

### 常染色体劣性遺伝性小脳変性症 (ARCA) の原因遺伝子同定に向けた当科の取り組み

研究分担者：阿部康二<sup>1)</sup>，山下徹<sup>1)</sup>，下澤伸行<sup>2)</sup>，佐藤恒太<sup>1)</sup>，武本麻美<sup>1)</sup>，菱川望<sup>1)</sup>，商敬偉<sup>1)</sup>，  
太田康之<sup>1)</sup>

所属： 1) 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科脳神経内科学  
2) 岐阜大学生命科学総合研究支援センター ゲノム研究分野

#### 研究要旨

常染色体劣性遺伝性小脳変性症 (以下 ARCA) は、非進行性の小脳低形成や進行性の脊髄小脳変性症を含む不均一な疾患の総称であるが、原因遺伝子が特定されていない患者も多数存在するのが現状である。最近、ARCA には様々なペルオキシソーム病が含まれることが分かってきており、当科からもペルオキシソーム形成に関与する PEX10 遺伝子に複合ヘテロ接合体変異 c.2T>C (p.M1T)/c.920G>A (p.C307Y) も持つ 3 兄弟例を報告している。

そこで今回、当科外来の若年発症 (40 歳未満での発症) で AR もしくは孤発例と思われた脊髄小脳変性症患者計 13 例に対してペルオキシソーム病のスクリーニング検査である脂肪酸分析 (血中極長鎖脂肪酸、フィタン酸、プラスマローゲン) を行った。その結果、14 例中 1 例で極長鎖脂肪酸、1 例でフィタン酸の増加を認めた。

脂肪酸分析によるスクリーニング検査は、AR-SCD 患者のスクリーニング検査として有用な可能性があり、今後更なる検討を行う予定である。

#### A. 研究目的

常染色体劣性遺伝性小脳変性症 (以下 ARCA) は、非進行性の小脳低形成や進行性の脊髄小脳変性症を含む不均一な疾患の総称であるが、原因遺伝子が特定されていない患者も多数存在するのが現状である。最近、ARCA には様々なペルオキシソーム病が含まれることが分かってきており、当科からもペルオキシソーム形成に関与する PEX10 遺伝子に複合ヘテロ接合体変異 c.2T>C (p.M1T)/c.920G>A (p.C307Y) も持つ 3 兄弟例を報告している (文献 1)。そこで今回 ARCA 患者に対してペルオキシソーム病のスクリーニング検査である脂肪酸分析を行い、その有用性を検討した。

#### B. 研究方法

外来の若年発症 (40 歳未満での発症) で AR もしくは孤発例と思われた脊髄小脳変性症患者計 13 例に対してペルオキシソーム病のスクリーニング検査である脂肪酸分析) を行った。

脂肪酸分析検査時に患者から書面で同意を取った上で採血を行い、患者血清を共同研究施設である岐阜大学生命科学総合研究支援センターに送付してガスクロマトグラフ質量分析装置 (GC/MS) で以下の脂肪酸分析を行った。

- ・ 飽和極長鎖脂肪酸：C24:0/C22:0, C25:0/C22:0, C26:0/C22:0
- ・ フィタン酸：Phytanic acid/C16:0
- ・ プラスマローゲン：C16:0 dimethyl acetal(DMA)/C16:0
- ・ DHA：docosahexanoic acid(DHA)/C16:0

### C. 研究結果

脂肪酸分析の結果、13 例中 1 例で極長鎖脂肪酸、1 例でフィタン酸の増加を認めた。後者の 1 名は食事の影響も考慮して、食前食後で採血をして脂肪酸分析を行ったところ

フィタン酸を含め全て正常値であった。一方、前者は類症である兄弟が 2 名とも亡くなっており、本人のみ遺伝子採血と皮膚生検を施行。今後、皮膚線維芽細胞の抗 catalase 抗体染色で異常所見があれば、whole genome sequence を行う予定としている。

### D. 考察

今回脂肪酸分析を行った 13 名のうち、脂肪酸分析で異常が指摘されたのは 2 名にとどまった。しかしながら 15 歳未満で発症した患者だけに限ると 6 名中 2 名 (33 %) が脂肪酸分析で異常であった。加えて PEX10 遺伝子に複合ヘテロ接合体変異 c.2T>C (p.M1T)/c.920G>A (p.C307Y) も持つ 3 兄弟は 3 名とも 8-9 歳に発症しており、脂肪酸分析で極長鎖脂肪酸高値が指摘されている。以上のことから、15 歳未満の若年発症している SCD 患者ではスクリーニング検査として脂肪酸分析を考慮すべきと考えられた。

### E. 結論

15 歳未満の若年発症している SCD 患者ではスクリーニング検査として脂肪酸分析を考慮すべきと考えられた。

### F. 健康危険情報

該当なし

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

Yamashita T, Mitsui J, Shimozawa N, Takashima S, Umemura H, Sato K, Takemoto M, Hishikawa N, Ohta Y, Matsukawa T, Ishiura H, Yoshimura J, Doi K, Morishita S, Tsuji S, Abe K (2017) Ataxic form of autosomal recessive PEX10-related peroxisome biogenesis disorders with a novel compound heterozygous gene mutation and characteristic clinical phenotype. J Neurol Sci 375: 424-429.

#### 2. 学会発表

該当なし

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

### H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

#### 1. 特許取得

該当なし

#### 2. 実用新案登録

該当なし

#### 3. その他

該当なし