

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
希少難治性筋疾患に関する調査研究班（総合）研究報告書

中條-西村症候群と封入体筋炎の臨床病態・病理像の検討

研究協力者：村田 顕也^{1,2)}

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 神経内科学講座
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

封入体筋炎に対する長期IVIg療法の有用性の検討

研究協力者：村田 顕也¹⁾

共同研究者：森 めぐみ¹⁾、森 まどか²⁾、松井 尚子³⁾、伊東 秀文¹⁾

1. 和歌山県立医科大学 教育研究開発センター
2. 国立精神・神経医療研究センター 脳神経内科
3. 徳島大学病院 神経内科
4. 和歌山県立医科大学 脳神経内科

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^{1,2)}

共同研究者：森 めぐみ^{1,2)}、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

H29年度は、中條西村症候群（NNS）と封入体筋炎（IBM）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、筋組織の病理学的特徴を比較検討した。

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。筋病理所見では、ユビキチン-プロテアソーム系に関連する染色では共通点がみられた一方で、選択的オートファジーに関連する染色では差異がみられた。これらの結果から、IBMではユビキチン-プロテアソーム系のみならず選択的オートファジーにも異常をきたしている可能性が示唆された。

H30年度は、未治療封入体筋炎（s-IBM）患者に免疫グロブリン静注療法（IVIg）を反復投与し、歩行能力の推移を経時的に評価し、有用性を検討した。歩行能力の評価には、IBM-FRSのWalkingの項目を用いた。IVIg加療群、非加療群とも、症例登録時の歩行状態はIntermittent use of an assistive deviceであった。IVIg加療群では、非加療群に比べ、初発症状出現から杖・歩行器・車椅子を使用するまでの期間がいずれも延長していた。以上より、本治療法はs-IBM患者の歩行能力の維持に有効であると考えられた。

R1年度はH29年度に引き続き、中條西村症候群（NNS）と封入体筋炎（IBM）において、臨床症状、画像所見のフォローアップをおこない、筋組織の染色を追加して病理学的所見を比較検討した。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。

【H29年度】

A：研究目的

中條-西村症候群（NNS）は、弛張熱や特徴的な皮疹を伴い、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呈する、常染色体劣性遺伝疾患である。免疫プロテアソームβ5iサブユニットをコードする遺伝子の変異により発症し、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することで種々の症状を呈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

遺伝子検査によってPSMB8遺伝子のホモ変異が確認されている4例のNNS症例について、臨床所見（筋力低下、筋MRI、血液データなど）をIBMの臨床像と比較した。さらにNNS症例2例とIBM患者の筋組織を用いて、HE染色および免疫染色を行い比較検討した。

（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

臨床症状

NNS 患者 4 例はいずれも深指屈筋の筋力低下を認め、そのうち 3 例は大腿四頭筋の筋力低下もみられ、IBM の筋力低下の分布に類似していた。

さらに嚥下造影所見では、嚥下障害が顕著であった NNS1 例において、食道入口部開大障害が認められた (図 1)。これは IBM における嚥下障害のパターンと同様であった。

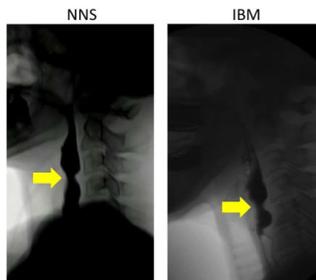


図 1 . NNS、IBM 症例の嚥下造影

MRI 所見

前腕 MRI では、4 症例全てにおいて深指屈筋の高信号変化が認められた (図 2)。さらに大腿 MRI では 4 例中 3 例で大腿四頭筋に T2WI で高信号変化を認めた。そのうち進行例であった 1 例では、大腿四頭筋に強い筋萎縮、脂肪変性も認められ (図 3)、IBM に類似した所見であった。

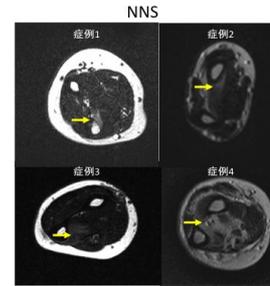


図 2 . NNS 症例の前腕 MRI (T2WI)

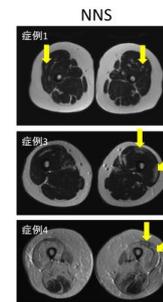


図 3 . NNS 症例の大腿部 MRI (T2WI)

病理所見

NNS、IBM のいずれの筋においても、rimmed vacuole、p62、Lys48-polyubiquitin、Lys63-polyubiquitin 陽性沈着物が認められた (図 4)。さらに IBM 症例では rimmed vacuole に一致して p62 陽性沈着物、LC3 陽性沈着物が認められたが、NNS では p62 に比較し LC3 陽性沈着物は少なかった (図 5)。

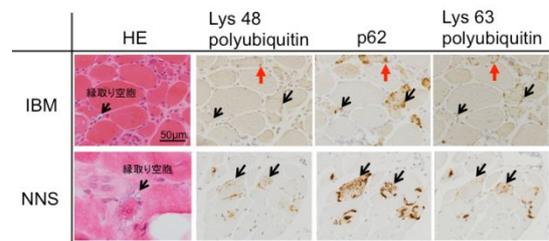


図 4 . NNS、IBM の生検筋における免疫染色

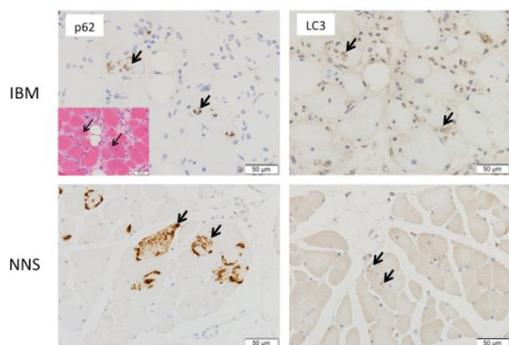


図 5 . NNS、IBM の生検筋における免疫染色

D : 考察

Lys48-polyubiquitin はプロテアソームを介した蛋白分解に關与する。一方 Lys63-polyubiquitin は蛋白結合ドメインとして機能し、シグナル伝達や DNA 修復に關与することが知られているが、p62, LC3 を介して選択的オートファジーにも關与することが判明している。

NNS で、選択的オートファジーが機能不全に陥っているという報告はこれまでなく、オートファジー機能が正常であると考えるならば、NNS における p62、Lys63-polyubiquitin の沈着、プロテアソームを介した蛋白分解が行えず蓄積したユビキチン化蛋白を分解すべく、代償的に選択的オートファジー系が亢進して p62 および Lys63-polyubiquitin と結合した蛋白が増加している可能性が推測される (図 6)。

IBM において NNS と共通の病態機序が存在すると仮定すると、プロテアソームで分解されなかった過剰なユビキチン化蛋白を処理するため、選択的オートファジーにより代償すべく p62、Lys63-polyubiquitin 化蛋白が増加していることが推測される。一方 NNS と

比較して、IBM では rimmed vacuole に一致した 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る。このことから IBM では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 7)。

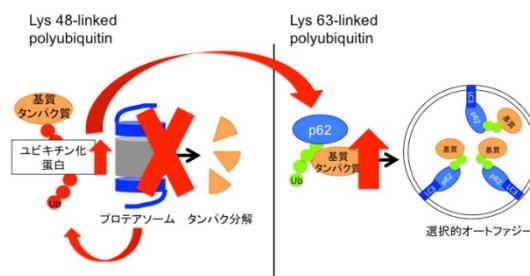


図 6 . NNS における蛋白分解異常

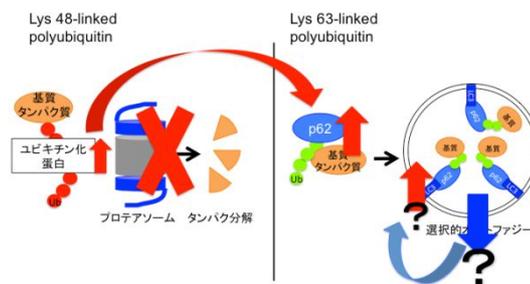


図 7 . IBM で推測される蛋白分解異常

E : 結論

NNS と IBM には、臨床的、病理組織学的に多くの共通点がみられた。今回の検討から、プロテアソーム機能異常が両疾患の発症に關与している可能性が示唆された。

さらに IBM においては、選択的オートファジーにも異常がある可能性も推測されるが、今後さらに検討を要する。

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

なし

2：学会発表

1. Kenya Murata, et al. TRPV1 as biomarker for regenerating muscle fibers. American Academy of Neurology 2017 Annual Meeting, Boston, Apr. 2017.
2. Kenya Murata, et al. Analysis of transient receptor potential channel in a cardiotoxin injury muscle model. The 23rd World Congress of Neurology, Kyoto, Sep. 2017.
3. Megumi Mori, Ken-ya Murata, et al. Clinical and pathological features in patients with Nakajo-Nishimura syndrome and inclusion body myositis. The 23rd World Congress of Neurology, Kyoto, Sep. 2017.
4. 森めぐみ 村田顕也ら 中條-西村症候群と封入体筋炎の臨床病態、病理像の検討．第1回日本免疫不全・自己炎症疾患学会総会・学術集会，東京，2018年1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

【H30年度】

A：研究目的

封入体筋炎（s-IBM）患者に長期免疫グロブリン静注療法（IVIg）を施行し、有用性を検討した。

B：研究方法

対象は、本班会議が制定した封入体筋炎診断基準の Definite IBM の条件を満たす 16 例であった。全例ステロイドやその他の免疫調整剤の使用はなかった。内訳は、①大量免疫グロブリン静注療法（400mg/kg/日・5日間1をコース）を、2～6ヶ月毎に施行した加療群 6名（男性4例、女性2例、発症年齢 65.6±9.2歳、平均罹病期間 6.9±3.6年）、加療群の免疫グロブリン平均投与期間は 6.9±3.3年、平均投与回数は 25.5±15.2コースであった。両群間で IBM-FRS（Jackson et al. Muscle Nerve, 2008）の Walking の項目

4: Normal

3: Slow or mild unsteadiness

2: Intermittent use of an assistive device (AFO, cane walker)

1: Dependent on assistive device

0: Wheelchair dependent

の推移を Kaplan-Meier 法で比較し、ロジック検定を行った。

（倫理面への配慮）

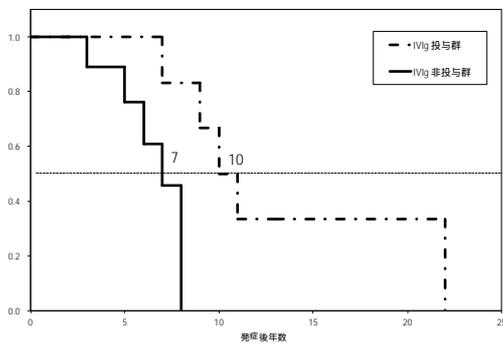
各患者に対し、病理サンプル取得時に研究に用いられることを説明したうえサンプルを採取した。また、発表時には個人情報が入らない形で公開するよう配慮した。

C：研究結果

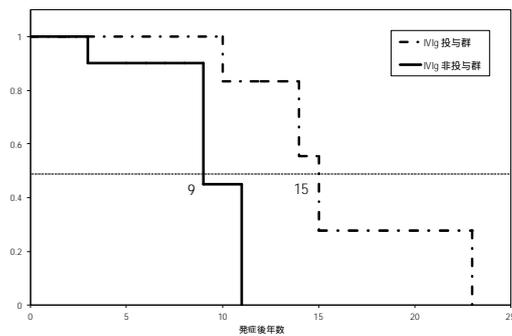
IVIg 加療群・非加療群とも症例登録時の

IBM-FRS は 2 であった。初発症状出現後、IBM-FRS が 1 または 0 に至るまでの期間の中央値は、加療群は 10 年・15 年、非加療群は 7 年・9 年であり、加療群は非加療群に比べいずれも有意に延長していた(図 1、図 2)。

また発症年齢が 50 歳代の 60 歳代の群にわけて比較すると、非加療群ではいずれも既報告の s-IBM の自然経過と同等の経過で進行していた。加療群では、発症年齢が 50 歳代の症例は 60 歳代の症例に比べ症状進行が緩徐であった(表 1)。



(図 1 . IBM-FRS : 1 に至るまでの期間)



(図 2 . IBM-FRS : 0 に至るまでの期間)

(表 1 . 発症年齢と歩行補助具に依存するまでの期間)

Decade year	Elapsed time from symptom onset to walker use, Years: mean±SD	
	Peng (Neurology 2000)	Our case
		IVIg treated IVIg untreated
50-59	8.3±4.9 (n=38)	14.5±7.5 (n=3) 6.5±1.5 (n=4)
60-69	6.8±5.5 (n=22)	10.0±0.0 (n=2) 7.5±0.8 (n=3)

D : 考察

今回の検討により、s-IBM 患者に対する IVIg 長期療法は、歩行能力の低下を遅らせ、歩行器や車椅子に依存するまでの期間を有意に延長することが明らかとなった。

s-IBM では同じ筋群であっても筋障害の程度に差がある。そのため、四肢の筋力評価を全体的に評価する徒手筋力テスト(MMT)では、各筋群の改善の程度が相殺されてしまい、筋力改善の程度が検出できない懸念がある。

IVIg の効果を述べた既報告において、筋力改善作用が明確でなかった理由の一つとして、MMT を主体とした評価法を用いたことが推察された。従って、s-IBM の筋力評価は、より総合的な評価法が有用である。今回、我々は IBM-FRS の中の歩行の項目に注目することで、IVIg 療法の有効性を確認し得た。

さらに、s-IBM は発症年齢が若いほど症状の進行も緩徐であることから、IVIg 治療も若年発症の症例に対し、かつ早期から開始するのがより効果的であると推測される。今回は対象患者が少数であり、さらに症例数を増やして検討する必要がある。

E : 結論

IVIg 加療群は非加療群に比べ、歩行障害の進行が緩徐であり、初発症状発現後、杖・歩

行器・車椅子を使用するまでの期間がいずれも延長していた。以上のことから、IVIg 長期投与は、s-IBM の症状進行を遅らせる可能性が示唆された。

F：健康危険情報

患者に実施した MRI 検査や歩行能力の評価は、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. Mukaino A, Minami H, Isomoto H, Hamamoto H, Ihara E, Maeda Y, Higuchi O, Okanishi T, Kokudo Y, Deguchi K, Sasaki F, Ueki T, Murata KY, Yoshida T, Kinjo M, Ogawa Y, Ido A, Matsuo H, Nakao K, Nakane S. Anti-ganglionic AChR antibodies in Japanese patients with motility disorders. J Gastroenterol, 53: 1227-1240, 2018
2. Shima T, Yamamoto Y, Kanazawa N, Murata KY, Ito H, Kondo T, Yuan J, Hashiguchi A, Takashima H, Furukawa F : Repeated hyperhidrosis and chilblain-like swelling with ulceration of the fingers and toes in hereditary sensory and autonomic neuropathy type II. J Dermatol. 45: e308-e309, 2018
3. Hosokawa M, Murata K, Horonishi M,

Koh J, Nishioka K, Nakao N, Ito H: Superficial siderosis associated with duplicated dura mater detected by CISS reverse MRI. Journal of neurological science, 392: 38-43, 2018

4. Li F, Ayaki T, Sakiho Ueda, Nagai H, Murata K, and Takahashi R. Nivolumab causes focal muscular inflammation without electrophysiological or muscle magnetic resonance imaging findings. Neurology and clinical neuroscience, 6: 112-114, 2018

2：学会発表

1. Megumi Mori, Ken-ya Murata, et al. Clinical and pathological features in patients with Nakajo-Nishimura syndrome and inclusion body myositis. The 19th International Congress of Neuropathology, Tokyo, Sep. 2018.

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

【R1 年度】

A：研究目的

中條-西村症候群（NNS）は、免疫プロテアソーム β5i 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りでき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

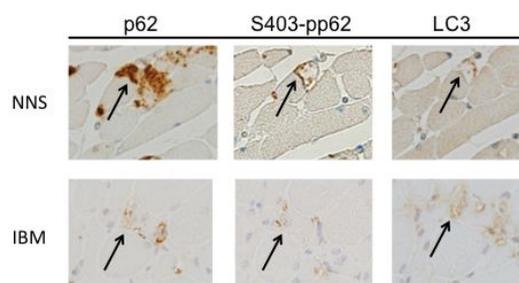


図1．NNS、IBMの生検筋における免疫染色

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 リン酸化が起こること、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。

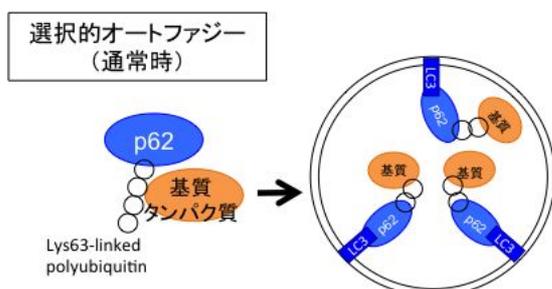


図 2 . 選択的オートファジーによるタンパク分解機構

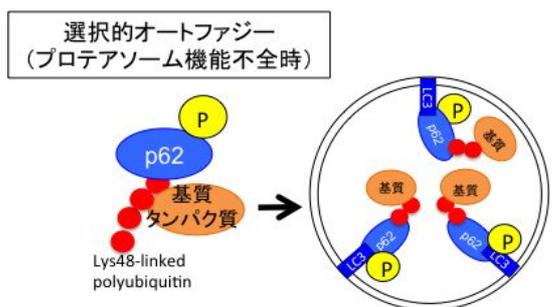


図 3 . プロテアソーム機能不全時の選択的オートファジーによるタンパク分解機構

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 sarcoplasmic 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