

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

多系統蛋白質症(MSP)の疾患概念確立および診断基準作成、  
診療体制構築に関する研究

平成29年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 山下 賢

平成30(2018)年 3月

## 目 次

I . 総括研究報告	
多系統蛋白質症(MSP)の疾患概念確立および診断基準作成、 診療体制構築に関する研究 -----	1
山下 賢	
熊本大学大学院生命科学研究部神経内科学分野 (資料)MSP 診断基準案	
II . 分担研究報告	
1 . 本邦初のMSP5型家系の臨床的解析 -----	8
安東由喜雄	
熊本大学大学院生命科学研究部神経内科学分野	
2 . 多系統蛋白質症(MSP)関連hnRNPA1変異を伴い純粋封入体 ミオパチーを呈した2家系の臨床・筋病理学的検討 -----	12
青木正志	
東北大学大学院医学系研究科 神経内科学分野	
3 . VCP 遺伝子変異が陽性であった4家系の臨床像の解析 -----	14
勝野雅央	
名古屋大学大学院医学系研究科神経内科学	
4 . VCP に変異を認めた当科4症例の臨床的検討 -----	17
木村 円	
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 臨床研究支援部	
III . 研究成果の刊行に関する一覧表 -----	19
. 研究班会議プログラム及び抄録集 -----	22

## 多系統蛋白質症(MSP)の疾患概念確立および診断基準作成、診療体制構築に関する研究

研究代表者 山下 賢 熊本大学大学院生命科学研究部神経内科学分野 准教授

**研究要旨** 多系統蛋白質症 (multisystem proteinopathy: MSP) は、筋や骨、中枢神経系など多臓器に蛋白凝集体を呈する遺伝性疾患である。本疾患の原因として、VCPや *hnRNPA2B1*、*hnRNPA1*、*SQSTM1*、*MATR3* の遺伝子変異が同定されている。本研究の目的として、既知の遺伝子変異を有する MSP 患者の臨床情報を解析し、臨床診断基準と重症度分類を策定するとともに、MSP が疑われる患者に対して包括的な診断体制を構築することである。結果として、MSP 症例は主として封入体ミオパチーや ALS などの運動ニューロン疾患様の表現型を呈する一方、同一家系内でも多彩な臨床像を取ることがあり、末梢神経障害や失語症、自律神経症状などを呈する症例も見出されたが、認知症や骨 Paget 病を合併する症例はなかった。これらの解析を踏まえて、MSP 診断基準案を作成した。今後ブラッシュアップを通して確定された診断基準に基づいて全国の MSP 患者の実態調査を行い、その臨床および疫学的情報を収集するとともに、指定難病データベースの運用に必要な臨床パラメーターを同定し、将来的な臨床試験の基盤を確立する計画である。

### 研究分担者

安東由喜雄（熊本大学大学院生命科学研究部神経内科学分野 教授）  
青木 正志（東北大学大学院医学系研究科神経内科 教授）  
勝野 雅央（名古屋大学大学院医学系研究科神経内科 教授）  
木村 円（国立精神・神経医療研究センター TMC 臨床研究支援部 早期・探索的臨床試験室長）

### A. 研究目的

多系統蛋白質症 (multisystem proteinopathy: MSP) は、筋や骨、中枢神経系など多臓器に蛋白凝集体を呈する遺伝性疾患である。封入体ミオパチーや骨 Paget 病、前頭側頭葉変性症 (FTLD) を合併し、以前は「IBMPFD」と称されたが、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) をはじめ多彩な神経症状も呈することから、2013 年に VCP (Valosin-containing protein) 関連多系統蛋白質症 (MSP) と呼ぶ疾患概念が提唱された。しかし MSP の疾患概念は国際的なコンセンサスに至っておらず、診断基準も

制定されていないため、単一臓器のみの発症に留まる症例では診断に苦慮する。近年の分子遺伝学の進歩によって MSP の原因遺伝子が同定され、治療を目指した病態研究が進展しているが、一方で正確な診断に基づく疫学や自然歴の情報を得ることが難しく、新規治療法を確立するために必要な臨床研究の実施が困難である。

本研究の目的は、MSP の臨床診断基準を確立し効率的な診断体制を構築することにより、単一臓器の発症に留まる潜在患者を発掘すると同時に、本疾患の原因遺伝子は中枢神経系および筋、骨変性疾患の原因となるため、共通の病態を有する ALS や FTLD などの神経変性疾患の病態研究に寄与する知見を見出すことである。

### B. 研究方法

本研究において平成 29 年度に既知の遺伝子変異を有する MSP 患者の臨床情報を解析し、臨床診断基準と重症度分類を策定するとともに、MSP が疑われる患者に対して包括的な診断体制を構築する。平成 30 年度は、診断基準に基づいて全

国の MSP 患者の実態調査を行い、その臨床および疫学的情報を収集するとともに、指定難病データベースの運用に必要な臨床パラメーターを同定し、将来的な臨床試験の基盤を確立する計画である。

#### 1) MSP 診断基準と重症度分類の作成

本疾患の原因遺伝子として、VCP に加えて、*hnRNPA2B1* や *hnRNPA1*、*SQSTM1*、*MATR3* 遺伝子が同定されている。このような既知の遺伝子変異を有する症例を蓄積し、臨床症状を詳細に解析し表現型を解明することによって、効率的な診断を可能とする診断基準と重症度分類を作成する。

#### 2) MSP 診断体制の構築

本疾患の診断には、筋病理や高次脳機能評価、画像解析などの臨床評価と共に、遺伝子検索が極めて重要である。本疾患における各種検査所見を解明すると同時に、次世代シーケンサーを用いてエクソームシーケンスを実施し、MSP が疑われる患者についてこれらの遺伝子を含むエクソームを包括的に検索する方法を確立し、効率的な診断体制を確立する。さらにこれらの手法を用いて、新規の本疾患の原因遺伝子の同定を目指す。

#### 3) MSP 患者の全国実態調査による臨床および疫学情報の収集

臨床診断基準に基づいて遺伝子検索を含む包括的診断体制を提供することによって、国内に潜在的に存在する MSP 患者を発掘する。さらに厚労省難治性筋疾患班や神経変性班と連携し、神経内科専門医を対象としたアンケート調査を実施することにより、全国規模の実態調査として本疾患の疫学・自然歴を解明する。また将来的な臨床試験の基盤として、患者登録制度である指定難病データベースの運用に必要な臨床パラメーターを同定する。

#### (倫理面への配慮)

研究分担・協力施設において、患者からの文書での十分なインフォームドコンセントを得る。

### C. 研究結果

平成29年度の計画として、研究代表者および分担者施設において経験したMSP症例を蓄積し、文献レビューを通してMSP各型の表現型を明らかに

し診断基準の暫定案を作成した。

山下および安東らは *matrin 3 (MATR3)* 遺伝子変異を有するMSP5姉妹例について報告し、臨床症状は姉妹間で発症年齢、初発症状、声帯麻痺や呼吸筋麻痺の有無などが異なり、姉は運動ニューロン疾患様の症候を呈した。針筋電図検査では筋原性変化および慢性脱神経変化が混在する所見を認め、筋病理では縁取り空胞を伴うミオパチー変化を認め、TDP-43やp62、ユビキチンなど蛋白分解に与する蛋白の凝集がみられる一方、運動ニューロン疾患様の病態を反映した神経原性筋萎縮が混在することを明らかにした。また本症例を含めてMSP5の表現型をレビューし、これまで北米とブルガリア、ドイツ、日本、イタリアなどから報告があり、30歳から60歳代に四肢筋力低下または嚥下障害、声帯麻痺で発症することを明らかにした。筋力低下は四肢の近位、遠位いずれにも及び、ALSや末梢神経障害の表現型を呈する症例もあったが、骨Paget病を合併した症例は見出せなかった。

青木らは、常染色体優性遺伝形式を示す封入体ミオパチー2家系の原因としてMSP3に関連する *hnRNPA1*, p.D314N変異を見出した。本家系は40歳代に下肢近位筋筋力低下、歩行障害で発症、約10年後には車椅子移動となった。筋萎縮の分布は肢体型であり、心・呼吸機能は保持され、球症状を呈した者はいなかった。本変異は海外では家族性ALSおよび封入体ミオパチー、骨Paget病の表現型を呈したと報告されているが、臨床的に検索し得た範囲で本2家系に他臓器の罹患は明らかでなく、MSP3は家系内の罹患者に共通して封入体ミオパチーのみ、あるいはALSのみという表現型を示す可能性があり、その臨床的多様性を加味した診断基準作成、診療体制構築が必要であることを報告した。

勝野らは、MSP1の原因であるVCP遺伝子変異を認めた4家系の臨床像を解析した。主にALS、封入体ミオパチーを呈する症例を多く認めたが、同一家系内に末梢神経障害や失語症を呈した症例も認めた。VCP遺伝子変異陽性例では、同一家系内でも多彩な臨床像を呈することを報告した。

木村らは、同じくMSP1の原因となるVCP遺伝子変異を有する4症例について報告し、既知の報告と同様にミオパチーあるいはALSの症状を有した。

ニューロパチーの合併は75%と多く、これまで合併が多いと報告されていた認知症と骨Paget病は認めなかった。また腹圧性尿失禁で発症した症例もあり、自律神経症状がVCP遺伝子異常に起因しているか、今後の症例の蓄積と検討が必要と報告した。

上記解析を踏まえて、MSP診断基準案（下記）を作成し、A. 症状およびB. 家族歴（遺伝学的情報）C. 検査所見、D. 凍結筋病理学的所見、E. 骨病理学的所見、F. 責任遺伝子の変異の確認、G. 他の類縁疾患の除外、の各項目を設定した。診断カテゴリーとして、Aのいずれか1つ以上と、FとGを満たすものをDefinite、Aのいずれか2つ以上と、BとGを満たすもの、あるいはAのいずれか2つ以上と、それに対応するCのいずれかと、Gを満たすもの、Aのいずれか2つ以上と、DもしくはEのいずれかと、Gを満たすものをProbableと定義し、これらを対象とすることを検討している。今後ブラッシュアップを通して、最終的な診断基準を確定予定である。

#### 【MSP診断基準案】

##### A. 症状

###### 1. 前頭側頭型認知症：

- (1) 必須項目：進行性の異常行動や認知機能障害を認め、それらにより日常生活が阻害されている。
- (2) 次のa～fの症状のうちの3項目以上を満たす。
  - a. 脱抑制行動
  - b. 無関心又は無気力
  - c. 共感や感情移入の欠如
  - d. 固執・常同性
  - e. 口唇傾向と食習慣の変化
  - f. 神経心理学的検査において、記憶や視空間認知能力は比較的保持されているにもかかわらず、遂行機能障害がみられる。

2. 筋萎縮性側索硬化症/ 運動ニューロン疾患：四肢の筋萎縮・筋力低下あるいは嚥下、呼吸筋障害

3. 封入体ミオパチー：肢帯型あるいは遠位型、顔面肩甲上腕型の筋萎縮・筋力低下

4. 骨Paget病：骨盤骨、脊椎、大腿骨の骨痛、骨変形

##### B. 家族歴（遺伝学的情報）

同一家系内に類症者が存在し、遺伝形式が当該疾患と矛盾しない。

##### C. 検査所見

###### 1. 前頭側頭型認知症

- (1) 頭部MRI/CTで前頭葉や側頭葉前部の萎縮
- (2) PET/SPECTで前頭葉や側頭葉前部の代謝や血流低下

###### 2. 筋萎縮性側索硬化症/ 運動ニューロン疾患

- (1) 電気生理学的検査（筋電図等）による脱神経所見

###### 3. 封入体ミオパチー

- (1) 血清CK値：正常～中等度上昇
- (2) 電気生理学的検査（筋電図等）による筋原性変化（脱神経所見を伴う）
- (3) 凍結筋病理学的検査
  - a. 縁取り空胞やTubulofilamentous inclusion、RNA結合蛋白（TDP-43、hnRNPA1、hnRNPA2B1、MATR3等）もしくはオートファジー関連マーカー（p62、ubiquitin、ubiquilin-2等）陽性封入体を伴う筋原性変化
  - b. 神経原性変化の合併：小角化線維、群性萎縮、筋線維タイプ群化

###### 4. 骨Paget病：

- (1) 血清ALPや骨代謝マーカー（骨型ALP）高値
- (2) 骨盤骨、脊椎、大腿骨X線で骨吸収像もしくは骨硬化像
- (3) 骨シンチグラフィーで高集積像
- (4) 骨病理学的検査
  - a. 大型、多核化した破骨細胞の増多による骨吸収像、および骨芽細胞増多による骨新生像
  - b. 電子顕微鏡で破骨細胞の核内、もしくは細胞質にFilamentous inclusion形成

##### D. 責任遺伝子の変異の確認

VCP、hnRNPA2B1、hnRNPA1、SQSTM1もしくはMATR3変異

E. 他の類縁疾患が明らかな場合は除く。

## < 診断 のカテゴリー >

DefiniteとProbableを対象とする。

### Definite

1. Aのいずれか1つ以上と、DとEを満たす(責任遺伝子)

### Probable

2. Aのうち神経(前頭側頭型認知症もしくは筋萎縮性側索硬化症/運動ニューロン疾患)骨格筋(封入体ミオパチー)骨(骨Paget病)病変のいずれか2つ以上と、BとEを満たす。
3. Aのうち神経(前頭側頭型認知症もしくは筋萎縮性側索硬化症/運動ニューロン疾患)骨格筋(封入体ミオパチー)骨(骨Paget病)病変のいずれか2つ以上と、対応するCのいずれかと、Eを満たす。

### D. 考察

従来、MSP という疾患概念は確立しておらず、その明確な診断基準も定められていない。したがって、本研究により多臓器障害を呈する本疾患患者や、他の難病対策において疾患の重症度に応じた指定難病制度で死角となる軽症例の本疾患患者を発掘することが可能となるとともに、患者データ登録の精度向上を目指した指定難病の登録制度を補完する。さらに本疾患に関する基礎研究から、蛋白分解機構や核機能の破綻が本疾患の病態に関与することが推測されており、本研究の最終目標は、本疾患の国際的コンセンサスを得ることを目指すと共に、臨床試験を可能とする指定難病データベースの構築を掲げている。本研究は疾患の診断だけでなく重症度や進行度に寄与する臨床および遺伝学的要因の解明につながるとともに、臨床研究を円滑に進め、疾患疫学の国際比較を可能とすることによって、他の難治性疾患の疫学研究のモデルとなることが期待される。

### E. 結論

既知の遺伝子変異を有する MSP 症例の臨床的解析を踏まえて、MSP 診断基準案を作成した。今後ブラッシュアップを通して確定された診断基準に基づいて全国の MSP 患者の実態調査を行い、その臨床および疫学的情報を収集するとともに、

指定難病データベースの運用に必要な臨床パラメーターを同定し、将来的な臨床試験の基盤を確立する必要がある。

### F. 健康危険情報

該当なし。

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

- 1) Ishizaki M, Kedoin C, Ueyama H, Maeda Y, Yamashita S, Ando Y: Utility of skinfold thickness measurement in non-ambulatory patients with Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 27: 24-28, 2017.
- 2) Yamamoto F, Yamashita S, Kawano H, Tanigawa T, Mihara Y, Gono T, Ando Y: Meningitis and ventriculitis due to *Nocardia araeensis* infection. *Intern Med* 56: 853-859, 2017.
- 3) Nakahara K, Nakane S, Nakajima M, Yamashita S, Mori T, Ando Y: Effect of thymectomy for thymic atrophy in myasthenia gravis: A retrospective study on 93 patients. *J Neuroimmunol* 305: 182-185, 2017.
- 4) Tawara N, Yamashita S, Zhang X, Korogi M, Zhang Z, Doki T, Matsuo Y, Nakane S, Maeda S, Sugie K, Suzuki N, Aoki M, Ando Y: Pathomechanisms of anti-cN1A autoantibodies in sporadic inclusion body myositis. *Ann Neurol* 81: 512-525, 2017.
- 5) Ikenoshita S, Yamashita S, Sakamoto T, Misumi Y, Ando Y: Hemi-atrophy of tongue with contralateral hemiparesis in a patient with MADSAM. *J Clin Neurol* 13: 422-423, 2017.
- 6) Yamashita S, Tawara N, Ando Y: Anti-NT5C1A autoantibodies for the diagnosis and study of the pathogenesis of sporadic inclusion body myositis. *Clin Exp Neuroimmunol* 8: 292-301, 2017.
- 7) Yamashita S, Nakama T, Ueda M, Honda S, Kimura E, Konagaya M, Ando Y: Tongue strength

in patients with subacute myelo-optico-neuropathy.  
*J Clin Neurosci* 47: 84-88, 2018.

## 2. 学会発表

- 1) Yamashita S, et al: Dysregulation of CYLD is involved in the pathogenesis of sporadic inclusion body myositis. XXIII World Congress of Neurology, Kyoto, Japan, Sept 20, 2017.
- 2) Tawara N, Yamashita S, et al: Predominant atrophy in type 2 myofibers of sporadic inclusion body myositis with anti-cN1A autoantibody. XXIII World Congress of Neurology, Kyoto, Japan, Sept 20, 2017.
- 3) Yamashita S, et al: CYLD is a possible therapeutic target for sporadic inclusion body myositis. 22nd International Congress of the World Muscle Society, Saint Malo, France, Oct 4, 2017.
- 4) Tawara N, Yamashita S, et al: Establishment of novel autoimmune animal model for sporadic inclusion body myositis. 22nd International

Congress of the World Muscle Society, Saint Malo, France, Oct 4, 2017.

- 5) Zhang Z, Yamashita S, et al: Mitochondrial analysis in wild-type TDP-43 transgenic mice mimicking sporadic inclusion body myositis. 22nd International Congress of the World Muscle Society, Saint Malo, France, Oct 4, 2017.
- 6) 山下 賢: 封入体筋炎における抗 cN1A 抗体 : 診断および病因的意義について. 第3回日本筋学会学術集会, 東京, 日本, Aug 5, 2017.

各分担者の研究発表については、それぞれの項目に譲る。

## H. 知的財産権の出願・登録状況 (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

## 【MSP 診断基準案】

## A. 症状

## 1. 前頭側頭型認知症:

- (1) 必須項目: 進行性の異常行動や認知機能障害を認め、それらにより日常生活が阻害されている。
- (2) 次の a~f の症状のうちの3項目以上を満たす。
  - a. 脱抑制行動
  - b. 無関心又は無気力
  - c. 共感や感情移入の欠如
  - d. 固執・常同性
  - e. 口唇傾向と食習慣の変化
  - f. 神経心理学的検査において、記憶や視空間認知能力は比較的保持されているにもかかわらず、遂行機能障害がみられる。

2. 筋萎縮性側索硬化症/ 運動ニューロン疾患: 四肢の筋萎縮・筋力低下あるいは嚥下、呼吸筋障害

3. 封入体ミオパチー: 肢帯型あるいは遠位型、顔面肩甲上腕型の筋萎縮・筋力低下

4. 骨 Paget 病: 骨盤骨、脊椎、大腿骨の骨痛、骨変形

## B. 家族歴(遺伝学的情報)

同一家系内に類症者が存在し、遺伝形式が当該疾患と矛盾しない。

## C. 検査所見

## 1. 前頭側頭型認知症

- (1) 頭部 MRI/CT で前頭葉や側頭葉前部の萎縮
- (2) PET/SPECT で前頭葉や側頭葉前部の代謝や血流低下

## 2. 筋萎縮性側索硬化症/ 運動ニューロン疾患

- (1) 電気生理学的検査(筋電図等)による脱神経所見

## 3. 封入体ミオパチー

- (1) 血清 CK 値: 正常~中等度上昇
- (2) 電気生理学的検査(筋電図等)による筋原性変化(脱神経所見を伴う)
- (3) 凍結筋病理学的検査
  - a. 縁取り空胞や Tubulofilamentous inclusion、RNA 結合蛋白(TDP-43, hnRNPA1, hnRNPA2B1, MATR3 等)もしくはオートファジー関連マーカー(p62, ubiquitin, ubiquilin-2 等)陽性封入体を伴う筋原性変化
  - b. 神経原性変化の合併: 小角化線維、群性萎縮、筋線維タイプ群化



#### 4. 骨 Paget 病:

- (1) 血清 ALP や骨代謝マーカー (骨型 ALP) 高値
- (2) 骨盤骨、脊椎、大腿骨 X 線で骨吸収像もしくは骨硬化像
- (3) 骨シンチグラフィーで高集積像
- (4) 骨病理学的検査
  - a. 大型、多核化した破骨細胞の増多による骨吸収像、および骨芽細胞増多による骨新生像
  - b. 電子顕微鏡で破骨細胞の核内、もしくは細胞質に Filamentous inclusion 形成

#### D. 責任遺伝子の変異の確認

*VCP*、*hnRNPA2B1*、*hnRNPA1*、*SQSTM1* もしくは *MATR3* 変異

#### E. 他の類縁疾患が明らかな場合は除く。

#### < 診断 のカテゴリー >

Definite と Probable を対象とする。

##### Definite

1. A のいずれか1つ以上と、D と E を満たす (責任遺伝子)。

##### Probable

2. A のうち神経 (前頭側頭型認知症もしくは筋萎縮性側索硬化症/ 運動ニューロン疾患)、骨格筋 (封入体ミオパチー)、骨 (骨 Paget 病) 病変のいずれか2つ以上と、B と E を満たす。
3. A のうち神経 (前頭側頭型認知症もしくは筋萎縮性側索硬化症/ 運動ニューロン疾患)、骨格筋 (封入体ミオパチー)、骨 (骨 Paget 病) 病変のいずれか2つ以上と、対応するCのいずれかと、E を満たす。

## 本邦初の MSP5 型家系の臨床的解析

研究分担者 安東 由喜雄 熊本大学大学院生命科学研究部神経内科学

共同研究者 山下 賢<sup>1</sup>、俵 望<sup>1</sup>、原 健太郎<sup>1</sup>

<sup>1</sup>熊本大学大学院生命科学研究部神経内科学

研究要旨 我々は *matrin 3 (MATR3)* 遺伝子変異を有する多系統蛋白質症 5 型 (MSP5) 姉妹例を経験した。臨床症状は姉妹間で発症年齢、初発症状、声帯麻痺や呼吸筋麻痺の有無などが異なり、姉は運動ニューロン疾患様の症候を呈した。針筋電図検査では筋原性変化および慢性脱神経変化が混在する所見を認めた。筋病理では縁取り空胞を伴うミオパチー変化を認め、TDP-43 や p62、ユビキチンなど蛋白分解に関与する蛋白の凝集がみられる一方、運動ニューロン疾患様の病態を反映した神経原性筋萎縮が混在することを明らかにした。*MATR3* 変異は封入体ミオパチーのみならず、運動ニューロン疾患を含む多系統蛋白質症の表現型を呈する可能性がある。

### A. 研究目的

多系統蛋白質症 (Multisystem proteinopathy: MSP) は、中枢神経症状として前頭側頭型認知症 (FTD) や筋萎縮性側索硬化症 (ALS)、骨格筋症状として封入体ミオパチー、骨症状として骨 Paget 病を種々の程度で合併する疾患であり、今日まで少なくとも 5 つの原因遺伝子が同定されている。

MSP5 型は、かつては声帯および咽頭麻痺を伴う遠位型ミオパチー (MPD2/VCPDM) と称されていたが、2009 年に本疾患の原因遺伝子である *matrin 3 (MATR3)* 遺伝子のミスセンス変異が家族性 ALS 症例の中に見出されたことから、本疾患を MSP の一型とする概念が提唱されている。さらに *MATR3* 遺伝子変異は、イタリアの家族性および弧発性 ALS 患者コホートにおいても少なからず見出されており、*MATR3* 変異が少なくとも ALS と封入体ミオパチー発症に共通して関与する可能性が推測されている。

我々は、*MATR3* 変異を有するアジア初の MSP5 家系を経験した。本研究の目的は、MSP5 型の 1 家系 2 症例について臨床的、放射線学的、電気生理学的、筋病理学的解析を行うことによって、その表現系を解明するとともに、筋病理学特徴につ

いて、他の縁取り空胞を伴うミオパチーと比較することにより、筋変性をもたらす病態を解明することである。

### B. 研究方法

- 1) *MATR3* 変異を有する MSP5 型家系姉妹例について、臨床的および放射線学的、電気生理学的特徴、筋病理学的解析を行う。
- 2) MSP5 型 2 症例、眼咽頭筋ジストロフィー (OPMD) 1 症例、弧発性封入体筋炎 (sIBM) 3 症例の骨格筋生検組織を用いて、以下の抗体により免疫染色を行う。mouse anti-p62/SQSTM1 (1: 250; Medical & Biological Laboratories)、rabbit anti-*MATR3* (1: 250; Bethyl Laboratories)、rabbit or mouse anti-TDP-43 (1: 250; ProteinTech)、rabbit anti-ubiquitin (1: 200; Dako)

(倫理面への配慮)

本患者の遺伝子検索については、熊本大学医学部附属病院倫理委員会の承認を受けた。

### C. 研究結果

- 1) MSP5 型の症例提示

症例1は44歳女性、右利きで、主訴は歩行困難であり、33歳から糖尿病の既往を有していた。現病歴は小学生の頃より徒競走が遅かったが、40歳より歩行速度が低下し、42歳より階段昇降困難および嚙下困難が出現し、44歳に右足関節痛を自覚し近医整形外科を受診した際に神経学的異常を指摘され、当院を紹介受診した。一般内科学的所見として身長149cm、体重65kgであり、頭頸部、胸腹部、四肢に特記すべき所見を認めなかった。神経学的所見として、脳神経に眼瞼下垂・眼球運動制限や顔面筋筋力低下、軟口蓋挙上不良、嚙下・構音障害、舌萎縮・線維束性収縮はみられなかった。運動系では両側母指球萎縮や凹足など遠位筋優位の筋萎縮を認め、徒手筋力テストでは頸屈3-、三角筋(5-, 5-)、腸腰筋(4, 4)、大腿四頭筋(4, 5-)、前脛骨筋(3+, 3+)、下腿三頭筋(4-, 4-)と下肢遠位筋主体の筋力低下がみられた。感覚系では四肢末梢で触痛覚が低下しており、反射は上肢減弱、膝蓋腱反射消失、アキレス腱反射保持しており、病的反射は認めなかった。また動揺性歩行を呈していた。

症例2は68歳女性、右利きで、症例1の異母姉であり、主訴は呼吸苦であった。先天性股関節亜脱臼、陳旧性漿液性網膜剥離の既往歴があった。現病歴として62歳より嚙下障害が出現、徐々に増悪し、64歳より構音障害と上肢遠位筋筋力低下が出現し、68歳より呼吸困難感が出現し他院で非侵襲的陽圧換気療法(NPPV)を開始され、原因精査の為、当院に転院した。一般内科学的所見として身長158cm、体重48kg、SpO2 88%と低下していたが、頭頸部、胸腹部、四肢に特記すべき所見は見られなかった。神経学的所見として、脳神経で左眼中心視野が欠損していたが、眼球運動制限や顔面筋筋力低下、軟口蓋挙上不良は見られなかった。嚙下障害および開鼻声・嘔声を呈し、口唇音、口蓋音を主とする構音障害を認めたが、舌萎縮や線維束性収縮はみられなかった。運動系では両母指球、小指球、第一背側骨間筋、両下肢全体に筋萎縮がみられ、徒手筋力テストでは三角筋(4-, 4-)、手根屈筋(5-, 5-)、手根伸筋(3+, 3)、腸腰筋(3-, 3+)、大腿四頭筋(5, 5)、前脛骨筋(4-, 5-)とびまん性に低下しており、感覚系では両下肢末梢に異常感覚を認めた。反射は上下肢とも消失しており、病的

反射は見られなかった。また動揺性歩行がみられた。

症例1および2の父は40歳頃から歩行障害が出現し、次第に嚙下障害、呼吸筋麻痺、四肢遠位筋筋力低下を認めており、また父方祖母は呼吸筋麻痺を呈していた。家族歴より遺伝性疾患を疑い、各種家族性ALSおよびCharcot-Marie-Tooth病遺伝子検査を行ったが変異はみられず、次世代シーケンサーによるエクソーム解析により、両症例においてMatrin 3 (MATR3) 遺伝子にc.254C>G (p.S85C)ヘテロ接合性変異を認めた。

症例1および2の検査所見を表1に記載する。前頭側頭型認知症や骨Paget病の合併を示唆する異常所見は見られなかった。

表1．症例1および2の検査所見

	症例1	症例2
CK (U/L)	241	81
ALP (U/L)	193	275
PaCO2 (Torr)	-	57.8
%FVC (%)	58.9	36.0
ECG	HR 84, SR	HR 96, SR
UCG	EF 69.7%、壁運動良好	EF 66.1%、壁運動良好
喉頭鏡所見	-	声帯の弓状変化 鼻咽腔閉鎖不全
神経伝導検査	軸索障害性多発感覚運動神経障害	軸索障害性多発運動感覚神経障害
針筋電図	筋原性および慢性脱神経変化の混在	筋原性および慢性脱神経変化の混在
下肢骨格筋MRI	大腿背側優位の脂肪変性を伴う萎縮	大腿背側優位の脂肪変性を伴う萎縮
筋生検	筋線維大小不同、脂肪変性、間質増生、縁取り空胞	軽度の大小不同、縁取り空胞、筋線維タイプ群化(神経原性変化混在)

## 2) MSP5型の筋病理解析 (表2)

MSP5型およびOPMD骨格筋では、sIBMと同様に、p62が蓄積していた。MSP5型において、p62が蓄積する筋線維では、MATR3蛋白が細胞質に局在し、核での染色性が失われる線維が確認された。一方、p62とMATR3は共局在を示さなかった。OPMDやsIBMの変性筋においても、MATR3蛋白が細胞質に局在する傾向が見られた。MSP5型においても、TDP-43の細胞質への蓄積が確認された。

表2. 筋病理解析のまとめ

	p62	MATR3	TDP-43	Ubiquitin
<b>MSP5 症例1</b>	++ (凝集)	+ (びまん性、核染喪失)	++ (凝集)	+ (びまん性)
<b>MSP5 症例2</b>	++ (凝集)	+ (びまん性、核染喪失)	± (びまん性)	+ (びまん性)
<b>sIBM</b>	++ (凝集)	± (びまん性)	++ (凝集)	+ (びまん性)
<b>OPMD</b>	++ (凝集)	± (びまん性)	++ (凝集)	+ (びまん性)

## D. 考察

我々は MATR3 遺伝子変異を有する MSP5 型姉妹例を経験した。臨床症状は姉妹間で発症年齢、初発症状、声帯麻痺や呼吸筋麻痺の有無などが異なり、姉は運動ニューロン疾患様の症候を呈した。針筋電図検査では筋原性変化および慢性脱神経変化が混在する所見を認めた。筋病理では縁取り空胞を伴うミオパチー変化を認め、TDP-43 や p62、ユビキチンなど蛋白分解に關与する蛋白の凝集がみられる一方、運動ニューロン疾患様の病態を反映した神経原性筋萎縮が混在することを明らかにした。MATR3 変異は封入体ミオパチーのみならず、運動ニューロン疾患を含む多系統蛋白質症の表現型を呈する可能性がある。

筋病理学的解析では、MSP5 型の病態には他の

縁取り空胞を伴うミオパチーと同様に、蛋白分解機構や核機能の破綻の關与が示唆された。

## E. 結論

本邦初の MSP5 型の 1 家系 2 症例を報告した。本疾患は、同一家系内でも症候が不均一であり、呼吸筋麻痺と末梢神経障害を併し運動ニューロン疾患様の症候を呈する可能性がある。さらに MSP5 型の病態には、他の封入体を伴うミオパチーと同様に、核機能とタンパク分解機構の障害が關与することが示唆された。

## F. 健康危険情報

特記事項なし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Ishizaki M, Kedoin C, Ueyama H, Maeda Y, Yamashita S, Ando Y: Utility of skinfold thickness measurement in non-ambulatory patients with Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 27: 24-28, 2017.
- 2) Yamamoto F, Yamashita S, Kawano H, Tanigawa T, Mihara Y, Gono T, Ando Y: Meningitis and ventriculitis due to *Nocardia araoensis* infection. *Intern Med* 56: 853-859, 2017.
- 3) Nakahara K, Nakane S, Nakajima M, Yamashita S, Mori T, Ando Y: Effect of thymectomy for thymic atrophy in myasthenia gravis: A retrospective study on 93 patients. *J Neuroimmunol* 305: 182-185, 2017.
- 4) Tawara N, Yamashita S, Zhang X, Korogi M, Zhang Z, Doki T, Matsuo Y, Nakane S, Maeda S, Sugie K, Suzuki N, Aoki M, Ando Y: Pathomechanisms of anti-cN1A autoantibodies in sporadic inclusion body myositis. *Ann Neurol* 81: 512-525, 2017.
- 5) Ikenoshita S, Yamashita S, Sakamoto T, Misumi Y, Ando Y: Hemi-atrophy of tongue with contralateral hemiparesis in a patient with MADSAM. *J Clin*

*Neurol* 13: 422-423, 2017.

6) Yamashita S, Tawara N, Ando Y: Anti-NT5C1A autoantibodies for the diagnosis and study of the pathogenesis of sporadic inclusion body myositis. *Clin Exp Neuroimmunol* 8: 292-301, 2017.

7) Yamashita S, Nakama T, Ueda M, Honda S, Kimura E, Konagaya M, Ando Y: Tongue strength in patients with subacute myelo-optico-neuropathy. *J Clin Neurosci* 47: 84-88, 2018.

## 2. 学会発表

1) Yamashita S, et al: Dysregulation of CYLD is involved in the pathogenesis of sporadic inclusion body myositis. XXIII World Congress of Neurology, Kyoto, Japan, Sept 20, 2017.

2) Tawara N, Yamashita S, et al: Predominant atrophy in type 2 myofibers of sporadic inclusion body myositis with anti-cN1A autoantibody. XXIII World Congress of Neurology, Kyoto, Japan, Sept 20, 2017.

3) Yamashita S, et al: CYLD is a possible therapeutic target for sporadic inclusion body myositis. 22nd International Congress of the World Muscle Society, Saint Malo, France, Oct 4, 2017.

4) Tawara N, Yamashita S, et al: Establishment of novel autoimmune animal model for sporadic inclusion body myositis. 22nd International Congress of the World Muscle Society, Saint Malo, France, Oct 4, 2017.

5) Zhang Z, Yamashita S, et al: Mitochondrial analysis in wild-type TDP-43 transgenic mice mimicking sporadic inclusion body myositis. 22nd International Congress of the World Muscle Society, Saint Malo, France, Oct 4, 2017.

6) 山下 賢: 封入体筋炎における抗 cN1A 抗体 : 診断および病因的意義について. 第3回日本筋学会学術集会, 東京, 日本, Aug 5, 2017.

## H. 知的財産権の出願・登録状況 (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

## 多系統蛋白質症（MSP）関連 *hnRNPA1* 変異を伴い 純粋封入体ミオパチーを呈した2家系の臨床・筋病理学的検討

研究分担者 青木正志 東北大学大学院医学系研究科 神経内科学分野

研究協力者 井泉瑠美子<sup>1,2</sup>、割田 仁<sup>1</sup>、池田謙輔<sup>1</sup>、高橋俊明<sup>3</sup>、豎山真規<sup>1</sup>、鈴木直輝<sup>1</sup>、西山亜由美<sup>1</sup>、城田松之<sup>4</sup>、舟山 亮<sup>4</sup>、中山啓子<sup>4</sup>、三橋里美<sup>5</sup>、西野一三<sup>5</sup>、新堀哲也<sup>2</sup>、青木洋子<sup>2</sup> <sup>1</sup>同神経内科学分野、<sup>2</sup>同遺伝医療学分野、<sup>3</sup>国立病院機構仙台西多賀病院、<sup>4</sup>細胞増殖制御分野、<sup>5</sup>国立精神・神経医療研究センター

**研究要旨** 常染色体優性遺伝形式を示す純粋封入体ミオパチー2家系の原因として多系統蛋白質症（MSP）関連 *hnRNPA1*, p.D314N 変異を見出した。筋封入体病理における RNA 恒常性破綻の関与が強く示唆された。臨床的に検索し得た範囲で本2家系に他臓器の罹患は明らかでなく、MSP3 の多様性を示していると考えられた。このような家系も含めた調査研究が必要である。

### A. 研究目的

常染色体優性遺伝性封入体ミオパチー2家系における遺伝学的背景とその臨床像を明らかにする。

### B. 研究方法

発端者および血縁者の協力を得て次世代シーケンサーを用いたエクソーム解析を行った。また、これら2家系中4名（各家系2名）の罹患者において、臨床所見、罹患筋分布、骨格筋病理所見等について比較検討を行った。

#### （倫理面への配慮）

本研究は東北大学大学院医学系研究科倫理委員会にて承認を得ており（「遺伝性筋疾患における遺伝子解析」（受付番号：2012-1-563））、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」を順守している。

### C. 研究結果

1家系から罹患者4名、非罹患者2名においてエクソーム解析を行った結果、罹患者のみに共通した新規バリエーションの中に、既報（Kim, *et al.* 2013）で家族性ALSに見出されていた *hnRNPA1*, p.D314N へ

テロ接合性変異を検出、確認した。もう1家系2名の罹患者においても同一の変異をサンガー法にて確認した。2家系4名の臨床症状は類似しており、40歳代に下肢近位筋筋力低下、歩行障害で発症、約10年後には車椅子移動となった。一方、認知機能、心肺機能は発症20年後も正常に保たれ、球麻痺に至らず、錐体路徴候に欠け、骨関連症候も認めなかった。血清CKは軽度上昇（512～1,065 IU/L）、骨関連マーカー正常、骨格筋単純CTでは共通して上腕二頭筋、大腿二頭筋、ヒラメ筋優位に脂肪変性が示唆された。生検筋病理では縁取り空胞を伴う筋原性変化を認めた。軽度の筋線維タイプ群化を認めたが、群萎縮はなく、明らかな神経原性変化とはいえなかった。1例の多重蛍光免疫組織化学では主として萎縮筋線維に *hnRNPA1*、*hnRNPA2B1*、TDP-43などのRNA結合蛋白質、あるいはMSP1関連分子VCPの細胞質内凝集が明らかとなり、ユビキチン、p62共陽性であった。

### D. 考察

常染色体優性遺伝性封入体ミオパチーの2家系に *hnRNPA1* 変異を確認した。これら2家系の全身的评价において脳、脊髄、骨組織の罹患は明らかではなく、共に純粋封入体ミオパチーを呈してい

た。2 家系の罹患筋分布や筋組織病理は類似していたが、他の肢帯型筋ジストロフィー、遺伝性封入体ミオパチーとの明確な相違点もしくは特異的所見は見出されていない。類似家系の蓄積と遺伝子解析による確定診断が重要である。

*hnRNPA1* 変異は、現在まで中国、韓国、本邦から 5 つの変異が報告されており (Kim *et al.* 2013, Izumi *et al.* 2015, Liu *et al.* 2016, Naruse *et al.* 2018) いずれの変異も Gly-rich ドメイン上に分布している。臨床型においては、封入体ミオパチーと骨パジェット病合併の 1 家系 (Kim, *et al.* 2013) の他は、純粋 ALS としての報告であり、純粋封入体ミオパチーとしての報告は本 2 家系が唯一である。本報告は、MSP3 の臨床的多様性を示すとともに、他の純粋封入体ミオパチーにおいても変異 hnRNP 蛋白群による RNA 恒常性破綻が存在する可能性を示唆する。

#### E. 結論

純粋封入体ミオパチーを呈した MSP3 の 2 家系を報告した。今後も慎重な経過観察と神経病理学的検索が必要だが、MSP3 は家系内の罹患者に共通して封入体ミオパチーのみ、あるいは ALS のみという表現型を示す可能性があり、その臨床的多様性を加味した診断基準作成、診療体制構築が望まれる。

#### F. 健康危険情報

特記事項なし

#### G. 研究発表

なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

なし

## VCP 遺伝子変異が陽性であった 4 家系の臨床像について

研究分担者 勝野雅央 名古屋大学大学院医学系研究科神経内科学

共同研究者 中村亮一<sup>1</sup>、安藤孝志<sup>1</sup>、原一洋<sup>1</sup>、熱田直樹<sup>1</sup>

<sup>1</sup>名古屋大学大学院医学系研究科神経内科学

**研究要旨** VCP 遺伝子変異は常染色体優性遺伝性の骨 Paget 病および前頭側頭型認知症を伴う封入体ミオパチー（inclusion body myopathy with Paget's disease of bone and frontotemporal dementia: IBMPFD）や家族性筋萎縮性側索硬化症(ALS)の原因遺伝子であることが明らかとなっているが、これまでに日本での報告例は少ない。VCP 遺伝子変異陽性であった 4 家系の臨床像を検討し、主に ALS、封入体ミオパチーを呈する症例を多く認めたと、末梢神経障害や失語症を呈した症例も認めた。VCP 遺伝子変異は同一遺伝子変異や同一家系内でも多彩な表現型を呈しうることが明らかとなった。

### A. 研究目的

VCP 遺伝子変異は 2004 年に常染色体優性遺伝性の骨 Paget 病および前頭側頭型認知症を伴う封入体ミオパチー（inclusion body myopathy with Paget's disease of bone and frontotemporal dementia: IBMPFD）の原因遺伝子として報告され、2010 年に家族性筋萎縮性側索硬化症(ALS)の原因遺伝子であることが明らかとなった。他に痙性対麻痺、パーキンソン症候群、運動感覚性ニューロパチーなどの原因になりうるものが報告されているが、これまでに日本での報告例は少ない。VCP 遺伝子変異陽性であった 4 家系の臨床像を解析し、その多様性を検討することを目的とした。

### B. 研究方法

2012 年から 2017 年にかけて名古屋大学医学部附属病院神経内科において経験した VCP 遺伝子変異陽性の ALS および封入体ミオパチー計 4 症例の発症年齢および臨床像について検討し、さらに家系内の発症者の有無や臨床像について追跡調査を行った。

#### （倫理面への配慮）

本研究は名古屋大学大学院医学系研究科生命倫理審査委員会で承認されている。遺伝子解析にあたっては、全例文書でのインフォームドコンセ

ントを得た。

### C. 研究結果

家系1：発端者は43歳男性。3年で進行する近位筋優位の下肢筋力低下で神経内科受診した。CK値は軽度上昇しており、針筋電図では神経原性と筋原性変化が混在していた。右上腕二頭筋の筋生検ではrimmed vacuoleを認め、家系内に下肢の筋力低下による歩行障害を呈する症例を複数認めたことより、遺伝子解析を施行したところ、VCP遺伝子にp.Arg191Gln変異を認めた。従兄弟も42歳から下肢の筋力低下があり、筋生検にてrimmed vacuole・筋線維の大小不同を認め、遺伝性の肢帯型筋ジストロフィーと診断された。母親は53歳で下肢の筋力低下を発症し、神経伝導検査にてニューロパチーの所見を認めた。その後、別の従兄弟も53歳で両下肢遠位筋優位の筋力低下が出現し、1年後に神経内科受診。CK上昇を認め、下肢の深部腱反射は低下していたが、筋病理は神経原性変化の所見であった。その後、舌の萎縮や四肢の深部腱反射亢進が出現し、ALSと診断した。VCP遺伝子に同変異を認めた。

家系2：発端者は35歳女性。父親は性格変化、認知症を先行症状とするALSと診断されていた。右上肢の筋力低下で発症し、3ヶ月で頸部、四肢の筋力低下、舌のfasciculation、四肢深部腱反射亢進が



出現し、ALSと診断した。発症4ヶ月でNPPV導入、5ヶ月で人工呼吸器導入となった。VCP遺伝子にp.Arg155Cys変異を認めた。その後、兄が43歳で進行性の失語症を発症し、他院で加療されている。

家系3：発端者は63歳男性。父親は60歳代でALSを発症し、72歳で永眠されている。58歳時から右下肢の筋力低下が緩徐に進行し、転倒が頻回となった。さらに性格変化や無気力さ、反応の鈍さが目立つようになり、当院に精査入院となった。右下肢近位筋優位に四肢の筋力低下と筋萎縮、下顎反射亢進、Babinski徴候陽性であり、針筋電図でびまん性の脱神経所見を認めた。高次機能検査では前頭葉機能中心に全般性に機能低下を認め、ALS-FTDと診断した。VCP遺伝子に新規の病原性が疑われる変異を認めた。

家系4：発端者は58歳男性。4年の経過で進行する左下肢遠位筋優位の筋力低下があり、筋生検で封入体ミオパチーと診断した。父親、叔父、弟に同様の症状あり、VCP遺伝子にp.Ile126Phe変異を認めた。

#### D. 考察

VCP 遺伝子変異を認めた4家系の臨床像を解析した。主にALS、封入体ミオパチーを呈する症例を多く認めたが、同一家系内に末梢神経障害や失語症を呈した症例も認めた。VCP 遺伝子変異陽性例では、同一家系内でも多彩な臨床像を呈することが明らかとなった。

#### E. 結論

VCP 遺伝子変異を有する家系ではALSや封入体ミオパチーなど多彩な臨床像を呈する。

#### F. 健康危険情報

特になし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Tohnai G, Nakamura R, Sone J, Nakatochi M, Yokoi D, **Katsuno M**, Watanabe H, et al: Frequency and characteristics of the TBK1 gene variants in Japanese patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiol Aging*

64: 158.e15-.e19, 2018.

- 2) Yokoi S, Udagawa T, Fujioka Y, Honda D, Okado H, Watanabe H, **Katsuno M**, Ishigaki S, Sobue G: 3'UTR Length-Dependent Control of SynGAP Isoform  $\alpha 2$  mRNA by FUS and ELAV-like Proteins Promotes Dendritic Spine Maturation and Cognitive Function. *Cell Rep* 20: 3071-3084, 2017.
- 3) Riku Y, Watanabe H, Mimuro M, Iwasaki Y, Ito M, **Katsuno M**, Sobue G, Yoshida M: Non-motor multiple system atrophy associated with sudden death: pathological observations of autonomic nuclei. *J Neurol* 264: 2249-2257, 2017.
- 4) Riku Y, Watanabe H, Yoshida M, Mimuro M, Iwasaki Y, Masuda M, Ishigaki S, **Katsuno M**, Sobue G: Pathologic Involvement of Glutamatergic Striatal Inputs From the Cortices in TAR DNA-Binding Protein 43 kDa-Related Frontotemporal Lobar Degeneration and Amyotrophic Lateral Sclerosis. *J Neuropathol Exp Neurol* 76: 759-768, 2017.
- 5) Endo K, Ishigaki S, Masamizu Y, Fujioka Y, Watakabe A, Yamamori T, Hatanaka N, Nambu A, Okado H, **Katsuno M**, Watanabe H, Matsuzaki M, Sobue G: Silencing of FUS in the common marmoset (*Callithrix jacchus*) brain via stereotaxic injection of an adeno-associated virus encoding shRNA. *Neurosci Res* 17: 30183-9, 2017.
- 6) Senda J, Atsuta N, Watanabe H, Bagarinao E, Imai K, Yokoi D, Riku Y, Masuda M, Nakamura R, Watanabe H, Ito M, **Katsuno M**, Naganawa S, Sobue G: Structural MRI correlates of amyotrophic lateral sclerosis progression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 88: 901-907, 2017.

##### 2. 学会発表

- 1) 安藤孝志、上田美紀、中村亮一、中西浩隆、

川頭祐一、曾根淳、熱田直樹、後藤洋二、久留聡  
真野和夫、**勝野雅央**: 病初期に遺伝性筋疾患との  
鑑別を要した valosin-containing protein(VCP)関連  
筋萎縮性側索硬化症の 1 例. 第 147 回日本神経学  
会東海・北陸地方会, 名古屋、Mar 11, 2017.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））  
多系統蛋白質症（MSP）の疾患概念確立および診断基準作成、診療体制構築に関する研究班  
分担研究報告書

## VCP に変異を認めた当科 4 症例の臨床的検討

研究分担者 木村 円 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 臨床研究支援部

共同研究者 藤本彰子<sup>1</sup>、川添僚也<sup>1</sup>、森 まどか<sup>1</sup>、大矢 寧<sup>1</sup>、林 由起子<sup>2</sup>、佐藤典子<sup>3</sup>、  
西野一三<sup>4</sup>、村田美穂<sup>1</sup>、木村 円<sup>5</sup>、高橋祐二<sup>1</sup>

<sup>1</sup> 国立精神・神経医療研究センター 病院 神経内科

<sup>2</sup> 東京医科大学病院 病態生理学 主任教授

<sup>3</sup> 国立精神・神経医療研究センター 病院 放射線科

<sup>4</sup> 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 当院で経験した VCP 遺伝子変異を認めた 4 症例の臨床症状を提示する。1 例目は 60 歳男性。父と兄が類症。48 歳時に下肢脱力で発症。50 歳で筋生検施行され distal myopathy と診断された。遠位筋優位（下肢>上肢）に筋力低下は進行し 56 歳時に杖歩行、57 歳時に短下肢装具作製、60 歳時に電動車いす使用するようになり、スプリント作製した。VCP 遺伝子変異は c.376A>T (p. Ile126Phe)。2 例目は 41 歳男性。類症なし。32 歳時に下肢脱力で発症。近位筋優位に筋力低下は進行し 36 歳時に大腿四頭筋より筋生検施行され封入体筋炎と診断された。ステロイドパルスに対し一時的に筋力の改善を認めたが徐々に効果は認めなくなった。37 歳時、当院で三角筋より筋生検施行。炎症細胞乏しく少数の壊死・再生線維を認め、縁取り空胞が散見された。38 歳時、上下肢ともに近位筋 MMT2、遠位筋 MMT5、独歩可能。嚥下障害の自覚を認めた。VCP 遺伝子変異は c.464G>C (p. Arg 155 Pro)。3 例目は 66 歳男性。類症なし。40 歳台後半、上肢近位筋力低下で発症。59 歳時に下肢近位筋力低下を認め、64 歳時に近医受診した。CK 600 IU/L、筋ジストロフィーと診断された。同年に当院受診。口輪筋の筋力低下、上下肢ともに近位筋 MMT2 程度で杖歩行、翼状肩甲で胸鎖乳突筋の筋萎縮を認め、座位 VC1.51L (43.1%)と肺機能低下を認めた。PSG で AHI 58 と SAS を認め CPAP 導入された。上腕二頭筋より筋生検施行。大小不同、間質開大、中心核 5%、縁取り空胞が散見された。65 歳時に呼吸苦が出現した。座位 VC 0.97L (27.7%)と肺機能低下の進行を認めた。その後、呼吸不全は徐々に進行し 10 か月後に呼吸不全で死亡した。VCP 遺伝子変異は c.259 G>T (p. Val87Phe)。4 例目は 43 歳女性。祖母は筋ジストロフィーの診断。32 歳時に腹圧性尿失禁で発症。35 歳時に右下肢脱力が出現し徐々に症状は進行した。37 歳時に右上肢近位筋の筋力低下が出現。39 歳杖歩行。40 歳時、両上下肢の近位筋優位の筋力低下と腱反射亢進、針筋電図にて急性脱神経所見を認めることから ALS と診断された。41 歳座位で%VC 72%と肺機能低下を認めた。42 歳時に車いす使用、43 歳時に座位%VC 50.5%と肺機能低下進行し、NPPV 導入、胃瘻造設術施行した。VCP 遺伝子変異は c. 463C>G (p. Arg155Gly)。以上の 4 症例について文献的考察を加えて報告する。VCP 遺伝子変異は全例ミスセンス変異で、N 末端側に認めた。

### A. 研究目的

多系統蛋白質症の診断基準を作成するため、当院で経験した VCP 遺伝子変異を有する症例の臨床

病理学的特徴を報告すること。

### B. 研究方法

当院で経験した VCP 遺伝子変異を有する 4 症例の臨床病理学的特徴を報告、考察する。

(倫理面への配慮)

遺伝子検査を実地する前に当院規定の、研究方法による研究対象者に対する不利益、危険性の排除や説明と同意を行った。

### C. 研究結果

1) ミオパチーは遠位筋優位、近位筋優位のいずれも認められた。2) 病理像は縁取り空胞を有する筋線維が散見され、group atrophyなどの神経原性変化も認められた。3) 死亡例は発症後20年で死因は呼吸不全であった。4) ニューロパチーの合併は4例中3例認められた。5) 全例で認知症、骨Paget病は認めなかった。6) 緩徐進行性ALSの経過を呈した症例は自律神経症状から発症した。7) VCP遺伝子変異は全例ミスセンス変異で、N末端側に認められた。(表1参照)

### D. 考察

これまで VCP 遺伝子変異を有する症例で自律神経症状を有する報告は検索しうる限り認めていない。MIBG 心筋シンチグラフィ検査は未施行であり、今後の症例で自律神経症状を認める場合は自律神経検査を検討する必要がある。

### E. 結論

VCP 遺伝子変異を有する 4 症例は、既知の報告同様ミオパチーあるいは ALS の症状を有した。ニューロパチーの合併は 75% と多く、これまで合併が多いと報告されていた認知症と骨 Paget 病は認めなかった。自律神経症状が VCP 遺伝子異常に起因しているか、今後の症例の蓄積と検討が必要である。

### F. 健康危険情報

なし

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

なし

#### 2. 学会発表

なし

### H. 知的財産権の出願・登録状況 (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

表 1. 4 症例の臨床的特徴のまとめ

	症例1	症例2	症例3	症例4
年齢・性別	66歳・男性	43歳・女性	38歳・男性	60歳・男性
発症時年齢・経過	40歳代・約20年	32歳・11年	32歳・6年	48歳・12年
診断	筋ジストロフィー	筋萎縮性側索硬化症	封入体筋炎	遠位型ミオパチー
家族歴	—	祖母(筋ジストロフィー)	—	父、兄
筋力低下	上肢>下肢, 近位	下肢>上肢, 遠位	下肢>上肢, 近位	下肢>上肢, 遠位
肺機能低下	%FVC 27%	%FVC 45.8%	%FVC76%	—
嚥下障害	—	+	+	—
末梢神経障害	両下肢振動覚低下	CMAP低下, F波頻度減少	右下肢振動覚低下	自覚は認めない
心筋症	—	—	—	—
認知症	— MMSE 30点	— MMSE30点	— MMSE29点	—
Paget病(骨の痛み・ALP)	—	— ALP241 IU/L	— ALP 241 IU/L	—
神経伝導検査	Sural N. SNAP低下	Tibial N. CMAP・MCV低下	正常	未施行
針筋電図	上下肢にfib(+), PSW(+), 易干渉	上下肢にfib(+), PSW(+), 干渉低	上下肢にfib(+), PSW(+)	未施行
縁取り空胞	+	未施行	+	他院にて施行
Group atrophy	+	—	+	—
VCP遺伝子変異	c.259 G > T (p. Val 87 Phe)	c. 463 C > G (p. Arg 155 Gly)	c.464 G > C (p. Arg 155 Pro)	c.376 A > T (p. Ile 126 Phe)

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Tohnai G, Nakamura R, Sone J, Nakatochi M, Yokoi D, Katsuno M, Watanabe H, et al	Frequency and characteristics of the TBK1 gene variants in Japanese patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis.	Neurobiology of Aging	64	e15-e19	2018
Yamashita S, Nakama T, Ueda M, Honda S, Kimura E, Konagaya M, Ando Y	Tongue strength in patients with subacute myelo-optico-neuropathy.	J. Clin. Neurosci	47	84-88	2018
Yokoi S, Udagawa T, Fujioka Y, Honda D, Okado H, Watanabe H, Katsuno M, Ishigaki S, Sobue G	3'UTR Length-Dependent Control of SynGAP Isoform $\alpha 2$ mRNA by FUS and ELAV-like Proteins Promotes Dendritic Spine Maturation and Cognitive Function.	Cell Reports	20	3071-3084	2017
Riku Y, Watanabe H, Mimuro M, Iwasaki Y, Ito M, Katsuno M, Sobue G, Yoshida M	Non-motor multiple system atrophy associated with sudden death: pathological observations of autonomic nuclei.	Journal of Neurology	264	2249-2257	2017
Riku Y, Watanabe H, Yoshida M, Mimuro M, Iwasaki Y, Masuda M, Ishigaki S, Katsuno M, Sobue G	Pathologic Involvement of Glutamatergic Striatal Inputs From the Cortices in TAR DNA-Binding Protein 43 kDa-Related Frontotemporal Lobar Degeneration and Amyotrophic Lateral Sclerosis.	Journal of Neuropathology and Experimental Neurology	76	759-768	2017
Endo K, Ishigaki S, Masamizu Y, Fujioka Y, Watakabe A, Yamamori T, Hatanaka N, Nambu A, Okado H, Katsuno M, Watanabe H, Matsuzaki M, Sobue G	Silencing of FUS in the common marmoset ( <i>Callithrix jacchus</i> ) brain via stereotaxic injection of an adeno-associated virus encoding shRNA.	Neuroscience Research		In press	2017
Senda J, Atsuta N, Watanabe H, Bagarinao E, Imai K, Yokoi D, Riku Y, Masuda M, Nakamura R, Watanabe H, Ito M, Katsuno M, Naganawa S, Sobue G	Structural MRI correlates of amyotrophic lateral sclerosis progression.	Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry	88	901-907	2017
中村亮一、藤内玄規、熱田直樹、勝野雅央、祖父江 元	【神経疾患のゲノム医療】筋萎縮性側索硬化症のゲノム医療	神経内科	86	678-685	2017
Yamashita S, Tawara N, Ando Y	Anti-NT5C1A autoantibodies for the diagnosis and study of the pathogenesis of sporadic inclusion body myositis.	Clin. Exp. Neuroimmunol	8 (4)	292-301	2017
Ikenoshita S, Yamashita S, Sakamoto T, Misumi Y, Ando Y	Hemi-atrophy of tongue with contralateral hemiparesis in a patient with MADSAM.	J. Clin. Neurol	13 (4)	422-423	2017

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Tawara N, Yamashita S, Zhang X, Korogi M, Zhang Z, Doki T, Matsuo Y, Nakane S, Maeda S, Sugie K, Suzuki N, Aoki M, Ando Y	Pathomechanisms of anti-cN1A autoantibodies in sporadic inclusion body myositis.	Ann Neurol	81	512-525	2017
Nakahara K, Nakane S, Nakajima M, Yamashita S, Mori, T, Ando Y	Effect of thymectomy for thymic atrophy in myasthenia gravis: A retrospective study on 93 patients.	J Neuroimmunol	305	185-185	2017
Yamamoto F, Yamashita S, Kawano H, Tanigawa T, Mihara Y, Gono T, Ando Y	Meningitis and ventriculitis due to Nocardia araoensis infection.	Intern. Med	56	853-859	2017
Ishizaki M, Kedoin C, Ueyama H, Maeda Y, Yamashita S, Ando Y	Utility of skinfold thickness measurement in non-ambulatory patients with Duchenne muscular dystrophy.	Neuromuscul. Disord	27	24-28	2017



厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））

**多系統蛋白質症(MSP)の疾患概念確立および  
診断基準作成、診療体制構築に関する研究班  
(H29-難治等(難)-一般-001)**

**平成 29 年度 研究班会議プログラム**

**研究代表者： 熊本大学大学院生命科学研究部 神経内科学**

**山下 賢**

**日 時 平成 30 年 2 月 2 日(金) 15:20 ~ 16:20**

**会 場 都市センターホテル 701 会議室**

**東京都千代田区平河町 2-4-1**

<https://www.rihga.co.jp/toshicenter/>

お願い：演題発表時間 10 分（発表 6 分、討論 4 分）

発表者はご自身の PC をご持参くださいますようお願いいたします。

研究班事務局：俵 望、原健太郎、奥村祐加

〒860-8556 熊本県熊本市中央区本荘 1-1-1

熊本大学大学院生命科学研究部 神経内科学

TEL 096-373-5893 FAX 096-373-5895



開会挨拶および本研究班について

15:20 ~ 15:35

研究代表者 山下 賢

MSP に関する班員研究発表

15:35 ~ 16:05

座 長 木村 円 (運営幹事)

1. VCP に変異を認めた当科 4 症例の臨床的検討 (15:35 ~ 15:45)

研究分担者: 木村 円

所 属: 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  
臨床研究支援部

研究協力者: 藤本彰子 (ふじもと あきこ) 1)、川添僚也 1)、森まどか 1)、大矢 寧 1)、  
林由起子 2)、佐藤典子 3)、西野一三 4)、村田美穂 1)、高橋祐二 1)

研究協力者所属: 1) 国立精神・神経医療研究センター 病院 神経内科

2) 東京医科大学病院 病態生理学

3) 国立精神・神経医療研究センター 病院 放射線科

4) 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

2. VCP 遺伝子変異が認められた 4 家系の臨床像 (15:45 ~ 15:55)

研究分担者: 勝野 雅央

所 属: 名古屋大学大学院医学系研究科 神経内科

研究協力者: 中村亮一 (なかむら りょういち) 1)、安藤孝志 1)、原一洋 1)、熱田直樹 1)

研究協力者所属: 1) 名古屋大学大学院医学系研究科 神経内科

3. 多系統蛋白質症 (MSP) 関連 hnRNP A1 変異を伴い純粋封入体ミオパチーを呈した 2 家系 (15:55 ~ 16:05)

研究分担者: 青木 正志

所 属: 東北大学 神経内科

研究協力者: ○井泉 瑠美子 (いずみ るみこ) 1) 2)、割田 仁 1)、池田謙輔 1)、高橋俊明 4)、  
豎山真規 1)、鈴木直輝 1)、西山亜由美 1)、城田松之 3)、舟山 亮 3)、  
中山啓子 3)、三橋里美 5)、西野一三 5)、新堀哲也 2)、青木洋子 2)

研究協力者所属: 東北大学大学院医学系研究科 1) 神経内科学, 2) 遺伝医療学, 3) 細胞増殖制御

4) 国立病院機構仙台西多賀病院

5) 国立精神・神経医療研究センター

**診断基準・疫学調査に関する総合討論**

16:05 ~ 16:17

**進行 山下 賢、木村 円**

**閉会挨拶**

16:17 ~ 16:20

**研究代表者 山下 賢**

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））

**多系統蛋白質症(MSP)の疾患概念確立および  
診断基準作成、診療体制構築に関する研究班  
(H29-難治等(難)-一般-001)**

**平成 29 年度 研究班会議プログラム・抄録集**

**研究代表者： 熊本大学大学院生命科学研究部 神経内科学**

**山下 賢**

**日 時 平成 30 年 2 月 2 日(金) 15:20 ~ 16:20**

**会 場 都市センターホテル 701 会議室**

**東京都千代田区平河町 2-4-1**

<https://www.rihga.co.jp/toshicenter/>

お願い：演題発表時間 10 分（発表 6 分、討論 4 分）

発表者はご自身の PC をご持参くださいますようお願いいたします。

研究班事務局：俵 望、原健太郎、奥村祐加

〒860-8556 熊本県熊本市中央区本荘 1-1-1

熊本大学大学院生命科学研究部 神経内科学

TEL 096-373-5893 FAX 096-373-5895

**開会挨拶および本研究班について** 15:20 ~ 15:35 **研究代表者** 山下 賢

**MSP に関する班員研究発表** 15:35 ~ 16:05  
**座 長** 木村 円 (運営幹事)

**1. VCP に変異を認めた当科 4 症例の臨床的検討 (15:35 ~ 15:45)**

研究分担者：木村 円

所 属：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  
臨床研究支援部

研究協力者：藤本彰子 (ふじもと あきこ) 1)、川添僚也 1)、森まどか 1)、大矢 寧 1)、  
林由起子 2)、佐藤典子 3)、西野一三 4)、村田美穂 1)、高橋祐二 1)

研究協力者所属：1) 国立精神・神経医療研究センター 病院 神経内科

2) 東京医科大学病院 病態生理学

3) 国立精神・神経医療研究センター 病院 放射線科

4) 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

**2. VCP 遺伝子変異が認められた 4 家系の臨床像 (15:45 ~ 15:55)**

研究分担者：勝野 雅央

所 属：名古屋大学大学院医学系研究科 神経内科

研究協力者：中村亮一 (なかむら りょういち) 1)、安藤孝志 1)、原一洋 1)、熱田直樹 1)

研究協力者所属：1) 名古屋大学大学院医学系研究科 神経内科

**3. 多系統蛋白質症 (MSP) 関連 hnRNPA1 変異を伴い純粋封入体ミオパチーを呈した 2 家系 (15:55 ~ 16:05)**

研究分担者：青木 正志

所 属：東北大学 神経内科

研究協力者：○井泉 瑠美子 (いずみ るみこ) 1) 2)、割田 仁 1)、池田謙輔 1)、高橋俊明 4)、  
豎山真規 1)、鈴木直輝 1)、西山亜由美 1)、城田松之 3)、舟山 亮 3)、  
中山啓子 3)、三橋里美 5)、西野一三 5)、新堀哲也 2)、青木洋子 2)

研究協力者所属：東北大学大学院医学系研究科 1) 神経内科学, 2) 遺伝医療学, 3) 細胞増殖制御

4) 国立病院機構仙台西多賀病院

5) 国立精神・神経医療研究センター

**診断基準・疫学調査に関する総合討論** 16:05 ~ 16:17

**進行 山下 賢、木村 円**

**閉会挨拶**

**16:17 ~ 16:20 研究代表者 山下 賢**

## 【演題名】

**MSP 研究班の取り組みと本邦初の MSP5 型家系の臨床的解析**

## 【演者名】

氏名： 山下 賢(やました さとし)1)、俵 望1)、原健太郎1)、安東由喜雄1)

所属：1) 熊本大学大学院生命科学研究部 神経内科学

## 【目的】

封入体ミオパチーや骨 Paget 病に前頭側頭型認知症 (FTD)、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) を合併する遺伝性疾患は、病変部に蛋白凝集を伴う共通の病理像を呈するため、2013 年に VCP 関連多系統蛋白質症 (MSP) と呼ぶ疾患概念が提唱された。現在 5 つの原因遺伝子が同定されたが、本変異は単一臓器のみに発症する症例にも見出され、単一の遺伝子異常が中枢神経系から筋、骨を種々の程度で障害する。本疾患を適切に診断するためには、臨床評価に基づいた遺伝子検索が重要であり、それを規定する診断基準が不可欠である。本研究は厚労省希少難治性筋疾患に関する調査研究班と連携し、全国に潜在する患者を拾い上げ、全国規模の実態調査により本疾患の疫学・自然歴を解明し、疾患概念を確立するとともに本疾患の施策に必要な情報を提供することを目的とする。

## 【方法】

**1) MSP 診断基準と重症度分類の作成 (平成 29 年度)**

本疾患の原因遺伝子として、VCP (*Valosin-containing protein*) に加えて、*hnRNPA2B1* や *hnRNPA1*、*SQSTM1*、*MATR3* 遺伝子が同定されている。このような既知の遺伝子変異を有する症例を蓄積し、臨床症状を詳細に解析し表現型を解明することによって、効率的な診断を可能とする診断基準と重症度分類を作成する。

**2) MSP 診断体制の構築 (平成 29 年度)**

本疾患の診断には、筋病理や高次脳機能評価、画像解析などの臨床評価と共に、遺伝子検索が極めて重要である。本疾患における各種検査所見を解明すると同時に、次世代シーケンサーを用いてエクソームシーケンスを実施し、MSP が疑われる患者についてこれらの遺伝子を含むエクソームを包括的に検索する方法を確立し、効率的な診断体制を確立する。さらにこれらの手法を用いて、新規の本疾患の原因遺伝子の同定を目指す。

**3) MSP 患者の全国実態調査による臨床および疫学情報の収集 (平成 30 年度)**

臨床診断基準に基づいて遺伝子検索を含む包括的診断体制を提供することによって、国内に潜在的に存在する MSP 患者を発掘する。さらに厚労省希少難治性筋疾患に関する調査研究班と連携し、神経内科専門医を対象としたアンケート調査を実施することにより、全国規模の実態調査として本疾患の疫学・自然歴を解明する。

## 【結果および考察】

我々は *MATR3* 遺伝子変異を有する MSP5 型姉妹例を経験した。臨床症状は姉妹間で発症年齢、初発症状、声帯麻痺や呼吸筋麻痺の有無などが異なり、姉は運動ニューロン疾患様の症候を呈した。針筋電図検査では筋原性変化および慢性脱神経変化が混在する所見を認めた。筋病理で

は縁取り空胞を伴うミオパチー変化を認め、TDP-43 や p62、ユビキチン、LC3 など蛋白分解機構に關与する蛋白の凝集がみられる一方、運動ニューロン疾患様の病態を反映した神経原性筋萎縮が混在することを明らかにした。MATR3 変異は封入体ミオパチーのみならず、運動ニューロン疾患を含む多系統蛋白蓄積症の表現型を呈する可能性がある。

#### 【結論】

従来、MSP という疾患概念は確立しておらず、その明確な診断基準も定められていない。したがって、本研究により多臓器障害を呈する本疾患患者や、他の難病対策において疾患の重症度に応じた指定難病制度で死角となる軽症例の本疾患患者を発掘することが可能となる。本研究では、治療を目指した臨床試験を可能とする指定難病データベースの構築を最終目標と掲げており、国際的な疾患レジストリーと協調し、グローバル臨床開発のフィージビリティスタディや臨床試験参加者のリクルートなど新規治療法開発のための臨床研究基盤の実現に寄与することが期待される。

## 【演題名】

## VCP に変異を認めた当科 4 症例の臨床的検討

## 【演者名】

氏名： 藤本彰子 (ふじもと あきこ) 1)、川添僚也 1)、森まどか 1)、大矢 寧 1)、林由起子 2)、佐藤典子 3)、西野一三 4)、村田美穂 1)、木村 円 5)、高橋祐二 1)

所属： 1) 国立精神・神経医療研究センター 病院 神経内科

2) 東京医科大学病院 病態生理学

3) 国立精神・神経医療研究センター 病院 放射線科

4) 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

5) 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  
臨床研究支援部

## 【目的】

当院で経験した VCP 遺伝子変異を認めた 4 症例の臨床症状を提示する。

## 【症例】

症例 1 は 60 歳男性。父と兄に類症。48 歳時に下肢脱力で発症。50 歳で筋生検施行され distal myopathy と診断された。遠位筋優位 (下肢>上肢) に筋力低下は進行し 56 歳時に杖歩行、57 歳時に短下肢装具作製、60 歳時から電動車いすを使用している。

症例 2 は 41 歳男性。家系に類症なし。32 歳時に下肢脱力で発症。近位筋優位に筋力低下は進行、36 歳時に前医で大腿四頭筋より筋生検施行され封入体筋炎と診断。ステロイドパルスにより一時的に上肢近位筋の筋力改善を認めた。その後ステロイド内服を開始したが副作用により中止した。その後、複数の病院でステロイドパルスをされたが徐々に効果を認めなくなった。37 歳時、当院で三角筋より筋生検施行。炎症細胞乏しく少数の壊死・再生線維を認め、縁取り空砲が散見された。38 歳時、上下肢の近位筋の筋力低下は進行していたが独歩可能。嚥下障害を自覚している。

症例 3 は 66 歳男性。家系に類症なし。40 歳台後半に上肢近位筋力低下で発症。59 歳時に下肢近位筋力低下を認め、64 歳時に近医受診し、CK 600 IU/L、筋ジストロフィーを疑われ当院を紹介受診。受診時、上下肢ともに近位筋優位の筋力低下を認めた。杖歩行は可能。口輪筋の筋力低下、翼状肩甲、胸鎖乳突筋の筋萎縮、座位 VC1.51L (%VC 43.1%) と肺機能低下を認めた。SAS もみられたため CPAP 導入。上腕二頭筋より筋生検施行。大小不同、間質開大、中心核 5%、縁取り空砲が散見された。65 歳時頃から呼吸苦がみられ、肺機能低下の進行が進行した (座位 VC 0.97L (27.7%))。66 歳時、呼吸不全で死亡した。

4 例目は 43 歳女性。祖母は筋ジストロフィーの診断。32 歳時に腹圧性尿失禁で発症。35 歳頃から右下肢遠位筋の筋力低下が徐々に進行、37 歳頃から右上肢近位筋の筋力低下、その後左下肢、左上肢と進行した。39 歳から杖歩行。40 歳時に、両上下肢の近位筋優位の筋力低下と腱反射亢進、針筋電図にて急性脱神経所見を認めることから ALS と診断された。41 歳時、座位 VC2.01L (%VC 72%) と軽度の呼吸機能低下を認めた。42 歳頃から車いす使用、43 歳時に座位 VC1.39L (%VC50.5%) と呼吸機能低下進行し NPPV 導入、嚥下困難があり、胃瘻造設術施行した。

## 【結果および考察】

4 例とも VCP 遺伝子変異が確認され、ミオパチーもしくは運動神経病様の経過を呈した。以上の 4 症例について若干の考察を加えて報告する。



## 【演題名】

**VCP 遺伝子変異が認められた 4 家系の臨床像**

## 【演者名】

氏名： 中村亮一（なかむら りょういち）1)、安藤孝志 1)、原一洋 1)、熱田直樹 1)、  
勝野雅央 1)

所属：1) 名古屋大学大学院医学系研究科 神経内科

## 【目的】

VCP 遺伝子変異は 2004 年に常染色体優性遺伝性の骨 Paget 病および前頭側頭型認知症を伴う封入体ミオパチー (inclusion body myopathy with Paget 's disease of bone and frontotemporal dementia: IBMPFD) の原因遺伝子として報告され、2010 年に家族性筋萎縮性側索硬化症(ALS)の原因遺伝子であることが明らかとなった。他に痙性対麻痺、パーキンソン症候群、運動感覚性ニューロパチーなどの原因になりうるものが報告されており、多系統蛋白質症(multiple system proteinopathy:MSP)の概念も提唱されている。今回、VCP 遺伝子変異陽性であった 4 家系の臨床像を提示する。

## 【症例】

家系 1：発端者は 43 歳男性。3 年で進行する近位筋優位の下肢筋力低下で神経内科受診。CK 値は軽度上昇しており、針筋電図では神経原性と筋原性変化が混在していた。右上腕二頭筋の筋生検では rimmed vacuole を認め、家系内に下肢の筋力低下による歩行障害を呈する症例を複数認めたことより、遺伝子解析を施行したところ、VCP 遺伝子に p.Arg191Gln 変異を認めた。従兄弟も 42 歳から下肢の筋力低下があり、筋生検にて rimmed vacuole・筋線維の大小不同を認め、遺伝性の肢帯型筋ジストロフィーと診断された。母親は 53 歳で下肢の筋力低下を発症し、神経伝導検査にてニューロパチーの所見を認めた。その後、別の従兄弟も 53 歳で両下肢遠位筋優位の筋力低下が出現し、1 年後に神経内科受診。CK 上昇を認め、下肢の深部腱反射は低下していたが、筋病理は神経原性変化の所見であった。その後、舌の萎縮や四肢の深部腱反射亢進が出現し、ALS と診断。VCP 遺伝子に同変異を認めた。

家系 2：発端者は 35 歳女性。父親は性格変化、認知症を先行症状とする ALS と診断されていた。右上肢の筋力低下で発症し、3 ヶ月で頸部、四肢の筋力低下、舌の fasciculation、四肢深部腱反射亢進が出現し、ALS と診断。発症 4 ヶ月で NPPV 導入、5 ヶ月で人工呼吸器導入となった。VCP 遺伝子に p.Arg155Cys 変異を認めた。その後、兄が 43 歳で進行性の失語症を発症し、他院で加療されている。

家系 3：発端者は 63 歳男性。父親は 60 歳代で ALS を発症し、72 歳で永眠。5 年の経過で右下肢の筋力低下が緩徐に進行。当院に精査入院し、ALS と診断。経過中に性格変化や無気力、反応の鈍さが目立つようになった。高次機能検査では前頭葉機能中心に全般性に機能低下を認めた。VCP 遺伝子に新規の病原性が疑われる変異を認めた。

家系 4：発端者は 58 歳男性。4 年の経過で進行する左下肢遠位筋優位の筋力低下があり、筋生検で封入体ミオパチーと診断。父親、叔父、弟に同様の症状あり、VCP 遺伝子に p.Ile126Phe 変異を認めた。

## 【結果および考察】

VCP 遺伝子変異を認めた 4 家系の臨床像を提示した。主に ALS,封入体ミオパチーを呈する症例を多く認めたが、末梢神経障害や失語症を呈した症例も認めた。

## 【結論】

VCP 遺伝子変異を有する家系では ALS や封入体ミオパチーなど多彩な臨床像を呈する。

## 【演題名】

**多系統蛋白質症 (MSP) 関連 hnRNPA1 変異を伴い純粋封入体ミオパチーを呈した 2 家系**

## 【演者名】

氏名： 井泉 瑠美子(いずみ るみこ)1) 2)、割田 仁 1)、池田謙輔 1)、高橋俊明 4)、  
 豎山真規 1)、鈴木直輝 1)、西山亜由美 1)、城田松之 3)、舟山 亮 3)、中山啓子 3)、  
 三橋里美 5)、西野一三 5)、新堀哲也 2)、青木洋子 2)、青木正志 1)

所属：東北大学大学院医学系研究科 1)神経内科学，2)遺伝医療学，3)細胞増殖制御  
 4) 国立病院機構仙台西多賀病院  
 5) 国立精神・神経医療研究センター

## 【目的】

常染色体優性遺伝性封入体ミオパチー 2 家系における遺伝学的背景とその臨床像を明らかにする。

## 【方法】

発端者および血縁者の協力を得て次世代シーケンサーを用いたエクソーム解析を行った。また、これら 2 家系中 4 名（各家系 2 名）の罹患者において、臨床所見、罹患筋分布、骨格筋病理所見等について比較検討を行った。

## 【結果および考察】

2 家系の罹患者において、既報 (Kim, et al. 2013) では家族性 ALS に見出されていた hnRNPA1, p.D314N ヘテロ接合性変異を検出、確認した。4 名の臨床症状は類似しており、40 歳代に下肢近位筋筋力低下、歩行障害で発症、約 10 年後には車椅子移動となった。一方、認知機能、心肺機能は発症 20 年後も正常に保たれ、球麻痺に至らず、錐体路徴候に欠け、骨関連症状も認めなかった。血清 CK は軽度上昇 (512~1,065 IU/L)、骨関連マーカー正常、骨格筋 CT で上腕二頭筋、大腿二頭筋、ヒラメ筋優位に脂肪変性が示唆された。生検筋病理では縁取り空胞を伴う筋原性変化を認めた。1 例の多重蛍光免疫組織化学では主として萎縮筋線維に hnRNPA1、hnRNPA2B1、TDP-43 などの RNA 結合蛋白質、あるいは MSP1 関連分子 VCP の細胞質内凝集が明らかとなり、ユビキチン、p62 共陽性であった。

## 【結論】

常染色体優性遺伝性封入体ミオパチーの 2 家系に hnRNPA1 変異を確認した。これら 2 家系は共通して純粋封入体ミオパチーを呈しており、MSP3 の臨床的多様性が示唆される。