

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
(20FC1006)

2021 年度 研究班会議抄録

研究代表者： 熊本大学大学院生命科学研究部 脳神経内科学

山下 賢

日 時 2022 年 2 月 3 日 (木) 15:00～16:30

会 場 Zoom オンライン開催

お願い：演題発表時間 10 分（発表 7 分、討論 3 分）

研究班事務局：奥村祐加

〒860-8556 熊本県熊本市中央区本荘 1-1-1

熊本大学大学院生命科学研究部 脳神経内科学

TEL 096-373-5893 FAX 096-373-5895

開会挨拶 15:00～15:05 研究代表者 山下 賢

MSP 班員研究発表 15:05～15:55
座 長 山下 賢

1. 多系統蛋白質症（MSP）患者の全国実態調査（15:05～15:15）

研究代表者：○山下 賢（やました さとし）
所 属：熊本大学大学院生命科学研究部 脳神経内科学
研究協力者：原健太郎、植田光晴
研究協力者所属：熊本大学大学院生命科学研究部 脳神経内科学

2. 多系統蛋白質症（MSP）3型関連 *HNRNP1* 変異による純粋封入体ミオパチーの病態解明
（15:15～15:25）

研究分担者：青木 正志
所 属：東北大学大学院医学系研究科 神経内科学分野
研究協力者：○井泉瑠美子（いずみ るみこ）¹，池田謙輔¹，割田 仁¹，鈴木直輝¹，高橋俊明²
城田松之³，舟山 亮³，中山啓子³，新堀哲也⁴，青木洋子⁴
研究協力者所属：東北大学大学院医学系研究科 ¹神経内科学分野，³細胞増殖制御分野，⁴遺伝医療
学分野，²国立病院機構仙台西多賀病院

3. 骨格筋マルチオミックスによる封入体筋炎の病態解析（15:25～15:35）

研究分担者：勝野 雅央
所 属：名古屋大学大学院医学系研究科 神経内科学／臨床研究教育学
研究協力者：○村上あゆ香（むらかみ あゆか）^{1,2}，野田成哉^{1,2}，數田知之^{1,2}，平野聡子^{1,2}，木
村正剛^{1,2}，辻河高陽¹，飯田 円¹，坂元一真³，門松健治³，島村徹平⁴，荻 朋男⁵，勝野雅央¹
研究協力者所属：¹名古屋大学医学部附属病院神経内科，²国立病院機構鈴鹿病院神経内科，³名古屋
大学医学系研究科生物化学講座分子生物学，⁴名古屋大学医学系研究科システム生物学
分野，⁵名古屋大学環境医学研究所発生遺伝分野

4. MSP における前頭側頭型認知症（15:35～15:45）

研究分担者：○高橋 祐二（たかはし ゆうじ）
所 属：国立精神・神経医療研究センター 特命副院長・脳神経内科診療部長

5. MSPにおける骨パジェット病の症状と診断、および本邦で唯一認可されているアミノビスホスフォネート剤リセドロネートの市販後長期全例調査から得られた効果・安全性情報（15:45～15:55）

研究分担者：○橋本 淳（はしもと じゅん）

所 属：独立行政法人国立病院機構 大阪南医療センター 統括診療部長

研究協力者：新井 幸

研究協力者所属：EA ファーマ株式会社メディカル部育薬情報グループ

総合討論：MSP 診療の手引きについて

15:55～16:25

進行 山下 賢、割田 仁

閉会挨拶

16:25～16:30

研究代表者

山下 賢

【演題名】

多系統蛋白質症 (MSP) 患者の全国実態調査

【演者名】

氏名：○山下 賢 (やました さとし), 原健太朗, 植田光晴

所属：熊本大学大学院生命科学研究部 脳神経内科学

【目的】

骨格筋や骨、中枢神経障害を合併する疾患として「骨パジェット病および前頭側頭型認知症を伴う封入体ミオパチー」が認識されてきたが、本疾患はさらに筋萎縮性側索硬化症や末梢神経障害、パーキンソニズムなど多彩な神経症状も呈することから、2013年に多系統蛋白質症 (multisystem proteinopathy: MSP) と称する疾患概念が提唱された。しかし本疾患概念は国際的なコンセンサスに至っておらず、本邦の実態も不明である。平成 29～30 年度厚労省難治性疾患等政策研究事業「多系統蛋白質症 (MSP) の疾患概念確立および診断基準作成、診療体制構築に関する研究」班において、我々は本邦における実態を解明する調査研究目的の臨床診断基準を策定した。本研究の目的は、この診断基準に基づいて全国規模の疫学調査を行い、MSP 患者の実態把握を行うことである。

【方法】

日本神経学会専門医 6,235 名 (2021 年 6 月時点) を対象に一次アンケート調査を実施し、definite もしくは probable、possible、非該当の遺伝子変異例の症例「あり」と回答いただいた専門医を対象とし、詳細な臨床情報を問う郵送での二次アンケート調査を実施した。

【結果】

一次調査において 31 名の専門医より症例「あり」と回答いただいた。これらの専門医を対象とし、二次アンケート調査を実施したところ、19 名 (61.3%) より回答が得られ、definite 7 例 (重複 2 例除く)、probable 16 例、possible 3 例の計 26 例/47 例 (55.3%) の情報を収集した。臨床特徴として、調査時年齢 61.9 歳、発症年齢 50.0 歳、診断時年齢 56.4 歳であり、診断分類は definite 27%、probable 62%、possible 11% であり、受療状況として主に通院が 50%、他院への転院が 27%、入院と通院を継続が 13%、死亡が 7% であった。家族内発症は 81% に見られ、変異遺伝子は *VCP* 遺伝子 65%、*hnRNPA1* 遺伝子 22%、*MATR3* 遺伝子 13% であった。初発症状は封入体ミオパチーが 73% と最も多く、次いで運動ニューロン疾患 11%、前頭側頭型認知症 8%、骨パジェット病 8% であり、パーキンソニズムが初発のものはなかった。全経過中に封入体ミオパチーを発症した例は 81% と最も高頻度であり、運動ニューロン疾患は 27%、骨パジェット病は 19%、前頭側頭型認知症は 15%、パーキンソン病は 4% であった。検査所見では封入体ミオパチーの存在を反映して、血清 CK 値の上昇や針筋電図、筋病理所見で異常を検出する頻度が高かったが、頭部 MRI や脳血流シンチで異常が検出される頻度も比較的高かった。一方、骨パジェット病を評価しうる血清および骨型 ALP や骨 X 線、骨シンチ、骨病理、あるいはパーキンソン病を評価しうるドパミントランスポーターシンチや MIBG 心筋シンチが未施行の症例が多く含まれた。治療に関しては、封入体ミオパチーに対してリハビリなどの非薬物療法、呼吸不全に対して人工

呼吸管理（TPPV）が一部の症例で行われていたが、大部分の症例は治療未介入であった。転機を筋萎縮性側索硬化症の重症度分類に基づいて評価すると、初診時では「家事・就労はおおむね可能」は38.5%、「日常生活はおおむね自立」は46.2%と比較的軽症に留まっていたが、最終診察時には「日常生活に介助を要する」が38.5%、「気管切開、非経口的栄養摂取（経管栄養、中心静脈栄養など）、人工呼吸器使用」が23.1%と重症化が確認された。

【結論】

諸外国の既報告と比較して、封入体ミオパチーを発症する頻度は同様に高いが、前頭側頭型認知症や骨パジェット病の発症頻度は低い。表現型に人種差が影響する可能性に加えて、症候が見落とされ適切に評価されていない可能性も推測されることから、本疾患概念の更なる周知が必要である。

【演題名】

多系統蛋白質症（MSP）3型関連 *HNRNP1A1* 変異による純粋封入体ミオパチーの病態解明

【演者名】

氏名：青木正志¹，○井泉瑠美子(いずみ るみこ)¹，池田謙輔¹，割田 仁¹，鈴木直輝¹，高橋俊明²，城田松之³，舟山 亮³，中山啓子³，新堀哲也⁴，青木洋子⁴，青木正志¹

所属：東北大学大学院医学系研究科¹神経内科学分野，³細胞増殖制御分野，⁴遺伝医療学分野，²国立病院機構仙台西多賀病院

【目的】

我々はp. D314Nヘテロ接合性変異 *HNRNP1A1* 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, *et al.* 2015)。その後、新たに同一変異を有する2家系2名を見出した。これら複数の患者骨格筋組織をもちいて、その形態的特徴および遺伝子発現プロファイルを明らかにし、MSP3型の病態解明をめざす。さらに疾患特異的 iPS 細胞を樹立し、MSP3 ヒト骨格筋細胞モデルを作出する。

【方法】

MSP3 新規診断2名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、形態的特徴を抽出した。さらに、既診断1名を加えた3名の骨格筋組織を対象にRNA シークエンス (RNA-seq) を実施し、コントロール群5名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。また、新たに1名の末梢血単核球から iPS 細胞を樹立した。

【結果および考察】

MSP3 新規診断2名の生検骨格筋の病理学的所見は既報の自験例と共通していた。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。電子顕微鏡観察では、筋核不整、核と隣接する自己食空胞・グリコーゲン・脂肪滴蓄積を認め、核膜病理が示唆された。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で mRNA プロセッシング・輸送、核膜に分類された。この中でもMSP3型骨格筋で発現低下が示唆される複数の候補遺伝子に注目している。なお、新規1名が加わったことで3家系3名のMSP3型特異的 iPS 細胞株を樹立でき、ヒト骨格筋細胞モデルを作出中である。

【結論】

MSP3 型骨格筋組織解析で、*HNRNP1A1* 変異がRNA代謝および核膜機能の変容を導く可能性が示唆される。蛋白レベルでの検証、iPS細胞由来ヒト骨格筋細胞を用いた再現性の確認をくわえ、MSP3発症機序の解明と治療標的分子の発見をめざす。

【演題名】

骨格筋マルチオミクスによる封入体筋炎の病態解析

【演者名】

氏名：○村上あゆ香 (むらかみ あゆか)^{1,2}, 野田成哉^{1,2}, 數田知之^{1,2}, 平野聡子^{1,2}, 木村正剛^{1,2}, 辻河高陽¹, 飯田 円¹, 坂元一真³, 門松健治³, 島村徹平⁴, 荻 朋男⁵, 勝野雅央¹
所属：¹名古屋大学医学部附属病院神経内科, ²国立病院機構鈴鹿病院神経内科, ³名古屋大学医学系研究科生物化学講座分子生物学, ⁴名古屋大学医学系研究科システム生物学分野, ⁵名古屋大学環境医学研究所発生遺伝分野

【目的】

封入体筋炎の病態解明を目的としてメタボローム解析および RNA-seq 解析を施行した。

【方法】

14 例の封入体筋炎患者及び 6 例のコントロールの骨格筋を用いてメタボローム解析を行った。メタボローム解析は CE-TOFMS (capillary electrophoresis time of flight mass spectrometry) のカチオンモード、アニオンモードにより測定した。さらに 12 例の封入体筋炎患者及び 5 例のコントロールの骨格筋を用いて RNA-seq を行った。

【結果】

メタボローム解析では 198 の代謝物質が同定された。封入体筋炎の骨格筋ではコントロールの骨格筋と比較しヒスタミン、糖ヌクレオチドが上昇しており、カルニチン、クレアチン、ホスホクレアチンが低下していた。RNA-seq の解析結果から、封入体筋炎の骨格筋ではヌクレオチド糖の代謝、グリコサミノグリカンの分解、ヒスチジン代謝が動いていることがわかった。以上より封入体筋炎ではヒスタミン合成が亢進している可能性およびグリコサミノグリカンの合成が亢進している可能性が示唆された。病理学的検討では、封入体筋炎の骨格筋ではコントロールと比較し肥満細胞の増加が見られ、さらに間質へのコンドロイチン硫酸の沈着を認めた。

【結論】

封入体筋炎の病態に肥満細胞とコンドロイチン硫酸が関与している可能性が示唆された。

【演題名】

MSPにおける前頭側頭型認知症

【演者名】

氏名：○高橋祐二（たかはし ゆうじ）

所属：国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター

【診断のポイント】

- ①封入体筋炎あるいは骨 Paget 病の経過中に前頭側頭型認知症を呈してきた場合、あるいは中年以降に発症する前頭側頭型認知症の患者において封入体筋炎あるいは骨 Paget 病の家族歴があった場合、MSP を疑い遺伝子検査を行う。
- ②MSP における前頭側頭型認知症の臨床的特徴としては、行動障害型前頭側頭型認知症 (bvFTD) を呈することが多い。遂行機能障害、言語流暢性障害、無関心、脱抑制が典型的な症状である。意味型原発性進行性失語 (svPPA) を呈する場合もある。
- ③遺伝子検査を行う際には、VCP の解析を優先的に行い、陰性だった場合には他の遺伝子 (*HNRNP2A1*、*HNRNPA1*、*SQSTM1*、*MATR3*) の解析を行う。

【文献及び解説】

MSP の 50~75%が VCP mutation であり¹、他の遺伝子 [*HNRNPA2B1* (MSP2)、*HNRNPA1* (MSP3)、*SQSTM1* (MSP4)、*MATR3* (MSP5)]は稀である²。FTD 全体の中では VCP の変異頻度は 2%以下である³。

VCP 変異発症例 187 例の分析ではミオパチーは 90%、Paget 病は 40%、FTD は 30%に認められた。発症年齢は平均 56 歳 (30 歳~86 歳) であり、ミオパチー (平均 43 歳) や Paget 病 (平均 42 歳) より高齢発症であるが、FTD 全体としては若年発症である傾向があった⁴。IBM、PDB、FTD は様々な組み合わせで認められたが、3 つ全てを合併したのは 10%であった。FTD を呈した症例の中で、IBM との合併が全体の 16%、PDB との合併が 1%、FTD 単独が 3%であった (Figure1)。すなわち VCP 変異による FTD において IBMPFD が 1/3 であり、IBMPFD を含めた IBM 合併例が約 90%、IBMPFD を含めた PDB 合併例が約 40%、FTD 単独は 10%であった。一方、VCP レジストリ 59 例において、認知症を呈した症例は 8 例 (13%) であり、IBMPFD が 2 例 (3%)、IBM との合併例が 5 例 (8%)、認知症単独は 1 例 (2%) であった。これらの分析より、VCP 変異における MSP において認知症単独で発症する例は全体のたかだか 10%程度であり、多くは IBM との合併例であることが分かる。

臨床的には典型的な FTD の病像を呈し、大部分は行動障害型前頭側頭型認知症 (bvFTD) の病型を呈することが多いが、意味型原発性進行性失語 (svPPA) やアルツハイマー型認知症を呈する場合もある⁵。典型的には遂行機能障害、言語流暢性障害、アパシー、脱抑制を来す⁶。認知症を発症した症例の平均予後は 6~7 年である⁵。

Figure1 VCP 変異発症例 187 例における病型別内訳

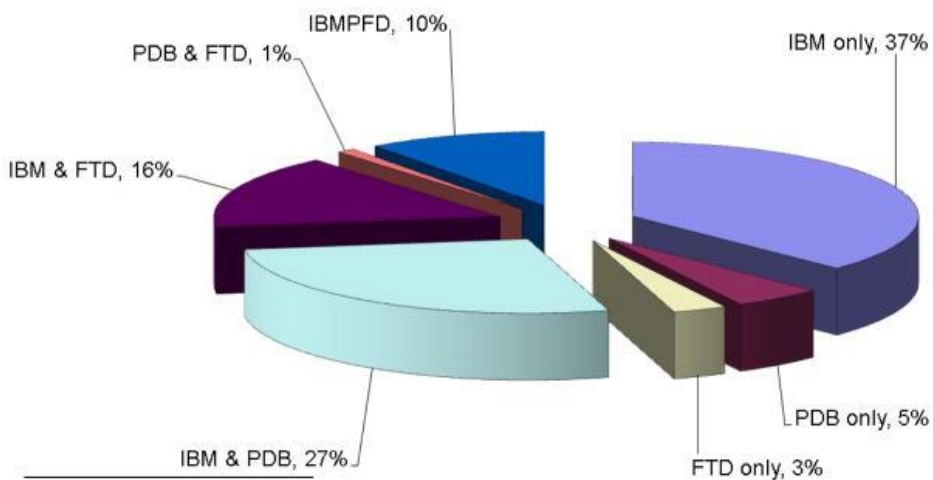
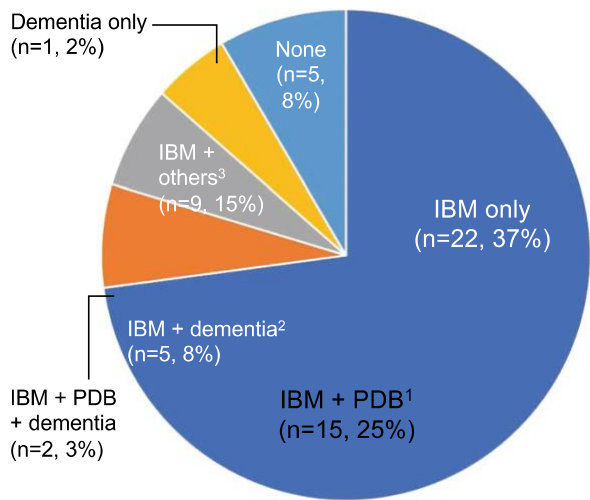


Figure2 VCP 変異コホート 59 例の内訳



【参考文献】

1. Takada LT. The Genetics of Monogenic Frontotemporal Dementia. *Dement Neuropsychol* 2015;9:219-229.
2. Le Ber I, Van Bortel I, Nicolas G, et al. hnRNPA2B1 and hnRNPA1 mutations are rare in patients with “multisystem proteinopathy” and frontotemporal lobar degeneration phenotypes. *Neurobiology of Aging* 2014;35:934. e935-934. e936.
3. Mahoney CJ, Beck J, Rohrer JD, et al. Frontotemporal dementia with the C9ORF72 hexanucleotide repeat expansion: clinical, neuroanatomical and neuropathological features. *Brain : a journal of neurology* 2012;135:736-750.
4. Al-Obeidi E, Al-Tahan S, Surampalli A, et al. Genotype-phenotype study in patients with valosin-containing protein mutations associated with multisystem proteinopathy. *Clin Genet* 2018;93:119-125.
5. Mehta SG, Khare M, Ramani R, et al. Genotype-phenotype studies of VCP-associated inclusion body myopathy with Paget disease of bone and/or frontotemporal dementia. *Clinical genetics* 2013;83:422-431.
6. Benatar M, Wu J, Fernandez C, et al. Motor neuron involvement in multisystem proteinopathy: implications for ALS. *Neurology* 2013;80:1874-1880.

【演題名】

MSP における骨パジェット病の症状と診断、および本邦で唯一認可されているアミノビスフォスフォネート剤リセドロネートの市販後長期全例調査から得られた効果・安全性情報

【演者名】

氏名：○橋本 淳 (はしもと じゅん)¹, 新井 幸²

所属：¹国立病院機構 大阪南医療センター, ²EA ファーマ株式会社メディカル部育薬情報グループ

骨パジェット病 (Paget's disease of bone, PDB) は、欧米では頻度の高い疾患であるが、本邦含めアジアでは極めてまれな慢性局所的骨疾患で、高齢者に多い。PDB にはより重症の家族性の病型が報告されているが、これとは別に MSP の一病変として classical PDB (重症型ではない) が併発することが報告されている。過去の報告からは MSP に併発する PDB は若年発症であり筋力低下に先行することがあることが注意すべき特徴といえる。その治療は、classical PDB と同様にアミノビスフォスフォネートを用いる。MSP にみられる PDB に対する薬物療法の効果が、classical PDB と比較してどうかに関して国際的にも経験症例数が少なく現時点では不明である。欧米ではゾレドロネートが PDB に対して第一選択薬として使われるが、本邦では PDB に適応のあるアミノビスフォスフォネートはリセドロネートのみである。それゆえ本邦で使用できるリセドロネートについて効果と副作用の十分な理解は重要である。本邦ではアミノ基を含まない第一世代のビスフォスフォネート製剤エチドロネートが使用できる唯一のビスフォスフォネートという時代が長く続いたが、2008 年にリセドロネート 17.5 mg の連日 56 日投与が骨パジェット病に適応承認された。その 184 名の市販後全例調査からみると、48 週間時点までの副作用は低カルシウム血症 3.3%、胃腸障害 10.9% で入院となる重篤な副作用はなかった。治療は血清 ALP の正常化と疼痛の軽減とその維持を目標として行い、56 日間連日内服の 1 クールで効果不十分な場合は医師の判断で 2 クール目、3 クール目の投与を行う。またいったん改善後再悪化時の再投与の明確な基準はない。初回リセドロネート投与の効果を、血清 ALP 高値を呈していた 90% の例の中でみると 71% で正常化が得られた。初回リセドロネート前にエチドロネート含め何らかのビスフォスフォネート投与歴があることが、効果不良因子として明らかとなった。疼痛に関しては有痛例 40% の中で、63% で疼痛は消失あるいは軽微な疼痛にまで改善した。この良好な改善率と安全性より、本邦で極めてまれな疾患である PDB に対して 17.5 mg/日リセドロネートの 56 日間連日投与は有用性に優れ、その効果を最大にするためには初回治療として行うことが大切であることが明らかとなった。