

多系統蛋白質症（MSP）関連 *hnRNPA1* 変異を伴い 純粋封入体ミオパチーを呈した 2 家系の臨床・筋病理学的検討

研究分担者 青木正志 東北大学大学院医学系研究科 神経内科学分野

研究協力者 井泉瑠美子^{1,2}、割田 仁¹、池田謙輔¹、高橋俊明³、豎山真規¹、鈴木直輝¹、西山亜由美¹、城田松之⁴、舟山 亮⁴、中山啓子⁴、三橋里美⁵、西野一三⁵、新堀哲也²、青木洋子² ¹同神経内科学分野、²同遺伝医療学分野、³国立病院機構仙台西多賀病院、⁴細胞増殖制御分野、⁵国立精神・神経医療研究センター

研究要旨 常染色体優性遺伝形式を示す純粋封入体ミオパチー 2 家系の原因として多系統蛋白質症（MSP）関連 *hnRNPA1*, p.D314N 変異を見出した。筋封入体病理における RNA 恒常性破綻の関与が強く示唆された。臨床的に検索し得た範囲で本 2 家系に他臓器の罹患は明らかでなく、MSP3 の多様性を示していると考えられた。このような家系も含めた調査研究が必要である。

A. 研究目的

常染色体優性遺伝性封入体ミオパチー 2 家系における遺伝学的背景とその臨床像を明らかにする。

B. 研究方法

発端者および血縁者の協力を得て次世代シーケンサーを用いたエクソーム解析を行った。また、これら 2 家系中 4 名（各家系 2 名）の罹患者において、臨床所見、罹患筋分布、骨格筋病理所見等について比較検討を行った。

（倫理面への配慮）

本研究は東北大学大学院医学系研究科倫理委員会にて承認を得ており（「遺伝性筋疾患における遺伝子解析」（受付番号：2012-1-563））、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」を順守している。

C. 研究結果

1 家系から罹患者 4 名、非罹患者 2 名においてエクソーム解析を行った結果、罹患者のみに共通した新規バリエーションの中に、既報（Kim, *et al.* 2013）で家族性 ALS に見出されていた *hnRNPA1*, p.D314N へ

テロ接合性変異を検出、確認した。もう 1 家系 2 名の罹患者においても同一の変異をサンガー法にて確認した。2 家系 4 名の臨床症状は類似しており、40 歳代に下肢近位筋筋力低下、歩行障害で発症、約 10 年後には車椅子移動となった。一方、認知機能、心肺機能は発症 20 年後も正常に保たれ、球麻痺に至らず、錐体路徴候に欠け、骨関連症候も認めなかった。血清 CK は軽度上昇（512 ~ 1,065 IU/L）、骨関連マーカー正常、骨格筋単純 CT では共通して上腕二頭筋、大腿二頭筋、ヒラメ筋優位に脂肪変性が示唆された。生検筋病理では縁取り空胞を伴う筋原性変化を認めた。軽度の筋線維タイプ群化を認めたが、群萎縮はなく、明らかな神経原性変化とはいえなかった。1 例の多重蛍光免疫組織化学では主として萎縮筋線維に *hnRNPA1*、*hnRNPA2B1*、TDP-43 などの RNA 結合蛋白質、あるいは MSP1 関連分子 VCP の細胞質内凝集が明らかとなり、ユビキチン、p62 共陽性であった。

D. 考察

常染色体優性遺伝性封入体ミオパチーの 2 家系に *hnRNPA1* 変異を確認した。これら 2 家系の全身的评价において脳、脊髄、骨組織の罹患は明らかではなく、共に純粋封入体ミオパチーを呈してい

た。2 家系の罹患筋分布や筋組織病理は類似していたが、他の肢帯型筋ジストロフィー、遺伝性封入体ミオパチーとの明確な相違点もしくは特異的所見は見出されていない。類似家系の蓄積と遺伝子解析による確定診断が重要である。

hnRNPA1 変異は、現在まで中国、韓国、本邦から 5 つの変異が報告されており (Kim *et al.* 2013, Izumi *et al.* 2015, Liu *et al.* 2016, Naruse *et al.* 2018) いずれの変異も Gly-rich ドメイン上に分布している。臨床型においては、封入体ミオパチーと骨パジェット病合併の 1 家系 (Kim, *et al.* 2013) の他は、純粋 ALS としての報告であり、純粋封入体ミオパチーとしての報告は本 2 家系が唯一である。本報告は、MSP3 の臨床的多様性を示すとともに、他の純粋封入体ミオパチーにおいても変異 hnRNP 蛋白群による RNA 恒常性破綻が存在する可能性を示唆する。

E. 結論

純粋封入体ミオパチーを呈した MSP3 の 2 家系を報告した。今後も慎重な経過観察と神経病理学的検索が必要だが、MSP3 は家系内の罹患者に共通して封入体ミオパチーのみ、あるいは ALS のみという表現型を示す可能性があり、その臨床的多様性を加味した診断基準作成、診療体制構築が望まれる。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

なし