

## 本邦における有棘赤血球舞蹈病遺伝子変異の分布と一卵性双生児症例の報告

中村雅之，佐々木なつき，崎元仁志，佐野 輝  
鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 精神機能病学分野

### 研究要旨

有棘赤血球舞蹈病（ChAc）は，常染色体劣性遺伝型式の稀な遺伝性神経変性疾患である．臨床表現型は Huntington 病類似の不随意運動と末梢血有棘赤血球症を呈し，神経病理学的には脳の線条体の神経変性を特徴とする．また，ChAc は多彩な精神症状を高率に伴う．我々は，直接塩基配列決定法とコピー数バリエーション（CNV）解析による *VPS13A* 遺伝子変異解析に加え，ウエスタンブロット法による遺伝子産物 chorein の検出解析を行うことによって，従来までの方法では見逃されていた可能性がある病的変異を検出できるようになり，平成 22 年度に 20 名の日本人 ChAc 患者の変異分布の報告を行った．今回，新たに 13 名の ChAc 患者の遺伝子変異を同定した．前回の報告と合わせると，比較的頻度高い変異アレルは 4411C>T 変異と exon60\_61 欠失変異であり，それぞれ 34.8%，27.3%であった．他の変異アレルは 1.5～3%の頻度で多岐に渡っていた．また，日本人 ChAc の遺伝子変異はほとんどが truncating mutation であり，*VPS13A* 遺伝子上に広く分布していた．また，我々は臨床表現型が微妙に異なる ChAc の分子的診断が確定した一卵性双生姉妹症例を経験した．遺伝的背景が同じ一卵性双生児例においても臨床表現型には差異を認めており，ChAc の症状は環境因やエピジェネティカルな症状修飾因子の影響を受けることが示唆された．

### A. 研究目的

有棘赤血球舞蹈病 (chorea-acanthocytosis; ChAc) は，常染色体劣性の遺伝型式をとる稀な遺伝性神経変性疾患である．その臨床表現型は Huntington 病類似の不随意運動と末梢血の有棘赤血球症を呈し，病理学的には脳の線条体の神経変性を特徴とする．また，ChAc には気分障害や強迫症状などの多彩な精神症状を高率に伴うことが報告されている．ChAc の病因遺伝子は *VPS13A* (Vacuolar protein, sorting 13A) であり，遺伝子産物は chorein たんぱく質である．*VPS13A* 遺伝子は，全長 244kb，cDNA でも 10kb を超える巨大な遺伝子である．我々は，直接塩基配列決定法と CNV 解析による *VPS13A* 遺伝子変異解析に加え，ウエスタンブロット法による chorein 検出解析を行うことによって，従来までの方法では見逃されていた可能性がある病的変異を検出できるようになった．平成 22 年に日本人 ChAc 疑い患者 20 名に対して総合的分子診断法により変異の分布を解析した．今回，同様に解析を行った日本人 ChAc 疑い

患者 13 名に対して変異の分布を調べた．

### B. 研究方法

*VPS13A* 遺伝子解析は 13 名の日本人 ChAc 疑い症例の白血球から RNA 抽出/cDNA 合成あるいは gDNA を抽出し，それぞれ *VPS13A* の翻訳領域あるいは *VPS13A* 上の 73 個の Exon 及びそれらに隣接する領域に対して直接シーケンシング法によって遺伝子変異を検索した．また，タンパク質抽出用の検体が入手できたものに対してはウエスタンブロット法による chorein 検出を合わせて行った．前回の報告の変異分布と合わせて 33 名の日本人 ChAc 遺伝子変異分布について解析する．一卵性双生児例はてんかんや精神症状のコントロール目的で同時入院し，治療に並行して臨床評価を行った．

(倫理面への配慮)

本研究は，遺伝子解析は鹿児島大学大学院医歯学総合研究科遺伝子解析研究倫理委員会の承認を得て行った．

## C. 研究結果

	変異	頻度
Exon 37	4411C>T R1471X	23 (34.8%)
Exon 60_61	EX60_EX61del	18 (27.3%)
Exon 9	622C>T R208X	2 ( 3.0%)
Intron 26	2324+1G>T splice-site	2 ( 3.0%)
Exon 34	3889C>T R1297X	2 ( 3.0%)
Exon 39	4775 A>G_E1572G	2 ( 3.0%)
Exon 55	7675_7676del fs	2 ( 3.0%)
Exon 60	8325G>A splice-site	2 ( 3.0%)
Exon 3	EX3del	1 ( 1.5%)
Exon 12	928C>T Q310X	1 ( 1.5%)
Exon 15	1287del 429GfsX29	1 ( 1.5%)
Exon 15	1305G>A W435X	1 ( 1.5%)
Intron 20	2037+2T>G splice-site	1 ( 1.5%)
Exon 24_45	EX24_EX45dup	1 ( 1.5%)
Exon 25	2593C>T R865X	1 ( 1.5%)
Exon 32	3418_3419del 1140TfsX5	1 ( 1.5%)
Exon 35	3970_3973del 1324SfsX3	1 ( 1.5%)
Exon 53	7411C>T Q2471X	1 ( 1.5%)
Exon 57	8035G>A splice-site	1 ( 1.5%)
Exon 65	8848_8860del 2950NfsX13	1 ( 1.5%)
Exon 72	9403C>T R3134X	1 ( 1.5%)
	計	66

日本人 ChAc 疑い患者に対して変異の分布を解析したところ、新たに 13 例の日本人 ChAc 症例の分子的診断を行った。前回の報告と合わせて 33 例について変異アレルの頻度を表に示す。VPS13A 遺伝子 c.4411C>T 変異アレルや exon60\_61 欠失変異アレルは比較的頻度高く、それぞれ 34.8%および 27.3%であった。その他の変異は 19 種類におよび、1.5%もしくは 3%の頻度であった。

一卵性双生児例は 2 例とも VPS13A 遺伝子の intron 26 と exon 60 上のスプライス異常を生じると考えられる変異を複合ヘテロ接合性に有しており、ウエスタンブロット法で chorein のバンドは欠失していた。2 例とも同時期にけいれん発作で発症し、徐々に体幹中心の舞踏運動や口舌周囲の不随意運動が出現し末梢血有棘赤血球症が観察された。両例とも頭部 MRI では両側尾状核頭部の緩徐進行性の萎縮を認めた。身体症状とし

て、両例とも口舌周囲や体幹の不随意運動を認めしたが、一例は口舌周囲により強い不随意運動を認め、舞踏運動が四肢にまで及んでいた (Unified Huntington Disease Rating Scale 10 点 vs. 33 点)。また、その症例は知的レベルもより低下しており (wais-III FIQ 68 点 vs. 53 点)、精神症状としても、より強い強迫症状 (Maudsley Obsessional-Compulsive Inventory 7 点 vs. 13 点) に加え、Capgras 症候群、Fregoli の錯覚、déjà vu などの多彩な精神症状を呈していた。

## D. 考察

33 名の日本人 ChAc 疑い患者に対する総合的分子診断の結果、全例ホモ接合性もしくは複合ヘテロ接合性に変異を有していた。4411C>T 変異アレルや exon60\_61 欠失変異は比較的頻度高く、あわせて約 6 割を占めるが、それら以外の 4 割ほどの変異は VPS13A 遺伝子の翻訳領域に広く分布し、変異の種類も多岐にわたっていた。サンガー法による配列解析を VPS13A 遺伝子全エクソンに行っても変異を同定できないことがあり、その場合は CNV 解析や chorein 検出解析を加える必要があった。このように ChAc の分子診断の際にはシーケンシング法に CNV 解析や chorein 検出解析を加えた総合的な解析が必要なことが多い。また、ChAc は同一家系内でも発症年齢や表現型が多彩であることが知られているが、遺伝的背景が同じ一卵性双生児例においても臨床表現型に差異を認めており、ChAc の症状は環境因やエピジェネティックな症状修飾因子の影響を受けることが示唆された。

## E. 結論

日本人 ChAc 変異は多岐にわたっており、VPS13A 遺伝子上に広く分布していた。遺伝的背景が同じ一卵性双生児例においても臨床表現型には差異を認めており、ChAc の症状は環境因やエピジェネティックな症状修飾因子の影響を受けることが示唆された。

## F.健康危険情報

なし

## G.研究発表

(発表雑誌名巻号・頁・発行年なども記入)

### 1.論文発表

Sakiyama Y, Kanda N, Higuchi Y, Yoshimura M, Wakaguri H, Takata Y, Watanabe O, Yuan J, Tashiro Y, Saigo R, Nozuma S, Yoshimura A, Arishima S, Ikeda K, Shinohara K, Arata H, Michizono K, Higashi K, Hashiguchi A, Okamoto Y, Hirano R, Shiraishi T, Matsuura E, Okubo R, Higuchi I, Goto M, Hirano H, Sano A, Iwasaki T, Matsuda F, Izumo S, Takashima H. New type of encephalomyelitis responsive to trimethoprim/sulfamethoxazole treatment in Japan. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2 e143, 2015

高取由紀子, 鮫島稔弥, 兒玉晃子, 児玉圭, 楠本朗, 春日井基文, 赤崎安昭, 佐野輝. 精神疾患患者における身体的治療の同意についての問題提起 -特徴的な4症例を通して- *総合病院精神医学* 26, 397-403, 2015

吉田健二, 森松暁史, 飯國洋一郎, 白田明子, 中村雅之, 佐野輝, 山根清美. Chorea-acanthocytosisの1例, *運動障害*, 24; 7-12, 2014

柿本泰男, 上野修一, 佐野輝. ヒト脳内ドパミンの分布とParkinson病によるドパミン減少の発見. *神経治療学* 32, 9-14, 2015

Akira Sano: ISAMU SANNO. FROM EAST TO WEST Pioneers in Parkinson's disease in Japan A historical overview of major achievements in research (QOL laboratory Corp.) 46-47 2014

### 2.学会発表

佐々木 なつき, 崎元 仁志, 横塚 紗永子, 濱村 尚

子, 福田 恭哉, 石塚 貴周, 春日井 基文, 中村 雅之, 溝淵 雅広, 佐野輝. 有棘赤血球舞蹈病の一卵性双生姉妹例の臨床表現型解析, 第37回日本生物学的精神医学会, 2015

Nakamura M, Sasaki N, Kodama A, Shiokawa N, Sano A. Chorein /HDAC6 interaction confers resistance to nutrient deprivation in chorein-overexpressing HEK293 cells, Neuroscience 2015 Chicago USA, 2015

Sakimoto H, Nagata O, Yokotsuka S, Arai K, Nakamura M, Sano A. Effect of genetic background on the phenotype of chorea-acanthocytosis model mouse, Neuroscience 2015 Chicago USA, 2015

Nagata O, Sakimoto H, Yokotsuka S, Arai K, Nakamura M, Sano A. Behavioral and sperm motility analyses of male infertility in Chorea-acanthocytosis model mouse, Neuroscience 2015 Chicago USA, 2015

## 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