

メタボローム解析とトランスクリプトーム解析により 孤発性封入体筋炎の病態を解明

名古屋大学大学院医学系研究科神経内科学の勝野 雅央 教授、村上 あゆ香 医員（筆頭研究者）の研究グループは、名古屋大学大学院医学系研究科分子生物学の門松 健治 教授、名古屋大学環境医学研究所発生遺伝分野の萩 朋男 教授、名古屋大学大学院医学系研究科システム生物学分野の島村 徹平 教授との共同研究で、高齢者に最も頻度の高い筋炎である孤発性封入体筋炎（sIBM）^{※1}の病態に肥満細胞^{※2}とコンドロイチン硫酸^{※3}が関係していることを明らかにしました。

sIBM は骨格筋の炎症を特徴とする炎症性ミオパチー^{※4}の一種であり、病状の進行によって歩行障害や嚥下障害を引き起こします。現時点では病気の進行を抑える治療法がないため、病気の進行により引き起こされる移動能力の低下や誤嚥性肺炎を避けることができません。sIBM は骨格筋に炎症の浸潤が認められることに加え、筋線維内への蛋白蓄積が認められることが特徴ですが、その病態には不明な点が多く、治療法開発のためにより詳細な病態解明が求められています。

勝野教授らの研究チームは、メタボローム解析^{※5}（代謝解析）とトランスクリプトーム解析^{※6}（RNA解析）という 2 つの解析手法を組み合わせることで、sIBM の骨格筋でのヒスタミン合成の亢進とコンドロイチン硫酸の分解障害を同定しました。さらに、病理学的検討により、sIBM 患者の骨格筋ではヒスタミンを放出する肥満細胞が増加しており、間質にコンドロイチン硫酸が蓄積していることを確認しました。

本研究の結果から、sIBM の病態には肥満細胞とコンドロイチン硫酸が関与しており、新たな治療標的となる可能性が示唆されました。米国科学雑誌「Annals of Clinical and Translational Neurology」（2022 年 9 月 15 日付の電子版）に掲載されました。

ポイント

- 孤発性封入体筋炎（sIBM）は高齢者に頻度の高い炎症性ミオパチーであり、緩徐進行性の筋力低下をきたす神経難病である。
- sIBM は骨格筋の炎症と蛋白蓄積による変性が特徴であるが、従来の炎症を抑制する治療への反応性が乏しく、新たな治療薬開発のための病態解明が必須である。
- 本研究により、sIBM の骨格筋に肥満細胞の浸潤によるヒスタミン合成の亢進とコンドロイチン硫酸の分解障害による間質への蓄積が認められることを発見した。
- 肥満細胞とコンドロイチン硫酸は sIBM の治療標的になりうる。

1. 背景

孤発性封入体筋炎（sIBM）は炎症性ミオパチーの一種であり、高齢者での頻度が高い疾患です。筋力低下と嚥下障害が緩徐に進行する神経難病ですが、病気の進行を抑制する治療法はありません。sIBM は骨格筋炎症とともに筋線維内に封入体という構造物が認められることが特徴であり、封入体にはアルツハイマー病で認められるアミロイドや、筋萎縮性側索硬化症（ALS）で認められる TDP-43 などの異常蛋白が蓄積していることが知られています。sIBM の病態には炎症細胞浸潤による骨格筋の炎症と蛋白凝集による変性の 2 つの機序が関与していることがわかっていますが、従来の炎症性疾患で用いられる治

療薬(ステロイドや免疫抑制剤)の効果が乏しいことから、治療薬開発のためより詳細な病態解明が求められています。

2. 研究成果

本研究では、メタボローム解析とトランスクリプトーム解析という 2 つの手法を組み合わせ、sIBM 患者の骨格筋で起こっている変化を解析しました (図 1)。

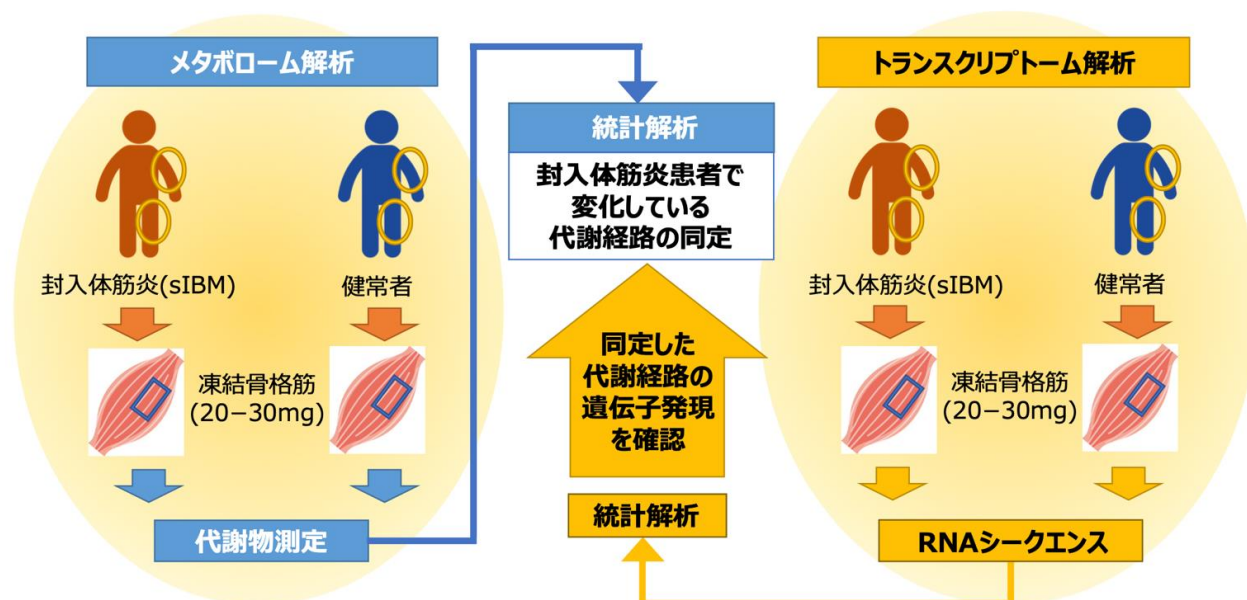


図1 解析方法の概要

メタボローム解析という物質中の代謝物(メタボライト)を測定する手法を用いたところ、sIBM 患者の骨格筋ではヒスタミンと糖ヌクレオチド^{※7}(コンドロイチン硫酸を含むグリコサミノグリカン^{※8}の材料)が増加しているがわかりました(図 2)。

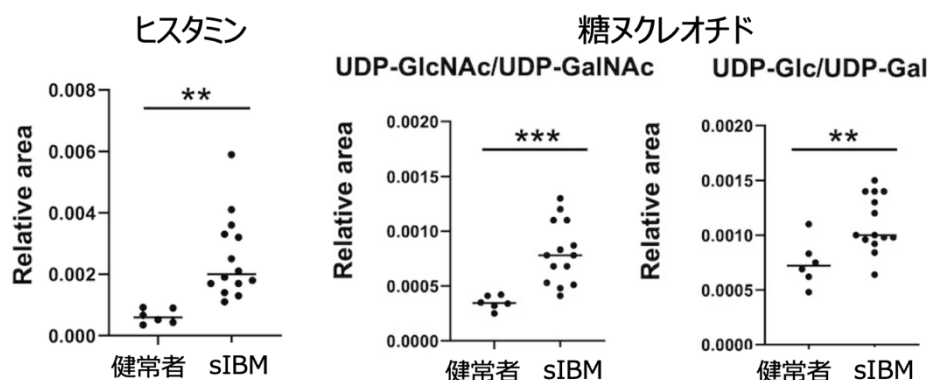


図2 sIBM患者でのヒスタミンと糖ヌクレオチド

次に、遺伝子発現を確認するためにトランスクリプトーム解析を施行したところ、①ヒスタミンの生合成に関わる遺伝子の発現が亢進しており、②コンドロイチン硫酸の生合成に関わる遺伝子の発現が亢進しているにもかかわらず分解に関連する遺伝子の発現が不十分であることを確認しました。ヒスタミンは肥満細胞から放出されることから、sIBM 患者の骨格筋で肥満細胞の数を確認したところ、健康人に比べ肥満細胞の数が多いことがわかりました(図 3A)。生合成が亢進し分解が

不十分であるコンドロイチン硫酸に関しては、免疫組織染色を施行したところ sIBM 患者の骨格筋（特に間質の部分）に沈着していることが確認されました（図 3B）。

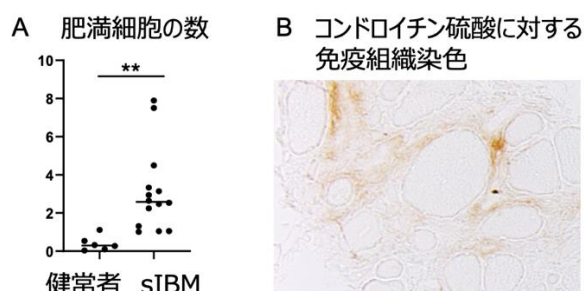


図3 sIBM患者での肥満細胞とコンドロイチン硫酸

3. 今後の展開

本研究の結果から、肥満細胞とコンドロイチン硫酸が sIBM の病態に関与していることが示唆されました。今後は動物モデルを用いてこれらの変化が再現されていることを確認し、肥満細胞の浸潤とコンドロイチン硫酸の蓄積を抑える治療薬が症状を改善するか動物モデルを用いて検証していきたいと考えます。

4. 用語説明

※1 孤発性封入体筋炎（sIBM）：高齢者に多い筋肉の病気の名称。骨格筋に異常な蛋白質が蓄積するとともに、炎症が生じることにより、手足やのど筋肉が徐々に衰える進行性の難病です。

※2 肥満細胞：アレルギーなどに関与する細胞。アレルギーの原因となる物質などに刺激されると、ヒスタミンなどの化学伝達物質を放出します。

※3 コンドロイチン硫酸：動物体内にみられるグリコサミノグリカン（ムコ多糖）の一種。軟骨をはじめ皮膚や脳など様々な組織に含まれます。

※4 炎症性ミオパチー：骨格筋になんらかの炎症を認める筋疾患の総称です。筋の炎症により筋力低下や嚥下障害を起こします。

※5 メタボローム解析：代謝物（メタボライト）の総体をメタボロームと呼び、生体内でのメタボロームの増減を、網羅的に解析する手法をメタボローム解析と呼びます。一般的には、生体組織からメタボライトの抽出や濃縮等の前処理操作を行った後、ガスクロマトグラフィー質量分析、ガスクロマトグラフィータンデム質量分析、液体クロマトグラフィータンデム質量分析等を用いてメタボロームの測定を行います。

※6 トランスクリプトーム解析：トランスクリプトームは転写により生成した、細胞内に存在する mRNA の総称です。ゲノム DNA からタンパク質へ発現される際の間接物質（転写産物）である mRNA を解析することで、組織での遺伝子発現の程度を知ることができます。

※7 糖ヌクレオチド：糖供与体であり、糖鎖合成に利用されます。

※8 グリコサミノグリカン：多糖類の一種であり、動物の結合組織に広く存在しています。

5. 発表雑誌

掲雑誌名 : Annals of Clinical and Translational Neurology

論文タイトル : Metabolome and transcriptome analysis on muscle of sporadic inclusion body myositis

著者 : Ayuka Murakami, MD,^{1, 2} Seiya Noda, MD, PhD,^{1, 2} Tomoyuki Kazuta, MD,^{1, 2} Satoko Hirano, MD,^{1, 2} Seigo Kimura, MD,^{1, 2} Hiroataka Nakanishi, MD, PhD,³ Koji Matsuo, MD,⁴ Koyo Tsujikawa, MD,¹ Madoka Iida, MD, PhD,¹ Haruki Koike, MD, PhD,¹ Kazuma Sakamoto, MD, PhD,^{5, 6} Yuichiro Hara, PhD,^{7, 8} Satoshi Kuru, MD, PhD,² Kenji Kadomatsu, MD, PhD,^{5, 6} Teppei Shimamura, PhD,⁹ Tomoo Ogi, PhD,^{7, 8} Masahisa Katsuno, MD, PhD^{1, 10}

所属 :

¹Department of Neurology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan

²Department of Neurology, National Hospital Organization Suzuka Hospital, Suzuka, Japan

³Department of Neurology, Yokkaichi Municipal Hospital, Yokkaichi, Japan

⁴Department of Neurology, Kariya Toyota General Hospital, Kariya, Japan

⁵Department of Biochemistry, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan

⁶Institute for Glyco-Core Research (iGCORE), Nagoya University, Nagoya, Japan

⁷Department of Genetics, Research Institute of Environmental Medicine (RLeM), Nagoya University, Nagoya, Japan

⁸Department of Human Genetics and Molecular Biology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan

⁹Division of Systems Biology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan

¹⁰Department of Clinical Research Education, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan

DOI : 10.1002/acn3.51657

6. 本研究について

本研究は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構の難治性疾患実用化研究事業等の支援を受けて実施いたしました。

English ver.

https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_E/research/pdf/Ann_220916en.pdf