

< レクチャーシリーズ 06-3 > 診療に役立つ遺伝性ニューロパチーの話

遺伝性運動性・感覚性・自律神経性ニューロパチーの臨床

高嶋 博¹⁾²⁾

要旨：遺伝性ニューロパチーは臨床的・遺伝的に多様で、運動、感覚神経が両方とも障害される hereditary motor and sensory neuropathy (HMSN) または Charcot-Marie-Tooth 病 (以下 CMT), 運動神経のみが障害される hereditary motor neuropathy (HMN), 感覚、自律神経が障害される hereditary sensory and autonomic neuropathy (HSAN) などに分類される。遺伝性ニューロパチーは、臨床的特徴と遺伝形式で分類されていたが、原因遺伝子の同定も相次ぎ、その整合性がとれなくなっている部分も多い。同じ遺伝子の異常でも臨床的な病型にかなりのばらつきがあるということを念頭におき、常に発症年齢、臨床的特徴などを拡大的に解釈し、大きな視点から鑑別をすすめる必要がある。遺伝子診断は診断確認に重要で、本邦では次世代シーケンス法による原因遺伝子の遺伝子スクリーニングがおこなわれている¹⁾。

(臨床神経 2014;54:957-959)

Key words：遺伝性ニューロパチー, 遺伝性感覚性ニューロパチー, 遺伝性自律神経性ニューロパチー, シャルコー・マリー・トゥース病, 遺伝性運動性ニューロパチー

遺伝性ニューロパチーは、運動および感覚神経が障害される hereditary motor and sensory neuropathy (HMSN) または Charcot-Marie-Tooth 病 (以下 CMT), 感覚自律神経が障害される hereditary sensory and autonomic neuropathy (HSAN), 運動神経のみが障害される hereditary motor neuropathy (HMN), アミロイドの蓄積がみられる familial amyloid neuropathy (FAP), 圧刺激により誘発される hereditary neuropathy with liability to pressure palsies (HNPP) などに分類される。HMN が distal 優位型の dSMA と呼ばれることもある。沖縄県や滋賀県にみられる明らかな感覚障害と近位筋優位の筋力低下を呈する hereditary motor and sensory neuropathy with proximal dominant involvement (HMSN-P) も近年原因 *TFG* が同定されたが²⁾、本症は、病理学的に脊髄前角細胞、後根神経節細胞、そして脊髄後索の著明な障害を特徴とし、HMSN の一つと分類された。本症は本来ニューロパチーというよりニューロノパチーに分類すべきである。また、HMSN-P は、近藤らが報告した Ryukyuan muscular dystrophy とはことなる疾患であり³⁾、若年発症の常染色体性の凹足、側彎などの変形をともなう運動性ニューロパチーで、現在では HMN に分類される疾患と考えられる。

遺伝性ニューロパチー軸索型 HMSN (CMT2) の原因は、核酸の合成、DNA 修復、転写関連、プリン・核酸代謝に関連、各膜蛋白、蛋白輸送、アミノアシル tRNA 合成酵素の異常などである。これまでに HMN は 11 の原因遺伝子が報告されているが、その中の 6 遺伝子が CMT2 と HMN の両疾患に共通している。HMN には感覚障害がなく、感覚神経障害の有無という点で両疾患は大きく違っているが、発症メカニズムはかなり近い。たとえば *TRPV4* 遺伝子異常症も、dHMN, CMT2,

Scapuloperoneal SMA などの様々な臨床型をひきおこすことが報告され、病型から原因遺伝子を同定するのは困難である⁴⁾。感覚障害の有無や遠位筋優位か近位筋優位というレベルまで、同じ遺伝子の変異により、臨床的にバリエーションをひきおこされるということは、診療上留意すべきであろう。

主に小径有髄神経や無髄神経線維の障害により感覚神経を主体に障害され、温痛覚障害による外傷や熱傷をくりかえし、無痛性潰瘍や手指、足趾の変形をともなう遺伝性のニューロパチーは、HSN (hereditary sensory neuropathy) または HSAN (hereditary sensory and autonomic neuropathy) とよばれる。Dyck により遺伝性や臨床像から I~V 型に分類されたが⁵⁾、I, II 型に複数の原因遺伝子があることが明らかにされ、さらに VI 型も加わった。もともと遺伝形式、原因遺伝子(または遺伝子座)、発症年齢、臨床症状の特徴により細かく分類されていたが、もともとの分類は、原因遺伝子が多く存在することを念頭に置いていないため、いびつな分類となっている。実際には、小径有髄神経や無髄神経線維の障害に加え、中大径有髄神経の脱落を呈するばあいも多く、選択的に障害されていないことも多いが、痛覚の障害による下肢の外傷に起因する感染により、骨髄炎をおこし、指、趾の切断にいたる病状が特徴的である。基本的には運動障害をともなわないことが CMT との違いであるが、近年はある程度の運動障害の合併は許容され、症例が報告されている。

HSAN は、無髄神経や小径有髄神経が中心に障害されるため、CMT とは機序的にことなる疾患と考えられる。しかし、病型によっては病理学的に大径有髄線維の脱落が多くみられるばあいもある。HSAN の原因である *ALTI* (Atlastin) および *KIF1A* の異常は spastic paraplegia (SPG) の原因となってい

¹⁾ 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科神経病学講座神経内科・老年病学 [〒 890-8520 鹿児島市桜ヶ丘 8 丁目 35-1]

²⁾ 鹿児島大学医学部・歯学部附属病院脳・神経センター神経内科 (受付日：2014 年 5 月 23 日)

ることから、錐体路の障害と HSAN の原因とに類似性があると考えられる。感覚神経障害は、A α の太い有髄神経線維から C の温痛覚の細い無髄神経線維まで広範にわたる。障害される神経線維の太さの順に、原因遺伝子・タンパク機能を記載すると、DNA 複製、DNA メチル化、転写、クロマチンなど DNA 関連、シナプス顆粒のリサイクル、ミトコンドリア関連、軸索輸送、細胞骨格関連蛋白、ゴルジ蛋白、RNA 転写、クロマチンヒストン関連、スフィンゴリピッド生成関連酵素、感覚神経発達のシグナル因子、ナトリウムチャンネル、神経成長因子などとなる。これまでの報告では、障害される線維の種類は、それぞれの遺伝子や罹病期間ごとに広がりがあり、過去の病型分類のように症例ごとに特定の線維が障害されるわけではない可能性が高い。HSAN の遺伝子診断について、われわれは感覚性の異常をひきおこしうる 16 の遺伝子について解析しているが、これまで本邦の症例に *SCN9A*, *DNMT1*, *WNK1* 遺伝子異常を確認している。

Na チャンネルをコードする *SCN9A* 遺伝子異常は loss-of function の機序で、congenital insensitivity to pain (CIP) や anosmia をひきおこすことがわかっていたが、末梢神経障害をひきおこすかどうかは知られていなかった。自験例の HSAN ではホモ接合性に *SCN9A* 遺伝子フレームシフト変異がある例を経験したが、その症例において自律神経障害の合併や末梢神経障害を明らかにし、本症を新しい常染色体性劣性遺伝性の HSAN として、HSAN2D と名付け報告した⁶⁾。また、*DNMT1* の異常症例を報告したが、本症は HSAN1E と呼ばれ、無痛症のほかに、難聴、軽度の知能低下などを合併する。*DNMT1* は DNA のメチル化をおこなう酵素の一つで、本遺伝子の障害により、DNA のメチル化による遺伝子発現の抑制が阻害されると考えられる⁷⁾。さまざまな HSAN が本邦には存在し、臨床的にも注意する必要がある。

謝辞：当研究は厚生労働省難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究、「シャルコー・マリー・トゥース病の診断・治療・ケアに関する研究」班、厚生労働省精神・神経疾患研究開発費（課題番号 22-4）、

難治性ニューロパチーの診断技術と治療法の開発に関する研究、厚生労働省障害者対策事業（神経分野）ニューロパチーの病態解明に関する研究、によりおこなわれた。

日本全国より当研究に協力していただいた患者様および諸先生方に感謝いたします。また本研究を実施するにあたり袁 軍輝氏、岡本裕嗣氏、橋口昭大氏、樋口雄二郎氏、吉村明子氏に協力をいただき感謝いたします。

※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

- 1) 吉村明子, 樋口雄二郎, 橋口昭大ら. 遺伝性末梢神経障害のゲノム診断. 神経内科 2014;80:698-706.
- 2) Ishiura H, Sako W, Yoshida M, et al. The TRK-fused gene is mutated in hereditary motor and sensory neuropathy with proximal dominant involvement. Am J Hum Genet 2012;91:320-329.
- 3) Kondo K, Tsubaki T, Sakamoto F. The Ryukyuan muscular atrophy. An obscure heritable neuromuscular disease found in the islands of southern Japan. J Neurol Sci 1970;11:359-382.
- 4) Echaniz-Laguna A, Dubourg O, Carlier P, et al. Phenotypic spectrum and incidence of TRPV4 mutations in patients with inherited axonal neuropathy. Neurology 2014;82:1919-1926.
- 5) Klein CJ, Dyck PJ. Hereditary Sensory and Autonomic Neuropathy. In: Thomas PK, Dyck PJ, editors. Peripheral Neuropathy 4th ed, 2. Philadelphia, Pennsylvania: WB Elsevier Saunders Co;005 p. 1809-1844.
- 6) Yuan J, Matsuura E, Higuchi Y, et al. Hereditary Sensory and Autonomic Neuropathy Type IID caused by an *SCN9A* Mutation. Neurology 2013;80:1641-1649.
- 7) Yuan J, Higuchi Y, Nagado T, et al. Novel mutation in the replication focus targeting sequence domain of *DNMT1* causes hereditary sensory and autonomic neuropathy IE. J Peripher Nerv Syst 2013;18:89-93.

Abstract**Clinical practice of hereditary motor neuropathy (HMN) and hereditary sensory and autonomic neuropathy (HSAN)**Hiroshi Takashima, M.D., Ph.D.¹⁾²⁾¹⁾Department of Neurology and Geriatrics Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences²⁾Neurology, Kagoshima University Medical and Dental Hospital

Inherited neuropathy is a genetically and clinically heterogeneous group of neuropathies, the main category becomes Charcot-Marie-Tooth neuropathy (CMT), also known as hereditary motor and sensory neuropathy (HMSN), distal hereditary motor neuropathy (dHMN), and hereditary sensory autonomic neuropathy (HSAN). At least 80 genes have been associated with CMT, HMN or HSAN, a precise molecular diagnosis is often needed to make a clinical diagnosis accurately, enable genetic counseling of the patient and understanding of their molecular mechanisms. To identify the mutation in each patient, using a high-throughput NGS, we established a diagnostic procedure involving screening of disease causing genes in CMT, HMN or HSAN.

(Clin Neurol 2014;54:957-959)

Key words: inherited neuropathy, hereditary sensory neuropathy, hereditary autonomic neuropathy, Charcot-Marie-Tooth disease, hereditary motor neuropathy
