

厚生労働科学研究委託費  
難治性疾患等実用化研究事業(難治性疾患実用化研究事業)  
委託業務成果報告

遺伝性ミオパチーの次世代型統合的診断拠点形成

4. 病理・画像所見解析

業務主任者 石山 昭彦 国立精神・神経医療研究センター病院 小児神経診療部 医師  
西野一三 国立精神・神経医療研究センター神経研究所 疾病研究第一部部長

**研究要旨**

遺伝性ミオパチーには多くの病型が存在する。遺伝学的に未診断の例は未だ多く存在するが次世代シーケンサーを用いた遺伝子解析技術の進歩により、これまで未診断だった例の遺伝子変異が同定されるようになってきた。新規遺伝子の変異では遺伝子型と表現型の妥当性を評価する必要があるが、筋病理さらには骨格筋画像や脳画像所見は表現型として有用な情報となりうる。そのため臨床情報や筋レポジトリに加え、骨格筋画像や脳画像を統合的に蓄積し管理することは重要であり、これらを適切に評価することで新たな疾患概念の確立に寄与する可能性がある。今年度は画像登録にあたっての体制整備を行い、遺伝学的未診断例の遺伝性ミオパチー47例の骨格筋画像、ミトコンドリアミオパチー12例の脳画像の集積を行った。また、本プロジェクトの中で同定された早期呼吸障害を伴う遺伝性ミオパチー(Hereditary myopathy with early respiratory failure: HMERF)14家系17例の筋病理所見の再検討を行い、necklace cytoplasmic bodyが感度・特異度ともに極めて高い優れた病理学的マーカーであることが分かった。

**A. 研究目的**

遺伝性ミオパチーには多様な病型が存在するが、これまでは主に筋病理所見にもとづいた診断がなされてきた。近年、次世代遺伝子解析の技術の進歩により、これまで遺伝学的に未診断だった例の変異が、既知あるいは新規を含め多く同定されるようになってきた。そのため現時点でも遺伝子型にもとづいた疾患名称が用いられるなど、疾患概念自体のパラダイムシフトが生じている。遺伝子型と表現型の相関を適切に評価することはその混乱を回避することのみならず、疾患名称や疾患概念の確立に重要な要素となる。

本研究では次世代遺伝子解析によって得られた遺伝子型と表現型の相関を評価するための表

現型評価ツールとして、筋レポジトリとそれに伴う臨床情報に骨格筋ならびに脳画像を加え、画像情報の統合的な管理、評価を行う体制整備を構築する。また、遺伝子異常が明らかとなった疾患について筋病理所見ならびに画像所見を再検討することで、遺伝子型・表現型の相関を確立することを目的とする。

**B. 研究方法**

骨格筋および脳画像の管理については、(独)国立精神・神経医療研究センター脳病態統合イメージングセンター(IBIC; Integrative Brain Imaging Center)で開発したWeb上での画像登録、閲覧が可能なシステム(IBISS; Integrative Brain Imaging Support System)を用いた。こ

れは IBIC が独自に開発した臨床放射線画像登録に特化したオンラインサポートシステムで、厳重なセキュリティーのもと、研究に必要な画像情報、臨床情報を共有できるオンライン上の仮想空間である。これを用いることで将来的に多施設からの画像登録を視野に入れることが可能となる。

IBISS 内での遺伝性ミオパチー画像登録フォームを作成し、2005 年 1 月以降に当センターで精査を行った症例で、遺伝学的未確定なミオパチー症例の骨格筋画像、ミトコンドリアミオパチーの脳画像の登録を行った。

また、本プロジェクトの中で同定された早期呼吸障害を伴う遺伝性ミオパチー (Hereditary myopathy with early respiratory failure: HMERF) 14 家系 17 例の筋病理所見の再検討を行った。

#### (倫理面への配慮)

本研究において使用するすべてのヒト検体から得られた情報はいずれも疾患の確定診断のために筋病理、生化学、免疫学的ならびに遺伝子レベルでの解析が必要でありかつ患者および家族もこれを希望し、患者および家族の了解を得た上で採取した組織 (生検・剖検筋、皮膚、血球など) を用いて得られたものであり、かつ (独) 国立精神・神経医療研究センター倫理委員会承認された所定の承諾書を用いて、患者あるいはその親権者から遺伝子解析を含む研究使用に対する検体の使用許可 (インフォームド・コンセント) を得たものである。遺伝子解析に関しては「ヒトゲノム解析に関する共通指針」を遵守した上で施行されたものである。これら情報を使用するに当たってはプライバシーを尊重し、匿名化した上で使用する。

また骨格筋画像において得られた情報も、「疫学調査研究に関する倫理指針」に準じて行われ、本研究では個別のインフォームド・コンセントを得ることは計画していないが、インフォームド・コンセントを得ずに本研究を実施可能とする根拠は、得られた検査所見は過去に診断や経過観察等診療のために得られた診療録情報の一部であり、本研究のために新たに資料や情報収集をすることはなく、疫学研究の倫理指針 (平成 19 年 8 月 16 日全部改正) の「第 3 インフ

ォームド・コンセント等 1. 研究対象者からインフォームド・コンセントを受ける手続等」の「(2) 観察研究を行う場合、[2] 人体から採取された資料を用いない場合 イ. 既存資料のみ用いる観察研究の場合」に該当することにあたり、同倫理委員会でも承認が得られている。

### C. 研究結果

遺伝性ミオパチーでの IBISS 画像登録にあたっての倫理申請を行い承認を得て、遺伝性ミオパチー画像登録フォームを作成した。今年度は遺伝学的未診断例の遺伝性ミオパチー 47 例の骨格筋画像と、ミトコンドリアミオパチー 12 例の脳画像の集積を行った。今後は、次世代遺伝子解析で得られた遺伝子情報をもとに、表現型評価ツールとして筋病理とあわせて骨格筋画像や脳画像所見との相関を解析する。

HMERF については、筋病理所見を再検討した結果、cytoplasmic body が筋線維内でネックレス状に配列する所見 (necklace cytoplasmic body と命名) が感度 82%、特異度 99% と極めて優れた筋病理学的マーカーであることが明らかとなった。

### D. 考察

遺伝性ミオパチーの骨格筋画像では、遺伝子型と表現型が明らかな例のなかで、疾患特異性の高い筋罹患分布の特徴が知られており、骨格筋画像における筋選択性として知られている。とくに単一遺伝子が原因である病型では明瞭な筋選択性を認める。本研究では、次世代遺伝子解析によって得られた遺伝子型の表現型を確認する目的で、筋病理や画像所見を組み合わせて表現型との相関の統合的理解を深めることを第一の目的にしている。しかし遺伝学的に未診断例のなかの画像を見ると類似の所見を認める群があり、画像集積が進み症例蓄積が増え、データ管理が整うと、同様の所見を呈する表現型の一群の分類から候補遺伝子を絞り込める可能性が出てくる。そのためには多くの画像登録が必要であり、今後は他施設からの筋病理診断例のレポジトリ 蓄積にあわせた画像登録が望まれる。画像登録を単施設から複数施設への登録システムへ発展し、筋レポジトリ と関連付けられる画像集積を行うには、撮像条件等の統一な

ど検討課題は残るものの今後、重要であると考えられる。

HMERF については、過去の筋病理標本の再検討の結果、極めて優れた筋病理学的マーカーを同定することができた。筋病理所見は数多くあるものの、高度の疾患特異性を有する所見は数えるほどしかなく、今回の同定は極めて有意義であると考えられる。

## E. 結論

遺伝性ミオパチーでの骨格筋画像、脳画像登録システムを構築した。今後、次世代遺伝子解析で得られた遺伝子情報をもとに、遺伝子型と表現型相関について解析を行い新たな疾患概念の確立を目指す。また、筋レポジトリ との関連付けを想定した他施設からの登録システムも課題である。

HMERF については、necklace cytoplasmic body が高度の疾患特異性を有する新たな病理学的マーカーであることを見いだした。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Uruha A, Hayashi YK, Oya Y, Mori-Yoshimura M, Kanai M, Murata M, Kawamura M, Ogata K, Matsumura T, Suzuki S, Takahashi Y, Kondo T, Kawarabayashi T, Ishii Y, Kokubun N, Yokoi S, Yasuda R, Kira JI, Mitsuhashi S, Noguchi S, Nonaka I, Nishino I. Necklace cytoplasmic bodies in hereditary myopathy with early respiratory failure. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. [Epub ahead of print]

Kubota K, Saito Y, Ohba C, Saito H, Fukuyama T, Ishiyama A, Saito T, Komaki H, Nakagawa E, Sugai K, Sasaki M, Matsumoto N. Brain magnetic resonance imaging findings and auditory brainstem response in a child with spastic paraplegia 2 due to a PLP1 splice site mutation. *Brain Dev.* 37(1):158-162, 2015

Okubo M, Fujita A, Saito Y, Komaki H, Ishiyama

A, Takeshita E, Kojima E, Koichihara R, Saito T, Nakagawa E, Sugai K, Yamazaki H, Kusaka K, Tanaka H, Miyake N, Matsumoto N, Sasaki M. A family of distal arthrogyrosis type 5 due to a novel PIEZO2 mutation. *Am J Med Genet A*. [Epub ahead of print]

### 2. 学会発表

石山昭彦、湯浅正太、本橋裕子、竹下絵里、齋藤貴志、小牧宏文、中川栄二、須貝研司、佐々木征行：脊髄性筋萎縮症における臨床病型とF波の多様性．第44回日本臨床神経生理学会学術大会、福岡、11/19-11/21.2014

湯浅正太、石山昭彦、齋藤 祐子、齋藤貴志、齋藤義朗、小牧宏文、中川栄二、須貝研司、佐々木征行：多趾症を伴い、進行性運動障害を呈した11歳男性例．第55回日本神経病理学会総会学術研究会、東京、6/5-6/7.2014

Mana Higashihara, Masahiro Sonoo, Akihiko Ishiyama, Yu Nagashima, Haruo Uesugi, Madoka Yoshimura Mori, Miho Murata, Shigeo Murayama, Hirofumi Komaki: Quantitative analysis of surface EMG for pediatric neuromuscular disorders. American association of neuromuscular & electrodiagnostic medicine 61st Annual Meeting, Savannah, October 29-November 1, 2014

Mariko Okubo, Akihiko Ishiyama, Hirofumi Komaki, Eri Takeshita, Takashi Saito, Yoshiaki Saito, Eiji Nakagawa, Kenji. Sugai, Yukiko K. Hayashi, Ichizo Nishino, Masayuki Sasaki: Selectivity patterns on lower limb skeletal muscle imaging in patients with nemaline myopathy. 19th international congress of the world muscle society, Berlin, Germany, October7- October 11, 2014

Shinpei Baba a, Satoko Takanoha, Aihiko Ishiyama, Hirofumi Komaki, Eri Takeshita, Hirofumi Imaizumi, Yuji Abe, Mariko Kobayashi, Yusuke Kumazawa, Masayuki Sasaki:

Association between resting energy expenditure and body weight change in patients with Duchenne muscular dystrophy. 19th international congress of the world muscle society, Berlin, Germany, October 7-October 11, 2014

#### **H. 知的財産権の出願・登録状況**

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし