

< Symposium 05-1 > 遺伝性痙性対麻痺の最新情報

遺伝性痙性対麻痺の最新情報

瀧山 嘉久¹⁾

要旨：遺伝性痙性対麻痺 (hereditary spastic paraplegia; HSP) は下肢の痙縮と筋力低下を呈する神経変性疾患群である。現時点で SPG1~72 の遺伝子座と 60 を超す原因遺伝子が同定されているが、全国多施設共同研究体制である Japan Spastic Paraplegia Research Consortium (JASPAC) により、本邦 HSP の分子疫学が明らかになってきた。さらに、JASPAC により、はじめて *C12orf65* 遺伝子変異や *LYST* 遺伝子変異が HSP の表現型を呈することが判明した。今後、JASPAC の活動が HSP の更なる新規原因遺伝子の同定、分子病態の解明、そして根本的治療法の開発へと繋がることが望まれる。

(臨床神経 2014;54:1009-1011)

Key words : 遺伝性痙性対麻痺, JASPAC, 遺伝子解析

はじめに

遺伝性痙性対麻痺 (hereditary spastic paraplegia; HSP) は、臨床的には緩徐進行性の下肢痙縮と筋力低下を主徴とし、病理学的には脊髄の錐体路、後索、脊髄小脳路の系統変性を主病変とする神経変性症候群である。

随伴症状の有無により、純粋型と複合型に分けられ、前者は通常、痙性対麻痺のみを呈するが、時に膀胱直腸症状、振動覚低下、上肢の腱反射亢進をとまうことがある。後者はニューロパチー、小脳失調、脳梁の菲薄化、精神発達遅延、痙攣、難聴、網膜色素変性症、魚鱗癬などをともなう¹⁾。

遺伝形式からは、常染色体優性 (AD-HSP)、常染色体劣性 (AR-HSP)、X連鎖性 (XL-HSP) に分けられる。その頻度は、AD-HSP が多く、AR-HSP は少なく、XL-HSP はまれである。純粋型は AD-HSP において一般的であり、複合型は AR-HSP や XL-HSP にみとめられやすい。

従来は、Harding が提唱した臨床像と遺伝形式からみた分類法が受け入れられていたが²⁾、今日では分子遺伝学的分類がなされており、現時点で SPG1~SPG72 が分類されている。本稿では、本邦の痙性対麻痺に関する全国多施設共同研究体制である、Japan Spastic Paraplegia Research Consortium (JASPAC) による本邦 HSP の分子疫学と新規原因遺伝子の同定など、HSP の最新情報について概説する。

HSP 診断基準 (案)

本邦ではこれまで痙性対麻痺の診断基準が作成されていなかったもので、筆者らは、いわゆる変性疾患としての痙性対麻痺を抽出しようとして診断基準 (案) を作成した。今後、この診断基準 (案) の感度と特異度の検証が必要であるが、参考までに Table 1 に示す³⁾。

JASPAC

JASPAC は、本邦 HSP の分子疫学と病態の解明、および治療法の開発を目的として、2006 年、厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業運動失調に関する調査研究班 (西澤正豊班長) のプロジェクトの 1 つとして構築され、現在も活動を継続している (事務局は設立当時の自治医科大学神経内科から山梨大学神経内科に異動した)。2014 年 8 月 22 日現在、全国 47 都道府県、211 施設から HSP 587 家系が登録され、index patient 465 検体が JASPAC に集められている。

本邦 HSP の分子疫学

現在、東京大学神経内科で直接塩基配列決定法、CGH アレイによる rearrangement 解析法、resequencing microarray 解析法を組み合わせて HSP の網羅的遺伝子解析をおこなっている⁴⁾。

本邦 AD-HSP 206 家系中 SPG4 がもっとも多く、78 家系 (38%) を占めている。以下、SPG3A 11 家系 (5%)、SPG31 10 家系 (5%)、SPG10 3 家系 (2%)、SPG8 1 家系 (1%) の順である (Fig. 1)。AD-HSP の半数では、既知の遺伝子変異をみとめず、遺伝子型が同定できていない。AR-HSP については、網羅的遺伝子解析では 12% しか遺伝子型が同定できなかった。そこで、当初 AR-HSP がうたがわれた 116 例 (JASPAC 症例と東京大学神経内科の症例) についてエクソーム解析をおこなったところ、42% で遺伝子変異を同定できており、SPG11 14 例 (12%)、SPG28 5 例 (4%)、SPG46 4 例 (3%)、SPG15 3 例 (3%) などであり、AR-HSP はきわめて heterogeneous な集団であることが判明した。さらに、家系図から AR-HSP がうたがわれたものの、遺伝子解析により AD-HSP である症例があることも判明した。

¹⁾ 山梨大学大学院医学工学総合研究部神経内科学講座 (〒 409-3898 山梨県中央市下河東 1110)
(受付日: 2014 年 5 月 21 日)

Table 1 痙性対麻痺の診断基準 (案).

主要徴候	1, 緩徐進行性の両下肢の痙縮と筋力低下 2, 両下肢の腱反射亢進, 病的反射
随伴症状	複合型では末梢神経障害, 精神発達遅滞, 小脳失調, てんかん, 骨格異常, 視神経萎縮網膜色素変性症, 魚鱗癬などを伴うことがある (純粋型でも膀胱直腸障害, 下肢振動覚低下, 上肢腱反射亢進を伴ってもよい)
遺伝性	常染色体優性 (最多), 常染色体劣性 (稀), X 連鎖性 (非常に稀) を認め, 一部家族歴の明らかでない孤発例もある
初発症状	痙性対麻痺による歩行障害や下肢痛が多く, 複合型では小脳失調での発症もある (末梢神経障害, 精神発達遅滞, てんかんでの発症もある)
検査所見	MRI にて大脳萎縮, 大脳白質病変, 小脳萎縮, 脊髄萎縮, 脳梁の菲薄化, 脳幹の線状病変を認めることがある
鑑別診断	脱髄性疾患 多発性硬化症, 視神経脊髄炎, 急性散在性脳脊髄炎 変性疾患 筋萎縮性側索硬化症, 原発性側索硬化症, 脊髄小脳変性症, 家族性アルツハイマー病, アレキサンダー病, Charcot-Marie-Tooth 病, dopa-responsive dystonia 感染症 HTLV-1 関連性脊髄症, HIV 脊髄症, 梅毒, プリオン病 代謝性疾患 副腎白質ジストロフィー, 亜急性連合変性症, ミトコンドリア異常症 その他 サルコイドーシス, 脊髄空洞症, 脊髄腫瘍, 脳脊髄血管障害, 外傷性脊髄障害, 脊椎疾患, Chiari 奇形, Chédiak-Higashi 症候群
診断の判定	主要徴候 1, 2 を認め, 上記疾患を鑑別できる (末梢神経障害を伴う場合は 2 を認めないこともある). 病型診断は遺伝子診断により確定する (同じ病型であっても臨床像が異なっていたり, 異なる病型でも同じような臨床像が見られることがある)

筆者らは, いわゆる変性疾患としての痙性対麻痺を抽出しようとして診断基準 (案) を作成した. 遺伝性痙性対麻痺は, 同じ病型であっても臨床像がことなっていたり, ことなる病型でも同じような臨床像がみられることがあるので, その病型診断は遺伝子診断により確定する.

本邦AD-HSPの分子疫学 (JASPAC)

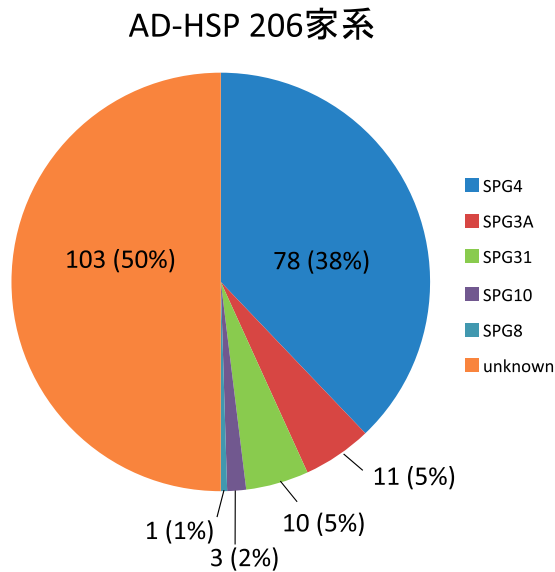


Fig. 1 本邦 ADHSP の分子疫学.

本邦 AD-HSP 206 家系中 SPG4 がもっとも多く, 78 家系 (38%) を占めている. 以下, SPG3A 11 家系 (5%), SPG31 10 家系 (5%), SPG10 3 家系 (2%), SPG8 1 家系 (1%) の順である. AD-HSP の半数では, 既知の遺伝子変異をみとめず, 遺伝子型が同定できていない.

HSP 新規原因遺伝子の同定

筆者らは, 既知の HSP 遺伝子変異のない AR-HSP 2 家系について, 新規原因遺伝子の同定をおこなった. 1 家系は, 視神経萎縮と末梢神経障害をともなう HSP であり, *C12orf65* 遺伝子のホモ接合体変異 (c. 394C > T/c. 394C > T, p. R132X/p. R132X) が mtDNA 翻訳異常をきたし, その結果, ミトコンドリアのエネルギー代謝異常をおこすことが原因であることが判明した (SPG55)⁵⁾. 別の 1 家系は, 小脳失調と末梢神経障害をともなう HSP 家系であり, Chédiak-Higashi 症候群 (CHS) の原因である *LYST* 遺伝子変異が AR-HSP の表現型を呈することをみいだした⁶⁾. 成人型 CHS が AR-HSP の表現型を取ることを理解しておくべきである.

HSP は, 臨床像が痙性対麻痺とはことなる疾患の原因遺伝子の病原性変異を示すことがあり, また遺伝性ニューロパチーなど他疾患がナンバリングされた HSP 原因遺伝子の病原性変異を示すことがあるので, HSP の分子病態を考える上で興味深い.

HSP の分子病態と今後の課題

HSP の分子病態は, ①軸索輸送, ②小胞体の形状, ③ミトコンドリア機能, ④ミエリン形成, ⑤蛋白の折りたたみと小胞体ストレス, ⑥錐体路と他の神経系の成長, ⑦脂肪酸とリン脂質, ⑧エンドソーム膜輸送と小胞形成などの多様な障害がかかわっていると推測されている⁷⁾.

今後, JASPAC リソース活用により HSP の分子病態が詳細に解明され, 根本的な治療法が開発されることが望まれる.

謝辞：JASPACにご参加いただいた全国の患者さんと先生に感謝いたします。JASPAC運営にご協力、ご指導をいただいている西澤正豊、佐々木秀直、水澤英洋、石浦浩之、高橋裕二、後藤順、辻省次先生ほか、関係の多くの先生に感謝いたします。加えて、前JASPAC事務局の自治医科大学神経内科嶋崎晴雄、滑川道人、迫江公己先生、本多純子さん、太田京子さん、現事務局の山梨大学医学部神経内科学講座三輪道然、高紀信、一瀬佑太先生、植松晶子さんに感謝いたします。

C12orf65 機能解析をおこなっていただいた国立精神・神経研究センター神経研究所疾病第二部坂井千香、畠山英之、松島雄一、後藤雄一先生、*LYST* 遺伝子解析について患者さんの臨床像と検体をご提供いただいた信州大学脳神経内科リウマチ・膠原病内科矢崎正英、中村勝哉、吉田邦広、池田修一先生に感謝いたします。

本研究は厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業によりサポートされています。

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

文 献

- 1) McDermott CJ, Shaw PJ. Hereditary spastic paraplegia. In: Eisen AA, Shaw PJ, editors. Handbook of Clinical Neurology.
- 2) Harding AE. Hereditary "pure" spastic paraplegia: a clinical and genetic study of 22 families. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1981;44:871-883.
- 3) 瀧山嘉久, 三輪道然, 高 紀信ら. 痙性対麻痺の診断基準の提案. 厚生労働省難病性疾患克服研究事業 運動失調症の病態解明と治療法開発に関する研究班平成 25 年度総括・分担研究報告書. 東京:厚生労働省;2014. p. 87-90.
- 4) 瀧山嘉久, 石浦浩之, 嶋崎晴雄ら. 本邦の痙性対麻痺に関する全国多施設共同研究体制. 臨床神経 2010;50:931-934.
- 5) Shimazaki H, Takiyama Y, Ishiura H, et al. A homozygous mutation of *C12orf65* causes spastic paraplegia with optic atrophy and neuropathy (SPG55). J Med Genet 2012;49:777-784.
- 6) Shimazaki H, Honda J, Naoi T, et al. Autosomal recessive complicated spastic paraplegia with lysosomal trafficking regulator gene mutation. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2014; 85:1024-1028.
- 7) Fink JK. Hereditary spastic paraplegia: clinico-pathologic features and emerging molecular mechanisms. Acta Neuropathol 2013; 126:307-328.
- Vol 82, Motor neuron disorders and related diseases. Amsterdam: Elsevier Science; 2007. p 327-352,

Abstract

Hereditary spastic paraplegia: up to date

Yoshihisa Takiyama, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Interdisciplinary Graduate School of Medicine and Engineering, University of Yamanashi

Hereditary spastic paraplegia (HSP) is a clinically and genetically heterogeneous group of neurodegenerative disorders that are clinically characterized by progressive spasticity and weakness of the lower limbs. HSP genetic loci are designated SPG1-72 in order of their discovery. In 206 Japanese families with autosomal dominant HSP, SPG4 was the most common form, accounting for 38%, followed by SPG3A (5%), SPG31 (5%), SPG10 (2%), and SPG8 (1%). We have identified novel mutations in the *C12orf65* gene and the *LYST* gene in several Japanese families with autosomal recessive HSP. JASPAC will facilitate gene discovery and mechanistic understanding of HSP. The future challenge will be the establishment of treatment of HSP.

(Clin Neurol 2014;54:1009-1011)

Key words: hereditary spastic paraplegia, JASPAC, gene analysis