

第4回シロリムス新作用研究会
2023年10月14日(金) TKP品川カンファレンスセンター

封入体筋炎の病態と 治療展望

国際医療福祉大学成田病院 脳神経内科
国際医療福祉大学医学部 脳神経内科学

山下 賢

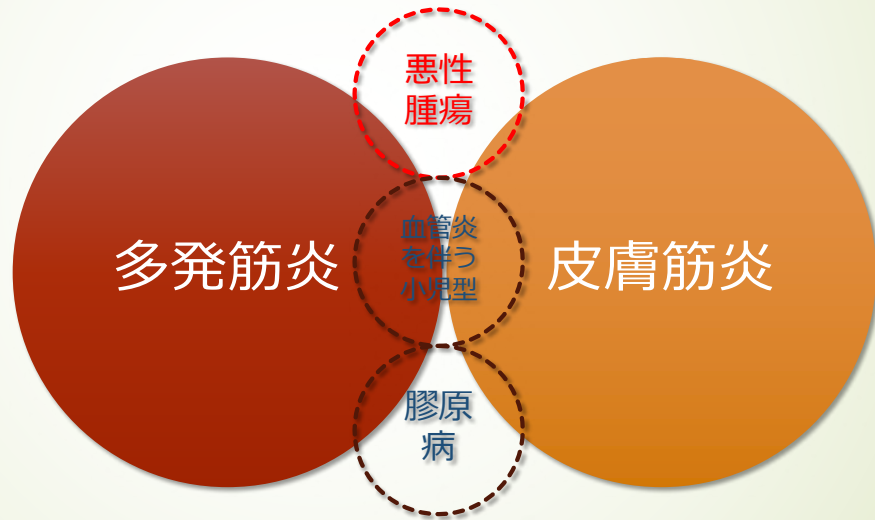
国際医療福祉大学の山下賢と申します。
本日は封入体筋炎の病態と治療展望についてお話をさせていただきます。

本日の話題

- 封入体筋炎（sIBM）
- sIBMの病態
- sIBMの治療とその展望

まずはじめに封入体筋炎の概略についてお話しさせていただき、続いて現在想定される本疾患の病態、さらに治療とその展望について話を進めさせていただきます。

Bohan & Peterの診断基準 (1975年)



Bohan and Peter. *N Engl J Med* 1975;292:344-347, 403-407

一般の方はもちろん、病院の先生であっても封入体筋炎をご存知ない方がほとんどだと思います。私が医学部の学生であった頃は、炎症性筋疾患（いわゆる筋炎）は多発筋炎と皮膚筋炎に大別されていました。

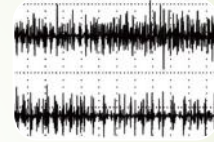
Bohan & Peterの診断基準 (1975年)



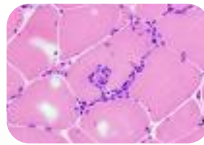
四肢近位筋、頸部屈筋
の対称性筋力低下



筋原性酵素の上昇



定型的筋電図所見



定型的筋病理所見



定型的皮膚症状

<判定>

確実例： 4項目以上（皮膚筋炎は5を含む）

疑い例： 3項目以上（皮膚筋炎は5を含む）

可能性のある例： 2項目以上（皮膚筋炎は5を含む）

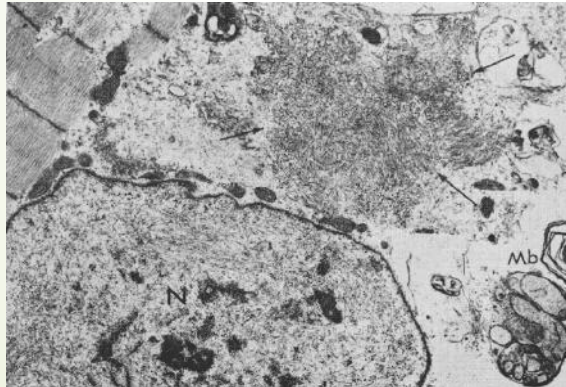
Bohan and Peter. *N Engl J Med* 1975;292:344-347, 403-407

1975年に定められたBohan and Peterの診断基準では、四肢近位筋・頸部屈筋の対称性筋力低下、CKなどの筋原性酵素の上昇、定型的筋電図所見、定型的筋病理組織所見を伴うものを多発筋炎、これらに加えて定型的皮膚症状を伴うものを皮膚筋炎と決めました。

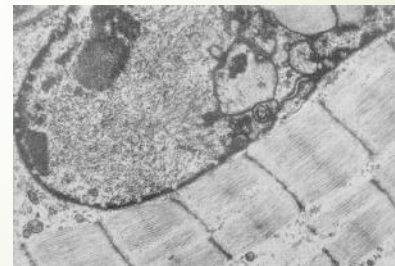
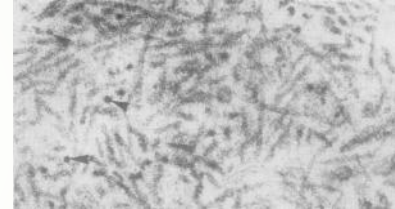
封入体筋炎という疾患概念の端緒

Myxovirus-Like Structures in a Case of Human Chronic Polymyositis

Abstract. Intranuclear and intracytoplasmic aggregates of filaments with tubular structures and transverse striations occurred in muscle tissues biopsied from a patient with chronic polymyositis. The filamentous tubules bear a close resemblance to the incomplete form of myxovirus in which the envelope is missing. Three biopsies from the same patient, taken during a period of 1½ years, all revealed these structures. This finding provides presumptive evidence that a chronic persistent viral infection may be involved in the pathogenesis of chronic polymyositis.



核内および細胞質内に
小管状フィラメント様封入体
を含む多発筋炎症例



Chou SM. Science 1967;158:1453-1455

ところが多発筋炎と診断されながら、このように骨格筋の核内および細胞質内に小管状フィラメント様封入体を含む特徴的な病理所見を呈した症例が報告され、これが封入体筋炎という疾患概念の端緒となりました。

2003年ENMCワークショップの分類基準

1. 臨床基準試験対象基準： a) 18歳以上、 b) 亜急性または潜行性発症、 c) 対称性近位>遠位、 頸部屈筋>頸部伸筋の筋力低下、 d) DM典型的発疹
2. 血清CK値高値
3. その他の検査基準: a) 筋電図、 b) MRI、 c) 血清筋炎特異抗体の検出
4. **筋生検基準:**
 - a) 非壊死筋線維を包囲および侵入する筋内鞘への炎症細胞浸潤 (T細胞)
 - b) 非壊死性筋線維を包囲するが侵入しない筋内鞘へのCD8+T細胞、 またはびまん性MHC-1発現
 - c) 筋束周辺萎縮
 - d) 小血管におけるMAC沈着、 または毛細血管密度減少、 または、 電子顕微鏡での内皮細胞における管状細網封入体、 または筋束周囲線維のMHC-1発現
 - e) 血管周囲、 筋周囲の炎症細胞浸潤
 - f) 筋線維包囲や侵入を伴わない散在性筋内鞘CD8+T細胞浸潤
 - g) 炎症細胞を伴わない壊死性筋線維
 - h) IBMを疑わせる縁取り空胞、 赤色ぼろ線維、 シトクロムオキシダーゼ陰性線維
 - i) 非壊死線維の筋細胞膜上のMAC沈着

Hoogendijk et al., *Neuromuscul Disord.* 2004;14:337-345

筋炎における病理学的解析が進むに連れて、2003年のENMCワークショップの分類基準では、特徴的な筋生検所見に基づいて、筋炎が細分化されるようになりました。

2003年ENMCワークショップの分類基準



Hoogendijk et al., *Neuromuscul Disord.* 2004;14:337-345

すなわち従来からあった多発筋炎、皮膚筋炎に加えて、封入体筋炎、免疫介在性壊死性ミオパチー、非特異的筋炎が新たに筋炎の仲間に加わったのです。

封入体筋炎

Sporadic inclusion body myositis: sIBM

概念

- 難治性炎症性筋疾患
- 指定難病

症状

- 上肢: 手指・手屈筋
- 下肢: 大腿四頭筋
- 嚥下障害

疫学

- 欧米で**50歳以上**で**最多**
- 日本で**2000年以降**に**急増** (推定患者数3,700人、有病率30.8人/100万人)

難治性疾患等政策研究事業 希少難治性筋疾患に関する調査研究班 封入体筋炎分科会(編). 封入体筋炎 診療の手引き 2023 年改訂版

さて、封入体筋炎は日本では指定難病に含まれる難治性炎症性筋疾患です。症状は特徴的であり、上肢では手指・手関節屈曲に関する筋群、下肢では膝関節の伸展に関わる大腿四頭筋に強い筋力低下・筋萎縮を呈し、進行すると約半数に嚥下障害を伴います。欧米では50歳以上の高齢者で最も多い筋炎とされていた一方、日本では比較的まれと考えられてきました。しかし国立精神・神経医療研究センターのデータによると、日本でも2000年以降に患者数が急増しており、推定患者数は3,700人、有病率は100万人あたり30.8人と欧米とほぼ同等の水準と考えられています。

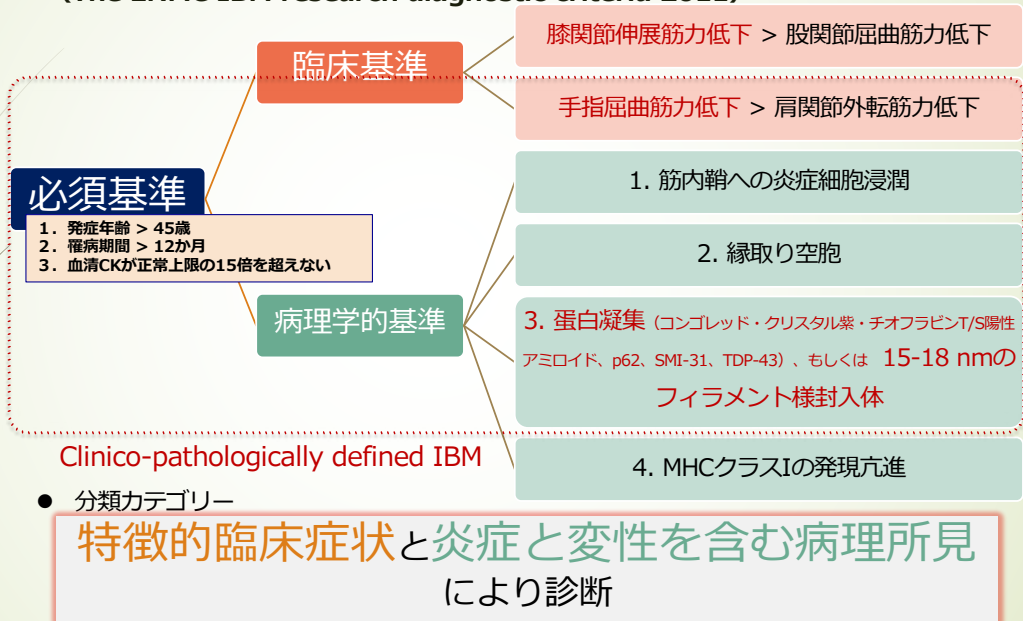
sIBMにおける筋変性の分布



筋変性の分布は特徴的であり、もっとも高頻度に障害されるのが大腿四頭筋であり、写真のように大腿部の前面に高度な萎縮がみられます。さらに足関節を背屈させる前脛骨筋も障害されやすく、この両者が揃うことは封入体筋炎に特徴的とされています。次いで障害されやすいのが深指屈筋であり、写真のように指先の第一関節を曲げることが難しくなりますが、これはしばしば左右差がみられます。さらに進行しますと、顔面筋や嚥下筋、傍脊柱筋が障害され、首下がりがみられることもあります。

sIBM診断基準

(The ENMC IBM research diagnostic criteria 2011)

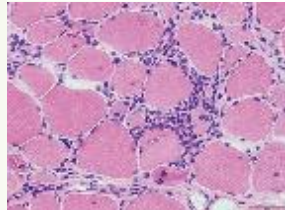


Rose MR. *Neuromuscul Disord.* 2013;23:1044-55

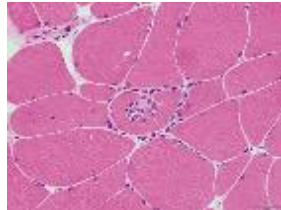
現在、国際的に広く利用されているのがENMC2011の診断基準です。これは45歳以上で発症し、12か月を超えて症状が進行し、血清CK値が正常上限の15倍を超えないという必須基準に加えて、膝関節伸展筋（すなわち大腿四頭筋）の筋力低下もしくは手指屈曲筋（すなわち深指屈筋）の筋力低下のいずれか1つ以上を有する臨床基準、筋内部への炎症細胞の浸潤および縁取り空胞、骨格筋内異常蛋白凝集を含む病理学的基準を満たすものを封入体筋炎と診断するものです。すなわち、封入体筋炎は特徴的臨床症状と炎症と変性を含む病理所見に基づいて診断されるのです。

sIBMにおける筋病理学的診断

炎症像



非壊死線維への炎症細胞包囲像

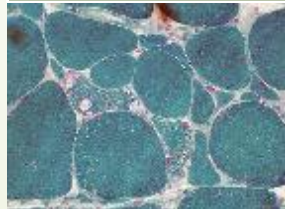


炎症細胞侵入像



MHC class Iの発現増強

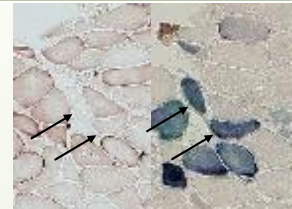
変性像



縁取り空胞



p62凝集像



COX欠損線維

筋病理学的診断として、写真のように、炎症像に関して非壊死線維への炎症細胞の包囲もしくは侵入像、MHC class Iが広範な筋線維に発現すること、変性像に関して縁取り空胞、p62をはじめとする異常蛋白凝集、ミトコンドリアの機能障害を反映するCOX（チトクロームオキシダーゼ）欠損線維などを確認する必要があります。

sIBMの治療

ステロイド

- 大部分は無効で、副作用が問題
- 縁取り空胞や筋線維内アミロイド様構造物を誘導？
- 膠原病（RA、SLE、Sjogren症候群）合併で有効

Barohn et al. *Neurology* 1995;45:1302-4; Breithaupt et al., *Curr Rheumatol Rep.* 2013;15:329

免疫グロブリン 大量静注療法

- 一部で筋力低下や嚥下障害に有効、**効果は一時的**
- 皮下投与の有効性も報告

Dalakas et al., *Neurology* 1997;48:712-6; Cherin et al. *Neurology* 2002;58:326

免疫抑制剤

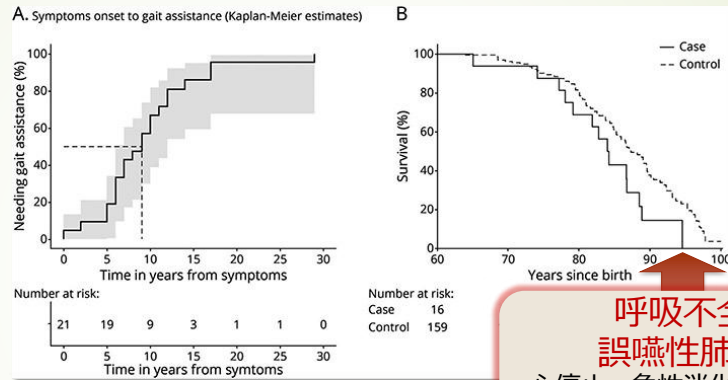
- 十分なエビデンスなし
- 症状の進行を加速？

Benveniste et al., *Brain* 2011;134:3176-84

国内承認外使用を含む

一般に筋炎はステロイドもしくは免疫抑制剤、免疫グロブリン大量静注療法などで治療されますが、封入体筋炎に関してステロイドは大部分は無効で、長期使用に伴って副作用が問題となります。一部に、縁取り空胞やアミロイド様構造物などの異常蛋白をかえって誘導するという報告もあります。免疫抑制剤は十分なエビデンスがないばかりか、かえって症状の進行を加速させる可能性を示す報告もあります。免疫グロブリンは一部の症例で筋力低下や嚥下障害に有効ですが、その効果は一時的とされています。

sIBMの自然歴



呼吸不全
誤嚥性肺炎
心停止・急性消化管出血・
肺塞栓・悪性腫瘍

発症

9年

筋力低下

補助歩行

車いす

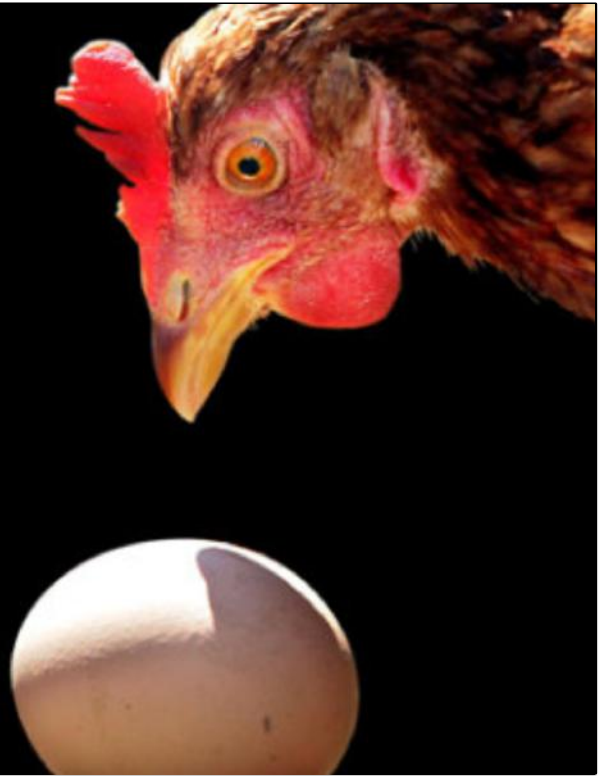
したがって残念ながら症状は進行していきます。一般に発症から9年ほどで杖などの補助歩行となり、15年ほどで車椅子が必要となってきます。生命予後には影響しないとされますが、80歳を過ぎた頃には呼吸不全や誤嚥性肺炎が生命に関わるようになってきます。

本質的病態に基づいた 治療法開発が不可欠

すなわち、封入体筋炎において本質的な病態に基づいた治療法開発が不可欠な状況にあります。

変性が先か？

炎症が先か？



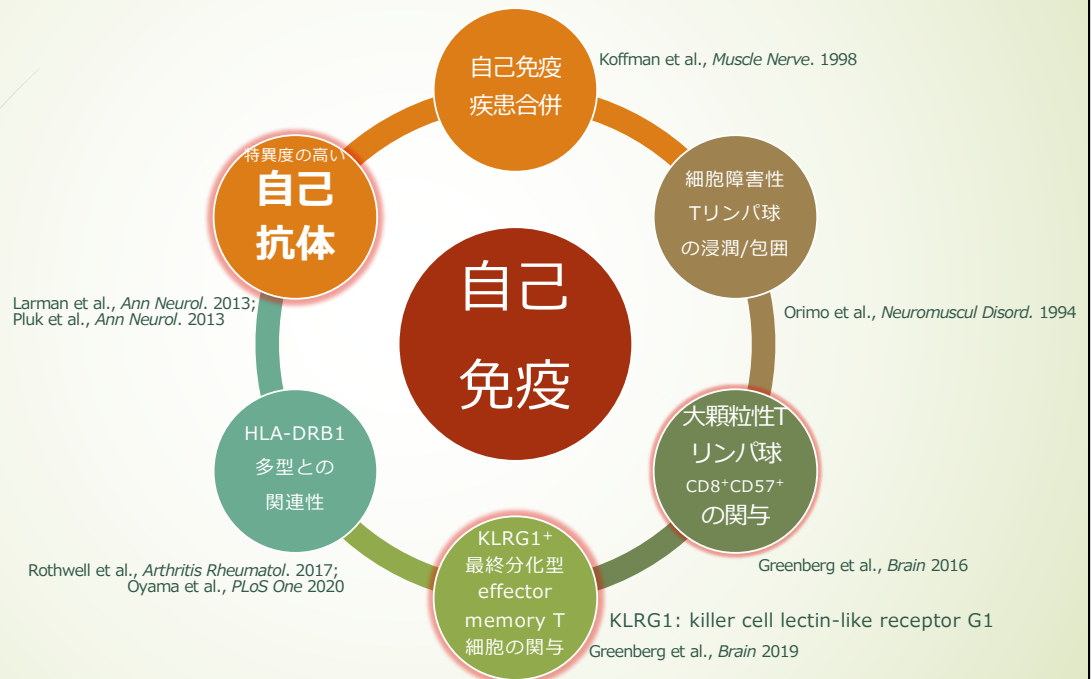
封入体筋炎の病態に関して常に議論となるのが、変性と炎症の因果関係です。すなわち「変性が先か？」「炎症が先か？」ということは、未だ結論がでておらず、まさに鶏と卵の関係性に例えられます。

炎症が先



まず「炎症が先」とする根拠について、ご紹介いたします。

自己免疫説 = sIBMは炎症疾患か？



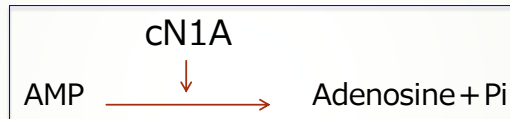
「炎症が先」とする根拠に関しては、従来封入体筋炎にはシェーグレン症候群やサルコイドーシスなどの自己免疫疾患を合併することが多いことが挙げられてきました。また骨格筋において細胞障害性Tリンパ球が筋線維を浸潤/包囲することは診断基準の一つでもあります。ここ数年のGreenberg先生の精力的な研究成果によって、この浸潤するリンパ球は大顆粒性Tリンパ球やKLRG1陽性の最終分化型エフェクターメモリーT細胞が含まれ、これが免疫治療に対する抵抗性をもたらすと考えられています。またHLA-DRB1遺伝子多型や特異度の高い自己抗体の関与も同定されています。

自己抗体の標的としてのcN1A

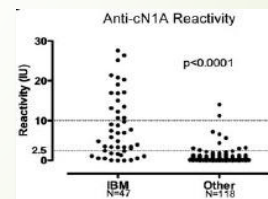
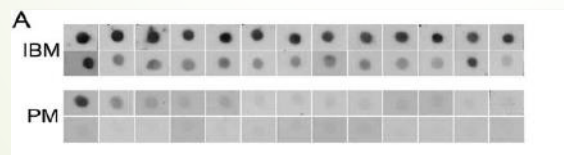
<Cytosolic 5'-nucleotidase 1A: cN1A (NT5C1A)>

局 在: 細胞質蛋白、骨格筋に多く発現

機 能: AMPを分解、細胞質内での核酸代謝に関与



<抗cN1A抗体>



Dot blot assay法で10 IUをカットオフ ➡ **感度34%、特異度98%**

Larman et al., *Ann Neurol.* 2013;73:408-418.; Pluk et al., *Ann Neurol.* 2013;73:397-407

とくに自己抗体に関して、その標的抗原が細胞質5'-ヌクレオチダーゼ (cN1A) であることが判明し、もっとも初期の検討では封入体筋炎の診断において感度34%、特異度98%と報告されました。

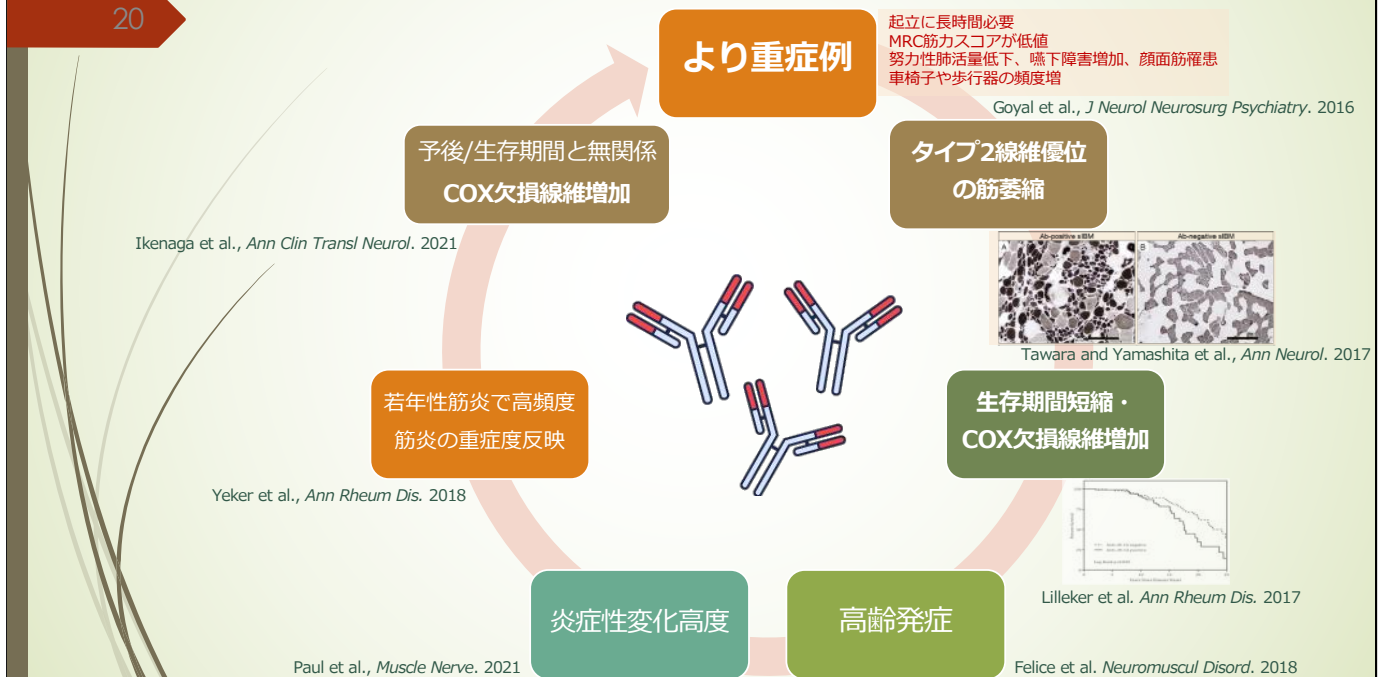
既報告における抗cN1A抗体検出感度の比較

	Salajegheh et al. 2011	Pluk et al. 2013	Larman et al. 2013	Lloyd et al. 2015	Goyal et al. 2015	Greenberg 2014	Herbert et al. 2015	Tawara et al. 2017	Muro et al. 2017	Rietveld et al. 2018	Amlani et al. 2019
方法	IB-human muscle lysate	IP-in vitro translated rec cN1A	IB-rec cN1A produced in E. coli	IB-rec cN1A produced in HEK293 cells	IB-rec cN1A produced in HEK293 cells	IB-human muscle lysate	ELISA-synthetic peptides	Cell-based assay	ELISA (IP)-in vitro translated rec cN1A	ELISA-synthetic peptides	Addressable laser bead immunoassay (ALBIA)
SIBM	52%	33-60%	34-70%	61%	72%	76%	37-73%	35.8%	80%		48.8%
他の炎症性筋疾患							4%				7%
PM	0%	5-14%	4%	5%				13.9%	10%		
DM	0%	4-21%	0%	15%				12.9%	11%		
IMNM								25.0%			
SJS				23%			36%	0%	4%	11.9%	0%
SLE				14%			20%	0%	6%	10.3%	13.6%
他の神経筋疾患		3-7%	< 2%				4%	4.9%	SSc 8%		15.4% (SSc 6%)
健常対照	0%	0%	0%	5%				0%	2.4%		5.1%

Tawara and Yamashita et al., *Ann Neurol.* 2017; Yamashita et al., *Clin Exp Neuroimmunol.* 2017; Amlani et al., *Front Immunol.* 2019

その後、様々な手法を用いた抗cN1A抗体の検出に関する報告がなされ、封入体筋炎の診断において感度は30~80%と幅はあるものの、比較的特異度の高い検査として注目されております。

抗cN1A抗体と臨床症状



抗cN1A抗体と臨床症状との関連性に関しては、最も早期の報告ではより重症例で検出されると報告され、我々の解析でも本抗体陽性例でタイプ2線維に強い萎縮を示すこと、さらに大規模な解析では抗体陽性例はより重症で、生存期間短縮やCOX欠損線維増加との関連性が示されました。しかしその後抗体陽性例は高齢発症であることや強い炎症性病理所見のみ関連するなど、その論調が弱まってきました。さらに本抗体は若年性筋炎に比較的高頻度に検出され、封入体筋炎に関わらず筋炎の重症度と関連することが示されるようになってきました。

sIBM患者とcN1A関連マウスモデルの比較

	sIBM患者	受動免疫モデル	能動免疫モデル
抗cN1A自己抗体	+ or -	n.e.	+
筋内膜周囲への細胞浸潤	+	+ (マクロファージ)	+
非壊死線維への細胞侵入	+	-	+
CD8+ Tリンパ球浸潤	+	-	+
内在核筋線維	+	-	+
MHC-I発現亢進	+	-	-
縁取り空胞	+	-	-
筋形質内TDP-43凝集	+	-	-
筋形質内p62凝集	+	+	+
p62、LC3-II発現亢進	+	+	+
筋形質内アミロイド			
ミトコンドリア			

sIBMの病態を部分的に模倣

Yamashita et al., *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. in press, 2023

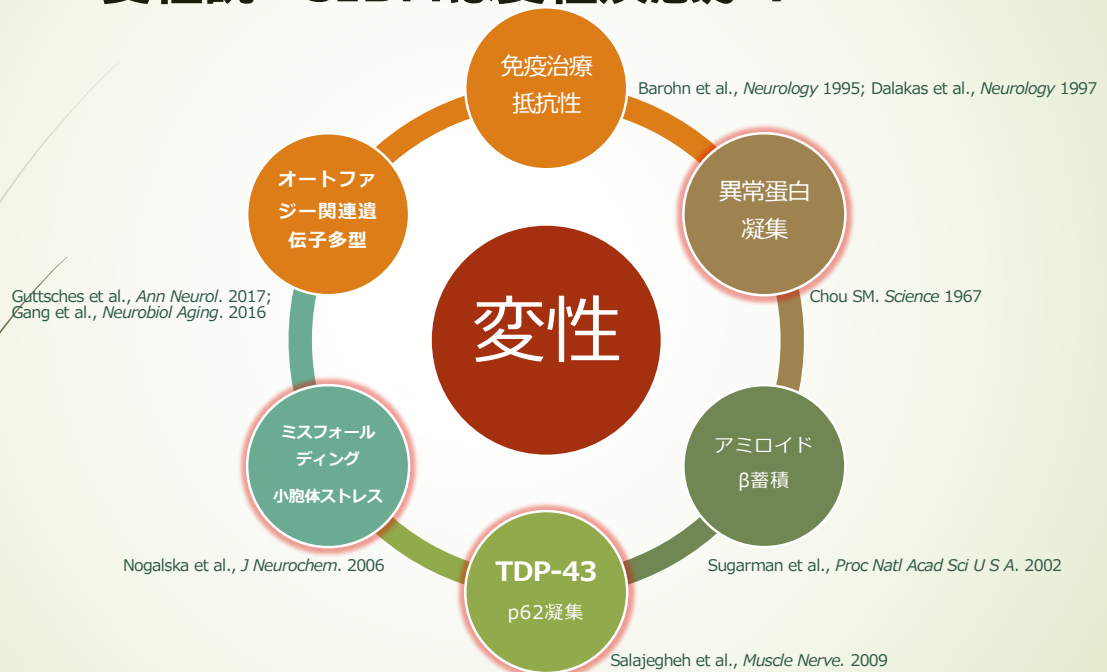
我々のグループでは、この抗cN1A抗体の病原性を明らかにするために、受動および能動免疫モデルを作成しました。受動免疫モデルは変性像の一部を再現するにとどまっておりましたが、能動免疫モデルでは炎症像とともに変性像が再現され、封入体筋炎の病態を部分的に模倣すると考えられ、本抗体が病態に関与することを明らかにしました。

変性が先



続いて「変性が先」とする根拠について、ご紹介いたします。

変性説 = sIBMは変性疾患か？

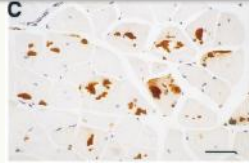


「変性が先」とする根拠に関しては、まず第一に免疫治療に抵抗性を示す点です。さらにアルツハイマー型認知症で見られるアミロイドβや、筋萎縮性側索硬化症で見られるTDP-43など、種々の神経変性疾患の神経細胞で蓄積する異常蛋白が骨格筋に蓄積することが挙げられます。そしてこれらの蛋白は異常な折りたたみ構造（ミスフォールディング）をしており、細胞内の小胞体ストレスが惹起されること、さらには主要な蛋白分解系の一つであるオートファジーに対する遺伝子多型を有する患者が多いことが挙げられます。

骨格筋でのアミロイドβ発現モデル

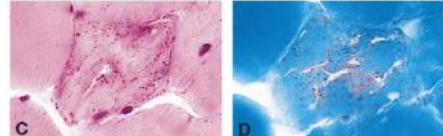
Amyloid- β Deposition in Skeletal Muscle of Transgenic Mice

Possible Model of Inclusion Body Myopathy



Fukuchi et al., *Am J Pathol.* 1998

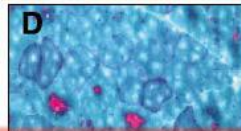
Transgenic Mice Over-Expressing the C-99 Fragment of β PP with an α -Secretase Site Mutation Develop a Myopathy Similar to Human Inclusion Body Myositis



Strazielle et al., *J Chem Neuroanat.* 2004

Transgenic expression of β -APP in fast-twitch skeletal muscle leads to calcium dyshomeostasis and IBM-like pathology

Charbel E.H. Moussa,¹ Qinghao Fu,² Pravit Kumar,³ Alexander Shifman,^{4,5} Jose R. Lopez,¹ Paul D. Allen,¹ Frank Laferla,¹ David Weinberg,⁶ Jordi Magrane,⁶ Tamar Aghajanian,³ Kenneth Walsh,³ Kenneth M. Rosen,⁶ and Henry W. Querfurth^{1,2}



Moussa et al., *FASEB J.* 2006

Primary over-expression of A β PP in muscle does not lead to the development of inclusion body myositis in a new lineage of the MCK-A β PP transgenic mouse

Yue-Bei Luo,¹ Russell D. Johnson², Lia Griffiths¹, Merrilee Needham², Victoria A. Fabian¹, Sue Fletcher², Steve D. Wilson² and Frank L. Mastaglia¹

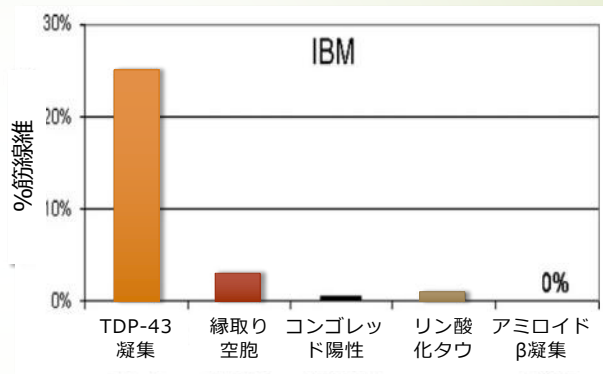
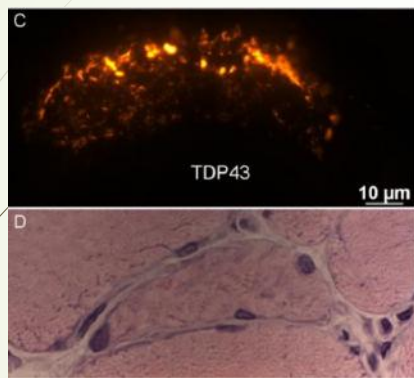


Luo et al., *Int J Exp Pathol.* 2013

Tubular aggregateを伴う筋変性 >>> 炎症所見

これまで注目されてきたのは、骨格筋へのアミロイドβ沈着です。種々のアミロイド沈着マウスモデルが作製されましたが、これらの骨格筋ではTubular aggregateというカルシウム代謝異常を反映する所見を伴う筋変性は確認されたものの、封入体筋炎で見られる炎症所見はきわめて乏しいものでした。

sIBM骨格筋におけるTDP-43蓄積

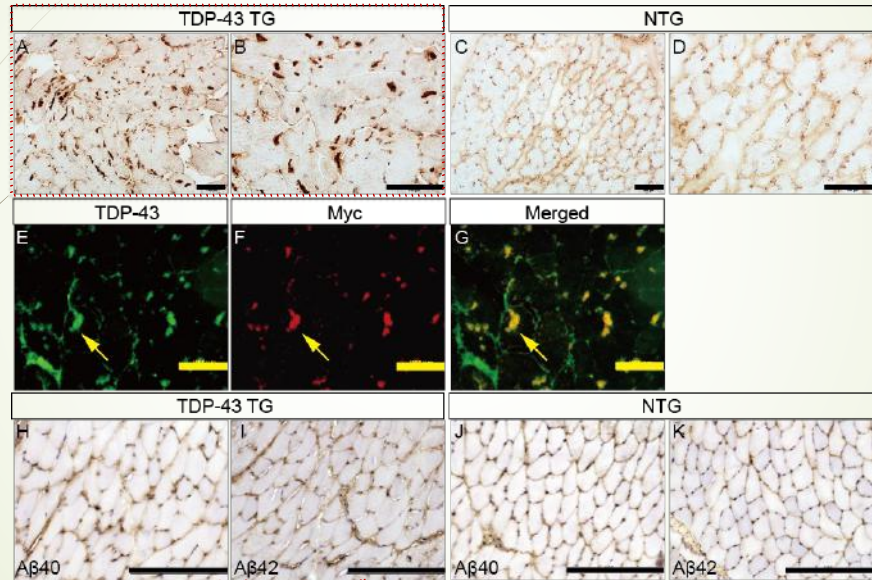


TDP-43陽性線維は**高頻度(25~32.5%)**に検出
従来**の病理学的指標よりもはるかに高頻度**

Salajegheh et al., *Muscle Nerve*. 2009;40:19-31

これまで長い間、骨格筋でのアミロイドβ沈着は封入体筋炎の病理学的指標とされてきましたが、実際には全体の筋線維に占める割合はかなり稀であることが判明しました。むしろ筋萎縮性側索硬化症で蓄積するTDP-43陽性線維の方が、はるかに高頻度に検出されることが報告されました。

骨格筋特異的ヒト野生型TDP-43マウスでの TDP-43筋線維内凝集

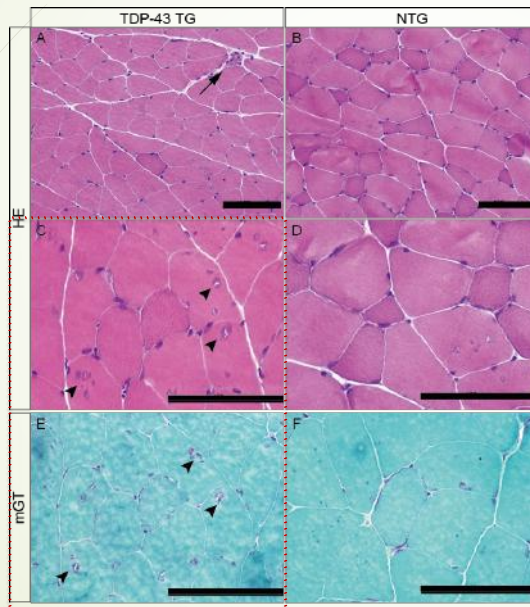


アミロイドβの凝集を伴わず

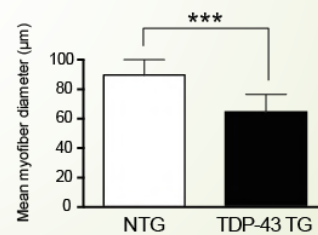
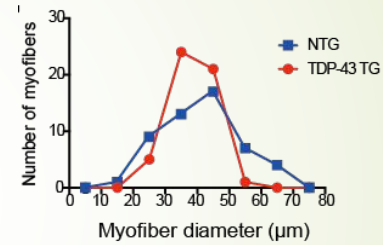
Tawara and Yamashita et al., *Exp Neurol.* 2018;309:169-180

そこで我々のグループは、骨格筋におけるTDP-43蓄積の病因的意義を解明するために、骨格筋特異的に野生型TDP-43を発現するマウスを作成し、病理学的に解析しました。このように筋線維内にはTDP-43が高頻度に凝集していましたが、アミロイドβの凝集は伴っておりませんでした。

骨格筋特異的ヒト野生型TDP-43マウスでの筋線維小径化とTubular aggregate形成



筋線維小径化



Tawara and Yamashita et al., *Exp Neurol.* 2018;309:169-180

筋病理学的評価を行いますと、筋線維の小径化とTubular aggregateを主とする筋原性変化を認めましたが、残念ながら封入体筋炎の病理学的特徴である炎症細胞浸潤や縁取り空胞は見られませんでした。すなわち、アミロイドβやTDP-43は筋障害を引き起こすものの、封入体筋炎の病態を再現するには不十分であると考えられました。

凝集構成蛋白の網羅的解析

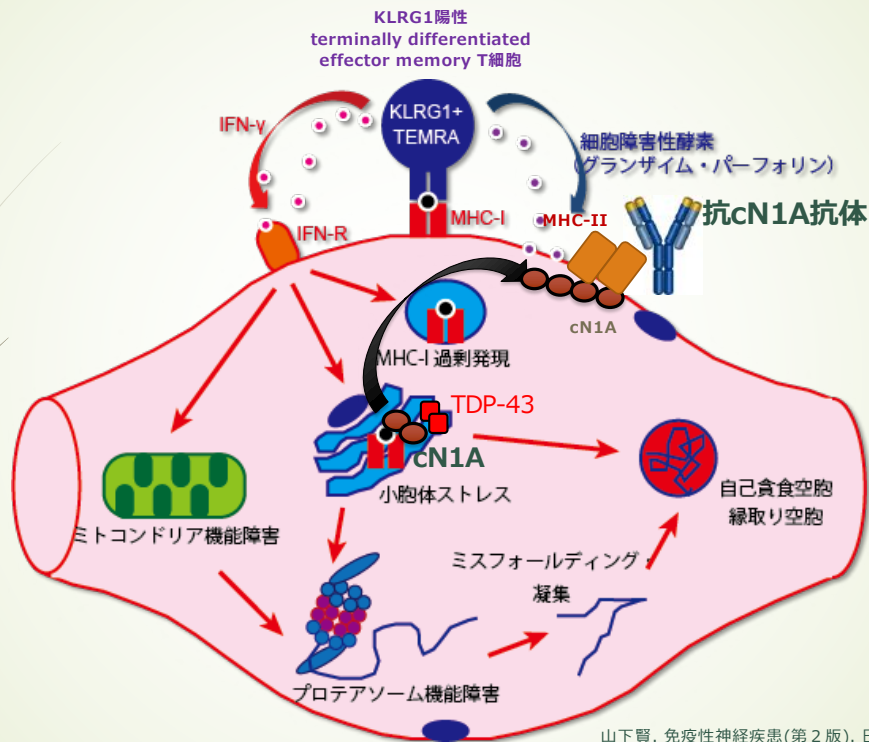
凝集に特異的に発現する蛋白

= [凝集に存在する蛋白] - [細胞質に存在する蛋白]

Protein	RSC values
1 Sarcoplasmic/endoplasmic reticulum calcium ATPase 3	6.25
2 Ribose-phosphate pyrophosphokinase 1	4.25
3 Calnexin-1	4.09
4 GTP-binding protein 2	3.85
5 Beta-actin-like protein 2	3.85
6 Keratin, type II cytoskeletal 75	3.6
7 Nucleoside diphosphate kinase A	2.9
8 Phosphorylase b kinase regulatory subunit alpha, skeletal muscle isoform	2.9
9 Phosphorylase b kinase regulatory subunit beta	2.9
10 SPARC-related modular calcium-binding protein 2	2.9
11 Protein disulfide-isomerase A6	2.9
12 Microfilament-associated glycoprotein 4	2.9
13 Tubulin beta-4A chain	2.9
14 Pro-B-cell leukemia transcription factor-interacting protein 1	2.75
15 Aspartyl/asparaginyl beta-hydroxylase	2.75
16 Protein disulfide-isomerase	2.69
17 Sarcoplasmic/endoplasmic reticulum calcium ATPase 1	2.54
18 Cytosolic 5'-nucleotidase 1A	2.53
19 Dsccyl complex component 6b	2.53
20 Vesicle-trafficking protein SEC22b	2.53
21 FVN-binding protein	2.53
22 E3 ubiquitin-protein ligase TTC3	2.53
23 Glial fibrillary acidic protein	2.53
24 Phosphorylase b kinase gamma catalytic chain, skeletal muscle isoform	2.53
25 Keratin, type II cytoskeletal 8	2.53
26 Aldose reductase	2.53
27 Signal recognition particle receptor subunit beta	2.53
28 Ras-related protein Rab-10	2.53
29 Anoctamin-9	2.53
30 Ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase 30	2.53
31 Surf1c locus protein 4	2.53
32 Histone H2A type 2-C	2.53
33 UDP-glucose:glycoprotein glucosyltransferase 1	2.53
34 DnaJ homolog subfamily B member 13	2.53

ペプチド	機能
Sarcoplasmic/endoplasmic reticulum calcium ATPase 3	筋小胞体カルシウム輸送
Calnexin-1	筋カルシウムセンサー
Protein disulfide-isomerase A6	分子シャペロン (細胞質・小胞体)
UDP-glucose:glycoprotein glucosyltransferase 1	ミスフォールディング蛋白認識 (小胞体)
DnaJ homolog subfamily B	コシャペロン
カルシウム恒常性を制御するSR/ER蛋白および分子シャペロン	
Cytosolic 5'-nucleotidase 1A (cN1A)	

さらにこのマウスにおいて、凝集に特異的に発現する蛋白を網羅的に解析しますと、大部分はカルシウム恒常性を制御する小胞体蛋白や分子シャペロンなのですが、その中に先程、自己抗体の標的抗原とお話したcN1Aが含まれることがわかりました。組織学的に確認すると、TDP-43とcN1Aは骨格筋において共局在・凝集することを見出しました。



これまでに報告されている封入体筋炎の病態メカニズムに、我々の知見を追加したシエーマです。筋線維周囲にはKLRG1陽性の最終分化型エフェクターメモリーT細胞が浸潤し、MHC class Iと反応することで細胞障害性酵素であるグランザイムやパーフォリンが放出されて筋膜が障害されるとともに、インターフェロンガンマ (IFN- γ) が作用し、筋線維内にMHC class Iの過剰発現や、小胞体ストレス、ミトコンドリア機能障害をもたらします。これらは蛋白分解機構であるプロテアソームの機能を阻害し、ミスフォールディングによる蛋白凝集を引き起こし、自己食食空胞や縁取り空胞を形成すると考えます。

さらに我々の研究成果では、TDP-43が過剰発現する状況でcN1Aは小胞体に凝集し、おそらくIFN- γ の影響で筋形質膜へと局在を変化させます。そこでMHC class IIと共局在することが、抗cN1A抗体産生および病原性の発揮へとつながると推測されます。

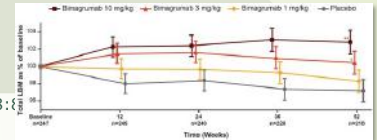
新たな治療戦略

Bimagrumab

(アクチビン受容体 II B型阻害薬)

- 主要評価項目である6MWTの有効性は示せず
- 骨格筋量を増加

Hanna et al., *Lancet Neurol* 2019;18:1001-1011

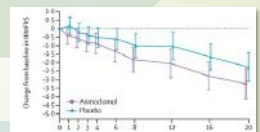


Arimocloamol

(ヒートショック蛋白誘導薬)

- IBMFRS機能スコアやMMTでの悪化抑制
- 多施設二重盲検試験ではIBMFRS機能スコア変化量の有効性は示せず

Ahmed et al., *Sci Transl Med*. 2016;8:331ra41.
Machado et al., *Lancet Neurol*. 2023;22:900-911.



ABC008

(ヒト化抗KLRG1抗体)

- 用量依存的にCD8+KLRG1+細胞およびCD8+CD57+大顆粒リンパ球を除去

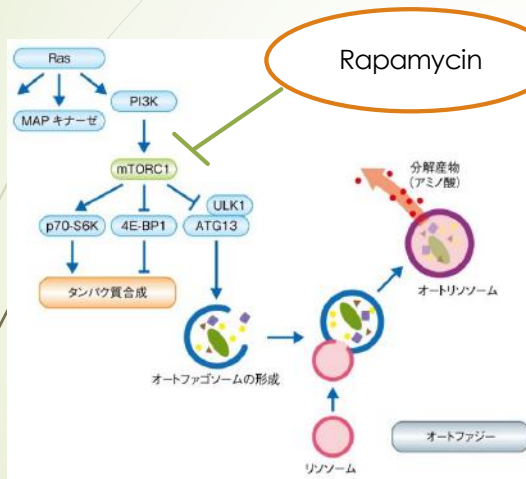
Goel et al., *Ann Rheum Dis*. 2022;81:1008-1009.

国内承認外使用を含む

最後に新たな治療戦略について、ご説明いたします。

数年前に骨格筋の再生を負に制御するミオスタチンを抑制するBimagrumab (アクチビン受容体 II B型阻害薬) による臨床研究が行われました。残念ながら主要評価項目である6分間の歩行距離 (6MWT) の変化量での有効性は示すことはできませんでした。しかし用量依存的に骨格筋量を増加することはできましたが、残念ながらメーカーはその開発を打ち切ってしまいました。次に期待されたのがArimocloamolであり、これは筋線維内のミスフォールディング蛋白を修正するはたらきをもつヒートショック蛋白を誘導する薬剤です。早期の安全性を確認する試験では、筋力や機能評価スコアの悪化を抑制する可能性が示されましたが、最近報告された多施設二重盲検試験では機能評価スコアの変化量での有効性は示されませんでした。今、研究が進んでいるのがABC008であり、これはKLRG1陽性のリンパ球に対する抗体治療です。安全性を検証する試験では同細胞を用量依存的に除去する効果が示されており、本年2月より第 II / III 相試験がスタートしています。

ラパマイシン（シロリムス）



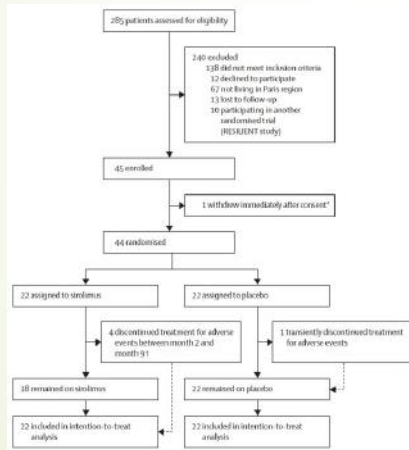
- p62筋線維内蓄積
→オートファジー分解障害
- オートファジー促進薬の有効性を検証
- オートファジーの調節にmTORC1が関与
- mTORC1阻害薬であるラパマイシンは
オートファジーを促進

もう一つ期待される候補薬がラパマイシン（シロリムス）です。我々の遺伝性筋疾患モデルに投与すると、筋線維内の異常蛋白を減少させる効果が確認されました。

シロリムスは6分間歩行距離を維持

Sirolimus for treatment of patients with inclusion body myositis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept, phase 2b trial

Olivier Benveniste, Jean-Yves Hagef, Lisa Belli, Milarie Amoussamy, Damien Barthelemy, Aude Rigault, Pascal Lafont, Gaëlle Ozangue-Tchuente, Joe-Eli Salier, Luc S Nguyen, Tanya Stojkovic, Noel Zahr, Baptiste Henner, Octave Landon-Cardinal, Anthony Behin, Edith Guillois, Hiamen Negajjoudi, Damien Ardelin, Akhmal Ullaha, Kuberika Marimangala, Benjamin Marty, Bruno Eyraud, Jean-Sebastien Hubert, Steven A Greenberg, Pierre G Gerber, Yves Allanouch

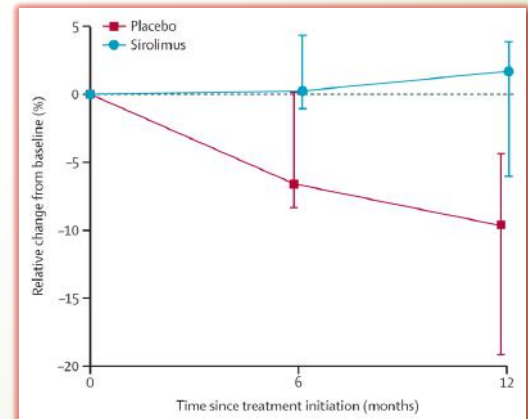


主要評価項目：

膝伸展筋力の変化量に有意差なし

副次評価項目：

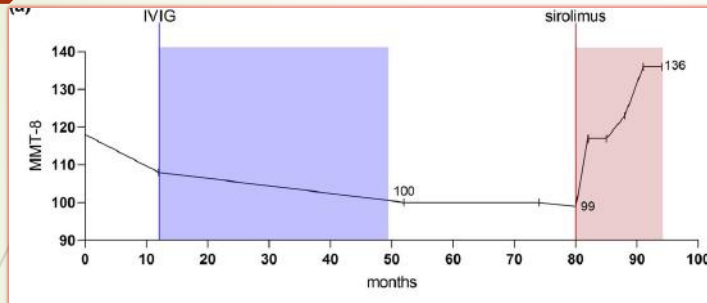
6分間歩行距離の維持



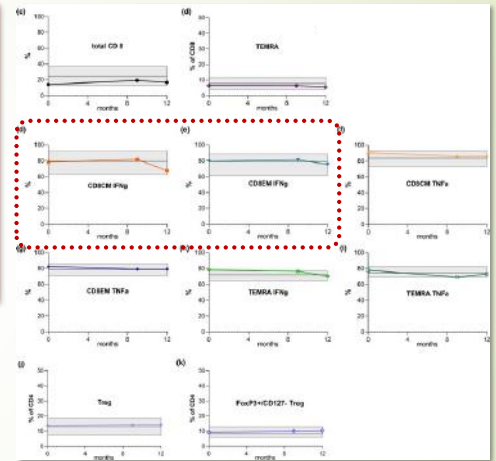
Benveniste et al., *Lancet Rheumatol.* 2021;3:E40-E48

実際にシロリムスを用いた第Ⅱb相試験が実施され、残念ながら主要評価項目である膝伸展筋（大腿四頭筋）筋力の変化量に有意差は示されませんでした。副次評価項目である6分間の歩行距離の変化量や大腿筋の脂肪置換の減少などの有効性が示され、現在第Ⅲ相試験が進行中です。

シロリムスはすみやかに運動機能を改善

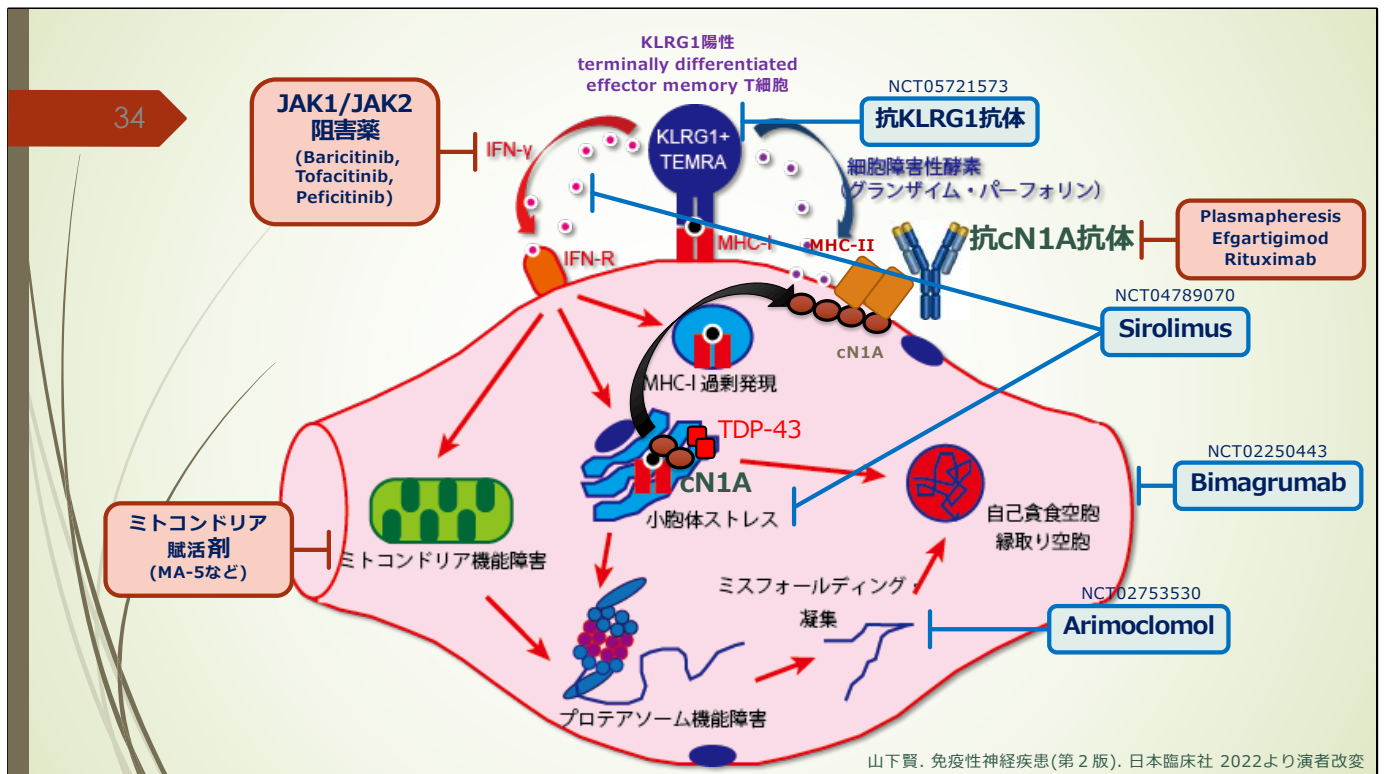


- 4年間、3ヶ月ごとにIVIg投与されたが、中重度の四肢麻痺は持続し、歩行器使用で移動
- シロリムス (2mg/日)経口投与が開始され、9か月後筋力は大幅に改善
- 3か月後、大腿四頭筋以外に筋力低下なく、支持なしで歩行可
- 治療は忍容性が高く、副作用なし
- シロリムス血中濃度：9.4 ng/ml
- 末梢血中のCD8⁺T細胞サブセット解析：12ヶ月目にIFN γ 産生CD8⁺T細胞のみがわずかに減少



Pawlitzki M et al., *Eur J Neurol.* 2022; 29:1284-1287

実際にシロリムスを投与された患者の詳細が症例報告として示されていますが、診断後4年間、3か月毎に免疫グロブリンを投与されましたが、中～重度の運動麻痺が持続し、歩行器使用状態となっていました。シロリムス (2mg /日) 経口投与が開始され、9か月後に筋力は大幅に改善し、さらに3か月後には大腿四頭筋以外に筋力低下なく、支持なしで歩行可能な状態まで改善しました。末梢血中のリンパ球解析では、IFN- γ 産生CD8陽性T細胞がわずかに減少していました。



現在の臨床研究の動向として、BimagrumabやArimocloamolは有効性が示されず、抗KLRG1抗体やシロリムスを用いた研究が進行中です。抗cN1A抗体が病原性を有する可能性が示されたことから、血液浄化療法やエフガルチギモド、リツキシマブによる治療も検証すべきと考えられます。またリンパ球から放出されるインターフェロン γ を抑制するJAK1/JAK2阻害薬や、ミトコンドリア機能を賦活する薬剤も治療候補薬として挙げられます。本疾患の病態を詳細に把握し、より本丸のターゲットを攻める治療戦略を開発する必要があると考えます。

Take home messages

- sIBMは高齢男性に好発する治療抵抗性の炎症性筋疾患であり、手指屈筋群（特に深指屈筋）や手関節屈筋群、大腿四頭筋の筋力低下と筋萎縮が左右非対称に進行
- 病態には炎症と変性が関与し、炎症としてkiller cell lectin-like receptor G1陽性最終分化型エフェクターメモリーT細胞を介したIFN γ 分泌および抗cN1A抗体、変性として選択的オートファジー障害や核機能・RNA代謝異常が関与
- シロリムス第Ⅱ相試験では主要評価項目である大腿四頭筋筋力の変化量に有意差はみられないものの、6分間歩行距離を維持する可能性があり、今後検証が必要

シロリムス第Ⅱ相試験では主要評価項目である大腿四頭筋筋力の変化量に有意差はみられないものの、6分間歩行距離を維持する可能性があり、今後検証が必要と考えます。
ご静聴誠にありがとうございました。