

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～30年度 総合研究報告書

研究代表者 山下 賢

平成31(2019)年 3月

# 目 次

## I . 総合研究報告

- 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)平成 29 年度 総括研究報告書 ..... 9  
平成 30 年度 総括研究報告書 ..... 14

## II . 分担研究報告

- 1 . 本邦症例の臨床的解析を端緒とする MSP5 型の病態解析 ..... 21  
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 . *hnRNPA1* 変異を伴う多系統蛋白質症 (MSP) 3 型の臨床・筋病理学的検討 ..... 28  
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家系の臨床像と封入体筋炎の  
エクソーム解析について ..... 30  
勝野 雅央  
名古屋大学大学院医学系研究科 神経内科学
- 4 . 当院における *VCP* 遺伝子変異例 ..... 34  
高橋 祐二  
国立精神・神経医療研究センター 病院 脳神経内科

## III . 研究成果の刊行に関する一覧表 ..... 36

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  
総合研究報告書

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形成する希少遺伝性疾患であるが、その疾患概念は未だ十分な国際的コンセンサスには至っていない。これまで VCP や *hnRNPA2B1*、*hnRNPA1*、*SQSTM1*、*MATR3* の遺伝子変異が本疾患の原因として同定されている。本研究の目的は、本邦における MSP の実態を解明する調査研究目的の臨床診断基準を策定するとともに、本邦における MSP 症例を集積することによって MSP の病態を臨床病理学的に解析し、さらに症例に基づいた病態研究の基盤を確立することである。研究成果として骨パジェット病に関する診断基準を含めた新たな MSP 診断基準を作成した。集積症例の臨床病理学的解析では、本邦では認知症や骨パジェット病を発症する症例は認めなかった。また MSP の病態を再現するマウスや患者 iPS 細胞由来の細胞モデルの確立、エクソーム解析を含む遺伝学的解析などを通して、病態研究の基盤が構築された。今後、確立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予定である。

**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）  
高橋 祐二（国立精神・神経医療研究センター  
病院脳神経内科 部長）  
**研究協力者**  
橋本 淳（国立病院機構大阪南医療センター  
統括診療部長）

中枢および末梢神経障害を示す疾患として認識されてきた。しかし本疾患はそれらの疾患に留まらず、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年に多系統蛋白質症（multisystem proteinopathy: MSP）と称する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、典型的症候に乏しい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、本邦における MSP の実態を解明する調査研究目的の診断基準を確立し、本疾患の臨床および疫学的情報を収集するとともに、本邦症例を集積し臨床病理学的に病態を解析し、症例に基づいた病態研究の基盤を構築することである。

A. 研究目的

骨パジェット病および前頭側頭型認知症（FTD）を伴う封入体ミオパチー（inclusion body myopathy with Paget's disease of bone and frontotemporal dementia: IBMPFD）は、骨格筋や骨、

## B. 研究方法

### 1) MSP 診断基準の作成

本疾患の原因遺伝子として、*VCP* および、*hmRNPA2B1*、*hmRNPA1*、*SQSTM1*、*MATR3* 遺伝子が同定されている。これらの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) 本邦 MSP 患者の臨床情報の収集

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、本邦 MSP 患者を集積し、臨床病理学的に本疾患の特徴を明らかにする。将来的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。

### 4) MSP の動物および細胞モデルの確立

集積された MSP 症例に基づいて、本疾患の原因遺伝子変異を有するマウスや患者 iPS 細胞由来の細胞モデルを作製し、疾患モデルとしての妥当性を検証する。

(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インフォームドコンセントを得て、臨床情報を集積する。また遺伝子組換え生物等第二種使用等計画や動物実験計画は当該施設の承認の上、実施する。

## C. 研究結果

### 1) MSP 診断基準の作成

班会議での議論を通じて、以下の様な診断基準を作成した。

【MSP診断基準】

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認める遺伝性疾患である。以前から封入体ミオパチーや骨パジェット病、前頭側頭葉変性症が合併する「IBMPFD」という疾患群が認識されていたが、運動ニューロン疾患など多彩な神経症状も呈することから、近年MSPと称する疾患概念が提唱された。しかし本疾患概念は国際的コンセンサスには至っておらず、診断基準も定められていない。運動ニューロン疾患や前頭側頭型認知症、封入体ミオパチーはいずれも指定難病としての診断基準が定められ医療費助成がなされているが、本診断基準は本邦におけるMSPの実態を解明する調査研究目的で実施・制定するものである。

### A. ( 行動異常型 ) 前頭側頭型認知症:

以下の (1)、(2)、(3)、(4)の全てを満たすもの<sup>注1)</sup>。

- (1) 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: 以下の3つ症状のうちいずれか1つ以上を満たす。社会的に不適切な行動、礼儀やマナーの欠如、衝動的で無分別や無頓着な行動
  - b . 無関心又は無気力
  - c . 共感や感情移入の欠如: 以下の2つ症状のうちいずれか1つ以上を満たす。他者の要求や感情に対する反応欠如、社会的な興味や他者との交流、又は人間的な温かさの低下や喪失
  - d . 固執・常同性: 以下の3つ症状のうちいずれか1つ以上を満たす。単純動作の反復、強迫的又は儀式的な行動、常同言語
  - e . 口唇傾向と食習慣の変化: 以下の3つ症状のうちいずれか1つ以上を満たす。食事嗜好の変化、過食、飲酒、喫煙行動の増加、口唇的探求又は異食症
  - 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。
- (3) 前頭葉や側頭葉前部に頭部MRI/CTでの萎縮かPET/SPECTでの代謝や血流低下がみられる。

- (4) 除外診断：以下の疾患を全て鑑別できる。  
アルツハイマー病、レヴィ小体型認知症、  
血管性認知症、進行性核上性麻痺、大  
脳皮質基底核変性症、統合失調症、うつ病  
などの精神疾患、発達障害

#### B. 運動ニューロン疾患：

以下の (1)、(2)、(3)、(4)の全てを満たすもの。

- (1) 成人発症である。
- (2) 経過は進行性である。
- (3) 神経所見・検査所見で、下記のaかbのいずれかを満たす。身体を、脳神経領域、頸部・上肢領域、体幹領域(胸髄領域)、腰部・下肢領域の4領域に分ける。下位運動ニューロン徴候は、針筋電図所見(進行性脱神経所見または慢性脱神経所見)でも代用できる。
  - a. 1つ以上の領域に上位運動ニューロン徴候を認め、かつ2つ以上の領域に下位運動ニューロン徴候がある。
  - b. 下記E.に挙げる既知の関連遺伝子変異があり、身体の1領域以上に上位および下位運動ニューロン徴候がある。
- (4) 除外診断：以下の疾患を全て鑑別できる。  
脳幹・脊髄疾患(腫瘍、多発性硬化症、頸椎症、後縦靭帯骨化症など)、末梢神経疾患(多巣性運動ニューロパチー、遺伝性ニューロパチーなど)

#### C. 封入体ミオパチー：

以下の (1)、(2)、(3)、(4)、(5)の全てを満たすもの。

- (1) 肢帯部あるいは遠位部、顔面肩甲上腕部の筋萎縮・筋力低下
- (2) 血清CK値が正常～中等度上昇
- (3) 電気生理学的検査(筋電図等)における筋原性変化<sup>注2)</sup>
- (4) 骨格筋病理学的検査における所見：下記a, b, cのいずれか1つ以上とdを満たす
  - a. 縁取り空胞を伴う筋線維
  - b. 核や細胞質における tubulofilamentous inclusionの存在(電子顕微鏡)
  - c. RNA結合蛋白(TDP-43, hnRNPA1, hnRNPA2B1, matrin-3等)もしくは蛋白質分解

系マーカー(p62, ubiquitin等)陽性の細胞質内封入体(ないし異常凝集)

- d. 形態学的に正常な筋線維における MHC class I発現や著明な細胞浸潤を認めない

- (5) 除外診断：以下の疾患を全て鑑別できる。  
代謝性筋疾患(ミトコンドリア病、糖尿病、脂質代謝異常)、炎症性筋疾患(多発筋炎/皮膚筋炎、封入体筋炎、サルコイドミオパチー等)、筋チャンネル病(周期性四肢麻痺、ミオトニー症候群)、筋無力症候群(重症筋無力症、先天性筋無力症候群)、内分泌性ミオパチー(甲状腺中毒性ミオパチー、粘液水腫、副甲状腺機能異常、低カリウム性ミオパチー等)、薬剤性ミオパチー(悪性症候群、悪性高熱、ステロイドミオパチー等)、先天性ミオパチー(ネマリンミオパチー、中心コア病、マルチミニコア病、中心核ミオパチー、筋線維型不均等症、その他)、筋原線維ミオパチー、遠位型ミオパチー(GNEミオパチー、三好型ミオパチー、その他)

#### D. 骨パジェット病：

以下の (1)～(3)全てを満たす<sup>注3)</sup>。

- (1) 罹患骨X線像で肥厚・変形を伴う骨吸収・骨硬化の混在の特徴的な所見<sup>注4)</sup>
- (2) 骨シンチグラフィーでの高集積像
- (3) 除外診断：以下の疾患を全て鑑別できる(鑑別が困難な場合に骨生検を行う)。骨腫瘍(原発性・転移性)、慢性の骨感染症など
- (4) 参考所見：血清ALPもしくは骨代謝マーカー(骨型ALP)が高値<sup>注5)</sup>

#### E. 関連遺伝子の変異の確認

既知のVCP、hnRNPA2B1、hnRNPA1、SQSTM1もしくはMATR3の関連遺伝子変異

<診断のカテゴリー>

#### Definite

神経疾患(A(行動異常型)前頭側頭型認知症and/or B.運動ニューロン疾患)、筋疾患(C.封入体ミオパチー)もしくは骨疾患(D.骨パジェット病)のいずれか2つ以上と、E.既知の関連遺伝子変異を有する。

**Probable**

神経疾患(A.(行動異常型)前頭側頭型認知症and/or B.運動ニューロン疾患)筋疾患(C.封入体ミオパチー)もしくは骨疾患(D.骨パジェット病)のいずれか1つ以上と、E.既知の関連遺伝子変異を有する。あるいは、神経疾患(A.(行動異常型)前頭側頭型認知症and/or B.運動ニューロン疾患)筋疾患(C.封入体ミオパチー)もしくは骨疾患(D.骨パジェット病)のいずれか2つ以上を有し、A～Dのいずれかの家族歴を有する。

**Possible**

神経疾患(A.(行動異常型)前頭側頭型認知症and/or B.運動ニューロン疾患)筋疾患(C.封入体ミオパチー)もしくは骨疾患(D.骨パジェット病)のいずれか1つ以上を有し、E.既知の関連遺伝子に病的意義が不明な新規希少変異を認めるか、あるいはA～Dのいずれかの家族歴を有する。

注1) 厚生労働省の前頭側葉変性症の診断基準に準ずる。

注2) 活動性脱神経電位を認めるなど、典型的な筋原性変化が得られない可能性がある。

注3) Guidelines for diagnosis and management of Paget's disease of bone in Japan. J Bone Miner Metab. 2006;24(5):359-67.に準ずる

注4) 骨盤、脊椎、大腿骨、頭蓋骨、脛骨に好発する(Prevalence and clinical features of Paget's disease of bone in Japan. J Bone Miner Metab (2006) 24:186-190、骨パジェット病アトラス ISBN: ISBN978-4-89775-201-9(骨粗鬆症学会発行、ライフサイエンス出版)を参照)

注5) 発見のきっかけとなることが多いが正常値例もある(Prevalence and clinical features of Paget's disease of bone in Japan. J Bone Miner Metab (2006) 24:186-190)

**2) MSP 診断体制の構築**

青木らは、MSP3型関連 *hnRNPA1* 変異を広汎に検索し、新たなMSP3型家系の発見を試みた。生検筋病理学的検査で縁取り空胞を伴う封入体ミオパチー4家系(家族性3家系、孤発性1名)および家族性ALSが疑われる34家系を対象として全エクソーム解析を実施したが、既知のMSP関

連遺伝子変異を有する家系は見出されなかった。

勝野らは、封入体筋炎の42例のエクソーム解析を施行し、MSP関連遺伝子、封入体筋炎関連遺伝子や家族性ALSの原因遺伝子のvariantを解析したところ、3例(7.1%)に*SQSTM1*遺伝子のrare variantを認めた。また、封入体筋炎で過去に報告のあった遺伝子、ALS関連遺伝子において、それぞれ8例(19.0%)と4例(9.5%)にrare variantを見出した。これらの研究成果として、封入体筋炎にもMSPやALSなどの既知の遺伝子が関連している可能性が示された。

これらの施設では、次世代シーケンサーを用いたエクソームシーケンスが可能であり、MSPが疑われる患者について既知の原因遺伝子を含めて包括的に遺伝子検索する診断体制が確立した。

**3) 本邦 MSP 患者の臨床情報の収集**

山下および安東らは*matrin 3 (MATR3)*遺伝子変異を有するMSP5型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。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、骨パジェット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純粋封入体ミオパチー2家系の原因としてMSP3型に關連する*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、骨パジェット

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型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型の原因である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。

木村および高橋らは、同じくMSP1型の原因となる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パジェット病は認めなかった。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。さらにVCP遺伝子変異症例を1例新たに追加報告した。症例は51歳男性、筋ジストロフィーの家族歴を持ち、38歳腰痛と体幹筋力低下で発症し、徐々に四肢近位筋に筋力低下を来した。筋力低下以外にも上肢の感覚障害、頻尿を認めた。認知症と骨病変は認めなかった。針筋電図ではfib/PSWを認め干渉の低下を認めた。筋病理所見は縁取り空胞と神経原性変化の両方を認めた。VCP遺伝子異常はp.R155Hであった。これらの研究成果として、アジア系人種では認知症、骨病変の発症が稀であることが改めて確認された。

#### 4) MSPの動物および細胞モデルの確立

山下および安東らは変異MATR3がMSPを引き起こすメカニズムを解明するために、ヒト野生型もしくは変異型(S85C)MATR3を発現するアデノ随伴ウイルス(AAV)ベクターをマウス骨格筋に接種し、病理変化を解析した。次にCAGプロモーターを用いて変異型(S85C)MATR3を過剰発現するトランスジェニックマウスを作製し、臨床病理学的特徴を評価した。野生型もしくは変異型

(S85C)MATR3を発現するAAVベクターを骨格筋に接種すると、両者は同様に筋原性変化を誘導し、筋線維の小径化や内在核線維、p62やLC3-IIの発現亢進を認めた。変異MATR3トランスジェニックマウスは経時的に体重減少や運動機能の低下を示した。筋病理解析では筋線維の大小不同や内在核線維、縁取り空胞などの筋原性変化を認め、脊髄病理解析では運動ニューロン数の減少とミクログリアやアストロサイトの増生がみられた。AAVモデルに対してオートファジー促進薬であるラパマイシンを腹腔内投与したところ、骨格筋内p62発現レベルが減少し、MATR3やp62凝集を有する筋線維が減少した。これらの研究成果として、野生型および変異型MATR3は同様に筋毒性をもたらし、MSPの臨床病理学的特徴を再現することが明らかとなった。また、これらのモデルはMSPの病態を解析し、MATR3の機能を解明するための有用なツールとなることが期待される。

青木らは、自験MSP3型患者より樹立したiPS細胞を用い、運動ニューロンおよび骨格筋細胞に分化誘導したヒト細胞モデルについて検討した。患者由来iPS細胞から分化誘導した骨格筋細胞を対象に多重免疫細胞化学をおこない、酸化ストレス負荷による細胞質内RNA顆粒形成を確認したところ、一部はhnRNPA1共陽性であり、ストレス回復後にはRNA顆粒を認めなくなる一方で、hnRNPA1陽性顆粒が残存した。健常者由来iPS細胞ではストレス回復後のhnRNPA1陽性顆粒はみられなかった。これらの研究成果として、患者由来iPS細胞は生検筋病理の封入体形成過程を部分的に再現している可能性が示された。

#### D. 考察

MSPという疾患概念は徐々に普及しつつあるものの、国内外を含めて明確な診断基準は定められていない。本研究を通して、我々は初めて本邦におけるMSPの実態を解明する調査研究目的の診断基準を作成した。今後、日本神経学会での承認を得た上で、神経内科専門医を対象としたアンケート調査を実施し、全国規模の実態調査として本疾患の疫学・自然歴を解明する予定である。

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

我々は初めて本邦における MSP の調査研究目的の診断基準を作成した。今後、本疾患の本邦での実態解明のために、全国規模の調査が必要である。

#### 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) Tawara N, Yamashita S, Kawakami K, Kurashige T, Zhang Z, Tasaki M, Yamamoto Y, Nishikami T, Doki T, Zhang X, Matsuo Y, Kimura E, Tawara A, Maeda Y, Hauschka SD, Maruyama H, Ando Y: Muscle-dominant wild-type TDP-43 expression induces myopathological changes featuring tubular aggregates and TDP-43-positive inclusions. *Exp Neurol* 309: 169-180, 2018.
- 8) Mukaino A, Tsuda M, Yamashita S, Kosaka T, Wada K, Ando Y: Cerebrotendinous xanthomatosis presenting with extensive cerebral cortex symptoms: A case report. *Clin Neurol Neurosurg* 174: 217-219, 2018.
- 9) Okada M, Yamashita S, Ueyama H, Ishizaki M, Maeda Y, Ando Y: Long-term effects of edaravone on survival of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *eNeurologicalSci* 11: 11-14, 2018.
- 10) 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.
- 11) Yamashita S, Tawara N: Determination of cN1A autoantibodies by cell-based immunofluorescence cytochemistry. *Methods Mol Biol* 1901: 89-94, 2019.
- 12) Kurisaki R, Ueyama H, Maeda Y, Sakamoto T, Nakahara K, Nakane S, Yamashita S, Ando Y; 2016 Kumamoto Earthquake PD Study Group.



- Impact of major earthquakes on Parkinson's disease. *J Clin Neurosci* 61: 130-135, 2019.
- 13) Doki T, Yamashita S, Wei FY, Hara K, Yamamoto T, Zhang Z, Zhang X, Tawara N, Hino H, Uyama E, Kurashige T, Maruyama H, Tomizawa K, Ando Y: Mitochondrial localization of PABPN1 in oculopharyngeal muscular dystrophy. *Lab. Invest*, in press, 2019.
  - 14) Zhang X, Yamashita S, Hara K, Doki T, Tawara N, Ikeda T, Misumi Y, Zhang Z, Matsuo Y, Nagai M, Kurashige T, Maruyama H, Ando Y: Mutant MATR3 mouse model to explain multisystem proteinopathy. *J Pathol*, in press, 2019.
  - 15) Kumai Y, Samejima Y, Yamashita S, Ando Y, Orita Y, Miyamoto T, Matsubara K: Assessment of oropharyngeal swallowing dysfunction in myasthenia gravis patients presenting with difficulty in swallowing. *Auris Nasus Larynx*, in press, 2019.
  - 16) 山下 賢, 安東由喜雄 .封入体筋炎と自己抗体 . *BRAIN and NERVE* 70: 449-457, 2018.
  - 17) 山下 賢 . ALS 患者の薬物療法選択における意思決定支援 . *難病と在宅ケア* 24: 18-21, 2018.
  - 18) 山下 賢 . 10 章 遺伝子、その他難病における診断・治療の現状と求める医薬品・医療機器・再生医療像 第 5 節 封入体筋炎 . 希少疾患用医薬品の適応拡大と事業性評価 No. 1969 . 東京: 技術情報協会; 2018. p. 465-471.
  - 19) 山下 賢 . 封入体筋炎における自己抗体の意義は? *週刊日本医事新報* 4940: 54-55, 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.
  - 7) Yamashita S, Ikeda T, Tawara N, Zhang X, Doki T, Matsuo Y, Zhang Z, Hara K, Ando Y: Clinical differences between sporadic inclusion body myositis with and without intramuscular amyloid-like deposits. The XVI International Symposium on Amyloidosis, KKR Hotel Kumamoto, Kumamoto, Japan, March 26, 2018.
  - 8) Hara K, Yamashita S, Zhang X, Tawara N, Doki T, Zhang Z, Matsuo Y, Nagai M, Ando Y: Intramyofiber amyloid deposits of transgenic mice overexpressing mutant Matrin 3 are involved in the pathogenesis of Vocal Cord Pharyngeal Distal Myopathy. The XVI International Symposium on Amyloidosis, KKR Hotel Kumamoto, Kumamoto, Japan. March 26, 2018.

- 9) 山下 賢. 封入体筋炎. 第 59 回日本神経学会総会, 札幌 ( シンポジウム ) , May 23, 2018.
- 10) Yamashita S, Tawara N, Ikeda T, Zhang X, Doki T, Matsuo Y, Zhang Z, Hara K, Ando Y: Clinical characteristics of sporadic inclusion body myositis with anti-NT5C1A antibodies. 第 59 回日本神経学会総会, 札幌, May 23, 2018.
- 11) Tawara N, Yamashita S, Zhang Z, Zhang X, Hara K, Doki T, Matsuo Y, Nakane S, Ando Y: Generation of novel active immunization model of sporadic inclusion body myositis. 第 59 回日本神経学会総会, 札幌, May 23, 2018.
- 12) Zhang X, Yamashita S, Tawara N, Doki T, Hara K, Zhang Z, Ando Y: Overexpression of mutant MATR3 recapitulates clinicopathological features of VCPDM and ALS in mice. 第 59 回日本神経学会総会, 札幌, May 24, 2018.
- 13) 栗崎玲一、上山秀嗣、前田 寧、阪本徹郎、中原圭一、中根俊成、山下 賢、安東由喜雄. 熊本地震を経験したパーキンソン病患者の地震に対する思い-多施設共同アンケート調査-. 第 59 回日本神経学会総会, 札幌, May 26, 2018.
- 14) Hara K, Zhang X, Yamashita S, Tawara N, Doki T, Zhang Z, Ando Y: Similarity of pathological features between patients with VCPDM and mice injected with AAV vectors. 第 59 回日本神経学会総会, 札幌, May 26, 2018.
- 15) Zhang Z, Yamashita S, Tawara N, Doki T, Zhang X, Hara K, Ando Y: The relationship between myofiber necrosis and CD59 levels in immune mediated necrotizing myopathy. 第 59 回日本神経学会総会, 札幌, May 26, 2018.

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

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  
総括研究報告書

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、認知症や骨パジェット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）

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。

#### 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パジェット病、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

#### 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参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、骨パジェット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純粋封入体ミオパチー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、骨パジェット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. 骨パジェット病：

- (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(骨パジェット病)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(骨パジェット病)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 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.

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

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  
総括研究報告書

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形成する希少遺伝性疾患である。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。本研究の目的は、本邦における MSP の実態を解明する調査研究目的の臨床診断基準を策定するとともに、本邦における MSP 症例を集積することによって MSP の病態を臨床病理学的に解析し、さらに症例に基づいた病態研究の基盤を確立することである。結果として、骨パジェット病に関する診断基準を含めた新たな MSP 診断基準を作成した。本邦症例の臨床病理学的解析において、認知症や骨パジェット病を発症する症例は見出されなかった。また MSP の病態を再現するマウスや患者 iPS 細胞由来の細胞モデルの確立、エクソーム解析を含む遺伝学的解析などを通して、病態研究の基盤が構築された。今後学会承認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予定である。

**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）  
高橋 祐二（国立精神・神経医療研究センター  
病院脳神経内科 部長）  
**研究協力者**  
橋本 淳（国立病院機構大阪南医療センター  
統括診療部長）

蛋白質症（multisystem proteinopathy: MSP）と称する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 FTD 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。

#### A. 研究目的

骨パジェット病および前頭側頭型認知症（FTD）を伴う封入体ミオパチー（inclusion body myopathy with Paget's disease of bone and frontotemporal dementia: IBMPFD）は、骨格筋や骨、中枢および末梢神経障害を示す疾患として認識されてきた。しかし本疾患はそれらの疾患に留まらず、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年に多系統蛋

#### 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な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30年2月の班会議において、MSP診断基準暫

定案について議論を行った。その際、診断基準の目的を明記すべきであること(例:臨床診断基準、調査研究目的など)、FTDやALSについては既存の指定難病の診断基準があるが、骨パジェット病については診断基準がなく、専門家を交えた診断基準作成が望ましいこと、MSPとして報告されている遺伝子変異を有するものの、神経もしくは骨格筋、骨のいずれか単一組織の病変しかないものをMSPに含めるべきかということ、昨年度の基準案に関して、具体的に何が必須で何がどれだけ揃うべきか明確にすべきであること、また各MSP関連遺伝子の変異の確認に際して、病的意義が不明の変異をどう扱うべきかということなどが指摘された。そこで本年度より研究協力者として、以前「重症骨系統疾患の予後改善に向けての集学的研究班(大園班)」に所属された国立病院機構大阪南医療センター統括診療部長 橋本淳先生に参加いただき、骨パジェット病に関する診断基準を含めて、以下のように新たにMSP診断基準を作成した。

#### 【MSP診断基準】

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認める遺伝性疾患である。以前から封入体ミオパチーや骨パジェット病、前頭側頭葉変性症が合併する「IBMPFD」という疾患群が認識されていたが、運動ニューロン疾患など多彩な神経症状も呈することから、近年MSPと称する疾患概念が提唱された。しかし本疾患概念は国際的コンセンサスには至っておらず、診断基準も定められていない。運動ニューロン疾患や前頭側頭型認知症、封入体ミオパチーはいずれも指定難病としての診断基準が定められ医療費助成がなされているが、本診断基準は本邦におけるMSPの実態を解明する調査研究目的で実施・制定するものである。

#### A. (行動異常型)前頭側頭型認知症:

以下の(1)、(2)、(3)、(4)の全てを満たすもの<sup>注1)</sup>。

- (1) 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: 以下の3つ症状のうちいずれか1つ以上を満たす。社会的に不適切な行動、礼儀やマナーの欠如、衝動的で無分別や無頓着な行動
- b. 無関心又は無気力
- c. 共感や感情移入の欠如: 以下の2つ症状のうちいずれか1つ以上を満たす。他者の要求や感情に対する反応欠如、社会的な興味や他者との交流、又は人間的な温かさの低下や喪失
- d. 固執・常同性: 以下の3つ症状のうちいずれか1つ以上を満たす。単純動作の反復、強迫的又は儀式的な行動、常同言語
- e. 口唇傾向と食習慣の変化: 以下の3つ症状のうちいずれか1つ以上を満たす。食事嗜好の変化、過食、飲酒、喫煙行動の増加、口唇的探求又は異食症
- 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。
- (3) 前頭葉や側頭葉前部に頭部MRI/CTでの萎縮かPET/SPECTでの代謝や血流低下がみられる。
- (4) 除外診断: 以下の疾患を全て鑑別できる。  
アルツハイマー病、レヴィ小体型認知症、血管性認知症、進行性核上性麻痺、大脳皮質基底核変性症、統合失調症、うつ病などの精神疾患、発達障害
- B. 運動ニューロン疾患:  
以下の(1)、(2)、(3)、(4)の全てを満たすもの。
- (1) 成人発症である。
- (2) 経過は進行性である。
- (3) 神経所見・検査所見で、下記のaかbのいずれかを満たす。身体を、脳神経領域、頸部・上肢領域、体幹領域(胸髄領域)、腰部・下肢領域の4領域に分ける。下位運動ニューロン徴候は、針筋電図所見(進行性脱神経所見または慢性脱神経所見)でも代用できる。
- a. 1つ以上の領域に上位運動ニューロン徴候を認め、かつ2つ以上の領域に下位運動ニューロン徴候がある。
- b. 下記E.に挙げる既知の関連遺伝子変異があり、身体の1領域以上に上位および下位運動ニューロン徴候がある。
- (4) 除外診断: 以下の疾患を全て鑑別できる。  
脳幹・脊髄疾患(腫瘍、多発性硬化症、頸椎症、後縦靭帯骨化症など)、末梢神経疾患(多巣性運動ニューロパチー、遺伝性ニューロパチーなど)
- C. 封入体ミオパチー:  
以下の(1)、(2)、(3)、(4)、(5)の全てを満たすもの。
- (1) 肢帯部あるいは遠位部、顔面肩甲上腕部の筋萎縮・筋力低下
- (2) 血清CK値が正常～中等度上昇
- (3) 電気生理学的検査(筋電図等)における筋原性変化<sup>注2)</sup>
- (4) 骨格筋病理学的検査における所見: 下記a, b, cのいずれか1つ以上とdを満たす
- a. 縁取り空胞を伴う筋線維
- b. 核や細胞質における tubulofilamentous inclusionの存在(電子顕微鏡)
- c. RNA結合蛋白(TDP-43, hnRNPA1, hnRNPA2B1, matrin-3等)もしくは蛋白質分解系マーカー(p62, ubiquitin等)陽性の細胞質内封入体(ないし異常凝集)
- d. 形態学的に正常な筋線維における MHC class I発現や著明な細胞浸潤を認めない
- (5) 除外診断: 以下の疾患を全て鑑別できる。  
代謝性筋疾患(ミトコンドリア病、糖原病、脂質代謝異常)、炎症性筋疾患(多発筋炎/皮膚筋炎、封入体筋炎、サルコイドミオパチー等)、筋チャンネル病(周期性四肢麻痺、ミオトニー症候群)、筋無力症候群(重症筋無力症、先天性筋無力症候群)、内分泌性ミオパチー(甲状腺中毒性ミオパチー、粘液水腫、副甲状腺機能異常、低カリウム性ミオパチー等)、薬剤性ミオパチー(悪性症候群、悪性高熱、ステロイドミオパチー等)、先天性ミオパチー(ネマリンミオパチー、中心コア病、マルチミニコア病、中心核ミオパチー、筋線維型不均等症、その他)、筋原線維ミオパチー、遠位型ミオパチー(GNEミオパチー、三好型ミオパチー、その他)

## D. 骨パジェット病:

以下の (1) ~ (3) 全てを満たす<sup>注3)</sup>。

- (1) 罹患骨 X 線像で肥厚・変形を伴う骨吸収・骨硬化の混在の特徴的な所見<sup>注4)</sup>
- (2) 骨シンチグラフィーでの高集積像
- (3) 除外診断: 以下の疾患を全て鑑別できる (鑑別が困難な場合に骨生検を行う)。骨腫瘍 (原発性・転移性) 慢性の骨感染症など
- (4) 参考所見: 血清ALPもしくは骨代謝マーカー (骨型ALP) が高値<sup>注5)</sup>

## E. 関連遺伝子の変異の確認

既知のVCP、*hnRNPA2B1*、*hnRNPA1*、*SQSTM1*もしくは*MATR3*の関連遺伝子変異

## &lt; 診断のカテゴリー &gt;

**Definite**

神経疾患 (A. (行動異常型) 前頭側頭型認知症 and/or B. 運動ニューロン疾患) 筋疾患 (C. 封入体ミオパチー) もしくは骨疾患 (D. 骨パジェット病) のいずれか 2 つ以上と、E. 既知の関連遺伝子変異を有する。

**Probable**

神経疾患 (A. (行動異常型) 前頭側頭型認知症 and/or B. 運動ニューロン疾患) 筋疾患 (C. 封入体ミオパチー) もしくは骨疾患 (D. 骨パジェット病) のいずれか 1 つ以上と、E. 既知の関連遺伝子変異を有する。あるいは、神経疾患 (A. (行動異常型) 前頭側頭型認知症 and/or B. 運動ニューロン疾患) 筋疾患 (C. 封入体ミオパチー) もしくは骨疾患 (D. 骨パジェット病) のいずれか 2 つ以上を有し、A ~ D のいずれかの家族歴を有する。

**Possible**

神経疾患 (A. (行動異常型) 前頭側頭型認知症 and/or B. 運動ニューロン疾患) 筋疾患 (C. 封入体ミオパチー) もしくは骨疾患 (D. 骨パジェット病) のいずれか 1 つ以上を有し、E. 既知の関連遺伝子に病的意義が不明な新規希少変異を認めるか、あるいは A ~ D のいずれかの家族歴を有する。

注1) 厚生労働省の前頭側葉変性症の診断基準に準ずる。

注2) 活動性脱神経電位を認めるなど、典型的な筋

原性変化が得られない可能性がある。

注3) Guidelines for diagnosis and management of Paget's disease of bone in Japan. J Bone Miner Metab. 2006;24(5):359-67. に準ずる

注4) 骨盤、脊椎、大腿骨、頭蓋骨、脛骨に好発する (Prevalence and clinical features of Paget's disease of bone in Japan. J Bone Miner Metab (2006) 24:186-190、骨パジェット病アトラス ISBN: ISBN978-4-89775-201-9 (骨粗鬆症学会発行、ライフサイエンス出版) を参照)。

注5) 発見のきっかけとなることが多いが正常値例もある (Prevalence and clinical features of Paget's disease of bone in Japan. J Bone Miner Metab (2006) 24:186-190)。

また各班員に関しては、個々の症例を通して診断基準案の検証を行い、診断基準案のブラッシュアップを行うとともに、MSPの病態を再現するマウスや患者iPS細胞由来の細胞モデルの確立、類似の病態を呈し鑑別が必要な封入体筋炎症例の遺伝学的解析などによるMSPに関する病態研究が進められた。

山下および安東らは変異*MATR3*がMSPを引き起こすメカニズムを解明するために、ヒト野生型もしくは変異型 (S85C) *MATR3* を発現するアデノ随伴ウイルス (AAV) ベクターをマウス骨格筋に接種し、病理変化を解析した。次にCAGプロモーターを用いて変異型 (S85C) *MATR3* を過剰発現するトランスジェニックマウスを作製し、臨床病理学的特徴を評価した。野生型もしくは変異型 (S85C) *MATR3* を発現するAAVベクターを骨格筋に接種すると、両者は同様に筋原性変化を誘導し、筋線維の小径化や内在核線維、p62やLC3-IIの発現亢進を認めた。変異*MATR3* トランスジェニックマウスは経時的に体重減少や運動機能の低下を示した。筋病理解析では筋線維の大小不同や内在核線維、縁取り空胞などの筋原性変化を認め、脊髄病理解析では運動ニューロン数の減少とミクログリアやアストロサイトの増生がみられた。AAVモデルに対してオートファジー促進薬であるラパマイシンを腹腔内投与したところ、骨格筋内p62発現レベルが減少し、*MATR3* やp62凝集を有する筋線維が減少した。これらの研究成果として、野生型お

よび変異型MATR3は同様に筋毒性をもたらし、MSPの臨床病理学的特徴を再現することが明らかとなった。また、これらのモデルはMSPの病態を解析し、MATR3の機能を解明するための有用なツールとなることが期待される。

青木らは、本邦で初めて報告したMSP3型関連*hnRNPA1*変異をさらに広く検索し、新たなMSP3型家系の発見を試みた。併せて自験MSP3型患者より樹立したiPS細胞を用い、運動ニューロンおよび骨格筋細胞に分化誘導したヒト細胞モデルについて検討した。生検筋病理学的検査で縁取り空胞を伴う封入体ミオパチー4家系（家族性3家系、孤発性1名）および家族性ALSが疑われる34家系を対象として全エクソーム解析を実施したところ、既知のMSP関連遺伝子変異を有する家系は見出されなかった。また患者由来iPS細胞から分化誘導した骨格筋細胞を対象に多重免疫細胞化学をおこない、酸化的ストレス負荷による細胞質内RNA顆粒形成を確認したところ、一部は*hnRNPA1*共陽性であり、ストレス回復後にはRNA顆粒を認めなくなる一方で、*hnRNPA1*陽性顆粒が残存した。健常者由来iPS細胞ではストレス回復後の*hnRNPA1*陽性顆粒はみられなかった。これらの研究成果として、患者由来iPS細胞は生検筋病理の封入体形成過程を部分的に再現している可能性が示された。

勝野らは、特発性の炎症性筋疾患であり、まれに家族内発症が報告される封入体筋炎の42例のエクソーム解析を施行し、MSP関連遺伝子、封入体筋炎関連遺伝子や家族性ALSの原因遺伝子のvariantを解析したところ、3例（7.1%）に*SQSTM1*遺伝子のrare variantを認めた。また、封入体筋炎で過去に報告のあった遺伝子、ALS関連遺伝子において、それぞれ8例（19.0%）と4例（9.5%）にrare variantを見出した。これらの研究成果として、封入体筋炎にもMSPやALSなどの既知の遺伝子が関連している可能性が示された。

高橋らは、国立精神・神経医療研究センター病院で経験したVCP遺伝子変異症例を1例新たに追加報告した。症例は51歳男性、筋ジストロフィーの家族歴を持ち、38歳腰痛と体幹筋力低下で発症し、徐々に四肢近位筋に筋力低下を来した。筋力低下以外にも上肢の感覚障害、頻尿を認めた。認知症と骨病変は認めなかった。針筋電図では

fib/PSWを認め干渉の低下を認めた。筋病理所見は縁取り空胞と神経原性変化の両方を認めた。VCP遺伝子異常はp.R155Hであった。これらの研究成果として、昨年発表した4症例を含めて、アジア系人種では認知症、骨病変の発症が稀であることが確認された。

#### D. 考察

MSP という疾患概念は徐々に普及しつつあるものの、国内外を含めて明確な診断基準は定められていない。本研究を通して、我々は初めて本邦における MSP の実態を解明する調査研究目的の診断基準を作成した。今後、日本神経学会での承認を得た上で、神経内科専門医を対象としたアンケート調査を実施し、全国規模の実態調査として本疾患の疫学・自然歴を解明する予定である。

#### E. 結論

我々は初めて本邦における MSP の実態を解明する調査研究目的の診断基準を作成した。今後、全国規模の実態調査を予定している。

#### F. 健康危険情報

該当なし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Tawara N, Yamashita S, Kawakami K, Kurashige T, Zhang Z, Tasaki M, Yamamoto Y, Nishikami T, Doki T, Zhang X, Matsuo Y, Kimura E, Tawara A, Maeda Y, Hauschka SD, Maruyama H, Ando Y: Muscle-dominant wild-type TDP-43 expression induces myopathological changes featuring tubular aggregates and TDP-43-positive inclusions. *Exp Neurol* 309: 169-180, 2018.
- 2) Mukaino A, Tsuda M, Yamashita S, Kosaka T, Wada K, Ando Y: Cerebrotendinous xanthomatosis presenting with extensive cerebral cortex symptoms: A case report. *Clin Neurol Neurosurg* 174: 217-219, 2018.
- 3) Okada M, Yamashita S, Ueyama H, Ishizaki M, Maeda Y, Ando Y: Long-term effects of

- edaravone on survival of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *eNeurologicalSci* 11: 11-14, 2018.
- 4) 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.
  - 5) Yamashita S, Tawara N: Determination of cN1A autoantibodies by cell-based immunofluorescence cytochemistry. *Methods Mo Biol* 1901: 89-94, 2019.
  - 6) Kurisaki R, Ueyama H, Maeda Y, Sakamoto T, Nakahara K, Nakane S, Yamashita S, Ando Y; 2016 Kumamoto Earthquake PD Study Group. Impact of major earthquakes on Parkinson's disease. *J Clin Neurosci*: 61, 130-135, 2019.
  - 7) Doki T, Yamashita S, Wei FY, Hara K, Yamamoto T, Zhang Z, Zhang X, Tawara N, Hino H, Uyama E, Kurashige T, Maruyama H, Tomizawa K, Ando Y: Mitochondrial localization of PABPN1 in oculopharyngeal muscular dystrophy. *Lab Invest*, in press, 2019.
  - 8) Zhang X, Yamashita S, Hara K, Doki T, Tawara N, Ikeda T, Misumi Y, Zhang Z, Matsuo Y, Nagai M, Kurashige T, Maruyama H, Ando Y: Mutant MATR3 mouse model to explain multisystem proteinopathy. *J Pathol*, in press, 2019.
  - 9) Kumai Y, Samejima Y, Yamashita S, Ando Y, Orita Y, Miyamoto T, Matsubara K: Assessment of oropharyngeal swallowing dysfunction in myasthenia gravis patients presenting with difficulty in swallowing. *Auris Nasus Larynx*, in press, 2019.
  - 10) 山下 賢, 安東由喜雄 . 封入体筋炎と自己抗体 . *BRAIN and NERVE* 70: 449-457, 2018.
  - 11) 山下 賢 . ALS 患者の薬物療法選択における意思決定支援 . *難病と在宅ケア* 24: 18-21, 2018.
  - 12) 山下 賢 . 10 章 遺伝子、その他難病における診断・治療の現状と求める医薬品・医療機器・再生医療像 第 5 節 封入体筋炎 . 希少疾患用医薬品の適応拡大と事業性評価 No. 1969 . 東京: 技術情報協会; 465-471, 2018.
  - 13) 山下 賢 . 封入体筋炎における自己抗体の意義は? *週刊日本医事新報* 4940: 54-55, 2018.
- ## 2. 学会発表
- 1) Yamashita S, Ikeda T, Tawara N, Zhang X, Doki T, Matsuo Y, Zhang Z, Hara K, Ando Y: Clinical differences between sporadic inclusion body myositis with and without intramuscular amyloid-like deposits. The XVI International Symposium on Amyloidosis, KKR Hotel Kumamoto, Kumamoto, Japan, March 26, 2018.
  - 2) Hara K, Yamashita S, Zhang X, Tawara N, Doki T, Zhang Z, Matsuo Y, Nagai M, Ando Y: Intramyofiber amyloid deposits of transgenic mice overexpressing mutant Matrin 3 are involved in the pathogenesis of Vocal Cord Pharyngeal Distal Myopathy. The XVI International Symposium on Amyloidosis, KKR Hotel Kumamoto, Kumamoto, Japan. March 26, 2018.
  - 3) 山下 賢: 封入体筋炎. 第 59 回日本神経学会総会, 札幌 (シンポジウム), May 23, 2018.
  - 4) Yamashita S, Tawara N, Ikeda T, Zhang X, Doki T, Matsuo Y, Zhang Z, Hara K, Ando Y: Clinical characteristics of sporadic inclusion body myositis with anti-NT5C1A antibodies. 第 59 回日本神経学会総会, 札幌, May 23, 2018.
  - 5) Tawara N, Yamashita S, Zhang Z, Zhang X, Hara K, Doki T, Matsuo Y, Nakane S, Ando Y: Generation of novel active immunization model of sporadic inclusion body myositis. 第 59 回日本神経学会総会, 札幌, May 23, 2018.
  - 6) Zhang X, Yamashita S, Tawara N, Doki T, Hara K, Zhang Z, Ando Y: Overexpression of mutant MATR3 recapitulates clinicopathological features of VCPDM and ALS in mice. 第 59 回日本神経学会総会, 札幌, May 24, 2018.
  - 7) 栗崎玲一、上山秀嗣、前田 寧、阪本徹郎、中原圭一、中根俊成、山下 賢、安東由喜雄: 熊

本地震を経験したパーキンソン病患者の地震  
に対する思い-多施設共同アンケート調査-. 第  
59回日本神経学会総会, 札幌, May 26, 2018.

- 8) Hara K, Zhang X, Yamashita S, Tawara N, Doki T,  
Zhang Z, Ando Y: Similarity of pathological  
features between patients with VCPDM and mice  
injected with AAV vectors. 第59回日本神経学会  
総会, 札幌, May 26, 2018.
- 9) Zhang Z, Yamashita S, Tawara N, Doki T, Zhang X,  
Hara K, Ando Y: The relationship between  
myofiber necrosis and CD59 levels in immune  
mediated necrotizing myopathy. 第59回日本神  
経学会総会, 札幌, May 26, 2018.

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

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

本邦症例の臨床的解析を端緒とする MSP5 型の病態解析

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>、原 健太郎<sup>1</sup>、張 霄<sup>1</sup>、道鬼 つかさ<sup>1</sup>、俵 望<sup>1</sup>、池田 徳典<sup>1</sup>、  
三隅 洋平<sup>1</sup>、張 子微<sup>1</sup>、松尾 圭将<sup>1</sup>、永井 真貴子<sup>2</sup>、倉重 毅志<sup>3</sup>  
<sup>1</sup>熊本大学大学院生命科学研究部神経内科学  
<sup>2</sup>北里大学神経内科  
<sup>3</sup>国立病院機構呉医療センター神経内科

研究要旨 *Matrin 3 (MATR3)* 遺伝子変異は筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis: ALS) や声帯および咽頭麻痺を伴う遠位型ミオパチー (vocal cord and pharyngeal weakness with distal myopathy: VCPDM) の原因として同定されている。我々は *MATR3* 遺伝子変異を有する多系統蛋白質症 (multisystem proteinopathy: MSP) 5 型の姉妹例を経験した。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した。変異 *MATR3* が ALS や VCPDM を含む MSP を引き起こすメカニズムを解明するために、ヒト野生型もしくは変異型 (S85C) *MATR3* を発現するアデノ随伴ウイルス (AAV) ベクターをマウス骨格筋に接種し、病理変化を解析した。次に CAG プロモーターを用いて変異型 (S85C) *MATR3* を過剰発現するトランスジェニックマウスを作製し、臨床病理学的特徴を評価した。野生型もしくは変異型 (S85C) *MATR3* を発現する AAV ベクターを骨格筋に接種すると、両者は同様に筋原性変化を誘導し、筋線維の小径化や内在核線維、p62 や LC3-II の発現亢進を認めた。変異 *MATR3* トランスジェニックマウスは経時的に体重減少や運動機能の低下を示した。筋病理解析では筋線維の大小不同や内在核線維、縁取り空胞などの筋原性変化を認め、脊髄病理解析では運動ニューロン数の減少とミクログリアやアストロサイトの増生がみられた。AAV モデルに対してオートファジー促進薬であるラパマイシンを腹腔内投与したところ、骨格筋内 p62 発現レベルが減少し、*MATR3* や p62 凝集を有する筋線維が減少した。野生型および変異型 *MATR3* は同様に筋毒性をもたらし、MSP の臨床病理学的特徴を再現した。これらのモデルは MSP の病態を解析し、*MATR3* の機能を解明するための有用なツールとなることが期待される。

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認める遺伝性疾患である。以前から封入体ミオパチーや骨パジェット病、前頭側頭葉変性症が合併する「IBMPFD」という疾患群が認識されていたが、運動ニューロン疾患など多彩な神経症状も呈し、近年 MSP と称する疾患概念が提唱された

が (Taylor, 2015) 国際的コンセンサスには至っていない。本疾患の原因遺伝子として *VCP* や *hnRNPA2B1*、*hnRNPA1*、*SQSTM1*、*MATR3* 遺伝子が同定されている。

*MATR3* は RNA 保持や DNA 修復、選択的スプライシング、神経細胞死に関する多彩な機能を有する (Giordano et al., 2005; Salton et al., 2011; Salton et al., 2010)。*MATR3* のホモ接合性機能欠失

変異はマウスの胎性致死をもたらす、ヘテロ接合性変異体では心臓左室流出路欠損の表現型を呈すると報告されているが (Quintero-Rivera et al., 2015) 骨格筋や運動ニューロン障害の報告はない。種々のマウス組織における *MATR3* の発現解析では、生殖臓器において発現が高い一方、骨格筋や脊髄などの ALS や VCPDM で障害される臓器ではもっとも発現が低いことが明らかとなっている (Rayaprolu et al., 2016)。しかし *MATR3* 変異が、多臓器を障害するメカニズムは不明である。

我々は、*MATR3* 変異を有するアジア初の MSP5 型家系を経験した。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。さらに疾患モデルマウスを確立し、変異 *MATR3* が多臓器障害を引き起こす病態を解析し、治療法を探索することである。

## 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) 野生型および変異型 *MATR3* を発現するアデノ随伴ウイルス (AAV) ベクターをマウス骨格筋内に接種し骨格筋毒性を比較した。
- 3) 種々の組織における変異 *MATR3* の影響を解明するために、変異 *MATR3* トランスジェニックマウスを作製した。

(倫理面への配慮)

本患者の遺伝子検索については、ゲノム第 349 号「筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の関連遺伝子解析の研究」として、平成 29 年 7 月 19 日熊本大学大学院生命科学研究部長よりヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理委員会の承認を受けた。承認番号 26-028 号「声帯および咽頭麻痺を伴う遠位型ミオパチー (VCPDM) の病態モデルの確立と治療法開発」として、平成 26 年 9 月 22 日熊本大学学長より遺伝子組換え生物等第二種使用等計画が承認されている。また承認番号 C29-150 号「声帯および咽頭麻痺を伴う遠位型ミオパチー (VCPDM)

の病態モデルの確立と治療法開発」として、平成 29 年 5 月 16 日熊本大学学長より動物実験計画が承認されている。

## C. 研究結果

### 1) MSP5 型家系姉妹例の臨床病理学的解析

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嚥下困難が出現し、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 149 cm、体重 65 kg 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、嚥下・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 歳より嚥下障害が出現、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 158 cm、体重 48 kg、SpO<sub>2</sub> 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。嚥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、次第に嚥下障害、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 *MATR3* 遺伝子に c.254C>G (p.S85C) ヘテロ接合性変異を認めた。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。

MSP5 型の生検筋では、眼咽頭型筋ジストロフィー (OPMD) や孤発性封入体筋炎 (sIBM) と同様に、p62 が筋線維内に凝集していた。MSP5 型において p62 が凝集する筋線維では、*MATR3* が細胞質にびまん性に局在し、核での染色性が失われる筋線維が確認されたが、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 の筋形質内への凝集が確認された。

## 2) 野生型および変異型 *MATR3* 発現 AAV ベクターの骨格筋接種

野生型および変異型 *MATR3* を発現する AAV ベクターをマウス前脛骨筋内に接種すると、投与 2 週後に野生型および変異型ともに筋線維の有意な小径化を認めた。しかし野生型と変異型 *MATR3* ベクターを接種した骨格筋では有意差は見られなかった。*MATR3* の発現は野生型 *MATR3* あるいは GFP 発現骨格筋では筋核に局在したが、野生型 *MATR3* 発現骨格筋では筋核の腫大が見られた。一方、変異型 *MATR3* 発現骨格筋では、筋核の腫大とともに *MATR3* のドット様筋線維内凝集を認めた。さらに p62 の筋線維内凝集は、野生型よりも変異型 *MATR3* 発現骨格筋で高頻度に見られた。

AAV 接種筋におけるオートファジー関連蛋白の発現を比較すると、p62 および LC3-II の発現レベルは変異型 *MATR3* 発現骨格筋で有意に増加していた。また *MATR3* の発現レベルは、野生型および変異型 *MATR3* 発現骨格筋で約 10 倍上昇していたが、125 kDa の全長型のみならず 90 kDa や 70 kDa の断片型のバンドが検出された。

## 3) 変異 *MATR3* トランスジェニックマウス作成

骨格筋や運動ニューロンにおける変異 *MATR3* の毒性を評価するために、CAG プロモーターを用いて変異 *MATR3* (S85C) cDNA を過剰発現するトランスジェニックマウスを作製した。少なくとも 3 系統のトランスジェニックマウスを樹立し得たが、最も重症な #523 系統では平均生存期間が 36.3 週であり、中等度の #3113 および #3116 系統では 68.9 週と 85.6 週であり、健常同胞マウスの 134.1 週と比較して有意に生存期間が短縮していた。#3113 系統のマウスでは、12 週齢より後肢の異常反射が出現し、11 週齢より経時的に体重が減少し、ロータロッドやフットプリントテストによる運動機能低下がみられた。終末期のマウスでは呼吸状態が悪化し、横隔膜の高度の菲薄化と筋原性変化が見られたことより呼吸不全により死に至ることが明らかとなった。

20 週齢マウスの腓腹筋の病理解析では、筋線維の大小不同、内在核線維、縁取り空胞などの筋原性変化を認め、一部には脂肪置換や群性萎縮、連鎖状筋核もみられた。また *MATR3* や p62、LC3、TDP-43 の筋線維内凝集を認め、全長型に加えて断片化あるいは高分子複合体を形成した *MATR3* と TDP-43 の発現がみられた。

さらに 20 週齢マウスの脊髄病理解析では、脊髄前角の SMI-32 陽性運動ニューロンの減少と GFAP 陽性アストロサイトや Iba-1 陽性ミクログリアの増生を認めた。また脊髄前角運動ニューロンにおいて、核内 *MATR3* 発現の喪失と細胞質内 *MATR3* および TDP-43 凝集がみられた。骨格筋と同様に、全長型に加えて断片化した *MATR3* と TDP-43 の発現も認められた。心臓や肺、脾臓、肝臓、腎臓、大脳皮質など他の臓器には形態学的異常を認めなかった。

#### 4) AAV モデルに対するラパマイシン投与

AAV モデルに対してオートファジー促進薬であるラパマイシンを腹腔内投与したところ、骨格筋内 p62 発現レベルが減少し、MATR3 や p62 凝集を有する筋線維が減少した。

#### 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。

野生型および変異型 *MATR3* 発現 AAV の骨格筋接種は、同様に筋線維内異常蛋白凝集やオートファジーマーカーの上昇を伴う筋原性変化をもたらすことを明らかにした。最近の研究では、*MATR3* 關連ミオパチー患者骨格筋では *MATR3* 蛋白の発現や局在には変化がなく、ストレス顆粒形成の障害が本疾患の病態に重要との報告がある (Mensch et al., 2018)。しかし我々が樹立した 3 系統のマウスの解析では、生存期間短縮の表現型は *MATR3* mRNA の発現量に依存している可能性が示されており、今後 *MATR3* 発現量と表現型の重症度との關連性を慎重に評価する必要がある。

*MATR3* は TDP-43 と相互作用し、その反応は変異型 *MATR3* (S85C) によって増強されることが報告されている (Johnson et al., 2014)。本トランスジェニックマウスにおいて、筋線維内および運動ニューロン細胞質内に TDP-43 陽性凝集体が形成され、また断片化 TDP-43 および *MATR3* とともに高分子複合体が形成されていた。これらの断片化 TDP-43 および *MATR3* は全長型蛋白の分解

過程の中間産物と推測されるが、本疾患の病態との關連性について更なる解析が不可欠である。

ラパマイシンは ALS をはじめとする様々な神経変性疾患の治療薬となることが期待されている。*VCP* 遺伝子変異による MSP に対するラパマイシンの有効性は議論の余地が残っており (Ching and Weihl, 2013; Nalbandian et al., 2015)。今後変異型 *MATR3* トランスジェニックモデルを用いた本薬の有効性の検証が必要である。

#### 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合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。野生型および変異型 *MATR3* は同様に筋毒性をもたらし、*VCPDM* や ALS を含む MSP の臨床病理学的特徴を再現した。これらのモデルは MSP の病態を解析し、*MATR3* の機能を解明するための有用なツールとなることが期待される。またラパマイシンは *MATR3* 変異による MSP5 型の治療薬候補となることが期待された。

#### 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.
  - 8) Mukaino A, Tsuda M, Yamashita S, Kosaka T, Wada K, Ando Y: Cerebrotendinous xanthomatosis presenting with extensive cerebral cortex symptoms: A case report. *Clin. Neurol Neurosurg* 174: 217-219, 2018.
  - 9) Tawara N, Yamashita S, Kawakami K, Kurashige T, Zhang Z, Tasaki M, Yamamoto Y, Nishikami T, Doki T, Zhang X, Matsuo Y, Kimura E, Tawara A, Maeda Y, Hauschka SD, Maruyama H, Ando Y: Muscle-dominant wild-type TDP-43 expression induces myopathological changes featuring tubular aggregates and TDP-43-positive inclusions. *Exp Neurol* 309: 169-180, 2018.
  - 10) Okada M, Yamashita S, Ueyama H, Ishizaki M, Maeda Y, Ando Y: Long-term effects of edaravone on survival of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *eNeurologicalSci* 11: 11-14, 2018.
  - 11) Yamashita S, Tawara N: Determination of cN1A autoantibodies by cell-based immunofluorescence cytochemistry. *Methods Mo. Biol* 1901: 89-94, 2019.
  - 12) Kurisaki R, Ueyama H, Maeda Y, Sakamoto T, Nakahara K, Nakane S, Yamashita S, Ando Y; 2016 Kumamoto Earthquake PD Study Group: Impact of major earthquakes on Parkinson's disease. *J Clin Neurosci* 61: 130-135, 2019.
  - 13) Doki T, Yamashita S, Wei FY, Hara K, Yamamoto T, Zhang Z, Zhang X, Tawara N, Hino H., Uyama E, Kurashige T, Maruyama H, Tomizawa K, Ando Y: Mitochondrial localization of PABPN1 in oculopharyngeal muscular dystrophy. *Lab. Invest*, in press, 2019.
  - 14) Zhang X, Yamashita S, Hara K, Doki T, Tawara N, Ikeda T, Misumi Y, Zhang Z, Matsuo Y, Nagai M, Kurashige T, Maruyama H, Ando Y: Mutant MATR3 mouse model to explain multisystem proteinopathy. *J Pathol*, in press, 2019.
  - 15) Kumai Y, Samejima Y, Yamashita S, Ando Y, Orita Y, Miyamoto T, Matsubara K: Assessment of oropharyngeal swallowing dysfunction in myasthenia gravis patients presenting with difficulty in swallowing. *Auris Nasus Larynx*, in press, 2019.
  - 16) 山下賢, 安東由喜雄 封入体筋炎と自己抗体 . *BRAIN and NERVE* 70: 449-457, 2018.
  - 17) 山下賢 .ALS 患者の薬物療法選択における意思決定支援 .*難病と在宅ケア* 24: 18-21, 2018.
  - 18) 山下賢 .10 章 遺伝子、その他難病における診断・治療の現状と求める医薬品・医療機器・再生医療像 第 5 節 封入体筋炎 .*希少疾患用医薬品の適応拡大と事業性評価* No. 1969 . 東京: 技術情報協会; 2018. p. 465-471.

- 19) 山下賢 .封入体筋炎における自己抗体の意義は？ 週刊日本医事新報 4940: 54-55, 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.
  - 7) Yamashita S, Ikeda T, Tawara N, Zhang X, Doki T, Matsuo Y, Zhang Z, Hara K, Ando Y: Clinical differences between sporadic inclusion body myositis with and without intramuscular amyloid-like deposits. The XVI International Symposium on Amyloidosis, KKR Hotel Kumamoto, Kumamoto, Japan, March 26, 2018.
  - 8) Hara K, Yamashita S, Zhang X, Tawara N, Doki T, Zhang Z, Matsuo Y, Nagai M, Ando Y: Intramyofiber amyloid deposits of transgenic mice overexpressing mutant Matrin 3 are involved in the pathogenesis of Vocal Cord Pharyngeal Distal Myopathy. The XVI International Symposium on Amyloidosis, KKR Hotel Kumamoto, Kumamoto, Japan, March 26, 2018.
  - 9) 山下 賢. 封入体筋炎. 第 59 回日本神経学会総会, 札幌 (シンポジウム), May 23, 2018.
  - 10) Yamashita S, Tawara N, Ikeda T, Zhang X, Doki T, Matsuo Y, Zhang Z, Hara K, Ando Y: Clinical characteristics of sporadic inclusion body myositis with anti-NT5C1A antibodies. 第 59 回日本神経学会総会, 札幌, May 23, 2018.
  - 11) Tawara N, Yamashita S, Zhang Z, Zhang X, Hara K, Doki T, Matsuo Y, Nakane S, Ando Y: Generation of novel active immunization model of sporadic inclusion body myositis. 第 59 回日本神経学会総会, 札幌, May 23, 2018.
  - 12) Zhang X, Yamashita S, Tawara N, Doki T, Hara K, Zhang Z, Ando Y: Overexpression of mutant MATR3 recapitulates clinicopathological features of VCPDM and ALS in mice. 第 59 回日本神経学会総会, 札幌, May 24, 2018.
  - 13) 栗崎玲一、上山秀嗣、前田 寧、阪本徹郎、中原圭一、中根俊成、山下賢、安東由喜雄. 熊本地震を経験したパーキンソン病患者の地震に対する思い-多施設共同アンケート調査-. 第 59 回日本神経学会総会, 札幌, May 26, 2018.
  - 14) Hara K, Zhang X, Yamashita S, Tawara N, Doki T, Zhang Z, Ando Y: Similarity of pathological features between patients with VCPDM and mice injected with AAV vectors. 第 59 回日本神経学会総会, 札幌, May 26, 2018.
  - 15) Zhang Z, Yamashita S, Tawara N, Doki T, Zhang

X, Hara K, Ando Y: The relationship between myofiber necrosis and CD59 levels in immune mediated necrotizing myopathy. 第 59 回日本神経学会総会, 札幌, May 26, 2018.

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

## hnRNPA1 変異を伴う多系統蛋白質症（MSP）3 型の 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

共同研究者 割田 仁<sup>1</sup>、井泉瑠美子<sup>1,2</sup>、池田謙輔<sup>1</sup>、鈴木直輝<sup>1</sup>、高橋俊明<sup>4</sup>、豎山真規<sup>1</sup>、  
西山亜由美<sup>1</sup>、城田松之<sup>3</sup>、舟山 亮<sup>3</sup>、中山啓子<sup>3</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> 東北大学病院神経内科、<sup>2</sup> 東北大学大学院医学系研究科遺伝医療学分野、

<sup>3</sup> 同細胞増殖制御分野、<sup>4</sup> 国立病院機構仙台西多賀病院、

<sup>5</sup> 精神・神経医療研究センター

**研究要旨** 多系統蛋白質症（MSP）の疾患概念を確立し、診断基準を含めた診療体制構築をおこなって厚生労働行政に資するため、hnRNPA1 を伴う MSP3 型家系を検索して臨床像と遺伝学的背景の解明を試みた。その結果、MSP 関連 hnRNPA1, p.D314N 変異を常染色体優性遺伝性の純粋封入体ミオパチー2 家系に同定した。現時点で MSP3 型の多様性と希少性が示唆されるが、全国的規模での調査研究を要する。

### A. 研究目的

新たな多系統蛋白質症（MSP）症例を発見し、その臨床像、遺伝学的背景を詳らかにすることで、疾患概念の確立、および診断基準の作成に寄与する。

### B. 研究方法

縁取り空胞を伴う封入体ミオパチーおよび家族性の筋萎縮性側索硬化症（ALS）より DNA 試料と臨床情報を得た。高速シークエンサーを用いた全エクソーム解析を実施し、hnRNPA1 変異を伴う MSP3 型を探索した。

#### （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, 2014-1-358, 2016-1-822, 2016-1-823））、「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

縁取り空胞を伴う封入体ミオパチー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ヘ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。

患者由来iPS細胞を複数ライン樹立し、品質管理の後に分化誘導した骨格筋細胞を対象に多重免疫細胞化学をおこない、酸化ストレス負荷による細胞質内RNA顆粒形成を確認した。これらの一部はhnRNPA1共陽性であった。ストレス回復後にはRNA顆粒を認めなくなる一方で、hnRNPA1陽性顆粒が残存した。健常者由来iPS細胞ではストレス回復後のhnRNPA1陽性顆粒はみられなかった。

さらに検索範囲を拡げ、生検筋病理学的検査で縁取り空胞を伴う封入体ミオパチー4家系(家族性3家系、孤発性1名) および家族性ALSが疑われる34家系を対象とした全エクソーム解析を実施したが、MSP3型を含め既知のMSP関連遺伝子変異は見出せなかった。

#### D. 考察

MSPは希少な遺伝性疾患群と考えられるが、縁取り空胞を伴う封入体ミオパチーやALS-前頭側頭型認知症(FTD)の孤発例に低浸透率のMSP関連遺伝子変異を見出す可能性があり、典型的な家系以外にも広く網羅的遺伝子解析を実施する意義がある。

hnRNPA1変異を確認できた常染色体優性遺伝性封入体ミオパチーの2家系の症例を確認し得る限り、全身的評価において脳、脊髄、骨組織の罹患は明らかではなく、とも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現在も本2家系が唯一であって希少と考えられる。

#### E. 結論

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-FTDのみという純粋な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。今後、全国的規模での症例集積とその遺伝学的背景の解明をおこない、患者由来iPS細胞を用いた病態解明・治療法開発研究の礎となることが期待される。

#### F. 健康危険情報

特記事項なし。

#### G. 研究発表

1. 論文発表  
該当なし。
2. 学会発表  
該当なし。

#### H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

該当なし。

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 遺伝子変異が陽性であった家系の臨床像と封入体筋炎の  
エクソーム解析について

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、村上あゆ香、安藤孝志、野田成哉、原一洋、木村正剛、熱田直樹  
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。

封入体筋炎(Inclusion Body Myositis: IBM)は主に 50 歳以上に発症する特発性の炎症性筋疾患である。筋生検では骨格筋に縁取り空胞(Rimmed vacuole)を生じ、炎症細胞浸潤を伴う。大部分は孤発性であるが、まれに親子や兄弟で発症したという報告が散見される。封入体筋炎 42 例のエクソーム解析を施行し、多系統蛋白質症関連遺伝子、封入体筋炎関連遺伝子や家族性筋萎縮性側索硬化症(ALS)の原因遺伝子の variant を解析し、3 例(7.1%)に *SQSTM1* 遺伝子の rare variant を認めた。また、封入体筋炎で過去に報告のあった遺伝子、ALS 関連遺伝子において、それぞれ 8 例(19.0%)と 4 例(9.5%)に rare variant を認めた。封入体筋炎にも MSP や ALS などの既知の遺伝子が関連している可能性が示唆され、症例数を追加した上での更なる検討が必要と思われる。

#### A. 研究目的

近年、VCP、*hnRNPA1*、*hnRNP2B1*、*SQSTM1*、*MATR3* などの遺伝子変異により、封入体ミオパチーや骨パジェット病、運動ニューロン疾患などを発症することが明らかとなり、多系統蛋白質症(multiple system proteinopathy:MSP)の概念が提唱されている。本邦における MSP の実態調査のため、下記の研究を行った。

(1) VCP 遺伝子変異陽性であった家系の臨床像を解析し、その多様性を検討する。

(2) 封入体筋炎のエクソーム解析を施行し、MSP 関連遺伝子や封入体筋炎関連遺伝子、家族性筋萎縮性側索硬化症(ALS)の原因遺伝子の variant を解析し、封入体筋炎の遺伝的背景を検討する。

#### B. 研究方法

##### (1) VCP 遺伝子変異陽性家系の臨床像

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。

##### (2) 封入体筋炎のエクソーム解析

2005 年から 2017 年までに名古屋大学脳神経内科において筋生検で封入体筋炎と診断した 42 例を対象に、筋生検検体から DNA を抽出し、Illumina 社 HiSeq2500 を用いて全エクソン解析を施行した。シーケンサーから得られた配列データを、ヒト標準配列(hg19)を基にしてマッピングを行ない、



アミノ酸置換を伴う variant を抽出した。抽出された variant のうち、MSP 関連遺伝子 (*VCP*, *hnRNPA1*, *hnRNP2B1*, *SQSTM1*, *MATR3*) IBM について、文献上変異の報告のあった遺伝子 (*FLJ14816*, *CCR3*, *STARD3*, *SETD4*, *SGPL1*, *NOTCH4*, *BAG3*, *FLNC*, *MYHC2A*, *ZASP*, *LC3*, *FYCO1*) 家族性 ALS 原因遺伝子 (*SOD1*, *ALS2*, *SETX*, *SPG11*, *FUS*, *VAPB*, *ANG*, *PFN1*, *TARDBP*, *FIG4*, *OPTN*, *TBK1*, *ERBB4*, *UBQLN2*, *SIGMAR1*, *CHMP2B*, *TUBA4A*, *CHCHD10*) 及び *GNE* 遺伝子のエクソン領域の variant を抽出し、dbSNP や ExAC、HGMD などのデータベースを参照し、既知の遺伝子変異の有無や病原性が疑われる variant を抽出した。

#### (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

#### (1) *VCP* 遺伝子変異陽性家系の臨床像

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。

#### (2) 封入体筋炎のエクソーム解析

MSP関連遺伝子に関しては、*SQSTM1*遺伝子において、2例に日本人孤発性ALSで報告のあるrare variantを認め、1例にnonsense変異を認めた。

IBM関連遺伝子に関しては、*NOTCH4*に2例、*BAG3*に2例、*FLNC*に2例、*STARD3*に1例、*SGPL1*に1例の計8例にrare variantを認めた。

ALS関連遺伝子に関しては、*TARDBP*、*FUS*にrare variantは認めなかったが、*SETX*、*SPG11*、*FIG4*、*CHCHD10*の各遺伝子に1例ずつ計4例にrare variantを認めた。

### D. 考察

#### (1) *VCP* 遺伝子変異陽性家系の臨床像

*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。

#### (2) 封入体筋炎のエクソーム解析

過去に欧米人 IBM 患者におけるエクソーム解析結果と比較すると、欧米人では *SQSTM1* 遺伝子の rare variant が 2.2%であったのに対し、日本人では 7.1%と頻度が多い傾向がみられた。また、欧米人 IBM 患者には *VCP* 遺伝子変異を 1.7%から 2.5%に認めていたが、日本人では認めておらず、症例数を追加した上での更なる検討が必要と思われた。

#### E. 結論

##### (1) *VCP* 遺伝子変異陽性家系の臨床像

*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。

##### (2) 封入体筋炎のエクソーム解析

42 例の封入体筋炎患者のエクソーム解析を施行し、3 例(7.1%)に *SQSTM1* 遺伝子の rare variant を認めた。また、封入体筋炎で過去に報告のあった遺伝子、ALS 関連遺伝子において、それぞれ 8 例(19.0%)と 4 例(9.5%)に rare variant を認め、封入体筋炎にも MSP や ALS などの既知の遺伝子が関連している可能性が示唆された。

#### F. 健康危険情報

特になし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Ikenaka K, Atsuta N, Maeda Y, Hotta Y, Nakamura R, Kawai K, Yokoi D, Hirakawa A, Taniguchi A, Morita M, Mizoguchi K, Mochizuki H, Kimura K, **Katsuno M**, Sobue G: Increase of arginine dimethylation correlates with the progression and prognosis of ALS. *Neurology*. 2019 in press.
- 2) Masuda M, Watanabe H, Tanaka Y, Ohdake R, Ogura A, Yokoi T, Imai K, Kawabata K, Riku Y, Hara K, Nakamura R, Atsuta N, **Katsuno M**, Sobue G: Age-related impairment in Addenbrooke's cognitive examination revised scores in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2018 in press.
- 3) **Katsuno M**, Sahashi K, Iguchi Y, Hashizume A: Preclinical progression of neurodegenerative diseases. *Nagoya J Med Sci*. 80:289-298, 2018.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) 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.
- 9) 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.
- 10) 熱田直樹、**勝野雅央**: 【「しびれ感」の多彩な

原因とその対応】主要疾患としびれ感、その対応 ALS(筋萎縮性側索硬化症). Clinical Neuroscience. 36:451-452, 2018.

- 11) 熱田直樹、橋詰淳、祖父江元、**勝野雅央**:【神経・筋疾患に対する治療の進歩】運動ニューロン疾患. 日本内科学会雑誌. 107:1477-1485, 2018.
- 12) 山田晋一郎、橋詰淳、**勝野雅央**:【研修医が知っておきたい神経疾患の診断と治療】運動ニューロン疾患. 月刊レジデント. 11:31-39, 2018.

## 2. 学会発表

- 1) 野田成哉、村上あゆ香、木村正剛、中西浩隆、飯島正博、小池春樹、**勝野雅央**: 封入体筋炎患者に対する薬物治療の選択. 第 59 回日本神経学会学術大会、札幌、May 26, 2018.
- 2) 原田祐三子、村上あゆ香、野田成哉、木村正剛、坪井崇、熱田直樹、**勝野雅央**: 封入体ミオパチーに骨 Paget 病を合併し multisystem proteinopathy を疑われた一例. 第 151 回日本神経学会東海・北陸地方会、名古屋、Jun 23, 2018.
- 3) 吉田有佑、原一洋、村上あゆ香、中村亮一、井口洋平、熱田直樹、**勝野雅央**: 家族歴のある封入体ミオパチーの 1 例. 第 151 回日本神経学会東海・北陸地方会、名古屋、Jun 23, 2018.

## H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得  
特になし
2. 実用新案登録  
特になし
3. その他  
特になし

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

## 当院における VCP 遺伝子変異例

研究分担者 高橋祐二 国立精神・神経医療研究センター病院脳神経内科

共同研究者 藤本彰子<sup>1</sup>、森まどか<sup>1</sup>、西野一三<sup>2</sup>、井上道雄<sup>2</sup>、大矢寧<sup>1</sup>

<sup>1</sup> 国立精神・神経医療研究センター病院脳神経内科、

<sup>2</sup> 国立精神・神経研究センター 神経研究所 疾病研究第一部

**研究要旨** 当院で経験した VCP 遺伝子変異症例を 6 例報告した。発症年齢は 32 歳から 48 歳で、疑い病名として、筋ジストロフィー 2 名、ALS 2 名、ミオパチー 2 名であった。家族歴は 3 例に認めた。筋力低下は近位優位、遠位優位いずれも認めた。呼吸機能障害は軽度から重度まで認め、そのうち一例は NPPV が導入された。感覚障害は 3 例で認め、自律神経障害（頻尿）を 2 例で認めた。全例で認知症と骨病変は認めず、筋病理所見は 3 例全例で縁取り空胞と神経原性変化を認めた。VCP 遺伝子変異は、p.V87F, p.R155G, p.R155P, p.I126F, p.R155H であり p.R155G は新規変異であった。認知症、骨病変はアジア系では稀であるという既報告に矛盾しなかった。

### A. 研究目的

VCP 遺伝子変異症例において、臨床的特徴や筋病理所見、VCP 遺伝子異常部位を明らかにし、多系統蛋白症の特徴を検討して診断基準作製に貢献すること。

### B. 研究方法

VCP 遺伝子変異症例の臨床的特徴、筋病理所見、遺伝子変異部位を、診療録より後方視的に検討した。

#### （倫理面への配慮）

遺伝子解析についてはヒトゲノム・遺伝子解析研究の倫理指針に則って、倫理委員会の承認を得て行われた。

### C. 研究結果

発症年齢は 32 歳から 48 歳で、疑い病名として、筋ジストロフィー 2 名、ALS 2 名、ミオパチー 2 名であった。家族歴は 3 例に認めた。筋力低下は近位優位、遠位優位いずれも認めた。呼吸機能障害は軽度から重度まで認め、そのうち一例は NPPV が導入された。NPPV 導入例は呼吸不全のため 66 歳で死去した。感覚障害は 3 例で認め、頻尿の自律神経障害

を 2 例で認めた。全例で認知症と骨病変は認めず、筋病理所見は 3 例全例で縁取り空胞と神経原性変化を認めた。VCP 遺伝子異常は、p.V87F, p.R155G, p.R155P, p.I126F, p.R155H であり p.R155G は新規変異であった。

### D. 考察

アジア系では認知症や骨病変は稀であるという既知報告と同様、当病院で経験した 5 症例全例で認知症、骨病変は認めなかった。自律神経障害の合併は稀とされているが、2 例で自律神経障害（頻尿）を認めた。自律神経障害は ALS の陰性徴候の代表であり、膀胱機能障害を合併した ALS においては VCP 変異の可能性を考慮する必要性が示唆された。経過をフォローする上では呼吸機能に留意し、早期に障害を検出して NPPV などの治療介入を行うことが重要である。

### E. 結論

多系統蛋白症はミオパチー、ALS、筋ジストロフィーなど様々な表現型を示す。認知症や骨病変は本邦では稀である。ALS に膀胱機能障害が合併した場合 VCP 変異の可能性を考慮する必要がある。呼吸機能低下に注意し早期からの治療介入が重

要である。

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, Watanabe H, Ito M, Li Y, Izumi Y, Morita M, Taniguchi A, Kano O, Oda M, Kuwabara S, Abe K, Aiba I, Okamoto K, Mizoguchi K, Hasegawa K, Aoki M, Hattori N, Onodera O, Naruse H, Mitsui J, Takahashi Y, Goto J, Ishiura H, Morishita S, Yoshimura J, Doi K, Tsuji S, Nakashima K, Kaji R, Atsuta N, Sobue G, Japanese Consortium for Amyotrophic Lateral Sclerosis R. Frequency and characteristics of the TBK1 gene variants in Japanese patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis: *Neurobiol Aging* 64:158 e115-e119, 2018.
- 2) Naruse H, Ishiura H, Mitsui J, Takahashi Y, Matsukawa T, Tanaka M, Doi K, Yoshimura J, Morishita S, Goto J, Toda T, Tsuji S: Burden of rare variants in causative genes for amyotrophic lateral sclerosis (ALS) accelerates age at onset of ALS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Epub Ahead of Print].

- 3) Naruse H, Ishiura H, Mitsui J, Date H, Takahashi Y, Matsukawa T, Tanaka M, Ishii A, Tamaoka A, Hokkoku K, Sonoo M, Segawa M, Ugawa Y, Doi K, Yoshimura J, Morishita S, Goto J, Tsuji S. Molecular epidemiological study of familial amyotrophic lateral sclerosis in Japanese population by whole-exome sequencing and identification of novel HNRNPA1 mutation: *Neurobiol Aging* 61: 255.e9-255.e16, 2018.
- 4) Inoue M, Iida A, Hayashi S, Mori-Yoshimura M, Nagaoka A, Yoshimura S, Shiraishi H, Tsujino A, Takahashi Y, Nonaka I, Hayashi YK, Noguchi S, Nishino I. Two novel VCP missense variants identified in Japanese patients with multisystem proteinopathy: *Hum Genome Var* 5:9, 2018.

2. 学会発表

関連する演題なし。

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

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
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
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
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
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
Yamamoto F, Yamashita S, Kawano H, Tanigawa T, Mihara Y, Gonoi T, Ando Y	Meningitis and ventriculitis due to Nocardia araoensis infection.	Intern Med	56	853-859	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
Tawara N, Yamashita S, Zhang X, Korogi M, Zhang Z, Doki T, Matsuo Y, Nakane S,	Pathomechanisms of anti-cN1A autoantibodies in sporadic inclusion body myositis.	Ann Neurol	81	512-525	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
Maeda S, Sugie K, Suzuki N, Aoki M, Ando Y					
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
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
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
Masuda M, Watanabe H, Tanaka Y, Ohdake R, Ogura A, Yokoi T, Imai K, Kawabata K, Riku Y, Hara K, Nakamura R, Atsuta N, Katsuno M, Sobue G	Age-related impairment in Addenbrooke's cognitive examination revised scores in patients with amyotrophic lateral sclerosis.	Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration	31	1-7	2018
Mukaino A, Tsuda M, Yamashita S, Kosaka T, Wada K, Ando Y	Cerebrotendinous xanthomatosis presenting with extensive cerebral cortex symptoms: A case report.	Clin Neurol Neurosurg	174	217-219	2018
Tohnai G, Nakamura R, Sone J, Nakatochi M, Yokoi D, Katsuno M, Watanabe H,	Frequency and characteristics of the TBK1 gene variants in Japanese patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis.	Neurobiol Aging	64	158.e115-158.e119	2018

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
Watanabe H, Ito M, Li Y, Izumi Y, Morita M, Taniguchi A, Kano O, Oda M, Kuwabara S, Abe K, Aiba I, Okamoto K, Mizoguchi K, Hasegawa K, Aoki M, Hattori N, Onodera O, Naruse H, Mitsui J, Takahashi Y, Goto J, Ishiura H, Morishita S, Yoshimura J, Doi K, Tsuji S, Nakashima K, Kaji R, Atsuta N, Sobue G, Japanese Consortium for Amyotrophic Lateral Scleros					
Okada M, Yamashita S, Ueyama H, Ishizaki M, Maeda Y, Ando Y	Long-term effects of edaravone on survival of patients with amyotrophic lateral sclerosis.	eNeurologicalSci	11	11-14	2018
Naruse H, Ishiura H, Mitsui J, Date H, Takahashi Y, Matsukawa T, Tanaka M, Ishii A, Tamaoka A, Hokkoku K, Sonoo M, Segawa M, Ugawa Y, Doi K, Yoshimura J, Morishita S, Goto J, Tsuji S	Molecular epidemiological study of familial amyotrophic lateral sclerosis in Japanese population by whole-exome sequencing and identification of novel HNRNPA1 mutation.	Neurobiol Aging	61	255.e9-255.e16	2018
Tawara N,	Muscle-dominant wild-type	Exp Neurol	309	69-180	2018



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
Yamashita S, Kawakami K, Kurashige T, Zhang Z, Tasaki M, Yamamoto Y, Nishikami T, Doki T, Zhang X, Matsuo Y, Kimura E, Tawara A, Maeda Y, Hauschka SD, Maruyama H, Ando Y	TDP-43 expression induces myopathological changes featuring tubular aggregates and TDP-43-positive inclusions.				
Katsuno M, Sahashi K, Iguchi Y, Hashizume A	Preclinical progression of neurodegenerative diseases.	Nagoya Journal of Medical Science	80	289-298	2018
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	130	56-64	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
Inoue M, Iida A, Hayashi S, Mori-Yoshimura M, Nagaoka A, Yoshimura S, Shiraishi H, Tsujino A, Takahashi Y, Nonaka I, Hayashi YK, Noguchi S, Nishino I	Two novel VCP missense variants identified in Japanese patients with multisystem proteinopathy.	Hum Genome Var	5	9	2018
山下 賢	ALS 患者の薬物療法選択における意思決定支援 .	難病と在宅ケア	24	18-21	2018

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
熱田 直樹、 勝野 雅央	【「しびれ感」の多彩な原因とその対応】主要疾患としびれ感、その対応 ALS(筋萎縮性側索硬化症).	Clinical Neuroscience	36	451-452	2018
山田 晋一郎、 橋詰 淳、 勝野 雅央	【研修医が知っておきたい神経疾患の診断と治療】運動ニューロン疾患.	月刊レジデント	11	31-39	2018
熱田 直樹、 橋詰 淳、 祖父江 元、 勝野 雅央	神経・筋疾患に対する治療の進歩】運動ニューロン疾患.	日本内科学会雑誌	107	1477-1485	2018
山下 賢、 安東 由喜雄	封入体筋炎と自己抗体.	BRAIN and NERVE	70	449-457	2018
山下 賢	封入体筋炎における自己抗体の意義は？	週刊日本医事新報	4940	54-55	2018
Kumai Y, Samejima Y, Yamashita S, Ando Y, Orita Y, Miyamoto T, Matsubara K	Assessment of oropharyngeal swallowing dysfunction in myasthenia gravis patients presenting with difficulty in swallowing.	Auris Nasus Larynx	46	390-396	2019
Naruse H, Ishiura H, Mitsui J, Takahashi Y, Matsukawa T, Tanaka M, Doi K, Yoshimura J, Morishita S, Goto J, Toda T, Tsuji S	Burden of rare variants in causative genes for amyotrophic lateral sclerosis (ALS) accelerates age at onset of ALS.	J Neurol Neurosurg Psychiatry	90	537-542	2019
Kurisasi R, Ueyama H, Maeda Y, Sakamoto T, Nakahara K, Nakane S, Yamashita S, Ando Y, 2016 Kumamoto Earthquake PD Study Group	Impact of major earthquakes on Parkinson's disease.	J Clin Neurosci	61	130-135	2019
Ikenaka K, Atsuta N, Maeda Y, Hotta Y, Nakamura R, Kawai K, Yokoi D, Hirakawa A, Taniguchi A,	Increase of arginine dimethylation correlates with the progression and prognosis of ALS.	Neurology	92	e1868-e1877	2019

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
Morita M, Mizoguchi K, Mochizuki H, Kimura K, Katsuno M, Sobue G					
Doki T, Yamashita S, Wei FY, Hara K, Yamamoto T, Zhang Z, Zhang X, Tawara N, Hino H, Uyama E, Kurashige T, Maruyama H, Tomizawa K, Ando Y	Mitochondrial localization of PABPN1 in oculopharyngeal muscular dystrophy.	Lab Invest		in press	2019
Zhang X, Yamashita S, Hara K, Doki T, Tawara N, Ikeda T, Misumi Y, Zhang Z, Matsuo Y, Nagai M, Kurashige T, Maruyama H, Ando Y	Mutant MATR3 mouse model to explain multisystem proteinopathy.	J Pathol		in press	2019

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
山下 賢	検査、機能評価 運動ニューロン疾患で重要な機能評価はどのようなものですか？	鈴木則宏 シリーズ監修 / 青木正志 編集	運動ニューロン疾患（神経内科 Clinical Questions & Pearls）	中外医学社	東京	2017	110-116
井泉 瑠美子	多系統タンパク質症とはどういった疾患概念ですか？	鈴木則宏 シリーズ監修 / 青木正志 編集	運動ニューロン疾患（神経内科 Clinical Questions & Pearls）	中外医学社	東京	2017	60-68
山下 賢	封入体筋炎.		希少疾患用医薬品の適応拡大と事業性評価	技術情報協会	東京	2018	465-471
Yamashita S, Tawara N	Determination of cN1A autoantibodies by cell-based immunofluorescence cytochemistry.	Gunnar Houen	Methods Mol Biol	Human Press	New York	2019	89-94