

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

総合研究報告書

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

研究代表者 山下 賢 熊本大学大学院生命科学研究部脳神経内科学 准教授

研究要旨 多系統蛋白質症 (multisystem proteinopathy: MSP) は、骨格筋や骨、中枢神経系など多臓器に TDP-43 を中心とする蛋白凝集体を形成する遺伝性疾患である。本疾患の原因遺伝子として、VCP や HNRNPA2B1、HNRNPA1、SQSTM1、MATR3 変異などが報告されている。本研究の目的は、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」班において確立した診断基準に基づいて全国疫学調査を行い、本邦 MSP 症例の実態を把握するとともに、適切な診断と治療の周知を目的とする「MSP 診療の手引き」を作成することである。一次調査において、47 名の MSP 患者を見出した。この内の 19 名の二次調査により、欧米と同様にミオパチー症状を呈する頻度が多いことが明らかとなった一方、前頭側頭型認知症や骨パジェット病の頻度は低く、表現型に人種差が影響する可能性や適切に診断されていない可能性が推測された。本疾患概念の更なる周知を目指し、適切な診断と治療を目的とする「MSP 診療の手引き」を作成した。今後、診断基準を含めた本疾患概念の国際的コンセンサスの獲得が必要である。

研究分担者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名

青木 正志 (東北大学大学院医学系研究科
神経内科学分野 教授)
勝野 雅央 (名古屋大学大学院医学系研究科
神経内科学 教授)
高橋 祐二 (国立精神・神経医療研究センター
病院脳神経内科 特命副院長・
脳神経内科診療部長)
橋本 淳 (国立病院機構大阪南医療センター
統括診療部長)

う封入体ミオパチー」(IBMPFD) という概念が確立した (Kimonis VE. et al., Genet Med 2000)。2004 年には IBMPFD 家系のハプロタイプ解析により、原因遺伝子として *valosin containing protein (VCP)* 遺伝子変異が同定された (Watts GD. et al., Nat Genet 2004)。2010 年にはこの VCP 遺伝子変異が遺伝性 ALS の原因でもあることが同定され (Johnson JO. et al., Neuron 2010)、これらの疾患群に新たに ALS が加わった。さらにこれらの疾患群は VCP のみならず、HNRNPA1 や HNRNPA2B1、SQSTM1、MATR3 遺伝子変異によっても引き起こされ、これらを含む疾患概念として多系統蛋白質症 (multisystem proteinopathy: MSP) という概念が提唱された (Kim HJ. et al., Nature 2013)。さらに最近では、パーキンソニズムや末梢神経障害、自律神経障害も発症する可能性が示されている。

しかし MSP の疾患概念は国際的なコンセンサスに至っておらず、診断基準も策定されていないため、典型的症候に乏しい症例では診断に苦慮する。さらに正確な診断に基づく疫学や自然歴の情報を得ることが難しく、新規治療法を確立するために必要な臨床研究の実施が困難である。

A. 研究目的

1950 年代から 80 年代にかけて、骨パジェット病 (PDB) を中心に筋強直性ジストロフィー、筋ジストロフィー、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) など種々の神経筋疾患合併する症例が報告されたが、当時はあくまでも希少な疾病の偶然の合併という認識に止まっていた。しかし 2000 年になって、PDB および前頭側頭型認知症 (FTD)、封入体ミオパチーを併せ持つ一つの疾患概念として、「骨パジェット病および前頭側頭型認知症を伴

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 MSP の実態を解明する調査研究目的の臨床診断基準を策定するとともに、本邦における MSP 症例を集積することによって MSP の病態を臨床病理学的に解析し、さらに MSP の病態を再現するマウスモデルや患者 iPS 細胞由来の細胞モデルの確立、エクソーム解析を含む遺伝学的解析など症例に基づいた病態研究の基盤を確立した。

本研究の目的は、確定された診断基準に基づいて全国規模の疫学調査により MSP 患者の実態把握を行うとともに、適切な診断と治療の周知を目的とする「MSP 診療の手引き」を作成することである。最終的には関連学会、医療従事者、患者および国民への啓発を通して、本疾患概念の国際的コンセンサスの獲得を目指す。

B. 研究方法

1) 全国疫学調査による MSP 患者の実態把握

平成 29～30 年度「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」班において作成した診断基準に基づいて全国疫学調査を実施するために、令和 2 年度には診断カテゴリーで Definite あるいは Probable、Possible に該当する症例数を把握し、詳細な臨床情報を収集するための一次および二次調査項目の内容を確定する。令和 3 年度には日本神経学会専門医を対象に一次および二次アンケート調査を実施し、全国規模の疫学調査を実施する。同意の得られた症例についてはデータベース化し、MSP 患者レジストリとして経時的な変化を追跡調査する。

2) 「MSP 診療の手引き」の作成

良質かつ適切な MSP 診療の確保のためには、診療ガイドラインによる診療の標準化が重要である。その前段階として、研究分担者ごとに MSP 診療の手引き草案を作成し、青木は MSP におけるミオパチーの症状と診断、勝野は MSP における運動ニューロン疾患・パーキンソンニズムの症状と診断、高橋は MSP における前頭側頭型認知症

の症状と診断、橋本は MSP における骨パジェット病の症状と診断、山下は MSP の概念・疫学・病態と診断基準を執筆する。2022 年 2 月 3 日開催の班会議において、最終的な手引き案を確定する。

3) MSP 診療提供体制の構築と病態研究の基盤整備

本疾患の診断には、筋病理や高次脳機能評価、画像解析などの臨床評価と共に、遺伝子解析が極めて重要である。令和 2～3 年度に青木および勝野は次世代シーケンサーによるエクソームシーケンセスを実施し、MSP が疑われる患者に対して効率的な遺伝学的診断体制を提供するとともに、症候の多様性や重症度・進行度に寄与する遺伝学的要因の解明や新規の原因遺伝子の同定を目指す。山下および青木、勝野、高橋、橋本は筋病理や電気生理、画像診断等の専門的臨床診断体制を提供すると同時に、本患者由来のゲノム、筋生検組織、筋芽細胞、不死化リンパ球などの生体試料の収集を進め、本疾患のバイオバンクの拡充を行い、症例に基づいた病態研究の基盤整備を行う。将来的には各施設が保有する生体試料とリンクするレポジトリの構築へ展開する。

(倫理面への配慮)

本研究の実施にあたっては、承認番号ゲノム第 487 号「多系統蛋白質症(MSP)患者の全国実態調査」として、2021 年 7 月 12 日の熊本大学大学院生命科学研究部等ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理委員会にて承認されている。

C. 研究結果

1) 全国疫学調査における一次および二次調査項目策定

オンラインにおける班員との会議において、一次および二次調査項目について議論を行った。1) 血縁家族または同居人からの発症に関して、「症状と遺伝子解析実施の有無」についての調査の必要性や、2) 検査所見の筋病理に関して、「生検部位」、電顕での封入体の観察部位 (核もしくは細胞質)、神経原性変化の所見 (小角化線維もしくは小群萎縮、大群萎縮など) に関する評価の必要性などが議論された。さらに血縁家族または同居人からの発症に関しては、異なる表現型を持つ複数の発症

者が家系内にいる可能性を想定し、発症者ごとの症状を記載できるように工夫を行った。またVCP遺伝子変異を持つ231症例の解析で、90%にミオパチー、42%に骨パジェット病、30%にFTD、9%にALS、4%にパーキンソン病を認めたことが報告されていることから、初発症状および臨床症候、治療のテンプレートにパーキンソン病を含めること、検査所見の項にMIBGシンチやDATシンチを含めることの是非が議論され、必要との結論に至った。これらの議論を踏まえ、以下のように一次および二次調査項目を確定した。

【一次調査項目】

多系統蛋白質症 (multisystem proteinopathy: MSP) の一次調査

記載年月日：2021年 月 日

貴施設名：

貴診療科名：

御回答医師名：

① 多系統蛋白質症 (MSP) の診断基準のdefiniteを満たす症例

1. なし 2. あり → 例

② 多系統蛋白質症 (MSP) の診断基準のprobableを満たす症例

1. なし 2. あり → 例

③ 多系統蛋白質症 (MSP) の診断基準のpossibleを満たす症例

1. なし 2. あり → 例

④ ①～③以外で既知の関連遺伝子 (VCP, hnRNPA2B1, hnRNPA1, SQSTM1, MATR3) の変異を有する症例

1. なし 2. あり → 例

記入上の注意

- 貴診療科における2016～2020年5年間の上記疾患患者数についてご記入下さい。
- 全国有病患者数の推計を行いますので、該当患者のない場合でも「1. なし」に○をつけ、ご返送ください。
- 後日、各症例について第二次調査を行いますので、ご協力ください。

で、ご協力ください。

【二次調査項目】

性別 1. 男 2. 女

生年月日 (西暦) 年 月 日、現在の年齢 () 歳

患者現住所 都道府県 () 市郡区 ()

診断分類 1. definite MSP 2. probable MSP 3. possible MSP (*診断基準参照) 4. その他 ()

推定発症年月 (西暦) 年 月 () 歳

診断年月 (西暦) 年 月 () 歳

受療状況 1. 主に入院 2. 主に通院 3. 入院と通院 → 最終受診日：(西暦) 年 月 日 4.

転院 (転院先) 5. 死亡 (西暦) 年 月 日 剖検の有無： a. なし b. あり c. 不明、直接

死因：() 6. その他

血縁家族または 2. ありのとき、重複選択可

同居人からの発症 1. なし 2. あり (以下に回答)

続柄： 症状： 遺伝子解析：

a. 父 () a. なし b. あり

b. 母 () a. なし b. あり

c. 兄 () a. なし b. あり

d. 弟 () a. なし b. あり

e. 姉 () a. なし b. あり

f. 妹 () a. なし b. あり

g. 子 () a. なし b. あり

h. その他 (続柄： 症状：) a. なし b. あり

(続柄： 症状：) a. なし b. あり

(続柄： 症状：) a. なし b. あり

(続柄： 症状：) a. なし b. あり

初発症状 1. 前頭側頭型認知症 2. 運動ニューロン疾患 3. 封入体ミオパチー 4. 骨パジェット病 5. パーキンソン病 6. その他 ()

臨床症候

1. 前頭側頭型認知症 a. なし b. あり (以下に回答) c. 不明 (全経過中)

初発年齢：() 歳

症状：① 脱抑制行動 ② 無関心又は無気力 ③ 共感や感情移入の欠如 ④ 固執・常同性 ⑤ 口唇傾向と食習慣の変化 ⑥ 遂行機能障害 ⑦ その他 ()

2. 運動ニューロン疾患 a. なし b. あり (以下に回答) c. 不明

初発年齢: () 歳

上位運動ニューロン症状: ① 脳神経領域 ② 頸部領域 ③ 胸髄領域 ④ 腰仙髄領域

下位運動ニューロン症状: ① 脳神経領域 ② 頸部領域 ③ 胸髄領域 ④ 腰仙髄領域

3. 封入体ミオパチー a. なし b. あり (以下に回答) c. 不明

初発年齢: () 歳

部位: ① 顔面 ② 肩甲部 ③ 上腕部 ④ 肢帯部 ⑤ 大腿部 ⑥ 上肢遠位部 ⑦ 下肢遠位部 ⑧ その他 ()

4. 骨パジェット病 a. なし b. あり (以下に回答) c. 不明

初発年齢: () 歳

部位: ① 頭蓋骨 ② 脊椎 ③ 骨盤 ④ 大腿骨 ⑤ 脛骨 ⑥ その他 ()

5. パーキンソン病 a. なし b. あり (以下に回答) c. 不明

初発年齢: () 歳

症状: ①筋強剛 ②姿勢反射障害 ③振戦 ④無動・寡動 ⑤歩行異常 ⑥ その他 ()

6. その他(病名:) a. なし b. あり (以下に回答) c. 不明

初発年齢: () 歳

初発症状・部位: ()

7. その他(病名:) a. なし b. あり (以下に回答) c. 不明

初発年齢: () 歳

初発症状・部位: ()

検査所見

1. 頭部CT異常 a. なし b. あり (以下を選択) c. 未検査 d. 不明

萎縮部位: ① 前頭葉 ② 側頭葉 ③ その他 ()

2. 頭部MRI異常 a. なし b. あり (以下を選択) c. 未検査 d. 不明

萎縮部位: ① 前頭葉 ② 側頭葉 ③ その他 ()

3. 脳血流シンチ a. なし b. あり (以下を選択) c. 未検査 d. 不明

血流低下部位: ① 前頭葉 ② 側頭葉 ③ その他 ()

4. 針筋電図異常 a. なし b. あり (以下を選択) c. 未検査 d. 不明

進行性脱神経: ① 脳神経領域 ② 頸髄領域 ③ 胸髄領域 ④ 腰仙髄領域

慢性脱神経: ① 脳神経領域 ② 頸髄領域 ③ 胸髄領域 ④ 腰仙髄領域

筋原性変化: ① 脳神経領域 ② 頸髄領域 ③ 胸髄領域 ④ 腰仙髄領域

5. 血清CK高値 a. なし b. あり (検査値:) c. 未検査 d. 不明

6. 筋病理異常 a. なし b. あり (以下を選択) c. 未検査 d. 不明

生検部位: ① 三角筋 ② 上腕二頭筋 ③ 大腿四頭筋 ④ その他 (筋)

異常所見: ① 縁取り空胞 ② 封入体(電頭) ([] 核・[] 細胞質: 観察された部位に○) ③ 封入体(免染) ([] 核・[] 細胞質: 観察された部位に○) ④ MHC class I 発現 ⑤ 炎症細胞浸潤 ⑥ 神経原性変化 ([] 小角化線維・[] 小群萎縮・[] 大群萎縮) ⑦ その他の所見 ()

7. 血清ALP高値 a. なし b. あり (検査値:) c. 未検査 d. 不明

8. 骨型ALP高値 a. なし b. あり (検査値:) c. 未検査 d. 不明

9. 骨X線異常 a. なし b. あり (以下を選択) c. 未検査 d. 不明

所見: ① 骨肥厚 ② 骨変形 ③ 骨吸収像 ④ 骨硬化像

部位: ① 頭蓋骨 ② 脊椎 ③ 骨盤 ④ 大腿骨 ⑤ 脛骨 ⑥ その他

10. 骨シンチグラフィ異常 a. なし b. あり (以下を選択) c. 未検査 d. 不明

部位: ① 頭蓋骨 ② 脊椎 ③ 骨盤 ④ 大腿骨 ⑤ 脛骨 ⑥ その他

11. 骨病理異常 a. なし b. あり (以下を選択) c. 未検査 d. 不明

所見: ① 骨吸収像 ② 骨新生像

部位: ① 頭蓋骨 ② 脊椎 ③ 骨盤 ④ 大腿骨 ⑤ 脛骨 ⑥ その他

12. ドパミントランスポーターシンチ異常 a. なし b. 集積低下あり (以下を記載) c. 未検査 d. 不明

部位：①右被殻 ②右尾状核 ③左被殻 ④左尾状核

所見：右SBR（ ）、左SBR（ ）

13. MIBG心筋シンチ異常 a. なし b. 集積低下あり（以下を記載） c. 未検査 d. 不明

所見：初期H/M比（ ）、後期H/M比（ ）、洗出し率（ ）

遺伝子検査

1. VCP変異 a. なし b. あり（変異： ） c. 未検査 d. 不明

2. hnRNPA2B1変異 a. なし b. あり（変異： ） c. 未検査 d. 不明

3. hnRNPA1変異 a. なし b. あり（変異： ） c. 未検査 d. 不明

4. SQSTM1変異 a. なし b. あり（変異： ） c. 未検査 d. 不明

5. MATR3変異 a. なし b. あり（変異： ） c. 未検査 d. 不明

6. その他（遺伝子： 変異： ）

治療

1. 前頭側頭型認知症 a. なし b. あり（以下に回答） c. 不明

治療法：①薬物療法（ ） ②非薬物療法（ ） ③その他（ ）

2. 運動ニューロン疾患 a. なし b. あり（以下を選択） c. 不明

治療法：①リルゾール ②エダラボン ③胃瘻 ④人工呼吸管理 ⑤その他（ ）

3. 封入体ミオパチー a. なし b. あり（以下に回答） c. 不明

治療法：①薬物療法（ ） ②非薬物療法（ ） ③その他（ ）

4. 骨パジェット病 a. なし b. あり（以下を選択） c. 不明

治療法：①ビスホスホネート系製剤（ ） ②その他（ ）

5. パーキンソン病 a. なし b. あり（以下に回答） c. 不明

治療法：

① L-DOPA 治療効果： a. なし b. あり

② ドパミン受容体作動薬 治療効果： a. なし b.

あり

③ その他（ ） 治療効果： a. なし b. あり

6. その他（病名： ） a. なし b. あり（以下に回答） c. 不明

治療法：（ ）

7. その他（病名： ） a. なし b. あり（以下に回答） c. 不明

治療法：（ ）

転帰

重症度（初診診察時） 1. 家事・就労はおおむね可能 2. 家事・就労は困難だが、日常生活(身の回りのこと)はおおむね自立 3. 自力で食事、排泄、移動のいずれか一つ以上ができず、日常生活に介助を要する 4. 呼吸困難・痰の喀出困難、あるいは嚥下障害がある 5. 気管切開、非経口の栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)、人工呼吸器使用

重症度（最終診察時） 1. 家事・就労はおおむね可能 2. 家事・就労は困難だが、日常生活(身の回りのこと)はおおむね自立 3. 自力で食事、排泄、移動のいずれか一つ以上ができず、日常生活に介助を要する 4. 呼吸困難・痰の喀出困難、あるいは嚥下障害がある 5. 気管切開、非経口の栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)、人工呼吸器使用

2) 全国疫学調査による MSP 患者の実態把握

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、2021 年 12 月 14 日時点で 1,119 名（17.9%）より回答を得た。結果、definite 12 例、probable 22 例、possible 11 例、非該当の遺伝子変異例 2 例の計 47 例の報告が得られた。

一次調査に「あり」と回答いただいた 31 名（2021 年 12 月 14 日時点）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。12 月 14 日時点で 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（図 1）、

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 (図 2)。

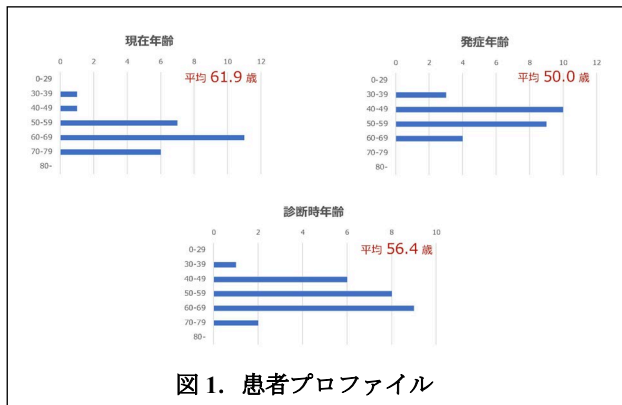


図 1. 患者プロフィール

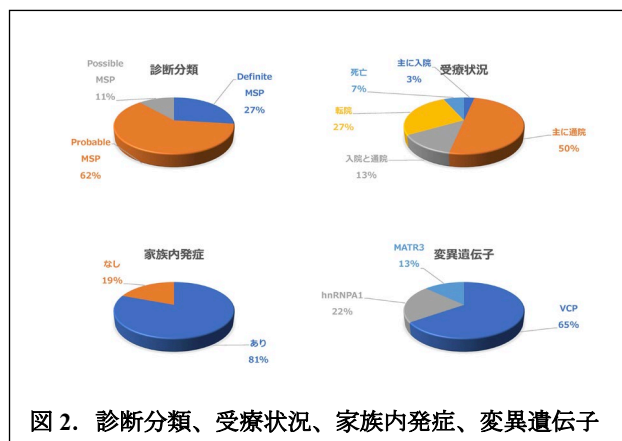


図 2. 診断分類, 受療状況, 家族内発症, 変異遺伝子

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い。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 (図 3)。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する血清および骨型 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す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 (図 4)。

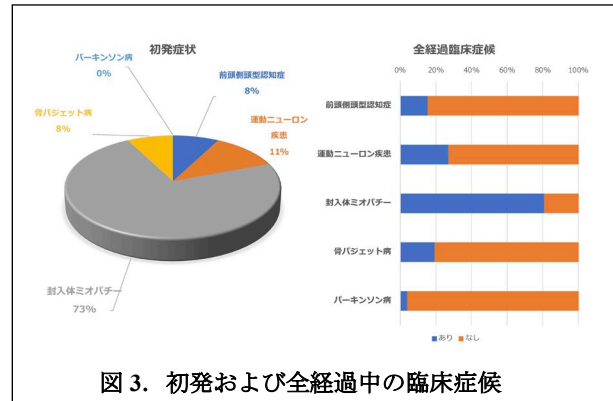


図 3. 初発および全経過中の臨床症候

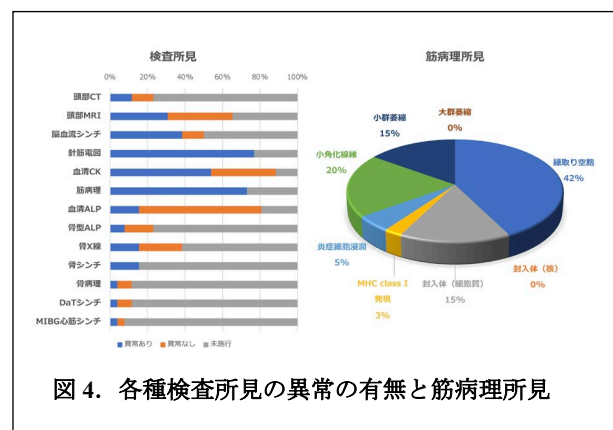
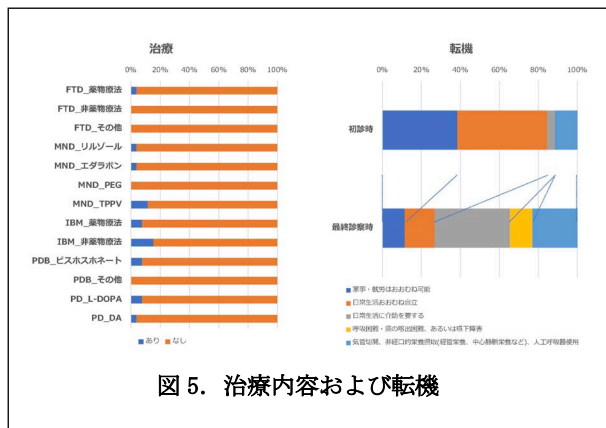


図 4. 各種検査所見の異常の有無と筋病理所見

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、非経口の栄養摂取 (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 (図 5)。



3) 「MSP 診療の手引き」の作成

研究分担者ごとに MSP 診療の手引き草案を作成し、青木は MSP におけるミオパチーの症状と診断、勝野は 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、高橋は MSP における前頭側頭型認知症の症状と診断、橋本は MSP における骨パジェット病の症状と診断、山下は MSP の概念・疫学・病態と診断基準を執筆した。2022年2月3日開催の班会議において、ブラッシュアップを行い、最終的な手引き案を確定した。

4) MSP 診療提供体制の構築と病態研究の基盤整備

各班員において、遺伝子検査や筋・骨病理、電気生理、画像診断に基づいた専門的診断体制の整備を進めた。

山下らは、令和2年度には変異 *MATR3* による MSP5 型が主要な蛋白分解機構の一つであるオートファジーの障害によって発症するという仮説に基づいて、MSP5 型モデルマウスに対して、オートファジー促進薬であるラパマイシンを投与し、その治療効果を検証した。MSP5 型モデルとして、①野生型および変異型 *MATR3* を発現するアデノ随伴ウイルス (AAV) ベクターをマウス骨格筋内に接種するモデルと、②変異 *MATR3* トランスジェニックマウスを用いた。①のモデルでは野生型、変異型ともに筋線維の小径化を認めたが、ラパマイシンを腹腔内投与すると、線維径が改善し、骨格筋内 p62 発現レベルが減少し、p62 凝集を有する筋線維が減少した。②のモデルでは、後肢の異常反射や経時的

体重減少、運動機能低下、生存期間の短縮がみられ、骨格筋病理では筋線維の小径化とともに、縁取り空胞、TDP-43 や p62 などの筋形質内凝集を認めたが、ラパマイシンを腹腔内投与により、骨格筋内 p62 発現レベルが減少し、p62 凝集を有する筋線維が減少した。ラパマイシンは p62 陽性凝集体の減少をもたらし、MSP の治療薬となる可能性を見出した。令和3年度には *MATR3* 変異例を新規に診断し、臨床病理学的解析を行なったところ、神経原性変化は認めず、軽度の縁取り空胞や p62 凝集線維などの筋原性変化のみを呈する一方、呼吸筋障害が進行する症例を見出した。

青木らは、令和2年度には 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、研究分担者らが本邦で初めて報告した MSP3 型関連 *HNRNP1* 変異をさらに広く検索し、新たな MSP3 型家系の発見を試みた。その結果、新たに MSP 関連 *HNRNP1*、p.D314N 変異を常染色体優性遺伝性の純粋封入体ミオパチー2 家系に同定した。令和3年度には MSP3 型患者骨格筋組織を用いて、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、慢性筋原性変化、萎縮筋線維における縁取り空胞に加えて、電子顕微鏡観察では筋核不整、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、核膜病理を見出した。さらに 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、核膜に分類されることから、*HNRNP1* 変異が RNA 代謝および核膜機能の変容を導く可能性を示した。

勝野らは、令和2年度にはこれまでに日本での報告が少ない *VCP* 遺伝子変異陽性の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が存在することを明らかにした。*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、*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を報告した。令和 3 年度には封入体筋炎症例のメタボローム解析で 198 の代謝物質を同定し、封入体筋炎の骨格筋ではヒスタミン、糖ヌクレオチドが上昇し、カルニチン、クレアチン、ホスホクレアチンが低下すること、さらに RNA-seq 解析では封入体筋炎の骨格筋でヌクレオチド糖の代謝、グリコサミノグリカンの分解、ヒスチジン代謝が亢進していることを示し、本疾患の病態に肥満細胞とコンドロイチン硫酸が関与する可能性を明らかにした。

高橋らは、令和 2 年度には *VCP* 遺伝子変異症例 5 例の臨床的特徴、筋病理所見、遺伝子変異部位を、後方視的に検討した。診断前の疑い病名は封入体筋炎、遠位型ミオパチー、筋ジストロフィー、ALS であった。筋病理所見は施行された 3 例全例において縁取り空胞と神経原性変化を認めた。*VCP* 遺伝子変異は骨格筋、末梢神経、骨、中枢神経など幅広い障害を来し、臨床像は多彩であることを明らかにした。令和 3 年度には *MSP* における *FTD* に関する文献検索を踏まえて、*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、多くは封入体ミオパチーとの合併例であることを見出した。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り、典型的には遂行機能障害、言語流暢性障害、アパシー、脱抑制を来し、認知症を発症した症例の平均予後は 6~7 年であることを示した。

橋本らは、令和 2 年度に骨パジェット病患者でのリセドロネート高用量連日投与開始後の長期臨床像を把握し、この中で得られた臨床的エビデンスをもとに今後の診療体制向上を目指した研究を開始し、令和 3 年度には 2008 年に *PDB* に対して適応承認されたリセドロネート 17.5 mg 連日 56 日間投与に関して、市販後長期全例調査を解析し、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いことを示した。さらに初回本剤投与の効果は、血清 *ALP* 高値を呈した 90% 症

例中の 71% で正常化し、疼痛に関しては有痛例 40% 中の 63% で消失あるいは軽微な疼痛にまで改善した。*PDB* に対するリセドロネート 17.5 mg /日連日 56 日間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を明らかにした。

D. 考察

MSP は現在 5 型に分類されるが、その 50-75% を占めるのが *VCP* 変異による *MSP1* 型である。*MSP1* 型において最も高頻度 (90%) にみられる症状がミオパチーであり、平均 43 歳頃 (20-70 歳) に肩甲帯や腰帯などの四肢近位筋主体の筋力低下で発症し、緩徐に進行する。生命予後を左右する症候であり、進行すると歩行不能、臥床状態、四肢麻痺となり、40-60 歳代で心・呼吸不全で死に至る。本患者における *PDB* は、ミオパチーと同様に比較的若年 (平均 41.2 歳 (23-65 歳)) で発症する (7)。脊椎、骨盤、肩甲、頭蓋骨に非対称性に骨変形が出現するが、血清 *ALP* や骨吸収マーカーの上昇が診断に有用である。*FTD* は本患者の約 30% にみられ、診断時年齢は 55.9 歳 (30-86 歳)、症候は行動異常型が主体であり、一部に意味性認知症を呈する例もある。さらに *ALS* は本患者の 8.6% に発症し、下肢 > 上肢、近位筋 > 遠位筋に障害が見られ、比較的緩徐に進行する症例が多く、上位運動ニューロン徴候が目立ちにくい特徴を示す。*MSP1* 型ではさらに拡張型心筋症やパーキンソン病、脂肪肝、白内障、感覚運動性軸索障害性ニューロパチー、痙性対麻痺、括約筋障害、感音難聴など多彩な症候の合併も報告されている。

今回、我々が見出した本邦症例では、ミオパチーは 81%、*ALS* は 27%、*FTD* は 19%、*PDB* は 15% であり、パーキンソン病は 4% に止まった。*HNRNPA1* 変異は全例ミオパチー単独の症候を呈し、*FTD* や *PDB*、パーキンソン病の症候を呈したのは *VCP* 変異例のみであった。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一方、*FTD* や *PDB* の発症頻度は低いという結果が示された。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と考
える。

E. 結論

本邦における全国疫学調査において、47名の
MSP患者を見出した。この内の19名の二次調
査により、欧米と同様にミオパチー症状を呈す
る頻度が多いことが明らかとなった一方、FTD
やPDBの発症頻度は低く、表現型に人種差が影
響する可能性や適切に診断されていない可能性
が推測され、本疾患概念の更なる周知が重要で
ある。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Nakahara K, Ikeda T, Takamatsu K, Tawara N, Hara K, Enokida Y, Tanoue N, Narita S, Fujii A, Yamanouchi Y, Morinaga J, Yamashita S: A randomized phase 2 trial of antibiotic prophylaxis versus no intervention for muscle biopsy in department of neurology. *Acta Med Okayama* 74(3): 261-264, 2020.
- 2) Shimazaki R, Uruha A, Kimura H, Nagaoka U, Kawazoe T, Yamashita S, Komori T, Miyamoto K, Matsubara S, Sugaya K, Nagao M, Isozaki E: Rimmed vacuoles in myositis associated with anti-mitochondrial antibody. *J Clin Neurol* 16(3): 510-512, 2020.
- 3) Oyama M, Ohnuki Y, Inoue M, Uruha A, Yamashita S, Yutani S, Tanboon J, Nakahara J, Suzuki S, Shiina T, Nishino I, Suzuki S: HLA-DRB1 allele and autoantibody profiles in Japanese patients with inclusion body myositis. *PLoS One* 15(8): e0237890, 2020.
- 4) Hara K, Nozaki K, Matsuo Y, Tawara N, Yamashita S: Biological significance of target fibers in amyotrophic lateral sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 91(11): 1241-1242, 2020.
- 5) 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, den Bergh PV, 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, Auberson LZ, the 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.
- 6) Tawara N, Yamashita S, Takamatsu K, Yamasaki Y, Mukaino A, Nakane S, Farshadyeganeh P, Ohno K, Ando Y: Efficacy of salbutamol monotherapy in slow-channel congenital myasthenic syndrome caused by a novel mutation in CHRND. *Muscle Nerve* 63(4): E30-E32, 2021.
- 7) Yamashita S: Recent Progress in Oculopharyngeal Muscular Dystrophy. *J Clin Med*. 10(7): 1375, 2021.
- 8) Tawara N, Yamashita S, Nagatoshi C, Nakajima M, Ichimura Y, Okiyama N, Ando Y: Anti-NXP2

- antibody-positive dermatomyositis with aortic thrombus in normal aortic wall. *Rheumatology (Oxford)* 60(5): e159-e161, 2021.
- 9) Kumai Y, Miyamoto T, Matsubara K, Satoh C, Yamashita S, Orita Y. Swallowing dysfunction in myasthenia gravis patients examined with high-resolution manometry. *Auris Nasus Larynx*, 48, 1135-1139, 2021.
 - 10) Tawara N, Nakane S, Kudo N, Kosaka T, Takamatsu K, Wada K, Kobayashi A, Yamashita S, Funagura N, Inoue T, Ando Y. Binasal hemianopia caused by bilateral optic perineuritis due to sarcoidosis. *eNeurologicalSci*, 24, 100354, 2021.
 - 11) 山下賢: 変性と炎症がクロストークする封入体筋炎の病態メカニズム. *難病と在宅ケア* 26: 43-46, 2020.
 - 12) 山下賢: 指定難病最前線 封入体筋炎. *新薬と臨床* 69: 80-86, 2020.
 - 13) 山下賢: 眼咽頭型筋ジストロフィーと患者レジストリの意義. *難病と在宅ケア* 26: 26-29, 2020.
 - 14) 山下賢: 一目でわかる筋病理～筋疾患を正しく診断するために～. *神経治療学* 37: 548-552, 2020.
 - 15) 山下賢, 青木正志. 運動ニューロン疾患. *Clinical Neuroscience* 39: 91-94, 2021.
 - 16) 山下賢. 遺伝子変異から見た多系統蛋白質症. *脳神経内科* 95: 104-111, 2021.
 - 17) 山下賢. 多系統蛋白質症における前頭側頭型認知症. *Dementia Japan* 35: 295-303, 2021.
 - 18) 山下賢. 筋炎・ミオパチー 封入体筋炎. In: 下畑享良, 編. *脳神経内科診断ハンドブック*. 東京: 中外医学社; 2022. p. 481-488.
- ## 2. 学会発表
- 1) Yamashita S, Hara K, Nozaki K, Matsuo Y, Tawara N: Target fibers in ALS are associated with selective autophagy-mediated clearance of denervated fibers. 31st International Symposium on ALS/MND, Virtual, Dec 9-11, 2020.
 - 2) 山下賢: ALS に対する医療ケアの進歩と在宅診療 (招待講演). 第 2 回日本在宅医療連合学会大会, 名古屋 (オンライン講演), Jun 27, 2020.
 - 3) Yamashita S, Mukaino A, Yamasaki Y, Hara K, Tawara N, Kakimoto A, Ueyama H: Clinical features of inclusion body myositis associated with Sjögren's syndrome. 第 61 回日本神経学会総会, 岡山 (口演), Aug 31-Sep 2, 2020.
 - 4) Hara K, Yamashita S, Nozaki K, Matsuo Y, Tawara N: Clinicopathological investigation of target fiber in amyotrophic lateral sclerosis. 第 61 回日本神経学会総会, 岡山 (ポスター), Aug 31-Sep 2, 2020.
 - 5) 向野晃弘, 山下賢, 山崎義宗, 竹内陽介, 俵望, 吉田遼司, 本田由美, 山下太郎, 柿本麻子, 上山秀嗣, 安東由喜雄, 植田光晴: シェーグレン症候群を合併した封入体筋炎における免疫治療有効性因子の臨床的探索 (ワークショップ). 第 32 回日本神経免疫学会学術集会, 金沢 (口演), Oct 1, 2020.
 - 6) 山下賢, 俵望, 高松孝太郎, 山崎義宗, 向野晃弘, 中根俊成, 大野欽司: 新規 CHRND 遺伝子変異を有するスローチャンネル症候群に対するサルブタモール単剤投与の有効性. 第 38 回日本神経治療学会学術集会, 東京 (口演), Oct 29, 2020.

- 7) 大山宗徳、大貫優子、井上道雄、漆葉章典、山下賢、湯谷佐知子、Jantima Tanboon、中原仁、鈴木進悟、椎名隆、西野一三、鈴木重明: 第38回日本神経治療学会学術集会, 東京(口演), Oct 28-30, 2020.
- 8) 山下賢: 多系統蛋白質症から解き明かす神経筋変性疾患の多様性. 第25回日本難病看護学会・第8回日本難病医療ネットワーク学会合同学術集会, web(教育講演), Nov 20-21, 2020.
- 9) 山下賢: 多系統蛋白質症における前頭側頭型認知症. 第39回日本認知症学会学術集会, 名古屋 web(シンポジウム), Nov 26-28, 2020.
- 10) Yamashita S, Hara K, Tawara N. The impact of HTLV-I infection on clinical features of inclusion body myositis. 26th International Congress of the World Muscle Society, Sept 13, 2021, Virtual
- 11) Yamashita S, Hara K, Tawara N, Ueda M. Clinical features of inclusion body myositis associated with HTLV-I infection. 第62回日本神経学会総会, May 19-22, 2021, 京都(口演)
- 12) 山下賢. 封入体筋炎を取り巻く免疫学的病態. 第39回日本神経免疫学会学術集会, Oct 21-22, 2021, web(シンポジウム)
- 13) 山下賢. ALSに対する新規治療. 第39回日本神経治療学会学術集会, Oct 28-29, 2021, 三重 web(シンポジウム)
- ※各分担者の研究発表については、それぞれの項目に譲る。

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