

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

VCP 遺伝子変異陽性 5 家系の遺伝子型と臨床像について

研究分担者 勝野雅央 名古屋大学大学院医学系研究科神経内科学

共同研究者 安藤孝志¹、村上あゆ香¹、中村亮一¹

¹名古屋大学大学院医学系研究科神経内科学

研究要旨 VCP 遺伝子変異は常染色体優性遺伝性の骨 Paget 病および前頭側頭型認知症を伴う封入体ミオパチー (inclusion body myopathy with Paget’s disease of bone and frontotemporal dementia: IBMPFD) や家族性筋萎縮性側索硬化症(ALS)の原因遺伝子であることが明らかとなっているが、これまでに日本での報告例は少ない。VCP 遺伝子変異陽性であった 5 家系 8 名の臨床像を検討し、主に ALS、封入体ミオパチーを呈する症例を多く認めたが、末梢神経障害を呈した症例も認めた。VCP 遺伝子変異に伴う末梢神経障害はこれまでに軸索型ニューロパチーの症例は報告されていたが、脱髄性ニューロパチーの報告はなく、VCP 遺伝子変異の新たな臨床像と考えられた。VCP 遺伝子変異は同一遺伝子変異や同一家系内でも多彩な表現型を呈しうることが明らかとなった。

A. 研究目的

VCP 遺伝子変異は 2004 年に常染色体優性遺伝性の骨 Paget 病および前頭側頭型認知症を伴う封入体ミオパチー (inclusion body myopathy with Paget’s disease of bone and frontotemporal dementia: IBMPFD) の原因遺伝子として報告され、2010 年に家族性筋萎縮性側索硬化症(ALS)の原因遺伝子であることが明らかとなった。他に痙性対麻痺、パーキンソン症候群、運動感覚性ニューロパチーなどの原因になりうるものが報告されているが、これまでに日本での報告例は少ない。VCP 遺伝子変異陽性であった 5 家系 8 名の臨床像を解析し、その多様性を検討することを目的とした。

B. 研究方法

2012 年から 2020 年にかけて名古屋大学医学部附属病院脳神経内科およびその関連施設で診断された VCP 遺伝子変異陽性の ALS および封入体ミオパチーの 5 家系計 8 名の発症年齢および臨床像について検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は名古屋大学大学院医学系研究科生命

倫理審査委員会で承認されている。遺伝子解析にあたっては、全例文書でのインフォームドコンセントを得た。

C. 研究結果

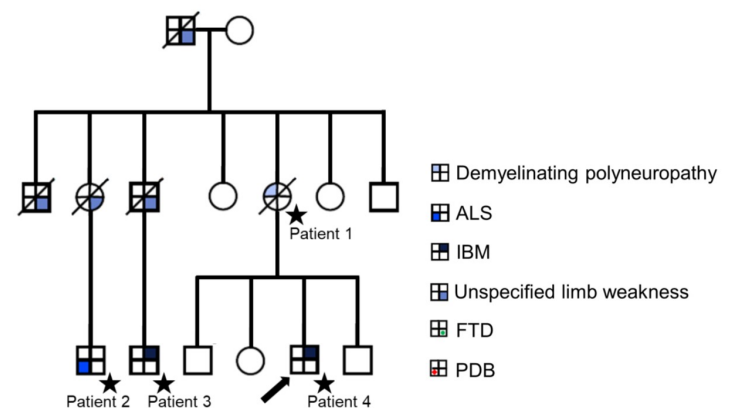


図 1; 家系 1 の家系図

家系1: 発端者である Patient 4 と Patient 3 は 40 歳台で進行性の近位筋優位の下肢筋力低下で神経内科受診し、針筋電図では神経原性と筋原性変化が混在していた。筋生検では rimmed vacuole を認め、家系内に下肢の筋力低下による歩行障害を呈する症

例を複数認めたことより、遺伝子解析を施行したところ、2名ともVCP遺伝子にp.Arg191Gln変異を認めた。Patient 2も53歳で両下肢遠位筋優位の筋力低下が出現し、CK上昇を認め、下肢の深部腱反射は低下していたが、筋病理は神経原性変化の所見であった。その後、舌の萎縮や四肢の深部腱反射亢進が出現し、ALSと診断した。VCP遺伝子に同変異を認めた。Patient 4の母であるPatient 1は54歳で右下肢の遠位筋の筋力低下を自覚し、左下肢にも拡大し、名古屋大学医学部附属病院受診。神経伝導検査にて遠位潜時延長や運動神経伝導速度の遅延など脱髄性ニューロパチーの所見と末梢神経生検によりSchwann細胞内にユビキチン陽性封入体を認めた。CIDPの可能性も考え、IVIgを施行したが、改善はなかった。Patient 1に関しては遺伝子解析は施行できなかったが、家系図とPatient 2,3,4が同じ遺伝子変異を持つことからVCP遺伝子にp.Arg191Gln変異を持つものと考えられた。

家系2：発端者であるpatient 5は35歳女性。父親は性格変化、認知症を先行症状とするALSと診断されていた。右上肢の筋力低下で発症し、3ヶ月で頸部、四肢の筋力低下、舌のfasciculation、四肢深部腱反射亢進が出現し、ALSと診断した。発症4ヶ月でNPPV導入、5ヶ月で人工呼吸器導入となった。VCP遺伝子にp.Arg155Cys変異を認めた。その後、兄が43歳で進行性の失語症を発症し、他院で加療されている。

家系3：Patient 6は63歳男性。父親は60歳代でALSを発症し、72歳で永眠されている。58歳時から右下肢の筋力低下が緩徐に進行し、転倒が頻回となった。さらに性格変化や無気力さ、反応の鈍さが目立つようになり、当院に精査入院となった。右下肢近位筋優位に四肢の筋力低下と筋萎縮、下顎反射亢進、Babinski徴候陽性であり、針筋電図でびまん性の脱神経所見を認めた。高次機能検査では前頭葉機能中心に全般性に機能低下を認め、ALS-FTDと診断した。VCP遺伝子に新規病的変異であるp.Asp98Val変異を認めた。

家系4：Patient 7は58歳男性。4年の経過で進行する左下肢遠位筋優位の筋力低下があり、筋生検で封入体ミオパチーと診断した。父親、叔父、弟に同様の症状あり、VCP遺伝子にp.Ile126Phe変異を認めた。

家系5：Patient 8は46歳で下肢近位筋優位の筋力低下で発症し、筋生検で封入体ミオパチーと診断され、骨Paget病を合併していた。従兄弟がALSを発症しており、VCP遺伝子にp.Arg155Cys変異を認めた。

D. 考察

日本人でVCP遺伝子変異陽性であった5家系8名の臨床像を検討し、下記の点が判明した。

- ・VCP遺伝子変異陽性の脱髄性ニューロパチーの報告はなく、VCP遺伝子変異の新たな臨床像と考えられた。

- ・家族性ALS/FTDの家系を解析して、新規病的変異としてp.Asp98Val変異を同定した。

- ・8名中1名(12.5%)のみに骨Paget病の合併を認め、欧米人からの報告(Al-Obeidi E et al. *Clin Genet.* 2018; 93(1): 119–125.)では43%の合併があることと比較すると、日本人では骨Paget病の合併が少ないことが判明した。

- ・家系1では同一家系内でALS、封入体ミオパチー、ニューロパチーと多彩な表現型を呈し、家系2と家系5も同一遺伝子変異であったが、ALSと封入体ミオパチー、骨Paget病と多彩な表現型を呈し、VCP遺伝子変異は同一遺伝子変異や同一家系内でも多彩な表現型を呈しうるということが明らかとなった。

E. 結論

VCP遺伝子変異を有する家系ではALSや封入体ミオパチー、脱髄性ニューロパチーなど多彩な臨床像を呈する。日本におけるVCP遺伝子変異症例の特徴の解明のために更なる症例の蓄積が望まれる。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yamada S, Hashizume A, Hijikata Y, Ito D, Kishimoto Y, Iida M, Koike H, Hirakawa A, Katsuno M: Ratio of urinary N-terminal titin fragment to urinary creatinine is a novel

- biomarker for amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2021 Online ahead of print.
- 2) 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.
 - 3) Harada Y, Nakamura T, Suzuki M, Ueda M, Hirayama M, Katsuno M: Impaired pain processing and its association with attention disturbance in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Neurol Sci*. 2021 Online ahead of print.
 - 4) Ando T, Nakamura R, Kuru S, Yokoi D, Atsuta N, Koike H, Suzuki M, Hara K, Iguchi Y, Harada Y, Yoshida Y, Hattori M, Murakami A, Noda S, Kimura S, Sone J, Nakamura T, Goto Y, Mano K, Okada H, Okuda S, Nishino I, Ogi T, Sobue G, Katsuno M: The wide-ranging clinical and genetic features in Japanese families with valosin-containing protein proteinopathy. *Neurobiol Aging* 100: 120.e1-120.e6, 2021.
 - 5) Watanabe S, Inami H, Oiwa K, Murata Y, Sakai S, Komine O, Sobue A, Iguchi Y, Katsuno M, Yamanaka K: Aggresome formation and liquid-liquid phase separation independently induce cytoplasmic aggregation of TAR DNA-binding protein 43. *Cell Death Dis* 11(10): 909, 2020.
 - 6) Imai K, Masuda M, Watanabe H, Ogura A, Ohdake R, Tanaka Y, Kato T, Kawabata K, Riku Y, Hara K, Nakamura R, Atsuta N, Bagarinao E, Katahira K, Ohira H, Katsuno M, Sobue G: The neural network basis of altered decision-making in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Clin Transl Neurol* 7(11): 2115-2126, 2020.
 - 7) 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.
 - 8) 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, 2020.
 - 9) 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.

10) Imai E, Nakamura T, Atsuta N, Nakatochi M, Suzuki M, Harada Y, Nakamura R, Hayashi N, Sobue G, Katsuno M: A nerve conduction study predicts the prognosis of sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol* 267(9): 2524-2532, 2020.

11) Ikenaka K, Ishigaki S, Iguchi Y, Kawai K, Fujioka Y, Yokoi S, Abdelhamid RF, Nagano S, Mochizuki H, Katsuno M, Sobue G: Characteristic Features of FUS Inclusions in Spinal Motor Neurons of Sporadic Amyotrophic Lateral Sclerosis. *J Neuropathol Exp Neurol* 79(4): 370-377, 2020.

2. 学会発表

1) 村上 あゆ香, 數田 知之, 野田 成哉, 木村

正剛, 中村 亮一, 小池 春樹, 勝野 雅央: 日本の孤発性封入体筋炎患者における全エクソーム解析. 第 61 回日本神経学会学術大会, 岡山, 8 月 31 日, 2020 年.

2) 安藤 孝志, 中村 亮一, 久留 聡, 横井 大知, 熱田 直樹, 小池 春樹, 鈴木 将史, 原 一洋, 井口 洋平, 村上 あゆ香, 野田 成哉, 曾根 淳, 中村 友彦, 後藤 洋二, 真野 和夫, 岡田 久, 西野 一三, 荻 朋男, 祖父江 元, 勝野 雅央: Clinical and genetic characteristics in Japanese families with VCP-related multisystem proteinopathy. 第 61 回日本神経学会学術大会, 岡山, 8 月 31 日, 2020 年.

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