

遺伝性痙性対麻痺の新規原因遺伝子同定、病態機序解明と治療法開発

業務担当責任者： 瀧山嘉久 山梨大学大学院総合研究部医学域神経内科学
研究協力者： 高 紀信 山梨大学大学院総合研究部医学域神経内科学
星野恭子、泉鉉吉 南和歌山医療センター小児科
石浦浩之、辻 省次 東京大学神経内科
JASPAC Japan Spastic Paraplegia Research Consortium

研究要旨

遺伝性痙性対麻痺は heterogeneous な疾患群であり、分子遺伝学的に SPG1 から SPG72 まで分類されているが、表現型の異なる他疾患の原因遺伝子変異でも痙性対麻痺を呈する事がある。今回、我々は幼児期発症の痙性失調症を呈した一卵性双生児家系のエクソーム解析から *PLA2G6* 遺伝子による infantile neuroaxonal dystrophy の一病型として痙性失調を呈していることを見出した。*PLA2G6* は、これまでに JASPAC に登録されている常染色体劣性遺伝性痙性対麻痺 88 症例では認められず、本邦では稀な疾患であると考えられた。

A. 研究目的

遺伝性痙性対麻痺は heterogeneous な疾患群であり、分子遺伝学的に SPG1 から SPG72 まで分類されているが、表現型の異なる他疾患の原因遺伝子変異でも痙性対麻痺を呈する事がある¹⁾。その例として、我々はこれまでに *c12orf65*²⁾、*LYST*³⁾、*PNPLA6*⁴⁾ 変異を報告してきた。今回、我々は幼児期発症の痙性失調症を呈した一卵性双生児例について原因遺伝子の同定を試みた。

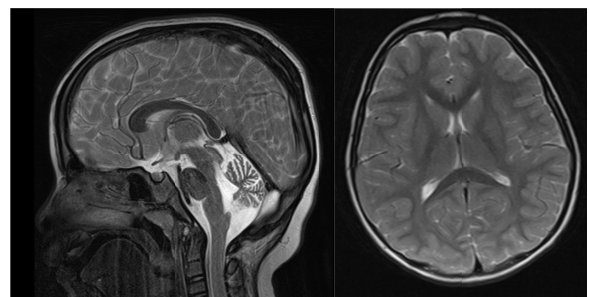
B. 研究方法

症例は6歳の男児2名である。妊娠分娩に問題はなかった。2歳9ヶ月で知的障害、多動、筋緊張低下を認めた。3歳過ぎから歩行障害が出現し、4歳9ヶ月から下肢痙縮が強くなったためボトックス療法を受けている。

脳神経領域には明らかな異常所見を認めなかった。筋力は MMT4 レベル以上あると考

えられた。四肢で筋緊張の低下を認めた。膝蓋腱反射の亢進を認めたが、その他の部位では正常範囲であった。歩行は失調性であった。明らかな錐体外路症状は認めなかった。

頭部 MRI において小脳の萎縮を認めた。基底核などに異常な鉄沈着は認めなかった(下図)。



長男と両親においてエクソーム解析を行い、ホモ接合性変異と複合ヘテロ接合性変異の検索を行った。候補遺伝子については、Sanger法を用いて co-segregation を確認した。

加えて、過去に JASPAC でエクソーム解析

を行った症例の中に *PLA2G6* 遺伝子変異を伴う症例が含まれていたかどうかを検討した。**(倫理面への配慮)**

DNA サンプルを収集した研究協力者には山梨大学医学部倫理委員会の承認を得て実施した。また個人情報の取り扱いについては山梨大学個人情報保護規定に従って管理を行った。

C. 研究結果

双生児において、*PLA2G6* 遺伝子に新規の複合ヘテロ接合性変異 (c.517C>T/c.1634A>G, p.Q173X/p.K545R) を認めた。双生児はそれぞれ c.517C>T を父から、c.1634A>G 変異を母から受け継いでいた。この2つの変異は既報告のない変異ではあるものの、Mutation taster による in silico 解析では disease causing の判定であり、種を超えてアミノ酸配列が保存されている領域であることから本症例の原因遺伝子と考えた。

JASPAC に登録された常染色体劣性遺伝性と考えられる痙性対麻痺 88 症例中には *PLA2G6* 変異を伴う症例は認められなかった。

D. 考察

PLA2G6 遺伝子は infantile neuroaxonal dystrophy(INAD)、neurodegeneration with brain iron accumulation(NBIA)や PARK14 の原因遺伝子として知られている⁵⁾。本邦においては juvenile-onset neuroaxonal dystrophy 1 例, early-onset parkinsonism 3 例の報告がある^{6, 7)}。*PLA2G6* 変異例は, parkinsonism, mental retardation, hyperreflexia をきたすことが知られているが、特に幼児発症例においては痙性失調症を呈することに注意が必要である。

E. 結論

痙性失調症を呈した一卵性双生児において、*PLA2G6* 遺伝子に新規の複合ヘテロ接合性変異を認めた。まれではあるが、遺伝性痙性対麻痺症例においても *PLA2G6* 遺伝子変異を検索する必要があると考えられた。

[参考文献]

1. 瀧山嘉久. 痙性対麻痺: JASPAC. BRAIN and NERVE. 2014; 66; 1210-1217.
2. Shimazaki H, et al. A homozygous mutation of C12orf65 causes spastic paraplegia with optic atrophy and neuropathy (SPG55). J Med Genet 2012; 49; 777-784.
3. Shimazaki H, et al. Autosomal-recessive complicated spastic paraplegia with a novel lysosomal trafficking regulator gene mutation. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2014; 85; 1024-1028.
4. Koh K, et al. Novel mutations in the PNPLA6 gene in Boucher-Neuhauser syndrome. J Hum genet 2015 Jan 29 [Epub ahead of print]
5. Morgan. N.M. et al. PLA2G6, encoding a phospholipase A2, is mutated in neurodegenerative disorders with high brain iron. Nat. Genet. 2006. 38. 752-754.
6. Riku Y. et al. Extensive aggregation of α -synuclein and tau in juvenile-onset individual with a novel mutation in the PLA2G6 gene-splicing site. Acta Neuropathol Commun. 2013; 1
7. Yoshino H. et al. Phenotypic spectrum of patients with PLA2G6 mutation and PARK14-linked parkinsonism. Neurology 2010. 75. 1356-1361

F. 健康危険情報

G. 研究発表 (2014/4/1~2015/3/31 発表)

1. 論文発表

- 1) Koh K, et al. Novel mutations in the PNPLA6 gene in Boucher-Neuhauser syndrome J Hum Genet 2015 Jan 29 [Epub ahead of print].
- 2) Wang Y, et al. A Japanese SCA5 family with a novel tree-nucleotide in-frame deletion mutation in the SPTBN2 gene: a clinical and genetic study. J Hum Genet 2014; 59: 569-573.
- 3) Shimazaki H, et al. Autosomal-recessive complicated spastic paraplegia with a novel lysosomal trafficking regulator gene mutation. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2014; 85: 1024-1028.
- 4) 瀧山嘉久. 遺伝性痙性対麻痺の最新情報. 臨床神経 2014; 54: 1009-1011.
- 5) 瀧山嘉久. 痙性対麻痺: JASPAC. BRAIN and NERVE 2014; 66: 1210-1217.

- 6) Ichinose Y, et al. Characteristic MRI findings in beta-propeller protein-associated neurodegeneration (BPAN). Neurol Clin Pract 2014; 4: 175-177.

2. 学会発表

平成 26 年度「運動失調症の医療基盤に関する調査研究」班、「運動失調症の分子病態解明・治療法の開発に関する研究」班合同研究報告会 .痙性失調症を呈した *PLA2G6* 複合ヘテロ接合性変異の一卵性双生児例 . 東京 . 平成 27 年 1 月 15 日 .

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし