

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））

**多系統蛋白質症(MSP)の疾患概念確立および  
診断基準作成、診療体制構築に関する研究班  
(H29-難治等(難)-一般-001)**

**平成 29 年度 研究班会議プログラム・抄録集**

**研究代表者： 熊本大学大学院生命科学研究部 神経内科学**

**山下 賢**

**日 時 平成 30 年 2 月 2 日(金) 15:20 ~ 16:20**

**会 場 都市センターホテル 701 会議室**

**東京都千代田区平河町 2-4-1**

<https://www.rihga.co.jp/toshicenter/>

お願い：演題発表時間 10 分（発表 6 分、討論 4 分）

発表者はご自身の PC をご持参くださいますようお願いいたします。

研究班事務局：俵 望、原健太郎、奥村祐加

〒860-8556 熊本県熊本市中央区本荘 1-1-1

熊本大学大学院生命科学研究部 神経内科学

TEL 096-373-5893 FAX 096-373-5895

**開会挨拶および本研究班について**

15:20 ~ 15:35

**研究代表者 山下 賢****MSP に関する班員研究発表**

15:35 ~ 16:05

**座 長 木村 円(運営幹事)****1. VCP に変異を認めた当科 4 症例の臨床的検討 (15:35 ~ 15:45)**

研究分担者：木村 円

所 属：国立精神・神経医療研究センター トランスレーショナル・メディカルセンター  
臨床研究支援部研究協力者：藤本彰子(ふじもと あきこ)1)、川添僚也1)、森まどか1)、大矢 寧1)、  
林由起子2)、佐藤典子3)、西野一三4)、村田美穂1)、高橋祐二1)

研究協力者所属：1) 国立精神・神経医療研究センター 病院 神経内科

2) 東京医科大学病院 病態生理学

3) 国立精神・神経医療研究センター 病院 放射線科

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

**2. VCP 遺伝子変異が認められた 4 家系の臨床像 (15:45 ~ 15:55)**

研究分担者：勝野 雅央

所 属：名古屋大学大学院医学系研究科 神経内科

研究協力者：中村亮一(なかむら りょういち)1)、安藤孝志1)、原一洋1)、熱田直樹1)

研究協力者所属：1)名古屋大学大学院医学系研究科 神経内科

**3. 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 (15:55 ~ 16:05)**

研究分担者：青木 正志

所 属：東北大学 神経内科

研究協力者：○井泉 瑠美子(いずみ るみこ)1) 2)、割田 仁1)、池田謙輔1)、高橋俊明4)、  
豎山真規1)、鈴木直輝1)、西山亜由美1)、城田松之3)、舟山 亮3)、  
中山啓子3)、三橋里美5)、西野一三5)、新堀哲也2)、青木洋子2)

研究協力者所属：東北大学大学院医学系研究科 1)神経内科学, 2)遺伝医療学, 3)細胞増殖制御

4)国立病院機構仙台西多賀病院

5)国立精神・神経医療研究センター

**診断基準・疫学調査に関する総合討論**

16:05 ~ 16:17

**進行 山下 賢、木村 円**

**閉会挨拶**

**16:17 ~ 16:20 研究代表者 山下 賢**

## 【演題名】

**MSP 研究班の取り組みと本邦初の MSP5 型家系の臨床的解析**

## 【演者名】

氏名： 山下 賢(やました さとし)1)、俵 望1)、原健太郎1)、安東由喜雄1)

所属：1) 熊本大学大学院生命科学研究部 神経内科学

## 【目的】

封入体ミオパチーや骨 Paget 病に前頭側頭型認知症 (FTD)、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) を合併する遺伝性疾患は、病変部に蛋白凝集を伴う共通の病理像を呈するため、2013 年に VCP 関連多系統蛋白質症 (MSP) と呼ぶ疾患概念が提唱された。現在 5 つの原因遺伝子が同定されたが、本変異は単一臓器のみに発症する症例にも見出され、単一の遺伝子異常が中枢神経系から筋、骨を種々の程度で障害する。本疾患を適切に診断するためには、臨床評価に基づいた遺伝子検索が重要であり、それを規定する診断基準が不可欠である。本研究は厚労省希少難治性筋疾患に関する調査研究班と連携し、全国に潜在する患者を拾い上げ、全国規模の実態調査により本疾患の疫学・自然歴を解明し、疾患概念を確立するとともに本疾患の施策に必要な情報を提供することを目的とする。

## 【方法】

**1) MSP 診断基準と重症度分類の作成 (平成 29 年度)**

本疾患の原因遺伝子として、VCP (*Valosin-containing protein*) に加えて、*hnRNPA2B1* や *hnRNPA1*、*SQSTM1*、*MATR3* 遺伝子が同定されている。このような既知の遺伝子変異を有する症例を蓄積し、臨床症状を詳細に解析し表現型を解明することによって、効率的な診断を可能とする診断基準と重症度分類を作成する。

**2) MSP 診断体制の構築 (平成 29 年度)**

本疾患の診断には、筋病理や高次脳機能評価、画像解析などの臨床評価と共に、遺伝子検索が極めて重要である。本疾患における各種検査所見を解明すると同時に、次世代シーケンサーを用いてエクソームシーケンスを実施し、MSP が疑われる患者についてこれらの遺伝子を含むエクソームを包括的に検索する方法を確立し、効率的な診断体制を確立する。さらにこれらの手法を用いて、新規の本疾患の原因遺伝子の同定を目指す。

**3) MSP 患者の全国実態調査による臨床および疫学情報の収集 (平成 30 年度)**

臨床診断基準に基づいて遺伝子検索を含む包括的診断体制を提供することによって、国内に潜在的に存在する MSP 患者を発掘する。さらに厚労省希少難治性筋疾患に関する調査研究班と連携し、神経内科専門医を対象としたアンケート調査を実施することにより、全国規模の実態調査として本疾患の疫学・自然歴を解明する。

## 【結果および考察】

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、LC3 など蛋白分解機構に關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蓄積症の表現型を呈する可能性がある。

#### 【結論】

従来、MSP という疾患概念は確立しておらず、その明確な診断基準も定められていない。したがって、本研究により多臓器障害を呈する本疾患患者や、他の難病対策において疾患の重症度に応じた指定難病制度で死角となる軽症例の本疾患患者を発掘することが可能となる。本研究では、治療を目指した臨床試験を可能とする指定難病データベースの構築を最終目標と掲げており、国際的な疾患レジストリーと協調し、グローバル臨床開発のフィージビリティスタディや臨床試験参加者のリクルートなど新規治療法開発のための臨床研究基盤の実現に寄与することが期待される。

## 【演題名】

## VCP に変異を認めた当科 4 症例の臨床的検討

## 【演者名】

氏名： 藤本彰子 (ふじもと あきこ) 1)、川添僚也 1)、森まどか 1)、大矢 寧 1)、林由起子 2)、佐藤典子 3)、西野一三 4)、村田美穂 1)、木村 円 5)、高橋祐二 1)

所属： 1) 国立精神・神経医療研究センター 病院 神経内科

2) 東京医科大学病院 病態生理学

3) 国立精神・神経医療研究センター 病院 放射線科

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) 国立精神・神経医療研究センター トランスレーショナル・メディカルセンター  
臨床研究支援部

## 【目的】

当院で経験した VCP 遺伝子変異を認めた 4 症例の臨床症状を提示する。

## 【症例】

症例 1 は 60 歳男性。父と兄に類症。48 歳時に下肢脱力で発症。50 歳で筋生検施行され distal myopathy と診断された。遠位筋優位 (下肢>上肢) に筋力低下は進行し 56 歳時に杖歩行、57 歳時に短下肢装具作製、60 歳時から電動車いすを使用している。

症例 2 は 41 歳男性。家系に類症なし。32 歳時に下肢脱力で発症。近位筋優位に筋力低下は進行、36 歳時に前医で大腿四頭筋より筋生検施行され封入体筋炎と診断。ステロイドパルスにより一時的に上肢近位筋の筋力改善を認めた。その後ステロイド内服を開始したが副作用により中止した。その後、複数の病院でステロイドパルスをされたが徐々に効果を認めなくなった。37 歳時、当院で三角筋より筋生検施行。炎症細胞乏しく少数の壊死・再生線維を認め、縁取り空砲が散見された。38 歳時、上下肢の近位筋の筋力低下は進行していたが独歩可能。嚥下障害を自覚している。

症例 3 は 66 歳男性。家系に類症なし。40 歳台後半に上肢近位筋力低下で発症。59 歳時に下肢近位筋力低下を認め、64 歳時に近医受診し、CK 600 IU/L、筋ジストロフィーを疑われ当院を紹介受診。受診時、上下肢ともに近位筋優位の筋力低下を認めた。杖歩行は可能。口輪筋の筋力低下、翼状肩甲、胸鎖乳突筋の筋萎縮、座位 VC1.51L (%VC 43.1%) と肺機能低下を認めた。SAS もみられたため CPAP 導入。上腕二頭筋より筋生検施行。大小不同、間質開大、中心核 5%、縁取り空砲が散見された。65 歳時頃から呼吸苦がみられ、肺機能低下の進行が進行した (座位 VC 0.97L (27.7%) )。66 歳時、呼吸不全で死亡した。

4 例目は 43 歳女性。祖母は筋ジストロフィーの診断。32 歳時に腹圧性尿失禁で発症。35 歳頃から右下肢遠位筋の筋力低下が徐々に進行、37 歳頃から右上肢近位筋の筋力低下、その後左下肢、左上肢と進行した。39 歳から杖歩行。40 歳時に、両上下肢の近位筋優位の筋力低下と腱反射亢進、針筋電図にて急性脱神経所見を認めることから ALS と診断された。41 歳時、座位 VC2.01L (%VC 72%) と軽度の呼吸機能低下を認めた。42 歳頃から車いす使用、43 歳時に座位 VC1.39L (%VC50.5%) と呼吸機能低下進行し NPPV 導入、嚥下困難があり、胃瘻造設術施行した。

## 【結果および考察】

4 例とも VCP 遺伝子変異が確認され、ミオパチーもしくは運動神経病様の経過を呈した。以上の 4 症例について若干の考察を加えて報告する。

## 【演題名】

**VCP 遺伝子変異が認められた 4 家系の臨床像**

## 【演者名】

氏名： 中村亮一（なかむら りょういち）1)、安藤孝志 1)、原一洋 1)、熱田直樹 1)、  
勝野雅央 1)

所属：1) 名古屋大学大学院医学系研究科 神経内科

## 【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おり、多系統蛋白質症(multiple system proteinopathy:MSP)の概念も提唱されている。今回、VCP 遺伝子変異陽性であった 4 家系の臨床像を提示する。

## 【症例】

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。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。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。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。5 年の経過で右下肢の筋力低下が緩徐に進行。当院に精査入院し、ALS と診断。経過中に性格変化や無気力、反応の鈍さが目立つようになった。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。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。

## 【結果および考察】

VCP 遺伝子変異を認めた 4 家系の臨床像を提示した。主に ALS,封入体ミオパチーを呈する症例を多く認めたが、末梢神経障害や失語症を呈した症例も認めた。

## 【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。

## 【演題名】

**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**

## 【演者名】

氏名： 井泉 瑠美子(いずみ るみこ)1) 2)、割田 仁 1)、池田謙輔 1)、高橋俊明 4)、  
 豎山真規 1)、鈴木直輝 1)、西山亜由美 1)、城田松之 3)、舟山 亮 3)、中山啓子 3)、  
 三橋里美 5)、西野一三 5)、新堀哲也 2)、青木洋子 2)、青木正志 1)

所属：東北大学大学院医学系研究科 1)神経内科学, 2)遺伝医療学, 3)細胞増殖制御  
 4) 国立病院機構仙台西多賀病院  
 5) 国立精神・神経医療研究センター

## 【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。

## 【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。

## 【結果および考察】

2 家系の罹患者において、既報 (Kim, et al. 2013) では家族性 ALS に見出されていた hnRNPA1, p.D314N ヘテロ接合性変異を検出、確認した。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、骨関連症状も認めなかった。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 CT で上腕二頭筋、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。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。

## 【結論】

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 家系は共通して純粋封入体ミオパチーを呈しており、MSP3 の臨床的多様性が示唆される。