

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