

小児期発症孤発性小脳性運動失調症の遺伝学的解析と小脳萎縮について

研究分担者： 佐々木征行¹⁾、竹下絵里¹⁾、本橋裕子¹⁾、松本直通²⁾
1) 国立精神・神経医療研究センター病院小児神経科、2) 横浜市立大遺伝学

研究要旨

小児期発症の小脳性運動失調症を呈し診断が確定しなかった孤発例 32 名について次世代シーケンサーによる遺伝学的解析 (WES) を施行した。19 例 (59%) で遺伝子診断が可能であった。顕性遺伝性疾患が 11 例、潜性遺伝性疾患が 7 例、X 染色体連鎖性が 1 例であった。このうち小脳萎縮を認めない例を 2 例認め、残りは軽度小脳萎縮を認めた。一方遺伝子変異を認めなかった 13 例では、小脳萎縮の強い例が 5 例あり、小脳萎縮を認めなかったのは 2 例、残り 7 例は軽微な小脳萎縮を認めた。強い小脳萎縮を認めても必ずしも WES で診断確定するわけではなく、逆に小脳萎縮がなくても遺伝子異常が 4 例確認され、小脳萎縮の有無は WES 実施の指標にはならない。

A. 研究目的

小児期に小脳性運動失調症を呈す患者は多くはないが、原因疾患が多種存在するため、確定診断には難渋する。近年は次世代シーケンサーにより診断確定を行う機会が増えている。小児期に小脳性運動失調症を呈す患児の中から、確定診断のために網羅的遺伝子解析を実施する対象者を効率的に選ぶことは臨床において重要である。今回は、小児期発症の小脳性運動失調症患児のうち、原因遺伝子確定例と非確定例で小脳萎縮に差異があるかどうか検討した。

B. 研究方法

2011 年以降に国立精神・神経医療研究センター病院小児神経科を受診し、家族歴なく、15 歳以前に非進行性あるいは緩徐進行性の小脳性運動失調症を呈し、一般的に行われている中枢神経画像検査や血液検査などで診断確定ができず、次世代シーケンサーによる遺伝学的解析 (WES) を受け

た患者 32 名を対象とした。

(倫理面への配慮)

本研究は国立精神・神経医療研究センター倫理委員会により承認された。遺伝学的検査は、文書による同意を得て両親と患者本人から血液を採取した。

C. 研究結果

WES で遺伝子異常が確定したのは 19 名 (59%) で、確定しなかったのは 13 名であった。確定例では優性 (顕性) 遺伝性が多く、11 例 (*ITPR1* 1)3 例、*CACNA1A* 3 例、*TUBB4A*、*SPTBN2*、*KCNC3*、*ATP1A3*、*NKX2-1* 変異例が 1 例ずつ) であった。このうち *CACNA1A* 変異の 1 例と *NKX2-1* 変異例では頭部 MRI で小脳萎縮を認めず、それ以外では軽度の小脳皮質萎縮を認めた。*TUBB4A* 変異例は小脳萎縮に加え大脳萎縮と大脳白質異常信号を認めた²⁾。劣性 (潜性) 遺伝性は 7 例 (*AHI1* 2 例、

*POLR3B*³⁾、*SEPSECS*⁴⁾、*APTX*、*NUS1*、*MSTO1* 変異が 1 例ずつ)であった。*POLR3B* 変異例では小脳萎縮が強く大脳白質異常信号も伴っていた³⁾。*AHI1* 変異の 1 例と *NUS1* 変異例では小脳萎縮を認めず、他の 4 例は軽度小脳萎縮を呈した。X-linked は *THOC2* 変異 1 例で軽度小脳萎縮を認めた。

一方遺伝子変異を認めなかった 13 例では、小脳萎縮の強い例が 5 例あり、小脳萎縮を認めなかったのは 2 例、残り 7 例は軽微な小脳萎縮を認めた。

D. 考察

遺伝子異常確定例 19 例のうち強い小脳萎縮を認めたのは 1 例だけであった。顕性遺伝性疾患ではいずれも小脳萎縮はあっても軽度であった。一方原因遺伝子が確定しなかった 13 例中 5 例では強い小脳萎縮を認めていた。強い小脳萎縮を認めても必ずしも WES で診断確定するわけではない。逆に小脳萎縮がなくても遺伝子異常が 4 例で確認され、小脳萎縮の有無は WES 実施の指標にはならなさそうである。

E. 結論

小児期発症小脳性運動失調症症例においては、原因疾患不明の場合には、小脳萎縮の程度にかかわらず積極的に WES を利用した原因遺伝子の診断が重要と考えられた。

[参考文献]

- 1) Sasaki M, Ohba C, Iai M, Hirabayashi S, Osaka H, Hiraide T, Saitsu H, Matsumoto N. Sporadic infantile-onset spinocerebellar ataxia caused by missense mutations of the inositol 1,4,5-triphosphate receptor type 1 gene. *J Neurol*. 2015; 262: 1278-84.
- 2) Miyatake S, Osaka H, Shiina M, Sasaki M, Takanashi JI, Haginoya K, Wada T,

Morimoto M, Ando N, Ikuta Y, Nakashima M, Tsurusaki Y, Miyake N, Ogata K, Matsumoto N, Saitsu H. Expanding the phenotypic spectrum of *TUBB4A*-associated hypomyelinating leukoencephalopathies. *Neurology*. 2014; 82: 2230-7.

- 3) Saitsu H, Osaka H, Sasaki M, Takanashi J, Hamada K, Yamashita A, Shibayama H, Shiina M, Kondo Y, Nishiyama K, Tsurusaki Y, Miyake N, Doi H, Ogata K, Inoue K, Matsumoto N. Mutations in *POLR3A* and *POLR3B* encoding RNA polymerase III subunits cause an autosomal-recessive hypomyelinating leukoencephalopathy. *Am J Hum Genet* 2011; 89: 644-51.
- 4) Iwama K, Sasaki M, Hirabayashi S, Ohba C, Iwabuchi E, Miyatake S, Nakashima M, Miyake N, Ito S, Saitsu H, Matsumoto N. Milder progressive cerebellar atrophy caused by biallelic *SEPSECS* mutations. *J Hum Genet*. 2016; 61: 527-31.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 佐々木征行、水澤英洋．脊髄小脳変性症．小児科．2019; 60: 923-932.
- 2) Ono H, Shimizu-Motohashi Y, Maruo K, Takeshita E, Ishiyama A, Saito T, Komaki H, Nakagawa E, Sasaki M. Childhood-onset cerebellar ataxia in Japan: A questionnaire-based survey. *Brain Behav*. 2019; 9: e01392.

2. 学会発表

発表者名. 題名. 学会名. 発表地, 発表日.