

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

総括研究報告書

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)

「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」(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、これらを包括する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

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、

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。

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(資料1)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した(資料2および3)。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)。

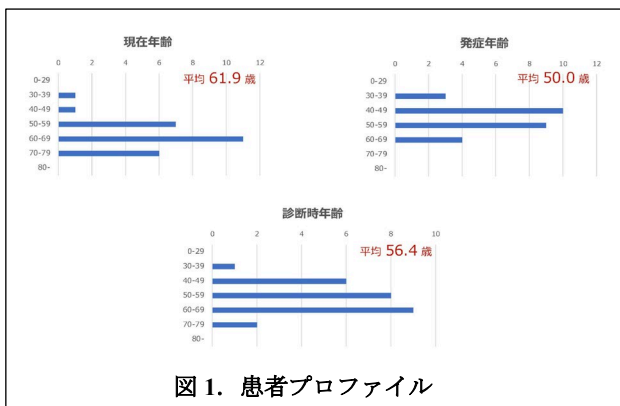


図1. 患者プロフィール

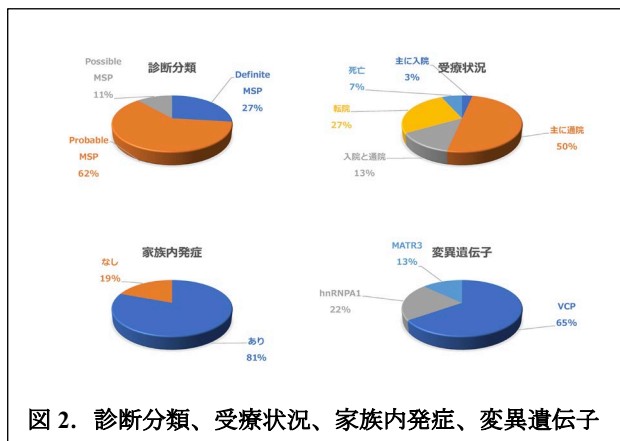


図2. 診断分類、受療状況、家族内発症、変異遺伝子

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)。

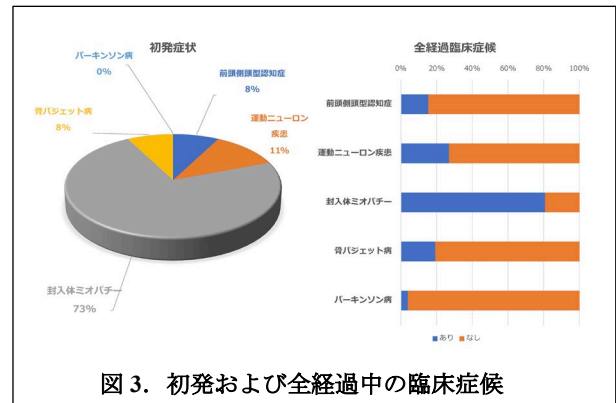


図3. 初発および全経過中の臨床症候

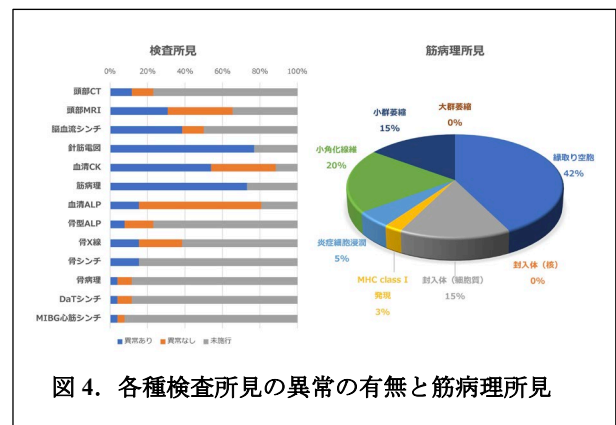
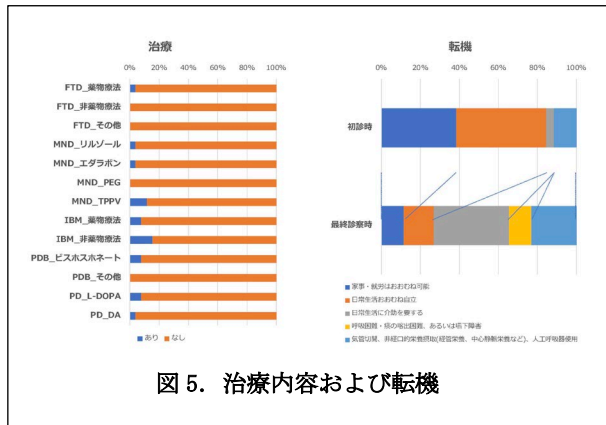


図4. 各種検査所見の異常の有無と筋病理所見

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(図5)。



2) 「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（資料4）。

3) 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、*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、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、*HNRNPA1* 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、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、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、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) 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.
- 2) 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.
- 3) Yamashita S: Recent Progress in Oculopharyngeal Muscular Dystrophy. *J Clin Med* 10(7): 1375, 2021.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) 山下賢, 青木正志: 運動ニューロン疾患. *Clinical Neuroscience* 39: 91-94, 2021.
- 8) 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.
- 9) 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.
- 10) 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, 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
- 2) 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)
- 3) 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)
- 4) 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