

＜シンポジウム (2)-7-2＞筋疾患研究最前線

Myofibrillar myopathy

林 由起子¹⁾

要旨：Myofibrillar myopathy（筋原線維性ミオパチー；MFM）は、筋原線維の配列の乱れと細胞内封入体の存在を特徴とする遺伝性筋疾患の総称である。Z線に関連するタンパク質やタンパク質の品質管理に関与する分子をコードする遺伝子が原因遺伝子として同定されている。筋病理学的特徴から命名された疾患群であり、発症年齢、罹患筋分布、進行度、合併症などの臨床症状はきわめて多彩である。本稿ではこれまでに明らかとなっているMFMの臨床・病理学的特徴をまとめた。一方、網羅的変異スクリーニングにもかかわらず、60%以上の症例はまだ原因遺伝子が明らかではなく、新規疾患関連遺伝子の同定や病態の解明が待たれる。

（臨床神経 2013;53:1105-1108）

Key words：筋原線維配列の乱れ，細胞内封入体，サルコメア，Z線，タンパク質凝集

筋原線維性ミオパチー（myofibrillar myopathy; MFM）という名称は1996年、Z線からはじまる筋原線維走行の乱れと筋細胞内の異所性タンパク質の集積といった筋病理学的特徴を有するミオパチーに対してはじめてもちいられた（Fig. 1A, B）¹⁾。かつてデスミン関連（あるいは蓄積性）ミオパチー、cytoplasmic body myopathy, spheroid body myopathyなどの名称でよばれてきたミオパチーのほとんどはMFMの範疇にふくまれる。MFMは筋病理学的特徴による疾患名であり、臨床的にみると発症年齢や症状はきわめて多彩である。障害筋分布から肢帯型筋ジストロフィー（LGMD）、あるいは遠位型ミオパチーと診断されることが多いが、心筋症で発症するばあいもある。しばしば嚥下、呼吸、末梢神経障害も合併する。常染色体優性遺伝形式をとることが多いが、常染色体劣性、X染色体性の遺伝形式をとるばあいもある。Z線関連タンパク質をコードする遺伝子を中心に複数の原因遺伝子が報告されている（Table 1）。

最初にMFMの原因遺伝子として同定されたのは、筋特異的中間径フィラメント、デスミンをコードする遺伝子*DES*である²⁾。*DES*変異によるMFMは常染色体優性、まれに劣性の遺伝形式をとるが、孤発例も多い。30歳代の発症が多く、遠位筋優位、近位筋優位、あるいは肩甲下腿型など様々な障害筋分布をとる。不整脈や心筋症などを約90%にみとめ、骨格筋症状のめだたないばあいもある。筋病理所見では、エオシンで濃染される細胞内封入体が細胞膜直下あるいは細胞質内にみとめられるのが特徴的である（Fig. 1C）。

*DES*変異の報告に続き、デスミンのシャペロン分子、 α Bクリスタリンをコードする遺伝子*CRYAB*もまたMFMの原因遺伝子であることが報告された³⁾。 α Bクリスタリンはheat shock proteinの一員で、骨格筋、心筋の他、眼のレンズにも多く発現している。臨床的には*DES*変異例と似るが、

白内障の合併が特徴的である。*CRYAB*変異はこれまでに数家系の報告があるのみで、本邦ではまだ報告がない。最近、1塩基欠失のホモ接合体変異例で、乳児致死型の筋強直を示す重症のミオパチーをひきおこすことが報告され、臨床症状の多様性が増している。

2000年、常染色体優性遺伝形式をとるLGMD家系でZ線タンパク質ミオティリンをコードする遺伝子*MYOT*に変異がみいだされ、LGMD1Aと分類された。その後、MFMと診断された症例からも変異がみいだされ、*MYOT*もMFMの原因遺伝子の1つであることが明らかとなった⁴⁾。40歳以降に発症し、罹患筋分布は様々である。

Z線タンパク質ZASPをコードする遺伝子（*LDB3*）の変異は、拡張型心筋症で最初に報告され、その後MFMの原因ともなることが報告された⁵⁾。常染色体優性遺伝形式をとり、50歳代に発症、心筋症を合併することが多い。*LDB3*変異例では小さい空胞が集積する特徴的な筋線維みることがある（Fig. 1D）。

Bcl-2 associated athanogene 3（Bag3）は、Hsp70/Hsc70と結合するシャペロン共役タンパク質で、骨格筋・心筋に強く発現する。*BAG3* p.Pro209Leu変異が、小児期に発症、10歳代で心筋症、呼吸障害を高頻度で合併する重症のMFMの原因となることが報告されている⁶⁾。

フィラミンCは、骨格筋・心筋に特異的に発現し、アクチン繊維構造の安定化に関与するタンパク質である。フィラミンC遺伝子（*FLNC*）変異によるMFMは数例の報告があるのみであるが、成人発症で近位筋障害が多く、呼吸筋障害や不整脈・心拡大、末梢神経障害などを合併することもある⁷⁾。

筋病理学的に還元小体とよばれる細胞内封入体の存在を特徴とするのはfour and a half LIM domains 1（FHL1）ミオパチーである。FHL1ミオパチーは臨床的にきわめて多様で、

¹⁾ 東京医科大学神経生理学講座〔〒160-8402 東京都新宿区新宿6-1-1〕

（受付日：2013年5月30日）

Table 1 MFM の原因遺伝子.

遺伝子名	遺伝子座	遺伝形式	タンパク質	臨床診断名
<i>DES</i>	2q35	AD/AR	Desmin	LGMD1E
<i>CRYAB</i>	11q22-q23	AD	α B-crystallin	
<i>MYOT</i>	5q31	AD	Myotilin	LGMD1A
<i>ZASP</i>	10q22-q23	AD	ZASP/Cypher/LDB3	
<i>FLNC</i>	7q32	AD	Filamin C	
<i>BAG3</i>	10q25-q26	AD	BAG3	
<i>FHL1</i>	Xq27	X	FHL1	RBM, XDSPM, XMPMA, RSS, EDMD
<i>DNAJB6</i>	7q36	AD	DNAJB6	LGMD1D
<i>VCP</i>	9p13	AD	VCP	IBMPFD
<i>TTN</i>	2q31	AD	Titin	HMERF

RBM: 還元小体ミオパチー, XDSPM; X-linked dominant scapuloperoneal muscular dystrophy, XMPMA; X-linked myopathy with postural muscle atrophy, RSS; rigid-spine syndrome, EDMD; mery-Direfuss 型筋ジストロフィー, IBMPFD; inclusion body myopathy with Paget's disease of bone and frontotemporal dementia.

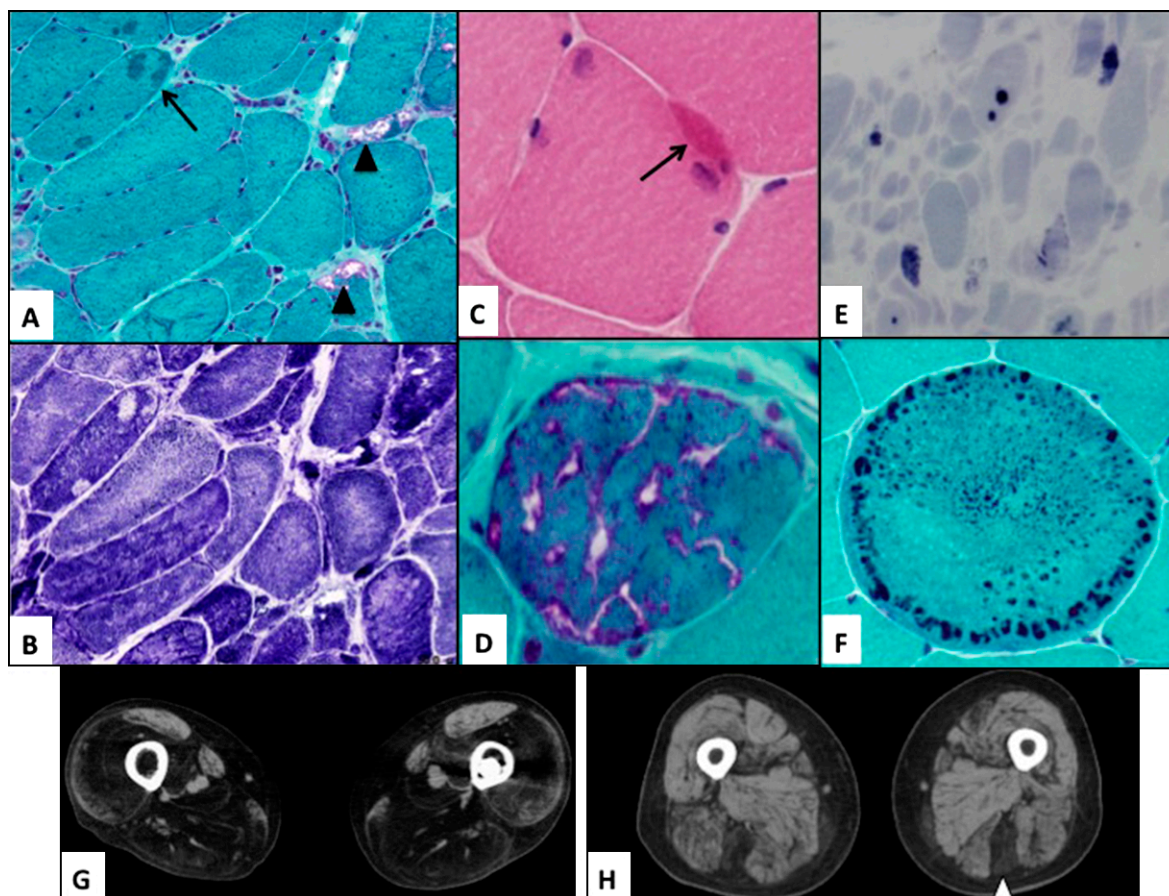


Fig. 1 MFM の特徴.

MFM ではゴモリ・トリクローム変法で cytoplasmic body や spheroid body (→) といった細胞内封入体とともに縁取り空胞 (▲) をみとめ (A), NADH 染色ではいちじく状の筋原繊維走行の乱れを特徴とする (B). *DES* 変異例では好酸性の封入体 (→) が特徴的である (C). *ZASP* 変異例では小さい縁取り空胞が集積するような筋線維をみとめることがある (D). *FHL1* 変異例では基質抜きの MAG 染色で黒紫色の還元小体のみとめ、診断にきわめて有用である (E). *TTN* 変異による HMERF では筋線維の周辺に cytoplasmic body が並んでいる (F). *DNAJB6* 変異例では進行期でも大腿直筋、薄筋、縫工筋が保たれている (G). 一方 HMERF 例では病初期より半腱様筋、長腓骨筋の障害が強い (△) (H).

多くの疾患が *FHL1* 変異によることが判明している (Table 1). 還元小体は, Menadione-linked α -glycerophosphate dehydrogenase (MAG) 染色を基質である α -glycerophosphate を除いた状態でおこなっても青紫色に濃染されることで確認される (Fig. 1E) ことから, 「基質なしでの MAG 染色」は *FHL1* ミオパチーの診断にきわめて有用である.

DNAJB6 はシャペロン関連タンパク質で *BAG3* と結合する. *DNAJB6* は *LGMD1D* の原因遺伝子として報告されたが, 筋病理学的には *MFMD* の範疇に入る. 成人期以降に発症し, 緩徐進行性の筋力低下を示す. 症状が進行しても, 大腿直筋, 薄筋, 縫工筋, 下腿前面の筋群が保たれるという特徴があることから, 骨格筋画像は診断に有用である (Fig. 1G)⁸⁾.

Hereditary myopathy with early respiratory failure (HMERF) は, 歩行可能な時期から呼吸筋障害をきたす成人発症ミオパチーとして最近注目されている疾患である. 常染色体優性遺伝形式をとり, タイチンの A 帯領域の変異による. 骨格筋画像診断で半腱様筋および長腓骨筋が病初期から強く障害されること (Fig. 1H), 筋細胞膜近くに cytoplasmic body がネックレス状に並ぶ筋線維 (Fig. 1F) がみられる, といった特徴をもつ.

VCP ミオパチーもまた, *MFMD* の範疇に入るが, 詳細は別稿を参照していただきたい.

以上のように, *MFMD* は「共通の筋病理学的変化」を示すミオパチーとしてとらえることができるが, 遺伝学的にも臨床的にも, 様々な疾患がふくまれている. われわれは本邦における *MFMD* について遺伝子変異スクリーニングを進めているが, これまでのところ, HMERF が予想外に多く, 次いで *VCP*, *DES* と続く. 一方, 60%以上の *MFMD* では既知の遺伝子に変異をみいだすことができていない. 新たな原因遺伝子の同定が待たれるとともに, Z 線の変性機序や細胞内タンパク質の蓄積過程, そして治療法の開発と, 課題は山積している.

※本論文に関連し, 開示すべき COI 状態にある企業, 組織, 団体はいずれもありません.

文 献

- 1) Nakano S, Engel AG, Wacławik AJ, et al. Myofibrillar myopathy with abnormal foci of desmin positivity. I. Light and electron microscopy analysis of 10 cases. *J Neuropathol Exp Neurol* 1996;55:549-562.
- 2) Goldfarb LG, Park KY, Cervenakova L, et al. Missense mutations in desmin associated with familial cardiac and skeletal myopathy. *Nature Genet* 1998;19:402-403.
- 3) Vicart P, Caron A, Guicheney P, et al. A missense mutation in the α B-crystallin chaperone gene causes a desmin-related myopathy. *Nature Genet* 1998;20:92-95.
- 4) Shalaby S, Mitsuhashi H, Matsuda C, et al. Defective myotilin homodimerization caused by a novel mutation in MYOT exon 9 in the first Japanese limb girdle muscular dystrophy 1A patient. *J Neuropathol Exp Neurol* 2009;68:701-707.
- 5) Selcen D, Engel AG. Mutations in ZASP define a novel form of muscular dystrophy in humans. *Ann Neurol* 2005;57:269-276.
- 6) Selcen D, Muntoni F, Burton BK, et al. Mutation in BAG3 causes severe dominant childhood muscular dystrophy. *Ann Neurol* 2009;65:83-89.
- 7) Shalaby S, Hayashi YK, Nonaka I, et al. Novel *FHL1* mutations in fatal and benign reducing body myopathy. *Neurology* 2009;72:375-376.
- 8) Vorgerd M, van der Ven PF, Bruchertseifer V, et al. A mutation in the dimerization domain of filamin c causes a novel type of autosomal dominant myofibrillar myopathy. *Am J Hum Genet* 2005;77:297-304.
- 9) Saro T, Hayashi YK, Oya Y, et al. *DNAJB6* myopathy in an Asian cohort and cytoplasmic/nuclear inclusions. *Neuromuscul Disord* 2013;23:269-276.
- 10) Uruha A, Nishino I. Think worldwide: hereditary myopathy with early respiratory failure (HMERF) may not be rare. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013 (Epub ahead of print)

Abstract**Myofibrillar myopathy**Yukiko Hayashi, M.D., Ph.D.¹⁾¹⁾Department of Neurophysiology, Tokyo Medical University

Myofibrillar myopathy (MFM) is a group of hereditary disorders pathologically characterized by focal disorganizations of myofibril structures with cytoplasmic inclusions. Most of the diseases so-called desmin-related or storage myopathy, cytoplasmic body myopathy, spheroid body myopathy, reducing body myopathy, and hyaline body myopathy are included in MFM. Several causative genes have been identified such as *DES*, *CRYAB*, *MYOT*, *ZASP*, *BAG3*, *FLNC*, *DNAJB6*, *FHL1*, *TTN*, and *VCP*. Most of these genes encode Z-line related proteins or proteins associated with protein quality control. Since MFM is the name from pathological characteristics, clinical features of the patients including the age at disease onset, affected muscles, disease course, and complications are quite variable. In this paper, characteristic clinical and pathological features of each causative gene are summarized. Unexpectedly, hereditary myopathy with early respiratory failure (HMERF) caused by mutation in the A-band region of *TTN* is the most common cause of MFM in our cohort. Despite of intensive mutation screening, the causative gene of more than 60% of MFM patients is still unknown. Further identification of novel causative genes and elucidate pathomechanisms of protein aggregation is necessary.

(Clin Neurol 2013;53:1105-1108)

Key words: disorganized myofibrils, cytoplasmic inclusion, sarcomere, Z-line, protein aggregation
