

<ホットトピックス (3)-1 >

骨パジェット病および前頭側頭型痴呆をともなう
封入体ミオパチー (IBMPFD)林 由起子¹⁾

要旨：骨パジェット病および前頭側頭型痴呆をともなう封入体ミオパチー (inclusion body myopathy with Paget's disease of bone and frontotemporal dementia; IBMPFD) は、40 歳頃に発症し、骨格筋、骨、中枢および末梢神経障害を示す疾患である。常染色体優性の遺伝形式をとり、VCP 遺伝子の変異による。筋力低下はほとんどの患者にみとめられる。筋病理学的には筋原線維性ミオパチーの範疇に入るが、これに神経原性の変化がみとめられるばあい、本疾患をうたがう。骨病変は欧米に比し、その頻度は少ない。前頭側頭型痴呆は約 1/3 の例でみとめられ、自験例では認知機能の低下の他、運動ニューロン障害や小脳症状など多彩な神経症状がみとめられた。IBMPFD は本邦でもまれな疾患ではなく、多系統の障害をみとめるばあい、本疾患を考慮する必要がある。慎重な家族歴の聴取も不可欠である。

(臨床神経 2013;53:947-950)

Key words : VCP, tubulofilamentous inclusion, 縁取り空胞, 筋原線維性ミオパチー, 神経原性変化

骨パジェット病および前頭側頭型痴呆をともなう封入体ミオパチー (inclusion body myopathy with Paget's disease of bone and frontotemporal dementia; IBMPFD) は、常染色体優性遺伝形式をとり、染色体 9p13 に存在する valosin-containing protein (VCP) をコードする遺伝子 VCP の変異による疾患である¹⁾。

VCP は AAA + ATPase ファミリーに属するタンパク質で、様々な組織に発現している。種を超えて非常によく保存されているタンパク質で、オートファジーやユビキチンプロテアソーム系を介したタンパク質の品質管理、タンパク質凝集体の形成、ミトコンドリアの品質管理、転写や細胞増殖など、多彩で重要な細胞機能を有している²⁾。VCP は 6 量体を形成し、2 つの ATPase ドメインを持ち、N 末端側で基質と結合する。これまでに多くの VCP 変異が報告されているが、変異部位は N 末端側に多く、ミスセンス変異がほとんどである。VCP 変異は IBMPFD のみならず、家族性あるいは孤発性の筋萎縮性側索硬化症³⁾や痙性対麻痺、運動感覚性軸索ニューロパチー、パーキンソン症候群などの原因ともなりうる事が報告されており、骨格筋、骨、中枢ならびに末梢神経系の幅広い障害をきたしうる。

IBMPFD はその名の示すとおり、ミオパチー、骨 Paget 病、前頭側頭型痴呆を主症状とする疾患である。発症年齢は 3 ～ 70 歳と幅広く、40 歳代での発症が多い。もっとも高頻度にとめられる症状はミオパチーで、90% の患者でみとめられ、約 30% はミオパチーのみを呈する。骨パジェット病は約半数の患者にみとめられ、前頭側頭型痴呆は 32% にみられるとの報告がある⁴⁾。そのほか、ニューロパチー、拡張型

心筋症、肝線維症、白内障などの合併が報告されている。発症後 15 年程度で呼吸不全のために死亡することが多い。

IBMPFD の IBM, すなわち封入体ミオパチー (inclusion body myopathy; IBM) という名称は混乱を招く恐れがあるので、ここで説明を加えておきたい。Inclusion body という単語の入った筋疾患には、IBMPFD の他、(sporadic) inclusion body myositis (sIBM) と hereditary inclusion body myopathy (hIBM) がある。sIBM は高齢者に多い炎症性筋疾患、すなわち筋炎に分類される疾患である。一方、hIBM は縁取り空胞をともなう遠位型ミオパチー (distal myopathy with rimmed vacuoles; DMRV), quadriceps sparing myopathy, Nonaka myopathy と呼ばれ、近年、原因遺伝子の名前をとって GNE ミオパチーと呼ぶように統一されてきている常染色体劣性の遺伝形式をとる遠位型ミオパチーのことである。sIBM も hIBM も筋病理学的に自己食食空胞の集まった縁取り空胞 (rimmed vacuoles) の存在が特徴的であることから、同じような名前がつけられた。IBMPFD は sIBM と hIBM ともことなる疾患であるが、筋病理学的に縁取り空胞がめだつという点では共通している。

IBMPFD 患者におけるミオパチーの発症年齢は 40 歳前後が多く、進行性に筋力低下をきたし、発症後約 10 年で半数が車椅子生活となる。肩甲帯、頸部をふくむ体幹筋、近位あるいは下肢遠位筋が様々な程度に障害され、翼状肩甲がみとめられるばあいもある。われわれは日本人 IBMPFD 家系を複数例みだしているが、いずれも成人期以降にミオパチーで発症し、下腿前面優位の筋障害を示すばあいは GNE ミオパチーが、下肢近位筋優位の障害が顕著なばあい、肢帯型筋

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 31 日)

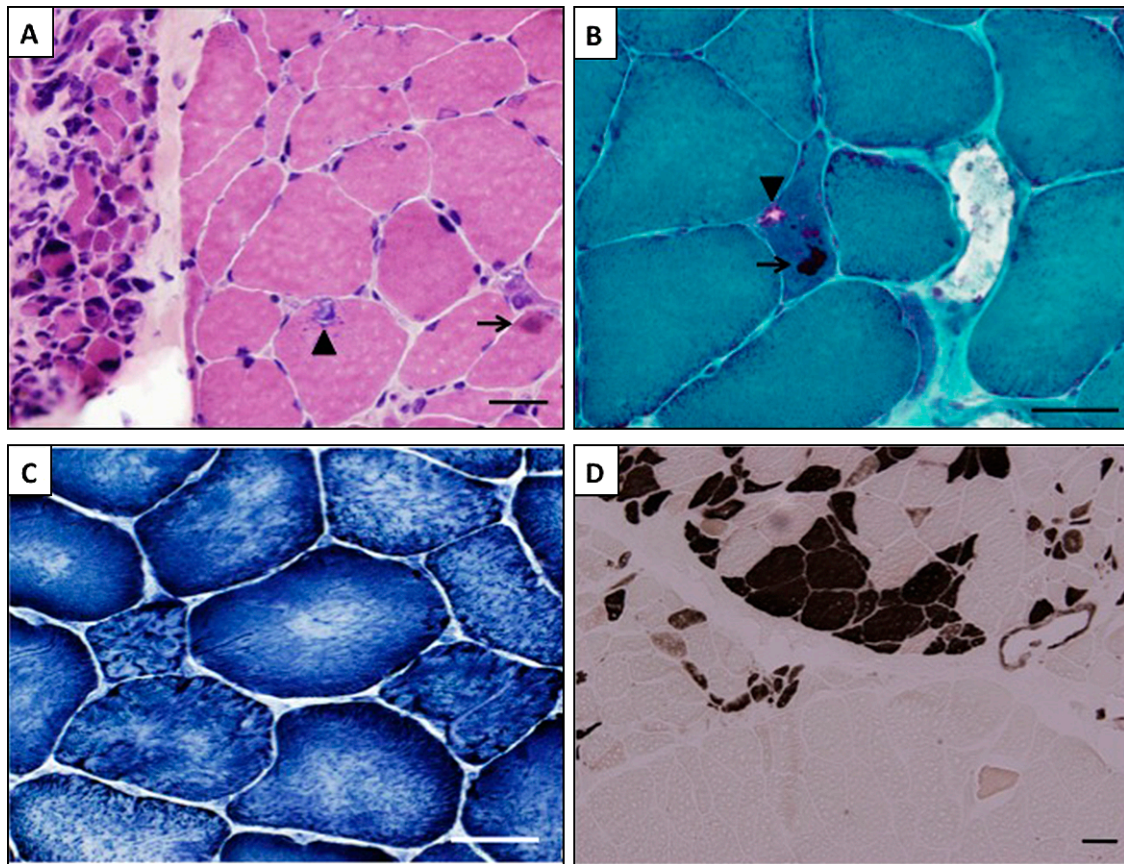


Fig. 1 骨格筋病理所見.

(A) ヘマトキシリン&エオシン染色. 縁取り空胞 (▲), cytoplasmic body (→) のある筋線維とともに, 萎縮した筋線維が集まる群集萎縮がみとめられ神経原性変化の存在を示唆している. (B) ゴモリトリクローム変法. 縁取り空胞 (▲) および cytoplasmic body (→) をみとめる. (C) NADH 染色. 筋原線維の走行の乱れが顕著である. (D) ATPase 染色 (pH 10.6). 群集萎縮とともに fiber type grouping がみとめられる. Bar=50 μm

ジストロフィーが臨床的にうたがわれている例が多い⁵⁾. 血液・生化学的検査で本疾患に特徴的な変化はなく, 血清 CK 値は正常から中等度の上昇をみるにとどまる. 筋電図は筋原性変化を示すが, 神経原性変化の混入もしばしばみとめられる. 検査部位によって変化がことなるばあいもある.

IBMPFD の骨格筋病理所見は特徴的で, 診断に有用である. 縁取り空胞を有する筋線維が散見されるとともに, 骨格筋細胞内, あるいは核内に封入体のみとめられる (Fig. 1A, B, Fig. 2A, D). また, 筋原線維の走行異常もめだち (Fig. 1C), 筋原線維性ミオパチーの範疇にふくまれる疾患であるともいえる. 実際, われわれが遺伝子変異スクリーニングをおこなった結果, 筋原線維性ミオパチーの中で 2 番目に頻度の高い原因遺伝子であった. 一方, 末梢神経系の障害の合併によると考えられる大群集萎縮や fiber type grouping などの神経原性変化の合併も特徴的である (Fig. 1A, D). Cytochrome C oxidase 活性が低下している筋線維も散見される. 免疫組織化学染色をおこなうと, 細胞内あるいは核内封入体は VCP や ユビキチン, TDP-43 (transactivation response DNA-binding

protein 43) が陽性に染色される. TDP-43 は正常筋では核が強く染色されるが, IBMPFD 筋ではその局在が変化し, 核の染色性がほとんどみとめられなくなるのも特徴的所見である. 電子顕微鏡で詳細に観察すると, 核内あるいは細胞内封入体は tubulofilamentous な構造のみとめられる (Fig. 2). また筋細胞膜直下にはパラクリスタリン構造をとともなう異常なミトコンドリアが集積している筋線維も散見されるばあいがある. VCP の機能に変化が生じ, タンパク質分解系の異常, ミトコンドリアの品質管理に障害をきたすことで, 封入体の形成や縁取り空胞の出現, 異常ミトコンドリアの集積, さらに末梢神経障害の合併により筋萎縮が進行するものと考えられる.

IBMPFD の主症状の 1 つである骨パジェット病の発症年齢はミオパチーとはほぼ同じ 40 歳前後である⁴⁾. 骨パジェット病は局所的な骨リモデリングの異常により, 疼痛や病的骨折, 骨変形をきたす疾患である. 単純 X 線所見では, まだらな骨吸収と硬化像, 骨梁の肥厚, 粗造化などがみとめられる. 血清アルカリフォスファターゼ値の上昇が良いマーカー

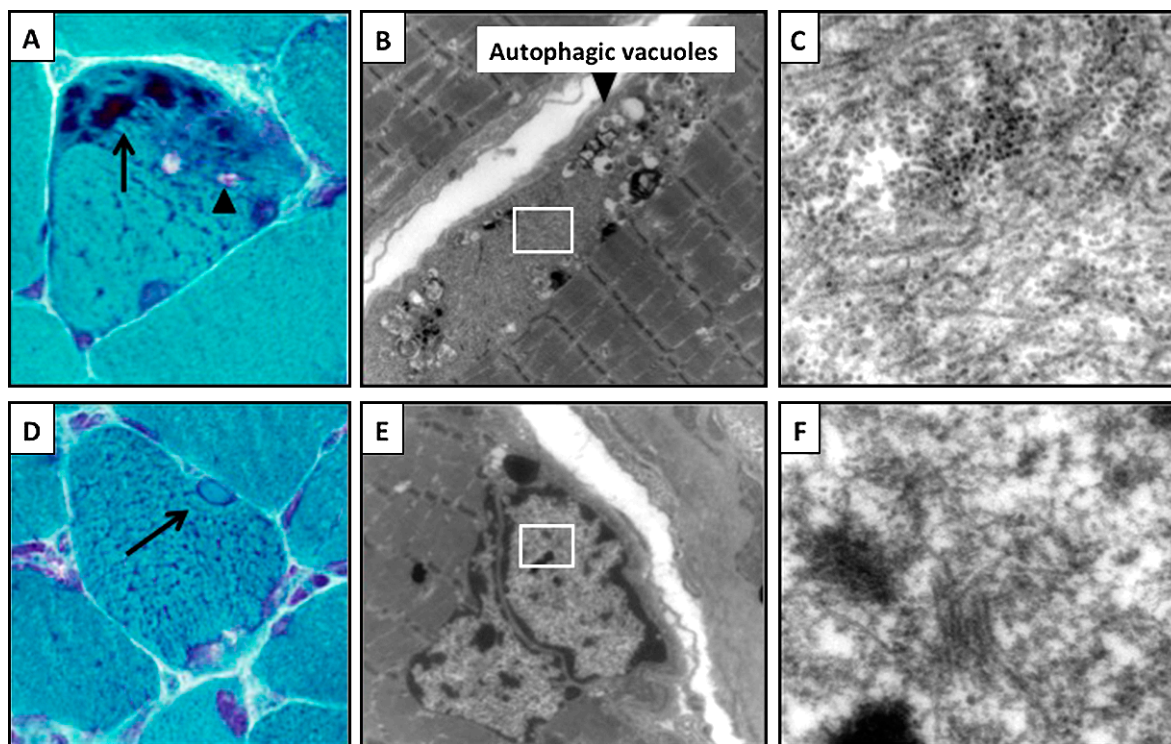


Fig. 2 核内・細胞内封入体.

(A) ゴモリトリクローム変法、筋線維内に紫赤色の cytoplasmic body (→) と空胞 (▲) がみとめられる。(B, C) 電顕でも封入体の周辺に自己食空胞がみとめられる。選択部分を拡大すると、tubulofilamentous な構造がみとめられる (C)。(D) 核は膨化し、内部は均一な淡い封入体で満たされている。(E) の核内選択部分を拡大すると、tubulofilamentous な封入体のみとめられる (F)。

となる。これまでに *SQSTM1* (*p62*) など、いくつかの原因遺伝子が同定されている。骨 Paget 病は欧米では高齢者に頻発する疾患で、その頻度は 1 ~ 50/1,000 人と報告されている。一方、日本人の発症頻度はきわめて低く、2.8/1,000,000 人と欧米人の約 1 万分の 1 である⁶⁾。IBMPFD においても欧米では骨 Paget 病が約半数にみとめられると報告されているが、自験例では骨病変のみでたないばあいほとんどであった⁵⁾。何らかの遺伝的背景の違いが関与しているのかもしれない。

前頭側頭型痴呆は 30% 前後の患者にみられ、その発症年齢はミオパチーや骨パジェット病より約 10 年遅く、平均 56 歳である⁴⁾。病初期には呼名障害や計算障害、理解力低下などがみとめられ、その後、記銘力障害、会話困難、書字障害など様々な症状が出現する。画像所見では側頭葉前方および前頭葉の萎縮がめだつ。自験例では認知機能の低下の他、運動ニューロンの障害を示唆する症状や小脳症状など多彩な変化がみとめられた⁵⁾。一方で発症後 20 年経過した 70 歳の患者でも中枢神経症状のまったくみとめられない例もあった。神経病理学的にみると、神経細胞内にユビキチンや TDP-43 陽性の核内封入体のみとめられるが、骨格筋とことなり、細胞質内の封入体はまれである^{7,8)}。

IBMPFD の診断で注意すべきことは、同一家系内であっ

ても臨床症状がきわめて多彩であり、motor neuron disease, 遠位型ミオパチー、肢帯型筋ジストロフィーなど、家系内発症者でことなる病名がついているばあいがある点である。VCP 変異例の臨床的多様性を示唆すると同時に、遺伝子変異のみでは説明のつかない何らかの要素が臨床症状の違いに関与している可能性を示唆している。

これまでの変異スクリーニングの結果、我が国においても VCP 変異による IBMPFD はまれな疾患ではないと考えられる。しかしながら、その臨床的複雑性から診断にいたっていないばあいも多い可能性がある。原因不明のミオパチーで縁取り空胞がめだち、かつ神経原性変化のみとめられるばあいは、本疾患を考慮する必要があると考える。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれも有りません。

文 献

- 1) Watts GD, Wymer J, Kovach MJ, et al. Inclusion body myopathy associated with Paget disease of bone and frontotemporal dementia is caused by mutant valosin-containing protein. *Nat Genet* 2004;36:377-381.
- 2) Meyer H, Bug M, Bremer S. Emerging functions of the VCP/p97 AAA-ATPase in the ubiquitin system. *Nature Cell Biol*

- 2012;14:117-123.
- 3) Johnson JO, Mandrioli J, Benatar M, et al. Exome sequencing reveals VCP mutations as a cause of familial ALS. *Neuron* 2010;68:857-864.
 - 4) Weihl CC, Pestronk A, Kimonis VE. Valosin-containing protein disease: inclusion body myopathy with Paget's disease of the bone and fronto-temporal dementia. *Neuromuscul Disord* 2009;19:308-315.
 - 5) Shi Z, Hayashi YK, Mitsuhashi S, et al. Characterization of the Asian myopathy patients with VCP mutations. *Eur J Neurol* 2012;19:501-509.
 - 6) 橋本 淳, 高田信二郎, 中塚喜義ら. わが国における骨パジェット病の有病率と臨床的特徴. *Osteoporosis Japan* 2007; 15:241-245.
 - 7) Guyant-Marechal L, Laquerriere A, Duyckaerts C, et al. Valosin-containing protein gene mutations: clinical and neuropathologic features. *Neurology* 2006;67:644-651.
 - 8) Neumann M, Mackenzie IR, Cairns NJ, et al. TDP-43 in the ubiquitin pathology of frontotemporal dementia with VCP gene mutations. *J Neuropathol Exp Neurol* 2007;66:152-157.

Abstract

Inclusion body myopathy with Paget's disease of bone and frontotemporal dementia

Yukiko Hayashi, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurophysiology, Tokyo Medical University

Inclusion body myopathy with Paget's disease of bone and frontotemporal dementia (IBMPFD) is an autosomal dominant disease caused by mutations in the *VCP* gene. *VCP* encodes a well-conserved multifunctional protein, valosin containing protein (VCP), which has important roles in protein quality control via proteasome and autophagy, protein aggregation, quality control of mitochondria, cell proliferation, and so on. Clinically, muscle weakness is the most common symptom of which disease onset is around 40 years. Affected muscles are variable, and the patients are sometimes diagnosed as limb girdle muscular dystrophy or GNE myopathy. Muscle pathology shows characteristic features including cytoplasmic/nuclear inclusions, rimmed vacuoles, and disorganized myofibrils, together with neurogenic changes. Paget's disease of bone is reported to be observed in a half of the patients around the age of 40 years, but less common in Japanese patients. Frontotemporal dementia is seen around one third of the patients which appears nearly 10 years later than muscle or bone disease. In addition to cognitive dysfunctions, motor neuron involvement and cerebellar signs were also seen in our series. IBMPFD is not so rare disease as previously thought, but complicate clinical findings may make its diagnosis difficult.

(Clin Neurol 2013;53:947-950)

Key words: VCP, tubulofilamentous inclusion, rimmed vacuole, myofibrillar myopathy, neurogenic changes