

特定疾患制度と封入体筋炎

研究協力者：森 まどか¹⁾

共同研究者：大矢 寧¹⁾ 村田 美穂¹⁾

1) 国立精神・神経医療研究センター病院 神経内科

A：研究目的

封入体筋炎（IBM）は平成 27 年 1 月から難病法の指定を受けた。難治性疾患等政策研究事業では、難病患者の疫学調査に基づいた実態把握、客観的診断基準・重症度分類の確立、エビデンスに基づいた診療ガイドライン等の確立、診断基準・重症度分類・診療ガイドライン等の普及および改訂などを行い、難病の医療水準の向上を図ることを目的としている。IBM 患者の難病指定が、上記の目的を果たしうるか検討する。

B：研究方法

当院通院中の確定診断された IBM 患者が用いている特定疾患制度を調べ、認定が平成 27 年 1 月以前の場合は指定難病病名の変更があったかどうか検討した。

（倫理面への配慮）特になし

C：研究結果

当院に通院中の 17 名の患者で、当院で診療を主に担当している患者 12 名について調査を行った。指定難病を受けている患者 11 名、受けていない患者 1 名、難病疾患名は皮膚筋炎/多発筋炎（PM）9 名、封入体筋炎 2 名、特定

疾患なしが 1 名であった。平成 27 年 1 月以降新規認定を受けた患者 2 名のうち 1 名は IBM で提出、もう 1 名は PM であった。平成 26 年 12 月以前にすでに難病に認定されていた 9 名の患者では認定病名は PM であり、平成 27 年以降封入体筋炎に変更したものは 1 名のみだった。

D：考察

IBM に関しては、現在の難病制度登録では、IBM として登録されている患者データが疫学研究に利用しうる正確なデータ供給源になり得ないことが危惧される。すなわち、①軽症かつ経済的な助成を必要としない患者は登録制度を利用しない、②軽症かつ経済的な助成を必要とする患者は PM として登録される、③重症かつ過去にすでに PM として登録された患者は IBM として再登録し直すメリットが医師・患者双方にないため行われない、という現状がある。

また、PM として登録が容易な理由は、PM の登録基準が、徒手筋力テストが MMT 4 の部位が一つでもあればよいのに対して、IBM では Barthel Index 85 点以下、つまり IBM の場合は独歩不能ないし日常で介助が必要なレ

ベルまでの進行がないと認定されないからと
考えた。類似疾患で助成基準が疾患によって
異なるのは公平性の面でも再考する余地があ
る。

E：結論

難治性疾患等政策研究事業が患者の医療費助
成のみを目的とするのか、研究に耐えうる科
学的正確性を求めるのか、今一度検討する必
要があると考えた。

F：健康危険情報

特になし

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. Nishikawa A, Mori-Yoshimura M, Segawa K, et
al.: Respiratory and cardiac function in japanese
patients with dysferlinopathy. Neuromuscul
Disord 2016 Mar; 53(3): 394-401.

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

特になし

封入体筋炎における Glutathione peroxidase 1/2 陽性封入体

研究協力者：日下 博文¹⁾

共同研究者：隠岐 光彬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

A：研究目的

封入体筋炎では、セレン含有蛋白の異常の有無について selenoprotein N (SelN) 以外ほとんど研究されておらず、今回検討を行った。

B：研究方法

数種類のセレン含有蛋白分布を、封入体筋炎 2 例について免疫組織化学的に検討したところ、Glutathione peroxidase (GPx) 1/2 に封入体形成がみられた。そこで、封入体筋炎患者 7 例と対照例 21 例（正常 2 例、他の筋炎 7 例、ミトコンドリア病 6 例、神経原性筋萎縮症 4 例、筋ジストロフィー 2 例）の生検筋組織を用い、GPx1/2 について免疫組織化学的に検討した。

（倫理面への配慮）全例神経筋疾患の診断目的で、文書同意取得の上筋生検を行い、検体を研究に用いることにも個別に同意を得ている。

C：研究結果

封入体筋炎では台形や地図状の GPx1/2 陽性封入体を一部の筋線維に認めた。連続切片で確認すると、封入体はエオジン好性で、トリ

クロームで濃染し、いわゆる硝子様であった。また、一部の筋線維では、細かい陽性顆粒のび漫性あるいは地図状の分布を認めた。正常対照例において GPx1/2 は陰性であった。他の筋炎では、再生線維や変性線維に細かい陽性顆粒のび漫性あるいは地図状の分布をみとめたが、封入体状の陽性反応はみられなかった。神経原性筋萎縮症の萎縮筋線維、ミトコンドリア病、筋ジストロフィーでは、陽性沈着物を認めなかった。ただし target formation の内部は陽性であった。

D：考察

GPx は活性中心にセレンを有する酵素で、抗酸化作用を担っている。筋炎における再生線維や変性線維では、炎症による活性化酸素種の発生があり、それを処理するために GPx1/2 の発現が亢進しているものと思われる。

E：結論

封入体筋炎では、GPx1/2 が凝集し、酵素活性を発揮できないため、発生した活性化酸素種の解毒ができないなどの機序が考えられるが、正確な封入体形成機序やセレン代謝との関係

については今後の検討が必要である。

F : 健康危険情報

特になし

G : 研究発表

1 : 論文発表

S Iida, M Nakamura, R Wate, S Kaneko,
H Kusaka

Successful treatment of paroxysmal tonic
spasms with topiramate in a patient with
neuromyelitis optica.

Multiple sclerosis and related disorders
4(5):457-459 2015

M Oki, S Hori, S Asayama, R Wate,
S Kaneko, H Kusaka

Early-onset parkinson's disease
associated with chromosome 22q11.2
deletion syndrome.

Internal medicine 55(3):303-305
2016

2 : 学会発表

S Nakano, M Matsumoto, R Kanki,
H Morihata, M Oki, H Kusaka.

Ser403-phosphorylated p62/SQSTM1 in
sporadic inclusion body myositis.

第 56 回神経学会学術集会 2015.5 月 新潟

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

次世代シーケンサーを用いた封入体筋炎のミトコンドリア異常の検索

研究協力者：樋口逸郎¹⁾

共同研究者：平松 有²⁾、橋口昭大²⁾、岡本裕嗣²⁾、松浦英治²⁾、高嶋 博²⁾

1) 鹿児島大学医学部保健学科理学療法学専攻 基礎理学療法学講座

2) 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 神経内科・老年病学

A：研究目的

IBM では筋病理にて他の炎症性筋疾患よりミトコンドリア異常が高頻度にみられることから病態に関与している可能性が考えられている。病態の解明のため、当科の IBM 症例のミトコンドリア異常について評価、検討を行った。

B：研究方法

2004 年から 2013 年までに当科で孤発性の IBM と診断された 15 例(平均年齢 71 歳, 男 8 例 女 8 例)を対象とし、筋病理の所見の他、ミトコンドリア DNA(mtDNA)を Long range PCR と次世代シーケンサー(Next Generation Sequencing ; NGS)を用いて点変異や欠失の有無の評価を行った。

(倫理面への配慮) 筋生検を施行する際に、全例文書による同意・署名を取得した。同時に筋疾患における研究に検体を利用することに文書で同意・署名を得ている。

C：研究結果

筋病理では CCO 欠損が 8 例、CCO 欠損と RRF が 1 例、CCO 欠損と SDH 濃染像が 4 例にみられ、既報告の同程度のミトコンドリア

異常の所見がみられた。また mtDNA の Long range PCR では 10 例(67%)に欠失がみられ、多重欠失も 6 例(40%)にみられた。NGS を用いた mtDNA の検索では、“common deletion”として知られている 8469-13447 の欠失が 5 例みられた他、IBM で既報告の 548-4442 欠失が 2 例、8636-16073 欠失が 5 例にみられた。これらの欠失は他の炎症性筋疾患の症例にはみられなかった。その他にも様々な欠失がみられ、12 例(80%)については何かしら共通の欠失がみられた。点変異はみられなかった。

D：考察

IBM 症例の多くにミトコンドリア異常がみられた。NGS を用いた mtDNA 欠失の検索は Long range PCR よりも感度を高くすることができる可能性があるが、加齢の影響も考えられ、病的意義については同年齢の正常対照との比較が今後必要である。

E：結論

IBM 症例では既存のミトコンドリア病と同じ mtDNA 欠失がみられる症例もあった。特に多重欠失例については、欠失の原因となる

ような核遺伝子の検索を行い、更なる病態解明に繋げていきたいと考えている。

F：健康危険情報

なし

G：研究発表

1：論文発表

なし

2：学会発表

第15回日本ミトコンドリア学会年会
(2015年11月19日・20日 福井)

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

中條西村症候群と IBM の臨床像・筋病理像の比較

研究協力者：村田顕也¹⁾

共同研究者：綾木孝²⁾、金澤伸雄³⁾、漆葉章典⁴⁾、西野一三⁴⁾、
大村浩一郎⁵⁾、杉江和馬⁶⁾、笠木伸平⁷⁾、上野聡⁶⁾、古川福実³⁾、
伊東秀文¹⁾、漆谷真¹⁾、高橋良輔²⁾

1) 和歌山県立医大 神経内科 2) 京都大学神経内科 3) 和歌山県立医大 皮膚科 4) 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 5) 京都大学 膠原病内科 6) 奈良県立医科大学 神経内科 7) 神戸大学医学部
附属病院 検査部

A：研究目的

中條西村症候群はプロテアソームのサブユニットの $\beta 5i$ をコードする PSMB8 遺伝子の変異によっておこり、封入体筋炎との類似した病理像を呈する例が報告されている。これらの疾患の類似点と相違点を臨床像、筋病理像において比較検討を行った。

B：研究方法

遺伝子検査によって PSMB8 遺伝子の変異が確認されている症例 1 例の凍結ブロックと症例 2 例のパラフィンブロック検体を用いて、HE 染色と免疫染色を行った。

（倫理面への配慮）

患者へは病理サンプル取得時に研究に用いられることを説明したうえでサンプルを採取している。

C：研究結果

中條西村症候群の症例の中には、IBM に類似した筋病理像を呈する症例があり、鑑別の点から重要と考えた。また、タンパク沈着の程度は、炎症細胞や、空胞の程度と関連していた。一方で、炎症の程度や、空胞の有無は今回の検討症例や、既報告でも、症例によっても異なっていた。

D：考察

プロテアソームの障害は IBM でも想定されており、中條西村症候群はプロテアソーム障害によって、同様な病理像を呈しうることは、炎症と変性の関係を知る上でも重要な所見と考えた。

E：結論

これらの筋病理所見が、病態を反映したものなのか、2 次的なものなのかや、IBM との病態の共有の有無については、症例の蓄積が重要

と考えた。

なし

F：健康危険情報

標本はいずれも過去に既に採取されたものであり、本研究による患者への侵襲性はない。

G：研究発表

1：論文発表

①Honjo Y, Ayaki Tら Increased GADD34 in oligodendrocytes in Alzheimer's disease. Neurosci Lett. 2015 Aug 18;602:50-5.

② Uchida T, Tamaki Y, Ayaki T ら CUL2-mediated clearance of misfolded TDP-43 is paradoxically affected by VHL in oligodendrocytes in ALS. Sci Rep. 2016 Jan 11;6:19118.

2：学会発表

① 第 56 回日本神経学会, Takashi Ayaki, Hidefumi Ito, Osamu Komure ら
Cinico-pathologic study of autopsied familial ALS cases with optineurin mutation, 2015(H27)/5/22, 新潟

②第 56 回日本神経病理学会

綾木孝、伊東秀文、小牟禮修ら、
Optineurin 遺伝子にヘテロ接合 E478G 変異を認めた家族性 ALS の一剖検例
, 2015(H27)/6/4, 福岡

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

孤発性封入体筋炎における抗 NT5C1A 抗体の病因論的意義の検討

研究協力者：山下 賢

共同研究者：俵 望、張 霄、興梠 舞、松尾淳一、道鬼つかさ、
松尾圭将、中根俊成、安東由喜雄

熊本大学大学院生命科学研究部 神経内科学分野

A：研究目的

封入体筋炎（sIBM）は高齢者に頻発する進行性筋疾患であるが、今日まで有効な治療法はなく、数年で寝たきりになる難治性疾患である。特異的な診断方法はなく、臨床症状や筋病理所見、電気生理検査所見より総合的に診断されるため、確定診断の時点で既に進行期に達していることも少なくない。現在筋肥大や分化を抑制するマイオスタチン経路を阻害するアクチビン受容体Ⅱ型モノクローナル抗体が治療候補として検討されているが、早期診断と治療効果判定に有用なバイオマーカーの開発が不可欠と考えられる。sIBM の炎症性筋疾患としての側面における新たな発見として、2013 年に Larman ら¹⁾、Pluk ら²⁾ の 2 つの異なるグループより sIBM 患者血清において Cytosolic 5'-nucleotidase 1A (NT5C1A) に対する自己抗体が存在するとの報告がなされた。Larman ら¹⁾ は Dot blot assay 法を用いた抗体測定を行い、カットオフ値を 10IU と定めた場合の sIBM 診断の感度は 34%、特異度は 98% であると報告した。抗 NT5C1A 抗体測定はその特異性の高さから sIBM の診断に非常に有用である可能性がある。しかし本抗体が病

原性を有するか否かは未解明である。

本研究の目的は、より診断感度が高いと考えられる Cell-based assay 法を用いて、sIBM を含む各種神経筋疾患患者における抗 NT5C1A 抗体の陽性率を明らかにすることと、本抗体陽性 sIBM 患者の臨床的特徴を解明すること、本抗体の病原性について培養細胞を用いて検討することである。

B：研究方法

1) sIBM を含む各疾患における抗 NT5C1A 抗体測定

sIBM 患者 67 例、炎症性筋疾患 75 例（多発性筋炎 36 例、皮膚筋炎 31 例、壊死性ミオパチー 8 例）10 例、非炎症性筋疾患性のミオパチー 41 例、筋膜炎 1 例、自己免疫疾患（SLE、シェーグレン症候群）15 例、神経原性筋萎縮疾患 18 例、健常者 6 例の計 223 例の血清について、Cell-based assay 法を用いて抗 NT5C1A 抗体の定性的評価を行い、sIBM の診断における感度、特異度の検討を行った。

Cell based assay 法は COS7 細胞に GFP 標識 NT5C1A 発現ベクターを遺伝子導入後、一次抗体に患者および健常者血清、二次抗体に

Alexa594 標識抗ヒト IgG 抗体を用い、蛍光顕微鏡観察にて定性的に評価した。

2) 抗 NT5C1A 抗体陽性 sIBM 例および陰性 sIBM 例での臨床像比較

抗体陽性群と抗体陰性群について、男女比、発症年齢、初発症状、嚥下障害の有無、膝進展>股屈曲、手指屈曲>肩外転、合併症の有無（自己免疫疾患、HTLV-I 抗体、HCV 抗体、HIV 抗体）、血清 CK 値、針筋電図における急性脱神経所見の有無、呼吸機能(%VC、%FVC)、IBMFRS スコア、治療反応性（IVIg、ステロイド）に関して臨床像の比較を行った。

3) 抗 NT5C1A 抗体の病原性評価

抗 NT5C1A 抗体陽性患者および同抗体陰性健常者より IgG を抽出し、ヒト横紋筋肉腫細胞である RD 細胞の培地中にそれぞれ 7 mg/ml の濃度で添加し、i) MTS アッセイによる細胞生存性、ii) LC3 および p62 などのオートファジー関連蛋白の発現を免疫染色およびウェスタンブロットにて比較した。

（倫理面への配慮）

本研究の実施にあたっては、熊本大学大学院生命科学研究部等疫学・一般研究倫理委員会で審査を受け、承認された（倫理第 937 号）。

C：研究結果

1) sIBM を含む各疾患における抗 NT5C1A 抗体測定（図 1）

sIBM 患者 67 症例のうち、24 症例が抗 NT5C1A 抗体陽性であった（陽性率 35.8%）。他の炎症性筋疾患では、多発性筋炎が 36 例中 5 例（陽性率 13.9%）、皮膚筋炎が 31 例中 4 例（陽性率 12.9%）、抗 SRP 抗体陽性ミオパチーを含む壊死性ミオパチーが 8 例中 2 例（陽性率 25.0%）で抗体陽性であった。我々の検討では、筋膜炎 1 例、自己免疫疾患（SLE、シェーグレン症

候群）15 例、神経原性筋萎縮（運動ニューロン疾患など）18 例、健常コントロール 6 例はいずれも抗体陰性であった。sIBM 診断における抗 NT5C1A 抗体測定の感度は 35.8%、特異度は 91.7%であった。sIBM と他の炎症性筋疾患、あるいは神経原性筋萎縮との鑑別において、特異度はそれぞれ 85.3%と 100%であった。

図 1

抗 NT5C1A 抗体の陽性率

平成 28 年 1 月 22 日現在

疾患	検体数	陽性例	陽性率 %
sIBM	67	24	35.8
多発性筋炎	36	5	13.9
壊死性ミオパチー	8	2	25.0
皮膚筋炎	31	4	12.9
その他のミオパチー	41	2	4.9
筋膜炎	1	0	0
自己免疫疾患 (SLE、シェーグレン)	15	0	0
神経原性筋萎縮 (MND 他)	18	0	0
健常者コントロール	6	0	0
計	223	37	

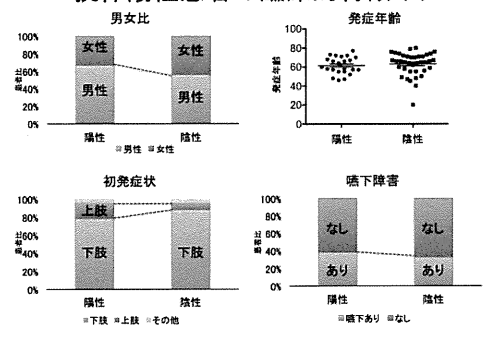
sIBM と sIBM 以外 特異度: 91.7%
sIBM とその他の炎症性筋疾患 特異度: 85.3%
sIBM と神経原性筋萎縮 特異度: 100%

2) 抗 NT5C1A 抗体陽性 sIBM 例および陰性 sIBM 例での臨床像比較

男女比については、抗体陽性群で男性の比率が高い傾向が見られた。発症年齢について両群で有意差はみられなかったが、初発症状は抗体陽性群で上肢発症の頻度が高く、わずかに嚥下障害合併の頻度が高かった（図 2）。

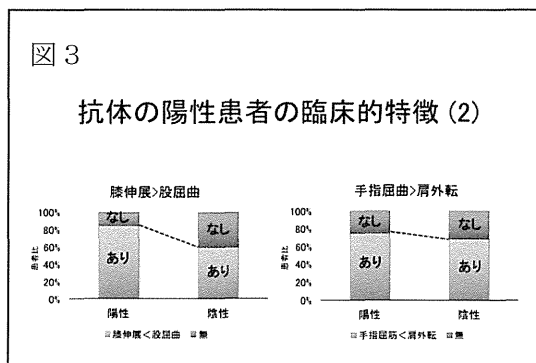
図 2

抗体陽性患者の臨床的特徴 (1)

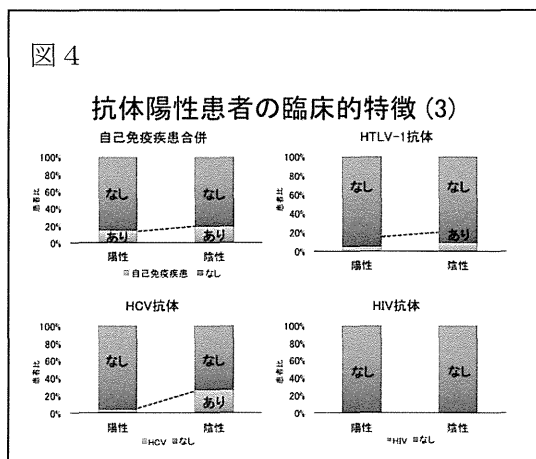


罹患筋の分布に関しては、抗体陽性群にお

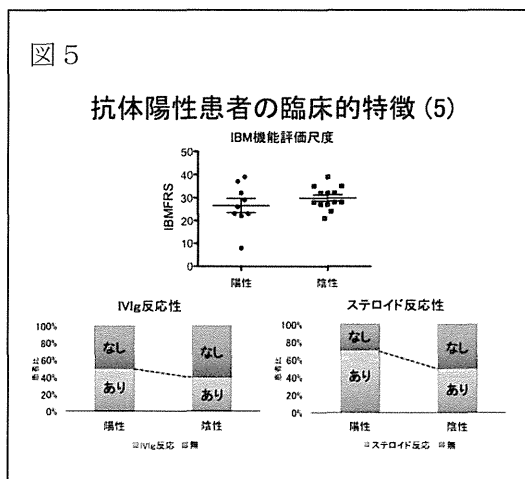
いて膝進展>股屈曲優位に障害される症例および手指屈曲>肩外転優位に障害される症例の頻度が高かった(図3)。



合併症の有無に関しては、抗体陽性群では自己免疫疾患の合併率、HTLV-I 抗体陽性率、HCV 抗体陽性率いずれも低い傾向にあった(図4)。血清 CK 値、針筋電図における急性脱神経所見の有無、呼吸機能(%VC、%FVC)に関しては、両群に有意差はみられなかった。



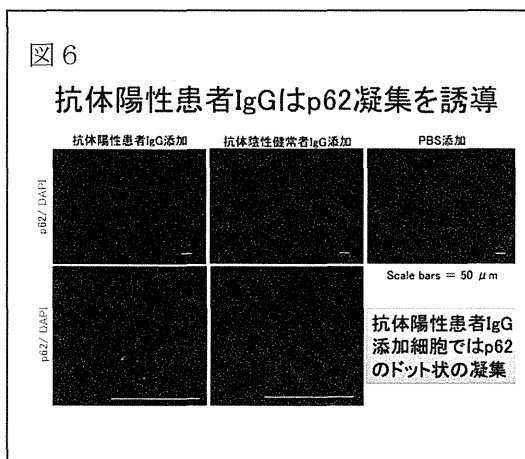
機能評価尺度である IBMFRS スコアは、抗体陽性群でわずかに低値、すなわちより重症である一方、IVIg やステロイドに対する治療反応性は抗体陽性群で高い傾向がみられた(図5)。



3) 抗 NT5C1A 抗体の病原性評価

はじめに抗 NT5C1A 抗体陽性患者および同抗体陰性健常者より IgG を抽出し、RD 細胞培地中にそれぞれ 7 mg/ml の濃度で添加した。添加後 24 時間および 48 時間後に、MTS アッセイによる細胞生存性を評価したが、明らかな細胞毒性は見出されなかった。

次に p62 抗体による免疫染色を行ったところ、抗体陽性患者 IgG 添加細胞では p62 のドット状の凝集が見られた(図6) また p62 および LC3 抗体によるウェスタンブロットでは、抗体陽性患者 IgG 添加細胞において p62 の発現増加と LC3-I/II 比の上昇が見られた。



D : 考察

1. 抗 NT5C1A の感度・特異度

我々は Cell based assay 法を用いて、各種疾患における抗 NT5C1A 抗体測定を行った。

Cell based assay 法は、抗アクアポリリン 4 抗体測定においては ELISA 法よりも感度が高いことが示されている³⁾。本研究での抗 NT5C1A 抗体測定の sIBM 診断における感度、特異度はそれぞれ 35.8%、91.7%となり、dot blot assay を用いた Larman ら¹⁾、免疫沈降法を用いた Pluk ら²⁾の既報告の感度、特異度と同程度であり、診断に有用である可能性が示された。一方、Greenberg らは sIBM 患者血清中には IgG 型抗 NT5C1A 抗体のみでなく、IgA、IgM 型抗体も存在すること、IgG、IgM、IgA 型の 3 つのサブタイプの抗 NT5C1A 抗体測定の併用により sIBM 診断感度を 76%まで高めることができることを報告している⁴⁾。今後 sIBM の診断精度向上に対する抗 NT5C1A 抗体測定の有用性を確立するために、IgG、IgM、IgA 各クラスの測定を含め、各種検査法毎の感度・特異度の比較が重要と考えられる。さらに今後、血清希釈による半定量的な抗体価測定も計画している。

2) 抗 NT5C1A 抗体陽性 sIBM 例および陰性 sIBM 例での臨床像比較

これまで抗 NT5C1A 抗体陽性症例と陰性症例の臨床症状の相違については、十分に解析されていない。Goyal ら⁵⁾によると、sIBM 25 例中 9 例で同抗体が陽性であり、抗体陽性群では 6 分間歩行距離は同等であるものの起立に長時間を要し、車椅子や歩行器の使用頻度が高く、MRC 筋力スコアはより低く、嚥下障害の合併頻度が高く、努力性肺活量が低く、顔面筋の罹患頻度が高いことが報告されている。

我々の検討でも嚥下障害や IBMFRS における重症度に関しては同様の傾向を示しているが、努力性肺活量については有意差が無く、より多数例での解析が不可欠と考える。

3) 抗 NT5C1A 抗体の病原性評価

現時点で、抗 NT5C1A 抗体の病原性については未解明である。我々の先行研究では、NT5C1A および筋萎縮や蛋白分解経路の双方と関連が報告されている活性型 AMP activated kinase (P-AMPK) の発現量を抗体陽性と陰性例で比較したところ、抗体陽性例で蛋白発現量が高い傾向がみられた。Kulkarni らは NT5C1A の発現抑制が AMPK を活性化させると報告しており⁶⁾、また P-AMPK は筋萎縮を誘導するマイオスタチンの発現を上昇させるとの報告もある⁷⁾。また AMPK はオートファジーを負に制御する mTOR を抑制することが知られている。すなわち NT5C1A の機能低下や発現量低下は P-AMPK を介して筋萎縮や蛋白分解経路に関連する可能性があると考えられる。今後、抗 NT5C1A 抗体陽性患者から抽出した IgG をマウスに接種することにより、Passive transfer による病態再現の有無を検討する予定である。

E : 結論

抗 NT5C1A 抗体測定は、sIBM 診断において感度 35.8%、特異度 91.7%と有用である可能性が示された。同抗体陽性患者は、嚥下障害合併、膝伸展>股屈曲障害が顕著、HCV および HTLV-1 抗体陰性、治療反応性良好の傾向がみられた。また抗体陽性患者 IgG を添加した横紋筋肉腫細胞で細胞毒性は見られなかったが、LC3-I / II の比上昇および p62 発現増加、NT5C1A 発現低下が認められた。抗 NT5C1A 抗体は、オートファジーを主とする蛋白分解経路の障害を誘導することによって、sIBM の病

態に関与する可能性が示された。

参考文献

- 1) Larman HB, et al. Cytosolic 5'-nucleotidase 1A autoimmunity in sporadic inclusion body myositis. *Ann Neurol.*, 73, 408-18 (2013).
- 2) Pluk H, et al. Autoantibodies to cytosolic 5'-nucleotidase 1A in inclusion body myositis. *Ann Neurol.*, 73, 397-407 (2013).
- 3) Waters PJ, et al. Serologic diagnosis of NMO: a multicenter comparison of aquaporin-4-IgG assays. *Neurology*, 78, 665-71 (2012).
- 4) Greenberg SA. Cytoplasmic 5'-nucleotidase autoantibodies in inclusion body myositis: Isotypes and diagnostic utility. *Muscle Nerve*, 50, 488-92 (2014).
- 5) Goyal N, et al. Seropositivity for NT5c1A antibody in sporadic inclusion body myositis predicts more severe motor, bulbar and respiratory involvement. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015 Apr 9. pii: jnnp-2014-310008. doi: 10.1136/jnnp-2014-310008. [Epub ahead of print]
- 6) Kulkarni SS, et al. Suppression of 5'-nucleotidase enzymes promotes AMP-activated protein kinase (AMPK) phosphorylation and metabolism in human and mouse skeletal muscle. *J Biol Chem.*, 286, 34567-74 (2011).
- 7) Das AK, et al. AMP-activated protein

kinase stimulates myostatin expression in C2C12 cells. *Biochem Biophys Res Commun.*, 427, 36-40 (2012).

F : 健康危険情報

なし

G : 研究発表

1 : 論文発表

- 1) Yamashita S., et al. Clinicopathological features of the first Asian family having vocal cord and pharyngeal weakness with distal myopathy due to a *MATR3* mutation. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.*, 41, 391-398 (2015).
- 2) Hori H., et al. A carrier with de novo mutation in the dystrophin gene whose myopathic symptoms became seriously progressive after pregnancy and delivery. *Muscle Nerve*, 52, 913-914 (2015).
- 3) Yamashita S., Ando Y. Genotype-phenotype relationship in hereditary amyotrophic lateral sclerosis. *Transl. Neurodegener*, 4, 13 (2015).

2 : 学会発表

- 1) Yamashita S., et al. Analysis of the pathogenesis of vocal cord and pharyngeal weakness with distal myopathy. 20th International Congress of the World Muscle Society, Oct 2, 2015, Brighton Dome, Brighton, England.
- 2) Tawara N., et al. A single center analysis of the clinicopathological

- | | |
|--|---|
| <p>findings of anti-cytosolic 5'
-nucleotidase 1a antibody-positive
sporadic inclusion body myositis. 20th
International Congress of the World
Muscle Society, Oct 1, 2015, Brighton
Dome, Brighton, England.</p> <p>3) Doki T., et al. Phenotype analysis of
transgenic mice expressing mutant
PABPN1. 20th International Congress of
the World Muscle Society, Oct 1, 2015,
Brighton Dome, Brighton, England.</p> <p>4) Nakajou Y., et al. Influence of
mesenchymal stem cell on STAT
signalling pathway in muscle satellite
cell. 20th International Congress of
the World Muscle Society, Oct 1, 2015,
Brighton Dome, Brighton, England.</p> <p>5) <u>Yamashita S.</u>, et al. Analysis of the
pathogenesis in muscular degeneration
due to a MATR3 mutation. 第56回日本
神経学会総会, May 20, 2015, 新潟.</p> <p>6) Tawara N., et al. Analysis of
anti-NT5C1A antibody-positive
sporadic inclusion body myositis. 第
56回日本神経学会総会, May 20, 2015, 新
潟.</p> <p>7) 松尾圭将ほか. アデノ随伴ウイルスベク
ターを用いた変異 Matrin 3 発現マウスモ
デル作成. 第56回日本神経学会総会,
May 22, 2015, 新潟.</p> <p>8) 道鬼つかさほか. 変異型 PABPN1 過剰発現
マウスの表現型の解析. 第56回日本神経
学会総会, May 22, 2015, 新潟.</p> <p>9) 山元康寛ほか. 筋特異的 TDP-43 トランス
ジェニックマウスの変性筋内蛋白の網羅
的解析. 第56回日本神経学会総会, May</p> | <p>22, 2015, 新潟.</p> <p>H : 知的所有権の取得状況 (予定を含む)</p> <p>1 : 特許取得</p> <p>なし</p> <p>2 : 実用新案登録</p> <p>なし</p> <p>3 : その他</p> <p>なし</p> |
|--|---|

下腿三頭筋エコー輝度の解離により孤発性封入体筋炎と 炎症性筋炎とを鑑別できる

研究協力者：梶龍兒

共同研究者：野寺裕之、松井尚子、高松直子、森敦子、寺澤由佳、
島谷佳光、大崎裕亮、丸山サラディーニ恵子、和泉唯信

徳島大学病院 神経内科

A：研究目的

孤発性封入体筋炎（sporadic inclusion body myositis: s-IBM）は治療に難渋することが多い。s-IBM では手指屈筋と大腿伸筋が特徴的に障害されるが、多発性筋炎（polymyositis: PM）や皮膚筋炎（dermatomyositis: DM）との鑑別は必ずしも容易ではないため、効果に乏しいステロイド療法を漫然と受ける可能性がある。筋生検にても s-IBM に特徴的な封入体を認めないことがあることから、両者を鑑別できる新規検査法が求められている。また、機器性能の改善により筋エコーが神経・筋疾患の診断や予後評価に用いられてきている。s-IBM に特徴的な筋エコー所見が得られるかにつき、同一画面上で容易に比較が可能な下腿と前腕の各 2 筋を用いて DM/PM と比較した。

B：研究方法

本研究は徳島大学病院臨床研究倫理委員会において承認された。研究実施による利益と不

利益に対して説明を行ったのちインフォームドコンセントを取得した。s-IBM 患者と PM/DM 患者はそれぞれの診断基準を満たした者とし、神経筋疾患を持たない正常コントロールを加えた 3 群を対象とした。GE Healthcare 社の LOGIQ7 エコー機器と 11Hz のリニア型プローブを用いて下腿三頭筋（内側腓腹筋とヒラメ筋）および前腕筋（深指屈筋と尺骨手根屈筋）を描出した。(1) 臨床情報を与えられていない 3 名が revised Heckmatt スケールを用いて筋エコー輝度を 0（正常）から 4（高度の輝度上昇）の評価を行った（主観的評価）、(2) 画像処理ソフトウェアを用いて楕円形関心領域の輝度ヒストグラムを作成した（客観的評価）。

C：研究結果

被験者数は各群 11 名で性差はなかったが、PM/DM 群は他 2 群より有意に若年であった。エコー輝度の主観的評価と客観的評価は正の相関を示した。客観的評価では、s-IBM 群で

は内側腓腹筋がヒラメ筋より、また深指屈筋が尺側手根屈筋より有意に高輝度だったが、PM/DM 群と正常コントロール群では筋間輝度差に乏しかった。内側腓腹筋とヒラメ筋のエコー輝度差を用いることで s-IBM 群と PM/DM 群を感度 72.7%, 特異度 100%で鑑別できた。

D : 考察

s-IBM において下腿三頭筋内で筋エコー輝度が解離する原因は不明であるが、腓腹筋は II 型筋線維が主体、ヒラメ筋は I 型筋線維が主体であることが背景にあると考えられる。つまり s-IBM で II 型筋線維が中心に障害される可能性があるが、この仮説は Arnadottir ら (2004 年) が s-IBM において II 型筋線維のサイズが縮小し、I 型筋線維はむしろ肥大しているという病理学的報告と合致する。さらに、Parker ら (2009 年) は s-IBM において II 型筋線維の構成蛋白が特異的に消失していることを報告した。今回は画像所見における報告を行ったが、s-IBM の原因究明にも深く関連している可能性があり、経時的な傾向を調べるなど今後発展の可能性はある。

E : 結論

下腿三頭筋内の筋エコー輝度を対比することで、s-IBM と DM/PM の鑑別が可能であった。s-IBM 群では内側腓腹筋に選択的な筋組織の変性を示唆することから孤発性封入体筋炎の病因解明に寄与する可能性がある。

F : 健康危険情報

なし

G : 研究発表

1 : 論文発表

Nodera H, Takamatsu N, Matsui N, Mori A, Terasawa Y, Shimatani Y, Osaki Y, Maruyama K, Izumi Y, Kaji R. Intramuscular dissociation of echogenicity in the triceps surae characterizes sporadic inclusion body myositis. Eur J Neurol. in press 2016.

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

IV. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

発表者名	論文タイトル	発表誌	巻・号	ページ	出版年
Uruha A, Noguchi S, Hayashi YK, Tsuburaya RS, Yonekawa T, Nonaka I, Nishino I	Hepatitis C virus infection in inclusion body myositis: A case-control study.	Neurology	86(3)	211-217	2016
Uruha A, Noguchi S, Sato W, Nishimura H, Mitsubishi S, Yamamura T, Nishino I	Plasma IP-10 level distinguishes inflammatory myopathy.	Neurology	85(3)	293-294	2015
Nishino I, Carrillo-Carras co N, Argov Z	GNE myopathy: current update and future therapy.	J Neurol Neurosurg Psychiatry	86(4)	385-392	2015

発表者名	論文タイトル	発表誌	巻・号	ページ	出版年
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	86・5	483-489	2015
Suzuki S, Nishikawa A, Kuwana M, Nishimura H, Watanabe Y, Nakahara J, Hayashi YK, Suzuki N, Nishino I.	Inflammatory myopathy with anti-signal recognition particle antibodies: case series of 100 patients.	Orphanet Journal of Rare Diseases	13・10	61	2015

発表者名	論文タイトル	発表誌	巻・号	ページ	出版年
Nishikawa A, Mori-Yoshimura M, Segawa K, Hayashi YK, Takahashi T, Saito Y, Nonaka I, Krahn M, Levy N, Shimizu J, Kimura E, Goto J, Yonemoto N, Aoki M, Nishino I, Oya Y, Murata M.	Respiratory and cardiac function in Japanese patients with dysferlinopathy.	Muscle Nerve	53・3	394-401	2016
Yoshinaga H, Sakoda S, Shibata T, Akiyama T, Oka M, Yuan J-H, Takashima H, Takahashi MP, Kitamura T, Murakami N, Kobayashi K	Phenotypic variability in childhood of skeletal muscle sodium channelopathies.	Pediatr Neurol.	52・5	504-8	2015
高橋正紀	周期性四肢麻痺	今日の整形外科治療指針			印刷中
高橋正紀	周期性四肢麻痺	JMEDJ 治療法便覧 2016 ～私の治療～			印刷中