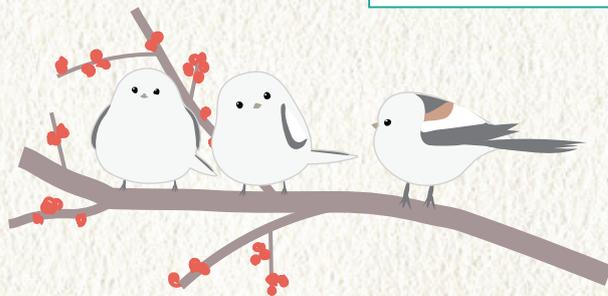


レムディー Remudy 通信 31号



ごあいさつ

国立精神・神経医療研究センター病院 臨床研究支援部 中村 治雅

クリスマスのイルミネーションが華やかに街を彩る季節となりました。皆さんお元気でいらっしゃいますか。

毎度のコロナのお話になりますが、原稿を書いている現在、新型コロナウイルス新規感染者数は少し落ち着いております。この通信が届く頃には、落ち着いて親しい友人、家族と一緒に楽しい師走が迎えられていれば良いかと願っております。

今回も、多くの皆様に協力いただき Remudy 通信も最近の話題を、盛り沢山でお知らせすることができます。中村昭則先生からベッカー型筋ジストロフィーでの研究と患者さんの分科会の発足について、三牧先生からミトコンドリア病診療マニュアルのご紹介、吉沢先生からは顔面肩甲上腕型筋ジストロフィーの治療法開発について、国立精神・神経医療研究センターの身体リハビリテーション科作業療法部門からは DMD 生活で役立つ冊子のご紹介、本橋先生からは新しく進む先天性筋疾患の開発動向、そして吉岡先生からは GNE ミオパチーでのシアル酸の臨床試験紹介と、最新の治療開発から、ガイドライン、また日々の役立つ情報など盛りだくさんです。



Remudy も、少しでも貢献できるように、引き続きみなさまのご協力のもと進めていきたいと思っております。

どうぞ、他の病気の新しいお話も含めて、筋疾患での色々な話題を最後までご覧ください。



ベッカー型筋ジストロフィーの皆様へ

—自然歴調査研究の成果と BMD 分科会設立—

NHO まつもと医療センター脳神経内科臨床研究部 中村 昭則

Remudy 通信第 21 号 (2017 年 11 月発刊) で「ベッカー型筋ジストロフィーの皆様へ診療に必要な情報提供のための自然歴調査研究を開始します」という記事を掲載させていただきました。本研究は、日本医療研究開発機構の支援を受けて筋ジストロフィー臨床試験ネットワーク加盟 22 施設の共同研究として BMD の診療に必要なエビデンスの創出を目的としています (図)。

このほど研究成果がまとまり、305 名の BMD 患者さんの実態、および発生頻度の高かった欠失変異と運動機能などの関連性が示唆される結果が得られました。また、日本筋ジストロフィー協会と共同で実施したアンケート調査より、BMD に対する社会の理解や配慮が十分であるとは言えないこと、病気の説明や受診・検査の頻度が医療機関によりまちまちであること、疾患の理解と治療法の開発を望む声が多くあることが分かりました。

今後、BMD 自然歴データを患者さんご家族や主治医の先生方に提供させていただくとともに、治療開発の基盤データとして利活用をして欲しいと考えています。この活動の一環として 2022 年 5 月に日本筋ジストロフィー協会内に BMD 分科会 (<https://www.bmd-jp.org/>) が設立されました。分科会 HP の中で BMD 自然歴データの公開、最新知見などの提供や意見交換を行っていきたくて考えています。是非、HP にアクセスしてみてください。

BMD自然歴調査研究の概要・研究体制

【本研究の背景 (BMD診療の課題)】

- ・BMDの表現型・重症度は多様であるが、遺伝子型との関連性が未だ不明
- ・心筋症のケア・治療の重要性の認識が不十分
- ・併発する中枢神経障害の種類や頻度が不明
- ・DMDに対するエクソン・スキップ治療はBMDの表現型への変換を目指しているが、その自然歴がよくわかっていない



【課題解決策】

- ・自然歴調査研究によりBMDの臨床像の実態及び遺伝子型との関連を解明 (MDCTNプロジェクト研究)
- 【課題解決策】
- ・BMD患者さん家族への情報の提供 → 予防医学・精密医療
- ・臨床医への啓蒙 → 定期的検査、治療の早期介入の実現
- ・エクソン・スキップなどの治療法開発に必要な臨床 (基盤) 情報の提供

筋ジストロフィー臨床研究ネットワーク (MDCTN) 加盟22施設共同研究





先天性筋疾患の治療薬開発研究について

国立精神・神経医療研究センター病院 脳神経小児科 本橋 裕子

先天性筋疾患とは、生後まもなくから、もしくは幼少期から筋力が弱く、体が柔らかいなどの特徴を示す疾患の総称です。筋肉、もしくは運動ニューロンなどの変化が原因となります。呼吸筋・心筋・食べ物を飲み込む筋肉への影響、側弯や関節拘縮などが生じることがあり、呼吸・循環・栄養管理、リハビリテーションなどの保存的治療が、健康状態を維持するためにとても大切です。最近では研究の成果によって、先天性筋疾患の一つである脊髄性筋萎縮症に対しては治療薬が開発、承認販売されました。その他の疾患に関してはまだ承認販売されたお薬はないのですが、世界では治療薬開発を目指した研究が行われています。

ClinicalTrials.gov (<https://clinicaltrials.gov/>) は、世界の臨床試験や研究を登録するサイトです。同サイトによると、海外でしか実施されていませんが、2022年9月時点で、X連鎖性ミオチューブラーミオパチーに対してタモキシフェンという薬を投与する試験や、先天性筋強直性ジストロフィーには Tideglusib という薬を投与する試験が行われています。他、様々な先天性筋疾患において、患者さんの経過を記録していく「自然歴研究」が行われています。自然歴研究は直接治療を検討するものではないですが、将来治療薬候補が見つかった場合、効果を検討する臨床試験を実施する際にとても重要なデータとなります。Remudy では、治療開発促進を目指して先天性筋疾患を有する患者さんの登録サイトを立ち上げています (<http://www.remudy.jp/congenital/index.html>)。今後も様々な研究へ貢献していきたいと思っております。



ミトコンドリア病診療の均てん化を目指して

～ミトコンドリア病診療マニュアルの改訂～

帝京大学医学部 小児科 三牧 正和

ミトコンドリア病の患者さんの割合は約 5,000 出生に 1 人といわれ、先天代謝異常症の中では比較的多くみられる疾患ですが、一般病院の医師が診療にあたる機会は多くありません。また、ミトコンドリア病では様々な臓器の症状を生じうるので、その対応は時に難しいことがあります。疾患の原因が多様なため、診断が難しいことも課題になっています。

そのような背景から、診断・治療の一定の指針を示すために、AMED 難治性疾患実用化研究事業（代表：村山圭先生）で「ミトコンドリア病診療マニュアル 2017」が策定されました。それから約 5 年が経ち、AMED と厚生労働省難治性疾患政策研究事業（代表：後藤雄一先生）の研究班が連携し、現在 2022 年度中の発刊を目指してマニュアルの改訂作業を進めています。この 5 年間に蓄積された研究成果が盛り込まれ、新しい知見が臨床現場に届けられることが期待されます。また、糖尿病、難聴、腎障害、末梢神経障害、眼疾患、てんかん等、前版では大きく扱われなかった病型や症状も新たに取り上げられ、内容の一層の充実が図られています。

マニュアルの読者としては、先天代謝異常症や神経難病の専門家のみならず、一般小児科医や内科医など、ミトコンドリア病を専門としない医療関係者を想定して作成されています。専門家が少ないために、地域によっては十分な診療をスムーズに受けられないことがある等、ミトコンドリア病診療にはまだまだ課題が多いですが、新しいマニュアルが診療の均てん化に繋がり、患者さんがいつでもどこでも適切な医療を受けられる体制の実現に役立つことを、心から期待しています。

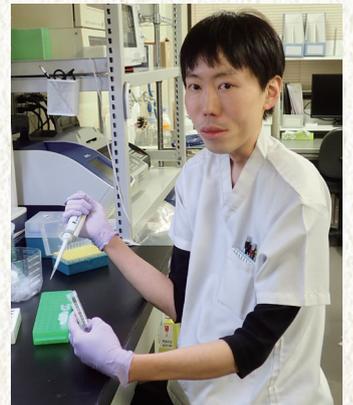


疾患モデル動物と顔面肩甲上腕型筋ジストロフィーの治療研究

信州大学基盤研究支援センター 動物実験支援部門 吉沢 隆浩

今回のタイトルを見て、疾患モデル動物って何？それ必要なの？と思う方もいるかもしれませんが。私達の体は多種類の細胞によって構成され、さらに複数の臓器や組織が影響し合い協調する（多臓器連関）ことで、生命活動の絶妙なバランスが成り立っています。例えば、骨格筋の働きには神経やホルモン等の要因が関わっていますし、骨格筋が他臓器の働きに影響することも知られています。そのため、病気のメカニズムを正しく知るためには、骨格筋の細胞レベルでの解析から、疾患モデル動物による全身レベルでの解析まで、多面的アプローチが大切になります。また、治療薬の候補化合物を探す際も、大量の検討を一気に行える AI や培養細胞を用いて候補化合物を絞り込み、その化合物が私達と同じ動物の「生きた体」に本当に効くのかを確かめるといふ、各手法の得意技を組み合わせた仕事が行われます。

現在私は、顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー (FSHD) の治療法開発を目指し、疾患モデル動物を用いた研究をしています。FSHD の原因は、*DUX4* の異常発現による骨格筋障害だといわれているため、筋肉の細胞や、*DUX4* を発現する遺伝子組換えマウスを使い、治療薬候補化合物の探索や治療効果の検討を行なっています。新規治療薬の開発には多くの時間と予算や多業種による協力が必要で、ハードな道のりではありますが、いつか FSHD が「治る病気」になることを夢見て研究を続けていきます。





GNE ミオパチーへのシアル酸補充療法 —世界各国での臨床試験—

国立精神・神経医療研究センター病院 神経研究所 リサーチフェロー 吉岡 和香子

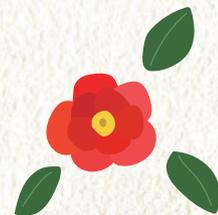
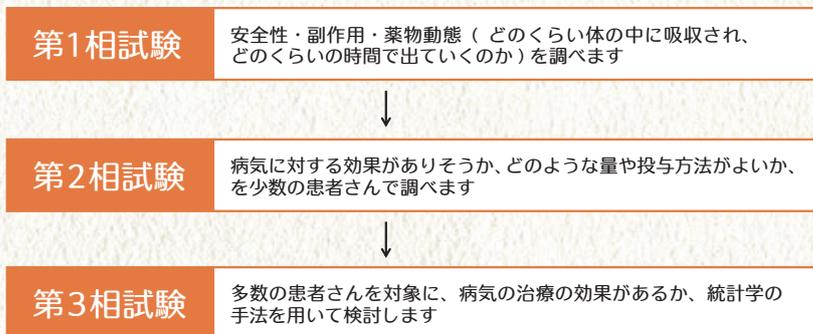
「GNE ミオパチー」は GNE 遺伝子の変異が原因です。GNE 遺伝子はシアル酸を身体の中で合成するために重要な酵素をコードしています。GNE ミオパチー患者さんの病型をよく再現するモデルマウスを用いた研究により、シアル酸の合成低下が筋力低下の原因であること、シアル酸を補うと発症が予防され、病気の進行も抑制できることが示されました。これを受け、シアル酸補充療法の臨床試験が世界各国で行われました。

まず、シアル酸が体内に投与されてからどのように排泄されるかを確認する第1相試験が東北大学で行われ、シアル酸は想像以上に排泄されやすく血中に残らないことが分かりました。そこで排泄を遅らせる工夫をしたアセノイラミン酸徐放錠 (SA-ER) が開発され、2011 年には SA-ER を用いた臨床試験が開始されました。SA-ER の国際共同第2相試験(比較的少数の患者さんで効果を確認する試験)では血中濃度が増加し、腕や手の筋力低下の進行が抑制されることが確認されました。しかし残念ながら、多数の患者さんで行った国際共同第3相試験においては薬剤の有効性が証明されず、海外では SA-ER の開発は中止されました。一方、2016 年より日本国内でも第2/3相試験・延長試験が行われ、2022 年11月3日第40回日本神経治療学会学術集会では SA-ER の治療効果が明らかになったことが発表されました。この結果を受け、日本での薬事承認申請の準備をしています。

シアル酸補充療法の臨床試験は、SA-ER だけでなく、シアル酸代謝経路の中間生成物である N-アセチルマンノサミン (ManNAc) やシアリル乳糖でも行われています。アメリカ国立衛生研究所 (NIH) で12名の患者さんを対象に実施された ManNAc の第2相試験では、ManNAc 投与により血中シアル酸濃度が上昇、筋肉のシアル酸付加が改善、さらには上肢および下肢の筋力が維持されました (*Genet Med.* 2021; 23:2067-75.)。この結果を受け、多施設共同第2相試験(米国)に移行することになり、2022 年4月に治験参加者の募集が始まりました。この試験では51名の患者さんを ManNAc 内服群(12g/日・34名)と非投与群(プラセボ群・17名)に分け、2年間臨床観察を行う予定です。また韓国ではシアリル乳糖を用いた臨床試験が行われました。モデルマウスではシアリル乳糖の方がシアル酸そのものよりも有効性が高く、その理由としてシアリル乳糖の方が分解に時間がかかるからと考えられていることが報告されています。シアリル乳糖の臨床試験の結果はまだ論文にはなっていませんが、2022 年フランスで行われた Myology という学会では良好な結果が発表されています。

近年、国内外で様々なシアル酸補充療法の臨床試験が行われています。一日も早く、有効な治療薬が承認され、世界中の全ての GNE ミオパチー患者さんに届くことを期待しております。

臨床試験…ヒトを対象として、薬などが病気の予防や治療に対して、効果があるか、および、安全かを確認するために行われる試験



DMD 生活の Q & A 集のご紹介

国立精神・神経医療研究センター病院 身体リハビリテーション科作業療法部門

読者の皆様こんにちは。

当院身体リハビリテーション部では、作業療法部門を中心に DMD(デュシェンヌ型筋ジストロフィー)の患者さんご家族を対象に、日常生活及び社会生活に関する情報発信に取り組んでいます。これまで、在宅生活を送るためのヒントとして以下の6テーマの情報冊子が完成しました。基本的には DMD の皆様を対象としておりますが、DMD 以外の筋疾患の皆様にも参考にして頂ける内容も多く掲載しております。一人一人の身体状況、個性や環境は違いますがご活用頂ければ幸いです。

閲覧・入手方法:

1. 病院ホームページ
病院 HP→身体リハビリテーション部→各疾患ごとの対応の具体例のページに掲載

2. 配布
数に限りがありますが当院小児神経外来受付とリハビリテーション科にて冊子の配布を行っております。ご希望があればお声がけ下さい。

(次ページへつづく)

(前ページよりつづき)



NCNP 生活のQ&A集
https://www.ncnp.go.jp/

<問い合わせ先>

国立精神・神経医療研究センター病院
身体リハビリテーション科 作業療法部門

〒187-0031 東京都小平市小川東町 4-1-1

Tel : 042-341-2711 (代表)

E-mail : rhotncnp.go.jp

※可能な限りメールでお問い合わせ下さいませようお願い申し上げます。



「もう、治験は始まっている」&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) 事務局長 妹尾 みどり

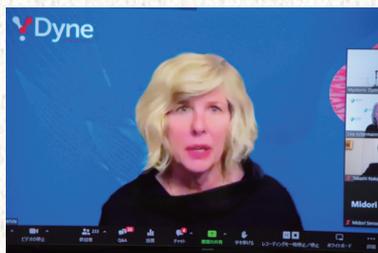
国際筋強直性ジストロフィー会議 (IDMC-13) 最終日の6月25日(土)、筋強直性ジストロフィー患者会ではウェビナー「もう、治験は始まっている」を開催しました。海外の製薬企業と国内の先生方を講師にお招きし、国内外から656人が参加しました。

中でも、アビディティ・バイオサイエンス社とダイン・セラピューティクス社は、筋強直性ジストロフィーだけでなく、顔面肩甲上腕型・デュシェンヌ型筋ジストロフィーの治療薬も開発しています。そのカギは、「トランスフェリン受容体」。細胞にもともとあるもので、それを通して遺伝子に効率的にアンチセンスを届ける技術を両社とも開発しています。

ウェビナー開催日の午後、日本筋ジストロフィー協会全国大会があり、ご報告させていただきます。



アビディティ・バイオサイエンス
リサ・アッカーマンさん



ダイン・セラピューティクス
モリー・ホワイトさん



ウェビナー配信スタッフを務めた会員たち

そして9月15日は「国際筋強直性ジストロフィー啓発の日」。今年は、国際間で連携して「医療者への啓発」と「臨床試験参加に向けた準備」を推進していくことにしました。筋強直性ジストロフィーも、ほかの筋ジストロフィーも、一般の医師にとってはめずらしい病気。多くの医療者にも神経筋疾患を理解していただくには、患者の声が必要です。

臨床試験への参加は、患者自身の意思で決めることです。誰かに強制されて行うことではありません。小さな子どもの場合でも、自分で決められるような説明が用意されます。

ひとりみんなのために、みんなで良い時代を作れるように。お互いに励まし合ひましょう。

レムディー Remudy 通信 31号・編集後記



いつも Remudy にご協力いただきましてありがとうございます。
私たちが勤務する NCNP 病院の敷地はとても広く、春の桜、梅雨時のアジサイ、夏の大きなひまわり、秋の金木犀や紅葉などに加えて、愛らしいすずらんやネモフィラなど、四季を感じる植物に囲まれています。
そして12月には、正面玄関前の針葉樹に施されたイルミネーションが優しい光を放ち、患者さんや職員の日を楽ませてくれます。皆様もすてきな景色にほっとするお時間がありますように。
寒い日が続きますが、皆様ご自愛のうえどうぞよいお年をお迎えください。

レムディー Remudy 事務局

ジストロフィン症 (DMD/BMD/IMD)・GNE ミオパチー (縁取り空間を伴う遺伝型ミオパチー)
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

※お問合せはできる限りメールでお願いします。

ミトコンドリア病 (MIT)
Mail:mt-registry@ncnp.go.jp
Fax:042-346-3557