

常染色体劣性遺伝性脊髄小脳失調症における非運動症状

研究分担者 田中章景 横浜市立大学大学院医学研究科神経内科学 教授

研究要旨

原因遺伝子不明の常染色体劣性遺伝性脊髄小脳失調症家系において、全エクソーム解析を行ったところ、色素性乾皮症 XP-F の原因遺伝子として知られる *ERCC4* に変異を同定した。患者本人も診察医も皮膚症状には気づいておらず、25 歳～43 歳発症の緩除進行性の小脳失調、舞踏運動、認知機能障害を特徴とした。原因遺伝子確定後、皮膚への UVB 照射による最小紅斑量試験、患者培養線維芽細胞を用いた紫外線照射後の不定期 DNA 合成能を測定したところ、色素性乾皮症として矛盾しなかった。これらの患者では、皮膚癌発症リスクが高いため、遺伝子解析による早期診断に基づく発症予防が極めて重要な意義を持つと考えられる。

A. 研究目的

常染色体劣性遺伝性脊髄小脳失調症は、優性遺伝性のものに比べ、家族歴が明らかでないことが多いなどの点で、全貌の解明が遅れており、診断未確定のままフォローされているケースも多い。根本的治療が存在しない現時点では、原因遺伝子不明のままでも患者にとって、大きな不利益は生じないと一般的には考えられている。しかし、一部の病型では、早期の診断によって合併する他臓器疾患の進展を防ぐことができる場合もあり、運動失調症患者の臨床的、重要な意義を持つ。我々は、原因遺伝子解析を通じて、これまでほとんど注目されていないものの、早期診断が患者の予後にとって非常に重要な常染色体劣性遺伝性脊髄小脳失調症例を見いだした。そこで、これらの臨床的特徴を明らかにする。

B. 研究方法

25 歳～43 歳発症の緩除進行性の小脳失調、認知機能障害、舞踏運動を呈する 3 家系 4 名の患者において、全エクソーム解析による原因遺伝子の同定を行った。また、患者培養線維芽細胞を用い、紫外

線照射後の不定期 DNA 合成能 を測定した。

（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基づき、患者より文書による同意を得て遺伝子解析を行った。

C. 研究結果

エクソーム解析の結果、*ERCC4* のホモ接合性 (p.Glu239Gln および p.Arg799Trp) または複合ヘテロ接合性変異 (p.Trp193Glyfs*6/p.Arg799Trp) を同定した。*ERCC4* は色素性乾皮症のうちヌクレオチド除去修復欠損型 F 群 (XP-F)、の責任遺伝子として知られているが、これらの患者は、皮膚症状を自覚せず皮膚科受診歴もなく、診察上は、孤発性または常染色体劣性遺伝性が疑われる脊髄小脳失調症の所見を呈していた。緩除進行性の小脳失調が主徴であり、3 家系 4 例中、全例で軽度の舞踏運動と錐体路症状を認めた。また、3 例では認知機能障害が存在したが、末梢神経障害をきたした例はなかった。脳 MRI では全例で小脳、脳幹に加え、大脳の萎縮を認めた。責任遺伝子が *ERCC4* であることを確定

後、詳細に病歴を聴取すると、幼少時の日焼けのエピソードが得られ、また皮膚所見の観察で、ごく軽度の日光性色素斑の存在が確認された。さらに、UVB 照射による最小紅斑量試験を実施したところ、軽度の光線過敏が確認され、また患者培養線維芽細胞を用い、紫外線照射後の不定期 DNA 合成能を測定したところ、低下が認められた。

D. 考察

色素性乾皮症では、半数以上の患者で神経症状を伴うが、XP-F において神経症状を伴う頻度は高くないとされる。しかし、2017 年、フランスのグループより、我々と同様に、小脳失調、舞踏運動、遂行機能障害を主徴とし、皮膚所見が極めて軽い患者において *ERCC4* 変異が報告された。色素性乾皮症の中でも、XP-F は白人に比べ日本人に多いことより、本邦においても、軽微な皮膚症状に気づかれていない XP-F で脊髄小脳失調症の表現型が前景に立つ患者が多く存在する可能性がある。これらの患者では、皮膚がん発症のリスクが高いため、紫外線防御を厳重に行う必要があり、早期診断の重要性が極めて高い。特に、小脳失調に加え、認知機能障害、舞踏運動を呈する脊髄小脳失調症では、XP-F を念頭に置き、患者の訴えがなくとも軽微な皮膚所見を見逃さないことが重要である。

E. 結論

皮膚症状が極めて軽微で、臨床上、ほぼ脊髄小脳変性症に限局する表現型を呈する *ERCC4* 変異例が存在する。これらの患者の早期診断は、皮膚がん発症予防の観点から重要な臨床的意義を有する。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Doi H, Koyano S, Miyatake S, Nakajima S, Nakazawa Y, Kunii M, Tomita-Katsumoto A, Oda K, Yamaguchi Y, Fukai R, Ikeda S, Kato R, Ogata K, Kubota S, Hayashi N, Takahashi K, Tada M, Tanaka K, Nakashima M, Tsurusaki Y, Miyake N, Saitsu H, Ogi T, Aihara M, Takeuchi H, Matsumoto N, Tanaka E. Cerebellar ataxia-dominant phenotype in patients with *ERCC4* mutations. *J Hum Genet.* 2018 Feb 5. [Epub ahead of print]

2. 学会発表

Doi H, Koyano S, Kunii M, Miyatake S, Nakajima S, Hashiguchi S, Ikeda S, Kubota S, Hirama N, Ogawa Y, Takahashi K, Tada M, Tanaka K, Takeuchi H, Matsumoto N, Tanaka E. Exome analysis of autosomal recessive or sporadic cases of cerebellar ataxia and spastic paraplegia. XXIII World Congress of Neurology, Kyoto, Sep 2017

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

なし

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他