

200936227A

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

自己貪食空胞性ミオパチーの
疾患概念確立と診断基準作成のための研究

平成21年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 杉 江 和 馬
(奈良県立医科大学 神経内科)

平成 22 (2010) 年 3 月

目次

I. 総括研究報告	
自己貪食空胞性ミオパチーの疾患概念確立と診断基準作成のための研究 杉江 和馬 (奈良県立医科大学 神経内科)	1
II. 分担研究報告	
1. 自己貪食空胞性ミオパチーにおける心筋症の臨床的特徴に関する研究 杉江 和馬 (奈良県立医科大学 神経内科)	7
2. X連鎖性先天性自己貪食空胞性ミオパチーはXMEAのアレル病である 西野 一三 (国立精神・神経センター 神経研究所)	11
3. 心筋症における病因遺伝子変異の検索と機能解析 木村 彰方 (東京医科歯科大学 難治疾患研究所)	13
4. 自己貪食空胞性ミオパチーの診断基準作成に関する臨床的検討 小牧 宏文 (国立精神・神経センター病院 小児神経科)	17
5. 成人型自己貪食空胞性ミオパチー症例における臨床的・病理学的研究 金田 大太 (大阪赤十字病院 神経内科)	21
III. 自己貪食空胞性ミオパチーの診断基準	23
IV. 研究班名簿	27
V. 研究成果の刊行に関する一覧表	29
VI. 研究成果の刊行物・別刷	31

I. 総括研究報告

「自己貪食空胞性ミオパチーの疾患概念確立と診断基準作成のための研究」

研究代表者 杉江 和馬 奈良県立医科大学 神経内科 講師

研究要旨

自己貪食空胞性ミオパチー（AVM）は、筋細胞内の特異な自己貪食空胞を特徴とする稀な筋疾患である。AVMには、Danon病や過剰自己貪食を伴うX連鎖性ミオパチー（XMEA）が含まれるが、いずれも臨床病態や発症機序については未解明の部分が多い。AVMの正確な診断や適切な治療を行うためには、本疾患の疾患概念を確立し、診断基準を作成することは必要不可欠である。今回、AVMの臨床的および病理学的特徴について解析を行い、本研究班でAVMの各臨床病型の診断基準を作成した。いずれも稀少疾患で身体的障害度は重度であるが、発症年齢や合併症は様々で、臨床病型により生命予後は大きく異なる。また、遺伝性心筋症の病態形成機構解明についての研究も行った。今後は、疫学的調査を含めた詳細な臨床病態の解析を行って、疾患の特徴的な症状を把握し、共通する分子病態の解明、さらに将来的には治療の手掛かりを得ることを目指す必要がある。

研究分担者

西野一三（国立精神・神経センター
神経研究所 部長）
木村彰方（東京医科歯科大学
難治疾患研究所 教授）
小牧宏文（国立精神・神経センター病院
小児神経科 医長）
金田大太（大阪赤十字病院
神経内科 医員）

A. 研究目的

自己貪食空胞性ミオパチー（AVM）は、筋病理学的に筋鞘膜の性質を有する極めて特異な自己貪食空胞（AVSF：autophagic vacuoles with sarcolemmal features）を有する稀少な筋疾患である。AVSFは他の筋疾患で認める空胞とは大きく異なる。AVMの病態には、オートファジー機構の関与が疑われているが、依然原因は不明で治療も未確立である。

代表疾患であるDanon病は、2000年に初めて原因遺伝子としてlysosome-associated membrane protein-2（LAMP-2）が発見され（Nishino I et al. Nature 2000）、さらに

我々が世界に先駆け初めてDanon病の臨床病型について報告した（Sugie K, et al. Neurology, 2002）。Danon病は、X染色体優性遺伝形式を示し、男性は心筋症・ミオパチー・知的遅滞を、保因者の女性でも心筋症をきたす予後不良な進行性疾患である。AVMのもう一つの代表疾患XMEA（過剰自己貪食を伴うX連鎖性ミオパチー：X-linked myopathy with excessive autophagy）は、小児期発症で四肢筋力低下と筋萎縮を来す。共通して認められる自己貪食空胞：AVSFは、乳児型AVM、多臓器障害を伴う成人型AVM（Kaneda D, Sugie K, et al. Neurology, 2003）、X連鎖性先天性AVM（Yan C, Sugie K, et al. Neurology, 2005）にも認められる。いずれも稀少疾患で身体的障害度は重度であるが、発症年齢や合併症は様々で、臨床病型により生命予後は大きく異なる。

今回、AVMの正確な診断と適切な治療遂行には必要不可欠である、本疾患の疾患概念確立と診断基準作成を目指した。そして、臨床病態の解析を行い、疾患の臨床的特徴を把握し、共通する分子病態の解明、さらに根本治療の手掛かりを得ることを目指す。

B. 研究方法

1. AVM患者の臨床情報の整理

研究実施機関である国立精神・神経センターは、世界で最多のAVM患者の臨床情報を管理している。内訳は、Danon病は全世界での報告例約30家系のうちの19家系が、XMEAは3家系、乳児型4家系、成人型1家系、X連鎖性先天性1家系である。この貴重な情報に基づいて、診断基準作成のための臨床情報の整理、把握、および統計学的解析を行う。また、本研究班班員が各所属機関で現在進行形で診療しているAVM患者の臨床情報を直接得て整理を行う。近年、新たに自閉症や脳血管障害、末梢神経障害を有する症例の報告もあり、本疾患に普遍的な症状の適否も含めて検討する。さらに、心筋症については致死性で予後規定因子であり、根治療法は現段階では心臓移植しかない。この点で、心筋症の解析は臨床上重要であり、AVMを含めた遺伝性心筋症の臨床病態を解析する。

2. 患者の生検筋における病理学的検討

AVMの診断基準作成には、骨格筋組織における筋細胞と特徴的な自己貪食空胞の病理学的所見は必要不可欠である。国立精神・神経センターでは、臨床情報とともに、世界で最も多くのAVMの検体数を誇る。診断基準項目への病理学的所見の導入に向けて、AVM患者の生検筋での組織化学的、免疫組織化学的、および電顕的解析を行って、病理学的に検討し統計学的解析を施行する。

3. AVM疑い患者の遺伝子解析

新たな症例が発見された際は、いずれの疾患に分類されるか臨床情報の丹念な精査を行い、併せて生検筋での組織化学的、免疫組織化学的、および電顕的解析を行う。確定診断に至るよう鑑別を進めて、必要があれば速やかに遺伝子解析を行う。そして、集積した症例に追加していく。新規症例の遺伝子解析は、国立精神・神経センターで施行する。

4. AVMの疾患概念確立と診断基準作成

臨床情報の整理の成果、生検筋における病理学的解析結果、および遺伝子解析

の結果を用いて、AVMの疾患概念確立と診断基準作成を行う。研究班の班員すべての意見集約の下、AVMに含まれる各臨床病型の分類や診断基準項目の選定を行って、出来るだけ感度・特異度とも高く、かつ運用のしやすい診断基準作成を目指す。

(倫理面への配慮)

AVM患者において行われた筋病理解析、遺伝子解析および臨床病態解析は、臨床研究および遺伝子研究に関する倫理指針、さらに当該研究施設で定めた倫理規程を遵守して、同施設倫理委員会で承認された説明書を用いて、臨床情報および生検筋の研究利用について十分な説明の上、所定の同意書に署名をしていただいで研究を遂行した。

C. 研究結果および考察

1. 臨床情報の整理

1) AVMの臨床病態や発症機序については依然未解明の部分が多く、今回、診断基準項目の作成と疾患概念の確立のため、AVM患者の臨床情報の解析を行った。特に心筋障害の臨床的特徴を見出すべく検討を試みた。対象は、Danon病17家系51例、XMEA 1例、乳児型AVM 2例、多臓器障害を有する成人型AVM 1例、X連鎖性先天性AVM 7例。Danon病患者全例で心筋症を認め、発症年齢の早い男性では大半が肥大型で、一方発症の遅い女性では拡張型が多かった。心電図では左室高電位とWPW症候群が高頻度にみられ、心臓移植は男性2例、女性2例で施行された。XMEAでは心筋障害は認めなかった。乳児型AVM 2例では心肥大を示した。成人型AVM患者は不整脈を伴う肥大型心筋症を認めた。先天性AVMでは7例中1例で肥大型心筋症を示した。今回の検討で、AVMの心筋障害は致死性で予後決定因子であった。

2) 班員自らが診療するDanon病やXMEA、先天性AVMなどのAVM患者の臨床情報解析を行った。また、成人型AVM患者の世界初の病理解剖での全身検索を施行した。

・Danon病 1例、XMEA 2例の臨床的、筋病理学的、遺伝学的解析を行った。臨床症状では、Danon病患者で、心筋症、知的障害、

肝障害、ブドウ膜炎を呈し、XMEAで筋力低下、呼吸障害、著明な骨格変形の特徴を示した。筋病理でAVSFsを呈することが本症の特徴であり、臨床症状や筋生検以外の検査ではAVMの診断は困難であり、筋生検は診断に必須であった。

- ・成人型AVM症例について、病理解剖を含めた臨床的・病理学的検討を行った。臨床的には、網膜色素変性症と、労作時筋痛を伴う体幹筋・骨格筋優位のミオパチーと心筋症を認めた。腎障害は軽度で、胸膜肥厚と呼吸筋麻痺に伴う呼吸不全と心不全で死亡した。中枢神経症状は生前明らかではなかった。病理学的には、著明な心筋症と胸膜・肝脾臓皮膜の肥厚と癒着、腎皮質の萎縮を認めた。死後筋病理では、横隔膜・下肢遠位筋に神経原性変化の混在を認めた。中枢神経では黒質ドパミン細胞の著明な脱色素所見を認めたことから、類縁疾患であるDanon病での精神遅滞に、ドパミン系の障害の関与が示唆された。
- 3) さらに、AVMでは予後決定因子となる遺伝性心筋症の臨床病態解析を行った。骨格筋と心筋はいずれも横紋筋であり、構成要素や収縮機構には共通性がある。このため骨格筋疾患と心筋疾患には病因や病態形成機構に共通点が存在する。すなわち、横紋筋構成要素の異常は骨格筋と心筋の機能異常を合併する。そこで、横紋筋I帯構成要素であるミオパラジンに着目した心筋症関連変異の検索、筋ジストロフィー症の原因LMNA変異を導入したノックインマウスを用いた心筋症発症予防法の開発、および新規の横紋筋構成要素の同定研究を行った。その結果、肥大型心筋症患者集団および拡張型心筋症集団に異なるミオパラジン変異が見出されたが、肥大型心筋症関連変異はCARP結合性を増強し、拡張型心筋症関連変異はCARP結合性を減弱した。また、Ca増感薬を用いることでLMNA変異ノックインマウスの拡張型心筋症発症遅延が可能であった。一方、Z帯-I帯領域に存在する新規構成要素の解析から、これがミトコンドリア酵素の遺伝子DLSTの選択的スプライ

シング産物であることを解明した。これらの知見は、横紋筋Z帯-I帯構成要素の多様性解明、心筋症におけるI帯要素異常の発見とその病態形成機構への関与、新規治療法の開発に繋がると考えられた。

2. 生検筋における病理学的検討

AVMの診断には筋病理学的所見は必要不可欠である。診断基準項目への病理学的所見導入のため、生検筋での特徴的な自己食空胞：AVSFの組織化学的、免疫組織化学的、電顕的解析を行った。AVSFに関する記載は後述のAVMの診断基準に盛り込んだ。

3. 新規患者の遺伝子解析

今回の研究機関内にDanon病疑いの新規患者を発見し、臨床病理学的解析と倫理指針に基づくLAMP-2遺伝子解析で変異を発見し確定診断に至った。

また、先天性AVMとXMEAの原因遺伝子は同じXq28に存在することが判明していたが、同定されていなかった。2009年に、XMEAは、VMA21をコードするLOC203547遺伝子のhypomorphic allelesに起因することが報告された。先天性AVMは、新生児期に発症し、呼吸筋障害を伴う重症型先天性ミオパチーの経過をとる疾患である。一方、XMEAは小児期に発症し、緩徐進行性のより軽症な臨床像を呈する。そこで我々は、先天性AVMの家系について遺伝子解析を行い、VMA21遺伝子の変異を同定した。先天性AVMはXMEAのアレルである病と考えられるが、その病態機序は依然として不明な点が多く、今後さらなる研究が必要である。

現在、我々が臨床情報を有する乳児型AVM患者についてもVMA21遺伝子解析中である。

4. AVMの診断基準作成

以上の結果を踏まえて、Danon病とXMEAの診断基準を作成した。また、他の臨床病型については原因遺伝子および臨床病態とも未確立であるが、現段階で評価の出来ている臨床病理学的所見を中心に記載して診断基準とした（後述および他章参照）。

表 自己貪食空胞性ミオパチーの臨床的特徴

	Danon病		XMEA	乳児型 AVM	先天性 AVM	成人型 AVM
	男性	女性				
遺伝	XD	XD	XR	XR?	XR	AR/XR?
発症年齢	10代	30代	10代	新生児	乳幼児	40代
ミオパチー	+	-	+	+	+	+
心筋症	+	+	-	±	-	+
知的遅滞	+	-	-	+?	+	+
合併症	時に肝障害 網膜症		-	-	-	多臓器障害
自己貪食空胞	+	+	+	+	+	+
空胞壁での AChE発現	+	+	+	+	+	+
空胞壁での 筋線蛋白発現 (AVSP)	+	+	+	+	+	+
基底膜の 重層化	-	-	+	+	+	+
原因遺伝子	LAMP-2		VMA21	VMA21?	VMA21	?

5. 今後の展望

AVMの診断基準を確立し、治療法の開発を目指すことは、今後のAVM患者の診療において大きな意義がある。正確な診断と、現状で最適な治療を行うために、各臨床病型の詳細な分類や診断基準項目の選定を行い、感度・特異度のより高い診断基準の確立は必要不可欠である。今後、本診断基準を踏まえて、専門医や関連施設を通じて全国での疫学調査を行い、診断がつかずに埋もれている患者を見出して、患者数や有病率、臨床症状の多様性の実態把握に努める。また、現在施行されている治療法を把握して、現状での最適な治療ガイドライン策定を目指す。さらに、我々の研究施設に保管されるAVM患者およびAVMのモデル動物の検体を用いて、詳細な病理学的解析を行って筋組織でのオートファジー機構の解明に結び付けていく。共通する分子病態の解明から根本治療への手掛かりを発見し、治療への道筋の構築を目指す。

D. 結論

今回の研究班において、自己貪食空胞性ミオパチーの臨床病態について臨床病理学のおよび遺伝学的解析を行い、世界で初めて診断基準を作成した。今後は疾患概念確立に向けて、疫学的調査による本邦での実態調査や現段階での適正な治療ガイドラインの策定、さらには基礎的な病理学的研究から根本治療法の開発が求められる。

E. 健康危険情報

該当なし

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Sugie K, Hayashi YK, Kin T, Goto K, Nishino I, Ueno S. Hemiatrophy as a clinical presentation in facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Neurology*. 73:e24, 2009.
- 2) Kataoka H, Sugie K, Terashima M, Koizumi M, Horikawa H, Nishino I, Nonaka I, Ueno S. Isolated inflammatory myopathy with rimmed vacuoles presenting with dropped head. *Neuromuscul Disord*. 19:853-855, 2009.
- 3) Kim HM, Cho A, Lim BC, Kim MJ, Chae JH, Kim KJ, Hwang YS, Nishino I. A 13-year-old girl with proximal weakness and hypertrophic cardiomyopathy with Danon Disease. *Muscle Nerve*. In Press.
- 4) 西野一三. 自己貪食空胞性ミオパチーの病態解明と治療法開発. *臨床神経*. 50(1):1-6, 2010.
- 5) Matsuda S, Arimura T, Kimura A, Takekura H, Ohta S, Nakano K. A novel protein found in the I bands of myofibrils is produced by alternative splicing of the DLST gene. *Biochim Biophys Acta*. 1800(1): 31-39, 2010.
- 6) Kimura A. Molecular basis of hereditary cardiomyopathy. abnormalities in calcium sensitivity, stretch response, stress response and beyond. *J Hum Genet*. Epub ahead of print.
- 7) Arimura T, Sato R, Machida N, Bando H, Zhang DY, Morimoto S, Tanaka R, Yamane Y, Bonne G, Kimura A. Improvement of left ventricular dysfunction and survival prognosis of dilated cardiomyopathy by administration of calcium sensitizer SCH00013 in a mouse model. *J Am Coll Cardiol*. In Press.

2. 学会発表

- 1) Sugie K, Noguchi S, Malicdan M, Ogawa M, Nonaka I, Ueno S, Nishino I. Aggregation of TDP-43 in patients of distal myopathy with rimmed vacuoles or hereditary inclusion body myopathy. The 14th International Congress of the World Muscle Society (WMS), September 9-12, 2009, Geneva, Switzerland.
- 2) Sugie K, Noguchi S, Kimura A, Komaki H, Kaneda D, Nonaka I, Ueno S, Nishino I. Clinical features of cardiac involvement in autophagic vacuolar myopathies characterized by autophagic vacuoles with sarcolemmal features (AVSF). The 9th Asian and Oceanian Myology Center (AOMC) Scientific Meeting, March 24-26, 2010, Seoul, Korea.
- 3) 杉江和馬、野口 悟、May Malicdan、小川 恵、埜中征哉、上野 聡、西野一三. 縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチーにおける TDP-43 の発現. 第 50 回日本神経学会総会、2009 年 5 月 21-23 日、仙台.
- 4) Kimura A. Molecular basis of cardiomyopathies. Recent advances. プレナリーセッション: 心筋症 Up to date. 第 74 回日本循環器学会総会・学術集会、2010 年 3 月 5-7 日、京都.
- 5) 金田大太、加藤智信、新宅雅之、西野一三. 黒質変性を特徴とした autophagic vacuolar myopathy の一剖検例. 第 37 回臨床神経病理懇話会、2009 年 11 月 7 日、姫路.

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

[資料] 本研究班で作成した診断基準 (他章でも掲載)

1. Danon 病 (MIM# 300257, Danon disease, LAMP-2 deficiency)

- 診断に有用な特徴
- A. 臨床的特徴 (男性 a, b 必須、女性 a 必須)
 - a. 肥大型または拡張型心筋症
 - b. 進行性の筋力低下および筋萎縮 (以下は参考所見)
 - c. X連鎖性優性遺伝または孤発性
 - d. 発症年齢は、男性は 10 歳代から、女性は 30 歳代からが多い
 - e. 知的遅滞を伴うことが多い。
 - f. 血清 CK 値は、正常から軽度高値 (1,000IU/L 以下)
 - g. 針筋電図で筋原性変化 (fibrillation potential や高振幅 MUP) が認められることがある
- B. 筋生検所見 (a, b 必須)
 - a. 自己貪食空胞を伴う筋線維
 - b. 空胞膜上でのアセチルコリンエステラーゼ活性 (骨格筋での組織化学染色) (以下は参考所見)
 - c. 空胞膜上での筋鞘膜蛋白 (ジストロフィン、サルコグリカン、ラミニン $\alpha 2$ 、カベオリン-3 など) 発現 (骨格筋の免疫組織化学染色)
 - d. 自己貪食空胞周囲の基底膜 (電顕)
- C. LAMP-2 の評価 (a または b)
 - a. LAMP-2 欠損 (免疫組織化学染色またはウェスタンブロット解析)
 - b. LAMP-2 遺伝子変異
- 除外すべき疾患
- 臨床的鑑別
 - ・ 他のミオパチーや筋ジストロフィーなどの筋疾患
 - ・ 神経原性疾患
- 病理学的鑑別
 - ・ 自己貪食空胞を来す他のミオパチー
- 診断カテゴリー
- 確実例 A または B の少なくとも一方を満たし、かつ C を満たすもの
- 疑い例 A+B を満たすもの

2. 過剰自己貪食を伴うX連鎖性ミオパチー (MIM# 310440, X-linked Myopathy with excessive autophagy: XMEA)

● 診断に有用な特徴

A. 臨床的特徴 (aは必須)

- a. 緩徐進行性の筋力低下・筋萎縮
(以下は参考所見)
- b. X連鎖性遺伝または孤発性
- c. 発症は幼児期
- d. 心筋障害や知能低下は伴わない
- e. 血清CK値は、正常から中等度高値
(1,500IU/L以下)
- f. 針筋電図で筋原性変化 (fibrillation
potentialや高振幅MUP)が認められる
ことがある

B. 筋生検所見 (a, bは必須)

- a. 自己貪食空胞を伴う筋線維
- b. 空胞膜上でのアセチルコリンエステ
ラーゼ活性の上昇 (骨格筋での組織
化学染色)
(以下は参考所見)
- c. 空胞膜上での筋鞘膜蛋白 (ジストロフ
イン、サルコグリカン、ラミニン α 2、
カベオリン-3など)発現 (骨格筋の免
疫組織化学染色)
- d. 筋鞘膜への補体C5b-9の沈着 (骨格筋
での免疫組織化学染色)
- e. 筋線維の基底膜の重層化 (電顕)
- f. 自己貪食空胞膜上の基底膜 (電顕)

C. 遺伝子解析

- a. VMA21遺伝子変異

● 除外すべき疾患

臨床的鑑別

- ・ 他のミオパチーや筋ジストロフィーな
どの筋疾患
- ・ 神経原性疾患

病理学的鑑別

- ・ 自己貪食空胞を来す他のミオパチー

● 診断カテゴリー

確実例 AまたはBの少なくとも一方を
満たし、かつCを満たすもの

疑い例 A+Bを満たすもの

3. その他の自己貪食空胞性ミオパチー

筋鞘膜の性質を有する自己貪食空胞
(Autophagic vacuoles with sarcolemmal
features: AVSF)を伴う自己貪食空胞性ミ
オパチーには、Danon病、過剰自己貪食を
伴うX連鎖性ミオパチー (XMEA)以外に、
原因遺伝子の同定されていないものを含め
各種報告がある。

ここでは、比較的疾患概念が確立しつづ
あるものを挙げるが、今後、疾患概念や分
類が変わる可能性もある。

● 乳児型自己貪食空胞性ミオパチー

- ・ 遺伝形式は常染色体劣性あるいはX連
鎖性
- ・ 骨格筋線維は多数のAVSFを呈し、進行
性の筋力低下・筋萎縮を認める。
- ・ 補体C5b-9の筋鞘膜への沈着と基底膜
の重層化を認める。
- ・ 心肥大を伴う。

● 先天性自己貪食空胞性ミオパチー

- ・ 遺伝形式はX連鎖性
- ・ 骨格筋線維は多数のAVSFを呈し、進行
性の筋力低下・筋萎縮を認める。
- ・ 補体C5b-9の筋鞘膜への沈着と基底膜
の重層化を認める。
- ・ 心筋症を伴うことは少ない。

● 成人型自己貪食空胞性ミオパチー

- ・ 遺伝形式は不明
- ・ 成人発症
- ・ 骨格筋線維は多数のAVSFを呈し、進行
性の筋力低下・筋萎縮を認める。
- ・ 脳や心、肝、肺、腎など多臓器障害を
合併する。

● その他

II. 分 担 研 究 報 告

「自己貪食空胞性ミオパチーにおける心筋症の臨床的特徴に関する研究」

研究分担者 杉江 和馬 奈良県立医科大学 神経内科 講師

研究協力者 木村 彰方 東京医科歯科大学難治疾患研究所 教授
小牧 宏文 国立精神・神経センター病院 小児神経科 医長
金田 大太 大阪赤十字病院 神経内科
西野 一三 国立精神・神経センター疾病研究第一部 部長

研究要旨

自己貪食空胞性ミオパチー（AVM）は、筋細胞内の特異な自己貪食空胞を特徴とする稀な筋疾患である。AVMには、Danon病や過剰自己貪食を伴うX連鎖性ミオパチー（XMEA）が含まれるが、いずれも臨床病態や発症機序については未解明の部分が多い。今回、AVMの疾患概念の確立に向けて、心筋障害の臨床的特徴を見出すべく検討を試みた。対象は、Danon病17家系51例、XMEA 1例、乳児型AVM 2例、多臓器障害を有する成人型AVM 1例、X連鎖性先天性AVM 7例。骨格筋の病理学的解析に加えて、心筋障害の臨床的特徴について検討した。調査したDanon病患者全例で心筋症を認め、発症年齢の早い男性では大半が肥大型で、一方発症の遅い女性では拡張型が多かった。心電図では左室高電位とWPW症候群が高頻度にみられ、心臓移植は男性2例、女性2例で施行された。XMEAでは心筋障害は認めなかった。乳児型AVM 2例では心肥大を示した。成人型AVM患者は不整脈を伴う肥大型心筋症を認めた。先天性AVMでは7例中1例で肥大型心筋症を示した。今回の検討で、AVMの心筋障害は致死性で予後決定因子であった。特に、Danon病患者では、しばしば心筋障害で発見されることがあり、その臨床的特徴を知ることは有意義である。

A. 研究目的

自己貪食空胞性ミオパチー（AVM）は、筋病理学的に筋鞘膜の性質を有する極めて特異な自己貪食空胞（AVSF：autophagic vacuoles with sarcolemmal features）を有する稀少な筋疾患である。AVSFは他の筋疾患で認める空胞とは大きく異なる。AVMの病態には、オートファジー機構の関与が疑われているが、依然原因は不明で治療も未確立である。

代表疾患であるDanon病は、2000年に初めて原因遺伝子としてlysosome-associated membrane protein-2（LAMP-2）が発見され（Nishino I et al. Nature 2000）、さらに我々が世界に先駆け初めてDanon病の臨床病型について報告した（Sugie K, et al.

Neurology, 2002）。Danon病は、X染色体優性遺伝形式を示し、男性は心筋症・ミオパチー・知的遅滞を、保因者の女性でも心筋症をきたす予後不良な進行性疾患である。

AVMのもう一つの代表疾患XMEA（過剰自己貪食を伴うX連鎖性ミオパチー：X-linked myopathy with excessive autophagy）は、小児期発症で四肢筋力低下と筋萎縮を来す。

共通して認められる自己貪食空胞：AVSFは、乳児型AVM、多臓器障害を伴う成人型AVM（Kaneda D, Sugie K, et al. Neurology, 2003）、X連鎖性先天性AVM（Yan C, Sugie K, et al. Neurology, 2005）にも認められる。いずれも稀少疾患で身体的障害度は重度であるが、発症年齢や合併症は様々で、臨床病型により生命予後は大きく異なる。

今後、AVMの正確な診断や適切な治療を行うためには、本疾患の疾患概念を確立し、診断基準を作成することは必要不可欠である。そして臨床病態の解析を行って、疾患の特徴的な症状を把握し、共通する分子病態の解明、さらに将来的には治療の手掛かりを得ることを目指す。

今回、まず、AVMの疾患概念の確立に向けて、予後決定因子となりうる心筋障害の臨床的特徴を見出すべく検討を試みた。

B. 研究方法

対象は、遺伝学的にLAMP-2遺伝子異常が確認できたDanon病患者17家系51例(男性27例、女性24例)、XMEA患者1例、乳児型AVM患者2例、多臓器障害を有する成人発症型AVM患者1例、X連鎖性先天性AVM患者1家系7例。Danon病患者17家系のうち、日本人は8家系。先天性AVM患者1家系は中国人家系で、残りはすべて日本人家系であった。

全患者の心筋障害の臨床的特徴について調査した。得られた臨床データは統計学的手法を用いて処理を行った。さらに、全患者で筋生検を施行して、得られた骨格筋の筋病理学的解析にて、筋細胞内のAVSFの出現を確認している。

(倫理面への配慮)

AVM患者において行われた筋病理解析、遺伝子解析および臨床病態解析は、臨床研究および遺伝子研究に関する倫理指針、さらに当該研究施設で定めた倫理規程を遵守して、同施設倫理委員会で承認された説明書を用いて、臨床情報および生検筋の研究利用について十分な説明の上、所定の同意書に署名をしていただいで研究を遂行した。

C. 研究結果

調査したDanon病患者全例で心筋症を認め、発症年齢の早い男性では大半が肥大型で、一方発症の遅い女性では拡張型が多かった。心電図検査(表1)では、左室高電位とWPW症候群が高頻度にみられた。このほかに頻度は低いが、異常Q波、房室ブロック、心房細動や心室性頻拍など様々な所見が認められた。ペースメーカーは男性6例、女性

3例に植え込みされ、心臓移植については男性2例、女性2例で施行されていた。

一方、XMEA患者1例では心筋障害は認めなかった。乳児型AVM患者2例では、ともに心肥大を示した。成人型AVM患者は不整脈を伴う肥大型心筋症を認めた。先天性AVMでは1家系7例のうち、1例のみが肥大型心筋症を示したが、残り6例では明らかな心筋障害は認めなかった。

表1 Danon病男性患者における心電図異常

頻度の高い異常所見	
左室高電位	12/22 (55%)
WPW 症候群	8/22 (36%)
頻度の低い異常所見 (10%以下)	
異常Q波	
巨大陰性T波	
完全左脚ブロック	
II度房室ブロック	
III度房室ブロック	
洞性徐脈	
洞不全症候群	
心房性頻拍	
心房粗動	
心房細動	
心室性期外収縮	
心室性頻拍	

D. 考察

今回、われわれは、自己貪食空胞性ミオパチー(AVM)の疾患概念の確立に向けて、ミオパチーとともに重要な臨床症候である心筋障害の臨床的特徴を見出した。

まず、遺伝的に確立したDanon病患者17家系51例(男性27例、女性24例)において、男女とも死亡した患者全例が心不全で死亡したことから、心症状は臨床上予後を考える上で最も注意すべき症候の一つである。実際、過去の検討でも、骨格筋細胞と同様に、心筋細胞でも病理学的に多数の細胞内空胞と筋原線維の崩壊を示した(Byrne E, et al. Brain 1986)。また、Danon病のモデルマウスである、LAMP-2ノックアウト・マウスの検討でも、ヒトと同様に、骨格筋と心筋細胞で自己貪食空胞が認められている

(Tanaka Y et al. Nature 2000)。男性患者の大半は肥大型心筋症を呈したのに対し、女性患者の多くは拡張型心筋症を呈した。心筋症の型を決定する因子として、発症時期や性差が関与しているかもしれない。ただ、肥大型心筋症において、経過とともに心室筋の収縮障害が出現して、拡張型心筋症様の病態(拡張相肥大型心筋症)をとり、拡張型心筋症と鑑別が困難なことがあることから、心筋症の発症時期の遅い女性患者の一部は、拡張相肥大型心筋症である可能性も考えられる。

Danon病患者で観察された心電図異常は、肥大型心筋症に基づく左室高電位と、過剰な房室伝導によるWPW症候群が、主要な所見である。WPW症候群は、副伝導路の存在だけでなく心筋の肥大による影響も示唆されている。しかし、WPW症候群の発症率は、特発性肥大型心筋症では1.5%、家族性肥大型心筋症では12%と、他の肥大型心筋症と比較して、Danon病では比較的高い頻度を示した(36%)。このことから、Danon病では、副伝導路を介した心室早期興奮には、心肥大に伴う単純な障害のみならず特殊なメカニズムの存在が示唆される。ペースメーカー植込術が男性6例、女性3例、計9例で行われた。一方、心臓移植は、男性2例、女性2例、計4例で施行された。男性患者と同様、女性患者においても心筋症は致死性であるため、いずれも根治的な治療として心臓移植を考慮しなければならない。

心筋症以外の主要な症状であるミオパチーは、ほとんどの男性患者で認められるが、通常軽症で緩徐進行性あるいは安定していた。女性患者では、ごく少数でのみ症状発現がみられ、男性より軽症であった。一方、男性患者で認める精神遅滞は軽症で、約6割で認めるのみであり、女性ではほとんどみられない。そのため、Danon病の男性患者では、しばしば心筋症で発見されることがある。また、心筋症以外の症状が軽症であるため、心筋症による心不全死亡例では本疾患と診断されていない例があると考えられる。さらに、男性患者の家系内にいる無症候の女性については、潜在的な心筋障害を見つけるために、心筋症について早期に

また継続して検査をする必要がある。

一方、AVM のもう一つの代表疾患であるXMEAでは心筋障害は認めなかった。過去の検討でも緩徐進行性のミオパチーが主体で心筋障害の報告はないことから、Danon病との重要な鑑別点と考えられる。また、当研究班での解析で、遺伝学的にXMEAとの異同が問題となっている乳児型AVMでは心筋障害が疑われ、もう一方の先天性AVM では1家系7例のうち1例のみが肥大型心筋症を示した。これらの3病型はいずれも電顕的病理解析で、筋細胞の基底膜の重層化が共通の特徴的所見として認められるが、遺伝学的背景と病態メカニズムとの関連については依然未解明である。さらに、成人型AVMでは不整脈を伴う肥大型心筋症を認め、Danon病類似の心筋障害を示すが、本臨床病型は遺伝学的にも未解明の部分が多く、さらなる解析が求められる。

自己貪食空胞性ミオパチー (AVM) について、臨床症状と病理学的所見について、現段階での解析結果を元に表2にまとめたが、今後、遺伝子解析を含めたさらなる解析により、再分類が必要となる可能性が十分予測される。

表2 自己貪食空胞性ミオパチーの臨床的特徴

	Danon病		XMEA	乳児型AVM	先天性AVM	成人型AVM
	男性	女性				
遺伝	XD	XD	XR	XR?	XR	AR/XR?
発症年齢	10代	30代	10代	新生児	乳幼児	40代
ミオパチー	+	-	+	+	+	+
心筋症	+	+	-	±	-	+
知的遅滞	+	-	-	+?	+	+
合併症	時に肝障害 網膜症		-	-	-	多臓器障害
自己貪食空胞	+	+	+	+	+	+
空胞壁でのAChE発現	+	+	+	+	+	+
空胞壁での筋線粒体蛋白発現(AVSF)	+	+	+	+	+	+
基底膜の重層化	-	-	+	+	+	+
原因遺伝子	LAMP-2		VMA21	VMA21?	VMA21	?

E. 結論

今回の検討で、AVMの心筋障害は致死性で予後決定因子であった。特に、Danon病患者では、しばしば心筋障害で発見されることがあり、その臨床的特徴を知ることが有意義である。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Sugie K, Hayashi YK, Kin T, Goto K, Nishino I, Ueno S. Hemiatrophy as a clinical presentation in facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Neurology*. 73:e24, 2009.
- 2) Kataoka H, Sugie K, Terashima M, Koizumi M, Horikawa H, Nishino I, Nonaka I, Ueno S. Isolated inflammatory myopathy with rimmed vacuoles presenting with dropped head. *Neuromuscul Disord*. 19:853-855, 2009.

2. 学会発表

- 1) Sugie K, Noguchi S, Malicdan M, Ogawa M, Nonaka I, Ueno S, Nishino I. Aggregation of TDP-43 in patients of distal myopathy with rimmed vacuoles or hereditary inclusion body myopathy. The 14th International Congress of the World Muscle Society (WMS), September 9-12, 2009, Geneva, Switzerland.
- 2) Sugie K, Noguchi S, Kimura A, Komaki H, Kaneda D, Nonaka I, Ueno S, Nishino I. Clinical features of cardiac involvement in autophagic vacuolar myopathies characterized by autophagic vacuoles with sarcolemmal features (AVSF). The 9th Asian and Oceanean Myology Center (AOMC) Scientific Meeting, March 24-26, 2010, Seoul, Korea.
- 3) 杉江和馬、野口 悟、May Malicdan、小川 恵、埜中征哉、上野 聡、西野一三. 縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチーにおける TDP-43 の発現. 第 50 回日本神経学会総会、2009 年 5 月 21-23 日、仙台.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

「X連鎖性先天性自己貪食空胞性ミオパチーはXMEAのアレル病である」

研究分担者 西野 一三 国立精神・神経センター神経研究所 部長

研究要旨

X-linked congenital autophagic vacuolar myopathy (AVM) は、新生児期に発症し、呼吸筋障害を伴う重症型先天性ミオパチーの経過をとる疾患である。一方、X-linked myopathy with excessive autophagy (XMEA) は小児期に発症し、緩徐進行性のより軽症な臨床像を呈する。両疾患の原因遺伝子は同じXq28に存在することが判明していたが、同定されていなかった。2009年にXMEAは、VMA21をコードするLOC203547遺伝子のhypomorphic allelesに起因することが報告された。そこで我々は、X-linked congenital AVMの家系について遺伝子解析を行い、同遺伝子の変異を同定した。Congenital AVMはXMEAのアレルである病と考えられるが、その病態機序は依然として不明な点が多く、今後さらなる研究が必要である。

A. 研究目的

Autophagic vacuolar myopathy (AVM) は、筋病理学的な総称であり、Danon病、X-linked myopathy with excessive autophagy (XMEA)、X-linked congenital AVMなどが含まれる。X-linked congenital AVMは、新生児期に発症し、呼吸筋障害を伴う重症型先天性ミオパチーの経過をとる。一方、XMEAは小児期に発症し、緩徐進行性のより軽症な臨床像を呈する。両疾患の原因遺伝子は同じXq28に存在することが判明していたが、同定されていなかった。2009年にRamachandranらにより、XMEAはプロトンポンプの一種であるVATPaseのVMA21蛋白をコードするLOC203547遺伝子のhypomorphic allelesに起因することが報告された。

原因遺伝子の同定は、依然として不明な点の多いAVMの病態を知る上でも重要と考えられ、今回我々は、X-linked congenital AVMの原因遺伝子を特定することを目的として研究を行った。

B. 研究方法

対象は、国立精神・神経センターにおいて臨床病理診断が行われたX連鎖性の家族歴を有する現在14歳および16歳になる兄弟例である。母の男性同胞2名は新生児期に死亡し、患児らも出生時から呼吸障害を伴い、小児期早期から歩行不能になっていた。罹患している兄弟、無症状の両親および母方の家族8名（母の父母、姉妹2名、祖父、伯父、従兄ら）の遺伝学的診断確定のため、LOC203547遺伝子について、ゲノムDNA上でシーケンズ決定を行った。

（倫理面への配慮）

患者において行われた筋病理解析、遺伝子解析および臨床病態解析は、臨床研究および遺伝子研究に関する倫理指針、さらに当該研究施設で定めた倫理規程を遵守して、同施設倫理委員会で承認された説明書を用いて十分な説明の上、所定の同意書に署名をさせていただいて研究を遂行した。

C. 研究結果

兄弟ともに、LOC203547遺伝子の Intron2 c.164-6 T>G変異をhomozygousで認め、母、母の母、母の妹が同変異をheterozygousでもつ保因者であった。

D. 考察

患児らの有する変異は、XMEAで既に報告されているc.164-7T>G変異とは1塩基のみ異なる変異だった。しかし患児らの臨床症状は、XMEAに比して重症かつ進行性であり、また特異な骨格の変形を伴うなど異なる点が多い。両疾患の臨床像の差が何に起因するのか、遺伝子変異とV-ATPaseの機能異常や臨床症状との関連を今後さらに研究していく必要がある。

E. 結論

X-linked congenital AVMは、XMEAのアレル病である。Autophagic vacuolar myopathyの病態機序は依然として不明な点も多く、今後さらなる病態の解明と治療法の開発が必要である。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kim HM, Cho A, Lim BC, Kim MJ, Chae JH, Kim KJ, Hwang YS, Nishino I : A 13-year-old girl with proximal weakness and hypertrophic cardiomyopathy with Danon Disease. Muscle Nerve, in press.
- 2) 西野一三 : 自己食空胞性ミオパチーの病態解明と治療法開発. 臨床神経. 50(1):1-6, 2010.

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

「心筋症における病因遺伝子変異の検索と機能解析」

研究分担者 木村 彰方 東京医科歯科大学難治疾患研究所 教授

研究要旨

骨格筋と心筋はいずれも横紋筋であり、構成要素や収縮機構には共通性がある。このため骨格筋疾患と心筋疾患には病因や病態形成機構に共通点が存在する。すなわち、横紋筋構成要素の異常は骨格筋と心筋の機能異常を合併する。そこで本研究では、横紋筋I帯構成要素であるミオパラジンに着目した心筋症関連変異の検索、筋ジストロフィー症の原因LMNA変異を導入したノックインマウスを用いた心筋症発症予防法の開発、および新規の横紋筋構成要素の同定研究を行った。その結果、肥大型心筋症患者集団および拡張型心筋症集団に異なるミオパラジン変異が見出されたが、肥大型心筋症関連変異はCARP結合性を増強し、拡張型心筋症関連変異はCARP結合性を減弱した。また、Ca増感薬を用いることでLMNA変異ノックインマウスの拡張型心筋症発症遅延が可能であった。一方、Z帯-I帯領域に存在する新規構成要素の解析から、これがミトコンドリア酵素の遺伝子DLSTの選択的スプライシング産物であることを解明した。これらの知見は、横紋筋Z帯-I帯構成要素の多様性解明、心筋症におけるI帯要素異常の発見とその病態形成機構への関与、新規治療法の開発に繋がるものである。

A. 研究目的

自己食空胞性ミオパチーは骨格筋障害を主徴とするが、患者の多くは心筋障害や心不全を合併する。骨格筋と心筋は横紋筋に分類され構成要素や機能性に相同性があること、骨格筋疾患患者には心筋症の合併があること、これまでに知られている遺伝性心筋症の原因遺伝子の多くが心筋と骨格筋に共に発現していることなどから、骨格筋疾患と心筋症の間には病因や病態形成機構に共通点があると考えられる。そこで本研究では、心筋症・心不全の病因にかかる遺伝子異常とそれによる機能変化について検討することで、横紋筋の機能異常がもたらす病態形成機構を解明することを目的とする。また、横紋筋機能をより詳細に理解することを目的として、新たな横紋筋構成要素を同定する。

B. 研究方法

1) 原因不明の心筋症における遺伝子異常の検索と機能異常の検討:我々はCARP変異が心筋症の新たな病因遺伝子であることを最近報告した。CARPは転解写関連因子であるが、細胞質ではミオパラジンと結合することが知ら

れており、肥大型心筋症関連変異はミオパラジン結合性を増強することを報告している。そこで、心筋症患者においてミオパラジン変異を検索した。さらに、発見されたミオパラジン変異による機能異常を生化学的に検討した。

2) カルシウム感受性制御による心筋症・心不全発症予防の検討: Limb-Girdle型筋ジストロフィー患者に見出されたLMNA変異(His222Pro)をノックインしたマウス(LMNA-KI)のホモ接合体は重症心不全を発症し、早期に死亡する。心不全心筋では筋収縮のカルシウム感受性が低下していることが知られていることから、カルシウム増感剤を投与することで心不全ならびに心筋障害の発症抑制が可能であるか否かを検討した。

3) 新たな横紋筋構成要素の同定:我々はミトコンドリア内に存在する酵素dihydrolipoamide-succinyltransferase(DLST)に対する抗体がサルコメア複合体と反応することを見出していたため、免疫染色手法を用いて骨格筋および心筋におけるその発現分布を検討した。また、RT-PCR産物をクローニングして構造を解析することにより、横

紋筋における DLST 遺伝子のスプライシングパターンを検討した。

(倫理面への配慮)

本研究には、心筋症患者およびその血縁者を対象とした遺伝子解析研究が含まれるが、それらはヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に従って遂行することとして、東京医科歯科大学難治疾患研究所倫理審査委員会に研究計画を提出し、その承認を受けている(「拡張型心筋症の病因と病態形成機構の究明に関わる研究(研究代表者:木村彰方)」および「肥大型心筋症の病因と病態形成機構の究明に関わる研究(研究代表者:木村彰方)」、いずれも平成21年4月9日付承認)。また、本研究に関連する組換えDNA実験「難治性疾患の病因と病態形成機構の解明に関する研究(研究代表者:木村彰方、承認番号2008-13、平成20年5月2日付承認)」および動物実験「循環器病・難治性疾患の発症・進展に関わる遺伝学的研究(研究代表者:木村彰方、承認番号10040、平成21年9月3日付承認)」についても、それぞれ学内委員会による承認を受けている。

C. 研究結果

1)原因不明の心筋症における遺伝子異常の検索と機能異常の検討:心筋症患者集団を対象としてミオパラジン変異を検索したところ、拡張型心筋症(DCM)患者集団に2種類、肥大型心筋症(HCM)患者集団に7種類の変異が見出された。これらの変異はいずれも進化上よく保存されたアミノ酸の変異であり、健常者集団には見出されないことから心筋症の病因変異であることが示唆された。

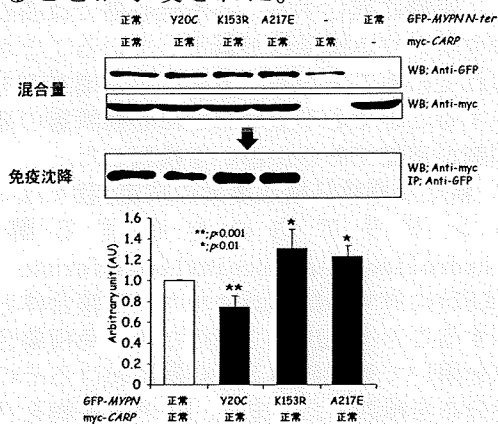


図1 ミオパラジン変異による機能変化

そこで、CARP結合ドメイン内に見出されたDCM関連変異(Tyr20Cys)およびHCM関連変異(Lys153ArgおよびAla217Glu)について、CARP結合性の変化をpull-down法で検討したところ、DCM関連変異はCARP結合性を低下させ、HCM関連変異はこれを増強することが判明した(図1)。

2)カルシウム感受性制御による心筋症・心不全発症予防の検討:カルシウム増感剤は従来より心不全の治療に用いられることがあるが、それらの多くはPDEIII阻害作用を有しているため、心不全治療効果にはカルシウム増感作用とPDEIII阻害作用のいずれが関わっているかは明確でなかった。そこで我々はPDEIII阻害作用のないカルシウム増感剤(SCH00013)をLMNA-KIに心不全発症前から投与することで心筋症・心不全発症抑制が可能であるかどうかを検討した。その結果、心不全発症遅延と生存期間の延長が認められた。またSCH00013投与LMNA-KIでは心筋細胞の脱落と線維化の抑制(図2)およびリモデリング関連遺伝子の発現亢進の抑制(図3)が観察された。

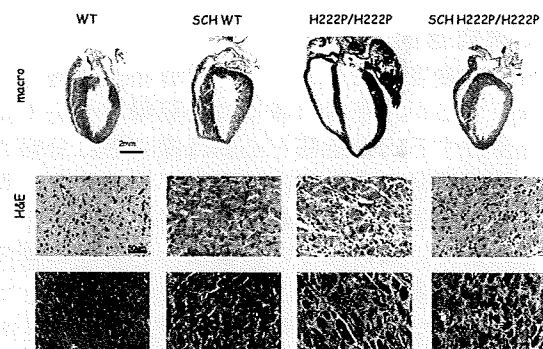


図2 Ca増感剤投与によるLMNA-KIマウスの心不全発症抑制

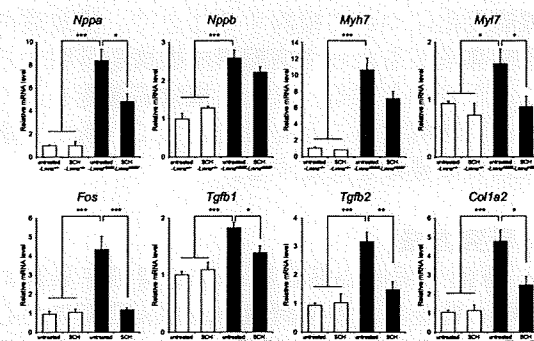


図3 Ca増感剤投与によるLMNA-KIマウス心臓におけるリモデリング関連遺伝子の発現亢進抑制

3) 新たな横紋筋構成要素の同定：DLST 抗体を用いた免疫組織染色によって、骨格筋および心筋のいずれにおいても DLST タンパクが Z 帯周辺ないし I 帯に分布することが明らかとなった (図 4)。

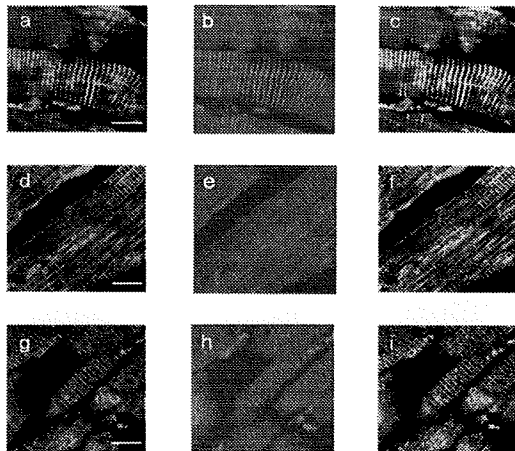


図 4 心筋における DLST タンパクの分布
DLST (左図) と α アクチニン (中図) は共分布 (右図) する。上段：マウス横隔膜、中段：マウス心室筋、下段：ヒト心室筋

一方、骨格筋および心筋においては複数の選択的スプライシング産物が存在することが判明した (図 5) が、これらのうちの一部はリーダー配列や lipoyl 結合ドメインがないため、ミトコンドリア内酵素 DLST としての機能はないものと考えられる。これらの多様なスプライシング産物が Z 帯-I 帯においていかなる機能を有しているのかは明らかではないが、横紋筋に特異的に発現していることから、筋機能に関わるものと推定される。

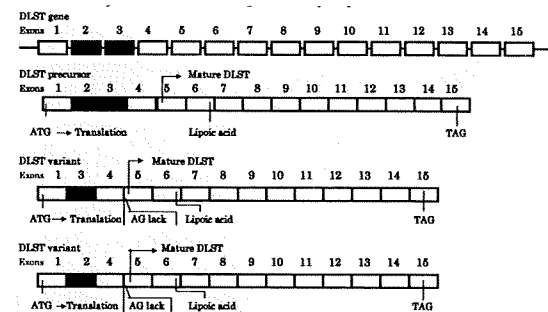


図 4 DLST 遺伝子の選択的スプライシング

D. 考察

1) 原因不明の心筋症における遺伝子異常の検索と機能異常の検討：我々は以前に HCM 関連の CARP 変異 (Pro52Ala, Thr123Met, Ile280Val) がいずれもミオパラジン結合性を増強することを報告している。本研究ではミオパラジン変異を検索し、見出された DCM 関連変異が CARP 結合性を低下させることを見出した。これらの成果を合わせて考えると、心筋リモデリングに密接に関与する転写関連因子である CARP とミオパラジンとの結合の変化が心筋症の病態形成に関わることが示唆される。

2) カルシウム感受性制御による心筋症・心不全発症予防の検討：本研究においてカルシウム増感剤による遺伝性心筋症発症抑制が可能であることを見出したが、この知見は、カルシウム感受性異常が心筋症・心不全の病態に直接関与することを示唆する。

3) 新たな横紋筋構成要素の同定：本研究において、ミトコンドリア酵素をコードする DLST 遺伝子の alternative splicing 産物が Z 帯-I 帯領域に分布することを見出した。その機能は明らかではないが、本知見は Z 帯-I 帯領域には代謝系の酵素が分布していることを示唆する。我々は以前に糖代謝関連酵素である PGM1 が心筋細胞のストレスに反応して Z 帯に局在すること、PGM1 は Z 帯-I 帯タンパクである ZASP に結合すること、ZASP 遺伝子に DCM 関連変異があると PGM1 との結合性が減弱することを報告している。これらのことは、Z 帯-I 帯が心筋細胞のエネルギー代謝に関わっており、その機能異常が心筋症の原因に密接に関わることを示唆する。

E. 結論

心筋症の一部はミオパラジン変異に起因し、ミオパラジンと CARP の結合異常が心筋症の病態形成に関わる。また、心筋症・心不全の病態形成にはカルシウム感受性異常が関与し、その制御による発症予防の可能性が示された。さらに、DLST 遺伝子は多様なスプライシングによって横紋筋 Z 帯-I 帯構成要素をコードする。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Matsuda S, Arimura T, Kimura A, Takekura H, Ohta S, Nakano K. A novel protein found in the I bands of myofibrils is produced by alternative splicing of the DLST gene. *Biochim Biophys Acta*. 2010; 1800(1): 31-39.
- 2) Kimura A. Molecular basis of hereditary cardiomyopathy: abnormalities in calcium sensitivity, stretch response, stress response and beyond. *J Hum Genet*. Epub ahead of print.
- 3) Arimura T, Sato R, Machida N, Bando H, Zhang DY, Morimoto S, Tanaka R, Yamane Y, Bonne G, Kimura A. Improvement of left ventricular dysfunction and survival prognosis of dilated cardiomyopathy by administration of calcium sensitizer SCH00013 in a mouse model. *J Am Coll Cardiol*. In Press.

2. 学会発表

- 1) Kimura A. Molecular basis of cardiomyopathies: Recent advances. プレナリーセッション・心筋症 Up to date、第74回日本循環器学会総会・学術集会、2010年3月5-7日、京都。

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし