

本邦初の MSP5 型家系の臨床的解析

研究分担者 安東 由喜雄 熊本大学大学院生命科学研究部神経内科学

共同研究者 山下 賢¹、俵 望¹、原 健太郎¹

¹熊本大学大学院生命科学研究部神経内科学

研究要旨 我々は *matrin 3 (MATR3)* 遺伝子変異を有する多系統蛋白質症 5 型 (MSP5) 姉妹例を経験した。臨床症状は姉妹間で発症年齢、初発症状、声帯麻痺や呼吸筋麻痺の有無などが異なり、姉は運動ニューロン疾患様の症候を呈した。針筋電図検査では筋原性変化および慢性脱神経変化が混在する所見を認めた。筋病理では縁取り空胞を伴うミオパチー変化を認め、TDP-43 や p62、ユビキチンなど蛋白分解に参与する蛋白の凝集がみられる一方、運動ニューロン疾患様の病態を反映した神経原性筋萎縮が混在することを明らかにした。*MATR3* 変異は封入体ミオパチーのみならず、運動ニューロン疾患を含む多系統蛋白質症の表現型を呈する可能性がある。

A. 研究目的

多系統蛋白質症 (Multisystem proteinopathy: MSP) は、中枢神経症状として前頭側頭型認知症 (FTD) や筋萎縮性側索硬化症 (ALS)、骨格筋症状として封入体ミオパチー、骨症状として骨 Paget 病を種々の程度で合併する疾患であり、今日まで少なくとも 5 つの原因遺伝子が同定されている。

MSP5 型は、かつては声帯および咽頭麻痺を伴う遠位型ミオパチー (MPD2/VCPDM) と称されていたが、2009 年に本疾患の原因遺伝子である *matrin 3 (MATR3)* 遺伝子のミスセンス変異が家族性 ALS 症例の中に見出されたことから、本疾患を MSP の一型とする概念が提唱されている。さらに *MATR3* 遺伝子変異は、イタリアの家族性および弧発性 ALS 患者コホートにおいても少なからず見出されており、*MATR3* 変異が少なくとも ALS と封入体ミオパチー発症に共通して関与する可能性が推測されている。

我々は、*MATR3* 変異を有するアジア初の MSP5 家系を経験した。本研究の目的は、MSP5 型の 1 家系 2 症例について臨床的、放射線学的、電気生理学的、筋病理学的解析を行うことによって、その表現系を解明するとともに、筋病理学特徴につ

いて、他の縁取り空胞を伴うミオパチーと比較することにより、筋変性をもたらす病態を解明することである。

B. 研究方法

- 1) *MATR3* 変異を有する MSP5 型家系姉妹例について、臨床的および放射線学的、電気生理学的特徴、筋病理学的解析を行う。
- 2) MSP5 型 2 症例、眼咽頭筋ジストロフィー (OPMD) 1 症例、弧発性封入体筋炎 (sIBM) 3 症例の骨格筋生検組織を用いて、以下の抗体により免疫染色を行う。mouse anti-p62/SQSTM1 (1: 250; Medical & Biological Laboratories)、rabbit anti-*MATR3* (1: 250; Bethyl Laboratories)、rabbit or mouse anti-TDP-43 (1: 250; ProteinTech)、rabbit anti-ubiquitin (1: 200; Dako)

(倫理面への配慮)

本患者の遺伝子検索については、熊本大学医学部附属病院倫理委員会の承認を受けた。

C. 研究結果

- 1) MSP5 型の症例提示

症例1は44歳女性、右利きで、主訴は歩行困難であり、33歳から糖尿病の既往を有していた。現病歴は小学生の頃より徒競走が遅かったが、40歳より歩行速度が低下し、42歳より階段昇降困難および嚙下困難が出現し、44歳に右足関節痛を自覚し近医整形外科を受診した際に神経学的異常を指摘され、当院を紹介受診した。一般内科学的所見として身長149 cm、体重65 kgであり、頭頸部、胸腹部、四肢に特記すべき所見を認めなかった。神経学的所見として、脳神経に眼瞼下垂・眼球運動制限や顔面筋筋力低下、軟口蓋挙上不良、嚙下・構音障害、舌萎縮・線維束性収縮はみられなかった。運動系では両側母指球萎縮や凹足など遠位筋優位の筋萎縮を認め、徒手筋力テストでは頸屈3-、三角筋(5-, 5-)、腸腰筋(4, 4)、大腿四頭筋(4, 5-)、前脛骨筋(3+, 3+)、下腿三頭筋(4-, 4-)と下肢遠位筋主体の筋力低下がみられた。感覚系では四肢末梢で触痛覚が低下しており、反射は上肢減弱、膝蓋腱反射消失、アキレス腱反射保持しており、病的反射は認めなかった。また動揺性歩行を呈していた。

症例2は68歳女性、右利きで、症例1の異母姉であり、主訴は呼吸苦であった。先天性股関節亜脱臼、陈旧性漿液性網膜剥離の既往歴があった。現病歴として62歳より嚙下障害が出現、徐々に増悪し、64歳より構音障害と上肢遠位筋筋力低下が出現し、68歳より呼吸困難感が出現し他院で非侵襲的陽圧換気療法(NPPV)を開始され、原因精査の為、当院に転院した。一般内科学的所見として身長158 cm、体重48 kg、SpO2 88%と低下していたが、頭頸部、胸腹部、四肢に特記すべき所見は見られなかった。神経学的所見として、脳神経で左眼中心視野が欠損していたが、眼球運動制限や顔面筋筋力低下、軟口蓋挙上不良は見られなかった。嚙下障害および開鼻声・嘔声を呈し、口唇音、口蓋音を主とする構音障害を認めたが、舌萎縮や線維束性収縮はみられなかった。運動系では両母指球、小指球、第一背側骨間筋、両下肢全体に筋萎縮がみられ、徒手筋力テストでは三角筋(4-, 4-)、手根屈筋(5-, 5-)、手根伸筋(3+, 3)、腸腰筋(3-, 3+)、大腿四頭筋(5, 5)、前脛骨筋(4-, 5-)とびまん性に低下しており、感覚系では両下肢末梢に異常感覚を認めた。反射は上下肢とも消失しており、病的

反射は見られなかった。また動揺性歩行がみられた。

症例1および2の父は40歳頃から歩行障害が出現し、次第に嚙下障害、呼吸筋麻痺、四肢遠位筋筋力低下を認めており、また父方祖母は呼吸筋麻痺を呈していた。家族歴より遺伝性疾患を疑い、各種家族性ALSおよびCharcot-Marie-Tooth病遺伝子検査を行ったが変異はみられず、次世代シーケンサーによるエクソーム解析により、両症例においてMatrin 3 (MATR3) 遺伝子にc.254C>G (p.S85C)ヘテロ接合性変異を認めた。

症例1および2の検査所見を表1に記載する。前頭側頭型認知症や骨Paget病の合併を示唆する異常所見は見られなかった。

表1．症例1および2の検査所見

	症例1	症例2
CK (U/L)	241	81
ALP (U/L)	193	275
PaCO2 (Torr)	-	57.8
%FVC (%)	58.9	36.0
ECG	HR 84, SR	HR 96, SR
UCG	EF 69.7%、壁運動良好	EF 66.1%、壁運動良好
喉頭鏡所見	-	声帯の弓状変化 鼻咽腔閉鎖不全
神経伝導検査	軸索障害性多発感覚運動神経障害	軸索障害性多発運動感覚神経障害
針筋電図	筋原性および慢性脱神経変化の混在	筋原性および慢性脱神経変化の混在
下肢骨格筋MRI	大腿背側優位の脂肪変性を伴う萎縮	大腿背側優位の脂肪変性を伴う萎縮
筋生検	筋線維大小不同、脂肪変性、間質増生、縁取り空胞	軽度の大小不同、縁取り空胞、筋線維タイプ群化(神経原性変化混在)

2) MSP5型の筋病理解析 (表2)

MSP5型およびOPMD骨格筋では、sIBMと同様に、p62が蓄積していた。MSP5型において、p62が蓄積する筋線維では、MATR3蛋白が細胞質に局在し、核での染色性が失われる線維が確認された。一方、p62とMATR3は共局在を示さなかった。OPMDやsIBMの変性筋においても、MATR3蛋白が細胞質に局在する傾向が見られた。MSP5型においても、TDP-43の細胞質への蓄積が確認された。

表2. 筋病理解析のまとめ

	p62	MATR3	TDP-43	Ubiquitin
MSP5 症例1	++ (凝集)	+ (びまん性、核染喪失)	++ (凝集)	+ (びまん性)
MSP5 症例2	++ (凝集)	+ (びまん性、核染喪失)	± (びまん性)	+ (びまん性)
sIBM	++ (凝集)	± (びまん性)	++ (凝集)	+ (びまん性)
OPMD	++ (凝集)	± (びまん性)	++ (凝集)	+ (びまん性)

D. 考察

我々は MATR3 遺伝子変異を有する MSP5 型姉妹例を経験した。臨床症状は姉妹間で発症年齢、初発症状、声帯麻痺や呼吸筋麻痺の有無などが異なり、姉は運動ニューロン疾患様の症候を呈した。針筋電図検査では筋原性変化および慢性脱神経変化が混在する所見を認めた。筋病理では縁取り空胞を伴うミオパチー変化を認め、TDP-43 や p62、ユビキチンなど蛋白分解に関与する蛋白の凝集がみられる一方、運動ニューロン疾患様の病態を反映した神経原性筋萎縮が混在することを明らかにした。MATR3 変異は封入体ミオパチーのみならず、運動ニューロン疾患を含む多系統蛋白質症の表現型を呈する可能性がある。

筋病理学的解析では、MSP5 型の病態には他の

縁取り空胞を伴うミオパチーと同様に、蛋白分解機構や核機能の破綻の関与が示唆された。

E. 結論

本邦初の MSP5 型の 1 家系 2 症例を報告した。本疾患は、同一家系内でも症候が不均一であり、呼吸筋麻痺と末梢神経障害を併し運動ニューロン疾患様の症候を呈する可能性がある。さらに MSP5 型の病態には、他の封入体を伴うミオパチーと同様に、核機能とタンパク分解機構の障害が関与することが示唆された。

F. 健康危険情報

特記事項なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ishizaki M, Kedoin C, Ueyama H, Maeda Y, Yamashita S, Ando Y: Utility of skinfold thickness measurement in non-ambulatory patients with Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 27: 24-28, 2017.
- 2) Yamamoto F, Yamashita S, Kawano H, Tanigawa T, Mihara Y, Gono T, Ando Y: Meningitis and ventriculitis due to *Nocardia araoensis* infection. *Intern Med* 56: 853-859, 2017.
- 3) Nakahara K, Nakane S, Nakajima M, Yamashita S, Mori T, Ando Y: Effect of thymectomy for thymic atrophy in myasthenia gravis: A retrospective study on 93 patients. *J Neuroimmunol* 305: 182-185, 2017.
- 4) Tawara N, Yamashita S, Zhang X, Korogi M, Zhang Z, Doki T, Matsuo Y, Nakane S, Maeda S, Sugie K, Suzuki N, Aoki M, Ando Y: Pathomechanisms of anti-cN1A autoantibodies in sporadic inclusion body myositis. *Ann Neurol* 81: 512-525, 2017.
- 5) Ikenoshita S, Yamashita S, Sakamoto T, Misumi Y, Ando Y: Hemi-atrophy of tongue with contralateral hemiparesis in a patient with MADSAM. *J Clin*

Neurol 13: 422-423, 2017.

6) Yamashita S, Tawara N, Ando Y: Anti-NT5C1A autoantibodies for the diagnosis and study of the pathogenesis of sporadic inclusion body myositis. *Clin Exp Neuroimmunol* 8: 292-301, 2017.

7) Yamashita S, Nakama T, Ueda M, Honda S, Kimura E, Konagaya M, Ando Y: Tongue strength in patients with subacute myelo-optico-neuropathy. *J Clin Neurosci* 47: 84-88, 2018.

2. 学会発表

1) Yamashita S, et al: Dysregulation of CYLD is involved in the pathogenesis of sporadic inclusion body myositis. XXIII World Congress of Neurology, Kyoto, Japan, Sept 20, 2017.

2) Tawara N, Yamashita S, et al: Predominant atrophy in type 2 myofibers of sporadic inclusion body myositis with anti-cN1A autoantibody. XXIII World Congress of Neurology, Kyoto, Japan, Sept 20, 2017.

3) Yamashita S, et al: CYLD is a possible therapeutic target for sporadic inclusion body myositis. 22nd International Congress of the World Muscle Society, Saint Malo, France, Oct 4, 2017.

4) Tawara N, Yamashita S, et al: Establishment of novel autoimmune animal model for sporadic inclusion body myositis. 22nd International Congress of the World Muscle Society, Saint Malo, France, Oct 4, 2017.

5) Zhang Z, Yamashita S, et al: Mitochondrial analysis in wild-type TDP-43 transgenic mice mimicking sporadic inclusion body myositis. 22nd International Congress of the World Muscle Society, Saint Malo, France, Oct 4, 2017.

6) 山下 賢: 封入体筋炎における抗 cN1A 抗体 : 診断および病因的意義について. 第3回日本筋学会学術集会, 東京, 日本, Aug 5, 2017.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (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