

もっと知ってほしい 眼咽頭型筋ジストロフィー

熊本大学 大学院生命科学研究部 脳神経内科学

山下 賢

本日の話題

眼咽頭型筋ジストロフィー (OPMD)に関して、一般的なデュシェンヌ型/ベッカー型筋ジストロフィーと比較して、以下の内容をお話しします。

1. 患者さんの頻度
2. 症状
3. 原因
4. 遺伝の可能性
5. 診断と治療法
6. 経過
7. 患者登録の必要性

まずは用語より…

- 眼咽頭型筋ジストロフィー
(oculopharyngeal muscular dystrophy: **OPMD**)
- デュシェンヌ型筋ジストロフィー
(Duchenne muscular dystrophy: **DMD**)
- ベッカー型筋ジストロフィー (Becker
muscular dystrophy: **BMD**)

1. 患者さんの頻度

OPMD患者さんの偏在



- フランス系カナダ人やBukharaユダヤ人に集積あり
(1: 1,000人)
- フランスでの有病率は1: 100,000人と報告

日本では…

眼咽頭型筋ジストロフィー
OPMD

< 0.1人/10万人

Remudy登録

未

DMD/ BMD

4-5人/10万人

Remudy登録数

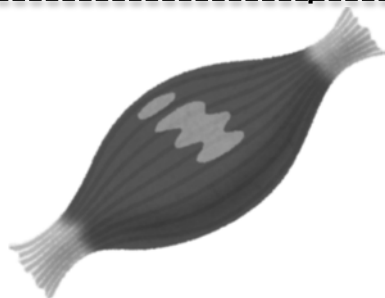
1853人

(2019年5月)

2. 症状

OPMD

筋肉



= 運動の障がい

50歳以降

眼瞼下垂

(瞼が下がる)

咽頭筋低下

(飲み込みにくい、
話しにくい)

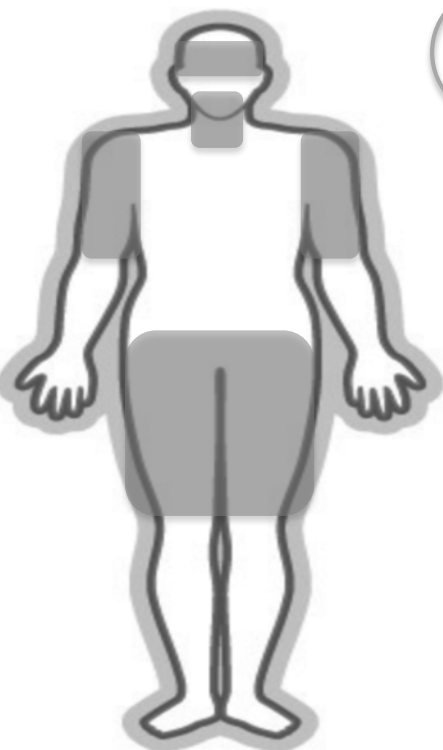
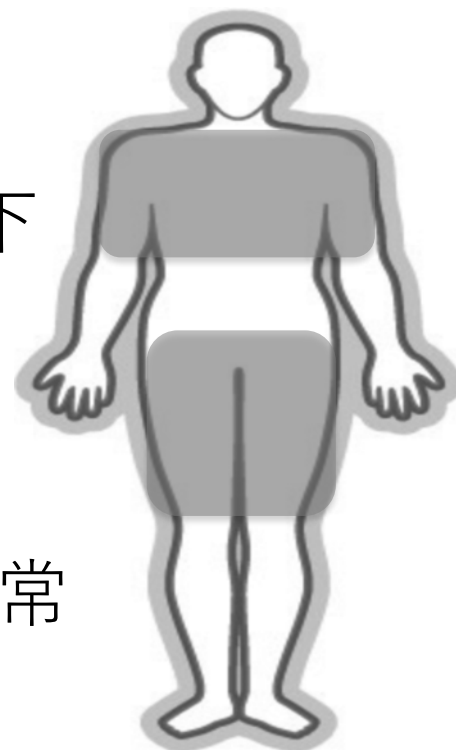
四肢筋力低下

(手足の脱力)

DMDでは...

20歳前後
呼吸筋力低下

幼児期
起立・歩行異常



症状の出現頻度はさまざま

症状	イスラエル (n = 117)	ケベック (n = 72)	ニュー・メキシコ (n = 49)	ウルグアイ (n = 65)	フランス (n = 29)	オランダ (n = 16)	ドイツ (n = 16)	イタリア (n = 5)
眼瞼下垂	98%	100%	92%	100%	97%	100%	100%	100%
眼球運動障がい	21%	49%	未評価	66%	55%	19%	31%	未評価
嚥下障がい	74%	100%	76%	100%	69%	100%	62%	80%
構音障がい	70%	67%	未評価	未評価	34%	75%	25%	未評価
近位筋筋力低下	20%	71%	65%	34%	52%	81%	56%	60%
顔面筋筋力低下	17%	43%	未評価	68%	未評価	81%	13%	60%

当院での患者さんでは…

症例	検査時 年齢 (歳)	性	家族内発症	合併症	発症年齢 (歳)	最初の症状
1	69	女	母、弟	糖尿病	60	眼瞼下垂
2	68	女	無	感音 難聴	62	嚥下障がい
3	68	男	父、妹	無	60	眼瞼下垂・ 眼筋麻痺
4	62	女	父、兄	高血圧、 脂質異常症	50	下肢筋力 低下
5	66	男	母方伯母、弟	糖尿病	61	嚥下障がい
6	64	男	母方伯母、兄	高血圧	61	下肢筋力 低下
平均	66.2 ± 2.7				59.0 ± 4.4	

3. 原因

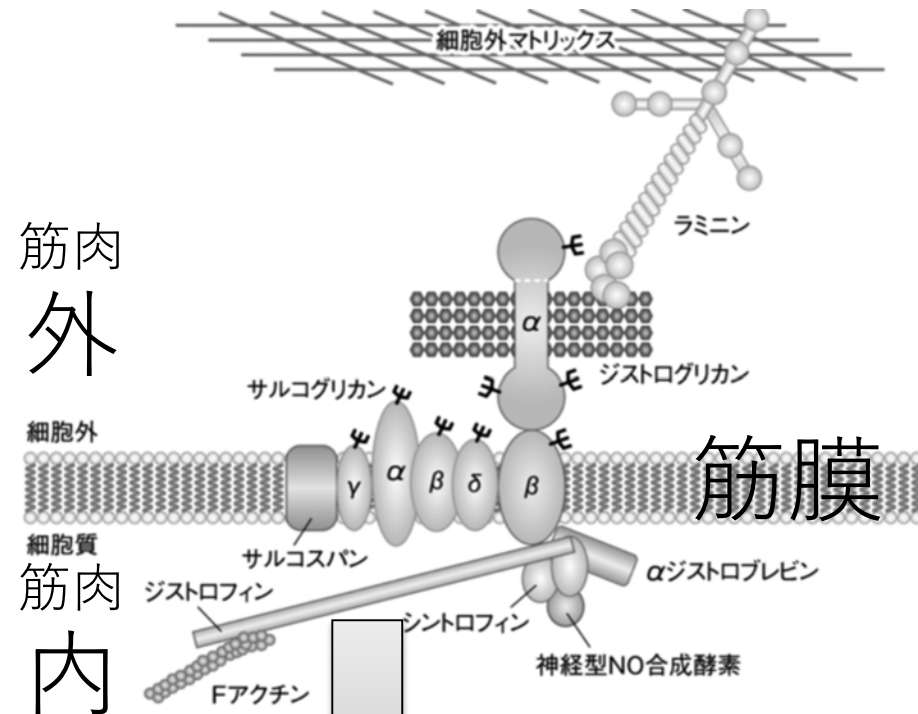
OPMD

- ① 筋肉の線維内に「ゴミ」が溜まる
- ② 筋肉の核に「ゴミ」が溜まる



筋肉の機能異常

DMD/ BMD

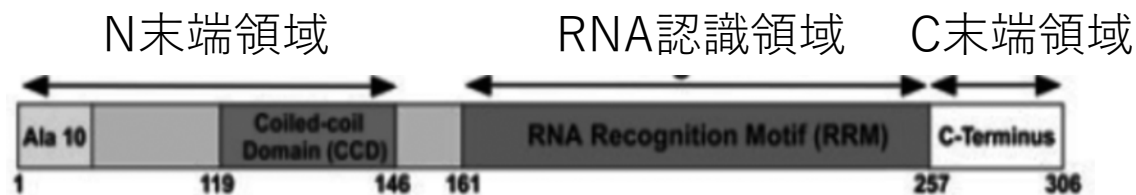


ジストロフィンたんぱく異常

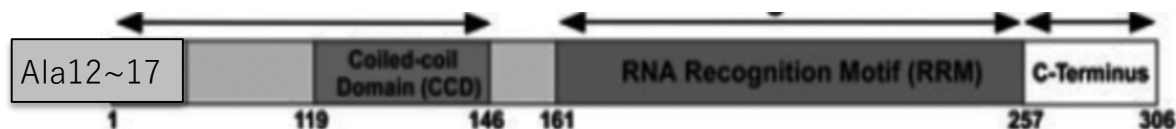
「ゴミ」とは…

異常 polyadenylate binding protein nuclear 1
(PABPN1) タンパク

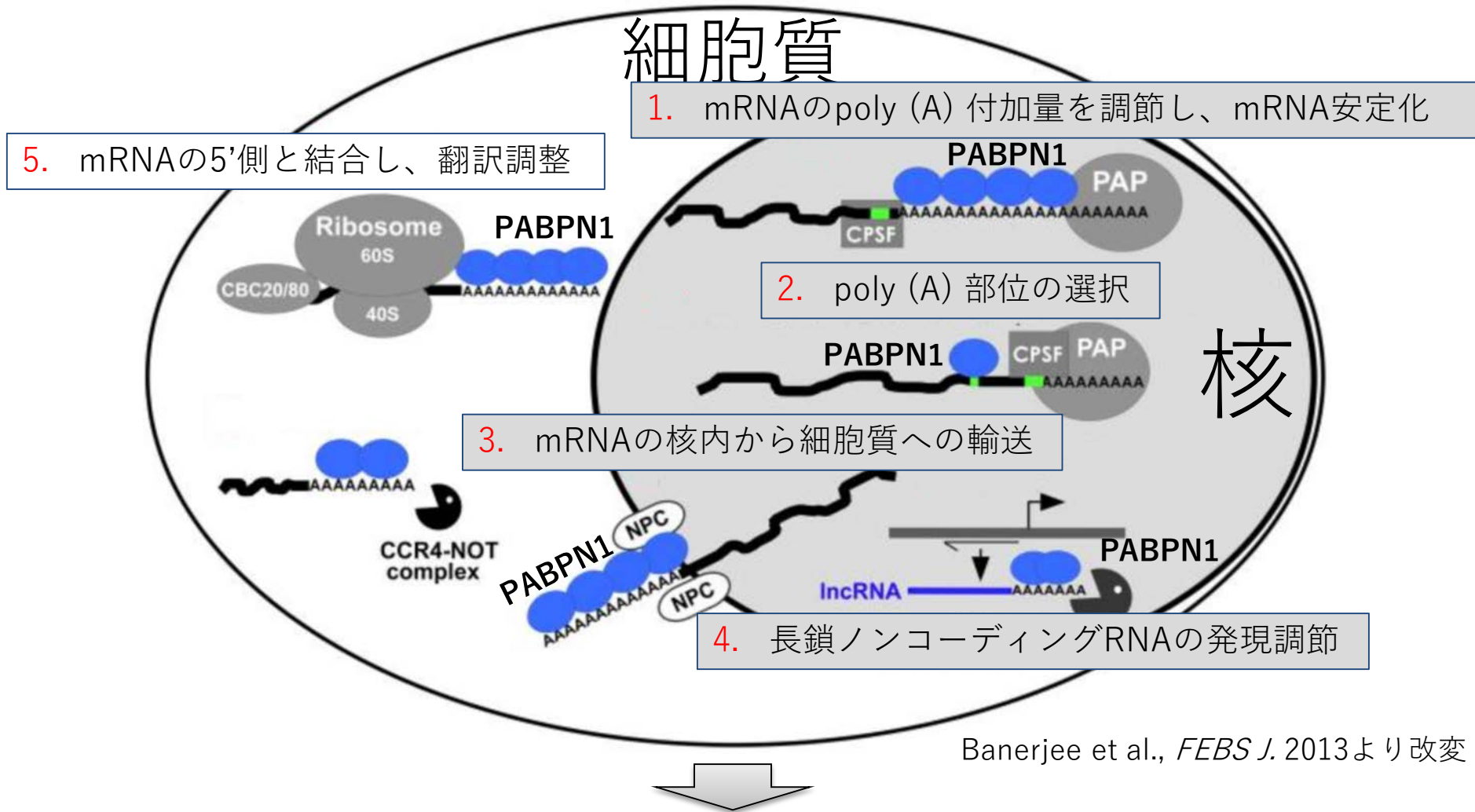
正常: 10回の
繰り返し配列



異常: 12~17回に伸長



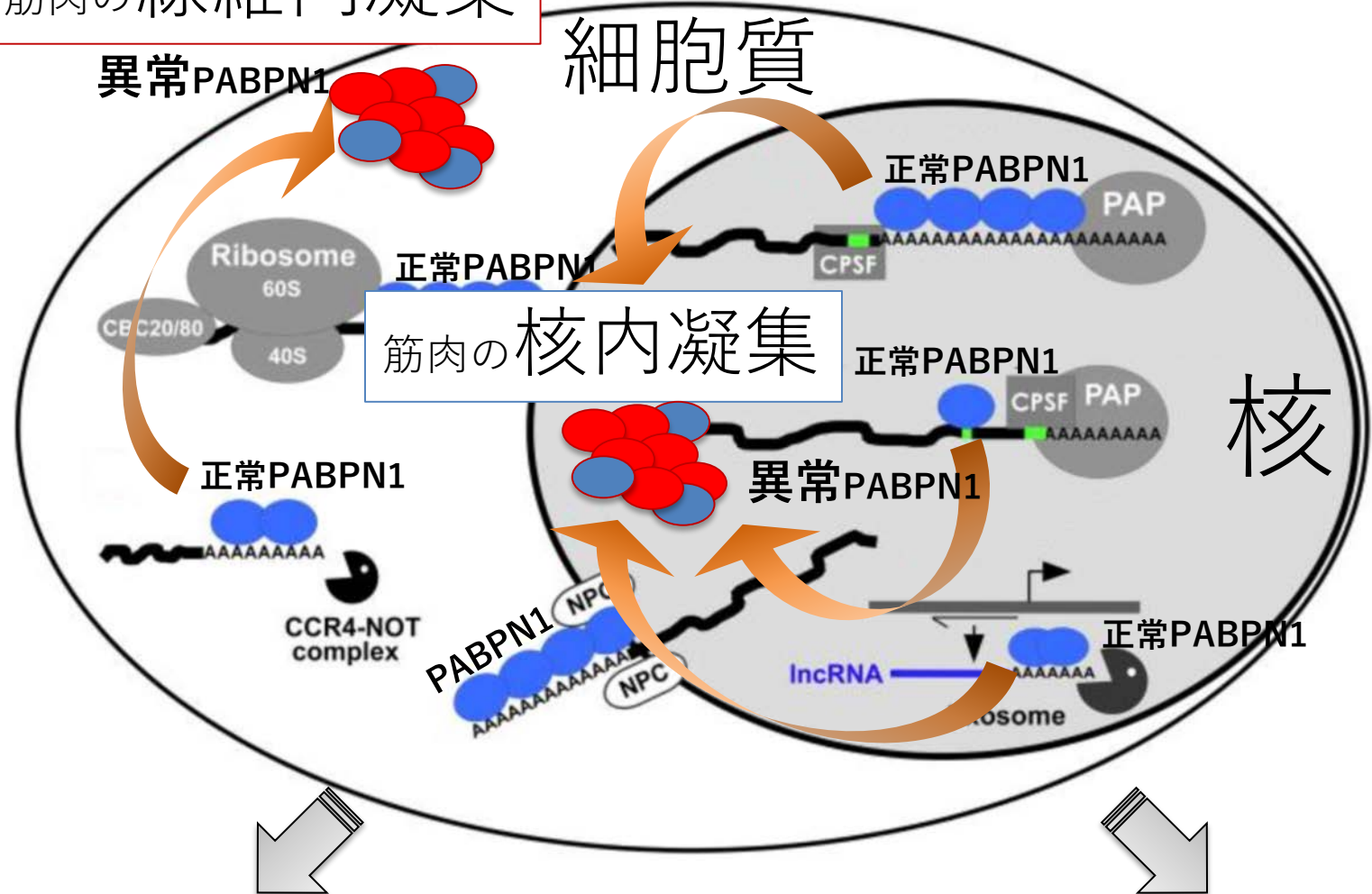
PABPN1タンパクのはたらきは…



タンパク質の設計図であるRNAの発現調節

病気のメカニズムは…?

筋肉の線維内凝集

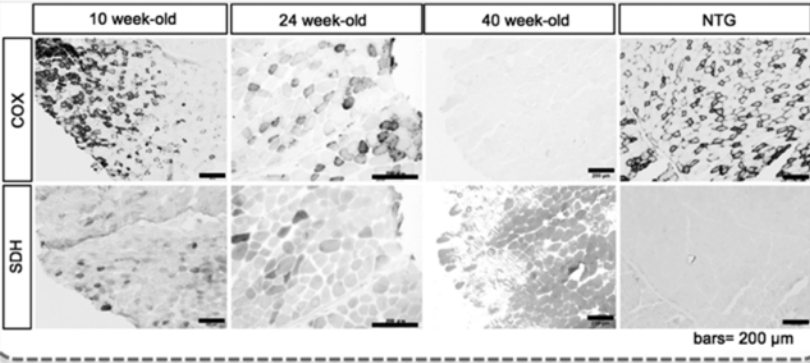


正常PABPN1が巻き込まれて機能喪失

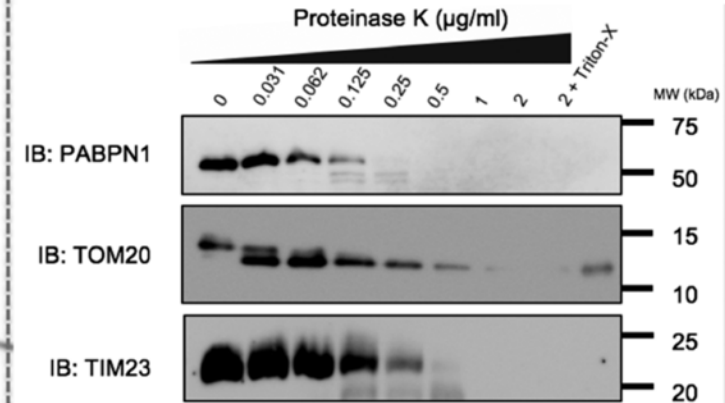
異常PABPN1が毒性発揮

OPMDマウスにおけるミトコンドリア障害

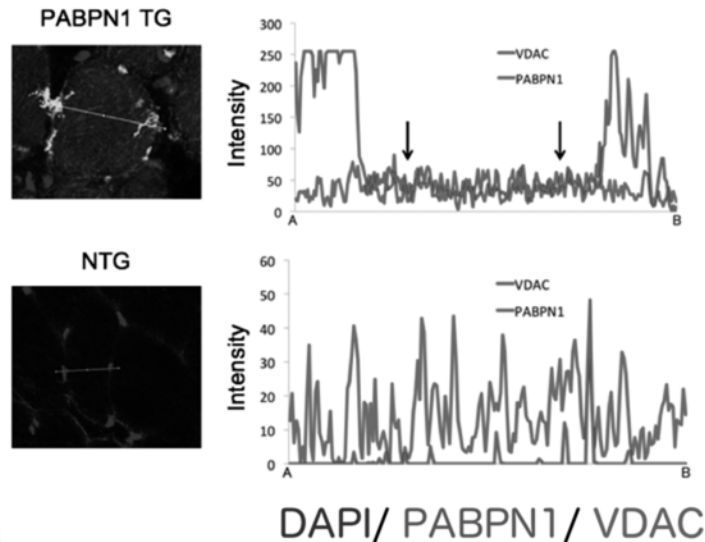
ミトコンドリア変性筋線維増加



異常PABPN1のミトコンドリア内部への局在

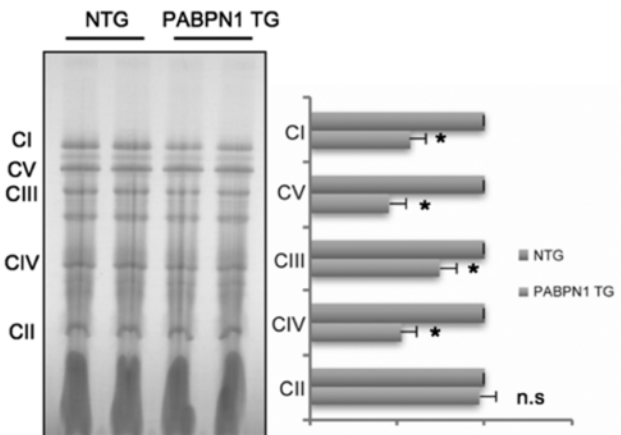


異常PABPN1のミトコンドリアへの局在



PABPN1(GCN)₁₃
トランスジェニックマウス

電子伝達系酵素複合体の発現低下



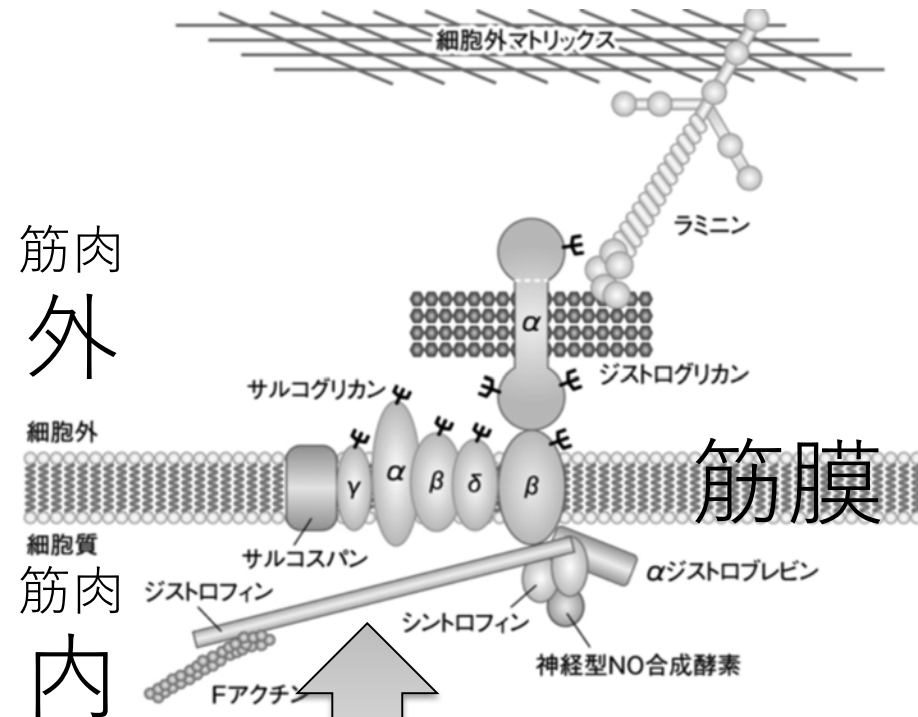
Doki T, Yamashita S et al.,
Lab Invest. 2019

4. 遺伝の可能性

細胞質

-
- 凝集蛋白
- 縁取り空胞
- 凝集蛋白
- 縁取り空胞

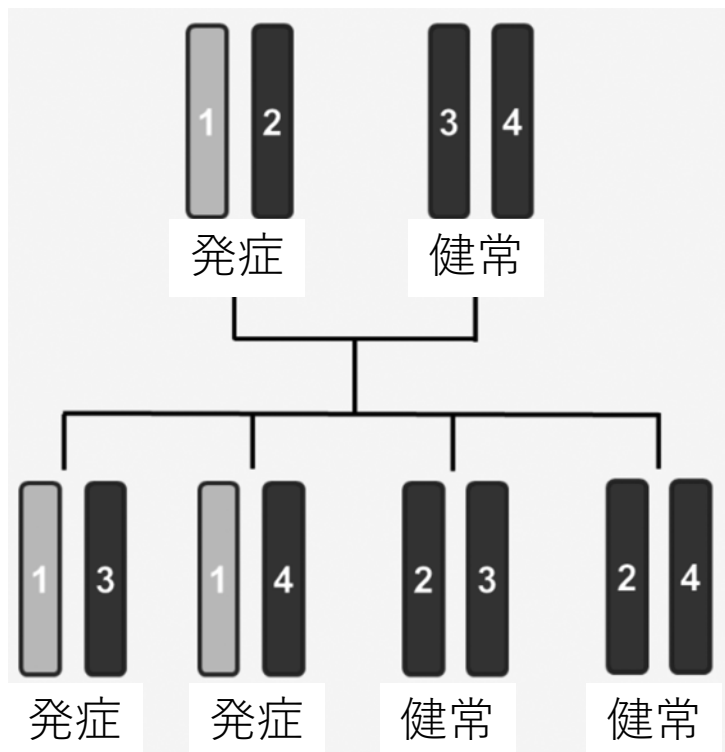
DMD/ BMD



ジストロフィン遺伝子 異常

OPMD

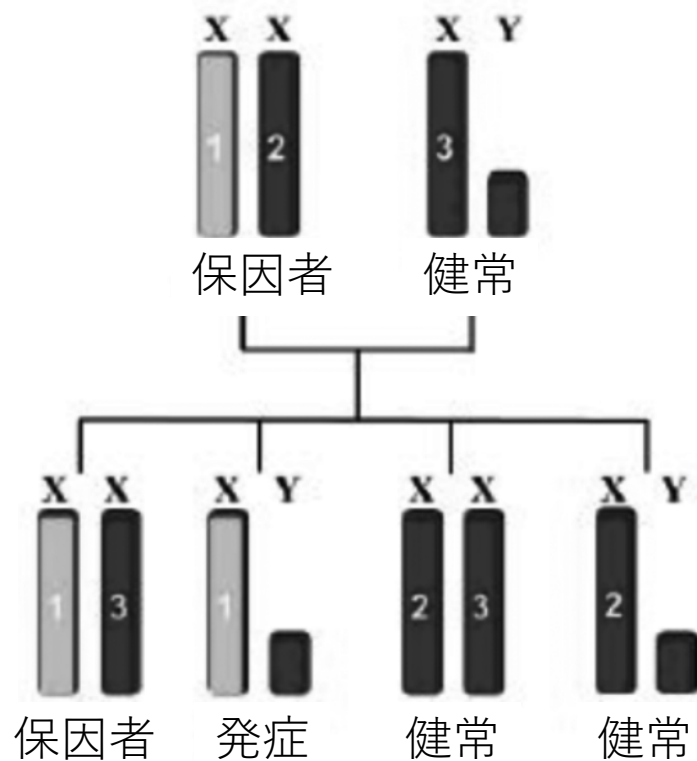
*PABPN1*遺伝子異常



常染色体優性遺伝

DMD/ BMD

ジストロフィン遺伝子異常

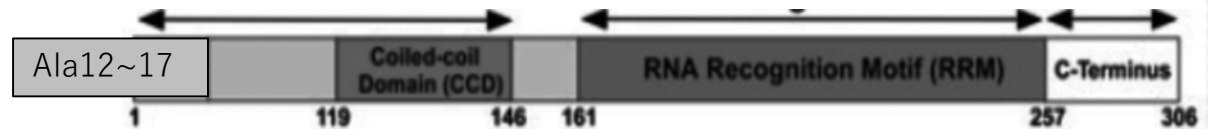


X染色体連鎖性遺伝

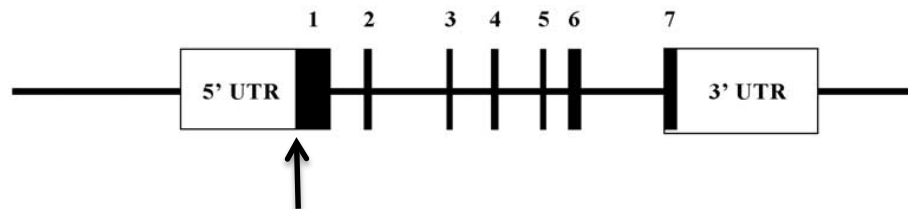
PABPN1 遺伝子異常とは…

異常タンパク:

12~17回に伸長



PABPN1 遺伝子



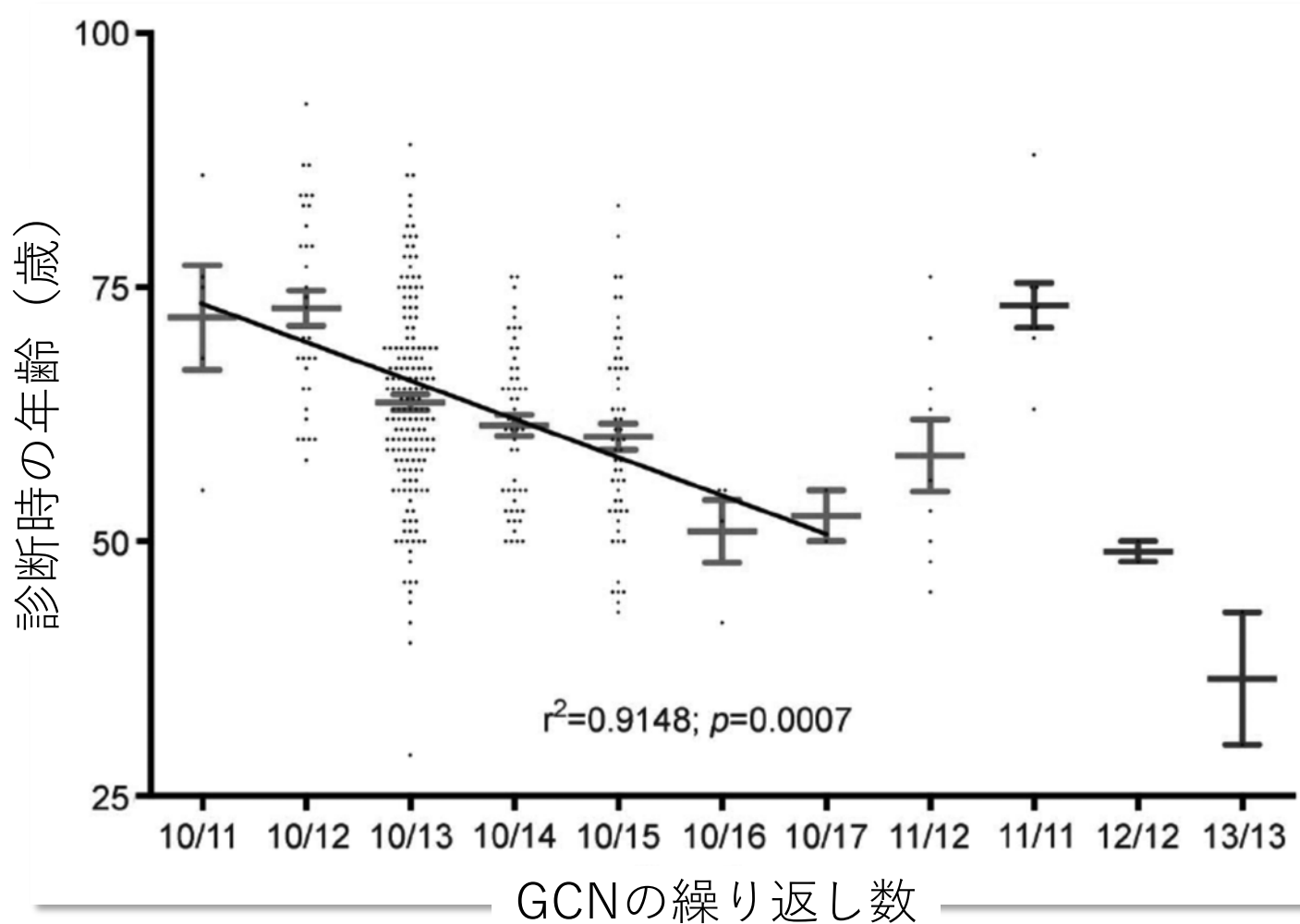
ATGGCGGCGGGCGGGCGGGCGGGCGGGCAGCAGCAGCGGGG
M A A A A A A A A A A G

翻訳開始コドンの直後からアラニン10個分をコードする「GCN」が連続



遺伝子異常: 「GCN」の繰り返し伸長

PABPN1 遺伝子のGCNの繰り返しは 診断時の年齢と関連



5. 診断と治療法

診断は…

OPMD

DMD/ BMD

筋肉



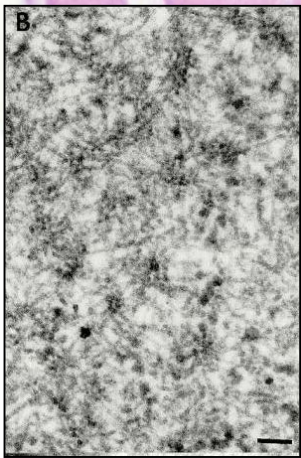
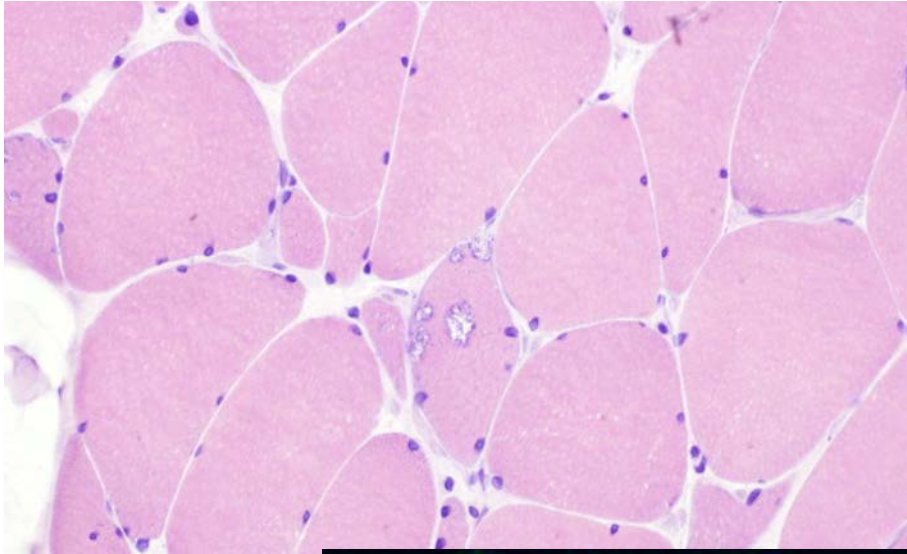
- ✓ 血液検査（クレアチンキナーゼ、ミオグロビン、アルドラーゼなど）
※筋肉の成分が壊れて、血液に漏れ出します。
- ✓ 針筋電図
- ✓ 筋肉のMRI（輪切り写真）
- ✓ 筋肉のエコー
- ✓ 筋生検（筋肉の病理検査）
- ✓ 遺伝子検査

PABPN1
遺伝子異常

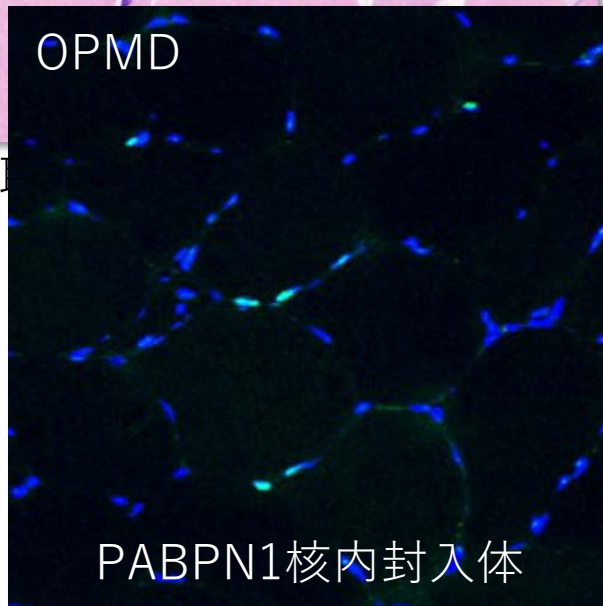
ジストロフィン
遺伝子異常

筋生検 (筋肉の病理検査)では…

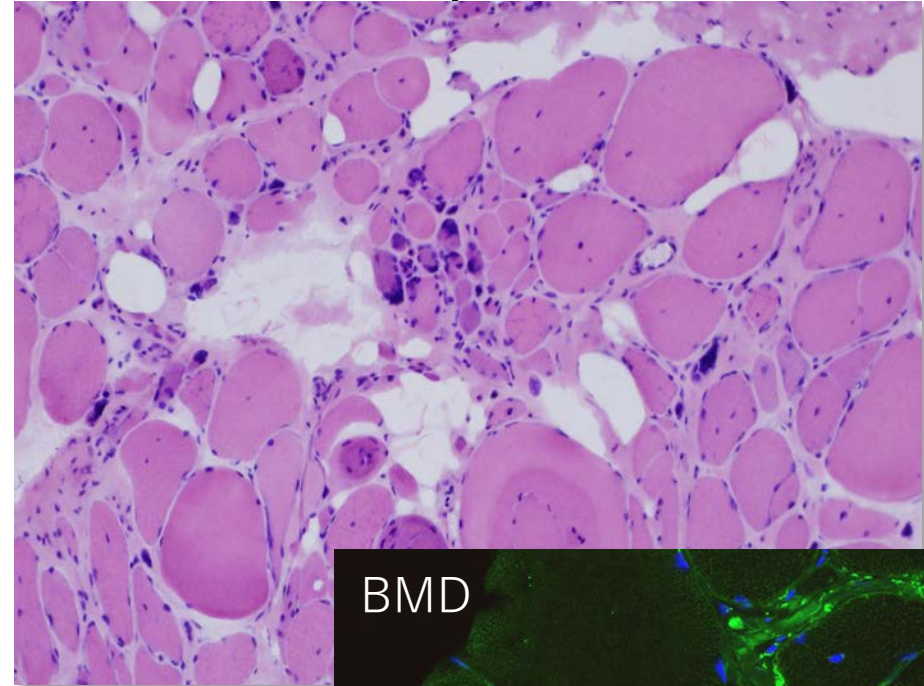
OPMD



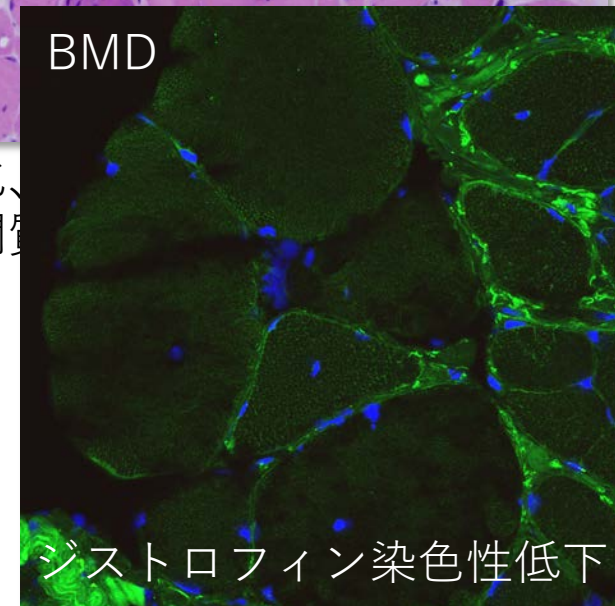
線維性封入体
(径8.5 nm)



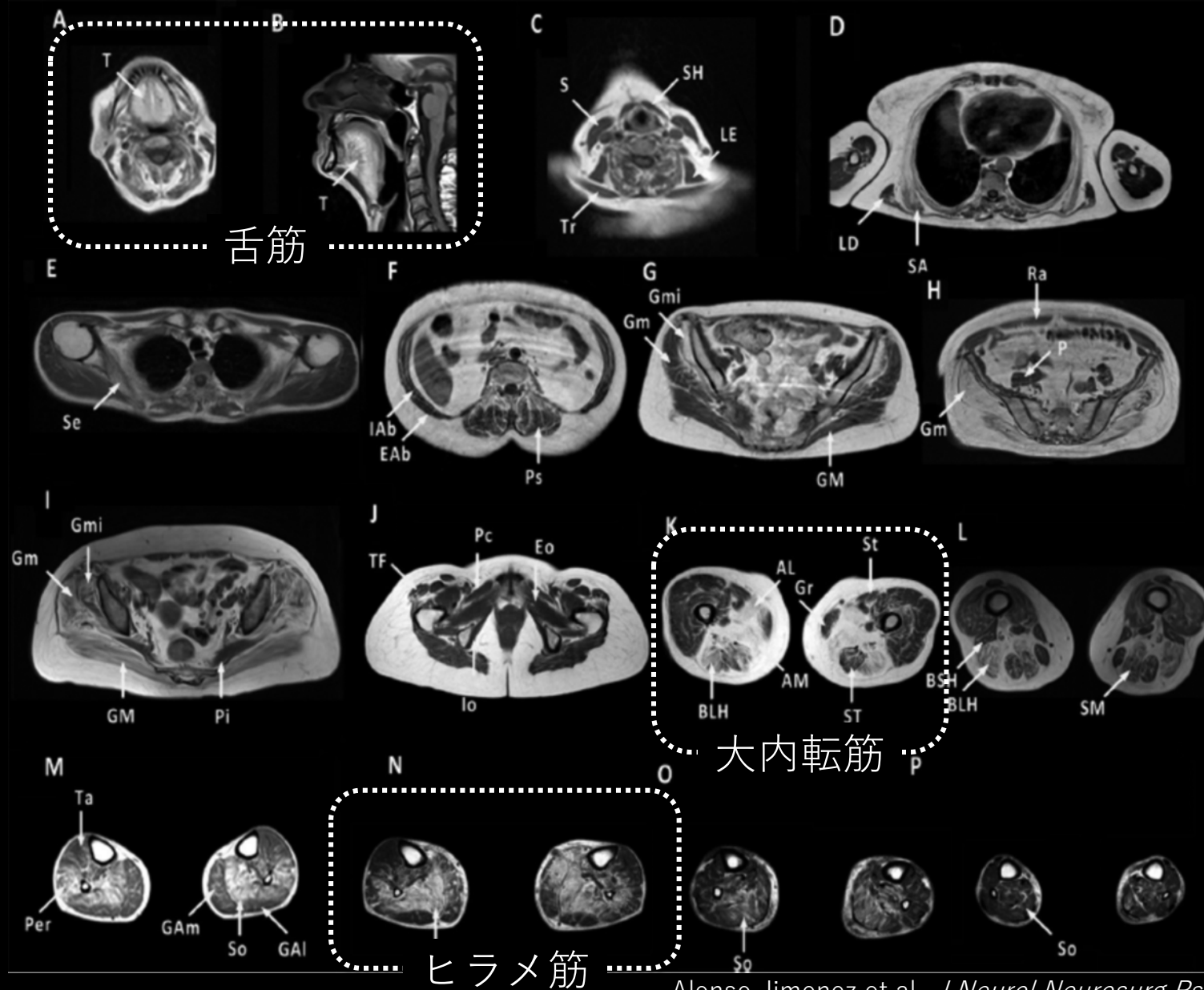
DMD/ BMD



筋線維円形化、
再生線維、間質



筋肉のMRI（輪切り写真）では…



治療は…

OPMD

- 筋力低下に対する治療は
未確立
- 前頭筋吊り上げ術
→ 眼瞼下垂改善
- 輪状咽頭筋離断術/拡張
術・ボツリヌス毒素接種
→ 嚥下障がい改善
- 嚥下性肺炎予防・治療

DMD/ BMD

- ステロイドホルモン
→ 筋力・歩行機能改善
- エクソンスキッピング
→ ビルトラルセン販売
承認予定 (2019年)
- 人工呼吸管理
- 心不全治療薬
- 側弯外科手術

OPMDの治療戦略

治療目的

治療戦略

異常PABPN1の発現を抑える！

RNA干渉

アンチセンスオリゴ

遺伝子破壊

正常PABPN1の機能を改善！

PABPN1の過剰発現

poly (A) polymerase 発現

筋萎縮に対する代償作用の促進！

マイオスタチン阻害

筋インスリン様成長因子の活性化

ユビキチン-プロテアソーム系の活性化

アポトーシスの抑制

FOXO経路の阻害

核内凝集の減少・拡散！

低分子化合物

細胞内抗体

筋前駆細胞自家移植！

筋芽細胞、間葉系細胞など

OPMDに関する進行中の臨床試験

<https://clinicaltrials.gov>

Row	Saved	Status	Study Title	Conditions	Interventions	Locations
1	☐	Not yet recruiting	Natural History Study of Oculopharyngeal Muscular Dystrophy	• Oculopharyngeal Muscular Dystrophy	• Other: Non-interventional study	
2	☐	Recruiting	Screening in Oculopharyngeal Muscular Dystrophy	• Oculopharyngeal Muscular Dystrophy	• Device: Iowa Oral Performance Instrument • Drug: Capsaicin • Device: Electrical Impedance Myography (EIM) • (and 7 more...)	• University of Florida Gainesville, Florida, United States
3	☐	Unknown †	Effect of Aerobic Training in Patients With Oculopharyngeal Muscular Dystrophy	• Oculopharyngeal Muscular Dystrophy	• Behavioral: Exercise	• Neuromuscular Research Unit Copenhagen, Denmark
4	☐	Completed Has Results	Safety Tolerability and Efficacy Study of Cabaletta to Treat Oculopharyngeal Muscular Dystrophy (OPMD) Patients	• Oculopharyngeal Muscular Dystrophy	• Drug: Cabaletta	• UCLA Los Angeles, California, United States • Tahseen Mozaffar Los Angeles, California, United States • Montreal Neurological Institute, McGill University Montreal, Quebec, Canada • Hadassah medical center Jerusalem, Israel
5	☐	Completed	Treatment of Dysphagia in Oculopharyngeal Muscular Dystrophy (OPMD) by Autologous Transplantation of Myoblasts	• Oculopharyngeal Muscular Dystrophy	• Procedure: Autologous myoblast transplantation and myoelectric stimulation	• Hospital Tenon Paris, France
6	☐	Completed	Continuation of the Safety and Efficacy Study of Cabaletta in Oculopharyngeal Muscular Dystrophy (OPMD) Patients	• Oculopharyngeal Muscular Dystrophy	• Drug: Cabaletta	• Hospital Tenon Paris, France
7	☐	Unknown †	Dysphagia in Oculopharyngeal Muscular Dystrophy (OPMD)- Evaluation, Endoscopic Examination of Swallowing, Treatment and Long Term Follow up	• Dysphagia	• Procedure: Upper esophageal sphincter myotomy	• Israel National Center for OPMD and Dysphagia, HYMC POB 169, Hadera, Israel
8	☐	Unknown †	Treatment of Ptosis in Oculopharyngeal Muscular Dystrophy (OPMD) by Autologous Graft	• Oculopharyngeal Muscular Dystrophy	• Biological: Myoblast autologous graft	• CHU Caen Caen, France

エクササイズ

トレハロースによるオートファジー促進（非盲検第I相）

筋芽細胞自家移植＋輪状咽頭筋切断

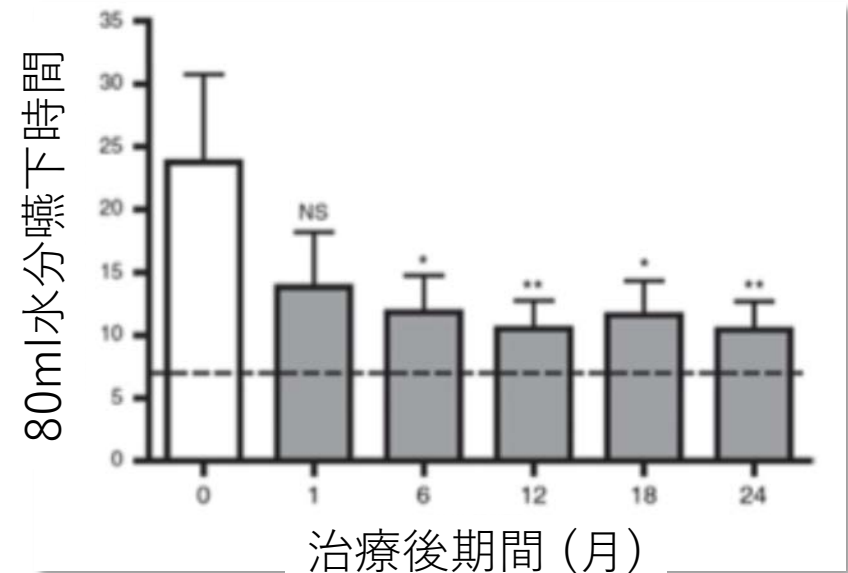
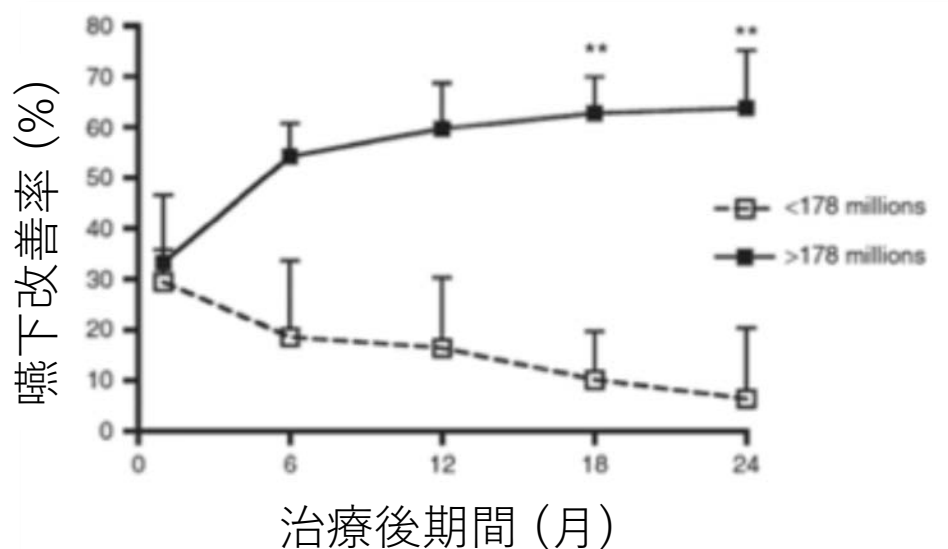
トレハロースによるオートファジー促進（非盲検第I相継続）

筋芽細胞自家移植

筋芽細胞自家移植 + 輪状咽頭筋切断が有望視

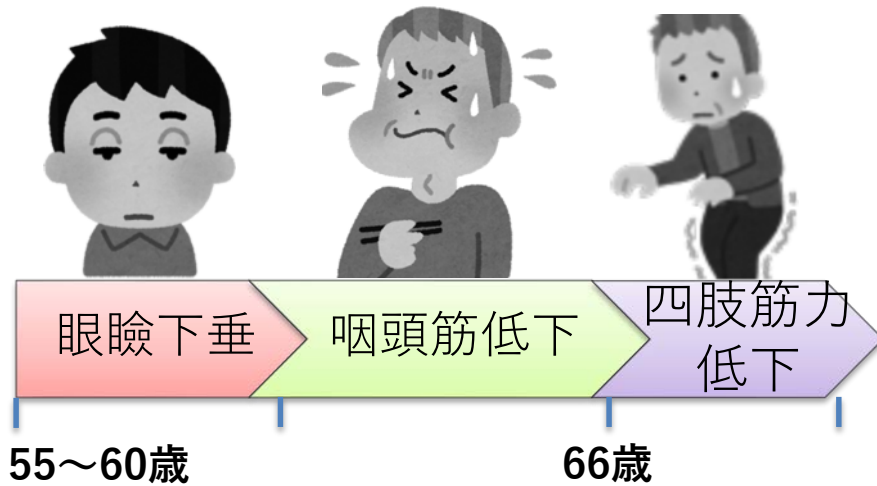
Autologous Myoblast Transplantation for Oculopharyngeal Muscular Dystrophy: a Phase I/IIa Clinical Study

Sophie Périé¹⁻⁴, Capucine Trollet²⁻⁴, Vincent Mouly²⁻⁴, Valérie Vanneaux⁵, Kamel Mamchaoui²⁻⁴, Belaïd Bouazza²⁻⁴, Jean Pierre Marolleau⁶, Pascal Laforêt⁷, Françoise Chapon⁸, Bruno Eymard⁷, Gillian Butler-Browne²⁻⁴, Jérôme Larghero⁵ and Jean Lacau St Guily¹⁻⁴



6. 經過

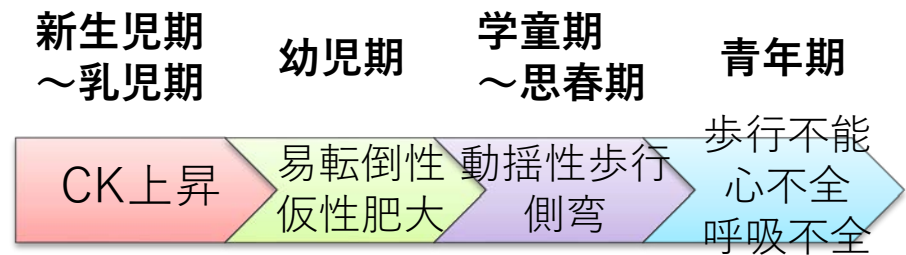
OPMD



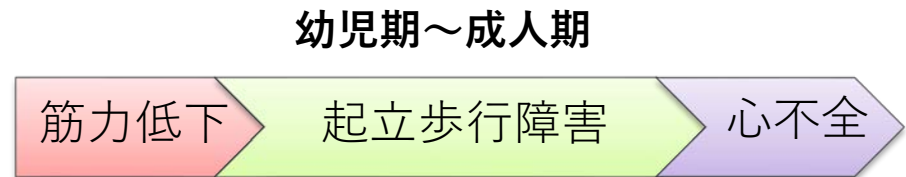
- 症状の進展には**個人差**あり
- 生命への**影響不明**
(嚥下性肺炎?)

DMD/ BMD

DMD



BMD



※四肢筋力低下に先行して
心肥大、心不全を来たすことも

症状の進展パターンは…

症状の進展パターン	アンケート解析	顔貌写真による解析
眼瞼下垂・嚙下障がい →四肢筋力低下	6%	6%
眼瞼下垂→四肢筋力低下 →嚙下障がい	30%	69%
嚙下障がい→眼瞼下垂 →四肢筋力低下	19%	19%
四肢筋力低下 →眼瞼下垂・嚙下障がい	25%	0%
四肢筋力低下→眼瞼下垂 →嚙下障がい	19%	6%

嚙下障がいや四肢筋力低下から発症する症例も

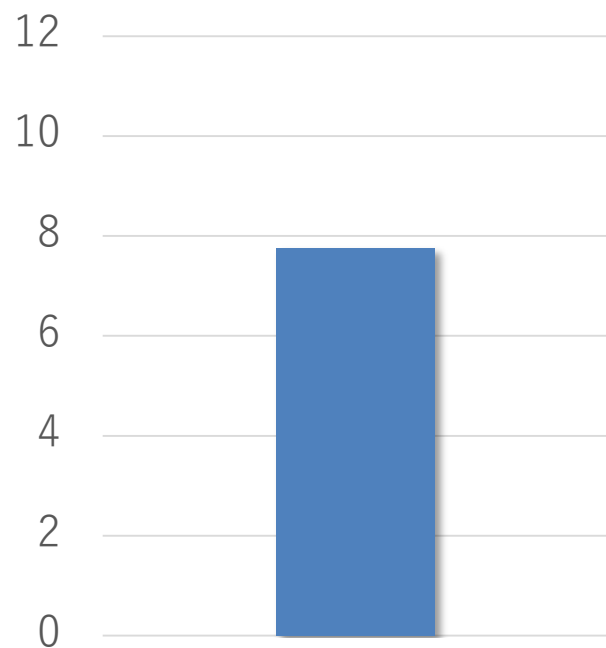
当院での患者さんでは…

症例	最初の 症状	下肢 筋力 低下	歩行	上肢 筋力 低下	眼瞼 下垂	眼筋 麻痺	構音 障がい	嚥下 障がい
1	眼瞼下垂	64	64	69	60	69	69	-
2	嚥下 障がい	64	64	68	67	67	64	62
3	眼瞼下垂 眼筋麻痺	65	65	68	60	60	65	65
4	下肢筋力 低下	50	62	62	54	-	62	54
5	嚥下 障がい	-	-	-	62	-	-	61
6	下肢筋力 低下	61	64	64	63	64	64	63

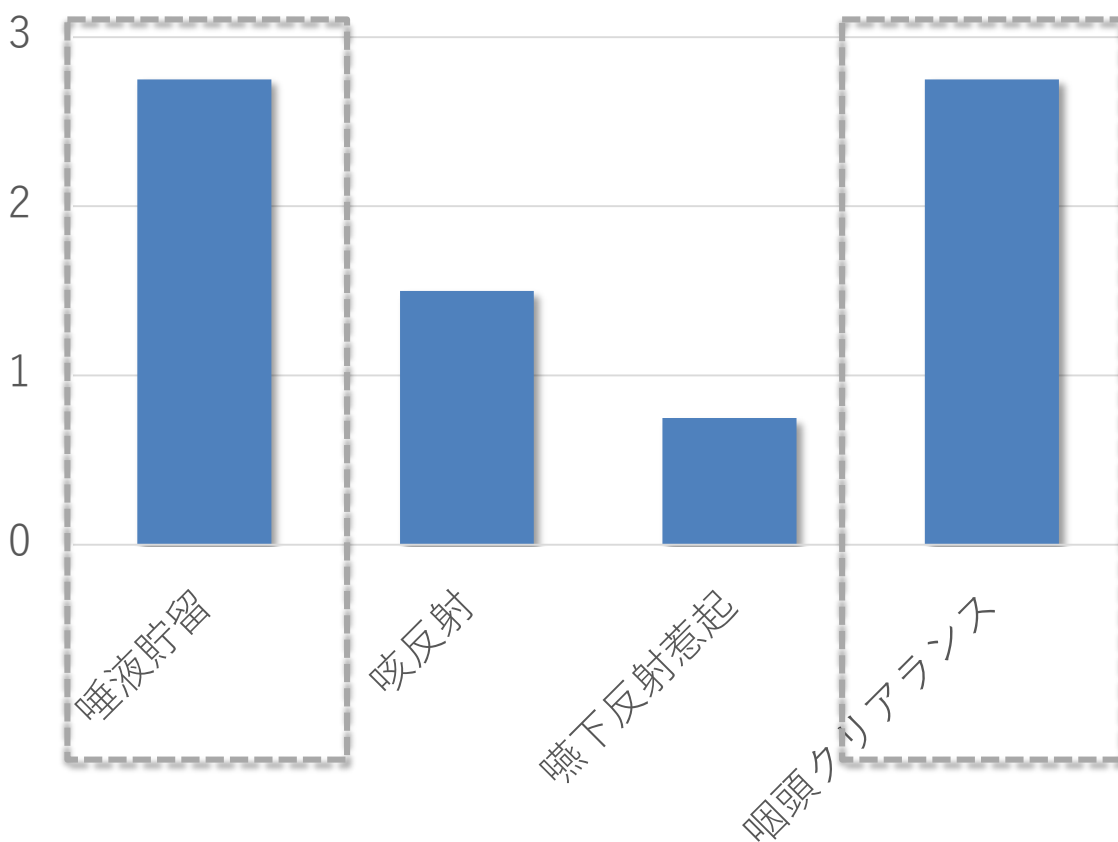
症例	臨床症候①	臨床症候②	臨床症候③	臨床症候④
1	眼瞼下垂	⇒ 下肢筋力低下 歩行障がい	⇒ 上肢筋力低下 眼筋麻痺 構音障がい	
2	嚥下障がい	⇒ 下肢筋力低下 歩行障がい 構音障がい	⇒ 眼瞼下垂 眼筋麻痺	⇒ 上肢筋力低下
3	眼瞼下垂 眼筋麻痺	⇒ 下肢筋力低下 歩行障がい 構音障がい 嚥下障がい	⇒ 上肢筋力低下	
4	下肢筋力低下	⇒ 眼瞼下垂 嚥下障がい	⇒ 歩行障がい 上肢筋力低下 構音障がい	
5	嚥下障がい	⇒ 眼瞼下垂	⇒	
6	下肢筋力低下	⇒ 眼瞼下垂 嚥下障がい	⇒ 歩行障がい 上肢筋力低下 眼筋麻痺 構音障がい	

嚥下内視鏡検査では…

VE 兵藤スコア (平均)

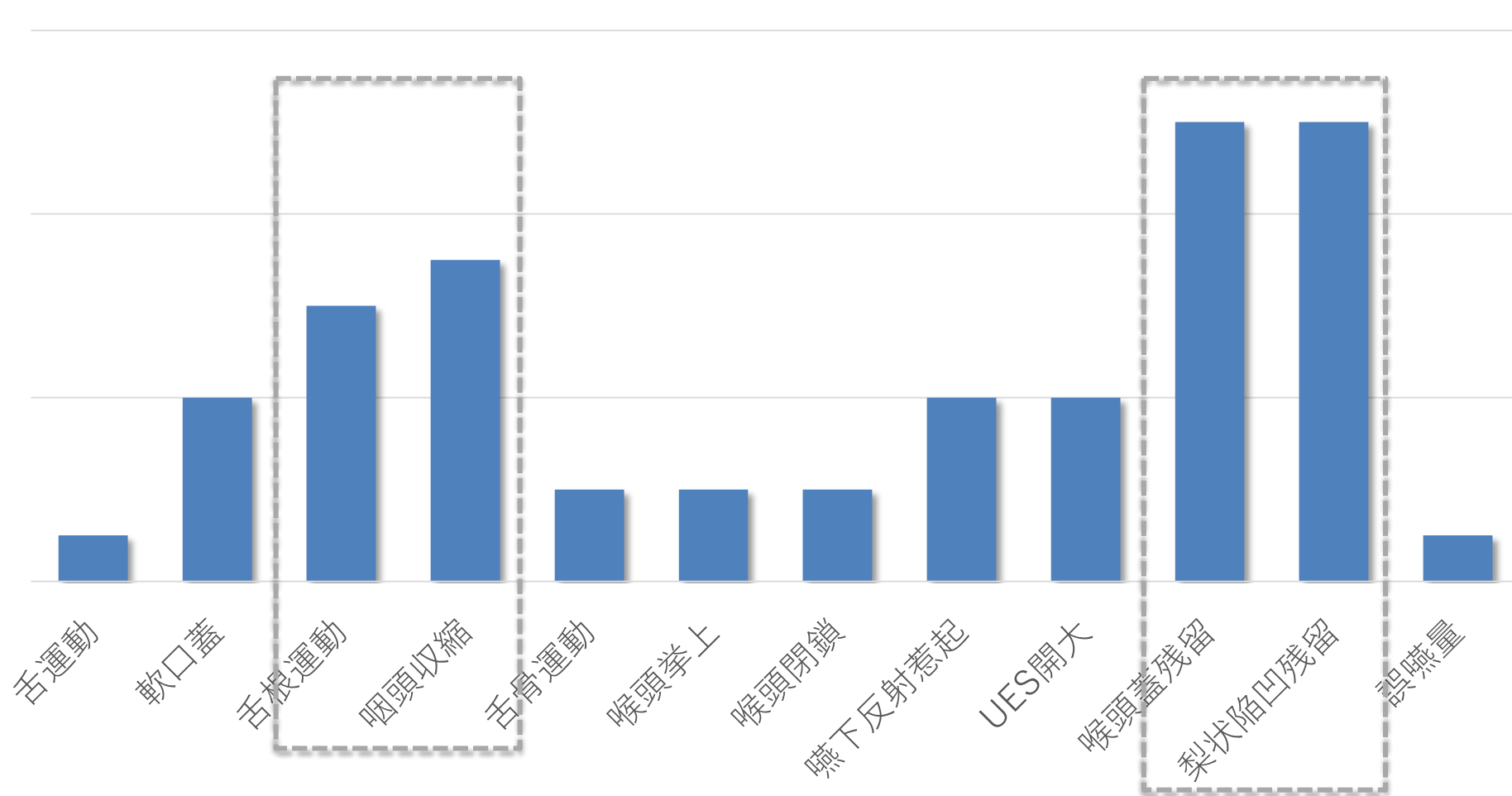


VE 兵藤スコア 各パラメータ (平均)



嚥下造影検査では…

嚥下造影検査関連パラメータ（平均）



7. 患者登録の必要性

海外でのOPMD患者登録システム

The NIH Office of Rare Diseases Research Patient Registry Standard: A
Report from the University of New Mexico's
Oculopharyngeal Muscular Dystrophy Patient Registry

Shamsi Daneshvari, PhD, Sarah Youssof, MD, Philip J. Kroth, MD, MS
The University of New Mexico School of Medicine, Albuquerque, NM

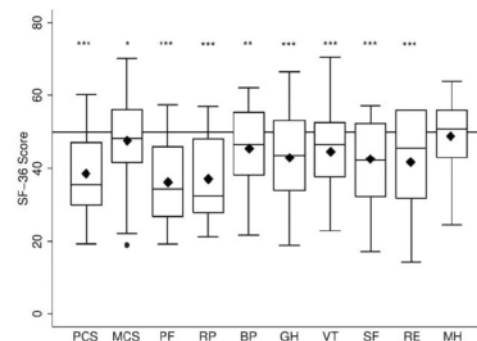
- ✓ NIHを中心にニューメキシコ大学
によるOPMD患者レジストリ構築
- ✓ 希少疾病の共通項目 + OPMD独自の
登録項目
- ✓ 患者アンケートによる構成

Daneshvari et al., *AMIA Annu Symp Proc.* 2013

THE RELATIONSHIP BETWEEN PHYSICAL SYMPTOMS AND HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE IN OCULOPHARYNGEAL MUSCULAR DYSTROPHY

SARAH YOUSSEF, MD, MS

Department of Neurology, University of New Mexico Health Sciences Center, MSC 10 5620, Albuquerque,
New Mexico 87131, USA



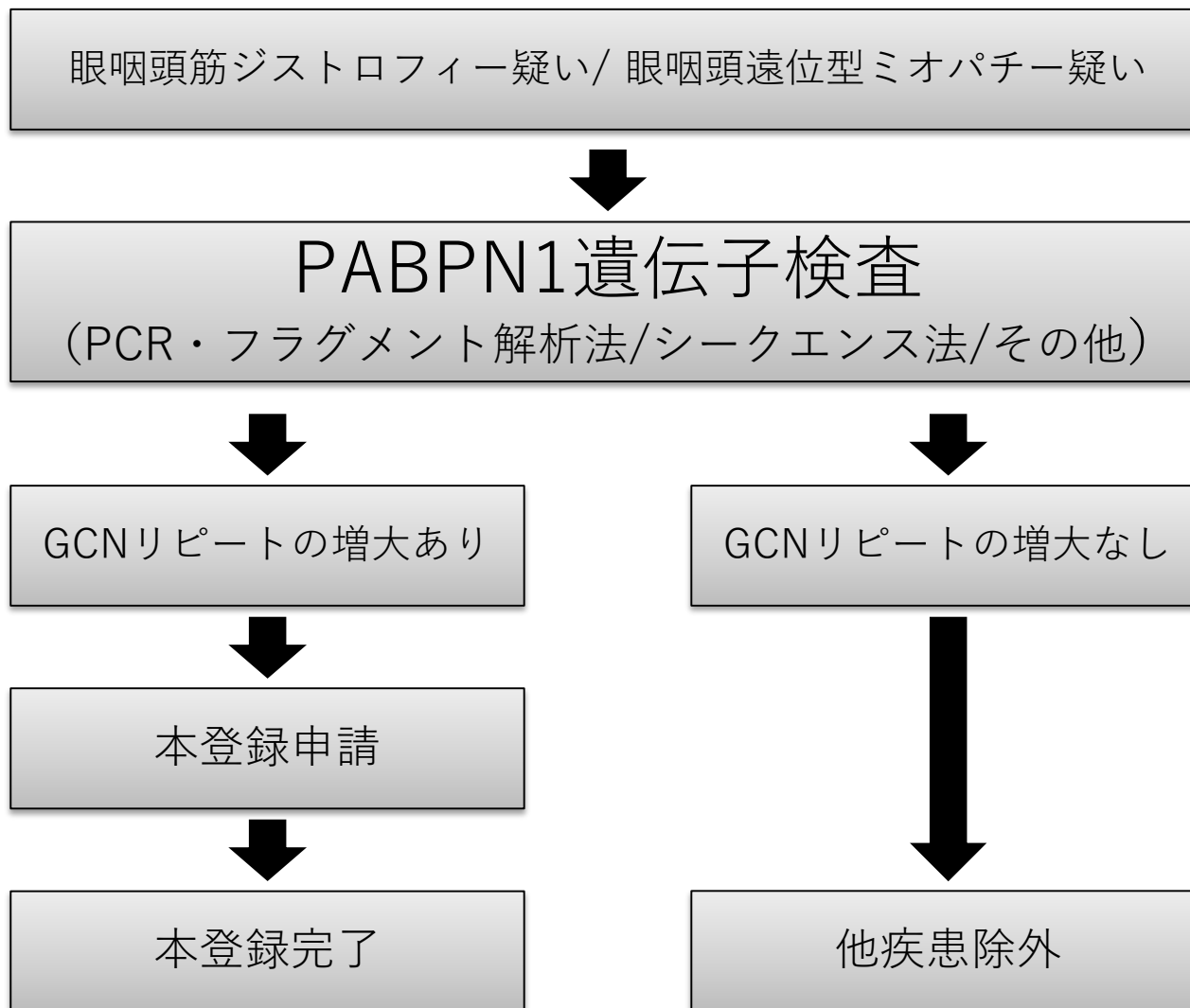
- ✓ 健康関連QOLが全般的に低下
- ✓ 身体的側面のQOLサマリースコア
が精神的側面よりも低下
- ✓ 下肢身体機能が身体的側面のQOL
サマリースコアと強く相関

Youssof, *Muscle Nerve.* 2015



自然歴を明らかにし、治療研究に有効な目安の発見が必要

OPMD患者登録案



記入日	血族婚
西暦()年()月()日	☐ なし ☐ 不明
ID(病院、カルテ番号)	☐ あり → ☐ 親がいとこ同士
病院名 ()	☐ それ以外(具体的に:)
カルテ番号 ()	合併症
患者氏名	☐ なし
ふりがな()	☐ あり → ☐ 認知症 ☐ 脳血管障害 ☐ 感覚障害
漢字名()	☐ その他()
生年月日 性別	筋生核
西暦()年()月()日 ☐ 男 ☐ 女	☐ 受けたことはない
自宅情報	☐ 受けたことがある(施設名:)
郵便番号 〒	→ ☐ 線取り空胞
住所	☐ 径8.5 nmの管線維状核内封入体
電話番号()-()-()	☐ その他()
メールアドレス ☐ PCアドレス ☐ 携帯アドレス ☐ その他	遺伝子診断
①	方法: ☐ PCR法(断片長解析)
国籍	☐ シーケンス法
☐ 日本	→ ☐ PCR産物 ☐ バンド切り出し
☐ 日本以外	☐ その他
登録センターからの連絡方法(0ならず連絡のつく方法-複数選択可能)	結果: GCN反復回数(=GCG反復回数+4)
☐ 手紙(差出人:独立行政法人 国立精神神経センター	アレル1: ☐ 10(野生型) ☐ 11 ☐ 12 ☐ 13 ☐ 14 ☐ 15 ☐ 16 ☐ 17
トランスレーショナル・メディカルセンター Rensdy事務局)	アレル2: ☐ 10(野生型) ☐ 11 ☐ 12 ☐ 13 ☐ 14 ☐ 15 ☐ 16 ☐ 17
☐ 電話(☐ 自宅 ☐ 携帯 ☐ 留守番電話)	点変異: ☐ c.35G>C (p.Gly12Ala)
☐ メール(☐ PCアドレス ☐ 携帯アドレス)	※結果報告書のコピーをお送りください
☐ その他()	身長 体重
過去他のデータベース登録を、	()cm ()kg
☐ したことはない ☐ したことがある	測定日:西暦()年()月 測定日:西暦()年()月
患者会などへの参加	初発症状(複数回答可)
☐ なし	☐ 下肢筋力低下 ☐ 上肢筋力低下
☐ あり → ☐ 筋ジストロフィー協会	☐ 咽嚥下垂 ☐ 複視
☐ PADM	☐ 構音障害 ☐ 嚥下障害
☐ その他()	☐ 呼吸機能障害 ☐ 心機能障害
あなた(患者)に該当する治療の提案があれば、	下肢筋力低下
☐ 詳しい情報を提供して欲しい	☐ なし
☐ 情報は必要ない	☐ あり → ☐ 遠位部 ☐ 近位部 ☐ 両方(発症年齢)歳
☐ 今はわからない	歩行障害
家族歴	☐ 歩行可能(装具・杖なしで)
☐ なし	☐ 歩行可能(装具・杖を使用して歩行が可能)
☐ 同様の症状あり(続柄: 氏名:)	☐ 歩行不能(支えがあれば座位がとれる)
☐ 他疾患あり → ☐ 認知症 ☐ 脳血管障害 ☐ 感覚障害	☐ 歩行不能(支えがあっても座位がとれない)
(施設長の承認書をご用意いただいても結構です)	杖・装具使用開始年齢 ()歳
	歩行不能となった年齢 ()歳
	座位がとれなくなった年齢 ()歳

※未記入の箇所、不明な点がひとつでもある場合は、こちらからお電話等にてご確認ください。

車いす使用	呼吸機能
☐ 一日のうち部分的に使用	☐ 呼吸機能検査未実施
☐ 一日中使用	☐ 呼吸機能検査実施
☐ 未使用	→ VC()ml %VC()%
車いす使用開始年齢 ()歳	VFC()ml %FVC()%
上肢筋力低下	測定日:西暦()年()月
☐ なし	人工呼吸器の使用
☐ あり → ☐ 遠位部 ☐ 近位部 ☐ 両方 (発症年齢)歳	☐ はい ☐ いいえ
上肢の運動動作	→ 種類 ☐ 鼻マスク ☐ 気管切開
☐ 自立	使用状況 ☐ 一日中使用 ☐ 一日のうち部分的に使用
☐ 遅く独りだが動作はできる	人工呼吸器使用開始年齢 ()歳
☐ 補助的な工夫や器具を用いればできる	心機能
☐ 頻繁に介助が必要	☐ 心機能検査未実施
☐ 全面介助	☐ 心機能検査実施
喉嚨下垂	→ EF()% FS()%
☐ なし	測定日:西暦()年()月
☐ あり (発症年齢)歳	心臓合併症
→ ☐ 喉嚨下垂はあるが、日常生活に支障はない	☐ なし
☐ 多少の支障はあるが、ほとんどこなせる	☐ あり → ☐ 不整脈 (発症年齢)歳
☐ 多大な支障があるが、何とか従事できる	☐ 心伝導障害 (発症年齢)歳
☐ 非常に困難、あるいは従事不能である	☐ 心筋症 (発症年齢)歳
外観筋麻痺	最近の血清CK(クレアチンキナーゼ)値
☐ なし	()IU/L → ☐ 正常 ☐ 高値 ☐ 低値
☐ あり (内容:) 発症年齢()歳	測定日:西暦()年()月
→ ☐ 外観筋麻痺はあるが、日常生活に支障はない	患者本人の同意能力
☐ 多少の支障はあるが、ほとんどこなせる	☐ なし
☐ 多大な支障があるが、何とか従事できる	☐ あり
☐ 非常に困難、あるいは従事不能である	☐ 15歳未満(0~14歳まで)
構音障害	現在の治療参加
☐ なし	☐ いいえ
☐ あり (発症年齢)歳	☐ はい(治療名:)
→ ☐ 間欠的に不明瞭もしくは鼻声	過去の治療参加
☐ 常に不明瞭もしくは鼻声、しかし聞いて理解可能	☐ いいえ
☐ 聞いて理解するのが困難	☐ はい(治療名:)
嚥下障害	医師署名(自筆)
☐ なし	このデータは原情報に忠実に記載されており、医師の確認のもとに作成されたものであることを証明します。
☐ あり (発症年齢)歳	()
→ ☐ まれにむせる	医師署名日時 西暦()年()月()日
☐ 頻回にむせるため、食事の変更が必要	よろしければメールアドレスをお教えてください
窒息や嚥下性肺炎の既往 ☐ なし ☐ あり(発症年齢)歳	〒
嚥下障害に対する手術・治療 ☐ なし ☐ あり(実施年齢)歳	注意 ☐ 患者さま記入欄 ☐ 担当医様記入欄
経管栄養の有無	送付先:〒187-8551 東京都小平市小川東町4-1-1
☐ なし	独立行政法人 国立精神・神経医療研究センター TMC
☐ あり → ☐ 経鼻 (開始年齢)歳	神経・筋疾患患者登録センター Remedy患者登録部門
☐ 経口 (開始年齢)歳	

Take home messages

- OPMDは高齢者に好発し、眼瞼下垂、咽頭筋低下、四肢筋力低下を呈する遺伝性の筋肉の病気です。
- 遺伝子異常により異常伸長PABPN1タンパクが筋内に溜まることが原因で発症します。
- 新たな治療法を開発するために、患者登録により症状の進み方を把握する必要があります。