

新たに変異確定された SENDA と atypical neuroferritinopathy

[班員] 氏名： 戸田 達史 所属： 神戸大学大学院医学研究科 神経内科学/分子脳科学

[共同研究者]

氏名：遠藤 浩信¹，西田 勝也²，上中 健¹，佐竹 渉¹，関口 兼司¹，古和 久朋¹，高尾 昌樹³，
舟川 格²，苅田 典生¹

所属：¹神戸大学大学院 医学研究科 神経内科学/分子脳科学，²兵庫中央病院 神経内科，
³埼玉医科大学国際医療センター

研究要旨

NBIA 患者で，新たに変異を確定した Static encephalopathy of childhood with neurodegeneration in adulthood (SEDA) と neuroferritinopathy (NF) の 2 症例につき報告する．症例 1，2 共に MRI で基底核の鉄沈着が疑われ，運動障害疾患を認めた．症例 1 は 40 歳の女性で頭部 MRI T1WI で黒質内部に低信号域を伴う高信号域(Halo)が特徴的であった．エクソーム解析で本邦初の WDR45 遺伝子 exon 9 の c.700 C>T (p.Arg234*)変異を認め，SEDA と診断した．症例 2 は 44 歳の女性で脳脊髄液 ferritin(fer)が著明に低下していた．FTL 遺伝子 exon 4 c.468_483dup 変異を認め新規変異の NF と診断した．NBIA は希少疾患であり，非典型例も多いため正確な診断が必要である．進行性錐体外路所見，MRI で基底核の鉄沈着所見に加え，中脳黒質の T1WI Halo(SEDA)，髄液 fer 低下(NF)など NBIA の積極的な鑑別のため，遺伝子検査を行うことが重要である．

A. 研究目的

NBIA (neurodegeneration with brain iron accumulation)は，顕著な錐体外路症状，認知機能障害，大脳基底核の鉄沈着を特徴とする神経変性疾患の一型である．今回，兵庫県における NBIA 患者で，新たに変異を確定した Static encephalopathy of childhood with neurodegeneration in adulthood (SEDA) と neuroferritinopathy (NF) の 2 症例につきまとめ報告する．

B. 研究方法

頭部 MRI，血液検査，遺伝子検査をそれぞれ行った．NF 症例は脳脊髄液フェリチン(Fer)

を測定した．

C. 研究結果

症例 1 は 40 歳の女性．祖父母がはとこ婚だが家族歴はなし．小児期のてんかん，精神発達遅滞で発症し，成人期より進行するパーキンソニズムを認めた．頭部 MRI では T2WI/T2*WI/SWI で淡蒼球・黒質に低信号域があり，T1WI では黒質内部に低信号域を伴う高信号域(Halo)を認めた．小脳・大脳にびまん性の脳萎縮を認めた．血清 Ferritin(Fer)は低下を認め，小球性鉄欠乏貧血を認めた．脳脊髄液検査は施行できなかった．日本人で既報告の WDR45 遺伝子変異の有無をサンガー法で

検証したが、変異を検出しなかった(Saitou H, et al. Nat Genet 2013).さらなる遺伝子検査として、エクソーム解析を行い*WDR45*遺伝子に病原となりうる変異がないかを確認したところ、exon 9のc.700 C>T (p.Arg234*)変異を認め、SENDAと診断した。この部分はAが34リード、Gが17リードで、全体としては51リードであり、十分な精度でヘテロ判定した。同部位のサンガー法で患者はヘテロ変異を認め、その両親は変異をもたなかったことから、*de novo*変異と判断した。

症例2は44歳の女性。近親婚はなく、特記すべき家族歴はなかった。42歳から慢性頭痛があり受診した。頭部MRIではT2WIで後方の淡蒼球・被殻に対称性の高信号があり、その辺縁が低信号となっていた。43歳時に構音障害、情緒不安定など精神障害が出現。44歳時には軽度認知機能低下、四肢トーンス低下、左小脳失調および錐体路徴候、起立性低血圧を認めた。初診時は錐体外路徴候を認めなかったが、数ヵ月後よりジストニアなどの症状が出現した。頭部MRIでは小脳・大脳の萎縮があり、上述に加えT2*WI、SWIでは淡蒼球、被殻、視床、赤核、歯状核、大脳皮質に低信号域を認めた。血清Ferは基準内であったが、脳脊髄液Ferは著明に低下していた。*FTL*遺伝子exon 4にc.468_483dupTGGCCGAGGCTGGG変異をサンガー法で認め、NFと診断した。

頭部MRI所見はT1WIで黒質HaloはSENDAに特徴的であった。SENDAの大脳萎縮はより顕著であった。T2WIではNFで淡蒼球に両側高信号で後方に低信号域を認め、SENDAは基底核が全体低信号を示した。

D. 考察

NBIAの診断には進行性の錐体外路所見に加え、頭部MRIで基底核のT2WI異常低信号域を認め、さらにT2*WIやSWIで鉄沈着を確認することが有用である。自験例では共に鉄沈着が示唆され、遺伝子変異の確定に至った。

症例1はヨーロッパ系白人の一例が報告されていたが(Haack TB, et al. Am J Hum Genet 2012)、本邦での報告はない初のナンセンス変異であった。

我々の症例と既報告を含めて29例をまとめると、平均年齢が34歳、神経症状悪化時の年齢は平均25歳で女性の割合が89.7%であった。症状は言語表現の障害、精神運動発達遅滞、ジストニア、成人期認知機能障害が全例に認められ、パーキンソニズムが9割、けいれん発作が6割、レット症候群様のしづさが3割(23人中)に認められた。L-DOPA反応性はデータが利用できた12人に限ると100%であった。画像所見では淡蒼球、黒質のT2WI低信号が全例に認められ、特徴的な黒質のT1WI Haloは9割に認められた。SENDAは黒質T1WI Haloが診断に有用と思われるが、全例には認められず、認められなかった症例は男性例や15歳女性と若年例であった。

症例2はこれまでに報告のない新規変異であった。42歳で慢性頭痛があり、2年の経過でジストニア、構音障害、精神症状、錐体路徴候、小脳失調が進行した。これまでの報告ではジストニア、構音障害が全例に記載されていたが、数か月の経過で経過した。NFは表現型の多様性を持つため、確定診断には*FTL*遺伝子の検査が重要となる(Nishida K et al.

2014) .

血清Ferは最初の報告では低下と報告されたが(Curtis AR, et al. Nat Genet 2001) , 全例低下するものではない . 脳脊髄液の著明なFer低下を認めたことから , バイオマーカーとなる可能性があり , 血清Fer正常例でも脳脊髄液の検討が今後望まれる .

NBIAは希少疾患であり , 非典型例も多いことから , 臨床情報のみで確定診断は困難である . 今後エクソーム解析等によるゲノム医療の実用化が見込まれるため , 正確な診断の上での , 臨床情報収集 , バイオマーカー探索は有効と考えられる .

E. 結論

進行性錐体外路所見 , 頭部 MRI で基底核の鉄沈着所見に加え , 中脳黒質の T1WI で 内部低信号/周囲高信号の Halo (SENDA) , 脳脊髄液 Fer 低下 (NF) など NBIA の積極的な 鑑別のため , 遺伝子検査を行うことが重要である .

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

Nishida K, Garringer HJ, Futamura N, et al. J Neurol Sci 342; 173-177: 2014.

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし