

脳内の鉄代謝制御-鉄放出系の解明とそれに作用する新たな鉄除去薬の開発

業務担当責任者：宮嶋裕明 浜松医科大学内科学第一講座

研究協力者：河野 智 浜松医科大学内科学第一講座

研究要旨

運動失調症をきたした低セルロプラスミン血症の 31 家系において臨床症候、検査所見、遺伝子変異について検討し、13 家系でセルロプラスミン遺伝子変異(ヘテロ接合体)を 6 つ同定した。その臨床像は、若年発症、緩徐進行性の躯幹を中心とした運動失調症状で歩行障害をきたした。頭部 MRI では鉄沈着は明らかではなく、小脳萎縮は発症後 5 年以上の一部の症例で軽度に認められた。また、これらの症例では血清の亜鉛濃度が低下しており、ドイツの症例では亜鉛治療を行ったところ運動失調の改善をみた。微量元素代謝の相互作用が関与している可能性がある。

A. 研究目的

鉄代謝異常症の無セルロプラスミン(CP)血症の研究をする中で、低 CP 血症を伴う運動失調症のなかには、CP 遺伝子変異のヘテロ接合体患者が存在し、比較的早期発症の運動失調を来す傾向がみられることを報告してきた。すなわち CP 遺伝子異常症には、1) CP の loss-of function により脳、肝など全身に鉄蓄積をきたし、このために成人発症の糖尿病、神経症状(運動失調、不随意運動、パーキンソニズム、認知機能障害)をきたし、網膜変性を呈する鉄過剰症の無 CP 血症、2) CP 遺伝子変異のヘテロ接合体で運動失調を主徴とし、必ずしも全身症状は明らかでない低 CP 血症(鉄沈着が組織で見られることがある)が存在する可能性がある。

今回は、運動失調症をきたした低 CP 血症の 31 家系を対象に CP 遺伝子変異について検討するとともにその臨床像を明らかにし、治療のひとつとして鉄キレート薬のみならず亜鉛療法の可能性について検討した。

B. 研究方法

世界各地から CP 遺伝子の解析依頼のあった低 CP 血症の 31 家系について、その病歴、神経学的所見、血液検査、頭部 MRI について比較し、CP 遺伝子の解析を行った。この研究は、浜松医科大学「医の倫理委員会」「ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査委員会」の承認を得ている。

C. 研究結果

13 家系で CP 遺伝子の変異を同定した。それらの患者は、歩行時のふらつきで発症することが多く、発症年齢は 15-48 歳、構音障害は軽度で、失調は四肢よりも躯幹に強い傾向がみられた。なかには発症後 10 年経過しても独歩可能の患者が存在する。筋トーンは正常からやや亢進、パーキンソニズムはなかった。血清 CP は 7.5-13.2 mg/dl (基準値 21-32mg/dl)、血清銅は低値、血清鉄、フェリチンは基準値内～やや増加傾向であった。血

清の亜鉛濃度は基準値下限より低下していた。尚、SCA1, 2, 3, 6, 7, 8, 12, 31, DRPLA の遺伝子変異はなかった。患者は CP 遺伝子変異のヘテロ接合体で、ミスセンス変異 (D58H, G176R, P177R, R701W)、truncation 変異 (c.2482delG, W858X) が同定された。

16 歳より右手の巧緻運動障害、歩行時のふらつきで発症したドイツの 19 歳の女性患者では、血清 CP 10mg/dl、亜鉛 80µg/dl (基準値 95-145µg/dl) で、CP 遺伝子変異 R701W のヘテロ接合体であることが分かった。そこで亜鉛製剤を 1 日 100mg 内服したところ 15 ヶ月後には継足歩行が数歩可能になり、書字が改善した

D. 考察

CP は体内の鉄代謝、細胞からの鉄排出機構に関与しているため、ホモ接合体では無 CP 血症となり、脳をはじめ全身の組織に著明な鉄沈着が認められる。この過剰鉄から遊離鉄 (redox active iron)、あるいは水溶性の生体不安定鉄で高反応性のフリーラジカル、(オキソ)(パーオキサイド)架橋二核鉄()種を生じ、組織傷害を惹起する。このため経口投与の鉄キレート薬が治療に用いられ、症状の改善を認めている。これに対し、低 CP 血症を伴う運動失調症のなかには CP 遺伝子の変異をもつヘテロ接合体が存在するが、著明な鉄沈着はなく、遺伝子変異と運動失調症状との関連は明らかでない。しかし、これらの症例の多くでは血清の亜鉛濃度の減少が認められる。1 例ではあるが亜鉛の内服により運動失調が改善しており、今後細胞レベルでの解析は必要であるが、鉄キレート剤治療以外の治療法として応用できる可能性がある。

E. 結論

CP 遺伝子の変異をもつ運動失調症では、鉄代謝の異常だけでなく、亜鉛など他の微量金

属の代謝が関与している可能性がある。

[参考文献]

1. Kuhn J, Bewermeyer H, Miyajima H, Takahashi Y, Kuhn KF, Hoogenraad TU. Treatment of symptomatic heterozygous aceruloplasminemia with oral zinc sulphate. *Brain Dev* 2007; 29(7): 450-453.
2. Kono S: Aceruloplasminemia. *Curr Drug Targets* 2012; 13(9): 1190-9, 2012

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表 (2014/4/1~2015/3/31 発表)

1. 論文発表

- 1) Tai M, Matsushashi N, Ichii O, Suzuki T, Ejiri Y, Kono S, Terada T, Miyajima H, Harada M. Case of presymptomatic aceruloplasminemia treated with deferasirox. *Hepatol Res* 2014; 44(12): 1253-1258.
- 2) Miyajima H. Aceruloplasminemia. *Neuropathol* 2015; 35(1); 83-90.
- 3) Kono S, Miyajima H. Aceruloplasminemia. In: Rosenberg RN, Pascual JM eds. *Rosenberg's Molecular and Genetic Basis of Neurological and Psychiatric Disease. Fifth Edition.* Elsevier, Academic Press, Chapter 45, p.495-506, 2015.

2. 学会発表

- 1) Miyajima H. Aceruloplasminemia. 55th Annual Meeting of JSNP. Tokyo, 2014.6.7.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他