

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 30 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 31 年 2 月 1 日(金) 14:55 ~ 16:05**

**会 場 都市センターホテル 606 号室**

**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：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** 14:55 ~ 15:00 **研究代表者** 山下 賢

**特別講演** **座長** 山下 賢

**骨パジェット病に関するミニレクチャー**

**国立病院機構 大阪南医療センター 統括診療部長 橋本 淳先生**

**MSP 班員研究発表** 15:15 ~ 15:45

**座長** 山下 賢

**1. 当院における VCP 遺伝子変異症例 (追加報告) (15:15 ~ 15:25)**

研究分担者：高橋 祐二

所属：国立精神・神経医療研究センター 病院 神経内科

研究協力者：藤本彰子 (ふじもと あきこ)<sup>1)</sup>、森 まどか<sup>1)</sup>、西野 一三<sup>2)</sup>、大矢 寧<sup>1)</sup>、  
木村 円<sup>1)</sup>

研究協力者所属：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・神経医療研究センター 神経研究所 疾病研究第一部

**2. 封入体筋炎のエクソーム解析 (15:25 ~ 15:35)**

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 神経内科学

研究協力者：中村亮一 (なかむら りょういち)、村上あゆ香、野田成哉、木村正剛、  
熱田直樹

研究協力者所属：名古屋大学大学院医学系研究科 神経内科学

**3. hnRNPA1 変異による純粋封入体ミオパチー骨格筋病態の解明 (15:35 ~ 15:45)**

研究分担者：青木 正志

所属：東北大学 神経内科

研究協力者：○池田謙輔 (いけだ けんすけ)、割田 仁、鈴木直輝、井泉瑠美子、中村尚子  
光澤志緒、四條友望、秋山徹也、小野洋也、西山亜由美

研究協力者所属：東北大学 神経内科

**総合討論：MSP 診断基準について**

15:45～16:00

**進行 山下 賢、割田 仁**

**閉会挨拶**

16:00～16:05

**研究代表者 山下 賢**

**【演題名】骨パジェット病に関するミニレクチャー****【演者名】**

氏名： 橋本 淳（はしもと じゅん）先生

所属：国立病院機構 大阪南医療センター（統括診療部長）

骨 Paget 病(Paget ' s disease of bone (PDB) )は、 罹患骨（単骨性と多骨性がある）局所で、異常に亢進した骨吸収とそれに引き続く過剰な骨形成（骨リモデリングの異常）が生じる結果、骨微細構造の変化と骨の腫大・変形をきたす疾患である。わが国では Paget の発音が誤って記載された経緯があるが、「骨パジェット病」という正しい病名で述べられることが望まれる。PDB は、英国を含め欧州の南地域や米国の高齢者ではごくありふれた骨疾患であるが、アジア、アフリカ地域では有病率が極めて低く、わが国では、全年齢での人口比 100 万人に 2.3 名の有病率である<sup>1)</sup>。わが国で実施された全国調査の結果では、75%が有症候性で、腰痛、股部痛、殿部痛、膝関節痛などの疼痛が多い<sup>1)</sup>。罹患骨自体の疼痛に加えて、罹患骨変形による二次性の変形性股関節症・膝関節症による疼痛、下肢長管骨凸側にみられる fissure fracture も疼痛の原因となる。次に多い症状は外観上の変形で、頭蓋骨、顎骨、鎖骨など目立つ部位の腫脹・肥大や大腿骨の弯曲がみられる。顎骨の変形に伴い咬合異常などの歯科的な障害を伴うこともある。変形に伴う脳神経症状（難聴、視力障害など）や脊柱管狭窄症による神経症状をきたすこともある。稀ではあるが PDB 罹患骨が肉腫化することもある(1.8%)<sup>1)</sup>。PDB では、罹患骨局所の骨代謝回転亢進を反映して骨型アルカリフォスファターゼ(BAP) の上昇に伴い血清アルカリフォスファターゼ(ALP) 値も上昇するが、ALP 値が正常範囲の PDB 患者が 10～15%存在するため<sup>1)</sup>、ALP 値による診断と治療効果が困難な症例では ALP 以外のマーカーの使用が有用と考えられる。罹患部位の単純 X 線所見は診断上重要であり、これによりほぼ診断がなされるので読影技術は必須である。2005 年に日本整形外科学会認定の 2,320 施設に配布された「骨パジェット病アトラス」(日本骨粗鬆症学会:PDB の診断と治療ガイドライン委員会編著)など<sup>2),3)</sup>を利用して画像診断に慣れることが肝要である。X 線像は骨の病態に対応し、早期（骨溶解の時期）、中期（骨溶解と骨新生の混合期）、晩期（骨硬化の時期）の各々の時期により変化する。硬化像と透亮像が混在しつつ増加した骨陰影と、局所骨の肥大・弯曲を読影すること、一つの骨梁が太くなりながらその数は減少していることを読む点がコツである。診断は PDB の X 線像所見、血清 ALP 高値あるいは正常（低 ALP 血症ではない）、骨シンチグラフィの高集積所見が揃えば確定診断となる<sup>4)</sup>。骨シンチグラフィ所見が正常であれば他の鑑別診断を考える。骨腫瘍との鑑別が困難な場合に骨生検を行うが、通常骨生検は必要ない。治療の第一選択薬はリセドロネート 17.5mg/day 56 日連続投与であり、すでに我が国でも広く用いられるに至っている<sup>5)</sup>。初回クール終了後の疼痛の寛解や血清 ALP の低下を確認し、疼痛や血清 ALP の再上昇をきたすまでは休薬し経過観察を行う。手術に際しては、人工股関節全置換術のような待機手術前に、易出血性の罹患骨からの出血を減少させる目的での病勢コントロールが大切である。

- 1) Hashimoto J, et al.: Prevalence and clinical features of Paget's disease of bone in Japan. J Bone Miner Metab 2006; 24: 186-90.
- 2) 日本骨粗鬆症学会 PDB の診断と治療ガイドライン委員会編:骨パジェット病アトラス. ライフサイエンス出版 2005 (Osteoporosis Jpn 13(1) 別冊).
- 3) 橋本 淳, 他: 骨パジェット病の画像所見. 腎と骨代謝 2011;24 : 111-121.
- 4) Takata S, et al.: Guidelines for diagnosis and management of Paget ' s disease of bone in Japan. J Bone Miner Metab 2006; 24: 359-367.
- 5) Yoh K, et al. Efficacy, tolerability, and safety of risedronate in Japanese patients with Paget ' s disease of bone. J Bone Miner Metab 2010; 28: 468-476.

**【演題名】当院における VCP 遺伝子変異症例（追加報告）****【演者名】**

氏名： 藤本 彰子（ふじもと あきこ）<sup>1)</sup>、森 まどか<sup>1)</sup>、西野 一三<sup>2)</sup>、  
大矢 寧<sup>1)</sup>、木村 円<sup>1)</sup>、高橋 祐二<sup>1)</sup>

所属：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・神経医療研究センター 神経研究所 疾病研究第一部

**【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、多系統蛋白質症の臨床的特徴や筋病理所見、遺伝子変異部位を明らかにする。

**【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。

**【結果および考察】**

症例は 51 歳、男性。父と母方従兄弟に類症を認める。38 歳時に腰背筋の筋力低下と腰痛で発症し、41 歳時に両側大腿筋の muscle clamp を来すようになった。48 歳時に両上下肢の筋力低下を自覚し、50 歳時 Gowers sign 陽性、51 歳時に歩行時に膝折れするようになった。肢帯型筋ジストロフィーを疑われ当院へ紹介された。認知機能は正常、体幹・四肢近位筋優位の筋力低下を軽度認め、腱反射は下肢で低下を認めた。末梢神経障害を認め、骨病変の指摘はなかった。上腕二頭筋と前脛骨筋の筋生検を行った。筋病理所見は多数の縁取り空胞と神経原性変化を認めた。VCP 遺伝子変異(p.R155H)を認めた。

昨年度に報告した 4 例も含めると、診断前の疑い病名は封入体筋炎、遠位型ミオパチー、筋ジストロフィー、筋萎縮性側索硬化症と多彩であった。末梢神経障害は 3/5 例に認めたが、明らかな認知機能障害・骨病変の合併は認めなかった。筋病理所見は施行された 3 例全例において縁取り空胞と神経原性変化を認めた。VCP 遺伝子変異部位は、全例ミスセンス変異であり N 末端側に認めた。

**【結論】**

VCP 遺伝子変異は骨格筋、末梢神経（運動神経、感覚神経、自律神経）、骨、中枢神経など幅広い障害を来し、臨床像は多彩である。

**【演題名】封入体筋炎のエクソーム解析****【演者名】**

氏名： 中村亮一（なかむら りょういち）、中村亮一、村上あゆ香、野田成哉、木村正剛、  
熱田直樹、勝野雅央、

所属：名古屋大学大学院医学系研究科 神経内科

**【背景及び目的】**

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。

**【方法】**

2005 年から 2017 年までに名古屋大学脳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、IBM について、文献上変異の報告のあった遺伝子(*STARD3*, *STED4*, *SGPL1*, *NOTCH4*, *BAG3*, *FLNC*, *MYHC2A*, *ZASP* など)、MSP 関連遺伝子(*VCP*, *hnRNPA1*, *hnRNP2B1*, *SQSTM1*, *MATR3*)、家族性 ALS 原因遺伝子(*SOD1*, *ALS2*, *SETX*, *SPG11*, *FUS*, *ANG*, *TARDBP*, *FIG4*, *OPTN*, *UBQLN2*, *SIGMAR1*, *CHMP2B*, *PFN1*, *ERBB4*, *TUBA4A*, *TBK1* など)及び *GNE* 遺伝子の領域の 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。

**【結果および考察】**

42 例中 1 例に *SQSTM1* 遺伝子に孤発性 ALS で報告されている遺伝子変異を見出した。*VCP*, *hnRNPA1*, *hnRNP2B1*, *MATR3* には病原性が疑われる variant は認めなかった。また、*STARD3*、*BAG3*、*SGPL2* などにこれまでに報告のない variant を認めたが、その病的意義は不明で VUS と考えた。

**【結論】**

42 例中 1 例に *SQSTM1* 遺伝子に孤発性 ALS で報告されている遺伝子変異を見出した。今後、その病的意義について検討していく。

**【演題名】 *hnRNPA1* 変異による純粋封入体ミオパチー骨格筋病態の解明****【演者名】**

氏名：○池田謙輔（いけだけんすけ）、割田 仁、鈴木直輝、井泉瑠美子、中村尚子、光澤志緒  
四條友望、秋山徹也、小野洋也、西山亜由美、青木正志

所属：東北大学神経内科

**【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。

**【方法】**

縁取り空胞を伴う封入体ミオパチーおよび家族性 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 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。

**【結果および考察】**

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。この細胞質内 *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。

**【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-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。



**【演題名】MSP5 型関連変異 MATR3 発現マウスの病態解析と治療法開発****【演者名】**

氏名： 山下 賢<sup>1)</sup>、原 健太郎<sup>1)</sup>、張 霄<sup>1)</sup>、道鬼 つかさ<sup>1)</sup>、俵 望<sup>1)</sup>、池田 徳典<sup>1)</sup>、  
三隅 洋平<sup>1)</sup>、張 子微<sup>1)</sup>、松尾 圭将<sup>1)</sup>、永井 真貴子<sup>2)</sup>、倉重 毅志<sup>3)</sup>、安東 由喜雄<sup>1)</sup>  
所属： 1) 熊本大学大学院生命科学研究部 神経内科学  
2) 北里大学 神経内科  
3) 国立病院機構呉医療センター 神経内科

**【目的】**

多系統蛋白質症 (multisystem proteinopathy: MSP) は、筋や骨、中枢神経系など多臓器に蛋白凝集体を認める遺伝性疾患である。以前から封入体ミオパチーや骨パジェット病、前頭側頭葉変性症が合併する「IBMPFD」という疾患群が認識されていたが、運動ニューロン疾患など多彩な神経症状も呈し、近年 MSP と称する疾患概念が提唱されたが、国際的コンセンサスには至っていない。本疾患の原因遺伝子として *VCP* や *hnRNPA2B1*、*hnRNPA1*、*SQSTM1*、*MATR3* 遺伝子が同定されているが、多臓器が障害されるメカニズムは不明である。本研究の目的は、変異 *MATR3* が多臓器障害を引き起こす病態を解析し、治療法を探索することである。

**【方法】**

野生型および変異型 *MATR3* を発現するアデノ随伴ウイルス (AAV) ベクターをマウス骨格筋内に接種し骨格筋毒性を比較した。また種々の組織における変異 *MATR3* の影響を解明するために、変異 *MATR3* トランスジェニックマウスを作成した。

**【結果および考察】**

野生型および変異型 *MATR3* を発現する AAV ベクターをマウス骨格筋内に接種すると、野生型および変異型ともに筋線維の小径化を認めた。変異 *MATR3* トランスジェニックマウスでは、後肢の異常反射や経時的体重減少、運動機能低下、生存期間の短縮がみられた。骨格筋病理では筋線維の小径化とともに、縁取り空胞、TDP-43 や p62 の筋形質内凝集を認め、骨格筋内で *MATR3* と TDP-43 の断片化と高分子複合体が形成された。さらに脊髄前角では運動ニューロンの減少とグリオシス、核内 *MATR3* 発現の低下がみられた。AAV モデルに対してオートファジー促進薬であるラパマイシンを腹腔内投与したところ、筋線維径が改善し、骨格筋内 p62 発現レベルが減少し、p62 凝集を有する筋線維が減少した。

**【結論】**

変異 *MATR3* モデルでは封入体ミオパチーと運動ニューロン疾患が複合した病態が再現され、骨格筋では核機能とタンパク分解機構の異常が示唆された。ラパマイシンは MSP5 型の治療薬候補となることが期待された。