

<2009 年度受賞講演>

自己貪食空胞性ミオパチーの病態解明と治療法開発

西野 一三

(臨床神経 2010;50:779)

Key words : Danon病, DMRV, HIBM, 縁取り空胞, シアル酸

自己貪食空胞性ミオパチー (AVM) は、筋病理学的に自己貪食空胞の出現により定義される一群の遺伝性筋疾患である。歴史的にもっとも研究が進んでいる Pompe 病以外に、最近 2つの AVM のカテゴリーが新たに認識されつつある。

一つは、Danon 病を初めとする一連の筋疾患である。この筋疾患群は、特異な筋鞘膜の性質を有する自己貪食空胞 (AVSF) の出現を特徴とする。AVSF では、アセチルコリンエステラーゼをふくむ、ほぼすべての筋鞘膜蛋白質が空胞膜に発現する。Danon 病はライソゾーム膜蛋白質 LAMP-2 の原発性欠損による。興味深いことに、本疾患における AVSF の数は年齢とともに増加する。AVSF ミオパチーとしては、他に、最近 VMA21 変異によることが明らかとなった、過剰自己貪食をともなう X 連鎖性ミオパチー (XMEA) がある。

もう一方の AVM は、縁取り空胞の出現を特徴とするミオ

パチーである。縁取り空胞は電顕的には自己貪食空胞の集塊である。もっとも良く知られた疾患として、縁取り空胞をともなう遠位型ミオパチー (DMRV) がある。本疾患は、欧米では遺伝性封入体ミオパチー (HIBM) と呼ばれる。DMRV はシアル酸生成経路律速酵素遺伝子 GNE の変異により発症する。DMRV モデルマウスにおいては、シアル酸補充療法によりほぼ完全に筋症状を抑制することができる。このことは、シアル酸低下がミオパチーの原因であることとシアル酸補充がヒトでも有効である可能性を示唆している。

現時点で原因遺伝子が明らかとなっている AVSF ミオパチーはともにライソゾーム機能異常を根本原因としている。一方、縁取り空胞は、DMRV/HIBM が低シアル化を原因としているように、ライソゾーム外の異常が根本原因であり、二次的に形成されるものである。

Abstract

Elucidation of pathomechanism and development of therapy for autophagic vacuolar myopathy

Ichizo Nishino, M.D.

Department of Neuromuscular Research, National Institute of Neuroscience,
National Center of Neurology and Psychiatry (NCNP)

(Clin Neurol 2010;50:779)

Key words: Danon disease, DMRV, HIBM, rimmed vacuole, sialic acid