

## 緩徐な経過を辿る成人例におけるエキソーム解析によるD-二頭酵素欠損症の診断

分担研究者：辻 省次（東京大学医学部附属病院神経内科教授）

研究要旨：D-二頭酵素(D-bifunctional protein: DBP)欠損症はペルオキシソーム脂肪酸β酸化に関わる酵素であるDBPをコードするHSD17B4を原因遺伝子とする常染色体劣性疾患である。典型例では新生児期より筋緊張低下、痙攣などを認め、2歳までに死亡する。我々は小児期より感音性難聴、言語獲得障害に加え緩徐進行性の小脳失調、末梢神経障害を認めた成人例のDBP欠損症をエキソーム解析で診断した。近年、本症例を含め極長鎖脂肪酸上昇を認めず、緩徐進行性の経過を辿る成人例のDBP欠損症の報告が増えており、小児期の感音性難聴に加え、緩徐進行性の小脳失調、末梢神経障害、錐体路徴候を示す成人例においてはDBP欠損症の可能性を考慮する必要がある。

### 研究協力者氏名

所属機関名及び所属機関における職名

松川敬志 東京大学神経内科 学術支援専門職員

三井純 東京大学神経内科 助教

石浦浩之 東京大学神経内科 助教

吉村淳 東京大学大学院新領域創成科学研究科  
特任助教

土井晃一郎 東京大学大学院新領域創成科学研究科  
特任講師

森下真一 東京大学大学院新領域創成科学研究科  
教授

### A．研究目的

小児期より感音性難聴、言語獲得障害に加え、緩徐進行性の小脳失調、末梢神経障害を認めた36歳男性の診断を目的とした。

### B．研究方法

末梢血白血球よりDNAを抽出の上、SureSelect Human All Exon V4+UTRs kitを用いてエキソン領域の濃縮を行い、HiSeq 2000を用いてシーケンス解析を行った。  
(倫理面への配慮)

ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に従い、所属機関の研究倫理審査委員会の承認を得て実施をした。書面による同意を得た。

### C．研究結果

両親に類似症状を認めず小児期発症の脊髄小脳変性症であり、常染色体劣性遺伝性疾患を想定して解析を行った。エキソーム解析で、日本人コントロールにおいてアレル頻度が0.005未満であるrare variants[

非同義置換のsingle nucleotide variants(SNVs)、スプライスサイト変異、小挿入/欠失変異]は256個あり、その中で7つの遺伝子において2つ以上のrare variantsを認めた。その中でHSD17B4変異[既知遺伝子変異c.394C>T (p.Arg132Trp)、新規遺伝子変異c.523G>A (p.Ala175Thr)]のみが本症例の臨床像に合致する変異であった。本症例におけるペルオキシソーム代謝産物の解析では血漿スフィンゴミエリン中極長鎖脂肪酸の上昇は認めず、血清フィタン酸は上昇を認め、血清プリスタン酸は正常上限であった。

### D．考察

近年、典型的なDBP欠損症と異なり、小児期に感音性難聴に加え、緩徐進行性の小脳失調、末梢神経障害を呈するDBP欠損症の報告がなされている(Pierce, et al. 2010, MacMillan, et al. 2012, Lieber, et al. 2014, Lines, et al, 2014)。いずれもエキソーム解析で診断がなされ、極長鎖脂肪酸を含めたペルオキシソーム代謝産物の異常を認めないことが多いことから、臨床所見のみから、緩徐進行性のDBP欠損症を診断することは難しいことが示唆される。

### E．結論

エキソーム解析により、緩徐な経過を辿る成人例のDBP欠損症症例を診断した。緩徐進

行性のDBP欠損症の報告はまだ限られており、未診断となっている症例も存在すると考えられる。小児期の感音性難聴に加え、緩徐進行性の小脳失調、末梢神経障害、錐体路徴候を示す成人例においてはDBP欠損症の可能性を考慮する必要があると考える。

#### F．研究発表

##### 1. 論文発表

Matsukawa T, Koshi KM, Mitsui J, et al.  
Slowly progressive D-bifunctional protein deficiency with survival to adulthood diagnosed by whole-exome sequencing. J Neurol Sci. 2017;372:6-10.

##### 2. 学会発表

なし

#### G．知的財産権の出願・登録状況

(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