

課題番号：29-4

研究課題名：筋ジストロフィー関連疾患の分子病態解明とそれに基づく診断法・治療法開発

主任研究者：西野一三（国立精神・神経医療研究センター（NCNP））

分担研究者：大澤 裕（川崎医科大学），青木正志（東北大学），戸田達史（東京大学），大野欽司（名古屋大学），林由起子（東京医科大学），松田良一（東京理科大学），遠藤玉夫（東京都健康長寿医療センター），平澤恵理（順天堂大学），土田邦博（藤田医科大学），林 良雄（東京薬科大学），杉江秀夫（常葉大学），遠藤 剛（千葉大学），斉藤史明（帝京大学），原 雄二（京都大学），村山 尚（順天堂大学），三橋弘明（東海大学），鈴木重明（慶應義塾大学），中森雅之（大阪大学），林晋一郎（NCNP）

## 1. 平成 30 年度の研究成果

我々は、国立精神・神経医療研究センターを初めとする機関に蓄積された患者検体を有効活用するとともに次世代技術等を利用しつつ、肢帯型筋ジストロフィー関連疾患の分子病態を解明し、さらに治療法開発の基盤を形成することを目指している。具体的には、1)筋疾患診断ネットワークおよび筋レポジトリーの維持と発展、2) 病因・病態解明、3) 診断法開発と活用、4) 治療法開発、の4つを柱として研究を進めた。

2018年（暦年）の総筋病理診断件数は、史上最高の1093件に到達した。その結果、総検体数は、2018年末で18996検体となった。また培養筋も1938検体となり、世界最大規模の筋レポジトリーが更に充実した。神経・筋疾患研究支援基盤として各種研究活用されることで、筋疾患学の発展に寄与した。

NCNPで筋病理診断を行った例の中から62例（58家系）のADSSL1ミオパチー例を同定した。何れの症例でもネマリン小体が認められ、病理学的にはネマリンミオパチーに分類されると考えられた。本邦で最も高頻度のネマリンミオパチーである。

COX6A2遺伝子変異によるCOX欠損症患者2家系2人を世界で初めて同定した。患者およびノックアウトマウス骨格筋では、COXの酵素活性とCOX複合体のアセンブリーが低下していた。世界で初めての横紋筋特異的サブユニット異常によるCOX欠損症である。

乳児重症型のミトコンドリア脳筋症で3つの新たな原因遺伝子（IBA57、UNDUF3、WDR45）を見い

だした。

## 2. 令和元年度の研究計画と期待される研究成果

筋病理診断を中心とする筋疾患診断サービスの提供を継続し、さらに筋レポジトリーの充実を図る。令和元年度中に凍結筋の総検体数が2万検体を越えると期待される。疾患候補遺伝子について、モデル動物や培養細胞での機能評価を行うことで、病因・病態を確定させる。分子病態が明らかになれば、治療法開発への道筋が開かれるものと期待される。

## 3. 行政施策への貢献度

筋疾患診断サービスの提供により本邦の筋疾患医療を下支えしてきた。また、国際筋病理セミナーをバンコクで開催することにより、アジア域での筋疾患医療均てん化に貢献した。

## 4. 研究発表（主な原著論文を抜粋）

1. Ishiyama A, et al. NDUF3 Variants that Disrupt Mitochondrial Complex I Assembly may associate with Cavitating Leukoencephalopathy. Clin Genet. 2018 May;93(5):1103-1106
2. Fujita R, et al. Zmynd17 controls muscle mitochondrial quality and whole-body metabolism. FASEB J. 2018 Sep;32(9):5012-5025.
3. Sasaki-Honda M, et al. A patient-derived iPSC model revealed oxidative stress increases facioscapulohumeral muscular dystrophy-causative DUX4. Hum Mol Genet. 2018 Dec 1;27(23):4024-4035.