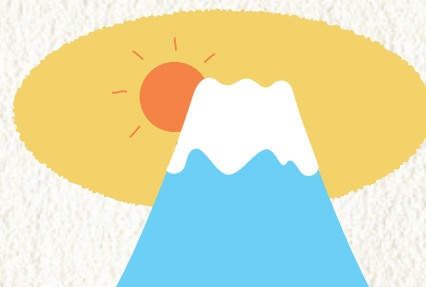


# レムディー Remudy 29号 通信



## ごあいさつ

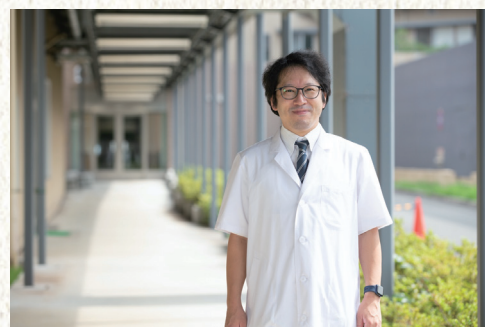
国立精神・神経医療研究センター 臨床研究支援部 中村 治雅

みなさま、年内も余日少なくなりましたが、お健やかにお過ごしのことと存じます。

現在原稿を書いている時点では新型コロナウイルスによる感染症につきまして、なんとか第5波を乗り切り、全国的にも感染者は激減し、重症者、亡くなる方もかなり減少しております。ワクチン接種の影響などいろいろと言われておりますが、この通信が届く頃、新たな波が来ていないことを祈っております。

今回も、多くの皆様に協力いただき Remudy 通信も多くの話題を、盛り沢山でお知らせすることができます。青木先生からは、ビルトラセンに続くデュシェンヌ型に限らない新たな開発のお話、倉重先生からは GNE ミオパチーの診断バイオマーカーの最新の知見、妹尾様からは「国際筋強直性ジストロフィー啓発の日」のご紹介、斎藤先生からは、まさに話題でご関心の高い新型コロナウイルス感染症が筋疾患患者さんに与える影響やその対策、後藤先生からは Remudy ミトコンドリア病の現状と新たな治療薬候補の話題、松村先生からは、顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー (FSHD) 主観的臨床評価指標日本語版作成のための研究、日本筋ジストロフィー協会 FSHD 分科会・京都大学 CIRA 本田先生からは FSHD の患者会の国際的な活動、そして神経筋疾患先端医療推進協議会総務委員会 重盛さんからは、レジストリを使った治験参加までの流れを、それぞれ寄稿いただいております。

どうぞ新しいお話にワクワクしながら、最後までご覧ください。



## 国産初の筋ジストロフィー治療薬が登場

国立精神・神経医療研究センター (NCNP) 神経研究所 遺伝子疾患治療研究部 青木 吉嗣

筋ジストロフィーは、遺伝子の変異により、筋肉が壊れやすく再生されにくい、進行性の疾患です。最も頻度が高いデュシェンヌ型の責任遺伝子は、ジストロフィン・タンパク質の合成に必要な 79 個のエクソンからなります。患者さんでは、様々なパターンの遺伝子変異が原因で、筋細胞膜からジストロフィンがなくなり、次第に筋が痩せて力が弱くなります。私達と日本新薬(株)は、患者さんとご家族の献身的な協力を得て、根本的な治療法がなかったデュシェンヌ型に対して、遺伝子の小さな断片を利用したビルトラセン(核酸医薬品)を開発しました。ビルトラセンは、53 番目のエクソンをスキップすることで、ジストロフィンを作れるようにする、国産初の筋ジストロフィー治療薬です。デュシェンヌ型患者さん全体の約 6%が治療の対象になります。患者さんは週1回、外来で点滴を受けますが、これまでに重い副作用の報告はありません。治療により、筋肉でジストロフィンが回復する量は正常の約 5%ですが、歩く速さなど運動機能の改善傾向も認められています。続いて私達は、44 番目のエクソンをスキップさせる薬の開発を進めています。今後は、より多くのデュシェンヌ型患者さんを治療するため、50 番や 51 番等の様々なエクソンをスキップさせる薬を創る必要があります。私達は、エクソンをスキップさせる原理を応用して、デュシェンヌ型以外の筋疾患を治療するための研究も日々頑張っています。



青木先生 小牧先生



## GNE ミオパチーの診断バイオマーカー候補としてのシアルル化糖鎖抗原 KL-6

(独) 国立病院機構 呉医療センター・中国がんセンター 脳神経内科 倉重 毅志

Krebs von den Lungen 6 decreased in the serum and muscle of GNE myopathy patients. (Neuropathol 2021;41:29-36)

Remudy 通信を読まれている皆さんは「シアル酸が不足すると GNE ミオパチーがおこるらしい」とはご存知だと思います。では、私たちの体の中でシアル酸がどんな役割を果たしているかはご存知でしょうか。

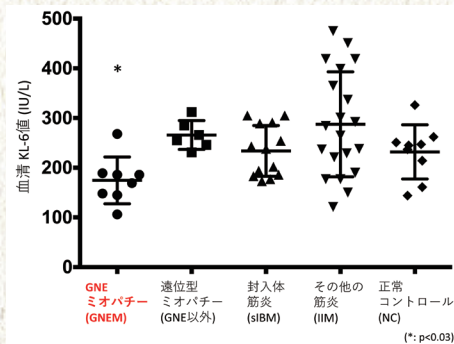
(次ページへつづく)

(前ページよりつづき)

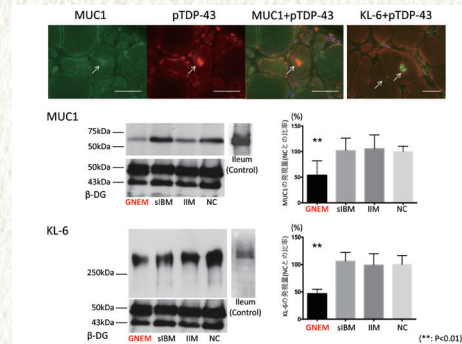
シアル酸は私たちの体の中で必要とする糖蛋白や糖脂質の構成成分の一つで、糖蛋白や糖脂質は体のさまざまな機能を調節しています。臨床的には様々ながんで糖蛋白や糖脂質が増加することが報告されており、腫瘍マーカーとして実用化されています。一方で、GNE ミオパチーでは、糖蛋白・糖脂質を介した機能調節がうまくいかないことは容易に想像できます。ですが、糖蛋白や糖脂質は増える方を正確に評価することが注目され、減少について評価をされたことはありません。

シアル酸が消費されてできる糖蛋白・糖脂質の減少を検出するため、私たちはシアリル化糖鎖抗原 Krebs von den Lungen 6 (KL-6) の測定基準範囲が幅広いことに着目しました。KL-6 は間質性肺炎の患者さんで最も用いられているバイオマーカーで、肺胞上皮細胞に発現する膜貫通型ムチン MUC1 にシアル酸が高度に結合した際に形成される糖鎖です。まず、患者さんの血清で KL-6 を測定し、GNE ミオパチーの患者さんでは血清 KL-6 値が低く (図 1)、さらに、抗 KL-6 抗体を用いて筋組織を検索したところ、MUC1 と KL-6 が縁取り空胞に発現しており、GNE ミオパチーの患者さんでは MUC1、KL-6 とともに減少していることを見いだしました (図 2)。

KL-6 は決して骨格筋に特異的ではありませんが、この結果が GNE ミオパチーの患者さんの早期診断の助けになればと思っています。



(図 1)



(図 2)



## 毎年 9 月 15 日は「国際筋強直性ジストロフィー啓発の日」

### 筋強直性ジストロフィー患者会 (DM-family) 妹尾みどり

2021 年 2 月 26 日に、世界各国の団体が協力して「国際筋強直性ジストロフィー啓発の日」を制定し、共同声明を発表しました。

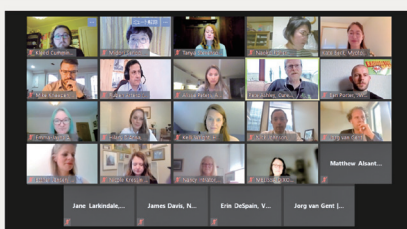
「筋強直性ジストロフィー」は患者数が少なく、ほとんどの人が知らない病名です。国内の患者数は推計 1 万人とされています。しかし、世界全体で見れば 15 万人、最近の研究では 100 万人になるとも言われ、世界中の患者さんたちが治療法を待っています。

9 月 15 日の啓発の日に向け、「筋強直性ジストロフィー国際連盟」で各国が連携を持ちながら、この病気について多くの方に知ってもらう活動を始めました。

活動方法は各国の文化の違いがあるため、さまざまです。筋強直性ジストロフィー患者会 (DM-family) でも毎年、活動を継続していきます。

ともに、病気の未来を変えていきましょう。

筋強直性ジストロフィー患者会による「第 1 回 国際筋強直性ジストロフィー啓発の日 ビデオ (日本語・英語)」 <https://youtu.be/t1g8bQ6QGYm>



筋強直性ジストロフィー国際連盟会議



## 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) が筋疾患患者さん達へどのような影響を及ぼすか

### 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 齋藤 良彦

皆様、新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) にて生活様式の変化を迫られ、安心できない日常が続いていることと思います。神経筋疾患患者における COVID-19 について、世界筋学会の立場で声明がだされています。

(<https://doctors.mdcst.jp/covid19/> にまとめて掲載されていますのでご参照ください)。特に先天性筋疾患患者さんのご家族は、小児の中でもハイリスクか否かについてご心配なのではないでしょうか。COVID-19 に感染した小児筋疾患 29 名中、日常的に呼吸器サポートが必要な方も含んだ先天性筋疾患の患者さん 4 名全例で無症状もしくは感冒症状を呈しただけで済んだと報告され、経過は予想されるほど深刻ではないかもしれないことが示唆されています。(1)

筋疾患患者さんにとってもう一つの懸念事項は、COVID-19 流行における治療法への影響についてかと存じます。以下にこれまで報告された見解をまとめさせていただきました。

・ステロイド剤の特に長期内服者は、急な中止により副腎不全を呈することがあり、COVID-19 肺炎に対するリスク対効果比に関する明確なエビデンスが得られるまでは中止されるべきではありません。(1)-(3)



- ・病院での処置が必要な治療（スピンラザ、マイオザイム、免疫グロブリン静注、免疫抑制剤または臨床試験に関連する治療など）についても中断すべきではなく、可能であれば、病院外での医療（訪問診療または訪問看護師）への移行も検討が必要です。(2)-(6)
- ・心筋症のためのアンジオテンシン変換酵素阻害薬および / またはアンジオテンシン受容体遮断薬も継続可能です。(3)
- ・限局性痙縮管理に重要なボツリヌス毒素注射についても、適切な適応症と必要な予防措置を講じた上で、投与することが可能です。(4)
- ・COVID-19 ワクチンが筋疾患の患者さんに特異的な影響をもたらすかについては、疾患活動性の悪化リスクに関するデータはありません。ワクチン接種により惹起される副反応以外に、重症筋無力症などの神経筋疾患患者さんでは全身倦怠感などの一般的な副反応の影響が大きくなる可能性にも注意しておく必要があります。(7)

神経・筋疾患分野には多数の疾患があります。また、同じ病気と診断されていても障害の程度は患者さん毎に異なっており、特定の推奨を幅広く適用することは困難ですが、上記の推奨事項は、比較的多くの神経・筋疾患に当てはまるものと考えられています。患者さん、ご家族と主治医の先生とでご相談頂きながら方針を決めて頂ければと思います。COVID-19 が悪影響を及ぼさず、皆様の病状や体調がお変わりなくお過ごし頂けますことを心より祈念しております。

#### <参考文献>

(1) Natera-de Benito D, et al. COVID-19 in children with neuromuscular disorders. J Neurol. 2021 Sep;268(9):3081-3085. (2) Veerapandiyar A, et al. The care of patients with Duchenne, Becker, and other muscular dystrophies in the COVID-19 pandemic. Muscle Nerve. 2020;62:41-45.(3) Solé G, et al. Guidance for the care of neuromuscular patients during the COVID-19 pandemic outbreak from the French Rare Health Care for Neuromuscular Diseases Network. Rev Neurol. 2020;176:507-515.(4) Stratton AT, et al. Pediatric neuromuscular disorders: Care considerations during the COVID-19 pandemic. J Pediatr Rehabil Med. 2020;13:405-414.(5) Veerapandiyar A, et al. Spinal muscular atrophy care in the COVID-19 pandemic era. Muscle Nerve. 2020;62:46-49. (6) Yilmaz Yalçınkaya E, et al. Consensus recommendations for botulinum toxin injections in the spasticity management of children with cerebral palsy during COVID-19 outbreak. Turk J Med Sci. 2021;51:385-392.(7) Zivkovic SA, et al. Should I get the COVID-19 vaccine? Infection and immunization in individuals with neuromuscular disorders. Muscle Nerve. 2021;63:294-303.



## Remudy ミトコンドリア病の現状

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長  
ミトコンドリア病担当 後藤 雄一

ミトコンドリア病は指定難病になっており、2018年の統計ではおおよそ1500人の方が認定されています。また小児慢性特定疾患の中にもミトコンドリア病が含まれており、両方で約1800人の方が認定されています。ミトコンドリア病の患者登録は2つあり、主に成人で発症するミトコンドリア病で、三大病型といわれる病気を対象にした患者登録システムをRemudyの中に「ミトコンドリア病」として2020年1月に開始しました。

一方、小児のレジストリーは、AMED 難治性疾患実用化研究事業（村山班）の活動の一部としてJ-MOバンク（[http://mo-bank.com/tourokusheet\\_d/tourokusheet\\_d.html](http://mo-bank.com/tourokusheet_d/tourokusheet_d.html)）があり、2つは連携しています。

Remudy ミトコンドリア病は、現在のところ10数名の登録に留まっております。これまでの30年間のNCNPにおける診断サービスが5000例以上にもなり、診断の確定した方々（おおよそ毎年40例程度）には登録の呼びかけを地道に続けています。また、患者会の協力もいただき進めています。

最近のミトコンドリア研究の進展で新たな治療薬候補が出てきており、このレジストリーを用いた臨床研究や治験が始められるように活動を続けて参ります。今後ともどうぞよろしくお願いたします。

\*写真は、世界のミトコンドリア病患者会イベントとしてアジアで初めて企画参加したグリーンライトアップ（2021年9月20日、横浜開港記念館）



左から3人目が筆者、7人目の黒いマスクがAMED実用化班の村山先生



## 顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー主観的臨床評価指標日本語版 (FSDHI-J) 評価研究へのご協力お願い

国立病院機構 大阪刀根山医療センター 松村 剛

顔面肩甲上腕型においても新規治療薬の開発が進みつつあります。希少疾病の治験では、筋力や検査データ等の客観的評価に加えて、患者さん自身による評価（主観的評価）が重要視されています。主観的評価は疾病の特徴や生活様式等の影響を受けるため、疾病特異的な主観的評価指標が幾つかの疾患で作られています。

FSDHI は顔面肩甲上腕型のために米国 Rochester 大学が開発したものです。既に、原版（英語）の他、スペイン語、ドイツ語、フランス語版が作成され、一部の治験で使用されています。今後日本が国際共同治験に参加する上では日本語版の作成が重要で、私達は2020年から日本語版の作成を行ってきました。しかし、日本と欧米では生活様式が異なるため、欧米と同等に評価ができるか確認すること（妥当性評価）が重要で、現在準備を進めています。倫理審査での承認が得られれば、共同研究施設（病院）や郵送等で皆様に研究への協力をお願いすることがあるかと思ひます。お手数をお掛けしますが、ご理解とご協力のほどお願いたします。





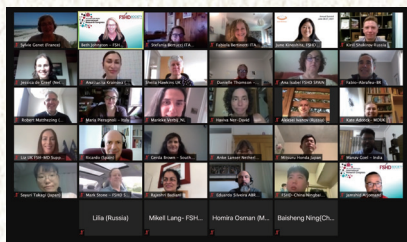
## 顔面肩甲上腕型筋ジストロフィーの患者会の国際的な動き

日本筋ジストロフィー協会 FSHD 分科会・京都大学 CiRA 本田 充



こんにちは、顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー (FSHD) の患者で研究者の本田充です。今回は FSHD の患者会の世界的な動きについてご紹介したいと思います。FSHD は、一般に 8000~20000 人に 1 人の割合で発症するといわれ、いわゆる希少疾患にあたりますが、大きな人種差の報告はなく、世界中にこの疾患の患者が存在します。したがって、日本に患者会があるように、世界中で患者会が活動しています。その中でもアメリカの患者会 FSHD Society は、毎年 FSHD に関係する研究者

を世界中から集め数百人規模の学会を開催したり、チャリティーイベントを通じて寄付金を集め研究資金を提供するなど、FSHD 研究に多大な貢献をしています。その FSHD Society が、2018 年フランス・マルセイユでの学会主催と同時に、様々な国の患者会関係者を集めてミーティングを開催し、日本からも私含め患者 3 名が参加しました。この会を皮切りに続々と参加国が増え、国際的な患者団体として正式に World FSHD Alliance が発足しました。今では参加国はアメリカ、カナダ、EU、フランス、イタリア、ドイツ、オランダ、イギリス、ロシア、イスラエル、インド、中国、日本、ブラジル、アルゼンチン、チリ、オーストラリア、南アフリカとなり、FSHD 患者が実に 5 大陸にいる証です。



これは創業のマーケットの把握が難しい希少疾患ではとても大切なことでもあります。オンラインツールの発達も後押しとなり、2021 年 6 月にオンライン会議 (写真)、また年 4 回ほどのペースで定期会合もスケジュールされ、各国の課題を話し合ったり、有識者を招き患者会運営に有用な情報を共有するのが主な内容となっています。FSHD 患者や家族の方でこうした活動に興味があれば、是非とも一緒に参加してもらえると嬉しいですのでご一報ください！ (<https://www.fshd-jp.org/> 日本筋ジストロフィー協会 FSHD 分科会問い合わせフォーム)



## Remudy の登録から治験参加までの流れ

神経筋疾患先端医療推進協議会 (CCNMD) 総務委員会 太幡 真紀・重盛 美貴子

前号では、Remudy を活用して過去に実施した治験の被検者募集 (リクルート) を報告させていただきました。今回は、Remudy 登録から治験参加までの流れを簡単に説明したいと思います。

- ① 皆様に記入していただいた登録用紙は、Remudy 患者登録情報として登録されます。
- ② 企業、研究者などから Remudy を利用した治験の被検者募集の依頼があると、CCNMD 運営委員会で依頼内容を審査後、登録された情報を使って治験の条件に合う患者様を抽出します。
- ③ 条件が合致した患者様には、登録された住所に被検者募集案内のお手紙を郵送します。
- ④ お手紙を受け取った患者様が興味を持たれた場合、CCNMD の窓口にお電話をいただきます。
- ⑤ お電話で患者様の状態を詳細に聞き取り、条件に合致することを確認できると、患者様に治験を実施する病院をご紹介します (ここでは、大雑把な条件までの確認になります)。
- ⑥ 患者様は治験を実施する病院を受診し、最終的に条件が合えば、治験にご参加いただくこととなります (この段階で、詳細に治験に参加できるかの判断が行われますので、参加できないこともあります)。

※上記はごく簡単な流れで、実際には治験実施機関との間で様々な調整が必要です。

皆様が記入して下さる登録用紙の情報をもとに、治験参加についてご案内することになります。定期的に新しい情報に更新していただくことがとても重要です。今後とも更新にご協力をお願い申し上げます。

## Remudy 通信 29号・編集後記



事務局の窓から見えるイチョウが色づきました。(11月撮影)

Remudy にご登録いただいている皆様には、更新用紙を定期的にご送付いたしまして、誠にありがとうございます。依然として続くコロナ禍の影響で、データの確認・更新作業に時間が掛かっている事をお詫び申し上げます。更新用紙に提出期限はございませんので、受診されるタイミングで一年に一度を目安に今後ともご協力をお願いいたします。皆様、どうぞお大事にお過ごし下さい。

### Remudy 事務局

※お問合せはできる限りメールをお願いします。

ジストロフィン症 (DMD/BMD/IMD)・GNE ミオパチー (縁取り空間を伴う遠位型ミオパチー)  
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)  
筋強直性ジストロフィー (DM)・顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー (FSHD)  
国立精神・神経医療研究センター 神経・筋疾患患者登録センター Remudy 事務局  
〒187-8551 東京都小平市小川東町 4-1-1 Tel/Fax 042-346-2309(直通) Mail: remudy@ncnp.go.jp

ミトコンドリア病 (MIT)  
Tel/Fax 042-346-3524 (直通)