

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 臨床・筋病理学的検討

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、hnRNPA1 を伴う MSP3 型家系を検索して臨床像と遺伝学的背景の解明を試みた。その結果、MSP 関連 hnRNPA1, p.D314N 変異を常染色体優性遺伝性の純粋封入体ミオパチー2 家系に同定した。現時点で MSP3 型の多様性と希少性が示唆されるが、全国的規模での調査研究を要する。

A. 研究目的

新たな多系統蛋白質症（MSP）症例を発見し、その臨床像、遺伝学的背景を詳らかにすることで、疾患概念の確立、および診断基準の作成に寄与する。

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）より DNA 試料と臨床情報を得た。高速シークエンサーを用いた全エクソーム解析を実施し、hnRNPA1 変異を伴う MSP3 型を探索した。

（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

縁取り空胞を伴う封入体ミオパチー1家系から

罹患者4名、非罹患者2名においてエクソーム解析を行った結果、罹患者のみに共通した新規バリエーションの中に、既報（Kim, *et al.* 2013）で家族性ALSに見出されていたhnRNPA1, p.D314Nヘテロ接合性変異を検出、確認した。もう1家系2名の罹患者においても同一の変異をサンガー法にて確認した。2家系4名の臨床症状は類似しており、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。一方、認知機能、心肺機能は発症20年後も正常に保たれ、球麻痺に至らず、錐体路徴候に欠け、骨関連症候も認めなかった。血清CKは軽度上昇（512～1,065 IU/L）、骨関連マーカー正常、骨格筋単純CTでは共通して上腕二頭筋、大腿二頭筋、ヒラメ筋優位に脂肪変性が示唆された。

生検筋病理では縁取り空胞を伴う筋原性変化を認めた。軽度の筋線維タイプ群化を認めたが、群萎縮はなく、明らかな神経原性変化とはいえなかった。1例の多重蛍光免疫組織化学では主として萎縮筋線維にhnRNPA1、hnRNPA2B1、TDP-43などのRNA結合蛋白質、あるいはMSP1関連分子VCPの細胞質内凝集が明らかとなり、ユビキチン、p62共陽

性であった。

患者由来iPS細胞を複数ライン樹立し、品質管理の後に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。

さらに検索範囲を拡げ、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を実施したが、MSP3型を含め既知のMSP関連遺伝子変異は見出せなかった。

D. 考察

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。

hnRNPA1変異を確認できた常染色体優性遺伝性封入体ミオパチーの2家系の症例を確認し得る限り、全身的評価において脳、脊髄、骨組織の罹患は明らかではなく、ともに純粋封入体ミオパチーを呈していた。2家系の罹患筋分布や筋組織病理は類似していたが、他の肢帯型筋ジストロフィー、遺伝性封入体ミオパチーとの明確な相違点もしくは特異的所見は見出されていない。類似家系の蓄積と遺伝子解析による確定診断が重要である。

hnRNPA1変異は、現在まで中国、韓国、本邦から5つの変異が報告されており(Kim *et al.* 2013, Izumi *et al.* 2015, Liu *et al.* 2016, Naruse *et al.* 2018) いずれの変異もGly-richドメイン上に分布している。臨床型においては、封入体ミオパチーと骨パジェット病合併の1家系(Kim, *et al.* 2013)の他は、純粋ALSとしての報告であり、純粋封入体ミオパチーとしての報告は現在も本2家系が唯一であって希少と考えられる。

E. 結論

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-FTDのみという純粋な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、診療体制構築が望まれる。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・治療法開発研究の礎となることが期待される。

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。