

日本における過剰自己貪食を伴う X 連鎖性ミオパチー患者の 臨床病理学的特徴

研究分担者：杉江 和馬¹⁾

共同研究者：小牧 宏文²⁾、倉重 毅志³⁾、大熊 彩⁴⁾、江浦 信之¹⁾、
塩田 智¹⁾、井口 直彦¹⁾、松井 健¹⁾、阿部 達哉⁴⁾、
形岡 博史¹⁾、森 英一朗⁵⁾、埜中 征哉⁶⁾、西野 一三⁶⁾

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. 国立病院機構 呉医療センター・中国がんセンター 脳神経内科
4. 国立病院機構 箱根病院 神経筋・難病医療センター 神経内科
5. 奈良県立医科大学 未来基礎医学講座
6. 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

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）は、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。今回、XMEAの臨床病理学的特徴を明らかにするため実施した全国実態調査の追跡調査で、XMEA患者4家系12例（全例男性）を見出した。発症は生下時から10歳代までで、死亡9例の死因は呼吸不全または肺炎で、6例が乳児期に、3例が40歳代に死亡した。明らかな心筋症はなかった。全例で緩徐進行性の四肢近位筋優位の筋力低下を呈した。生検筋では筋線維内に多数のAVSFを認め、電顕的解析では空胞壁は二重膜構造を示した。VMA21遺伝子解析にて、先天性自己貪食空胞性ミオパチー（AVM）乳児型AVMは重症のXMEAのアレル病と考えられ、XMEAの重症度も発症年齢も臨床的により幅が広いことが示唆された。

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。

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（AVM）」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

に本研究班の研究助成にて全国で追跡調査を実施した。

今回、本調査の集計結果の解析から、本疾患の代表疾患の一つである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）について本邦での実態を明らかにして、本疾患の臨床病理学的特徴について明らかにすることを目指した。

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XMEA症例について、2017年に全国で追跡調査を実施した。また、新規に見出したXMEA症例を加えて、臨床病理学的特徴について解析を行い、その診療状況を調査した。

（倫理面への配慮）

XMEA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で、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の解析にて、本邦においてXMEA患者4家系12例（全例男性）を見出した。発症は生下時から10歳代までばらつきを認めた。全例で緩徐進行性の四肢近位筋優位の筋力低下を呈した。現在2家系3例が生存している。死亡9例の死因は呼吸不全または肺炎で、6例

が乳児期に、3例が40歳代に死亡した。明らかな心筋症を呈した症例はなかったが、3例で心肥大を認めた。生検筋では筋線維内に多数のAVSFを認め、電顕的解析では空胞壁は二重膜構造を示した。一部の筋線維表面ではC5b-9の沈着を認めた。VMA21遺伝子解析では、c.164-6T>Gを2家系で、c.161A>T、c.164-7T>Gを各々1家系と、すべての家系において同定した。今回、c.164-6T>G変異を見出した2家系は、過去に私たちが乳児型AVM、先天性AVMとして報告した症例であった。

D.考察

XMEAは原発性のライソゾーム機能障害による極めて稀な骨格筋疾患である。2010年、2017年に実施したXMEAの全国調査では、新規を含め4家系を見出した。XMEAの男性患者では、発症は生下時から10歳代で、死亡例の2/3が乳児期に、1/3が40歳代に死亡していたことから、自然歴にばらつきを認めた。

一方、類似疾患のDanon病では重要な死因となる心筋症についてはXMEA全例で見出せず、多くが呼吸不全にて死亡していたことから、呼吸筋麻痺への配慮が必要である。

筋病理学的には、生検筋では筋線維内に多数のAVSFを認めた。電顕的解析では空胞壁は二重膜構造を示し、一部の筋線維表面ではC5b-9の沈着を認めたことは、Danon病では認めないXMEA特有の所見と考えられ、原因遺伝子であるVMA21遺伝子との関与が示唆される。

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。

E. 結論

XMEA は原発性のライソゾーム機能障害による極めて稀な骨格筋疾患である。Danon病と同様の筋病理所見を呈するが、XMEAでは心筋症は認めないことで鑑別できる。2010年、2017年に実施したXMEAの全国調査では、新規を含め4家系を見出した。また、乳児型および先天性AVMは重症のXMEAのアレル病と考えられた。本研究結果により、XMEAの重症度も発症年齢も臨床的により幅が広いことが示唆された。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) **Sugie K**, Nishino I. Lysosomal Membrane Disorders: LAMP-2 Deficiency. Rosenberg's Molecular and Genetic Basis of Neurological and Psychiatric Disease (6th Edition, Elsevier), 2020 [In press]
- 2) Nanaura H, Kataoka H, Kiriya T, Eura N, Iwasa N, Shobatake R, Horikawa H, **Sugie K**. Spinal segmental myoclonus in both legs associated with antibodies to glycine receptors. *Neurol Clin Pract*. 2019; 9(2): 176-177.
- 3) Kataoka H, Nishimori Y, Kiriya T, Nanaura H, Izumi T, Eura N, Iwasa N, **Sugie K**. Increased Signal

in the Superior Cerebellar Peduncle of Patients with Progressive Supranuclear Palsy. *J Mov Disord*. 2019; 12(3): 166-171.

- 4) Kataoka H, Sawada Y, Shimozato N, Inatomi S, Yoshiji H, **Sugie K**. Levodopa-responsive retrocollis on the background of choreic dyskinesia. *Int J Neurosci*. 2019;17:1-3.
 - 5) Ayaki T, Murata K, Kanazawa N, Uruha A, Ohmura K, **Sugie K**, Kasagi S, Li F, Mori M, Nakajima R, Sasai T, Nishino I, Satoshi U, Makoto U, Fukumi F, Ito H, Takahashi R. Myositis with sarcoplasmic inclusions in Nakajo-Nishimura syndrome: a genetic inflammatory myopathy. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2020 [Epub ahead of print]
 - 6) Kataoka H, Saeki K, Yamagami Y, **Sugie K**, Obayashi K. Quantitative associations between objective sleep measures and early-morning mobility in Parkinson's disease: cross-sectional analysis of the PHASE study. *Sleep*. 2020 [Epub ahead of print]
 - 7) Kataoka H, **Sugie K**. Serum adiponectin levels between patients with Parkinson's disease and those with PSP. *Neurol Sci*. 2020 [Epub ahead of print]
- ##### 2. 学会発表
- 1) **Sugie K**, Komaki H, Kurashige T,

- Ohkuma A, Eura N, Shiota T, Iguchi N, Nanaura H, Abe T, Nonaka I, Nishino I. Clinical features of X-linked myopathy with excessive autophagy (XMEA) in Japan: A nationwide survey. The 24th International Annual Congress of the World Muscle Society (WMS2019), Copenhagen, Denmark, October 1-5, 2019.
- 2) Eura N, Shiota T, Ozaki M, Iguchi N, Uchihara Y, Nanaura H, Fukushima K, Kiriyaama T, Izumi T, Kataoka H, **Sugie K**. Clinicopathological difference between anti-SRP and anti-HMGCR myopathy. The 24th International Annual Congress of the World Muscle Society (WMS2019), Copenhagen, Denmark, October 1-5, 2019.
- 3) **Sugie K**, Omoto M, Eura N, Shiota T, Nishihara H, Kiriyaama T, Kataoka H, Kanda T. Vasculitic neuropathy associated with IgA vasculitis (Henoch-Schönlein purpura) as an unusual manifestation: Clinicopathological analysis. The Peripheral Nerve Society Annual Meeting, Genoa, Italy, June 22-26, 2019.
- 4) **Sugie K**. Myopathies with cardiomyopathy: Pompe disease and Danon disease. 第 60 回日本神経学会 学術大会、大阪、2019 年 5 月 22-25 日 .
- 5) **杉江和馬**、小牧宏文、江浦信之、塩田 智、井口直彦、尾上健児、塚口裕康、桐山敬生、形岡博史、森英一朗、斎藤能彦、埜

中征哉、西野一三 . 日本における Danon 病の全国実態調査からみた早期診断の重要性を考える. 第 60 回日本神経学会 学術大会、大阪、2019 年 5 月 22-25 日 .

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定含む）

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし