医師が鼻マスクによる治療法を導入して、現在の呼



CR装着中

吸器治療が完成した。この経緯についてはすでにこの欄で大竹進医師が書いてあるので、機会があれば是非一読していただければ幸いです。(Remudy通信8号参照)

(独)国立病院機構 あきた病院 ホームページ
http://akitahp.jp/AkitaHP_top.html



GNEミオパチーの研究

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 野口 悟

こんにちは、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の野口と申します。GNE ミオパチーの研究をしています。

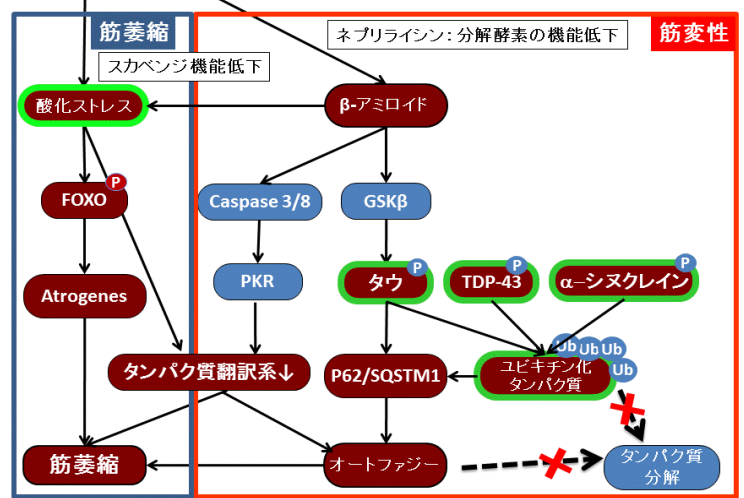
この疾患は遠位型ミオパチーの一つで、日本では縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチーと呼ばれていた疾患です（Remudy 通信 第 8 号 森まどか先生の記事）。2001 年の GNE ミオパチーの原因が GNE 遺伝子の変異であることが発見されましたが、この発見は非常に驚くべきことでした。なぜなら、GNE は細胞にある糖の一つであるシアル酸の合成に関わる酵素ですが、当時、シアル酸と筋肉の病気を結びつけるものは全くありませんでした。私たちは、まず、GNE ミオパチー患者さんで、変異した GNE 酵素の機能を調べるとともに、患者さんの筋サンプルでのシアル酸の低下の証拠をつかむことから始めました。患者さんの筋肉では確かにシアル酸が減っており、モデル動物を用いた研究では、シアル酸を投与することで発症を抑制できることを報告してきました（Remudy 通信 9 号 西野一三先生の記事）。この報告をもとに、日本、アメリカ、イスラエルにて治験が行われています（Remudy 通信 第 10 号 加藤昌昭先生の記事）。シアル酸の低下がこの疾患の原因であることは示しましたが、それでは、なぜ、シアル酸の低下が、骨格筋の筋力低下や筋が痩せていく原因となるのでしょうか？私たちのグループの研究結果から、シアル酸の



低下は、以下の 3 つのことに関連して、発症に関わる可能性がわかってきました。1 番目は、GNE ミオパチー筋の筋萎縮（骨格筋が細くなること）です。この筋萎縮に酸化ストレスがかかっている可能性を見出し

ています。細胞内のシアル酸は、骨格筋が働く時に生じる活性酸素種の除去に働きますが、GNE ミオパチー筋では活性酸素種の除去が不十分であると思われます。2 番目は、シアル酸が付加できないことによる糖タンパク質の構造変化です。構造変化したタンパク質は不安定化し、分解系が促進されます。3 番目は、GNE ミオパチー筋に蓄積しているアミロイドというタンパク質の分解がうまく出来ないことです。この分解にはネプリライシンというタンパク質分解酵素が働いていますが、このネプリライシンの活性化にはその糖鎖部分にシアル酸が付加されることが必須です。事実、GNE ミオパチーモデルマウスでは、ネプリライシン活性の低下が認められています。以上の知見は、GNE ミオパチーでみられる症状をうまく説明することができるばかりでなく、新しい治療法の標的となります。私たちは、現在、このような発症メカニズムに基づく、症状が進んだ骨格筋の機能を回復させるような治療法の開発に取り組んでいます。

低シアル酸 GNEミオパチー骨格筋の分子病態理論



ジストロフィン異常症の患者さん・ご家族の方にアンケート調査

国立精神・神経医療研究センター 病院 神経内科 森まどか

このたび、Remudy に登録されている 20 歳以上、かつ 13 歳までで歩行可能なジストロフィン異常症（Becker 型および中間型）の患者さんにアンケート調査を行うことになりました。

私たちの経験および国立精神・神経医療研究センター病院での研究で、成人の患者さんに神経症など精神疾患が多い傾向が見られました。精神疾患は適切な時期に治療を始めれば、社会生活を普通に送ることの出来る治療可能な疾患ですが、筋ジストロフィーがあることで見過ごされている可能性もあるのではないかと思います。また、どのような患者さんが、どのような誘因で発症するのかなど未知の部分が多く、より詳細な解析によって発症の予防につながると考えています。アンケートでは、皆さんの成育環境や学校生活、社会生活と身体的な状況について伺いする予定です。是非御協力をお願いいたします。出来るだけ多くの患者さんにご回答いただくために、インターネット上での回答も可能になっております。なお、この調査では、20 歳以上で 13 歳まで歩行可能であったジストロフィン異常症の患者さんを対象としております。病院での診断名がデュシェンヌ型筋ジストロフィーの患者さんでも 13 歳以上で歩行可能な方にはご回答をお願いしておりますので、どうぞよろしくお願い申し上げます。

また、国立精神・神経医療研究センター病院では、患者さんの背景調査として、御協力いただける患者さんに心理検査などを行っています。こちらも 20 歳以上で 13 歳まで歩行可能であったジストロフィン異常症の患者さんを対象としております。御協力いただける患者さん、ご関心のある患者さんは下記連絡先までご一報いただけますと幸いです。

国立精神・神経医療研究センター病院 神経内科 森まどか
東京都小平市小川東 4-1-1
TEL : 042-341-2711
(代表で「神経内科・森まどか」を呼び出して
いただきますようお願いいたします)

OPTIMISTIC

～筋強直性ジストロフィーの臨床研究～

国立精神・神経医療研究センター TMC

心理療法師
遠藤麻貴子

OPTIMISTIC を紹介します。

オランダ、ドイツ、フランス、イギリスの共同プロジェクトで、予算規模は 3 百万ユーロ(約 4 億 2 千万円、第 7 次欧州研究開発フレームワークプラン FP7)、筋強直性ジストロフィータイプ 1 (DM1) の QoL の改善を目的とした国際共同臨床研究です。認知行動療法 (CBT) と活動的なライフスタイルの促進を目指した運動療法を組み合わせた介入を特徴とし、心機能、遺伝的要因の個人差、バイオマーカー、臨床的アウトカムの評価の確立を目指しています。

詳細はこちらをどうぞ

<http://optimistic-dm.eu/>



注) CBT : 問題に対する考え方や行動に対する介入を通して、より効果的な問題解決能力を目指す心理療法。

治験について：他部門との連携

国立精神・神経医療研究センター 病院

臨床研究推進部 臨床研究・治験推進室 藤生 江理子



連載
第八回

Q&A コーナー

治験について

Q; 治験のことはどうやって調べればよいでしょうか

A; 日本では筋ジストロフィーに限らず、いろいろな病気でいろいろな治験がおこなわれています。どのような治験が行われているかを調べる方法はあるのでしょうか。

最近では、日本に限らず世界中で行われている治験を公表しようということになっています。インターネット上で、国内外でホームページからどんな治験が行われているかを調べることができます。

日本では、国立保健医療科学院の臨床研究（試験）情報検索

<http://rctportal.niph.go.jp>

米国には、ClinicalTrial.Gov というホームページがあります。このページは英語ですが、世界中で行われている治験などを見ることが可能です。

<https://clinicaltrials.gov>

このように、インターネットの発達とともに治験の情報が誰でも調べられるようになりました。さらに最近では、治験の結果に関して、その詳細を公開しようという動きがあります。

国立精神・神経医療研究センター TMC
臨床研究支援部 中村 治雅



登録情報の更新について

Remudy では、登録完了になり Remudy カードをお届けしたみなさまに、登録用紙の医師署名日を基準として 1 年ごとに登録情報の更新のご案内を送付させていただいております。

みなさまの情報をできる限り最新のものとして記録し、新しい治療薬の開発研究に役立てていくために、登録情報の更新にご協力をお願いいたします。

更新のご案内が届いていない場合でも、更新用紙は Remudy ホームページの「登録用紙ダウンロード」のページ（最下段）よりプリントアウトができます（用紙の送付をご希望の方は、Remudy までご連絡ください）。

病院への定期受診の際、更新用紙にご記入のうえ、主治医の先生に確認・署名をいただき、お送りください。Remudy Web 登録システムを使うと簡単です。

尚、更新について、また現在の登録状況についてなど、ご不明な点がございましたら、Remudy までお問い合わせください。

☎042-346-2309(直通)



編集後記

Remudy 事務局では、たくさんのお問い合わせをいただいています。特にいろいろな病気の患者さんから登録に関するお問い合わせもだんだん多くなっています。一方で Remudy のことをご存じない患者さんがまだ多い地域での情報提供はとても大切です。その一つとして、研究班の高橋先生、小林先生、高田先生と山形県の先生方との相談が進んでいます。新しい情報はウェブサイトで発信していますので、是非、ご覧になってください。また皆様の地域で情報発信が必要なおきにもお気軽にお声かけください。皆さんの間の橋渡しに少しでもお役に立てることを切に願っております。

これからも Remudy をどうぞよろしく願います。

国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センターTMC
神経・筋疾患患者登録センター(Remudy)患者情報登録部門

責任者：木村 円

〒187-8551
東京都小平市小川東町 4-1-1 Tel/Fax:042-346-2309(直通)
E-mail : remudy@ncnp.go.jp
HP(ホームページ) : <http://www.remudy.jp>

皆さんこんにちは！

臨床研究コーディネーター（CRC）の藤生です。

今回は筋ジストロフィーの治験に係わりの大きい理学療法士との連携についてです。

治験を進めていく上では様々な職種の方のお力をお借りしています。

理学療法士さんには「機能評価」を担当していただき、CRC は適切な時間に評価が受けられるように患者さんの来院時間に合わせて理学療法士さんのスケジュールの調整を行っております。理学療法士さんは普段は身体運動リハビリテーションを外来、病棟患者さんに行っており、さらに治験にもご協力をお願いしております。

治験によっては特別な講義を受けていただく場合もあり、現在行われている治験ではオーストラリアからマスターセラピスト（理学療法士）が来訪して受講しております。今後とも連携してより良いチームワークで治験を進めていきたいと思っております。

次回は、「他部門との連携」で治験での放射線技師の役割をご紹介します。

身体リハビリテーション部

Remudy 通信の読者の皆さま、はじめまして。今回は、理学療法士の治験への関わりについてご紹介させていただきます。

私たちの身体リハビリテーション部は、2010 年、当院で初めて参加した筋ジストロフィーへのアンチセンス核酸を使ったエクソン 51 スキップの国際共同治験(第Ⅲ相)において、身体機能評価を担当(理学療法士 2 名)することになりました。

近年、筋ジストロフィーの治験では、第Ⅱ・Ⅲ相において治験効果を診るための評価項目として身体機能評価が採用されています。実際には、10m を走ったり、6 分間歩いたり、呼吸機能を検査したりと、2 時間程度かけて様々な身体機能の評価をしています。治験に参加していただいているお子さんも、長い評価時間に関わらず、一生懸命取り組まれています。



オーストラリアから来訪されたクリスティさんと NCNP の理学療法士さんたち

2015 年の現在、当部門では 6 件の治験を支援しており、所属している理学療法士のほとんどが、筋ジストロフィーの治験になんらかの関わりを持つまでとなり、治験を支援する体制が少しずつ整備されて参りました。今後も、様々な治療法が研究・開発されており、益々必要性が高まっております。

今後も、私たち身体リハビリテーション部では、身体機能評価を通じて治験をバックアップしてまいります。いつの日か患者さんのもとに新しい治療法が届くことを目標に、日々治験において、身体機能評価のスペシャリストとして評価に励んでおります。



理学療法士のトレーニング風景

