

## 自己貪食空胞性ミオパチーの新しい疾患概念：AVSF ミオパチー

研究分担者：杉江 和馬<sup>1)</sup>

共同研究者：小牧 宏文<sup>2)</sup>、倉重 毅志<sup>3)</sup>、江浦 信之<sup>1)</sup>、七浦 仁紀<sup>1)</sup>、  
塩田 智<sup>1)</sup>、井口 直彦<sup>1)</sup>、山中 愛<sup>1)</sup>、桐山 敬生<sup>4)</sup>、  
森 英一朗<sup>5)</sup>、埜中 征哉<sup>6)</sup>、西野 一三<sup>6)</sup>

1. 奈良県立医科大学 脳神経内科学講座
2. 国立精神・神経医療研究センタートランスレーショナル・メディカルセンター
3. 国立病院機構 呉医療センター・中国がんセンター 脳神経内科
4. 奈良県立医科大学 未来基礎医学講座
5. 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

特異な筋鞘膜の性質を有する自己貪食空胞（AVSF）は、Danon病や過剰自己貪食を伴うX連鎖性ミオパチー（XMEA）など限られた疾患でのみ認められ、私たちは新しい疾患概念として「AVSFミオパチー」を提唱する。今回、AVSFミオパチーの臨床病理学的特徴について解析した。本邦では、Danon病患者20家系、XMEA患者4家系、多臓器障害を伴う成人発症AVM 1例、無症候の女性1例を見出した。Danon病患者は全例心筋症を呈し、XMEA患者では心筋症は認めず、死亡した全例が呼吸不全であった。筋病理では、全病型のAVSFの空胞膜で概ね全ての筋鞘膜蛋白とAChE活性を認めた。この特異な空胞膜構造は他のAVMでは認めなかった。AVSFは二次的に形成された筋鞘膜様構造によって囲まれたオートライソゾームと考えられ、疾患特異性の高い自己貪食空胞であった。遺伝学的に診断可能なDanon病とXMEAの存在を考慮すると、AVSFミオパチーは希少難治性筋疾患で、原発性のライソゾーム機能不全により発症すると考えられる。

### A. 研究目的

自己貪食空胞性ミオパチー（AVM）は、原発性のライソゾーム機能異常からオートファジー機構の異常を来す筋疾患で、筋鞘膜の性質を有する特異な自己貪食空胞（AVSF）を特徴とする。AVSFは疾患特異性が高く、Danon病や過剰自己貪食を伴うX連鎖性ミオパチー

（XMEA）を含むサブグループを区別する。私たちは、このサブグループを新しい疾患概念と

して「AVSF ミオパチー」と提唱する。しかし、AVSF ミオパチーの特徴は十分確立していない。

そこで、今回、AVMの過去の全国実態調査結果の解析から、AVSF ミオパチーの臨床病理学的特徴を明らかにすることを目指した。

### B. 研究方法

AVSFミオパチーの特徴を見出すため、2011年と2017年の本邦の実態調査で得られたAVSF

ミオパチーの日本人患者の臨床病理学および遺伝学的特徴について解析を行った。

さらに、AVSFの診断的価値を明らかにするため、AVSFミオパチーと他の自己食空胞を有する疾患であるPompe病（糖原病2型）と縁取り空胞を伴う筋疾患について病理学的に比較検討を行った。

（倫理面への配慮）

AVSFミオパチー患者において行われた筋病理学的解析、遺伝子解析および臨床病態解析は、臨床研究および遺伝子研究に関する倫理指針、さらに当該研究施設で定めた倫理規程を遵守して、同施設倫理委員会で承認された説明書を用いて、臨床情報および生検筋の研究利用について十分な説明の上、所定の同意書に署名をさせていただいて、研究を遂行した。

### C.研究結果

本邦での実態調査において、AVSFミオパチーとして、LAMP-2遺伝子変異を有するDanon病患者20家系39例（男性17例、女性22例）、VMA21遺伝子変異を有するXMEA患者4家系12例、多臓器障害を伴う成人発症AVM 1例、無症候の女性1例を見出した。Danon病患者は全例心筋症を呈し、20例中19例（95%）が心不全で死亡した。XMEA患者では心筋症は認めず、死亡した9例全例が呼吸不全であった。

AVSFミオパチーの筋病理では、AVSFの空胞膜で概ね全ての筋鞘膜蛋白とAChE活性を認めた。空胞膜に沿った基底膜の重層化はXMEAや成人型AVM、無症候女性で見出した。この特異な空胞膜構造は、Pompe病の自己食空胞や縁取り空胞では認めなかった。

### D.考察

2010年、2017年に実施したAVSFミオパチーの全国調査では、Danon病 20家系、XMEA 4家系を見出した。Danon病、XMEAは、いずれもライソゾーム関連蛋白が原因遺伝子となっており、AVSFミオパチーはライソゾームの原発性機能異常による疾患と考えられる。Danon病とXMEA以外に、私たちは、多臓器障害を伴う成人発症例、無症候女性例を見出した。現在、これらは原因遺伝子の不明な病型であるが、今後ライソゾームとの関連を解明する研究結果が待たれる。

AVSFは、筋病理学的にAVSFミオパチーの生検筋では筋線維内に多数認められ、電顕的解析では空胞壁は二重膜構造を示した。AVSFは二次的に形成された筋鞘膜様構造によって囲まれたオートライソゾームと考えられた。そして、AVSFは疾患特異性の高い自己食空胞であり、AVSFミオパチーを区別する。

今後は、AVMであるAVSFミオパチーの疾患概念を確立した上で、自然歴や臨床病型の再分類、遺伝子診断データベースを含めたレジストリーの構築を目指す必要がある。

### E.結論

遺伝学的に診断可能なDanon病とXMEAの存在を考慮すると、AVSFミオパチーは希少難治性筋疾患で、原発性のライソゾーム機能不全により発症すると考えられる。今回の所見からAVSFミオパチーはDanon病やXMEA以外にも、さらに多くの臨床病型を含んでいる可能性が考えられる。

### F.健康危険情報

該当なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) **Sugie K**, Nishino I. Lysosomal Membrane Disorders: LAMP-2 Deficiency. Rosenberg's Molecular and Genetic Basis of Neurological and Psychiatric Disease (6th Edition, Elsevier), 2020: 567-574.
- 2) Eura N, Matsui TK, Luginbühl J, Matsubayashi M, Nanaura H, Shiota T, Kinugawa K, Iguchi N, Kiriyaama T, Zheng C, Kouno T, Lan YJ, Kongpracha P, Wiriyasermkul P, Sakaguchi YM, Nagata R, Komeda T, Morikawa N, Kitayoshi F, Jong M, Kobashigawa S, Nakanishi M, Hasegawa M, Saito Y, Shiromizu T, Nishimura Y, Kasai T, Takeda M, Kobayashi H, Inagaki Y, Tanaka Y, Makinodan M, Kishimoto T, Kuniyasu H, Nagamori S, Muotri AR, Shin JW, **Sugie K**, Mori E. Brainstem Organoids From Human Pluripotent Stem Cells. *Front Neurosci.* 2020; 14: 538.
- 3) Izumi T, Nanaura H, Iguchi N, Ozaki M, **Sugie K**. Low Serum Eicosapentaenoic Acid Levels in Cryptogenic Stroke with Active Cancer. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2020; 29: 104892.
- 4) Kurashige T, Takahashi T, Nagano Y, **Sugie K**, Maruyama H. Krebs von den Lungen 6 decreased in the serum and muscle of GNE myopathy patients. *Neuropathology.* 2021; 41: 29-36.

- 5) Ayaki T, Murata K, Kanazawa N, Uruha A, Ohmura K, **Sugie K**, Kasagi S, Li F, Mori M, Nakajima R, Sasai T, Nishino I, Satoshi U, Makoto U, Fukumi F, Ito H, Takahashi R. Myositis with sarcoplasmic inclusions in Nakajo-Nishimura syndrome: a genetic inflammatory myopathy. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2020; 46: 579-587.
  - 6) Kataoka H, Sawada Y, Shimoizato N, Inatomi S, Yoshiji H, **Sugie K**. Levodopa-responsive retrocollis on the background of choreic dyskinesia. *Int J Neurosci.* 2020; 130: 461-463.
  - 7) Kataoka H, **Sugie K**. Serum adiponectin levels between patients with Parkinson's disease and those with PSP. *Neurol Sci.* 2020; 41: 1125-1131.
  - 8) **杉江和馬**. 筋サルコイドーシス. *Brain and Nerve.* 2020; 72: 863-870.
  - 9) **杉江和馬**. シュワルツ・ヤンペル症候群. *新薬と臨床.* 2020; 70: 201-204.
- ### 2. 学会発表
- 1) **Sugie K**, Komaki H, Kurashige T, Kaneda D, Eura N, Shiota T, Nishimori Y, Iguchi N, Nanaura H, Kiriyaama T, Mori E, Nonaka I, Nishino I. Autophagic vacuolar myopathy with AVSF (AVSF myopathy) including Danon disease and XMEA: A new clinical entity. The 25th International Annual Virtual Congress of the World Muscle Society (WMS2020), September 28-October 2, 2020.
  - 2) Eura N, Yamanaka A, Shiota T,

Nishimori Y, Iguchi N, Ozaki M,  
Nanaura H, Iwasa N, Kiriyaama T, Izumi  
T, Kataoka H, **Sugie K**. Analysis of  
treatment and outcome of 81 patients  
with idiopathic inflammatory myopathy.  
The 25th International Annual Virtual  
Congress of the World Muscle Society  
(WMS2020), September 28-October 2,  
2020.

- 3) **杉江和馬**. オートファジー関連筋疾患：  
Danon 病の診療最前線. 第 61 回日本神経  
学会学術大会、岡山、2020 年 8 月.
- 4) **杉江和馬**、小牧宏文、倉重毅志、大熊 彩、  
江浦信之、塩田 智、井口直彦、松井 健、  
阿部達哉、形岡博史、森英一朗、埜中征  
哉、西野一三. 過剰自己食を伴う X 連  
鎖性ミオパチー (XMEA) の全国実態調  
査. 第 61 回日本神経学会学術大会、岡山、  
2020 年 8 月.
- 5) 安井利夫、長岡詩子、漆葉章典、辛島 淳、  
船井明日香、菅谷慶三、宮本和人、磯崎  
英治、大矢 寧、井上道雄、大久保真理子、  
**杉江和馬**、西野一三. 軽度の表現型を呈  
した Danon 病患者 3 例の検討. 第 61 回  
日本神経学会学術大会、岡山、2020 年 8  
月.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況（予定含む）

##### 1.特許取得

なし

##### 2.実用新案登録

なし

##### 3.その他

なし