

## HSP の分子遺伝学と遺伝子診断

石浦 浩之<sup>1)</sup>

要旨：遺伝性痙性対麻痺は下肢の痙性を主徴とする多様な神経変性疾患である。常染色体優性遺伝症例では SPG4 の頻度が多く、その他の病型を合わせ約 60% の症例で変異が同定される。常染色体劣性遺伝症例では従来診断にいたる例は多くなかったが、次世代シーケンサーの登場により変異の同定率は 4 割を超える程に上昇した。一方、X 染色体連鎖遺伝症例やミトコンドリア症例はまれである。非常に多くの遺伝子が一度に解析できる時代ではあるが、遺伝子診断を考える上で、家族歴と臨床型を鑑み、頻度の高い方から検討をおこなう鉄則には変化はない。遺伝子未同定家系、孤発例の遺伝学的基盤の解明は今後の大きな課題である。

(臨床神経 2014;54:1016-1017)

Key words：遺伝性痙性対麻痺, 分子遺伝学, 遺伝子診断, 次世代シーケンサー, エクソーム解析

遺伝性痙性対麻痺 (hereditary spastic paraplegia; HSP) は、下肢の痙性を主徴とする臨床的にも遺伝学的にも多様な神経変性疾患である。臨床的には純粋型と複合型に分類され、純粋型においては、下肢の痙性、錐体路性脱力、錐体路徴候に症状が限局する。軽度の深部覚低下、膀胱直腸障害をとともなっても良いとされる。複合型においてはこれらの症状に加えて、認知機能障害、精神発達遅滞、構音・嚥下障害、小脳失調、筋萎縮、ニューロパチー、視神経萎縮、網膜変性などを合併する。遺伝形式は孤発例、常染色体優性遺伝が多く、ついで常染色体劣性遺伝がみとめられる。X 染色体連鎖遺伝、ミトコンドリア遺伝の例もあるが、きわめてまれである。

1994 年～2007 年に東京大学神経内科で収集した様々な遺伝形式の HSP 129 症例についてみてみると、優性遺伝と思われる例 (AD-HSP) が 38%、同胞発症・近親婚ともにあり常染色体劣性遺伝と考えられる例 (AR-HSP) が 9%、家族に類症をみとめるが同胞例などで優性遺伝とも劣性遺伝とも決めきれない症例が 5%、孤発性だが両親に近親婚のある症例が 7%、両親に近親婚のない孤発例が 42% という内訳であった<sup>1)</sup>。常染色体優性遺伝と思われる症例では 90% 近くが純粋型の臨床像であったが、孤発例においては純粋型が約半数にとどまり、常染色体劣性遺伝と考えられた症例では、約 7 割が複合型の臨床像を呈した。これは、遺伝子採血がおこなわれた症例を中心にまとめた数字ではあるが、家族歴に関係なく遺伝子採血を検討してきた経緯があり、実際の症例の割合に比較的近いのではないかと推定される。いずれにしても、大まかには AD-HSP は純粋型がほとんどで、AR-HSP は複合型が多いという理解で良いと思われる。

AD-HSP のうち、55% は SPG4 であった<sup>1)</sup>。SPG4 はいずれの報告でももっとも多い病型で、世界中のあらゆる地域で AD-HSP の 40～50% を占めると考えられている。孤発例にお

いても、純粋型であれば 5～10% で SPAST 変異をみとめ、SPG4 と診断される。軽度の深部覚低下、膀胱直腸障害を合併することはあるが、基本的には純粋型を呈する。発症年齢は 0 歳から 60 代と幅広く、10 歳以前と 20～40 代の二峰性を呈する。

SPG3A, SPG31 はともに AD-HSP の 3～5% を占めると考えられており、20 歳以下の若年発症が多いことが特徴と考えられている。通常は純粋型を呈することが多い。よって、AD-HSP 症例の遺伝子解析を考える上では、SPG4 の可能性をまず考え、若年発症であれば SPG3A や SPG31 の可能性を次に考えることになる。その他 SPG8 や SPG10 などのまれな病型を合わせると、約 60～65% で診断をつけることができている。

AR-HSP については、マイクロアレイを主にもちいた遺伝子解析研究<sup>1)</sup>では、約 17% で診断をつけられたに過ぎず、変異の検出効率が十分ではなかった。これは、AR-HSP は複合型が多く、臨床像からして多様であるのみならず、遺伝学的にも非常に多様であることによる。他の神経変性疾患とのオーバーラップも多くみとめられることも注意すべきである<sup>2)</sup>。例を挙げると、運動ニューロン病との鑑別は臨床的に常に必要であるし、脊髄小脳変性症の中に強い痙性をともなうものや、白質脳症、代謝疾患、家族性パーキンソンニズム、家族性認知症の中にも痙性をともない、複合型の痙性対麻痺との鑑別が必要になる疾患も存在する。これらの事情により、非常に多数の疾患を鑑別する必要があり、多数の遺伝子の解析を要するため、限られた遺伝子のみ解析可能なマイクロアレイをもちいた方法では検出率が不十分であったと考えられる。

しかし、次世代シーケンサーの登場と、エクソーム解析・全ゲノム配列解析の一般化にともない、状況は大きく変化し

<sup>1)</sup> 東京大学神経内科 [〒 113-8655 東京都文京区本郷 7-3-1]  
(受付日：2014 年 5 月 21 日)

た。つまり、これらの技術により、全エクソン、全ゲノムのかなりの部分を一気に解析可能になるため、解析対象となる遺伝子が多いことは問題とならなくなった。具体的には、家族歴から AR-HSP がうたがわれた 116 症例について、一部マイクロアレイ解析をおこなった後、変異が同定できていない症例に対してエクソーム解析までおこなったところ、40% を超える症例で遺伝子変異を同定できるようになった。また原因遺伝子 (疾患) の数は 23 にも上り、ほとんどの疾患は 1 家系ずつみとめられたのみであった。このことは、AR-HSP が非常に多様な疾患であるということを示唆するものと考えられる。逆に、臨床的な特徴から明確に鑑別疾患が挙げられるとき (例: 脳梁菲薄化をともなう HSP においては SPG11 の頻度は高い) を除くと、個々の遺伝子を検討していくことは勧めづらく、今後診断に関してはエクソーム解析など網羅的方法が主流になっていくと思われる。非常に高性能な解析方法が出現すると、臨床的な観察がいらなくなるかというともむしろ逆であり、従来触れられてこなかった疾患についても、臨床スペクトルを正確に理解しておくことが次世代シーケンサーのデータの解釈に必要であり、AD-HSP の診断同様、特徴的な臨床像と頻度情報を頭に入れておくことが肝要である。

神経内科においては X-linked の HSP を目にするのはまれで、極たまに SPG2 をみいだす程度である。しかし、adrenomyeloneuropathy (AMN) が痙性対麻痺を主徴とすることには注意が必要である。AMN は時に大脳型 adrenoleukodystrophy (ALD) に移行し急速に進行することがあり、造血幹細胞移植による治療効果がみとめられる場面があるため、常に頭に入れておく必要がある。

次世代シーケンサーの登場により、診断の効率はかなり上昇したものの、それでも原因遺伝子未同定家系が数多く残さ

れている。これらの家系からは、常に未知の原因遺伝子が同定され、未知の分子メカニズムが明らかになる可能性がある。なぜ錐体路の変性が生じるのか、変性を防止する方法はないのか、さらに追及していく必要があり、また HSP 研究は、われわれの錐体路についての理解をさらに深めることになることを考える。そのためにも、地道な家系解析をおこない、チャレンジし続けることが肝要である。もう一つの課題は、孤発例の理解である。詳しくは述べられなかったが、孤発例でも遺伝子変異がみとめられる例は存在するものの、割合は低い。孤発性 HSP の遺伝学的基盤を解明することができれば、他の孤発性神経疾患の解明にもつながる可能性があると考え、興味深い。

謝辞: 運動失調に関する調査および病態機序に関する研究班、JASPAC (Japan Spastic Paraplegia Research Consortium) および東京大学に検体を供与することを通して勉強の機会をいただきました多くの先生方に深謝します。

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

## 文 献

- 1) Ishiura H, Takahashi Y, Hayashi T, et al. Molecular epidemiology and clinical spectrum of hereditary spastic paraplegia in the Japanese population based on comprehensive mutational analysis. *J Hum Genet* 2014;59:163-172.
- 2) Shimazaki H, Honda J, Naoi T, et al. Autosomal-recessive complicated spastic paraplegia with a novel lysosomal trafficking regulator gene mutation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85:1024-1028.

## Abstract

### Molecular genetics and gene analysis of hereditary spastic paraplegia

Hiroyuki Ishiura, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Neurology, The University of Tokyo

Hereditary spastic paraplegia (HSP) is a neurodegenerative disorder which is characterized by spasticity of the leg. HSP is a clinically and genetically heterogeneous disorder. Mutations were detected in about 60% of autosomal dominant HSP patients. SPG4 is the most common form of autosomal dominant HSP worldwide. In autosomal recessive HSP patients, we detected mutations in about 40% using exome sequencing. Causes of autosomal recessive HSP are more heterogeneous than those of autosomal dominant HSP. We have to consider leukodystrophies/leukoencephalopathies, motor neuron diseases, spinocerebellar degenerations, or various metabolic diseases as differential diagnosis of complicated HSP. X-linked HSP or HSP with mitochondrial inheritance are rare. Further work on familial patients would lead to identify novel causative genes, which helps to understand pathophysiology of HSP and the nature of corticospinal tract and establish disease modifying therapy. Mutation detection rate for sporadic HSP is low at the moment, and molecular delineation of sporadic HSP is expected in the future.

(*Clin Neurol* 2014;54:1016-1017)

**Key words:** Hereditary spastic paraplegia, molecular genetics, genetic diagnosis, next generation sequencer, exome analysis