

# 第32回 小児神経筋疾患懇話会

## プログラム・抄録集

テーマ：「筋ジストロフィーの治験 —基礎から臨床へ—」

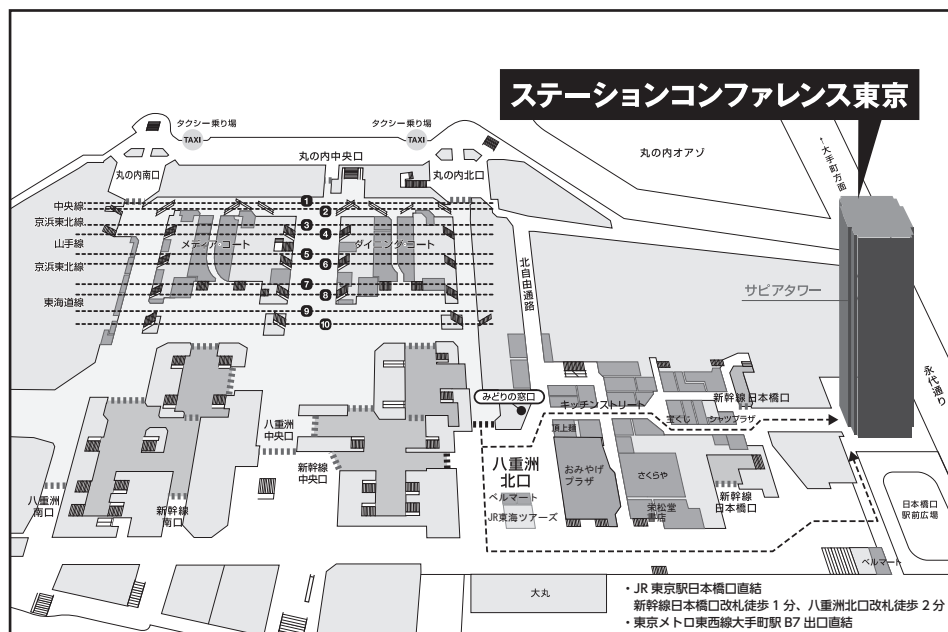
**【日 時】** 平成 27 年 8 月 22 日(土) 12:55~17:20

**【会 場】** ステーションコンファレンス東京 5階 501AB  
東京都千代田区丸の内 1-7-12 サピアタワー  
TEL: 03-6888-8080

**【世話人代表】** 木村 重美  
熊本市子ども発達支援センター

**【会 費】** 1,000 円

※日本小児神経学会専門医研修単位として出席 2 単位が認められています



**【共 催】** 小児神経筋疾患懇話会 / エーザイ株式会社

**【担当連絡先】** エーザイ(株) 統合マーケティング部 担当: 宇戸口 愛  
TEL 03-5228-7132、FAX 03-5229-0706



処方箋医薬品：注意—医師等の処方箋により使用すること

抗てんかん剤

薬価基準収載

**イノベロン**® 錠 100mg  
錠 200mg

〈ルフィナミド製剤〉 **Inovelon**®

製造販売元  エーザイ株式会社  
東京都文京区小石川4-6-10

製品情報お問い合わせ先：エーザイ株式会社 hhcホットライン  
フリーダイヤル 0120-419-497 9～18時(土、日、祝日 9～17時)

●効能・効果、用法・用量、禁忌を含む使用上の注意等については添付文書をご参照ください。

INO1410M01

# 第 32 回小児神経筋疾患懇話会

平成 27 年 8 月 22 日 (土) 12:55~17:20  
ステーションコンファレンス東京 5 階 501AB

## テーマ：「筋ジストロフィーの治験 —基礎から臨床へ—」

12:55~13:00

### 開会の辞

熊本市子ども発達支援センター 木村 重美

13:00~14:00

### 第 1 部「教育講演」

座長：国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター 名誉院長 埜中 征哉

### 筋ジストロフィーに対する臨床試験の現況

国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 所長  
武田 伸一

…………… 休憩 14:00~14:10 ……………

14:10~15:10

### 第 2 部「教育講演」

座長：神戸学院大学 総合リハビリテーション学部 教授 松尾 雅文

### Duchenne 型筋ジストロフィーに対する ナンセンス変異リードスルー誘導治療

兵庫医科大学 小児科学 主任教授  
竹島 泰弘

…………… 休憩 15:10~15:20 ……………

15 : 20～16 : 20

### 第3部「推薦演題」

\* 第57回日本小児神経学会(平成27年,大阪)にて発表

座長: 熊本市子ども発達支援センター 木村 重美

(15 : 20～15 : 35)

#### 1. 福山型先天性筋ジストロフィー患者の運動機能に関する自然歴の後方視的研究

東京女子医科大学 医学部 小児科

石黒 久美子

(15 : 35～15 : 50)

#### 2. 歩行可能な福山型先天性筋ジストロフィーに対する経口ステロイド治療の効果

秋田県立医療療育センター 小児科

豊野 美幸

(15 : 50～16 : 05)

#### 3. 筋ジストロフィーに対するレスベラトロールの探索的臨床研究: 中間報告

札幌医科大学 医学部 小児科

川村 健太郎

(16 : 05～16 : 20)

\* 第56回日本小児神経学会(平成26年,浜松)最優秀口演賞

#### 4. 筋ジストロフィーの筋力低下に対する副甲状腺ホルモン治療

熊本市子ども発達支援センター

木村 重美

16：20～17：10

## 第4部「教育講演」

座長：国立病院機構 東埼玉病院 病院長 川井 充

### エクソンスキッピング治療

国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター 小児神経診療部医長  
小牧 宏文

17：10～17：15

## 第33回小児神経筋疾患懇話会のご案内

17：15～17：20

### 閉会の辞

熊本市子ども発達支援センター 木村 重美



# 抄 録

# 第1部「教育講演」

## 筋ジストロフィーに対する臨床試験の現況

武田 伸一

国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 所長

遺伝性筋疾患の代表であるデュシェンヌ型筋ジストロフィー（DMD）に対しては、アンチセンス・オリゴヌクレオチド（AON）を用いたエクソン・スキップ治療の実用化が期待されている。我々はこれまでモルフォリノ核酸による AON をマウス及びイヌの DMD モデルに投与して、全身の骨格筋でジストロフィンの発現を認め、ジストロフィン欠損に起因する筋障害の進行抑制効果が示唆された。本研究成果は、DMD モデル動物における proof-of-concept study との評価を受けている。これらの成果をもとに臨床応用への可能性を探るため国内製薬企業との共同研究を進め、ジストロフィン遺伝子のエクソン 53 スキップ治療薬の開発に着手し、医薬品医療機器総合機構との相談を経て同治療薬の first-in-human の早期探索臨床試験を医師主導治験として行うことができた。現在は、後期相臨床試験の実施を含め、世界展開への検討を進めている。



## 第2部「教育講演」

### Duchenne 型筋ジストロフィーに対する ナンセンス変異リードスルー誘導治療

竹島 泰弘

兵庫医科大学 小児科学 主任教授

Duchenne 型筋ジストロフィー（DMD）でみられるジストロフィン遺伝子変異の19%がナンセンス変異である。本治療は、ナンセンス変異によるDMDに対するものであり、リボゾームに作用しナンセンス変異の認識性を弱める薬剤の投与により、ナンセンス変異を読み飛ばす治療法である。ゲンタマイシンあるいはPTC124の投与により、筋組織におけるジストロフィンの発現がみられたと報告された。そして、PTC124の第2相試験が行われ、欧州において条件付き承認を受けたと発表された。私たちは、筋培養細胞・mdxマウスを用いた検討により、アルベカシンのナンセンス変異リードスルー誘導治療の有効性を明らかにした。そして、その結果に基づき「アルベカシンのDMD患者に対するプラセボ対照無作為化試験」が日本医師会治験推進研究事業に採択され、現在、医師主導治験を行っている。欧米において、DMD治療薬に対する規制当局の対応が大きく変化している。これらの治療法が、近い将来、患者さんの手元に届くことが期待される。

## 1. 福山型先天性筋ジストロフィー患者の運動機能に関する自然歴の後方視的研究

石黒久美子<sup>1</sup>、佐藤 孝俊<sup>1</sup>、村上てるみ<sup>1</sup>、齋藤加代子<sup>2</sup>、大澤真木子<sup>1</sup>、  
永田 智<sup>1</sup>、石垣 景子<sup>1</sup>

<sup>1</sup>東京女子医科大学 医学部 小児科、<sup>2</sup>同 遺伝子医療センター

【背景】福山型先天性筋ジストロフィー (FCMD) は、日本人に多い常染色体劣性遺伝疾患であり、重度の筋ジストロフィー、神経細胞遊走障害による脳奇形と眼合併症が特徴である。FKTN 遺伝子上の創始者変異と言われる 3kb 挿入変異のホモ接合型、または点変異とのヘテロ接合型により発症する。表現型は、最高到達運動能によって軽症、典型、重症例に分類される。臨床的に診断された FCMD の自然歴は過去に報告があるが、遺伝子診断例での十分な検討はされていない。

【方法】1995 年から 2013 年までの間に東京女子医大に通院し、遺伝子解析にて確定診断された FCMD68 例のうち、退行開始まで評価しえた 57 例の診療録を精神運動発達、特に運動機能の自然歴に焦点をあて後方視的に評価した。

【結果】57 例の内訳は、ホモ接合型が 36 例、ヘテロ接合型 21 例であった。ホモ接合型の定額獲得時期は平均 7.6 か月、座位が 14.6 か月であるのに対し、ヘテロ接合型では、定額が平均 16.5 か月、座位が 39.1 か月と大幅に遅れが見られた。最高到達運動能別に評価を行った結果、独歩群は、定額が 4.5 か月、座位が 9 か月と極軽度の遅れであったのに対し、以後、いざりばい群は定額 7.4 か月、座位 17.7 か月、座位群では定額 10.5 か月、座位 21.3 か月、定額のみ重症群では定額 21.7 か月であった。退行開始時期は平均 7.6 歳であった。

【考察】治験の効果判定には、疾患の自然歴を把握することが重要なステップである。ホモ接合型では軽症と典型例のみであったのに対し、ヘテロ接合型には多く重症例が含まれた。最高到達運動能ごとに定額、座位の平均時期に大きな差が認められ、定額獲得時期により最高到達運動能の大よその予測は可能である。後方視的な検討のため、運動能獲得と退行時期の定義の不明確性が問題として残り、前方視的研究にもつながる課題となった。

#### 石黒久美子

---

2011年3月	日本大学医学部 卒業
2011年4月～2013年3月	愛媛大学医学部附属病院初期臨床研修医
2013年4月	東京女子医科大学小児科入局
2015年4月	東京女子医科大学大学院医学研究科

## 第3部「推薦演題」

\* 第57回日本小児神経学会(平成27年,大阪)にて発表

### 2. 歩行可能な福山型先天性筋ジストロフィーに対する経口ステロイド治療の効果

豊野 美幸<sup>1</sup>、沢石由記夫<sup>1</sup>、矢野 珠巨<sup>2</sup>、久保田弘樹<sup>2</sup>、石垣 景子<sup>3</sup>

<sup>1</sup> 秋田県立医療療育センター 小児科、

<sup>2</sup> 秋田大学大学院医学系研究科 機能展開医学系小児科学講座、

<sup>3</sup> 東京女子医科大学 小児科

【はじめに】福山型先天性筋ジストロフィー(FCMD)は fukutin 遺伝子 (FKTN) の異常によっておこるが、その臨床像は幅広く、歩行を獲得する例は5~10%程度である。歩行可能なFCMD児に対し、経口ステロイド投与を試み、効果を認めたので報告する。

【症例】7歳3か月、男児。在胎40週1日、3106g、吸引分娩にて出生。10か月健診で這い這い不可で経過観察。1歳6か月時、独歩不可、筋力低下を認め、CK 4190 IU/Lのため筋ジストロフィーを疑った。頭部MRIで白質にT2高信号あり、脳回異常、小脳の微小嚢胞を認めた。FKTN遺伝子挿入変異がホモで認められFCMDと診断した。2歳6か月で独歩可能。2歳11か月時、感染に伴い一過性の筋力低下がみられ、ステロイドの静脈投与で回復した。5歳時には三輪車をこぐことも可能であった。幼稚園に2日続けて通園すると3日目には疲れてぐったりする易疲労性あり。6歳頃より活動量が増えCK1万台と上昇し、易疲労性が目立ってきたため、6歳4か月よりプレドニゾン0.5mg/kg隔日投与を開始した。内服開始後、日常生活では疲れにくくなり、歩行スピードや動作が素早くなった。6歳7か月から特別支援学校に入学したが、連日登校可能である。MMTや握力では大きな変化はないが、手すり階段を交互に昇る、咀嚼が上手になり、声が大きくなるなどの効果が認められている。

【考察】FCMD患児では感染後に一過性筋力低下が起りやすく、ステロイド治療の有効性が報告されている。歩行可能例が少なく、長期に経口ステロイド治療を受けた文献報告例はない。有効例の報告は症例報告で散見するが、投与開始時期や期間、投与量についてのガイドラインはない。本症例では0.5mg/kgでも十分な効果がみられており、今後長期的な効果を観察しながら、同様の症例の集積を期待したい。

#### 豊野 美幸

---

平成5年	秋田大学医学部 卒業
平成5年4月~平成9年3月	秋田大学医学部附属病院 小児科
	秋田県内の関連二次病院 小児科 勤務
平成9年5月~平成11年4月	東京女子医科大学 小児科 研究生
平成11年5月~平成18年3月	秋田県小児療育センター 小児科
平成20年7月~平成24年3月	秋田大学医学部附属病院 小児科
平成24年4月~	秋田県立医療療育センター 小児科

### 3. 筋ジストロフィーに対するレスベラトロールの探索的臨床研究：中間報告

川村健太郎

札幌医科大学 医学部 小児科

【はじめに】筋ジストロフィーは進行性の筋力低下を示す遺伝性疾患である。呼吸ケアなど支持療法の進歩により生命予後は改善したが、根本的な治療方法は確立されていない。レスベラトロールは長寿遺伝子 SIRT1 の活性化物質で、先行基礎研究において筋ジストロフィーモデルマウス (mdxマウス) の病理所見、運動機能を改善させ、筋ジストロフィーに対する新しい治療薬としての可能性を示している。

【目的】筋ジストロフィーに対するレスベラトロールの有効性と安全性を評価する。

【対象と方法】12歳以上の筋ジストロフィー患者に対して、レスベラトロールを漸増法で24週間投与し(1~8週:500mg、9~16週:1000mg、17~24週:1500mg)、筋力および運動機能、クレアチンキナーゼ(CK)値の変動を評価する。また、投与後に生じた有害事象から安全性を検討する。

【結果】登録された被験者は11例で、Duchenne型筋ジストロフィーが5例(平均21.0歳;12~39歳)、Becker型筋ジストロフィーが4例(平均33.5歳;23~46歳)、福山型先天性筋ジストロフィーが2例(平均14.5歳;12~17歳)であった。現在9例が試験を終了している。CK値、運動機能に明らかな変化は見られていないが、歩行可能例(4例)に限ると近位筋(股関節屈曲、肩甲骨挙上)で筋力が上昇する傾向が見られている。有害事象として4例(36.4%)で下痢を認めている。

【考察】本研究は筋ジストロフィー患者に対して、レスベラトロールを投与した初めての臨床研究である。被験者の多くが歩行不能な状態まで進行しており、筋組織も脂肪への置換が進んでおり、筋力やCK値での有効性を示すのは困難かもしれない。下痢以外には明らかな有害事象は認めず、安全性に大きな問題はないと考えている。今後は歩行可能なDuchenne型筋ジストロフィー患者を対象とした後続研究に繋げ、有効性を検討したい。

#### 川村健太郎

---

平成18年3月 札幌医科大学 医学部 卒業  
平成18年4月 札幌医科大学附属病院  
平成19年4月 苫小牧市立病院  
平成22年4月 市立室蘭総合病院  
平成23年4月 社会医療法人 製鉄記念室蘭病院  
平成24年4月 日本赤十字社 浦河赤十字病院  
平成25年4月 札幌医科大学附属病院  
平成27年4月 医療法人稲生会 生涯医療クリニックさっぽろ

## 第3部「推薦演題」

\* 第56回日本小児神経学会(平成26年, 浜松) 最優秀口演賞

### 4. 筋ジストロフィーの筋力低下に対する副甲状腺ホルモン治療

木村 重美<sup>1</sup>、吉岡 毅<sup>2</sup>

<sup>1</sup>熊本市こども発達支援センター、<sup>2</sup>熊本大学附属病院 小児科

【目的】 Duchenne 型筋ジストロフィーは、現在のところ根治治療はない。我々の目的は、筋分化を促進して筋ジストロフィーを治療することにある。以前、我々は Tet-Off システムを利用して、ドキシサイクリン (Dox) を除去することにより、MyoD 遺伝子を発現させることのできるマウス ES 細胞 (ZHTc6-MyoD) を作製している。その ZHTc6-MyoD は、培養液より Dox を除去しても、すべての細胞が筋分化するわけではなく、一部の細胞は筋衛星細胞の休止状態と同じ様に未熟の状態を保ちコロニーを形成する。

【方法&結果】 ZHTc6-MyoD と分化誘導した ZHTc6-MyoD のコロニーを網羅的 DNA アレイにより比較検討した結果、副甲状腺ホルモンレセプター 1 (PTH1R) が ZHTc6-MyoD のコロニーでは高発現を示した。ZHTc6-MyoD の筋分化の過程で siRNA により PTH1R を発現抑制すると、多くの細胞は死滅した。筋ジストロフィーのモデルマウス (mdx) の筋組織では、PTH 1R の発現が筋衛星細胞とはほぼ一致して見られた。60  $\mu$ g/kg の PTH を mdx に毎日注射した結果、ハンギングテストでは生食投与 mdx (n=7) では  $49.5 \pm 44.9$  秒、PTH 投与 mdx (n=6) では  $132 \pm 61.6$  秒、100 分間のトレッドミル検査では正常マウス (n=5) で  $1486 \pm 7.4$ m、生食投与 mdx では  $425 \pm 190$ m、PTH 投与 mdx では  $843.6 \pm 352$ m と、PTH 投与 mdx は有意の差をもって筋力の改善をみた。筋組織も中心核占める率は生食投与 mdx では  $93.2 \pm 2.0\%$ 、PTH 投与 mdx  $83.01 \pm 4.0\%$  と減少し、筋繊維の径も生食投与 mdx では  $25.41 \pm 10.4 \mu$ m、PTH 投与 mdx では  $31.16 \pm 12.9 \mu$ m と組織の改善も認められた。

【結論】 PTH は筋分化を促進して、筋ジストロフィーなどの筋疾患に有効な治療法の 1 つである。

#### 木村 重美

医師 医学博士 小児科専門医、小児神経専門医

#### 【職歴】

1988年3月 熊本大学医学部卒業  
1988年4月 熊本大学附属病院 発達小児科・研修医  
1989年6月 鹿児島市立病院 小児科・研修医  
1990年6月 北九州総合療育センター・小児科  
1996年4月 熊本大学附属病院 発達小児科・助手  
1997年9月 米国ピッツバーグ子ども病院 (Dr. Huard J の研究室)  
2006年7月 熊本大学医学薬学研究部 小児発達学・助教授 (後、准教授)  
2014年4月 熊本大学生命科学研究部 小児科分野・准教授  
2015年7月 熊本市こども発達支援センター

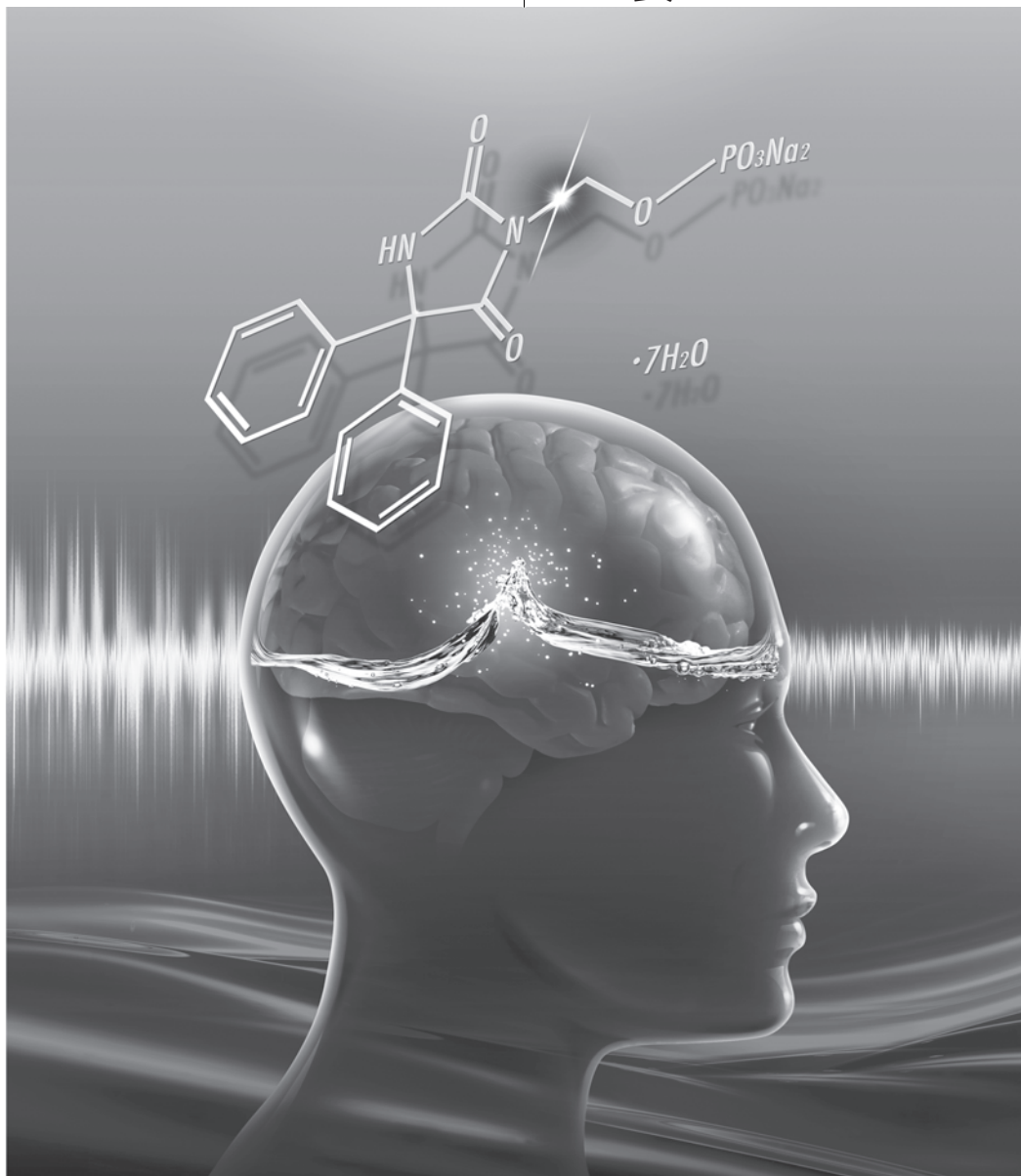
## 第4部「教育講演」

### エクソンスキッピング治療

小牧 宏文

国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター 小児神経診療部医長

デュシェンヌ型筋ジストロフィー（DMD）はジストロフィン蛋白の欠損による筋線維の壊死・再生を主な病態とし、進行性の骨格筋の減少や線維化を来す予後不良の疾患である。近年になってDMDを中心とした筋疾患において、基礎研究の進展と治験推進体制の整備などを基盤として様々な作用機序をもつ物質が治験による検証段階に入っている。その中でもDMDに対するエクソンスキッピング治療は2006年より治験が行われるなど先行しており、現在エクソン51、53、45、44を標的としたエクソンスキッピング薬の治験が進められている。本講演ではエクソンスキッピング治療の現状を解説するとともに、日本新薬株式会社と国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センターで共同開発を進めている、モルフォリノ核酸を用いたエクソン53を標的としたエクソンスキッピング治療薬の治験の現状も報告する。



劇薬 処方箋医薬品<sup>注</sup>

抗けいれん剤

薬価基準収載

# ホストイン<sup>®</sup> 静注750mg

ホスフェニトインナトリウム注射液 Fostoin<sup>®</sup> 750mg for Injection

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

● 効能・効果、用法・用量、禁忌を含む使用上の注意等については添付文書をご参照ください。

製造販売元

ノーベルファーマ株式会社  
東京都中央区日本橋小舟町12番地10



販売元

エーザイ株式会社  
東京都文京区小石川4-6-10

製品情報お問い合わせ先: エーザイ株式会社 hhcホットライン  
フリーダイヤル 0120-419-497 9~18時(土、日、祝日 9~17時)

©Tezuka Productions



処方箋医薬品：注意一医師等の処方箋により使用すること

プロトンポンプ阻害剤

[薬価基準収載]

**パリエット**<sup>®</sup> 錠 5mg  
錠 10mg  
錠 20mg

〈ラベプラゾールナトリウム製剤〉

[www.pariet.jp](http://www.pariet.jp)

錠5mg  
新発売

製造販売元



エーザイ株式会社

東京都文京区小石川4-6-10

胃炎・胃潰瘍治療剤

[薬価基準収載]

**セルベックス**<sup>®</sup> カプセル/細粒 50mg/10%

〈テプレノン製剤〉

製品情報お問い合わせ先：

エーザイ株式会社 hhcホットライン  
フリーダイヤル 0120-419-497  
9～18時(土、日、祝日 9～17時)

●効能・効果、用法・用量、禁忌を含む使用上の注意等については添付文書をご参照ください。

PRT1502M03