

抗 NT5C1A 抗体陽性封入体筋炎患者の臨床的特徴

研究協力者：山下 賢

共同研究者：俵 望、池田 徳典、張 子微、原 健太郎、張 霄、
道鬼 つかさ、安東 由喜雄

熊本大学大学院生命科学研究部神経内科学

研究要旨

封入体筋炎（sIBM）の病態として炎症と変性機序のクロストークが推測されているが、詳細なメカニズムは不明である。近年、sIBM 患者血清・血漿中に抗 cytosolic 5'-nucleotidase 1A（NT5C1A）抗体が検出されることが報告され、病態解明の端緒となることが期待されている。本研究では、sIBM の病態における本抗体の意義を解明することを目的に、本抗体陽性および陰性患者の臨床病理学的特徴を比較した。抗体陽性群では、男性、女性ともに握力左右差の絶対値が有意に大きく、非壊死性線維を包囲する内鞘へのリンパ球浸潤の頻度が高い傾向が示された。本抗体を有する sIBM 患者では上肢筋力低下が重症化する可能性があり、本疾患の病態の増悪因子であることが推測された。

A：研究目的

封入体筋炎（sporadic inclusion body myositis: sIBM）は、高齢者に好発する難治性進行性筋疾患であり、手指屈筋や大腿四頭筋の筋力低下と筋萎縮を特徴とする。本疾患は炎症性筋疾患に分類されると同時に筋変性疾患の性質も有しており、本疾患の病態として炎症と変性機序のクロストークが推測されている。

近年、33～80%の sIBM 患者血清・血漿中に抗 cytosolic 5'-nucleotidase 1A（NT5C1A）抗体が検出されるとの報告が相次いでいるが、その病因的意義は十分に解明されていない。

本研究の目的は、本抗体陽性および陰性の sIBM 患者の臨床病理学的特徴を比較することによって、sIBM の病態における本抗体の意義を解明することである。

B：研究方法

臨床的に sIBM が疑われ、「封入体筋炎患者に対する新規血清診断法の開発」研究に同意された患者血清連続 205 検体について、cell-based assay（CBA）法（Yamashita S., Tawara N. *Methods Mol. Biol.* 2019）を用いて、抗 NT5C1A 抗体の有無を解析した。抗体陽性および陰性の sIBM 患者について、以

下のパラメータに関して臨床病理学的特徴を比較した。

各パラメータ: 年齢、男女比、罹病期間、初発症状、筋力低下の分布(膝伸展の筋力 < 股関節屈曲の筋力、手指屈筋の筋力 < 肩外転の筋力、握力(右、左)、握力左右差、病理所見(縁取り空胞筋線維、非壊死性線維を囲む内鞘へのリンパ球浸潤、非壊死性線維内部へのリンパ球浸潤、針筋電図、嚥下障害、自己免疫性疾患の合併、生活習慣病、抗 HTLV-I 抗体、抗 HCV 抗体、肺機能検査 (VC, %VC, FVC, %FVC)、IBMFRS 各スコア

(倫理面への配慮)

本研究の実施にあたっては、承認番号第 937 号「封入体筋炎患者に対する新規血清診断法の開発」および承認番号第 1124 号「封入体筋炎の病態解明と治療法の開発に関する研究」として、平成 30 年 4 月 27 日人を対象とする医学系研究疫学・一般部門倫理委員会にて承認されている。

C: 研究結果

連続 205 検体のうち、ENMC2011 基準において clinicopathologically defined 33 例、clinically defined 51 例、probable 38 例、非該当が 83 例であり、また厚労省 IBM 班診断基準では definite 90 例、probable 42 例、possible 4 例、非該当 69 例であった。担当医が sIBM と診断した 159 例で抗 NT5C1A 抗体の有無を解析すると、69 例 (43.4%) が陽性であった。

抗体陽性群では、男性、女性ともに握力左右差の絶対値が有意に大きく (表 2)、非壊死性線維を包囲する内鞘へのリンパ球浸潤の頻度が高い傾向が示された (表 3)。その他

のパラメータについては、有意差は見られなかった。

抗 NT5C1A 抗体の有無を目的変数としたロジスティック回帰分析により、年齢、性別、罹病期間を調整因子とした時の握力左右差の絶対値のオッズ比を検討すると、抗体陽性群は陰性群に比して握力の左右差絶対値が 1.18 倍となることが示された。

結果 (1)

	NT5C1A negative n = 90	NT5C1A positive n = 69	P Value
年齢 (歳), 中央値, 四分位範囲	63.00 (56.00, 70.00)	63.00 (56.00, 67.00)	0.51
女性 / 男性	42 / 48	25 / 44	0.20
罹病期間 (月), 中央値, 四分位範囲	62.73 (33.76, 103.00)	54.67 (37.07, 93.43)	0.72
初発症状			
階段が昇りにくい (%)	39 (43.3)	26 (37.7)	0.52
歩行が不安定または遅い (%)	31 (34.4)	21 (30.4)	0.61
指先が使いにくい (%)	14 (15.6)	13 (18.8)	0.67
字が書きにくい (%)	1 (1.1)	2 (1.4)	0.58
飲み込みにくい (%)	7 (7.8)	6 (8.7)	1.00
その他 (%)	18 (20.0)	16 (23.2)	0.70

結果 (2)

	NT5C1A negative	NT5C1A positive	P Value
筋力低下			
膝伸展の筋力 < 股関節屈曲の筋力 (%)	64 (71.9)	49 (71.0)	1.00
手指屈筋の筋力 < 肩外転の筋力 (%)	64 (71.1)	53 (76.8)	0.47
握力 男性 (右)	12.80 (7.50, 20.00)	12.55 (8.03, 20.30)	0.92
握力 男性 (左)	11.00 (6.00, 16.00)	9.25 (5.83, 16.00)	0.76
握力 女性 (右)	10.00 (5.95, 13.00)	11.90 (9.10, 15.00)	0.25
握力 女性 (左)	7.70 (3.00, 10.50)	8.90 (5.80, 12.00)	0.37
握力左右差 (絶対値) 男性	2.00 (0.50, 5.00)	4.45 (2.00, 6.00)	0.029
握力左右差 (絶対値) 女性	2.00 (0.90, 3.00)	3.00 (2.55, 4.05)	0.006

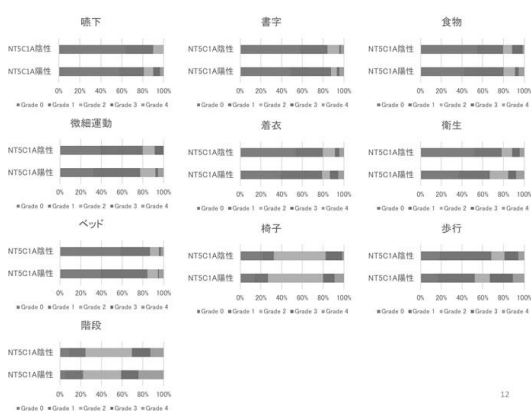
結果 (3)

	NT5C1A negative	NT5C1A positive	P Value
病理所見			
縁取り空胞を伴う筋線維 (%)	56 (62.9)	44 (64.6)	0.81
非壊死性線維を囲む内鞘へのリンパ球浸潤 (%)	55 (61.1)	49 (71.0)	0.06
非壊死性線維内部へのリンパ球浸潤 (%)	49 (54.4)	37 (53.6)	1.00
針筋電図			
早期動員, PSW / Fibrillation / ORD (%)	74 (82.2)	47 (68.1)	0.07
嚥下障害 (%)	35 (38.9)	21 (30.4)	0.31
自己免疫疾患の合併 (%)	16 (17.8)	8 (11.6)	0.37
生活習慣病 (%)	34 (37.8)	20 (29.0)	0.53
HTLV-1 (%)	4 (4.4)	3 (4.3)	1.00
HCV (%)	15 (16.7)	6 (8.7)	0.16

結果(4)

	NT5C1A negative		NT5C1A positive		P Value
	男性	女性	男性	女性	
肺機能検査					
VC, 中央値	3310 (2980, 3650)	2150 (1725, 2705)	3190 (2795, 3875)	2620 (2300, 3035)	男性 0.95 女性 0.021
%VC, 中央値	93.35 (79.3, 103.9)	94.3 (76.8, 111.3)	98.9 (85.0, 105.6)	106.9 (93.35, 120.9)	男性 0.26 女性 0.07
FVC, 中央値	3200 (2950, 3460)	1970 (1740, 2530)	3050 (2665, 3775)	2440 (2250, 2930)	男性 0.98 女性 0.021
%FVC, 中央値	88.8 (79.1, 103.3)	88.1 (79.3, 111.7)	92.5 (75.5, 103.5)	103.3 (86.4, 115.3)	男性 0.90 女性 0.13

11



12

D: 考察

sIBM の病態機序は未解明のままであるが、変性機序を支持する最近のエビデンスとして、ミスフォールディング蛋白や小胞体ストレスの関与および RNA 代謝異常、オートファジー関連遺伝子多型との関連性などが挙げられる。一方、炎症機序に関するエビデンスとして、大顆粒性 T リンパ球の関与および HLA-DRB1 アレルとの関連性、そして抗 NT5C1A 抗体の発見が重要であり、病態解明の端緒となることが期待されている。

2011 年に sIBM 患者血漿中に約 43 kDa の骨格筋蛋白を認識する自己抗体が存在すると報告されたが、当時はその標的抗原は未同定であった (Salajegheh M, et al. PLoS One. 2011)。2013 年になって、この標的抗原が NT5C1A であることが 2 つのグループにより

同定された (Larman HB, et al. Ann Neurol. 2013; Pluk H, et al. Ann Neurol. 2013)。ドットプロット法を用いた抗体測定では、カットオフ値に応じて sIBM 診断の感度は 34~70%、特異度は 92~98% であると報告された

(Larman HB, et al. Ann Neurol. 2013)。その後本患者血清中には IgG 型のみならず IgA や IgM 型抗体も存在し、これら 3 つのサブタイプの測定により診断感度が 76% まで上昇することが示された (Greenberg SA. Muscle Nerve. 2014)。2013 年の報告以降、異なる手法による本抗体の検出に関する報告が相次いでいる。いずれの測定法においても sIBM 患者に高い陽性率を示す一方で、同抗体は筋症状のないシェーグレン症候群や全身性エリテマトーデスなどの自己免疫性疾患患者においても検出される (Herbert MK, et al. Ann Rheum Dis. 2016; Lloyd TE, et al. Arthritis Care Res (Hoboken). 2016)。今後、同抗体の測定が sIBM の診断精度向上に寄与するか否かを明らかにする必要があるが、現時点では同抗体測定はその特異度の高さから sIBM の診断に非常に有用と考えられる。

本抗体陽性患者の臨床的特徴として球麻痺や顔面筋障害、呼吸筋障害などの運動機能障害がより強く (Lloyd TE, et al. Arthritis Care Res (Hoboken). 2016)、致死率が高いと報告されている (Lilleker JB, et al. Ann Rheum Dis. 2017)。また筋病理学的解析では、シトクロムオキシダーゼ (COX) 欠損線維の頻度が高いこと (Lilleker JB, et al. Ann Rheum Dis. 2017) や、タイプ 線維優位の筋萎縮が顕著であるとの報告がある (Tawara N, et al. Ann Neurol. 2017)。一方、若年性筋炎患者においても比較的高頻度に本抗体が陽性となる症例が含まれており、抗体陽性例では重篤な呼吸器症状や頻回の入

院、多量の治療薬との関連性が示されている (Yeker RM, et al., *Ann Rheum Dis.* 2018)。すなわち本抗体は sIBM に関わらず、筋炎の重症度を反映する指標となる可能性もあり、今後より多数例の炎症性筋疾患患者における評価が必要と考える。

E : 結論

本抗体を有する sIBM 患者では上肢筋力低下が重症化する可能性があり、本疾患の病態の増悪因子であることが推測される。

F : 健康危険情報

なし

G : 研究発表

(発表雑誌名、巻号、頁、発行年なども記入)

1 : 論文発表

1. Yamashita S., Tawara N. Determination of cN1A autoantibodies by cell-based immunofluorescence cytochemistry. *Methods Mol. Biol.*, 1901, 89-94 (2019).
2. Kurisaki R., Ueyama H., Maeda Y., Sakamoto T., Nakahara K., Nakane S., Yamashita S., Ando Y.; 2016 Kumamoto Earthquake PD Study Group. Impact of major earthquakes on Parkinson's disease. *J. Clin. Neurosci.*, 61, 130-135 (2019).
3. Mukaino A., Tsuda M., Yamashita S., Kosaka T., Wada K., Ando Y. Cerebrotendinous xanthomatosis presenting with extensive cerebral cortex symptoms: A case report. *Clin. Neurol. Neurosurg.*, 174, 217-219 (2018).
4. Tawara N., Yamashita S., Kawakami K., Kurashige T., Zhang Z., Tasaki M., Yamamoto Y., Nishikami T., Doki T., Zhang X., Matsuo Y., Kimura E., Tawara A., Maeda Y., Hauschka SD., Maruyama H., Ando Y. Muscle-dominant wild-type TDP-43 expression induces myopathological changes featuring tubular aggregates and TDP-43-positive inclusions. *Exp. Neurol.*, 309, 169-180 (2018).
5. Okada M., Yamashita S., Ueyama H., Ishizaki M., Maeda Y., Ando Y. Long-term effects of edaravone on survival of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *eNeurologicalSci.*, 11, 11-14 (2018).
6. 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).
7. Doki T., Yamashita S., Wei FY., Hara K., Yamamoto T., Zhang Z., Zhang X., Tawara N., Hino H., Uyama E., Kurashige T., Maruyama H., Tomizawa K., Ando Y. Mitochondrial localization of PABPN1 in oculopharyngeal muscular dystrophy. *Lab. Invest.*, in press, 2019.
8. Kumai Y., Samejima Y., Yamashita S., Ando Y., Orita Y., Miyamoto T., Matsubara K. Assessment of oropharyngeal swallowing dysfunction in myasthenia gravis patients presenting with difficulty in swallowing. *Auris Nasus Larynx*, in press, (2019).
9. 山下賢, 安東由喜雄 . 封入体筋炎と自己抗体 . *BRAIN and NERVE* 70: 449-457, 2018.
10. 山下賢 . ALS 患者の薬物療法選択にお

ける意思決定支援．難病と在宅ケア 24: 18-21, 2018.

11. 山下賢．10章 遺伝子、その他難病における診断・治療の現状と求める医薬品・医療機器・再生医療像 第5節 封入体筋炎．希少疾患用医薬品の適応拡大と事業性評価 No. 1969．東京: 技術情報協会; 2018. p. 465-471.
12. 山下賢．封入体筋炎における自己抗体の意義は？ 週刊日本医事新報 4940: 54-55, 2018.

2 : 学会発表

1. Yamashita S., Ikeda T., Tawara N., Zhang X., Doki T., Matsuo Y., Zhang Z., Hara K., Ando Y. Clinical differences between sporadic inclusion body myositis with and without intramuscular amyloid-like deposits. The XVI International Symposium on Amyloidosis, March 26, 2018, KKR Hotel Kumamoto, Kumamoto, Japan
2. Hara K., Yamashita S., Zhang X., Tawara N., Doki T., Zhang Z., Matsuo Y., Nagai M., Ando Y. Intramyofiber amyloid deposits of transgenic mice overexpressing mutant Matrin 3 are involved in the pathogenesis of Vocal Cord Pharyngeal Distal Myopathy. The XVI International Symposium on Amyloidosis, March 26, 2018, KKR Hotel Kumamoto, Kumamoto, Japan
3. 山下賢．封入体筋炎. 第59回日本神経学会総会, May 23, 2018, 札幌 (シンポジウム)
4. Yamashita S., Tawara N., Ikeda T., Zhang X., Doki T., Matsuo Y., Zhang Z., Hara K., Ando Y. Clinical characteristics of sporadic inclusion body myositis with anti-NT5C1A antibodies. 第59回日本神経学会総会, May 23, 2018, 札幌 (ポスター)
5. Tawara N., Yamashita S., Zhang Z., Zhang X., Hara K., Doki T., Matsuo Y., Nakane S., Ando Y. Generation of novel active immunization model of sporadic inclusion body myositis. 第59回日本神経学会総会, May 23, 2018, 札幌 (ポスター)
6. Zhang X., Yamashita S., Tawara N., Doki T., Hara K., Zhang Z., Ando Y. Overexpression of mutant MATR3 recapitulates clinicopathological features of VCPDM and ALS in mice. 第59回日本神経学会総会, May 24, 2018, 札幌 (ポスター)
7. 栗崎玲一、上山秀嗣、前田 寧、阪本徹郎、中原圭一、中根俊成、山下賢、安東由喜雄. 熊本地震を経験したパーキンソン病患者の地震に対する思い-多施設共同アンケート調査-. 第59回日本神経学会総会, May 26, 2018, 札幌 (ポスター)
8. Hara K., Zhang X., Yamashita S., Tawara N., Doki T., Zhang Z., Ando Y. Similarity of pathological features between patients with VCPDM and mice injected with AAV vectors. 第59回日本神経学会総会, May 26, 2018, 札幌 (ポスター)
9. Zhang Z., Yamashita S., Tawara N., Doki T., Zhang X., Hara K., Ando Y. The relationship between myofiber necrosis and CD59 levels in immune mediated necrotizing myopathy. 第59回日本神経学会総会, May 26, 2018, 札幌 (ポスター)

H：知的所有権の取得状況（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