

論 文 要 旨

**Clinical and molecular genetical assessment of a
chorea-acanthocytosis pedigree**

有棘赤血球舞踏病家系における
臨床および分子遺伝学的評価について

市場 美緒

【序論および目的】

有棘赤血球舞踏病 (Chorea-acanthocytosis; ChAc) は一般的に常染色体劣性遺伝を呈する稀な神経変性疾患である。神経変性は主に線条体に発生し、舞踏運動とともに末梢血の有棘赤血球症を呈し、*VPS13A* 遺伝子が原因遺伝子であることが分かっている。また、幻覚、妄想、抑うつ、認知症症状など多彩な精神症状や、てんかん、末梢神経障害、筋症状、自咬症も高頻度に認められる。本疾患について症例報告は散見されるが臨床経過を追った報告はなく、また常染色体優性遺伝形式をとる家系列の報告も存在し、臨床経過や遺伝様式については明らかでない点が多い。今回、私は *VPS13A* の病因変異保因者に ChAc 部分症状を有する家系を見出し、この家系を用いて、ChAc 患者である発端者について臨床経過を追い、発端者と変異保因者に対して詳細な臨床評価と分子遺伝学的研究を行なった。

【材料および方法】

ChAc 患者 (発端者) とその家系構成員の臨床症状について詳細に評価し、患者においては3年以上の経過を追った。更に *VPS13A* 遺伝子をはじめとして、神経有棘赤血球症や他の神経変性疾患の原因遺伝子の解析を行った。(尚、本研究は鹿児島大学医学部遺伝子解析研究倫理委員会の承認を得た。受付番号 52, 81、承認平成 14 年 12 月 2 日、計画変更平成 18 年 2 月 20 日)

【結 果】

発端者 37 歳女性は、*VPS13A* 遺伝子にホモ接合性ナンセンス変異 (3889C> T、R1297X) を有していた。当初、情動不安定、妄想気分、強迫症状など多彩な精神症状を認めていたが、神経心理学的検査では前頭葉機能障害像が認められ、進行性に frontosubcortical

dementia の病像を呈した。また、てんかん、筋緊張低下、四肢・軀幹・口腔の舞踏運動などの神経症状もみられ、不随意運動の進行に伴い誤嚥や自咬症なども認められた。画像検査においては、頭部 MRI にて進行性に尾状核頭部の萎縮と白質病変を認め、脳血流 SPECT では大脳基底核から前頭葉へと血流低下領域が拡大していく経過が明らかとなった。

さらに、患者以外の家系構成員 8 名中 5 名は 3889C>T 変異をヘテロ接合性に有しており、そのうちの 4 名に ChAc の部分症状を認めた。これら 4 名に認められた部分症状は、不随意運動、有棘赤血球症、精神症状など様々であり、また重症度においても個人差が認められた。この家系において、線条体の神経変性を伴う他の遺伝性疾患の原因遺伝子の多型解析を行ったが、ChAc の部分症状の発現との間に有意な関係は認められなかった。

【結論及び考察】

神経病理学的に線条体の変性を主座とする遺伝性神経変性疾患の代表疾患のひとつであるハンチントン病においては前頭葉機能障害よりも記憶障害が前景に立つことが多いといわれている。しかし、発端者 ChAc 症例の 3 年以上にわたる臨床症状の経過を追ったところ、進行性の frontosubcortical dementia の典型的病像を呈した。今回、脳画像所見において ChAc では病変が線条体から前頭葉へと経時的に拡大し、臨床症状において、進行性に前頭葉症状が主体となることが明らかになった。

ChAc は劣性遺伝病であるが、本家系においてはヘテロ接合性に *VPS13A* 遺伝子の変異を持つ保因者にも ChAc の部分症状が生じており、その症状や重症度には個人差が認められた。遺伝子変異が同じであるにもかかわらず、その保因者における臨床表現型が様々であることから、病態発現に関わる修飾遺伝子をはじめとした修飾因子が存在する可能性がある。遺伝性線条体変性疾患の原因遺伝子が修飾遺伝子として作用する可能性を考え遺伝子多型解析を行なったが、既知の遺伝性線条体変性疾患の原因遺伝子上の多型と保因者の臨床表現型との間には有意な連鎖は認められなかった。今回の解析においては修飾因子を特定するに至らなかったが、ChAc の病態に病因遺伝子のみならず未知の修飾因子が関与する可能性は高く、今後も更に家系症例を蓄積し解析を行う必要があると考えられた。

(Journal of the Neurological Sciences in press)

論文審査の要旨

報告番号	総研第 21 号		学位申請者	市場 美緒
審査委員	主査	熊本 一朗	学位	博士 (医学・歯学・学術)
	副査	出雲 周二	副査	丸山 征郎
	副査	有村 公良	副査	橋口 照人

欧文タイトル Clinical and molecular genetical assessment of a chorea-acanthocytosis pedigree
 和文タイトル 有棘赤血球舞踏病家系における臨床および分子遺伝学的評価について
 公表 (予定) 学術誌 (誌名・巻・頁・発行年月) Journal of the Neurological Sciences in press

有棘赤血球舞踏病 (Chorea-acanthocytosis; ChAc) は一般的に常染色体劣性遺伝を呈する稀な神経変性疾患である。神経変性は主に線条体に発生し、舞踏運動と有棘赤血球症を認め、*VPS13A* 遺伝子が原因遺伝子と分かっている。また、多彩な精神症状や、てんかん、末梢神経障害、ミオパチーも高頻度に認められている。本疾患についての症例報告は散見されるが臨床経過を追った報告はなく、臨床経過や遺伝様式については不明な点が多い。今回、学位申請者は *VPS13A* の病因変異保因者に ChAc 部分症状を有する家系を見出し、この家系において、ChAc 患者である発端者の臨床経過を追い、発端者と変異保因者に対して詳細な臨床評価と分子遺伝学的研究を行なった。その結果、本研究で以下の知見が明らかにされた。

- 1 発端者の画像解析においては、尾状核頭部から前頭葉へと病変の経時的拡大が明らかになった。
- 2 脳血流 SPECT は早期から病像を反映し、診断に有用であることが示された。
- 3 発端者の神経心理学的検査においては、総合知能が軽度の認知症レベルで維持されているにもかかわらず、前頭葉機能 (遂行機能) の極端な低下が認められた。
- 4 画像解析における病変の経時的変化は、神経心理学的検査で認められた機能障害と相関しており、臨床症状も含めた経過からは frontosubcortical dementia の精神症状を認めた。
- 5 ChAc は常染色体劣性遺伝形式を呈すると報告されてきたが、本家系においてはヘテロ接合性に遺伝子変異を有する保因者においても ChAc の部分症状が認められ、またその表現型は様々であった。
- 6 本家系において、*VPS13A*、*TBP*、*JPH3*、*HD* 遺伝子内の triplet repeat と *XK* 遺伝子の解析を行ったが、表現型との連鎖は認められなかった。

発端者の3年以上にわたる臨床症状の経過を通して、ChAc は進行性の frontosubcortical dementia の典型的病像を呈することが明らかとなった。脳画像解析により ChAc の病変が線条体から前頭葉へと経時的に拡大することを証明し、その病変の拡大が神経心理学的検査や臨床症状と合致していたことは興味深く、さらに脳血流 SPECT が神経心理学的検査所見を鋭敏に反映していたことが示されたことは意義深い。また、遺伝形式についても従来常染色体劣性遺伝病と考えられていたが、ヘテロ接合性に *VPS13A* 遺伝子の変異を持つ保因者にも ChAc の部分症状が生じていることに着目し、その症状について詳細な報告がなされたことは興味深く、病態発現に関わる修飾因子の存在を示唆するものであった。本研究は世界で初めて ChAc の神経心理学的評価と脳画像変化の相関を経時的に解析し、変異保因者の解析から修飾因子の存在の可能性を示したものである。以上より本研究は、ChAc の病態解明の足がかりとなるものであり、学位論文として十分な価値を有するものと判定した。

最終試験の結果の要旨

報告番号	総研第 21 号	学位申請者	市場 美緒
審査委員	主査	熊本 一朗	学位
	副査	出雲 周二	副査
	副査	有村 公良	副査
			博士 (医学・歯学・学術)
			丸山 征郎
			橋口 照人

主査および副査の5名は、平成19年9月3日、学位申請者 市場美緒 君に面接し、学位申請論文の内容について説明を求めると共に、関連事項について試問を行った。具体的には、以下のような質疑応答がなされ、いずれについても満足すべき回答を得ることができた。

質問1) ヘテロ接合性に変異を有す者の表現型の多型性には、環境因子や性別などは関係していないか。

(回答) ヘテロ接合性に変異を有する女性でも、無症状な者と精神神経症状を認める者が存在したことから、性別と表現型の関連はないと考える。環境因子については、同胞であるため成育環境には大差がないと思われるが、成人以降の環境については表現型との関連が必ずしも否定はできない。

質問2) SPECTで脳血流低下が初期に出現したのは、赤血球の形態異常が関係して血流が悪いという可能性はないか。

(回答) 現段階では、赤血球の形態異常よりも、神経変性に関連した機能低下を反映して脳血流が低下したと考えている。

質問3) 前頭葉機能検査について詳しく説明をしてください。

(回答) Stroop testは、「赤」「青」「白」という文字が、ランダムに赤色、青色、白色で印刷されたものを使って行なう。最初は文字の通りに読む時間を計測し、2度目は印刷された色を順に言うのに要した時間を計る。Trail making testはランダムに配置された数字や文字を順に線で結んでいき要した時間を計る。1回目は数字だけで、2回目は数字と平仮名を交互に順番に結んでいく。

質問4) 前頭葉の障害は、原発性の障害か二次性の障害か。

(回答) 前頭葉と大脳基底核は密に繊維連絡をしているため、尾状核の神経細胞の変性脱落により前頭葉機能障害が出現した可能性を考えているが、最近では前頭葉の神経細胞障害も報告されており、原発性と二次性の両方の障害が生じていると考える。

質問5) 発端者では舞踏運動から出現し、ヘテロ接合性のキャリアでは精神症状が先行した原因についての考察をしてください。

(回答) 発端者の舞踏運動は尾状核の神経変性に基づく症状と考えるが、保因者における精神症状の出現は前頭葉の障害によると考えられる。つまりChAcでは前頭葉の障害が必ずしも二次性に起きているわけではなく、原発性に障害され部分症状として出現しうると考える。

質問6) MMSEやWAIS-Rでは得点の低下は目立たなかったということだが、側頭葉内側海馬の形態はどのようになっているか。

(回答) 海馬領域には明らかな萎縮は認められなかった。

最終試験の結果の要旨

質問7) frontosubcortical dementiaの回路について説明してください。

(回答) 前頭葉と大脳基底核を結ぶ神経回路には、Lateral orbitofrontal circuit、Dorsolateral prefrontal circuit、Anterior cingulate circuitなどがある。特にLateral orbitofrontal circuitの障害では、強迫性障害などの精神疾患との関連が報告されている。そのためChAcでは、尾状核が変性脱落を起こすことにより、前頭葉機能が落ちたような症状が出現しているものと考えられる。

質問8) ホモ接合性に遺伝子異常を認めた場合は、すべての症候を認めるのか。

(回答) 発端者においてはChAcの典型的な症候はすべて認めていた。また、今までに経験した症例においても、最終的にはすべての症候が認められていたことから、ホモ接合性に遺伝子異常を認める症例においては症候がそろそろものと考えられる。

質問9) ChAcの症状を有するにも関わらず、ヘテロ接合性の遺伝子異常であることを明言するには、複合ヘテロ接合体ではないことを証明する必要があると思われるがどのように証明したか。

(回答) *VPS13A*のcDNAにおいては、全て直接塩基配列決定法を用いて他に変異がないことを確認した。また本家系において、*VPS13A*遺伝子内と近傍に存在するマイクロサテライトマーカーやSNPを調べ、ハプロタイピングを行い、近傍に欠失が存在しないことを確認した。

質問10) nonsense mutationによる変異mRNAの宿主細胞への影響はどのように考えるか。

(回答) Nonsense-mediated mRNA decayにより、異常なmRNAは分解されていると考える。またChAcの病因となる遺伝子変異の報告は*VPS13A*遺伝子の5'末端から3'末端に幅広く分布しており、それぞれで表現型との間に関連はなかった。

質問11) *VPS13A*のcDNAを、白血球から抽出したRNAを用いて作成していますが、白血球における*VPS13A* mRNAの発現量はどの程度か。

(回答) cDNAを作成するのに十分量発現している。蛋白質としての機能を持つレベルの発現量であるかは不明である。

質問12) exon69のGAT repeatの伸長によるChAcの発症例の報告はあるか。

(回答) ChAcおよび他の精神神経疾患について検索したが、その報告はなかった。

質問13) ChAcモデルマウスでは年をとると有棘赤血球が増えるが、ヒトでも神経症状の進行と合わせて有棘赤血球は増えてくるのか。

(回答) 発端者の三年余りの経過においては、有棘赤血球は20%前後で推移し有意な増加は認められなかったが、一般的には神経症状の進行に合わせて有棘赤血球は増加すると言われている。

質問14) この病気の頻度はどれくらいか。

(回答) 国内において症例として報告されているものが約100例、未報告を考慮して国内に約1000例は存在する疾患と考える。

質問15) その後の発端者の画像や臨床症状の推移について説明してください。

(回答) 嚥下障害の進行によって痩せ、ミオパチーの進行により寝たきりに近い状態となっている。構音障害が進行し発声も十分にできず、意思疎通も困難な状態となっている。画像解析では、尾状核と前頭側頭葉の萎縮の進行を認め、血流低下も進行している。

質問16) 舌の不随意運動で嚥下障害をきたしているのではないか。

(回答) 舌の不随意運動による嚥下障害も認められるが、発端者においてはマウスピースを装着することで、不随意運動が減少した。また、マウスピース装着時の嚥下造影においても気管への造影剤流入を認め、舌の不随意運動以外の要素による嚥下障害も存在すると考えられた。

以上の結果から、5名の審査委員は申請者が大学院博士課程修了者としての学力・識見を有しているものと認め、博士(医学)の学位を与えるに足る資格を有するものと認定した。