

難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）  
分担研究報告書

青年期以降に診断された Alexander 病の遺伝学的・臨床学的データ

分担研究者 吉田誠克 京都府立医科大学大学院 医学研究科 神経内科

**研究要旨**

Alexander 病 (AxD) は長年乳幼児期発症の脳白質脳症と認知されてきたが、近年、延髄・脊髄に病変の主座を認める青年期以降の症例報告が増加している。本研究では当施設にて青年期以降に診断した *GFAP* 変異陽性 AxD 患者 46 例の遺伝学的・臨床的データを解析した。発症年齢は 0 歳から 72 歳と非常に幅広いが、約半数は 50 歳以上であった。発症から診断までの期間は 9 年で、診断の遅れが示唆された。*GFAP* 変異は 93.5% がエクソン内のミスセンス変異であったが、乳幼児期発症例と異なり hot spot は認めなかった。初発症状は約半数が歩行障害や下肢筋力低下といった運動障害であったが、残りはふらつき、構音障害、首下がりに多彩であった。大脳症状を伴う患者群ではそれを伴わない患者群と比較して若年発症で、診断までの期間が長く、球症状と側弯の頻度が高い傾向を示した。近年、変異 *GFAP* の発現抑制を標的とした基礎的治療研究の報告が散見される。今後ヒトに対する臨床試験が実現した際にわれわれが示した臨床データは有用と考える。

**A. 研究目的**

Alexander 病 (Alexander disease: AxD) は 98% の症例で *GFAP* 変異を認める希な神経変性疾患である。AxD は最初の報告以降長年にわたり乳幼児期発症の予後不良の脳白質脳症とされてきたが、近年、延髄・脊髄に病変の主座を認める緩徐進行性の青年期以降の症例が増加してきている。また、変異 *GFAP* の過剰な蓄積が疾患の重症度に関連するという基礎研究データをもとにその発現抑制を標的とした drug-repositioning や antisense oligonucleotide suppression による治療研究が進んでいる。今後ヒトに対する臨床試験に応用される治療薬が発見あるいは開発されることが期待されるが、そのためには AxD の遺伝学的・臨床学的特徴に関する正確な理解が必要となる。本研究では当施設で遺伝子解析にて青年期以降に診断した

*GFAP* 変異陽性 AxD 患者の遺伝学的・臨床的データを報告する。

**B. 研究方法**

2006 年から 2018 年 4 月まで当施設で解析した検査時年齢 16 歳以上の *GFAP* 変異陽性 AxD 46 例。臨床情報は各施設からのサマリーおよび所定の臨床情報様式による。情報には検査時年齢、発症時年齢、家族歴、既往歴、初発症状、検査時の神経学的所見、MRI 所見が含まれる。

**C. 研究結果**

検査時年齢は 52.3 歳 (16-74 歳)。発症年齢は 43.9 歳 (0-72 歳) で、50 歳以上での発症が 21 例 (46.7%) を占めていた。診断までの年数は 9 年 (0-46: 中央値 5 年) であった。家族内発症を 13 家系 15 例 (31.7%) で認めた。遺伝形式は常染色体優性が示唆された。既

往歴・併存症を有する患者は 28 例(60.9%)であったが、特異的な疾患は認めなかった。初発症状として歩行障害 16 例(34.8%)、下肢筋力低下 6 例(13.0%)の頻度が高いが、その他はふらつき、構音障害、首下がりなど多彩であった。遺伝子検査時(発症から平均 9 年)の神経学的所見として筋力低下、腱反射異常、球症状、小脳失調、自律神経障害を比較的多く認めた。GFAP 変異はエクソン領域のミスセンス変異ヘテロ接合体が 43 例 (93.5%)、ミスセンス変異ホモ接合体が 1 例 (2.2%)、エクソン領域の 3 塩基挿入変異が 2 例 (4.3%)であった。明らかな hot spot は認めなかった。GFAP D295N 多型を 36.3%で認めたが ExAC や HGVD によるデータベースで得られる多型頻度と有意差はなかった。IVS 3-12 C>T 多型はデータベースで得られる多型頻度と比較して有意に低かった。大脳症状(けいれん、大頭症、精神遅滞)を伴う患者群(10 例)は、大脳症状を伴わない患者群(36 例)と比較して発症年齢が低く(18.1 歳 vs 50.6 歳)、発症から診断までの期間は長く(18.5 年 vs 6.3 年)、GFAP D295N 多型が少ない傾向にあった(22.2% vs 40.0%)。神経学的所見は大脳症状を伴う患者群において球症状と側弯が、大脳症状を伴わない患者群において運動機能障害が多い傾向がみられた。

#### D. 考察

青年期以降に診断された AxD は 0 歳から 72 歳と非常に広い発症年齢幅を示したが、約半数は 50 歳以上であった。Prust ら (Neurology 2011)が成人期発症 AxD の臨床的特徴をまとめた報告では 10 歳代から 30 歳代までの発症年齢幅であったことから少

なくとも本邦では高齢発症が多いことが示唆された。診断までの期間は 9 年と長く、臨床診断の難しさが伺われる。家族歴は約 3 分の 1 に認め、ほぼ全例が *de novo* 変異である乳幼児期発症例と対照的であった。GFAP 変異は大多数がエクソン内のミスセンス変異であったが、乳幼児期発症例(R79, R88, R239, R416 が約 75%を占める)と異なり明らかな hot spot はなかった。イントロン多型(IVS 3-12 C>T)が 2 つのデータベースと比較して有意に低い頻度を示した。ただし、その意義は不明である。初発症状は約半数において歩行障害や下肢筋力低下といった運動障害であったが、その他は多彩であった。大脳症状を伴う患者群はそれを伴わない患者群と比較して若年発症で、診断までの期間が長く、球症状と側弯がみられやすい特徴が示された。これは若年発症患者は大脳症状と延髄・脊髄症状が混在するなど多様な症候や非特異的な症候を示すために発症早期に AxD を疑うことが困難であることが推測される。われわれの検討は青年期以降の AxD を理解する上で有益なデータとなると同時に今後臨床試験が実現した場合の障壁も浮き彫りにした。すなわち、AxD の希少性に加えて、幅広い患者層の存在、同一変異の少なさ(対象者の選定への影響)、多様な神経症状(治療効果の指標作成の難しさ)が挙げられる。各病型の自然史の更なる理解が必要と考える。

#### E. 結論

AxD は長らく乳児期発症の大脳白質疾患と認知されてきた歴史があり、延髄・脊髄を病変の主座とする青年期以降の症例に対する認知度は低いものと思われる。一方で

基礎研究データに基づく治療薬の開発は確実に進んでいる。ヒトへの治療応用に際して、乳幼児から高齢者まで多彩な年齢層と症状を示す本病においては正確な疾患の理解にもとづく治療効果の指標作成が不可欠であり、この観点からもわれわれのデータは有用と考える。

## F．健康危険情報

なし

## G．研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 吉田誠克 .アレキサンダー病の臨床と病態 . 京都府立医科大学雑誌 128: 1-8, 2019
- 2) Saito K, Shigetomi E, Yasuda R, Sato R, Nakano M, Tashiro K, Tanaka FK, Ikenaka K, Mikoshiba K, Mizuta I, Yoshida T, Nakagawa M, Mizuno T, Koizumi S. Aberrant astrocyte Ca<sup>2+</sup> signals “AxCa signals” exacerbate pathological alterations in an Alexander disease model. GLIA 66: 1053-1067, 2018
- 3) 前田憲多郎, 岩井克成, 小林洋介, 辻裕丈, 吉田誠克, 小林靖 . 首下がりを主訴としたアレキサンダー病の1例 . 臨床神経学 58:198-201, 2018

### 2. 学会発表

- 1) 増子真嗣, 近藤恭史, 佐藤充人, 田沢浩一, 加藤修明, 吉田邦弘, 関島良樹, 松浦潤, 水田依久子, 吉田誠克 . 新規 GFAP 遺伝子変異を認めた成人発症 Alexander 病の2家系 . 第59回日本神経学会学術大会 . 2018

年5月24日;札幌 .

- 2) 安田怜, 吉田誠克, 中野正和, 佐藤隆一, 足立博子, 徳田雄市, 水田依久子, 斎藤光象, 松浦潤, 中川正法, 田代啓, 水野敏樹 . 晩期発症型アレキサンダー病の発症年齢に関連する遺伝的変異の検討 . 第59回日本神経学会学術大会 . 2018年5月24日;札幌 .
- 3) 大島祐貴, 佐藤翔紀, 工藤彰彦, 佐藤智香, 長沼亮滋, 上床尚, 白井慎一, 高橋育子, 松島理明, 矢部一郎, 吉田誠克, 佐々木秀直 . 急速に両側声帯麻痺をきたし, 新規 GFAP 遺伝子変化を認めたアレキサンダー病 . 第59回日本神経学会学術大会 . 2018年5月26日;札幌 .
- 4) 吉田誠克, 水田依久子, 安田怜, 松浦潤, 斎藤光象, 中川正法, 水野敏樹 . Genetic and clinical data on Alexander disease after adolescence . 第63回日本人類遺伝学会 . 2018年10月13日;横浜 .

## H．知的所有権の取得状況

なし