

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患政策研究事業

多系統蛋白質症(MSP)患者の全国実態調査と  
診療体制構築に関する研究

令和3年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 山下 賢

令和4年(2022)年 3月

# 目 次

## I. 総括研究報告

多系統蛋白質症(MSP)患者の全国実態調査と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 脳神経内科学講座

(資料1) MSP 診断基準

(資料2) 一次調査アンケート項目

(資料3) 二次調査アンケート項目

(資料4) 診療の手引き

## II. 分担研究報告

1. 多系統蛋白質症 (MSP) 3 型 *HNRNPA1* 変異による

純粋封入体ミオパチーの病態解明 …… 38

青木 正志

東北大学大学院医学系研究科 神経内科学分野

2. MSP における運動ニューロン疾患・パーキンソニズムの症状と診断 …… 44

勝野 雅央

名古屋大学大学院医学系研究科 神経内科学

3. MSP における前頭側頭型認知症の臨床的分析と

「MSP 診療の手引き」の作成 …… 47

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

4. 骨パジェット病患者でリセドロネート治療の安全性と

治療効果の評価と文献レビューからみた多系統蛋白質症・

骨パジェット病診療の留意点 …… 49

橋本 淳

独立行政法人国立病院機構大阪南医療センター

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 …… 51

IV. 研究班会議プログラム及び抄録集 …… 56

## 厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

## 総括研究報告書

多系統蛋白質症(MSP)患者の全国実態調査と  
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脳神経内科学 准教授

**研究要旨** 多系統蛋白質症 (multisystem proteinopathy: MSP) は、骨格筋や骨、中枢神経系など多臓器に TDP-43 を中心とする蛋白凝集体を形成する遺伝性疾患である。本疾患の原因遺伝子として、*VCP* や *HNRNPA2B1*、*HNRNPA1*、*SQSTM1*、*MATR3* 変異などが報告されている。本研究の目的は、平成 29～30 年度厚労省難治性疾患等政策研究事業「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」班において確立した診断基準に基づいて全国疫学調査を行い、本邦 MSP 症例の実態を把握するとともに、適切な診断と治療の周知を目的とする「MSP 診療の手引き」を作成することである。一次調査において、47 名の MSP 患者を見出した。この内の 19 名の二次調査により、欧米と同様にミオパチー症状を呈する頻度が多いことが明らかとなった一方、前頭側頭型認知症や骨パジェット病の頻度は低く、表現型に人種差が影響する可能性や適切に診断されていない可能性が推測された。本疾患概念の更なる周知を目指し、適切な診断と治療を目的とする「MSP 診療の手引き」を作成した。今後、診断基準を含めた本疾患概念の国際的コンセンサスの獲得が必要である。

**研究分担者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名**

青木 正志 (東北大学大学院医学系研究科  
神経内科学分野 教授)  
勝野 雅央 (名古屋大学大学院医学系研究科  
神経内科学 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 特命副院長・  
脳神経内科診療部長)  
橋本 淳 (国立病院機構大阪南医療センター  
統括診療部長)

「骨パジェット病および前頭側頭型認知症を伴う封入体ミオパチー」(IBMPFD) という概念が確立した (Kimonis VE. et al., Genet Med 2000)。2004 年には IBMPFD 家系のハプロタイプ解析により、原因遺伝子として *valosin containing protein (VCP)* 遺伝子変異が同定された (Watts GD. et al., Nat Genet 2004)。2010 年にはこの *VCP* 遺伝子変異が遺伝性 ALS の原因でもあることが同定され (Johnson JO. et al., Neuron 2010)、これらの疾患群に新たに ALS が加わった。さらにこれらの疾患群は *VCP* のみならず、*HNRNPA1* や *HNRNPA2B1*、*SQSTM1*、*MATR3* 遺伝子変異によっても引き起こされ、これらを包括する疾患概念として多系統蛋白質症 (multisystem proteinopathy: MSP) という概念が提唱された (Kim HJ. et al., Nature 2013)。さらに最近では、パーキンソニズムや末梢神経障害、自律神経障害も発症する可能性が示されている。

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、診断基準も策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。さらに正確な診断に基づく疫学や自然歴の情

**A. 研究目的**

1950 年代から 80 年代にかけて、骨パジェット病 (PDB) を中心に筋強直性ジストロフィー、筋ジストロフィー、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) など種々の神経筋疾患合併する症例が報告されたが、当時はあくまでも希少な疾病の偶然の合併という認識に止まっていた。しかし 2000 年になって、PDB および前頭側頭型認知症 (FTD)、封入体ミオパチーを併せ持つ一つの疾患概念として、

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。

平成 29～30 年度厚労省難治性疾患等政策研究事業「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」班において、我々は本邦における 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 MSP の病態を再現するマウスモデルや患者 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症例に基づいた病態研究の基盤を確立した。

本研究の目的は、確定された診断基準に基づいて全国規模の疫学調査により MSP 患者の実態把握を行うとともに、適切な診断と治療の周知を目的とする「MSP 診療の手引き」を作成することである。最終的には関連学会、医療従事者、患者および国民への啓発を通して、本疾患概念の国際的コンセンサスの獲得を目指す。

## B. 研究方法

### 1) 全国疫学調査による MSP 患者の実態把握

平成 29～30 年度「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」班において作成した診断基準(資料 1)に基づいて全国疫学調査を実施するために、令和 2 年度には診断カテゴリーで Definite あるいは Probable、Possible に該当する症例数を把握し、詳細な臨床情報を収集するための一次および二次調査項目の内容を確定した(資料 2 および 3)。令和 3 年度には日本神経学会専門医を対象に一次および二次アンケート調査を実施し、全国規模の疫学調査を実施する。同意の得られた症例についてはデータベース化し、MSP 患者レジストリとして経時的な変化を追跡調査する。

### 2) 「MSP 診療の手引き」の作成

良質かつ適切な MSP 診療の確保のためには、診療ガイドラインによる診療の標準化が重要である。その前段階として、研究分担者ごとに MSP 診療の手引き草案を作成し、青木は MSP におけるミオパチーの症状と診断、勝野は MSP にお

ける運動ニューロン疾患・パーキンソニズムの症状と診断、高橋は MSP における前頭側頭型認知症の症状と診断、橋本は MSP における骨パジェット病の症状と診断、山下は MSP の概念・疫学・病態と診断基準を執筆する。2022 年 2 月 3 日開催の班会議において、最終的な手引き案を確定する。

### 3) MSP 診療提供体制の構築と病態研究の基盤整備

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、遺伝子解析が極めて重要である。令和 2～3 年度に青木および勝野は次世代シーケンサーによるエクソームシーケンスを実施し、MSP が疑われる患者に対して効率的な遺伝学的診断体制を提供するとともに、症候の多様性や重症度・進行度に寄与する遺伝学的要因の解明や新規の原因遺伝子の同定を目指す。山下および青木、勝野、高橋、橋本は筋病理や電気生理、画像診断等の専門的臨床診断体制を提供すると同時に、本患者由来のゲノム、筋生検組織、筋芽細胞、不死化リンパ球などの生体試料の収集を進め、本疾患のバイオバンクの拡充を行い、症例に基づいた病態研究の基盤整備を行う。将来的には各施設が保有する生体試料とリンクするレポジトリの構築へ展開する。

(倫理面への配慮)

本研究の実施にあたっては、承認番号ゲノム第 487 号「多系統蛋白質症(MSP)患者の全国実態調査」として、2021 年 7 月 12 日の熊本大学大学院生命科学部等ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理委員会にて承認されている。

## C. 研究結果

### 1) 全国疫学調査による MSP 患者の実態把握

日本神経学会専門医 6,235 名(2021 年 6 月時点)を対象に一次アンケート調査を実施し、2021 年 12 月 14 日時点で 1,119 名(17.9%)より回答を得た。結果、definite 12 例、probable 22 例、possible 11 例、非該当の遺伝子変異例 2 例の計 47 例の報告が得られた。

一次調査に「あり」と回答いただいた 31 名(2021 年 12 月 14 日時点)を対象とし、詳細な臨床情報を問う郵送での二次アンケート調査を

実施した。12月14日時点で19名(61.3%)より回答が得られ、definite 7例(重複2例除く)、probable 16例、possible 3例の計26例/47例(55.3%)の情報を収集した。

臨床特徴として、調査時年齢61.9歳、発症年齢50.0歳、診断時年齢56.4歳であり(図1)、診断分類はdefinite 27%、probable 62%、possible 11%であり、受療状況として主に通院が50%、他院への転院が27%、入院と通院を継続が13%、死亡が7%であった。家族内発症は81%に見られ、変異遺伝子はVCP遺伝子65%、HNRNPA1遺伝子22%、MATR3遺伝子13%であった(図2)。

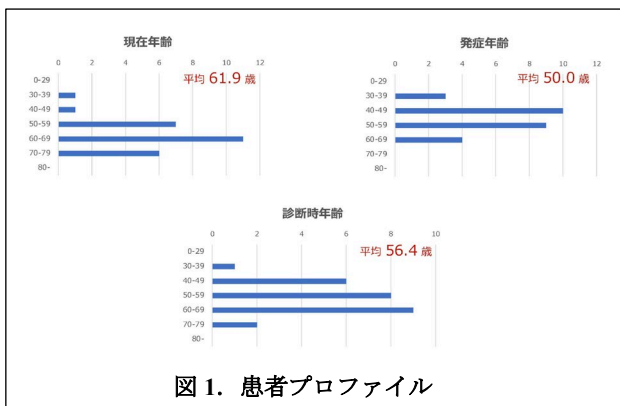


図1. 患者プロフィール

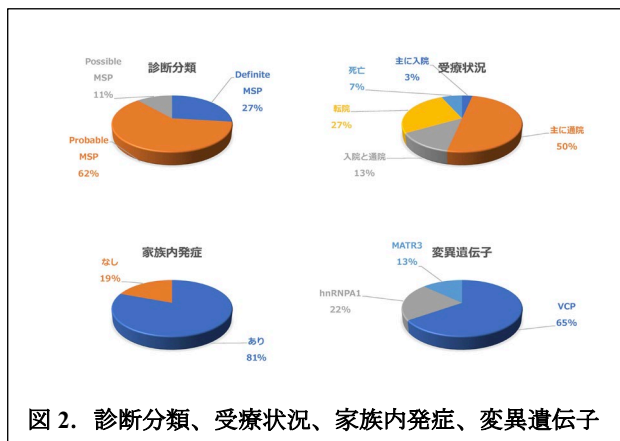


図2. 診断分類、受療状況、家族内発症、変異遺伝子

初発症状は封入体ミオパチーが73%と最も多く、次いで運動ニューロン疾患11%、前頭側頭型認知症8%、骨パジェット病8%であり、パーキンソニズムが初発のものはない。全経過中に封入体ミオパチーを発症した例は81%と最も高頻度であり、運動ニューロン疾患は27%、骨パジェット病は19%、前頭側頭型認知症は15%、パーキンソン病は4%であった(図3)。検査所見では封入体ミオパチーの存在を反映して、

血清CK値の上昇や針筋電図、筋病理所見で異常を検出する頻度が高かったが、頭部MRIや脳血流シンチで異常が検出される頻度も比較的高かった。一方、骨パジェット病を評価する血清および骨型ALPや骨X線、骨シンチ、骨病理、あるいはパーキンソン病を評価するドパミントランスポーターシンチやMIBG心筋シンチが未施行の症例が多く含まれた(図4)。

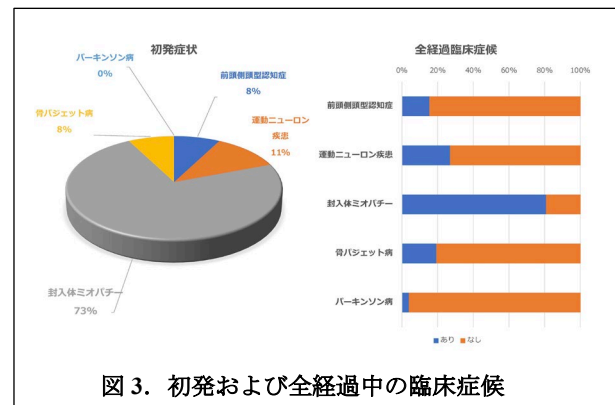


図3. 初発および全経過中の臨床症候

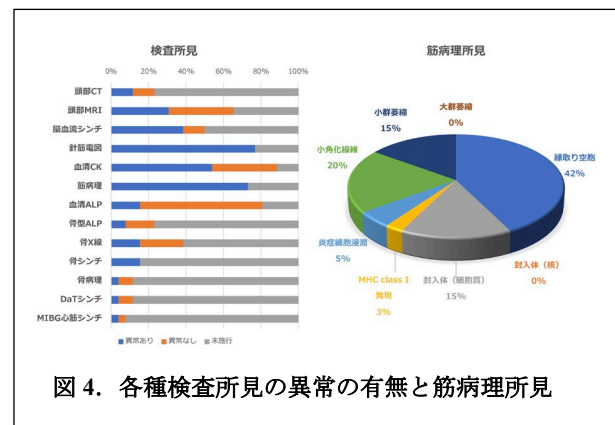


図4. 各種検査所見の異常の有無と筋病理所見

治療に関しては、封入体ミオパチーに対してリハビリなどの非薬物療法、呼吸不全に対して人工呼吸管理(TPPV)が一部の症例で行われていたが、大部分の症例は治療未介入であった。転機を筋萎縮性側索硬化症の重症度分類に基づいて評価すると、初診時では「家事・就労はおおむね可能」は38.5%、「日常生活はおおむね自立」は46.2%と比較的軽症に留まっていたが、最終診察時には「日常生活に介助を要する」が38.5%、「気管切開、非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)、人工呼吸器使用」が23.1%と重症化が確認された(図5)。

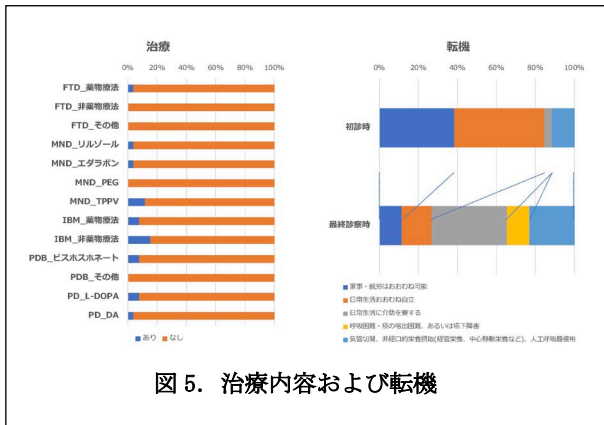


図 5. 治療内容および転機

## 2) 「MSP 診療の手引き」の作成

研究分担者ごとに MSP 診療の手引き草案を作成し、青木は MSP におけるミオパチーの症状と診断、勝野は MSP における運動ニューロン疾患・パーキンソニズムの症状と診断、高橋は MSP における前頭側頭型認知症の症状と診断、橋本は MSP における骨パジェット病の症状と診断、山下は MSP の概念・疫学・病態と診断基準を執筆した。2022年2月3日開催の班会議において、ブラッシュアップを行い、最終的な手引き案を確定した(資料4)。

## 3) MSP 診療提供体制の構築と病態研究の基盤整備

各班員において、遺伝子検査や筋・骨病理、電気生理、画像診断に基づいた専門的診断体制の整備を進めた。

山下らは、*MATR3* 変異例を新規に診断し、臨床病理学的解析を行なったところ、神経原性変化は認めず、軽度の縁取り空胞や p62 凝集線維などの筋原性変化のみを呈する一方、呼吸筋障害が進行する症例を見出した。

青木らは、MSP3 型患者骨格筋組織を用いて、その形態的特徴および遺伝子発現プロファイルを明らかにし、慢性筋原性変化、萎縮筋線維における縁取り空胞に加えて、電子顕微鏡観察では筋核不整、核と隣接する自己貪食空胞・グリコーゲン・脂肪滴蓄積を認め、核膜病理を見出した。さらに RNA-seq では 200 を超える発現変動遺伝子を認め、クラスター解析による抽出で mRNA プロセッシング・輸送、核膜に分類されることから、*HNRNPA1* 変異が RNA 代謝および核

膜機能の変容を導く可能性を示した。

勝野らは、封入体筋炎症例のメタボローム解析で 198 の代謝物質を同定し、封入体筋炎の骨格筋ではヒスタミン、糖ヌクレオチドが上昇し、カルニチン、クレアチン、ホスホクレアチンが低下すること、さらに RNA-seq 解析では封入体筋炎の骨格筋でヌクレオチド糖の代謝、グリコサミノグリカンの分解、ヒスチジン代謝が亢進していることを示し、本疾患の病態に肥満細胞とコンドロイチン硫酸が関与する可能性を明らかにした。

高橋らは、MSP における FTD に関する文献検索を踏まえて、*VCP* 変異における MSP において認知症単独で発症する例は全体のたかだか 10% 程度であり、多くは封入体ミオパチーとの合併例であることを見出した。臨床的には典型的な FTD の病像を呈し、大部分は行動障害型前頭側頭型認知症(bvFTD)の病型を呈することが多いが、意味型原発性進行性失語(svPPA)やアルツハイマー型認知症を呈する場合もあり、典型的には遂行機能障害、言語流暢性障害、アパシー、脱抑制を来し、認知症を発症した症例の平均予後は 6~7 年であることを示した。

橋本らは、2008 年に PDB に対して適応承認されたリセドロネート 17.5 mg 連日 56 日間投与に関して、市販後長期全例調査を解析し、48 週間時点までの副作用は低カルシウム血症 3.3%、胃腸障害 10.9%で入院となる重篤な副作用はないことを示した。さらに初回本剤投与の効果は、血清 ALP 高値を呈した 90% 症例中の 71% で正常化し、疼痛に関しては有痛例 40% 中の 63% で消失あるいは軽微な疼痛にまで改善した。PDB に対するリセドロネート 17.5 mg/日連日 56 日間投与は有用性に優れ、その効果を最大にするためには初回治療として行うことが大切であることを明らかにした。

## D. 考察

MSP は現在 5 型に分類されるが、その 50-75% を占めるのが *VCP* 変異による MSP1 型である。MSP1 型において最も高頻度 (90%) にみられる症状がミオパチーであり、平均 43 歳頃 (20-70 歳) に肩甲帯や腰帯などの四肢近位筋主体の筋

力低下で発症し、緩徐に進行する。生命予後を左右する症候であり、進行すると歩行不能、臥床状態、四肢麻痺となり、40-60歳代で心・呼吸不全で死に至る。本患者におけるPDBは、ミオパチーと同様に比較的若年（平均41.2歳（23-65歳））で発症する7）。脊椎、骨盤、肩甲、頭蓋骨に非対称性に骨変形が出現するが、血清ALPや骨吸収マーカーの上昇が診断に有用である。FTDは本患者の約30%にみられ、診断時年齢は55.9歳（30-86歳）、症候は行動異常型が主体であり、一部に意味性認知症を呈する例もある。さらにALSは本患者の8.6%に発症し、下肢>上肢、近位筋>遠位筋に障害が見られ、比較的緩徐に進行する症例が多く、上位運動ニューロン徴候が目立ちにくい特徴を示す。MSP1型ではさらに拡張型心筋症やパーキンソン病、脂肪肝、白内障、感覚運動性軸索障害性ニューロパチー、痙性対麻痺、括約筋障害、感音難聴など多彩な症候の合併も報告されている。

今回、我々が見出した本邦症例では、ミオパチーは81%、ALSは27%、FTDは19%、PDBは15%であり、パーキンソン病は4%に止まった。HNRNPA1変異は全例ミオパチー単独の症候を呈し、FTDやPDB、パーキンソン病の症候を呈したのはVCP変異例のみであった。諸外国の既報告と比較して、封入体ミオパチーを発症する頻度は同様に高い一方、FTDやPDBの発症頻度は低いという結果が示された。表現型に人種差が影響する可能性に加えて、症候が見落とされ適切に評価されていない可能性も推測されることから、本疾患概念の更なる周知が必要と考える。

## E. 結論

本邦における全国疫学調査において、47名のMSP患者を見出した。この内の19名の二次調査により、欧米と同様にミオパチー症状を呈する頻度が多いことが明らかとなった一方、FTDやPDBの発症頻度は低く、表現型に人種差が影響する可能性や適切に診断されていない可能性が推測され、本疾患概念の更なる周知が重要である。

## F. 健康危険情報

該当なし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Amato AA, Hanna MG, Machado PM, Badrising UA, Chinoy H, Benveniste O, Karanam AK, Wu M, Tankó LB, Schubert-Tennigkeit AA, Papanicolaou DA, Lloyd TE, Needham M, Liang C, Reardon KA, de Visser M, Ascherman DP, Barohn RJ, Dimachkie MM, Miller JAL, Kissel JT, Oskarsson B, Joyce NC, den Bergh PV, Baets J, De Bleecker JL, Karam C, David WS, Mirabella M, Nations SP, Jung HH, Pegoraro E, Maggi L, Rodolico C, Filosto M, Shaibani AI, Sivakumar K, Goyal NA, Mori-Yoshimura M, Yamashita S, Suzuki N, Aoki M, Katsuno M, Morihata H, Murata K, Nodera H, Nishino I, Romano CD, Williams VSL, Vissing J, Auberson LZ, the RESILIENT Study Extension Group: Efficacy and safety of bimagrumab in sporadic inclusion body myositis: Long-term extension of RESILIENT. *Neurology*, 96(12): e1595-e1607, 2021.
- 2) Tawara N, Yamashita S, Takamatsu K, Yamasaki Y, Mukaino A, Nakane S, Farshadyeganeh P, Ohno K, Ando Y: Efficacy of salbutamol monotherapy in slow-channel congenital myasthenic syndrome caused by a novel mutation in CHRND. *Muscle Nerve*, 63(4): E30-E32, 2021.
- 3) Yamashita S: Recent Progress in Oculopharyngeal Muscular Dystrophy. *J Clin Med* 10(7): 1375, 2021.
- 4) Tawara N, Yamashita S, Nagatoshi C, Nakajima

- M, Ichimura Y, Okiyama N, Ando Y: Anti-NXP2 antibody-positive dermatomyositis with aortic thrombus in normal aortic wall. *Rheumatology (Oxford)* 60(5): e159-e161, 2021.
- 5) Kumai Y, Miyamoto T, Matsubara K, Satoh C, Yamashita S, Orita Y: Swallowing dysfunction in myasthenia gravis patients examined with high-resolution manometry. *Auris Nasus Larynx*, 48: 1135-1139, 2021.
- 6) Tawara N, Nakane S, Kudo N, Kosaka T, Takamatsu K, Wada K, Kobayashi A, Yamashita S, Funagura N, Inoue T, Ando Y: Binasal hemianopia caused by bilateral optic perineuritis due to sarcoidosis. *eNeurologicalSci* 24: 100354, 2021.
- 7) 山下賢, 青木正志: 運動ニューロン疾患. *Clinical Neuroscience* 39: 91-94, 2021.
- 8) 山下賢: 遺伝子変異から見た多系統蛋白質症. *脳神経内科* 95: 104-111, 2021.
- 9) 山下賢: 多系統蛋白質症における前頭側頭型認知症. *Dementia Japan* 35: 295-303, 2021.
- 10) 山下賢: 筋炎・ミオパチー 封入体筋炎. In: 下畑享良, 編. *脳神経内科診断ハンドブック*. 東京: 中外医学社; 2022. p. 481-488.
2. 学会発表
- 1) Yamashita S, Hara K, Tawara N: The impact of HTLV-I infection on clinical features of inclusion body myositis. 26th International Congress of the World Muscle Society, Sept 13, 2021, Virtual
- 2) Yamashita S, Hara K, Tawara N, Ueda M: Clinical features of inclusion body myositis associated with HTLV-I infection. 第 62 回日本神経学会総会, May 19-22, 2021, 京都 (口演)
- 3) 山下賢: 封入体筋炎を取り巻く免疫学的病態. 第 39 回日本神経免疫学会学術集会, Oct 21-22, 2021, web (シンポジウム)
- 4) 山下賢: ALS に対する新規治療. 第 39 回日本神経治療学会学術集会, Oct 28-29, 2021, 三重 web (シンポジウム)
- ※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



## 資料1. MSP 診断基準

## 【MSP 診断基準】

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。

①社会的に不適切な行動、②礼儀やマナーの欠如、③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。

①他者の要求や感情に対する反応欠如、②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。

①単純動作の反復、②強迫的又は儀式的な行動、③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。

①食事嗜好の変化、②過食、飲酒、喫煙行動の増加、③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。

①アルツハイマー病、②レヴィ小体型認知症、③血管性認知症、④進行性核上性麻痺、⑤大脳皮質基底核変性症、⑥統合失調症、うつ病などの精神疾患、⑦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。

- ①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）
- ②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。
  - ①代謝性筋疾患（ミトコンドリア病、糖原病、脂質代謝異常）、②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）、③筋チャネル病（周期性四肢麻痺、ミオトニー症候群）、④筋無力症候群（重症筋無力症、先天性筋無力症候群）、⑤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）、⑥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）、⑦先天性ミオパチー（ネマリンミオパチー、中心コア病、マルチニコア病、中心核ミオパチー、筋線維型不均等症、その他）、⑧筋原線維ミオパチー、⑨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）。
  - ①骨腫瘍（原発性・転移性）
  - ②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 と Probable を対象とする。

#### 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)。

## 日本における多系統蛋白質症（multisystem proteinopathy: MSP）の

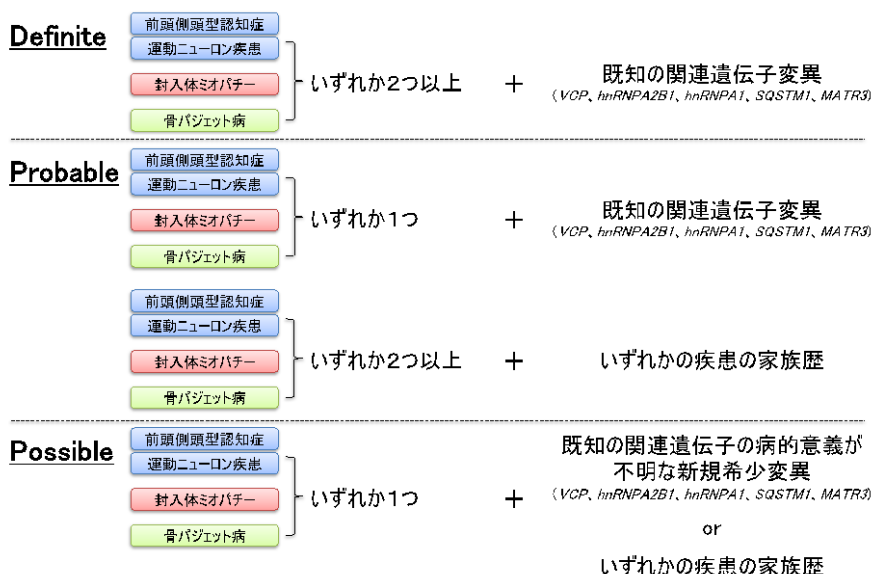
### 実態調査へご協力をお願い

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す。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」として認識されてきましたが、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ています。本研究班では調査研究目的のMSP診断基準を策定し、これをもとに前向き調査を開始しています。この調査では全国の脳神経内科専門医の先生方のご協力をおおぎ、日本でのMSPの実態を明らかにし、病態解明・治療法開発につなげたいと考えています。

お手数かと存じますが、MSPに関するアンケートにご協力をいただき、お返事賜りたく存じます。ご協力のほど、何卒よろしくお願いたします。

### MSP 診断基準

## MSP診断のカテゴリー



\* 前頭側頭型認知症、運動ニューロン疾患、封入体ミオパチー、骨パジェット病の診断基準の詳細についてはウェブサイトをご確認ください (<https://www2.kuh.kumamoto-u.ac.jp/msp/activities.html>、QRコード参照)。

\* 本診断基準ではカテゴリーに区分されており、いずれか2つ以上と既知の変異を有するものを Definite、いずれか1つと既知の変異を有するもの、あるいはいずれか2つ以上と家族歴を有するものを Probable、いずれか1つと新規希少変異あるいは家族歴を有するものを Possible と定めています。

\* 上記の Definite、もしくは Probable、Possible についてお答えください。

\* お忙しい中、恐縮ですが○年○月○日までにご投函いただけると幸いです。

## 多系統蛋白質症（multisystem proteinopathy: MSP）の一次調査

記載年月日：2021年 月 日

貴施設名： \_\_\_\_\_

貴診療科名： \_\_\_\_\_

御回答医師名： \_\_\_\_\_

① 多系統蛋白質症（MSP）の診断基準の definite を満たす症例

1. なし      2. あり → \_\_\_\_\_ 例

② 多系統蛋白質症（MSP）の診断基準の probable を満たす症例

1. なし      2. あり → \_\_\_\_\_ 例

③ 多系統蛋白質症（MSP）の診断基準の possible を満たす症例

1. なし      2. あり → \_\_\_\_\_ 例

④ ①～③以外で既知の関連遺伝子（VCP, hnRNPA2B1, hnRNPA1, SQSTM1, MATR3）の変異を有する症例

1. なし      2. あり → \_\_\_\_\_ 例

### 記入上の注意

1. 貴診療科における2016～2020年5年間の上記疾患患者数についてご記入下さい。
2. 全国有病患者数の推計を行いますので、該当患者のない場合でも「1. なし」に○をつけ、ご返送ください。
3. 後日、各症例について第二次調査を行いますので、ご協力ください。

○年○月○日までにご返送いただければ幸いです。

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業  
多系統蛋白質症（MSP）患者の全国実態調査と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 脳神経内科学講座内

〒860-8556 熊本県熊本市中央区本荘 1-1-1

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

e-mail : y-stsh@kumamoto-u.ac.jp



多系統蛋白質症(MSP)全国疫学調査個人票(二次調査)

	4. 骨パジェット病 初発年齢: 部位:	a. なし ( )歳 ① 頭蓋骨 ② 脊椎 ③ 骨盤 ④ 大腿骨 ⑤ 脛骨 ⑥ その他( )	b. あり(以下に回答)	c. 不明
	5. パーキンソン病 初発年齢: 症状:	a. なし ( )歳 ① 筋強剛 ② 姿勢反射障害 ③ 振戦 ④ 無動・寡動 ⑤ 歩行異常 ⑥ その他( )	b. あり(以下に回答)	c. 不明
	6. その他(病名: 初発年齢: 初発症状・部位:	( ) ( )歳 ( )	a. なし b. あり(以下に回答)	c. 不明
	7. その他(病名: 初発年齢: 初発症状・部位:	( ) ( )歳 ( )	a. なし b. あり(以下に回答)	c. 不明
検査所見	1. 頭部CT異常 萎縮部位:	a. なし ① 前頭葉 ② 側頭葉 ③ その他( )	b. あり(以下を選択)	c. 未検査 d. 不明
	2. 頭部MRI異常 萎縮部位:	a. なし ① 前頭葉 ② 側頭葉 ③ その他( )	b. あり(以下を選択)	c. 未検査 d. 不明
	3. 脳血流シンチ 血流低下部位:	a. なし ① 前頭葉 ② 側頭葉 ③ その他( )	b. あり(以下を選択)	c. 未検査 d. 不明
	4. 針筋電図異常 進行性脱神経: 慢性脱神経: 筋原性変化:	a. なし ① 脳神経領域 ② 頸髄領域 ③ 胸髄領域 ④ 腰仙髄領域 ① 脳神経領域 ② 頸髄領域 ③ 胸髄領域 ④ 腰仙髄領域 ① 脳神経領域 ② 頸髄領域 ③ 胸髄領域 ④ 腰仙髄領域	b. あり(以下を選択)	c. 未検査 d. 不明
	5. 血清CK高値	a. なし b. あり(検査値: )	c. 未検査 d. 不明	
	6. 筋病理異常 生検部位: 異常所見:	a. なし ① 三角筋 ② 上腕二頭筋 ③ 大腿四頭筋 ④ その他( 筋) ① 縁取り空胞 ② 封入体(電顕)([ ]核・[ ]細胞質:観察された部位に○) ③ 封入体(免染)([ ]核・[ ]細胞質:観察された部位に○) ④ MHC class I 発現 ⑤ 炎症細胞浸潤 ⑥ 神経原性変化([ ]小角化線維・[ ]小群萎縮・[ ]大群萎縮) ⑦ その他の所見( )	b. あり(以下を選択)	c. 未検査 d. 不明
	7. 血清ALP高値	a. なし b. あり(検査値: )	c. 未検査 d. 不明	
	8. 骨型ALP高値	a. なし b. あり(検査値: )	c. 未検査 d. 不明	
	9. 骨X線異常 所見: 部位:	a. なし ① 骨肥厚 ② 骨変形 ③ 骨吸収像 ④ 骨硬化像 ① 頭蓋骨 ② 脊椎 ③ 骨盤 ④ 大腿骨 ⑤ 脛骨 ⑥ その他	b. あり(以下を選択)	c. 未検査 d. 不明
	10. 骨シンチグラ フィー異常 部位:	a. なし ① 頭蓋骨 ② 脊椎 ③ 骨盤 ④ 大腿骨 ⑤ 脛骨 ⑥ その他	b. あり(以下を選択)	c. 未検査 d. 不明
	11. 骨病理異常 所見: 部位:	a. なし ① 骨吸収像 ② 骨新生像 ① 頭蓋骨 ② 脊椎 ③ 骨盤 ④ 大腿骨 ⑤ 脛骨 ⑥ その他	b. あり(以下を選択)	c. 未検査 d. 不明
	12. ドパミントラ ンスポーターシ ンチ異常 所見:	a. なし 部位: ① 右被殻 ② 右尾状核 ③ 左被殻 ④ 左尾状核 右SBR( ), 左SBR( )	b. 集積低下あり(以下を記載)	c. 未検査 d. 不明
	13. MIBG心筋シ ンチ異常 所見:	a. なし 初期H/M比( ), 後期H/M比( ), 洗い出し率( )	b. 集積低下あり(以下を記載)	c. 未検査 d. 不明
遺伝子検査	1. VCP変異	a. なし b. あり(変異: )	c. 未検査 d. 不明	

多系統蛋白質症(MSP)全国疫学調査個人票(二次調査)

	2. hnRNP A2B1変異 a. なし b. あり(変異: ) c. 未検査 d. 不明
	3. hnRNP A1変異 a. なし b. あり(変異: ) c. 未検査 d. 不明
	4. SQSTM1変異 a. なし b. あり(変異: ) c. 未検査 d. 不明
	5. MATR3変異 a. なし b. あり(変異: ) c. 未検査 d. 不明
	6. その他 (遺伝子: 変異: )
治療	1. 前頭側頭型認知症 治療法: a. なし b. あり(以下に回答) c. 不明 ① 薬物療法( ) ② 非薬物療法( ) ③ その他( )
	2. 運動ニューロン疾患 治療法: a. なし b. あり(以下を選択) c. 不明 ① リルゾール ② エダラボン ③ 胃瘻 ④ 人工呼吸管理 ⑤ その他( )
	3. 封入体ミオパチー 治療法: a. なし b. あり(以下に回答) c. 不明 ① 薬物療法( ) ② 非薬物療法( ) ③ その他( )
	4. 骨パジェット病 治療法: a. なし b. あり(以下を選択) c. 不明 ① ビスホスホネート系製剤( ) ② その他( )
	5. パーキンソン病 治療法: a. なし b. あり(以下に回答) c. 不明 ① L-DOPA 治療効果: a. なし b. あり ② ドパミン受容体作動薬 治療効果: a. なし b. あり ③ その他( ) 治療効果: a. なし b. あり ④ その他( ) 治療効果: a. なし b. あり ⑤ その他( ) 治療効果: a. なし b. あり
	6. その他(病名: ) a. なし b. あり(以下に回答) c. 不明 治療法: ( )
	7. その他(病名: ) a. なし b. あり(以下に回答) c. 不明 治療法: ( )
転帰	重症度 (初診診察時) 1. 家事・就労はおおむね可能 2. 家事・就労は困難だが、日常生活(身の回りのこと)はおおむね自立 3. 自力で食事、排泄、移動のいずれか一つ以上ができず、日常生活に介助を要する 4. 呼吸困難・痰の喀出困難、あるいは嚥下障害がある 5. 気管切開、非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)、人工呼吸器使用
	重症度 (最終診察時) 1. 家事・就労はおおむね可能 2. 家事・就労は困難だが、日常生活(身の回りのこと)はおおむね自立 3. 自力で食事、排泄、移動のいずれか一つ以上ができず、日常生活に介助を要する 4. 呼吸困難・痰の喀出困難、あるいは嚥下障害がある 5. 気管切開、非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)、人工呼吸器使用



# 多系統蛋白質症（MSP）診療の手引き

編集

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業  
多系統蛋白質症(MSP)患者の全国実態調査と診療体制構築に関する研究 班

協力

一般社団法人 日本神経学会（予定）

日本神経学会

多系統蛋白質症 (MSP) 診療の手引き 作成委員会

委員長

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業

「多系統蛋白質症(MSP)患者の全国実態調査と診療体制構築に関する研究」班 研究代表者

熊本大学大学院生命科学研究部脳神経内科学 准教授 山下 賢

委員

青木 正志 東北大学大学院医学系研究科 神経内科学分野

勝野 雅央 名古屋大学大学院医学系研究科 神経内科学

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

橋本 淳 国立病院機構大阪南医療センター

編集協力者

割田 仁 東北大学病院 脳神経内科

井泉 瑠美子 東北大学病院 脳神経内科

池田 謙輔 東北大学病院 脳神経内科

鈴木 直輝 東北大学病院 脳神経内科

\* 開示すべき利益相反は存在しない

## 目次

1. 疾患概念
2. 疫学・病態
3. MSP におけるミオパチーの症状と診断
4. MSP における前頭側頭型認知症の症状と診断
5. MSP における運動ニューロン疾患・パーキンソニズムの症状と診断
6. MSP における骨パジェット病の症状と診断
7. 診断基準とカテゴリー

## 1. 疾患概念

多系統蛋白質症 (multisystem proteinopathy: MSP) の疾患概念は、1950 年代以降、骨代謝回転の異常亢進により骨の変形を呈する骨パジェット病 (PDB) に筋強直性ジストロフィー、筋ジストロフィー、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) など種々の神経筋疾患を合併する症例の報告に端を発する。2000 年になり、PDB および FTD、封入体ミオパチーを併せ持つ「骨パジェット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) という疾患概念が確立した<sup>1)</sup>。2004 年に報告された本家系のハプロタイプ解析により、*valosin containing protein (VCP)* 遺伝子変異が原因として同定された<sup>2)</sup>。2010 年には VCP 遺伝子変異により遺伝性 ALS も発症しうることが見出され<sup>3)</sup>、本疾患スペクトラムに ALS が含まれた。さらに本疾患スペクトラムは VCP のみならず、HNRNPA1 や HNRNPA2B1、SQSTM1、MATR3 遺伝子変異によっても引き起こされ、これらを含む疾患概念として MSP が提唱された<sup>4, 5)</sup>。最近では、パーキンソニズムや末梢神経障害、自律神経障害も発症する可能性が示されている。MSP の主要症候は FTD および封入体ミオパチー、ALS、PDB であるが、これらは障害臓器が異なるものの組織中に異常蛋白が蓄積するという共通点が見出されている。

Taylorら<sup>5)</sup>は、原因遺伝子ごとに MSP を 5 つのタイプに分類している。原因遺伝子がコードする蛋白の機能は、ユビキチン関連蛋白分解と RNA 結合蛋白に大別される。しかし神経筋変性疾患の発症に関わる RNA 結合蛋白は続々と見出されており、これらが関与する病態も将来的に MSP に含まれ、本疾患概念がさらに拡大する可能性がある。

## 2. 疫学・病態

日本神経学会専門医 6,235 名(2021 年 6 月時点)を対象に一次アンケート調査を実施し、下記の診断基準で definite もしくは probable、possible、非該当の遺伝子変異例の症例「あり」と回答いただいた専門医を対象とし、詳細な臨床情報を問う郵送での二次アンケート調査を実施した。一次調査において 31 名の専門医より症例「あり」と回答いただいた。これらの専門医を対象とし、二次アンケート調査を実施したところ、19 名(61.3%)より回答が得られ、definite 7 例(重複 2 例除く)、probable 16 例、possible 3 例の計 26 例/47 例(55.3%)の情報を収集した。臨床特徴として、調査時年齢 61.9 歳、発症年齢 50.0 歳、診断時年齢 56.4 歳であり、診断分類は definite 27%、probable 62%、possible 11%であり、受療状況として主に通院が 50%、他院への転院が 27%、入院と通院を継続が 13%、死亡が 7%であった。家族内発症は 81%に見られ、変異遺伝子は VCP 遺伝子 65%、hnRNPA1 遺伝子 22%、MATR3 遺伝子 13%であった。初発症状は封入体ミオパチーが 73%と最も多く、次いで運動ニューロン疾患 11%、前頭側頭型認知症 8%、骨パジェット病 8%であり、パーキンソニズムが初発のものはなかった。全経過中に封入体ミオパチーを発症した例は 81%と最も高頻度であり、運動ニューロン疾患は 27%、骨パジェット病は 19%、前頭側頭型認知症は 15%、パーキンソン病は 4%であった。検査所見では封入体ミオパチーの存在を反映して、血清 CK 値の上昇や針筋電図、筋病理所見で異常を検出する頻度が高かったが、頭部 MRI や脳血流シンチで異常が検出される頻度も比較的高かった。一方、骨パジェット病を評価しうる血清および骨型

ALP や骨 X 線、骨シンチ、骨病理、あるいはパーキンソン病を評価するドパミントランスポーターシンチや MIBG 心筋シンチが未施行の症例が多く含まれた。治療に関しては、封入体ミオパチーに対してリハビリなどの非薬物療法、呼吸不全に対して人工呼吸管理 (TPPV) が一部の症例で行われていたが、大部分の症例は治療未介入であった。転機を筋萎縮性側索硬化症の重症度分類に基づいて評価すると、初診時では「家事・就労はおおむね可能」は 38.5%、「日常生活はおおむね自立」は 46.2%と比較的軽症に留まっていたが、最終診察時には「日常生活に介助を要する」が 38.5%、「気管切開、非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)、人工呼吸器使用」が 23.1%と重症化が確認された。

## 文献

1. Kimonis VE, Kovach MJ, Waggoner B, et al. Clinical and molecular studies in a unique family with autosomal dominant limb-girdle muscular dystrophy and Paget disease of bone. *Genet Med* 2: 232-241, 2000
2. Watts GD, Wymer J, Kovach MJ, et al. Inclusion body myopathy associated with Paget disease of bone and frontotemporal dementia is caused by mutant valosin-containing protein. *Nat Genet* 36: 377-381, 2004
3. Johnson JO, Mandrioli J, Benatar M, et al. Exome sequencing reveals VCP mutations as a cause of familial ALS. *Neuron* 68: 857-864, 2010
4. Kim HJ, Kim NC, Wang YD, et al. Mutations in prion-like domains in hnRNPA2B1 and hnRNPA1 cause multisystem proteinopathy and ALS. *Nature* 495: 467-473, 2013
5. Taylor JP. Multisystem proteinopathy: intersecting genetics in muscle, bone, and brain degeneration. *Neurology* 85: 658-660, 2015

### 3. MSP における ミオパチーの症状と診断

#### 1) ミオパチーを呈する MSP の疫学・臨床症状

多系統蛋白質症 (multisystem proteinopathy: MSP) がとり得る 4 つの表現型のなかで、封入体ミオパチー (inclusion body myopathy: IBM) は病理学的に縁取り空胞 (rimmed vacuole: RV) がめだち細胞質内/核内に封入体を特徴とする骨格筋病態である。IBM は一疾患単位ではなく、孤発性封入体筋炎 (sporadic inclusion body myositis: sIBM) とは異なる点に注意を要する。IBM は MSP で最多の表現型であるが、その疫学は不明である。国内外の報告例をみると、VCP 変異による MSP1 が MSP の中でもっとも高頻度で、MSP1 の約 9 割がミオパチーを呈する点は国内外で共通する可能性がある<sup>1,2)</sup>。さらに、純粋 IBM を呈する例が MSP1、3~5 (6?) で報告されている<sup>3-10)</sup> (表 1)。日本人 IBM-MSP 家系は MSP1、3、5 の報告があり<sup>4,8)</sup>、MSP1 が最多となっている<sup>11,12)</sup>。

病型により異なるが、筋力低下・筋萎縮は下肢近位・腰部部優位のほか、下肢遠位優位、あるいは頸部・体幹優位な分布をとり得る (表 1)。後者では頸下がり (dropped head) を呈することがある。翼状肩甲は MSP1 で比較的高頻度に、また他の MSP でもみることがある。一方、MSP5 では手 (指) 伸筋群に障害が目立ったり、鼻声・嘔声や固形物の嚥下障害で発症する例がみられ、特徴的である<sup>7)</sup>。MSP1 と MSP6 では眼瞼下垂などの顔面筋罹患もあり得る<sup>10,13)</sup>。さらに MSP3、5 には労作後筋痛の報告もある。MSP1 と MSP5 では呼吸筋障害の報告があり、とくに MSP1 進行期の心筋障害 (心拡張障害)<sup>14)</sup>は予後に大きく関わる点で重要である。経過中 ALS/FTD、PDB を合併する可能性があることから、経時的な評価を要する。

#### 2) MSP におけるミオパチーの検査と診断

現病歴・家族歴と神経学的所見から本症を疑い、診断に有用な補助検査をおこなう。血清 CK は正常~軽度上昇にとどまることが多い。針筋電図では運動単位電位の筋原性変化 (早期動員、振幅低下と持続時間短縮) を主体とし、さらに自発活動 (線維自発電位や陽性鋭波) を認めることが多い。MSP1、5 (6?) では慢性神経原性変化が混じり得るほか、MSP1、3、4 型にミオトニー (様) 放電の報告がある。例外的に MSP5 の一部で軸索型の感覚運動性末梢神経障害の合併が報告されているが、概して MSP の神経伝導検査は正常である。さらに適応あれば嚥下・呼吸機能検査、心エコー検査<sup>14)</sup>をおこなう。

単純 CT によって罹患筋の分布、萎縮の程度、低吸収域の混じる骨格筋に脂肪置換が示唆される。単純 MRI では脂肪置換した罹患筋が T1 高信号となる。これら罹患筋の選択性が病型ごとに記されているもの<sup>15)</sup>、病期によって異なるため未確立である (表 1)。

続いて適応あれば骨格筋生検を実施する。MSP1~5 (6?) の共通する筋病理所見は、RV を伴う慢性筋原性変化 (大小不同、内在核の増加) であり、これに軽度の神経原性変化 (小群萎縮、小角化線維、濃縮核集塊、筋線維タイプ群化など) が混じることが多い<sup>4-11)</sup>。RV は萎縮線維に多くみられるが、まれにこれを欠く。しかし原則として形態的に正常な筋線維における炎症細胞浸潤や主要組織適合抗原クラス I の発現は認めない。MSP1、4~5 (6?) では壊死・再生線維や分葉線維を合

む軽微なジストロフィー様変化の報告もある<sup>5,6,11,16</sup>。

以上の一般筋病理所見に加え、電子顕微鏡では核あるいは細胞質に小管状フィラメント様封入体 (tubulofilamentous inclusion) を認める。MSP3、MSP5 では核膜の異常嵌入像が報告されている<sup>4,7</sup>。また、免疫組織化学では transactive response DNA-binding protein 43 kDa (TDP-43) をはじめとする RNA 結合タンパクおよびタンパク分解系マーカー (ユビキチン、p62/sequestosome-1) 陽性の細胞質内封入体を確認できる。これら凝集する異常タンパクは病型ごとに違いがみられ、原因遺伝子産物が単独あるいは TDP-43 と共に凝集したり、筋核から脱失したりする像が認められる (表 1)。MSP1 では VCP 陽性の核内・細胞質内封入体が特徴的である。

以上のような陽性所見のみならず、他の筋疾患 (sIBM、代謝性・内分泌性・炎症性・薬剤性・先天性ミオパチー、筋原線維ミオパチー、遠位型ミオパチー) を除外することで、臨床的に診断する (診断基準の項を参照)。とくに sIBM との鑑別は重要で、病初期に MSP で臨床的に手指屈筋群や大腿四頭筋が冒される例は報告がなく、筋内鞘への単核球浸潤を示す sIBM とは骨格筋病理所見も異なる<sup>21</sup>。

なお、MSP1~5 (6?) は研究室レベルで遺伝学的検査をおこなうことが可能である。

病型	MSP1	MSP2	MSP3	MSP4	MSP5	MSP6? [注]
原因遺伝子	VCP	HNRNPA2B 1	HNRNPA1	SQSTM1	MATR3	ANXA11
発症年齢(歳)	30~50代	n.d.	30~50代	40~50代	30~50代	50~60代
初発症状	下垂足, 起立歩行困難	n.d.	起立・歩行困難	下垂足, 起立歩行困難	下垂足, 歩行困難	歩行困難
初発部位	下肢遠位筋 もしくは四肢近位筋	n.d.	下肢近位筋 もしくは腰部筋	下肢遠位筋 もしくは四肢近位筋	下肢遠位筋 もしくは四肢近位筋	下肢近位筋
筋力低下・筋萎縮の分布	非対称性あるいは対称性 四肢近位~腰部 優位 または頸部・体幹優位 あるいは下肢遠位優位	n.d.	ほぼ対称性	非対称性	非対称性あるいは対称性	対称性
障害されやすい他筋	手内筋	n.d.	腹壁筋群	両下垂足, 非対称性に両上肢近位筋	手(指)伸筋群 とくに示指伸筋	頸部・体幹筋
構音障害	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	鼻声, 嚔声	(+)
嚥下障害	(+) まれに初発症状	n.d.	n.d.	n.d.	(+) 固形物	(+)
翼状肩甲	(+) 比較的高頻度	n.d.	(+) 全例ではない	(+) 全例ではない	(+) 全例ではない	(+) 全例ではない
呼吸筋障害	(+) とくに進行期	n.d.	n.d.	n.d.	(+)	n.d.



心筋障害	(+) 拡張障害 とくにPDB合併例	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
血清CK	正常～軽度上昇 (正常上限の5～6倍まで)	n.d.	正常～軽度上昇 (正常上限の2倍まで)	n.d.	正常～軽度上昇	正常～軽度上昇
針筋電図	筋原性+自発活動 ときに神経原性変化 混在	n.d.	筋原性 ときに自発活動	筋原性+慢性神経 原性	筋原性+慢性神経 原性	筋原性+慢性神経 原性 ときに自発活動
CT・MRIで脂肪置換 所見	(+)	n.d.	(+)	(+)	(+)	(+)
異常の目立つ筋群	ヒラメ筋・腓腹筋	n.d.	大腿二頭筋, ヒラメ 筋, 腓腹筋内側 頭, 前脛骨筋 そして大腿二頭筋	大殿筋, 内側・中間 広筋, 大内転筋, ヒ ラメ筋, 前脛骨筋, そして大腿二頭筋	腓腹筋, ヒラメ筋 大腿二頭筋, 半膜 様筋, 小殿筋, 胸 椎レベルの傍脊柱筋	上腕二頭筋 半腱様筋, 半膜様 筋 腓腹筋内側頭
生検骨格筋病理 RVを伴う筋原性変 化	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
神経原性変化の混 在	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
その他の病理所見	cytoplasmic body, type 2C線 維増加, COX欠損 線維の報告		筋原線維の乱れ, Z-band streaming	筋核・衛星細胞核膜 の異常嵌入, 筋核 周囲のサルコメア欠失		まれに壊死線維

TDP-43・Ub・p62 陽性細胞質内封入 体	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
その他の免疫組織化 学所見	VCP 陽性細胞質内・ 核内封入体	一部筋核 TDP-43, hnRNPA2B1 脱失	一部筋核 TDP- 43, hnRNPA1 脱 失	LC3, リン酸化ニュー ロフィラメント重鎖陽 性細胞質内封入体	一部筋核 matrin-3 脱失 (認めない報告 あり)	annexin A11 陽性 細胞質内封入体
既報の表現型	ALS/FTD 合併, PDB 合併 (約半 数), HSP CMT type 2Y, parkinsonism, 1-3, 11-14, 16- 18.	ALS/FTD 合 併, PDB 合 併, 純粋 性/孤発性 ALS PDB, FXTAS	PDB 合併, 純粋 IBM, MPD3, 家族 性/孤発性 ALS [注] FTD の報告は ない	純粋 PDB	VCPDM/MPD2	ALS/FTD 合併
参考文献	1, 19, 20.	1, 19, 20.	1, 4, 5, 19.	1, 6.	1, 7, 8, 9, 15.	10.

**表 1. MSP におけるミオパチーの特徴。** [注]病型名として未確定。ALS: amyotrophic lateral sclerosis, CK: creatine kinase, CMT: Charcot-Marie-Tooth disease, FET: fused in sarcoma, TATA-binding protein-associated factor 2N, and Ewing sarcoma breakpoint region 1, FTD: frontotemporal dementia, FXTAS: fragile X-associated tremor/ataxia syndrome, HSP: hereditary spastic paraplegia, IBM: inclusion body myopathy, MPD: myopathy, distal, n.d.: not described, PDB: Paget disease of bone, RV: rimmed vacuole, Ub: ubiquitin, VCPDM: vocal cord and pharyngeal weakness with distal myopathy

## 文献

1. Korb MK, Kimonis VE, Mozaffar T. Multisystem proteinopathy: Where myopathy and motor neuron disease converge. *Muscle Nerve*. 2021;63(4):442-54.
2. Evangelista T, Weihl CC, Kimonis V, Lochmuller H, Consortium VCPrd. 215th ENMC International Workshop VCP-related multi-system proteinopathy (IBMPFD) 13-15 November 2015, Heemskerk, The Netherlands. *Neuromuscul Disord*. 2016;26(8):535-47.
3. Ikenaga C, Findlay AR, Seiffert M, Peck A, Peck N, Johnson NE, et al. Phenotypic diversity in an international Cure VCP Disease registry. *Orphanet J Rare Dis*. 2020;15(1):267.
4. Izumi R, Warita H, Niihori T, Takahashi T, Tateyama M, Suzuki N, et al. Isolated inclusion body myopathy caused by a multisystem proteinopathy-linked hnRNPA1 mutation. *Neurol Genet*. 2015;1(3):e23.
5. Hackman P, Rusanen SM, Johari M, Vihola A, Jonson PH, Sarparanta J, et al. Dominant Distal Myopathy 3 (MPD3) Caused by a Deletion in the HNRNPA1 Gene. *Neurol Genet*. 2021;7(6):e632.
6. Bucelli RC, Arhzaouy K, Pestronk A, Pittman SK, Rojas L, Sue CM, et al. SQSTM1 splice site mutation in distal myopathy with rimmed vacuoles. *Neurology*. 2015;85(8):665-74.
7. Muller TJ, Kraya T, Stoltenburg-Didinger G, Hanisch F, Kornhuber M, Stoevesandt D, et al. Phenotype of matrin-3-related distal myopathy in 16 German patients. *Ann Neurol*. 2014;76(5):669-80.
8. Yamashita S, Mori A, Nishida Y, Kurisaki R, Tawara N, Nishikami T, et al. Clinicopathological features of the first Asian family having vocal cord and pharyngeal weakness with distal myopathy due to a MATR3 mutation. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2015;41(3):391-8.
9. Cavalli M, Cardani R, Renna LV, Toffetti M, Villa L, Meola G. First Family of MATR3-Related Distal Myopathy From Italy: The Role of Muscle Biopsy in the Diagnosis and Characterization of a Still Poorly Understood Disease. *Front Neurol*. 2021;12:715386.
10. Leoni TB, Gonzalez-Salazar C, Rezende TJR, Hernandez ALC, Mattos AHB, Coimbra Neto AR, et al. A Novel Multisystem Proteinopathy Caused by a Missense ANXA11 Variant. *Ann Neurol*. 2021;90(2):239-52.

11. Shi Z, Hayashi YK, Mitsuhashi S, Goto K, Kaneda D, Choi YC, et al. Characterization of the Asian myopathy patients with VCP mutations. *Eur J Neurol.* 2012;19(3):501-9.
12. Inoue M, Iida A, Hayashi S, Mori-Yoshimura M, Nagaoka A, Yoshimura S, et al. Two novel VCP missense variants identified in Japanese patients with multisystem proteinopathy. *Hum Genome Var.* 2018;5:9.
13. Guo X, Zhao Z, Shen H, Qi B, Li N, Hu J. VCP myopathy: A family with unusual clinical manifestations. *Muscle Nerve.* 2019;59(3):365-9.
14. Wang SC, Smith CD, Lombardo DM, Kimonis V. Characteristics of VCP mutation-associated cardiomyopathy. *Neuromuscul Disord.* 2021;31(8):701-5.
15. Mensch A, Kraya T, Koester F, Muller T, Stoevesandt D, Zierz S. Whole-body muscle MRI of patients with MATR3-associated distal myopathy reveals a distinct pattern of muscular involvement and highlights the value of whole-body examination. *J Neurol.* 2020;267(8):2408-20.
16. Al-Tahan S, Al-Obeidi E, Yoshioka H, Lakatos A, Weiss L, Grafe M, et al. Novel valosin-containing protein mutations associated with multisystem proteinopathy. *Neuromuscul Disord.* 2018;28(6):491-501.
17. Watts GD, Wymer J, Kovach MJ, Mehta SG, Mumm S, Darvish D, et al. Inclusion body myopathy associated with Paget disease of bone and frontotemporal dementia is caused by mutant valosin-containing protein. *Nat Genet.* 2004;36(4):377-81.
18. Watts GD, Thomasova D, Ramdeen SK, Fulchiero EC, Mehta SG, Drachman DA, et al. Novel VCP mutations in inclusion body myopathy associated with Paget disease of bone and frontotemporal dementia. *Clin Genet.* 2007;72(5):420-6.
19. Kim HJ, Kim NC, Wang YD, Scarborough EA, Moore J, Diaz Z, et al. Mutations in prion-like domains in hnRNPA2B1 and hnRNPA1 cause multisystem proteinopathy and ALS. *Nature.* 2013;495(7442):467-73.
20. Kottlors M, Moske-Eick O, Huebner A, Krause S, Mueller K, Kress W, et al. Late-onset autosomal dominant limb girdle muscular dystrophy and Paget's disease of bone unlinked to the VCP gene locus. *J Neurol Sci.* 2010;291(1-2):79-85.
21. 難治性疾患等政策研究事業 希少難治性筋疾患に関する調査研究班・封入体筋炎分科会編. 日本神経学会. 封入体筋炎 診療の手引き. 2017年.

## 4. MSP における前頭側頭型認知症の症状と診断

### 1) 診断のポイント

- ①封入体筋炎あるいは骨 Paget 病の経過中に前頭側頭型認知症を呈してきた場合、あるいは中年以降に発症する前頭側頭型認知症の患者において封入体筋炎あるいは骨 Paget 病の家族歴があった場合、MSP を疑い遺伝子検査を行う。
- ②MSP における前頭側頭型認知症の臨床的特徴としては、行動障害型前頭側頭型認知症 (bvFTD) を呈することが多い。遂行機能障害、言語流暢性障害、無関心、脱抑制が典型的な症状である。意味型原発性進行性失語(svPPA)を呈する場合もある。
- ③遺伝子検査を行う際には、VCP の解析を優先的に行い、陰性だった場合には他の遺伝子 (HNRNP2A1、HNRNPA1、SQSTM1、MATR3) の解析を行う。

### 2) 解説

MSP の 50~75% が VCP mutation であり<sup>1)</sup>、他の遺伝子 [HNRNPA2B1(MSP2)、HNRNPA1(MSP3)、SQSTM1(MSP4)、MATR3(MSP5)] は稀である<sup>2)</sup>。FTD 全体の中では VCP の変異頻度は 2% 以下である<sup>3)</sup>。

VCP 変異発症例 187 例の分析ではミオパチーは 90%、Paget 病は 40%、FTD は 30% に認められた。発症年齢は平均 56 歳 (30 歳~86 歳) であり、ミオパチー (平均 43 歳) や Paget 病 (平均 42 歳) より高齢発症であるが、FTD 全体としては若年発症である傾向があった<sup>4)</sup>。IBM、PDB、FTD は様々な組み合わせで認められたが、3 つ全てを合併したのは 10% であった。FTD を呈した症例の中で、IBM との合併が全体の 16%、PDB との合併が 1%、FTD 単独が 3% であった (図 1)。すなわち VCP 変異による FTD において IBMPFD が 1/3 であり、IBMPFD を含めた IBM 合併例が約 90%、IBMPFD を含めた PDB 合併例が約 40%、FTD 単独は 10% であった。一方、VCP レジストリ 59 例において、認知症を呈した症例は 8 例 (13%) であり、IBMPFD が 2 例 (3%)、IBM との合併例が 5 例 (8%)、認知症単独は 1 例 (2%) であった。これらの分析より、VCP 変異における MSP において認知症単独で発症する例は全体のたかだか 10% 程度であり、多くは IBM との合併例であることが分かる。

臨床的には典型的な FTD の病像を呈し、大部分は行動障害型前頭側頭型認知症 (bvFTD) の病型を呈することが多いが、意味型原発性進行性失語 (svPPA) やアルツハイマー型認知症を呈する場合もある<sup>5)</sup>。典型的には遂行機能障害、言語流暢性障害、アパシー、脱抑制を来す<sup>6)</sup>。認知症を発症した症例の平均予後は 6~7 年である<sup>5)</sup>。

図 1. VCP 変異発症例 187 例における病型別内訳

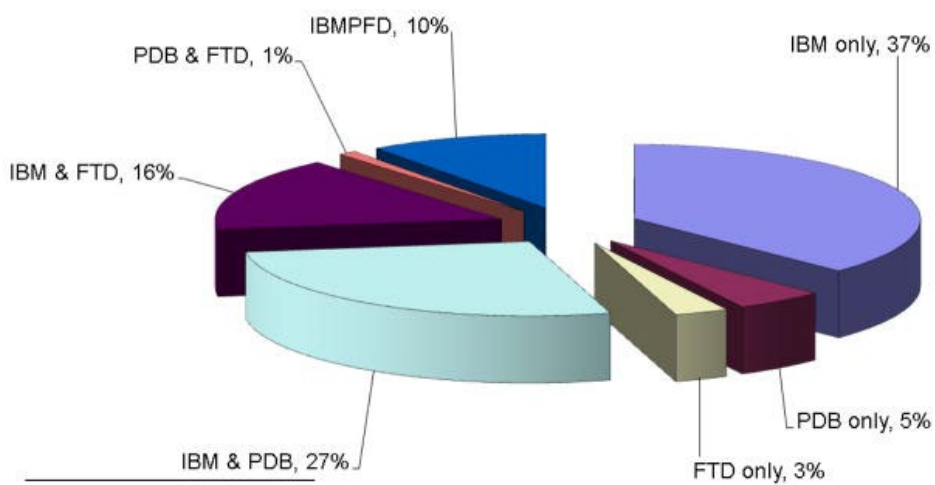
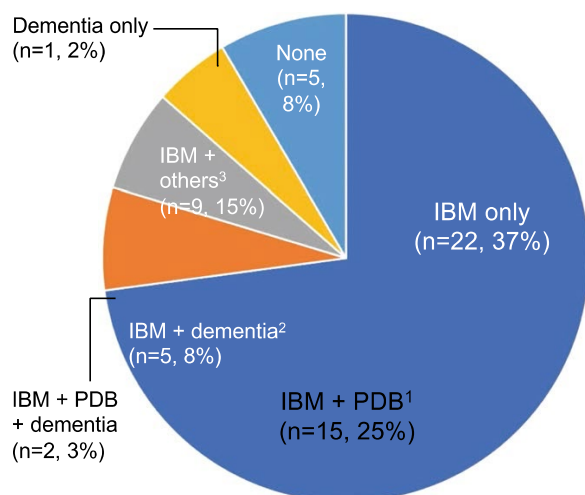


図 2. VCP 変異コホート 59 例の内訳



## 文献

1. Takada LT. The Genetics of Monogenic Frontotemporal Dementia. *Dement Neuropsychol* 2015;9:219-229.
2. Le Ber I, Van Bortel I, Nicolas G, et al. hnRNPA2B1 and hnRNPA1 mutations are rare in patients with “multisystem proteinopathy” and frontotemporal lobar degeneration phenotypes. *Neurobiology of Aging* 2014;35:934.e935-934.e936.
3. Mahoney CJ, Beck J, Rohrer JD, et al. Frontotemporal dementia with the C9ORF72 hexanucleotide repeat expansion: clinical, neuroanatomical and neuropathological features. *Brain : a journal of neurology* 2012;135:736-750.
4. Al-Obeidi E, Al-Tahan S, Surampalli A, et al. Genotype-phenotype study in patients with valosin-containing protein mutations associated with multisystem proteinopathy. *Clin Genet* 2018;93:119-125.
5. Mehta SG, Khare M, Ramani R, et al. Genotype-phenotype studies of VCP-associated inclusion body myopathy with Paget disease of bone and/or frontotemporal dementia. *Clinical genetics* 2013;83:422-431.
6. Benatar M, Wu J, Fernandez C, et al. Motor neuron involvement in multisystem proteinopathy: implications for ALS. *Neurology* 2013;80:1874-1880.

## 5. MSP における運動ニューロン疾患・パーキンソニズムの症状と診断

### 1) MSP における運動ニューロン疾患

多系統蛋白質症 (multisystem proteinopathy: MSP) はその原因遺伝子から 5 型に分類されており、いずれの病型でも運動ニューロン障害を呈した症例が報告されている。ミオパチー、骨 paget 病 (Paget disease of bone: PDB) と比べ運動ニューロン疾患 (motor neuron disease: MND) の頻度は低い<sup>1)</sup>ものの、MSP における徴候の 1 つとして重要である。

VCP 遺伝子変異が家族性 ALS の 1~2% を占めると報告されている<sup>2)</sup>。MSP1 での報告では上位運動ニューロン症候と下位運動ニューロン症候を共に認める症例が多く、臨床症状のみで孤発性 ALS と鑑別することは困難である<sup>1)3)</sup>。

IBMPFD と診断された 8 家系 17 例の検討では上位運動ニューロン症候が明らかなのは 3 例

(18%) であったものの、11 例 (65%) では何らかの運動ニューロン症候が確認されたと報告されており、電気生理学的検査で下位運動ニューロン障害が確認されることは少なくない<sup>4)</sup>。一方でこの報告では、急速な経過をたどった 2 例ではいずれも発症早期に運動ニューロン障害が確認されていたことから、発症早期の運動ニューロン障害が急速な経過と関連している可能性についても言及されている<sup>4)</sup>。

表 2. MSP の病型と運動ニューロン疾患

MSP	遺伝子	MND の頻度	臨床症状
1	VCP	8.6% (16/187) <sup>1)</sup>	孤発性 ALS と同様 <sup>1)</sup>
2	hnRNPA2B1	40% (2/5) <sup>5)</sup>	不明
3	hnRNPA1	不明	家族性 ALS では上肢優位 <sup>6)</sup> 、frail arm 型 <sup>7)</sup> 、緩徐進行
4	SQSTM1	不明	孤発性 ALS と同様 <sup>8)</sup>
5	MATR3	不明	緩徐進行? <sup>9)</sup>
N/A	TIA1	不明	家族性 ALS では球麻痺症状、失語が多い <sup>10)</sup>
N/A	OPTN1	不明	家族性 ALS で一部急速進行 <sup>11)</sup>

表 3. VCP 遺伝子変異陽性例 ALS の臨床的特徴<sup>12)</sup>

性別 (M:F) N=27	15:12	ALS のタイプ		合併症状	
年齢 N=41	50.29±10.55	Classic ALS	36/40 (90)	ミオパチー	6/46 (13)
初発症状 n/N (%)		PMA	3/40 (7)	FTD	4/46 (8)
上下肢	8/38 (21)	Pyramidal ALS	1/40 (2)	認知機能障害	4/46 (8)
上肢	8/38 (21)			精神症状	1/46 (2)
下肢	16/38 (42)			PDB	3/46 (6)



球麻痺	6/38 (16)
-----	-----------

パーキンソニズム	2/46 (4)
----------	----------

## 2) MSP におけるパーキンソニズム

MSP のうちパーキンソニズムの出現が報告されているのは現在のところ MSP1 のみである。MSP1 では Parkinson 病 (Parkinson disease : PD) の頻度は 4%と報告されている<sup>1)</sup>。VCP 遺伝子変異をもつ PD は典型的な臨床症候を呈し、内服治療によく反応するとされている<sup>1)13)14)</sup>。孤発性 PD コホートにおける検索では病原性を持つ VCP 遺伝子変異は確認されておらず、VCP 遺伝子変異は PD の原因遺伝子としては一般的ではない<sup>16)</sup>。しかし、VCP 遺伝子変異例ではパーキンソニズム以外の症状が確認されていない症例が存在しており、また家族歴のない若年性 PD として発症した症例でも併存症の出現により VCP 遺伝子変異が確認された症例が存在することから、孤発性 PD と考えられる症例でも家族歴や併存症が確認された場合には遺伝子検査が必要と考えられる<sup>13)</sup>。

表 4. MSP におけるパーキンソン病の報告例

文献	症例数	変異	発症年齢	併存症	抗パーキンソン病薬への治療反応性
1)	7	不明	不明	不明	良好
13)	1	p.R155C	30 歳	ミオパチー、PDB	良好
14)	1	p.R159C	44 歳	なし	良好
15)	4	p.R191Q	64 歳	FTD、ミオパチー	不明
		p.R191Q	不明	筋力低下	
		p.T262A	61 歳	FTD	
		p.T262A	不明	なし	

## 文献

1. Korb MK, Kimonis VE, Mozaffar T. Multisystem proteinopathy: Where myopathy and motor neuron disease converge. *Muscle & Nerve* 2021;6:442–54.
2. Johnson JO, Mandrioli J, Benatar M, et al. Exome Sequencing Reveals VCP Mutations as a Cause of Familial ALS. *Neuron* 2010;68:857–64.
3. Al-Obeidi E, Al-Tahan S, Surampalli A, et al. Genotype-phenotype study in patients with valosin-containing protein mutations associated with multisystem proteinopathy. *Clin Genet* 2018;93:119–25.
4. Benatar M, Wu J, Fernandez C, et al. Motor neuron involvement in

- multisystem proteinopathy Implications for ALS. *Neurology* 2013;80:1874-80.
5. Kim HJ, Kim NC, Wang YD, et al. Mutations in prion-like domains in hnRNPA2B1 and hnRNPA1 cause multisystem proteinopathy and ALS. *Nature*. 2013;495:467-73.
  6. Naruse H, Ishiura H, Mitsui J, et al. Molecular epidemiological study of familial amyotrophic lateral sclerosis in Japanese population by whole-exome sequencing and identification of novel HNRNPA1 mutation. *Neurobiol Aging* 2018;61:255.e9-255.e16.
  7. Liu Q, Shu S, Wang RR, et al. Whole-exome sequencing identifies a missense mutation in hnRNPA1 in a family with flail arm ALS. *Neurology* 2016;87:1763-9.
  8. Fecto F, Yan J, Vemula SP, et al. SQSTM1 mutations in familial and sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Arch Neurol* 2011;68:1440-6.
  9. Johnson JO, Pioro EP, Boehringer A, et al. Mutations in the Matrin 3 gene cause familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Neurosci* 2014;17: 664-666.
  10. Hirsch-Reinshagen V, Pottier C, Nicholson AM, et al. Clinical and neuropathological features of ALS/FTD with TIA1 mutations. *Acta Neuropathol Commun*. 2017;5:96.
  11. Feng SM, Che CH, Feng SY, et al. Novel mutation in optineurin causing aggressive ALS+/-frontotemporal dementia. *Ann Clin Transl Neurol* 2019;6:2377-83.
  12. Feng SY, Lin H, Che CH, et al. Phenotype of VCP mutation in Chinese amyotrophic lateral sclerosis patients. *Front Neurol*. 2022;13:790082.
  13. Regensburger M, Türk M, Pagenstecher A, et al. VCP-related multisystem proteinopathy presenting as early-onset Parkinson disease. *Neurology* 2017;89:746-8.
  14. Chan N, Le C, Shieh P, et al. Valosin-containing protein mutation and Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2012;18:107-9.
  15. Spina S, Van Laar AD, Murrell JR, et al. Phenotypic variability in three families with valosin-containing protein mutation. *Eur J Neurol* 2013;20:251-8.
  16. Majounie E, Traynor BJ, Chiò A, et al. Mutational analysis of the VCP gene in Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2012;33:209.e1-2.

## 6. MSP における骨パジェット病の症状と診断

骨パジェット病 (Paget's disease of bone, PDB) は慢性の局所的な骨の疾患で、罹患骨での破骨細胞による骨吸収の過剰な亢進とそれに引き続く骨形成増加による、微細骨構造変化および肥大や硬化・弯曲などの形態変化を特徴とする。ほとんどの例で血清アルカリフォスファターゼ (ALP) の上昇がみられる。骨由来の疼痛、頭蓋骨肥厚や大腿骨弯曲などの外観上の変形、関節近傍の骨変形に伴う二次性的変形性関節症、骨肥大に伴う脊柱管狭窄や難聴、大腿骨などの罹患長幹骨骨折、まれに罹患骨での骨肉腫発生などの臨床像を呈するが、無症候性も多い。罹患部位は複数 (多骨性) と 1 カ所 (単骨性) がほぼ 1 : 1 である。高齢者に多い。また地域差が大きく、本邦ふくめアジアでは極めてまれであるが、欧米では非常に多い<sup>1)</sup>。この 20 年間で遺伝的変異についての情報が数多く出され、Rare variants (mutations)として SQSTM1 (p62)、ZNF687 (zinc finger prot. 687)、common variantsとして CSF1 (M-CSF1)、OPTN (optineurin)、RIN3 (ras rab interactor 3)、TM7SF4 (DCSTAMP)などが明らかとなった。SQSTM1 mutations は家族性の 50%、散発性の 20%にみられる<sup>2)</sup>。しかし、今も遺伝的素因とウイルス感染などの環境要因が病因モデルとして考えられている。診断は、血清 ALP 上昇と X 線像、骨シンチグラフィの画像を用いて行う<sup>3)</sup>。この点は、2006 年の本邦の診断のガイドラインとマネジメントが作成されて以降、遺伝的素因が多数明らかとなった今も変わりなく、2018 年に英国の Paget's Association のグループから出された Clinical Guideline でも同様である<sup>4)</sup>。この 20 年間のもう一つの進歩は、PDB の臨床所見をもちながらより重症の経過で若年発症の家族性の病態への理解が遺伝的変異の解析とともに進んだことがあげられる<sup>5)</sup>。TNFRSF11A (RANK) mutations を有する Familial Expansile Osteolysis、Expansile Skeletal Hyperphosphatasia、Early-onset Familial Paget's Disease、Panostotic Expansile Bone-Disease、TNFRSF11A あるいは TNFRSF11B (RANK) mutations と関連する Juvenile PDB に加えて、MSP の一病変として classical PDB がみられることが明らかとなっている。その遺伝的変異としておよそ半数にみられる VCP (valosine-containing protein) mutations 以外に、HNRNPA2B1、HNRNPA1、SQSTM1、Matrin-3 mutations が同定されている。Benatar M らの 8 家系、17 例のシリーズでみると<sup>6)</sup>、MSP17 例中で 15 例に筋力低下、10 例に PDB があり、併存例は 8 例であった。PDB 発症年齢は 30 歳代が 8 名で若年発症の PDB である。また筋力低下と PDB 併発例 8 名の内、筋力低下症状先行が 3 名で、PDB 先行が 5 名であった。これを VCP mutations 10 例、HNRNPA2B1 mutations 4 例でも、PDB の若年発症や PDB が筋力低下に先行する例がやや多い傾向は同様である。つまり PDB 診療時には筋力低下症状出現に留意が大切である。また MSP に併発する PDB は、若年発症であり筋力低下に先行することがあること、筋力低下症状の MSP 診療時には PDB の所見のチェックが大切である。治療は、classical PDB と同様に薬物療法として amino-bisphosphonate を用いる。欧米では zoledronate が PDB に対して第一選択薬として使われる。本邦で PDB に適応のある amino-bisphosphonate は risedronate のみであるが、classical PDB に対する効果は市販後調査のデータ解析により良好であることが明らかとなりつつある (投稿準備中)。MSP にみられる PDB に対す

る薬物療法の効果が、classical PDBと比較してどうかに関して国際的にも経験症例数が少なく現時点では不明である。

## 文献

1. Hashimoto J, Ohno I, Nakatsuka K, et al. J Bone Miner Metab (2006) 24:186–190
2. Gennari L, Rendina D, Falchetti A, et al. Calcified Tissue International (2019) 104:483–500
3. Takata S, Hashimoto J, Nakatsuka K, et al. J Bone Miner Metab (2006) 24:359–367
4. Ralston SH, Corral-Gudino L, Cooper C, et al. J Bone Miner Res. 2019 Apr; 34(4): e3657
5. Ralston SH, Taylor JP. Calcif Tissue Int. 2019 May ; 104(5): 501–516
6. Michael Benatar M, Wu J, Fernandez C et al. Neurology\_ 2013;80:1874–1880

## 7. 診断基準とカテゴリー

本邦において遺伝性 FTD および PDB は極めて稀と考えられているが、比較的頻度が高い遺伝性 ALS や封入体ミオパチー症例の中に、認識されずに見過されている可能性も推測される。我々は厚労省研究班を組織し、下記のように本邦における本疾患の実態解明を目的とした MSP 診断基準及びカテゴリーを作成した。

### 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 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。

①社会的に不適切な行動、②礼儀やマナーの欠如、③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。

①他者の要求や感情に対する反応欠如、②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。

①単純動作の反復、②強迫的又は儀式的な行動、③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。

①食事嗜好の変化、②過食、飲酒、喫煙行動の増加、③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。

①アルツハイマー病、②レヴィ小体型認知症、③血管性認知症、④進行性核上性麻痺、⑤大脳皮質基底核変性症、⑥統合失調症、うつ病などの精神疾患、⑦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。

- ①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)
- ②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。

①代謝性筋疾患 (ミトコンドリア病、糖原病、脂質代謝異常)、②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)、③筋チャネル病 (周期性四肢麻痺、ミオトニー症候群)、④筋無力症候群 (重症筋無力症、先天性筋無力症候群)、⑤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)、⑥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)、⑦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)、⑧筋原線維ミオパチー、⑨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)。

①骨腫瘍 (原発性・転移性)

②慢性の骨感染症など

(4) 参考所見: 血清 A L P もしくは骨代謝マーカー (骨型 A L P) 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）。

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業  
多系統蛋白質症 (MSP) 患者の全国実態調査と診療体制構築に関する研究班  
分担研究報告書

多系統蛋白質症 (MSP) 3 型関連 *HNRNPA1* 変異による  
純粋封入体ミオパチーの病態解明

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 井泉瑠美子<sup>1</sup>、池田謙輔<sup>1</sup>、割田 仁<sup>1</sup>、鈴木直輝<sup>1</sup>、高橋俊明<sup>2</sup>、城田松之<sup>3</sup>、  
舟山 亮<sup>3</sup>、中山啓子<sup>3</sup>、新堀哲也<sup>4</sup>、青木洋子<sup>4</sup>

<sup>1</sup> 東北大学病院脳神経内科、<sup>2</sup> 国立病院機構仙台西多賀病院脳神経内科、

<sup>3</sup> 東北大学大学院医学系研究科細胞増殖制御分野、<sup>4</sup> 同遺伝医療学分野

**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、MSP3 型関連 *HNRNPA1* 変異をともなう常染色体優性遺伝性の純粋封入体ミオパチー自験 4 家系を検索した。その結果、臨床的特徴および生検骨格筋の病理学的特徴はほぼ共通し、電子顕微鏡観察下では核膜病理像を認めた。以上の所見もふまえ、診療の手引き「MSP におけるミオパチーの症状と診断」項を作成した。さらに骨格筋組織における網羅的遺伝子発現解析に着手した。

#### A. 研究目的

研究分担者らは p.D314N ヘテロ接合性変異 *HNRNPA1* を原因とし純粋封入体ミオパチーを呈する MSP3 型の 2 家系を報告した (Izumi ら, 2015)。その後も臨床遺伝学的解析を継続し、新たな MSP 家系を発見する。得られた複数の家系より臨床的・生検骨格筋病理学的特徴を抽出し、診療の手引き作成に活用する。さらに生検骨格筋組織をもちいた網羅的遺伝子発現解析をおこない、MSP3 型ミオパチーの病態解明をめざす。

#### B. 研究方法

家族性とくに優性遺伝性封入体ミオパチーを呈した発端者を対象に、肢帯型筋ジストロフィー関連 23 遺伝子と遠位型ミオパチー関連 20 遺伝子を含む 42 遺伝子を対象としたターゲット・リシークエンス解析と Sanger 法による変異確認を実施し、新規 MSP 家系を見出す。

得られた新規診断 MSP3 型 2 例をくわえた自験 3 家系より 4 例の生検骨格筋標本を光学顕微鏡および電子顕微鏡下に観察し、既報と比較検討の上、臨床的特徴および生検骨格筋の病理学的特徴を

抽出、診療の手引き当該項の作成に活用した。さらに、3 例 (3 家系) の骨格筋組織を対象とした RNA シークエンス (RNA-seq) をおこない、疾患対照 5 例の組織との発現量群間比較、発現変動遺伝子におけるクラスター解析を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」制定前に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、旧指針すなわち「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)、および「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」を順守して実施された。

#### C. 研究結果

*HNRNPA1* 変異 (p.D314N) をともなう常染色体優性遺伝性封入体ミオパチーの自験 4 例 (4 家系) の臨床的特徴はほぼ均一であった。4~8 年の罹病期間において、大内転筋・外側広筋・大腿二頭筋・ヒラメ筋・傍脊柱筋・上腕二頭筋といった罹患筋分布を特徴とする筋萎縮・筋力低下、四肢腱反射



の減弱を認め、針筋電図では筋原性変化を示した。一方で、認知機能や嚥下・呼吸・心機能はいずれも保たれ、感覚障害や自律神経障害、あるいは錐体外路症候のいずれも認めていない。骨Paget病を示唆する症候・検査異常はみられていない。

新規診断MSP3型2例(2家系)の生検骨格筋の病理学的所見もまた既報の自験2例(2家系)と共通していた。すなわち、慢性筋原性変化、萎縮筋線維における縁取り空胞の出現を認め、軽度筋線維タイプ群化を認める以上に神経原性変化を認めなかった。電子顕微鏡下の観察では、筋核不整、核と隣接する自己貪食空胞・グリコーゲン・脂肪滴蓄積を認め、核膜病理、perinuclear pathologyが示唆された。これらの成果と国内外の既報をふまえ、診療の手引き「MSPにおけるミオパチーの症状と診断」項を作成し、研究成果発表会における研究代表者・分担者間の議論を経て改訂を加えた。

なお、RNA-seqでは200を超える発現変動遺伝子を認め、クラスター解析による抽出と人工多能性幹細胞由来骨格筋細胞をもちいた再現性確認を実施中である。

#### D. 考察

*HNRNPA1* 変異 (p.D314N) をともなう常染色体優性遺伝性封入体ミオパチーの自験 MSP3 型は2015年報告後に2家系をくわえ4家系となった。これら4家系はいずれも岩手県南部から宮城県北部という地域に集積しており、遺伝学のみならず臨床的にも骨格筋病理学にもほぼ均一な表現型を示していた。このことから、*HNRNPA1* 変異 (p.D314N) は MSP5 型ミオパチーにみられる *MATR3* の p.S85C 変異とともに創始者変異の可能性があり、ハプロタイプ解析を必要としている。

一方、国外の原著では同一の遺伝子変異が家族性の筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis, ALS) に見出されていること、同じコドンの異なるアミノ酸変異 (p.D314V) によってミオパチーと骨 Paget 病を呈する家系も報告されていることは (Kim ら, 2013)、人種差も含めた遺伝学的背景の違いや未知の要因が表現型の発現に関与している可能性も示している。

さらに近年までに p.D314N 以外の *HNRNPA1* 変異と関連する遠位型ミオパチー家系 (p.G356Dfs\*4、

Hackman ら, 2021) や肢帯型筋ジストロフィー症例 (p.\*373S、Töpf ら, 2020)、そして純粋 ALS (ALS20) の報告 (Liu ら, 2016; Brenner ら, 2018; Naruse ら, 2018; Müller ら, 2018) が相次ぐ中で、前頭側頭型認知症を呈する例 (家系) が報告されていない点は MSP3 型の特徴として注目に値する。

MSP におけるミオパチーの診断と早期病態の把握は、主たる病巣である骨格筋に生検でアプローチできる点で ALS のような中枢神経疾患より有利である。この生検骨格筋組織より得られた知見を活用し発展させるためには、ヒト MSP 骨格筋細胞モデル確立が急務である。

以上より、今回あるいは今後の全国調査実施によって他施設の症例を集積することで、さらに日本人 MSP3 型の臨床像とその多様性の有無が明らかとなり、ひいては病態解明と治療法開発につながると期待される。

#### E. 結論

希少疾患 MSP を対象とした本研究班による国内初めての全国調査結果、および診療の手引き作成は、症例集積を促進しつつ国内 MSP 診療体制構築、ひいては MSP 発症機序の解明と治療標的の発見につながる。

#### F. 健康危険情報

該当なし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Matsumoto Y, Ohyama A, Kubota T, Ikeda K, Kaneko K, Takai Y, Warita H, Takahashi T, Misu T, Aoki M: MOG Antibody-Associated Disorders Following SARS-CoV-2 Vaccination: A Case Report and Literature Review. *Front Neurol* 13: 845755, 2022.
- 2) Soga T, Suzuki N, Kato K, Kawamoto-Hirano A, Kawauchi Y, Izumi R, Toyoshima M, Mitsuzawa S, Shijo T, Ikeda K, Warita H, Katori Y, Aoki M, Kato M: Long-term outcomes after surgery to prevent aspiration for patients with amyotrophic

- lateral sclerosis. *BMC Neurol* 22(1): 94, 2022.
- 3) Koshihara Y, Ikeda R, Suzuki J, Honkura Y, Funayama Y, Ikeda K, Warita H, Aoki M, Kawase T, Katori Y: Malignant otitis externa presenting cerebral infarction from pseudoaneurysm: A case report and a review of the literature. *Clin Case Rep* 10(2): e05276, 2022.
  - 4) Li Y, Chen W, Ogawa K, Koide M, Takahashi T, Hagiwara Y, Itoi E, Aizawa T, Tsuchiya M, Izumi R, Suzuki N, Aoki M, Kanzaki M: Feeder-supported in vitro exercise model using human satellite cells from patients with sporadic inclusion body myositis. *Sci Rep* 12(1): 1082, 2022.
  - 5) Tohnai G, Nakamura R, Atsuta N, Nakatochi M, Hayashi N, Ito D, Watanabe H, Watanabe H, Katsuno M, Izumi Y, Taniguchi A, Kanai K, Morita M, Kano O, Kuwabara S, Oda M, Abe K, Aoki M, Aiba I, Okamoto K, Mizoguchi K, Ishihara T, Kawata A, Yokota T, Hasegawa K, Nagano I, Yabe I, Tanaka F, Kuru S, Hattori N, Nakashima K, Kaji R, Sobue G; Japanese Consortium for Amyotrophic Lateral Sclerosis Research (JaCALS): Mutation screening of the DNAJC7 gene in Japanese patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiol Aging*: S0197-4580(21)00358-4, 2021.
  - 6) Ezura M, Kikuchi A, Okamura N, Ishiki A, Hasegawa T, Harada R, Watanuki S, Funaki Y, Hiraoka K, Baba T, Sugeno N, Yoshida S, Kobayashi J, Kobayashi M, Tano O, Ishiyama S, Nakamura T, Nakashima I, Mugikura S, Iwata R, Taki Y, Furukawa K, Arai H, Furumoto S, Tashiro M, Yanai K, Kudo Y, Takeda A, Aoki M: <sup>18</sup>F-THK5351 Positron Emission Tomography Imaging in Neurodegenerative Tauopathies. *Front Aging Neurosci* 13: 761010, 2021.
  - 7) Kato H, Sato H, Okuda M, Wu J, Koyama S, Izumi Y, Waku T, Iino M, Aoki M, Arawaka S, Ohta Y, Ishizawa K, Kawasaki K, Urano Y, Miyasaka T, Noguchi N, Kume T, Akaike A, Sugimoto H, Kato T: Therapeutic effect of a novel curcumin derivative GT863 on a mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 1-7, 2021. (Dec 11, online ahead of print)
  - 8) Okada Y, Izumi R, Hosaka T, Watanabe S, Shijo T, Hatchome N, Konishi R, Ichimura Y, Okiyama N, Suzuki N, Misu T, Aoki M: Anti-NXP2 antibody-positive dermatomyositis developed after COVID-19 manifesting as type I interferonopathy. *Rheumatology* (Oxford) keab872, 2021. (Nov 30, online ahead of print)
  - 9) Akaishi T, Misu T, Fujihara K, Takahashi T, Takai Y, Nishiyama S, Kaneko K, Fujimori J, Ishii T, Aoki M, Nakashima I: Relapse activity in the chronic phase of anti-myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease. *J Neurol*. 2021. (Nov 25, online ahead of print)
  - 10) Akaishi T, Misu T, Fujihara K, Nakaya N, Nakamura T, Kogure M, Hatanaka R, Itabashi F, Kanno I, Takahashi T, Kuroda H, Fujimori J, Takai Y, Nishiyama S, Kaneko K, Ishii T, Aoki M, Nakashima I, Hozawa A: White blood cell count profiles in multiple sclerosis during attacks before the initiation of acute and chronic treatments. *Sci Rep* 11(1): 22357, 2021.
  - 11) Konomatsu K, Izumi R, Suzuki N, Takai Y, Shirota Y, Saito R, Kuroda H, Aoki M: A rare case of sporadic inclusion body myositis and rheumatoid arthritis exhibiting ectopic lymphoid follicle-like structures: a case report and literature review. *Neuromuscul Disord* 31(9): 870-876, 2021.

- 12) Matsumura T, Takada H, Kobayashi M, Nakajima T, Ogata K, Nakamura A, Funato M, Kuru S, Komai K, Futamura N, Adachi Y, Arahata H, Fukudome T, Ishizaki M, Suwazono S, Aoki M, Matsuura T, Takahashi MP, Sunada Y, Hanayama K, Hashimoto H, Nakamura H: A web-based questionnaire survey on the influence of coronavirus disease-19 on the care of patients with muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 31(9): 839-846, 2021.
- 13) Akaishi T, Himori N, Takeshita T, Misu T, Takahashi T, Takai Y, Nishiyama S, Fujimori J, Ishii T, Aoki M, Fujihara K, Nakazawa T, Nakashima I: Five-year visual outcomes after optic neuritis in anti-MOG antibody-associated disease. *Mult Scler Relat Disord* 56: 103222, 2021.
- 14) Hasegawa T, Hosaka T, Harada R, Kawahata I, Hoshino K, Sugeno N, Kikuchi A, Aoki M: Case Report: Guitarist's cramp as the initial manifestation of dopa-responsive dystonia with a novel heterozygous *GCHI* mutation. *F1000Res* 10: 361, 2021.
- 15) Nakajima T, Sankai Y, Takata S, Kobayashi Y, Ando Y, Nakagawa M, Saito T, Saito K, Ishida C, Tamaoka A, Saotome T, Ikai T, Endo H, Ishii K, Morita M, Maeno T, Komai K, Ikeda T, Ishikawa Y, Maeshima S, Aoki M, Ito M, Mima T, Miura T, Matsuda J, Kawaguchi Y, Hayashi T, Shingu M, Kawamoto H: Cybernic treatment with wearable cyborg Hybrid Assistive Limb (HAL) improves ambulatory function in patients with slowly progressive rare neuromuscular diseases: a multicentre, randomised, controlled crossover trial for efficacy and safety (NCY-3001). *Orphanet J Rare Dis* 16(1): 304, 2021.
- 16) Aizawa H, Kato H, Oba K, Kawahara T, Okubo Y, Saito T, Naito M, Urushitani M, Tamaoka A, Nakamagoe K, Ishii K, Kanda T, Katsuno M, Atsuta N, Maeda Y, Nagai M, Nishiyama K, Ishiura H, Toda T, Kawata A, Abe K, Yabe I, Takahashi-Iwata I, Sasaki H, Warita H, Aoki M, Sobue G, Mizusawa H, Matsuyama Y, Haga T, Kwak S: Randomized phase 2 study of perampanel for sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol* 269(2): 885-896, 2022.
- 17) Mitsuzawa S, Suzuki N, Akiyama T, Ishikawa M, Sone T, Kawada J, Funayama R, Shirota M, Mitsuhashi H, Morimoto S, Ikeda K, Shijo T, Ohno A, Nakamura N, Ono H, Ono R, Osana S, Nakagawa T, Nishiyama A, Izumi R, Kaneda S, Ikeuchi Y, Nakayama K, Fujii T, Warita H, Okano H, Aoki M: Reduced PHOX2B stability causes axonal growth impairment in motor neurons with *TARDBP* mutations. *Stem Cell Reports* 16(6): 1527-1541, 2021.
- 18) Akaishi T, Takahashi T, Misu T, Kaneko K, Takai Y, Nishiyama S, Ogawa R, Fujimori J, Ishii T, Aoki M, Fujihara K, Nakashima I: Difference in the Source of Anti-AQP4-IgG and Anti-MOG-IgG Antibodies in CSF in Patients With Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *Neurology* 97(1): e1-e12, 2021.
- 19) Nogami M, Ishikawa M, Doi A, Sano O, Sone T, Akiyama T, Aoki M, Nakanishi A, Ogi K, Yano M, Okano H: Identification of hub molecules of FUS-ALS by Bayesian gene regulatory network analysis of iPSC model: iBRN. *Neurobiol Dis* 155: 105364, 2021.
- 20) Kikuchi A, Yoneda M, Hasegawa T, Matsunaga A, Ikawa M, Nakamura T, Ezura M, Baba T, Sugeno N, Ishiyama S, Nakamoto Y, Takeda A, Aoki M: High prevalence of serum anti-NH2-terminal of  $\alpha$ -enolase antibodies in patients with multiple system atrophy and corticobasal syndrome. *J Neurol* 268(11):

- 4291-4295, 2021.
- 21) Inoue-Shibui A, Niihori T, Kobayashi M, Suzuki N, Izumi R, Warita H, Hara K, Shirota M, Funayama R, Nakayama K, Nishino I, Aoki M, Aoki Y: A novel deletion in the C-terminal region of HSPB8 in a family with rimmed vacuolar myopathy. *J Hum Genet* 66(10): 965-972, 2021.
- 22) Takai Y, Misu T, Suzuki H, Takahashi T, Okada H, Tanaka S, Okita K, Sasou S, Watanabe M, Namatame C, Matsumoto Y, Ono H, Kaneko K, Nishiyama S, Kuroda H, Nakashima I, Lassmann H, Fujihara K, Itoyama Y, Aoki M: Staging of astrocytopathy and complement activation in neuromyelitis optica spectrum disorders. *Brain* 144(8): 2401-2415, 2021.
- 23) Akaishi T, Himori N, Takeshita T, Fujihara K, Misu T, Takahashi T, Fujimori J, Ishii T, Aoki M, Nakazawa T, Nakashima I: Optic neuritis after ocular trauma in anti-aquaporin-4 antibody-positive neuromyelitis optica spectrum disorder. *Brain Behav* 11(5): e02083, 2021.
- 24) Takai Y, Kuroda H, Misu T, Akaishi T, Nakashima I, Takahashi T, Nishiyama S, Fujihara K, Aoki M: Optimal management of neuromyelitis optica spectrum disorder with aquaporin-4 antibody by oral prednisolone maintenance therapy. *Mult Scler Relat Disord* 49: 102750, 2021.
- 25) Akaishi T, Takahashi T, Fujihara K, Misu T, Fujimori J, Takai Y, Nishiyama S, Abe M, Ishii T, Aoki M, Nakashima I: Impact of comorbid Sjögren syndrome in anti-aquaporin-4 antibody-positive neuromyelitis optica spectrum disorders. *J Neurol* 268(5): 1938-1944, 2021.
- 26) 望月秀樹, 青木正志, 池中建介, 井上治久, 岩坪威, 宇川義一, 岡澤均, 小野賢二郎, 小野寺理, 北川一夫, 齊藤祐子, 下畑享良, 高橋良輔, 戸田達史, 中原仁, 松本理器, 水澤英洋, 三井純, 村山繁雄, 勝野雅央, 青木吉嗣, 石浦浩之, 和泉唯信, 小池春樹, 島田斉, 高橋祐二, 徳田隆彦, 中嶋秀人, 波田野琢, 三澤園子, 渡辺宏久, 水澤英洋, 阿部康二, 宇川義一, 梶龍兒, 亀井聡, 神田隆, 吉良潤一, 楠進, 鈴木則宏, 祖父江元, 高橋良輔, 辻省次, 中島健二, 西澤正豊, 服部信孝, 福山秀直, 峰松一夫, 村山繁雄, 望月秀樹, 山田正仁, 日本神経学会将来構想委員会. 脳神経疾患克服に向けた研究推進の提言 2020、総論. *臨床神経学* 61(11): 709-721, 2021.
- 27) 青木正志, 西山亜由美. 【神経疾患を克服する-わが国の戦略(1)】 研究手法の最新の話 遺伝子・ゲノム医療. *Clinical Neuroscience* 39(9): 1103-1108, 2021.
- 28) 青木正志, 井泉瑠美子, 鈴木直輝. 遠位型ミオパチーのシアル酸治療. *BIO Clinica* 36(9): 838-842, 2021.
- 29) 割田仁, 池田謙輔, 青木正志. 【多系統蛋白質症に関する最近の進歩】 RNP 顆粒生成・分解からみた多系統蛋白質症. *脳神経内科* 95(1): 112-120, 2021.
- 30) 青木正志. Digest シリーズ ALS 創薬の現状 (Vol.1) 「ALS 創薬の現状」 連載によせて. *Medical Science Digest* 47(8): 397-399, 2021.
2. 学会発表
- 1) Suzuki N, Kawada J, Akiyama T, Mitsuzawa S, Kato M, Warita H, Fujii T, Eggen K, Okano H, Aoki M: Motor nerve organoid is useful tool to analyze axonal degeneration of ALS. 第 62 回日本神経学会学術大会 (62st Annual Meeting of the Japanese Society of Neurology), 京都・web, 5 月 20 日, 2021 年.
- 2) Mitsuzawa S, Suzuki N, Akiyama T, Ishikawa M, Sone T, Kawada J, Funayama R, Mitsuhashi H, Nishiyama A, Ikeda K, Shijo T, Nakamura N, Ono Y, Ono R, Izumi R, Ohno A, Nakagawa T,

Nakayama K, Warita H, Okano H, Aoki M:

Axonal growth impairment in iPS-derived motor neurons with TARDBP mutations. 同上.

- 3) Mitsuzawa S, Suzuki N, Akiyama T, Ishikawa M, Sone T, Kawada J, Mitsuhashi H, Morimoto S, Ikeda K, Shijo T, Ohno A, Nakamura N, Ono H, Ono R, Nishiyama A, Izumi R, Kato M, Warita H, Okano H, Aoki M: Reduced PHOX2B stability causes axonal growth impairment in motor neurons with *TARDBP* mutations. PACTALS 2021, Nagoya, 17–18 September, 2021.
- 4) Mitsuzawa S, Suzuki N, Akiyama T, Ishikawa M, Sone T, Kawada J, Mitsuhashi H, Morimoto S, Ikeda K, Shijo T, Ohno A, Nakamura N, Ono H, Ono R, Nishiyama A, Izumi R, Kaneda S, Ikeuchi Y, Nakayama K, Fujii T, Warita H, Okano H, Aoki M: Reduced PHOX2B stability causes axonal growth impairment in motor neurons with ALS-linked *TARDBP* mutations. ISSCR 2021 Tokyo (Tokyo), 27–29 October, 2021.

- 5) Mitsuzawa S, Suzuki N, Akiyama T, Ishikawa M, Sone T, Kawada J, Funayama R, Shirota M, Mitsuhashi H, Morimoto S, Ikeda K, Shijo T, Ohno A, Nakamura N, Ono H, Ono R, Nishiyama A, Izumi R, Kaneda S, Ikeuchi Y, Nakayama K, Fujii T, Kato M, Warita H, Okano H, Aoki M: Axonal growth impairment in motor neurons with *TARDBP* mutations were mediated by PHOX2B downregulation. 32th international symposium on ALS/MND, web, 7–10 December, 2021.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業  
多系統蛋白質症 (MSP) 患者の全国実態調査と診療体制構築に関する研究班  
分担研究報告書

## MSP における運動ニューロン疾患・パーキンソニズムの症状と診断

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 安藤孝志<sup>1</sup>、村上あゆ香<sup>1</sup>、中村亮一<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** 多系統蛋白質症 (multisystem proteinopathy : MSP) はその原因遺伝子から 5 型に分類されており、いずれの病型でも運動ニューロン障害を呈した症例が報告されている。一方で、MSP のうちパーキンソニズムの出現が報告されているのは現在のところ MSP1 のみである。ミオパチー、骨 paget 病 (Paget disease of bone:PDB) と比べ運動ニューロン疾患 (motor neuron disease : MND) およびパーキンソニズムの出現頻度は低いものの、MSP における徴候の 1 つとして重要である。全国調査および既報告から、MSP における MND およびパーキンソニズムの症状および診断についてまとめた。

### A. 研究目的

MSP では一部の症例で運動ニューロン障害およびパーキンソニズムを呈することが知られているが、その症候については不明な点が多い。本邦で報告された家系および既報告家系の検討により、MSP における運動ニューロン疾患、パーキンソニズムの特徴を明らかにすることを目的とした。

### B. 研究方法

MSP 原因遺伝子 (*VCP*, *hnRNPA2B1*, *hnRNPA1*, *SQSTM1*, *MATR3*, *TIA1*, *OPTN1*) の変異を有し運動ニューロン疾患と診断された全国調査例および既報告例について調査し、その臨床的特徴をまとめた。さらに、パーキンソニズムについても運動ニューロン疾患と同様に調査した。

(倫理面への配慮)

今回の研究方法では、すでに報告において倫理的配慮を行われている症例のみを対象としている。

### C. 研究結果

*VCP* 遺伝子変異が家族性 ALS の 1~2% を占めると報告されている。MSP1 での報告では上位運動ニューロン症候と下位運動ニューロン症候を共に認

める症例が多く、臨床症状のみで孤発性 ALS と鑑別することは困難である。

IBMFPD と診断された 8 家系 17 例の検討では上位運動ニューロン症候が明らかなのは 3 例 (18%) であったものの、11 例 (65%) では何らかの運動ニューロン症候が確認されたと報告されており、電気生理学的検査で下位運動ニューロン障害が確認されることは少なくない。一方でこの報告では、急速な経過をたどった 2 例ではいずれも発症早期に運動ニューロン障害が確認されていたことから、発症早期の運動ニューロン障害が急速な経過と関連している可能性についても言及されている。

MSP のうちパーキンソニズムの出現が報告されているのは現在のところ MSP1 のみである。MSP1 では Parkinson 病 (Parkinson disease : PD) の頻度は 4% と報告されている。*VCP* 遺伝子変異をもつ PD は典型的な臨床症候を呈し、内服治療によく反応するとされている。孤発性 PD コホートにおける検索では病原性を持つ *VCP* 遺伝子変異は確認されておらず、*VCP* 遺伝子変異は PD の原因遺伝子としては一般的ではない。

### D. 考察

MSP における運動ニューロン疾患およびパーキンソニズムについては、いずれも孤発性の疾患

と臨床症状で鑑別することは困難であると報告されている。運動ニューロン症状やパーキンソン症を呈した症例では、MSPに関連する家族歴や合併症状を注意深く聴取し、MSPが疑われる場合には遺伝子検査が必要と考えられる。

#### E. 結論

MSPにおける運動ニューロン障害及びパーキンソン症は臨床症状のみでは孤発性との鑑別が困難であり、孤発性の症例でも家族歴やMSPの合併症状の確認をすることが重要である。

#### F. 健康危険情報

特になし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Riku Y, Iwasaki Y, Ishigaki S, Akagi A, Hasegawa M, Nishioka K, Li Y, Riku M, Ikeuchi T, Fujioka Y, Miyahara H, Sone J, Hattori N, Yoshida M, Katsuno M, Sobue G. Motor neuron TDP-43 proteinopathy in progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration. *Brain*. 2022 Epub ahead of print. doi: 10.1093/brain/awac091.
- 2) Ikenaka K, Maeda Y, Hotta Y, Nagano S, Yamada S, Ito D, Torii R, Kakuda K, Tatebe H, Atsuta N, Aguirre C, Kimura Y, Baba K, Tokuda T, Katsuno M, Kimura K, Sobue G, Mochizuki H. Serum asymmetric dimethylarginine level correlates with the progression and prognosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Eur J Neurol*. 29(5): 1410-1416, 2022.
- 3) Tohnai G, Nakamura R, Atsuta N, Nakatochi M, Hayashi N, Ito D, Watanabe H, Watanabe H, Katsuno M, Izumi Y, Taniguchi A, Kanai K, Morita M, Kano O, Kuwabara S, Oda M, Abe K, Aoki M, Aiba I, Okamoto K, Mizoguchi K, Ishihara T, Kawata A, Yokota T, Hasegawa K, Nagano I, Yabe I, Tanaka F, Kuru S, Hattori N, Nakashima K, Kaji R, Sobue G; Japanese Consortium for Amyotrophic Lateral Sclerosis Research (JaCALs). Mutation screening of the DNAJC7 gene in Japanese patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiol Aging*. S0197-4580(21)00358-4, 2021.
- 4) Hashizume A, Katsuno M. Novel concept to evaluate efficacy of therapeutics for ALS based on patient preference. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2022 Epub ahead of print. doi: 10.1136/jnnp-2021-328433.
- 5) Riku Y, Yoshida M, Tamura T, Kamijo M, Yasui K, Kameyama T, Katsuno M, Sobue G, Iwasaki Y. Unexpected postmortem diagnoses in cases of clinically diagnosed amyotrophic lateral sclerosis. *Neuropathology*. 41(6): 457-467, 2021.
- 6) Ogura A, Kawabata K, Watanabe H, Choy SW, Bagarinao E, Kato T, Imai K, Masuda M, Ohdake R, Hara K, Nakamura R, Atsuta N, Nakamura T, Katsuno M, Sobue G. Fiber-specific white matter analysis reflects upper motor neuron impairment in amyotrophic lateral sclerosis. *Eur J Neurol*. 29(2): 432-440, 2022.
- 7) Aizawa H, Kato H, Oba K, Kawahara T, Okubo Y, Saito T, Naito M, Urushitani M, Tamaoka A, Nakamagoe K, Ishii K, Kanda T, Katsuno M, Atsuta N, Maeda Y, Nagai M, Nishiyama K, Ishiura H, Toda T, Kawata A, Abe K, Yabe I, Takahashi-Iwata I, Sasaki H, Warita H, Aoki M, Sobue G, Mizusawa H, Matsuyama Y, Haga T, Kwak S. Randomized phase 2 study of perampanel for sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol*. 269(2): 885-896, 2022.
- 8) Riku Y, Seilhean D, Duyckaerts C, Boluda S, Iguchi Y, Ishigaki S, Iwasaki Y, Yoshida M, Sobue G, Katsuno M. Pathway from TDP-43-Related Pathology to Neuronal Dysfunction in Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Lobar Degeneration. *Int J Mol Sci*. 22(8): 3843, 2021.
- 9) Masuda M, Watanabe H, Ogura A, Ohdake R, Kato T, Kawabata K, Hara K, Nakamura R, Atsuta N, Epifanio B, Katsuno M, Sobue G. Clinicoradiological features in amyotrophic lateral sclerosis patients with olfactory dysfunction. *Amyotroph Lateral Scler*

*Frontotemporal Degener.* 22(3-4): 260-266,  
2021.

2. 学会発表

勝野雅央：運動ニューロン疾患に対する disease-modifying therapy—革新と課題. 第 42 回日本臨床薬理学会学術総会, 仙台/オンライン, 2021.12.9.

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 難治性疾患政策研究事業  
多系統蛋白質症 (MSP) 患者の全国実態調査と診療体制構築に関する研究班  
分担研究報告書

## MSP における前頭側頭型認知症の臨床的分析と「MSP 診療の手引き」の作成

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 森 まどか<sup>1)</sup>、西野 一三<sup>2)</sup>、大矢 寧<sup>1)</sup>

研究協力者所属：1) 国立精神・神経医療研究センター 病院 脳神経内科

2) 国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 疾病研究第一部

**研究要旨** MSP における前頭側頭型認知症の疫学、頻度、発症年齢、臨床的特徴、病型別内訳、遺伝子型表現型連関について文献レビューを行った。これらの分析に基づき、MSP における前頭側頭型認知症の診断のポイントを抽出して「MSP 診療の手引き」の作成に資する内容をとりまとめた。

### A. 研究目的

多系統蛋白質症における前頭側頭型認知症 (FTD) の臨床的特徴を明らかにして、「MSP 診療の手引き」の作成に資する診断のポイントを抽出する。

### B. 研究方法

MSP における FTD の疫学、頻度、発症年齢、臨床的特徴、病型別内訳、遺伝子型表現型連関について文献レビューを行った。

(倫理面への配慮)

臨床研究に関して倫理申請を行い、倫理委員会による承認を得た。

### C. 研究結果

文献的レビューにより以下の診断のポイントが明らかになった。

①封入体筋炎あるいは骨 Paget 病の経過中に FTD を呈してきた場合、あるいは中年以降に発症する FTD の患者において封入体筋炎あるいは骨 Paget 病の家族歴があった場合、MSP を疑い遺伝子検査を行う。

②MSP における FTD の臨床的特徴としては、行動障害型 FTD (bvFTD) を呈することが多い。遂行機能障害、言語流暢性障害、無関心、脱抑制が典型的な症状である。意味型原発性進行性失語 (svPPA)

を呈する場合もある。

③遺伝子検査を行う際には、VCP の解析を優先的に行い、陰性だった場合には他の遺伝子 (*HNRNP2A1*、*HNRNPA1*、*SQSTM1*、*MATR3*) の解析を行う。

### D. 考察

MSP における FTD の臨床的特徴を抽出した。FTD は他の症状より遅れて出現する傾向があることから、疫学情報に関しては MSP のどの病期における分析なのかが重要である。当初 FTD を呈していない症例に関しても、経過中に行動障害型 FTD の症状が出現してくる可能性に留意する必要があると考えられる。

### E. 結論

MSP における FTD の臨床的特徴を明らかにして、「MSP 診療の手引き」の作成に資する MSP 診断のポイントが明らかになった。

### F. 健康危険情報

なし。

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

高橋祐二, 多系統蛋白質症の臨床診断基準. 脳

神経内科 95(1):121-128, 2021.

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

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業  
多系統蛋白質症 (MSP) 患者の全国実態調査と診療体制構築に関する研究班  
分担研究報告書

## 骨パジェット病患者でリセドロネート治療の安全性と治療効果の評価と 文献レビューからみた多系統蛋白質症・骨パジェット病診療の留意点

研究分担者 独立行政法人国立病院機構大阪南医療センター・統括診療部長 橋本淳  
共同研究者 EA ファーマ株式会社メディカル部育薬情報グループ 新井幸

**研究要旨** 骨パジェット病(PDB)患者でのリセドロネート高用量連日投与治療の良好な安全性と効果を  
確認し、その効果はビスフォスフォネートナীব例で良好であることが明らかとなった。また多系統  
蛋白質症 (MSP) 患者にみられる PDB は若年性であり、PDB に筋力低下症状が先行する例と筋力低下に PDB  
が先行する例いずれもあることに留意した診療が大切であることが文献レビューにより見出された。

### A. 研究目的

本研究では今後の PDB、MSP 診療体制向上を目標として次の二つをおこなう。

- ① PDB 患者でのリセドロネート高用量連日投与開始後の安全性と治療効果を評価する。
- ② MSP 診療の中での PSB 未診断を回避し PDB の効率的な診断につながる留意点を見出す。

### B. 研究方法

- ① PDB 治療薬の市販後長期前例調査の学術的指導を行い診療に必要な臨床的情報を得る。
- ② 論文レビューで行う。  
(倫理面への配慮)  
当施設がデータを扱うことはない。

### C. 研究結果

リセドロネート高用量連日投与開始された骨パジェット病患者 182 名に 42 名に副作用が確認されたが入院を要する重篤なものはなかった。リセドロネート高用量連日投与開始された骨パジェット病患者 182 名に 42 名に副作用が確認されたが入院を要する重篤なものはなかった。2 名以上に見られた副作用は、低カルシウム血症(6 例)嘔気(5 例)胃不快感(4 例)便秘(3 例)ディスペプシア(3 例)発熱(3 例)食道炎(2 例)軟便(2 例)肝酵素上昇(2 例)腰痛(2 例)であった。

ALP 初期値が正常上限以上の 159 例でみたリセ

ドロネート 17.5 mg 連日 56 日間投与の 1 クール目での血清 ALP 正常化率は 71.1%であった。正常化に至らない統計学的有意な要因は、先行するビスフォスフォネート投与であった。

MSP にみられる PDB の特徴を 8 家系 17 例の報告から、MSP での PDB は 30 代の若年発症が多いという特徴を持つ。また筋力低下が先行する例、PDB が先行する例のいずれもみられる。

### D. 考察

PDB の薬物療法は初期治療にリセドロネート高用量連日投与が効果的である。また筋力低下が先行する例、PDB が先行する例のいずれもあることへの留意が MSP あるいは PDB 診療時に重要である。

### E. 結論

MSP の一病状として PDB がみられることが知られてきている中で、診断効率と治療効率上昇につながる情報を得た。

### F. 健康危険情報

特になし

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

特になし

2. 学会発表

特になし

2. 実用新案登録

特になし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

特になし

3. その他

特になし

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
Tawara N, Yamashita S, Nagatoshi C, Nakajima M, Ichimura Y, Okiyama N, Ando Y	Anti-NXP2 antibody-positive dermatomyositis with aortic thrombus in normal aortic wall.	Rheumatology (Oxford)	60	e159-e161	2021
Tawara N, Nakane S, Kudo N, Kosaka T, Takamatsu K, Wada K, Kobayashi A, Yamashita S, Funagura N, Inoue T, Ando Y	Binasal hemianopia caused by bilateral optic perineuritis due to sarcoidosis.	eNeurologicalSci	24	100354	2021
Masuda M, Watanabe H, Ogura A, Ohdake R, Kato T, Kawabata K, Hara K, Nakamura R, Atsuta N, Epifanio B, Katsuno M, Sobue G	Clinicoradiological features in amyotrophic lateral sclerosis patients with olfactory dysfunction.	Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener	22	260-266	2021
Amato AA, Hanna MG, Machado PM, Badrising UA, Chinoy H, Benveniste O, Karanam AK, Wu M, Tankó LB, Schubert-Tennigkeit AA, Papanicolaou DA, Lloyd TE, Needham M, Liang C, Reardon KA, de Visser M, Ascherman DP, Barohn RJ, Dimachkie MM, Miller JAL, Kissel JT, Oskarsson B, Joyce NC, den Bergh PV, Baets J, De Bleecker JL, Karam C, David WS, Mirabella M, Nations SP, Jung HH, Pegoraro E, Maggi L, Rodolico C, Filosto M, Shaibani AI, Sivakumar K, Goyal NA, Mori-Yoshimura M, Yamashita S, Suzuki N, Aoki M, Katsuno M, Morihata H, Murata K, Nodera H, Nishino I, Romano CD, Williams VSL,	Efficacy and safety of bimagrumab in sporadic inclusion body myositis: Long-term extension of RESILIENT.	Neurology	96	e1595-e1607	2021

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
Vissing J, Auberson LZ, the RESILIENT Study Extension Group					
Tawara N, Yamashita S, Takamatsu K, Yamasaki Y, Mukaino A, Nakane S, Farshadyeganeh P, Ohno K, Ando Y	Efficacy of salbutamol monotherapy in slow-channel congenital myasthenic syndrome caused by a novel mutation in CHRND.	Muscle Nerve	63	E30-E32	2021
Riku Y, Seilhean D, Duyckaerts C, Boluda S, Iguchi Y, Ishigaki S, Iwasaki Y, Yoshida M, Sobue G, Katsuno M	Pathway from TDP-43-Related Pathology to Neuronal Dysfunction in Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Lobar Degeneration.	Int J Mol Sci	22	3843	2021
Yamashita S	Recent Progress in Oculopharyngeal Muscular Dystrophy.	J Clin Med	10	1375	2021
Kumai Y, Miyamoto T, Matsubara K, Satoh C, Yamashita S, Orita Y	Swallowing dysfunction in myasthenia gravis patients examined with high-resolution manometry.	Auris Nasus Larynx	48	1135-1139	2021
Riku Y, Yoshida M, Tamura T, Kamijo M, Yasui K, Kameyama T, Katsuno M, Sobue G, Iwasaki Y	Unexpected postmortem diagnoses in cases of clinically diagnosed amyotrophic lateral sclerosis.	Neuropathology	41	457-467	2021
青木 正志, 井泉 瑠美子, 鈴木 直輝	【筋疾患診療の進歩】遠位型ミオパチーのシアル酸治療	BIO Clinica	35(9)	16-20	2021
割田 仁, 池田 謙輔, 青木 正志	【多系統蛋白質症に関する最近の進歩】RNP 顆粒生成・分解からみた多系統蛋白質症	脳神経内科	95(1)	112-120	2021
山下 賢	遺伝子変異から見た多系統蛋白質症.	脳神経内科	95	104-111	2021
山下 賢, 青木 正志	運動ニューロン疾患.	Clinical Neuroscience	39	91-94	2021
山下 賢	多系統蛋白質症における前頭側頭型認知症.	Dementia Japan	35	295-303	2021
高橋 祐二	多系統蛋白質症の臨床診断基準	脳神経内科	95(1)	121-128	2021
Ogura A, Kawabata K, Watanabe H, Choy SW, Bagarinao E, Kato T, Imai K, Masuda M, Ohdake R, Hara K, Nakamura R, Atsuta N,	Fiber-specific white matter analysis reflects upper motor neuron impairment in amyotrophic lateral sclerosis.	Eur J Neurol	29	432-440	2022

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
Nakamura T, Katsuno M, Sobue G					
Riku Y, Iwasaki Y, Ishigaki S, Akagi A, Hasegawa M, Nishioka K, Li Y, Riku M, Ikeuchi T, Fujioka Y, Miyahara H, Sone J, Hattori N, Yoshida M, Katsuno M, Sobue G	Motor neuron TDP-43 proteinopathy in progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration.	Brain		Online ahead of print.	2022
Tohnai G, Nakamura R, Atsuta N, Nakatochi M, Hayashi N, Ito D, Watanabe H, Watanabe H, Katsuno M, Izumi Y, Taniguchi A, Kanai K, Morita M, Kano O, Kuwabara S, Oda M, Abe K, Aoki M, Aiba I, Okamoto K, Mizoguchi K, Ishihara T, Kawata A, Yokota T, Hasegawa K, Nagano I, Yabe I, Tanaka F, Kuru S, Hattori N, Nakashima K, Kaji R, Sobue G; Japanese Consortium for Amyotrophic Lateral Sclerosis Research (JaCALS)	Mutation screening of the DNAJC7 gene in Japanese patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis.	Neurobiol Aging	113	131-136	2022
Hashizume A, Katsuno M	Novel concept to evaluate efficacy of therapeutics for ALS based on patient preference.	J Neurol Neurosurg Psychiatry	93	457	2022
Aizawa H, Kato H, Oba K, Kawahara T, Okubo Y, Saito T, Naito M, Urushitani M, Tamaoka A, Nakamagoe K, Ishii K, Kanda T, Katsuno M, Atsuta N, Maeda Y, Nagai M, Nishiyama K, Ishiura H, Toda T, Kawata A, Abe K, Yabe I, Takahashi-Iwata I, Sasaki H, Warita H,	Randomized phase 2 study of perampanel for sporadic amyotrophic lateral sclerosis.	J Neurol	269	885-896	2022

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
Aoki M, Sobue G, Mizusawa H, Matsuyama Y, Haga T, Kwak S					
Ikenaka K, Maeda Y, Hotta Y, Nagano S, Yamada S, Ito D, Torii R, Kakuda K, Tatebe H, Atsuta N, Aguirre C, Kimura Y, Baba K, Tokuda T, Katsuno M, Kimura K, Sobue G, Mochizuki H	Serum asymmetric dimethylarginine level correlates with the progression and prognosis of amyotrophic lateral sclerosis	Eur J Neurol	29	1410-1416	2022



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
割田 仁, 青木 正志	筋萎縮性側索硬化症 (ALS), 運動ニューロ ン疾患	園生雅弘, 北川一夫, 青木正志	脳神経疾患最 新の治療 2021-2023	南江堂	東京	2021	205-208
山下 賢	筋炎・ミオパチー 封入 体筋炎	下畑享良	脳神経内科診断 ハンドブック	中外医学 社	東京	2022	481-488

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業

多系統蛋白質症（MSP）患者の全国実態調査と  
診療体制構築に関する研究班  
(20FC1006)

2021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 脳神経内科学

山下 賢

日 時 2022年2月3日(木) 15:00～16:30

会 場 Zoom オンライン開催

お願い：演題発表時間 10分（発表 7分、討論 3分）

研究班事務局：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 脳神経内科学

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

開会挨拶

15:00～15:05

研究代表者 山下 賢

MSP 班員研究発表

15:05～15:55

座 長 山下 賢、割田 仁

1. 多系統蛋白質症 (MSP) 患者の全国実態調査 (15:05～15:15)

研究代表者：○山下 賢 (やました さとし)

所 属：熊本大学大学院生命科学研究部 脳神経内科学

研究協力者：原健太郎、植田光晴

研究協力者所属：熊本大学大学院生命科学研究部 脳神経内科学

2. 多系統蛋白質症 (MSP) 3 型関連 *HNRNPA1* 変異による純粋封入体ミオパチーの病態解明 (15:15～15:25)

研究分担者：青木 正志

所 属：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 (いずみ るみこ)<sup>1</sup>, 池田謙輔<sup>1</sup>, 割田 仁<sup>1</sup>, 鈴木直輝<sup>1</sup>, 高橋俊明<sup>2</sup>  
城田松之<sup>3</sup>, 舟山 亮<sup>3</sup>, 中山啓子<sup>3</sup>, 新堀哲也<sup>4</sup>, 青木洋子<sup>4</sup>

研究協力者所属：東北大学大学院医学系研究科<sup>1</sup>神経内科学分野,<sup>3</sup>細胞増殖制御分野,<sup>4</sup>遺伝医療学分野,<sup>2</sup>国立病院機構仙台西多賀病院

3. 骨格筋マルチオミックスによる封入体筋炎の病態解析 (15:25～15:35)

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 神経内科学／臨床研究教育学

研究協力者：○村上あゆ香 (むらかみ あゆか)<sup>1,2</sup>, 野田成哉<sup>1,2</sup>, 數田知之<sup>1,2</sup>, 平野聡子<sup>1,2</sup>, 木村正剛<sup>1,2</sup>, 辻河高陽<sup>1</sup>, 飯田 円<sup>1</sup>, 坂元一真<sup>3</sup>, 門松健治<sup>3</sup>, 島村徹平<sup>4</sup>, 荻 朋男<sup>5</sup>, 勝野雅央<sup>1</sup>

研究協力者所属：<sup>1</sup>名古屋大学医学部附属病院神経内科,<sup>2</sup>国立病院機構鈴鹿病院神経内科,<sup>3</sup>名古屋大学医学系研究科生物化学講座分子生物学,<sup>4</sup>名古屋大学医学系研究科システム生物学分野,<sup>5</sup>名古屋大学環境医学研究所発生遺伝分野

4. MSP における前頭側頭型認知症 (15:35～15:45)

研究分担者：○高橋 祐二 (たかはし ゆうじ)

所 属：国立精神・神経医療研究センター 特命副院長・脳神経内科診療部長

5. MSP における骨パジェット病の症状と診断、および本邦で唯一認可されているアミノビスホスフ  
ォネート剤リセドロネートの市販後長期全例調査から得られた効果・安全性情報 (15:45~15:55)

研究分担者：○橋本 淳 (はしもと じゅん)

所 属：独立行政法人国立病院機構 大阪南医療センター 統括診療部長

研究協力者：新井 幸

研究協力者所属：EA ファーマ株式会社メディカル部育薬情報グループ

総合討論：MSP 診療の手引きについて

15:55~16:25

進行 山下 賢、割田 仁

閉会挨拶

16:25~16:30

研究代表者 山下 賢

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業

多系統蛋白質症（MSP）患者の全国実態調査と  
診療体制構築に関する研究班  
(20FC1006)

2021 年度 研究班会議抄録

研究代表者： 熊本大学大学院生命科学研究部 脳神経内科学

山下 賢

日 時 2022 年 2 月 3 日(木) 15:00～16:30

会 場 Zoom オンライン開催

お願い：演題発表時間 10 分（発表 7 分、討論 3 分）

研究班事務局：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 脳神経内科学

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

開会挨拶 15:00～15:05 研究代表者 山下 賢

MSP 班員研究発表 15:05～15:55  
座 長 山下 賢

1. 多系統蛋白質症（MSP）患者の全国実態調査（15:05～15:15）

研究代表者：○山下 賢（やました さとし）  
所 属：熊本大学大学院生命科学研究部 脳神経内科学  
研究協力者：原健太郎、植田光晴  
研究協力者所属：熊本大学大学院生命科学研究部 脳神経内科学

2. 多系統蛋白質症（MSP）3型関連 *HNRNP1* 変異による純粋封入体ミオパチーの病態解明  
（15:15～15:25）

研究分担者：青木 正志  
所 属：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（いずみ るみこ）<sup>1</sup>，池田謙輔<sup>1</sup>，割田 仁<sup>1</sup>，鈴木直輝<sup>1</sup>，高橋俊明<sup>2</sup>  
城田松之<sup>3</sup>，舟山 亮<sup>3</sup>，中山啓子<sup>3</sup>，新堀哲也<sup>4</sup>，青木洋子<sup>4</sup>  
研究協力者所属：東北大学大学院医学系研究科 <sup>1</sup>神経内科学分野，<sup>3</sup>細胞増殖制御分野，<sup>4</sup>遺伝医療  
学分野，<sup>2</sup>国立病院機構仙台西多賀病院

3. 骨格筋マルチオミックスによる封入体筋炎の病態解析（15:25～15:35）

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 神経内科学／臨床研究教育学  
研究協力者：○村上あゆ香（むらかみ あゆか）<sup>1,2</sup>，野田成哉<sup>1,2</sup>，數田知之<sup>1,2</sup>，平野聡子<sup>1,2</sup>，木  
村正剛<sup>1,2</sup>，辻河高陽<sup>1</sup>，飯田 円<sup>1</sup>，坂元一真<sup>3</sup>，門松健治<sup>3</sup>，島村徹平<sup>4</sup>，荻 朋男<sup>5</sup>，勝野雅央<sup>1</sup>  
研究協力者所属：<sup>1</sup>名古屋大学医学部附属病院神経内科，<sup>2</sup>国立病院機構鈴鹿病院神経内科，<sup>3</sup>名古屋  
大学医学系研究科生物化学講座分子生物学，<sup>4</sup>名古屋大学医学系研究科システム生物学  
分野，<sup>5</sup>名古屋大学環境医学研究所発生遺伝分野

4. MSP における前頭側頭型認知症（15:35～15:45）

研究分担者：○高橋 祐二（たかはし ゆうじ）  
所 属：国立精神・神経医療研究センター 特命副院長・脳神経内科診療部長

5. MSPにおける骨パジェット病の症状と診断、および本邦で唯一認可されているアミノビスフォスフォネート剤リセドロネートの市販後長期全例調査から得られた効果・安全性情報（15:45～15:55）

研究分担者：○橋本 淳（はしもと じゅん）

所 属：独立行政法人国立病院機構 大阪南医療センター 統括診療部長

研究協力者：新井 幸

研究協力者所属：EA ファーマ株式会社メディカル部育薬情報グループ

総合討論：MSP 診療の手引きについて

15:55～16:25

進行 山下 賢、割田 仁

閉会挨拶

16:25～16:30

研究代表者

山下 賢

## 【演題名】

### 多系統蛋白質症（MSP）患者の全国実態調査

## 【演者名】

氏名：○山下 賢（やました さとし），原健太朗，植田光晴

所属：熊本大学大学院生命科学研究部 脳神経内科学

## 【目的】

骨格筋や骨、中枢神経障害を合併する疾患として「骨パジェット病および前頭側頭型認知症を伴う封入体ミオパチー」が認識されてきたが、本疾患はさらに筋萎縮性側索硬化症や末梢神経障害、パーキンソニズムなど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。しかし本疾患概念は国際的なコンセンサスに至っておらず、本邦の実態も不明である。平成29～30年度厚労省難治性疾患等政策研究事業「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」班において、我々は本邦における実態を解明する調査研究目的の臨床診断基準を策定した。本研究の目的は、この診断基準に基づいて全国規模の疫学調査を行い、MSP患者の実態把握を行うことである。

## 【方法】

日本神経学会専門医6,235名（2021年6月時点）を対象に一次アンケート調査を実施し、definiteもしくはprobable、possible、非該当の遺伝子変異例の症例「あり」と回答いただいた専門医を対象とし、詳細な臨床情報を問う郵送での二次アンケート調査を実施した。

## 【結果】

一次調査において31名の専門医より症例「あり」と回答いただいた。これらの専門医を対象とし、二次アンケート調査を実施したところ、19名（61.3%）より回答が得られ、definite 7例（重複2例除く）、probable 16例、possible 3例の計26例/47例（55.3%）の情報を収集した。臨床特徴として、調査時年齢61.9歳、発症年齢50.0歳、診断時年齢56.4歳であり、診断分類はdefinite 27%、probable 62%、possible 11%であり、受療状況として主に通院が50%、他院への転院が27%、入院と通院を継続が13%、死亡が7%であった。家族内発症は81%に見られ、変異遺伝子はVCP遺伝子65%、hnRNPA1遺伝子22%、MATR3遺伝子13%であった。初発症状は封入体ミオパチーが73%と最も多く、次いで運動ニューロン疾患11%、前頭側頭型認知症8%、骨パジェット病8%であり、パーキンソニズムが初発のものはない。全経過中に封入体ミオパチーを発症した例は81%と最も高頻度であり、運動ニューロン疾患は27%、骨パジェット病は19%、前頭側頭型認知症は15%、パーキンソン病は4%であった。検査所見では封入体ミオパチーの存在を反映して、血清CK値の上昇や針筋電図、筋病理所見で異常を検出する頻度が高かったが、頭部MRIや脳血流シンチで異常が検出される頻度も比較的高かった。一方、骨パジェット病を評価する血清および骨型ALPや骨X線、骨シンチ、骨病理、あるいはパーキンソン病を評価するドパミントランスポーターシンチやMIBG心筋シンチが未施行の症例が多く含まれた。治療に関しては、封入体ミオパチーに対してリハビリなどの非薬物療法、呼吸不全に対して人工



呼吸管理（TPPV）が一部の症例で行われていたが、大部分の症例は治療未介入であった。転機を筋萎縮性側索硬化症の重症度分類に基づいて評価すると、初診時では「家事・就労はおおむね可能」は38.5%、「日常生活はおおむね自立」は46.2%と比較的軽症に留まっていたが、最終診察時には「日常生活に介助を要する」が38.5%、「気管切開、非経口的栄養摂取（経管栄養、中心静脈栄養など）、人工呼吸器使用」が23.1%と重症化が確認された。

#### 【結論】

諸外国の既報告と比較して、封入体ミオパチーを発症する頻度は同様に高いが、前頭側頭型認知症や骨パジェット病の発症頻度は低い。表現型に人種差が影響する可能性に加えて、症候が見落とされ適切に評価されていない可能性も推測されることから、本疾患概念の更なる周知が必要である。

### 【演題名】

## 多系統蛋白質症（MSP）3型関連 *HNRNP1A1* 変異による純粋封入体ミオパチーの病態解明

### 【演者名】

氏名：青木正志<sup>1</sup>，○井泉瑠美子(いずみ るみこ)<sup>1</sup>，池田謙輔<sup>1</sup>，割田 仁<sup>1</sup>，鈴木直輝<sup>1</sup>，高橋俊明<sup>2</sup>，城田松之<sup>3</sup>，舟山 亮<sup>3</sup>，中山啓子<sup>3</sup>，新堀哲也<sup>4</sup>，青木洋子<sup>4</sup>，青木正志<sup>1</sup>

所属：東北大学大学院医学系研究科<sup>1</sup>神経内科学分野，<sup>3</sup>細胞増殖制御分野，<sup>4</sup>遺伝医療学分野，<sup>2</sup>国立病院機構仙台西多賀病院

### 【目的】

我々はp. D314Nヘテロ接合性変異 *HNRNP1A1* を原因とし純粋封入体ミオパチーを呈するMSP3型の2家系を報告した (Izumi, *et al.* 2015)。その後、新たに同一変異を有する2家系2名を見出した。これら複数の患者骨格筋組織をもちいて、その形態的特徴および遺伝子発現プロファイルを明らかにし、MSP3型の病態解明をめざす。さらに疾患特異的 iPS 細胞を樹立し、MSP3 ヒト骨格筋細胞モデルを作出する。

### 【方法】

MSP3 新規診断2名の生検骨格筋標本を光学顕微鏡および電子顕微鏡下に観察し、形態的特徴を抽出した。さらに、既診断1名を加えた3名の骨格筋組織を対象にRNA シークエンス (RNA-seq) を実施し、コントロール群5名との発現量群間比較、発現変動遺伝子におけるクラスター解析を行った。また、新たに1名の末梢血単核球から iPS 細胞を樹立した。

### 【結果および考察】

MSP3 新規診断2名の生検骨格筋の病理学的所見は既報の自験例と共通していた。すなわち、慢性筋原性変化、萎縮筋線維における縁取り空胞の出現を認め、軽度筋線維タイプ群化を認める以上に神経原性変化を認めなかった。電子顕微鏡観察では、筋核不整、核と隣接する自己食空胞・グリコーゲン・脂肪滴蓄積を認め、核膜病理が示唆された。RNA-seq では200を超える発現変動遺伝子を認め、クラスター解析による抽出で mRNA プロセッシング・輸送、核膜に分類された。この中でもMSP3型骨格筋で発現低下が示唆される複数の候補遺伝子に注目している。なお、新規1名が加わったことで3家系3名のMSP3型特異的 iPS 細胞株を樹立でき、ヒト骨格筋細胞モデルを作出中である。

### 【結論】

MSP3 型骨格筋組織解析で、*HNRNP1A1* 変異がRNA代謝および核膜機能の変容を導く可能性が示唆される。蛋白レベルでの検証、iPS細胞由来ヒト骨格筋細胞を用いた再現性の確認をくわえ、MSP3発症機序の解明と治療標的分子の発見をめざす。

**【演題名】**

**骨格筋マルチオミクスによる封入体筋炎の病態解析**

**【演者名】**

氏名：○村上あゆ香 (むらかみ あゆか)<sup>1,2</sup>, 野田成哉<sup>1,2</sup>, 數田知之<sup>1,2</sup>, 平野聡子<sup>1,2</sup>, 木村正剛<sup>1,2</sup>, 辻河高陽<sup>1</sup>, 飯田 円<sup>1</sup>, 坂元一真<sup>3</sup>, 門松健治<sup>3</sup>, 島村徹平<sup>4</sup>, 荻 朋男<sup>5</sup>, 勝野雅央<sup>1</sup>  
所属：<sup>1</sup>名古屋大学医学部附属病院神経内科, <sup>2</sup>国立病院機構鈴鹿病院神経内科, <sup>3</sup>名古屋大学医学系研究科生物化学講座分子生物学, <sup>4</sup>名古屋大学医学系研究科システム生物学分野, <sup>5</sup>名古屋大学環境医学研究所発生遺伝分野

**【目的】**

封入体筋炎の病態解明を目的としてメタボローム解析および RNA-seq 解析を施行した。

**【方法】**

14 例の封入体筋炎患者及び 6 例のコントロールの骨格筋を用いてメタボローム解析を行った。メタボローム解析は CE-TOFMS (capillary electrophoresis time of flight mass spectrometry) のカチオンモード、アニオンモードにより測定した。さらに 12 例の封入体筋炎患者及び 5 例のコントロールの骨格筋を用いて RNA-seq を行った。

**【結果】**

メタボローム解析では 198 の代謝物質が同定された。封入体筋炎の骨格筋ではコントロールの骨格筋と比較しヒスタミン、糖ヌクレオチドが上昇しており、カルニチン、クレアチン、ホスホクレアチンが低下していた。RNA-seq の解析結果から、封入体筋炎の骨格筋ではヌクレオチド糖の代謝、グリコサミノグリカンの分解、ヒスチジン代謝が動いていることがわかった。以上より封入体筋炎ではヒスタミン合成が亢進している可能性およびグリコサミノグリカンの合成が亢進している可能性が示唆された。病理学的検討では、封入体筋炎の骨格筋ではコントロールと比較し肥満細胞の増加が見られ、さらに間質へのコンドロイチン硫酸の沈着を認めた。

**【結論】**

封入体筋炎の病態に肥満細胞とコンドロイチン硫酸が関与している可能性が示唆された。

【演題名】

MSPにおける前頭側頭型認知症

【演者名】

氏名：○高橋祐二（たかはし ゆうじ）

所属：国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター

【診断のポイント】

- ①封入体筋炎あるいは骨 Paget 病の経過中に前頭側頭型認知症を呈してきた場合、あるいは中年以降に発症する前頭側頭型認知症の患者において封入体筋炎あるいは骨 Paget 病の家族歴があった場合、MSP を疑い遺伝子検査を行う。
- ②MSP における前頭側頭型認知症の臨床的特徴としては、行動障害型前頭側頭型認知症 (bvFTD) を呈することが多い。遂行機能障害、言語流暢性障害、無関心、脱抑制が典型的な症状である。意味型原発性進行性失語 (svPPA) を呈する場合もある。
- ③遺伝子検査を行う際には、VCP の解析を優先的に行い、陰性だった場合には他の遺伝子 (*HNRNP2A1*、*HNRNPA1*、*SQSTM1*、*MATR3*) の解析を行う。

【文献及び解説】

MSP の 50~75%が VCP mutation であり<sup>1</sup>、他の遺伝子 [*HNRNPA2B1* (MSP2)、*HNRNPA1* (MSP3)、*SQSTM1* (MSP4)、*MATR3* (MSP5)]は稀である<sup>2</sup>。FTD 全体の中では VCP の変異頻度は 2%以下である<sup>3</sup>。

VCP 変異発症例 187 例の分析ではミオパチーは 90%、Paget 病は 40%、FTD は 30%に認められた。発症年齢は平均 56 歳 (30 歳~86 歳) であり、ミオパチー (平均 43 歳) や Paget 病 (平均 42 歳) より高齢発症であるが、FTD 全体としては若年発症である傾向があった<sup>4</sup>。IBM、PDB、FTD は様々な組み合わせで認められたが、3 つ全てを合併したのは 10%であった。FTD を呈した症例の中で、IBM との合併が全体の 16%、PDB との合併が 1 %、FTD 単独が 3%であった (Figure1) 。すなわち VCP 変異による FTD において IBMPFD が 1/3 であり、IBMPFD を含めた IBM 合併例が約 90%、IBMPFD を含めた PDB 合併例が約 40%、FTD 単独は 10%であった。一方、VCP レジストリ 59 例において、認知症を呈した症例は 8 例 (13%) であり、IBMPFD が 2 例 (3%)、IBM との合併例が 5 例 (8%)、認知症単独は 1 例 (2%) であった。これらの分析より、VCP 変異における MSP において認知症単独で発症する例は全体のたかだか 10%程度であり、多くは IBM との合併例であることが分かる。

臨床的には典型的な FTD の病像を呈し、大部分は行動障害型前頭側頭型認知症 (bvFTD) の病型を呈することが多いが、意味型原発性進行性失語 (svPPA) やアルツハイマー型認知症を呈する場合もある<sup>5</sup>。典型的には遂行機能障害、言語流暢性障害、アパシー、脱抑制を来す<sup>6</sup>。認知症を発症した症例の平均予後は 6~7 年である<sup>5</sup>。

Figure1 VCP 変異発症例 187 例における病型別内訳

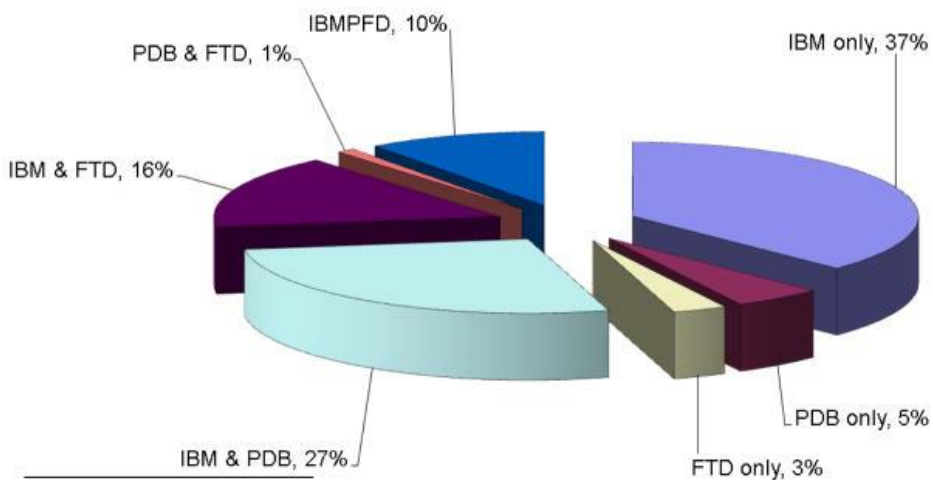
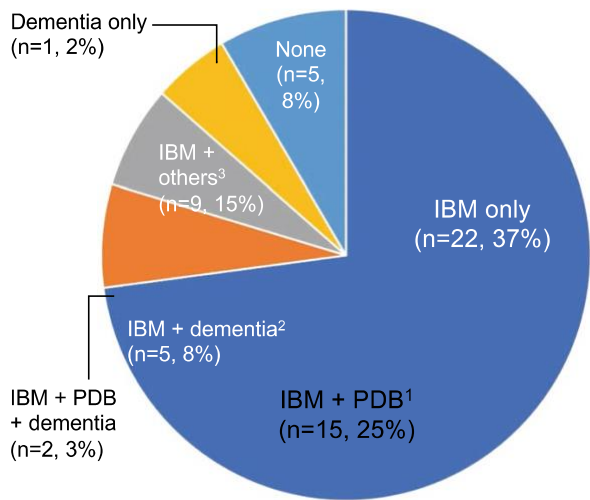


Figure2 VCP 変異コホート 59 例の内訳



【参考文献】

1. Takada LT. The Genetics of Monogenic Frontotemporal Dementia. *Dement Neuropsychol* 2015;9:219-229.
2. Le Ber I, Van Bortel I, Nicolas G, et al. hnRNPA2B1 and hnRNPA1 mutations are rare in patients with “multisystem proteinopathy” and frontotemporal lobar degeneration phenotypes. *Neurobiology of Aging* 2014;35:934. e935-934. e936.
3. Mahoney CJ, Beck J, Rohrer JD, et al. Frontotemporal dementia with the C9ORF72 hexanucleotide repeat expansion: clinical, neuroanatomical and neuropathological features. *Brain : a journal of neurology* 2012;135:736-750.
4. Al-Obeidi E, Al-Tahan S, Surampalli A, et al. Genotype-phenotype study in patients with valosin-containing protein mutations associated with multisystem proteinopathy. *Clin Genet* 2018;93:119-125.
5. Mehta SG, Khare M, Ramani R, et al. Genotype-phenotype studies of VCP-associated inclusion body myopathy with Paget disease of bone and/or frontotemporal dementia. *Clinical genetics* 2013;83:422-431.
6. Benatar M, Wu J, Fernandez C, et al. Motor neuron involvement in multisystem proteinopathy: implications for ALS. *Neurology* 2013;80:1874-1880.

【演題名】

MSP における骨パジェット病の症状と診断、および本邦で唯一認可されているアミノビスフォスフォネート剤リセドロネートの市販後長期全例調査から得られた効果・安全性情報

【演者名】

氏名：○橋本 淳 (はしもと じゅん)<sup>1</sup>, 新井 幸<sup>2</sup>

所属：<sup>1</sup>国立病院機構 大阪南医療センター, <sup>2</sup>EA ファーマ株式会社メディカル部育薬情報グループ

骨パジェット病 (Paget's disease of bone, PDB) は、欧米では頻度の高い疾患であるが、本邦含めアジアでは極めてまれな慢性局所的骨疾患で、高齢者に多い。PDB にはより重症の家族性の病型が報告されているが、これとは別に MSP の一病変として classical PDB (重症型ではない) が併発することが報告されている。過去の報告からは MSP に併発する PDB は若年発症であり筋力低下に先行することがあることが注意すべき特徴といえる。その治療は、classical PDB と同様にアミノビスフォスフォネートを用いる。MSP にみられる PDB に対する薬物療法の効果が、classical PDB と比較してどうかに関して国際的にも経験症例数が少なく現時点では不明である。欧米ではゾレドロネートが PDB に対して第一選択薬として使われるが、本邦では PDB に適応のあるアミノビスフォスフォネートはリセドロネートのみである。それゆえ本邦で使用できるリセドロネートについて効果と副作用の十分な理解は重要である。本邦ではアミノ基を含まない第一世代のビスフォスフォネート製剤エチドロネートが使用できる唯一のビスフォスフォネートという時代が長く続いたが、2008 年にリセドロネート 17.5 mg の連日 56 日投与が骨パジェット病に適応承認された。その 184 名の市販後全例調査からみると、48 週間時点までの副作用は低カルシウム血症 3.3%、胃腸障害 10.9% で入院となる重篤な副作用はなかった。治療は血清 ALP の正常化と疼痛の軽減とその維持を目標として行い、56 日間連日内服の 1 クールで効果不十分な場合は医師の判断で 2 クール目、3 クール目の投与を行う。またいったん改善後再悪化時の再投与の明確な基準はない。初回リセドロネート投与の効果を、血清 ALP 高値を呈していた 90% の例の中でみると 71% で正常化が得られた。初回リセドロネート前にエチドロネート含め何らかのビスフォスフォネート投与歴があることが、効果不良因子として明らかとなった。疼痛に関しては有痛例 40% の中で、63% で疼痛は消失あるいは軽微な疼痛にまで改善した。この良好な改善率と安全性より、本邦で極めてまれな疾患である PDB に対して 17.5 mg/日リセドロネートの 56 日間連日投与は有用性に優れ、その効果を最大にするためには初回治療として行うことが大切であることが明らかとなった。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 熊本大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 小川 久雄

次の職員の令和3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 多系統蛋白質症(MSP)患者の全国実態調査と診療体制構築に関する研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 大学院生命科学研究部・准教授  
(氏名・フリガナ) 山下 賢 ・ヤマシタ サトシ

## 4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	熊本大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

## その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

## 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

## 6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。



国立保健医療科学院長 殿

機関名 東北大学

所属研究機関長 職 名 総長

氏 名 大野 英男

次の職員の令和3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 多系統蛋白質症(MSP)患者の全国実態調査と診療体制構築に関する研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 大学院医学系研究科・教授

(氏名・フリガナ) 青木 正志 ・ アオキ マサシ

## 4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	東北大学	<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

## その他 (特記事項)

※3の新指針制定前であったため、旧指針に基づき審査承認を得て継続実施中

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

## 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

## 6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (有の場合はその内容: 研究実施の際の留意点を示した )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 4 年 4 月 1 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人東海国立大学機構

所属研究機関長 職 名 名古屋大学大学院医学系研究科長

氏 名 木村 宏

次の職員の令和3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 多系統蛋白質症(MSP)患者の全国実態調査と診療体制構築に関する研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 名古屋大学大学院医学系研究科・教授

(氏名・フリガナ) 勝野 雅央・カツノ マサヒサ

#### 4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	名古屋大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

#### その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

#### 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

#### 6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名国立精神・神経医療研究センター

所属研究機関長 職 名 理事長

氏 名 中込和幸

次の職員の令和3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 多系統蛋白質症(MSP)患者の全国実態調査と診療体制構築に関する研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 病院・特命副院長・脳神経内科診療部長  
(氏名・フリガナ) 高橋祐二・タカハシユウジ

## 4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立精神・神経医療研究センター	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

## その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

## 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

## 6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 独立行政法人国立病院機構  
大阪南医療センター  
所属研究機関長 職名 院長  
氏名 肱岡 泰三

次の職員の令和3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 多系統蛋白質症(MSP)患者の全国実態調査と診療体制構築に関する研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 統括診療部長  
(氏名・フリガナ) 橋本 淳・ハシモト ジュン

## 4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

## その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

## 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

## 6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。