

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

## VCP 遺伝子変異が陽性であった家系の臨床像と封入体筋炎の エクソーム解析について

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、村上あゆ香、安藤孝志、野田成哉、原一洋、木村正剛、熱田直樹  
名古屋大学大学院医学系研究科神経内科学

**研究要旨** VCP 遺伝子変異は常染色体優性遺伝性の骨 Paget 病および前頭側頭型認知症を伴う封入体ミオパチー（inclusion body myopathy with Paget's disease of bone and frontotemporal dementia: IBMPFD）や家族性筋萎縮性側索硬化症(ALS)の原因遺伝子であることが明らかとなっているが、これまでに日本での報告例は少ない。VCP 遺伝子変異陽性であった 4 家系の臨床像を検討し、主に ALS、封入体ミオパチーを呈する症例を多く認めたと、末梢神経障害や失語症を呈した症例も認めた。VCP 遺伝子変異は同一遺伝子変異や同一家系内でも多彩な表現型を呈しうることが明らかとなった。

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

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。本邦における MSP の実態調査のため、下記の研究を行った。

(1) VCP 遺伝子変異陽性であった家系の臨床像を解析し、その多様性を検討する。

(2) 封入体筋炎のエクソーム解析を施行し、MSP 関連遺伝子や封入体筋炎関連遺伝子、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、封入体筋炎の遺伝的背景を検討する。

### B. 研究方法

#### (1) VCP 遺伝子変異陽性家系の臨床像

2012 年から 2017 年にかけて名古屋大学医学部附属病院神経内科において経験した VCP 遺伝子変異陽性の ALS および封入体ミオパチー計 4 症例の発症年齢および臨床像について検討し、さらに家系内の発症者の有無や臨床像について追跡調査を行った。

#### (2) 封入体筋炎のエクソーム解析

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、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

#### (1) *VCP* 遺伝子変異陽性家系の臨床像

家系1：発端者は43歳男性。3年で進行する近位筋優位の下肢筋力低下で神経内科受診した。CK値は軽度上昇しており、針筋電図では神経原性と筋原性変化が混在していた。右上腕二頭筋の筋生検ではrimmed vacuoleを認め、家系内に下肢の筋力低下による歩行障害を呈する症例を複数認めたことより、遺伝子解析を施行したところ、*VCP*遺伝子にp.Arg191Gln変異を認めた。従兄弟も42歳から下肢の筋力低下があり、筋生検にてrimmed vacuole・筋線維の大小不同を認め、遺伝性の肢帯型筋ジストロフィーと診断された。母親は53歳で下肢の筋力低下を発症し、神経伝導検査にてニューロパチーの所見を認めた。その後、別の従兄弟も53歳で両下肢遠位筋優位の筋力低下が出現し、1年後に神経内科受診。CK上昇を認め、下肢の深部腱反射は低下していたが、筋病理は神経原性変化の所見であった。その後、舌の萎縮や四肢の深部腱反射亢進が出現し、ALSと診断した。*VCP*遺伝子に同変異を認めた。

家系2：発端者は35歳女性。父親は性格変化、認知症を先行症状とするALSと診断されていた。右

上肢の筋力低下で発症し、3ヶ月で頸部、四肢の筋力低下、舌のfasciculation、四肢深部腱反射亢進が出現し、ALSと診断した。発症4ヶ月でNPPV導入、5ヶ月で人工呼吸器導入となった。*VCP*遺伝子にp.Arg155Cys変異を認めた。その後、兄が43歳で進行性の失語症を発症し、他院で加療されている。

家系3：発端者は63歳男性。父親は60歳代でALSを発症し、72歳で永眠されている。58歳時から右下肢の筋力低下が緩徐に進行し、転倒が頻回となった。さらに性格変化や無気力さ、反応の鈍さが目立つようになり、当院に精査入院となった。右下肢近位筋優位に四肢の筋力低下と筋萎縮、下顎反射亢進、Babinski徴候陽性であり、針筋電図でびまん性の脱神経所見を認めた。高次機能検査では前頭葉機能中心に全般性に機能低下を認め、ALS-FTDと診断した。*VCP*遺伝子に新規の病原性が疑われる変異を認めた。

家系4：発端者は58歳男性。4年の経過で進行する左下肢遠位筋優位の筋力低下があり、筋生検で封入体ミオパチーと診断した。父親、叔父、弟に同様の症状あり、*VCP*遺伝子にp.Ile126Phe変異を認めた。

#### (2) 封入体筋炎のエクソーム解析

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

#### (1) *VCP* 遺伝子変異陽性家系の臨床像

*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が明らかとなった。

#### (2) 封入体筋炎のエクソーム解析

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

### (1) *VCP* 遺伝子変異陽性家系の臨床像

*VCP* 遺伝子変異を有する家系では ALS や封入体ミオパチーなど多彩な臨床像を呈する。

### (2) 封入体筋炎のエクソーム解析

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) Yokoi S, Udagawa T, Fujioka Y, Honda D, Okado H, Watanabe H, **Katsuno M**, Ishigaki S, Sobue G: 3'UTR Length-Dependent Control of SynGAP Isoform  $\alpha 2$  mRNA by FUS and ELAV-like Proteins Promotes Dendritic Spine Maturation and Cognitive Function. *Cell Rep*. 20:3071-3084, 2017.
- 6) Riku Y, Watanabe H, Mimuro M, Iwasaki Y, Ito M, **Katsuno M**, Sobue G, Yoshida M: Non-motor multiple system atrophy associated with sudden death: pathological observations of autonomic nuclei. *J Neurol*. 264:2249-2257, 2017.
- 7) Riku Y, Watanabe H, Yoshida M, Mimuro M, Iwasaki Y, Masuda M, Ishigaki S, **Katsuno M**, Sobue G: Pathologic Involvement of Glutamatergic Striatal Inputs From the Cortices in TAR DNA-Binding Protein 43 kDa-Related Frontotemporal Lobar Degeneration and Amyotrophic Lateral Sclerosis. *J Neuropathol Exp Neurol*. 76:759-768, 2017.
- 8) Endo K, Ishigaki S, Masamizu Y, Fujioka Y, Watakabe A, Yamamori T, Hatanaka N, Nambu A, Okado H, **Katsuno M**, Watanabe H, Matsuzaki M, Sobue G: Silencing of FUS in the common marmoset (*Callithrix jacchus*) brain via stereotaxic injection of an adeno-associated virus encoding shRNA. *Neurosci Res*. 17:30183-9, 2017.
- 9) Senda J, Atsuta N, Watanabe H, Bagarinao E, Imai K, Yokoi D, Riku Y, Masuda M, Nakamura R, Watanabe H, Ito M, **Katsuno M**, Naganawa S, Sobue G: Structural MRI correlates of amyotrophic lateral sclerosis progression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 88:901-907, 2017.
- 10) 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.

- 11) 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.
- 12) 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