

平成 23 年度研究成果の刊行に関する一覧表

1. 雑誌

著者名	論文題目	雑誌名	巻：頁,西暦年号
なし			

2. 単行本

著者名	題目	書名	編集者名	発行社	頁、西暦年号
長谷川一子	Neurodegeneration with brain iron accumulatin (NBIA)	ジストニア 2012	長谷川一子 編著	中外医学社	136-149. 2012

IV. 研究成果の刊行物・別冊・関連論文

4 Neurodegeneration with brain iron accumulation (NBIA)

長谷川一子

はじめに

NBIAは遺伝性疾患で神経細胞変性と脳への鉄沈着を特徴とする疾患群と定義される。現在NBIAと総称される疾患にはNBIA1: pantothenate kinase associated neurodegeneration, NBIA2: infantile neuroaxonal dystrophy, NBIA3: neuroferritinopathy, NBIA4: aceruloplasminemia, FAHN: fatty acid hydroxylase-associated neurodegenerationが含まれる。いずれも特徴的な臨床症状と画像所見を示す。これらの疾患は錐体外路症状としてジストニアを示す。

A 中枢神経系における鉄：吸収から機能まで

食物から得られた腸管内の鉄は Fe^{3+} から Fe^{2+} に腸管上皮で還元された後、DMT1 (divalent metal transporter 1)を介して腸管上皮細胞に吸収される。吸収された鉄の一部は腸管上皮にフェリチンとして保存される。一部の鉄は Fe^{2+} のままフェロポーチン (FPN) を介して血液中に取り込まれ、ヘファスチンにより Fe^{3+} となった後、トランスフェリン (transferrin: Tf) と結合し安定な Fe^{3+} となって血液中に存在する。鉄の血液への吸収は含銅タンパク質であるヘファスチンによって制御されている。

血液中の Fe^{3+} -Tfは血液脳関門のトランスフェリン受容体1 (transferrin receptor-1: TfR1) を介してエンドゾームに取り込まれ、endosome reductaseにより Fe^{2+} となる。 Fe^{2+} はDMT1とFPNを介して間質に放出されアストロサイトの終末足突起の膜上でセルロプラスミンと結合し Fe^{3+} となった後、トランスフェリンと結合し神経細胞にTfR1を介して取り込まれる。吸収された鉄は他の細胞と同様に Fe^{2+} となり、ミトコンドリア内でフラタキシン (frataxin) を介してFe/Sとして、もしくはフェリチンとして貯蔵される。セルロプラスミンを介さない Fe^{2+} もあり、ATPかクエン酸と結合して非トランスフェリン結合鉄 (non-transferrin-bound iron: NBTI) として間質内に存在し、オリゴデンドログリアもしくはアストロサイト内に吸収される。

神経系での鉄は細胞内、ミトコンドリア内、もしくは核内の鉄含有タンパク質の重要な原料である一方で、過剰な細胞内の Fe^{2+} は酸化ストレスや細胞毒となりやすい。このため鉄代謝は厳密に制御されている。神経細胞内ではフェリチンが鉄の貯蔵および、フリー鉄を減ずることに

■文献

- 1) 岩井一宏, 植田 亮. 生体の鉄代謝調節メカニズム: 細胞の鉄センシングにはミトコンドリアが関与する. 生化学. 2007; 79: 1021-31.
- 2) Benarroch EE. Brain iron homeostasis and neurodegenerative disease. Neurology. 2009; 72: 1436-40.
- 3) Mills E, Dong XP, Wang F, et al. Mechanisms of brain iron transport: insight into neurodegeneration and CNS disease. Future Med Chem. 2010; 2: 51.
- 4) Ye H, Rouault TA. Human iron-sulfur cluster assembly, cellular iron homeostasis, and disease. Biochemistry. 2010; 49: 4945-56.

C Pantothenate kinase-associated neurodegeneration : PKAN, NBIA 1

(旧名 : Hallervorden-Spatz syndrome)

遺伝様式 常染色体劣性

遺伝子座 22q13.1

遺伝子 *PANK2*

遺伝子産物 PANK2 (Pantothenate kinase 2)

MIM ID *606157

発症年齢: classical type: 6歳以下 (6カ月~12歳), atypical type: 14歳 (1~28歳)

頻度: 1~3/1,000,000

1. 臨床症状

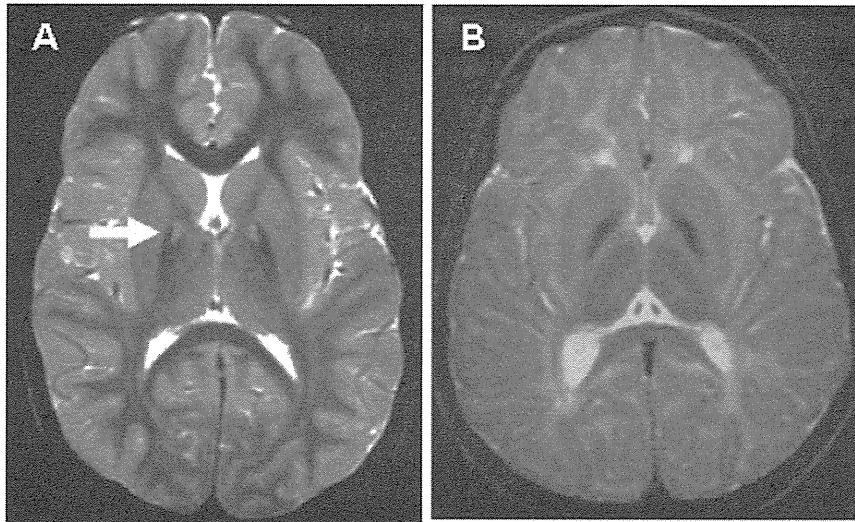
PKANは10歳以下で発症する進行性のジストニア, 構音障害, 固縮, 網膜色素変性を示す.

75%の症例はclassical typeとされ, 歩行障害, 姿勢障害で発症し, 錐体外路症状が加わってくる. 錐体外路症状の多くはジストニアで, 固縮や舞踏運動がそれに続く. ジストニアは脳神経領域, 四肢にみられる. 口部ジストニアにより咬舌をきたすこともある. 錐体外路症状も通常みられる. 発症早期に色素性網膜変性症は明らかで, 2/3の症例で合併する. 症状は進行性で発症から10~15年で歩行不能となる. てんかんは稀である.

25%を占めるatypical typeの症例では, 10歳以上で発症し, 発話障害や精神症状が目立ち, より緩徐に進行する. 発話障害としては40%の症例で反復言語か構語障害が多い. その後ジストニアをみるが, classical typeよりも程度は軽症で, 15~40年程度で歩行不能となる. すくみ足の頻度も高い. 約1/3の症例で精神症状(行動障害あり)か前頭側頭葉型認知症がみられる. 症例によっては運動症状が明らかでなく, 精神症状で推移する場合もある. 網膜色素変性症は通常合併しない.

中間表現型と呼ばれる10歳代以前に発症するが進行が遅い型, 10歳代に発症し進行が速く20歳代に歩行不能となる例などがある. その他 Tourette 症候群, 純粋アキネジア, 運動ニューロン疾患類似の病態を呈する症例, 早期発症パーキンソンニズムを示す症例などが報告されている. HARP 症候群 (hypoprebetalipoproteinemia, acanthocytosis, retinitis pigmentosa, pallidal degeneration, OMIM 607236) も変異がPANK2にみられたことからPKANに包含された.

図2 PKAN の MRI
矢印は eye-of-the tiger sign.



2. 検査所見

MRI で eye-of-the tiger sign を認める。これは 1.5 テスラ以上の MRI の T2 強調画像で、強い低輝度を示す淡蒼球内の内側領域に高輝度を認めることを指す。PANK2 変異のみられる PKAN では全例陽性であるため、MRI 所見から PKAN の診断に至る例が少ない。NBIA の中でも PKAN にのみみられる所見で特異性が高い。ただし逆は成立せず、Hartig のシリーズでは eye-of-the tiger sign がみられる症例のうち 15% で PANK2 変異が見出されなかった。

網膜電図で網膜障害パターンを示す。

8% の症例で有棘赤血球症を示す。

3. 診断

Pantothenate kinase 2 遺伝子に変異を認める。

遺伝歴、臨床像で PKAN を疑い MRI で eye-of-the tiger sign を認めた場合には PKAN を強く疑う。遺伝子診断については日本神経学会「神経疾患の遺伝子診断に関するガイドライン」を参照されたい。

4. 鑑別診断

- 1) Wilson 病 (セルロプラスミン値, 血清銅)
- 2) Neuronal ceroid lipofuscinosis
- 3) β -hexosaminidase A 欠損症, GM1-galactosidase 欠損症
- 4) infantile neuroaxonal dystrophy および他の NBIA の疾患群
- 5) α fucosidosis
- 6) 小児発症の脊髄小脳変性症 (特に SCA3, SCA7)

5. 遺伝子変異と病態生理

PKAN にみられる PANK2 遺伝子変異はきわめて多様である。Hartig の 72 症例のシリーズで

は48例の96のアレルで変異が見出され、33種の変異が検出された。ミスセンス変異, exon 欠失, 小欠失による frame shift, aberrant splicing があり保存部位の全長にわたりみられた。ホモ接合もあるが複合ヘテロ接合も多い。Alternative splicing で多種の翻訳産物を生じるため変異部位の呼称も安定しない。このシリーズで最も多いのは c.1583C > T (p.Thr528Met) で, C.573delC (p.S191RfsX13) 変異はポーランド人でのみみられた。

これまでの報告を集積すると最も多い変異は c.1561G > A 変異で p.Gly521Arg とミスセンス変異を示し 25%を占める。このほか c.1583C > T (p.Thr528Met), c.1351C > T (p.Arg451X), c.1413-1G > T (イントロン: IVS) が多い。c.1561G > A 変異はハプロタイプ解析から共通の創始者が推定された。

PANK2 は pantothenate kinase 2 をコードし, パントテン酸をリン酸化するが, これは coenzyme A 生合成の開始および律速段階に当たる。PANK2 はヒトの脳ミトコンドリアに存在し, その機能障害はミトコンドリアの障害をもたらし, 酸化ストレス, ひいては神経細胞変性を引き起こす。また, PANK2 遺伝子異常は基質であるシステインとパンテテインの蓄積を引き起こすが, これらは神経毒の一つである。脳内の鉄集積は鉄キレートであるシステインの高濃度集積によると思われる。発症年齢と PANK2 酵素活性との関連では, 酵素活性が保存されると発症年齢が遅くなる傾向があるが, 発症後の進行の程度とは関連が得られていない。

神経病理学的検討からは鉄はミクログリアに主として集積し, 神経細胞の一部にもみられる。細胞外鉄沈着は血管周囲で顕著である。PKAN では鉄濃度上昇は淡蒼球と黒質でみられるが, 他の部位では明らかではない。神経細胞脱落, グリオシス, 二次性脱髄は淡蒼球と黒質で著明である。軸索のスフェロイドも顕著である。セロイドリポフスチンとニューロメラニンも細胞内に集積する。

6. 治療

- 1) 有効な治療はない。
- 2) ジストニアに対してボツリヌス (筋注), バクロフェン (経口および髄注) やトリヘキシフェニジル (経口) が有用である。
- 3) パーキンソニズムは一般に L-dopa は無効である。
- 4) 淡蒼球内節脳深部刺激療法 (GPi-DBS) が有用との報告もある。
- 5) ジストニアによる二次性の障害である口頬舌ジストニアによる咬舌予防の装具や, 栄養管理が必要である。

文献

- 1) OMIM * 606157: pantothenate kinase 2.
- 2) OMIM#610217: neurodegeneration with brain iron accumulation 2B; NBIA2B.
- 3) PubMed this book: pantothenate kinase-associated neurodegeneration
- 4) McNeill A, Birchall D, Hayflick SJ. T2* and FSE MRI distinguishes for subtypes of neurodegeneration with brain iron accumulation. *Neurology*. 2008; 70: 1614-9.
- 5) Hayflick SJ, Hartman M, Coryell J, et al. Brain MRI in neurodegeneration with brain iron

- accumulation with and without PANK2 mutations. AJNR. 2006; 27: 1230-3.
- 6) McNeill AM, Chinnery PF. Neurodegeneration with brain iron accumulation. In: Handbook of Clinical Neurology. Vol 100, 3rd series. 2011. p.161-72.
 - 7) Gregory AM, Hayflick SJ. Neurodegeneration with brain iron accumulation. Orphanet. 2004. <http://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-NBIA.pdf>
 - 8) Keuer MC, Hilken M, Grgory A, et al. Novel histopathologic findings in molecularly-confirmed pantothenate kinase-associated neurodegeneration. Brain. 2011; 134: 947-58.

D Infantile neuroaxonal dystrophy : INAD, NBIA 2

遺伝様式 常染色体劣性

遺伝子座 22q13.1

原因遺伝子 *PLA2G6*

INAD の 79% の症例で同定された

遺伝子産物 *PLA2G6* (phospholipase A2, group VI)

MIM ID #256600

発症年齢: classical type: 1 歳 (5 カ月~2.5 歳), atypical type: 4.4 歳 (1.5~6.5 歳)

頻度: 1/1,000,000

1. 臨床症状

INAD は進行性の精神症状, 低緊張, 深部反射亢進, 四肢麻痺を示す.

Classical type では精神運動退行と体幹の低緊張, 進行性の四肢麻痺を生後 6 カ月から 3 年の間に示す. 多くの症例では次第に痙性四肢麻痺となるが, 1/3 の症例では反射消失性の脱力のままである. 全例でジストニア, 痙縮, 球症状, 小脳症状を認める. 発症後 5 年くらいまで歩行可能であることが多い. 約半数で失調性のあるいは他の要因による歩行障害を示し, 視神経症状(視神経萎縮, 斜視, 眼振など)を認める. 1/3 の症例ではてんかん発作を認める. 平均死亡年齢は 9.4 歳である.

Atypical type の発症時期は classical type より遅く 10 代が多い. 主症状は不安定さ, 失調性歩行障害である. 言語発達は遅れ, 社会的な意思疎通はできない. 視神経萎縮, 眼振, 痙攣発作は classical type と同様であるが, 体幹の低緊張はみられない.

Karak 症候群は, 臨床像として早期発症小脳失調, ジストニア, 痙縮, 知能低下があり, MRI で小脳萎縮, 淡蒼球と黒質に鉄沈着を認めるヨルダンの家系として報告されたが, *PLA2G6* 遺伝子変異が同定されたため, INAD に含まれることになった.

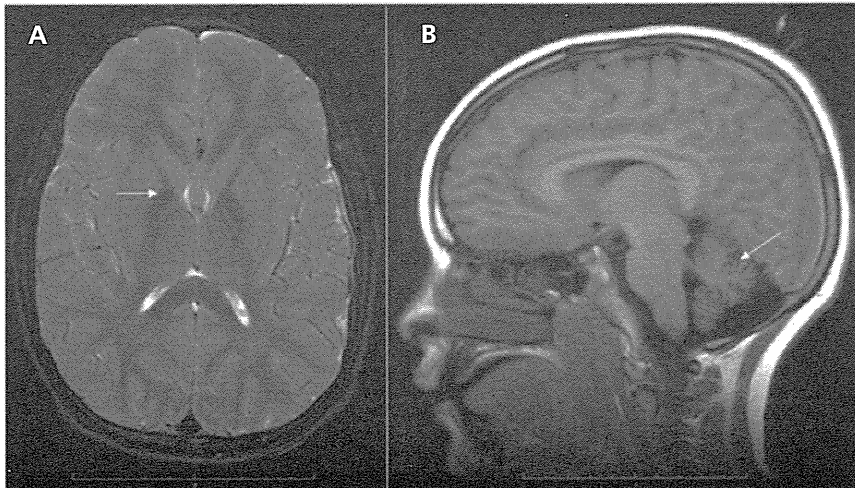
2. 検査所見

筋電図検査で脱神経所見, 脳波検査で速波を認めるが, 神経伝導速度低下は 1/3 に認めるのみである.

MRI 画像では 95% の症例で小脳萎縮, 50% の症例で淡蒼球, 黒質に鉄の沈着を認める. 小脳のグリオシスに対応して T2 強調画像で小脳の高輝度を認める. また, 脳梁, 大脳白質で異常

図3 INAD の MRI

A: 淡蒼球の鉄沈着 (→), B: 小脳萎縮 (→).



を認める頻度が高い。Atypical type の MRI 像では小脳萎縮は 83% の症例に留まり、淡蒼球や黒質の鉄沈着が目立つ。

PLA2G6 遺伝子変異陽性症例の 87% で末梢神経生検で軸索スフェロイドを認める。

3. 遺伝子変異と病態生理

PLA2G6 遺伝子では 44 遺伝子変異が同定され、32 がミスセンス変異、5 が小欠失による frame shift、2 ノンセンス変異、1 スプライス部位変異、1 大欠失の報告がある。

Classic type では null alleles で atypical type は複合ヘテロ接合を示す。共通の遺伝子変異は現時点ではない。

神経病理学的検討は少ないが、全般的な大脳皮質、小脳の萎縮と淡蒼球と黒質の茶褐色色素沈着を認める。組織学的には神経細胞脱落とグリオシスを全般に認め、小脳では Purkinje cell と granule cell との双方の細胞脱落をみる。軸索腫大とスフェロイドが大脳皮質、基底核、小脳、脳幹、脊髄全般にみられる。スフェロイドはエオジン好性の円形の腫大で直径 30~100 μm であり、ニューロフィラメントを含んでいる。淡蒼球と黒質では血管周囲に褐色顆粒状の鉄の沈着を認める。Alzheimer 病変およびパーキンソン病病変もみられ、黒質では典型的なレヴィー小体を、大脳皮質や基底核では α シヌクレイン陽性のレヴィー小体を見、また、リン酸化 τ 陽性の神経原性線維を前頭葉や側頭葉に認める。

スフェロイドやレヴィー小体、神経原線維変化をもたらす機序は不明であるが、細胞骨格の酸化的ストレスが鉄によってもたらされる可能性がある。*PLA2G6* 遺伝子は細胞膜維持やアポトーシスについてきわめて重要な酵素をコードしているが、鉄沈着との関連は不明である。

4. 治療

- 1) 有効な治療はない。
- 2) ジストニアはバクロフェンやトリヘキシフェニジルで軽快できる。
- 3) てんかん発作については抗痙攣薬により治療を行う。

■文献

- 1) OMIM # 256600: Neurodegeneration with brain iron accumulation 2A; NBIA2A.
- 2) OMIM ID #610217: Neurodegeneration with brain iron accumulation 2B (atypical); NBIA2B.
- 3) PubMed this book: infantile neuroaxonal dystrophy; Seitelberger syndrome, atypical infantile neuroaxonal dystrophy, classic infantile neuroaxonal dystrophy.
- 4) McNeill A, Birchall D, Hayflick SJ. T2* and FSE MRI distinguishes for subtypes of neurodegeneration with brain iron accumulation. *Neurology*. 2008; 70: 1614-9.
- 5) McNeill AM, Chinnery PF. Neurodegeneration with brain iron accumulation. In: *Handbook of Clinical Neurology*. vol 100, 3rd series. 2011. p.161-72.
- 6) Gregory AM, Hayflick SJ. Neurodegeneration with brain iron accumulation. *Orphanet*. 2004. <http://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-NBIA.pdf>
- 7) Gregory MS, Westaway SK, Holm IE, et al. Neurodegeneration associated with genetic defects in phospholipase A2. *Neurology*. 2008; 71: 1402-9.

E Neuroferritinopathy, NBIA 3

遺伝様式 常染色体優性

遺伝子座 19q13.3-q13.4

原因遺伝子 *FTL*

遺伝子産物 *FTL*: ferritin light chain

MIM ID #606159

発症年齢: 平均 39 歳 (13~63 歳)

頻度: 世界で 100 例以下

1. 臨床症状

成人発症の舞踏運動もしくはジストニアを 1~2 肢に認め、軽度の認知機能障害を伴う。錐体外路症は舞踏運動が 50%, 局所性ジストニア 43%, パーキンソニズム 7.5% で急性バリズムや顔面痙攣、書痙は稀である。口・下顎ジストニアや発声困難がみられる。顔面のジストニアは動作特異的で会話の際に広頸筋や前頭筋が収縮する、他の脳神経には問題ない。進行すると舞踏運動とジストニア双方がみられるようになる。局所性ジストニアは 5~10 年で他肢に広がり、発症後 20 年くらいで全身性となるが、非対称性である。小脳失調、動作性振戦、認知症は目立たないことが多い。

FTL の 458dupA は進行が速く、パーキンソニズムが目立ち、認知障害、小脳失調がみられる (460insA との差異)。日本人家系 (c.469_484dup16nt) も報告され 10 歳代に手指の振戦がみられ、低緊張性で、発声困難、小字症、歩行障害を示す。振戦は姿勢時が主体で、neuroferritinopathy でみられる典型的な錐体外路症状を示さない。

フランス系カナダ人家系は 498-499insTC 変異で、20 歳代に手指の位置性振戦で発症し、症状の増悪により 40 歳代には上肢運動障害が著明となり、小脳症状、錐体外路障害、顔面の不随意運動、認知障害を認める。460insA 遺伝子変異とは小脳症状、認知障害を認める点で異なる。

646insC 変異もフランス系カナダ人/オランダ人家系でみられ、60歳代で小脳症状、仮性球麻痺、舞踏運動、加速歩行、感情失禁、口下顎-頸部ジストニア、軽度であるが下肢の筋力低下を示す。パーキンソニズム、認知障害はない。474G > A 変異がスペイン-ポルトガル家系でみられ、10代に失調性歩行で発症、次いで精神症状を示す。パーキンソニズムもみられる。

2. 検査所見

血清フェリチン濃度はほとんどの男性、更年期以降の女性で低下する。更年期以前の女性では血清フェリチン濃度の低下は1/4に留まる。

MRIで発症早期には赤核、尾状核、淡蒼球、被殻、視床、黒質、大脳皮質がT2強調画像で低輝度となる。進行期となり組織障害が増悪すると、淡蒼球、尾状核が高輝度となる。これはおそらく変性による浮腫、嚢胞と思われる。C468_484dup 16int 症例では小脳萎縮を認める。T2*による撮像の報告もあり、最早期や発症前症例で淡蒼球や黒質が低輝度となる。

3. 遺伝子変異と病態生理

フェリチンは分子量21kのフェリチン重鎖(FTH1: ferritin heavy chain 1)と分子量19kのフェリチン軽鎖(FTL: ferritin light chain)からなり、合計24個集まって中空の殻状構造になり内部に最大4500個の鉄原子を取り込む。フェリチン重鎖は Fe^{2+} を Fe^{3+} に速やかに酸化する。フェリチンは細胞質にあり Fe^{2+} 鉄イオンの解毒作用と貯蔵機能を有している。同時にフェリチンは軸索にも存在し、シナプスまでの鉄の輸送に関連している。

ミトコンドリアはヘムの生合成に鉄を必要とし、鉄/硫酸クラスターは多くの不可欠な酵素中に存在している。鉄はミトコンドリア内でmitoferrinとなりミトコンドリアの内膜に存在する。Frataxinはミトコンドリア鉄シャペロンで、鉄/硫酸クラスタータンパク生合成における品質管理を行っている。

Neuroferritinopathyにおける遺伝子変異部位はいずれもFTL C末端側にあり、フェリチン12面体の形態を変化させ、鉄輸送能に影響を及ぼす。鉄輸送障害により、神経系のレドックス鉄が神経系に沈着する。

現時点でexon 4に6、exon 3に1つ遺伝子変異が報告されている。

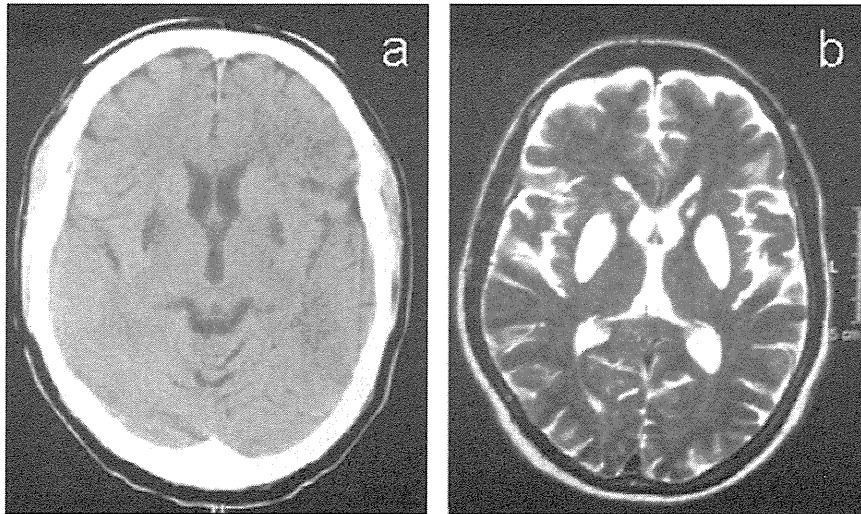
頻度の高い変異:

DNAヌクレオチド変異(同義)	タンパク質アミノ酸変異
c.474G > A	p.Ala96Thr
c.442dupC (c.646_647insC)	p.His148ProfsX33
c.497_498dupTC (498insTC)	p.Phe167SerfsX26
c.460dupA (c.460_461insA)	p.Arg154LysfsX27

神経病理学的には大脳皮質、視床、黒質、尾状核、被殻、淡蒼球、Purkinje細胞の脱落とグリオーシスを認める。組織学的には核内および細胞質内の封入体を神経細胞、グリア血管内皮細胞に認め、これらはPerl染色、および抗フェリチン抗体で陽性である。フェリチン陽性封入体は被殻で最も濃度が高い。細胞外のヒアリン様構造物もフェリチンや鉄が陽性とされる。

Neuroferritinopathyでは鉄の沈着が酸化的ストレスを生じ、heme-oxygenase-1(酸化的スト

■ 図4 Neuroferritinopathy の MRI



進行期では淡蒼球，線条体は
嚢胞状変化を示す。

レスで誘導される) を発現し，脂質酸化物 (4-hydroxy-nonenal) の集積をもたらす。組織学的に被殻では caspase-3 と p53 の発現増強がみられ，アポトーシスによる神経細胞死が誘導されていることが示されている。同時にミトコンドリアの枯渇もみられるため，ミトコンドリアでの酸化的ストレスによる鉄沈着，次いでミトコンドリア障害，これによりアポトーシスが生じると考えられる。

4. 治療

- 1) 有効な治療はない。
- 2) 鉄キレート薬は無効。
- 3) ジストニアに対してベンゾジアゼピンやボツリヌス毒素注射は有用。
- 4) 舞踏運動は抗精神病薬や抗コリン薬が有効。
- 5) 脳深部刺激 DBS は 1 例報告があり無効。
- 6) パーキンソニズムに対して L-dopa は無効。

5. 鑑別診断

- 1) ハンチントン病, SCA17
- 2) DYT1 ジストニア
- 3) Choreacanthocytosis, McLeod 症候群
- 4) SCA2, 3
- 5) 若年性パーキンソニズム

■ 文献

- 1) OMIM #606159: NBIA3.
- 2) PubMed this book: Neuroferritinopathy: ferritin-related neurodegeneration, hereditary ferritinopathy.
- 3) McNeill A, Birchall D, Hayflick SJ. T2* and FSE MRI distinguishes for subtypes of neurodegeneration with brain iron accumulation. *Neurology*. 2008; 70: 1614-9.

- 4) McNeill AM, Chinnery PF. Neurodegeneration with brain iron accumulation. In: Handbook of Clinical Neurology. vol 100, 3rd series. 2011. p.161-72.
- 5) Gregory AM, Hayflick SJ. Neurodegeneration with brain iron accumulation. Orphanet. 2004. <http://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-NBIA.pdf>

F Aceruloplasminemia (hereditary ceruloplasmin deficiency), NBIA 4

遺伝様式 常染色体劣性

遺伝子座 3q23-q24

原因遺伝子 CP

遺伝子産物 セルロプラスミン ceruloplasmin

MIM ID # 604290

発症年齢: 平均 51 歳 (16~72 歳)

頻度: 5000 人, 1/2,000,000 人 (日本)

1. 臨床症状

Aceruloplasminemia は鉄が脳と内臓に蓄積する疾患である。3 主徴として糖尿病 (神経所見に 10 年以上先行することがある), 網膜症, 神経症状があげられる。神経症状としては認知障害, 頭部顔面ジスキネジア, 顔面頸部のジストニア, 小脳失調が多くの症例でみられる。舞踏運動, パーキンソニズムも頻度が高い。糖尿病発症前に貧血が先行することもある。精神症状としてはうつ, 認知障害があり, 50 歳以上でみられる。網膜変性症は宮島らによれば 93% の症例でみられるが, 視力は保たれる。

ヘテロ接合体の報告例は 5 症例あり, 糖尿病はない。神経所見は様々で小脳失調, 姿勢時振戦, 舞踏運動-アテトーシスの報告がある。創始者とも思われる家族には神経症状ありとの報告はない。

2. 検査所見

ホモ接合体では血清セルロプラスミンはなく, フェリチン濃度が上昇 (正常の 12 倍程度) をみる。血清セルロプラスミン, フェロキシダーゼ活性はなく, 小球性貧血を認める。血清銅 (10 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 以下), 鉄濃度 (45 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 以下) は低下する。フェリチン濃度 (850ng/ml) は増加。肝臓の鉄濃度は増大する。

ヘテロ接合体では血清セルロプラスミンレベルは正常の約 1/2 である。

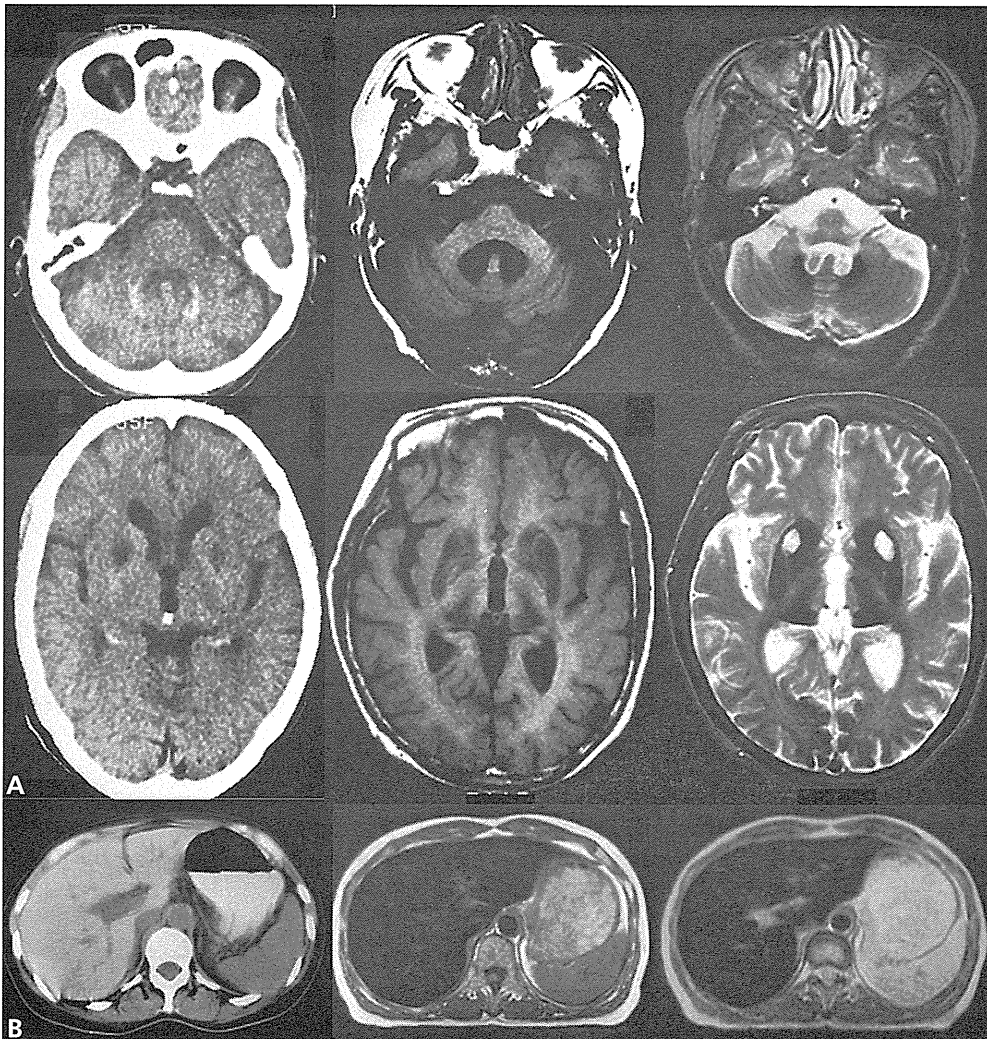
MRI では T2 強調画像で大脳および小脳, 淡蒼球, 尾状核, 被殻, 視床, 赤核, 黒質で低輝度を見, FDG-PET で発症早期には尾状核の低代謝, 進行期には基底核, 大脳皮質にまで低代謝領域が広がる。ヘテロ接合体の MRI では小脳萎縮のみが報告されている。鉄濃度の増大は内臓でもみられ, 肝臓で著しい。

3. 遺伝子変異と病態生理

Aceruloplasminemia ではセルロプラスミン遺伝子の変異がみられる。変異はホモ接合体とヘ

図5 Aceruloplasminemia の MRI (森田 洋 先生の御厚意により掲載)

A: 頭部, B: 腹部.



テロ接合体があり、ほとんどが複合ヘテロ接合体である。

40 程度の変異が知られているが、いわゆる hot spot はない。

セルロプラスミンは血漿銅の 95% の担体であり、フェロキシダーゼとしての作用があり、組織から鉄を移動する。さらに free radical scavenger としても作用する。セルロプラスミン遺伝子異常が生じると組織からの鉄移動がうまくいかなくなり、その結果組織内に鉄が蓄積し、組織内で酸化ストレスが増大する。脳内での酸化ストレスが増大していることは 4-水酸化ノネナールやマロン酸-2-アルデヒド濃度が上昇していることで証明された。ミトコンドリアの complex I と IV 機能に関する検討から、ミトコンドリア機能障害も明らかとされている。

組織学的には脳内鉄量が正常の 2~5 倍となり、尾状核、被殻で著しい。鉄は神経細胞よりもアストロサイトで著明に蓄積する。肝臓には鉄沈着はみられるが、肝硬変像はない。膵臓 β 細胞に鉄沈着をみ、糖尿病の原因と推定される。

4. 鑑別診断

1) NBIA の他疾患

- 2) Wilson 病
- 3) Menkes 病
- 4) HFA associated hereditary hemochromatosis

5. 治療

- 1) 大規模な鉄キレート薬や鉄欠乏治療はないが、症例報告では有用とされた。改善は神経系不随意運動や失調症状に有効とされた。

■文献

- 1) OMIM#604290: aceruloplasminemia
- 2) PubMed this book: aceruloplasminemia; familial apoceruloplasmin deficiency, hereditary ceruloplasmin deficiency.
- 3) McNeill A, Birchall D, Hayflick SJ. T2* and FSE MRI distinguishes for subtypes of neurodegeneration with brain iron accumulation. *Neurology*. 2008; 70: 1614-9.
- 4) McNeill AM, Chinnery PF. Neurodegeneration with brain iron accumulation. In: *Handbook of Clinical Neurology*. vol 100, 3rd series. 2011. p.161-72.
- 5) Gregory AM, Hayflick SJ. Neurodegeneration with brain iron accumulation. *Orphanet*. 2004. <http://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-NBIA.pdf>

G Fatty acid hydroxylase-associated neurodegeneration: FAHN

同意語: Fatty Acid Hydroxylase-associated Neurodegeneration (FAHN): dysmyelinating leukodystrophy and spastic paraparesis with or without dystonia, spastic paraplegia
35

遺伝様式 常染色体性劣性

遺伝子座 16q21-q23.1

原因遺伝子 *FA2H*

遺伝子産物 FA2H (fatty acid 2-hydroxylase)

MIM ID #612319

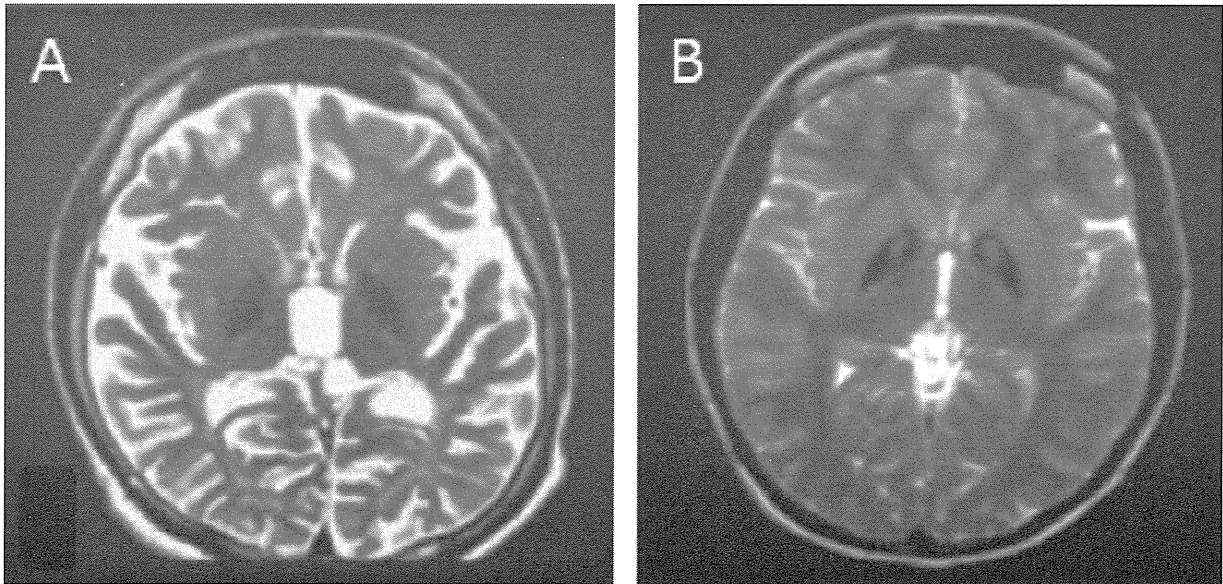
発症年齢: 3~11 歳

頻度: 1/1,000,000 以下

1. 臨床症状

FAHN は 3~11 歳で発症し、錐体路障害、失調/ジストニア、眼症状(視神経萎縮, 眼球運動障害)を早期に呈する疾患で、進行性に知的機能障害、てんかんを生じる。NBIA に属する疾患の一つで、7 家系の報告がある。対麻痺から痙性四肢麻痺を呈する。講語障害、嚥下障害も示す。眼症状としては視力低下、視野狭窄、色覚障害をみ、眼球運動系では斜視、側方視眼振、核上性眼球運動障害を認める。

図6 FAHN (A) と PKAN (B) の MRI
大脳萎縮は FAHN に強い。



2. 検査所見

MRI で淡蒼球の鉄沈着を認める。進行性に小脳半球，虫部，橋，延髄，脊髓の萎縮を認める。脳梁も萎縮する。

骨髄で granular histiocyte を認める。

3. 治療

- 1) ジストニア/痙縮に対してバクロフェン，抗コリン薬，チザニジン，ダントロレンが用いられる。効果は症例による。時にボツリヌス毒素が使用される。脳深部刺激術，淡蒼球破壊術，視床破壊術なども施行されている。
- 2) 二次的な合併症の予防。

■文献

- 1) Pub med Book: Kruer M. Fatty acid hydroxylase-associated neurodegeneration.
- 2) Kruer MC, Paisan-Ruiz C, Boddaert N, et al. Defective FA2H leads to a novel form of neurodegeneration with brain iron accumulation (NBIA). *Ann Neurol*. 2010; 68: 611-8.
- 3) Editorial: Three faces of the same gene: FA2H links neurodegeneration with brain iron accumulation, leukodystrophies, and hereditary spastic paraplegias. *Ann Neurol*. 2010; 68: 575-7.

Hallervorden-Spatz 病

小平かやの 舟塚 真 大澤真木子
 Kayano Kodaira Makoto Funatsuka Makiko Osawa

key words: eye-of-the-tiger sign, 淡蒼球, PANK2

画像診断のポイント

頭部 MRI の T2 強調画像で、両側淡蒼球および黒質に、強い低信号域を対称性に認め、かつ淡蒼球前内側部に高信号域がみられる。この所見は虎の眼徴候 (eye-of-the-tiger sign) として知られている。しかし近年、この特徴的所見が、ときに臨床経過とともに変化することが示唆されている。

● 疾患の概念

Hallervorden-Spatz 病 (HSD) は、淡蒼球、黒質に主病変を有し、ジストニア、舞踏病、アテトーゼなどの錐体外路症状と、知的退行、構音障害などを呈する進行性変性疾患である。遺伝形式は常染色体性劣性遺伝で、上記以外に錐体路症状、視神経萎縮、網膜色素変性、てんかん、嚥下障害などを伴い、血液検査で有棘赤血球を認める場合がある。発症年齢により、early onset childhood type (10 歳以下)、late onset slowly progressive type (10~20 歳)、adult onset slowly progressive type の 3 型に分類される¹⁾。病理学的には、肉眼的に淡蒼球の褐色化と黒質の赤色化を認め、顕微鏡所見で、淡蒼球、黒質網様体部や大脳皮質の神経軸索が球状に腫大した spheroid 形成を認める。2001 年に原因遺伝子は 20 番染色体の panthothenate kinase gene (PANK2) の異常であると判明し、HSD はパントテン酸キナーゼ関連神経変性症の別称でもよばれるようになった。Panthothenate kinase は、ビタミン B₅ 代謝に重要な酵素で、遺伝子異常

によりビタミン B₅ 代謝経路の cysteine が蓄積し、それらが鉄の存在下に酸化されて細胞毒性をもつことが、HSD の病因と推測されている²⁾。

● どの画像診断法を選択するか

頭部 MRI がもっとも有用である。

● MRI 検査での撮像法と注意点

両側淡蒼球と黒質の低信号域は、T2 強調画像で認められるが、gradient echo 法による T2* 強調画像でより明瞭になる。Eye-of-the-tiger sign は T2 強調画像、とくに水平断で確認できる。近年は、FLAIR や拡散強調画像の所見も報告されている。補助的画像診断としては、頭部 CT (造影不要) で基底核の高吸収域 (ミネラルの存在) を確認できるほか、^{99m}Tc ethyl cysteinate dimmer SPECT や proton MR spectroscopy の報告もある。

● 画像所見

頭部 MRI の T2 強調画像で、両側淡蒼球と黒質に、年齢に比して強い低信号域がみられる。さらにこの淡蒼球低信号域の中心に、点状の高信号域を伴う所見を認める場合、虎の眼に似ているため eye-of-the-tiger sign とよばれている (図 1)。この徴候の低信号域は、フェリチンと結合した鉄によるものであり、中心部の高信号域は、グリオシスや、水分含有量増加、神経細胞損失、空胞形成などによると考えられている³⁾。Gradient echo 法による T2* 強調画像は、微細なヘモジデリン沈着の描出に優れた撮影法であり、淡蒼球の鉄集積部に一致した形で、低信号域がより明瞭に検出され

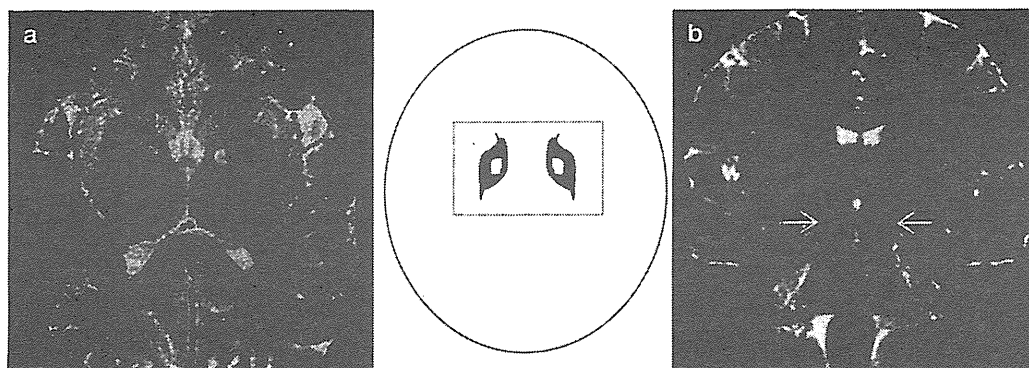


図1 頭部 MRI T2 強調画像

a : 水平断で、淡蒼球低信号域の前内側部に、対称性の高信号域(矢印)を伴う eye-of-the-tiger sign を認める。

b : 冠状断で、上方に淡蒼球の eye-of-the-tiger sign を、下方に両側黒質部の低信号域(矢印)を認める。
(Osborn AG, et al : Diagnostic imaging, Brain, I 9, pp 62-65, Amirsys, 2004)

る。T1 強調画像では、淡蒼球に鉄が沈着した段階であれば高信号域を認める。プロトン密度強調画像や FLAIR 強調画像では、T2 強調画像に比べて周囲の低信号域がやや不明瞭な eye-of-the-tiger sign を認める。拡散強調画像では、淡蒼球の鉄集積部に一致して低信号域が認められる。また基底核以外の頭部 MRI 所見としては、大脳、小脳の非特異的萎縮を認める。

頭部 CT では、病初期に、金属集積による所見として、淡蒼球に高吸収域が認められ(図 2)、その後大脳および線条体の萎縮所見を呈する。SPECT は、^{99m}Tc ethyl cysteinat dimmer SPECT の場合、cysteine によって放射性物質がキレートされ、両側レンズ核に顕著な集積を認めたと報告されている。Proton MR spectroscopy では、神経細胞損失により淡蒼球で N-acetylaspartate の著明な減少が認められる。

さて近年、遺伝子異常と eye-of-the-tiger sign の関連が研究されるようになった。当初、mutation があれば全例でこの徴候を認めると報告されたが、家族歴から mutation が判明した症例で、発症前からこの徴候が認められることが報告され、特徴的画像所見の出現時期と臨床症状の進行度は、必ずしも一致しないと考えられるようになった。さらに、経過中に eye-of-the-tiger sign が消失した症

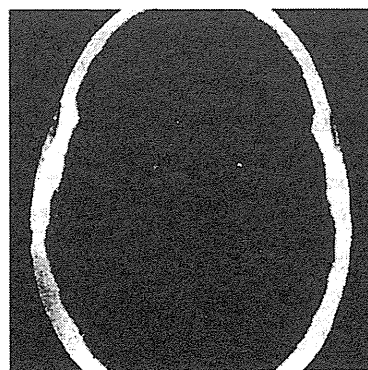


図2 単純頭部 CT

淡蒼球中央に高吸収域(石灰化)を認める。
(Osborn AG, et al : Diagnostic imaging, Brain, I 9, pp 62-65, Amirsys, 2004)

例が報告されたため、臨床経過に伴う画像変化に注目が集まっている。2006 年の報告では、mutation がある場合、まず cysteine を含む神経毒の集積により組織浮腫を生じることで、初期の画像変化として T2 強調画像で淡蒼球の高信号域が出現し、ついで周囲に過剰鉄が蓄積して低信号域が出現すると推測されている⁵⁾。

自験例を図 3 に提示する。Mutation が確認された early onset childhood type の一例で、全身のジストニアが著明であるが、頭部 MRI 所見は典型的な eye-of-the-tiger sign ではなく、T2 強調画像で

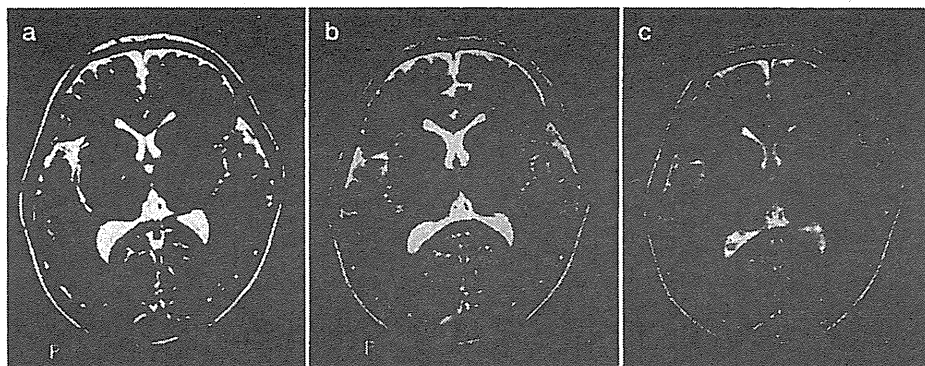


図3 自験例

a: 3歳2カ月, b: 3歳10カ月, c: 4歳9カ月。
加齢に伴い T2 強調画像で淡蒼球の高信号域が著明となり範囲も拡大。

淡蒼球の高信号域が目立つ。今後は、臨床症状の進行と頭部 MRI 所見の変化に関して、さらなる研究が期待される。

●画像から鑑別すべき疾患

1. T2 強調画像で淡蒼球の低信号化を認めるもの

Infantile neuroaxonal dystrophy: 乳児期より視力障害, 精神運動発達遅滞, 小脳失調, 錐体路徴候, 末梢神経障害などが進行し, 病理学的所見で中枢神経系に HSD と類似した多数の spheroid 形成がみられる, fucosidosis: 皮膚病変, 肝脾腫大を呈する。

2. T2 強調画像で淡蒼球の高信号を認めるもの

代謝異常(メチルマロン酸血症, canavan 病など), 乏血/中毒(低酸素脳症, 一酸化炭素中毒, cyanide 中毒, 新生児核黄疸), eye-of-the-tiger sign は, 近年, 大脳皮質基底核変性症, 進行性核上性麻痺など, ほかの Parkinson 症候群を呈する疾患でも報告例がある。

●確定診断の方法

従来, 臨床症状や特徴的頭部 MRI 所見, あるいは病理学的所見により診断されていたが, 2001 年

以降, 原因遺伝子 PANK2 の検索により確定診断が可能となった。国内での遺伝子解析は, 大阪大学医学部小児科学教室(酒井規夫先生, 赤木幹弘先生)に依頼し検査可能である。先に述べたように, 近年 mutation があっても必ずしも eye-of-the-tiger sign を示さない例が報告されている。臨床経過より HSD が疑われ, 画像診断でなんらかの基底核病変が認められれば, 積極的に遺伝子解析を行うべきと思われる。

文 献

- 1) Swaimann KF: Hallervorden-Spatz syndrome. *Pediatr Neurol* 25: 102-108, 2001
- 2) Zhou B, Westaway SK, Levinson B, et al: A novel pantothenate kinase gene (PANK2) is defective in Hallervorden-Spatz syndrome. *Nat Genet* 28: 345-349, 2001
- 3) Guillerman RP: The eye-of-the-tiger sign. *Radiology* 217: 895-896, 2000
- 4) Hayflick SJ, Westaway SK, Levinson B, et al: Genetic, clinical, and radiographic delineation of Hallervorden-Spatz syndrome. *N Engl J Med* 348: 33-40, 2003
- 5) Hayflick SJ, Hartman M, Coryell J, et al: Brain MRI in neurodegeneration with brain iron accumulation with and without PANK2 mutations. *AJNR* 27: 1230-1233, 2006

Hallervorden-Spatz 病(パントテン酸キナーゼ関連神経変性症)

Hallervorden-Spatz disease (pantothenate kinase-associated neurodegeneration : PKAN)

立川恵美子^{たちかわ えみこ} 舟塚 真^{ふなづか まこと} 東京女子医科大学小児科

■ 定義・概念

Hallervorden-Spatz 病は、パントテン酸キナーゼ 2 遺伝子(Pantothenate kinase 2 gene : PANK2) の変異により、進行性の錐体外路症状・知能退行を呈する常染色体劣性遺伝疾患である¹⁾²⁾。1922 年に Hallervorden と Spatz によって初めて報告され、発見当初は剖検脳の病理学的所見(淡蒼球・黒質の色素沈着)によって確定診断された。頭部 MRI での基底核の特徴的所見が診断に用いられるようになり、さらに 2001 年に、20p12.3-p13 に遺伝子座を有する PANK2 に変異が発見され、現在はパントテン酸キナーゼ関連神経変性症(pantothenate kinase-associated neurodegeneration : PKAN)とよばれることが多い。

発症年齢により、①早期小児型(10 歳未満発症、典型例や重症例が多い)、②後期小児型(10～20 歳発症)、③成人型(20 歳以降発症)、の 3 型に分類される。

■ 病因・病態生理

組織学的には、淡蒼球・黒質を中心に神経細胞の脱落、組織鉄の増加および神経細胞軸索腫大を認める。パントテン酸キナーゼはパントテン酸からコエンザイム A を生成する酵素であり、PANK2 変異によりコエンザイム A 欠乏を生じることによってシステインが蓄積し、これが鉄の存在下に酸化される際に産生されるフリーラジカルが組織障害を生じると推測されている。

■ 発生頻度

100 万人に 1～3 人といわれている。日本での頻度は不明である。

■ 症状・診断

初発症状として、歩行障害を認めることが多い。不随意運動(ジストニア、ヒョレオアテトーゼ、振戦)、筋緊張亢進、構音障害、嚥下障害に加え、痙性麻痺などの錐体路症状、進行性の知的退行を呈する。典型例では網膜色素変性、視神経萎縮を呈する例も多い。てんかんを伴うこともある。

頭部 MRI の T2 強調像にて両側淡蒼球・黒質に低信号域を認め、さらに淡蒼球の低信号域の中央に点状の高信号域を認める(eye of the tiger sign)³⁾。眼科的異常を反映して、視覚誘発電位、網膜電図にて異常を呈する。末梢血で有棘赤血球、骨髓像で sea blue histiocyte を認めることもある。確定診断には、パントテン酸キナーゼ遺伝子(PANK2)変異の検索が用いられる。

■ 治療・予後

現在のところ特異的な治療はなく、対症療法が行われる。筋強剛・ジストニアに対して、内科的治療以外に淡蒼球内節深部刺激や髄腔内パクロフェン療法なども試みられている。機能予後・生命予後ともに多くは不良であり、発症後 10～20 年の経過で 30 歳前に死亡することが多い。

■ 文献

- 1) Swaiman KF: Hallervorden-Spatz syndrome. *Pediatr Neurol* 25: 102-108, 2001
- 2) Zhou B et al.: A novel pantothenate kinase gene (PANK2) is defective in Hallervorden-Spatz syndrome. *Nat Genet* 28: 345-349, 2001
- 3) Hayflick SJ et al.: Genetic, clinical, and radiographic delineation of Hallervorden-Spatz syndrome. *N Engl J Med* 348: 33-40, 2003

著者連絡先

〒162-8666 東京都新宿区河田町 8-1
東京女子医科大学小児科
立川恵美子