

- Rheumatol Rep 10: 333-340, 2008.
2. Schmidt WA, Wetzel W, Friedländer R, et al. Clinical and serological aspects of patients with anti-Jo-1 antibodies - an evolving spectrum of disease manifestations. *Clin Rheumatol* 19: 371-377, 2000.
 3. Miller T, Al-Lozi MT, Lopate G, Pestronk A. Myopathy with antibodies to the signal recognition particle: clinical and pathological features. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 73: 420-428, 2002.
 4. Vincze M, Molnár PA, Tumpek J, et al. An unusual association: anti-Jo-1 and anti-SRP antibodies in the serum of a patient with polymyositis. *Clin Rheumatol* 29: 811-814, 2010.
 5. Emslie-Smith AM, Arahata K, Engel AG. Major histocompatibility complex class I antigen expression, immunolocalization of interferon subtypes, and T cell-mediated cytotoxicity in myopathies. *Hum Pathol* 20: 224-231, 1989.
 6. Emslie-Smith AM, Engel AG. Necrotizing myopathy with perivascular capillaries, microvascular deposition of the complement membrane attack complex (MAC), and minimal cellular infiltration. *Neurology* 41: 936-939, 1991.
 7. Vánca A, Gergely L, Panyi A, et al. Myositis-specific and myositis-associated antibodies in overlap myositis in comparison to primary dermatomyositis: Relevance for clinical classification: retrospective study of 169 patients. *Joint Bone Spine* 77: 125-130, 2010.
 8. Leff RL, Burgess SH, Miller FW, et al. Distinct seasonal patterns in the onset of adult idiopathic inflammatory myopathy in patients with anti-Jo-1 and anti-signal recognition particle autoantibodies. *Arthritis Rheum* 34: 1391-1396, 1991.
 9. Takada T, Hirakata M, Suwa A, et al. Clinical and histopathological features of myopathies in Japanese patients with anti-SRP autoantibodies. *Mod Rheumatol* 19: 156-164, 2009.
 10. Miyata M, Fukaya E, Takagi T, et al. Two patients with polymyositis and dermatomyositis complicated with massive pleural effusion. *Intern Med* 37: 1058-1063, 1998.

別冊日本臨牀 新領域別症候群シリーズ No.20 (2012年12月20日発行) 別刷

先天代謝異常症候群(第2版) 下

—病因・病態研究, 診断・治療の進歩—

XII ライソゾーム病

ダノン病

杉江和馬

XII ライソゾーム病

ダノン病

Danon disease

Key words: ダノン病, 自己食食空胞, ライソゾーム関連膜タンパク2型 (LAMP-2), 自己食食空胞性ミオパチー, 肥大型心筋症

杉江和馬

1. 概 念

ダノン病(MIM#300257, Danon disease, LAMP-2 deficiency)は, 1981年 Danonらにより‘酸性マルターゼが正常なライソゾーム性糖原病’として報告された極めてまれな疾患である¹⁾. 2000年西野らが, ダノン病の原因遺伝子として, Xq24に位置するライソゾーム関連膜タンパク2型(LAMP2)遺伝子を見だし, ダノン病がLAMP-2の原発性欠損により引き起こされることを明らかにした²⁾. 2002年著者らは, ダノン病がX連鎖性優性遺伝形式を呈し, 臨床的に男性患者では肥大型心筋症, ミオパチー, 精神遅滞が三主徴で, 女性では心筋症が主要な症状であることを初めて報告した³⁾. 更に, ダノン病で認められる空胞は, ポンペ病など他の筋疾患のそれとは大きく異なり, 筋病理学的に筋鞘膜の性質を有する極めて特異な自己食食空胞 (autophagic vacuoles with sarcolemmal features: AVSF)である⁴⁾. この空胞膜ではジストロフィンやサルコグリカンなどほぼすべての筋鞘膜タンパクが発現しており, かつ, アセチルコリン・エステラーゼ活性を有する. 自己食食空胞は年齢とともに増加しており蓄積性変化と考えられる^{4,5)}. なお, LAMP-2はライソゾーム膜タンパクであり, 解糖系酵素の欠損症である糖原病とは病態が異なるため, ダノン病を‘糖原病’に分類するのは適切でない. 近年になり, ダノン病は心筋症以外の症状が軽症であるため, 原因不明の肥大型心筋症の鑑別疾患として, 注目されている⁶⁻⁹⁾.

2. 疫 学

ダノン病の原因遺伝子が発見された2000年以降, 現在までに遺伝学的に確定したダノン病の報告は, 文献上, 約70家系である. 極めてまれな疾患であるが, 日本からの報告例が比較的多い. 2010-11年の厚生労働省‘自己食食空胞性ミオパチー’研究班での全国実態調査では, 国内において遺伝学的に確定したダノン病12家系を確認している¹⁰⁾.

3. 病 因

ダノン病は, ライソゾームの膜タンパクであるLAMP-2の原発性欠損が原因である²⁾. LAMP-2は, ライソゾーム膜を1回だけ貫通する. 410残基のアミノ酸は配列のうち, N端側の90%以上がライソゾーム腔内にあり, C端側はわずかに十数残基が細胞質側に突き出ている. ライソゾーム腔内ドメインには, ジスルフィド結合により4つのループ構造があり, 強力な糖鎖修飾を受けている. 常染色体上のホモログであるLAMP-1とともに, ライソゾーム膜の約50%を構成しており, ライソゾーム膜や細胞質をライソゾーム腔内のタンパク分解酵素から守っているのではないかと考えられている. LAMP-1の発現量が一定なのとは対照的に, LAMP-2の発現量は様々な状況で亢進することから, LAMP-2は特異的な発現制御機構を有していると考えられる. また, ノックアウトマウスを用いた研究から, LAMP-2はライソゾームの移動やオートファゴゾームとの融合に関与していることが明らかになった¹¹⁾. LAMP-2に

Kazuma Sugie: Department of Neurology, Nara Medical University 奈良県立医科大学 神経内科

0047-1852/12/¥60/頁/JCOPY

はエクソン9の選択的スプライシングによるLAMP-2A/B/Cの3つのアイソフォームが存在する。LAMP-2Aは組織普遍的に発現し、LAMP-2Bは主に心筋、骨格筋および脳に発現していることが知られているが、LAMP-2Cについてはまだ明らかでない点が多い。ダノン病では、これらの領域で恒常的に起こっているオートファジーがその最終段階(オートファゴソームとライソゾームの融合段階)でストップしており、症状を呈するようになると考えられる。

4. 病 態

1) 臨床症状

ダノン病は、X連鎖性優性遺伝形式をとり、発端者である男児の母親の多くが症状をきたしている⁹⁾。患者の臨床症状は比較的均一である。男性患者では、心筋症、ミオパチー、精神遅滞の三主徴を、女性患者では主に心筋症を呈する。男性では、10歳代で症候化し、30歳前後で死亡することが多い。女性は、男性よりも遅く、30歳以降に症状が出現し、40歳前後に死亡する。男女ともに、心筋障害は必発であり、肥大型心筋症の形をとるが、末期には拡張相に移行することもある。Wolff-Parkinson-White症候群などの心伝導障害を高率に合併し、そのほかに、左室高電位や異常Q波、房室ブロック、心房細動などがみられる。心エコー検査では、多くの患者で、左室機能障害を伴った求心性左室肥大が観察される。ミオパチーは近位筋優位の筋力低下と筋萎縮を示す。患者によっては、遠位筋にも萎縮が及んでいることがあるが、日常生活に支障をきたすことはない。ただし、血清クレアチンキナーゼ(CK)値は、男性では常に1,000 IU/L前後にまで上昇し無症候の小児期から高値を示すが、女性では正常～高値例まで様々である。発症前に高CK血症で気づかれ、筋生検を受けて診断が確定した症例もある。精神遅滞は、約60%程度の患者に認め、あっても軽症である。脳MRIでは変化はみられない。最近では、自閉症や末梢神経障害、低身長、肝機能障害、網膜症など、様々な合併症の報告が散見されている¹²⁾。

2) 筋病理所見

骨格筋病理所見(図1)では、軽度～中等度の筋線維径の大小不同がみられ、壊死・再生線維は認めない。小空胞をもつ筋線維が散在し、一部で酸ホスファターゼ活性が亢進している。この小空胞の膜に、アセチルコリン・エステラーゼ活性が認められ、ジストロフィンやサルコグリカンなどの筋鞘膜構成タンパクを発現している。著者らは、このような筋鞘膜の特徴をもつ自己貪食空胞をAVSFと名づけた¹⁾。AVSFの形成は細胞が自身の内部に細胞外環境を作り出している状況であるが、その機序や病態への関与にはまだ不明な点が多い。AVSFは、加齢に伴って増加していることを患者とノックアウトマウスの筋組織において確認している⁹⁾。女性患者では、異常所見のない例や15-20%のAVSFを呈する若年発症例が報告されている¹³⁾。電子顕微鏡による観察では、空胞膜の内側に沿って、基底膜が認められ、不定形の異常な構造物やグリコーゲン顆粒を含む自己貪食空胞が特徴的である。膜で覆われていない空胞やミエリン様小体も一部蓄積している。なお、心筋病理所見では、自己貪食空胞の集積とともに、心筋線維の乱れや断裂、肥大化や空胞化、リポフスチンの増加などを認める⁹⁾。

5. 診断と鑑別診断

診断は、生検筋での免疫組織化学染色やウェスタンブロット解析によるLAMP-2欠損およびLAMP2遺伝子解析により確定する。極めてまれな疾患であるので、臨床症状だけでダノン病を疑ってLAMP2遺伝子解析を施行するのは現実的には困難である。実際の診断には、筋生検が極めて重要で、筋線維内において非常に特異性の高い自己貪食空胞AVSFが認められる⁹⁾。女性患者では、LAMP-2タンパクは欠損～正常まで様々である。LAMP-2Bをコードするエクソン9Bの変異は臨床症状が比較的軽症であることが知られている³⁾。なお、厚生労働省‘自己貪食空胞性ミオパチー’研究班で、ダノン病の診断基準を作成している(表1)¹⁰⁾。

AVSFが認められる疾患は、現在疾患概念が

表1 ダノン病診断基準

<p>●診断に有用な特徴</p> <p>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)</p> <p>a. 肥大型または拡張型心筋症</p> <p>b. 進行性の筋力低下および筋萎縮 (以下は参考所見)</p> <p>c. X連鎖性優性遺伝または孤発性</p> <p>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</p> <p>e. 精神遅滞を伴うことが多い</p> <p>f. 血清CK値は, 正常から軽度高値(1,000IU/L以下)</p> <p>g. 針筋電図で筋原性変化(fibrillation potentialや高振幅MUP)を認めることがある</p> <p>B. 筋生検所見(a, bは必須, c, dは参考所見)</p> <p>a. 自己貪食空胞を伴う筋線維</p> <p>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)</p> <p>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α2, カベオリン-3など)発現(骨格筋での免疫組織化学染色)</p> <p>d. 自己貪食空胞周囲の基底膜の存在(電子顕微鏡)</p> <p>C. LAMP-2の評価(aまたはb)</p> <p>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)</p> <p>b. LAMP2遺伝子変異</p> <p>●除外すべき疾患</p> <p>臨床的鑑別</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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 <p>病理学的鑑別</p> <ul style="list-style-type: none"> ・自己貪食空胞を来す他のミオパチー <p>●診断カテゴリー</p> <p>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</p> <p>疑い例 A+Bを満たすもの</p>
--

(厚生労働省‘自己貪食空胞性ミオパチー’研究班¹⁰⁾)

■ 文 献

- 1) Danon MJ, et al: Lysosomal glycogen storage disease with normal acid maltase. Neurology 31: 51-57, 1981.
- 2) Nishino I, et al: Primary LAMP-2 deficiency causes X-linked vacuolar cardiomyopathy and myopathy (Danon disease). Nature 406: 906-910, 2000.
- 3) Sugie K, et al: Clinicopathological features of genetically confirmed Danon disease. Neurology 58: 1773-1778, 2002.
- 4) Sugie K, et al: Autophagic vacuoles with sarcolemmal features delineate Danon disease and related myopathies. J Neuropathol Exp Neurol 64: 513-522, 2005.
- 5) Sugie K, et al: Characterization of Danon disease in a male patient and his affected mother. Neuromuscul Disord 13: 708-711, 2003.
- 6) 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.
- 7) Arad M, et al: Glycogen storage diseases presenting as hypertrophic cardiomyopathy. N Engl

平成 24 年度 班会議プログラム

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業

希少難治性筋疾患に関する調査研究班
(H24-難治(難)一般-028)

「 IBM分科会 」
H24年度 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 25 年 2 月 9 日(土) 14:30~17:15

会 場 東北大学病院 東病棟 4 階 第 5 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) / 7453 (医局直通)

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、三部 美津恵

〒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 14:30～14:35 研究代表者 青木 正志

封入体筋炎に関する班員研究発表 14:35～16:10

Session I 14:35～15:35 座 長 青木正志

1. 本邦における封入体筋炎の臨床像 : 自験例18例の検討 (14:35～14:50)

研究協力者代表 : 山下 賢

所 属 : 熊本大学 神経内科

研究協力者 : ○堀 寛子(ほり ひろこ)1)、山下 賢1)、本田 省二1)、平原 智雄1)、渡邊 聖樹1)、山下 太郎1)、前田 寧1)、安東 由喜夫1)

研究協力者所属 : 1) 熊本大学 神経内科

2. 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 (14:50～15:05)

研究協力者代表 : 樋口 逸郎

所 属 : 鹿児島大学 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)、樋口 逸郎1)、藤崎 なつみ1)、橋口 昭大1)、白石 匡史1)、東 桂子1)、末原 正人1)、高嶋 博1)

研究協力者所属 : 1) 鹿児島大学 神経内科・老年病学

3. 封入体筋炎に対するIVI B療法の有効性の検討 (15:05～15:20)

研究協力者代表 : ○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 : 高 真守1)、宇本 麻衣子1)、伊東 秀文1)

研究協力者所属 : 1) 和歌山県立医科大学 神経内科

4. 封入体筋炎組織における selenoprotein N1 の免疫組織学的検討 (15:20~15:35)

研究協力者代表：日下 博文

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：○中野 智 (なかの さとし)1)、中村 聖香1)、太田 真紀子1)、日下 博文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

コーヒーブレイク

15:35~15:55

Session II 15:55~17:10

座 長 西野一三

5. 封入体筋炎 update と希少難治性筋疾患研究班の方向性 (15:55~17:10)

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)、堅山 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)、北嶋 康雄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)、村田 颯也7)、山下 賢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

17:10~17:15

研究代表者

青木 正志

