

中條-西村症候群と封入体筋炎の臨床病態・病理像の検討

研究分担者： 村田 顕也^{1,2)}

共同研究者： 森 めぐみ¹⁾、金澤 伸雄³⁾、国本 佳代³⁾、伊東 秀文¹⁾

1) 和歌山県立医科大学神経内科学講座

2) 和歌山県立医科大学教育研究開発センター

3) 和歌山県立医科大学皮膚科学講座

研究要旨

中條西村症候群（NNS）と封入体筋炎（IBM）において、筋症状を中心とした臨床症状や画像所見および、筋組織の病理学的特徴を比較検討した。

NNS と IBM はいずれも筋力低下の分布や同部位の MRI 所見に類似点がみられた。筋病理所見では、ユビキチン-プロテアソーム系に関連する染色では共通点がみられた一方で、選択的オートファジーに関連する染色では差異がみられた。これらの結果から、IBM ではユビキチン-プロテアソーム系のみならず選択的オートファジーにも異常をきたしている可能性が示唆された。

A：研究目的

中條-西村症候群（NNS）は、弛張熱や特徴的な皮疹を伴い、顔面・上肢を中心とした上半身のやせと、拘縮を伴う長く節くれ立った指趾を呈する、常染色体劣性遺伝疾患である。免疫プロテアソーム $\beta 5i$ サブユニットをコードする遺伝子の変異により発症し、プロテアソーム機能不全のためにユビキチン化・酸化蛋白が異常蓄積することで種々の症状を呈すると考えられている。

一方、封入体筋炎（IBM）は大腿四頭筋と深指屈筋に強い筋力低下、筋萎縮を特徴とする進行性の炎症性筋疾患である。発症原因として炎症、変性、異常蛋白の蓄積、オートフ

ァジーやプロテアソーム機能低下など様々な仮説が提唱されているが、明確な機序はまだ不明である。両疾患における臨床的、病理学的特徴を比較検討した。

B：研究方法

遺伝子検査によって PSMB8 遺伝子のホモ変異が確認されている 4 例の NNS 症例について、臨床所見（筋力低下、筋 MRI、血液データなど）を IBM の臨床像と比較した。さらに NNS 症例 2 例と IBM 患者の筋組織を用いて、HE 染色および免疫染色を行い比較検討した。

(倫理面への配慮)

各患者に対し、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サンプルを採取した。また、発表時には個人情報特定できない形で公開するよう配慮した。

C : 研究結果

臨床症状

NNS 患者 4 例はいずれも深指屈筋の筋力低下を認め、そのうち 3 例は大腿四頭筋の筋力低下もみられ、IBM の筋力低下の分布に類似していた。

さらに嚥下造影所見では、嚥下障害が顕著であった NNS1 例において、食道入口部開大障害が認められた (図 1)。これは IBM における嚥下障害のパターンと同様であった。

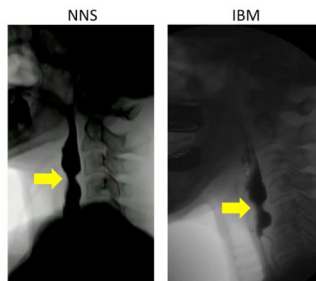


図 1 . NNS、IBM 症例の嚥下造影

MRI 所見

前腕 MRI では、4 症例全てにおいて深指屈筋の高信号変化が認められた (図 2)。さらに大腿 MRI では 4 例中 3 例で大腿四頭筋に T2WI で高信号変化を認めた。そのうち進行例であった 1 例では、大腿四頭筋に強い筋萎縮、脂肪変性も認められ (図 3) IBM に類似した所見であった。

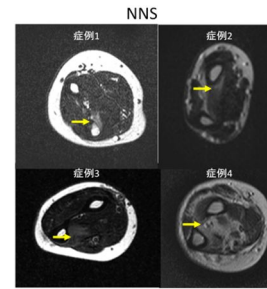


図 2 . NNS 症例の前腕 MRI (T2WI)

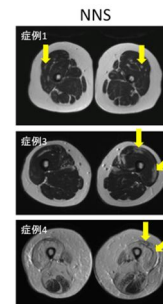


図 3 . NNS 症例の大腿部 MRI (T2WI)

病理所見

NNS、IBM のいずれの筋においても、rimmed vacuole、p62、Lys48-polyubiquitin、Lys63-polyubiquitin 陽性沈着物が認められた (図 4)。

さらに IBM 症例では rimmed vacuole に一致して p62 陽性沈着物、LC3 陽性沈着物が認められたが、NNS では p62 に比較し LC3 陽性沈着物は少なかった (図 5)。

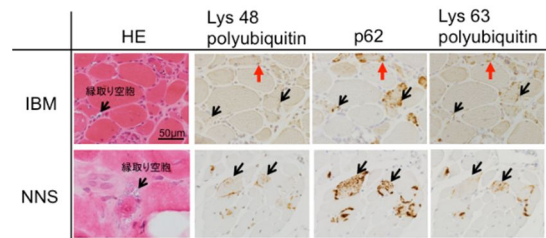


図 4 . NNS、IBM の生検筋における免疫染色

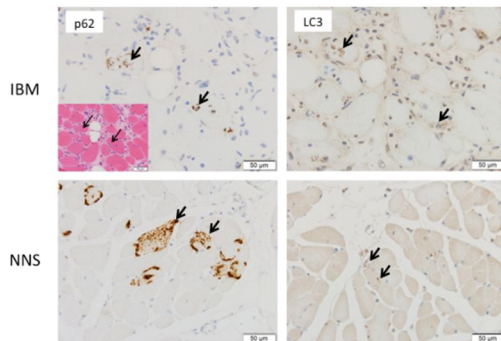


図 5 . NNS、IBM の生検筋における免疫染色

D : 考察

Lys48-polyubiquitin はプロテアソームを介した蛋白分解に参与する。一方 Lys63-polyubiquitin は蛋白結合ドメインとして機能し、シグナル伝達や DNA 修復に参与することが知られているが、p62, LC3 を介して選択的オートファジーにも参与することが判明している。

NNS で、選択的オートファジーが機能不全に陥っているという報告はこれまでなく、オートファジー機能が正常であると考えられるならば、NNS における p62、Lys63-polyubiquitin の沈着、プロテアソームを介した蛋白分解が行えず蓄積したユビキチン化蛋白を分解すべく、代償的に選択的オートファジー系が亢進して p62 および Lys63-polyubiquitin と結合した蛋白が増加している可能性が推測される (図 6)。

IBM において NNS と共通の病態機序が存在すると仮定すると、プロテアソームで分解されなかった過剰なユビキチン化蛋白を処理するため、選択的オートファジーにより代償すべく p62、Lys63-polyubiquitin 化蛋白が

増加していることが推測される。一方 NNS と比較して、IBM では rimmed vacuole に一致した LC3 陽性沈着物もみられたことから、ユビキチン化蛋白が LC3 と結合しオートファゴソームへ取り込まれた状態で過剰に沈着している可能性がある。このことから IBM では選択的オートファジーにも機能異常を有している可能性が推測される (図 7)。

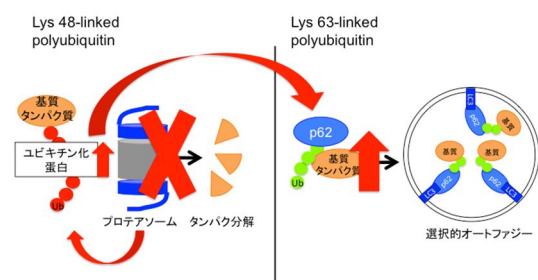


図 6 . NNS における蛋白分解異常

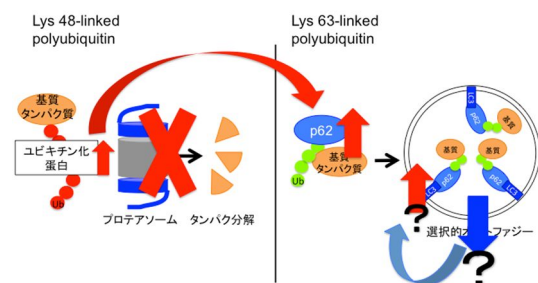


図 7 . IBM で推測される蛋白分解異常

E : 結論

NNS と IBM には、臨床的、病理組織学的に多くの共通点がみられた。今回の検討から、プロテアソーム機能異常が両疾患の発症に参与している可能性が示唆された。

さらに IBM においては、選択的オートファジーにも異常がある可能性も推測されるが、今後さらに検討を要する。

F：健康危険情報

患者に実施した MRI や血液検査などの臨床検査は、いずれも通常診療の範囲で実施した。なお、標本はいずれも過去に既に採取されたものを用いており、本研究による患者への侵襲性はない。

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

なし

2：学会発表

1. Kenya Murata, et al. TRPV1 as biomarker for regenerating muscle fibers. American Academy of Neurology 2017 Annual Meeting, Boston, Apr. 2017.
2. Kenya Murata, et al. Analysis of transient receptor potential channel in a cardiotoxin injury muscle model. The 23rd

World Congress of Neurology, Kyoto, Sep. 2017.

3. Megumi Mori, Ken-ya Murata, et al. Clinical and pathological features in patients with Nakajo-Nishimura syndrome and inclusion body myositis. The 23rd World Congress of Neurology, Kyoto, Sep. 2017.

4. 森めぐみ, 村田顕也ら 中條-西村症候群と封入体筋炎の臨床病態、病理像の検討. 第1回日本免疫不全・自己炎症疾患学会総会・学術集会, 東京, 2018年1月

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