

本邦でみられる常染色体劣性遺伝性脊髄小脳変性症

田中 章景^{1)*} 土井 宏¹⁾ 國井美紗子¹⁾

要旨：近年のゲノムシーケンス技術の進歩により、常染色体劣性遺伝性脊髄小脳変性症の新たな責任遺伝子が次々と明らかになってきている。しかし、同じような表現型を示していても責任遺伝子が全く異なる場合や、逆に同じ責任遺伝子であっても発症年齢、症状、疾患進行が大きく異なる場合があり、診断は容易ではない。また、欧米の特に小児期発症例において同定された遺伝子変異が、本邦の成人発症例においてもみられるのかどうかは、今後も引き続き検討が必要な課題である。本稿では、主として近年本邦でも存在が確認された比較的まれと考えられる劣性遺伝性脊髄小脳変性症について概説する。

(臨床神経 2016;56:395-399)

Key words : ANO10, SYT14, SACS, TTC19, DDHD2

はじめに

遺伝性脊髄小脳変性症のうち、常染色体劣性遺伝性のもの (autosomal recessive spinocerebellar ataxias; ARCAs) は、本邦では欧米において多数を占めるフリードライヒ失調症が存在しないこともあり、常染色体優性遺伝性のもの (autosomal dominant cerebellar ataxias; ADCAs) に比べて稀と考えられている。また、一般に発症年齢が低く小児期発症のものも多いため、神経内科医にとっては疾患名を含めて必ずしも馴染みがないという問題もある。さらに、ARCAsの場合は両親が発症しないため家族性が確認できず孤発性と考えられている症例も多く、ADCAsで多数を占めるポリグルタミン病と異なり多くのエクソンの遺伝子変異を調べなければならないという解析の困難さも手伝って、遺伝子解析が施行されていない診断未確定例が多く存在すると考えられる。

近年のゲノムシーケンス技術の進歩により、特に欧米の小児期発症例において、ARCAsの責任遺伝子が次々と同定されてきている。そして、これらの遺伝子の変異が本邦の成人発症例でもみられることが報告され、臨床的多様性が明らかになりつつある。このため、日常臨床においても、神経内科医がこれら一見稀と思われる遺伝子変異による疾患に遭遇する頻度は決して低くないと考えられる。ARCAsの特徴として、遺伝的・臨床的多様性ゆえに、臨床診断が困難であることは事実であるが、たとえ家族歴がはっきりしていなくても、ARCAsを疑うポイントとしては、発症が30歳未満と若年であることが多い点、精神運動発達遅滞または認知機能障害の存在、腱反射亢進、痙性、Babinski徴候といった錐体路障害

や深部感覚障害、ニューロパチーの合併、眼底異常などが挙げられる。

本稿では、近年、本邦においても報告されているものの、まだ認知度が必ずしも高くないARCAsを中心にその臨床的特徴を概説する。

Autosomal recessive spinocerebellar ataxia-10 (SCAR10)
MIM#613728

SCAR10はカルシウム依存性クロライドチャンネルであるanoctamin-10をコードするANO10の遺伝子変異により生じる疾患である¹⁾。ホモ接合体変異のほか、モノスクレオチドリピートであるポリAリピートの延長(c.132dupA)により生じるフレームシフト変異(p.Asp45Argfs*9)を伴う複合ヘテロ接合体変異がヨーロッパから報告されているが²⁾、本邦例では、ホモ接合体ナンセンス変異(p.Y203X)がみられている³⁾。発症年齢は6~46歳と幅があるが平均すると30歳代に発症する。精神運動発達遅滞または認知機能障害を高頻度に伴い、小脳失調に加え、腱反射亢進、Babinski徴候を含む錐体路障害がみられるため痙性失調を呈する。また、結膜血管の蛇行、筋萎縮を伴うこともある。進行様式は、小児期から杖歩行となるものから、発症から25年以上経過しても歩行可能な緩徐進行例まで様々である²⁾。p.Y203X変異では、発症年齢は40歳代と遅く、認知機能障害も伴わないという特徴がある³⁾。ARCAsでは一般にニューロパチーを伴うことが多いが、本疾患では伴わないことが特徴である²⁾。イオンチャンネルの異常に合致し、発作性に運動失調やめまいをきたす例²⁾

*Corresponding author: 横浜市立大学大学院医学研究科神経内科学・脳卒中医学〔〒236-0004 横浜市金沢区福浦3-9〕

¹⁾ 横浜市立大学大学院医学研究科神経内科学・脳卒中医学

(Received February 15, 2016; Accepted March 29, 2016; Published online in J-STAGE on May 14, 2016)

doi: 10.5692/clinicalneuroi.cn-000879

やてんかん発作を起こす例⁴⁾も報告されている。脳 MRI では高度の小脳萎縮がみられる。Anoctamin-10 異常により二次的に coenzyme Q10 (CoQ10) 欠乏が生じることから、1 日 1,000 mg の CoQ10 投与により 3~4 ヶ月以内に疲労感や運動機能が改善することが報告されている⁴⁾。

Autosomal recessive spinocerebellar ataxia-11 (SCAR11) MIM#614229

SCAR11 は 2011 年に筆者らが兄弟例においてホモ接合性マッピングとエクソームシーケンシングにより、synaptotagmin-14 をコードする *SYT14* のホモ接合体ミスセンス変異 (p.Gly484Asp) を同定した ARCA である⁵⁾。小児期から軽度の精神運動発達遅滞があり、50 歳代に失調性歩行で発症する。明らかな錐体路症状、ニューロパチー、凹足などを伴わず、脳 MRI 上も小脳萎縮のみを呈し、精神運動発達遅滞以外はほぼ純粋小脳型を思わせる表現型をとる⁵⁾。しかし、今後の報告の増加とともに多様な表現型が明らかになる可能性は否定できない。Synaptotagmin-14 はシナプス小胞を含む分泌小胞のエクソサイトーシスに関与する膜貫通型タンパク質の synaptotagmins ファミリーの一つである⁶⁾。Synaptotagmin-14 はヒト、マウスのプルキンエ細胞に局在しており、変異により小胞体からの輸送が障害され、synaptotagmin-14 の機能喪失または小胞体の機能障害に至ることが病態形成に関わっていると考えられる⁵⁾。

Autosomal recessive spastic ataxia of Charlevoix-Saguenay (ARSACS) MIM#270550

カナダケベック州の Charlevoix-Saguenay-Lac-Saint-Jean 地方は ARSACS の責任遺伝子である *SACS* の変異キャリアが 22 人に 1 人と高頻度に在住していることから、同地域に多発する疾患である⁷⁾。しかし、現在では日本を含む世界各地から数多くの報告がみられ、世界的にみると、ARCA としてはフリードライヒ失調症に次ぐ頻度ともされている⁸⁾。ケベックの典型例は 1 歳~1 歳半の小児期発症が多く、小脳性運動失調と錐体路障害による痙性麻痺のため 40 歳頃までに車椅子生活となる⁹⁾。また、運動感覚性多発ニューロパチーを伴い、遠位筋の萎縮、凹足などの足変形がみられることもある。認知機能は末期に低下する例もあるが、一般に長期にわたって保たれることが多い。特徴的な所見として網膜有髄神経線維の増生が知られている。しかし、本邦の神経内科領域で遭遇することの多い ARSACS は 20~30 歳代発症で、痙性失調は存在するものの、網膜神経線維の変化はみられないことが多い。脳 MRI では、小脳虫部上部の萎縮に加え、T₂ 強調画像において橋に線状の低信号域がみられることが診断上有用である¹⁰⁾。

責任遺伝子である *SACS* は 12,794 bp に及ぶ巨大な単一のエクソンからなり、巨大なタンパク質である *sacsin* をコードしている⁷⁾。すでに 100 を超える遺伝子変異が報告されており、

我々も新規変異として、35 歳発症例において 2 塩基欠失のフレームシフト変異 p.Lys234Argfs*2 を同定している。*Sacsin* は、ユビキチン様ドメインや Hsc70 に結合する DnaJ ドメインを有しており、シャペロン依存性タンパク折り畳みを通じたタンパク質品質管理機構に関わっている⁷⁾。このため、遺伝子変異による *sacsin* の機能喪失により、他の多くの神経変性疾患と同様に、異常なタンパク質品質管理を介した神経変性に陥ると考えられる。一方、ミトコンドリアは分裂と癒合を通じたダイナミックな変化を生じることで正常に機能しているが、*sacsin* はミトコンドリアの分裂に関わる dynamin-related protein 1 (Drp1) と結合することでミトコンドリア機能の維持にも働いている¹¹⁾。このため、変異によりミトコンドリアの過癒合が生じ、ミトコンドリアネットワークが破綻することも神経変性の原因であることが示唆されている。

Mitochondrial complex III deficiency, Nuclear type 2 (MC3DN2) MIM #615157

ARCA の中には、ARSACS 以外にもミトコンドリア機能異常が病態形成に重要な疾患が多く知られている。ミトコンドリア呼吸鎖複合体 III (CIII) の正常な機能の発現には 10 個の核遺伝子と 1 個のミトコンドリア遺伝子が関わっており、これらの変異によって CIII の機能障害が生じる。このうち、ミトコンドリアの会合に関わる核遺伝子 *TTC19* のホモ接合体変異または複合ヘテロ接合体変異により小脳失調をきたす 3 家系が 2011 年にイタリアから報告された¹²⁾。本疾患の発症年齢は 1 歳から 42 歳と大きな幅がある。症状としては、進行性の小脳性運動失調、下肢を中心とした痙性と腱反射亢進が中核症状であるが、凹足や槌状趾といった足変形がみられることもある。また、精神発達遅滞や知的退行といった認知機能障害を認める。しかし、重症度や進行速度、予後は同じ家系内でも多岐にわたっている¹²⁾¹³⁾。

本邦からは 2 報の報告がなされているが¹⁴⁾¹⁵⁾、筆者らの例では 17 歳まで精神運動発達は正常で、その後軽度の構音障害が出現し、23 歳から歩行障害に加えて、うつ症状、攻撃性といった精神症状を呈している¹⁴⁾。27 歳の受診時には、小脳失調、痙性麻痺、深部感覚障害を認めている。しかし、既報告とは異なり、認知機能障害は軽度で注意機能障害を含む軽度の前頭葉機能異常を認めるものの MMSE では 28~30 点とほとんど正常であった。感覚性ニューロパチーは存在しないものの深部感覚障害がみられたことが新規の点であるが、既報告では高度の認知機能障害のために見逃されている可能性もある。本例の姉は無症状であるが、診察上、軽度の体幹失調と深部感覚障害、凹足を認めている。脳 MRI では、小脳萎縮に加えて下オリブ核や中脳水道灰白質周囲に T₂ 強調画像で両側性の高信号を認めることが診断に役立つ特徴である (Fig. 1)^{12)~15)}。その他、尾状核、被殻、小脳歯状核に高信号を認めることもある。また、認知機能障害が高度であれば、大脳病変を認めることもある。MRS では、ミトコンドリア機能の障害を反映し、脳内の乳酸アシドーシスを異常な乳酸

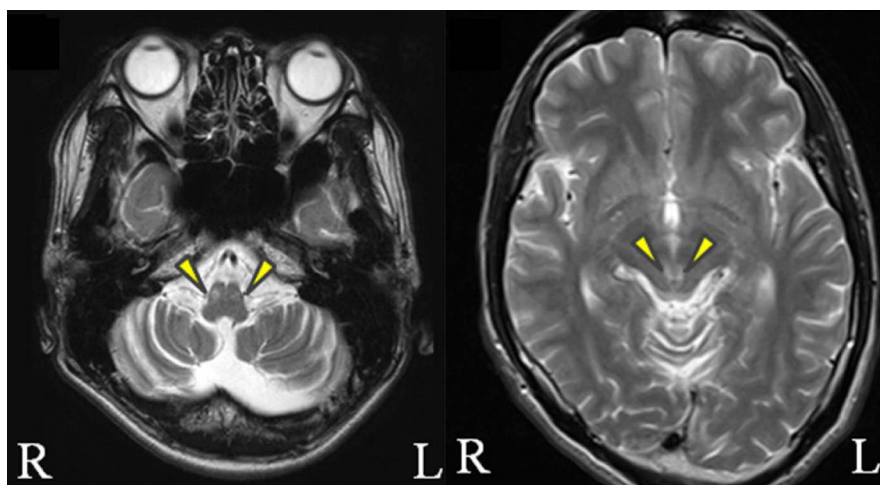


Fig. 1 Brain MRI of the patient with *TTC19* mutation (p.Pro54Alafs*48).

Brain MRI showed symmetrical high-intensity signals in the inferior olives (left) and lesions adjacent to periaqueductal gray matter (right) on T₂-weighted images (adapted from Fig. 1b, c in Kunii et al.¹⁴).

ピークとしてとらえられることがある¹²⁾。

我々の症例は2塩基挿入によるホモ接合体フレームシフト変異 (p.Pro54Alafs*48) であった¹⁴⁾。これまでに報告されている変異もナンセンス変異またはフレームシフト変異であり、*TTC19* がコードする tetratricopeptide repeat domain 19 の機能喪失により、実際に患者培養リンパ芽球の CIII 活性は低下している¹⁴⁾。

ARSACS, MC3DN2 以外にも、ミトコンドリアの機能異常が主要な病態である ARCAs として、フリードライヒ失調症に加え、ミトコンドリア DNA の機能維持に働く *POLG-1* 遺伝子の変異に基づく mitochondrial recessive ataxic syndrome (MIRAS), infantile-onset spinocerebellar ataxia, coenzyme Q10 欠損症などが知られている¹⁰⁾。

Spastic paraplegia 54 (SPG54) MIM#615033

上述の SCAR10, ARSACS, MC3DN2 をはじめとして、ARCAs では、小脳失調に加えて痙性麻痺を呈する表現型、すなわち痙性失調を伴うものが多い。この点において鑑別疾患として遺伝性痙性麻痺 (hereditary spastic paraplegia; HSP) に分類されているものも考慮する必要がある。HSP のうち、錐体路に障害が限局している純粋型 HSP は ARCAs の鑑別に挙がってこないが、痙性麻痺に加えてさらに広範な神経症状、非神経症状を伴う複合型 HSP は、実臨床では ARCAs と区別がつかないものもある。

HSP の中で SPG54 は *DDHD2* の遺伝子変異に基づく疾患であることが2012年に報告され¹⁶⁾、2歳未満といった乳児期発症の痙性麻痺を中核症状とし、斜視や視神経の低形成、精神発達遅延、知的機能障害を伴う複合型 HSP と位置づけられる。筆者らが報告した本邦の症例 (p.Val220Phe 変異) は、45歳より痙性を伴う小脳失調による歩行障害が出現し、運動、

感覚神経の伝導速度低下を伴う軽度のポリニューロパチーを伴っていたが、認知機能は保たれていた¹⁷⁾。その他、注視方向性水平性眼振、構音障害、頭部、上肢の姿勢時振戦、下肢振動覚低下、尿失禁を認めた。脳MRIでは、既報告同様に脳梁の菲薄化と T₂ 強調像、FLAIR 画像における大脳白質の高信号域が特徴的であるが (Fig. 2)¹⁶⁾¹⁷⁾、さらに軽度の小脳萎縮を伴っていた。臨床診断的に、これらの脳MRI所見は重要であるが、SPG11, 15, 21, 44, 47 でも同様の所見がみられることに注意が必要である。さらに診断的価値が高いのは、MRS における基底核、視床での 1.3 ppm における脂質ピークの存在である (Fig. 3)¹⁶⁾¹⁷⁾。このようなシャープな脂質ピークは、他に Sjögren-Larsson 症候群にみられるくらいであり、各種の HSP や ARCAs にはみられないので診断的バイオマーカーとしての価値が高いと考えられる。

DDHD2 (DDHD-domain-containing 2) は DDHD1, SEC23IP と並ぶ細胞内フォスホリパーゼ A1 ファミリーの一つであり、リン脂質のアシル基を加水分解する酵素である¹⁶⁾。DDHD2 の変異により、酵素活性が低下し、これによりリン脂質が神経細胞内に蓄積することが本疾患の主要な病態であり、MRS での所見はこれを反映している。成人発症の DDHD2 遺伝子変異 p.Val220Phe においてもフォスホリパーゼ A1 活性は低下するが、乳幼児期発症の変異と比較し活性は保たれる傾向にあり¹⁷⁾、このことが軽度な症状につながっている可能性がある。また、DDHD2 はシナプス機能に重要な働きをしており、遺伝子ノックダウンハエモデルでは、化学シナプスの活性帯の減少がみられている¹⁶⁾。

おわりに

本稿に挙げた疾患のうち、特に SCAR10, SCAR11, MC3DN2, SPG54 は初報告から日が浅く、本邦の症例の臨床像も今後

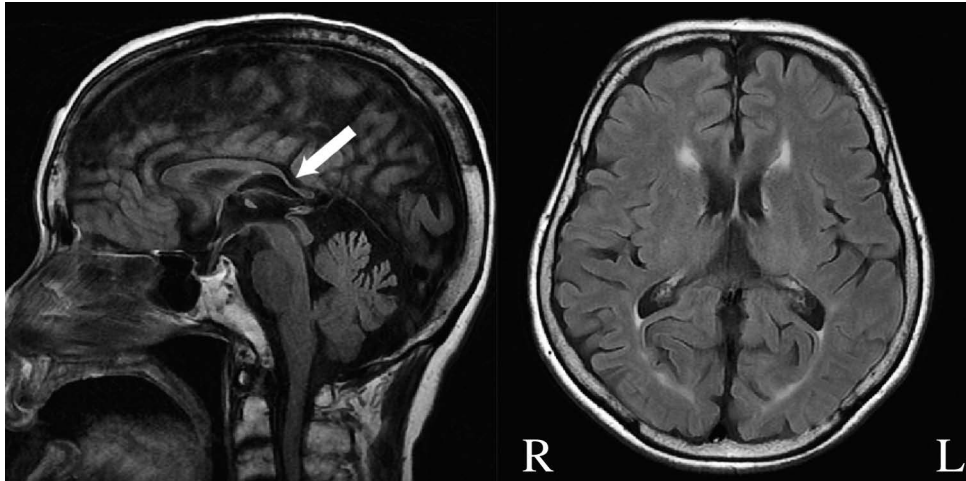


Fig. 2 Brain MRI of the patient with *DDHD2* mutation (p.Val220Phe).

Sagittal and axial sections of fluid-attenuated inversion recovery MR images revealed mild atrophy of the cerebellum and the thinness of the splenium of the corpus callosum (arrow) (adapted from Fig. 1b in Doi et al.¹⁷⁾).

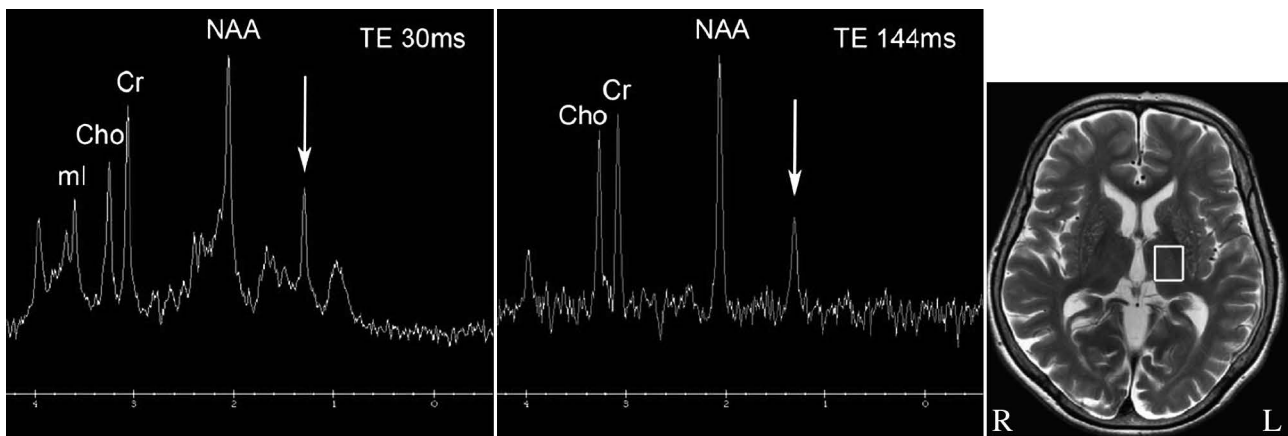


Fig. 3 Proton MRS of the patient with *DDHD2* mutation (p.Val220Phe) obtained from left thalamus (echo time 30 ms and 144 ms, respectively). Arrows indicate the pathologic lipid peak at 1.3 ppm. ml: myo-inositol, Cho: choline, Cr: creatine, NAA: N-acetylaspartate (adapted from Fig.1d in Doi et al.¹⁷⁾).

の報告によってさらに多様性が増していくものと思われる。ARCAの診断における遺伝子診断の必要性和有用性は言うまでもないが、すでに診断バイオマーカーとして確立している ataxia with vitamin E deficiency (AVED) におけるビタミン E, abetalipoproteinemia (ABL) におけるビタミン A, K, E, coenzyme Q10 欠損症における coenzyme Q10, ataxia telangiectasia における血清 α フェトプロテインなどに加え、本稿で紹介した SPG54 における MRS での脂質ピークなど、新たな診断バイオマーカーの開発が望まれる。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれもありません。

文 献

- 1) Vermeer S, Hoischen A, Meijer RP, et al. Targeted next-generation sequencing of a 12.5 Mb homozygous region reveals ANO10 mutations in patients with autosomal-recessive cerebellar ataxia. *Am J Hum Genet* 2010;87:813-819.
- 2) Renaud M, Anheim M, Kamsteeg EJ, et al. Autosomal recessive cerebellar ataxia type 3 due to ANO10 mutations: delineation and genotype-phenotype correlation study. *JAMA Neurol* 2014; 71:1305-1310.
- 3) Maruyama H, Morino H, Miyamoto R, et al. Exome sequencing reveals a novel ANO10 mutation in a Japanese patient with autosomal recessive spinocerebellar ataxia. *Clin Genet* 2014;85: 296-297.

- 4) Balreira A, Boczonadi V, Barca E, et al. ANO10 mutations cause ataxia and coenzyme Q₁₀ deficiency. *J Neurol* 2014;261:2192-2198.
- 5) Doi H, Yoshida K, Yasuda T, et al. Exome sequencing reveals a homozygous SYT14 mutation in adult-onset, autosomal-recessive spinocerebellar ataxia with psychomotor retardation. *Am J Hum Genet* 2011;89:320-327.
- 6) McCue HV, Haynes LP, Burgoyne RD. The diversity of calcium sensor proteins in the regulation of neuronal function. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2010;2:a004085.
- 7) Engert JC, Bérubé P, Mercier J, et al. ARSACS, a spastic ataxia common in northeastern Québec, is caused by mutations in a new gene encoding an 11.5-kb ORF. *Nat Genet* 2000;24:120-125.
- 8) Vermeer S, Meijer RP, Pijl BJ, et al. ARSACS in the Dutch population: a frequent cause of early-onset cerebellar ataxia. *Neurogenetics* 2008;9:207-214.
- 9) Dupré N, Bouchard JP, Brais B, et al. Hereditary ataxia, spastic paraparesis and neuropathy in the French-Canadian population. *Can J Neurol Sci* 2006;33:149-157.
- 10) Anheim M, Tranchant C, Koenig M. The autosomal recessive cerebellar ataxias. *N Engl J Med* 2012;366:636-646.
- 11) Girard M, Larivière R, Parfitt DA, et al. Mitochondrial dysfunction and Purkinje cell loss in autosomal recessive spastic ataxia of Charlevoix-Saguenay (ARSACS). *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012;109:1661-1666.
- 12) Ghezzi D, Arzuffi P, Zordan M, et al. Mutations in TTC19 cause mitochondrial complex III deficiency and neurological impairment in humans and flies. *Nat Genet* 2011;43:259-263.
- 13) Nogueira C, Barros J, Sá MJ, et al. Novel TTC19 mutation in a family with severe psychiatric manifestations and complex III deficiency. *Neurogenetics* 2013;14:153-160.
- 14) Kunii M, Doi H, Higashiyama Y, et al. A Japanese case of cerebellar ataxia, spastic paraparesis and deep sensory impairment associated with a novel homozygous TTC19 mutation. *J Hum Genet* 2015;60:187-191.
- 15) Morino H, Miyamoto R, Ohnishi S, et al. Exome sequencing reveals a novel TTC19 mutation in an autosomal recessive spinocerebellar ataxia patient. *BMC Neurol* 2014;14:5.
- 16) Schuurs-Hoeijmakers JH, Geraghty MT, Kamsteeg EJ, et al. Mutations in DDHD2, encoding an intracellular phospholipase A(1), cause a recessive form of complex hereditary spastic paraplegia. *Am J Hum Genet* 2012;91:1073-1081.
- 17) Doi H, Ushiyama M, Baba T, et al. Late-onset spastic ataxia phenotype in a patient with a homozygous DDHD2 mutation. *Sci Rep* 2014;4:7132.

Abstract

Autosomal recessive spinocerebellar ataxias in Japan

Fumiaki Tanaka, M.D., Ph.D.¹⁾, Hiroshi Doi, M.D., Ph.D.¹⁾ and Misako Kunii, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology and Stroke Medicine, Yokohama City University Graduate School of Medicine

Recent new sequencing techniques allow the identification of novel responsible genes for autosomal recessive spinocerebellar ataxias (ARCAs). However, the same phenotypes are sometimes attributed to the different responsible genes in ARCAs. On the contrary, the same responsible genes may cause heterogeneous phenotypes with respect to the age at onset, symptoms, and the severity of the disease progression. In addition, it is an important issue to clarify whether the gene mutations identified in Caucasian patients with infantile-onset ARCAs are also observed in Japanese patients with adult-onset ARCAs. In this article we review the characteristics of several ARCAs, the existence of which has been recently identified or confirmed in Japan.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2016;56:395-399)

Key words: ANO10, SYT14, SACS, TTC19, DDHD2