

## Danon 病における心筋症とオートファジー機能異常の機序解明

杉江和馬

奈良県立医科大学 脳神経内科学

### 【研究の背景】

Danon 病は重症心筋症とミオパチーが必発で、若年での心不全を死因とする予後不良な疾患である。病理学的に極めて特異な自己貪食空胞が心筋および骨格筋細胞内に蓄積して筋変性をきたす。2000 年にライソゾーム膜蛋白 LAMP-2 の原発性欠損症であることが明らかになった。私たちは、遺伝学的に確定した Danon 病の臨床病型について世界に先駆け初めて報告した<sup>1)</sup>。Danon 病は X 染色体優性遺伝形式で、肥大型心筋症と WPW 症候群の頻度が高く、根治療法は現状心臓移植のみである。私たちは、Danon 病と類似の病型を複数見出し、Danon 病を含めてこれらを「自己貪食空胞性ミオパチー」として、常にこの分野で先駆的研究を行ってきた<sup>2-6)</sup>。2009 年度から私が代表となり、Danon 病を含む「自己貪食空胞性ミオパチー」研究班を組織し世界初の診断基準を作成して、2015 年に指定難病の一つに採択された。オートファジーの異常が発症機序として推測されるが、依然、心筋症を含めた臨床病態や治療は未確立で、未解明の部分が多い。

### 【目 的】

Danon 病を含む自己貪食空胞性ミオパチーの疾患概念を確立するため、本疾患における心筋症をはじめとする臨床的特徴を明らかにし、生検筋を用いた病理学的解析から、本疾患のオートファジー異常と自己貪食空胞の発生機序を考える。さらに、Danon 病以外の各臨床病型の特徴や、本疾患の位置付けに関しても検討を行う。

### 【方 法】

Danon 病を含む自己貪食空胞性ミオパチー患者における 2018 年の本邦での実態調査で得た、心筋症をはじめとする臨床情報の解析を行う。さらに、臨床病型と遺伝子変異の関係を検討する。また、Danon 病を含む自己貪食空胞性ミオパチー患者の生検筋組織を用いて、自己貪食空胞を病理学的に評価する。自己貪食空胞性ミオパチーの特徴を見出し、疾患概念確立を目指す。

### 【結 果】

本邦の Danon 病患者 20 家系 39 例(男性 17 例、女性 22 例)で、心筋症は男女ともに必発で、予後決定因子であった。男性は 10 歳前後で発症し 20 歳代で死亡、女性は 30 代発症し 40 代で死亡していた。実際、20 例中 19 例(95%)の死因が心不全であった。男性の多くが肥大型心筋症、女性では拡張型心筋症あるいは拡張相肥大型心筋症を呈した。Danon 病の約 1/3 が WPW 症候群を有した。心臓移植は 1 例で施行され、補助人工心臓を行う移植待機例は 5 例であった。今回新規に見出した患者を含めて、LAMP-2 遺伝子変異をエクソン 9 に認める 2 家系では、心筋症を含めた臨床症状は明らかに軽症であった。自己貪食空胞性ミオパチーでは、Danon 病の他に、過剰自己貪食を有する X 連鎖性ミオパチー(XMEA)、多臓器障害を伴う成人発症型自己貪食空胞性ミオパチー、特発性高 CK 血症を呈する自己貪食空胞性ミオパチーを見出した。しかし、心筋症は Danon 病以外の病型では認めなかった。

筋病理学的には、Danon 病を含む自己貪食空胞性ミオパチー患者の生検筋で、筋鞘膜の性質を有する特異な自己貪食

空胞 (AVSF) が多数の筋線維で認められた。実際、空胞膜では、dystrophin や sarcoglycan、dystroglycan、caveolin-3、laminin など、多くの筋鞘膜蛋白の発現と acetylcholinesterase 活性がみられた。この疾患群では、空胞膜の二重膜構造が微細構造として認められた。また、Danon 病においては LAMP-2 欠損を認めたが、自己貪食空胞性ミオパチー患者のいずれにおいても、他のライゾソーム膜蛋白 LAMP-1、LIMP-1、LIMP-2 の発現亢進を認めた。オートファゴソーム膜蛋白やライゾソーム蛋白、エンドソーム蛋白の軽度亢進も見出した。一方、ユビキチン・プロテアソーム系の亢進は認めなかった。この AVSF の特異な空胞膜構造は、ポンペ病で見られる自己貪食空胞や縁取り空胞では認めなかった。

## 【考 察】

Danon 病の心筋症は男女ともに見出され、致死性で予後不良である。ただ、心筋症以外のミオパチーや精神遅滞などの症状は軽症であることが多く、実臨床では etiology 不明の心筋症として Danon 病の確定診断に至っていない可能性が考慮される。今後、早期診断への精度の高い診療法の確立や疾患の啓蒙が重要である。

筋病理学的には、AVSF は二次的に形成された筋鞘膜様構造によって囲まれたオートライゾソームであり、疾患特異性の高い所見と考えられた。さらに、本疾患群はこの AVSF で区別されることから、この疾患群を「AVSF ミオパチー」として提唱することとした。遺伝学的に診断可能な Danon 病と XMEA の存在を考慮すると、AVSF ミオパチーは希少難治性筋疾患で、原発性のライゾソーム機能不全により発症すると考えられる<sup>7)</sup>。今回の所見から、AVSF ミオパチーは Danon 病や XMEA 以外にも、さらに多くの臨床病型を含んでいる可能性がある。

## 【臨床的意義・臨床への貢献度】

依然、Danon 病の本体と考えられるオートファジーと心筋および骨格筋変性の関連には未解明の部分が多い。今回の筋病理学的な解析から、Danon 病をはじめとする「AVSF ミオパチー」は、病理学的に極めて特異な自己貪食空胞が筋細胞内に蓄積することから、オートファジー機構の病態への密接な関連が示唆された。本疾患の治療法開発への足掛かりとなり、今後は、AVSF ミオパチーの病態解析から、生体でのオートファジー機構の解明、そして普遍的なオートファジーの機能に迫りたい。その期待に答えるべく、今後さらなる基礎的研究の継続および発展が不可欠である。

## 【参考・引用文献】

1. Sugie K, Yamamoto A, Murayama K, Oh SJ, Takahashi M, Mora M, Riggs JE, Colomer J, Iturriaga C, Meloni A, Lamperti C, Saitoh S, Byrne E, DiMauro S, Nonaka I, Hirano M, Nishino I. Clinicopathological features of genetically confirmed Danon disease. *Neurology*. 2002 Jun 25;58(12):1773-8.
2. Sugie K, Koori T, Yamamoto A, Ogawa M, Hirano M, Inoue K, Nonaka I, Nishino I. Characterization of Danon disease in a male patient and his affected mother. *Neuromuscul Disord*. 2003 Nov;13(9):708-11.
3. Sugie K, Noguchi S, Kozuka Y, Arikawa-Hirasawa E, Tanaka M, Yan C, Saftig P, von Figura K, Hirano M, Ueno S, Nonaka I, Nishino I. Autophagic vacuoles with sarcolemmal features delineate Danon disease and related myopathies. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2005 Jun;64(6):513-22.
4. Sugie K, Yoshizawa H, Onoue K, Nakanishi Y, Eura N, Ogawa M, Nakano T, Sakaguchi Y, Hayashi YK, Kishimoto T, Shima M, Saito Y, Nishino I, Ueno S. Early onset of cardiomyopathy and intellectual disability in a girl with Danon disease associated with a de novo novel mutation of the LAMP2 gene. *Neuropathology*. 2016 Dec;36(6):561-565.
5. Nguyen HT, Noguchi S, Sugie K, Matsuo Y, Nguyen CTH, Koito H, Shiojima I, Nishino I, Tsukaguchi H. Small-Vessel Vasculopathy Due to Aberrant Autophagy in LAMP-2 Deficiency. *Sci Rep*. 2018 Feb 20;8(1):3326.
6. Sugie K, Komaki H, Eura N, Shiota T, Onoue K, Tsukaguchi H, Minami N, Ogawa M, Kiriya T, Kataoka H, Saito Y, Nonaka I, Nishino I. A Nationwide Survey on Danon Disease in Japan. *Int J Mol Sci*. 2018 Nov 8;19(11). pii: E3507.
7. Sugie K, Nishino I. Lysosomal Membrane Disorders: LAMP-2 Deficiency. *Rosenberg's Molecular and Genetic Basis of Neurological and Psychiatric Disease (6th Edition, Elsevier)*, Elsevier, Amsterdam, Nederland, pp567-574, 2020.