

疾患筋組織における O-GlcNAc 修飾白の研究

研究分担者：氏名 日下 博文¹⁾

共同研究者：氏名 中村聖香^{1),2)}、西井誠¹⁾、金子鋭¹⁾、中野 智²⁾

1) 関西医科大学 神経内科

2) 大阪市立総合医療センター 神経内科

研究要旨

O-GlcNAc は、細胞質蛋白や核蛋白のセリンまたはスレオニン残基に転写後に付加され、リン酸化同様に動的な反応である。リン酸化とは拮抗的あるいは相補的に作用をして、転写因子の核への移行や、核孔蛋白質を介する核内外の輸送などを調節する。一方、封入体筋炎と DMRV の縁どり空胞には核の崩壊産物が認められることより、空胞は核の変性産物であると推定される。また両疾患では、蛋白質の核内移行の障害が推定されている。40 症例の生検筋の連続切片を作成し、O-GlcNAc に対する抗体を用いて免疫組織化学法にて評価した結果、1) 正常筋線維では、O-GlcNAc 修飾蛋白は細胞膜と核に認められた。2) 種々の疾患の萎縮筋線維の一部、封入体筋炎・DMRV の空胞を持つ筋線維において細胞質がび漫性に染色された。神経原性筋萎縮の target formation は O-GlcNAc 陽性であった。3) 封入体筋炎と DMRV において、空胞壁に強い線状の O-GlcNAc 陽性反応がみられ、蛍光染色では、壁の O-GlcNAc と emerin との重なりを確認した。4) HSP70 の免疫組織化学では、再生筋、perifascicular region の萎縮筋、空胞を持つ筋線維などの細胞質、target formation が強陽性であった。以上より、核膜マーカーの emerin と重なってみえた O-GlcNAc 修飾蛋白については核膜蛋白由来と推定される。また、O-GlcNAc 修飾は HSP70 とともにストレス反応としての役割を果たしている可能性がある。今後神経筋疾患における O-GlcNAc 修飾蛋白を分離・同定することにより、封入体筋炎と DMRV の核変性や疾患筋の変性過程におけるストレス反応についての新しい知見やが得られるものと考えられる。

A：研究目的

O-GlcNAc は、細胞質蛋白や核蛋白のセリンまたはスレオニン残基に転写後に付加され、リン酸化同様に動的な反応である。O-GlcNAc 修飾は蛋白質の機能制御に重要な役割を担っている。リン酸化とは拮抗的

あるいは相補的に作用をして、たとえば転写因子の核への移行や、核孔蛋白質を介する核内外の輸送などを調節する。また、O-GlcNAc 修飾は熱ショックや低酸素、酸化的ストレスなど様々なストレスによって誘導されることが知られている。骨格筋組織

では O-GlcNAc 修飾は筋の代謝や収縮のプロセスに関連していることが示されているが、O-GlcNAc 修飾蛋白の骨格筋における分布はいまだ検討されていない。

本研究の目的は、人の骨格筋における O-GlcNAc 修飾蛋白の正常分布と神経筋疾患における変化を明らかにすることである。

B：研究方法

診断目的で得られた 40 症例の生検筋の連続切片を作成し、O-GlcNAc に対する抗体を用いて免疫組織化学法にて評価した。症例は、多発性筋炎 7 例、皮膚筋炎 6 例、封入体筋炎 7 例、筋ジストロフィー 8 例、神経原性筋萎縮症 5 例、横紋筋融解症 1 例、縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー(DMRV)3 例、病理変化を認めない 3 例である。一部の例では O-GlcNAc と核膜蛋白エメリンに対する抗体を用いて蛍光二重染色法を行い観察した。また、HSP70 に対する抗体で免疫組織化学的染色を行った。

本研究は関西医科大学倫理委員会の指針に従った。

C：研究結果

正常対照筋線維では、O-GlcNAc 修飾蛋白は細胞膜と核に認められた。O-GlcNAc は筋ジストロフィー・筋炎・横紋筋融解症における再生筋、筋炎における萎縮筋の一部、封入体筋炎・DMRV の空胞を持つ筋線維において細胞質にび漫性に染色された。神経原性筋萎縮の target formation は O-GlcNAc 陽性であった。封入体筋炎と DMRV では、空胞壁に強い線状の O-GlcNAc 陽性反応がみ

られ、蛍光染色においてこの O-GlcNAc と emerin との重なりを確認した。

HSP70 の免疫組織化学では、再生筋、perifascicular region の萎縮筋、空胞を持つ筋線維などの細胞質、target formation が強陽性であった。

D：考察

O-GlcNAc 修飾蛋白の本態は、現在までの生化学的研究によれば、細胞膜ではインスリン受容体のような細胞内シグナル伝達のカスケードの開始に関わる蛋白、核では核内転写因子や核孔蛋白である可能性がある。

封入体筋炎と DMRV の縁どり空胞には核の崩壊産物が認められることより、空胞は核の変性産物であり、両疾患では蛋白質の核内移行の障害が推定されている。したがって、核膜マーカーの emerin と重なってみえた O-GlcNAc 修飾蛋白については核膜蛋白由来と推定される。

神経筋疾患に於いて、様々な筋疾患の再生筋や萎縮筋、空胞を持つ筋線維の細胞質、target formation も抗 O-GlcNAc 抗体で陽性であった。これらの部位では HSP70 の反応性も亢進していた。HSP70 はそれ自身 O-GlcNAc 修飾を受ける蛋白で、ストレス下で O-GlcNAc のレクチンとして働く蛋白でもある。O-GlcNAc 修飾は HSP70 とともにストレス反応としての役割を果たしているのかもしれない。筋線維に対するストレスが O-GlcNAc 修飾を誘導している可能性がある。

E：結論

人の正常骨格筋細胞、疾患筋細胞における O-GlcNAc 修飾蛋白の分布とその異常を初

めて示した。今後神経筋疾患における O-GlcNAc 修飾蛋白が何かを解析・同定することが必要である。

F : 健康危険情報

なし

G : 研究発表

(発表雑誌名、巻号、頁、発行年なども記入)

1 : 論文発表

1) Nakamura S, Nakano S, Nishii M, Kaneko S, Kusaka H. Localization of O-GlcNAc-modified proteins in neuromuscular diseases. *Med Mol Morphol.* 2012;45(2):86-90.

2) 中野 智, 日下 博文. 「封入体筋炎における核遺残物を含んだ空胞」特集 細胞の分子構造と機能—核以外の細胞小器官 8. 膜小胞と封入体 生体の科学 2012;63:534-535

3) Neumann M, Valori CF, Ansoerge O, Kretschmar HA, Munoz DG, Kusaka H, Yokota O, Ishihara K, Ang LC, Bilbao JM, Mackenzie IR. Transportin 1 accumulates specifically with FET proteins but no other transportin cargos in FTLD-FUS and is absent in FUS inclusions in ALS with FUS mutations. *Acta neuropathologica* 2012; 124(5): 705-716

4) Nakamura M, Kaneko S, Ito H, Jiang S, Fujita K, Wate R, Nakano S, Fujisawa JI, Kusaka H. Activation of Transforming Growth Factor- β /Smad Signaling Reduces Aggregate Formation of Mislocalized TAR DNA-Binding Protein-43. *Neuro-degenerative diseases* 2012; Jul 10. [Epub ahead of print]

5) Nakamura S, Kaneko S, Shinde A, Morita J,

Fujita K, Nakano S, Kusaka H.

Prednisolone-sparing effect of cyclosporin A therapy for very elderly patients with myasthenia gravis. *Neuromuscular disorders : NMD* 2012; Dec 10. [Epub ahead of print]

6) Nakamura M, Kaneko S, Wate R, Asayama S, Nakamura Y, Fujita K, Ito H, Kusaka H.

Regionally different immunoreactivity for Smurf2 and pSmad2/3 in TDP-43-positive inclusions of amyotrophic lateral sclerosis. *Neuropathology and applied neurobiology* 2012;Mar 21. [Epub ahead of print]

2 : 学会発表

1) Nakamura M, Kaneko S, Ito H, Fujisawa J, Kusaka H. Activation of Transforming Growth Factor- β /Smad Signaling Reduces Aggregate Formation of Mislocalized TAR DNA binding protein-43. 64th AAN Annual Meeting 2012 New Orleans, USA

2) Kaneko S, Asayama A, Tsuge A, Nagashima M, Nakamura S, Morita J, Nishii M, Nakamura M, Fujita K, Wate R, Saito A, Nakano S, Kusaka H. A study of the factors affecting excessive daytime sleepiness in Parkinson's disease. *MDPD 2012 Berlin, Germany*

3) Fujita K, Oki M, Asayama S, Tsuge A, Koda A, Nagashima M, Saito A, Wate R, Kaneko S, Kusaka H. Tacrolimus monotherapy for initial immunosuppressive treatment of myasthenia gravis. 13th Asian Oceanian Congress of Neurology 2012 Melbourne, Australia

- 4) Nakamura M, Melissa E. Murray, Wen-Lang Lin, Kusaka H, Dennis W. Dickson. Optineurin immunoreactivity in neuronal and glial intranuclear inclusions in adult-onset neuronal intranuclear inclusion disease. The 2012 ANA Annual Meeting 2012 Boston, USA
- 5) 藤田賢吾、隠岐光彬、朝山真哉、柘植彩子、神田綾、長島正人、齋藤朱実、和手麗香、金子鋭、日下博文. 重症筋無力症の初期治療としての tacrolimus 早期単独投与について. 第 53 回日本神経学会学術大会 2012 東京
- 6) 藤田賢吾、神田綾、隠岐光彬、柘植彩子、長島正人、朝山真哉、和手麗香、齋藤朱実、金子鋭、日下博文. 重症筋無力症の初期治療としての tacrolimus 早期単独投与での治療効果について. 第 30 回日本神経治療学会総会 2012 北九州市

H : 知的所有権の取得状況 (予定を含む)

1 : 特許取得

該当なし

2 : 実用新案登録

該当なし

3 : その他

なし

筋生検にて封入体筋炎が疑われるも、後に ALS と診断された二症例

研究分担者：樋口 逸郎¹⁾

共同研究者：稲森由恵¹⁾、藤崎なつみ²⁾、橋口昭大¹⁾、白石匡史¹⁾、
東 桂子¹⁾、末原雅人²⁾、高嶋 博¹⁾

1) 鹿児島大学 神経内科・老年病学

2) 国立病院機構沖縄病院 神経内科

研究要旨

病初期、筋病理にて封入体筋炎と診断され、後に筋萎縮性側索硬化症と診断された 2 症例を経験した。2 症例とも若年発症で、一側下肢の遠位筋優位の筋力低下（下垂足）で発症し、免疫療法は無効であった。筋病理では他の封入体筋炎症例と比較し、TDP43 陽性筋線維、OPTN 陽性筋線維を高頻度に認めた。封入体筋炎と類似した筋病理所見を呈する筋萎縮性側索硬化症との鑑別に TDP43 や OPTN が有用である可能性が示唆された。

A：研究目的

病初期、筋病理にて封入体筋炎と診断されるも、後に人工呼吸器管理を要する呼吸不全を呈し、臨床的に筋萎縮性側索硬化症と診断された 2 症例について、臨床的特徴を明らかにする。また、2 症例にて免疫染色を含めた筋病理学的検討を行い、筋萎縮側索硬化症との関連を明らかにする。

B：研究方法

2 症例について、臨床的特徴をまとめる。

2 症例の筋病理にて、p62 および家族性筋萎縮性側索硬化症の原因蛋白である

transactive response DNA binding

protein-43 (TDP-43), optineurin, fused in

sarcoma/translocated in liposarcoma

(FUS/TLS) に対する抗体を用いて染色し、

H16～H22 年に当科入院し筋病理にて封入体筋炎と診断された 15 例と比較した（無作為に抽出した 250-400 線維にて、免疫染色にて陽性を示した筋線維の頻度を測定した）。筋病理学的検索はインフォームド・コンセントを得て採取された組織で行い、臨床情報を扱う際には、匿名化した情報のみを扱う。なお、本研究は、鹿児島大学医学部研究倫理委員会の承認を得て行われた。

C：研究結果

症例 1（女性）35 歳時、右下肢筋力低下、右下垂足にて発症。電気生理検査にて右下腿に

筋原性変化、神経原性変化が混在する所見を認めた。筋生検にて炎症細胞浸潤、rimmed vacuole を認め、若年発症の封入体筋炎と診断された。IVIg やステロイドパルスを施行するも、症状の改善はみられず、筋力低下・筋萎縮は四肢に拡大した。39 歳時、四肢筋力低下が急速に悪化し終日臥床となった。呼吸不全が出現し、BiPAP 装着となった。

症例 2 (男性) 57 歳時、右下肢遠位筋の筋力低下にて発症。電気生理検査にて多巣性運動ニューロパチーが疑われ、IVIg を施行するも症状の改善はみられなかった。筋生検が施行され、炎症細胞浸潤、rimmed vacuole を認め、封入体筋炎と診断された。また、一部に target fiber も認めた。ステロイドパルスが検討されるも本人が拒否し、経過観察となった。数年後、呼吸不全が出現し人工呼吸器管理となった。

筋病理では、2 症例とも明らかな炎症細胞浸潤、rimmed vacuole を認め、空胞内もしくは細胞質内に TDP43 and/or p62 陽性沈着物を認め、Diagnostic criteria of sIBM

International workshop on IBM(2009)にて pathologically defined IBM を満たした。症例 2 では封入体筋炎の所見に加え、target fiber も認め神経原性変化の混在を認めた。免疫染色では、陽性筋線維の頻度は、症例 1 にて p62 11.3%, FUS/TLS 0.9%, TDP43 38.9%, OPTN 28.6%, 症例 2 にて p62 31.9%, FUS/TLS 11.2%, TDP43 16.4%, OPTN 22.3%であった。封入体筋炎入院 15 例では p62 $8.5 \pm 8.08\%$, FUS/TLS $1.2 \pm 1.65\%$, TDP43 $5.7 \pm 6.49\%$, OPTN $4.1 \pm 5.06\%$ であった。

D : 考察

臨床的には 2 症例とも比較的若年発症で、一側下肢の遠位筋優位の筋力低下 (下垂足) で発症していた。ともに免疫療法 (IVIg、ステロイドパルス) は無効であり、発症後 3,4 年で終日臥床、人工呼吸器管理となり、比較的急速に進行した。また、病初期の電気生理検査ではともに筋原性変化と神経原性変化の混在を認め、封入体筋炎と筋萎縮性側索硬化症の鑑別が問題となっていた。

病理学的には、症例 1, 2 にて他の封入体筋炎症例と比較し、TDP43 陽性筋線維、OPTN 陽性筋線維の頻度が高かった。TDP43 と OPTN では共局在が示唆された。近年、筋萎縮性側索硬化症における神経細胞死と封入体筋炎における筋線維の変性に共通の機序が示唆されている。2 症例においては、他の封入体筋炎と比較し、TDP43, OPTN 陽性筋線維を高頻度に認め、ユビキチン-プロテアソーム系もしくはオートファジー系を介した筋変性の関与が大きいと考えられた。

E : 結論

2 症例とも最終的には人工呼吸器管理を要し、臨床的に筋萎縮性側索硬化症と診断されたが、病初期の筋病理では、通常の筋萎縮性側索硬化症とは異なり、封入体筋炎に類似した所見を呈した。封入体筋炎と類似した筋病理所見を呈する筋萎縮性側索硬化症の鑑別に TDP43 や OPTN が有用である可能性が示唆された。

F : 健康危険情報

なし

G : 研究発表

1 : 論文発表

Inamori Y, Higuchi I, Inoue T, Sakiyama Y,
Hashiguchi A, Higashi K, Shiraishi T,
Okubo R, Arimura K, Mitsuyama Y,
Takashima H.

Inclusion body myositis coexisting with
hypertrophic cardiomyopathy: an autopsy
study. Neuromuscular Disorders 22:

747-754, 2012

2 : 学会発表

稲森由恵, 樋口逸郎, 井上輝彦, 崎山佑介,
橋口昭大, 東 桂子, 白石匡史, 大窪隆一,
三山吉夫, 有村公良, 高嶋 博.

封入体筋炎と肥大型心筋症を合併した一剖検
例. 第 53 回日本神経学会総会 2012, 東京

H : 知的所有権の取得状況 (予定を含む)

1 : 特許取得

なし

2 : 実用新案登録

なし

3 : その他

なし

封入体筋炎に対する IVIg 療法の有効性の検討

研究分担者：村田顕也¹⁾

共同研究者：宇本麻衣子¹⁾、高 真守¹⁾、伊東秀文¹⁾

1) 和歌山県立医科大学 神経内科

研究要旨

【目的】封入体筋炎(s-IBM)患者に対する IVIg 療法の有効性を検討する。【対象】本班会議で作成した暫定版封入体筋炎診断基準で Definite s-IBM の条件を満たす 8 例(男 4 名,女 4 名 平均年齢 68.2 ±6.6 歳)。【方法】1) 両上肢前腕中央 1/3 部で T1 強調(T1WI)、T2 強調(T2WI)、脂肪抑制(FS)axial MRI 画像を撮影。T1、T2WI 高信号で FS 画像等信号を呈する部位を脂肪部位と定義した。手指屈筋群における脂肪混在の程度により 4 群 (G I : 脂肪混在 75%以上、G II : 脂肪混在が 50%以上 75%未満、G III : 脂肪混在が 25%以上 50%未満、G IV : 脂肪混在が 25%未満) に分類した。また、T1WI で等信号、T2WI での高信号域で FS でも高信号部位を浮腫性変化と定義し、浮腫性病変が主体のものを G V と定義し、各症例の Grade を決定した。2) IVIg (400mg/kg/日、連続 5 日間) 療法を施行。治療前後で手指屈筋群 (長母指屈筋(FPL)・深指屈筋(FDP)) の筋力をピンチングメーターでそれぞれ 5 回計測し平均値を算出した。G III、G V の各 1 症例では、3 ヶ月の間隔をあけて計 2 クール施行し筋力を評価した。【結果】(単回投与) 罹患筋が脂肪にほぼ全置換した G I は、残存筋力はわずかで IVIg 療法の反応性にも乏しかった。一方、脂肪混在が少ない G III や G IV では IVIg 療法に反応した。IVIg 療法による臨床改善度は、残存骨格筋量に依存していた。一方、筋内の脂肪混在が少なく、炎症病変が主体の G V では、筋力も比較的保たれ、IVIg 療法に著明に反応した。(反復投与) IVIg 療法後の手指屈筋の筋力は G III、G V いずれとも各クール終了後には改善し、その程度は G V の方が顕著であった。2 クール終了後の筋力改善度は、G III に比べ G V において維持されていた。【結論】s-IBM の IVIg 療法は 1) 罹患筋の筋萎縮・脂肪変性が軽度な症例 2) 炎症性病変が主体の症例では筋力改善効果が期待される。IVIg 療法の適応症例の選択のためには、まず骨格筋 MRI を撮影し、病変の状態を把握することが必要である。

A : 研究目的

多発筋炎・皮膚筋炎が膠原病の一つとみなされるのに対し、同じ炎症性筋疾患に分類される封入体筋炎(s-IBM)は、自己免疫性疾患としての特徴に加えて、変性疾患としての特徴を

併せ持つユニークな疾患である。そのため、ステロイド療法は1次的には、血清CK値が低下し、筋力低下が改善する場合があるが、多くは効果に乏しい。s-IBM に対する免疫グロブリン大量静注 (IVIg) 療法は、大規模臨床

試験では筋力低下改善への有効性は証明されなかったが、重症の嚥下障害を伴う患者では使用が推奨されている。今回前腕骨格筋MRIを指標として、s-IBM患者に対するIVIg療法の有効性を検討した。

B : 研究方法

1) 対象

本班会議で作成した暫定版封入体筋炎診断基準で Definite s-IBM の条件を満たす 8 例 (男 4 名, 女 4 名 平均年齢 68.2±6.6 歳)。

全症例とも 1.5T MRI を用い両上肢前腕中央 1/3 部の骨格筋MRI を撮影した。T1 強調 (T1WI) (TR/TE=400-500/10-20)、T2 強調 (T2WI)、(TR/TE=3500-4000/85-100) 脂肪抑制 T2 (FST2) (TR/TE=3500-4000/85-100) axial MRI 画像を撮影した。

骨格筋内で T1、T2WI 高信号で FST2 画像にて等信号を呈する部位を脂肪変性部位と定義した。手指屈筋群における脂肪混在の程度により 4 群 (G I : 脂肪混在 75%以上、G II : 脂肪混在が 50%以上 75%未満、G III : 脂肪混在が 25%以上 50%未満、G IV : 脂肪混在が 25%未満) に分類した。また、T1WI で等信号、T2WI での高信号域で FST2 でも高信号部位を浮腫性変化と定義し、骨格筋の浮腫性病変が主体のものを G V と定義した。前述の定義に基づき、各症例の Grade を決定した。

2) IVI g 療法

対象に対して 400mg/kg/日、5 日間連続の単回 IVI g 療法を 1 クール施行した。また、G III、G V の各 1 症例で 3 ヶ月の間隔をあけて計 2 クール IVI g 療法を施行した。

3) 筋力評価

IVIg 療法治療前と治療後 1 週間以内にピンチングメーターを用い手指屈筋群 (長母指屈筋(FPL)・深指屈筋(FDP)) の筋力を評価した。各指先がピンチングメーターの測定部に水平になる様に手首を固定し、最遠位関節のみが屈曲するようにして測定した。測定はそれぞれの指で 5 回計測し平均値を算出した。

(下肢の筋力評価)

大腿部MRIにて大腿四頭筋が G I、内転筋群が G III の Sjogren 症候群を併発した 1 例に対し、IVIg 単回療法を施行した。下肢筋の評価は 1) Biodex を用いた股関節の内転・外転、屈曲・伸展および膝関節での屈曲・伸展の等速性筋力 (最大トルク/体重) の計測と 2) 通常歩行および側方歩行による 6 m 歩行時間を IVI g 療法前後で評価した。

尚、本研究の遂行には和歌山県立医科大学倫理委員会の承諾を得た。

C : 研究結果

(単回投与)

罹患筋が脂肪にほぼ全置換した G I は、残存筋力もわずかで IVI g 療法の反応性も乏しかった (FDS: 163g →163 g)。一方、脂肪混在が少ない G III や G IV では IVI g 療法に反応性し、(GIII; FDS: 195g →416 g、GIV; FDS: 352g→725 g) 残存骨格筋量に臨床改善度は依存していた。筋内の脂肪混在が少なく、炎症病変が主体の G V では、筋力も比較的保たれており、IVIg 療法にも著明に反応した。

(FDS: 560g →1690 g)

(反復投与)

IVIg 療法後 G III、G V いずれの症例とも 2 クールとも筋力は改善した。2 クール終了後の筋力改善は GV の方が保たれていた。IVIg

反復投与による前腕屈筋群の筋力は GV の方が G III に比べ維持されていた。

(下肢の筋力評価)

IVIg 療法前後の Biodex の計測値は、各施行時の値が一定せず評価できなかった。

6 m 歩行時間は、前向き歩きは治療前後で変化しなかったが、横歩き時間は治療前が 42 秒であったが、治療後は 27 秒と著明に短縮した。

D : 考察

s-IBM の治療法は未だ確立されていない。ステロイド療法は一次的には血清 CK 値を低下させるが、筋力改善が長期的に継続することは少ない。

近年、IVIg 療法は難治性炎症性筋疾患の治療に有効とされている。s-IBM に関しては嚥下障害に関しては有効であるとの報告が多いが、これまで3つの対照試験では一般的な症状の改善はわずかで、統計学的な有意差は得られず、治療前後の筋生検所見の改善が認められるのみであった。

これまで我々も、s-IBM患者に対するIVIg療法の評価として①四肢筋力のMMTの点数の総計値の変化や②ALS-FRSでの評価を行ってきたが治療前後で有意差は得られなかった。そこで今回は評価項目を長母指屈筋や深指屈筋の筋力に限定して評価した。その結果IVIg療法は1)筋萎縮・脂肪変性が軽度な症例2)炎症性病変が主体の症例では筋力改善が確認された。

一方、Sjogren 症候群を併発した s-IBM では、IVIg 療法前後で Biodex による下肢筋の等速性筋力 (最大トルク/体重) を評価したが、

股関節の内転・外転、屈曲・伸展および膝関節の屈曲・伸展の筋力が 2-3 程度であったため、計測値が一定せず評価できなかった。一方、6m歩行速度は、前向き歩きでは治療前後の変化はなかったが、横歩き時間は著明に短縮した。該当症例では下肢筋のうち大腿四頭筋はほぼ脂肪置換していたのに対し、内転筋群が比較的残存しており、治療後の評価に差が生じたものと考えた。下肢筋の評価項目の方法も今後考慮する必要がある。

E : 結論

s-IBM に対する IVIg 療法では、筋力改善が期待できる。しかし、まず、骨格筋 MR I を撮影し、病変の状態を把握し、対象症例を選択する必要がある。また、評価項目も MMT や各種計測器では測定値が一致しない事も多いので、注意を有する。

F : 健康危険情報

なし

G : 研究発表

論文発表

1. Murata K, Kouda K, Tajima F, Kondo T: A dysphagia study in patients with sporadic inclusion body myositis (s-IBM). :Neurol Sci. 33: 765-770, 2012
2. Murata K, Kouda K, Tajima F, Kondo T: Balloon Dilation in sporadic inclusionbody myositis patients with dysphagia: Clinical Medicine Insights: Case Reports 6: 1-7, 2013

H : 知的所有権の取得状況 (予定を含む)

なし

本邦における封入体筋炎の臨床像：自験例 18 例の検討

研究分担者：山下 賢

共同研究者：堀 寛子、川上賢祐、本田省二、平原智雄、渡邊聖樹、
山下太郎、前田 寧、安東由喜雄¹⁾

熊本大学神経内科

研究要旨

国内での封入体筋炎（IBM）の臨床像を検討した報告は極めて少ない。自験例の IBM の臨床像と病理所見を検討し、その特徴から病態を明らかにする。過去 22 年間の症例で、本邦の難治性疾患克服研究事業 IBM 研究班作成の診断基準（暫定版）で possible 以上となる 18 症例の性差・発症年齢等を既報告と比較した。また、発症年齢で 40 歳以下、41 歳から 70 歳、71 歳以上の 3 群に分類し、それらの臨床症候の進行速度を比較した。進行速度は IBMFRS の項目の一部を二時点で点数化して算出した。結果として、男性患者が 83.3% を占め、平均発症年齢は 59.8 歳、初発症状は全例四肢筋力低下であった。高齢群ほど CK 値が高く、若年群では縁取り空胞・非壊死線維への細胞浸潤所見がやや少ない傾向であった。また加齢群ほど進行が速い傾向を認めた。臨床像は国内・国外報告で大差はなく、IBM は地域差のない疾患と推察された。病理所見や進行速度は高齢群で著明な傾向があり、加齢が IBM の病態進展に大きく関わる因子であることが示唆された。今後、性差や加齢がどのように病態に影響を及ぼすかについて、筋内蓄積物の解析をはじめ、さらに検討する必要があると考える。

A：研究目的

国内での封入体筋炎（IBM）の臨床像を検討した報告は極めて少ない。自験例の IBM の臨床像と病理所見を検討し、その特徴から病態を明らかにする。

B：研究方法

- ① 過去 6 年間に施行した筋生検のうち、病理的に IBM と多発筋炎（PM）と診断された症例の割合を比較した。
- ② 過去 22 年間の症例で、本邦の難治性疾患克服研究事業 IBM 研究班作成の診断基準

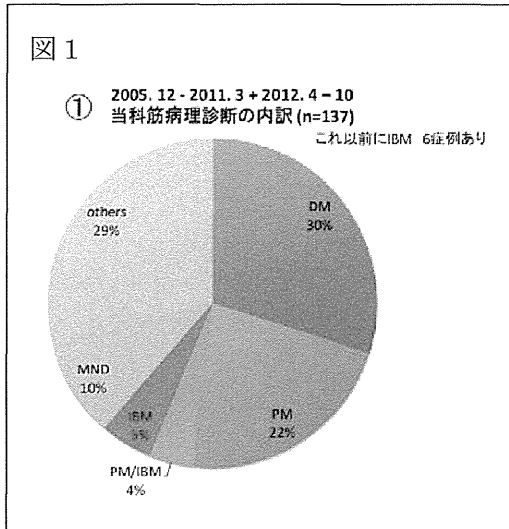
（暫定版）で possible 以上となる 18 症例

の性差・発症年齢等を既報告と比較した。また、発症年齢で 40 歳以下、41 歳から 70 歳、71 歳以上の 3 群に分類し、それらの臨床症候の進行速度を比較した。進行速度は IBMFRS の項目の一部を二時点で点数化して算出した。

C：研究結果

- ① 137 例中、IBM は 13 例（9.5%）、PM は 30 例（21.9%）、IBM：PM 比は 3：7 であった

(図1)。これは IBM 研究班の報告とほぼ同じ割合で、日本は海外と比べて IBM の有病率が低いと推測された。



② 男性患者が 83.3% を占め、平均発症年齢は 59.8 歳、初発症状は全例四肢筋力低下であった (表1)。これらは既報告とほぼ同様であった。高齢群ほど CK 値が高く (若年群より順に平均値は 233 IU、317.7 IU、1537.8 IU)、若年群では縁取り空胞・非壊死線維への細胞浸潤所見がやや少ない傾向 (若年群

表1

男性比率 (%) (n=18)	83.3
発症年齢 (歳) (n=18)	59.8
初発症状	
筋力低下のみ	18 (100%)
嚥下障害のみ	0
上記いずれも	0
初回診断	
なし	8 (44.4%)
PM	10 (55.6%)
ALS	0
筋ジストロフィー	0
その他	0
発症から診断まで (月)	114

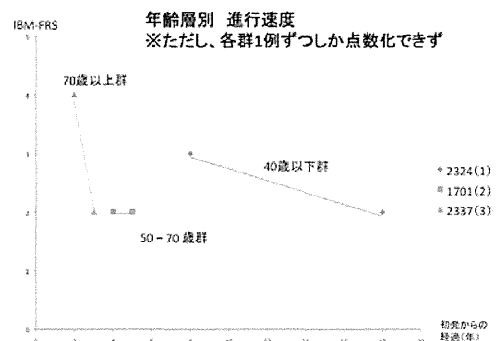
より順に所見陽性例は 66.7%、81.8%、75%) であった (表2)。各群 1 例ずつの検討ではあるが、加齢群ほど進行が早い傾向を認めた (図2)。

表2

当科症例のまとめ: 年齢別

	40歳以下	41~70歳	71歳~	全体
患者数	3	11	4	18
発症時の年齢	40	60.4	75	69.44
男女比 (男性%)	1:2 (33.3%)	10:1 (90.9%)	4:0 (100%)	15:3 (83.3%)
免疫療法を受けた患者数	1	7	3	11
発症から生検まで (年)	20.67	7.54	5.25	9.22
CK値	233	317.7	1537.8	583.1
非壊死線維への細胞浸潤	2 (66.7%)	9 (81.8%)	3 (75%)	14 (77.8%)
空胞の有無	2 (66.7%)	9 (81.8%)	3 (75%)	14 (77.8%)

図2



D: 考察

臨床像は国内・国外報告で大差はなく、IBM は地域差のない疾患と推察された。病理所見や進行速度は高齢群で著明な傾向があり、加齢が IBM の病態進展に大きく関わる因子であることが示唆された。今後、性差や加齢がどのように病態に影響を及ぼすかについて、筋内蓄積物の解析をはじめ、さらに検討する必要があると考える。

E: 結論

加齢や精査は、IBM の病態進展に大きく関わる因子である可能性が示された。

F : 健康危険情報
特記事項なし。

G : 研究発表

1 : 論文発表

Yamashita S, Kimura E, Tawara N, et al.
Optineurin is potentially associated with TDP-43 and involved in the pathogenesis of inclusion body myositis. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2013 (in press).

Uchino M, Yamashita S, Uchino K, et al.
Muscle biopsy findings predictive of malignancy in rare infiltrative dermatomyositis. *Clin Neurol Neurosurg*, 2013 (in press).

Uchino M, Yamashita S, Uchino K, et al.
Long-term outcome of polymyositis treated with high single-dose alternate-day prednisolone therapy. *Eur Neurol*. 68(2): 117-21, 2012.

Yamashita S, Mori A, Sakaguchi H, et al.
Sporadic juvenile amyotrophic lateral sclerosis caused by mutant FUS/TLS: possible association of mental retardation with this mutation. *J Neurol*. 259(6): 1039-44, 2012.

Yamashita S, Sakaguchi H, Mori A, et al.
Significant CMAP decrement by repetitive nerve stimulation is more frequent in median than ulnar nerves of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* 45(3): 426-8, 2012.

2 : 学会発表

H : 知的所有権の取得状況 (予定を含む)

1 : 特許取得 : なし

2 : 実用新案登録 : なし

3 : その他 : なし

筋萎縮性側索硬化症患者における VCP 遺伝子変異

研究分担者：梶 龍児¹⁾

共同研究者：和泉唯信¹⁾、松井尚子¹⁾、丸山博文²⁾、川上秀史²⁾

1) 徳島大学神経内科

2) 広島大学原爆放射線医学研究所

研究要旨

骨 Paget 病と前頭側頭葉型認知症(FTD)を伴う IBM の原因遺伝子として報告された VCP(valosin-containing protein)はその後 ALS の原因にもなりうることが判明した。今回、家族性 ALS 6 例、両親に血族結婚を有する孤発性 ALS 12 例、IBM と鑑別を要する ALS 疑い患者 2 例に対して VCP 遺伝子変異をスクリーニングしたが病的変異は認めなかった。

A：研究目的

封入体筋炎(IBM)の診断に際しては、筋萎縮性側索硬化症(ALS)などの運動ニューロン疾患との鑑別に苦慮するケースをしばしば経験する。一方、VCP(valosin-containing protein)遺伝子変異は ALS、骨 Paget 病と前頭側頭葉型認知症(FTD)を伴う IBM の原因となりえ ALS と IBM の病態の共通性が示唆される。今回われわれは家族歴の示唆される ALS 患者の VCP 変異をスクリーニングした。

B：研究方法

対象は家族性 ALS 6 例、家族歴は認めないものの両親に血族結婚を有する ALS 12 例。IBM と鑑別を要する ALS 疑い患者 2 例。通常の方法で血液から DNA を抽出しシーケン

サーで VCP 変異をスクリーニングした。

(倫理面への配慮)

遺伝子診断は書面による同意を得て実施した。

C：研究結果

対象の ALS および ALS 疑い患者の計 20 例においては病的な VCP 変異は認めなかった。

D：考察

ALS の家族歴を聴取していると詳細不明の認知症を有することが少なくない。今回は ALS についての家族歴があるものおよび両親が血族結婚を有するものを主たる対象にしたが VCP をスクリーニングするためには認知症を有する家系も対象にすべきだろう。また IBM に対しても ALS、認知症、Paget 病の家族歴を有する場合は積極的に VCP の遺伝子

診断を行うべきである。

E：結論

ALS および ALS 疑い 20 例に VCP 変異を認めなかった。

F：健康危険情報

なし

G：研究発表

(発表雑誌名、巻号、頁、発行年なども記入)

1：論文発表

1. 高松直子、寺澤由佳、酒井和香、宮本亮介、宮城愛、島谷佳光、佐藤健太、松井尚子、和泉唯信、梶龍兒：筋超音波所見を契機として確定診断できたサルコイドーシスの一例。

Neurosonology 25: 13-16, 2012

2：学会発表

なし

H：知的所有権の取得状況（予定を含む）

1：特許取得

なし

2：実用新案登録

なし

3：その他

なし

IV. 研究成果の刊行に関する一覧表

別紙 2

研究成果の刊行に関する一覧表

発表者名	論文タイトル名	発表誌	巻・号	ページ	出版年
Rumiko Izumi, Tetsuya Niihori, Yoko Aoki1, Naoki Suzuki, Masaaki Kato, Hitoshi Warita, Toshiaki Takahashi, Maki Tateyama, Takeshi Nagashima, Ryo Funayama, Koji Abe, Keiko Nakayama, Masashi Aoki and Yoichi Matsubara	Exome sequencing identifies a novel TTN mutation in a family with hereditary myopathy with early respiratory failure	Journal of Human Genetics		1-8	2013
Mori-Yoshimura M, Oya Y, Hayashi YK, Noguchi S, Nishino I, Murata M	Respiratory dysfunction in patients severely affected by GNE myopathy (distal myopathy with rimmed vacuoles).	Neuromuscul Disord.	23(1)	84-88	2013
Ken-ya Murata, Ken Kouda, Fumihito Tajima, Tomoyoshi Kondo	Balloon Dilation in Sporadic Inclusion Body Myositis Patients with Dysphagia	Clinical Medicine Insights		1-7	2013
Yamashita S, Kimura E, Tawara N, et al.	Optineurin is potentially associated with TDP-43 and involved in the pathogenesis of inclusion body myositis.	Neuropathol Appl Neurobiol.		In press	2013
Uchino M, Yamashita S, Uchino K, et al.	Muscle biopsy findings predictive of malignancy in rare infiltrative dermatomyositis.	Clin Neurol Neurosurg.		In press	2013

Ramachandran N, Munteanu I, Wang P, Ruggieri A, Rilstone JJ, Israeli N, Naranian T, Paroutis P, Guo R, Ren ZP, Nishino I, Chabrol B, Pellissier JF, Minetti C, Udd B, Fardeau M, Taylor CS, Mahuran DJ, Kissel JT, Kalimo H, Levy N, Manolson MF, Ackerley CA, Minassian BA	VMA21 deficiency Prevents vacuolar ATPase assembly and Causes autophagic vacuolar myopathy.	Acta Neuropathol.	Epub ahead of print		
Furuta A, Wakabayashi K, Haratake J, Kikuchi H, Kabuta T, Mori F, Tokonami F, Katsumi Y, Tanioka F, Uchiyama Y, Nishino I, Wada K	Lysosomal storage and advanced senescence in the brain of LAMP-2 deficient Danon Disease.	Acta Neuropathol.	Epub ahead of print		
Neumann M, Valori CF, Ansoerge O, Kretzschmar HA, Munoz DG, Kusaka H, Yokota O, Ishihara K, Ang LC, Bilbao JM, Mackenzie IR.	Transportin 1 accumulates specifically with FET proteins but no other transportin cargos in FTLD-FUS and is absent in FUS inclusions in ALS with FUS mutations.	Acta neuropathologica	124(5)	705-716	2012
Nakamura S, Nakano S, Nishii M, Kaneko S, Kusaka H.	Localization of O-GlcNAc-modified proteins in neuromuscular diseases.	Medical molecular morphology	45(2)	86-90	2012

中野 智, 日下 博文	「封入体筋炎における核遺残物を含んだ空胞」 特集 細胞の分子構造と機能—核以外の細胞小器官 8. 膜小胞と封入体	生体の科学	63:534-535		2012
Inamori Y, Higuchi I, Inoue T, Sakiyama Y, Hashiguchi A, Higashi K, Shiraishi T, Okubo R, Arimura K, Mitsuyama Y, Takashima H.	Inclusion body myositis coexisting with hypertrophic cardiomyopathy: an autopsy study.	Neuromuscular Disorders	22	747-754	2012
Uchino M, Yamashita S, Uchino K, et al.	Long-term outcome of polymyositis treated with high single-dose alternate-day prednisolone therapy.	Eur Neurol.	68(2)	117-21	2012
高松直子、寺澤由佳、酒井和香、宮本亮介、宮城愛、島谷佳光、佐藤健太、松井尚子、和泉唯信、梶龍兒	筋超音波所見を契機として確定診断できたサルコイドーシスの一例	Neurosonology	25(1)	13-16	2012
Keduka E, <u>Hayashi YK</u> , Shalaby S, Mitsuhashi H, Noguchi S, Nonaka I, Nishino I	<i>In Vivo</i> Characterization of Mutant Myotilins.	Am J Pathol.	180 · 4	1570-1580	2012
Tsuburaya RS, Monma K, Oya Y, Nakayama T, Fukuda T, Sugie H, <u>Hayashi YK</u> , Nonaka I, Nishino I	Acid phosphatase-positive globular inclusions is a good diagnostic marker for two patients with adult-onset Pompe disease lacking disease specific pathology.	Neuromuscul Disord.	22 · 5	389-393	2012

Suzuki S, <u>Hayashi YK</u> , Kuwana M, Tsuburaya R, Suzuki N, Nishino I	Myopathy associated with antibodies to signal recognition particle: disease progression and neurological outcome.	Arch Neurol.	69 • 6	728-732	2012
Yoshinaga Y, Sakoda S-I, Good JM, Takahashi MP, Kubota T, Arikawa-Hirasawa E, Nakata T, Ohno K, Kitamura T, Kobayashi K, Ohtsuka Y.	A novel mutation in SCN4A causes severe myotonia and school-age-onset paralytic episodes.	J Neurol Sci.	315 • 1-2	15-19	2012
Kokunai Y, Goto K, Kubota T, Fukuoka T, Sakoda S, Ibi T, Doyu M, Mochizuki H, Sahashi K, Takahashi MP.	A sodium channel myotonia due to a novel SCN4A mutation accompanied by acquired autoimmune myasthenia gravis.	Neurosci Lett.	519 • 1	67-72	2012
Muneaki Ishijima , Nobuharu Suzuki, Kentaro Hozumi, Tomoya Matsunobu, Keisuke Kosaki , Haruka Kaneko, John R. Hassell, Eri Arikawa-Hirasawa , Yoshihiko Yamada ,	Perlecan modulates VEGF signaling and is essential for vascularization in endochondral bone formation	Matrix Biology	12138	In Press (1-5)	2012
Harumi Yoshinaga , Shunichi Sakoda, Jean-Marc Good, Masanori P. Takahashi , Tomoya Kubota , Eri Arikawa-Hirasawa , Tomohiko Nakata, Kinji Ohno , Tetsuro Kitamura, Katsuhiko Kobayashi, Yoko Ohtsuka	A novel mutation in SCN4A causes severe myotonia and school-age-onset paralytic episodes	Journal of the Neurological Sciences	12138	In Press (1-5)	2012