

自己貪食空胞性ミオパチーの調査研究と「診療の手引き」作成

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

自己貪食空胞性ミオパチー（AVM）の実態解明と診療の手引き作成を目指して、AVMの全国実態調査の結果、代表疾患のDanon病では、新規に7家系11例を見出し、現在までに20家系39例（男性17例、女性22例）を確認した。生存は19例で、死因の多くは心不全で、既に心臓移植実施例や左心補助人工心臓植込み患者もみられた。もう一方の代表疾患である過剰自己貪食を伴うX連鎖性ミオパチー（XMEA）では、アレル病である先天性AVMと乳児型AVMを含め4家系12例（全例男性）を見出した。全例ミオパチー主体で心筋症は認めず、死因は呼吸不全であった。Danon病ではLAMP-2変異、XMEAではVMA21変異を有し、確定診断には臨床症状と筋病理所見、遺伝子解析結果をもとに行う必要がある。一方、病理学的にはAVSF（筋鞘膜の性質を有する自己貪食空胞）が特徴的であった。以上の結果を用いて、AVMの「診療の手引き」を完成させた。疾患の啓蒙と患者の早期診断・早期治療に繋がれば幸いである。今後、本疾患のレジストリー構築が課題である。

A.研究目的

自己貪食空胞性ミオパチー（AVM）は、筋病理学的に筋鞘膜の性質を有する極めて特異な自己貪食空胞（AVSF: autophagic vacuoles with sarcolemmal features）を特徴とする稀

少な筋疾患である。本疾患の代表疾患であるDanon病は、2000年に初めてライソゾーム関連膜蛋白2型（lysosome-associated membrane protein-2: LAMP-2）が原因遺伝子であることが発見され（Nishino I, et al.

Nature, 2000) さらには、私たちにより世界に先駆けて初めて臨床病型について報告された (Sugie K, et al. Neurology, 2002)。本疾患のもう一つの代表疾患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) は、近年、原因遺伝子としてライソゾーム内蛋白であるVMA21が同定された。その他、AVSFは、乳児型AVM、X連鎖性先天性AVM (Yan C, Sugie K, et al. Neurology, 2005) 多臓器障害を伴う成人型AVM(Kaneda D, Sugie K, et al. Neurology, 2003) にも認められる。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、平成21年度に、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、Danon病、XMEAを含めた本疾患の診断基準を世界で初めて作成した。平成22~23年度は、私たちが作成した診断基準を踏まえて、専門医や関連施設を通じて全国での本疾患の患者の実態について疫学調査を行った。平成24~25年度は、本研究班において、本疾患の全国調査の集計結果を精査し、本疾患の臨床病理学的特徴について解析してきた。平成26~27年度は、これまで私たちが解析を行っていた海外例を含むDanon病家系の患者情報を解析し、平成28年度は全国追跡調査を実施した。

平成29年~令和元年度において、本疾患の自然歴と本邦における現在の診療実態を明らかにするために、本疾患患者の追跡調査を実施した。この集計結果の解析を行い、特に代表疾患であるDanon病とXMEAの本邦での実態と推移を明らかにして、「自己貪食空胞性ミ

オパチー(ダノン病・XMEA)の診療の手引き」の完成を目指した。

B.研究方法

平成29年に、平成22-23年に実施した自己貪食空胞性ミオパチーの国内実態調査で得た症例の経過を明らかにするために、平成29年に本邦1,409施設において追跡調査を実施した。さらに、新規の本疾患症例を見出して、その臨床病態と治療状況を調査した。

私たちがこれまで解析を行っていた海外例を含むDanon病家系の患者情報と、私たちが実施した本邦での実態調査の結果を用いて、臨床病理学的特徴や合併症、現在行われている治療法について、現状で最適と考えられる診療の手引きの作成を目指した。

(倫理面への配慮)

本疾患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

前回調査で確認したDanon病13家系28例(男性13例、女性15例)に加えて、今回新たに7家系11例(男性4例、女性7例)を見出した。これより、本邦で現在までにDanon病と診断された症例として、20家系39例(男性17例、女性22例)を確認している。現在、12家系19例(男性8例、女性11例)が生存していた。自然歴として、男性では、10歳前後で発

症し、20歳前後で心不全で死亡していた。女性では、10歳前後～30歳代で発症し、20歳前後～40歳代で心不全で死亡していた。死亡した20例の死因は、心不全が19例で、悪性腫瘍が1例であった。全例が心筋症を有し、一部は重症心不全を呈した。さらに、大多数の症例で拡張相を含む肥大型心筋症を呈し、男女とも多くの症例で、WPW症候群などの心伝導異常を呈した。これまでに、本邦において、1例で心臓移植が実施され、5例が移植待機例であった。左心補助人工心臓植込み例も含まれていた。発症に国内での地域の分布差はなく、遺伝子変異部位も家系によりすべて異なる。またde novoと考えられる例が10家系あった。

一方、XMEA は、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。

さらに、AVSFを有してDanon病やXMEAとは筋病理学的に類似するが、LAMP-2やVMA21遺伝子に変異を認めない分類不明のAVMを約10例見出した。

以上の結果を踏まえて、特に、Danon病と

XMEAを中心に、確定診断には、臨床症状に加えて、筋病理所見、遺伝子解析結果をもとに行う必要があり、現状で最適と考えられる「自己貪食空胞性ミオパチー(ダノン病・XMEA) 診療の手引き」を完成させた。



D. 考察

今回追跡調査を行った全国実態調査の結果から、Danon病の男性患者では、10歳前後で発症し、20歳前後で心不全で死亡し、画一的な経過を示した。一方、女性患者は、10歳前後～30歳代で発症し、20歳前後～40歳代に心不全で死亡していた。女性では、症例ごとに経過が大きく異なり、同じ遺伝子変異でも発症が異なることから、LAMP-2ハプロ不全の関与も考慮される。

一方、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。

さらに、既存の臨床病型以外の症例も複数例見出しており、今後、臨床病型の再分類を検討する必要があると考える。

上記の全国実態調査結果を踏まえて、「自己貪食空胞性ミオパチー(ダノン病・XMEA)診療の手引き」を作成した(図)。目次としては、1.自己貪食空胞性ミオパチーとは、1)概念・定義、2)診断、3)治療、4)鑑別診断、5)参考文献;2.疾患概要;3.診断基準、1)ダノン病、2)XMEA;4.重症度分類、1)身体機能的評価 Barthel index、2)心機能評価 NYHA 分類、を掲載した。今後、この診療の手引きについて、実際の臨床現場での活用状況や内容の再検討を踏まえて、検証を行う予定である。

また、本疾患における自然歴の確立や本邦でのレジストリーの構築、患者会設立、国際的な診断基準の策定など課題として検討していく必要がある。

E.結論

本研究で、Danon 病と XMEA の 2 疾患について、診療の手引きを完成させた。今後は、この診療の手引きを活用して、その検証を行いながら、治療法の確立を目指す。また、超稀少疾病である本疾患の病態解析解明や今後の治験の実現のためには、本疾患の遺伝学的データベースの構築や自然歴の確立が重要である。さらに、患者のレジストリー構築や患者会設立、国際的な診断基準の策定なども課題として検討していく必要がある。

F.健康危険情報

該当なし

G.研究発表

1.論文発表

- 1) Matsui TK, Matsubayashi M, Sakaguchi YM, Hayashi RK, Zheng C, **Sugie K**, Hasegawa M, Nakagawa T, Mori E. Six-month cultured cerebral organoids from human ES cells contain matured neural cells. *Neurosci Lett*. 2018;670:75-82
- 2) Nguyen HT, Noguchi S, **Sugie K**, Matsuo Y, Nguyen CTH, Koito H, Shiojima I, Nishino I, Tsukaguchi H. Small-Vessel Vasculopathy Due to Aberrant Autophagy in LAMP-2 Deficiency. *Sci Rep*. 2018;8(1):3326
- 3) Shobatake R, Takasawa K, Ota H, Itaya-Hironaka A, Yamauchi A, Sakuramoto-Tsuchida S, Uchiyama T, Makino M, **Sugie K**, Takasawa S, Ueno S. Up-regulation of POMC and CART mRNAs by intermittent hypoxia via GATA transcription factors in human neuronal cells. *Int J Biochem Cell Biol*. 2018;95:100-107
- 4) Kinugawa K, **Sugie K**, Ogawa K, Ueno S. Abnormalities on Brain Susceptibility-weighted Imaging in Neuro-Sweet Disease. *Intern Med*. 2017;56(21):2961-2962
- 5) Kataoka H, Nanaura H, Kinugawa K, Uchihara Y, Ohara H, Eura N, Syobatake R, Sawa N, Takao K, **Sugie K**, Ueno S. Risk of Unsuccessful Noninvasive Ventilation for Acute Respiratory Failure in Heterogeneous Neuromuscular Diseases: A Retrospective Study. *Neurol Int*.

- 2017;9(1):6904
- 6) Sato NS, Maekawa R, Ishiura H, Mitsui J, Naruse H, Tokushige SI, **Sugie K**, Tate G, Shimizu J, Goto J, Tsuji S, Shiio Y. Partial duplication of DHH causes minifascicular neuropathy: A novel mutation detection of DHH. *Ann Clin Transl Neurol.* 2017;4(6):415-421
- 7) Kataoka H, Tanaka N, Kiriyama T, Eura N, Ikeda M, Izumi T, Furiya Y, **Sugie K**, Ueno S. Step Numbers and Hoehn-Yahr Stage after Six Years. *Eur Neurol.* 2018;79(3-4):118-124
- 8) Kataoka H, **Sugie K**. Does istradefylline really have a dystonic mechanism? *J Neurol Sci.* 2018;388:233-234
- 9) Nanaura H, Kataoka H, Shima S, Iwasa N, Eura N, **Sugie K**, Mutoh T, Ueno S. A Patient With Encephalomyeloradiculoneuropathy Exhibiting a Relapsing-Remitting Clinical Course: Correlation of Serum and Cerebrospinal Fluid Anti-Neutral Glycosphingolipids Antibodies With Clinical Relapse. *Front Neurol.* 2018;9:206.
- 10) Kataoka H, **Sugie K**. Delusional Jealousy (Othello Syndrome) in 67 Patients with Parkinson's Disease. *Front Neurol.* 2018;9:129.
- 11) **Sugie K**, Komaki H, Eura N, Shiota T, Onoue K, Tsukaguchi H, Minami N, Ogawa M, Kiriyama T, Kataoka H, Saito Y, Nonaka I, Nishino I. A Nationwide Survey on Danon Disease in Japan. *Int J Mol Sci.* 2018 Nov 8;19(11). pii: E3507.
- 12) Kataoka H, **Sugie K**. Recent advancements in lateral trunk flexion in Parkinson disease. *Neurol Clin Pract.* 2019 Feb;9(1):74-82.
- 13) Eura N, **Sugie K**, Suzuki N, Kiriyama T, Izumi T, Shimakura N, Kato M, Aoki M. A juvenile sporadic amyotrophic lateral sclerosis case with P525L mutation in the FUS gene: A rare co-occurrence of autism spectrum disorder and tremor. *J Neurol Sci.* 2019 Mar 15;398:67-68.
- 14) Kataoka H, Eura N, Kiriyama T, Uchihara Y, **Sugie K**. Accidental hypothermia in Parkinson's disease. *Oxf Med Case Reports.* 2018 Oct 31;2018(11):omy089.
- 15) Kataoka H, **Sugie K**. Lingual sulcus and cerebral polyopia. *J Clin Neurosci.* 2018 Jul;53:222-223.
- 16) **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]*
- 17) Nanaura H, Kataoka H, Kiriyama 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.

- 18) Kataoka H, Nishimori Y, Kiriyama 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.
- 19) 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.
- 20) 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]
- 21) 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]
- 22) Kataoka H, **Sugie K**. Serum adiponectin levels between patients with Parkinson's disease and those with PSP. *Neurol Sci*. 2020 [Epub ahead of print]
- 1) **Sugie K**, Komaki H, Onoue K, Eura N, Shiota T, Tsukaguchi H, Namatame S, Koito H, Kiriyama T, Saito Y, Ugawa Y, Ueno S, Nonaka I, Nishino I. Clinical features and management of Danon disease in Japan: A nationwide survey. The 23th World Congress of Neurology, Kyoto, Japan, September 16-21, 2017.
- 2) Eura N, **Sugie K**, Ozaki M, Shiota T, Uchihara Y, Nanaura H, Fukushima K, Kiriyama T, Izumi T, Kataoka H, Ueno S. Clinicopathological evaluation of anti-SRP versus anti-HMGCR myopathy: What are the similarities and differences? The 23th World Congress of Neurology, Kyoto, Japan, September 16-21, 2017.
- 3) Shiota T, **Sugie K**, Hayashi YK, Goto K, Eura N, Kiriyama T, Nonaka I, Nishino I, Ueno S. Asymmetric skeletal muscle involvement in facioscapulohumeral muscular dystrophy: A neuroimaging study. The 23th World Congress of Neurology, Kyoto, Japan, September 16-21, 2017.
- 4) **杉江和馬**, 江浦信之, 塩田 智, 小川 恵, 桒中征哉, 上野 聡, 西野一三 . Danon病における特異な自己貪食空胞とオートファジーの病態への関与. 第58回日本神経病理学会総会学術研究会、東京、2017年6月 .
- 5) **Sugie K**, Komaki H, Onoue K, Eura N, Shiota T, Tsukaguchi H, Namatame S, Kiriyama T, Ugawa Y, Saito Y, Nonaka I, Nishino I. Clinical

- characteristics, management, and outcomes of Danon disease: A nationwide survey in Japan. The 4th Congress of the European Academy of Neurology (EAN2018), Lisbon, Portugal, June 16-19, 2018.
- 6) **Sugie K.**, Omoto M, Eura N, Shiota T, Nishihara H, Kanda T. Clinicopathological study of neuropathy associated with IgA vasculitis (Henoch-Schönlein purpura). The 59th Annual Meeting of the Japanese Society of Neurology, Sapporo, Hokkaido, May 23-26, 2018.
- 7) 江浦信之、塩田 智、小林恭代、形岡博史、**杉江和馬** . 炎症性ミオパチーにおいて複数検出される筋炎特異的自己抗体の意義 . 第 59 回日本神経学会学術大会、札幌、北海道、2018 年 5 月 23-26 日 .
- 8) 塩田 智、江浦信之、桐山敬生、泉 哲石、後藤加奈子、林由起子、西野一三、**杉江和馬** . 顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー 1 型における脳卒中の危険因子に関する検討 . 第 59 回日本神経学会学術大会、札幌、北海道、2018 年 5 月 23-26 日 .
- 9) **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.
- 10) 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.
- 11) **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.
- 12) **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 .
- 13) **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