

## 封入体筋炎診療における抗 NT5C1A 抗体測定の意義

研究分担者：山下 賢

共同研究者：原 健太郎、俵 望、植田 光晴

熊本大学大学院生命科学研究部脳神経内科学

### 研究要旨

封入体筋炎（IBM）は、膝伸展あるいは手指屈曲優位の筋力低下などの特徴的臨床所見と、炎症と変性が混在する特徴的な筋病理所見に基づいて診断される。本患者血清・血漿中に抗 cytosolic 5'-nucleotidase 1A（NT5C1A）抗体の検出が報告されているが、その臨床的意義については未だ結論に至っていない。本研究の目的は、IBM 診療における抗 NT5C1A 抗体測定の意義を解明することである。我々は抗 NT5C1A 抗体陽性および陰性の本患者の臨床的特徴に関して、各種パラメータを比較検討した。「封入体筋炎患者に対する新規血清診断法の開発」研究に登録された 351 症例の内、212 例が ENMC2011 の IBM 診断基準を満たした。さらに 102 例が抗 NT5C1A 抗体陽性、110 例が本抗体陰性であった（陽性率 48.1%）。本抗体陽性例では、手指屈曲優位の筋力低下、手指屈曲+膝伸展優位の筋力低下、HCV 抗体陽性率、ステロイド治療反応性において有意差を認めた。一方、肺活量低下や疾患重症度との関連性は見られなかった。抗 NT5C1A 抗体は、典型的な筋力低下の分布を示す症例で有意に検出されることから、臨床的特徴を支持する検査所見と考えられる。HCV 抗体陽性率およびステロイド治療反応性の相違点から、本抗体陽性例は陰性例と異なる病態が関与する可能性があり、本抗体の病原性に関する解析が必要である。

### A：研究目的

封入体筋炎（Inclusion body myositis: IBM）は、「炎症」と「蛋白分解機構の障害」が関与する難治性筋疾患であり、今日まで有効な治療法は開発されていない。IBM の病態解明の課題として、この「炎症」および「蛋白分解機構の障害」の両者の因果関係が不明である点が挙げられる。

2013年に Larman らと Pluk らの2つのグループは、IBM 患者血清中に検出される自己抗体の標的抗原が Cytosolic-5' nucleotidase 1A (NT5C1A) であるとを報告した。NT5C1A は分子量 41,000 の細胞質蛋白であり、骨格筋に多く発現し、アデノシンリン酸 (AMP) を分解し、細胞質内での核酸代謝に関与する。

我々は IBM の病態における抗 NT5C1A 抗体の病原性を明らかにするために、in vivo 受動免疫モデルを作成し、p62 陽性凝集筋線維の増加と筋内鞘へのマクロファージ浸潤を明らかにした (Tawara, Yamashita et al., Ann Neurol. 2017)。

本研究は、本抗体陽性および陰性の IBM 症例の臨床病理学的特徴を比較することによって、IBM の病態における本抗体の意義を解明することを目的とする。

## B : 研究方法

臨床的に IBM が疑われ、「封入体筋炎患者に対する新規血清診断法の開発」研究に同意された患者血清連続 351 検体について、cell-based assay (CBA) 法 (Yamashita S., Tawara N. Methods Mol. Biol. 2019) を用いて、抗 NT5C1A 抗体の有無を解析した。抗体陽性および陰性の IBM 患者について、以下のパラメータに関して臨床病理学的特徴を比較した。

各パラメータ: 年齢、男女比、罹病期間、Body mass index、初発症状、嚥下障害の有無、筋力低下の分布 (膝伸展の筋力<股関節屈曲の筋力、手指屈曲の筋力<肩外転の筋力)、握力左右差、血清 CK 値、抗 HCV および HTLV-I 抗体の有無、肺機能検査 (%VC、%FVC)、心機能検査 (EF、%FS)、IBMFRS スコア、ステロイドおよび免疫グロブリン静注療法の使用・反応性

(倫理面への配慮)

本研究の実施にあたっては、承認番号第 937 号「封入体筋炎患者に対する新規血清診断法の開発」および承認番号第 1124 号「封入体筋炎の病態解明と治療法の開発に関する研

究」として、2018 年 4 月 27 日人を対象とする医学系研究疫学・一般部門倫理委員会にて承認されている。

## C : 研究結果

「封入体筋炎患者に対する新規血清診断法の開発」研究に登録された 351 症例の内、212 例が ENMC2011 の IBM 診断基準を満たした。さらに 102 例が抗 NT5C1A 抗体陽性、110 例が本抗体陰性であった (陽性率 48.1%)。

本抗体陽性例 (表 1) では、手指屈曲優位の筋力低下、手指屈曲+膝伸展優位の筋力低下、HCV 抗体陰性、ステロイド治療反応性において有意差を認めた。その他の指標として、肺活量低下や疾患重症度との関連性は見られなかった。

表 1. 抗体陽性および陰性例の臨床病理学的比較

	陽性例 (n=102)	陰性例 (n=110)	P
検査時年齢	69.6±9.2	69.4±9.6	0.8524
発症時年齢	63.8±9.4	63.1±10.8	0.8948
罹病期間	5.3±4.2	5.8±5.7	0.9614
女性割合	40.2%	42.7%	0.7806
Body mass index	22.1±3.5	22.0±3.7	0.8384
初発症状			
階段昇降困難	44.1%	40.0%	0.5791
歩行困難	23.5%	32.7%	0.1698
手指屈曲障害	20.6%	13.6%	0.2026
書字困難	2.9%	2.7%	1
嚥下困難	7.8%	10.9%	0.4886
筋力低下分布			
膝伸展<股屈曲	80.4%	75.5%	0.4122
手指屈曲<肩外転	87.3%	75.5%	0.0349

膝伸展<股屈 曲 +手指屈曲 <肩外転	68.6%	51.8%	0.0169
嚥下障害	29.4%	41.8%	0.0641
握力左右差絶 対値 (kg)	3.5±2.6	3.1±2.9	0.1312
<b>血液検査</b>			
CK (IU/L)	610.7±487.6	563.2±682.4	0.0924
抗 HTLV-I 抗 体陽性率	3.9%	4.5%	1
抗 HCV 抗体 陽性率	5.9%	14.5%	0.0441
<b>呼吸機能検査</b>			
%VC	96.8±17.8	89.0±22.0	0.0411
%FVC	95.6±18.0	88.3±22.2	0.0749
<b>心機能検査</b>			
EF	67.3±7.5	67.6±7.4	0.6258
%FS	37.7±6.5	38.2±7.8	0.9813
<b>重症度</b>			
IBMFRS _total	29.9±6.8	27.5±8.7	0.0706
IBMFRS_1	3.5±0.8	3.2±1.1	0.1577
IBMFRS_2	3.4±0.9	3.2±1.0	0.4542
IBMFRS_3	3.2±0.9	3.1±1.1	0.3048
IBMFRS_4	3.1±0.9	3.0±1.0	0.5464
IBMFRS_5	3.2±0.9	3.0±1.1	0.0828
IBMFRS_6	3.2±1.0	2.8±1.2	0.0299
IBMFRS_7	3.4±0.7	3.1±1.1	0.104
IBMFRS_8	2.4±0.9	2.2±1.1	0.1364
IBMFRS_9	2.6±1.1	2.3±1.3	0.0639
IBMFRS_10	1.9±1.0	1.6±1.2	0.0635
<b>治療</b>			
ステロイド投 与率	35.3%	31.8%	0.6627
ステロイド有	69.4%	37.1%	0.0089

効率			
IVIg 投与率	24.5%	39.1%	0.0273
IVIg 有効率	48.0%	41.9%	0.8004

## D : 考察

2013年の最初の報告以降、種々の手法による本抗体の検出法が開発され、本抗体陽性患者の臨床的特徴に関するエビデンスが蓄積されつつある。初期の少数例の報告では、抗体陽性例で起立に長時間を要し、MRC筋力スコアが低値を呈し、努力性肺活量が低く、車椅子や歩行器の使用頻度が増加し、嚥下障害や顔面筋罹患頻度が高いと報告されている (Goyal NA, et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2016)。また陽性例において、球麻痺や顔面筋障害、呼吸筋障害などの運動機能障害がより強いことが示されている (Lloyd TE, et al. Arthritis Care Res (Hoboken) 2016)。さらに311症例という比較的大規模の解析では、陽性例で上肢近位筋の筋力低下の頻度が低く、顔面筋の罹患頻度が高く、病理学的にシトクロムオキシダーゼ (COX) 欠損線維の頻度が高いことに加えて、生存期間の短縮という生命予後への影響も報告された (Lilleker JB, et al. Ann Rheum Dis. 2017)。しかし最近の報告では、抗体陽性例では60歳以上の高齢での発症が多いことや、病理学的に強い炎症所見を呈することを除いて、抗体陽性例であっても特徴的な臨床病理学的特徴を示さないという報告が相次いでいる (Felice KJ, et al. Neuromuscul Disord. 2018; Paul P, et al. Muscle Nerve 2021)。さらには、若年性筋炎患者においても比較的高頻度で本抗体が陽性となる症例が含まれており、抗体陽性例では重篤な呼吸器症状や頻回の入院、多剤治療との関連性が示されている

(Yeker RM, et al. Ann Rheum Dis. 2018)。  
したがって本抗体は IBM に関わらず、筋炎の重症度を反映する指標であるとの論調が強まっており、今後より多数例の炎症性筋疾患患者における評価が必要であるとともに、本抗体の病原性を明らかにすることが重要と考えられる。

#### E : 結論

抗 NT5C1A 抗体は、典型的な筋力低下の分布を示す症例で有意に検出されることから、臨床的特徴を支持する検査所見と考えられる。HCV 抗体陽性率およびステロイド治療反応性の相違点から、本抗体陽性例は陰性例と異なる病態が関与する可能性があり、本抗体の病原性に関する解析が必要である。

#### F : 健康危険情報

なし

#### G : 研究発表

(発表雑誌名、巻号、頁、発行年なども記入)

##### 1 : 論文発表

- 1) Nakahara K, Ikeda T, Takamatsu K, Tawara N, Hara K, Enokida Y, Tanoue N, Narita S, Fujii A, Yamanouchi Y, Morinaga J, Yamashita S. A randomized phase 2 trial of antibiotic prophylaxis versus no intervention for muscle biopsy in department of neurology. Acta Med. Okayama, 74, 261-264 (2020).
- 2) Shimazaki R, Uruha A, Kimura H, Nagaoka U, Kawazoe T, Yamashita S, Komori T, Miyamoto K, Matsubara S, Sugaya K, Nagao M, Isozaki E, Rimmed vacuoles in myositis associated with anti-mitochondrial antibody. J. Clin. Neurol., 16, 510-512 (2020).
- 3) Oyama M, Ohnuki Y, Inoue M, Uruha A, Yamashita S, Yutani S, Tanboon J, Nakahara J, Suzuki S, Shiina T, Nishino I, Suzuki S. HLA-DRB1 allele and autoantibody profiles in Japanese patients with inclusion body myositis. PLoS One, 15: e0237890 (2020).
- 4) Hara K, Nozaki K, Matsuo Y, Tawara N, Yamashita S. Biological significance of target fibers in amyotrophic lateral sclerosis. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 91, 1241-1242 (2020).
- 5) 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), in press (2020).
- 6) 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*, in press (2020).
- 7) 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*, in press (2021).
- 8) 山下賢. 変性と炎症がクロストークする封入体筋炎の病態メカニズム. *難病と在宅ケア* 26: 43-46, 2020.
- 9) 山下賢. 指定難病最前線 封入体筋炎. *新薬と臨床* 69: 80-86, 2020.
- 10) 山下賢. 眼咽頭型筋ジストロフィーと患者レジストリの意義. *難病と在宅ケア* 26: 26-29, 2020.
- 11) 山下賢, 青木正志. 運動ニューロン疾患. *Clinical Neuroscience* 39: 91-94, 2021.
- 12) 山下賢. 一目でわかる筋病理～筋疾患を正しく診断するために～. *神経治療学* 37: in press, 2021.
- denervated fibers. 31st International Symposium on ALS/MND, Dec 9-11, 2020, Virtual
- 2) 山下賢. ALS に対する医療ケアの進歩と在宅診療 (招待講演). 第 2 回日本在宅医療連合学会大会, Jun 27, 2020, 名古屋 (オンライン講演)
- 3) Yamashita S, Mukaino A, Yamasaki Y, Hara K, Tawara N, Kakimoto A, Ueyama H. Clinical features of inclusion body myositis associated with Sjögren's syndrome. 第 61 回日本神経学会総会, Aug 31-Sep 2, 2020, 岡山 (口演)
- 4) Hara K, Yamashita S, Nozaki K, Matsuo Y, Tawara N. Clinicopathological investigation of target fiber in amyotrophic lateral sclerosis. 第 61 回日本神経学会総会, Aug 31-Sep 2, 2020, 岡山 (ポスター)
- 5) 向野晃弘, 山下賢, 山崎義宗, 竹内陽介, 俵望, 吉田遼司, 本田由美, 山下太郎, 柿本麻子, 上山秀嗣, 安東由喜雄, 植田光晴. シェーグレン症候群を合併した封入体筋炎における免疫治療有効性因子の臨床的探索 (ワークショップ). 第 32 回日本神経免疫学会学術集会, Oct 1, 2020, 金沢 (口演)
- 6) 山下賢, 俵望, 高松孝太郎, 山崎義宗, 向野晃弘, 中根俊成, 大野欽司. 新規 CHRND 遺伝子変異を有するスローチャンネル症候群に対するサルブタモール単剤投与の有効性. 第 38 回日本神経治療学会学術集会, Oct 29, 2020, 東京 (口演)
- 7) 大山宗徳, 大貫優子, 井上道雄, 漆葉章典, 山下賢, 湯谷佐知子, Jantima

## 2 : 学会発表

Tanboon、中原仁、鈴木進悟、椎名隆、  
西野一三、鈴木重明. 第 38 回日本神経治  
療学会学術集会, Oct 28-30, 2020, 東京

(口演)

- 8) 山下賢. 多系統蛋白質症から解き明かす  
神経筋変性疾患の多様性. 第 25 回日本  
難病看護学会・第 8 回日本難病医療ネッ  
トワーク学会合同学術集会, Nov 20-21,  
2020, web (教育講演)
- 9) 山下賢. 多系統蛋白質症における前頭側  
頭型認知症. 第 39 回日本認知症学会学  
術集会, Nov 26-28, 2020, 名古屋 web  
(シンポジウム)

**H : 知的所有権の取得状況 (予定を含む)**

**1 : 特許取得**

なし

**2 : 実用新案登録**

なし

**3 : その他**

なし