

前頭側頭葉変性症 (FTLD) に属する新規 4 リピートタウオパチー：

3 剖検例におけるその臨床病理と生化学的所見

研究分担者 高橋均¹⁾

研究協力者 付 永娟¹⁾、西平 靖¹⁾、黒田重利³⁾、谷 卓⁴⁾、小池亮子⁴⁾、豊島靖子¹⁾、
柿田明美^{1,2)}、宮下哲典²⁾、桑野良三²⁾、小野寺理²⁾、池内 健²⁾

1) 新潟大学脳研究所 病理学分野, 2) 同 生命科学リソース研究センター
3) 慈圭病院, 4) 西新潟中央病院神経内科

研究要旨

臨床病理学的に FTLD、パーキンソニズムおよび運動ニューロン病を呈する特異な 4 リピートタウオパチー 3 例を対象に、組織学的、免疫組織化学的、超微形態学的に観察し、さらに生化学的イムノブロット解析を行った。その結果、これら 3 例は肉眼的に前頭側頭葉萎縮を呈しており、運動神経系（上位優位）および基底核に明らかな神経細胞脱落とグリオシスを認めた。神経細胞及びグリア細胞胞体内に AT-8・RD4 陽性、RD3 陰性の線維性凝集体が多数かつ広範に認められた。また、グリア細胞胞体内[アストロサイト]の封入体は 4 リピートタウオパチーである CBD の astrocytic plaque や PSP の tufted astrocyte の形態とは異なっていた。生化学的には脳に蓄積しているタウは 4 リピートタウであることが示され、それぞれ CBD および PSP に特有の 37 kDa および 33 kDa の低分子タウ断片が検出された。一方、タウに遺伝子異常はなかった。これまで、このような臨床病理、生化学的所見を呈したタウオパチーの報告は認められず、ここに示す 3 例の病態は、孤発性 FTLD に関連する新たな孤発性 4 リピートタウオパチーと考えられた。

A. 研究目的

タウは前頭側頭葉変性症（以下 FTLD）に分類されているいくつかの神経変性疾患の病的タンパクであり、その中でも、皮質基底核変性症（以下 CBD）、進行性核上性麻痺（以下 PSP）が 4 リピートタウオパチーの代表格としてよく知られている。パーキンソニズムは CBD と PSP の主な臨床症状である。我々は、FTLD、パーキンソニズムおよび運動ニューロン病を呈する特異な 4 リピートタウオパチーの 3 例を経験した。本報告の目的は、既にその臨床病理の論文報告のある 2 例を含む、3 例について、さらなる検討を加え、これら 3 例に認められた病態が新規の神経疾患であることを確立することである。

B. 研究方法

臨床病理学的に FTLD、パーキンソニズムおよび運動ニューロン病を呈する特異な 4 リピートタウオパチー 3 例を対象に、ホルマリン固定、パラフィン包埋した脳・脊髄各部位の標本に対し、Hematoxylin-eosin、Kluver-Barera、Bodian、Gallyas-Braak 等の特殊染色および AT-8、GFAP、RD3、RD4、ubiquitin、p62、pTDP43 (pS409/410)、FUS 等免疫染色を行い、組織学的所見を観察した。Wet tissue 保存のある 2 例に対し、中心前回と脊髄前角の細胞超微細構造を観察した。また、生標本を得られた 2 例に対し、タウのイムノブロット解析およびタウ遺伝子検査を行った。



Fig 1. MRI 所見：両側中心前回を含む前頭葉、側頭葉の萎縮、側脳室・第Ⅲ脳室拡大、Sylvian fissure の開大、中脳背側部の萎縮がみられる(Fluid-attenuated inversion recovery, FLAIR)。

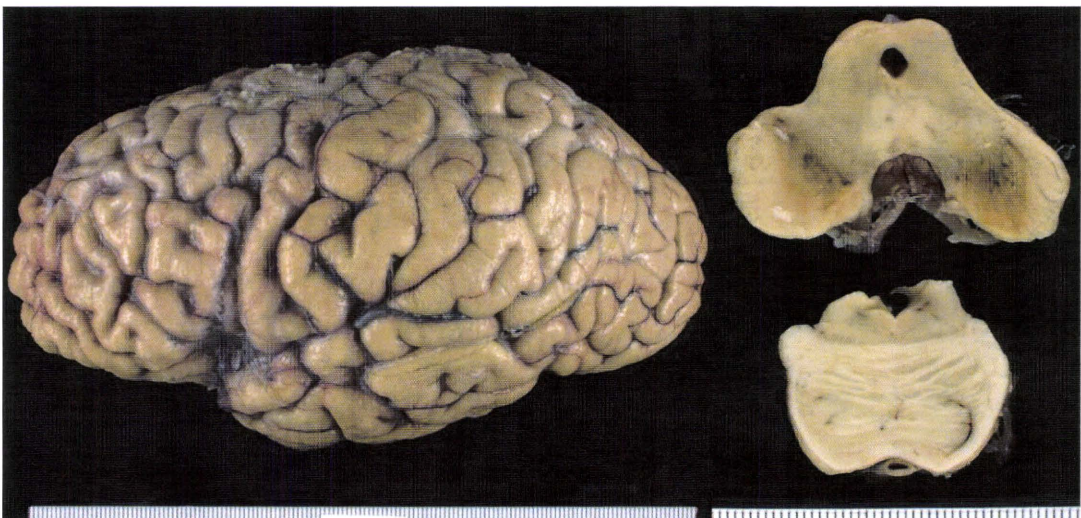


Fig 2. 肉眼所見：中心前回を含む前頭葉に著明な萎縮、中脳・橋背側部のポリウームの減少がみられる。黒質・青斑核の黒色調は比較的に保たれている。

C. 研究結果

対象は、死亡時 63 歳の男性、76 歳の女性、49 歳の男性であった。罹病期間はそれぞれ約 4 年、6 年、5.5 年である。全例においても、錐体外路（不随運動）および錐体路徴候（筋力低下、深部反射亢進、病的反射）が主要な臨床所見である。

2 例において、MRI 上、前頭側頭葉萎縮が明らかで、その 1 例には経過と共に認知症が出現していた。全例において、大脳皮質運動野および前運動野にもっとも強い神経細胞脱落を示す FTL D の所見が認められた。その程度はより軽いものの、同様の所見は基底核や黒質にも認められた。脊髄の K-B 染色像は ALS のそれによく似ており、両側側索の変性や

前角細胞の脱落と gliosis が認められた。一方、脊髄後根神経節感覚ニューロン胞体内に、少数ながら、AT8 陽性の線維性凝集体が認められました。加えて、これらの病変部位の神経細胞胞体内に NFT 様封入体が観察された。タウ免疫染色では、中枢神経系の神経細胞およびグリアを広汎に侵す 4 リピートタウオパチーの所見が得られた。アストロサイトのそれは、形態学的に CBD の astrocytic plaque や PSP の tufted astrocyte とは異なっていた。

2 例におけるタウの免疫ブロット解析の結果、脳に蓄積しているタウは 4 リピートタウであることが示された。加えて、サルコシル不溶性分画では、長期暴露によって、それぞれ CBD および PSP に

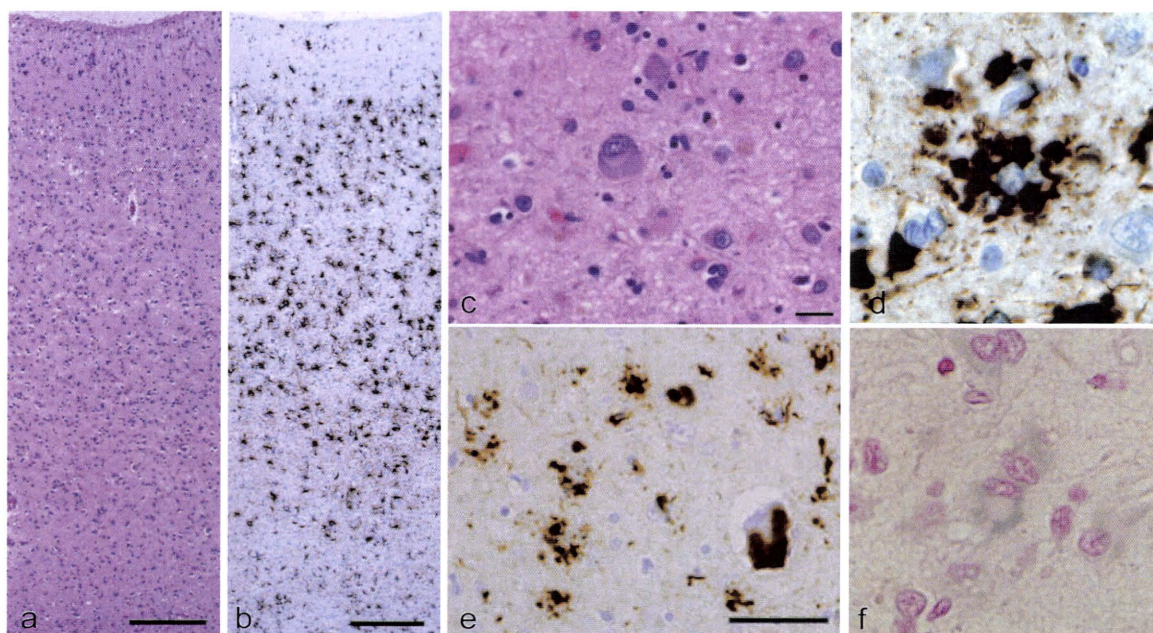


Fig 3. 組織学所見：Motor cortex に高度の神経細胞脱落とグリオシスを認め、残存した神経細胞（Betz 細胞を含む）胞体内にやや basophilic な封入体が認められ、グリア細胞胞体内のそれは独特な形態を示していた。**a, b, c, d, e, f** motor cortex ; **a, c** HE 染色 ; **b, d** AT-8 染色 ; **e** RD4 染色 ; **f** Gallyas-Braak 染色

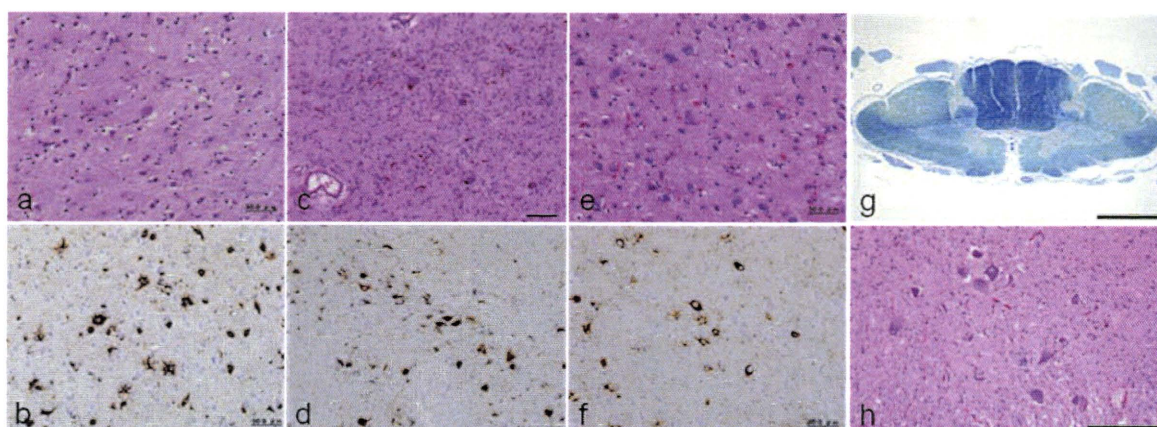


Fig 4. 組織学所見：運動野・運動前野より軽いものの、同様な所見は **a, b** putamen、**c, d** 黒質、**e, f** 扁桃体等にも認められた。脊髓の KB 像は ALS に酷似しており、両側側索の変性や前角神経細胞の脱落を認めた。**a, c, e, h** HE 染色 ; **b, d, f** AT-8 染色 ; **g** KB 染色

特有の 37 kDa および 33 kDa の低分子タウ断片が検出された。一方、タウに遺伝子異常はなかった。

D. 考察

これまで、いくつかのまれなタウオパチーの報告は散見されるが、このような臨床病理、生化学的所見を呈したタウオパチーの報告は認められなかった。

ここに示す 3 例は、全て日本人ではあるが、日本人における CBD あるいは PSP の稀なバリエーションとは考え難い。

E. 結論

今回提示した 3 例が示す病態は、FTLD、パーキンソニズム及び運動ニューロン病を特徴とする、新たな孤発性 4 リピートタウオパチーと考えられた。

F.健康危険情報

なし

G.研究発表

1.論文発表

- (1) Shibata N, Kakita A, Takahashi H, et al. Increased expression and activation of cytosolic phospholipase A₂ in the spinal cord of patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neuropathol* 119: 345-354, 2010
- (2) Okazaki K, Fu Y-J, Nishihira Y, et al. Alzheimer's disease: report of two autopsy cases with a clinical diagnosis of corticobasal degeneration. *Neuropathology* 30: 140-148, 2010
- (3) Tanji K, Kamitani T, Mori F, et al. TRIM9, a novel brain-specific E3 ubiquitin ligase, is repressed in the brain of Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Neurobiol Dis* 38: 210-218, 2010
- (4) Mori F, Tanji K, Miki Y, et al. Relationship between Bunina bodies and TDP-43 inclusions in spinal anterior horn in amyotrophic lateral sclerosis. *Neuropathol Appl Neurobiol* 36: 345-352, 2010
- (5) Fu Y-J, Nishihira Y, Kuroda S, et al. Sporadic four-repeat tauopathy with frontotemporal lobar degeneration, Parkinsonism, and motor neuron disease: a distinct clinicopathological and biochemical disease entity. *Acta Neuropathol* 120: 21-32, 2010
- (6) Tanji K, Mori F, Miura J, et al. Proteinase K-resistant α -synuclein is deposited in presynapses in human Lewy body disease and A53T α -synuclein transgenic mice. *Acta Neuropathol* 120: 145-154, 2010
- (7) Shimizu H, Yamada M, Toyoshima Y, et al. Involvement of Onuf's nucleus in Machado-Joseph disease: a morphometric and

immunohistochemical study. *Acta Neuropathol* 120: 439-448, 2010

- (8) Shimazawa M, Tanaka H, Ito Y, et al. An inducer of VGF protects cells against ER stress-induced cell death and prolongs survival in the mutant SOD1 animal models of familial ALS. *PLoS One* 5: e15307

2.学会発表

- (1) 付 永娟, 西平 靖, 黒田重利, ほか. 前頭側頭葉変性症(FTLD)に属する新規4リピートタウオパチー: 3 剖検例におけるその臨床病理と生化学的所見. 第 51 回日本神経病理学会, 東京, 2010, 4, 24
- (2) 岡崎健一, 付 永娟, 山田光則, ほか. 非典型的アルツハイマー病あるいは新たなタウオパチーの1型か?: パーキンソニズム・認知症を呈した1 剖検例. 第 51 回日本神経病理学会, 東京, 2010, 4, 24
- (3) Fu Y-J, Tan C-F, Higuchi S, et al. An autopsy case of amyotrophic lateral sclerosis showing an upper-motor predominant form with frontotemporal degeneration. XVIIth International Congress of Neuropathology, Salzburg, Austria, 11-15 September 2010
- (4) Fu Y-J, Tan C-F, Nishihira Y, et al. Pathological TDP-43 in a case of primary lateral sclerosis. VIIth International Conference on Frontotemporal Dementias, 6-8 October, Indianapolis, Ind., USA

G.知的所有権の取得状況 (予定を含む)

1.特許取得

なし

2.実用新案登録

なし

3.その他

なし

TDP-43 proteinopathy と関連するパーキンソン症候群

研究分担者 吉田眞理¹⁾

研究協力者 三室マヤ¹⁾、横井風児²⁾、長谷川成人³⁾、富山弘幸⁴⁾

1) 愛知医科大学加齢医科学研究所, 2) 総合青山病院神経内科,
3) 東京都精神医学総合研究所分子神経生物学研究チーム, 4) 順天堂大学 脳神経内科

研究要旨

TDP-43 は運動ニューロン疾患と前頭側頭葉変性症のユビキチン陽性封入体の主要構成成分として同定され、前頭側頭葉と上位・下位運動ニューロンの変性機序を解明する手がかりとして注目されている。われわれはパーキンソン症候群を呈する疾患に TDP-43 proteinopathy を認めその臨床病理像、TDP-43 proteinopathy の特徴を検討した。黒質、青斑核、尾状核などに Lewy 小体を伴わない変性像と FTLD type3 の病理像を認め、パーキンソン症候群を呈する TDP-43 proteinopathy のサブグループの存在が示唆された。

A.研究目的

Transactive-response DNA-binding protein of 43 kDa (TDP-43)は運動ニューロン疾患と前頭側頭葉変性症のユビキチン陽性封入体の主要構成成分として同定され、前頭側頭葉と上位・下位運動ニューロンの変性機序を解明する手がかりとして注目されている。昨年われわれは新しく TDP-43 proteinopathy に関連するパーキンソン症候群として注目されている Perry 症候群の剖検例を臨床病理学的に検討した。Perry 症候群はパーキンソニズム、うつ、体重減少を示し、末期には中枢性低換気を呈する致死的な常染色体優性遺伝の家族性疾患であり、本邦では坪井らにより本疾患が報告されている。今回われわれは孤発性のパーキンソン症候群の症例に TDP-43 proteinopathy を認め、Perry 症候群との類似性が疑われたので、その臨床病理像、TDP-43 proteinopathy の特徴を検討し報告する。

B.研究方法

病理学的検討は、20%中性緩衝ホルマリン固定後、パラフィン包埋 9 μm 厚の組織切片を作成し、通常の HE 染色、KB 染色、Gallyas-Braak 嗜銀染色、ユビキチン免疫染色、TDP-43 (polyclonal, Protein Tec Group, Chicago, 1:3000)免疫染色、

リン酸化 TDP-43(polyclonal, pS409/410,1:3000)免疫染色、リン酸化 α シヌクレイン免疫染色で検討した。

また凍結脳組織から TDP-43、ダイナクチン、プログラニューリン遺伝子の異常の有無を検討した。

C.研究結果

〔症例〕死亡時 74 歳女性。家族歴はない。既往歴は 65 歳時心房中隔欠損の手術、肺高血圧症を合併し、72 歳時再生不良性貧血を合併した。臨床経過は、66 歳頃から言葉数が減少し、67 歳頃より歩行や動作が緩慢、前傾姿勢となり、71 歳時パーキンソニズム（振戦、筋固縮、動作緩慢、姿勢反射障害、便秘）、軽度の認知症を認めた。L-ドーパ不応性のパーキンソニズムは徐々に進行し臥床状態となり肺炎のため死亡、全経過は 8 年だった。臨床的にはパーキンソン病ないしレヴィー小体型認知症が疑われた。

〔神経病理学的所見〕脳重 1020 g、軽度の前頭側頭葉萎縮、黒質及び青斑核の退色を認めた。組織学的には黒質にきわめて強い細胞脱落を認め、青斑核の変性、淡蒼球、視床下核、尾状核に軽度の変性を認めた。大脳皮質や扁桃核には強い細胞脱落やグリオシスはみられなかった。HE 染色では脳

幹部、扁桃核、Meynert 核に典型的なLewy小体、Lewy neuriteの像はみられず、リン酸化シヌクレイン免疫染色においても典型的なLewy小体、Lewy neuriteの形態は黒質や青斑核、迷走神経背側核には確認できなかったが、視床下部、嗅球、マイネルト核、交感神経節には少数の杆状、斑状pSN陽性構造を認めた。TDP-43、リン酸化TDP-43免疫染色では黒質、赤核、上丘、橋被蓋、延髄、尾状核、淡蒼球、視床下核、被殻、視床、内包、前頭葉皮質、脊髄などにNCI、DN、GCIなど多数の陽性構造が出現し、尾状核、被殻に核内封入体を認めたが、海馬歯状回顆粒細胞にはNCIはみられなかった。運動ニューロン系の強い変性は乏しいが脊髄前角に軽度のグリア細胞の増加とNCIを認めた。

NFTはBraak stage I、老人斑はみられず、アルツハイマー病の所見はなく、進行性核上性麻痺、大脳皮質基底核変性症、神経原線維優位型認知症などのタウオパチーの病理像はみられなかった。

以上の所見から、本例の黒質や青斑核の変性はパーキンソン病やDLBのシヌクレイノパチーによる可能性より、TDP-43の凝集・蓄積を伴うTDP-43 proteinopathyに関連していることが推測された。

凍結脳組織を用いてTDP-43とダイナクチン、プログラニューリンの遺伝子変異を検討したが、変異は陰性であった。凍結脳組織のウェスタンブロットはFTLD type3のバンドが示唆された。



図1 肉眼的所見 脳幹部の断面では黒質の高度褪色、青斑核の褪色を認める。

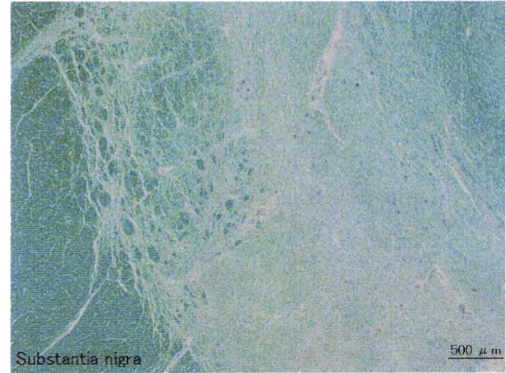


図2 黒質の高度な細胞脱落を認める。

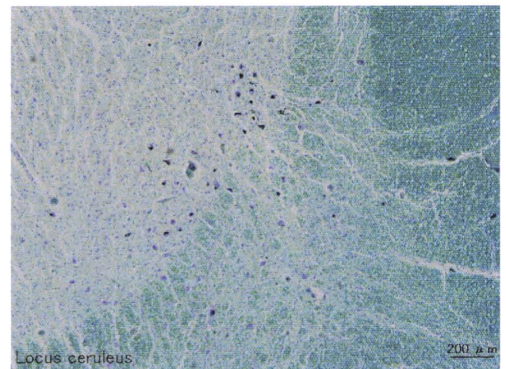


図3 青斑核の細胞脱落を認める。

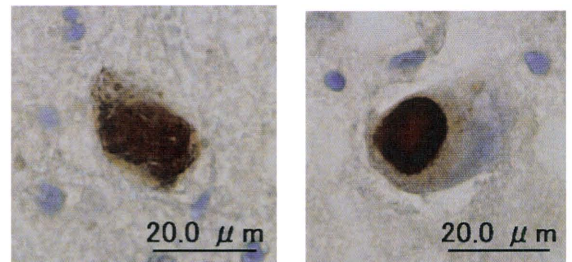


図4 リン酸化TDP-43免疫染色 黒質(左)、Edinger-Westphal核(右)の神経細胞内封入体。

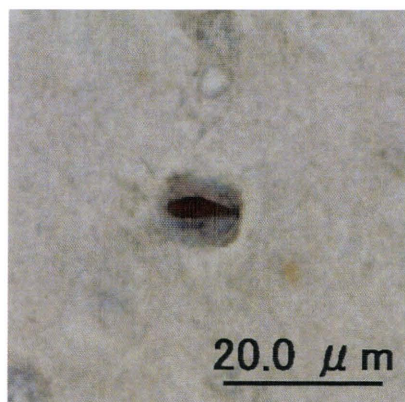


図5 尾状核のリン酸化 TDP-43 陽性核内封入体

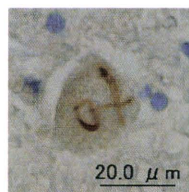
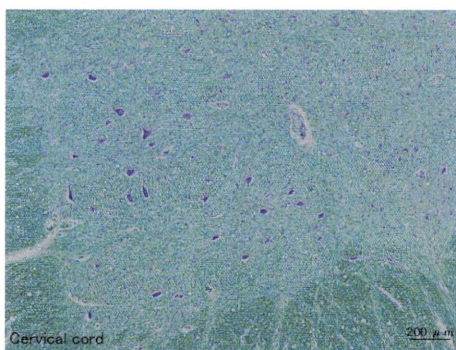
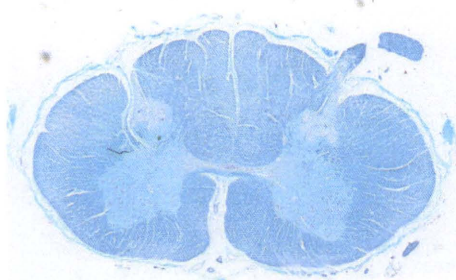


図6 脊髄の病理像

脊髄横断面（上）では錐体路変性はみられず、前角細胞（中）は比較的残存するが、少数のリン酸化 TDP-43 陽性 NCI（下）を認める。

D. 考察

本例は臨床的には自発性低下を思わせるエピソードが初期にあり、無動・固縮を主体とするドーパ不応性のパーキンソン症候群が徐々に進行した症例で、臨床的にはパーキンソン病、DLBなどが疑われた。強い自律神経障害や幻視、あるいはうつ状態などの症状は記載されていない。また家族歴にも明らかな類似症例はみられない。経過を通じて中枢性呼吸障害もなかった。

病理学的には Lewy 小体を伴わない黒質の高度な変性を認め、TDP-43 陽性封入体を黒質や脳幹部、基底核を中心に認める点で Perry 症候群との類似性がみられた。また前頭側頭葉皮質は辺縁系を含めて強い変性像を欠くこと、運動ニューロン系は中心前回皮質には変性像や TDP-43 陽性像が乏しく下位運動ニューロンの変性もきわめて軽度であることなどから、筋萎縮性側索硬化症や FTLD のグループに含めることは病変分布や程度からは適当とは言い難い。

Perry 症候群はパーキンソニズム、うつ、体重減少、中枢性低換気を呈する家族性疾患で 1975 年 Perry らにより初めて報告された。その後欧米だけでなくトルコ、日本など全世界で 7 家系以上の報告があり、本邦では 2002 年坪井らにより一家系が報告され孤発例の報告はない。2008 年に Winder らにより Perry 症候群における TDP-43 陽性封入体の出現が報告された。2009 年に Perry 症候群では *DCTN1* に code されている dynactin の CAP-Gly domain の 5 個の点変異が 8 家系で確認された。本例では明らかな家族歴はないが病理像に類似性があるため、*DCTN* の変異の有無を確認したが陰性であった。

本例では尾状核を主体に TDP-43 陽性神経細胞核内封入体の出現がみられ、FTLD の封入体分類からは type 3 に相当すると考えられた。凍結脳組織の尾状核のウェスタンブロットでも type 3 に相当するバンドが確認された。FTLD type 3 は欧米ではプログラニュリンの遺伝子変異を伴う家族性 FTLD の症例に伴うことが多い。本例でもプログラニュリンの

遺伝子変異も検討したが陰性であった。

シヌクレノパチーに関しては、本例は黒質や青斑核、迷走神経背側核、交感神経節などの主要な変性部位に HE 染色では明確な Lewy 小体、Lewy neurite を欠いている点、リン酸化シヌクレイン免疫染色でも、黒質以外の Edinger-Westphal 核や上中心核、延髄被蓋など、パーキンソン病、DLB では必ず免疫染色で陽性像を確認できる領域に典型的な陽性構造が乏しく、視床下部、嗅球、マイネルト核、交感神経節にごく少数の杆状、斑状 p SN 陽性構造を認めるのみであったことなどを考えると、単にパーキンソン病、DLB を合併しているとは考えにくい。一方黒質はシヌクレノパチーやタウオパチーだけでなく認知症を伴う ALS においても変性が強く TDP-43 proteinopathy でも黒質は脆弱性が高いと考えられる。本例のような孤発性パーキンソニズムの中に TDP-43 との関連を示すサブグループが存在している可能性もあり、今後の症例の蓄積が重要である。

E. 結論

TDP-43 proteinopathy と関連するパーキンソン症候群の臨床病理像を報告した。Lewy 小体を伴わない黒質の高度な変性を認め、TDP-43 陽性封入体を黒質や脳幹部、基底核を中心に認める点で、孤発性パーキンソニズムの中に TDP-43 との関連を示すサブグループが存在している可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Arai T, Hasegawa M, Nonaka T, Kametani F, Yamashita M, Hosokawa M, Niizato K, Tsuchiya K, Kobayashi Z, Ikeda K, Yoshida M, Onaya M, Fujishiro H, Akiyama H. Phosphorylated and cleaved TDP-43 in ALS, FTLD and other neurodegenerative disorders and in cellular models of TDP-43 proteinopathy. *Neuropathology* 2010, 30:170-181
- 2) Kobayashi Z, Tsuchiya K, Arai T, Yokota O, Yoshida M, Shimomura Y, Kondo H, Haga C, Asaoka T, Onaya M,

Ishizu H, Akiyama H, Mizusawa H. Clinicopathological characteristics of FTLD-TDP showing corticospinal tract degeneration but lacking lower motor neuron loss. *J Neurol Sci* 2010, 298:70-77

- 3) Mimuro M, Yoshida M, Miyao S, Harada T, Ishiguro K, Hashizume Y. Neuronal and glial tau pathology in early frontotemporal lobar degeneration-tau, Pick's disease subtype. *J Neurol Sci* 2010, 290:177-182

2. 学会発表

- 1) 陸雄一、後藤洋二、真野和夫、吉田眞理、三室マヤ、橋詰良夫. 長期生存した筋萎縮性側索硬化症の 1 剖検例：全経過 31 年、人工呼吸器管理 25 年.
- 2) 岩瀬環、水野友之、佐藤慎哉、小鹿幸生、三室マヤ、吉田眞理、橋詰良夫. 百歳老人の進行性核上性麻痺の一剖検例
- 3) 安井敬三、長谷川康博、柳努、前田水子、都築豊徳、三室マヤ、吉田眞理、橋詰良夫. 小字症、同語反復、転倒傾向で発症し、経過中に開眼施行を伴った、全経過 15 年の PSP.
- 4) 今井和憲、鈴木淳一郎、辻裕丈、西田卓、伊藤泰広、安田武司、吉田眞理、橋詰良夫. Anarthria で発症した前頭弁蓋部萎縮を伴う FTLD-TDP の剖検例.
- 5) 長谷川康博、新美由紀、山名知子、吉田眞理、橋詰良夫. Lewy 小体型認知症又多系統萎縮症の合併例—パーキンソン小康を主徴とした 1 剖検例.
- 6) 横井風児、吉田眞理、橋詰良夫. TDP-43 proteinopathy と関連するパーキンソン症候群の 1 剖検例.
- 7) 米山典孝、丹羽央佳、菱川望、中野智信、榊原聡子、原一洋、村上信之、木沢麻由紀、伊藤誠、三室マヤ、吉田眞理、橋詰良夫. 経過中に激しい幻覚・妄想状態を認めたパーキンソン病の一剖検例.

(以上は第 51 回日本神経病理学会総会東京 2010 年 4 月 23 日・25 日における発表)

- 8) Mari Yoshida, Maya Mimuro, Yoshio Hashizume. Neuropathological diversity of corticobasal degeneration (CBD) in 23 autopsied cases. *International Congress of Neuropathology. Salzburg, Austria, September, 2010.*

α -synuclein 3'-flanking SNP はアレル特異的な転写因子の結合を介して パーキンソン病感受性に影響する

研究分担者 戸田達史¹⁾

研究協力者 水田依久子^{1, 2)}, 高藤和輝³⁾, 佐竹渉¹⁾, 金川基¹⁾, 小林千浩¹⁾,
永森収志³⁾, 金井好克³⁾, 山本光利⁴⁾, 服部信孝⁵⁾, 村田美穂⁶⁾

1) 神戸大学神経内科／分子脳科学, 2) 京都府立医大神経内科,
3) 大阪大学生体システム薬理学, 4) 香川県立中央病院神経内科,
5) 順天堂大脳神経内科, 6) 国立精神・神経医療研究センター病院神経内科

研究要旨

我々はこれまで α -synuclein (SNCA) が孤発性パーキンソン病 (PD) の確実な感受性遺伝子であると報告してきた。本研究では我々とドイツ人の報告を比較し、両人種に共通な PD 関連 SNPs を 4 つ選出し機能解析を行った。SH-SY5Y 細胞を用いたルシフェラーゼ、ゲルシフトアッセイにおいてアレル間の違いが顕著に現れたのは 3'-flanking 領域の SNP rs356219 であった。ゲルシフトアッセイでは、rs356219 の protective allele に特異的に結合する核蛋白の存在が示され、精製、質量分析の結果、転写因子が同定された。メンデル遺伝型 PD における SNCA 遺伝子重複家系の報告から、孤発性 PD においても SNCA の高発現が疾患感受性をもたらすと考えられている。以上のことから、rs356219 がアレル特異的に結合する転写因子を介して SNCA の転写レベルを調節している可能性が示唆される。

A. 研究目的

我々はこれまで α -synuclein (SNCA) が孤発性パーキンソン病 (PD) の確実な感受性遺伝子であることを報告してきた (Mizuta et al., Hum Mol Genet 15:1151-1158, 2006)。我々および欧米グループのゲノムワイド関連解析でも SNCA の強い関連は確認されている (Satake et al., Nat Genet 41:1303-1307, 2009; Simon-Sanchez et al., Nat genet 41:1308-1312, 2009)。SNCA の 3' 領域の複数の SNPs が PD と極めて強く関連するが、それらの SNPs の機能は不明である。本研究の目的は SNCA の SNP が PD の発症に関与するメカニズムを明らかにすることである。

B. 研究方法

我々およびドイツ人 (Muller et al., Ann Neurol 57:535-541, 2005) の関連解析の報告を比較し、

アジア人とヨーロッパ人に共通な PD 関連 SNCA SNP を選出した。DNA 収集のための研究協力者からの採血の際には「ヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針 (平成 13 年 3 月 29 日 文科省・厚労省・経産省告示第 1 号、平成 16 年 12 月 28 日全部改正、平成 17 年 6 月 29 日一部改正)」を遵守し、文書によるインフォームドコンセントを得た。それらの SNP に対して SH-SY5Y 細胞を用いたルシフェラーゼアッセイ、ゲルシフトアッセイを行った。両アッセイでアレル間の違いが明らかにみられた SNP については、アレル結合蛋白を DNA アフィニティービーズで精製し、質量分析で同定した。

C. 研究結果

SNCA の intron 4, 3'-UTR, 3'-flanking 領域にある 4 個の SNPs が、両人種に共通して PD と極めて強く関連していた (図 1)。そのうちアレル

間の違いが顕著に現れたのは 3' -flanking 領域の SNP rs356219 であった。rs356219 の protective allele におけるルシフェラーゼ活性は disease allele の約 1.6 倍に有意に増加していた (図 2)。さらに、ゲルシフトアッセイでは、rs356219 の protective allele に特異的に結合する核蛋白の存在が示された (図 3)。この蛋白については、DNA アフィニティービーズで精製し、質量分析を行った結果、転写因子であることが同定された。

D. 考察

SNCA 蛋白は、PD の病理像である Lewy body の主成分である。メンデル遺伝型 PD の SNCA 遺伝子重複家系では、重複回数が増えると SNCA の発現が上昇し臨床症状も重篤になることが報告されている。従って、孤発性 PD においても SNCA の高発現が疾患感受性をもたらすと考えられている。以上のことから、rs356219 がアレル特異的に結合する転写因子を介して SNCA の転写レベルを調節している可能性が示唆される (図 4)。

E. 結論

SNCA 遺伝子の SNP はアレル特異的な転写因子の結合を介してパーキンソン病感受性に影響すると考えられる。

F. 健康危険情報

無し

G. 研究発表

1. 論文発表

Tan EK, Kwok HH, Tan LC, Zhao WT, Prakash KM, Au WL, Pavanni R, Ng YY, Satake W, Zhao Y, Toda T, Liu JJ, Neurology 75:508-512, 2010.

2. 学会発表

日本人類遺伝学会第 55 回大会
日本神経学会第 51 回総会

The American Society of Human Genetics 60th
Annual Meeting

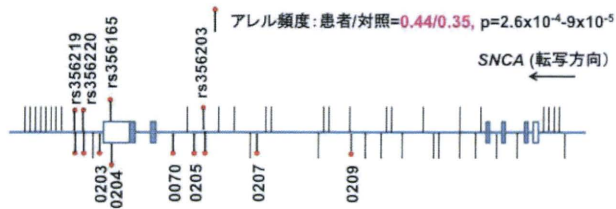
H. 知的所有権の取得状況 (予定を含む)

1. 特許取得 無し
2. 実用新案登録 無し
3. その他 無し

日本人、ドイツ人ともにPDと強く関連するSNPsの選出

rs356219, rs356220, rs356165, rs356203の計4SNPs

ドイツ人 (Muller et al. Ann Neurol 2005)



日本人 (Mizuta et al. Hum Mol Genet 2006 および追加データ)

アレル頻度: 患者/対照=0.67/0.57, $p=2 \times 10^{-9} - 1.7 \times 10^{-11}$

図 1

α-synucleinとパーキンソン病

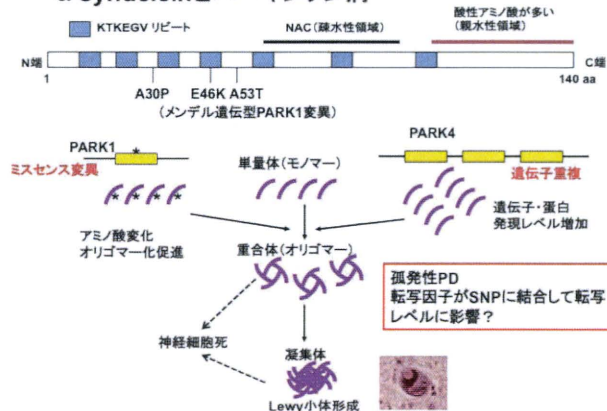


図 4

ルシフェラーゼアッセイ

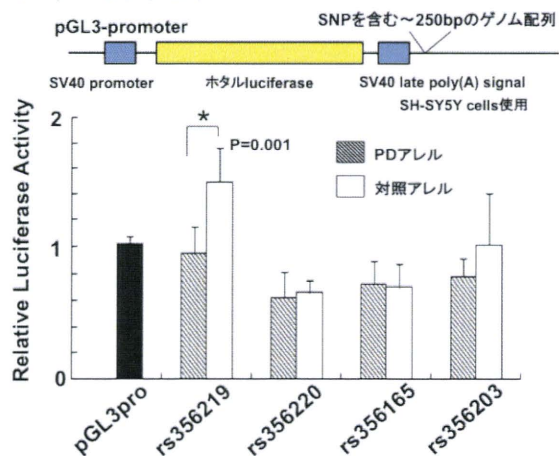
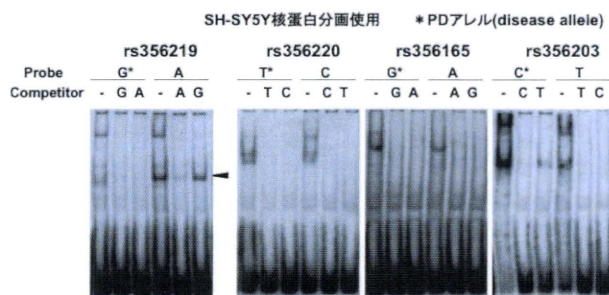


図 2

ゲルシフトアッセイ



rs356219の対照アレル(protective allele)に 特異的に結合する核蛋白がある

図 3

若年性パーキンソニズム症例における *PLA2G6* (*PARK14*) 変異解析

研究分担者 服部信孝^{1),2)}

研究協力者 吉野浩代¹⁾, 富山弘幸²⁾, 立花直子³⁾, 大垣光太郎²⁾,
李元哲¹⁾, 船山学^{1),2)}, 橋本隆男⁴⁾, 高嶋修太郎⁵⁾

- 1) 順天堂大学 老人性疾患病態・治療研究センター
- 2) 順天堂大学 脳神経内科
- 3) 市立岡谷病院 神経内科
- 4) 相澤病院 神経疾患研究センター
- 5) 富山大学附属病院 神経内科

研究要旨

発症年齢 30 歳以下の若年性パーキンソニズム症例のうち、認知症あるいは精神発達遅滞、または幻覚、妄想などの精神症状を呈する 29 家系、30 症例について、常染色体劣性遺伝性パーキンソニズムの原因遺伝子である *PLA2G6* (*PARK14*) の変異解析を行った。

同胞発症例を含む日本人 2 家系、3 症例において、3 種の新規点変異 (p. F72L, p. Q452X, p. R635Q) が同定され、いずれも複合ヘテロ接合体変異であった。また両家系に共通する p. R635Q 変異は創始者効果の可能性が示唆された。変異陽性の 3 症例とも L-dopa 反応性のパーキンソニズム症例であり、前頭側頭葉に萎縮を認め、認知症を伴っていたが、既報症例のようなジストニア、錐体路症状、小脳失調は認められず、脳の鉄沈着を 1 症例に認めた。

症例により変異も臨床的特徴も異なり、変異の位置や種類により臨床像に違いを認める可能性が示唆された。

A. 研究目的

Infantile neuroaxonal dystrophy (INAD) 及び Neurodegeneration with brain iron accumulation (NBIA) の原因遺伝子である *PLA2G6* は、2009 年常染色体劣性遺伝性パーキンソニズムの原因遺伝子である事が報告され、ジストニア-パーキンソニズムを呈するパキスタン人及びイラン人 3 家系 6 症例で、ホモ接合体変異が同定された。

今回我々は、パーキンソニズム症例において *PLA2G6* の変異解析を行い、臨床的特徴を検討する事を目的とした。

B. 研究方法

発症年齢 30 歳以下の若年性パーキンソニズム症例 (平均発症年齢 21.2±8.4 歳) のうち、認知症あるいは精神発達遅滞、または幻覚、妄想などの精神症状を呈する 29 家系 30 症例について、PCR-direct sequencing 法にて *PLA2G6* の変異解析を行った。

本研究は順天堂大学医学部倫理委員会で承認済みであり、DNA 採取にあたっては、医師による十分な説明と患者本人、もしくは患者が未成年の場合は保護者から書面にて同意を取得した後に採血を行った。また、各試料の個人情報連結化は、特定の者のみが可能とし、研究者は

個々人の特定が出来ないように配慮するとともに、得られた個人情報については法令等を遵守の上、厳重に管理し、漏洩がないように充分注意しながら研究を遂行した。

C. 研究結果

同胞発症例を含む日本人 2 家系 3 症例において、3 種の新規点変異 (p.F72L, p.Q452X, p.R635Q) が同定され、いずれも複合ヘテロ接合体変異であった。これらの点変異は日本人健常者 100 人については認められなかった。両家系に共通する p.R635Q 変異は、ハプロタイプ解析の結果、創始者効果が認められた。

3 症例とも L-dopa 反応性のパーキンソニズムであり、前頭側頭葉に萎縮を認め、認知症を伴う共通の臨床的特徴を有していた。Frontotemporal dementia and parkinsonism linked to chromosome 17 (FTDP-17) の可能性を否定するために *MAPT* と *PGRN* の変異解析を施行し、両遺伝子とも変異は認められなかった。既報の *PLA2G6* 変異陽性症例のようなジストニア、錐体路症状、小脳失調は認められず、INAD や NBIA 症例に認められる脳の鉄沈着は患者 A のみに認められた。

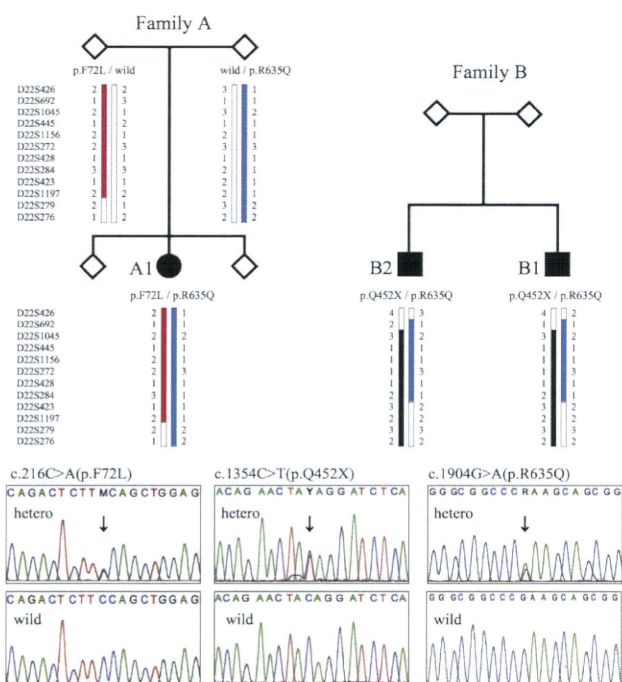


図1 *PLA2G6*新規変異及び変異陽性症例の *PARK14* ハプロタイプ

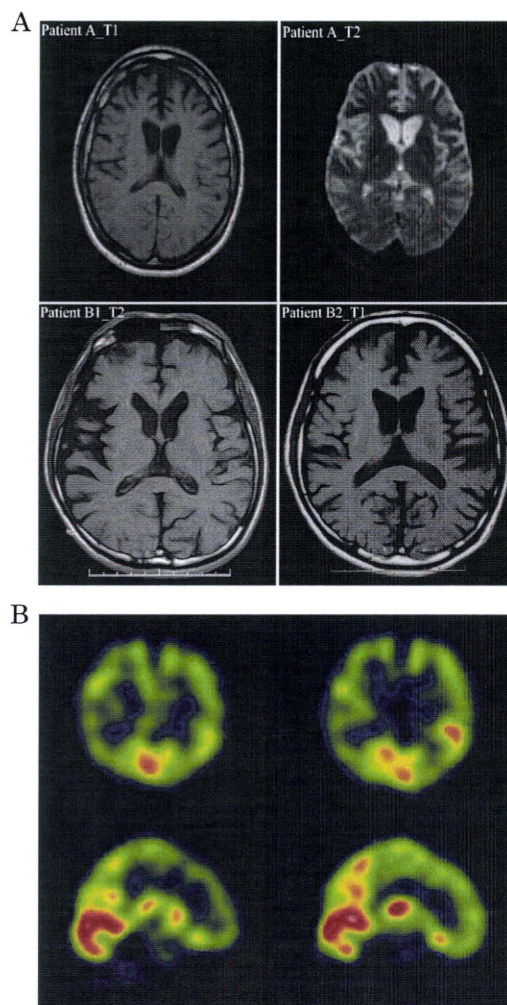


図2 患者 A, B1, B2 の頭部 MRI (A) 及び患者 B1 の SPECT (B)

D. 考察

日本人パーキンソニズム症例 2 家系 3 症例において、複合ヘテロ接合体変異として 3 種の *PLA2G6* 新規点変異を同定した。いずれの変異も日本人健常者には認められず、また生物種を超えてアミノ酸が保存されていることから、病的変異の可能性が示唆された。

既報の *PLA2G6* 変異陽性症例とは臨床的特徴が異なり、変異の位置や種類による臨床像に違いがある可能性が示唆された。

E. 結論

PLA2G6 変異陽性パーキンソニズム症例は、既報の 3 家系に次ぎ本邦で初めての報告である。

症例により臨床像に違いを認めることから、*PLA2G6* 変異

陽性パーキンソニズムは heterogeneous な疾患である可能性が示唆された。

また L-dopa 反応性を示す若年発症例において、前頭側頭葉に萎縮や血流低下が認められ、認知症や精神症状を合併する非典型的パーキンソニズム症例では、*PLA2G6* 変異解析が考慮されるべきである。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Neurology 2010; 75: 1356-1361

2. 学会発表

第 51 回日本神経学会総会

第 4 回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres

第 55 回日本人類遺伝学会

H. 知的所有権の取得状況（予定を含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

Parkin ノックアウトマウスにおけるインスリン分泌機構の検討

：インスリン開口機構から神経変性の発症機序に迫る

研究分担者 服部信孝¹⁾

研究協力者 江口博人¹⁾、今泉美佳³⁾、佐藤栄人¹⁾、船山学²⁾、
斉木臣二¹⁾、波田野琢¹⁾、久保紳一郎¹⁾、永松信哉³⁾

1) 順天堂大学脳神経内科

2) 順天堂大学大学院医学研究科老人性疾患病態治療研究センター

3) 杏林大学医学部生化学教室

パーキンソン病(PD)は多因子疾患と考えられ病機の本質を絞り込むことは困難である。従って単一遺伝子異常で発症する家族性PDの病態へのアプローチが重要と考えられる。近年、神経変性疾患の病態と小胞輸送・放出の関連性が報告され、parkin KO mice もドパミンの分泌阻害が指摘されている。今回、細胞骨格蛋白である septin の remodeling により parkin KO mice のインスリン分泌阻害が起こっていること、また、同様の機序にて神経細胞におけるドパミン分泌阻害が起こっている可能性を示した。また、PARK2 患者に耐糖能異常が合併する可能性が示唆された。

A. 研究目的

パーキンソン病(以下PD)の多くは遺伝歴のない孤発型であるが、その一部に単一遺伝子異常で発症する家族性PD(FPD)が存在する。孤発型PDとFPDの病態には共通カスケードを形成している可能性が高く、FPDの病態解明は孤発型PDの原因究明に直結することが予想される。近年、神経変性疾患の病態に膜輸送、放出の関与が報告されており、小胞輸送は神経変性疾患の共通メカニズムに関わっている可能性が考えられる。既に parkin KO mice でドパミン遊離障害が報告されているがその詳細な機序は不明である。本研究課題はカテコラミン、インスリンを含有する large dense core vesicle が共通の放出機構を有することから、放出機構へのアプローチが容易な膵臓β細胞におけるインスリン分泌機構を検討し、更にβ細胞で得られた結果を元に、神経系における parkin の膜輸送への関与を検討する。

Septin は植物を除く酵母からほ乳動物まであらゆる種に保存されている重要な細胞骨格蛋白である。Septin は small GTPase であり、自己重

合し繊維様の高次構造を呈すること、他の細胞骨格蛋白、細胞膜と結合することが報告されている。Septin の局在、機能はまだ十分解明されておらず、分裂細胞において、分裂細胞間の境界を形成することが解っている。一方、非分裂細胞である神経細胞では、神経終末に局在し vesicle の放出に関与することや樹状突起の起始部に局在し細胞膜上の蛋白の鋳型、区画化に関与しているであろうことが報告されている。今回、細胞膜直下にて septin が高次構造を呈すること、parkin KO mice において septin の高次構造が vesicle の放出を阻害している可能性を証明する。また、parkin KO mice のインスリン分泌不全から、PARK2 と糖尿病の関係に迫る。

B. 研究方法

まず、parkin が膜輸送、放出を阻害する機序を、放出の解析が比較的容易な初代培養膵臓β細胞を用いて、インスリン分泌を全反射顕微鏡(以下TIRFM)にて時間的空間的に解析することで検討する。また、膜輸送の docking, priming, fusion いずれの過程が障害されるかを、TIRFM を用いて検討する。

膜輸送に重要な蛋白である syntaxin1A を阻害する septin の発現、局在、構造変化を、免疫二重染色を用いて初代培養膵臓β細胞にて検討する。細胞膜直下にて docking する vesicle と septin の関係を検討し、septin の vesicle の docking に及ぼす影響を検討する。AAV-parkin を parkin KO mice の初代培養膵臓β細胞に感染させ、septin の局在、構造の変化の回復、また、その際の vesicle の docking 阻害の回復を検討する。

また、parkin KO mice ではインスリン分泌能が低下したという結果から、parkin KO mice の耐糖能を、OGTT を用いて検討する。

次に、カテコラミン分泌能を持つ PC12 細胞において、sh parkin を発現させ parkin を knockdown (KD) した細胞の septin の発現、局在、構造変化を二重染色にて検討する。また、parkin KD による放出能の変化を、PC12 細胞に growth hormone (GH) を共発現させ high KCl 刺激にて放出される GH を ELISA 法にて測定することで、検討する。

Septin は細胞骨格蛋白であり、細胞骨格蛋白の発達した MEF 細胞における septin の発現を検討する。MEF 細胞に GFP-parkin を過剰発現させ、parkin による septin の局在、構造変化を検討する。

最後に、初代培養神経細胞における septin の発現、ドパミン遊離阻害を検討する。parkin KO mice の中枢神経における septin の syntaxin1 阻害を、syntaxin1 と septin 間の結合を、免疫沈降法を用いてマウスの脳シナプトソーム分画にて検討することで、証明する。

(倫理面への配慮)

動物の取り扱いには学内倫理委員会の承認を得ており、可能な限り愛護的に扱う。動物実験は SPF 内で P2 レベルの安全管理のもとに実験を行い、実験が終了したマウスは速やかに焼却処分し拡散の防止に努める。

C. 研究結果

最初に、parkin が膜輸送、放出を阻害する機序を、インスリン分泌の解析が比較的容易な初代培養膵臓

β細胞を用いて、TIRFM にて解析した。Parkin KO mouse の膵β細胞では細胞膜直下の syntaxin1A 依存性である docked vesicle の vesicle 全体に占める割合が減少し、docked vesicle からの放出が有意に減少した(図 1)。このときの細胞質内 Ca²⁺流入に有意差はなかった。また、docked vesicle を阻害するように細胞膜直下に septin の繊維様の構造を認めた(図 2)。これら docked vesicle の減少、docked vesicle からの放出の低下、septin の細胞膜直下における繊維様構造の増加は parkin KO mice に AAV-parkin を感染させることで回復した。

次にフェノクロムサイトームである PC12 細胞を用いて septin の局在、カテコラミン分泌能を検討した。Parkin を KD した PC12 細胞では septin が細胞辺縁の細胞膜に移行していた。この時の septin の発現量に変化はなかった。GH を放出のマーカールとして共発現させた PC12 細胞の high KCl 刺激による放出を検討したところ、parkin を KD した細胞では放出能が低下していることが解った。

また、septin が発達しているであろう MEF 細胞において septin の発現、局在を検討した。parkin を過剰発現させた MEF 細胞では septin の細胞膜直下における繊維様の構造が減少し、不溶性化に変化が見られた。

Mouse の初代培養神経細胞において septin はシナプス終末により多く認められた。16 週令の Parkin KO mice の脳シナプトソーム分画において syntaxin1A と septin の結合が有意に亢進していた。Parkin KO mouse の brain における septin の発現量に有意差はなかった。

Parkin KO mice に OGTT を施行した結果、有意な耐糖能の低下を認めた。

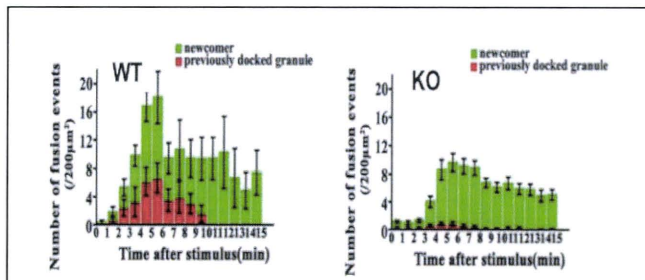


図 1. parkin KO mouse 膵β細胞のの放出の第一相の阻害

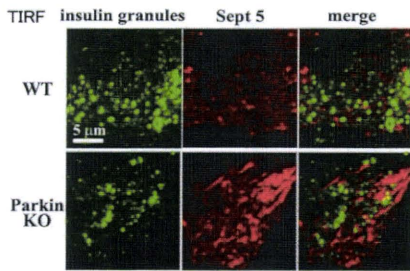


図 2. parkin KO mouse 膵β細胞の septin5 の vesicle の

D. 考察

Parkin KO mice にはドパミンの分泌阻害が報告されているが、その機序については不明である。

今回、カテコラミン、インスリンは Large dense core vesicle という共通の放出機構を有することら、parkin が膜輸送、放出を阻害する機序を、インスリン分泌の解析が比較的容易な初代培養膵β細胞を用いて、TIRFMにて解析した。Parkin KO mice の膵β細胞では細胞膜直下において septin は繊維様構造を呈し、vesicle と細胞膜との結合を阻害していた。このときの septin の発現量に変化は認められなかった。これより、parkin KO mice では septin が細胞膜直下へ移行し、vesicle 上の snare 蛋白 (VAMP2) と細胞膜上の snare 蛋白 (syntaxin1A) の結合により生じる snare complex の形成を阻害することで vesicle の放出を阻害していることが考えられた。また、parkin KO mice に施行した OGTT にて耐糖能異常を認めたことより、Parkin KO mice におけるインスリン分泌不全が強く示唆された。

PC12 細胞はカテコラミン分泌能を持ち、ドパミン神経系の放出能を評価する際に用いられる。Parkin を KD した PC12 細胞においても膵β細胞と同様に

septin の細胞膜直下への移行と、それに伴う放出能の低下が確認された。また、細胞骨格蛋白の発達した MEF 細胞においても parkin の発現により septin は細胞膜直下での繊維様構造が低下し、septin の可溶性、不溶性画分の比に変化が認められた。これらにより parkin KO mice では、カテコラミン分泌においてもインスリン分泌と同様に septin による snare complex 形成阻害によりカテコラミン放出の低下が起こっている可能性が示され、parkin は septin の細胞膜直下での高次構造の形成に関与していることが示唆された。

Septin は heterooligoma を形成し、神経終末に局在していることが報告されている。神経初代培養細胞において、septin3, 5, 7 は神経終末に多く共局在していた。Septin3, 5, 7 は神経終末にてポリマー化し繊維様構造を形成している可能性が考えられた。Parkin KO mice の脳シナプトソーム分画における septin の syntaxin1 との結合が亢進していることが IP にて確認され、神経終末においてもインスリン分泌と同様に septin が snare complex 形成を阻害し、神経伝達物質の放出能が低下している可能性が考えられた。

これら septin の繊維様構造の形成の機序は parkin によるユビキチン化や septin のリン酸化、細胞膜や他の細胞骨格蛋白との結合等が考えられるが、今後詳細な検討が必要と考えられる。

また、今回、parkin KO mice にインスリン分泌不全、耐糖能異常が確認されたことより、PD、神経変性疾患と糖尿病の関係性が注目される。PARK2 を始めとする FPD に糖尿病が合併する可能性が示唆され、今後検討の必要があると考えられた。

E. 結論

Parkin KO mice において細胞膜直下の細胞骨格の remodeling により syntaxin1A と vesicle の結合阻害が起こりインスリン分泌不全を来すと考えられた。同様の機序にて神経細胞のドパミン分泌阻害が起こっている可能性が示唆された。また、PARK2 の患者に耐糖能障害が合併する可能性が示された。

F.健康危険情報

特記すべき事項なし

G.研究発表

1.論文発表

特記すべき事項なし

2.学会発表

第51回神経学会総会

第4回パーキンソン病・運動疾患コンgres

(MDSJ 学術集会)

H.知的所有権の取得状況（予定を含む）

1.特許取得 特記すべき事項なし

2.実用新案登録 特記すべき事項なし

3.その他 特記すべき事項なし

進行性外眼筋麻痺を伴ったパーキンソニズムの遺伝子解析

研究分担者 佐々木秀直¹⁾

研究協力者 矢部一郎¹⁾, 佐藤和則¹⁾, 矢口裕章¹⁾, 國枝保幸²⁾

1) 北海道大学大学院医学研究科神経内科学

2) 市立稚内病院内科

研究要旨

進行性外眼筋麻痺を伴うパーキンソニズムについては、過去に複数の報告が散見されている。しかし本邦においては、遺伝学的背景を含めまだ十分な検討がなされていない。そこで、自験2症例二家系においてその臨床像を検討し、候補遺伝子の解析を行った。臨床所見については、いずれの患者とも、パーキンソン病によるパーキンソニズムおよびミトコンドリア病による外眼筋麻痺として矛盾しないものであった。遺伝子解析においては、一方の家系では筋組織での mtDNA 欠失は認めないものの、*POLG1* 遺伝子の複合ヘテロ接合変異を認め、残る家系では mtDNA 欠失は認めるが、いずれの候補遺伝子にも変異を認めなかった。これらの結果は本邦の進行性外眼筋麻痺を伴うパーキンソニズムには複数の要因が関与していることと、未知の原因による進行性外眼筋麻痺を伴うパーキンソニズムにおいても mtDNA 修復機能の障害が関与している疾患のあることを示している。

A. 研究目的と背景

パーキンソン病は頻度の高い神経変性疾患であり、その有病率は人口10万人あたり100～120人程度と推定されている。その臨床病型および発症素因は多彩であり、遺伝性パーキンソン病のみならず、孤発性パーキンソン病においても複数の関連遺伝子が同定されている。我々は、外眼筋麻痺を伴うパーキンソニズムの2症例を経験した。外眼筋麻痺を伴うパーキンソニズム (chronic progressive external ophthalmoplegia with parkinsonism; CPEO-P) は欧米では複数の報告があり、progressive external ophthalmoplegia 1 (*PEO1*) 遺伝子、adenine nucleotide translocator 1 (*ATN1*) 遺伝子、polymerase γ -1 (*POLG1*) 遺伝子など mtDNA の修復等に関与する遺伝子の変異により発症することが報告されている。しかし、

本邦においては過去に少数例の報告があるのみであり、遺伝学的背景を含め十分に検討されてはいない。そこで、自験2症例二家系においてその臨床像を検討し、候補遺伝子の解析を行った。

B. 研究方法および対象

対象は血縁の無い CPEO-P 患者2例二家系である。各患者に加えて家系 A では同胞2名、家系 B では母および同胞2名において、同意を得た後に候補遺伝子 (*PEO1*, *ATN1*, *POLG1*) の遺伝子解析および血液由来の mtDNA 全周解析を行った。また、患者2例においては、その臨床像および神経放射線学的所見、筋病理所見、および筋組織を用いた mtDNA 欠失の有無についてサザンブロット法にて検討した。

(倫理面での配慮)

本研究については、北海道大学医学研究科医の倫理委員会の承認を得た。対象者には研究の趣旨を文書で説明し、文書にて同意を得た。

C 研究結果

いずれの患者とも、40-50歳代に外眼筋麻痺にて発症し、老年期にヘミパーキンソニズムを併発した。脳MRIに有意な所見なく、抗パーキンソン病薬が有効であった。家系Aの患者でMIBG心筋シンチのuptakeの低下が軽度であること、家系Bの患者で¹²³I-IMP-脳血流SPECTで前頭葉および側頭葉の血流低下が目立つこと以外は、パーキンソン病として矛盾しない所見であった。いずれにおいても母系遺伝を示唆する家族歴はとらえられなかったが、家系Aの患者の父には眼瞼下垂の手術歴があった。また両症例の筋生検診断では、ragged red fiberやSDH陽性線維、CCO活性が低下している筋線維が散見され、strongly SDH-reactive blood vesselsを認めずミトコンドリア病としてのCPEOとして矛盾しない所見であった。サザンブロットを用いた筋組織でのmtDNA欠失解析では家系Aの患者では欠失を認めなかったが、家系Bでは欠失が認められた。候補遺伝子解析では家系AのCPEO-P患者においてPOLG1遺伝子の複合ヘテロ接合変異(p. H277L, p. R943C)を認めた。いずれの変異ともmissense変異であり、過去に病的変異として報告されたものであった。これらの変異は健常コントロール100 chromosomeに

は認められなかった。パーキンソニズムを伴わず眼瞼下垂のみを認める発端者の同胞においては発端者に認められた2つの変異のうち、一方の変異(p. R943C)のみを認めた。家系Bにおいては、いずれの候補遺伝子にも変異を認めなかった。両患者ともに血液由来のmtDNA全周解析ではあきらかな病的変異を認めなかった。

D. 考察

これらの結果より、本邦のCPEO-Pには複数の要因が関与していることが明らかとなった。家系Bにおいては既知の候補核遺伝子に変異を認めないにも関わらず、mtDNA欠失を認めることから、未知の原因によるmtDNA修復機能の障害により発症しているCPEO-Pであると推定される。また、家系Aの発端者においては、POLG1遺伝子に複合ヘテロ接合変異が確認され、いずれの変異ともmissense変異であった。このうちの一方の変異(p. R943C)は、過去にCPEOの原因変異として報告されていることや、発端者の同胞でパーキンソニズムを認めず眼瞼下垂のみを呈する患者に認められたことから、この変異がCPEO症状の原因変異と考えられた。しかしながら、家系AではPOLG1変異を認めるにも関わらず、筋由来mtDNAには欠失を認めなかった。今後、家系Bに認められたmtDNA欠失部位確認とあわせて、家系Aの筋由来mtDNAについてもPCR法を用いた詳細な欠失解析が必要である。また、POLG1変異による病型としては、CPEOやCPEO-P以外にAlpers症候群、Leigh脳症や乳児発症肝性脳