

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<sup>1</sup>、森まどか<sup>1</sup>、西野一三<sup>2</sup>、井上道雄<sup>2</sup>、大矢寧<sup>1</sup>

<sup>1</sup>国立精神・神経医療研究センター病院脳神経内科、

<sup>2</sup>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 6 例報告した。発症年齢は 32 歳から 48 歳で、疑い病名として、筋ジストロフィー 2 名、ALS 2 名、ミオパチー 2 名であった。家族歴は 3 例に認めた。筋力低下は近位優位、遠位優位いずれも認めた。呼吸機能障害は軽度から重度まで認め、そのうち一例は NPPV が導入された。感覚障害は 3 例で認め、自律神経障害（頻尿）を 2 例で認めた。全例で認知症と骨病変は認めず、筋病理所見は 3 例全例で縁取り空砲と神経原性変化を認めた。VCP 遺伝子変異は、p.V87F, p.R155G, p.R155P, p.I126F, p.R155H であり p.R155G は新規変異であった。認知症、骨病変は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

VCP 遺伝子変異症例において、臨床的特徴や筋病理所見、VCP 遺伝子異常部位を明らかにし、多系統蛋白症の特徴を検討して診断基準作製に貢献すること。

### 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

発症年齢は 32 歳から 48 歳で、疑い病名として、筋ジストロフィー 2 名、ALS 2 名、ミオパチー 2 名であった。家族歴は 3 例に認めた。筋力低下は近位優位、遠位優位いずれも認めた。呼吸機能障害は軽度から重度まで認め、そのうち一例は NPPV が導入された。NPPV 導入例は呼吸不全のため 66 歳で死去した。感覚障害は 3 例で認め、頻尿の自律神経障害

を 2 例で認めた。全例で認知症と骨病変は認めず、筋病理所見は 3 例全例で縁取り空砲と神経原性変化を認めた。VCP 遺伝子異常は、p.V87F, p.R155G, p.R155P, p.I126F, p.R155H であり p.R155G は新規変異であった。

### 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。自律神経障害の合併は稀とされているが、2 例で自律神経障害（頻尿）を認めた。自律神経障害は ALS の陰性徴候の代表であり、膀胱機能障害を合併した ALS においては VCP 変異の可能性を考慮する必要性が示唆された。経過をフォローする上では呼吸機能に留意し、早期に障害を検出して NPPV などの治療介入を行うことが重要である。

### E. 結論

多系統蛋白症はミオパチー、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。ALS に膀胱機能障害が合併した場合 VCP 変異の可能性を考慮する必要がある。呼吸機能低下に注意し早期からの治療介入が重

要である。

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-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.e9-255.e16, 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