

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

## MSP における運動ニューロン疾患・パーキンソニズムの症状と診断

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<sup>1</sup>、村上あゆ香<sup>1</sup>、中村亮一<sup>1</sup>

<sup>1</sup>名古屋大学大学院医学系研究科神経内科学

**研究要旨** 多系統蛋白質症 (multisystem proteinopathy : MSP) はその原因遺伝子から 5 型に分類されており、いずれの病型でも運動ニューロン障害を呈した症例が報告されている。一方で、MSP のうちパーキンソニズムの出現が報告されているのは現在のところ MSP1 のみである。ミオパチー、骨 paget 病 (Paget disease of bone:PDB) と比べ運動ニューロン疾患 (motor neuron disease : MND) およびパーキンソニズムの出現頻度は低いものの、MSP における徴候の 1 つとして重要である。全国調査および既報告から、MSP における MND およびパーキンソニズムの症状および診断についてまとめた。

### A. 研究目的

MSP では一部の症例で運動ニューロン障害およびパーキンソニズムを呈することが知られているが、その症候については不明な点が多い。本邦で報告された家系および既報告家系の検討により、MSP における運動ニューロン疾患、パーキンソニズムの特徴を明らかにすることを目的とした。

### B. 研究方法

MSP 原因遺伝子 (*VCP*, *hnRNPA2B1*, *hnRNPA1*, *SQSTM1*, *MATR3*, *TIA1*, *OPTN1*) の変異を有し運動ニューロン疾患と診断された全国調査例および既報告例について調査し、その臨床的特徴をまとめた。さらに、パーキンソニズムについても運動ニューロン疾患と同様に調査した。

(倫理面への配慮)

今回の研究方法では、すでに報告において倫理的配慮を行われている症例のみを対象としている。

### C. 研究結果

*VCP* 遺伝子変異が家族性 ALS の 1~2% を占めると報告されている。MSP1 での報告では上位運動ニューロン症候と下位運動ニューロン症候を共に認

める症例が多く、臨床症状のみで孤発性 ALS と鑑別することは困難である。

IBMFPD と診断された 8 家系 17 例の検討では上位運動ニューロン症候が明らかなのは 3 例 (18%) であったものの、11 例 (65%) では何らかの運動ニューロン症候が確認されたと報告されており、電気生理学的検査で下位運動ニューロン障害が確認されることは少なくない。一方でこの報告では、急速な経過をたどった 2 例ではいずれも発症早期に運動ニューロン障害が確認されていたことから、発症早期の運動ニューロン障害が急速な経過と関連している可能性についても言及されている。

MSP のうちパーキンソニズムの出現が報告されているのは現在のところ MSP1 のみである。MSP1 では Parkinson 病 (Parkinson disease : PD) の頻度は 4% と報告されている。*VCP* 遺伝子変異をもつ PD は典型的な臨床症候を呈し、内服治療によく反応するとされている。孤発性 PD コホートにおける検索では病原性を持つ *VCP* 遺伝子変異は確認されておらず、*VCP* 遺伝子変異は PD の原因遺伝子としては一般的ではない。

### D. 考察

MSP における運動ニューロン疾患およびパーキンソニズムについては、いずれも孤発性の疾患

と臨床症状で鑑別することは困難であると報告されている。運動ニューロン症状やパーキンソン症を呈した症例では、MSPに関連する家族歴や合併症状を注意深く聴取し、MSPが疑われる場合には遺伝子検査が必要と考えられる。

#### E. 結論

MSPにおける運動ニューロン障害及びパーキンソン症は臨床症状のみでは孤発性との鑑別が困難であり、孤発性の症例でも家族歴やMSPの合併症状の確認をすることが重要である。

#### F. 健康危険情報

特になし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Riku Y, Iwasaki Y, Ishigaki S, Akagi A, Hasegawa M, Nishioka K, Li Y, Riku M, Ikeuchi T, Fujioka Y, Miyahara H, Sone J, Hattori N, Yoshida M, Katsuno M, Sobue G. Motor neuron TDP-43 proteinopathy in progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration. *Brain*. 2022 Epub ahead of print. doi: 10.1093/brain/awac091.
- 2) Ikenaka K, Maeda Y, Hotta Y, Nagano S, Yamada S, Ito D, Torii R, Kakuda K, Tatebe H, Atsuta N, Aguirre C, Kimura Y, Baba K, Tokuda T, Katsuno M, Kimura K, Sobue G, Mochizuki H. Serum asymmetric dimethylarginine level correlates with the progression and prognosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Eur J Neurol*. 29(5): 1410-1416, 2022.
- 3) 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.
- 4) Hashizume A, Katsuno M. Novel concept to evaluate efficacy of therapeutics for ALS based on patient preference. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2022 Epub ahead of print. doi: 10.1136/jnnp-2021-328433.
- 5) Riku Y, Yoshida M, Tamura T, Kamijo M, Yasui K, Kameyama T, Katsuno M, Sobue G, Iwasaki Y. Unexpected postmortem diagnoses in cases of clinically diagnosed amyotrophic lateral sclerosis. *Neuropathology*. 41(6): 457-467, 2021.
- 6) Ogura A, Kawabata K, Watanabe H, Choy SW, Bagarinao E, Kato T, Imai K, Masuda M, Ohdake R, Hara K, Nakamura R, Atsuta N, Nakamura T, Katsuno M, Sobue G. Fiber-specific white matter analysis reflects upper motor neuron impairment in amyotrophic lateral sclerosis. *Eur J Neurol*. 29(2): 432-440, 2022.
- 7) 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.
- 8) Riku Y, Seilhean D, Duyckaerts C, Boluda S, Iguchi Y, Ishigaki S, Iwasaki Y, Yoshida M, Sobue G, Katsuno M. Pathway from TDP-43-Related Pathology to Neuronal Dysfunction in Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Lobar Degeneration. *Int J Mol Sci*. 22(8): 3843, 2021.
- 9) Masuda M, Watanabe H, Ogura A, Ohdake R, Kato T, Kawabata K, Hara K, Nakamura R, Atsuta N, Epifanio B, Katsuno M, Sobue G. Clinicoradiological features in amyotrophic lateral sclerosis patients with olfactory dysfunction. *Amyotroph Lateral Scler*

*Frontotemporal Degener.* 22(3-4): 260-266,  
2021.

## 2. 学会発表

勝野雅央：運動ニューロン疾患に対する disease-modifying therapy—革新と課題. 第 42 回日本臨床薬理学会学術総会, 仙台/オンライン, 2021.12.9.

## 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