

## 日本国内における Danon 病患者の臨床病理学のおよび遺伝学的検討

研究分担者 杉江 和馬<sup>1)2)</sup>  
研究協力者 江浦 信之<sup>1)</sup> 上野 聡<sup>1)</sup> 西野 一三<sup>2)</sup>

1) 奈良県立医科大学 神経内科  
2) 国立精神・神経医療研究センター疾病研究第一部

### 研究要旨

Danon病は稀少な自己貪食空胞性ミオパチー（AVM）の代表疾患で、ライソゾーム関連膜蛋白2型（LAMP2）の原発性欠損により引き起こされる。病態や発症機序は未解明な部分が多い。今回、全国実態調査を行い、臨床の特徴や合併症、治療状況を明らかにした。集計結果から、Danon病13家系28例（男性16例、女性12例）を確認した。Danon病はX連鎖性優性遺伝で、発症年齢は男性10代、女性30代で、死亡年齢は男性20代、女性40代であった。男性患者ではミオパチー、知的遅滞、心筋症を3主徴とするが、女性では心筋症のみを呈した。男女とも死因は心不全であった。心電図ではWPW症候群が高頻度にみられた。ブロッカーを中心とした投薬加療は多くの症例で行われ、ペースメーカー埋込 6例、心臓移植 1例で施行された。生検筋で筋鞘膜の性質を有する特異な自己貪食空胞（AVSF）がみられた。遺伝子解析では全例でLAMP-2変異を示し、発端者の約1/2がde novo変異であった。本研究で、新規を含めDanon病患者 28例を確認し、本邦で初めてDanon病患者の実態を明らかにした。心筋症は予後を規定する重要な因子であった。今後、Danon病の診療ガイドライン作成を目指す。

### A. 研究目的

Danon病は、原因遺伝子としてライソゾーム関連膜蛋白2型（lysosome-associated membrane protein-2: LAMP-2）が2000年に初めて発見され（Nishino I, et al. Nature, 2000）さらに、われわれにより世界に先駆けて初めて臨床病型について報告された（Sugie K, et al. Neurology, 2002）。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 sarco-

lemmal features）を特徴とする稀少な筋疾患である。

この疾患特異性の高いAVSFを有する筋疾患をわれわれは自己貪食空胞性ミオパチー（AVM）として、臨床病態について研究してきた。AVMのもう一つの代表疾患である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、近年、原因遺伝子としてライソゾーム内蛋白であるVMA21が同定さ

れた。その他、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。

われわれは、平成21年度に、厚生労働科学研究費補助金「自己貪食空胞性ミオパチー研究」班 ( 研究代表者 杉江和馬 ) の研究助成を得て、Danon病、XMEAを含めたAVMの診断基準を世界で初めて作成した。平成22 - 23年度は、われわれが作成した診断基準を踏まえて、専門医や関連施設を通じて全国でのAVM患者の実態について疫学調査を行った。

平成24年度、本研究班において、AVMの全国調査の集計結果を精査し、本疾患の臨床的特徴について解析した。今回、平成25年度は、Danon病の新規患者を見出し、本邦でのDanon病患者の臨床的および筋病理学的、遺伝学的特徴を解析した。

## B. 研究方法

平成21年度にAVM研究班で作成したDanon病の診断基準を踏まえ、平成22 - 24年度に日本神経学会 ( 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本邦での実態調査を行い、Danon病が疑われる一部の症例では、ダイレクトシーケンス法によるLAMP-2遺伝子解析を実施した。その集計結果を整理し、臨床的特徴や合併症について見出した。今年度は、新規患者を含め、臨床情報の整理と生検筋での筋病理学的特徴を解析した。

( 倫理面への配慮 )

AVM患者において行われた筋病理学的解析、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していただいて、研究を遂行した。

## C. 研究結果

全国47都道府県の合計2,617施設のうち、1,409施設から回答を得た ( 回収率 54% )。全アンケートを集計した結果、Danon病は、12家系27例を確認した。今年度に新たに15歳女性患者1家系1例を見出し、本邦でのDanon病患者は、13家系28例 ( 男性患者16例、女性患者12例 ) となった。

Danon病はX連鎖性優性遺伝で、男性患者ではミオパチー、知的遅滞、心筋症を3主徴とするが、女性では心筋症のみを呈した。男性患者13例を集計した結果、ミオパチーと心筋症は全例に認められ、知的遅滞は6例 ( 46% ) にみられた。心筋症のうち、肥大型心筋症が 10例 ( 77% )、拡張型が 2例 ( 15% )、混合型が 1例 ( 8% ) であった。心電図ではWPW症候群が高頻度にみられ、その他異常Q波、AVブロックを認めた。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。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、死因は心不全であった。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、1例で根治療法である心臓移植が施行され

ていた。遺伝子解析ではLAMP-2変異を示し、発端者の約1/2がde novo変異であった。

筋病理学的解析から、AVMの診断に生検筋での特徴的な自己貪食空胞：AVSFの筋病理所見は必要不可欠である。また、AVMの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。但し、本所見はDanon病では認めることはなく、Danon病以外のXMEAや先天性AVMなどで特徴的に認めることから、Danon病と他の臨床病型を区別する重要な所見と考えられる。

#### D. 考察

Danon病は超希少な筋疾患で、これまで病態や病因について未解明で、本邦でのDanon病患者の実態についても不明であった。このため、平成21年度に、Danon病の疾患概念の確立のため、われわれは世界で初めて診断基準を作成した。そして、平成22 - 24年度に、本邦での実態を明らかにするため、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。今年度は、新たなDanon病患者を見出し、集計結果を精査した。

Danon病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Danon病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。今年度、当研究班において、Danon病の診断基準を再精査し、一部修正を行った。

今回明らかとなった現在施行されている治療法について再検討を行い、将来の治療

法開発に向けての研究が必要である。そして、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求められる。さらに、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。加えて、超稀少疾患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。

#### E. 結論

Danon病の臨床病理学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。本邦で初めてDanon病患者の実態を調査し、新規を含め患者28例を確認した。心筋症は予後を規定する重要な因子であった。Danon病は超稀少疾患であり、今後、診療ガイドライン作成を目指す。

#### F. 健康危険情報

該当なし

## G. 研究発表

ーの臨床病理学的検討．第 54 回日本  
神経学会総会、東京、2013 年 5 月．

### 1. 論文発表

- 1) Sato T, Hayashi YK, Oya Y, Kondo T, Sugie K, Kaneda D, Houzen H, Yabe I, Sasaki H, Noguchi S, Nonaka I, Osawa M, Nishino I. DNAJB6 myopathy in an Asian cohort and cytoplasmic/nuclear inclusions. *Neuromuscul Disord*, 2013; 23(3): 269-276.
- 2) Kataoka H, Saeki K, Kobayashi Y, Kiriya T, Sugie K, Ueno S. Predictors of outcomes in acyclovir-treated limbic encephalitis. *J Infect*, 2013; 66(2): 201-205.
- 3) 杉江和馬．ライソゾーム膜の異常：ダノン病．神経症候群 III（第 2 版） - その他の神経疾患を含めて - ．日本臨床 2014 年．（印刷中）

### 2. 学会発表

- 1) Sugie K, Eura N, Kobayashi Y, Sawa N, Ueno S. Clinicopathological and neuroradiological features of myopathy associated with antibodies to signal recognition particle (SRP). The 12th European Congress of Internal Medicine, Prague, Czech, October 2-5, 2013.
- 2) 杉江和馬、江浦信之、小林恭代、澤 信宏、形岡博史、上野 聡．抗 SRP 抗体陽性ミオパチーの臨床病理学のおよび神経放射線学的検討．第 54 回日本神経学会総会、東京、2013 年 5 月．
- 3) 江浦信之、杉江和馬、小林信彦、正畠良悟、桐山敬生、上野 聡．モルフェア（限局性強皮症）を伴ったミオパチ

## 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