

## 症例報告

## パーキンソン症候群と多発ニューロパチーを呈し、*POLG1* 遺伝子変異を みとめた家族性進行性外眼筋麻痺の 1 家系

向井 雅子<sup>1)\*</sup> 菅谷 慶三<sup>1)</sup> 松原 四郎<sup>1)</sup> 蔡 華英<sup>2)</sup>  
矢部 一郎<sup>3)</sup> 佐々木秀直<sup>3)</sup> 中野 今治<sup>1)</sup>

要旨：常染色体優性遺伝形式の*POLG1*変異をみとめた家族性進行性外眼筋麻痺 (progressive external ophthalmoplegia: PEO) の 1 家系を報告する。症例は 73 歳女性、PEO, 早発閉経, 多発ニューロパチー, ミオパチー, L-DOPA 反応性パーキンソン症候群をみとめた。生検筋に赤色ぼろ線維と succinate dehydrogenase 染色で濃染する cytochrome c oxidase 欠損筋線維が散見され, 腓腹神経生検は軸索障害主体であった。生検筋のミトコンドリア DNA 多重欠失と核 DNA の *POLG1* 変異 p.Y955C (c.2864A>G) をみとめた。パーキンソン症候群と多発ニューロパチーをともなう PEO 家系は, 積極的に *POLG1* 解析をおこなうべきである。

(臨床神経 2014;54:417-422)

Key words : ミトコンドリア病, *POLG*, パーキンソン症候群

## はじめに

ミトコンドリア DNA (mtDNA) 異常は, mtDNA に一次的に点変異や欠失・挿入などの異常を生じるばあいと, 核遺伝子変異により二次的に mtDNA 異常やミトコンドリア機能障害を生じるばあいがある<sup>1)2)</sup>。核遺伝子変異によりひきおこされる疾患として, *POLG1* 遺伝子変異が知られている。*POLG1* は, 唯一の mtDNA ポリメラーゼである polymerase  $\gamma$  をコードする。polymerase  $\gamma$  は *POLG1* にコードされる触媒サブユニットと, *POLG2* にコードされるアクセサリサブユニットから成り, mtDNA の複製および修復に中心的役割を果たす。現在までに約 150 種類の *POLG1* 変異が報告され, 劣性あるいは優性いずれの遺伝形式もとりうる<sup>3)</sup>。*POLG1* 変異は mtDNA の多重欠失をきたし, ミトコンドリア病を生じる<sup>3)</sup>。近年ヨーロッパではミトコンドリア病の主要な原因遺伝子であることが明らかになってきたが<sup>3)</sup>, 本邦ではこれまで劣性遺伝形式を示す 1 家系のみ報告がある<sup>4)</sup>。

今回, われわれは常染色体優性遺伝形式を示し, パーキンソン症候群と多発ニューロパチーをともなう家族性進行性外眼筋麻痺の 1 家系において, *POLG1* 変異 p.Y955C (c.2864A>G) を経験した<sup>5)</sup>。p.Y955C 変異は, これまでヨーロッパを中心として海外にて 9 家系の報告があるのみであり<sup>6)~12)</sup>, 既報告をふくめ, 本症例の臨床像を報告する。

## 症例 1

症例：73 歳, 女性

主訴：歩行障害

既往歴：早発閉経 (25 歳), 髄膜腫摘出術 (63 歳), ステロイド糖尿病 (70 歳)。

家族歴：母親, 叔父, 兄, 妹, 甥に眼瞼下垂あり。妹 (症例 2) は軽度のパーキンソン症候群と全外眼筋麻痺, 末梢神経障害を合併した (Fig. 1)。

現病歴：30 歳頃より眼球運動制限を自覚した。50 歳頃より両側眼瞼下垂と, 右優位の手のふるえを生じた。55 歳時に両側眼瞼挙上術を受けた。60 歳頃より右優位の上下肢のふるえと歩行障害が生じ, 転倒するようになった。62 歳時に他院にてパーキンソン病と診断され, プラミベキソール 0.75 mg と L-DOPA 300 mg で症状は改善した。66 歳頃より下肢筋力低下が出現し, 持続性の高 CK 血症 (300~1,000 IU/l) から臨床的に多発筋炎と診断された。抗 Jo-1 抗体は陰性, 筋生検は施行されなかった。プレドニゾロンの投与により, 血清 CK 値は正常値を維持されたが, 筋力低下が緩徐に進行し, 診断確定目的に当科に入院した。

入院時一般身体所見：両側眼瞼挙上術後で兎眼の他, 特記すべき事項なし。入院時神経学的所見：意識清明, 眼球は正中固定, 顔面筋力低下, 軟口蓋挙上不良, 開鼻声で構音障害あり, 胸鎖乳突筋・僧帽筋力低下あり。挺舌は正中位で舌の

\*Corresponding author: 東京都立神経病院脳神経内科 [〒 183-0042 東京都府中市武蔵台 2-6-1]

<sup>1)</sup> 東京都立神経病院脳神経内科

<sup>2)</sup> 浙江大学医学院附属邵逸夫病院神経内科

<sup>3)</sup> 北海道大学大学院医学研究科神経内科

(受付日：2013 年 6 月 6 日)

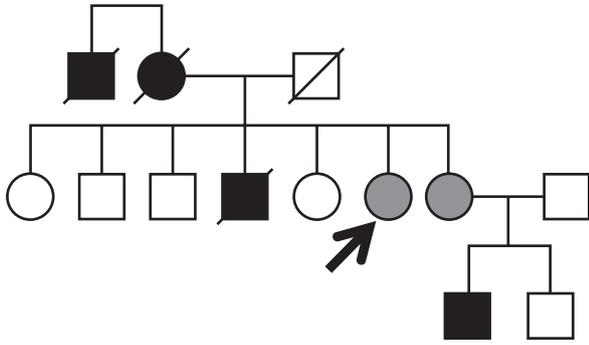


Fig. 1 Pedigrees of our patients.

The proband is indicated by an arrow. Black symbols indicate the affected members with progressive external ophthalmoplegia (PEO). Gray symbols indicate the affected members with PEO, parkinsonism and neuropathy.

左右運動は緩慢であった。頸部筋および四肢近位筋優位でMMT4程度に筋力低下があり、近位筋に軽度の筋萎縮をうたがった。四肢の腱反射はすべて消失し、病的反射はみとめなかった。踵膝試験で測定異常および運動分解があり、変換運動では右側優位にリズム不整で振幅は減少していた。四肢体幹に右側優位の筋固縮、姿勢反射障害、すくみ足があり、小幅な開脚歩行で伝い歩きレベルであった。下顎、四肢の右側優位に精神的負荷により増強する約4 Hzの静止時振戦をみとめた。両下腿中程以遠に異常感覚があり、両足指の関節位置覚および振動覚は低下していた。

検査所見：血液検査では軽度貧血と軽度CK上昇(381 IU/l)をみとめた。血清中の乳酸およびピルビン酸は正常範囲で、各種自己抗体は陰性、脳脊髄液検査は正常であった。心電図ではR-R間隔変動係数(CV R-R)が1.45%と低下していた。表面筋電図では、四肢に4 Hzの振戦、固縮およびWestphal現象が確認された。抗PD薬中止で振戦、固縮および姿勢保持障害が著明に増悪し、特発性パーキンソン病に矛盾しない所見であった。骨格筋CTで、体幹部(広背筋、傍脊柱筋、大臀筋)に筋萎縮がみられたが、四肢の筋萎縮は明らかではなかった。頭部MRIでは全外眼筋の菲薄化の他は、特記すべき異常所見をみとめなかった。123I-metaiodobenzylguanidine (MIBG)シンチグラフィの心胸郭比は早期像(1.57)後期像(1.59)ともに集積が低下していた。末梢神経伝導検査では神経伝導速度は保たれたが両側腓腹神経の感覚神経活動電位の振幅が低下(1.5 mV)し、誘発脳波で上下肢ともに遠位潜時の延長をみとめ、感覚性末梢神経障害と考えられた。針筋電図では四肢全被検筋に多相性電位と一部に振幅低下があり筋原性変化が主体で、脱神経所見は明らかでなかった。脳波および聴力は正常であった。網膜電図検査ではO波が導出されず、網膜機能異常が唆された。

入院後経過：ブレドニゾロンを漸減中止したが、筋力低下やCK値上昇はみられなかった。右上腕二頭筋より筋生検を施行した。組織化学的検索にて筋線維の大小不同と多数の赤

色ぼろ線維をみとめ、cytochrome c oxidase (COX)活性が低下しNADH-tetrazolium reductase staining (NADH-TR)染色およびsuccinate dehydrogenase (SDH)染色にて濃染される筋線維が観察された(Fig. 2A~D)。電子顕微鏡では、筋鞘膜下に多数のミトコンドリアが観察され、正常なクリステが失われていた(Fig. 2E)。右腓腹神経生検では、中等度に有髄線維が脱落し、軸索障害と考えられた(Fig. 2F)。生検筋より抽出したDNAをもちいてサザンブロットおよびlong-range PCRにより解析をおこない、ミトコンドリアDNAの多重欠失が確認された(Fig. 3)。末梢白血球より抽出したDNAの遺伝子解析で、*POLG1*遺伝子のヘテロ接合ミスセンス変異(p.Y955C)をみとめた<sup>5)</sup>。

## 症例 2

症例：69歳、女性、症例1の妹

主訴：眼瞼下垂

既往歴：特記事項なし。早発閉経なし。

現病歴：50歳頃より眼瞼下垂、60歳頃より眼球運動制限を自覚した。66歳頃より起立時にふらつきを生じた。

入院時所見：一般身体所見に特記事項なし。神経学的異常所見：眼瞼挙上術後で、両側とも垂直眼球運動0/5、水平方向1/5程度の制限があった。顔面筋の筋力低下あり、聴力低下なし。四肢近位筋の筋力はMMT4+程度に低下していたが、筋萎縮はみとめなかった。腱反射は上肢で減弱し下肢は消失、病的反射は陰性であった。四肢に左優位の軽度の筋固縮がみられ、変換運動は不良であったが、不随意運動や姿勢保持障害はみとめなかった。両下肢遠位優位に全感覚が低下していた。踵膝試験での測定障害と、Mann姿勢のふらつきがあった。

検査所見：採血検査はCK、乳酸、ピルビン酸をふくめてすべて正常範囲であった。神経伝導速度では、感覚優位に振幅低下と伝導速度の軽度低下をみとめた。頭部MRIでは、特記すべき異常所見なく、MIBGシンチグラフィの集積は保たれていた。遺伝子検査では、姉と同一の*POLG1*変異をみとめた。L-DOPA 300 mgを投与したところ、筋固縮とふらつきが軽減した。

## 考 察

本家系2症例は、パーキンソン症候群と末梢神経障害をとまなう進行性外眼筋麻痺を呈し、常染色体優性遺伝性の*POLG1*病原性変異およびmtDNA多重欠失をみとめた。*POLG1*変異によるミトコンドリア病では、多種の病原性変異が報告され、表現型が多彩であることが注目されてきた<sup>3)13)14)</sup>。一次的なmtDNA異常によるミトコンドリア病でよくみられる難聴や糖尿病、乳酸アシドーシス、心筋障害は、*POLG1*変異では一般的でなく、逆に末梢神経障害が多くみられる<sup>14)~17)</sup>。外眼筋麻痺、嚥下障害、筋症状、末梢神経障害、錐体外路障害、感覚性運動失調、小脳性運動失調、消化器症状、原発性性腺

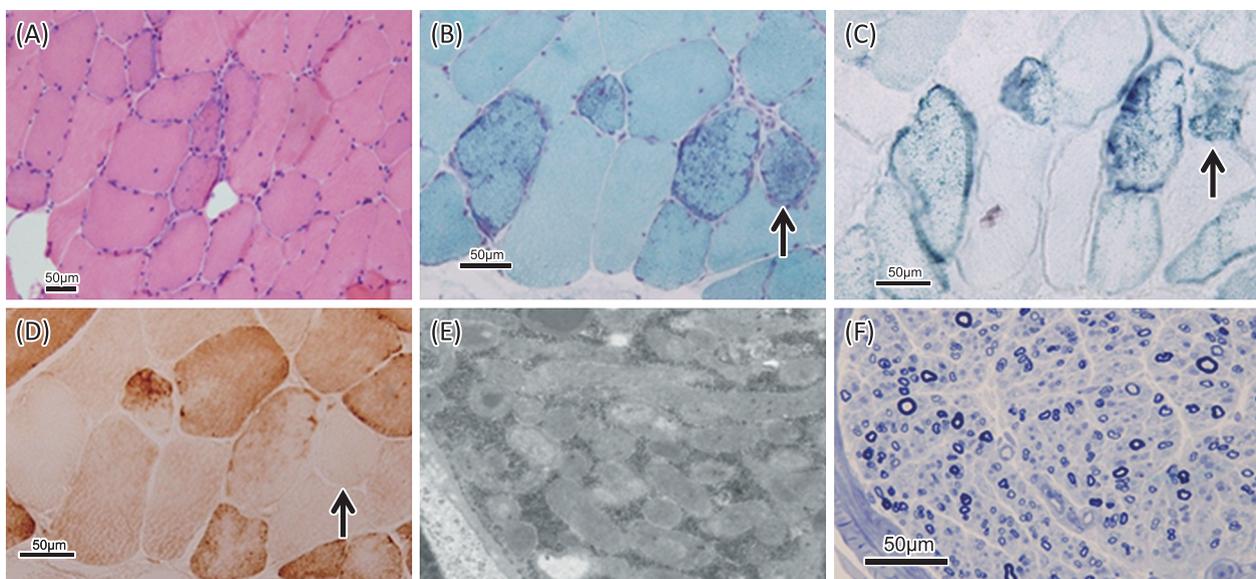


Fig. 2 Histopathological analysis of muscle and nerve specimens from proband patient.

Light microscopy of biopsied muscle specimens shows moderate variation in myofiber size with hematoxylin-eosin staining (A), and scattered ragged red fibers (RRFs) with modified Gomori trichrome staining (arrow, B). Irregular dense succinate dehydrogenase staining (arrow, C) and a decreased in cytochrome c oxidase activity were observed in some myofibers (D). RRFs were also cytochrome-c-oxidase-negative. (arrows, D) Electron microscopy of biopsied muscle specimens shows the accumulation of abnormal mitochondria showing disorganized cristae. (E) Light microscopy of a sural nerve specimen shows a moderate decrease in the number of large-diameter myelinated fibers with an abnormally thin myelin relative to the axonal caliber with toluidine blue staining (F). Bar = 50  $\mu$ m.

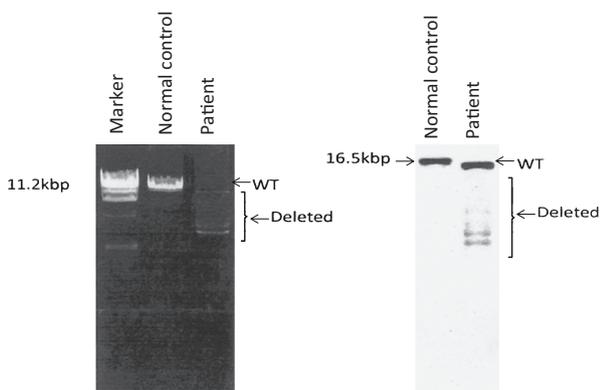


Fig. 3 Genetic analysis of our patients.

Long-range PCR and Southern blot hybridization assays of total DNA extracted from biopsied muscle specimens show multiple mitochondrial DNA deletion.

機能低下、精神症状を種々の組み合わせで生じ、発症年齢も幼児期から成人まで幅広く分布する<sup>17)</sup>。小児期発症の重症てんかんと肝機能障害を呈する Alpers syndrome<sup>18)19)</sup>、SANDO (adult-onset sensory ataxic neuropathy, dysarthria, ophthalmoparesis)<sup>16)20)</sup>、MNGIE syndrome (mitochondrial neurogastrointestinal encephalopathy)<sup>21)</sup>などは症候群として報告されているが、POLG1 以外の核遺伝子変異でも生じ、特定の遺伝子変異との対応は明らかでない。POLG1 の正常多型や未知の

何らかの遺伝・環境因子により臨床病型が修飾される可能性が考えられている<sup>15)17)20)22)</sup>。従来から知られている、mtDNA 点変異によるミトコンドリア病を念頭に置いたスクリーニング検査では、異常が検出されないばあいがあり、本邦では疾患の希少性に加えて、その病態の認知が不十分な可能性がある。

POLG1 変異では、感覚神経優位の多発ニューロパチーが多くみられ、神経伝導検査および神経生検病理所見では、そのほとんどが軸索型障害と報告されている<sup>6)13)15)16)23)</sup>。劣性遺伝形式を示す POLG1 変異の 2 例 (p.A467T) で中枢神経病理が検討され<sup>24)</sup>、後根神経節細胞の mtDNA 欠失および枯渇と呼吸鎖複合体障害をみとめ、後根神経節細胞脱落から軸索変性を生じることが示唆される。

本症例の筋生検病理所見は、mtDNA の一次的な変異によるミトコンドリア病と同様に赤色ぼろ線維、COX 欠損筋線維を呈し、ミトコンドリア病をうたがう根拠となった。また、本症例のミトコンドリアでは超微形態的に正常なクリステが失われ、ミトコンドリア機能障害が形態的にも示唆された。POLG1 変異例 (p.A467T/p.R627Q/p.Q1236H) で、mtDNA の一次的な点変異により生じる mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS)、myoclonus epilepsy associated with ragged-red fibers (MERRF) と同様に、腫大ミトコンドリアと複雑に増殖したクリステや paracrystalline inclusion が報告されており<sup>6)16)23)</sup>、電子顕微鏡レベルでも形態的に mtDNA 変異の種類を鑑別できない可能性がある。逆に POLG1 変異によるミトコンドリア病症例で、

Table 1 Clinical symptoms and signs of patients with the p.Y955C mutation in *POLG1*.

paper	No	at examination	onset			muscle weakness	neuropathy	ataxia	cataract	additional symptoms
			PEO/ptosis	menopause	parkinsonism					
Japanese our case	I-1	73 F	30s	25	50	+	+	+	+	-
	I-2	69 F	50s	48	NA	±	+	-	-	-
Swedish <sup>6)</sup> FamilyS	I-1	67 F	30	44	60s	+	-	-	-	hypoacusia
	II-2	60 F	27	22	<59	limbs	+	+	+	presbycusis
	II-3	60 M	35	· ·	50s	+	+	+	+	-
	II-4	58 M	25	· ·	58	+	+	+	+	-
	II-5	64 F	23	primry amenorrhoea	59	+	+	-	+	mental reterdation
	II-8	62 F	21	20s	62	-	+	+	+	-
	III-6	33 M	23	· ·	-	+	+	-	-	-
Finnih <sup>6)</sup> FamilyL	II-6	58 F	10	NA	46	+	-	NA	+	depression, dementia
	III-1	38 M	33	· ·	-	-	-	NA	-	-
	IV-2	18 M	-	· ·	NA	NA	NA	NA	-	NA
British <sup>9)</sup> FamilyC	I-1	? F	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	II-4	50 M	NA	· ·	<50	+	+	NA	NA	NA
	III-1	74 M	30	· ·	68	face, proximal	+	NA	+	-
	III-2	73 M	49	· ·	72	face, proximal	+	NA	+	-
	IV-1	? F	NA	NA	NA	+	NA	NA	-	· ·
Swedish <sup>6)</sup> FamilyE	I-1	? F	40s	NA	NA	NA	NA	NA	+	-
	II-2	52 F	35	30	-	+	-	-	+	-
Corcatian <sup>7)</sup>	II-1	55 F	45	-	52	+	NA	-	-	severe depression
	I-1	? F	NA	NA	NA	NA	NA	-	-	NA
	III-1	25 M	NA	· ·	NA	NA	NA	-	-	depression
British <sup>8)</sup>	III-1	27 M	NA	· ·	NA	NA	NA	-	-	depression
	II-2	? F	20s	32	-	proximal	+	+s	NA	exertional dyspnea, dysphagia
	III-2	? F	20s	35	57	proximal	+	+s	NA	exertional dyspnea, palpitation
Italian <sup>9)10)</sup>	IV-2	33 F	20s	28	-	proximal	+	+s	NA	exertional dyspnea, palpitation
	II-6	54 F	24	NA	NA	generalized	-	NA	+	dysphagia, dysphonia, hearing loss
	III-4	38 M	28	· ·	NA	face, proximal	-	NA	-	hearing loss
	III-6	32 F	30	NA	NA	-	-	NA	-	fatigability
	III-7	28 F	27	NA	NA	neck	-	NA	-	fatigability
	III-8	26 M	-	· ·	NA	finger ext	-	NA	-	hearing loss
Swedish <sup>11)12)</sup>	III-9	25 F	24	NA	NA	-	-	NA	-	fatigability
	III-10	21 F	NA	NA	NA	-	-	NA	-	-
	IV-2	57F	27	+	+	+	+	+	+	-
	IV-4	53M	25	· ·	-	+	+	+	+	depression
Swedish <sup>11)12)</sup>	IV-5	53F	23	+	-	+	+	+	+	mental reterdation
	IV-8	51F	21	+	+	-	+	+	+	-

+s = sensory ataxia, NA = not analyzed or data not available, + = present, - = absent. PEO = progressine external ophthalmoplegia.

電子顕微鏡所見をふくめた生検筋の病理所見に異常がないとする報告がある<sup>15)16)23)</sup>。筋生検病理所見の如何にかかわらず、臨床症状から *POLG1* 変異をうたがひ、遺伝子変異を検索することが必要と考えられる。

本症例にみとめた p.Y955C 変異は、ヨーロッパを中心として少数の報告例があるが<sup>6)~12)</sup>、本邦では 1 例目であり、その病態は十分に明らかにされていない。*POLG1* の p.Y955C 変異をみとめ、臨床症状が記載された 9 家系を Table 1 にま

とめた。p.Y955C 変異例は成人発症だがもっとも重篤な症状を呈する変異の一つで、家系間において比較的均一な表現型を呈し、全家系が常染色体優性遺伝形式と推定された。若年例は無症状だが、20~30歳台に進行性外眼筋麻痺で発症し、50~60歳台にパーキンソン症候群を生じた。パーキンソン症候群は全例で症状に左右差があり、L-DOPAが有効であった。近位筋力低下やうつ病を主とする精神症状、末梢神経障害、失調、原発性性腺機能低下・早発閉経を多く合併した。POLG1 変異はL-DOPA反応性パーキンソン症候群の鑑別の一つであり、家族歴、進行性外眼筋麻痺、末梢神経障害を合併する症例は、積極的にPOLG1 遺伝子解析をおこなうべきと考えられた。

常染色体優性遺伝性のPOLG1 病原性変異およびmtDNA多重欠失をみとめ、パーキンソン症候群と末梢神経障害をともなう進行性外眼筋麻痺の姉妹例を、既報告と併せて報告した。本邦ではPOLG1 病原性変異例の報告は劣性遺伝形式の1例<sup>4)</sup>があるのみで、常染色体優性遺伝性報告例はなく、貴重な症例と考えた。

本報告の要旨は、第203回日本神経学会関東・甲信越地方会で発表し、会長推薦演題に選ばれた。

謝辞：ミトコンドリアDNAを解析くださった、国立精神・神経医療研究センター 後藤雄一先生に深謝いたします。

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

## 文 献

- Zeviani M, Antozzi C. Mitochondrial disorders. Mol Hum Reprod 1997;3:133-148.
- Chinnery PF, Schon EA. Mitochondria. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2003;74:1188-1199.
- Hudson G, Chinnery PF. Mitochondrial DNA polymerase-gamma and human disease. Hum Mol Genet 2006;15:R244-252.
- Sato K, Yabe I, Yaguchi H, et al. Genetic analysis of two Japanese families with progressive external ophthalmoplegia and parkinsonism. J Neurol 2011;258:1327-1332.
- Mukai M, Sugaya K, Yabe I, et al. Neuromelanin MRI in a family with mitochondrial parkinsonism harboring a Y955C mutation in POLG1. Parkinsonism Relat Disord 2013;19:821-824.
- Luoma P, Melberg A, Rinne JO, et al. Parkinsonism, premature menopause, and mitochondrial DNA polymerase gamma mutations: clinical and molecular genetic study. Lancet 2004;364:875-882.
- Synofzik M, Asmus F, Reimold M, et al. Sustained dopaminergic response of parkinsonism and depression in POLG-associated parkinsonism. Mov Disord 2010;25:243-245.
- Pagnamenta AT, Taanman JW, Wilson CJ, et al. Dominant inheritance of premature ovarian failure associated with mutant mitochondrial DNA polymerase gamma. Hum Reprod 2006;21:2467-2473.
- Lamantea E, Tiranti V, Bordoni A, et al. Mutations of mitochondrial DNA polymerase gammaA are a frequent cause of autosomal dominant or recessive progressive external ophthalmoplegia. Ann Neurol 2002;52:211-219.
- Servidei S, Zeviani M, Manfredi G, et al. Dominantly inherited mitochondrial myopathy with multiple deletions of mitochondrial DNA: clinical, morphologic, and biochemical studies. Neurology 1991;41:1053-1059.
- Moslemi AR, Melberg A, Holme E, et al. Clonal expansion of mitochondrial DNA with multiple deletions in autosomal dominant progressive external ophthalmoplegia. Ann Neurol 1996;40:707-713.
- Kollberg G, Jansson M, Pérez-Bercoff A, et al. Low frequency of mtDNA point mutations in patients with PEO associated with POLG1 mutations. Eur J Hum Genet 2005;13:463-469.
- Horvath R, Hudson G, Ferrari G, et al. Phenotypic spectrum associated with mutations of the mitochondrial polymerase gamma gene. Brain 2006;129:1674-1684.
- González-Vioque E, Blázquez A, Fernández-Moreira D, et al. Association of novel POLG mutations and multiple mitochondrial DNA deletions with variable clinical phenotypes in a Spanish population. Arch Neurol 2006;63:107-111.
- Tzoulis C, Engelsen BA, Telstad W, et al. The spectrum of clinical disease caused by the A467T and W748S POLG mutations: a study of 26 cases. Brain 2006;129:1685-1692.
- Milone M, Brunetti-Pierri N, Tang LY, et al. Sensory ataxic neuropathy with ophthalmoparesis caused by POLG mutation. Neuromuscul Disord 2008;18:626-632.
- Neeve VC, Samuels DC, Bindoff LA, et al. What is influencing the phenotype of the common homozygous polymerase-γ mutation p.Ala467Thr? Brain 2012;135:3614-3626.
- Naviaux RK, Nguyen KV. POLG mutations associated with Alpers' syndrome and mitochondrial DNA depletion. Ann Neurol 2004;55:706-712.
- Nguyen KV, Østergaard E, Ravn SH, et al. POLG mutations in Alpers syndrome. Neurology 2005;65:1493-1495.
- Van Goethem G, Martin JJ, Dermaut B, et al. Recessive POLG mutations presenting with sensory and ataxic neuropathy in compound heterozygote patients with progressive external ophthalmoplegia. Neuromuscul Disord 2003;13:133-142.
- Hirano M, Silvestri G, Blake DM, et al. Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy (MINGIE): clinical, biochemical, and genetic features of an autosomal recessive mitochondrial disorder. Neurology 1994;44:721-727.
- Carelli V, Giordano C, d'Amati G. Pathogenic expression of homoplasmic mtDNA mutations needs a complex nuclear-mitochondrial interaction. Trends Genet 2003;19:257-262.
- Van Goethem G, Luoma P, Rantamäki M, et al. POLG mutations in neurodegenerative disorders with ataxia but no muscle involvement. Neurology 2004;63:1251-1257.
- Lax NZ, Whittaker RG, Hepplewhite PD, et al. Sensory neuropathy in patients harbouring recessive polymerase γ mutations. Brain 2012;135:62-71.

## Abstract

**Familial progressive external ophthalmoplegia, parkinsonism and polyneuropathy associated with *POLG1* mutation**

Masako Mukai<sup>1</sup>, Keizo Sugaya<sup>1</sup>, Shiro Matsubara<sup>1</sup>, Huaying Cai<sup>2</sup>,  
Ichiro Yabe<sup>3</sup>, Hidenao Sasaki<sup>3</sup> and Imaharu Nakano<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurology, Tokyo Metropolitan Neurological Hospital

<sup>2</sup>Department of Neurology, Sir Run Run Shaw Hospital, School of Medicine, Zhejiang University

<sup>3</sup>Department of Neurology, Hokkaido University Graduate School of Medicine

Multiple mitochondrial DNA (mtDNA) deletions usually occur secondarily to a mutation in one of the enzymes involved in mtDNA maintenance, such as polymerase  $\gamma$ , which is encoded by the nuclear *polymerase  $\gamma$  1 gene* (*POLG1*) and *POLG2*. Patients with multiple mtDNA deletion disorders show clinical heterogeneity of symptoms, in addition to usually seen progressive external ophthalmoplegia (PEO). We conducted clinical, histological and genetic analyses of two affected sisters in a family with the autosomal dominant inheritance pattern of PEO. A 73-year-old woman (patient 1) with congenital hypogonadism and PEO developed L-dopa responsive parkinsonism about the age of 60. Neurological examination revealed mild proximal muscle weakness and polyneuropathy too. Her 69-year-old sister (patient 2) also showed PEO, parkinsonism and polyneuropathy. Histopathological studies of biopsied muscle specimens from patient 1 revealed numerous ragged red fibers as well as fibers with increased succinate dehydrogenase activity and decreased cytochrome c oxidase activity. Multiple mtDNA deletions were detected, both by Southern blot and long-range PCR assays of total DNA from the biopsied muscle specimens. A systemic mutational analysis in both sisters revealed a heterozygous p.Y955C (c.2864A>G) mutation in *POLG1*. This is the first Japanese family identified with this mutation. We reviewed cases with this mutation highlighting a wide phenotypic spectrum of this disorder.

(Clin Neurol 2014;54:417-422)

**Key words:** mitochondrial disease, *POLG*, parkinsonism

---