

により、細胞外に放出している可能性を推測させる。

3) 酸マルターゼ欠損症

酸マルターゼ欠損症は糖原病II型として分類される常染色体劣性遺伝性の疾患である。酸マルターゼはグリコーゲン代謝に必須のリソソーム酵素であり、その機能不全によりリソソーム内外に未分解のグリコーゲンが異常に蓄積する(図1-C)。

酸マルターゼ欠損症は、臨床的に乳児型・小児型・成人型の3つに分類される。臨床的に最も重篤な症状を示す乳児型は、出生時より筋力の低下、筋緊張の低下と肥大型心筋症を呈し、心肺機能不全により2歳以前に死亡する。小児型は幼児期あるいは幼年期に呼吸筋の筋力低下として発症するが、乳児型とは異なり、通常、心臓の障害は認められない。また成人型は主として20歳以降に発症し、肢体筋の筋力低下・萎縮を伴う。小児型と同様に呼吸筋の低下が見受けられ、呼吸不全を初期症状とする。小児型と成人型はまとめて遅発型と呼ばれることもある。酸マルターゼ欠損による筋障害発症機構は明らかにはなっていないが、現在のところ、その機能不全によりリソソーム内さらには二次的に細胞質にグリコーゲンが蓄積し、それによりオートファジーが盛んにおこることで、筋線維を破壊し、筋障害にいたるのではないかと考えられている。

4) 縁取り空胞型遠位型ミオパチー(DMRV)

DMRVは、第9染色体にある*GNE*遺伝子の

主にミスセンス変異を原因とする常染色体劣性遺伝性疾患である。*GNE*はシアル酸生合成経路の律速酵素であり、また、高等生物ではこれが唯一のシアル酸合成経路であるため、*Gne*欠損マウスは胎生致死を示す。

DMRVは1981年に埜中らにより報告されたもので、遺伝性封入体ミオパチーもしくは、埜中ミオパチーとも呼ばれている。筋生検をすると、筋線維の中に細かい顆粒状の物質で縁取られた空胞(縁取り空胞:rimmed vacuole)が検出されるのが特徴的である。患者は10代後半~30代後半に掛けて発症し、主に、遠位筋の筋力低下と筋萎縮をきたし、10年程度で急速に歩行不能となる進行性の筋疾患である。先にも述べたように、筋病理所見として縁取り空胞を認めるが、この縁取り空胞は実際には染色操作の過程でできる人工産物である。電子顕微鏡観察では、筋線維内の縁取り空胞部分には、堆積したもろい自己貪食空胞とミエロイド小体が蓄積していることが確認される(図1-D)。

DMRVは*GNE*の機能喪失型変異により発症する。これまでの研究から、低シアル酸状態が各種の病理学的変化を引き起こしていることが明らかとなっている。また、本疾患では、縁取り空胞内部あるいは周辺部に β -アミロイドが蓄積することが明らかになっている。これらの結果から、何らかの理由により、本来は分解されて低レベルでしか存在しないはずの異常タンパク質や基質が蓄積し、結果的にオートファジーの機能が惹起しているものと推測される。

3. 治療法開発に向けて

他の遺伝性疾患同様に、AVMも現在のところ完全な治療法は確立されていない。しかしながら、酸マルターゼ欠損症およびDMRVに対して、今後の展開が期待される治療法が開発されつつある。

酸マルターゼ欠損症に対しては、アメリカのGenzyme社が開発した組み換え型ヒト α -グルコシダーゼによる酵素補充療法剤による治療がおこなわれており、乳児型では明らかな効果が得られている。しかしながら、問題点として、効果が長続きせず、2週間に1回の点滴静注が必要となることがあげられている。

また、我々の研究室では、DMRVのモデルマウスを世界で初めて作成し、そのマウスを用いた研究から、原因遺伝子GNEによりコードされる酵素の最終代謝産物であるシアル酸、シアリル乳糖または生合成中間体であるN-アセチルマンノサミンを投与することにより、病態の進行をほぼ完全に抑制することが可能であることを明らかにし、DMRVの治療に向け大きな1歩を進めることに成功した。

おわりに

筋細胞におけるオートファジーの研究は、AVM患者数の問題などからもいまだ十分になされているとは言い難い。しかしながら我々や他の研究者たちの成果により確実にその役割・重要性が明らかになりつつある。オートファジーの異常をしめす筋疾患は、オートファジー/リソソーム系の異常によるものと、オートファジーそのものの異常ではなく、2次的にオートファジーの機能が惹起されているものがあり、前者ではAVSF、後者では縁取り空胞が特徴的な病理症状としてあげられる。現在のところ、酸マルターゼ欠損症・DMRVに対しては、我々や他の研究者により治療の可能性が示されているものの、他のAVMに対する効果的な治療法は開発されておらず、今後のより詳細な病態解明および、それに基づいた治療法の開発が期待される。また、AVMにおける自己貪食空胞の蓄積メカニズムは十分に解明されたとは言いがたく、その詳細を解明することは、正常組織でのオートファジーの役割を理解する上で重要であると考えられる。

第44回「糖尿病学の進歩」のご案内

本学会は下記日程で開催いたします。

会期：2010年3月5日（金）～6日（土）

会場：大阪国際会議場（グランキューブ大阪 大阪市北区）

代表者：三家 登喜夫（和歌山県立医科大学臨床検査医学教授）

プログラム：

レクチャー1「糖尿病療養指導に必要な知識1」

AL-1-1糖尿病を理解するための基礎知識1：糖のながれを理解しよう

座長：春日 雅人（国立国際医療センター研究所）、演者：河盛 隆造（順天堂大学大学院スポーツロジセンター）

レクチャー2：「糖尿病療養指導に必要な知識2」

AL-2-1糖尿病薬物治療のストラテジー

座長：岩本 安彦（東京女子医科大学糖尿病センター）、演者：加来 浩平（川崎医科大学糖尿病内分泌内科）

連絡先：事務局 和歌山県立医科大学臨床検査医学 TEL：073-441-0656 FAX：073-445-9459

班会議プログラム
平成 22 年度・平成 23 年度

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業

封入体筋炎（IBM）の臨床病理学的調査および
診断基準の精度向上に関する研究班

平成22年度 研究班会議プログラム

研究代表者 東北大学病院 神経内科

青木 正志

日 時 平成23年1月29日(土) 14:00～17:10

会 場 東北大学病院 東病棟4階 第五会議室

〒980-8574 宮城県仙台市青葉区星陵町1-2

TEL 022-717-3792 (会議室) / 7189 (医局)

お願い：演題発表時間15分（発表10分、討論5分）

発表者をご自身のPCをお持ちいただきますようお願いいたします。

研究班事務局：鈴木 直輝、金森 洋子

〒980-8574 宮城県仙台市青葉区星陵町1-1 東北大学神経内科

TEL 022-717-7189 FAX 022-717-7192

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業

封入体筋炎（IBM）の臨床病理学的調査および診断基準の精度向上に関する研究（H22-難治-一般-117）

開会挨拶および本研究班の主旨について

14:00～14:10 研究代表者 青木 正志

封入体筋炎に関する班員研究発表

Session I

14:10～14:55

座長 内野 誠

1. 重篤な嚥下障害を来した抗SRP/抗RNP抗体陽性壊死性ミオパチーの2症例

研究分担者 森 まどか¹

共同研究者：○池田謙輔¹、山本敏之¹、大矢 寧¹、西野一三²、村田美穂¹

所属：1 国立精神・神経医療研究センター病院 神経内科

2 国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 疾病研究第一部

2. 封入体筋炎におけるALS関連分子の筋病理学的検討

研究分担者 内野 誠

共同研究者：○山下 賢、木村 円、俵 望、坂口秀哉、中間達也、前田 寧、平野照之

所属：熊本大学神経内科

3. 封入体筋炎における筋エコーの有用性について

研究分担者：梶 龍児

共同研究者：○松井尚子、鎌田えりか、高松直子、寺澤由佳、和泉唯信

所属：徳島大学神経内科

Session II

14:55～15:40

座長 西野 一三

4. 嚥下障害を有する封入体筋炎患者へのバルーンカテーテル拡張法の検討

研究分担者 近藤 智善

共同研究者：○村田 顕也

所属：和歌山県立医科大学神経内科

5. 肥大型心筋症を伴った封入体筋炎2症例についての検討

研究分担者 樋口 逸郎

共同研究者：○稲森由恵1、橋口昭大1、白石匡史1、東 桂子1、大窪隆一1、井上輝彦2、
三山 吉夫2、鹿島 克郎3、高嶋 博1

所属：1. 鹿児島大学神経内科・老年病学
2. 大悟病院老年期精神疾患センター
3. 鹿児島医療センター 第二循環器科

6. 封入体筋炎における DNA 二本鎖切断修復酵素の検討

研究分担者 日下 博文

共同研究者：中野 智1,2、○西井 誠1、中村聖香1、金子 鋭1

所属： 関西医科大学 神経内科

***** コーヒーブレイク

15:40~16:00 *****

Session III

16:00~17:00 座長 青木 正志

7. IBM 患者アンケート集計結果および検体収集の現状

研究代表者：青木 正志

研究協力者：○鈴木 直輝1、豎山 真規1、割田 仁1、井泉 瑠美子1、島倉 奈緒子1、
安藤 里紗1、新井 法子1、吉田美智子1、高橋 俊明2、西野一三3、
森まどか4、日下博文5、樋口逸郎6、近藤智善7、内野誠8、梶龍兒9

所属：1. 東北大学神経内科
2. 国立西多賀病院神経内科
3. 国立精神・神経医療研究センター神経研究所 疾病研究第一部
4. 国立精神・神経医療研究センター病院 神経内科
5. 関西医科大学 神経内科
6. 鹿児島大学医学部・歯学部附属病院 神経内科
7. 和歌山県立医科大学 神経内科
8. 熊本大学 神経内科
9. 徳島大学 神経内科

8. 診断基準および来年度の臨床調査について

研究代表者：青木 正志 所属 ： 東北大学神経内科

閉会挨拶

17:00-17:10 青木 正志

移動

18:00- 研究打ち合わせ会議 (於：ホテルモントレ仙台)

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業

封入体筋炎（IBM）の臨床病理学的調査および
診断基準の精度向上に関する研究班
(H22-難治-一般-117)

平成 23 年度 研究班会議プログラム

研究代表者： 東北大学大学院医学系研究科 神経内科

青木 正志

日 時 平成 24 年 1 月 28 日(土) 14:00～16:45

会 場 東北大学病院 仮管理棟 4 階 第一会議室

〒980-8574 宮城県仙台市青葉区星陵町 1-2

TEL : 022-717-7810(会議室) / 7189 (医局)

お願い：演題発表時間 15 分（発表 10 分、討論 5 分）

発表者はご自身の PC をご持参くださいますようお願いいたします。

研究班事務局：加藤 昌昭、鈴木 直輝、伊藤 詩織

〒980-8574 宮城県仙台市青葉区星陵町 1-1 東北大学神経内科

TEL 022-717-7189 FAX 022-717-7192

開会挨拶および本研究班について 14:00～14:10 研究代表者 青木 正志

封入体筋炎に関する班員研究発表 14:10～16:30

Session I 14:10～14:55 座 長 西野 一三

1. 封入体筋炎に対するIVIgの効果および評価法の検討 (14:10～14:25)

研究分担者: 森 まどか

所 属: 国立精神・神経医療研究センター病院 神経内科

研究協力者: ○西川 敦子(にしかわ あつこ)¹⁾、森 まどか¹⁾、山本 敏之¹⁾、大矢 寧¹⁾、
西野 一三²⁾、村田 美穂¹⁾

研究協力者所属: 1) 国立精神・神経医療研究センター病院 神経内科

2) 国立精神・神経医療研究センター神経研究所 疾病研究第一部

2. 封入体筋炎患者の画像診断 (14:25～14:40)

研究分担者: ○村田 顕也(むらた けんや)

所 属: 和歌山県立医科大学 神経内科

研究協力者: 三輪 英人¹⁾、近藤 智善¹⁾

研究協力者所属: 1) 和歌山県立医科大学 神経内科

3. 封入体筋炎における筋細胞核障害の研究 (14:40～14:55)

研究分担者: 日下 博文

所 属: 関西医科大学 神経内科

研究協力者: ○中野 智(なかの さとし)^{1,2)}、中村 聖香^{1,2)}

研究協力者所属: 1) 大阪市立総合医療センター 神経内科

2) 関西医科大学 神経内科

4. 封入体筋炎と肥大型心筋症を合併し、Myosin binding protein C3 遺伝子異常を認めた一剖検例 (14:55~15:10)

研究分担者：樋口 逸郎

所属：鹿児島大学大学院 医歯学総合研究科 神経内科 老年病学

研究協力者：○稲森 由恵 (いなもり ゆきえ)¹⁾、橋口 昭大¹⁾、白石 匡史¹⁾、東 桂子¹⁾、井上 輝彦²⁾、三山 吉夫²⁾、高嶋 博¹⁾

研究協力者所属：1) 鹿児島大学大学院 医歯学総合研究科 神経内科 老年病学

2) 大悟病院 老年期精神疾患センター

5. 封入体筋炎骨格筋組織における家族性 ALS 関連分子の関与 (15:10~15:25)

研究分担者：○山下 賢 (やました さとし)

所属：熊本大学医学部附属病院 神経内科

研究協力者：木村 円¹⁾、俵 望¹⁾、坂口 秀哉¹⁾、中間 達也¹⁾、松尾 圭将¹⁾、前田 寧¹⁾、平野 照之¹⁾、内野 誠¹⁾

研究協力者所属：1) 熊本大学医学部附属病院 神経内科

6. 封入体筋炎との鑑別を要した非典型例の検討 (15:25~15:40)

研究分担者：梶 龍兒

所属：徳島大学 神経内科

研究協力者：○松井 尚子 (まつい なおこ)¹⁾、高松 直子¹⁾、寺澤 由佳¹⁾、和泉 唯信¹⁾

研究協力者所属：1) 徳島大学 神経内科

コーヒーブレイク

15:40~16:00

7. 東アジアにおける IBMPFD (16:00~16:15)

研究分担者：○西野 一三 (にし の いちぞう)

所属：国立精神・神経医療研究センター神経研究所 疾病研究第一部

研究協力者：石 志鴻¹⁾、三橋 里美¹⁾、後藤 加奈子¹⁾、野口 悟¹⁾、林 由起子¹⁾

研究協力者所属：1) 国立精神・神経医療研究センター神経研究所 疾病研究第一部

8. 封入体筋炎研究班、3年間のまとめ (16:15～16:40)

研究代表者：○青木 正志 (あおき まさし)

所 属：東北大学大学院医学系研究科 神経内科

研究協力者：加藤 昌昭¹⁾、豎山 真規¹⁾、割田 仁¹⁾、井泉 瑠美子¹⁾、鈴木 直輝¹⁾、
島倉 奈緒子¹⁾、安藤 里紗¹⁾、新井 法子¹⁾、吉田 美智子¹⁾、高橋 俊明²⁾、
西野 一三³⁾、森 まどか⁴⁾、日下 博文⁵⁾、樋口 逸郎⁶⁾、近藤 智善⁷⁾、
山下 賢⁸⁾、内野 誠⁸⁾、梶 龍兒⁹⁾

研究協力者所属：1) 東北大学神経内科

2) 国立西多賀病院

3) 国立精神・神経医療研究センター神経研究所 疾病研究第一部

4) 国立精神・神経医療研究センター病院 神経内科

5) 関西医科大学 神経内科

6) 鹿児島大学医学部・歯学部附属病院 神経内科

7) 和歌山県立医科大学 神経内科

8) 熊本大学 神経内科

9) 徳島大学 神経内科

閉会挨拶

16:40～16:45

研究代表者 青木 正志

移動

研究会打合せ会議

18:00～ 勝山館 楓 (かえで)

