

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 脳神経内科
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は本邦では比較的頻度が高い遠位型ミオパチーであるが、患者の絶対数が少ない超希少疾患であり、エビデンスに基づいたガイドライン作成は困難である。一方、臨床現場での症例経験の蓄積が乏しく、診療への助言の需要は切実である。これらの2疾患の診療の手引きを作成した。

GNEミオパチーは生殖年齢に発症することが多いことより挙児を希望する女性が少なくないが、本症の妊娠・出産については症例報告が数例あるのみである。妊娠・出産合併症および全身合併症について、Remudy 登録患者 202 名へのアンケート調査を行い、国内での実態を明らかにした。

筋原線維性ミオパチーは、筋原線維の配列の乱れと筋原線維タンパクの蓄積を特徴とする筋疾患である。1976 年から 2016 年までに筋病理学的に筋原線維性ミオパチーと診断された日本人例を選び出し、ターゲットリシーケンスまたはサンガーシーケンスにより、既知の原因遺伝子を検索した。計 249 家系 262 例が筋原線維性ミオパチーと診断され、うち 31% (77/249 家系) で既知遺伝子の変異を見出し、VCP および TTN 変異による例が最多であった。

1976 年から 2018 年までに臨床症状、筋病理所見より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が疑われた 103 例を対象に遺伝学的解析を行った。片側変異は 96 例に認め、多くを占めるトリプルヘリカルドメインの変異では変異の種類によらず筋線維膜特異的欠損を認めた。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。

A：研究目的

GNE ミオパチーは本邦に 400 人程度、眼咽頭遠位型ミオパチー (oculopharyngodistal myopathy, 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、これらの疾患は遠位型ミオパチーのうちでは相対的に頻度が高いため筋疾患専門医のいない臨床現場でも診療ニーズがあるが、症例経験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、本症の妊娠・出産については症例報告が数例あるのみだ。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、遠位筋優位の筋力低下を高率に引き起こすことが知られる筋原線維性ミオパチー (Myofibrillar myopathy, MFM) は、筋原線維の配列の乱れと筋原線維タンパクの蓄積を特徴とする筋疾患であり、10 以上の原因遺伝子が知られている。発症年齢は小児から中年以降と幅広く、心疾患や末梢神経障害などの合併症も非常に多様である。当疾患において大規模な遺伝子解析報告は乏しく、遺伝子型と表現型の関連は十分に解明されていない。MFM の臨床・遺伝学的特徴を明らかにする。

第三に、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。症状がより重篤である UCMD では孤発例が多く、mutation profile を明らかにするためには大規模な研究が必要である。BM・UCMD の遺伝学的特徴を明らかにする。

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。遺伝子診断未施行令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・病理所見を呈する眼咽頭型筋ジストロフィー (Oculopharyngeal muscular dystrophy(OPMD)) を除外する必要があった。OPMD でないことが確認出来ている症例を過去の文献および NCNP 筋レポジトリー、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。
3. MFM の診断については、1976 年から 2019 年 1 月までに筋病理診断を行った 19081 例の中から筋病理学的に MFM と診断した日本人例を選び出した。さらに、ターゲットリシークエンスまたはサンガーシークエンスにより、既知の原因遺伝子 (*DES*, *CRYAB*, *MYOT*, *LDB3*, *FLNC*,

BAG3, FHL1, DNAJB6, VCP, TTN) を検索した。

4. BM・UCMD については、1976 年から 2018 年までに臨床症状、筋病理所見より BM または UCMD 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 の解析後にサンガ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. 両疾患ともシステマティックレビューはなく、エビデンスの集積が困難であった。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 ケースシリーズを検討し作成した。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。また本邦で最も頻度の高い p.V603L 変異は比較的重症の表現型であり、本邦の症例報告は海外より重症である傾向が大きかった。これらを参考に GNE ミオパチー診療の手引きを作成し、日本神経学会で承認された。一方 OPDM は責任遺伝子が不明で臨床・病理で診断する必要があり、GNE ミオパチーよりさらに患者人口が少ないと推察され患者登録や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は海外の大規模症例シリーズより比較的軽症、遅発性

である傾向が見られた。これらを参考に OPDM 診療の手引きを作成し、日本神経学会で承認を受けた。

2. GNE ミオパチーは過去に筋以外の合併症として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、インフルエンザに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もあり、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。
3. MFМ と筋病理学的に診断されていたのは計 288 家系 297 例であった。MFМ のうち 34% (100/288 家系) で既知遺伝子の変異を見出し、その内訳は *TTN* (18 家系)、*VCP* (15)、*DES* (15)、*FHL1* (12)、*FLNC* (8)、*DNAJB6* (7)、*LDB3* (7)、*MYOT* (64)、*BAG3* (1) であった。21 例で新規変異を認めた。MFМ のうち遠位筋優位の筋力低下が明らかであったものは、*TTN* (15 例)、*DES* (6)、*VCP* (3)、*FLNC* (3)、*FHL1* (2)、*MYOT* (2)、*DNAJB6* (1)、*BAG3* (1) であり、全体の 33% が遠位筋優

位に障害されていた。

4. *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 ミオパチーや OPDM のような稀少疾患のエビデンス収集は困難である。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. GNE ミオパチーは筋罹患以外の臓器障害がないと思われていたが、特発性血小板減少症や睡眠時無呼吸など全身合併症に留意する必要がある。同様に、他の稀少疾患でも、症例集積が少ないために明らかになっていない合併症が存在する可能性がある。GNE ミオパチー合併妊娠は概ね良好な経過であり、妊娠出産後も概ね良好な経過で育児を乗り越えているこ

とが分かった。これらの情報が今後拳児を希望する患者およびその担当医に役立てるように発信する必要がある。

3. MFM の約 7 割の例で既知原因遺伝子の変異が同定できなかった理由として、未知の新規原因遺伝子や、ターゲットリーシーケンスで検出できないイントロン領域の変異の可能性、筋炎等の後天性疾患を MFM と分類してしまっている可能性が考えられた。
4. 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

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。

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。

本邦における MFM の mutation profile の一部を明らかにした。

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

Suzuki N, Kato M, Warita H, Izumi R, Tateyama M, Kuroda H, Asada R, Suzuki A, Yamaguchi T, Nishino I, Aoki M: Phase I clinical trial results of aceneuramic acid for GNE myopathy in Japan. Trans Med Commun. 3:7, Sep, 2018

Mori-Yoshimura M, Mitsuhashi S, Nakamura H, Komaki H, Goto K, Yonemoto N, Takeuchi F, Hayashi YK, Murata M, Takahashi Y, Nishino I, Takeda S, Kimura E: Characteristics of Japanese Patients with Becker Muscular Dystrophy and Intermediate Muscular Dystrophy in a Japanese National Registry of Muscular Dystrophy (Remudy): Heterogeneity and Clinical Variation. J Neuromuscul Dis. 5(2): 193-203, May, 2018

Zhu W, Eto M, Mitsuhashi S, Takata K, Beck G, Sumi-Akamaru H, Mochizuki H, Sakoda S, Takahashi MP, Nishino I: GNE myopathy caused by a synonymous mutation leading to aberrant mRNA splicing. Neuromuscul Disord. 28(2): 154-157, Feb, 2018

Uruha A, Hayashi YK, Mori-Yoshimura M, Oya Y, Kanai M, Murata M, Nishino I: A 31-Year-Old Man with Slowly Progressive Limb Muscle Weakness and Respiratory Insufficiency. Brain Pathol. 28(1): 123-124, Jan, 2018

Mori-Yoshimura M, Segawa K, Minami N, Oya Y, Komaki H, Nonaka I, Nishino I, Murata M: Cardiopulmonary dysfunction in patients with limb-girdle muscular dystrophy 2A. Muscle Nerve. 55(4): 465-469, Apr, 2017

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

Nishino I: GNE myopathy. 4th International Neuromuscular Congress of Iran (Shayanmehr Hall), Tabriz, Iran, 9.26, 2018 (9.26-9.28)

Nishino I: Development of therapy for GNE myopathy. 15th Annual Days of the

French Myology Society (Centre de Rencontres d'Echanges et de Formation), Colmar, France, 11.23, 2017(11.22-11.24)

Inoue M, Iida A, Noguchi S, Nonaka I, Nishino I: Comprehensive genome analysis of Japanese patients with myofibrillar myopathy. 22nd International Congress of the World Muscle Society (Palais du Grand Large), Saint Malo, France, 10.4, 2017(10.3-10.7)

Nishino I: GNE MYOPATHY – UPDATE AND FUTURE THERAPY. XXIII World Congress of Neurology (International Conference Center Kyoto), Kyoto, 9.18, 2017(9.16-9.21)

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