

「脂肪萎縮症」と「筋疾患」を合併する 新規遺伝性疾患に関する全国調査のお願い

「脂肪萎縮症」と「筋疾患」を主症状とする新規遺伝性疾患の実態を明らかにすることを目的に全国調査を行っています。

I. 「脂肪萎縮症」と「筋疾患」を主症状とする新規遺伝性疾患とは

本疾患は *PTRF* という遺伝子の変異による疾患です。この遺伝子は、細胞膜の特殊構造カベオラの機能維持に重要なタンパク質 (*PTRF/Cavin-1*) をコードしています。*PTRF* 遺伝子の変異は、皮下および内臓脂肪の減少、糖・脂質代謝異常、筋力低下、筋肥大などを引き起こしますが、加えて循環器系、消化器系、内分泌系、免疫系の異常などによる様々な全身症状を合併する可能性があります。

II. 全国調査の目的

本疾患は、乳児期早期からの糖/脂質代謝異常や重篤な全身合併症を来す可能性があり、全国規模の調査による患者様の集積ならびに疾患概念の確立が急務であると考えております。また、臨床的多様性から様々な診療科を受診している可能性があり、幅広い分野の先生方にアンケートを差し上げ、本疾患の実態を明らかにしたいと考えております。

お忙しい中大変恐縮ですが、10 月末までにアンケート調査用紙を同封の返信用封筒に入れてご返送いただけますと幸いです。

ご協力のほど、どうぞよろしくお願い申し上げます。

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業
「リポジストロフィーとミオパチーを合併する新規遺伝性疾患
についての疾患概念の確立と治療法の開発に向けた研究」班
研究代表者 林 由起子
(国立精神/神経センター神経研究所疾病研究第一部室長)
〒187-8502 東京都小平市小川東町 4-1-1
TEL: 042-341-2712 (内線5113) FAX: 042-346-1742
Email: hayasi_y@ncnp.go.jp

脂肪萎縮症と筋疾患を主症状とする

PTRF 変異による疾患の概要

- 本疾患は、先天性代謝異常である脂肪萎縮症（リポジストロフィー）とミオパチー／筋ジストロフィーの合併を特徴とする。
- 細胞膜の特殊構造であるカベオラ構成タンパク質PTRFの欠損によるカベオラおよびカベオリンの機能不全が原因と考えられる。
- 新規に見いだされた疾患であり、まだ患者数は少ないが、乳児期早期からの糖・代謝異常や重篤な全身合併症を来す可能性がある。

【疾患概要】 リポジストロフィーとミオパチーを合併する新規遺伝性疾患

【原因遺伝子】 PTRF

【遺伝形式】 常染色体劣性 または孤発性

【主な症状】

乳児期以降に発症する全身性脂肪萎縮症

糖代謝異常

脂質代謝異常

筋疾患（筋肥大または萎縮・進行性の筋力低下、筋膨隆現象、高CK血症）

【その他 可能性のある症状】

心筋障害、心伝導障害、

消化管運動障害、臍ヘルニア、肝障害、肝脾腫、

免疫異常（乳児期以降の繰り返す肺炎、低イムノグロブリン血症、

成長障害および骨格異常、

腎障害、IgA腎症

その他

【その他の参考所見】 カベオラあるいはカベオリン-1, -2, -3 の減少

【参考文献】

1. Hayashi YK, et al. Mutations in PTRF gene cause secondary deficiency of caveolins representing muscular dystrophy with generalized lipodystrophy. *J Clin Inv* (in press)
2. Liu L, et al. Deletion of Cavin/PTRF causes global loss of caveolae, dyslipidemia, and glucose intolerance. *Cell Metab* 8:310-317, 2008.
3. Hill MM, et al. PTRF-Cavin, a conserved cytoplasmic protein required for caveola formation and function. *Cell* 132:113-124, 2008.

臨床症状

	Pt 1	Pt 2	Pt 3	Pt 4	Pt 5
年齢・性別	27才/男性	24才/男性	8y才/女性	14才/女性	10才/男性
身長・体重	164cm/49.0kg	152cm/40kg	124cm/21.3kg	149cm/40.5kg	NA
初発症状	生下時より 骨格筋目立つ	フロッピー インファント	フロッピー インファント	NA	NA
リポジストロ フィー	全身性 (生直後)	全身性 (生後6ヶ月～)	全身性 (生後6ヶ月～)	全身性 (生後2才～)	全身性
筋力低下	全身性、軽度	遠位、軽度	遠位、軽度	なし	なし
筋膨隆現象	あり	あり	あり	NA	NA
他の筋症状	筋肥大	筋肥大	筋肥大	筋痛、筋強直	NA
心症状	心房細動 (23才～)	なし	不整脈	なし	なし
骨格異常	足関節拘縮	側彎	脊椎前彎、足・ 肩・指関節拘縮	なし	なし
繰り返す肺炎	なし	生後6ヶ月～	なし	生後6ヶ月～	なし
その他	成長ホルモン 異常、肝腫 大、臍ヘルニア	成長ホルモン異 常、食道拡張、 便秘	成長ホルモン異 常、肝腫大、便 秘	脂肪肝、一過 性IgA欠損症	腎障害
知能障害	なし	なし	なし	なし	なし
色素沈着	なし	なし	なし	なし	なし
血清CK (56-244IU/l)	554-1545	645-2630	1374	542-2253	2000
空腹時血糖 (70- 109mg/dl)	93-116	102	75	99	NA
耐糖能異常	なし	NA	なし	あり	NA
T-Chol (130-220mg/dl)	185-267	218	164	NA	NA
TG (50-150mg/dl)	143-450	359	93	NA	NA
Leptin (0.9- 13.0 ng/ml)	NA	0.6	NA	NA	NA

NA: not available

返信先：厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業
「リポジストロフィーとミオパチーを合併する新規遺伝性疾患
についての疾患概念の確立と治療法の開発に向けた研究」班
国立精神・神経センター神経研究所疾病研究第一部 林 由起子
〒187-8502 東京都小平市小川東町4-1-1
TEL: 042-341-2712 (内線5113) FAX: 042-346-1742
Email: hayasi_y@ncnp.go.jp

アンケート調査 (10月末日〆切)

御芳名 _____

御所属 _____

ご連絡先 (TEL, FAX or Email) _____

後日、改めてご連絡を差し上げる場合がありますが、宜しくお願いいたします。

下記のような症状のある患者様の御診察経験について伺います。

1. 筋力低下、筋肥大、高CK血症などの筋症状と脂肪萎縮症／糖・脂質代謝異常を合併する患者様

a. ある b. ない c. 不明

2. ボディービルダーのように骨格筋の発達が目立つ患者様

a. ある b. ない c. 不明

3. 筋の膨隆現象（叩く等機械的刺激で筋肉がもりあがる現象）がある患者様

a. ある b. ない c. 不明

4. 皮下脂肪が著しく少なく、糖・脂質代謝異常を認める患者様

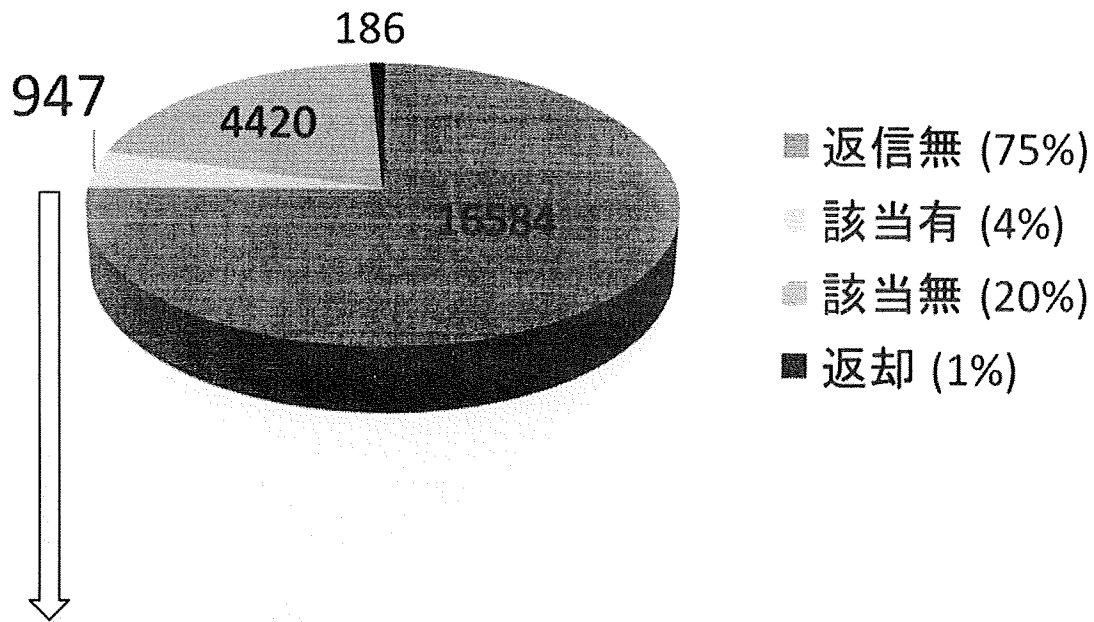
a. ある b. ない c. 不明

5. その他 ご意見など

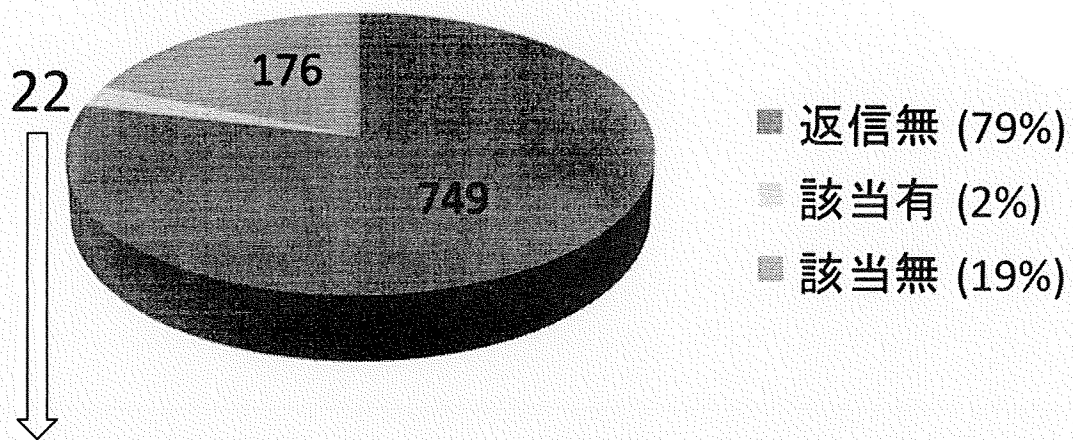
どうもありがとうございました。

アンケート調査集計結果

第一次アンケート調査



第二次アンケート調査



第三次アンケート調査

確定例 1例
疑い例 1例
調査中 20例

II. 分担研究報告

リポジストロフィーとミオパチーを合併する新規遺伝性疾患についての
アンケート調査

研究分担者 西野 一三

国立精神・神経センター神経研究所疾病研究第一部 部長

研究要旨

リポジストロフィーとミオパチーを合併する新規遺伝性疾患（cavinopathy）の疾患概念確立を目的に、全国アンケート調査を行い、その臨床情報を分析した。その結果、神戸大学小児科から1例の診断確定乳児例の報告があり、全身の脂肪萎縮は認めるも我々の見いだした小児期以降の症例と比べ、代謝異常、筋症状ともに軽度であった。一方、遺伝子解析はできなかった1例では、これまで我々の報告した5例と極めて類似の臨床所見を認め、本疾患であることが強く示唆された。

Cavinopathyの疾患概念の確立には、今後、さらなる症例の蓄積が重要であることが示唆された。

A. 研究目的

PTRF はカベオラの主要構成タンパク質である。PTRF の欠損はミオパチーとリポジストロフィーを合併するcavinopathy の原因となる。本研究では、この新規疾患について全国規模の調査を行い、その頻度ならびに詳細な臨床病理学的解析をおこない、疾患概念を確立することを目的とする。

B. 研究方法

本疾患は新規疾患であることから、本研究において使用する全ての臨床

の存在を幅広くスクリーニングすることを目的に、関連学会の協力を得て、cavinopathyの特徴である筋症状ならびに脂肪萎縮・代謝異常のある患者の診療経験についてのアンケート調査を行った。

その結果をふまえ、本疾患の可能性のある臨床症状を呈する患者さんについての第二次、第三次アンケート調査を行った。

（倫理面への配慮）

情報は、国立精神・神経センター倫理委

員会で承認された所定の承諾書を用いて、患者あるいはその親権者から遺伝子解析を含む研究使用に対する検体の使用許可（インフォームドコンセント）を得たものを用いた。遺伝子解析に関しては「ヒトゲノム解析研究に関する共通指針」を遵守した上で、施行される。これらの情報を使用するに当たっては、プライバシーを尊重し、連結可能匿名化した上で使用する。得られた研究結果は公開する。すべての組み換え DNA 実験は、カルタヘナ議定書に基づく「遺伝子組み換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律」と関係省令を遵守し、国立精神・神経センター神経研究所組み換え DNA 実験安全委員会の審査・承認を得る。

C. 研究結果

郵送および電子媒体の利用により、22,000 人以上に対し第一次アンケート調査を行った。集計の結果、本疾患の臨床的特徴を呈する 947 件について、筋症状を認める場合、脂肪萎縮症を認める場合、両者を認める場合の 3 通りに分けて、第二次アンケート調査を施行（資料添付）。さらに本症を考慮する必要がある 22 件について、第三次アンケート調査ならびに臨床情報の提供の依頼を行った。

その結果、神戸大学小児科から遺伝子解析も含めた乳児例 1 例の報告がなされた。また岩手医科大学の 1 例は、すでに経過観察されておらず、

遺伝子解析は不可能であったが、全身の脂肪萎縮、筋肥大及び膨隆現象、代謝異常、末端肥大現象、食道拡張など、これまでに見いだされた患者群ときわめて類似した臨床症状を呈しており、本例である可能性がきわめて高いと考えられた。

D. 考察

これまで見いだされた cavinopathy はいずれも PTRF 完全欠損例である。臨床的には、筋症状、代謝異常は目立たない場合もあるが、脂肪萎縮症に高 CK 血症を認めた場合、本症を考慮する必要があると思われる。

一方、遺伝子変異の違いにより、不完全欠損例が存在する可能性も十分に考えられる。軽症例の存在も視野に入れ、今後も幅広く患者スクリーニングを継続する必要があると考えられた。

E. 結論

Cavinopathy は稀な疾患である。今後の症例の蓄積が、疾患概念の確立に不可欠である。

F. 健康危機情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産の出願・登録状況

特になし

臨床症状

	患者様	Pt 1	Pt 2	Pt 3	Pt 4	Pt 5
年齢・性別		27才/男性	24才/男性	8y才/女性	14才/女性	10才/男性
身長・体重		164cm/49.0kg	152cm/40kg	124cm/21.3kg	149cm/40.5kg	NA
初発症状		生下時より骨格筋目立	フロッピーインファント	フロッピーインファント	NA	NA
リポジストロフィー		全身性(生直後)	全身性(生後6ヶ月)	全身性(生後6ヶ月)	全身性(生後2才)	全身性
筋力低下		全身性、軽度	遠位、軽度	遠位、軽度	なし	なし
筋膨隆現象		あり	あり	あり	NA	NA
他の筋症状		筋肥大	筋肥大	筋肥大	筋痛、筋強度	NA
心症状		心房細動(23才~)	なし	不整脈	なし	なし
骨格異常		足関節拘縮	側彎	脊椎前彎、足・肩・指関節	なし	なし
繰り返す肺炎		なし	生後6ヶ月~	なし	生後6ヶ月~	なし
その他		成長ホルモン異常、肝腫大、臍ヘルニア	成長ホルモン異常、食道拡張、便秘	成長ホルモン異常、肝腫大、便秘	脂肪肝、一過性IgA欠損症	腎障害
知能障害		なし	なし	なし	なし	なし
色素沈着		なし	なし	なし	なし	なし
血清CK (56-244IU/l)		554-1545	645-2630	1374	542-2253	2000
空腹時血糖 (70-109mg/dl)		93-116	102	75	99	NA
耐糖能異常		なし	NA	なし	あり	NA
T-Chol (130-220mg/dl)		185-267	218	164	NA	NA
TG (50-150mg/dl)		143-450	359	93	NA	NA
Leptin (0.9-13.0)		NA	0.6	NA	NA	NA
Adiponectin						
筋生検、骨格筋画像診断、その他						
遺伝子変異						

NA: not available

リポジストロフィーとミオパチーを合併する新規遺伝性疾患についての
アンケート調査の実施並びに細胞生物学的解析

研究代表者 林 由起子

国立精神・神経センター神経研究所疾病研究第一部 室長

研究要旨

PTRF 遺伝子変異によるリポジストロフィーとミオパチーを合併する新規遺伝性疾患（cavinopathy）の疾患概念を確立することを目的に、全国規模のアンケート調査を実施した。一方、cavinopathy 疑い例についての *PTRF* 変異解析を行ったが、新たな患者は見いだされなかった。基礎医学的実験として、患者及びマウス骨格筋及び培養細胞を用いた解析を行った結果、カベオラの構造並びに機能にキャビンファミリーの相互作用の重要性が示唆された。

A. 研究目的

我々は、カベオラ構成タンパク質 *PTRF* の欠損がミオパチーとリポジストロフィーを合併する遺伝性疾患を引き起こすことを見いだした。本研究では、この新規疾患について全国規模の調査を行い、その頻度を明らかにするとともに、詳細な臨床病理学的、生理・生化学的解析を行い、本疾患の病態解明を進めるとともに、カベオラの細胞生物学的機能に迫ることを目的とする。さ、カベオラの機能に注目し、新たな治療法の開発を目指す。

B. 研究方法

1) 疾患の実態把握を目的とした全国アンケート調査

PTRF 欠損症の実態を明らかにすることを目的に、アンケート調査を行った。

①対象：

・日本糖尿病学会会員（学会より会員 16,158 名分の会員番号・住所・氏名を記載した宛名シールを購入し、アンケート用紙を個別に郵送）

・日本神経学会会員（学会の了承を得て、学会ホームページに掲載してある会員名簿を用いて、各会員にアンケ

ート用紙を個別に郵送)

・日本小児科学会(研修指定施設の住所の宛名シールを学会より購入し、アンケート用紙を施設宛に郵送; 526件)

・日本小児神経学会(学会の了承を得て、会員名簿を用いてアンケート用紙を個別に郵送)

・日本小児内分泌代謝学会(学会のホームページに掲載)

・日本内科学会(内科専門医会メンバーリストを用いて調査; 約2,150人)

2) PTRF変異スクリーニング

骨格筋の病理所見並びに免疫染色の結果から本疾患の可能性のある患者14人を見だし、ゲノムDNAを用いてPTRF変異解析を行った。また、京都大学海老原先生との共同研究として、原因不明のリポジストロフィー患者8例について、遺伝子変異解析を行った。

3) 細胞生物学的解析

患者骨格筋、マウス骨格筋および培養細胞を用いて、下記の実験を行った。

①患者骨格筋におけるキャビンファミリータンパク質の発現解析

②カベオリン-3欠損マウス骨格筋ならびに培養細胞を用いたPTRF関連分子の発現解析

③患者骨格筋及びマウス培養細胞を用いた代謝関連分子の発現解析

(倫理面への配慮)

本研究において使用する全ての臨床情報は、国立精神・神経センター倫理委員会で承認された所定の承諾書を用いて、患者あるいはその親権者から遺伝子解析を含む研究使用に対する検体の使用許可(インフォームドコンセント)を得たものを用いる。遺伝子解析に関しては「ヒトゲノム解析研究に関する共通指針」を遵守した上で、施行される。これらの情報を使用するに当たっては、プライバシーを尊重し、連結可能匿名化した上で使用する。得られた研究結果は公開する。すべての組み換えDNA実験は、カルタヘナ議定書に基づく「遺伝子組み換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律」と関係省令を遵守し、国立精神・神経センター神経研究所組み換えDNA実験安全委員会の審査・承認を得る。

C. 研究結果

1) 全国アンケート調査

第一次アンケート調査の結果をふまえて、より具体的な症状に関する第二次アンケート調査を、さらに本症を考慮する必要がある症例については、第三次アンケート調査を行った。

2) 臨床・筋病理学的に本疾患の疑われる患者計22人について、遺伝子変異解析を行ったが、PTRF変異例は見いだせなかった。

3) 細胞生物学的解析

①②キャビンファミリータンパク質の発現

本疾患の報告後、キャビンに少なくとも4つのファミリータンパク質；本疾患の原因遺伝子産物である PTRF (cavin-1)、SDR (cavin-2)、SRBC (cavin-3)、MURC (cavin-4)が存在することが報告された(Bastiani M, et al. J Cell Biol 2009)。そのうち心筋・骨格筋に強く発現している MURC (cavin-4)の研究を精力的に続けている京都大学上山先生のグループと共同研究を開始し、PTRF と MURC の骨格筋における機能と疾患との関連について現在研究を進めている。これまでのところ、PTRF 欠損筋、およびカベオリンー3欠損マウス筋の細胞膜ではカベオリンー3の異常とともに SDR および MURC の筋細胞膜での発現が低下しており、これらのタンパク質の相互作用がカベオラの形成及び機能に重要であることが示唆されている(論文投稿準備中)。

③骨格筋におけるエネルギー代謝とキャビン・カベオラに関する研究

骨格筋は肝臓とともにエネルギー代謝に重要な役割を担っている。特にカベオラは脂質代謝に重要であることが示唆されている。そこで骨格筋における代謝関連分子の変化を患者筋とコントロールで比較し、興味深い結果がで

つつある。今後さらに検討を進めていく予定である。

D. 考察

アンケート調査の結果、本疾患を疑う症例が数例は存在することが明らかになった。今後、臨床情報並びに遺伝子解析を進めていく予定である。また、PTRF の骨格筋および脂肪組織における細胞生物学的機能ならびに臨床症状との関連をさらに解析し、治療法の開発へ向けた知見を集積していく必要がある。

E. 結論

今後も cavinopathy 症例の集積を積極的に進めていくことで、臨床的・基礎医学的知見を積み重ねていく予定である。

F. 健康危機情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

・Hayashi YK: A Novel Muscular Dystrophy Associated with Secondary Deficiency of Caveolin. 9th Annual Asian and Oceanian Myology Center Scientific Meeting, Seoul, Korea, 3.25, 2010 (予定)

・Hayashi YK, et al: *PTRF* mutations cause

lipodystrophy with muscular dystrophy.
14th International Congress of
Endocrinology Official Satellite
Symposium; Obesity and Metabolic
Syndrome, Kyoto, Japan, 3.30-31, 2010
(予定)

・林 由起子：第 107 回日本内科学会
講演会, 東京, 2010 年 4 月 9 日(予定)

・林 由起子：第 51 回日本神経学会総
会, 東京, 2010 年 5 月 20-22 日 (予定)

・ Hayashi YK, et al: PTRF Mutations
Causes A Novel Disease Associated With
Muscular Dystrophy And Lipodystrophy.
XII International Congress of
Nueromuscular Diseases, Naples, Italy,
Jul 17-22, 2010 (予定)

・ Hayashi YK, et al: PTRF Mutations
Causes A Novel Disease Associated With
Muscular Dystrophy And Lipodystrophy.
15th International Congress of the World
Muscle Society, Kumamoto, Japan, Oct
12-16, 2010 (予定)

H. 知的財産の出願・登録状況
特になし

