

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

## 封入体筋炎のエクソーム解析

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<sup>1</sup>、村上あゆ香<sup>1</sup>、野田成哉<sup>1</sup>、木村正剛<sup>1</sup>、熱田直樹<sup>1</sup>

<sup>1</sup>名古屋大学大学院医学系研究科神経内科学

**研究要旨** 封入体筋炎(Inclusion Body Myositis: IBM)は主に 50 歳以上に発症する特発性の炎症性筋疾患である。筋生検では骨格筋に縁取り空胞(Rimmed vacuole)を生じ、炎症細胞浸潤を伴う。大部分は孤発性であるが、まれに親子や兄弟で発症したという報告が散見される。封入体筋炎 42 例のエクソーム解析を施行し、多系統蛋白質症関連遺伝子、封入体筋炎関連遺伝子や家族性筋萎縮性側索硬化症(ALS)の原因遺伝子の variant を解析し、3 例(7.1%)に *SQSTM1* 遺伝子の rare variant を認めた。また、封入体筋炎で過去に報告のあった遺伝子、ALS 関連遺伝子において、それぞれ 8 例(19.0%)と 4 例(9.5%)に rare variant を認めた。封入体筋炎にも MSP や ALS などの既知の遺伝子が関連している可能性が示唆され、症例数を追加した上での更なる検討が必要と思われる。

### A. 研究目的

封入体筋炎(Inclusion Body Myositis: IBM)は主に 50 歳以上に発症する特発性の炎症性筋疾患である。男性に多く発症し、主に大腿四頭筋や手指屈筋群が侵され、進行性に筋力低下と筋萎縮をきたす。筋生検では骨格筋に縁取り空胞(Rimmed vacuole)を生じ、炎症細胞浸潤を伴う。大部分は孤発性であるが、まれに親子や兄弟で発症したという報告が散見される。

近年、*VCP*、*hnRNPA1*、*hnRNP2B1*、*SQSTM1*、*MATR3* などの遺伝子変異により、封入体ミオパチーや骨パジェット病、運動ニューロン疾患などを発症することが明らかとなり、多系統蛋白質症(multiple system proteinopathy:MSP)の概念が提唱されている。

今回、封入体筋炎のエクソーム解析を施行し、封入体筋炎関連遺伝子、多系統蛋白質症関連遺伝子や家族性筋萎縮性側索硬化症(ALS)の原因遺伝子の variant を解析した。

### B. 研究方法

2005 年から 2017 年までに名古屋大学神経内科において筋生検で封入体筋炎と診断した 42 例を

対象に、筋生検検体から DNA を抽出し、Illumina 社 HiSeq2500 を用いて全エクソン解析を施行した。シーケンサーから得られた配列データを、ヒト標準配列(hg19)を基にしてマッピングを行ない、アミノ酸置換を伴う variant を抽出した。抽出された variant のうち、MSP 関連遺伝子(*VCP*、*hnRNPA1*、*hnRNP2B1*、*SQSTM1*、*MATR3*)、IBM について、文献上変異の報告のあった遺伝子(*FLJ14816*、*CCR3*、*STARD3*、*SETD4*、*SGPL1*、*NOTCH4*、*BAG3*、*FLNC*、*MYHC2A*、*ZASP*、*LC3*、*FYCO1*)、家族性 ALS 原因遺伝子(*SOD1*、*ALS2*、*SETX*、*SPG11*、*FUS*、*VAPB*、*ANG*、*PFN1*、*TARDBP*、*FIG4*、*OPTN*、*TBK1*、*ERBB4*、*UBQLN2*、*SIGMAR1*、*CHMP2B*、*TUBA4A*、*CHCHD10*)及び *GNE* 遺伝子のエクソン領域の variant を抽出し、dbSNP や ExAC、HGMD などのデータベースを参照し、既知の遺伝子変異の有無や病原性が疑われる variant を抽出した。

(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

MSP関連遺伝子に関しては、*SQSTM1* 遺伝子において、2例に日本人孤発性ALSで報告のあるrare variantを認め、1例にnonsense変異を認めた。

IBM関連遺伝子に関しては、*NOTCH4*に2例、*BAG3*に2例、*FLNC*に2例、*STARD3*に1例、*SGPL1*に1例の計8例にrare variantを認めた。

ALS関連遺伝子に関しては、*TARDBP*、*FUS*にrare variantは認めなかったが、*SETX*、*SPG11*、*FIG4*、*CHCHD10*の各遺伝子に1例ずつ計4例にrare variantを認めた。

### D. 考察

過去に欧米人 IBM 患者におけるエクソーム解析結果と比較すると、欧米人では*SQSTM1* 遺伝子の rare variant が 2.2%であったのに対し、日本人では 7.1%と頻度が多い傾向がみられた。また、欧米人 IBM 患者には*VCP* 遺伝子変異を 1.7%から 2.5%に認めていたが、日本人では認めておらず、症例数を追加した上での更なる検討が必要と思われた。

### E. 結論

42 例の封入体筋炎患者のエクソーム解析を施行し、3 例(7.1%)に*SQSTM1* 遺伝子の rare variant を認めた。また、封入体筋炎で過去に報告のあった遺伝子、ALS 関連遺伝子において、それぞれ 8 例(19.0%)と 4 例(9.5%)に rare variant を認め、封入体筋炎にも MSP や ALS などの既知の遺伝子が関連している可能性が示唆された。

### F. 健康危険情報

特になし。

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

- 1) Ikenaka K, Atsuta N, Maeda Y, Hotta Y, Nakamura R, Kawai K, Yokoi D, Hirakawa A, Taniguchi A, Morita M, Mizoguchi K, Mochizuki H, Kimura K, **Katsuno M**, Sobue G: Increase of arginine dimethylation correlates with the

progression and prognosis of ALS. *Neurology*. 2019 in press.

- 2) Masuda M, Watanabe H, Tanaka Y, Ohdake R, Ogura A, Yokoi T, Imai K, Kawabata K, Riku Y, Hara K, Nakamura R, Atsuta N, **Katsuno M**, Sobue G: Age-related impairment in Addenbrooke's cognitive examination revised scores in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2018 in press.
- 3) **Katsuno M**, Sahashi K, Iguchi Y, Hashizume A: Preclinical progression of neurodegenerative diseases. *Nagoya J Med Sci*. 80:289-298, 2018.
- 4) 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.
- 5) 熱田直樹、**勝野雅央**:【「しびれ感」の多彩な原因とその対応】主要疾患としびれ感、その対応 ALS(筋萎縮性側索硬化症). *Clinical Neuroscience*. 36:451-452, 2018.
- 6) 熱田直樹、橋詰淳、祖父江元、**勝野雅央**:【神経・筋疾患に対する治療の進歩】運動ニューロン疾患. *日本内科学会雑誌*. 107:1477-1485, 2018.
- 7) 山田晋一郎、橋詰淳、**勝野雅央**:【研修医が知っておきたい神経疾患の診断と治療】運動ニューロン疾患. *月刊レジデント*. 11:31-39, 2018.

#### 2. 学会発表

- 1) 野田成哉、村上あゆ香、木村正剛、中西浩隆、飯島正博、小池春樹、**勝野雅央**: 封入体筋炎患者に対する薬物治療の選択. 第 59 回日本神経学会学術大会、札幌、May 26, 2018.
- 2) 原田祐三子、村上あゆ香、野田成哉、木村正剛、坪井崇、熱田直樹、**勝野雅央**: 封入体ミオパチーに骨 Paget 病を合併し multisystem proteinopathy を疑われた一例. 第 151 回日本神経学会東海・北陸地方会、名古屋、Jun 23, 2018.

- 3) 吉田有佑、原一洋、村上あゆ香、中村亮一、井口洋平、熱田直樹、**勝野雅央**: 家族歴のある封入体ミオパチーの1例. 第151回日本神経学会東海・北陸地方会、名古屋、Jun 23, 2018.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし