

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

当院における VCP 遺伝子変異例

研究分担者 高橋祐二 国立精神・神経医療研究センター病院脳神経内科

共同研究者 藤本彰子¹、森まどか¹、西野一三²、井上道雄²、大矢寧¹

¹ 国立精神・神経医療研究センター病院脳神経内科

² 国立精神・神経研究センター 神経研究所 疾病研究第一部

研究要旨 当院で経験した VCP 遺伝子変異症例を 1 例新たに追加報告する。症例は 51 歳男性、筋ジストロフィーの家族歴を持ち、38 歳腰痛と体幹筋力低下で発症し、徐々に四肢近位筋に筋力低下を来した。筋力低下以外にも上肢の感覚障害、頻尿を認めた。認知症と骨病変は認めなかった。針筋電図では fib/PSW を認め干渉の低下を認めた。筋病理所見は縁取り空砲と神経原性変化の両方を認めた。VCP 遺伝子異常は p.R155H であった。昨年発表した 4 症例と合わせて、認知症、骨病変は認めず、アジア系では稀であるという既報告に矛盾しなかった。

A. 研究目的

当院で経験した VCP 遺伝子変異症例において、昨年度発表した 4 症例に加えて新たに 1 症例追加報告し、臨床的特徴や筋病理所見を明らかにする。

B. 研究方法

VCP 遺伝子変異症例の臨床的特徴、筋病理所見、遺伝子変異部位を、診療録より後方視的に検討した。

（倫理面への配慮）

遺伝子解析についてはヒトゲノム・遺伝子解析研究の倫理指針に則って、倫理委員会の承認を得て行われた。

C. 研究結果

症例は 51 歳男性。家族歴は父が類症で、母方の甥が先天性筋ジストロフィーのため 14 歳で死去。現病歴は、38 歳で腰痛が出現しお腹を突き出すような姿勢で歩行するようになった。41 歳で両側大腿筋に有痛性筋痙攣を起こすようになった。48 歳でしゃがみ立ちや階段昇降時に下肢近位筋の脱力を自覚、両側大腿の筋萎縮を認めた。鉄棒懸垂の際に上肢筋の筋力低下を認めた。50 歳で登攀性起

立となり、51 歳で連続平地歩行は 50m 程度となり膝折れするようになった。神経学的所見は、下肢優位、近位筋優位の筋力低下、両上肢の感覚障害、頻尿を認めた。針筋電図では上下肢で fib/PSW を認め干渉は低下していた。前脛骨筋・上腕二頭筋から筋生検を行い病理所見としては、縁取り空砲と群集萎縮を認めた。VCP 遺伝子変異は既知変異 (p.R155H) であった。認知症、骨病変は認めなかった。

D. 考察

アジア系では認知症や骨病変は稀であるという既知報告と同様、当病院で経験した 5 症例全例で認知症、骨病変は認めなかった。今回報告例では同一変異を有する既報告例と同様頻尿を認め、p.R155H 変異陽性例の特徴である可能性が示唆された。

E. 結論

多系統蛋白質症はミオパチー、ALS、筋ジストロフィーなど様々な表現型を示す。認知症や骨病変は本邦では稀である。p.R155H 変異陽性例は頻尿が特徴的であることが示唆される。

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, Watanabe H, Ito M, Li Y, Izumi Y, Morita M, Taniguchi A, Kano O, Oda M, Kuwabara S, Abe K, Aiba I, Okamoto K, Mizoguchi K, Hasegawa K, Aoki M, Hattori N, Onodera O, Naruse H, Mitsui J, Takahashi Y, Goto J, Ishiura H, Morishita S, Yoshimura J, Doi K, Tsuji S, Nakashima K, Kaji R, Atsuta N, Sobue G, Japanese Consortium for Amyotrophic Lateral Sclerosis R. Frequency and characteristics of the TBK1 gene variants in Japanese patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis: *Neurobiol Aging* 64:158 e115-158 e119, 2018.
- 2) Naruse H, Ishiura H, Mitsui J, Takahashi Y, Matsukawa T, Tanaka M, Doi K, Yoshimura J, Morishita S, Goto J, Toda T, Tsuji S: Burden of rare variants in causative genes for amyotrophic lateral sclerosis (ALS) accelerates age at onset of ALS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Epub Ahead of Print].
- 3) Naruse H, Ishiura H, Mitsui J, Date H, Takahashi

Y, Matsukawa T, Tanaka M, Ishii A, Tamaoka A, Hokkoku K, Sonoo M, Segawa M, Ugawa Y, Doi K, Yoshimura J, Morishita S, Goto J, Tsuji S. Molecular epidemiological study of familial amyotrophic lateral sclerosis in Japanese population by whole-exome sequencing and identification of novel HNRNPA1 mutation: *Neurobiol Aging* 61:255 e259-255 e216, 2018.

- 4) Inoue M, Iida A, Hayashi S, Mori-Yoshimura M, Nagaoka A, Yoshimura S, Shiraishi H, Tsujino A, Takahashi Y, Nonaka I, Hayashi YK, Noguchi S, Nishino I. Two novel VCP missense variants identified in Japanese patients with multisystem proteinopathy: *Hum Genome Var* 5:9, 2018.

2. 学会発表

関連する演題なし。

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