

すこすこつ寒さが緩み、桜のたよりが届く季節になりました。今回は、ご挨拶の代わりに私が最近考えていることを述べたいと思います。

世界的にみると多くの筋ジストロフィーの治療薬の開発が進行中です。そのうちいまままでに欧米で条件付き承認されたDMDの新規治療薬、Translarna™とEXONDYS51™は、いずれも臨床試験でプラセボ群と比較して有効性を示されていません。DMDのうち一部の、それぞれナンセンス変異、エクソン51スキップでインフレームに修正される変異を持つ患者さんで、一定の運動機能が保たれているなどの条件を満たした患者さんが治療対象です。年間の治療コストは、Translarna™は€400,000以上、EXONDYS51™は患者さんの年齢や体重にも依りますがおよそ\$300,000と高額です。患者さんの負担はそれぞれの国の医療制度によって異なり、この高い価格設定のために治療を受けることができる人、出来ない人がいるといった格差が懸念されています。治療薬の価格は研究開発コストと治療対象者数を踏まえて設定されます。例として、2012年にヨーロッパで承認された1型高リポタンパク血症の遺伝子治療薬であるuniQure's社のグリベラは、1回の治療あたりの価格設定が€1,100,000でした。しかし投与を受ける患者さんがほとんどいなかったことから、昨年9月に販売中止になりました。昨年末、米国でレーバー先天性黒内障の遺伝子治療薬であるラクスターナが承認され、そのコストは両眼で\$850,000です。このような高い治療コストの負担を、社会制度として将来を通じてカバー出来るかについても議論が必要です。



解決策のひとつとして、研究開発コストを抑える意味でドラッグリポジショニング（既存薬再開発）が有効かもしれません。名古屋大学の野野先生に教えていただきました。1）希少疾患用の医薬品開発を支援する制度（オーファン法など）によって適切に医薬品開発が導かれることに加え、2）既存の治療薬の再目的化をシステムとして活用することが重要です。研究者や製薬企業などが保有する多くの治療薬開発に関する情報を、社会全体として共有し活用することで、最大限の治療効果を得、患者さん・社会の負担をできるだけ少なくできる方向に進んでいくでしょう。

それでは皆さま、紙面をお楽しみください。（木村 円）

筋疾患患者さんの検体から

iPS細胞を作製して活用する研究について

国立精神・神経医療研究センター 神経研究所疾病研究 第五部
荒木 敏之

はじめまして。国立精神・神経医療研究センター神経研究所疾病研究第五部の荒木敏之と申します。私たちは患者さんの皮膚や血液の細胞からiPS細胞を作製し、そこから筋肉の細胞などを作り出すことで、病気の研究を行い、また、製薬企業と協力して新しい治療薬の開発を進める事業に参加しています。2017年度に始まった現在の事業は、以前から行っていた事業を引き継ぐ形で、デュシェンヌ型筋ジストロフィー（DMD）、筋強直性ジストロフィー（DM1）、顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー、先天性筋無力症候群、先天性ミオパチーを対象としています。

また、この研究事業では、対象とする病気の患者さんからiPS細胞を作製して、理化学研究所が運営する細胞バンクに管理してもらい、筋肉の病気の研究や薬の開発を行う研究者に使ってもらうことも目標にしており、私たちは特にDMD（比較的軽症なベッカー型筋ジストロフィー（BMD）を含む）の患者さんの細胞からのiPS細胞の作製を行いたいと考えています。

このような研究には、言うまでもなく患者さんのご協力が不可欠です。

当センターで筋肉の病気の診断を行った患者さんで、その際に採らせていただいた細胞を当センターで保存している場合には、患者さんのご同意を頂くことによって保存している細胞を本研究に利用させていただくことができ、新たに採血させて頂いたりする必要はありません。このような研究に対する協力にご興味のある方は、下記もしくはRemudy事務局までご連絡を頂ければ幸いです。

神経研究所疾病研究 第五部



042-346-1716

再生医療 iPS細胞

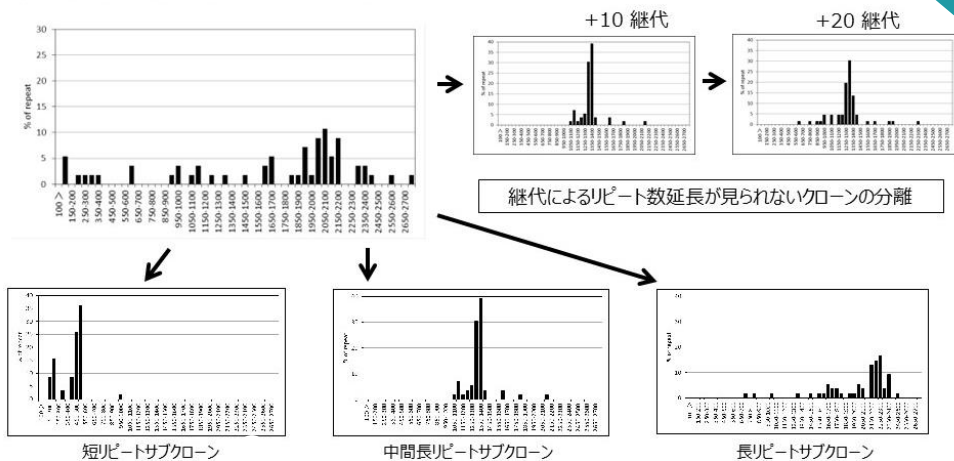
皆様のご協力と企業との連携の重要性



再生医療実現化拠点ネットワーク事業

再生医療実現化拠点ネットワーク事業における研究は、皆様のご協力が成り立ちません。また、研究機関だけでなく、再生医療技術や再生医療製品を少しでも早く患者さんのもとにお届けするため、企業との連携も不可欠です。皆様と、大学や企業、各省庁の協力で本事業が成立しています。

DM1患者さんの検体から作製したiPS細胞のリポート解析



CTGリポート数が異なるクローンの分離

リポート数延長の分子機序の同定と、化合物による延長抑制法の開発を目指す

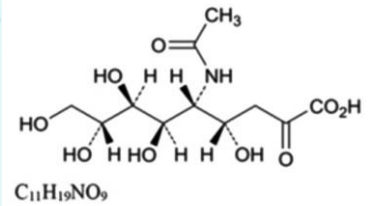
GNEミオパチーに対するアセノイラミン酸の臨床試験

東北大学医学部 神経内科 鈴木 直輝

東北大学神経内科の鈴木直輝です。2017年7月に寄稿させていただいた GNE ミオパチーに対する臨床試験の続報です。おさらいですが GNE ミオパチーは別名「縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー」とも呼ばれ、足先から筋力低下がはじまる、遠位型ミオパチーの一つです。2001年に骨格筋の機能の維持に重要なシアル酸の生合成の低下が病気の本態であることがわかりました。国立精神・神経医療研究センターの西野一三先生らにより疾患モデルマウスが作られ、シアル酸の一つである N アセチルノイラミン酸の経口補充がミオパチー症状の改善に有効であることが明らかになりました。第 II/III 相の臨床試験が日本医療研究開発機構 (AMED) の支援の下、2016年3月より開始され、2017年秋に薬効を評価する二重盲検期間が終了しています。海外で並行して行われている臨床試験の結果の詳細と比較検討することで、日本での薬事承認を目指しています。現在、長期間での安全性・有効性を検証する延長試験も継続中です。↗

↗臨床試験結果に期待している患者さんの期待に応えられるよう、結果を積み重ねていきたいと考えています。参加していただいている患者さん、ご家族、また主治医の先生方にこの場を借りて感謝いたします。

JAN (日本名) : アセノイラミン酸
JAN (英名) : Acencuramic Acid



アセノイラミン酸の分子式

東北大学医学部 神経内科 (仙台市 青葉区)

<http://www.neurol.med.tohoku.ac.jp/>

VI 型コラーゲン関連ミオパチーの治療開発研究

国立精神・神経神経研究所 疾病研究第一部 野口 悟

今回は、VI 型コラーゲン関連ミオパチーの治療開発研究についてお話しさせていただきます。この疾患は、症状の重篤度に従いウルリッヒ先天性筋ジストロフィーとベスレムミオパチーと呼ばれていましたが、現在は総称して VI 型コラーゲン関連ミオパチーと呼ばれます。この病気の原因は、VI 型コラーゲンを作る 3 つの遺伝子、COL6A1、COL6A2、COL6A3 遺伝子の、いずれかの遺伝子変異により発症します。これらの遺伝子は常染色体上にありますので、私たちはそれぞれの遺伝子を 1 ペアずつ持っています。3 つの遺伝子のうち、どれか 1 つの遺伝子の 1 対のうち、両方もが変異を持っていても発症する患者さん (劣性遺伝) と、片一方の遺伝子のみに変異があつて発症する (優性遺伝) 患者さんが知られています。劣性遺伝型と優性遺伝型の患者さんの数は、圧倒的に優性型が多いことが知られています。↗

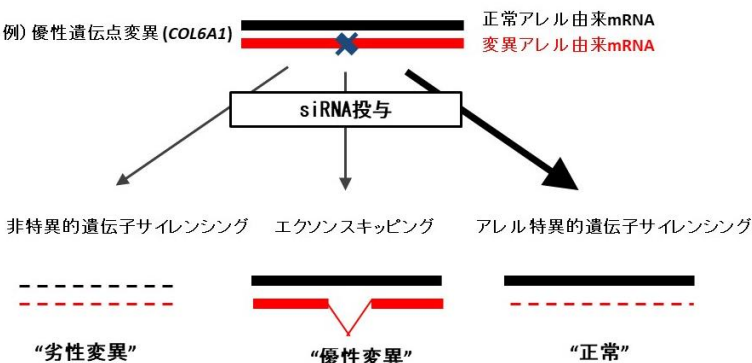


図 2 優性遺伝型 VI 型コラーゲン関連ミオパチーに対する治療法開発

siRNA という小さな RNA を投与することで mRNA の発現を抑える。非特異的にすべての mRNA の発現抑制してしまうと、劣性変異と同様の結果となる。また、エクソスキップでは優性変異と同様の結果となる。変異アレル特異的に mRNA の発現が抑制された時のみ、正常 mRNA のみが発現して正常型のコラーゲンを作る。× : 変異、実線 : 正常レベルの mRNA の発現、点線 : 抑制された mRNA の発現。

VI 型コラーゲン関連ミオパチー

↗イタリアのグループにより Col6a1 遺伝子ノックアウトマウスが

つくり、解析が進められてきましたが、残念ながら、治療法開発には至っていません。私たちは、独自に、Col6a1 遺伝子ノックアウトマウス (劣性遺伝の疾患モデル) と Col6a1 遺伝子部分欠損マウス (優性遺伝の疾患モデル) を作製して解析を進めております (図 1)。解析の結果、VI 型コラーゲン関連ミオパチーモデルマウスの骨格筋では、骨格筋の成長障害のため、筋線維 (筋細胞) 数の減少による筋の低形成が引き起こされること、間質に存在する、VI 型コラーゲンを生産する間葉系前駆細胞が増殖して線維化と脂肪化を引き起こしていることがわかりました。それが、骨格筋の筋力低下の原因と考えられました。さて治療実験ですが、優性遺伝疾患の細胞に対して、siRNA という小さな RNA 分子を投与することで、変異した遺伝子産物 (mRNA) の発現を特異的に抑える治療の開発研究を進めています。前述のとおり、優性遺伝疾患では、片方の染色体上の遺伝子のみに変異があり、もう一方は正常です。この時に、図 2 のように、両方の染色体由来の mRNA の発現を抑えてしまうと、劣性型と同じようになってしまい、治療効果は期待出来ません。また、DMD などで行われているエクソスキップ治療では、インフレームの産物がのみ得られ、やはり優性変異となってしまいます。変異をもつ遺伝子の産物の発現のみを特異的に抑制する必要があります。細胞実験では、デザインを工夫した結果、変異 mRNA の発現のみを特異的に抑制し、正常型の mRNA のみを発現をさせることに成功しています。現在、この方法を用いて、モデルマウスに対する治療研究を進めています。



図 1 Col6a1 遺伝子ノックアウトマウス (左) と同腹の野生型マウス (右) ノックアウトマウスは野生型と比べ、低体重を示す。

ベッカー型筋ジストロフィーをめぐる社会的困難について

国立精神・神経医療研究センター病院神経内科 森 まどか

ベッカー型筋ジストロフィー

2015 年に行いました、「ベッカー型筋ジストロフィーにおける精神障害の背景因子のアンケート調査」にご協力をいただきました患者さん、ご家族の方には篤く御礼申し上げます。おかげさまで、この度結果をまとめて Brain and Development 誌で発表することができました。

私がベッカー型筋ジストロフィーの患者さんとお話した時に、いじめを引き金に精神的な問題や悲しい体験をされている方が多いような印象が漠然とありました。また、身体的障害が進行する過程で、職場で大変な思いをされている患者さんや、実際にうつ病など精神疾患を発症しておられる患者さんもいらっしゃいました。そこで、ベッカー型筋ジストロフィーの患者さんが遭遇しうる社会的困難・精神疾患が、どの程度の頻度であるのかをアンケート形式で調べました。この手のアンケート調査としては驚くべきことに、なんと対象者 183 名の患者さんのうち 134 人と、7 割近い患者さんがお答えくださいました。以下に、結果をご紹介します。

患者さんの中で、発達障害の診断を受けている方が 10 名いらっしゃいました。また、なんと 44%の患者さんがいじめ被害を受けており、原因が身体的障害にあると答えておられる方が大多数でした。また、13%が不登校や暴力行為、自殺企図など、いわゆる青年期の「問題行動」と言われる行動の経験がありました。労働年齢にある患者さんの 7 割に就労経験がありましたが、身体的理由で就労できない患者さんが健常者より多く、身体的理由での離職者もいらっしゃるから、就労支援がまだまだ足りない状況が伺われました。神経症やうつなどの精神疾患を持っている方の割合も健常人より多く、思春期のいじめや職場のストレスなどが関係している可能性が否定できません。一方、精神面の問題や発達障害は、脳で発現しているジストロフィンの変異によって起こるといえる可能性もあるかもしれません。

アンケート調査の結果を受け、私たちは患者さんの心理面や発達についての詳しい解析をするため、成人患者さんを対象に国立精神・神経医療研究センターの精神科と神経内科、放射線科が共同して心理検査や画像検査を行う臨床研究を行っています。心理検査の結果からは、患者さんのうつ病スコアや不安スコアが非常に高く、適切な療養環境や社会的支援を整備する必要があることがうかがわれます。いじめや発達障害の問題は小児期からの早期診断や介入で患者さんに与える影響を軽減できる可能性があります。また、同様の問題がデュシェンヌ型筋ジストロフィーや女性性因者にも生じていないか、研究の対象を広げて患者さんにご協力をお願いいたしております。ご興味のある方は、ぜひ国立精神・神経医療研究センターの神経内科外来を受診していただければと思います。皆様のご参加をお待ちしております！

繰り返しになりますが、この研究にご参加くださいました患者さん・ご家族に心から深謝いたします。どうもありがとうございました。

国立精神・神経医療研究センターでの臨床研究

ジストロフィパチーの臨床研究

参加希望の方

国立精神・神経医療研究センター 病院

Tel: 042-341-2711 (代表)

神経内科医師 森 まどか

(平日 9 - 17 時)



クリニカルイノベーションネットワーク について

～患者さんの情報を集めて、新しい治療法の開発を促進へ～

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

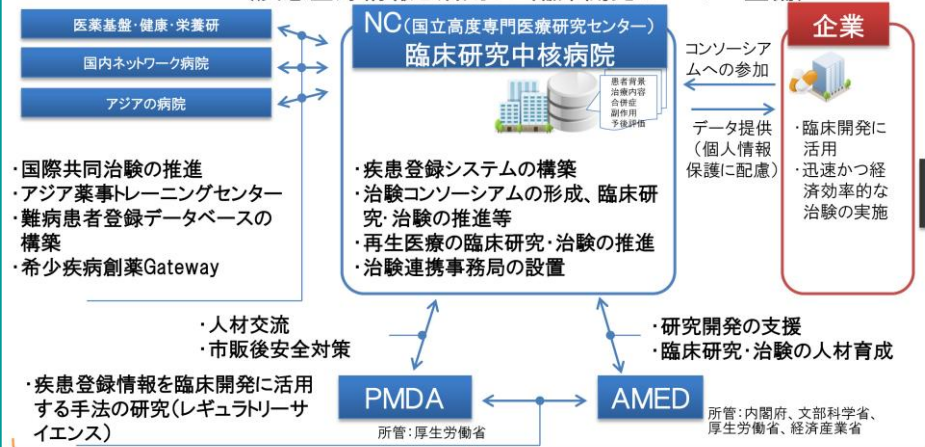
みなさんは、「クリニカルイノベーションネットワーク」という国で進められている活動をご存知でしょうか。これは、一言でいうと、レジストリなどで患者さんの情報を集めて、倫理的な配慮を十分した上で、それを研究者やお薬を開発する会社などが利用できるようにすることで、新しい治療法の開発を進めたり、新しいお薬が世に出た後の安全性や本当に患者さんに役立っているかを調べたり（製造販売後調査と呼びます）することを進めようという活

動です。どこかで、聞いたことのあるお話ではないでしょうか。そうです、まさにこれまでに Remudy が取り組んできたことが、

国の中でも重要と考えられてきたのです。

また、この動きは何も日本に限ったことではなく、米国やヨーロッパなどでも起こり始めています。筋疾患の領域は早くからこのような活動が進んできたことから、国立精神・神経センター神経研究所の武田伸一先生が中心となり、研究班を立ち上げこの活動を推進されています。また、最近では患者会の方も加わっていただくような動きもあります。

クリニカル・イノベーション・ネットワークの構築 (疾患登録情報を活用した臨床開発インフラの整備)



ただし、このようなことを進めるためには、その情報の正確さや信頼性、必要となる情報（登録する項目）が十分であるかなど、これまでの Remudy だけでは対応できないことが出てくる可能性があります。

今まさに、クリニカルイノベーションネットワークに対応するために、Remudy も新しい時代への対応に向けた検討が開始されています。

参考資料

[クリニカルイノベーションネットワークの基本方針・工程表](#)

[クリニカル・イノベーション・ネットワークの構築](#)

産学官(NC、業界、行政など)が一体となった協議会を形成し、プロジェクトを協力して推進。



治験について

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

五郡 直也

連載
15 回目

Remudy 事務局

事務局からスタッフ異動に関するご挨拶

皆さん、こんにちは。

国立精神・神経医療研究センターのCRCの五郡直也(ゴケンナカ)です。

私は、九州、福岡県の出身です。福岡というと、南国のイメージをもたれることが多いのですが、冬は雪も降りますし、実はしっかりと寒い地域です(笑)。とは言っても、やはり寒いのは苦手です。今は、早く暖かき季節にならないかと待ちわびている日々です。本号が発刊される頃も、まだまだ寒さの残る時期だと思います。皆さんも、お風邪等をひかれぬようご用心頂ければと思います。



さて、私が現在の部署に配属になり、まもなく一年が経とうとしています。配属になってから新たに関わらせて頂いた患者さんは、それほど多くないのですが、その出会いの一つ一つの経験が濃密であり、CRCの仕事のやりがいや楽しさを日々感じているところです。

点滴が必要な治験に関わっていた時の話です。あるお子さんが当該治験に参加されることになりました。毎週、当センターに通院するために学校を休むことが必要となり、なおかつ、点滴の治験ということでお子さんにとってはかなりハードルの高い治験でした。半年間程治験は続いたのですが、そのお子さんは最後まで頑張って治験に参加してくれました。(もちろん、送迎や心理的フォロー等ご家族の方の多大なるご協力があったからこそです。)

治験最終日、私はそのお子さんとご家族の方から、御礼のお手紙を頂きました。かわいらしい、とても温かいお手紙でした。治験に参加するにあたり、小さな胸の内の中では様々な思いが錯綜していたと思います。そんな中で、最後にそのようなお手紙を頂いたことは、とても光栄であり、CRCという仕事に対して強い責任と誇りを再認識させてくれました。少しでも早く新しいお薬を患者さんへ届けるために、CRCとしての最善の支援が出来るよう精進していかなければいけないと感じた瞬間でした。

私事でございますが、4月より日本医療研究開発機構に異動することになりました。7年間、皆様にはRemudyを通じてあたかご支援とご指導をいただきました。こころより感謝申し上げます。Remudyがこれからも患者・家族のみなさまに寄り添って公平・公正に発展するように祈念し、また皆さまの変わらぬご支援を賜りますようお願い申し上げます。

(木村 円)

この度Remudyを離れることになりました。業務を通じてたくさんの先生方や患者様と接し、様々なことを学ぶことが出来ました。一日も早く治療薬が皆様の元に届くよう祈っております。

(宗像)

Remudy 情報発信

Remudyでは様々な形で情報を発信しております。

▼お知らせ (Remudy 総合)

Remudyに関する様々な情報を掲載。
ホームページのトップページをご確認下さい。
過去の記事一覧

<http://www.remudy.jp/news/>

▼Remudy メールマガジン (無料)

ご登録はメールアドレスの入力だけです。
Remudyに患者登録をしていない方もご登録可能です。
過去の配信一覧

http://www.remudy.jp/mail_archive/



メルマガ登録

▼Remudy 通信

Remudyに患者登録をしていない方もホームページよりPDFの閲覧が可能です。
過去の記事一覧

http://www.remudy.jp/remudy_paper/

▼イベント (市民公開講座・学会・ワークショップ)

Remudyに関係したイベントのご案内です。
一覧

<http://www.remudy.jp/event/>



治験に関わるCRCたち



※CRC = 臨床研究コーディネーター

Remudy (レムディー) 事務局

お問い合わせはできる限りメールかファックスをお願いします

ジストロフィン症(DMD/BMD/IMD)・緑取り空胞を伴う遠位型ミオパチー (GNE)

先天性筋疾患 (先天性筋ジストロフィー・先天性ミオパチー・筋原線維ミオパチー ・先天性筋無力症・その他の先天性筋疾患)

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
神経・筋疾患患者登録センター (Remudy)
患者情報登録部門 木村 円
神経内科 森 まどか (緑取り空胞を伴う遠位型ミオパチー)
小児神経科 石山 昭彦 (先天性筋疾患)
〒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

Remudy



筋強直性ジストロフィー(DM)

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
神経・筋疾患患者登録センター (Remudy)
患者情報登録部門
筋強直性ジストロフィー担当事務局 高橋 正紀
〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 1-7
Tel : 06-6879-2587
Fax : 06-6879-2587
E-mail : DM-touroku@neuro.med.osaka-u.ac.jp