

厚生労働省研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

TUBB4A遺伝子関連白質変性症の MR spectroscopy 研究

研究分担者 高梨 潤一 東京女子医科大学八千代医療センター小児科教授

研究要旨

TUBB4A関連白質変性症は、MRI上先天性大脳白質形成不全に加えて基底核・小脳の萎縮を呈し、hypomyelination with atrophy of the basal ganglia and cerebellum (H-ABC)として知られている。われわれは国内TUBB4A関連白質変性症8症例のMR spectroscopy につき検討した。MRSではhypomyelination (H) パターンが5例、demyelination (D) パターンが3例であった。同一遺伝子異常を認める3組6症例は、D/Hパターンが1症例ずつであり、genotypeとMRS所見は合致しなかった。TUBB4A関連白質変性症では、髄鞘形成不全に加えて脱髄が関与している可能性がある。

A. 研究目的

まとまった報告のないTUBB4A 関連白質変性症 8 症例の MR spectroscopy から病態を考察する。

B. 研究方法

国立精神・神経医療研究センター・脳病態統合イメージングセンターの Integrative Brain Imaging Support System に集積された TUBB4A 関連白質変性症 10 例のうち、白質に MRS が施行された 8 症例（うち 3 組 6 名は同一の遺伝子異常）を対象とした。NAA と Cho の視覚的評価（両ピークを結んだ線の傾き）で髄鞘形成不全（H）パターンと脱髄（D）パターンに分類した。東京女子医科大学倫理委員会（4245）国立精神・神経医療研究センター（A2016-078）の承認を得ている。

C. 研究結果

MRS では H パターンが 5 例、D パターンが 3 例であった。同一遺伝子異常を認める 3 組 6 症例は、D/H パターンが 1 症例ずつであり、genotype と MRS 所見は合致しなかった。MRI 所見では、HABC 4 例、HCAHC 4 例であり、c.1228G>A, c.785G>A 異常を有する 2 組 4 症例は HCAHC, c745G>A 異常を有する 1 組 2 症例は HABC であった。

	Pt 1	Pt 2	Pt 3	Pt 4	Pt 5	Pt 6	Pt 7	Pt 8
変異	c.1228G>A	c.1228G>A	c.745G>A	c.745G>A	c5G>A	c.533C>G	c.785G>A	c.785G>A
撮像年齢	16	38	8	3	12	0(8M)	0(7M)	1(17M)
発症年齢	1(12M)	1(12M)	1(19M)	1(18M)	0(1M)	0(6M)	0(2M)	0(3M)
最大運動発達	不安定な自立歩行	不安定な自立歩行	介助歩行	数歩の歩行	未測定	未測定	未測定	未測定
知的障害	mild	moderate	severe	severe	severe	severe	moderate	severe
MRI所見								
表現型	HCAHC	HCAHC	H-ABC	H-ABC	H-ABC	H-ABC	HCAHC	HCAHC
髄鞘形成不全	+	+	+	+	+	+	+	+
基底核の萎縮	-	±	+	+	+	+	+	-
小脳の萎縮	+	+	+	+	+	+	+	+
脳梁の低形成	+	+	+	+	+	+	-	-
MRS所見	D	H	H	D	H	H	D	H

H-ABC: Hypomyelination with atrophy of the basal ganglia and cerebellum
HCAHC: Hypomyelination with cerebellar atrophy and hypoplasia of the corpus callosum
D: 脱髄パターン, H: 髄鞘形成不全パターン

D. 考察 TUBB4A 変異のモデルラット、ヒト脳検体の病理では、髄鞘形成不全に加えて続発する脱髄の関与が報告されている。H/D 両パターンを認めた MRS 所見はこの病理所見を反映している可能性がある。同一の遺伝子変異で両パターンを示した理由は不明であり、更なる検討が必要である。

E. 結論 TUBB4A関連白質変性症では、髄鞘形成不全に加えて脱髄が関与している可能性がある。

G. 研究発表

論文発表

1. Yokota K, Sano K, Murofushi Y, Yoshimaru D, Takanshi J. Neurochemistry evaluated by MR spectroscopy in a patient with xeroderma pigmentosum group A. Brain Dev 2018; 40: 931-933.

2. 藤田瑞穂, 下山恭平, 大塚直哉,
前田泰宏, 林北見, 才津浩智, 松本
直通, 高梨潤一. 先天性片麻痺を呈し
たCOL4A1関連症候群の父子例
脳と発達 2018; 50: 424-428.

2. 学会発表

高梨潤一: MR spectroscopy で診る脳
病態. 第60回日本小児神経学会.

脳と発達 2018; 50: S144.

高梨潤一: 神経放射線と分子遺伝学の
コラボレーション. 脳と発達 2018;
50: S186.

H. 知的財産権の出願・登録状況 なし。