

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
分担研究報告書

hnRNPA1 変異を伴う多系統蛋白質症（MSP）3 型の新規家系探索

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

共同研究者 割田 仁¹、井泉瑠美子^{1,2}、池田謙輔¹、鈴木直輝¹、高橋俊明⁴、豎山真規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

¹ 東北大学病院神経内科、² 東北大学大学院医学系研究科遺伝医療学分野、

³ 同細胞増殖制御分野、⁴ 国立病院機構仙台西多賀病院、

⁵ 精神・神経医療研究センター

研究要旨 多系統蛋白質症（MSP）の疾患概念を確立し、診断基準を含めた診療体制構築をおこなって厚生労働行政に資するため、研究分担者らが本邦で初めて報告した MSP3 型関連 hnRNPA1 変異をさらに広く検索し、新たな MSP3 型家系の発見を試みた。合わせて自験 MSP3 型患者より樹立した iPS 細胞を用い、運動ニューロンおよび骨格筋細胞に分化誘導したヒト細胞モデルの検討も開始した。

A. 研究目的

新たな MSP 症例を発見し、疾患概念の確立に寄与する。合わせて MSP 患者より iPS 細胞を樹立し、運動ニューロンあるいは骨格筋細胞に分化誘導してヒト細胞モデルの作出を試みる。

B. 研究方法

縁取り空胞を伴う封入体ミオパチーおよび家族性の筋萎縮性側索硬化症（ALS）末梢血単核球由来 DNA 試料を対象に全エクソーム解析を行った。MSP3 型関連 hnRNPA1 変異を伴う純粋封入体ミオパチー2 家系（各 1 名）患者の末梢血単核球にエピソーマルベクターを用いて Yamanaka 四因子を導入し、iPS 細胞を樹立した。このうち 1 名の患者由来 iPS 細胞より骨格筋細胞を分化誘導し、細胞表現型の解析を開始した。

（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, 2014-1-358, 2016-1-822, 2016-1-823）、「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

生検筋病理学的検査で縁取り空胞を伴う封入体ミオパチー4家系（家族性3家系、孤発性1名）および家族性ALSが疑われる34家系を対象とした全エクソーム解析では、既知のMSP関連遺伝子変異は見出せなかった。患者由来iPS細胞から分化誘導した骨格筋細胞を対象に多重免疫細胞化学をおこない、酸化的ストレス負荷による細胞質内RNA顆粒形成を確認した。これらの一部はhnRNPA1共陽性であった。ストレス回復後にはRNA顆粒を認めなくなる一方で、hnRNPA1陽性顆粒が残存した。健常者由来iPS細胞ではストレス回復後のhnRNPA1陽性顆粒はみられなかった。

D. 考察

上述の細胞質内 hnRNPA1 陽性顆粒形成は p62 と共局在することから生検筋病理の封入体形成過程を部分的に再現している可能性があるが、isogenic 対照株や複数の患者由来 iPS 細胞株を用いた検索を要する。

E. 結論

MSP は希少な遺伝性疾患群と考えられるが、縁取り空胞を伴う封入体ミオパチーや ALS-前頭側頭型認知症 (FTD) の孤発例に低浸透率の MSP 関連遺伝子変異を見出す可能性があり、典型的な家系以外にも広く網羅的遺伝子解析を実施する意義がある。

今後、全国的規模での症例集積とその遺伝学的背景の解明をおこない、患者由来 iPS 細胞を用いた病態解明研究が期待される。

F. 健康危険情報
特記事項なし。

G. 研究発表

1. 論文発表
該当なし。

2. 学会発表
該当なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

該当なし。