

<シンポジウム (2)—10—2>ここまで分かった筋疾患

## 筋原線維性ミオパチー

中野 智

(臨床神経 2012;52:1151-1153)

Key words : ミオパチー, 筋原線維性ミオパチー, Z帯, デスミン

### はじめに

筋原線維性ミオパチー (myofibrillar myopathies : MFM) は筋病理により定義される疾患で, Z帯に存在するいくつかの蛋白の遺伝子変異が原因となることが明らかにされている。遺伝子変異の特定には電顕学的検討により導かれた「Z帯から始まる筋原線維構造の破綻」という結論が役に立った。MFM 全体では臨床型は多彩であるが, 臨床表現型よりある程度変異遺伝子を推定できるばあいもある。

### 筋原線維性ミオパチーの疾患概念の確立と 遺伝子変異の特定

1970年代から単に myofibrillar aggregates,あるいはとくに granulofilamentous inclusions, spheroid bodies といった名前で, 筋病理所見上特殊な封入体を持つ慢性進行性ミオパチーが散発的に報告されていた。その後 1980年代から, そのような封入体を有するミオパチーには, desmin の筋線維内の局所沈着がみられることが免疫組織化学により明らかにされ, myopathy with desmin storage などと呼ばれるようになっていた。このような背景の下に, Mayo Clinic のグループは, 自験例サンプルで, 特異な封入体を有し, desmin の筋線維への沈着がみられる症例の解析をおこなった。その結果, Z帯から始まる筋原線維の断裂と, さらに断裂した筋原線維成分の凝集像が共通してみられたため, 1996年に一連のミオパチーを myofibrillar myopathies と呼ぶことを提唱した<sup>1)</sup>。その後 1998年, MFM の病理をしめす大家系において  $\alpha$ B-crystallin の変異が特定され, 別に同年, desmin の遺伝子変異例が報告された。Desmin は筋の中間径フィラメント蛋白で, そのフィラメントネットワークは細胞膜直下より核膜まで Z帯上に存在し, 筋原線維を束ね, 機械的ストレスから筋構造を保護する。 $\alpha$ B-crystallin も Z帯にあり, desmin の分子シャペロンである。病理学的に推定された初期変化と対応する結果であった。しばらく変異の特定は滞っていたが, 2004年, Selcen らが常染色体優性遺伝を示す肢帯型筋ジストロフィーの疾患遺伝子である myotilin が Z帯蛋白であることを着目し, MFM の病理を示す症例で解析した。その結果, myotilin 遺伝

子変異例が証明された。同様に心筋症での変異が明らかにされた ZASP も Z帯蛋白であることから, MFM 例で検討され, 変異症例がみいだされた。その後 Z帯に存在する蛋白である filamin C, Bag3, FHL1 遺伝子変異が MFM の原因となることが相次いで明らかにされた<sup>2)3)</sup>。

### 筋原性ミオパチーの病理

MFM は筋病理学的所見によって診断される。カギとなるのはトリクローム染色であり, 筋細胞膜直下や細胞質深く, 暗緑色から赤紫色の種々の大きさ・形の硝子質の沈着物が観察される (Fig. 1)。NADH-TR 染色では, 硝子様封入体に当たる部分が抜けてみえる。電子顕微鏡では, 斑状・高電子密度の構造物が疾患特異的である。他に Z帯が途中で分離・流動化していくような像がみられ, 本疾患の初期変化としてとらえられている (Fig. 2)。一方 MFM では, 免疫組織化学的検討により, さまざまの蛋白の沈着が明らかにされている。最初に明らかにされた desmin に加えて, actin, gelsolin, dystrophin, sarcoglycan などの沈着が示された<sup>4)</sup>。また, いくつかの変異遺伝子が同定されたが, その遺伝子産物も変異の有無にかかわらずいずれも MFM 筋線維に沈着する<sup>2)</sup>。一方, M帯蛋白の沈着はみとめない。また,  $\alpha$ -actinin は Z帯の主な構成蛋白であるが, MFM 筋線維への沈着はないといったように, 選択性がある<sup>5)</sup>。その他, 神経変性疾患で疾患組織に沈着をみとめるようなものが沈着することが示されている。一部は, ubiquitin-proteasome 系や autophagy など蛋白の分解処理に関連するものである。

遺伝子変異から病理変化にいたる過程については, 個々の分子での検討がみられる<sup>6)7)</sup>。Desmin は先のように, そのフィラメントネットワークにより筋原線維構造の保持に重要な分子であるが, myotilin, ZASP, filamin C も多種の Z帯蛋白・筋構造蛋白との結合作用があり, これらの分子の変異により筋線維構造破綻にいたると考えられる。一方,  $\alpha$ B-crystallin, Bag3, FHL1 は構造蛋白というよりも, 分子シャペロン, シグナル分子などの作用があり, 蛋白の生成と分解そのものに作用するためにその異常により多数の蛋白に同時に影響がでるものと推定される。ちなみに, 後者のグループでは, 筋細胞核に apoptosis などの変化が強くみられる<sup>2)</sup>。以上のように,

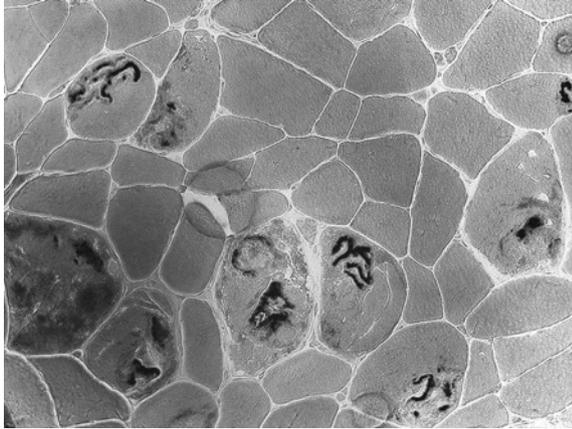


Fig. 1

MFMではZ帯構造を保つ分子の欠陥によるZ帯脆弱化がまずあり、筋の収縮・弛緩のたびにZ帯が破壊され、やがて筋は収縮能を消失、変性したZ帯蛋白が沈着、それに結合する蛋白も分解・再集合し、ストレス反応蛋白や蛋白処理機構にかかわる分子が誘導されるという筋崩壊の過程が推定される。筋細胞膜蛋白がなぜMFMの筋細胞質に沈着するのかについては細胞内輸送障害が推定される<sup>8)</sup>。

### 遺伝子変異と臨床型

MFMでは変異産物は dominant-negative effect を示すものが多く、遺伝形式は常染色体優性遺伝であるが、孤発例もよくみられる。Desmin 変異例は一部劣性遺伝形式で、FHL1 変異は伴性優性遺伝を示す。変異遺伝子を推定するばあい、40歳前の若年発症は desmin, 50代以降発症で近位筋優位の障害例は filamin C, myotilin, 50代以降発症で遠位筋優位の障害は、ZASP あるいは myotilin 遺伝子変異を考える。ほぼすべての型のMFMで心伝導障害や心筋症、呼吸障害をしばしば合併する。また、 $\alpha$ B-crystallin は眼のレンズの構成成分でもあるため、変異例では白内障の合併がみられることがある。Bag3 変異は10代での心筋症、呼吸障害が高頻度で急速進行性である。FHL1 は還元小体ミオパチーの疾患遺伝子として同定されたもので、還元小体ミオパチー自体の病理もMFMの定義をみたすが、還元小体のないMFM症例の中にもその変異が証明されている<sup>3)</sup>。

### おわりに

以上のようにMFMでは変異遺伝子が続々と明らかになってきており、筋病理によりMFMの診断がえられれば、半数近くで遺伝子変異が特定可能である。しかし、残りの例では現状では変異の特定が困難である。他のZ帯関連蛋白の検索などにより、これから明らかになっていくことが期待される。

※本論文に関連し、開示すべきCOI状態にある企業、組織、団体

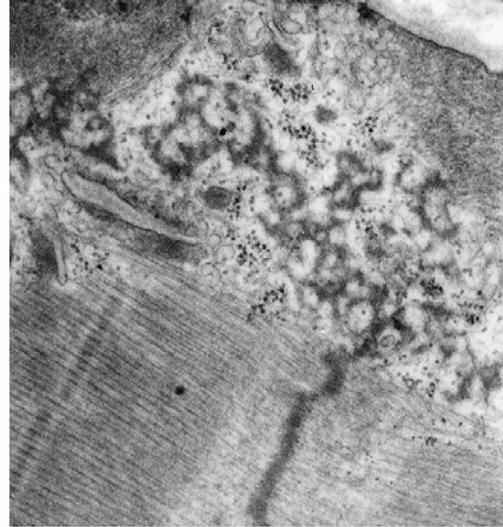


Fig. 2

はいずれも有りません。

### 文 献

- 1) Nakano S, Engel AG, Waclawik 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) Selcen D. Myofibrillar myopathies. *Neuromuscul Disord* 2011;21:161-171.
- 3) Selcen D, Bromberg MB, Chin SS, et al. Reducing bodies and myofibrillar myopathy features in FHL1 muscular dystrophy. *Neurology* 2011;77:1951-1959.
- 4) De Bleeker JL, Engel AG, Ertl BB. Myofibrillar myopathy with abnormal foci of desmin positivity. II. Immunocytochemical analysis reveals accumulation of multiple other proteins. *J Neuropathol Exp Neurol* 1996;55:563-577.
- 5) Claeys KG, van der Ven PF, Behin A, et al. Differential involvement of sarcomeric proteins in myofibrillar myopathies: a morphological and immunohistochemical study. *Acta Neuropathol* 2009;117:293-307.
- 6) Bär H, Mücke N, Ringler P, et al. Impact of disease mutations on the desmin filament assembly process. *J Mol Biol* 2006;360:1031-1042.
- 7) Perng MD, Wen SF, van den IJssel P, et al. Desmin aggregate formation by R120G  $\alpha$ B-crystallin is caused by altered filament interactions and is dependent upon network status in cells. *Mol Biol Cell* 2004;15:2335-2346.
- 8) Shinde A, Nakano S, Sugawara M, et al. Expression of caveolar components in primary desminopathy. *Neuromuscul Disord* 2008;18:215-219.

**Abstract****Myofibrillar myopathies**

Satoshi Nakano

Department of Neurology, Osaka City General Hospital

The term “myofibrillar myopathies (MFM)” was proposed in 1996 to a group of myopathies that have common pathological changes. The muscle biopsy shows cytoplasmic hyaline inclusions with various sizes and shapes, best observed in trichrome-stained sections. Immunohistochemical study shows deposits of desmin and some sets of myofibrillar and non-myofibrillar proteins in or around these inclusions. The electron microscopy displays unique dappled and electron-dense structures.

MFM mutations have been identified in genes encoding desmin,  $\alpha$ B-crystallin, myotilin, ZASP, filamin C, Bag3 and FHL1. They are proteins present in the Z-disk, which correlates the findings suggesting that disruption the Z-disk occurs first, followed by accumulation of degenerative products of myofibrils. Some of the gene products are essential for maintaining the structural integrity of myofibrils against mechanical stress, and others function as a molecular chaperone or a co-chaperone. In the latter cases, apoptotic or pre-apoptotic myonuclear changes are frequently found. The gene abnormalities await to be determined in more than a half of MFM patients.

Although clinical features are variable in MFM as a whole, they show some homogeneity in mutations of the same molecule. We must note that MFM patients are often associated with cardiac conduction defects, cardiomyopathy and respiratory insufficiency.

(Clin Neurol 2012;52:1151-1153)

**Key words:** myopathy, myofibrillar myopathies, Z-disk, desmin

---