

痙性構音障害を呈する4例の原発性側索硬化症での遺伝子解析

研究分担者 森田光哉

自治医科大学 内科学講座神経内科学部門 / 附属病院 リハビリテーションセンター

研究要旨

痙性構音障害で発症した原発性側索硬化症(primary lateral sclerosis:PLS)では遺伝性痙性対麻痺(hereditary spastic paraparesis:HSP)が誤診されている可能性が低いと考えられる。そこで、自験4例の痙性構音障害例において遺伝子解析を行い、HSPの混在の有無、さらに筋萎縮性側索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis:ALS)との遺伝学的背景の異同について検討を行った。

A.研究目的

原発性側索硬化症(primary lateral sclerosis: PLS)は筋萎縮性側索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis:ALS)の一亜型と考える神経内科医も多い。また、PLSと診断された症例の中には遺伝性痙性対麻痺(hereditary spastic paraparesis: HSP)が含まれているとの報告もあり、PLSの疾患独立性、その診断については議論が多いのが現状である。

そこで我々は、HSPが含まれる可能性が低いと考えられる痙性構音障害(spastic dysarthria)で発症した症例を対象として、臨床的特徴、診断法について検討を行い昨年度までの本班会議で報告を行ってきた。

今回は当科で経験した4例の痙性構音障害症例について遺伝子解析を行い、既知のALSおよびHSP原因遺伝子の変異の有無について解析を行い、PLSの遺伝学的背景を検討することとした。

B.研究方法

4例の痙性構音障害を初発とするPLS症例について、イルミナ社HiSeq2500を用いてDNAシーケンス解析を行った。

C.研究結果

1例において、HSPの原因遺伝子である

ZFYVE27 遺伝子に既報の変異(p.G191V)が確認された。さらにSIFTあるいはPolyPhen-2のいずれかで障害性ありと判定された変異SLC16A2(c.97T>C: p.S33T)を4例全員に認め、さらにZFYVE26(c.3308C>T: p.P1103L)、ANG(c.46A>T: p.T16S)、ANXA11(c.688C>T: p.R230C)、FARS2(c.31T>G: p.S11A)、UCHL2(c.53C>A: p.S18Y)をいずれかの3例が共有していることが確認された(表)。

	Case1	Case2	Case3	Case4	IK	HGVD	ExAC
ZFYVE27			c.572G>T p.G191V		0.0262	0.0194	0.0109
SLC16A2	c.97T>C p.S33P	c.97T>C p.S33P	c.97T>C p.S33P	c.97T>C p.S33P	0.6638	0.9393	0.561
ZFYVE26	c.3308C>T p.P1103L	c.3308C>T p.P1103L	c.3308C>T p.P1103L		0.0745	0.0951	0.046
ANG	c.46A>T p.T16S	c.46A>T p.T16S		c.46A>T p.T16S	0.1276	0.2836	0.1465
ANXA11		c.688C>T p.R230C	c.688C>T p.R230C	c.688C>T p.R230C	0.3922	0.6283	0.447
FARS2		c.31T>G p.S11A	c.31T>G p.S11A	c.31T>G p.S11A	0.403	0.2439	0.3577
UCHL1	c.53C>A p.S18Y	c.53C>A p.S18Y		c.53C>A p.S18Y	0.254	0.5194	0.3502

D.考察

ZFYVE27 遺伝子に見いだされた変異は、当初、病的として報告されたが、その後の論文では疑義を呈するものもあり、必ずしも病的とは断定できないのが現状である。

さらに解析ソフトで病的意義が推定されたALSないしHSP関連遺伝子の変異については、データベースに示された正常人での頻度が比較的高いこと(表)、さらにZFYVE26、FARS2、UCHL1で

は劣性の遺伝性を報告されていることもあり、その病的意義については慎重に判断した上で、HSP の混在、また ALS との遺伝学的背景の異同について解析を継続していく必要がある。

E. 結論

解析はまだ途中であるが、この解析を通じて PLS の遺伝背景を明らかにし、運動ニューロン疾患における PLS の位置づけを明確にしていきたいと考えている。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

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