

症例報告

常染色体劣性遺伝型肢帯型筋ジストロフィータイプ 14 (LGMDR14) の一家系

富田 祐輝¹⁾ 松屋 合欽¹⁾ 成田 智子¹⁾
 斎藤 良彦²⁾ 西野 一三²⁾ 福留 隆泰^{1)*}

要旨：一家系に 3 人の POMT2 遺伝子変異による常染色体劣性遺伝の肢帯型筋ジストロフィータイプ 14 (limb girdle muscular dystrophy 14, 以下 LGMDR14 と略記) の患者を経験した。症例 1 と症例 2 は POMT2 遺伝子に c.1568A>C のホモ接合性変異、症例 3 は同遺伝子に c.1568A>C と c.869C>T のヘテロ接合性変異を有していた。c.1568A>C は病因として新規の遺伝子変異だった。全例で進行性の歩行障害を認め知的障害を合併しており筋萎縮は大腿屈筋群に強いなど、既報告と類似していた。網膜色素変性症や近視などの眼症状は既報告では少なかったが、LGMDR14 を示唆する所見と考えられた。

(臨床神経 2021;61:378-384)

Key words : LGMDR14, POMT2 遺伝子, α-ジストログリカノパチー, 家系内発症, 眼症状

はじめに

POMT2 遺伝子変異による日本人の筋ジストロフィーの症例報告は少なく、肢帯型筋ジストロフィー (limb girdle muscular dystrophy, 以下 LGMD と略記) の病型は報告されていない。遺伝形式は常染色体劣性遺伝で従来は LGMD2N と分類されていたが、2017 年に European Neuromuscular Centre (ENMC) の会議で LGMDR14 という新分類が提唱された。今回われわれは、一家系に 3 例の LGMDR14 を経験したのでその臨床像について報告する。

症 例

症例 1 は 58 歳の男性。主訴は歩行障害。処女歩行は 18 ヶ月で 6 歳頃から歩くのが遅かった。7 歳頃に言語の習得が遅く軽度の知的障害と診断されていた。普通科中学を卒業して製陶業に就労したが、32 歳頃から歩行障害が明らかとなった。42 歳時に網膜色素変性症により視覚障害者 2 級に認定され、視力障害が原因で退職し授産施設に入所した。54 歳時、歩行障害が次第に増悪したため当科へ紹介受診。家族歴では母親の従兄弟の子供 (症例 2) と、母親の父方の祖母の従兄弟の曾孫 (症例 3) に歩行障害のある患者がいた (Fig. 1)。

初診時、一般身体所見で特記事項無し。神経学的に意識清明で見当識は保たれており単語の早期想起、口頭指示、および図形模写はできたが単語の遅延再生や 93-7 の計算はできなかった。脳神経系では視力障害 (右 0.3, 左 0.4) 以外に異常なかった。運動系では筋萎縮を認めず両側腓腹部肥大を認めた。筋緊張は正常。徒手筋力テストでは両下肢で腸腰筋の筋力が 3/5 と低下していた。深部腱反射は保たれており、病的反射は認めなかった。感覚障害や失調、および自律神経障害は認めなかった。歩行は不安定で動揺性だった。

血液検査では CK 747 IU/l, Pro-BNP 16 pg/ml だった。腹部・大腿の筋 MRI では腹直筋や脊柱起立筋、中大殿筋、腸骨筋、腸腰筋、骨盤底筋群、大腿二頭筋、半膜様筋、および半腱様筋に脂肪置換を伴う筋萎縮を認めた (Fig. 2) が、上肢の筋 MRI では軽度の筋萎縮のみで脂肪置換は認めなかった。右上腕二頭筋の針筋電図検査では多相性で低振幅の運動単位を認めたが陽性鋭波や筋線維攣縮は認めなかった。呼吸機能検査では%VC 91.2%, 1 秒率 88.61% と正常だった。心電図や胸部単純レントゲンに異常なく、心エコー検査でも収縮能は保たれていた。脳 MRI では異常所見を認めなかった。腓腹部肥大を認めることからジストロフィン異常症を疑ったがジストロフィン遺伝子に exon 単位の欠失や重複は認めなかった。左上腕二頭筋から筋生検 (Fig. 3) をおこなったところ HE 染

*Corresponding author: 独立行政法人国立病院機構長崎川棚医療センター臨床研究部・脳神経内科〔〒 859-3615 長崎県東彼杵郡川棚町下組郷 2005-1〕

¹⁾ 独立行政法人国立病院機構長崎川棚医療センター臨床研究部・脳神経内科

²⁾ 国立精神・神経医療研究センター神経研究所疾病研究第一部

(Received November 13, 2020; Accepted January 27, 2021; Published online in J-STAGE on May 20, 2021)

doi: 10.5692/clinicalneurology-001547

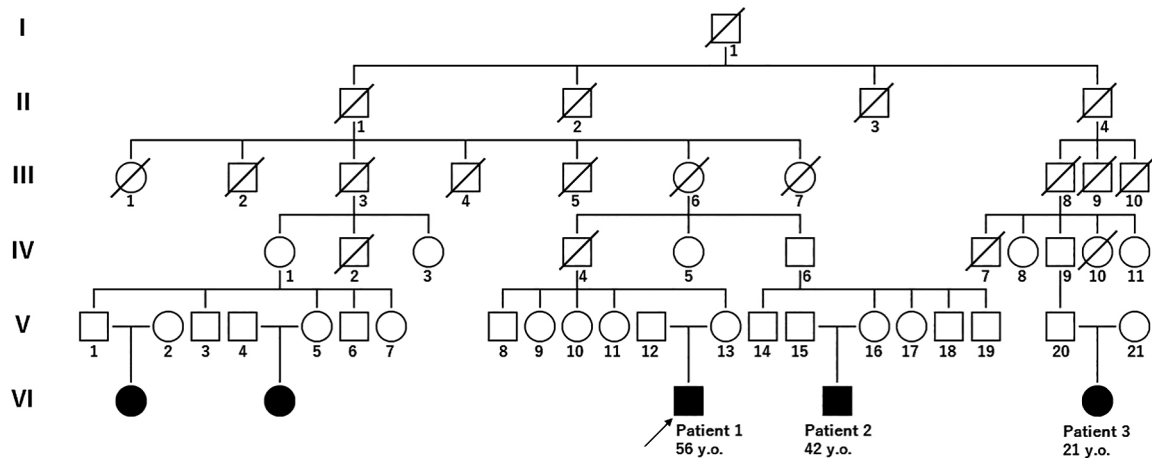


Fig. 1 Family pedigree.

The squares and circles indicate the males and females, respectively. The proband is indicated by an arrow. The black symbols indicate the affected members with gate disturbance.

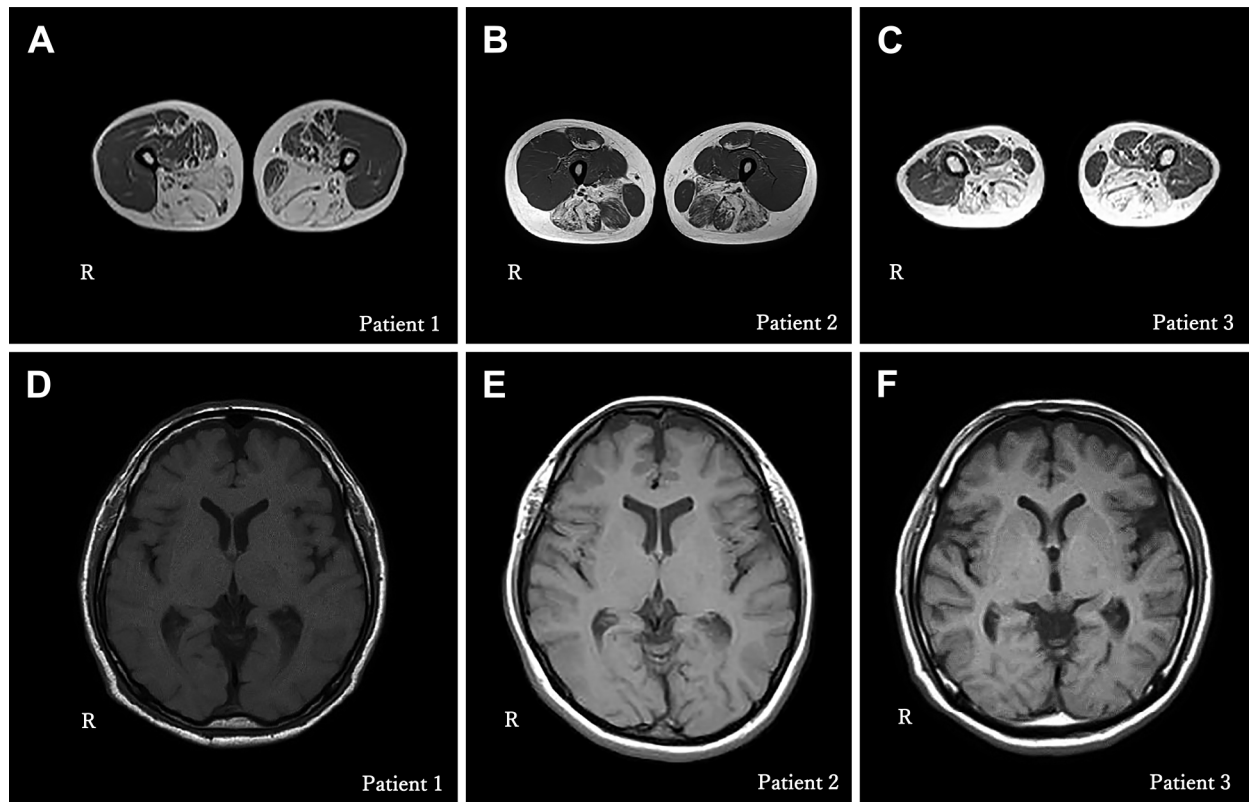


Fig. 2 Muscle and brain MR images in three patients.

(A, B, and C) T₁-weighted, cross-sectional MR images in three patients. Images were acquired at the middle of the thigh level. (D, E, and F) T₁-weighted, cross-sectional brain MRI images in three patients. R, right.

色で軽度の大小不同があり内在核線維が散見された。免疫染色で α -Dystroglycan (α -DG) の染色性が軽度低下していた (Fig. 3) がジストロフィン染色は正常だった。ウエスタンブロット解析では、 α -DG の糖鎖に対する抗体でバンドの

intensity が低下しており、 α -DG のコア部分に対する抗体で 156 kDa のバンドの他に 90 kDa の短いバンドも認め α -DG の糖鎖異常が示唆された。

次世代シーケンサーにより筋ジストロフィーで既知の 61

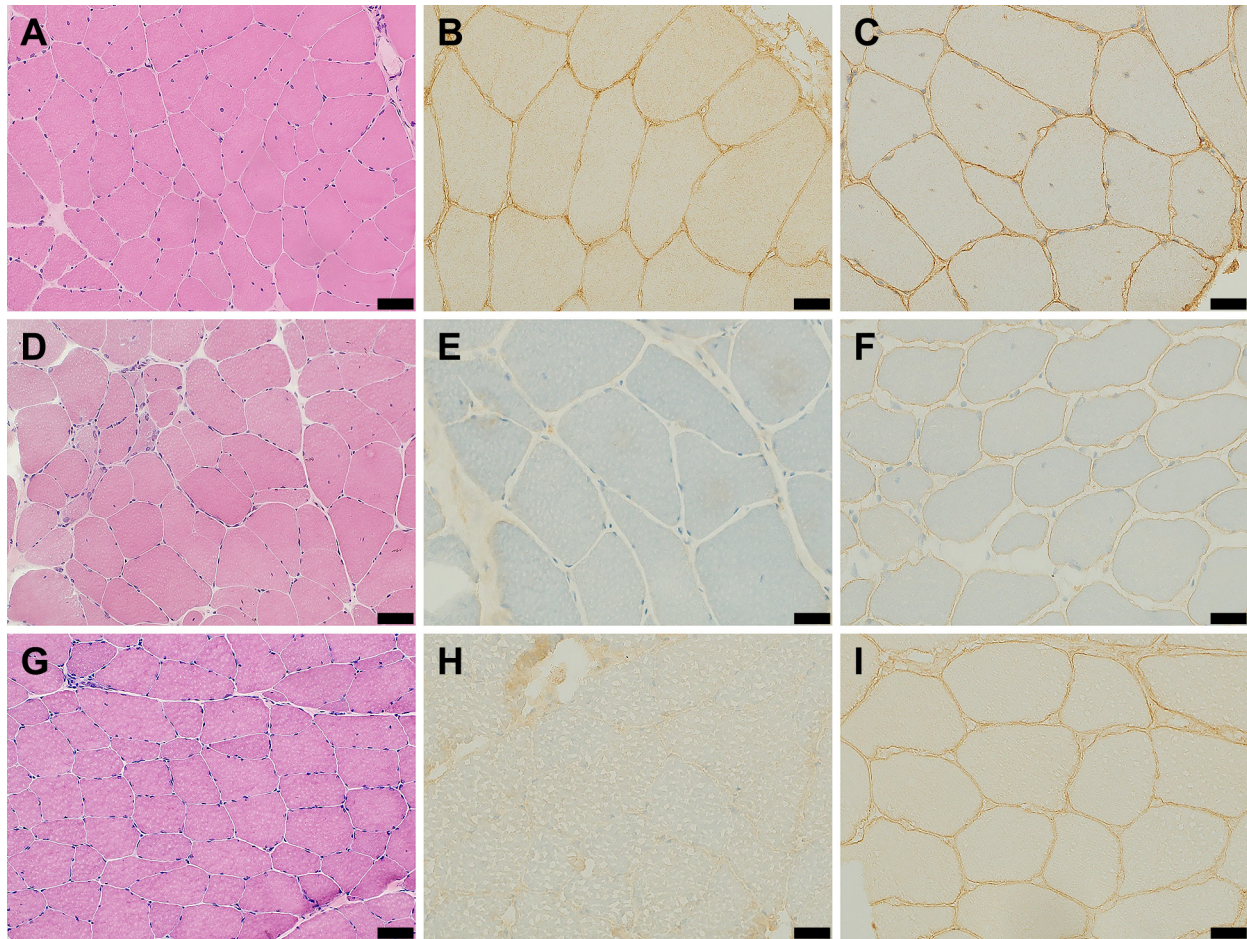


Fig. 3 Muscle biopsy.

Muscle biopsy from patient 1 (A and B), patient 2 (D and E), patient 3 (G and H), and control (C, F, and I). The H&E staining of the patients (A, D, and G) display myopathic feature (increased internalized nuclei and increased variation of muscle fiber diameter). Staining, using α -dystroglycan glycosylation-specific antibody from the patient (B, E, and H) demonstrates slightly loss of glycosylation compared to the control (C, F, and I), respectively. Bar is 20 μ m. α -DG, alpha-dystroglycan, Dys, Dystrophin.

遺伝子について解析し、*POMT2* 遺伝子にホモ接合性の変異 (c.1568A>C) を同定した。

54 歳から 58 歳まで年に 1 回程度外来で診察をしているが、知的障害の程度や筋力に明らかな変化を認めていない。

症例 2 は 42 歳の男性。主訴は歩行障害。3 歳時検診で言語の習得が遅いことを指摘された。6 歳頃の徒競走は極端に遅かった。普通科の小中学校を卒業したが、書字はひらがなのみできていた。自宅で過ごしていたが 17 歳時に授産施設に入所。同時期に拡張型心筋症と診断され、その後心不全で入院を繰り返していた。30 歳時に歩行障害の精査目的で左上腕二頭筋から筋生検され非特異的な先天性ミオパチーと診断された。33 歳時に左大腿直筋から再度筋生検 (Fig. 3) され、中等度以上の筋線維大小不同と少数の壊死・再生繊維を認め、免疫染色により α -dystroglycanopathy と診断された。ウエスタンブロット解析でも α -DG の糖鎖に対する抗体でバンドは検出されず、 α -DG のコア部分に対する抗体で 90 kDa の短いバンドのみを認め α -DG の糖鎖異常が示唆された。筋ジストロ

フィーにおける既知の 61 遺伝子について次世代シーケンサーにて解析が行われ、*POMT2* 遺伝子のホモ接合性の変異 (c.1568A>C) が同定された。同時期に IQ 42 と中等度の知的障害が指摘されているが具体的な内容は不明。41 歳時に転倒し第 3 腰椎圧迫骨折を受傷。その後から自力歩行できなくなった。42 歳時に心肺機能の評価目的で当院へ紹介受診。

一般身体所見に特記事項無し。神経学的に意識清明で見当識は保たれており単語の早期想起や口頭指示はできたが単語の遅延再生や 93-7 の計算、図形模写はできなかった。脳神経系に異常無く視力障害は認めなかった。運動系では四肢筋に近位筋優位の筋萎縮を認め筋緊張は低下していた。徒手筋力テストでは両上下肢の近位筋優位に 3~4/5 程度の筋力低下を認めた。深部腱反射は保たれており、病的反射は認めなかった。感覚障害や失調、および自律神経障害は認めなかった。

血液検査では CK 782 IU/l, Pro-BNP 1,027 pg/ml だった。呼吸機能検査では %VC 44.6% と低下していたが、1 秒率は 97.1% で正常だった。心電図は PQ 210 msec, QRS 120 msec

と伝導障害を認めた。胸部単純レントゲンで CTR 58.4% と心拡大を認めた。心エコー検査では左室で全周性の壁運動低下を認め、LVEF 20% と低下していた。大腿筋 MRI では両側大腿二頭筋など屈筋群や大腿内転筋などに脂肪置換と筋萎縮を認めた (Fig. 2)。右上腕二頭筋からの針筋電図検査では多相性で高振幅の運動単位を認め、動員が遅く干渉も不十分でニューロパチーに類似した所見を示していた。脳 MRI では前頭葉や側頭葉に軽度の萎縮を認めた (Fig. 2)。

症例 3 は 21 歳の女性。主訴は歩行障害。定額 6 ヶ月で処女歩行は 21 ヶ月、5 歳頃から動揺性歩行を認めた。言語の習得が遅く小学校から特別支援学校に通学した。11 歳頃から近視で眼鏡を使用していた。15 歳時に近医でおこなった左上腕二頭筋の筋生検 (Fig. 3) では中程度の type 1 fiber atrophy と筋線維の大小不同を認め、少数の壊死・再生繊維を認めた。免疫染色で α -DG の染色性が軽度低下しており、ウエスタンブロット解析でも α -DG の糖鎖に対する抗体でバンドが検出できず、 α -DG のコア部分に対する抗体で 90 kDa の短いバンドのみを認め α -DG の糖鎖異常が示唆された。特別支援学校高等部を卒業し小売店で販売の仕事に従事した。歩行障害は進行性だが 1 km ほど自力で歩行できていた。19 歳時に当科に紹介。

一般身体所見で特記事項無し。神経学的に意識清明で見当識は保たれており単語の早期想起や口頭指示、図形模写はできたが単語の遅延再生や 86-7 の計算はできなかった。脳神経系では近視以外に異常なかった。運動系では四肢筋に筋萎縮を認め筋緊張も低下していた。徒手筋力テストでは両下肢で近位筋優位に 4/5 程度の筋力低下を認めた。深部腱反射は保たれており、病的反射は認めなかった。感覚障害や失調、および自律神経障害は認めなかった。Gowers 徴候陽性で、歩行は動揺性だった。

血液検査では CK 1,301 IU/l、Pro-BNP 27 pg/ml だった。筋 MRI では大腿で両側対称性に薄筋を除いた内転筋群や大腿直筋、中間広筋、大腿二頭筋、および半腱様筋に脂肪置換を伴う萎縮を認めた (Fig. 2)。下腿も両側対称性に前脛骨筋や後脛骨筋、短腓骨筋、長趾伸筋および腓腹筋に脂肪置換と萎縮を認めた。右前脛骨筋の針筋電図検査では多相性で低振幅の運動単位を認めたが陽性鋭波や筋線維攣縮は認めなかった。呼吸機能検査では %VC 50.8% と低下していたが、1 秒率は 100% で正常だった。心電図や胸部単純レントゲンに異常なく、心エコー検査でも収縮能は保たれていた (LVEF 63%)。脳 MRI では年齢に比して前頭葉や側頭葉に軽度の脳萎縮を認めた (Fig. 2)。

21 歳時、同一家系に症例 1 と症例 2 がいることから次世代シーケンサーを用いた遺伝子解析を行い、*POMT2* 遺伝子にヘテロ接合性の変異 (c.1568A>C, c.869C>T) を同定した。19 歳から 21 歳まで年に一回程度外来で診察をしているが、知的障害の程度や筋力に明らかな変化を認めていない。

考 察

ジストロフィン糖蛋白複合体の α -Dystroglycan (α -DG) は糖鎖を介して laminin や perlecan, agrin などの基底膜の分子に結合することで神経や筋組織を正常に保つことが知られている¹⁾。*protein O-mannosyl transferase 2 (POMT2)* は *protein O-mannosyl transferase 1 (POMT1)* と複合体を形成して α -DG の主要糖鎖の O-mannosyl glycan を生合成する最初のステップで働く糖転移酵素であり、その遺伝子変異は α -DG の糖鎖修飾異常 (α -dystroglycanopathy) の原因となっている²⁾。 α -dystroglycanopathy (α -DGP) の臨床病型は、福山型先天性筋ジストロフィーや筋-眼-脳病 (muscle-eye-brain disease, 以下 MEB と略記)、Walker-Warburg 症候群 (WWS) などが知られているが、いずれも先天性筋ジストロフィーと脳奇形、眼球異常を生じる疾患である³⁾。WWS の原因として 2002 年に *POMT1* 遺伝子変異が同定され 2005 年に *POMT2* 遺伝子変異が同定された³⁾が、両遺伝子変異では重症の WWS 例や MEB 例から軽症の LGMD 例までの病型が報告されている⁴⁾。*POMT2* 遺伝子変異による LGMD は常染色体性劣性遺伝であり旧分類では LGMD2N⁵⁾ だったが、2017 年に European Neuromuscular Centre (ENMC) の会議で LGMDR14 という新分類が提唱された。

われわれは家系内に 3 名の LGMDR14 症例を認めた。VI 世代にはもう 2 名の歩行障害を有する例がおり類症の可能性はあるが詳細は不明で診察もできていない。また VI 世代のみに類症がいるが上の世代での患者については不明である。症例 1 や症例 2 の父、および症例 3 の母は本家系と同郷の出身だが血縁関係については明らかではない。さらに詳細な家系内調査が必要と考えられる。

われわれの症例で認めた遺伝子変異 (c.1568A>C) は未報告のバリエーションであるが、American College Medical Genetics (ACMG) guideline 2015⁶⁾を用いて likely pathogenic と判定した。

POMT2 遺伝子変異による LGMD は筋力低下が軽度でも知的障害や脳 MRI で異常所見を認めることが報告されている。われわれの症例 (Table 1) では全例で知的障害を、症例 2 と症例 3 で脳 MRI の異常所見を認めている。検索できた 17 例の既報告^{4) 5) 7) ~ 10)} (Table 2) では認知機能検査をした 16 例中 11 例で障害を認め、脳 MRI を撮影した 14 例中 6 例で脳室の拡大や前頭葉の萎縮、大脳白質形成不全といった異常を認めている。脳波や脳血流シンチによる評価および脳 MRI 所見の経年的変化については未実施で、今後の課題と考えられる。

心機能については症例 2 で拡張型心筋症による心不全を認めた。既報告では 15 例で心電図や心エコーが検査され 7 例で異常を認めており、心電図では脚ブロックや徐脈など、心エコーでは拡張型心筋症や心臓弁膜症、LVEF の低下などを認めている。

呼吸機能は症例 2 と症例 3 で %VC の低下を認めた。既報告では 8 例で呼吸機能が検査され 7 例で Force vital capacity (FVC) が低下している。

目の異常については症例 1 では網膜色素変性症を症例 2 で

Table 1 Characteristics of our patients with limb girdle muscular dystrophy 14 (LGMDR14).

	Patient 1	Patient 2	Patient 3
Gender/age (year)	Man/56	Man/42	Woman/21
Age at onset (year)	6	6	5
Mental retardation	yes	yes	yes
Brain MRI	Normal	Atrophy	Atrophy
Cardiac evaluation	Normal	LVEF = 44.6% Dilated cardiomyopathy	Normal
%VC (%)	91.2	44.6	50.8
CK (IU/l)	747	782	1,301
Eyes	Retinal degeneration	Normal	Myopia
<i>POMT2</i> Mutation	Homozygote c.1568A>C	Homozygote c.1568A>C	c.869C>T c.1568A>C

LVEF = left ventricular ejection fraction.

Table 2 Characteristics of 17 patients with limb girdle muscular dystrophy 14 (LGMDR14).

	Case 1 ⁴⁾	Case 2 ⁵⁾	Case 3* ⁷⁾	Case 4* ⁷⁾	Case 5 ⁷⁾	Case 6 ⁷⁾	Case 7 ⁷⁾	Case 8 ⁷⁾	
Gender/age	Not indicated	female/5	female/25	male/20	male/51	male/52	male/54	male/41	
Age at onset (year)	1.5	1.2	2	5	4	8	Neonatal	2.5	
Mental retardation	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Not studied	
Brain MRI	Not studied	Normal	Atrophy	Normal	Normal	Post stroke	Atrophy	Not studied	
Cardiac evaluation	RBBB	Normal	VPC	Abnormal	Normal	Normal	LVEF = 50%	Normal	
FVC (%)	Not studied	Not studied	Not studied	Not studied	76	51	Not studied	76	
CK(U/l)	1,900	3,350	1,590	5,410	4,201	398	585	2,762	
Eyes	myopia	Normal	Not indicated	Not indicated	Not indicated	Not indicated	Not indicated	Not indicated	
Calf hypertrophy	No	Yes	No	No	No	No	No	No	
Mutation	c.551C>T	Homozygote c.551C>T	Homozygote c.713G>T	Homozygote c.713G>T	c.796G>A c.1997A>G	c.1031C>T c.1762C>T	c.1238G>C c.1496A>G	c.1030A>C c.1261C>T	
	Case 9 ⁶⁾	Case 10 ⁷⁾	Case 11** ⁷⁾	Case 12** ⁷⁾	Case 13 ⁷⁾	Case 14 ⁷⁾	Case 15 ⁸⁾	Case 16 ⁹⁾	Case 17 ¹⁰⁾
female/18	female/18	male/33	male/29	female/63	female/32	male/4	female/18	male/10	
Neonatal	Neonatal	4	2	55	25	Neonatal	16	1.5 years	
No	Yes	No	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	
Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Not studied	Normal	Normal	Abnormal	
Dilated cardiomyopathy, LVEF = 45%	Normal	Non-specific repolarization abnormalities	Not studied	LVEF = 65% Mild tricuspid insufficiency	Normal	Normal	Mild mitral and tricuspid valve deficiency	Not studied	
72	44	72	Not studied	83	56	Not studied	Not studied	Not studied	
2,640	2,000	7,546	5,086	3,000	3,120	>1,000	1,600	>7,000	
Not indicated	Not indicated	Not indicated	Not indicated	Not indicated	Not indicated	Normal	Not indicated	Not indicated	
No	No	No	No	No	No	Yes	No	No	
c.1997A>G c.406T>C	c.306C>A c.816+1G>A	c.1462C>T c.1792_1793insG	c.1462C>T c.1792_1793insG	c.557G>A c.1637A>C	c.878T>A c.1654-5T>G	Homozygote c.604T>G	c.786G>A c.1517C>T	c.215G>A c.713G>T	

* and ** siblings; RBBB = Right bundle branch block; VPC = ventricular premature contraction; LVEF = left ventricular ejection fraction.

は近視を認めたが、既報告では case 1 の近視のみが報告されている。網膜色素変性症や近視は MEB の眼所見として報告されており ⁴⁾ 網膜に *POMT2* 蛋白の発現が示されている ¹¹⁾ こ

とからも *POMT2* 遺伝子変異が関与していると考えられ、LGMDR14 の診断に有用な可能性が考えられる。腓腹部肥大を認めたのは症例 1 のみだったが、既報告では

case 2 と case 15 でも腓腹部肥大を認めており、ジストロフィン異常症などとの鑑別が必用な例がいると考えられる。

筋萎縮の分布は全症例で大腿屈筋群に強く既報告と一致するが、症例 3 では下腿筋にも脂肪置換を伴う筋萎縮を認めた。また徒手筋力テストでは症例 2 のみで上肢の筋力低下を認めた。

3 症例は共通の *POMT2* 遺伝子変異 (c.1586A>C) を有しており、主訴は歩行障害で発症年齢は 5~6 歳、知的障害を有するなど類似した所見もあるが、知的障害の程度や筋力低下の分布、心機能障害や、肺機能障害、眼症状の有無、および針筋電図所見など不均一な所見もある。 α -DGP の原因となる *FKRP* 遺伝子異常では同一のバリエーションを homo で有する例でも臨床症状が異なることが知られており¹²⁾、*POMT2* 遺伝子異常でも類似している可能性が考えられる。また、異なった *POMT2* 遺伝子変異 (c.869C>T) が症状の不均一な原因となっている可能性も考えられる。

謝辞：本研究の一部は、国立精神・神経医療研究センター精神・神経疾患研究開発費（2-5, 29-4）の支援を受けたものである。

本報告の要旨は第 227 回日本神経学会九州地方会で発表し、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

- Ohtsuka Y, Kanagawa M, Yu CC, et al. Fukutin is prerequisite to ameliorate muscular dystrophic phenotype by myofiber-selective LARGE expression. *Sci Rep* 2015;5:1-6.
- Manya H, Chiba A, Yosjida A, et al. Demonstration of mammalian protein O-mannosyltransferase activity: coexpression of POMT1 and POMT2 required for enzymatic activity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:500-505.
- Reeuwijk JV, Janssen M, Elzen C, et al. *POMT2* mutation cause α -dystroglycan hypoglycosylation and Walker-Warburg syndrome. *H Med Genet* 2005;42:907-912.
- Godfrey C, Clement E, Mein R, et al. Refining genotype-phenotype correlations in muscular dystrophies with defective glycosylation of dystroglycan. *Brain* 2007;130:2725-2735.
- Biaccheri R, Falace A, Tessa A, et al. *POMT2* gene mutation in limb-girdle muscular dystrophy with inflammatory changes. *Biochem Biophys Res Commun* 2007;363:1033-1037.
- Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and Guidelines for the Interpretation of Sequence Variants: A Joint Consensus Recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med* 2015;17:405-424.
- Østergaard ST, Johnson K, Stojkovic T, et al. Limb girdle muscular dystrophy due to mutations in *POMT2*. *J Neurosurg Psychiatry* 2018;89:506-512.
- Murakami T, Hayashi Y, Ogawa M, et al. A novel *POMT2* mutation causes mild congenital muscular dystrophy with normal brain MRI. *Brain Dev* 2009;31:465-468.
- Saredi S, Gibertini S, Ardisson A, et al. A fourth case of *POMT2*-related limb girdle muscle dystrophy with mild reduction of α -dystroglycan glycosylation. *Eur J Paediatr Neurol* 2014;18:404-408.
- Hafner P, Bonati U, Fischmann A, et al. Skeletal muscle MRI of the lower limbs in congenital muscular dystrophy patients with novel *POMT1* and *POMT2* mutations. *Neuromuscl Disord* 2014;24:321-324.
- Uribe ML, Haro C, Ventero MP, et al. Expression pattern in retinal photoreceptors of POMGnT1, a protein involved muscle-eye-brain disease. *Mol Vis* 2016;22:658-673.
- Schwartz M, Hertz HM, Sveen ML, et al. LGMD2I presenting with a characteristic Duchenne or Becker muscular dystrophy phenotype. *Neurology* 2005;64:1635-1637.

Abstract

A Japanese family with *POMT2*-related limb girdle muscular dystrophy

Yuki Tomita, M.D.¹⁾, Nemu Matusya, M.D.¹⁾, Tomoko Narita, M.D.¹⁾,
Yoshihiko Saito, M.D., Ph.D.²⁾, Ichizo Nishino, M.D., Ph.D.²⁾ and Takayasu Fukudome, M.D.¹⁾

¹⁾ Department of Neurology, National Hospital Organization Nagasaki Kawatana Medical Center

²⁾ Department of Neuromuscular Research, National Institute of Neuroscience, National Center of Neurology and Psychiatry

Mutations in the gene encoding the protein O-mannosyl-transferase 2 (*POMT2*) are known to cause autosomal recessive limb girdle muscular dystrophy type 14 (LGMDR14). No Japanese patient with LGMDR14 has been reported previously. Here, we report three patients with LGMDR14 in one family. The first and second patients harbored a novel homozygous mutation of c.1568A>G, while the third harbored a compound heterozygous mutation of c.1568A>G and c.869C>T. The novel c.1568A>G mutation is classified as likely pathogenic by the guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics. Similar to previous cases, all three patients presented difficulty walking and cognitive impairment, and the hamstring muscles were severely affected. Although eye abnormality has only been reported in one previous case, two our patients showed eye abnormalities. As *POMT2* enzymatic activity has been demonstrated in the mammalian retina, an eye abnormality may represent a phenotype associated with *POMT2* mutation.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2021;61:378-384)

Key words: LGMDR14, *POMT2* gene, α -dystroglycanopathy, familial onset, eye abnormality
