

遠位型ミオパチーの実態報告

研究分担者：西野 一三^{1, 2, 3)}

共同研究者：森 まどか¹⁾、山本 敏之¹⁾、大矢 寧¹⁾、吉岡 和香子^{2, 3)}、
井上 道雄^{2, 3)}、野口 悟^{2, 3)}、飯田有俊^{2, 3)}、斎藤良彦^{2, 3)}、
石山昭彦⁴⁾

1. 国立精神・神経医療研究センター病院神経内科
2. 国立精神・神経医療研究センター メディカルゲノムセンター
3. 国立精神・神経医療研究センター神経研究所 疾病研究一部
4. 国立精神・神経医療研究センター病院小児神経科

研究要旨

GNE ミオパチー、および眼咽頭遠位型ミオパチー診療の手引き作成の経過報告
ベスレムミオパチー・ウルリッヒ型先天性筋ジストロフィーの mutation profile

A：研究目的

GNE ミオパチーは本邦に 400 人程度、OPDM はさらにその数分の一程度と推察される超稀少疾患である。これらの疾患ではその希少性からいわゆるエビデンスに基づいたガイドライン作成は困難であることは自明である。一方、臨床現場での蓄積が乏しくなることから、担当する医療機関/医療者にとって診療への助言の需要は切実である。そのためこれら 2 疾患について、診療の手引きを作成する。また、GNE ミオパチーの日本人合併症に関する実態は把握されていない。さらに、本症は生殖年齢に発症することが多いことより妊娠を希望する女性が少なくないが、本症

合併妊娠・出産については症例報告が数例あるのみだ。よって、妊娠・出産合併症および全身合併症について、Remudy 登録患者へのアンケート調査を行い、国内での実態を明らかにする。

次に、ベスレムミオパチー (BM)・ウルリッヒ型先天性筋ジストロフィー (UCMD) は、VI 型コラーゲンをコードする *COL6A1*, *COL6A2*, *COL6A3* の遺伝子変異によって生じる筋疾患である。診断の手引き作成の基礎資料とすべく、mutation profile および BM・UCMD の遺伝学的特徴を明らかにする事を目指した。

B：研究方法

1. GNE ミオパチーでは過去の症例報告、当センター筋バンクや病院データベース、神経筋患者登録 (Remudy) データをもとに疾患概要、疫学 (発症年齢、性差、患者年齢、予後)、病因・病態、診察・電気生理所見、病理・血清マーカー、治療についてデータを収集し要約した。遺伝子診断未施行や修飾因子の影響が排除しきれない例は除外した。OPDM は臨床病理診断であり、類似の臨床・病理所見を呈する Oculopharyngeal muscular dystrophy (OPMD) を除外する必要があるため、OPMD が出来ている症例を過去の文献および NCNP 筋レポジトリ、NCNP ケースシリーズから抽出し作成した。
2. Remudy に本登録されている日本人 GNE ミオパチー患者 202 名を対象に全身合併症、メンタルヘルス合併症、妊娠経験者へ分娩経過や産科的合併症に関するアンケートを実施・解析した。
(倫理面への配慮) 上記研究は国立精神・神経医療研究センター倫理委員会の承諾を受けて行った。

1976 年から 2018 年までに臨床症状、筋病理所見より BM またはウルリッヒ型先天性筋ジストロフィーが疑われた 103 例を対象とした。遺伝子解析はエクソームシーケンス、ターゲットリシーケンスまたは cDNA の解析後にサングァーシーケンスにより、*COL6A1*、*COL6A2*、*COL6A3* のバリエーションを検索した。対象例の臨床症状、筋病理所見、変異情報を検討した。

C：研究結果

1. GNE ミオパチーは Remudy 患者登録デ

ータのほか、公表されている国際患者登録データ (TREAT-NMD)、NCNP 筋レポジトリ、NCNP ケースシリーズを参考に GNE ミオパチー診療の手引きを作成し、本年度日本神経学会で承認された。患者数は 2020 年 2 月までの NCNP 筋レポジトリデータ 343 名、Human Genetic Variation Database から推測される患者数 370 名であり 400 名前後とした。OPDM は大規模なケースシリーズが乏しく、特に最近本邦での症例報告が少なかった。NCNP 筋レポジトリの症例を海外の大規模症例シリーズと比較し、これらを参考に OPDM 診療の手引きを作成し、本年度日本神経学会で承認された。

2. 日本人 GNE ミオパチー患者の 62.3% (126/202 名) より回答があった。全身合併症では、睡眠時無呼吸症候群および特発性血小板減少症が 10.9% および 4.1%、インフルエンザ罹患歴がない人の割合が 66.1% と高かった。また、女性患者 120 名の内、60.0% が妊娠・出産の質問項目に回答した。内、61.1% (44 名) に平均 1.8 回の妊娠経験があった。切迫流産、前期破水、補助を要する分娩は 26.9%、17.6%、21.1% と一般日本人集団より高い傾向にあったが、頻度が高い重篤な妊娠・新生児合併症はなく、9 割以上は正期産だった。産後の新規発症者の報告はこれまでなかったが、本調査では産後 1 年以内の新規発症者が 6 名いた。また、発症後妊娠において、産後進行が早まったと自覚した人が 19% いた。

COL6A1、*COL6A2*、*COL6A3* の変異は、それぞれ 48、37 例、18 例に認めた。両アレルにバリエーションを持つものは *COL6A2* に 6 例、

COL6A3に1例であった。片側変異96例での変異は、ミスセンス:54(うちトリプルヘリカルドメインのグリシン置換:44)、スプライシング:33、in-frame小欠失5、エクソン単位の欠失:4であった。それらのトリプルヘリカルドメインの変異では共通して免疫染色における筋線維膜特異的欠損(sarcolemma specific collagen VI deficiency:SSCD)が見られた。スプライシング変異のうち5例は、COL6A1のイントロン11において72bpのpseudoexonが出現する変異であった。

D: 考察

1. GNE ミオパチーのような稀少疾患のエビデンス収集は困難であるが、疫学や検査データが把握できることから、Remudy患者登録は診療の手引き作成に有用であった。稀少疾患では症例報告が少なく海外の文献も参照にすることが多いが、母集団により重症度が異なる傾向があることに配慮が必要であった。
2. 特発性血小板減少症を合併しやすいという報告はあったが、今回の実態調査でも高い合併率だった。GNE ミオパチー患者は睡眠時無呼吸症候群の合併しやすく、インフルエンザのかかりにくい可能性が今回初めて示唆された。また、GNE ミオパチー合併妊娠は概ね良好な経過だが、切迫流産、前期破水、経膈分娩時の補助分娩を念頭に置く必要がある。これまで産後の新規発症者の報告はなかったが、今回産後1年以内の新規発症者が6名おり、約5人に1人は産後進行が早まったと自覚したことより、出産がGNE ミオパチーに影響する可能性がある。しかし、育児による身体的負担増加により筋力低

下を自覚しやすかった可能性があり、より大規模な解析が今後期待される。これらの結果は論文投稿中である。論文に発表後、改訂版として診療の手引きの情報を更新する予定である。

BM・UCMDへの免疫染色でSSCDを認めることは変異のほとんどを占めるトリプルヘリカルドメインの変異を示唆するため、免疫染色は変異の検索の際に有用である。また、スプライシング変異やエクソンの欠失の割合が多いため、cDNA解析がとても有効であった。

E: 結論

1. GNE ミオパチーおよびOPDM診療の手引きを作成し、日本神経学会の承認を得た。
2. 本邦におけるGNE ミオパチーの全身合併症・妊娠経過の実態を明らかにした。BM・UCMDの9割以上が片側変異により発症する孤発例であり、変異は非常に多様である。

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

Suzuki N, Mori-Yoshimura M, Yamashita S, Nakano S, Murata KY, Mori M, Inamori Y, Matsui N, Kimura E, Kusaka H, Kondo T, Ito H, Higuchi I, Hashiguchi A, Nodera H, Kaji R, Tateyama M, Izumi R, Ono H, Kato M, Warita H, Takahashi T, Nishino I, Aoki M: The updated

retrospective questionnaire study of
sporadic inclusion body myositis in
Japan. Orphanet J Rare Dis.
14(1):155, Jun, 2019

2 : 学会発表

Nishino I: GNE myopathy - Where are we?,
18th Annual Meeting of Asian Oceanian
Myology Center (JW Marriott Mumbai
Sahar), Maharashtra, India, 6.2, 2019

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