

201128080B

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
診断基準確立と治療法開発に関する研究

平成22年度～平成23年度 総合研究報告書

研究代表者 杉江和馬
(奈良県立医科大学 神経内科)

平成24(2012)年3月

目次

I.	総合研究報告	
	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 杉江 和馬（奈良県立医科大学 神経内科）.....	1
II.	自己貪食空胞性ミオパチーの診断基準.....	15
III.	研究班名簿.....	19
IV.	研究成果の刊行に関する一覧表.....	21
V.	研究成果の刊行物・別刷.....	27

I. 総合研究報告

「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（AVSF）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、本疾患の診断基準確立と治療法開発は必要不可欠である。今回、平成21年度の「自己貪食空胞性ミオパチー」研究班で作成したAVMの診断基準を踏まえ、全国2,617の関連学会の施設に対し、本邦でのAVMの実態調査（第1次、第2次調査）を行った結果、AVM患者 40例を確認した。他に、AVM疑い例や既知の病型に該当しないAVM例を20例以上見出した。新規患者を含めAVMの臨床病理学的特徴と現在施行されている治療法について解析した。さらに、遺伝性心筋症の病態形成機構解明に関する研究も行った。今後、より詳細な病態把握に努め、臨床病型の分類に再検討が必要と考えられる。さらに、治療法開発に向けての基礎的研究とともに、現状で最適な治療法を確立して診療ガイドライン策定が必要である。

研究分担者

西野一三（国立精神・神経医療研究
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・神経医療研究
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。

平成21年度の「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」班（研究代表者 杉江和馬）で、AVMの疾患概念確立のために、AVMの診断基準を作成した。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診断基準確立と治療法開発のために、本邦でのAVM患者の実態調査を行った。そして、AVMの各臨床病型の病態解析を行い、疾患の臨床的特徴を把握し、共通する分子病態の解明、さらに現行の治療法を把握して、将来の根本治療の手掛かりを得ることを目指した。

B. 研究方法

1. 全国での疫学調査

平成21年度の「自己貪食空胞性ミオパチー」研究班で作成したAVMの診断基準を踏まえて、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、本疾患の実態を把握する。まず、疾患概要説明文書とアンケート調査票、アンケート依頼文書を作成し、日本神経学会（735施設）、日本循環器学会（1,265施設）、日本小児神経学会（479施設）、日本小児循環器学会（138施設）の合計2,617の各学会の専門医施設に一次調査票を送付して、回答結果の解析を行う。そして、本疾患患者を有する施設には、二次調査票を送り、臨床経過や合併症、検査所見、筋病理学的所見など症例の詳細を収集する。さらに、これまで施行された治療方法についても調査する。二次調査票の集計結果より、本邦での患者数や臨床病型の多様性の把握に努める。

2. AVM患者の臨床情報の整理

研究実施機関である国立精神・神経医療研究センターは、世界で最多のAVM患者の臨床情報を管理している。この貴重な情報に基づいて、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。

3. 患者の生検筋における病理学的検討

AVMの診断には、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・神経医療研究センターでは、臨床情報とともに、世界で最も多くのAVMの検体数を誇る。診断基準項目としての病理学的所見の確立に向けて、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。

4. 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・神経医療研究センターで施行する。

5. AVMを含めた遺伝性心筋症の解析

AVMの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。心筋症の解析は臨床上大変重要であり、AVMを含めた遺伝性心筋症の臨床病態について解析する。

（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させていただいて研究を遂行した。

C. 研究結果および考察

1. 全国での疫学調査

全国47都道府県の合計2,617施設のうち、1,409施設から第一次調査の回答を得た（回収率54%）。AVM患者を有する施設には第二次調査として患者の実態調査を行った。集計結果から、AVM患者40例を確認した（Danon病12家系27例、XMEA1

家系 3 例、X 連鎖性先天性 AVM 1 家系 7 例、乳児型 AVM 2 例、成人型 AVM 1 例)。Danon 病の発症年齢は男性 10 代、女性 30 代で、平均死亡年齢は男性 20 代、女性 40 代であった。ミオパチー、心筋症、知的遅滞が三主徴で、死因は心不全であった。心筋症の多くが肥大型心筋症であった。他の合併症として、網膜症や肝腫大、低身長、pes cavus を呈する患者がみられた。治療として、 β ブロッカーを中心とした投薬加療が多く、6 例でペースメーカー埋込、4 例で根治療法である心臓移植が施行されていた。一方、XMEA と先天性 AVM では臨床的にはミオパチーのみで、心筋障害はほぼ認めなかった。

集計結果では、他に、AVM 疑い例や既知の病型に該当しない AVM 例を 20 例以上見出した。現在、各患者の臨床病態につき、調査している段階である。今後、AVM の臨床分類の再検討も必要かもしれないと考える。

2. 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、診断基準確立のため、AVM 患者の臨床情報の解析を行った。対象は、国立精神・神経医療研究センターで臨床情報を管理する Danon 病 17 家系 51 例、XMEA 疑い 1 例、乳児型 AVM 2 例、多臓器障害を有する成人型 AVM 1 例、先天性 AVM 7 例 (海外症例を含む)。臨床的には、三主徴であるミオパチー、心筋症、知的遅滞と合併症について調査した。さらに、筋病理学的所見、遺伝子解析についても比較検討して、AVM の臨床的特徴についてまとめた (表)。

平成 21 年度の「自己貪食空胞性ミオパチー」研究班で、先天性 AVM 患者で XMEA と同じ遺伝子変異を見出し、先天性 AVM は、XMEA のアレル病であることが明らかになった。また、平成 22 年度の研究で、preliminary data ながら、乳児型 AVM も XMEA のアレル病であることを明らかにした。以上から、AVM はライソゾームの機能異常に伴う疾患であることがより明瞭となった。

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	ARorXR?
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 筋前線蛋白質発現 (AVSF)	+	+	+	+	+	+
基底膜の 重層化	-	-	+	+	+	+
原因遺伝子	LAMP-2		VMA21	VMA21	VMA21	?

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。Danon 病 1 例では LAMP-2 遺伝子異常を、XMEA 2 例では VMA21 遺伝子異常を確認した。臨床症状では、Danon 病患者で、心筋症、知的障害、肝障害、ブドウ膜炎を呈した。XMEA 患者で、筋力低下、呼吸障害、著明な骨格変形の特徴を示し、XMEA 例中では重症であった。筋病理で AVSF 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、世界初の病理解剖を含めた臨床病理学的検討を行った。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、障害の強い病変として、心筋、骨格筋、胸膜から肝・脾被膜にかけた線維性肥厚、限局性気管支拡張症を認めた。中枢神経では、中脳黒質ドパミン細胞の著明な脱色素所見を認め、メラニン含有細胞での LC3 染色性低下と嗅内野でのタウ病変を示した。さらに髄液中のカテコラミン代謝物質の減少を認めたがシニクレイノパチーはみられなかった。AVM での知的遅滞とドパミン系の異常との関与が示唆された。今後、知的遅滞を呈する類縁疾患 Danon 病での検討が重要である。

3. 生検筋における病理学的検討

AVMの診断に筋病理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。また、もう一つの重要な所見として、筋細胞膜の重層化が挙げられる。これは、Danon病以外の臨床病型で認めることから、Danon病と他の臨床病型を区別する所見と考えられる。病態機序については不明であるが、XMEA類似疾患で多く認めることから、VMA21の機能との関連やライソゾーム腔内のpHの関与も示唆される。

4. AVM疑い患者の遺伝子解析

筋病理学的にAVSFを認めてAVMと診断された例について、新規患者も含めて遺伝学的に再検討した。対象は、AVMと診断された34例（男性28例、女性6例）で、LAMP-2遺伝子解析およびVMA21遺伝子を行った。このうち、LAMP-2遺伝子変異を認めてDanon病と診断された例は20例（男性19例、女性1例）で、VMA21遺伝子変異を認めてXMEAと診断された例は4例（全て男性）であった。XMEA例のうち、2例は兄弟であり、X連鎖性先天性AVMであった。また1例は、乳児型AVMとして報告した例であった。残りの10例（男性5例、女性5例）には変異を認めなかった。この10例の臨床情報の検討では、発症年齢や臨床症状は様々で、病理学的検討では、XMEAに類似した所見を呈する女性例が4例あった。10例のAVMは原因遺伝子未知の新たなAVMと考えられた。全国での集計結果でも既知の病型に該当しないAVM例を20例以上見出しており、今後、AVMの臨床病型の分類に再検討が必要と考えられる。

5. AVMを含めた遺伝性心筋症の解析

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、横紋筋Z帯-I帯構成要素に着目して心筋症関連変異の検索および変異による機能異常の解明を目的と

した。原因不明の遺伝性心筋症患者（肥大型144例、拡張型72例）を対象に、横紋筋Z-I帯構成要素であるCARP、ネブレット、BAG3などの遺伝子変異を検索し、同定された変異による機能異常を生化学的、細胞生物学的に検討した。解析の結果、遺伝性肥大型心筋症（HCM）患者にCARP変異3種、遺伝性拡張型心筋症（DCM）患者にCARP変異3種、ネブレット変異2種、BAG3変異2種を同定した。HCMに見出されたCARP変異はいずれもCARPの核内移行を促進した。一方、DCMに見出されたCARP変異、ネブレット変異、BAG3変異はいずれもサルコメア整合性を障害した。また、DCM関連BAG3変異は心筋細胞のアポトーシスを促進した。なお、骨格筋疾患で報告されているBAG3変異はサルコメア整合性異常やアポトーシス亢進をもたらさず、筋細胞の分化融合を障害した。Z-I帯構成要素（CARP、ネブレット、BAG3）の異常が遺伝性心筋症の原因となることを初めて明らかにした。また、変異による機能異常は心筋症の病型ごとに異なっているが、HCM関連変異では肥大反応亢進、DCM関連変異はサルコメア整合性異常をもたらすとの共通的があった。しかしながら、これらの機能異常は骨格筋疾患に関連する変異ではもたらされないことから、Z-I帯構成要素は多岐に渡る機能を有し、そのうちのどの機能が障害されるかで異なる病態をもたらすと考えられた。以上、新規の遺伝性心筋症の原因遺伝子を解明し、病因変異による病態形成機序を明らかにした。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、さらに病態修飾法の開発に繋がる。

6. 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。今回、本診断基準を踏ま

えて、専門医や関連施設を通じて本邦での初めての疫学調査（第1次、第2次調査）を行い、患者数や臨床症状の多様性の実態把握に努めた。

今後は、全国での集計結果で既知の病型に該当しないAVM例を20例以上見出しており、より詳細な病態把握に努め、AVMの臨床病型の分類に再検討が必要と考えられる。また、現在施行されている治療法を把握し、将来の治療法開発に向けての基礎的研究とともに、現状で最適な治療法を確立して診療ガイドライン策定が必要である。さらに、今後、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。さらに、超稀少疾病といえる本疾患の病態解析や今後の治験の実現を考えるためには、日本国内の連携のみならず、海外と連携した臨床遺伝学的検討とデータベース構築が必要である。

D. 結論

平成21年度の「自己貪食空胞性ミオパチー（AVM）」研究班において、AVMの臨床病態について臨床病理学的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。今回、診断基準確立に向けて、本邦で初めての疫学調査によるAVM患者の実態調査を行った。各臨床病型により重症度や発症年齢、合併症、生命予後は大きく異なる。AVMは超稀少疾患であるため、今回の実態調査解析から治療を含めた診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必要である。

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) Sugie K, Morikawa M, Taoka T, Hirano M, Ueno S. Serial neuroimaging in tolosa-hunt syndrome with acute bilateral complete ophthalmoplegia. *J Neuroimaging*. 21: 79-82, 2011.
- 4) 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*. 21: 563-568, 2011.
- 5) Sugie K, Tonomura Y, Ueno S. Characterization of dermatomyositis with coexistence of anti-Jo-1 and anti-SRP antibodies. *Internal Medicine*. In press.
- 6) 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.
- 7) 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.* 21: 489-493, 2011.
- 8) Ishii K, Komaki H, Ohkuma A, Nishino I, Nonaka I, Sasaki M. Central nervous system and muscle involvement in an adolescent patient with riboflavin-responsive multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Brain Dev.* 32: 669-672. 2010.
- 9) Arai A, Mitsuhashi S, Saito Y, Komaki H, Sakuma H, Nakagawa E, Sugai K, Sasaki M, Robertson SP, Nishimura G, Yamamoto T, Nonaka I, Nishino I. Nemaline (actin) myopathy with myofibrillar dysgenesis and abnormal ossification. *Neuromuscul Disord.* 19: 485-488, 2009.
- 10) Mitsuhashi S, Ohkuma A, Talim B, Karahashi M, Koumura T, Aoyama C, Kurihara M, Quinlivan R, Sewry C, Mitsuhashi H, Goto K, Koksai B, Kale G, Ikeda K, Taguchi R, Noguchi S, Hayashi YK, Nonaka I, Sher RB, Sugimoto H, Nakagawa Y, Cox GA, Topaloglu H, Nishino I. A congenital muscular dystrophy with mitochondrial structural abnormalities caused by defective de novo phosphatidylcholine biosynthesis. *Am J Hum Genet.* 88: 845-851, 2011.
- 11) Mitsuhashi S, Hatakeyama H, Karahashi M, Koumura T, Nonaka I, Hayashi YK, Noguchi S, Sher RB, Nakagawa Y, Manfredi G, Goto YI, Cox GA, Nishino I. Muscle choline kinase beta defect causes mitochondrial dysfunction and increased mitophagy. *Hum Mol Genet.* 20: 3841-3851, 2011.
- 12) Suzuki N, Aoki M, Mori-Yoshimura M, Hayashi YK, Nonaka I, Nishino I. Increase in number of sporadic inclusion body myositis (sIBM) in Japan. *J Neurol.* [Epub ahead of print]
- 13) Shi Z, Hayashi YK, Mitsuhashi S, Goto K, Kaneda D, Choi YC, Toyoda C, Hieda S, Kamiyama T, Sato H, Wada M, Noguchi S, Nonaka I, Nishino I. Characterization of the Asian myopathy patients with VCP mutations. *Eur J Neurol.* [Epub ahead of print]
- 14) Mitsuhashi S, Nishino I. Phospholipid synthetic defect and mitophagy in muscle disease. *Autophagy.* [Epub ahead of print]
- 15) Shintaku M, Kaneda D, Tada K, Katano H, Sata T. Human herpes virus 6 encephalomyelitis after bone marrow transplantation: report of an autopsy case. *Neuropathology.* 30: 50-55, 2010.
- 16) Shintaku M, Kaneda D. Chromosome 16q22.1-linked autosomal dominant cerebellar ataxia: an autopsy case report with some new observations on cerebellar pathology. *Neuropathology.* 29: 285-292, 2009.
- 17) 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: 1481-1491, 2011.
- 18) Shichi D, Arimura T, Ishikawa 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. J Biol Chem. 285: 33680-33690, 2010.

- 19) Purevjav E, Varela J, Morgado M, Kearney DL, Li H, Taylor MD, Arimura T, Moncman CL, McKenna W, Labeit S, Vatta M, Bowles NE, Kimura A, Boriek AM, Towbin JA. Nebulette mutations are associated with dilated cardiomyopathy and endocardial fibroelastosis. J Am Coll Cardiol. 56: 1493-1502, 2010.
 - 20) 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 of survival prognosis of dilated cardiomyopathy by administration of calcium sensitizer SCH00013 in a mouse model. J Am Coll Cardiol. 55: 1503-1505, 2010.
 - 21) Arimura T, Bos MJ, Sato A, Kubo T, Okamoto H, Nishi H, Harada H, Koga Y, Moulik M, Doi YL, Towbin JA, Ackerman MJ, Kimura A. Cardiac ankyrin repeat protein gene (ANKRD1) mutations in hypertrophic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. 54: 334-342, 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 Oceanian Myology Center (AOMC) Scientific Meeting, March 24-26, 2010, Seoul, Korea.
 - 3) Sugie K, Kimura A, Komaki H, Kaneda D, Nonaka I, Ueno S, Nishino I. Clinicopathological features of autophagic vacuolar myopathies characterized by autophagic vacuoles with sarcolemmal features (AVSF). The 17th International Congress of Neuropathology, Salzburg, Austria, September 11-15, 2010.
 - 4) Sugie K, Hayashi YK, Goto K, Nishino I, Ueno S. Asymmetry of skeletal muscle involvement in facioscapulohumeral muscular dystrophy: A neuroimaging study. The 15th International Congress of the World Muscle Society (WMS), Kumamoto, Japan, October 12-16, 2010.
 - 5) Sugie K, Kimura A, Komaki H, Kaneda D, Nonaka I, Ueno S, Nishino I. Clinicopathological and genetical features of autophagic vacuolar myopathies characterized by autophagic vacuoles with sarcolemmal features (AVSF). The 12th International Congress of Human Genetics, Montreal, Canada, October 11-15, 2011.
- 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

「自己貪食空胞性ミオパチー」の実態に関する全国調査のお願い

この度、全国での初めての自己貪食空胞性ミオパチーの実態調査を実施することとなり、ご協力いただきたくお手紙を差し上げる次第です。

I. 自己貪食空胞性ミオパチー

本疾患は、病理学的に特異な自己貪食空胞 (AVSF) を伴い、致死性心筋症と進行性のミオパチー (筋力低下・筋萎縮) を来す予後不良の稀な筋疾患です。代表疾患である Danon 病と XMEA (過剰自己貪食を伴う X 連鎖性ミオパチー) の各々の原因遺伝子 LAMP-2、VMA21 がリソソーム関連蛋白であり、筋変性に自己貪食 (オートファジー) の関与が示唆されています。

しかし、現時点では、発症機序は未解明で、治療も未確立です。昨年度の私たちの研究班で、本疾患の診断基準を作成いたしました (別紙の通り)。

*縁取り空胞 (rimmed vacuole) を伴う疾患や Pompe 病とは異なります。

*他の原因の確定している心筋症は除外します。

II. 全国調査の目的

本疾患の既報告は、国内・海外あわせて約 80 例で、日本人患者の報告が多数を占めます。今回、神経内科、循環器科、小児神経科、小児循環器科の専門の先生方のご協力をお願いして、全国での疫学調査を行って、患者数や有病率、臨床症状の多様性、合併症、施行中の治療法などの実態を明らかにすることを目指します。また、診断がつかずに埋もれている患者を見出したいと考えています。

なお、本研究は、奈良県立医科大学 医の倫理委員会にて承認を得ております。

ご多忙の折、恐縮ではございますが、**平成 22 年 10 月 15 日**までに、**同封の封筒**あるいは **FAX 0744-24-6065** にて、別紙のアンケートをご返信いただければ幸甚です。該当症例がない場合も、**0 と記入**し、ご返送いただきたくお願い申し上げます。

また、後日、改めて症例の詳細 (臨床症状や治療法など) につきまして、ご連絡を差し上げる場合があります。ご協力のほど、何卒よろしくお願いいたします。

平成 22 年 9 月 1 日

厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業
「自己貪食空胞性ミオパチーの診断基準確立と治療法開発に関する研究」班
研究代表者：奈良県立医科大学 神経内科 杉江 和馬
研究分担者：国立精神・神経医療研究センター 西野 一三

連絡先 奈良県立医科大学 神経内科
〒634-8522 奈良県橿原市四条町 840
TEL 0744-29-8860 FAX 0744-24-6065
ksugie@naramed-u.ac.jp

平成 22 年度 厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業
「自己貪食空胞性ミオパチーの診断基準確立と治療法開発に関する研究」班

研究代表者：奈良県立医科大学 神経内科 杉江 和馬

研究分担者：国立精神・神経医療研究センター 西野 一三

「自己貪食空胞性ミオパチー」に関するアンケート調査

(10月15日〆切)

該当症例がない場合も、0 と記入して、ご返送ください

御担当者 _____ 施設名 _____ 病院 _____ 科 _____

連絡先 (住所) _____ (TEL) _____

貴施設における下記の症例のこれまでのご診療経験についてお伺いします。

I. 自己貪食空胞性ミオパチー (別紙の診断基準参照)

- | | | | | |
|--|-----|----|-----|----|
| 1) Danon 病 | (確定 | 例) | (疑い | 例) |
| 2) XMEA | (確定 | 例) | (疑い | 例) |
| (過剰自己貪食を伴う X 連鎖性ミオパチー: X-linked myopathy with excessive autophagy) | | | | |
| 3) 乳児型 | (| 例) | | |
| 4) 多臓器障害を伴う成人型 | (| 例) | | |
| 5) X 連鎖性先天性 | (| 例) | | |

II. 原因不明の自己貪食空胞を伴うミオパチー () 例)

*但し、縁取り空胞 (rimmed vacuole) を伴う疾患や Pompe 病は除きます。

III. 家族歴のある心筋症と、ミオパチー(四肢筋力低下や筋萎縮)の合併例 () 例)

- | | | | |
|-----------------------------|---|---|----|
| III - 1) 上記のうち、X連鎖性優性遺伝 | 例 | (| 例) |
| III - 2) 上記のうち、多臓器障害を伴う成人発症 | 例 | (| 例) |

IV. 上記の I ~ III の症例のうち、学会や論文でのご報告例

- ・学会 or 雑誌名 ()
- ・演者名 ()
- ・演題 ()
- ・報告時期 (年 月) → 複数ある場合は裏面に記載して下さい。

以上です。ありがとうございました。

返信先 奈良県立医科大学 神経内科 杉江和馬
〒634-8522 奈良県橿原市四条町 840
FAX 0744-24-6065

「自己貪食空胞性ミオパチー(AVM)」の疾患概要

【概要】 骨格筋の筋線維内に特徴的な自己貪食空胞(AVSF)が出現する極めて稀少な遺伝性の筋疾患で、治療は未確立です。致死性心筋症と進行性のミオパチー(筋力低下・筋萎縮)を来す予後不良な進行性疾患です。

* 縁取り空胞(rimmed vacuole)を伴う疾患や Pompe 病とは異なります。

* 他の原因の確定している心筋症は除きます。

【臨床病型】

1) Danon 病	→ X連鎖性優性
2) XMEA (X-linked myopathy with excessive autophagy: 過剰自己貪食を伴うX連鎖性ミオパチー)	→ X連鎖性劣性
3) 乳児型 AVM	→ X連鎖性劣性 or 常染色体劣性
4) 多臓器障害を伴う成人型 AVM	→ 遺伝形式不明
5) X連鎖性先天性 AVM	→ X連鎖性劣性

【原因の解明】 近年、Danon 病とXMEAの原因遺伝子が発見されましたが、その他の臨床病型は原因不明です。Danon 病とXMEAの原因遺伝子がリソソーム関連蛋白であり、筋変性に自己貪食(オートファジー)が関与することが疑われます。

【患者数】 正確には不明。国内・海外合わせて既報告は、約 80 例

【主な症状】

- (1) 骨格筋障害 緩徐進行性の四肢筋力低下や筋萎縮
- (2) 心筋障害 進行性の心筋症(肥大型、拡張型)、不整脈(WPW ほか)
- (3) 知的遅滞

但し、臨床病型によっては、(2)(3)を伴わないことがあります。
発症年齢は様々で、生下時から 50 歳代まで報告があります。

【主な合併症】 けいれんなどの中枢神経障害や肝障害、腎障害、肺水腫、網膜症、自閉症、脳血管障害、末梢神経障害をきたす症例の報告があります。

【主な治療法】 治療法は確立していません。心筋障害は予後決定因子で致死性であり、心臓移植のみが根治療法とされています。他の症状や合併症には、対症療法が主体です。

【参考文献】

1. Sugie K, et al. Clinicopathological features of genetically confirmed Danon disease. Neurology. 58: 1773-1778. 2002
2. 杉江和馬、ほか. Danon 病患者 17 家系 51 例における心筋障害の臨床的特徴. 心臓 41:413-418, 2009.
3. 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. 臨床神経学, 50(1):1-6, 2010.

平成 22 年度 厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業
「自己貪食空胞性ミオパチーの診断基準確立と治療法開発に関する研究」班

研究代表者: 奈良県立医科大学 神経内科 杉江 和馬
研究分担者: 国立精神・神経医療研究センター 西野 一三

連絡先 奈良県立医科大学 神経内科
〒634-8522 奈良県橿原市四条町 840
TEL 0744-29-8860 FAX 0744-24-6065
E-mail: ksugie@naramed-u.ac.jp

「自己貪食空胞性ミオパチー」全国実態調査(二次調査)のお願い

昨年度は、全国での初めての自己貪食空胞性ミオパチーの実態調査(一次調査)にご協力いただきありがとうございました。昨年度の「一次調査」で、自己貪食空胞性ミオパチー患者(疑い含む)が現在までにおられたと回答されました施設の担当の先生を対象に、「二次調査」で各患者の臨床情報を把握させていただこうと思います。今後、自己貪食空胞性ミオパチー患者の臨床症状の多様性、合併症、治療法などの実態を明らかにしていきたいと考えております。

つきましては、添付の「二次調査票」に、患者 1 例につき各 1 枚ずつ記載いただきたく存じます。特に、治療方法につきましては、投与された薬物名も記載いただければ幸甚です。

なお、本研究は、奈良県立医科大学 医の倫理委員会の承認を得ております。

ご多忙の折、恐縮ではございますが、平成 23 年 11 月 25 日までに、同封の封筒にて、別紙の「二次調査票」をご返信いただければ幸甚です。

お忙しいところ、誠に恐縮ではございますが、調査の趣旨をご理解いただき、二次調査にご協力くださいますよう、よろしくお願い申し上げます。

平成 23 年 10 月 15 日

厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業
「自己貪食空胞性ミオパチーの診断基準確立と治療法開発に関する研究」班

研究代表者：奈良県立医科大学 神経内科 杉江 和馬
研究分担者：国立精神・神経医療研究センター 西野 一三

連絡先 奈良県立医科大学 神経内科
〒634-8522 奈良県橿原市四条町 840
TEL 0744-29-8860 FAX 0744-24-6065
ksugie@naramed-u.ac.jp

「自己貪食空胞性ミオパチー」 二次調査票

ご施設： _____ 科名： _____

担当者氏名： _____ E-mail： _____

学会や論文に報告されていたら、下記に記載してください。

- ・学会あるいは雑誌名 (_____)
- ・演者名 (_____)
- ・演題 (_____)
- ・報告時期 (_____ 年 _____ 月)

臨床情報

臨床診断： Danon 病 ・ XMEA

症例 (_____)

現在の年齢 または 死亡時年齢 (_____) 歳 性別 (男・女)

臨床経過

既往歴： _____

家族歴：

血族婚 (無・有 _____)

類症 (無・有 _____)

家系図

身体所見

1) 精神機能

知能 (低下・正常) IQ _____

自閉症 (無・有) 他の精神障害 (無・有 _____)

2) 骨格筋症状

四肢筋力低下 (無・有→軽度・中等度・高度)

しゃがみ立ち (可能・不可能) 歩行 (可能・不可能)

易疲労性 (無・有) 四肢筋萎縮 (無・有 _____)

嚥下障害 (無・有) 構音障害 (無・有) 呼吸障害 (無・有)

3) 心症状

心拍 _____ / 分 血圧 _____ / _____ mmHg 下肢浮腫 (無・有)

心筋症 (無・肥大型・拡張型)

4) 身体所見

凹足 (無・有 _____) 小奇形 (無・有 _____)

検査所見

CK _____ (正常値 _____) ALD _____ (正常値 _____) BNP _____ (正常値 _____)

針筋電図 _____

末梢神経伝導検査 _____

画像所見 (骨格筋・心筋) _____

(中枢神経系) _____

心電図 _____ WPW 症候群 (無・有)

心エコー _____

呼吸機能障害 (無・閉塞性・拘束性) 高 CO2 血症 (無・有)

その他 _____

筋生検 (無・有)

自己貪食空胞 (無・有・不明)

AVSF (Autophagic vacuoles with sarcolemmal features) (無・有・不明)

LAMP-2 免疫染色での染色性低下 (無・有・不明)

筋細胞膜の重層化 (無・有・不明)

遺伝子解析

LAMP-2 解析 (未・済) 変異 (無・有 → 変異部位 _____)

VMA21 解析 (未・済) 変異 (無・有 → 変異部位 _____)

治療方法

1) 心筋症に対する治療

・投薬: Ca blocker (無・有 _____) β blocker (無・有 _____)

Na channel blocker (無・有 _____) ジギタリス (無・有 _____)

ACE 阻害薬 (無・有 _____) 利尿薬 (無・有 _____)

ARB (無・有 _____) ワルファリン (無・有 _____)

その他 (_____)

・ペースメーカー埋込 (無・有)

植込み型除細動器 (無・有)

カテーテルアブレーション (無・有)

心臓移植 (無・有)

・その他の治療 (_____)

2) 骨格筋、精神機能に対する治療

・投薬: (_____)

・リハビリテーション (無・有)

・その他の治療 (_____)

以上です。ご協力ありがとうございました。

Ⅱ. 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 α 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 α 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