

VCP 遺伝子変異が陽性であった 4 家系の臨床像について

研究分担者 勝野雅央 名古屋大学大学院医学系研究科神経内科学

共同研究者 中村亮一¹、安藤孝志¹、原一洋¹、熱田直樹¹

¹名古屋大学大学院医学系研究科神経内科学

研究要旨 VCP 遺伝子変異は常染色体優性遺伝性の骨 Paget 病および前頭側頭型認知症を伴う封入体ミオパチー（inclusion body myopathy with Paget's disease of bone and frontotemporal dementia: IBMPFD）や家族性筋萎縮性側索硬化症(ALS)の原因遺伝子であることが明らかとなっているが、これまでに日本での報告例は少ない。VCP 遺伝子変異陽性であった 4 家系の臨床像を検討し、主に ALS、封入体ミオパチーを呈する症例を多く認めたと、末梢神経障害や失語症を呈した症例も認めた。VCP 遺伝子変異は同一遺伝子変異や同一家系内でも多彩な表現型を呈しうることが明らかとなった。

A. 研究目的

VCP 遺伝子変異は 2004 年に常染色体優性遺伝性の骨 Paget 病および前頭側頭型認知症を伴う封入体ミオパチー（inclusion body myopathy with Paget's disease of bone and frontotemporal dementia: IBMPFD）の原因遺伝子として報告され、2010 年に家族性筋萎縮性側索硬化症(ALS)の原因遺伝子であることが明らかとなった。他に痙性対麻痺、パーキンソン症候群、運動感覚性ニューロパチーなどの原因になりうるものが報告されているが、これまでに日本での報告例は少ない。VCP 遺伝子変異陽性であった 4 家系の臨床像を解析し、その多様性を検討することを目的とした。

B. 研究方法

2012 年から 2017 年にかけて名古屋大学医学部附属病院神経内科において経験した VCP 遺伝子変異陽性の ALS および封入体ミオパチー計 4 症例の発症年齢および臨床像について検討し、さらに家系内の発症者の有無や臨床像について追跡調査を行った。

（倫理面への配慮）

本研究は名古屋大学大学院医学系研究科生命倫理審査委員会で承認されている。遺伝子解析にあたっては、全例文書でのインフォームドコンセ

ントを得た。

C. 研究結果

家系1：発端者は43歳男性。3年で進行する近位筋優位の下肢筋力低下で神経内科受診した。CK値は軽度上昇しており、針筋電図では神経原性と筋原性変化が混在していた。右上腕二頭筋の筋生検ではrimmed vacuoleを認め、家系内に下肢の筋力低下による歩行障害を呈する症例を複数認めたことより、遺伝子解析を施行したところ、VCP遺伝子にp.Arg191Gln変異を認めた。従兄弟も42歳から下肢の筋力低下があり、筋生検にてrimmed vacuole・筋線維の大小不同を認め、遺伝性の肢帯型筋ジストロフィーと診断された。母親は53歳で下肢の筋力低下を発症し、神経伝導検査にてニューロパチーの所見を認めた。その後、別の従兄弟も53歳で両下肢遠位筋優位の筋力低下が出現し、1年後に神経内科受診。CK上昇を認め、下肢の深部腱反射は低下していたが、筋病理は神経原性変化の所見であった。その後、舌の萎縮や四肢の深部腱反射亢進が出現し、ALSと診断した。VCP遺伝子に同変異を認めた。

家系2：発端者は35歳女性。父親は性格変化、認知症を先行症状とするALSと診断されていた。右上肢の筋力低下で発症し、3ヶ月で頸部、四肢の筋力低下、舌のfasciculation、四肢深部腱反射亢進が

出現し、ALSと診断した。発症4ヶ月でNPPV導入、5ヶ月で人工呼吸器導入となった。VCP遺伝子にp.Arg155Cys変異を認めた。その後、兄が43歳で進行性の失語症を発症し、他院で加療されている。

家系3：発端者は63歳男性。父親は60歳代でALSを発症し、72歳で永眠されている。58歳時から右下肢の筋力低下が緩徐に進行し、転倒が頻回となった。さらに性格変化や無気力さ、反応の鈍さが目立つようになり、当院に精査入院となった。右下肢近位筋優位に四肢の筋力低下と筋萎縮、下顎反射亢進、Babinski徴候陽性であり、針筋電図でびまん性の脱神経所見を認めた。高次機能検査では前頭葉機能中心に全般性に機能低下を認め、ALS-FTDと診断した。VCP遺伝子に新規の病原性が疑われる変異を認めた。

家系4：発端者は58歳男性。4年の経過で進行する左下肢遠位筋優位の筋力低下があり、筋生検で封入体ミオパチーと診断した。父親、叔父、弟に同様の症状あり、VCP遺伝子にp.Ile126Phe変異を認めた。

D. 考察

VCP 遺伝子変異を認めた4家系の臨床像を解析した。主にALS、封入体ミオパチーを呈する症例を多く認めたが、同一家系内に末梢神経障害や失語症を呈した症例も認めた。VCP 遺伝子変異陽性例では、同一家系内でも多彩な臨床像を呈することが明らかとなった。

E. 結論

VCP 遺伝子変異を有する家系ではALSや封入体ミオパチーなど多彩な臨床像を呈する。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Tohnai G, Nakamura R, Sone J, Nakatochi M, Yokoi D, **Katsuno M**, Watanabe H, et al: Frequency and characteristics of the TBK1 gene variants in Japanese patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiol Aging*

64: 158.e15-.e19, 2018.

- 2) Yokoi S, Udagawa T, Fujioka Y, Honda D, Okado H, Watanabe H, **Katsuno M**, Ishigaki S, Sobue G: 3'UTR Length-Dependent Control of SynGAP Isoform $\alpha 2$ mRNA by FUS and ELAV-like Proteins Promotes Dendritic Spine Maturation and Cognitive Function. *Cell Rep* 20: 3071-3084, 2017.
- 3) Riku Y, Watanabe H, Mimuro M, Iwasaki Y, Ito M, **Katsuno M**, Sobue G, Yoshida M: Non-motor multiple system atrophy associated with sudden death: pathological observations of autonomic nuclei. *J Neurol* 264: 2249-2257, 2017.
- 4) Riku Y, Watanabe H, Yoshida M, Mimuro M, Iwasaki Y, Masuda M, Ishigaki S, **Katsuno M**, Sobue G: Pathologic Involvement of Glutamatergic Striatal Inputs From the Cortices in TAR DNA-Binding Protein 43 kDa-Related Frontotemporal Lobar Degeneration and Amyotrophic Lateral Sclerosis. *J Neuropathol Exp Neurol* 76: 759-768, 2017.
- 5) Endo K, Ishigaki S, Masamizu Y, Fujioka Y, Watakabe A, Yamamori T, Hatanaka N, Nambu A, Okado H, **Katsuno M**, Watanabe H, Matsuzaki M, Sobue G: Silencing of FUS in the common marmoset (*Callithrix jacchus*) brain via stereotaxic injection of an adeno-associated virus encoding shRNA. *Neurosci Res* 17: 30183-9, 2017.
- 6) Senda J, Atsuta N, Watanabe H, Bagarinao E, Imai K, Yokoi D, Riku Y, Masuda M, Nakamura R, Watanabe H, Ito M, **Katsuno M**, Naganawa S, Sobue G: Structural MRI correlates of amyotrophic lateral sclerosis progression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 88: 901-907, 2017.

2. 学会発表

- 1) 安藤孝志、上田美紀、中村亮一、中西浩隆、

川頭祐一、曾根淳、熱田直樹、後藤洋二、久留聡
真野和夫、**勝野雅央**: 病初期に遺伝性筋疾患との
鑑別を要した valosin-containing protein(VCP)関連
筋萎縮性側索硬化症の 1 例. 第 147 回日本神経学
会東海・北陸地方会, 名古屋、Mar 11, 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