

自己貪食空胞性ミオパチーの調査研究と「診療の手引き」作成

研究分担者：杉江 和馬^{1)・2)}

共同研究者：小牧 宏文²⁾、江浦 信之¹⁾、塩田 智¹⁾、井口 直彦¹⁾
七浦 仁紀¹⁾、森 英一朗³⁾、西野 一三⁴⁾

1. 奈良県立医科大学 脳神経内科学講座
2. 国立精神・神経医療研究センタートランスレーショナル・メディカルセンター
3. 奈良県立医科大学 未来基礎医学講座
4. 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

研究要旨

自己貪食空胞性ミオパチーの本邦での実態を明らかにするため、自己貪食空胞性ミオパチー全国実態調査(2010年)の追跡調査を実施し、併せて、本疾患の「診療の手引き作成」を目指した。前回調査で確認したDanon病13家系28例(男:女=13:15)に加え、今回新たに7家系11例(男:女=4:7)を見出し、計20家系39例(男:女=17:22)がDanon病と診断された。死亡20例の死因は、心不全が19例で、悪性腫瘍が1例であった。1例で心臓移植が実施され、5例が移植待機例で、左心補助人工心臓植込例も認めた。一方、遺伝学的に確定したXMEA患者は、4家系12例を見出した。さらに、成人発症型1家系1例を確認した。上記解析結果を踏まえて、診療の手引きを作成した。

A.研究目的

自己貪食空胞性ミオパチー(AVM)は、原発性のライソゾーム機能異常からオートファジー機構の異常を来す筋疾患で、筋鞘膜の性質を有する特異な自己貪食空胞(AVSF)を特徴とする。AVSFは、疾患特異性が高く、ポンペ病(糖原病2型)でみられる自己貪食空胞やrimmed vacuoleとは異なる性質である。

代表疾患のDanon病は2000年に初めてライソゾーム関連膜蛋白2型(lysosome-associated membrane protein-2: LAMP-2)が原因遺伝子であることが発見され(Nishino I, et al. Nature, 2000)

さらに、私たちにより世界に先駆けて初めて臨床病型について報告された(Sugie K, et al. Neurology, 2002)。

AVMには、Danon病以外にも、過剰自己貪食を伴うX連鎖性ミオパチー(X-linked myopathy with excessive autophagy: XMEA)や先天性・乳児型・成人型AVMがある。私たちは、2010年に厚生労働科学研究費補助金「自己貪食空胞性ミオパチー」研究班(研究代表者 杉江和馬)の研究助成を得て全国実態調査を行った。そして、2017年に全国で追跡調査を実施した。本調査の集計結果の解析を行い、AVMの実態を明らかに

して、本疾患の「診療の手引き」の作成を目指した。

B.研究方法

私たちが2010年にAVM研究班で国内の専門施設に対して実態調査を行って得たAVM症例について、2017年に全国で追跡調査を実施した。また、新規のAVM症例を見出して、その臨床病態と治療状況を調査した。

さらに、本疾患を診療する上で必要な診断基準や臨床検査、治療について盛り込んだ「診療の手引き」の作成を目指した。

(倫理面への配慮)

AVM患者において行われた筋病理学的解析、遺伝子解析および臨床病態解析は、臨床研究および遺伝子研究に関する倫理指針、さらに当該研究施設で定めた倫理規程を遵守して、同施設倫理委員会で承認された説明書を用いて、臨床情報および生検筋の研究利用について十分な説明の上、所定の同意書に署名をしていただいて、研究を遂行した。

C.研究結果

2011年と2017年の全国実態調査の集計結果より、本邦においてDanon病患者20家系39例(男:女=17:22)を確認し、現在、12家系19例(男:女=8:11)が生存していた。死亡していた20例の死因は、心不全が19例で、悪性腫瘍が1例であった。また別の1例を除く残り全例が心筋症を有し、一部は重症心不全を呈した。女性1例において心臓移植が実施され、5例が移植待機例であった。左心補助人工心臓植込み例も含まれていた。発症における国内での地域

の分布差はなく、LAMP-2 遺伝子変異部位も、2家系を除いて、すべての家系で異なっていた。また de novo と考えられる家系が10家系で認められた。

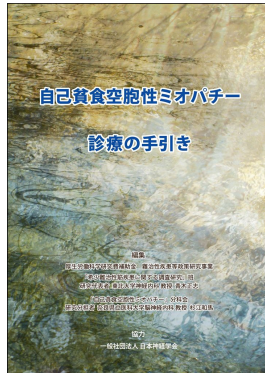
一方、原因遺伝子VMA21の変異を見出して遺伝学的に確定したXMEA患者は、4家系12例を見出した。さらに、成人発症型1家系1例を確認した。

D.考察

今回追跡調査を行った全国実態調査の結果から、Danon病の男性患者では、10歳前後で発症し、20歳前後で心不全で死亡し、画一的な経過を示した。一方、女性患者は、10歳前後~30歳代で発症し、20歳前後~40歳代に心不全で死亡していた。女性では、症例ごとに経過が大きく異なり、同じ遺伝子変異でも発症が異なることから、LAMP-2ハプロ不全の関与も考慮される。

過去に、乳児型AVM、先天性AVMと診断していた2家系から、XMEAの原因遺伝子であるVMA21の遺伝子変異を見出し(Munteanu I, Nishino I, et al. Neuromuscul Disord, 2017; Munteanu I, Nishino I, et al. Neurology, 2015) これら2疾患がXMEAのアレル病であることが明らかになった。さらに、既存の臨床病型以外の症例も複数例見出しており、今後、臨床病型の再分類を検討する必要があると考える。

上記の全国実態調査結果を踏まえて、AVMの診療の手引きを作成した(図)。目次としては、1.自己貪食空胞性ミオパチーとは、1)概念・定義、2)診断、3)治療、4)鑑別診断、5)参考文献;2.疾患概要;3.診断基準、1)ダノン病、2)XMEA;4.重症度分類、1)身体機能的評価 Barthel index、2)心機能評価 NYHA 分



類、を掲載した。来年度には、この診療の手引きを実際の臨床現場での活用状況や内容の再検討を踏まえて、検証を行う予定である。

E. 結論

2010年、2017年に実施した自己貪食空胞性ミオパチー（AVM）の全国調査では、新規を含めDanon病20家系、XMEA4家系を見出した。過去に乳児型および先天性AVMとして報告されていた病型からVMA21遺伝子変異を同定したことから、この2疾患はXMEAのアレル病と考えられた。今後、臨床病型の再分類を検討する必要があると考える。

また、全国調査の結果を踏まえて、初めてのAVMの診療の手引きを作成した。次年度には検証を行う予定である。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) **Sugie K.**, Komaki H, Eura N, Shiota T, Onoue K, Tsukaguchi H, Minami N, Ogawa M, Kiriya T, Kataoka H, Saito Y,

Nonaka I, Nishino I. A Nationwide Survey on Danon Disease in Japan. *Int J Mol Sci.* 2018 Nov 8;19(11). pii: E3507.

- 2) Kataoka H, **Sugie K.** Recent advancements in lateral trunk flexion in Parkinson disease. *Neurol Clin Pract.* 2019 Feb;9(1):74-82.
- 3) Eura N, **Sugie K.**, Suzuki N, Kiriya T, Izumi T, Shimakura N, Kato M, Aoki M. A juvenile sporadic amyotrophic lateral sclerosis case with P525L mutation in the FUS gene: A rare co-occurrence of autism spectrum disorder and tremor. *J Neurol Sci.* 2019 Mar 15;398:67-68.
- 4) Kataoka H, Eura N, Kiriya T, Uchiyama Y, **Sugie K.** Accidental hypothermia in Parkinson's disease. *Oxf Med Case Reports.* 2018 Oct 31;2018(11):omy089.
- 5) Kataoka H, **Sugie K.** Lingual sulcus and cerebral polyopia. *J Clin Neurosci.* 2018 Jul;53:222-223.
- 6) Nanaura H, Kataoka H, Shima S, Iwasa N, Eura N, **Sugie K.**, Mutoh T, Ueno S. A Patient With Encephalomyeloradiculoneuropathy Exhibiting a Relapsing-Remitting Clinical Course: Correlation of Serum and Cerebrospinal Fluid Anti-Neutral Glycosphingolipids Antibodies With Clinical Relapse. *Front Neurol.* 2018 Apr 4;9:206.
- 7) Kataoka H, **Sugie K.** Delusional Jealousy (Othello Syndrome) in 67 Patients with Parkinson's Disease. *Front Neurol.* 2018 Mar 7;9:129.

- | | |
|---|------------------------|
| <p>8) Kataoka H, Sugie K. Does istradefylline really have a dystonic mechanism? J Neurol Sci. 2018 May 15;388:233-234.</p> | <p>1.特許取得
なし</p> |
| <p>2. 学会発表</p> | <p>2.実用新案登録
なし</p> |
| <p>1) Sugie K, Komaki H, Onoue K, Eura N, Shiota T, Tsukaguchi H, Namatame S, Kiriyama T, Ugawa Y, Saito Y, Nonaka I, Nishino I. Clinical characteristics, management, and outcomes of Danon disease: A nationwide survey in Japan. The 4th Congress of the European Academy of Neurology (EAN2018), Lisbon, Portugal, June 16-19, 2018.</p> | <p>3.その他
なし</p> |
| <p>2) Sugie K, Omoto M, Eura N, Shiota T, Nishihara H, Kanda T. Clinicopathological study of neuropathy associated with IgA vasculitis (Henoch-Schönlein purpura). The 59th Annual Meeting of the Japanese Society of Neurology, Sapporo, Hokkaido, May 23-26, 2018.</p> | |
| <p>3) 江浦信之、塩田 智、小林恭代、形岡博史、杉江和馬 . 炎症性ミオパチーにおいて複数検出される筋炎特異的自己抗体の意義 . 第 59 回日本神経学会学術大会、札幌、北海道、2018 年 5 月 23-26 日 .</p> | |
| <p>4) 塩田 智、江浦信之、桐山敬生、泉 哲石、後藤加奈子、林由起子、西野一三、杉江和馬 . 顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー1型における脳卒中の危険因子に関する検討. 第 59 回日本神経学会学術大会、札幌、北海道、2018 年 5 月 23-26 日 .</p> | |

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定含む）