

中條-西村症候群における臨床症状、病理像 -封入体筋炎との比較-

研究協力者：村田 顕也¹⁾

共同研究者：森 めぐみ¹⁾、金澤 伸雄³⁾、国本 佳代³⁾、伊東 秀文¹⁾

1. 和歌山県立医科大学 脳神経内科
2. 和歌山県立医科大学 教育研究開発センター
3. 和歌山県立医科大学 皮膚科学講座

研究要旨

中條西村症候群（NNS）では封入体筋炎（IBM）に類似した筋症状を呈することがある。両疾患において、筋症状を中心とした臨床症状や画像所見および、筋病理を比較検討した。NNS と IBM はいずれも筋力低下の分布や同部位の MRI 所見に類似点がみられた。筋病理所見から、NNS では筋組織においてもプロテアソーム機能不全が疑われ、代償として選択的オートファジーが機能している可能性が推測された。

A：研究目的

中條-西村症候群（NNS）は、免疫プロテアソーム 65i サブユニットをコードする遺伝子の変異により発症する常染色体劣性遺伝疾患である。弛張熱や特徴的な皮疹で発症し、顔面・上肢を中心とした上半身のやせと、拘縮を伴う長く節くれ立った指趾を特徴とする。プロテアソーム機能不全のためにユビキチン化・酸化蛋白が異常蓄積し、種々の症状が出現すると考えられている。一方、封入体筋炎（IBM）は大腿四頭筋と深指屈筋に強い筋力低下、筋萎縮を特徴とする進行性の炎症性筋疾患である。発症原因として炎症、変性、異常蛋白の蓄積、オートファジーやプロテアソーム機能低下など様々な仮説が提唱されているが、明確な機序はまだ不明である。両疾患

における臨床的、病理学的特徴を比較検討した。

B：研究方法

4 例の NNS 症例について、臨床所見（筋力低下の分布、筋 MRI 所見、嚥下造影など）と IBM の臨床徴候とを比較した。さらに NNS と IBM 患者の生検筋を用いて、免疫染色を行い染色性を比較検討した。

（倫理面への配慮）

各患者に対し、病理サンプル取得時に研究に用いられることを説明したうえサンプルを採取した。また、発表時には個人情報が入らない形で公開するよう配慮した。

C：研究結果

4例のNNS症例全例で大腿四頭筋・深指屈筋に目立つ筋力低下、同部位のMRI信号異常がみられた。さらに嚥下造影検査では輪状咽頭筋の開大障害が認められ、これらはIBMでも特徴的な所見であった。

筋病理所見を比較するとNNS、IBMいずれの切片でも筋線維内にrimmed vacuoleがみられた。免疫染色では、NNSはIBMと比較してリン酸化p62、lys48-polyubiquitinに対し強い染色性がみられた(表1、図1)。

表1. NNSとIBMの病理所見の比較

	中條-西村症候群	封入体筋炎
Rimmed-vacuole	+	+
Lys48-polyubiquitin	+	-
p62	+	+
Ser403-pp62	+	±
Lys63-polyubiquitin	+	+
LC3	±	+
炎症細胞浸潤 (CD8陽性T細胞) 村田・綾木 2016年本班会議	血管周囲・endomysium	筋線維内・endomysium

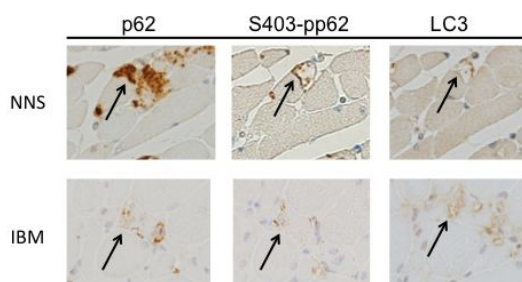


図1. NNS、IBMの生検筋における免疫染色

D：考察

ユビキチンを介した蛋白分解の経路として、lys48-linked polyubiquitinは、プロテアソームを介した蛋白分解に関与することが知られている。lys63-linked polyubiquitinは、蛋白結合ドメインとして機能し、シグナル伝達や

DNA修復に関与する一方で、p62、LC3を介して選択的オートファジーにも関与する(図2)。

通常、ユビキチン-プロテアソーム系で処理されるべきlys48-linked polyubiquitin化蛋白は選択的オートファジーによって分解されることはない。しかしユビキチン-プロテアソーム系で処理できない場合には、補完的に選択的オートファジーで分解される場合がある。この場合、p62のSer 403リン酸化が起これることで、選択的オートファジーによる分解過程の進行が可能となる(図3)。

NNSに比べ、IBMではrimmed vacuoleに一致してLC3陽性沈着物もみられたことから、ユビキチン化蛋白がLC3と結合しオートファゴソームへ取り込まれた状態で過剰に沈着している可能性があり、選択的オートファジーにも機能異常を有している可能性が推測される。

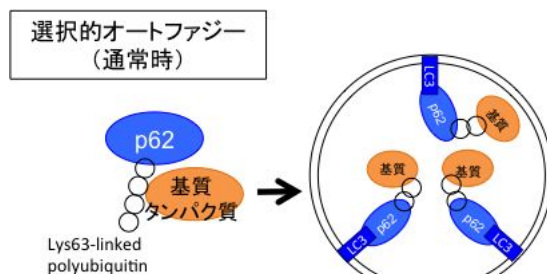


図2. 選択的オートファジーによるタンパク分解機構

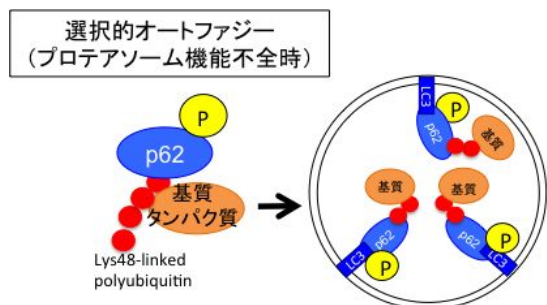


図3. プロテアソーム機能不全時の選択的オ

オートファジーによるタンパク分解機構

E：結論

筋病理所見から、NNS では筋組織においてもプロテアソーム機能不全が示唆された。さらに、補完的に選択的オートファジーが機能している可能性が示唆された。

一方、IBM では選択的オートファジーの機能異常を有する可能性が推測された。

F：健康危険情報

患者に実施した MRI や血液検査などの臨床検査は、いずれも通常診療の範囲で実施した。なお、標本はいずれも過去に既に採取されたものを用いており、本研究による患者への侵襲性はない。

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. Ayaki T, Murata K, et al. Myositis with sarcoplasmin inclusions in Nakajo-Nishimura syndrome: a genetic inflammatory myopathy. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2020, doi: 10.1111/nan.12614.

2：学会発表

1. 森めぐみ, 村田顕也ら 中條-西村症候群と封入体筋炎における臨床症状・病理像の検討 第60回日本神経学会学術大会, 大阪, 2019年5月
2. 森めぐみ, 村田顕也ら 中條-西村症候群との比較による、封入体筋炎の病態の検討 第60回日本神経病理学会学術研究会, 名古屋, 2019年7月

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