

症例報告

運動感覚性末梢神経障害と呼吸不全を呈しセナタキシン遺伝子に
ヘテロ接合性の新規変異を認めた1例

北尾るり子^{1)*} 本間 豊²⁾ 橋口 昭大³⁾
溝口 功一²⁾ 高嶋 博³⁾ 小森 哲夫¹⁾

要旨：症例は29歳男性である。2歳半で独歩を獲得したが、筋力低下が進行し12歳時に歩行不能となった。20歳時に呼吸不全を合併した。診察では、顔面を含めた遠位筋優位の筋力低下と筋萎縮、脊椎側弯、四肢末梢優位の感覚障害を認めた。神経伝導検査では、複合筋活動電位の低下と運動神経伝導速度低下を認め、感覚神経電位は誘発不能であった。遺伝子解析でセナタキシン遺伝子 (*SETX*) に c.23C>T (p.T8M) ヘテロ接合性の新規変異を認めた。*SETX* 変異はヘテロ接合体では家族性筋萎縮性側索硬化症4型 (familial amyotrophic lateral sclerosis type 4; ALS4) の原因遺伝子であるが、運動感覚性末梢神経障害の原因ともなる可能性が示唆された。

(臨床神経 2020;60:466-472)

Key words：セナタキシン, 運動感覚性末梢神経障害, 呼吸不全, 家族性筋萎縮性側索硬化症4型

はじめに

セナタキシン (*SETX*) は DNA および RNA プロセッシングに関与する蛋白である¹⁾。セナタキシン遺伝子 (*SETX*) 変異は遺伝形式によって表現型が異なり、常染色体優性遺伝では家族性筋萎縮性側索硬化症4型 (familial amyotrophic lateral sclerosis type 4; ALS4) を呈し、常染色体劣性遺伝では眼球運動失行を伴う失調症 (ataxia-oculomotor apraxia type 2; AOA2) を呈する。ALS4 は若年発症、緩徐進行性、遠位筋の筋萎縮と筋力低下、病的反射を伴う深部腱反射の亢進が特徴であり、通常嚥下障害、呼吸不全はきたさず予後は良好である²⁾。一方 AOA2 は、小脳失調に軸索性運動感覚神経障害を合併し、血清 α -fetoprotein (AFP) 上昇が特徴である³⁾。今回 *SETX* にヘテロ接合性の新規変異を認め、運動感覚性末梢神経障害および呼吸不全を呈した症例を経験したので報告する。

症 例

症例：29歳、男性

主訴：呼吸困難

既往歴：特記すべきことなし。

家族歴：血族結婚なし。家系内同病者なし。

現病歴：出生時の異常はなかった。定頸3か月半からハイハイ8か月までの運動発達の遅れはなかった。1歳10か月時に独歩の遅れを主訴としてA病院小児科を受診した。筋緊張低下を指摘されたのみで診断は明らかでなかった。2歳6か月時に独歩を獲得した。筋力低下と歩行困難が始まった時期は定かでなく不明であるが、11歳頃まではゆっくり歩行していた。12歳時に歩行不能となり、同時期から脊椎側弯が進行した。20歳時に夜間の呼吸苦が出現した。21歳時に小児科から紹介され当科初診となった。この時点の動脈血液ガス分析で pH 7.34、酸素分圧 70 mmHg、炭酸ガス分圧 57 mmHg と呼吸不全を認めたため、睡眠時の非侵襲的陽圧換気療法 (non-invasive positive pressure ventilation; NPPV) を開始した。脊髄性筋萎縮症を疑い *SMN1* の遺伝子解析を施行したが、欠失を認めなかった。28歳時に気管支炎から排痰困難となり、呼吸困難を主訴に当院を受診し入院となった。

一般身体所見：身長は130 cm と低身長であった。体重は21 kg、血圧は100/74 mmHg、体温は37.8°C、心拍数は78/分整で心音に異常を認めなかった。胸部聴診では湿性ラ音を聴取した。重度の脊柱側弯を認めた。四肢関節は不完全に拘縮し、関節可動域の制限を認めた。両手は中手指節間関節が進展し、遠位および近位指節間関節は屈曲拘縮していた。足には変形を認めなかった (Fig. 1)。

*Corresponding author: 独立行政法人国立病院機構箱根病院神経内科 [〒250-0032 神奈川県小田原市風祭 412]

¹⁾ 独立行政法人国立病院機構箱根病院神経内科

²⁾ 独立行政法人国立病院機構静岡富士病院神経内科 (現：国立病院機構静岡医療センター脳神経内科)

³⁾ 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科神経病学講座脳神経内科・老年病学

(Received January 11, 2020; Accepted March 5, 2020; Published online in J-STAGE on June 13, 2020)

doi: 10.5692/clinicalneuro.60.cn-001415

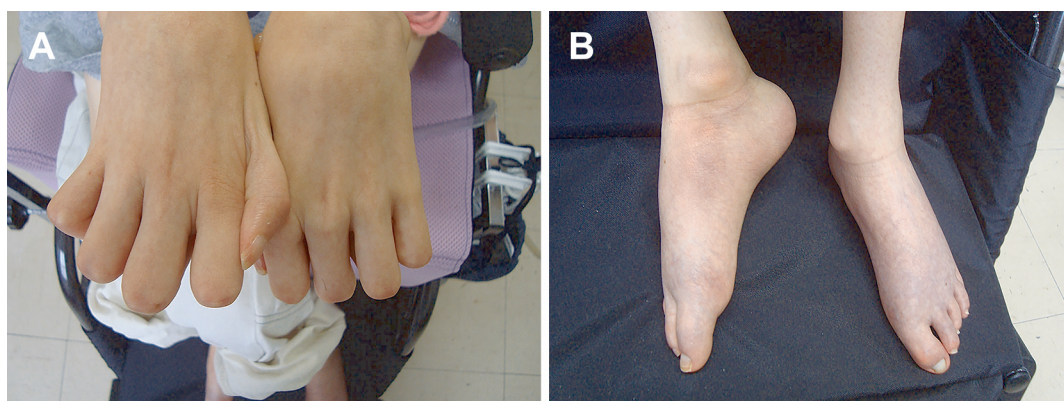


Fig. 1 Extremities of the patient.

A: Hands: The metacarpophalangeal joint were extended, the distal and proximal interphalangeal joints were flexed and contracted.
B: Foot: The foot did not show deformity. His joints were flaccid.

Table 1 Nerve conduction studies.

Motor nerves	distal latency (ms)	CMAP Amplitude (distal/proximal) (mV)	MCV (m/s)
Median nerve (right)	8.4 (<4.2)	0.172/0.084 (>3.5/>3.5)	9.9 (>48)
Ulnar nerve (right)	10.2 (<3.4)	0.05/0.009 (>2.8/>2.7)	12.0 (>49)
Tibial nerve (right)		NE	
Sensory nerves			
Median nerve (right)		NE	
Ulnar nerve (right)		NE	
Sural nerve (right)		NE	

Sensory action potentials were absent in median, ulnar and sural nerves. CMAP: compound muscle action potential, MCV: motor conduction velocity, NE: not evoked. () indicates normal range. Normal values of distal latency, CMAP and MCV were taken from reference 4.

神経学的所見：意識清明で知能低下は認めなかった。構音障害、嚥下障害、眼瞼下垂、眼球運動障害、眼振は認めなかった。瞳孔異常はなく、対光反射は正常であった。軟口蓋挙上は良好で高口蓋はなく、挺舌は良好で舌萎縮や線維束攣縮は認めなかった。顔面を含めた全身の筋萎縮が著明で、筋緊張は低下していた。筋力は徒手筋力検査で左右差を認めず、顔面筋4、上肢近位筋3～4、上肢遠位筋1、下肢近位筋、遠位筋ともに0であった。感覚は四肢末梢優位に全感覚で低下～消失していた。協調運動は筋力低下により判定困難であった。深部腱反射は全て消失し、病的反射は陰性であった。下顎反射の著明な亢進、麻痺・萎縮筋での深部腱反射の保存や痙縮はなく、上位運動ニューロン徴候を認めなかった。

検査所見：一般血液検査では異常を認めず、CK 62 IU/l (正：41～153)、AFP 1.1 ng/ml (正：～10 ng/ml) と正常範囲であった。

胸腹部レントゲン：胸椎左凸に Cobb 角 71 度、腰椎右凸に Cobb 角 61 度の重複カーブを示す側弯があった。

頭部 MRI：大脳および小脳、脳幹部に異常所見を認めな

かった。

電気生理学的検査：運動神経伝導検査では正中神経、尺骨神経の遠位潜時の延長、複合筋活動電位 (compound muscle action potential; CMAP) の振幅低下、運動神経伝導速度の低下を認めた。脛骨神経の CMAP は誘発されなかった。正中神経、尺骨神経、腓腹神経の感覚神経活動電位 (sensory nerve action potential; SNAP) は誘発されなかった (Table 1⁴⁾)。針筋電図は、上腕二頭筋で高振幅電位と干渉波形の減少を認め、舌筋では干渉波形の減少のみ認めた (Fig. 2)。第一背側骨間筋、内側広筋、前脛骨筋では運動単位電位 (motor unit potential; MUP) を認めなかった。すべての被検筋で安静時脱神経電位を認めなかった。

末梢神経超音波：C6、C7 頸神経根の直径は減少、正中神経の cross-sectional area (CSA) は遠位優位に減少していた (Fig. 3⁵⁾)。

経過：入院時の動脈血液ガス分析は NPPV 下で pH 7.41、酸素分圧 43 mmHg、炭酸ガス分圧 62 mmHg であった。NPPV に加えて呼吸理学療法を施行するも低酸素血症が改善せず、

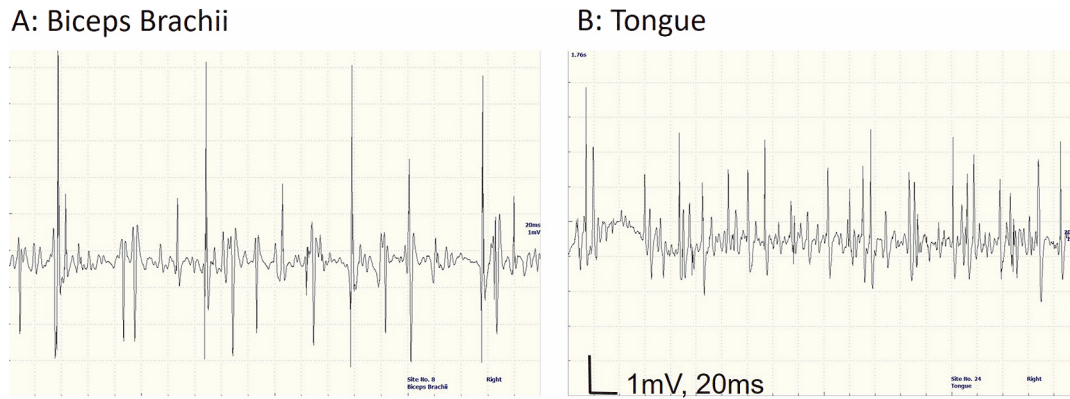


Fig. 2 Needle electromyogram (in maximum contraction).

A: In the biceps brachialis muscle, high amplitude potential and decreased interference pattern were recognized. B: In the tongue muscle, only a reduction of the interference pattern was recognized. In first dorsal interosseous, vastus medialis, tibialis anterior, no muscle action potential was observed. No denervation potential was observed in any of the tested muscles.

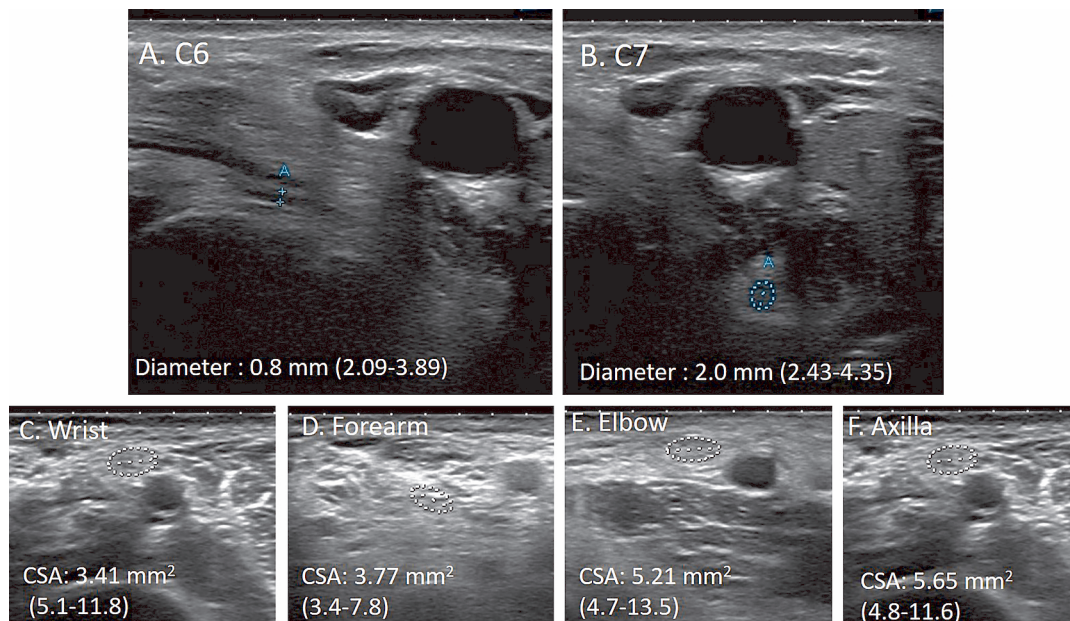


Fig. 3 Ultrasound images of the left cervical nerve roots (A: long axis view of C6 nerve root, B: short axis view of C7 nerve root) and the right median nerve (short axis view) (C: wrist, D: forearm, E: elbow, F: axilla).

C6 and C7 nerve roots and median nerve at the wrist were atrophied. () indicates mean values $\pm$ 2SD in Japanese healthy adults, taken from reference 5. CSA: cross-sectional area SD: standard deviation

気管切開下陽圧換気療法 (tracheostomy positive pressure ventilation; TPPV) を開始した。診断を再考するため、末梢優位の運動感覚神経障害と運動神経伝導速度低下よりシャルコー・マリー・トゥース病 (Charcot-Marie-Tooth disease; CMT) 1A を疑い PMP22 遺伝子検査を施行したが、欠失や重複を認めなかった。つぎに次世代シーケンサーによる遺伝性末梢神経疾患の網羅的遺伝子解析 (解析遺伝子: AARS, APTX, ARHGEF10, BSCL2, COA7, COL6A, DCAF8, DCTN1, DHH, DHTKD1, DNM2, DYNC1H1, EGR2, FBLN5, FBXO38,

FGD4, FIG4, GAN, GARS, GDAP1, GJB1, GJB3, GNB4, HARS, HK1, HOXD10, HSPB1, HSPB3, HSPB8, IGHMBP2, INF2, KARS, KIF1A, LITAF, LMNA, LRSAM1, MARS, MED25, MME, MFN2, MPZ, MTMR2, NDRG1, NEFL, PDK3, PLEKHG5, PMP22, PRPS1, PRX, RAB7A, REEP1, SACS, SBF1, SBF2, SETX, SH3TC2, SLC5A7, SLC12A6, SOX10, SURF1, TDP1, TFG, TRIM2, TRPV4, TTR, YARS) を施行した。その結果 SETX に c.23C>T (p.T8M) ヘテロ接合性の新規変異と、Dynamin 2 遺伝子 (DNM2) に c.2561C>T (p.A854V)

のヘテロ接合性のレアバリエーション変異⁶⁾を認めた。アミノ酸置換の蛋白に及ぼす影響 (in silico) は、Polyphen2で *SETX*: probably damaging (score 1.0), *DNM2*: benign (score 0.382), SIFT (Sorting Intolerant From Tolerant) で *SETX*: affected protein function (score 0.00), *DNM2*: tolerated (score 0.07)であった。したがって *SETX* 変異に強い病的な影響が予測された。さらに病的意義を確認するため、無症状の両親と同胞に同意を得て遺伝子解析を施行した。その結果 *SETX* 変異は本人のみに認められた。一方 *DNM2* 変異は健康な父親にも認められ病的変異ではないと考えられた。以上より本例はヘテロ接合性の *SETX* 変異例と診断した。また、小脳萎縮や AFP の上昇を認めず、本症例が AOA2 である可能性は否定的であり、ALS4 と診断した。

考 察

ALS4 は、1998 年に Chance らが 52 人の罹患者を含むアメリカ、メリーランド州の一大家系を連鎖解析し、原因遺伝子が 9q34 に局在化することを示し ALS4 と命名したことに始まる⁷⁾。1999 年に Rabin らはこの家系の患者 49 人の臨床所見を詳細に分析した。その報告によると、発症年齢は 1~63 歳 (平均 17 歳)、下肢優位の遠位筋萎縮が患者の 90%、深部腱反射亢進は 84%、足底反射陽性は患者の 18%であった。この報告以降、ALS4 の臨床像は早発性、遠位優位の対称的な筋萎縮、上位運動ニューロン兆候があり、呼吸不全と球症状は認めないと特徴づけられた²⁾。2004 年に Chen らはメリーランド州家系の遺伝子変異が *SETX* のエクソン 10 における単一ヌクレオチド変化、c.1166T>C 変異 (L389S)であることを報告した。同時に遺伝性の若年発症 ALS と報告⁸⁾されていたベルギー家系とオーストリア家系も *SETX* の点変異が発見され、それぞれ c.6407G>A 変異 (R2136H)、c.8C>T 変異 (T3I)であった⁹⁾。以降次々と *SETX* 新規変異が報告され、現在 19 個の変異が確認されている。これまでに報告された ALS4 の *SETX* 変異部位と症候を Table 2^{8~18)} に示す。

これまでの報告の中にも非典型的な症候を呈したものがあり、本症例のように上位運動ニューロン徴候を認めない例^{2,8,10,11,15)}、感覚障害を合併した例^{2,10,18)}、呼吸不全を合併した例^{11,15,17)}が存在した。その他にも、左右差がある例^{14,16,17)}、multifocal motor neuropathy を合併した例¹⁴⁾、振戦と小脳失調を合併した例¹⁶⁾、舞蹈運動と AFP が高値であった例¹⁷⁾、chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) を合併した例¹⁸⁾、認知症を合併した例¹²⁾、未発症例²⁾、出生時に内反足を認めた先天例²⁾ など様々な症候の報告が存在した。これらの遺伝子変異部位と症候を見ると、T3I, L389S, R2136H は同じ家系内でも発症年齢や症候にばらつきがあり、ALS4 の臨床像は遺伝子変異部位によって特徴づけられるものではないと考えられた。また *SETX* 変異に加え TDP-43 (transactivation responsive region (TAR)-DNA-binding protein of 43 kDa) をコードする *TARDBP* 変異や *C9orf72* 変異、*ALS2* 変異を併せもった例の報告もあり¹²⁾、*SETX* 単一変異ではな

い症例も存在することが示唆された。これまでの包括的な ALS 関連遺伝子解析では複数の遺伝子変異をもつ症例が存在するという報告¹⁹⁾があり、ALS は多因子遺伝であるという説²⁰⁾も唱えられている。本症例は他の ALS 関連遺伝子を検索しておらず変異の併存の有無は不明であるが、CMT dominant intermediate B の原因遺伝子²¹⁾である *DNM2* のレアバリエーション変異を併せ持っていたことは興味深いところであり、今後の研究が待たれる。

本症例の呼吸不全の原因として、重度の側弯症によるものと考えられたが、特発性側弯症と呼吸機能を検討した報告では、Cobb 角が 110 度以上の場合は予後不良と報告されており²²⁾、本症例は Cobb 角 71 度にて側弯症による呼吸不全というよりは、呼吸筋麻痺による呼吸不全と考えられた。既報の ALS4 の症例報告の中でも呼吸不全を呈したものが 3 例存在した。1 例目は Triposzki らの報告¹¹⁾で、65 歳時発症し、69 歳時呼吸不全で死亡した。その剖検では、横隔膜筋の神経原性変化と脊髄前根の軸索数減少を認め、錐体路の変性は認めないという結果であった。2 例目は Zhao らの報告¹⁵⁾で、42 歳発症、44 歳で呼吸不全合併という例、3 例目は Saracchi らの報告¹⁷⁾で、54 歳発症、56 歳時呼吸不全により死亡という例であった。3 例とも成人発症の孤発例であり、本症例の経過とは違っていたが、ALS4 でも呼吸不全を合併する可能性があると考えられた。

本症例の運動感覚性末梢神経障害についてであるが、これまでの ALS4 の電気生理学検査所見は、運動神経伝導検査では CMAP 振幅が低下し、感覚神経伝導検査は正常、針筋電図では脱神経電位と神経再支配電位を認めたと報告されている²⁾。また病理所見では、脊髄内の運動ニューロン数の減少および腹側根内の軸索数の減少にくわえて、後柱のミエリン染色の喪失、末梢神経 (腓腹、腓骨神経および横隔神経) の軸索変性、背側および腹側根ならびに後根神経節に著明な軸索変性が見られたとし、病理所見上では運動神経障害にくわえて感覚神経障害も示唆されている²⁾。本症例の神経伝導検査所見は、著明な CMAP 振幅の低下に加え伝導速度が正常下限の 20~24%と低下していた。また筋電図所見は脱神経電位を認めず、軽度の神経再支配所見であった。一方で末梢神経エコーでは神経肥厚を認めず、既報告¹⁸⁾にあるような CIDP の合併は否定的であった。本症例の所見を総合すると、軸索障害と脱髄の両者を合併した末梢神経障害と考えられた。

上記のように呼吸不全と運動感覚性末梢神経障害を呈する本症例の症候は、Spinal muscular atrophy with respiratory distress 1 (SMARD1) に類似している。SMARD1 の症候は乳児期早期に発症する呼吸不全と運動感覚性末梢神経障害であり、神経伝導検査では運動神経と感覚神経はともに伝導速度が低下し、神経病理所見では有髄線維の細径化と密度低下を示す²³⁾。SMARD1 の原因遺伝子は、immunoglobulin μ -DNA binding protein 2 遺伝子 (*IGHMBP2*) であるが²⁴⁾、この遺伝子産物であるヘリカーゼ蛋白は *SETX* のヘリカーゼ蛋白と 45% の相同性を有する¹⁾。また逆に *IGHMBP2* 変異で呼吸不全を伴わない運動感覚性軸索障害を呈した家系も報告²⁵⁾され

Table 2 Clinical features of *SETX* mutation in familial amyotrophic lateral sclerosis type 4 (ALS4).

Reference	<i>SETX</i> mutation	Amino acid substitution	Familial (number of affected people) or Sporadic	Age of onset	Lower motor neuron sign	Upper motor neuron sign	Bulbar sign	Sensory impairment	Respiratory failure	Comorbid symptoms and gene mutations
8, 9	c.8C>T	T3I	F (7)	5–15 (average 8)	6/7	6/7	-	-	-	
10	c.8C>T	T3I	F (2)	late 10s–20s	2/2	1/2	1/2	1/2	-	
11	c.791A>G	N264S	S	65	+	-	+	-	+	
12	c.814C>G	H272D	S	66	NR	NR	+	NR	NR	<i>TARDBP</i> +
13	c.1157T>C	M386T	F (2)	9, 19	2/2	2/2	0/2	0/2	0/2	
2, 9	c.1166T>C	L389S	F (49)	1–63 (average 17)	44/49	43/49	-	5/49	-	Obligate carrier (1/49), Club foot at birth (1/49)
14	c.1166T>C	L389S	F	24	+	+	-	-	-	Asymmetric, MMN
12	c.2755G>C	V919L	S	68	NR	NR	+	NR	NR	FTD
12	c.2842C>A	P948T	F	58	NR	NR	+	NR	NR	FTD, <i>C9orf72</i> +
12	c.2975A>G	K992R	F	78	NR	NR	+	NR	NR	Homozygous carries
15	c.3353C>T	T1118I	S	42	+	-	+	-	+	
16	c.4660T>G	C1554G	S	6	+	+	-	-	-	
12	c.5587A>G	T1863A	F	61	NR	NR	NR	NR	NR	
12	c.5842A>G	M1948V	S	47	NR	NR	-	NR	NR	
17	c.6052A>G	K2018E	S	54	+	+	+	-	+	Chorea, Asymmetric, Elevated serum AFP levels
16	c.6085C>G	K2029E	S	35	+	+	-	-	-	High palatal arch, Scoliosis, Asymmetric
18	c.6406C>T	R2136C	S	1	+	+	-	+	-	CIDP
8, 9	c.6407G>A	R2136H	F (5)	<5~?	5/5	4/5	-	-	-	
16	c.7640T>C	I2547T	S	30	+	NR	-	-	-	Tremor, Ataxia
12	c.7645G>A	V2549I	S	64	NR	NR	-	NR	NR	
12	c.7645G>A	V2549I	S	76	NR	NR	+	NR	NR	Cognitively and behaviourally impaired
12	c.7682C>T	S2561L	S	84	NR	NR	-	NR	NR	<i>ALS2</i> +
12	c.7682C>T	S2561L	S	57	NR	NR	-	NR	NR	Cognitively impaired
Our case	c.23C>T	T8M	S	1	+	-	-	+	+	

+: present, -: absent, NR: not reported, MMN: multifocal motor neuropathy, CIDP: chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. Values shown as n/n indicate number of positive patients per total reported patients in each row.

ており、本症例では *SETX* の変異が *SMARD1* と類似した症状を引き起こした可能性も考えられた。

SETX の転写産物はアミノ末端蛋白相互作用ドメイン、カルボキシル末端ヘリカーゼドメイン、Nuclear localization signal (NLS) ドメインに分けられるが¹⁾、ALS4 における既知の変異は機能不明部位も含めて全領域で報告されている¹¹⁾。本症例の変異部位はアミノ末端蛋白相互作用ドメインよりさらに N 末端側の機能不明部位の変異²⁶⁾であった。L389S 変異、R2136H 変異を有する ALS4 モデルマウスでは、典型的 ALS4 と同様に進行性の運動機能悪化と比較的正常な寿命を示し、免疫染色で核細胞質輸送の障害とそれに伴う TDP-43 の局在異常が運動神経の変性に関与することが示唆された²⁷⁾。しかし *SETX* のミスセンス変異が多様な神経障害を起こす理由については未だ解明されていない。

SETX は神経変性に関与する興味深い遺伝子であり、新規変異と非典型的な神経症候は貴重と考え報告した。

本報告の要旨は、第 218 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。

※著者全員に本論文に関連し、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

- Bennett CL, La Spada AR. Senataxin, a novel helicase at the interface of RNA transcriptome regulation and neurobiology. In: Sattler R, Donnelly CJ, editors. RNA metabolism in neurodegenerative diseases, Advances in Neurobiology 20. Cham. Springer; 2018. p. 265-281.
- Rabin BA, Griffin JW, Crain BJ, et al. Autosomal dominant juvenile amyotrophic lateral sclerosis. Brain 1999;122:1539-1550.
- Le Ber I, Bouslam N, Rivaud-Péchoux S, et al. Frequency and phenotypic spectrum of ataxia with oculomotor apraxia 2: a clinical and genetic study in 18 patients. Brain 2004;127:759-767.
- 木村 淳, 幸原伸夫. 神経伝導検査と筋電図を学ぶ人のために. 第2版. 東京: 医学書院; 2010. p. 110, 114.
- Sugimoto T, Ochi K, Hosomi N, et al. Ultrasonographic reference sizes of the median and ulnar nerves and the cervical nerve roots in healthy Japanese adults. Ultrasound Med Biol 2013;39:1560-1570.
- ClinVar [Internet]. Maryland: National Center for Biotechnology Information; 2019 Aug 30. [cited 2019 Sep 6]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/VCV000327992.1>
- Chance PF, Rabin BA, Ryan SG, et al. Linkage of the gene for an autosomal dominant form of juvenile amyotrophic lateral sclerosis to chromosome 9q34. Am J Hum Genet 1998;62:633-640.
- De Jonghe P, Auer-Grumbach M, Irobi J, et al. Autosomal dominant juvenile amyotrophic lateral sclerosis and distal hereditary motor neuronopathy with pyramidal tract signs: synonyms for the same disorder? Brain 2002;125:1320-1325.
- Chen YZ, Bennett CL, Huynh HM, et al. DNA/RNA helicase gene mutations in a form of juvenile amyotrophic lateral sclerosis (ALS4). Am J Hum Genet 2004;74:1128-1135.
- 谷口雄大, 法化図陽一, 岡田敬史ら. 遺伝性痙性対麻痺と診断されていた家族性筋萎縮性側索硬化症の1家系. 臨床神経 2017;57:685-690.
- Tripolszki K, Török D, Goudenège D, et al. High-throughput sequencing revealed a novel SETX mutation in a Hungarian patient with amyotrophic lateral sclerosis. Brain Behav 2017;7:e00669.
- Kenna KP, McLaughlin RL, Byrne S, et al. Delineating the genetic heterogeneity of ALS using targeted high-throughput sequencing. J Med Genet 2013;50:776-783.
- Ma L, Shi Y, Chen Z, et al. A novel SETX gene mutation associated with juvenile amyotrophic lateral sclerosis. Brain Behav 2018;8:e01066.
- Avemaria F, Lunetta C, Tarlarini C, et al. Mutation in the senataxin gene found in a patient affected by familial ALS with juvenile onset and slow progression. Amyotroph Lateral Scler 2011;12:228-230.
- Zhao ZH, Chen WZ, Wu ZY, et al. A novel mutation in the senataxin gene identified in a Chinese patient with sporadic amyotrophic lateral sclerosis. Amyotroph Lateral Scler 2009;10:118-122.
- Hirano M, Quinzii CM, Mitsumoto H, et al. Senataxin mutations and amyotrophic lateral sclerosis. Amyotroph Lateral Scler 2011;12:223-227.
- Saracchi E, Castelli M, Bassi MT, et al. A novel heterozygous SETX mutation in a patient presenting with chorea and motor neuron disease. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener 2014;15:138-140.
- Saiga T, Tateishi T, Torii T, et al. Inflammatory radiculoneuropathy in an ALS4 patient with a novel SETX mutation. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2012;83:763-764.
- Morgan S, Shatunov A, Sproviero W, et al. A comprehensive analysis of rare genetic variation in amyotrophic lateral sclerosis in the UK. Brain 2017;140:1611-1618.
- van Blitterswijk M, van Es MA, Hennekam EA, et al. Evidence for an oligogenic basis of amyotrophic lateral sclerosis. Hum Mol Genet 2012;21:3776-3784.
- Zuchner S, Nouredine M, Kennerson M, et al. Mutations in the pleckstrin homology domain of dynamin 2 cause dominant intermediate Charcot-Marie-Tooth disease. Nat Genet 2005;37:289-294.
- Pehrsson K, Danielsson A, Nachemson A, et al. Pulmonary function in adolescent idiopathic scoliosis: a 25 year follow up after surgery or start of brace treatment. Thorax 2001;56:388-393.
- Pitt M, Houlden H, Jacobs J, et al. Severe infantile neuropathy with diaphragmatic weakness and its relationship to SMARD1. Brain 2003;126:2682-2692.
- Grohmann K, Schuelke M, Diers A, et al. Mutations in the gene encoding immunoglobulin μ -binding protein 2 cause spinal muscular atrophy with respiratory distress type 1. Nat Genet 2001;29:75-77.
- Cottenie E, Kochanski A, Jordanova A, et al. Truncating and missense mutations in IGHMBP2 cause Charcot-Marie Tooth

- Disease Type 2. Am J Hum Genet 2014;95:590-601.
- 26) SETX - senataxin [Internet]. Maryland: U.S. National Library of Medicine; [cited 2019 Dec 28]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/23064/ortholog/?scope=7776>
- 27) Bennett CL, Dastidar SG, Ling SC, et al. Senataxin mutations elicit motor neuron degeneration phenotypes and yield TDP-43 mislocalization in ALS4 mice and human patients. Acta Neuropathol 2018;136:425-443.

Abstract

A case of motor and sensory polyneuropathy and respiratory failure with novel heterozygous mutation of the senataxin gene

Ruriko Kitao, M.D., Ph.D.¹⁾, Yutaka Honma, M.D., Ph.D.²⁾, Akihiro Hashiguchi, M.D., Ph.D.³⁾, Kouichi Mizoguchi, M.D., Ph.D.²⁾, Hiroshi Takashima, M.D., Ph.D.³⁾ and Tetsuo Komori, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾ Department of Neurology, National Hospital Organization Hakone Hospital

²⁾ Department of Neurology, National Hospital Organization Shizuoka Fuji Hospital

(Present address: Department of Neurology, National Hospital Organization Shizuoka Medical Center)

³⁾ Department of Neurology and Geriatrics, Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences

The patient was a 29-year-old male. He took his first steps at two-and-a-half years old, but his physical strength deteriorated and he became non-ambulatory at 12 years old. He had respiratory failure at the age of 20, and finally underwent tracheostomy with invasive positive-pressure ventilation (TPPV). He showed distal dominant muscle weakness and atrophy, including the face. Spinal scoliosis was recognized. He had peripheral predominance of sensory disorders. Nerve conduction studies showed a decrease of compound muscle action potential and a reduction of motor nerve conduction velocity. Sensory nerve action potential was not evoked. In genetic analysis, c.23 C> T (p. T8M) heterozygous mutation was found in the senataxin gene (*SETX*). Although *SETX* is a causative gene of familial amyotrophic lateral sclerosis type 4 (ALS4), this case suggests that *SETX* mutation can also cause motor and sensory polyneuropathy.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2020;60:466-472)

Key words: senataxin, motor and sensory polyneuropathy, respiratory failure, ALS4
