

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
総括研究報告書

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

研究代表者 山下 賢 熊本大学大学院生命科学研究部神経内科学分野 准教授

研究要旨 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呈する遺伝性疾患である。本疾患の原因として、VCP や *hnRNPA2B1*、*hnRNPA1*、*SQSTM1*、*MATR3* の遺伝子変異が同定されている。本研究の目的として、既知の遺伝子変異を有する MSP 患者の臨床情報を解析し、臨床診断基準と重症度分類を策定するとともに、MSP が疑われる患者に対して包括的な診断体制を構築することである。結果として、MSP 症例は主として封入体ミオパチーや ALS などの運動ニューロン疾患様の表現型を呈する一方、同一家系内でも多彩な臨床像を取ることがあり、末梢神経障害や失語症、自律神経症状などを呈する症例も見出されたが、認知症や骨パジェット病を合併する症例はなかった。これらの解析を踏まえて、MSP 診断基準案を作成した。今後ブラッシュアップを通して確定された診断基準に基づいて全国の MSP 患者の実態調査を行い、その臨床および疫学的情報を収集するとともに、指定難病データベースの運用に必要な臨床パラメーターを同定し、将来的な臨床試験の基盤を確立する計画である。

研究分担者
安東由喜雄（熊本大学大学院生命科学研究部
神経内科学分野 教授）
青木 正志（東北大学大学院医学系研究科
神経内科 教授）
勝野 雅央（名古屋大学大学院医学系研究科
神経内科 教授）
木村 円（国立精神・神経医療研究センター
TMC 臨床研究支援部早期・探索的
臨床試験室長）

ておらず、診断基準も制定されていないため、単一臓器のみの発症に留まる症例では診断に苦慮する。近年の分子遺伝学の進歩によって MSP の原因遺伝子が同定され、治療を目指した病態研究が進展しているが、一方で正確な診断に基づく疫学や自然歴の情報を得ることが難しく、新規治療法を確立するために必要な臨床研究の実施が困難である。

本研究の目的は、MSP の臨床診断基準を確立し効率的な診断体制を構築することにより、単一臓器の発症に留まる潜在患者を発掘すると同時に、本疾患の原因遺伝子は中枢神経系および筋、骨変性疾患の原因となるため、共通の病態を有する ALS や FTLD などの神経変性疾患の病態研究に寄与する知見を見出すことである。

A. 研究目的

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呈する遺伝性疾患である。封入体ミオパチーや骨パジェット病、前頭側頭葉変性症 (FTLD) を合併し、以前は「IBMPFD」と称されたが、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) をはじめ多彩な神経症状も呈することから、2013 年に VCP (Valosin-containing protein) 関連多系統蛋白質症 (MSP) と呼ぶ疾患概念が提唱された。しかし MSP の疾患概念は国際的なコンセンサスに至っ

B. 研究方法

本研究において平成 29 年度に既知の遺伝子変異を有する MSP 患者の臨床情報を解析し、臨床診断基準と重症度分類を策定するとともに、MSP が疑われる患者に対して包括的な診断体制を構

築する。平成 30 年度は、診断基準に基づいて全国の MSP 患者の実態調査を行い、その臨床および疫学的情報を収集するとともに、指定難病データベースの運用に必要な臨床パラメーターを同定し、将来的な臨床試験の基盤を確立する計画である。

1) MSP 診断基準と重症度分類の作成

本疾患の原因遺伝子として、VCP に加えて、*hnRNPA2B1* や *hnRNPA1*、*SQSTM1*、*MATR3* 遺伝子が同定されている。このような既知の遺伝子変異を有する症例を蓄積し、臨床症状を詳細に解析し表現型を解明することによって、効率的な診断を可能とする診断基準と重症度分類を作成する。

2) MSP 診断体制の構築

本疾患の診断には、筋病理や高次脳機能評価、画像解析などの臨床評価と共に、遺伝子検索が極めて重要である。本疾患における各種検査所見を解明すると同時に、次世代シーケンサーを用いてエクソームシーケンスを実施し、MSP が疑われる患者についてこれらの遺伝子を含むエクソームを包括的に検索する方法を確立し、効率的な診断体制を確立する。さらにこれらの手法を用いて、新規の本疾患の原因遺伝子の同定を目指す。

3) MSP 患者の全国実態調査による臨床および疫学情報の収集

臨床診断基準に基づいて遺伝子検索を含む包括的診断体制を提供することによって、国内に潜在的に存在する MSP 患者を発掘する。さらに厚労省難治性筋疾患班や神経変性班と連携し、神経内科専門医を対象としたアンケート調査を実施することにより、全国規模の実態調査として本疾患の疫学・自然歴を解明する。また将来的な臨床試験の基盤として、患者登録制度である指定難病データベースの運用に必要な臨床パラメーターを同定する。

(倫理面への配慮)

研究分担・協力施設において、患者からの文書での十分なインフォームドコンセントを得る。

C. 研究結果

平成29年度の計画として、研究代表者および分担者施設において経験したMSP症例を蓄積し、文

献レビューを通してMSP各型の表現型を明らかにし診断基準の暫定案を作成した。

山下および安東らは *matrin 3 (MATR3)* 遺伝子変異を有するMSP5姉妹例について報告し、臨床症状は姉妹間で発症年齢、初発症状、声帯麻痺や呼吸筋麻痺の有無などが異なり、姉は運動ニューロン疾患様の症候を呈した。針筋電図検査では筋原性変化および慢性脱神経変化が混在する所見を認め、筋病理では縁取り空胞を伴うミオパチー変化を認め、TDP-43やp62、ユビキチンなど蛋白分解に参与する蛋白の凝集がみられる一方、運動ニューロン疾患様の病態を反映した神経原性筋萎縮が混在することを明らかにした。また本症例を含めてMSP5の表現型をレビューし、これまで北米とブルガリア、ドイツ、日本、イタリアなどから報告があり、30歳から60歳代に四肢筋力低下または嚥下障害、声帯麻痺で発症することを明らかにした。筋力低下は四肢の近位、遠位いずれにも及び、ALSや末梢神経障害の表現型を呈する症例もあったが、骨パジェット病を合併した症例は見出せなかった。

青木らは、常染色体優性遺伝形式を示す純粋封入体ミオパチー2家系の原因としてMSP3に関連する *hnRNPA1*, p.D314N変異を見出した。本家系は40歳代に下肢近位筋筋力低下、歩行障害で発症、約10年後には車椅子移動となった。筋萎縮の分布は肢体型であり、心・呼吸機能は保持され、球症状を呈した者はいなかった。本変異は海外では家族性ALSおよび封入体ミオパチー、骨パジェット病の表現型を呈したと報告されているが、臨床的に検索し得た範囲で本2家系に他臓器の罹患は明らかでなく、MSP3は家系内の罹患者に共通して封入体ミオパチーのみ、あるいはALSのみという表現型を示す可能性があり、その臨床的多様性を加味した診断基準作成、診療体制構築が必要であることを報告した。

勝野らは、MSP1の原因であるVCP遺伝子変異を認めた4家系の臨床像を解析した。主にALS、封入体ミオパチーを呈する症例を多く認めたが、同一家系内に末梢神経障害や失語症を呈した症例も認めた。VCP遺伝子変異陽性例では、同一家系内でも多彩な臨床像を呈することを報告した。

木村らは、同じくMSP1の原因となるVCP遺伝子変異を有する4症例について報告し、既知の報告と

同様にミオパチーあるいはALSの症状を有した。ニューロパチーの合併は75%と多く、これまで合併が多いと報告されていた認知症と骨Paget病は認めなかった。また腹圧性尿失禁で発症した症例もあり、自律神経症状がVCP遺伝子異常に起因しているか、今後の症例の蓄積と検討が必要と報告した。

上記解析を踏まえて、MSP診断基準案（下記）を作成し、A. 症状およびB. 家族歴（遺伝学的情報）C. 検査所見、D. 凍結筋病理学的所見、E. 骨病理学的所見、F. 責任遺伝子の変異の確認、G. 他の類縁疾患の除外、の各項目を設定した。診断カテゴリーとして、Aのいずれか1つ以上と、FとGを満たすものをDefinite、Aのいずれか2つ以上と、BとGを満たすもの、あるいはAのいずれか2つ以上と、それに対応するCのいずれかと、Gを満たすもの、Aのいずれか2つ以上と、DもしくはEのいずれかと、Gを満たすものをProbableと定義し、これらを対象とすることを検討している。今後ブラッシュアップを通して、最終的な診断基準を確定予定である。

【MSP診断基準案】

A. 症状

1. 前頭側頭型認知症：

- (1) 必須項目：進行性の異常行動や認知機能障害を認め、それらにより日常生活が阻害されている。
- (2) 次のa～fの症状のうちの3項目以上を満たす。
 - a. 脱抑制行動
 - b. 無関心又は無気力
 - c. 共感や感情移入の欠如
 - d. 固執・常同性
 - e. 口唇傾向と食習慣の変化
 - f. 神経心理学的検査において、記憶や視空間認知能力は比較的保持されているにもかかわらず、遂行機能障害がみられる。

2. 筋萎縮性側索硬化症/ 運動ニューロン疾患：四肢の筋萎縮・筋力低下あるいは嚥下、呼吸筋障害

3. 封入体ミオパチー：肢帯型あるいは遠位型、顔面肩甲上腕型の筋萎縮・筋力低下

4. 骨Paget病：骨盤骨、脊椎、大腿骨の骨痛、骨変形

B. 家族歴（遺伝学的情報）

同一家系内に類症者が存在し、遺伝形式が当該疾患と矛盾しない。

C. 検査所見

1. 前頭側頭型認知症

- (1) 頭部MRI/CTで前頭葉や側頭葉前部の萎縮
- (2) PET/SPECTで前頭葉や側頭葉前部の代謝や血流低下

2. 筋萎縮性側索硬化症/ 運動ニューロン疾患

- (1) 電気生理学的検査（筋電図等）による脱神経所見

3. 封入体ミオパチー

- (1) 血清CK値：正常～中等度上昇
- (2) 電気生理学的検査（筋電図等）による筋原性変化（脱神経所見を伴う）
- (3) 凍結筋病理学的検査
 - a. 縁取り空胞やTubulofilamentous inclusion、RNA結合蛋白（TDP-43、hnRNPA1、hnRNPA2B1、MATR3等）もしくはオートファジー関連マーカー（p62、ubiquitin、ubiquilin-2等）陽性封入体を伴う筋原性変化
 - b. 神経原性変化の合併：小角化線維、群性萎縮、筋線維タイプ群化

4. 骨パジェット病：

- (1) 血清ALPや骨代謝マーカー（骨型ALP）高値
- (2) 骨盤骨、脊椎、大腿骨X線で骨吸収像もしくは骨硬化像
- (3) 骨シンチグラフィーで高集積像
- (4) 骨病理学的検査
 - a. 大型、多核化した破骨細胞の増多による骨吸収像、および骨芽細胞増多による骨新生像
 - b. 電子顕微鏡で破骨細胞の核内、もしくは細胞質にFilamentous inclusion形成

D. 責任遺伝子の変異の確認

VCP、hnRNPA2B1、hnRNPA1、SQSTM1もしくはMATR3変異

E. 他の類縁疾患が明らかな場合は除く。

< 診断 のカテゴリー >

DefiniteとProbableを対象とする。

Definite

1. Aのいずれか1つ以上と、DとEを満たす(責任遺伝子)

Probable

2. Aのうち神経(前頭側頭型認知症もしくは筋萎縮性側索硬化症/運動ニューロン疾患)骨格筋(封入体ミオパチー)骨(骨パジェット病)病変のいずれか2つ以上と、BとEを満たす。
3. Aのうち神経(前頭側頭型認知症もしくは筋萎縮性側索硬化症/運動ニューロン疾患)骨格筋(封入体ミオパチー)骨(骨パジェット病)病変のいずれか2つ以上と、対応するCのいずれかと、Eを満たす。

D. 考察

従来、MSP という疾患概念は確立しておらず、その明確な診断基準も定められていない。したがって、本研究により多臓器障害を呈する本疾患患者や、他の難病対策において疾患の重症度に応じた指定難病制度で死角となる軽症例の本疾患患者を発掘することが可能となるとともに、患者データ登録の精度向上を目指した指定難病の登録制度を補完する。さらに本疾患に関する基礎研究から、蛋白分解機構や核機能の破綻が本疾患の病態に関与することが推測されており、本研究の最終目標は、本疾患の国際的コンセンサスを得ることを目指すと共に、臨床試験を可能とする指定難病データベースの構築を掲げている。本研究は疾患の診断だけでなく重症度や進行度に寄与する臨床および遺伝学的要因の解明につながるとともに、臨床研究を円滑に進め、疾患疫学の国際比較を可能とすることによって、他の難治性疾患の疫学研究のモデルとなることが期待される。

E. 結論

既知の遺伝子変異を有する MSP 症例の臨床的解析を踏まえて、MSP 診断基準案を作成した。今後ブラッシュアップを通して確定された診断基準に基づいて全国の MSP 患者の実態調査を行い、

その臨床および疫学的情報を収集するとともに、指定難病データベースの運用に必要な臨床パラメーターを同定し、将来的な臨床試験の基盤を確立する必要がある。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ishizaki M, Kedoin C, Ueyama H, Maeda Y, Yamashita S, Ando Y: Utility of skinfold thickness measurement in non-ambulatory patients with Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 27: 24-28, 2017.
- 2) Yamamoto F, Yamashita S, Kawano H, Tanigawa T, Mihara Y, Gono T, Ando Y: Meningitis and ventriculitis due to *Nocardia araoensis* infection. *Intern Med* 56: 853-859, 2017.
- 3) Nakahara K, Nakane S, Nakajima M, Yamashita S, Mori T, Ando Y: Effect of thymectomy for thymic atrophy in myasthenia gravis: A retrospective study on 93 patients. *J Neuroimmunol* 305: 182-185, 2017.
- 4) Tawara N, Yamashita S, Zhang X, Korogi M, Zhang Z, Doki T, Matsuo Y, Nakane S, Maeda S, Sugie K, Suzuki N, Aoki M, Ando Y: Pathomechanisms of anti-cN1A autoantibodies in sporadic inclusion body myositis. *Ann Neurol* 81: 512-525, 2017.
- 5) Ikenoshita S, Yamashita S, Sakamoto T, Misumi Y, Ando Y: Hemi-atrophy of tongue with contralateral hemiparesis in a patient with MADSAM. *J Clin Neurol* 13: 422-423, 2017.
- 6) Yamashita S, Tawara N, Ando Y: Anti-NT5C1A autoantibodies for the diagnosis and study of the pathogenesis of sporadic inclusion body myositis. *Clin Exp Neuroimmunol* 8: 292-301, 2017.
- 7) Yamashita S, Nakama T, Ueda M, Honda S, Kimura E, Konagaya M, Ando Y: Tongue strength

in patients with subacute myelo-optico-neuropathy.
J Clin Neurosci 47: 84-88, 2018.

2. 学会発表

- 1) Yamashita S, et al: Dysregulation of CYLD is involved in the pathogenesis of sporadic inclusion body myositis. XXIII World Congress of Neurology, Kyoto, Japan, Sept 20, 2017.
- 2) Tawara N, Yamashita S, et al: Predominant atrophy in type 2 myofibers of sporadic inclusion body myositis with anti-cN1A autoantibody. XXIII World Congress of Neurology, Kyoto, Japan, Sept 20, 2017.
- 3) Yamashita S, et al: CYLD is a possible therapeutic target for sporadic inclusion body myositis. 22nd International Congress of the World Muscle Society, Saint Malo, France, Oct 4, 2017.
- 4) Tawara N, Yamashita S, et al: Establishment of novel autoimmune animal model for sporadic inclusion body myositis. 22nd International Congress of the World Muscle Society, Saint Malo,

France, Oct 4, 2017.

- 5) Zhang Z, Yamashita S, et al: Mitochondrial analysis in wild-type TDP-43 transgenic mice mimicking sporadic inclusion body myositis. 22nd International Congress of the World Muscle Society, Saint Malo, France, Oct 4, 2017.
- 6) 山下 賢: 封入体筋炎における抗 cN1A 抗体 : 診断および病因的意義について. 第3回日本筋学会学術集会, 東京, 日本, Aug 5, 2017.

各分担者の研究発表については、それぞれの項目に譲る。

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