

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

**HNRNPA1 変異を伴う多系統蛋白質症 (MSP3 型) 新規家系の同定**

研究分担者 青木正志 東北大学大学院医学系研究科 神経内科学分野

共同研究者 割田 仁<sup>1</sup>、井泉瑠美子<sup>1,2</sup>、池田謙輔<sup>1</sup>、鈴木直輝<sup>1</sup>、高橋俊明<sup>4</sup>、堅山真規<sup>1</sup>、  
西山亜由美<sup>1</sup>、城田松之<sup>3</sup>、舟山 亮<sup>3</sup>、中山啓子<sup>3</sup>、三橋里美<sup>5</sup>、西野一三<sup>5</sup>、  
新堀哲也<sup>2</sup>、青木洋子<sup>2</sup>

<sup>1</sup> 東北大学神経内科、<sup>2</sup> 東北大学大学院医学系研究科遺伝医療学分野、

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

<sup>5</sup> 国立精神・神経医療研究センター

**研究要旨** 多系統蛋白質症 (MSP) の疾患概念を確立し、診断基準を含めた診療体制構築をおこなって厚生労働行政に資するため、研究分担者らが本邦で初めて報告した MSP3 型関連 HNRNPA1 変異をさらに広く検索し、新たな MSP3 型家系の発見を試みた。その結果、新たに MSP 関連 HNRNPA1、p.D314N 変異を常染色体優性遺伝性の純粋封入体ミオパチー2 家系に同定した。

**A. 研究目的**

新たな多系統蛋白質症 (multisystem proteinopathy, MSP) 症例を発見し、疾患概念の確立、全国実態調査および診療体制構築に寄与する。

**B. 研究方法**

縁取り空胞を伴う封入体ミオパチー5 家系 5 例および家族性の筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis, ALS) 末梢血単核球由来 DNA 試料を対象に次世代シーケンサーを用いたターゲットリシーケンス解析あるいは全エクソーム解析を行った。新たに診断に至った MSP3 型関連 heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A1 (hnRNPA1) 遺伝子 (HNRNPA1) 変異を伴う純粋封入体ミオパチー家系の臨床情報を収集し、その詳細を既知の家系と比較検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は東北大学大学院医学系研究科倫理委員会にて承認を得ており (「遺伝性筋疾患における遺伝子解析」(受付番号: 2012-1-563, 2014-1-358,

2016-1-822, 2016-1-823))、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」を順守している。

**C. 研究結果**

遺伝性筋疾患/MSP 関連遺伝子のターゲットリシーケンス解析により、生検筋病理学的検査で縁取り空胞を伴う封入体ミオパチー2 家系 2 名の罹患者に既報 (Izumi R, et al. 2015) で縁取り空胞を伴う封入体ミオパチーに見出した HNRNPA1、p.D314N ヘテロ接合性変異を検出し、サンガー法で確認した。さらに上記 2 名の全エクソーム解析を追加で行うも同変異のほか、既知の疾患関連変異を認めなかった。

新規に同定した 2 家系 2 名の臨床症状は自ら報告した 2 家系 4 名 (Izumi R, et al. 2015) と臨床症状が類似しており、40 歳~50 歳代に下肢近位筋筋力低下、歩行障害で発症した。一方、認知機能、心肺機能は正常に保たれ、球麻痺に至らず、錐体路徴候に欠け、骨関連症候/検査異常も認めなかった。

#### D. 考察

HNRNPA1 変異を確認できた常染色体優性遺伝性封入体ミオパチーの4家系の症例を確認し得る限り、全身的評価において脳、脊髄、骨組織の罹患は明らかではなく、ともに純粋封入体ミオパチーを呈していた。

#### E. 結論

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

今後、全国的規模での症例集積とその詳細な臨床情報の収集、および遺伝学的背景の解明をおこなう診療体制の構築につなげることが期待される。

#### F. 健康危険情報

特記事項なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Ono H, Suzuki N, Kanno SI, Kawahara G, Izumi R, Takahashi T, Kitajima Y, Osana S, Nakamura N, Akiyama T, Ikeda K, Shijo T, Mitsuzawa S, Nagatomi R, Araki N, Yasui A, Warita H, Hayashi YK, Miyake K, Aoki M. AMPK Complex Activation Promotes Sarcolemmal Repair in Dysferlinopathy. *Mol Ther* 28(4): 1133-1153, 2020.
- 2) Suzuki N, Akiyama T, Warita H, Aoki M. Omics Approach to Axonal Dysfunction of Motor Neurons in Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS). *Front Neurosci* 14: 194, 2020.
- 3) Li Y, Ikeda A, Yoshino H, Oyama G, Kitani M, Daida K, Hayashida A, Ogaki K, Yoshida K, Kimura T, Nakayama Y, Ito H, Sugeno N, Aoki M, Miyajima H, Kimura K, Ueda N, Watanabe M, Urabe T, Takanashi M, Funayama M, Nishioka K, Hattori N. Clinical characterization of patients with leucine-rich repeat kinase 2 genetic variants in Japan. *J Hum Genet* 65(9): 771-781, 2020.
- 4) Izumi R, Takahashi T, Suzuki N, Niihori T, Ono H, Nakamura N, Katada S, Kato M, Warita H, Tateyama M, Aoki Y, Aoki M. The genetic profile of dysferlinopathy in a cohort of 209 cases: Genotype-phenotype relationship and a hotspot on the inner DysF domain. *Hum Mutat* 41(9): 1540-1554, 2020.
- 5) Kakinuma K, Baba T, Ezura M, Endo K, Saito Y, Narita W, Iizuka O, Nishio Y, Kikuchi A, Hasegawa T, Aoki M, Suzuki K. Logopenic aphasia due to Lewy body disease dramatically improved with donepezil. *eNeurologicalSci* 19: 100241, 2020.
- 6) Leventoux N, Morimoto S, Hara K, Nakamura S, Ozawa F, Mitsuzawa S, Akiyama T, Nishiyama A, Suzuki N, Warita H, Aoki M, Okano H. Generation of an ALS human iPSC line KEIOi001-A from peripheral blood of a Charcot disease-affected patient carrying *TARDBP* p.N345K heterozygous SNP mutation. *Stem Cell Res* 47: 101896, 2020.
- 7) Shibuya K, Sawai S, Sugiyama A, Koide M, Nishiyama A, Aoki M, Kuwabara S. Facial onset amyotrophic lateral sclerosis with K3E variant in the Cu/Zn superoxide dismutase gene. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 22(1-2): 144-146, 2021.
- 8) Ishigaki S, Riku Y, Fujioka Y, Endo K, Iwade N, Kawai K, Ishibashi M, Yokoi S, Katsuno M, Watanabe H, Mori K, Akagi A, Yokota O, Terada S, Kawakami I, Suzuki N, Warita H, Aoki M, Yoshida M, Sobue G. Aberrant interaction between FUS and SFPQ

- in neurons in a wide range of FTL spectrum diseases. *Brain* 143(8): 2398-2405, 2020.
- 9) Nakamura R, Tohnai G, Atsuta N, Nakatochi M, Hayashi N, Watanabe H, Yokoi D, 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, Hattori N, Nakashima K, Kaji R, Sobue G; Japanese Consortium for Amyotrophic Lateral Sclerosis Research (JaCALS). Genetic and functional analysis of *KIF5A* variants in Japanese patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiol Aging* 97: 147.e11-147.e17, 2021.
  - 10) Watanabe Y, Nakagawa T, Akiyama T, Nakagawa M, Suzuki N, Warita H, Aoki M, Nakayama K. An Amyotrophic Lateral Sclerosis-Associated Mutant of C21ORF2 Is Stabilized by NEK1-Mediated Hyperphosphorylation and the Inability to Bind FBXO3. *iScience* 23(9): 101491, 2020.
  - 11) Nakamura R, Misawa K, Tohnai G, Nakatochi M, Furuhashi S, Atsuta N, Hayashi N, Yokoi D, Watanabe H, Watanabe H, Katsuno M, Izumi Y, Kanai K, Hattori N, Morita M, Taniguchi A, Kano O, Oda M, Shibuya K, Kuwabara S, Suzuki N, Aoki M, Ohta Y, Yamashita T, Abe K, Hashimoto R, Aiba I, Okamoto K, Mizoguchi K, Hasegawa K, Okada Y, Ishihara T, Onodera O, Nakashima K, Kaji R, Kamatani Y, Ikegawa S, Momozawa Y, Kubo M, Ishida N, Minegishi N, Nagasaki M, Sobue G. A multi-ethnic meta-analysis identifies novel genes, including *ACSL5*, associated with amyotrophic lateral sclerosis. *Commun Biol* 3(1): 526, 2020.
  - 12) Kitajima Y, Suzuki N, Yoshioka K, Izumi R, Tateyama M, Tashiro Y, Takahashi R, Aoki M, Ono Y. Inducible Rpt3, a Proteasome Component, Knockout in Adult Skeletal Muscle Results in Muscle Atrophy. *Front Cell Dev Biol* 8: 859, 2020.
  - 13) Suzuki N, Soga T, Izumi R, Toyoshima M, Shibasaki M, Sato I, Kudo Y, Aoki M, Kato M. Hybrid Assistive Limb® for sporadic inclusion body myositis: A case series. *J Clin Neurosci* 81: 92-94, 2020.
  - 14) Oikawa Y, Izumi R, Koide M, Hagiwara Y, Kanzaki M, Suzuki N, Kikuchi K, Matsushashi T, Akiyama Y, Ichijo M, Watanabe S, Toyohara T, Suzuki T, Mishima E, Akiyama Y, Ogata Y, Suzuki C, Hayashi H, Kodama EN, Hayashi KI, Itoi E, Aoki M, Kure S, Abe T. Mitochondrial dysfunction underlying sporadic inclusion body myositis is ameliorated by the mitochondrial homing drug MA-5. *PLoS One* 15(12): e0231064, 2020.
  - 15) 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, Van den Bergh P, 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, Zhang Auberson L; 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.
  - 16) 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* 2021 Mar 20. doi: 10.1038/s10038-021-00916-y. Epub ahead of print.

- 17) 鈴木 直輝, 井泉 瑠美子, 青木 正志. 【筋炎の診断と治療の新たな展開】 増えてきた封入体筋炎. *神経治療学* 37(2): 135-140, 2020.
- 18) 青木 正志, 割田 仁. 【神経難病の治療開発 update】筋萎縮性側索硬化症(ALS)の治療薬開発の現状. *BIO Clinica* 35(8): 712-716, 2020.
- 19) 山下 賢, 青木 正志. 【エイジング】加齢と神経疾患 運動ニューロン疾患. *Clinical Neuroscience* 39(1): 91-94, 2021.
- 20) 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 2021.2.

## 2. 学会発表

- 1) 久原 真, 津田 笑子, 鈴木 秀一郎, 松村 晃寛, 石川 亜貴, 櫻井 晃洋, 西山 亜由美, 元池 育子, 青木 正志, 青木 洋子, 下濱 俊. 異なる臨床病型を呈し母に FUS 遺伝子変異の mosaicism が示唆された家族性 ALS の親子例. 第 106 回日本神経学会北海道地方会, 札幌, 9.5, 2020.
- 2) 鈴木 直輝, 曾我 天馬, 井泉 瑠美子, 豊嶋 昌弥, 芝崎 美和子, 佐藤 いつみ, 工藤 悠, 青木 正志, 加藤 昌昭. 封入体筋炎に対する HAL 治療の有効性について. 第 6 回日本筋学会学術集会, 名古屋,

12.18~20, 2020.

- 3) 曾我 天馬, 井泉 瑠美子, 鈴木 直輝, 川内 裕子, 加藤 健吾, 香取 幸夫, 青木 正志, 加藤 昌昭. 当院における ALS 患者に対する誤嚥防止術 5 例の長期経過. 第 61 回日本神経学会学術大会, 岡山, 8.31.~9.2, 2020.
- 4) 松本 有史, 石橋 渚子, 関本 聖子, 遠藤 久美子, 鈴木 直輝, 加藤 昌昭, 青木 正志, 永野 功. 在宅侵襲的人工呼吸器装着筋萎縮性側索硬化症患者の施設間情報共有の試み. 第 61 回日本神経学会学術大会, 岡山, 8.31.~9.2, 2020.
- 5) 鈴木 直輝, 芝崎 美和子, 佐藤 いつみ, 工藤 悠, 曾我 天馬, 井泉 瑠美子, 青木 正志, 加藤 昌昭. 封入体筋炎に対する HAL 治療の有効性について. 第 61 回日本神経学会学術大会, 岡山, 8.31.~9.2, 2020.
- 6) 寒川 真, 中村 尚子, 平野 牧人, 森川 みゆき, 坂田 花美, 西野 一三, 井泉 瑠美子, 鈴木 直輝, 黒田 宙, 滋賀 健介, 青木 正志, 楠 進. PNPLA2 遺伝子関連中性脂肪蓄積病の臨床像. 第 61 回日本神経学会学術大会, 岡山, 8.31.~9.2, 2020.
- 7) 井泉 瑠美子, 高橋 俊明, 鈴木 直輝, 新堀 哲也, 小野 洋也, 中村 尚子, 堅田 慎一, 加藤 昌昭, 割田 仁, 堅山 真規, 青木 洋子, 青木 正志. ジスフェルリン異常症 209 家系の臨床遺伝学的特徴. 第 61 回日本神経学会学術大会, 岡山, 8.31.~9.2, 2020.
- 8) 高橋 俊明, 井泉 瑠美子, 鈴木 直輝, 八木沼 智香子, 島倉 奈緒子, 大矢 寧, 佐

- 橋 功, 小野 洋也, 大城 咲, 谷口 さやか, 下瀬川 康子, 馬場 徹, 大泉 英樹, 田中 洋康, 吉岡 勝, 割田 仁, 新堀 哲也, 武田 篤, 青木 洋子, 青木 正志. 日本人一般集団に高頻度で見出される dysferlin 遺伝子の c.3725G>A(p.R1242H) の検討. 第 61 回日本神経学会学術大会, 岡山, 8.31.~9.2, 2020.
- 9) 林 直毅, 熱田 直樹, 横井 大知, 中村 亮一, 勝野 雅央, 和泉 唯信, 金井 数明, 服部 信孝, 谷口 彰, 森田 光哉, 狩野 修, 澁谷 和幹, 桑原 聡, 鈴木 直輝, 青木 正志, 織田 雅也, 饗場 郁子, 梶 龍兒, 祖父江 元. 多施設共同前向きコホートでみた ALS 患者の非侵襲的人工換気療法に関する予後の検討. 第 61 回日本神経学会学術大会, 岡山, 8.31.~9.2, 2020.
- 10) 中村 亮一, 熱田 直樹, 藤内 玄規, 林 直毅, 勝野 雅央, 和泉 唯信, 金井 数明, 服部 信孝, 谷口 彰, 森田 光哉, 狩野 修, 澁谷 和幹, 桑原 聡, 鈴木 直輝, 青木 正志, 阿部 康二, 石原 智彦, 小野寺 理, 梶 龍兒, 祖父江 元. 日本における SOD1 遺伝子変異陽性筋萎縮性側索硬化症患者の臨床的特徴. 第 61 回日本神経学会学術大会, 岡山, 8.31.~9.2, 2020.
- 11) 加藤 昌昭, 鈴木 直輝, 井泉 瑠美子, 曾我 天馬, 川内 裕子, 青木 正志. 入院終末期対応を行った ALS の現状と問題点について. 第 61 回日本神経学会学術大会, 岡山, 8.31.~9.2, 2020.
- 12) 青木 正志, 井泉 瑠美子, 鈴木 直輝. まるごと 2 時間封入体筋炎~up to date と pitfall~ 高齢化社会で重要性を増す封入体筋炎:疫学データを中心に. 第 61 回日本神経学会学術大会, 岡山, 8.31.~9.2, 2020.
- 13) 青木 正志, 鈴木 直輝, 井泉 瑠美子, 割田 仁, 森 まどか, 山下 賢, 橋口 昭大, 梶 龍兒, 村田 顕也, 杉江 和馬, 西野 一三. 知っておきたい!進化する難治性筋疾患の新展開 封入体筋炎の診断と新たな治療に向けて. 第 61 回日本神経学会学術大会, 岡山, 8.31.~9.2, 2020.
- 14) 青木 正志, 井泉 瑠美子, 高橋 俊明. 中国四国地域発で世界的に展開した学術業績 三好型遠位型筋ジストロフィー 原因遺伝子の発見後. 第 61 回日本神経学会学術大会, 岡山, 8.31.~9.2, 2020.
- 15) 青木 正志. ALS の新たな展開 ALS の病態および治療法の開発. 第 50 回 日本臨床神経生理学会学術大会・日本神経治療学会・日本神経学会との関連学会合同シンポジウム, 京都, 11.27, 2020.
- 16) 小野 洋也, 鈴木 直輝, 菅野 新一郎, 川原 玄理, 割田 仁, 林 由起子, 三宅 克也, 青木 正志. シンポジウム 2 「骨格筋疾患の動物モデルの実験的治療」 Dysferlinopathy に対する治療法の開発. 第 38 回神経治療学会, 新宿, 10.28.~30, 2020.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

該当なし