

第 4 回 希少疾患登録ワークショップ
東京大学・鉄門講堂で開催されました

みなさん、こんにちは。秋の紅葉が美しい季節になりました。寒い日が続いております。お風邪など召されていませんか。

まず最初に、9 月 23 日に Remudy の名付け親であり生みの親でもある東埼玉病院院長・川井充先生がお亡くなりになりました。Remudy 事務局は深い悲しみに包まれました。川井先生には長年にわたって私たちをご指導いただきました。心より感謝申し上げるとともに、哀悼の意を表します。

この間の大きなニュースとしては、FDA が DMD の治療薬としてジストロフィンのエクソン 51 スキッピング薬 (EXONDYS51™・eteplirsen) を迅速承認したことが挙げられます。FDA 審査の専門家会議でもいろいろな議論があり、この回の迅速承認の結果は FDA の方針にも影響があることが予測されます。ナンセンス変異によるデュシェンヌ型筋ジストロフィーを対象とした治療薬である Translarna™ (ヨーロッパで条件付承認済み) 同様、近い将来、日本の患者さんの元に届けられることを期待しております。その他にも DMD/BMD を対象とした臨床試験が行われています。

また米国や欧州と同時承認を目指した GNE ミオパチーに対するシアル酸徐放剤の日本での治験も、国際共同試験と足並みを揃える形で進められております。その他にも、先天性筋ジストロフィーに対して Santhera Pharmaceuticals 社の Omigapil の第 I 相試験が行われています。顔面肩甲上腕型筋ジストロフィーに対して aTyr Pharma 社の Resolaris (ATYR1940) の第 Ib/II 相試験が行われており、Acceleron Pharma 社の ACE-083 も第 II 相試験の計画を発表しています。紙面が限られていて紹介できなかったものも Remudy のホームページでご覧になることが出来ます。(Remudy HP > お知らせ・医療情報 > Remudy 通信 18 号 PDF を参照)

このような新薬の開発は基礎医学研究に支えられています。今号では日本の基礎医学研究室で筋疾患の研究者の先生方から最新の情報や成果をお伝えいただくことができました。また身近なものに見落としがちな口腔管理や食事の注意点、好評の治験についての連載など盛りだくさんでお届けします。それでは紙面をお楽しみください。

(木村 円)



ご参加いただきありがとうございました。
写真：演者の先生方

細胞内 Ca²⁺動態制御による筋ジストロフィーに対する新規治療法の開発

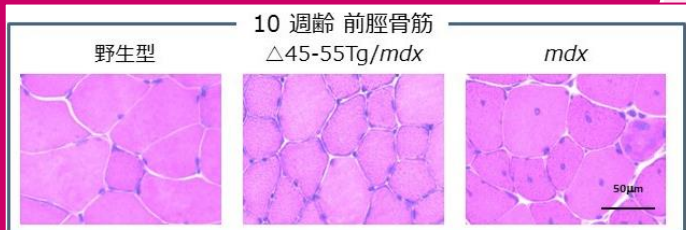
国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 遺伝子疾患治療研究部 谷端 淳

皆様はじめまして。私は NCNP 研究所の谷端と申します。武田伸一研究所長のもとで研究員をしています。今回は我々が行っている研究についてお伝えたく、拙い文章を綴っています。

皆さんがご存知の通り、デュシェンヌ型筋ジストロフィー (DMD) は X-染色体連鎖性遺伝形式をとり、ジストロフィンの欠損を原因とする遺伝性筋疾患ですが、未だ筋変性・壊死を阻止する決定的な治療法はありません。DMD では筋細胞内 Ca²⁺濃度が高く、筋変性・壊死等の筋ジストロフィー病態と深く関わることが知られています。しかし、細胞内 Ca²⁺濃度増加のメカニズムに関しては、まだまだ不明な点が多く残されています。我々は、軽症の経過を辿るジストロフィン異常症に関する研究を背景として、ジストロフィン遺伝子エクソン 45-55 を欠失した短縮型ジストロフィンのみが発現するモデルマウス (Δ45-55Tg/mdx) を新たに作製し、細胞内 Ca²⁺動態を野生型、ジストロフィン欠損マウス (mdx) と比較・検討しました。

Δ45-55Tg/mdx の筋病理、筋機能は野生型に極めて近いレベルまで回復していました。特に筋変性は減少しており、短縮型ジストロフィンは、筋細胞膜の十分な保護効果があると考えられました (図 1)。一方、細胞内の Ca²⁺を蓄えている筋小胞体から筋が収縮するときに筋小胞体から細胞質へ Ca²⁺を放出するリアノジン受容体は Δ45-55Tg/mdx では野生型とは異なり、mdx と同様にニトロシル化していました。このニトロシル化したリアノジン受容体を介して筋小胞体から細胞質への Ca²⁺放出が亢進し、細胞内 Ca²⁺濃度が上昇していました。↗

図 1



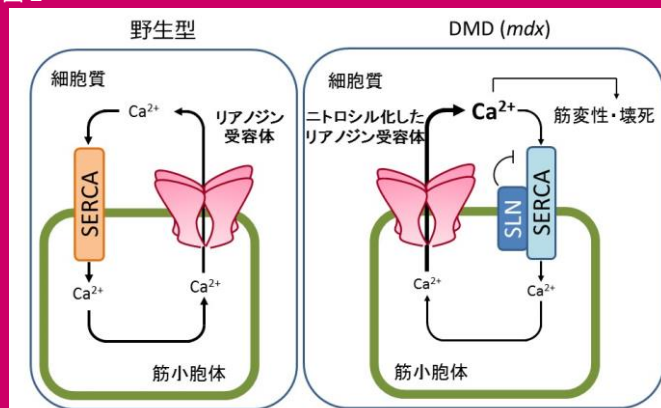
Δ45-55Tg/mdxの筋病理所見は野生型と変わらないレベルまで回復。

①

↗ しかし、大変驚いたことに、Δ45-55Tg/mdx のリアノジン受容体の機能は、野生型と同様によく保たれており、細胞質から筋小胞体へ Ca²⁺を取り込む

sarcoplasmic/endoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPase (SERCA) の機能も野生型と同程度維持されていました。近年、SERCA 機能を調節する因子が明らかとなってきていますが、我々は mdx の SERCA 機能低下に関わる因子として Sarcolipin: SLN に着目しました。mdx における SLN の発現は野生型、Δ45-55Tg/mdx と比べて有意に高く、DMD 病態に SLN による SERCA 機能の低下が重要な役割を担っていることが示唆されました (図 2)。そこで mdx と SLN KO マウスと交配させて、SLN KO/mdx を作製したところ、mdx と比べて筋機能が回復しました。このことから、SLN の発現抑制による SERCA 機能の亢進は DMD に対する新たな治療法になる可能性が初めて示せたと考えています。今後は SLN の発現調節機構の解明をめざすと共に SLN の発現もしくは機能を抑制する薬剤の探索を目指し、新たな治療法が患者の皆様への元へ届くようにチャレンジし続けたいと考えています。

図 2



野生型マウスではリアノジン受容体とSERCAの機能がバランスを取り合い細胞内Ca²⁺動態を制御していますが、DMD病態ではリアノジン受容体とSERCAの機能ともに低下するため細胞内のCa²⁺量が増加し、筋変性・壊死が進む。

図2

国立精神・神経医療研究センター 神経研究所
遺伝子疾患治療研究部 (東京都 小平市)



http://www.ncnp.go.jp/nin/guide/r_dna2/

筋強直性ジストロフィーの口腔管理と安全な食事について



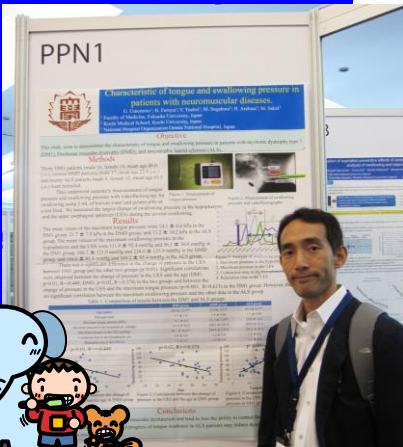
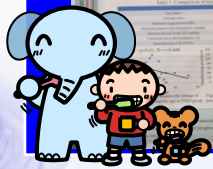
福岡大学医学部 歯科口腔外科学講座 梅本 丈二

はじめまして、福岡大学病院の梅本丈二と申します。先日、宮崎で行われた筋ジストロフィーの市民講座で筋強直性ジストロフィーとお口の健康管理について講演した折に、この原稿執筆をお誘い頂きました。

日頃は、福岡大学病院の嚥下回診チームで歯科医師として、咀嚼や飲み込みに問題のある患者さんが食事を安全にできるように対応しています。飲み込み機能（嚥下造影）の検査を週3回、また出向先の国立病院機構大牟田病院でも週1回行っています。神経筋疾患に対しては、神経内科の先生・看護師・言語聴覚士・歯科衛生士と協力して、摂食嚥下リハビリテーションや口腔機能管理に携わっています。

特に筋強直性ジストロフィーの患者さんとは、縁があって大学卒業以来ずっと関わる機会がありました。筋強直性ジストロフィーの患者さんは、上肢の筋力が低下するため、ブラッシングが不十分になり、長期間に口腔内の環境を健康に保つことが難しくなります。また、咀嚼に関わる筋力が低下することにより、十分に咬めないまま食物を飲み込むことができます。さらに、飲み込みに関わる筋力も低下すると、食物がのどに停滞し、場合によっては食物が気管に入り込んだり、のどに詰まらせてしまいます。筋強直性ジストロフィーの患者さんは、この一連のブラッシング、咀嚼、飲み込みが不十分であることに気付いていない場合が少なくありません。

ヨーロッパ嚥下学会でのポスター発表にて



筋ジストロフィーの患者さんには、是非かかりつけの歯科をもつことをお勧め致します。まずは、しっかり口腔内の環境を健康に保つことを目指し、必要に応じて飲み込み機能の検査を受けましょう。安全な食事の摂り方、水分の飲み方についてアドバイスがもらえると思います。

私も筋ジストロフィーの咀嚼や飲み込み機能に関する研究を進めて、微力ながら皆さんの安全な食事をサポートしていきたいと考えています。福岡にお住まいで咀嚼(そしゃく)や飲み込みでお困りの方は、お気軽にご相談下さい。

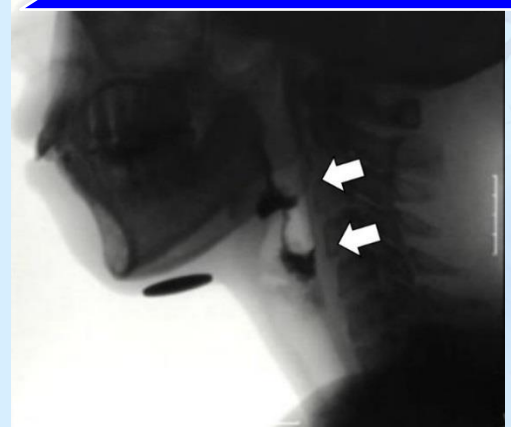
歯科衛生士による口腔ケア前(上段)



口腔ケア後(下段)



嚥下造影検査で咽頭にゼリーが停滞している(矢印)



福岡大学病院 (福岡県福岡市)

<http://www.hop.fukuoka-u.ac.jp/>

国立病院機構 大牟田病院 (福岡県大牟田市)

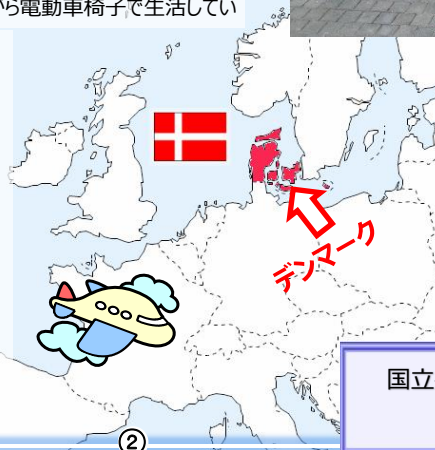
<http://www.oomuta-h.com/>

デンマークの筋ジストロフィー患者さん ～現地で見学してきました～

国立病院機構 東埼玉病院 尾方 克久

デンマークでは、日本と同じように、気管切開人工呼吸 (TPPV) を積極的に導入して、筋ジストロフィー (PMD) の患者さんが人生を楽しんでおられます。そのことを教えてくださった Jes Rahbek 先生を訪ね、第2回欧州神経学会がコペンハーゲンで開催された機会に、木村円先生、高田博仁先生、松村剛先生とご一緒に、2016年6月初めにデンマークを訪れました。初日は、デンマーク筋ジストロフィー協会が所有するセミナーハウス (とても風光明媚なうえ完全バリアフリー!) で、現地の先生方と意見交換しました。TPPV をしながら電動車椅子で生活している PMD 患者のピーターさんも介助者の方と参加されました。

ご自身の生活をしっかり計画されていることに、感銘を受けました。翌日は、オーデンセ郊外で介助者とともに終日 TPPV で生活されている PMD 患者のブライアンさん宅を訪ねたのち、オフィスにあるリハビリテーションセンターと筋ジストロフィー協会を訪れました。デンマークでは、幼少時に診断されたのち一貫してこのリハセンターで国内の筋ジストロフィー患者さんを診ておられるのだそうです。日本とは社会や医療制度の違いがありますが、お互いに学べるが多く、今後一緒に比較検討して医療の向上を図りたいと考えています。患者さんやご家族の皆さんにもご協力いただくと幸いですので、その節はよろしくお願いたします。



国立病院機構 東埼玉病院 (埼玉県 蓮田市)

<http://esaitama-nho.jp/>

消炎鎮痛剤フェニルブタゾン 筋強直性ジストロフィーモデルマウスの症状を改善する

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

PBZ は、MBNL1(緑で染色、模式図では赤いビーズ)と CUG 繰り返し RNA 配列(赤で染色、模式図では緑と青の繰り返し)との結合を阻害し、異常な核内封入体の形成を阻害する。同時に、PBZ は *Mbnl1* 遺伝子のメチル化を抑制することによって

Mbnl1 遺伝子発現を上昇させる効果もある。白いシリンダーはヒストンタンパクを、黒い線は DNA を表す。

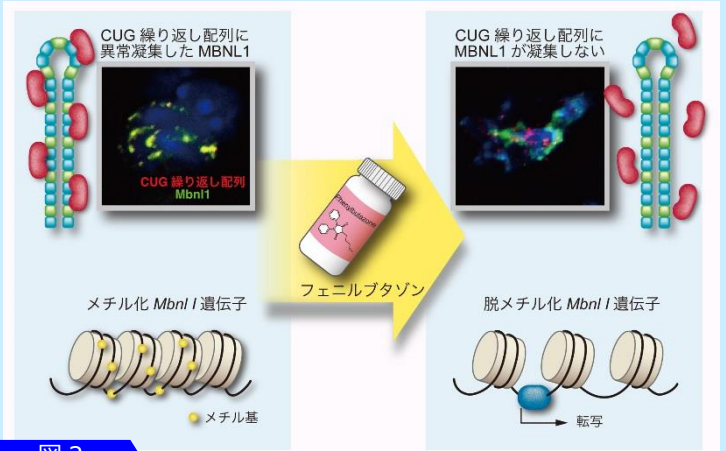


図 2

成功した薬剤だけでも新薬一剤あたり 1000 億円の投資が必要で、製薬企業は希少疾患に多大な研究開発費を投入しにくい状況です。このような背景のもとに、日本医療研究開発機構 (AMED) は希少疾患に対する治療法開発研究に重点を置いています。ドラッグリポジショニングは既存薬の新しい薬効を見つける手法で、薬物動態・至適投与量・副作用・禁忌が既に知られており、予期せぬ副作用が起きる可能性が極めて低いことが期待されます。一方、知的財産権が複雑で、オフラベル使用 (適用外使用) により赤字事業になる可能性があり一般に製薬企業にとって魅力的な手法ではないようです。10 年ぐらい前までは医師が研究目的で行う探索的な治療研究成果に基づき世界中でオフラベル使用が行われました。しかし、規制当局の正規承認を得て新規適用を得ることが近年は世界の常識となりました。この流れは薬剤の効果と安全性を担保するためには重要ですが、一方では、希少疾患に有効な薬剤を迅速・安価に患者さんに提供するというドラッグリポジショニングの利点を薄めています。

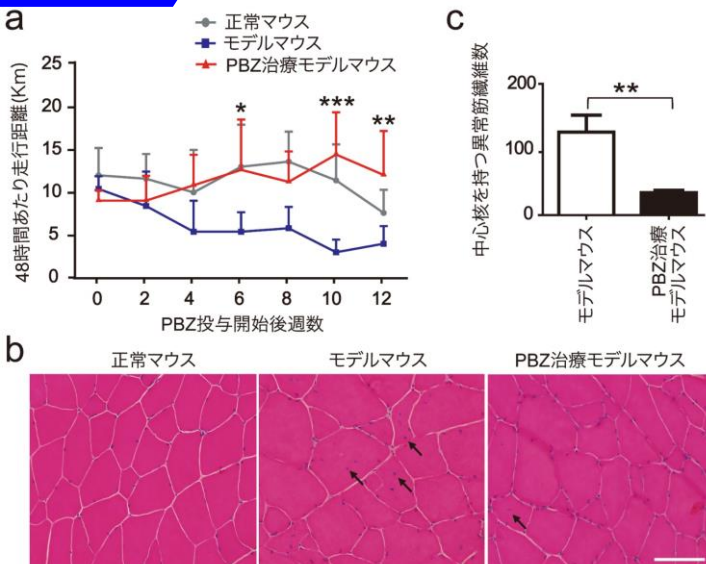
私たちは、ドラッグリポジショニング手法を用いてフェニルブタゾン(PBZ)が濃度依存的に *Mbnl1* 遺伝子の発現を高めることを培養筋芽細胞で見出しました。PBZ は筋強直性ジストロフィーモデルマウスの骨格筋でも同様に *Mbnl1* 遺伝子の発現を高め、異常な RNA スプライシングを補正し、中心核を持つ異常筋線維の数を減らすとともにマウスの運動機能を改善しました(図 1)。PBZ は MBNL1 が RNA と結合して骨格筋の核内封入体を抑制することにより効果を発揮します(図 2)。加えて PBZ は *Mbnl1* 遺伝子のメチル化を抑制することによっても効果を発揮します(図 2)。PBZ は古い消炎鎮痛剤で顆粒球減少症、消化管出血、皮膚障害などの重篤な副作用のためほとんど使われなくなっており、また、筋強直性ジストロフィー患者に対する PBZ の効果は不明です。私たちはさらに副作用の少ない使いやすい薬剤の同定を目指して研究を継続しています。

名古屋大学大学院 医学系研究科・神経遺伝情報学 (愛知県名古屋市)

<http://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical/>



図 1



筋強直性ジストロフィーモデルマウスに 1 日あたり 16.7 mg/kg (ヒト常用量の 3 倍)のフェニルブタゾン(PBZ)を生後 8 週間から 12 週間にわたり経口投与した。
 (a) 48 時間あたり回転ホイールを回す回数を測定し走行距離に換算した。
 (b) PBZ 投与開始後 12 週間目の大腿四頭筋の筋横断面染色。矢印は異常な筋中心核を示す。スケールバー = 300 μ m。
 (c) PBZ 投与開始後 12 週間目の中心核を持つ異常な筋繊維数をカウントした。星印は未治療モデルマウスに比べて PBZ 治療モデルマウスに統計学的に有意な差があることを示す。

GNE ミオパチー 国際登録 GNEM-DMP



以前からお知らせしておりますように GNE ミオパチーの治療法開発研究は、東北大学による医師主導試験が進められており、米国 Ultragenyx 社による国際共同臨床試験と足並みを揃える形で欧米との同時承認を目指しています。国際的な登録・GNEM-DMPには 247 人の患者さんが登録しています。今回、GNEM-DMP ニュースレターの最新号で日本の登録状況など大きく取り上げられていますのでご覧ください。

(Remedy ニュースター 91 号参照)

Remedy と GNEM-DMP は、約 2 年前から世界で情報を共有するために連携をすすめてきました。その一環として、森まどか先生 (Remedy の GNE ミオパチー登録のキュレーター担当) が GNEM-DMP のキュレーターとして参加する準備が進んでいます。実は、GNEM-DMP のシステムの担当企業が変更になりシステムの大きな改修などのためになかなか進んでいませんでしたが、ニューカッスルの GNEM-DMP 事務局でキュレーター用のアクセステストの確認作業が行われていると連絡がありました。今後 Remedy と GNEM-DMP 間の連携が進み、この病気の疫学の理解が深まって治療研究や診療に役に立つ情報発信が進むことが期待されます。



Remedy ニュースターでも情報発信中です。
 (写真・左 : 森まどか先生)

メールアドレスだけで簡単登録・購読無料

Remedy ニュースター (不定期配信)

http://www.remedy.jp/mail_archive/

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
12 回目

Remudy Q & A

Remudy 事務局に届いたお問合せにお答えします。

こんにちは！臨床研究コーディネーター（CRC）の藤生です。
秋も深まり、食欲の秋、読書の秋…いい季節になりましたね。
前号まで治験に係る当院の様々な部署のご紹介をさせていただきました。
今号では病棟の様子を御紹介ということで、治験でかかわった患者さんとのエピソードをお伝えさせていただきます。ほっこりする小児神経診療部の先生からいただいたエピソードです。

治験が行われている病棟の様子

Remudy 通信の読者の皆様、こんにちは。

現在、小児のデュシェンヌ型筋ジストロフィー患者さんを中心に複数の治験が行われています。

治験には、採血、採尿、心電図、呼吸機能検査、CT、MRI、筋生検、運動機能テストといった非常にたくさんの検査が必要です。また、治験の薬も、錠剤の飲み薬、皮下注射や点滴注射の薬など、治験の種類によりさまざまな投与方法があります。通常よりも頻回な外来通院や入院が必要なこともあり、学校をお休みすることが増える場合もあります。治験参加にあたっては、いろいろな意味で患者さんやご家族の負担も少なくないのが現状です。

少しでも楽しく治験に参加していただくために、私はいつも「シール作戦」を実行しています。「シール作戦」とは、ご本人が好きなキャラクターのリクエストを聞き、私が手書きで描いたオリジナルシールを検査や受診のご褒美としてプレゼントするというものです。

シール作戦は効果てきめんで、多くの患者さんが（親御さんも）楽しみにして下さっています。「次に来るのが楽しみ」「シールがあるから頑張れる」と言ってくれるお子さん、シールコレクションをアルバムや宝物箱に入れて大切にしているお子さんたちから、私もいつも元気をもらっています。

ある治験に参加していた T くんは、治験終了の時に「先生にもご褒美」と、T くんの手書きシールを私にプレゼントしてくれました。治験実施には大変な点や苦労することたくさんありますが、みんなで頑張っているんだなあと感じました。

今でも T くんくれたシールは、大事にとってあります。

皆さん入院生活では慣れない環境の中でご協力いただいております。

先生は参加していただいている患者さんのお気持ちに少しでも寄り添えるように接しています。

シール作戦



編集後記

DMD の新しい疾患修飾因子の報告、心臓 MRI 検査に関する研究、心筋症に対する治療研究のまとめを読みながら時流の速さを感じています。先月、市民公開講座・知っておきたい筋強直性ジストロフィー@名古屋で、講演を聴いておられた患者さんから、病気の遺伝子を持っていると皆同じように症状がでてくるのですかといった質問がありました。質問された方はとてもよくご自身の病気のことを勉強しておられるのがわかりました。こういった問いに答えるためには、患者さん（発病されていない方も含めて）の遺伝子変異の詳細と発病時期をふくめた臨床的な情報を多くの患者さんから集めて分析する（疫学研究）ことが重要です。いろいろな立場の方々の知恵が合わさって医学研究を進歩させていくのだなと強く感じました。（木村円）

Q：Remudy のホームページに「FDA が DMD のエクソスキッピング薬（EXONDYS 51™）を承認しました」とありましたが、この薬の入手は可能ですか？

A：日本の患者さんがこの薬を使えるようになるには、まだいくつかの段階を経る必要があります。今回のお知らせは、新しい治療薬と患者さんとの距離が確実に近づきつつあることを示す、大変喜ばしいニュースです。それぞれの患者さんに合った有効な治療薬が、一日でも早く、世界の患者さんに届けられることを、私共も強く願っております。

Q：ずっと情報更新をしていなかったのですが、更新した方がいいですか？

A：治験のお知らせなどはいただいた情報を元にお送りしておりますので、是非最新の情報をお知らせください。更新用紙は Remudy のホームページからもダウンロード可能です。ダウンロードができない場合は事務局までご連絡ください。

Q：更新用紙が届きましたが、次の受診予定は半年後です。どうしたらいいですか？

A：基本的には 1 年に 1 度の情報更新をお願いしておりますが、受診のタイミングなどもありますので、ご無理のない範囲でご協力をお願いします。

こんにちは。この春から Remudy で登録業務をしております、新名(シンメイ)と申します。円滑なサポートができるようがんばりますのでどうぞ宜しくお願い致します。（新名）

7 月より Remudy にて働かせていただくことになりました知久(チク)と申します。少しでも皆様のお役に立てるよう頑張りたいと思います。宜しくお願い致します。（知久）

Remudy の
新しい
スタッフ紹介



研究班班会議のご案内

- 【木村班】 会場：JA 共済ビル（東京・永田町）
精神・神経疾患研究開発費「国際協調に基づく臨床研究基盤としての神経筋疾患ナショナルレジストリーの活用と希少な難治性疾患への展開を目指した研究」
日時：11 月 24 日(木)、25 日(金) ※25 日(金)は午前中のみ
- 【小牧班】 会場：JA 共済ビル（東京・永田町）
精神・神経疾患研究開発費「筋ジストロフィーのエビデンス創出を目的とした臨床研究と体制整備」
日時：11 月 25 日(金)、26 日(土) ※25 日(金)は午後のみ
- 【西野班】 会場：国立精神・神経医療研究センター（東京・小平市）
精神・神経疾患研究開発費「筋ジストロフィー関連疾患の基盤的診断・治療開発研究」
日時：12 月 5 日(月)、6 日(火) ※5 日(月)は午後のみ
- 【武田班】 会場：国立精神・神経医療研究センター（東京・小平市）
精神・神経疾患研究開発費「ジストロフィン欠損モデル動物を基盤とした筋ジストロフィーの新しい治療法開発」
日時：12 月 7 日(水)、8 日(木)
- 【筋ジストロフィー研究班 合同班会議】 会場：JA 共済ビル（東京・永田町）
日時：2017 年 1 月 13 日(金)
(詳しくは Remudy ホームページへ)
<http://www.remudy.jp/event/>

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>