

ンドリア形態の異常が引き起こされていることを明らかにした。筋ジストロフィー発症機序に、ミトコンドリア選択的オートファジーが関与しているというのは新しい知見であり、今後詳細な病態研究の展開が必要である。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Mitsuhashi S, Ohkuma, A, Talim, B, Karahashi, M, Koumura, T, Aoyama, C, Kurihara, M., Mitsuhashi, H, Goto, K, Koksai, B, Kale, G, Ikeda K, Taguchi R, Noguchi, S, Hayashi, Y.K., Nonaka, I, Sher, RB, Sugimoto, H., Nakagawa, Y, Cox, GA, Topaloglu, H, and Nishino, I. A novel congenital muscular dystrophy with mitochondrial structural abnormalities caused by defective de novo phosphatidylcholine biosynthesis. *Am J Hum Genet.* 88: 845-851, 2011.
- 2) Mitsuhashi S, Hatakeyama H, Karahashi M, Koumura T, Takei F, Hayashi YK, Nonaka I, Sher RB, Nakagawa Y, Manfredi G, Goto Y, Cox GA, Nishino I. Muscle choline kinase beta defect causes mitochondrial dysfunction and increased mitophagy. *Hum Mol Genet.* 20:3841-3851, 2011.
- 3) Mitsuhashi S, Nishino I. Phospholipid synthetic defect and mitophagy in muscle disease. *Autophagy.* 7(24): 1559-1561, Dec, 2011.

### 2. 学会発表

なし

## 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

## 「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

骨格筋と心筋の構成要素や収縮機構には共通性があるため、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。そこで本研究では、家族性心筋症におけるサルコメア遺伝子異常の頻度と地域分布、横紋筋I帯構成要素をコードするBAG3およびMYPN遺伝子に着目した心筋症関連変異の検索、心筋症型変異による機能異常の多様性、骨格筋症型変異と心筋症型変異の機能異常の相違性などを検討した。その結果、サルコメアタンパク異常は遺伝性肥大型心筋症の約47%および遺伝性拡張型心筋症の約9%に検出されること、肥大型心筋症の病因遺伝子変異の分布には地域差があること、BAG3変異やMYPN変異が拡張型心筋症や肥大型心筋症の病因となること、拡張型心筋症関連BAG3変異は心筋細胞のサルコメア整合性異常とアポトーシスを誘導し、骨格筋症関連BAG3変異は骨格筋細胞の分化異常をもたらすこと、MYPN変異はサルコメア整合性異常をもたらすが最終的な心筋症の臨床病型は多彩であること、などを明らかにした。これらの知見は、横紋筋Z帯-I帯構成要素の機能的多様性の解明、骨格筋・心筋疾患の新たな病因・病態形成機構の解明に繋がるものである。

### A. 研究目的

自己貪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、いずれも横紋筋に分類され、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と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。

### B. 研究方法

1) 家族性心筋症におけるサルコメア異常の解析：全国から収集した家族性肥大型心筋症（HCM）139例および家族性拡張型心筋症（DCM）57例を対象として、既知の原因遺伝子であるサルコメア要素関連遺伝子8種類（MYH7, MYL2, MYL3, MYBPC3, TNNT2, TNNT1, TNNT3, TNNT4）

（TNNT1, CACT）について、ダイレクトシーケンシングによる変異検索を行った。変異が検出された場合には、一般健常者における同一変異の有無（遺伝的多型の可能性）および当該家系の構成員を対象とした変異と心筋症との共分離を検討することで、病因変異であるか否かを検討した。

2) 原因不明の心筋症患者における病因変異の探索：これまでの研究でサルコメア遺伝子異常などの既知の病因がないことが確認されている原因不明の心筋症症例を対象として、新規原因遺伝子の候補であるBAG3およびMYPNについて、ダイレクトシーケンシングによる変異探索を行った。具体的には、家族性DCM72例についてBAG3変異検索、HCM144例、DCM68例、拘束型心筋症（RCM）6例についてMYPN変異を検索した。

3) BAG3変異による機能異常の検討：家族性DCM症例に見出された2種の変異（Arg218TrpおよびLeu462Pro）、筋原線維性骨格筋症（MF）症例で報告されている原因変異（Pro209Leu）および疾患と関連しない遺伝的多型（Arg258Trp）の4種について、機能変化

を検討した。具体的には、正常あるいは変異 BAG3 遺伝子を、ラット初代培養心筋細胞 (NRCs)、心筋由来培養細胞株 H9c2、骨格筋由来培養細胞株 C2C12 にそれぞれ導入し、サルコメア整合性の変化、代謝ストレス下でのアポトーシス誘導性、無血清培養条件下での細胞融合について検討した。

4) MYPN 変異による機能異常の検討：同一家系内で、HCM 様病態を呈した症例と DCM 様病態を呈した症例に見出された Q529X 変異および異なる家系の HCM 症例と DCM 症例に見出された Y20C 変異について、NRCs に導入してサルコメア整合性の変化、CARP との結合性の変化を検討した。

#### (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する研究(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する研究(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究明に関する研究(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) 家族性心筋症におけるサルコメア異常の解析：家族性 HCM139 症例中 65 例 (46.8%) に合計 49 種類の変異(うち 16 種類は新規変異)が見出された。症例の居住地区に分けて検討すると、いずれに地域においてもサルコメア

表 1 家族性 HCM におけるサルコメア変異約半数程度の症例にサルコメア変異が検出されるが、MYBPC3 変異が北海道・東日本に多いのに対して、MYH7 変異や TNNT2 変異は九州・西日本に多い傾向にあった。一方、家族性 DCM では 57 症例中 5 例 (8.8%) に 5 種 (1 種は新規) の MYH7 変異が検出された。

2) 原因不明の心筋症患者における病因変異の探索：心筋症の新規原因遺伝子を同定する目的で、BAG3 および MYPN を候補遺伝子とした解析を行った。その結果、家族性 DCM の 72 例中 2 名 (2.8%) に 2 種のミスセンス変異 (Arg218Trp および Leu462Pro) を同定した。これらの変異は健常者に存在せず、進化上保存されたアミノ酸の変異で、家系内で疾患と共分離した。また、多数の遺伝的多型 (Arg258Trp) を同定した (図 1)。

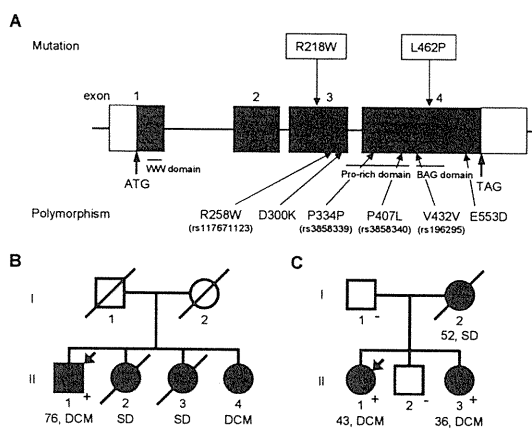
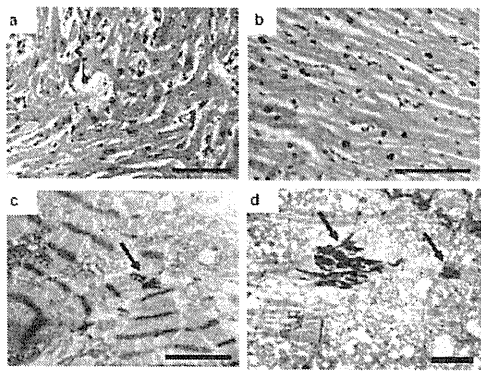


図 1 家族性 DCM に検出された BAG3 変異

一方、MYPN 遺伝子の解析では、心筋症症例に合計 13 種のミスセンス変異と 2 種類の終止変異が検出された。これらの変異の多くは HCM もしくは DCM 症例に見出されたが、特徴的なこととして、異なる病型の心筋症患者に見出された変異があった。特に、RCM の同胞例 (1 名は HCM 様病態、1 名は DCM 様病態、図 2) では同一の終止変異 (Q529)、異なる家系の HCM 例と DCM 例には同一のミスセンス変異 (Y20C) が見出された (図 3)。

原因遺伝子	地 域					合計 (n=139)
	北海道(n=9)	東北・関東(n=51)	近畿・中国(n=49)	四国(n=14)	九州(n=16)	
MYH7	11.1%	11.8%	8.2%	14.3%	31.3%	12.9%
MYBPC3	44.4%	25.5%	16.3%	14.3%	0.0%	19.4%
TNNT2	0.0%	7.8%	10.2%	7.1%	12.5%	8.6%
TNNI3	0.0%	3.9%	2.0%	0.0%	6.3%	2.9%
TPM1	0.0%	5.9%	0.0%	7.1%	0.0%	2.9%
合計	55.6%	54.9%	36.7%	42.9%	50.0%	46.8%



CM1023 CM1024  
図2 RCM同胞例の病理像

兄 (CM1023) は HCM 様、妹 (CM1024) は DCM 様の病理像を示す。

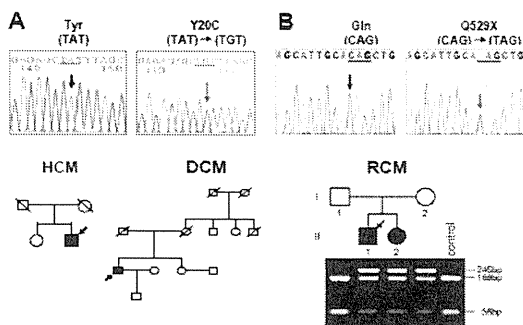


図3 異なる病態の心筋症例での MYPN 変異 Y20C は異なる家系の HCM, DCM 症例に同一変異が検出された。Q529X は図2の RCM 症例の家系に検出された。

3) BAG3 変異による機能異常の検討：  
NRCs に正常もしくは変異 BAG3 を導入したところ、DCM 関連変異 (Arg218Trp および Leu462Pro) はサルコメア整合性異常を来すことが判明した (図4)。

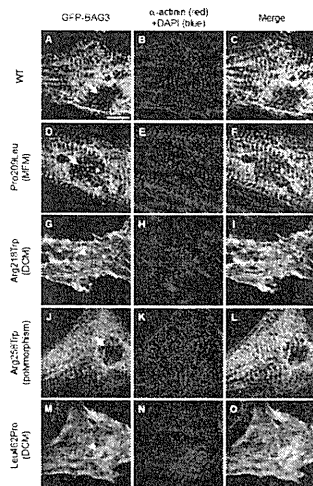


図4 BAG3 変異とサルコメア整合性異常  
このような変化は正常 BAG3、遺伝的多型

(Arg258Trp) および MFM 関連変異 (Pro209Leu) では生じないことから、DCM 関連変異に特徴的な機能異常であった。また、これらの NRCs を TUNEL 染色したところ、DCM 関連変異が導入された NRCs では TUNEL 陽性となり、アポトーシスが誘導されていた。

ついで、正常あるいは変異 BAG3 遺伝子を心筋由来の H9c2 細胞に導入し、安定な形質転換細胞を得て、これらをドキシソルビシン存在下で培養したところ、DCM 変異を導入した H9c2 ではアポトーシスが亢進していたが、MFM 変異や遺伝的多型ではこのような現象は観察されなかった (図4)。

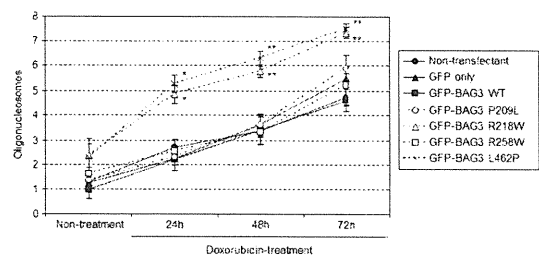


図5 BAG3 遺伝子導入 H9c2 細胞はドキシソルビシン感受性アポトーシスが亢進する

以上の実験では DCM 関連変異による機能異常が検出されたが、MFM 関連変異にはそのような機能変化がなかった。そこで、骨格筋由来の C2C12 細胞に導入し、低血清培養による筋管形成を観察したところ、MFM 変異が導入された H9c2 細胞に特異的に細胞融合の遅延が観察された (図6)。

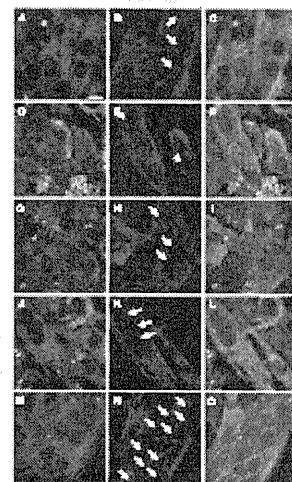


図6 MFM 関連 BAG3 変異は骨格筋細胞の分化 (細胞融合) を遅延する

4) MYPN 変異による機能異常の検討：

心筋症に見出された種々の MYPN 変異のうち、多彩な臨床病型と関連する Q529X と Y20C 変異についての機能解析を実施した。Y20C あるいは Q529X 変異を有する MYPN を NRCs に導入したところ、Y20C は野生型と同様にサルコメア I 帯に分布したが、Q529X-MYPN を導入した NRCs はサルコメア構造が壊れることが判明した (図 7)。

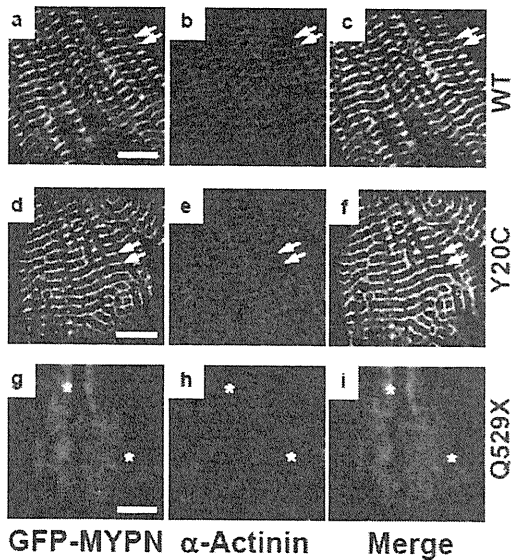


図 7 NRCs への MYPN を導入  
Q529X-MYPN はサルコメア整合性障害する。

一方、MYPN は別の I 帯タンパクである CARP と結合することが知られている。また、我々は以前に HCM 関連 CARP 変異は MYPN との結合性が増強することを報告している。

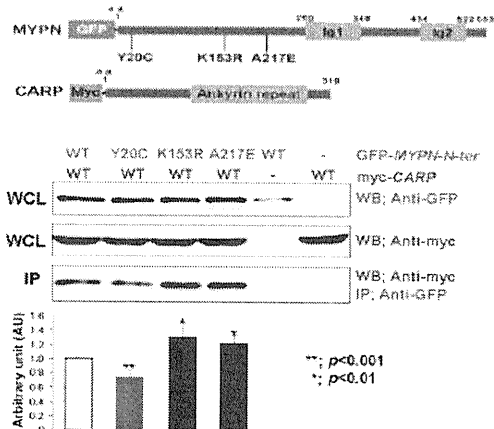


図 8 MYPN 変異による CARP 結合性変化  
そこで、Y20C (DCM と HCM のどちらとも関

連)に加えて、HCM 患者でのみ見出された MYPN 変異(K153R および A217E)について、CARP との結合性を検討した。その結果、Y20C は CARP 結合性を低下するが、K153R および A217E はいずれも CARP 結合性を増強することが判明した (図 9)。

#### D. 考察

1) 家族性心筋症におけるサルコメア異常の解析：HCM はサルコメア病であり、白人の家族性 HCM 患者の多くではサルコメア構成要素変異が見出されると報告されている。我々は以前に、日本人家族性 HCM 患者でサルコメア変異が検出されるのは約 40%程度であると報告している。この変異頻度の違いは変異検出方法に依存する可能性があったため、今回の解析ではダイレクトシーケンスによって変異検索を行った。その結果、家族性 HCM 患者の約半数にサルコメア変異が検出されており、HCM の約半数はサルコメア構成要素以外の変異に起因することが明らかになった。また、従来の解析では変異分布の地域差には言及されていないが、今回の体系的な解析によって、HCM 原因遺伝子の変異分布には大きな地域差があることが明らかになった。また、同一変異が複数の家系に見出されたが、それらの分布には地域的な偏りがあった。このことは、HCM の病態が地域によって異なって受け取られていることを示唆する。一方、家族性 DCM4 でも約 7%にサルコメア変異 (MYH7 変異)が見出されたが、これらの変異の一部は以前に HCM の病因変異として報告されているものであった。このことは、MYH7 変異は HCM, DCM のどちらの病態とも関連しうことを示す。

2) 原因不明の心筋症患者における病因変異の探索：本研究において、既知の原因遺伝子に変異のない心筋症家系に BAG3 変異や MYPN 変異を見出した。いずれの変異とも進化上よく保存されたアミノ酸の変異であり、一般健常者には存在せず、当該家系では心筋症と共分離し、かつ生化学的、細胞生物学的手法で機能異常が証明されたことから、BAG3 および MYPN は新たな心筋症原因遺伝子であると考えられた。

3) BAG3 変異による機能異常の検討：家族性

DCMに見出された2種類のミスセンス変異は、いずれもが心筋細胞のサルコメア整合性を障害し、アポトーシス感受性を亢進することが判明した。BAG3はクリスタリンやHSP70と結合すること、アポトーシスを抑制することが知られていたが、本研究で心筋症関連変異がアポトーシス抑制機能を喪失することが判明した。我々は以前にクリスタリン変異が家族性DCMの原因となることを報告しているが、これらの事実は、DCMの一部はアポトーシス異常に起因することを示す。一方、MFM関連変異にはアポトーシス亢進作用は認められなかった。しかしながら、MFM関連変異は骨格筋細胞の分化誘導を障害することが判明し、そのような効果はDCM関連変異にはなかった。このことは、DCM関連変異とMFM関連変異は、まったく異なる機能変化を引き起こすことで、それぞれ異なる臓器（心筋と骨格筋）の疾患病態をもたらすことを示す。

#### 4) MYPN変異による機能異常の検討：

本研究で明らかにした新たな知見は、同一のMYPN変異が異なる心筋症病態をもたらすことにある。興味深いことに、Q529XとY20Cはそれぞれがまったく異なる機能変化を引き起こし、かつ違った病態をもたらしている。米国の共同研究者らはY20C変異を導入したトランスジェニックマウスを作製しているが、これらのマウスは若年ではHCM病態を呈し、経年によってDCM病態を呈することが明らかになっている。これらのことから、MYPN変異に起因する心筋症では、変異以外の因子がその病態を修飾することを示唆する。

## E. 結論

わが国における家族性HCMの約47%、家族性DCMの約9%がサルコメア構成要素変異に起因する。また、BAG3は新たなDCM原因遺伝子であり、心筋細胞のアポトーシスを亢進する。一方、MYPNは種々の心筋症の新規原因遺伝子であり、同一変異が異なる心筋症病態をもたらす。

## F. 健康危険情報

該当なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Kimura A: Contribution of genetic factors to the pathogenesis of dilated cardiomyopathy: the cause of dilated cardiomyopathy: genetic or acquired? (genetic-side). *Circ J* 75(7): 1756-1765, 2011.
- 2) Kubo T, Kitaoka H, Okawa M, Baba Y, Hirota T, Hayato K, Yamasaki N, Matsumura Y, Otsuka H, Arimura T, Kimura A, Doi YL: Genetic screening and double mutation in Japanese patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circ J* 75(11): 2654-2659, 2011.
- 3) Arimura T, Ishikawa T, Nunoda S, Kawai S, Kimura A: Dilated cardiomyopathy associated BAG3 mutations impair the Z-disc assembly and enhance the sensitivity to apoptosis in cardiomyocytes. *Hum Mutat* 32(12): 1481-1491, 2011.
- 4) Otsuka H, Arimura T, Abe T, Kawai H, Aizawa Y, Kubo T, Kitaoka H, Nakamura H, Nakamura K, Okamoto H, Ichida F, Ayusawa M, Nunoda S, Isobe M, Matsuzaki M, Doi YL, Fukuda K, Sasaoka T, Izumi T, Ashizawa N, Kimura A: Prevalence and distribution of sarcomeric gene mutations in Japanese patients with familial hypertrophic cardiomyopathy. *Circ J* 76(2): 453-461, 2011.
- 5) Purevjav E, Arimura T, Augustin S, Huby A-C, Takagi K, Nunoda S, Kearney DL, Taylor MD, Terasaki F, Bos JM, Ommen SR, Shibata H, Takahashi M, Itoh-Satoh M, McKenna W, Murphy RT, Labeit S, Yamanaka Y, Machida N, Park JE, Alexander PMA, Weintraub RG, Kitaura Y, Ackerman MJ, Kimura A, Towbin JA: Molecular basis for clinical heterogeneity in inherited cardiomyopathies due to myopalladin mutations. *Hum Mol Genet*, online-published (doi:10.1093/hmg/dd5022)

## 2. 学会発表

- 1) Arimura T, Kimura A. Heart-specific Small Subunit of Myosin Light Chain Phosphatase Activates Rho-associated Kinase and Regulates Phosphorylation of Myosin Phosphatase Target Subunit 1. 第75回日本循環器学会学術集会, 2011年8月3日, 横浜.
- 2) Arimura T, Ishikawa T, Kimura A. Dilated cardiomyopathy-associated BAG3 mutations impair the sarcomere assembly and increase the sensitivity to apoptosis. The 14th Cardiovascular Genomics and Atherosclerosis Symposium, Seoul, Korea, October 28, 2011.
- 3) 有村卓朗, 石川泰輔, 布田伸一, 河合祥雄, 木村彰方. BAG3 変異は心筋細胞のZ帯整合性異常とアポトーシス感受性増強を介して拡張型心筋症を引き起こす. 第56回日本人類遺伝学会, 2011年11月10日, 幕張.

## 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

## 「自己貪食空胞性ミオパチーの診断基準確立と治療法開発に関する研究」

研究分担者 小牧宏文 国立精神・神経医療研究センター病院小児神経科 医長

### 研究要旨

自己貪食空胞性ミオパチーの診断基準を作成するために、自己貪食空胞性ミオパチーの病型である、Danon病1例、X-linked myopathy with excessive autophagy (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病の一例で、心筋症、知的障害、肝障害、ブドウ膜炎などを呈し、XMEAで筋力低下、呼吸障害、著明な骨格変形などの特徴を示した。筋病理でautophagic vacuoles with unique sarcolemmal features (AVSFs)を呈するのが本症の特徴であり、臨床症状や筋生検以外の検査で自己貪食空胞性ミオパチーの診断は困難であり、筋生検は診断に必須であった。

### A. 研究目的

自己貪食空胞性ミオパチーの診断基準を作成するため、その基礎データを作成するために個々の症例の臨床・病理・遺伝学的解析を行い、それらの特徴について解析を行った。

### B. 研究方法

独立行政法人国立精神・神経医療研究センター病院小児神経科で経験した、自己貪食空胞性ミオパチー3例について、臨床症状、筋病理学的解析、遺伝学的解析を行い、それらの特徴について後方視的に検討した。

（倫理面への配慮）

本研究は後方視的検討で、それぞれ通常の診療の範囲内で行っている評価であるため、倫理委員会への申請は行わなかった。筋病理学的解析と遺伝学的解析については、国立精神・神経医療研究センター倫理委員会ですでに承認を受けている承諾書に代諾者の署名を得たうえで施行した。

### C. 研究結果

症例1：診断Danon病、13歳男児、6歳時に肥大型心筋症を指摘された。この時に高CK血症（1000~2000 U/L）、高トランスアミ

ナーゼ血症（AST・ALT 200~300 U/L）を指摘された。知的障害、注意欠陥多動性障害のため特別支援学級での支援を受けていた。

13歳視力低下が出現、ぶどう膜炎、左眼網膜剥離と診断された。ぶどう膜炎に対してステロイドの点眼と内服を行ったところ、眼症状の改善とともにCK値も400台まで低下したが、ステロイドを中止するとブドウ膜炎が再燃するという経過を繰り返した。

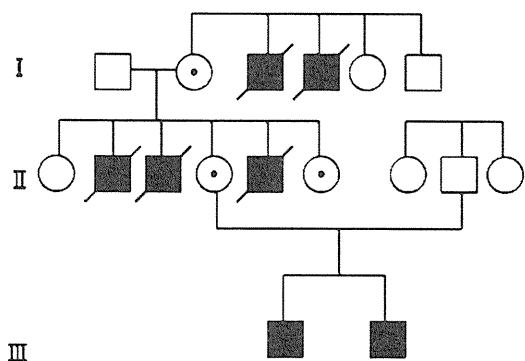
13歳時に当科で精査を行った。一般身体所見は軽度の下腿肥大を認めるほかは異常なし。神経学的所見では、軽度知的障害、左上方の視野狭窄、低緊張を認めた。血液・生化学的検査にて、AST 361IU/l、ALT 279IU/l、LD 971IU/l、CK 2015IU/l

(CK-MB1%, MM99%)とそれぞれ高値を示した。炎症反応、自己抗体はすべて陰性であった。心電図で左軸偏位、心室内伝導障害、左室肥大パターンを示した。呼吸機能検査では異常は認めなかった。脳MRIでは脳萎縮や信号異常などは認めなかった。脳波では背景波は年齢相当で突発波も認めなかった。骨格筋CTでは筋の容量は正常で、低吸収域も認めなかった。骨格筋MRIでは腓腹筋などの下腿屈筋群に高信号域を認めた。脳誘発反応のうち視覚誘発電位、聴性脳幹反応、瞬目反射は正常所見であったが、体性感覚誘発電位では中枢伝導時間の延長を示した。全



身麻酔下に上腕二頭筋より筋生検を行った。筋線維の径は30~80 $\mu\text{m}$ と軽度の大小不同を認め、HE染色で好塩基性の小さい顆粒が集族する筋線維が散在していた。強拡大で顆粒は空胞状の構造をしており、空胞壁はNSE、AChE染色陽性であり、autophagic vacuoles with unique sarcolemmal features (AVSFs)の所見を呈していた。LAMP-2遺伝子遺伝子解析を行ったところエクソン3に2塩基の欠失を認め、フレームシフトを引き起こし終止コドンを生じるものであった。

症例2、3：XMEA(X-linked myopathy with excessive autophagy)の兄弟例、家族歴：血族結婚なし。父は米国人、母は中国人。母は6人兄弟でそのうち男性は3名。その全員が新生児肺炎と嚥下障害のため生後2週間で死亡。母方祖母は5人兄弟でそのうち男性は3名。うち2名が新生児肺炎と嚥下障害のため生後2週間で死亡で母方の家族に濃厚な家族歴を認めており、家系図からはX連鎖性劣性遺伝形式が強く示唆された。



図：家系図、症例2、3はIIIにあたる。

症例2、16歳男性。病歴：胎児期より胎動は少なかった。在胎39週経膈分娩にて出生。生後1時間でチアノーゼあり、低緊張、哺乳障害を認めた。出生直後のCKは2000程度。出生直後より経管栄養管理を要した。1歳2ヶ月より経口摂取が可能となり、1歳9ヶ月には数歩歩行できるようになった。2歳~3歳頃より下腿・足の変形が

目立つようになった。5歳、歩行不可能となった。10歳まで頻回に肺炎を繰り返していた。10歳時に右上腕骨折、11歳時に右足首骨折。12歳頃より側弯や股関節・膝関節の拘縮が進行、声が小さくなった。14歳夜間非侵襲的換気療法導入。嚥下造影にて誤嚥と嚥下障害を認めた。

現症：身長164cm、体重20kg、頭囲53cm、漏斗胸あり、右に凸の高度の側彎あり。いざり移動は数歩可能、寝返りは不能、坐位・臥位とも股関節は180度屈曲して体育座りの姿勢となる。筋緊張は著明に低下しており、筋力は近位筋優位に低下していた。肘関節伸展、股関節伸展、膝関節伸展、足関節背屈制限を認めた。深部腱反射は消失していた。病的反射は認めず。小脳症状・不随意運動・自律神経症状は認めなかった。

検査所見：血算・一般生化学・尿検査では異常なし。骨型アルカリフォスファターゼ(BAP)93.0 U/L(男性基準値13.0-33.9), NTX 68.4 nmolBCE/L(男性正常値9.5-17.7)。全身レントゲンCobb角95°の側弯を認めた。長管骨は非常に細くかつ彎曲していたが、骨透瞭および硬化については明らかでなかった。足の第1中節骨の彎曲が目立った。骨格筋CT：上下肢ともに骨格筋は著明に萎縮しており、脂肪変性が目立つ。傍脊柱筋の低信号も目立っていた。骨密度検査(腰椎正面) BMD 0.392 g/cm<sup>2</sup>, 健常若年層と比較した値は37%と低値を示した。心電図異常なし、心エコー異常所見なし。聴性脳幹反応異常所見なし。

症例3：14歳男児、症例2の弟、病歴：病歴：在胎7か月から胎動低下あり。在胎38週、出生時体重3664g、経膈分娩で仮死なく出生。生後2時間で人工呼吸器管理となった。CK2352と高値だった。生後3日目で抜管し、経管栄養を開始。口腔内の唾液貯留とSpO<sub>2</sub>低下を繰り返し、頻回に吸引を要した。1歳3か月時にSpO<sub>2</sub>低下があり、肺高血圧を認めた。の所見があり在宅酸素療法を開始した。2歳には肺高血圧消失し酸素療法中止。以降つたい歩きが可能になった。2歳で経口摂取が可能になった。2歳過ぎから次第に筋力低下した。3歳、肺

炎で気管内挿管を一時施行。6歳、起立不能となった。12歳、慢性呼吸不全を認め、夜間非侵襲的換気療法導入。側彎・前彎が進み長時間座位が難しくなった。13歳、感冒時粘稠痰が詰まって一時気管内挿管。14歳、物をとろうとしたときに左上腕を骨折した。

現症：身長168cm、体重24kg、頭囲55cm、ミオパチー顔貌、高口蓋あり。四肢：上下肢とも細く、両側肘・手・股・膝・足関節拘縮あり。咽頭反射弱く、唾液貯留あり、いざり移動は5m程度可能、仰臥位可能、座位の時には股・膝関節をほぼ180°近くまで屈曲し体育座りの状態、両上肢は肩までは挙がらない。筋緊張低下が著明。筋力は近位筋優位に低下していた。深部腱反射は消失、病的反射はなし、小脳症状、不随意運動、自律神経症状なし。

検査所見：血算・一般生化学・尿検査ではCK 619IU/l、と軽度高値を示すほか異常なし。BAP114U/l、NTX80.0nmolBCE/l以上。全身レントゲン Cobb角46°の側彎を認めた。長管骨は非常に細くかつ彎曲していたが、骨透瞭および硬化については明らかでなかった。骨格筋CT：頸部筋群、両上肢帯筋群、傍脊柱筋群の筋量減少、脂肪化が著明、両上下肢も筋量少なく、脂肪化が目立つ。骨密度(腰椎正面)BMD 0.367 g/cm<sup>2</sup>、健常若年層と比較した値は35%、心電図：洞性不整脈、不完全右脚ブロックあり、心エコー異常所見なし。聴性誘発電位：左右ともに波形の形成は良好で潜時も正常範囲。胃内24時間pHモニタリング：食事摂取時以外はほぼpH0.5-2を推移し、pH>4が全体の80%で正常所見を示した。

筋病理所見(症例3、7歳時)

著明な筋線維の大小不同あり、肥大線維を認める、intracytoplasmic vacuolesを含有する筋線維が散在、壊死・再生線維が軽度みられる、endmysial fibrosisあり、中心核をもつ筋線維あり。type2線維の萎縮を認める。Acid phosphatase：空胞は強陽性。NSE/AchE：細胞質内空胞の膜が染色された。AChE：空胞膜でAChE活性が見られた。ジストロフィン染色：ほとんどの空胞膜でdystrophin 陽性。酸フォスファターゼ染色：空胞

内は自己貪食のため、高acid phosphatase活性を有した。LAMP-2染色：筋線維の表面膜と細胞質内でリソソーム膜蛋白であるLAMP-2陽性。LIMP-1/CD63染色：筋細胞膜と細胞質内にLIMP-1/CD63(ライソソーム膜蛋白)が強陽性に染色された。LC3染色：細胞質内にLC3(自己貪食に関与する蛋白)が一部顆粒状に存在していた。C5b-9染色：ほとんどの筋線維に筋細胞膜に補体の沈着物であるMAC(membrane attack complex C5b-9)の沈着を認めた。Alizarin red染色：筋細胞膜と細胞質内にカルシウム沈着を認めた。電顕所見：筋細胞膜下や多層性の基底膜間に一層の膜に囲まれた高密度の球体と無構造顆粒が多数みられる。球体は一部二層性の膜をもつ。空胞の一部は筋細胞膜と癒合している。

病理像のまとめ：筋と筋線維鞘下に多数の自己貪食空胞(autophagic vacuoles with sarcolemmal features：AVSF)が認められた。空胞膜にはほぼすべての筋鞘膜蛋白質が発現しており、かつ通常は神経筋接合部にしか認められないアセチルコリンエステラーゼ活性を有する特徴がある。また、筋鞘膜部の基底核が多層化し、層間にも自己貪食空胞内と同様の各種分解産物が存在するという基底核の異常があること、またC5b-9、カルシウムの沈着をみとめること、Danon病で認められるLAMP-2欠損を認めないことからXMEAと診断した。

遺伝子解析：LOC203547のintron 2 c.164-6T>Gの変異を認めた。この変異は既報告例の変異部位とは1塩基のみずれるものであった。なぜ本児の家系がこれまでの報告と異なり重症であるのか、その理由については不明であるが、変異部位の相違に起因する可能性もある。この変異は症例2、3の他、家系図でのI-2、II-4、6の母にヘテロに存在することが判明し、X連鎖性遺伝形式によるものが確定した。

#### D. 考察

Danon病：肥大型心筋症、高CK血症、知的障害、ぶどう膜炎を示した児である。筋病理でのautophagic vacuoles with unique sarcolemmal features (AVSFs)の所見を認

め、Danon病やXMEAなどの自己食空胞性ミオパチーで認める所見に一致した。LAMP-2ノックアウトマウスでは、骨格筋・心筋に加えて肝・腎・膵・脾・小腸・胸腺と幅広い発現がある。これまでに眼症状に関する報告はなかったが、最近になってDanon病とretinopathyの合併例が報告された。

Schorderetらはretinopathyを合併したDanon病3例(2人の兄弟と母方叔母)を報告した。全例で視力低下と視野狭窄を認め、眼底所見では、全例で黄斑部の色素変性とびまん性のsalt-and-pepper appearanceを示していた。その中で、脈絡膜に比べて網膜でのLAMP-2の発現が低下している記載、本症例でみられたぶどう膜炎とDanon病との関連性が示唆された。ただしステロイド投与でCK値が減少した点はいままでに報告はない。Danon病に免疫学的な病態が関与する可能性が示唆され、今後の検討が必要と考えられる。

XMEA: 2009年にXMEAの原因遺伝子としてLOC203547遺伝子(VMA21遺伝子)が同定され、XMEAは本遺伝子のhypomorphic allelesに起因して発症することがわかった。本研究により日本で初めてVMA21変異によるXMEAを同定した。この遺伝子はVMA21蛋白というV-ATPaseのシャペロンをコードしており、本遺伝子の変異によりVMA21のmRNAが減少することがXMEA発症の主因と考えられている。

V-ATPaseは酸を分泌する細胞の形質膜にのみ偏在するプロトンポンプである。全身に存在するが、特に精巣や精管、腎、破骨細胞、膵臓、内耳細胞などの特定の細胞に多く分布する。13のサブユニットからなり、それぞれV0セクターとV1セクターの2つのセクターを構成している。これらのサブユニットには複数のアイソフォームを持つものがあり、それぞれのアイソフォームは特定の組織や細胞に特異的であるという特徴を持つ。VMA21蛋白は、V-ATPaseのV0セクターの形成に必須な、小胞体膜アセンブリー因子で、V-ATPaseの複合体を形成するための鍵となる物質である。

VMA21遺伝子の変異→VMA21のmRNAが減少→V-ATPaseのアセンブリー不全

→V-ATPaseの活性が低下→ライソゾーム内の酸分泌も低下→ライソゾーム内のpHが上昇→蛋白分解の活性が低下→アミノ酸のリサイクルが減少→細胞内のアミノ酸プールが減少→mTOR経路を不活化(\*mTOR:細胞増殖を調整する情報伝達因子(蛋白キナーゼ))→過剰な自己食を惹起→形成されたautophagosomeは分解されないため、細胞内に蓄積していくことが病態として考えられる。

V-ATPase活性の低下に起因する臨床症状の可能性について:本疾患がV-ATPaseの機能低下に起因するのであれば、V-ATPaseを発現する他の臓器にも何らかの症状がみられる可能性があるため、今回検索をおこなった。

V-ATPaseは骨代謝にも関与しており、破骨細胞にあるV-ATPaseにより酸が放出されることで、骨ミネラルが分解される。破骨細胞のV-ATPaseの異常により骨吸収が正常に行われなくなると、異常な骨硬化が起こり、もろく折れやすい骨が形成され、大理石病を呈するようになることがわかっている。XMEAの原因がV-ATPaseの機能低下に起因するのであれば、同様の骨病変を合併する可能性がある。

症例は両者とも幼児期より進行する著明な骨変形と関節拘縮があり、これまでに複数回の骨折の既往がある。単純骨Xpでは長管骨の菲薄化と弯曲が目立つが、大理石病を示唆するような骨硬化像は認めなかった。骨密度検査では骨密度の著明な低下を認め、これらの異常所見は、廃用性の骨萎縮で説明可能と考える。骨代謝マーカーは骨形成のマーカーであるBAP、骨吸収のマーカーであるNTXの両者とも著明に上昇しており、骨代謝回転の異常な亢進が示唆される。この異常な骨代謝亢進が原疾患と関連している可能性もある。

胃液や尿などのpH測定、および内耳機能についても検索を行ったが、いずれも異常は認めなかった。また、V-ATPase活性の低下によりmTOR経路が不活化されるため、耐糖能異常などが生じる可能性を考え検索を行ったが、こちらも正常であった。

V-ATPaseは全身に存在するプロトンポン

プであるが、そのサブユニットのアイソフォームには臓器特異性があることが知られている。VMA21 蛋白はこのうち c' ' サブユニットに作用すると考えられているが、このサブユニットには臓器特異性は認めていない。そもそもなぜ XMEA では筋のみが特異的に侵されるが、その理由についてもはっきりわかっていない。XMEA の患者の V-ATPase 活性は、筋とその他の細胞とで差は認めておらず、少なくとも筋に特異的に V-ATPase 活性が低下することが原因ではないようである。

本児らの病態が V-ATPase の機能低下に起因することが判明したことで、本症例は XMEA 例中では重症であるが、彼らがなぜ既報告例と異なる、より重症な臨床型を示すのか、今後も検討が必要である。

## E. 結論

筋病理で autophagic vacuoles with unique sarcolemmal features (AVSFs) を呈するのが本症の特徴であり、臨床症状や筋生検以外の検査で自己食空胞性ミオパチーの診断は困難であり、筋生検は診断に必須であった。希少疾病の中でも特に頻度の低い自己食空胞性ミオパチーは一例毎の遺伝子型表現型の関連を詳細に検討していく必要がある。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Hattori A, Komaki H, Kawatani M, Sakuma H, Saito Y, Nakagawa E, Sugai K, Sasaki M, Hayashi YK, Nonaka I, Nishino I. A novel mutation in the LMNA gene causes congenital muscular dystrophy with dropped head and brain involvement. *Neuromuscul Disord.* In press.
- 2) Sukigara S, Liang WC, Komaki H, Fukuda T, Miyamoto T, Saito T, Saito Y, Nakagawa E, Sugai K, Hayashi YK, Sugie H, Sasaki M, Nishino I. Muscle glycogen storage disease 0 presenting recurrent syncope with

weakness and myalgia. *Neuromuscul Disord.* In press.

- 3) Komaki H, Hayashi YK, Tsuburaya R, Sugie K, Kato M, Nagai T, Imataka G, Suzuki S, Saitoh S, Asahina N, Honke K, Higuchi Y, Sakuma H, Saito Y, Nakagawa E, Sugai K, Sasaki M, Nonaka I, Nishino I. Inflammatory changes in infantile-onset LMNA-associated myopathy. *Neuromuscul Disord.* 2011;21:563-8.
- 4) Saito Y, Komaki H, Hattori A, Takeuchi F, Sasaki M, Kawabata K, Mitsuhashi S, Tominaga K, Hayashi YK, Nowak KJ, Laing NG, Nonaka I, Nishino I. Extramuscular manifestations in children with severe congenital myopathy due to ACTA1 gene mutations. *Neuromuscul Disord.* 2011;21:489-93.

### 2. 学会発表

- 1) Ikeda C, Honda R, Komaki H, Sasaki M, Munteanu I, Ramachandran N, Minassian BA, Tsuburaya R, Hayashi YK, Nishino I. Congenital form of X-linked myopathy with excessive autophagy associated with VMA21 mutation. 15<sup>th</sup> International Congress of the World Muscle Society. October 12-16, 2010, Kumamoto, Japan.

## 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

## 「成人型自己貪食性ミオパチー症例における臨床的・病理学的研究」

研究分担者 金田大太 大阪赤十字病院神経内科 副部長  
研究協力者 新宅雅之 大阪赤十字病院病理部 部長  
西野一三 国立精神・神経医療研究センター 部長

### 研究要旨

成人型自己貪食空胞性ミオパチー症例について、臨床的・病理学的検討を継続した。中枢神経では、中脳黒質ドーパミン細胞の著明な脱色素所見を認め、メラニン含有細胞に局限したLC3抗体に対する染色性の低下を認め、TH染色でも淡蒼球の軸索の染色性は低下していた。検索した範囲で、シンヌクレイン、タウ、 $\beta$ アミロイドの沈着など、他の神経変性疾患に共通するタンパク質凝集は認められていない。

### A. 研究目的

特異な筋鞘膜の性質を有する自己貪食空胞（AVSF）の出現を特徴とする自己貪食空胞性ミオパチーには、LAMP-2欠損によるDanon病、VMA21変異による過剰自己貪食を伴うX連鎖性ミオパチー（XMEA）が原因遺伝子として知られているが、その他に乳児型・成人型が報告されている。

本研究は、成人型症例についての臨床像、並びに病理学的解析を行い、AVSFを伴う自己貪食空胞性ミオパチーの臨床像の理解の一助とすると共に、診断基準の確立に寄与するものである。

### B. 研究方法

研究対象は、以前我々が報告した成人発症・多臓器にわたる障害を示した自己貪食性空胞ミオパチー症例（Neurology. 2003 Jul 8;61(1):128-31）とした。臨床的解析に加え、死後の病理解剖にて得られた、網膜を除く各臓器につき、病理学的検討を行った。

（倫理面への配慮）

剖検ならび、その研究的使用に関しては、臨床研究に関する倫理指針および当該研究施設で定めた倫理規定を遵守し

て、同施設倫理委員会で承認された説明書を用いて、生検筋ならび各臓器の研究利用について十分な説明の上、所定の同意書に家族からの署名をして頂いた。

### C. 研究結果

網膜色素変性症、心筋症、気管支拡張症、肝被膜肥厚を合併した成人型自己貪食空胞性ミオパチーの臨床学的・病理学的検討を進めた。

中枢神経病理は、脳重1,560g。肉眼的に黒質に局限し著明な脱色素を認めた。GFAPの免疫染色では、赤核や大脳脚も含めて、中脳全体にびまん性にastrocytosisを認めた。神経メラニン含有細胞は、脱落はごく軽度と思われるが、個々の神経細胞のメラニン含有量は明らかに正常に比較して減少していた。

黒質と比較して、青斑核のメラニン含有量の減少は軽度にとどまった。Synucleinopathyは認めず、LC3染色による検討では黒質のメラニン含有神経細胞に局限して細胞体のLC3に対する染色性が著明に低下していた。

神経メラニンは、リポフスチン、セロイドなどと同様、神経細胞体の内部に認められる、ライソソームと関連する自己

貪食空胞そのものである (TRENDS in Neurosciences Vol. 26 No. 11 November 2003)。処理されている物質は、酸化したカテコラミン、脂質、ミトコンドリアなどと考えられており、例えば白皮症 (albinism) においても黒質は黒色の色調を帯びることとなる (J Neuropathol. Exp. Neurol, 17, 586-598)。

当症例の脱色素は、ライソソームの処理過程に異常が起こっていることを反映していると仮定し検索を進めた。実際に神経細胞としての機能に異常を呈しているかを考えるため、チロシンからカテコラミン (アドレナリンやノルアドレナリン) の前駆物質である L-DOPA を合成する酵素であるチロシンヒドロキシラーゼ (TH) に対する抗体を用いて免疫染色を追加し検討した。

結果、コントロールと比較して淡蒼球ならび黒質ともに、有意に染色性は低下していた。臨床像としてのパーキンソニズムは発現していなかったが、髄液中カテコラミン代謝物低値に合致する所見であった。

リポフスチンは、ミトコンドリアを処理したライソソームであり、加齢と共に増加する。その他の神経組織においてライソソームの機能異常が起こっていないかを調べるため、同様に神経細胞の自己貪食空胞であるリポフスチンに関して検索を行った。

結果、リポフスチンは年齢を考慮すると、広範に分布が認められ、特に海馬、扁桃核、マイネルト核、歯状核、視床、迷走神経背側核、下オリーブ核、縫線核に多く認められた。下オリーブ核にも軽度の神経細胞脱落があり、残存神経細胞にはリポフスチン沈着が強い。対して小脳歯状核には全体に細胞質内リポフスチン沈着が強く認められ軽度の astrocytosis を認めたが、細胞の脱落は認められなかった。一方で、これらの変化はプルキンエ細胞には有意なリポフスチンの増加は認められず、青斑核でもむしろ減少傾向を示した。

また、同部の神経細胞では、褐色ではない白く抜けたような細胞質内に空胞

様にも見える部分が認められ、何らかの物質の沈着が否定できない所見であった。POMPE 病には中枢神経にグリコーゲンの蓄積が認められるが、PAS 染色においては、異常なグリコーゲン蓄積は認められなかった。さらに追加免疫染色ユビキチン、シンヌクレイン、タウに対する免疫染色では有意な陽性所見は得られなかった。

ライソソーム機能異常・オートファジーはアルツハイマー病の発症原因にも関与していると考えられている。当症例には、HE 染色にて側頭葉内側の脳皮質に神経原線維変化を認め、enthorrenal cortex には、ごく少数のユビキチン染色陽性の細胞内封入体が観察された。いずれも軽度の変化ではあるが、細胞内アミロイドの分解過程にもオートファジーの関与が示唆されており、当症例において同様の変化をきたしていないか、 $\beta$ アミロイドに対する免疫染色を追加した。しかし、結果として細胞内・細胞外ともに $\beta$ アミロイドの異常沈着は認められなかった。タウ染色においては、上記神経原線維変化に加え、grain 様の神経突起への蓄積も確認されたが、程度としては軽度であった。

追加所見として、淡蒼球において、アルツハイマー II 型グリアの出現が確認された。肝硬変・高アンモニア血症での出現が最も有名であるが、その変化にわたる詳細な病態はまだ解明されていない。

黒質の残存神経細胞核には、マリネスコ小体が数多く出現しており、ユビキチン染色陽性であった。

マリネスコ小体は、好酸性で、抗ユビキチン抗体に強く染色される核内封入体で、主にメラニン含有神経細胞に見られる。アルツハイマー type II グリア同様、肝性脳症で増加する。その他筋緊張性ジストロフィーやトリプレット・リピート病においても増加し、ユビキチン・プロテアソーム系の反映と考えられている。マリネスコ小体の数はドーパミン含有量に反比例するとされており (J Neuropathol Exp Neurol 2004; 63: 329-37)、肝性脳症における病態との類似点など、興味が持たれる所見であ

った。

興味深いことに、死後に採取した骨格筋においては、生前に採取した筋と比較し、病理上 AVSF も認めるが、そのみが増えているにとどまらず、筋繊維の大小不同がさらに著明となり、mGT 染色において、多数の cytoplasmic body と rimmed vacuole の出現が認められた。これは Myofibrillar myopathy に類似する所見であった。

#### D. 考察

当症例において認められていた黒質の脱色素所見については、それに対応する臨床像が認められていなかったが、髄液中のカテコラミン代謝物は低下傾向を示し TH 染色でも染色性の低下を認めたことを考えると、ドーパミン産生細胞には何らかの影響を及ぼしていた可能性が示唆された。

同様の黒質の脱色素所見を呈し、その他の病理所見が軽度にとどまる疾患として、瀬川病、Rett 症候群があげられる。

瀬川病においては黒質のメラニン色素含有細胞の比率が少ないことを除いて、病理学的には著変を認められないことが知られているが、この点からは、病理学的には非常に類似していることが示唆されるが何より臨床像からは否定的と考えられる。

Rett 症候群では神経病理学的所見として小頭と前頭葉を中心とした大脳萎縮、尾状核、比較、淡蒼球、視床と視床下部、黒質の変性に加え、青斑核、縫線核を含む脳幹被蓋部の病変が認められるとされている。さらに、小脳萎縮や歯状核の神経細胞の変性が認められている。(伊藤ら、脳と発達 2002:34;211-216) 当症例では、黒質を除く神経病理学的変化に乏しいことと、臨床所見からは類似性は乏しいと考えられた。

骨格筋の病理所見が時間経過とともに変化している点は、興味を持たれた。Myofibrillar myopathy の発症原因については、desmin, alphaB-crystallin, myotilin, ZASP などがその病因蛋白となることが判明しているものの (Ann Neurol 57; 269-276, 2005) それらの遺伝子異常が認められる率は低く、様々な病態を反映した疾患群と考えられる。筋細胞内の様々な蛋白

の異常蓄積が認められ、オートファジーよりもむしろユビキチン・プロテアソーム系 (UPS) の過負荷に伴う分解の低下に関連した、toxic protein の凝集が病態に関与している可能性が考えられている。当症例における骨格筋の cytoplasmic body の増加は、オートファジー系が primary に存在した場合に UPS 系に過負荷をきたしている可能性を示唆するかもしれない。

一方、中枢神経においては、その程度は軽度であるものの、同様の所見が UPS 系の負荷が疑われる所見が当症例においてはほぼ黒質のみに限局していた点は、パーキンソン病などの神経変性疾患において黒質が最も脆弱な部位の 1 つであることを考えるに興味深い所見と考えられた。しかしながら、これが AVSF を伴う自己貪食空胞性ミオパチーに共通する所見であるかどうかは、今後の症例の蓄積を要すると考えられた。

#### E. 結論

成人発症型自己貪食性空胞ミオパチーにおいて、全身臓器の検索では、臨床的な心筋症、ミオパチー、網膜色素変性に加え、全身病理検索から、病変として最も強いのは心筋、骨格筋、胸膜から肝被膜・脾皮膜にかけた強い繊維性肥厚と癒着、限局性気管支拡張症、中脳の黒質変性が認められた。中枢神経病変につき、臨床的な錐体外路症状の欠如と病理学的検討での synucleinopathy、アミロイド病理は認められなかったが、黒質における病理変化に興味を持たれた。

## F. 健康危険情報

特記事項なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表

金田大太、新宅雅之、西野一三. 成人型 Autophagic Vacuolar Myopathyの一例検例. 第52回日本神経病理学会総会学術研究会、京都、2011年6月.

## 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



## Ⅲ. 自己貪食空胞性ミオパチーの診断基準

1. Danon病 診断基準
2. 過剰自己貪食を伴うX連鎖性ミオパチー 診断基準 (XMEA)
3. その他の自己貪食空胞性ミオパチー 診断基準

## 1. Danon 病 診断基準

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

### ● 診断に有用な特徴

#### A. 臨床的特徴 (男性は a,b 必須、女性は a 必須、c-g は参考所見)

- 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 は必須、c,d は参考所見)

- 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  
(骨格筋での免疫組織化学染色)
- d. (電子顕微鏡にて) 自己貪食空胞周囲の基底膜の存在

#### 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
- ・他の原因の確定している心筋症

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 診断基準

(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、b-fは参考所見)

- a. 緩徐進行性の筋力低下および筋萎縮

(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、c-fは参考所見)

- 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 (骨格筋で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 (電子顕微鏡)

- f. 自己貪食空胞膜上の基底膜 (電子顕微鏡)

#### 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 診断基準

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の報告がある。

ここでは、比較的疾患概念が確立しつつ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