

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  
 (総合) 研究報告書

**VCP 遺伝子変異陽性 MSP 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<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** 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。

並行して 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)

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**

1. VCP 遺伝子変異陽性 5 家系の検討

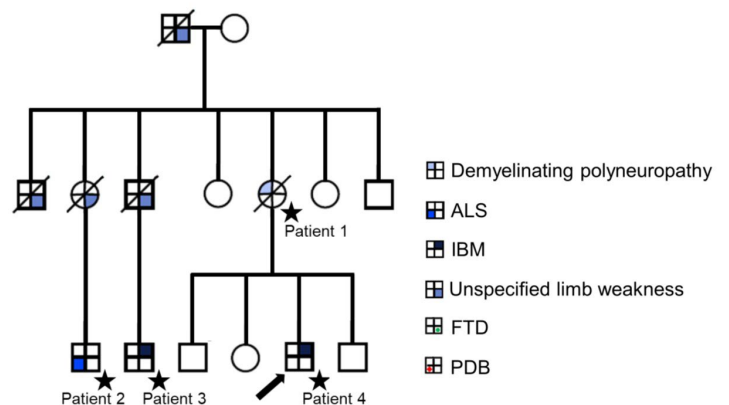


図 1; 家系 1 の家系図

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病を併せていた。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。

## 2. VCP遺伝子変異陽性5家系

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。

IBMPFD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

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ことが明らかとなった。

MSP における運動ニューロン疾患およびパーキンソンニズムについては、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ニズムを呈した症例では、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

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。

MSP における運動ニューロン障害及びパーキンソンニズム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.
- 10) 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*. 92(10): 1072-1079, 2021.
- 11) 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 Bimagrumb in Sporadic Inclusion Body Myositis: Long-term Extension of RESILIENT. *Neurology*. 96: e1595-e1607, 2021.
- 12) 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*. 42(8): 3327-3335, 2021.
- 13) 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.
- 14) 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: 909, 2020.
- 15) 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: 2115-2126, 2020.
- 16) Nakamura R, Misawa K, Tohna 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: 526, 2020.
- 17) 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.
- 18) 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: 2398-2405, 2020.
- 19) 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: 2524-2532, 2020.
- 20) 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: 370-377, 2020.
2. 学会発表
- 村上 あゆ香, 数田 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.
- 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