

神経有棘赤血球症に関する研究

研究分担者 中村 雅之
国立大学法人鹿児島大学・学術研究院医歯学域医学系・准教授

【研究要旨】 神経有棘赤血球症とは神経症候と有棘赤血球症を併せ持つ病態に対して包括的に使用される用語である。神経有棘赤血球症は臨床的な神経症候において舞踏運動などのいわゆる movement disorder を呈する中核群と呈さない2群に大別される。中核群の中で頻度の高い有棘赤血球舞踏病とMcLeod症候群に関して診療の手引きを作成した。またこれら疾患に対して全国から集積した血液サンプルを用いて遺伝子変異解析、責任タンパク質の発現解析ならびに臨床症状の解析を行った。変異と表現型の相関は明らかでなかった。有棘赤血球舞踏病は、認知機能障害を含む精神症状をきたす割合が高く、遺伝子変異は関東以西に一部創始者効果を認めた。McLeod症候群は有棘赤血球舞踏病患者に比べ発症年齢が遅く、進行もより緩徐であった。McLeod症候群患者赤血球膜では有棘赤血球舞踏病の責任タンパク質であるchoreinの発現が有意に低下しており、共通分子病態の可能性が示唆された。

A．研究目的

神経有棘赤血球症とは神経症候と有棘赤血球症を併せ持つ病態に対して包括的に使用される用語である。神経有棘赤血球症は臨床的な神経症候において舞踏運動などのいわゆる movement disorder を呈する中核群と呈さない2群に大別される。中核群の多くは有棘赤血球舞踏病（chorea-acanthocytosis; ChAc）とMcLeod症候群（McLeod syndrome; MLS）で占められる。分子遺伝学的研究の進歩により、これらの疾患の病因遺伝子がいずれも明らかにされ、遺伝子診断により確定診断が可能となっている。本邦には神経有棘赤血球症の中核群の診療に関する手引書等は存在しなかった。今回、中核群の中で頻度の高いChAcとMLSに関して診療の手引の作成を行った。また両疾患に関して、全国から集積したサンプルを用いて遺伝子解析（ChAc, *VPS13A*; MLS, *XK*）と

責任タンパク質（ChAc, chorein; MLS, *XK* タンパク質）の解析を行った。

B．研究方法

精神神経症候が類似しており、治療や療養方針が共通する項目を含むハンチントン病の療養手帳の項目を参照にし、診療の手引の作成を行った。ハンチントン病療養手帳の項目から必要項目を抜粋し、共同研究者との間で分担を決め、それぞれの項目について記載し、ハンチントン病の診療ガイドライン作成グループ、NIBAの診療ガイドライン作成グループとも協議し策定した。

日本全国から集積した神経有棘赤血球症疑いの患者血液から遺伝子 DNA、RNA、赤血球膜分画を抽出した。赤血球膜分画の chorein ウエスタンブロットや XK タンパクのウエスタンブロットを行った。*VPS13A* 遺伝子と *XK* 遺伝子についてサンガー法によるシーケンシングと TaqMan probe を用いた CNV 解析を行い、17 名の日本人 ChAc 患者と 6 名の MLS 患者の分子診断を行った。

(倫理面への配慮)

本研究はヒトゲノム・遺伝子解析研究を含むため、鹿児島大学医学部遺伝子研究倫理委員会での審査を経て研究を行う承認を得た上で行った (受付番号第 101 号)。

C. 研究結果

1. 神経有棘赤血球症 診療の手引き
合計 9 つの大項目について 55 頁にわたる「神経有棘赤血球症 診療の手引き」を作成した。

2. MLS

6 症例全てに *XK* 遺伝子変異を同定した。6 症例中 3 症例が新規の変異であった。

MLS 患者全例の赤血球膜分画における chorein の免疫反応が健常者と比べて有意に低下していた。全例 *VPS13A* 遺伝子変異は持たなかったが、そのレベルは ChAc の *VPS13A* 遺伝子変異保因者レベルであった。

発症年齢は平均 46.8 歳 ± 8 歳 (33~67 歳)、初発症状は、不随意運動が 4 例、筋力低下が 2 例であった。初発症状の発症から最終診断までの経過年数は、平均 16.8 ± 6.7 年 (8~26 年) であった。分子診断により確定できた MLS は、ChAc と比べて発症年齢が遅いことが示唆された。

3. ChAc

ChAc17 症例について遺伝子変異解析を行ったところ、1 種類の新規 CNV (exon36-45 の duplication) 変異を含めた 11 種類の新規変異を同定した。

これまでに我々が ChAc の分子的診断を下した既報 22 症例を加えた日本人 ChAc39 症例における臨床症状の解析では運動症状に加えて、5 例の精神症状の詳細不明な症例を除くと 97.1% の患者において多彩な精神症状や認知機能低下を認めた。日本人 ChAc 患者において exon 60-61 の欠失変異と exon 37 上の c.4411C>T (R1471X) の 2 種の遺伝子変異が全体の 55.1% を占め東京と西日本に多く存在した。一方で他の患者は個々で異なる多種の変異を有しており沖縄を除く全国に分布していた。

D. 考察

1. 神経有棘赤血球症 診療の手引き

ChAc や MLS は神経有棘赤血球症の中核群であり、原因遺伝子も同定されている。しかし、両疾患とも希少疾患でありエビデンスは乏しいのが現状である。このため、エビデンスレベルの高いガイドラインの作成には至らず、現在までの知見に基づく診療の手引の作成にとどまっている。今後はさらなるエビデンスの蓄積とともに、より精度の高いガイドライン作成が望まれる。

核群であり、原因遺伝子も同定されている。しかし、両疾患とも希少疾患でありエビデンスは乏しいのが現状である。このため、エビデンスレベルの高いガイドラインの作成には至らず、現在までの知見に基づく診療の手引の作成にとどまっている。今後はさらなるエビデンスの蓄積とともに、より精度の高いガイドライン作成が望まれる。

2. MLS

日本人 6 例の MLS の分子診断を行い、3 つの新規変異を含む XK 遺伝子変異を同定した。ChAc と MLS の臨床症状は酷似しており、chorein 欠損と XK タンパク質欠損に共通分子病態が存在することが示唆される。今回、chorein と XK タンパク質の相互作用が示唆され、McLeod 症候群の患者赤血球膜では chorein が低下していた。両者の臨床症状は酷似するが、ChAc の発症年齢が約 30 歳であるのに対して、MLS は約 46 歳であり、進行も緩徐である。中枢神経系における解析が必要であるが、これらから McLeod 症候群においては chorein 低下が分子病態に深く関わる可能性が示唆された。

3. ChAc

既報の 22 例を含めた日本人 ChAc 39 例の臨床症状の解析を行ったところ、遺伝子型 表現型の明らかな相関は認めなかったが、ChAc 患者の多くは認知機能の低下を含め多彩な精神症状を呈することが明らかとなった。日本人 ChAc 患者において exon 60-61 の欠失変異と exon 37 上の c.4411C>T (R1471X) の遺伝子変異が 55.1% を占め東京と西日本に多く存在し、一部の創始者効果が示唆された。

E . 結論

神経有棘赤血球症の中核群である ChAc と MLS に関する診療の手引を作成した。

MLS に関して、XK 遺伝子の変異解析を行った。全例 chorein ウエスタンブロットの結果 chorein の免疫反応は低下しており、chorein と XK タンパク質の相互作用の存在が示唆された。

日本人 ChAc 患者における VPS13A 遺伝子変異は多彩で遺伝子上に幅広く分布するが関東以西においては一部創始者効果も認めた。ChAc 患者の多くは認知機能の低下を含め多彩な精神症状を有する。臨床症状と変異の間に明らかな関係性は認めなかった。両疾患について診療ガイドラインを作成するために臨床的および基礎医学的な病態生理を含めたエビデンスを蓄積する必要がある。

G . 研究発表

1. 論文発表

佐野 輝、中村雅之、新井薫、塩川奈理、石塚貴周、佐々木なつき、林岳宏、大毛葉子、瀬戸下玄郎、浦田結嘉、笠毛 溪、梅原ひろみ、崎元仁志、永田青海、横塚紗永子、西田佳晃：神経有棘赤血球症 診療の手引き、平成 29 年度厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業「神経変性疾患領域における基盤的調査研究」班 2017

Yuka Urata, Masayuki Nakamura, Natsuki Sasaki, Nari Shiokawa, Yoshiaki Nishida, Kaoru Arai, Hanae Hiwatashi, Izumi Yokoyama, Shinsuke Narumi, Yasuo Terayama, Takenobu Murakami, Yoshikazu Ugawa, Hiroki Sakamoto, Satoshi Kaneko, Yusuke Nakazawa, Ryo Yamasaki, Shoko Sadashima, Toshiaki Sakai, Hiroaki Arai, and Akira Sano: Novel pathogenic X Kmutations in McLeod syndrome and interaction between XK protein and chorein. *Neurology: genetics*, 5: e328, 2019

Nishida Y, Nakamura M, Urata Y, Kasamo K, Hiwatashi H, Yokoyama I, Mizobuchi M, Sakurai K, Osaki Y, Morita Y, Watanabe M, Yoshida K, Yamane K, Miyakoshi N, Ryouichi Okiyama R, Ueda T, Wakasugi N, Saitoh Y, Sakamoto T, Takahashi Y, Shibano K, Tokuoka H, Hara A, Monma K, Ogata K, Kakuda K, Mochizuki H, Arai T, Araki M, Fujii T, Tsukita K, Sakamaki-Tsukita H, Sano A: Novel pathogenic *VPS13A* gene mutations in Japanese patients with chorea-acanthocytosis. *Neurol. Genet.*, 5: e332, 2019

2. 学会発表

Yuka Urata, Masayuki Nakamura, Hanae Hiwatashi, Izumi Yokoyama, Kyoko Meguro, Akira Sano: Molecular diagnosis and symptoms of the six cases of McLeod syndrome. WFSBP Asia Pacific Regional Congress of Biological Psychiatry
Sep. 8, 2018 Kobe Japan

Yoshiaki Nishida Masayuki Nakamura, Akira Sano: Novel pathogenic mutations in the *VPS13A* gene in patients with Chorea-acanthocytosis and clinical diversities in Japanese patients. WFSBP Asia Pacific Regional Congress of Biological Psychiatry
Sep. 8, 2018 Kobe Japan

Nakamura M, Sakimoto H, Nagata O, Arai K, Sano A: A mouse model of Chorea-Acanthocytosis, 9th International Meeting on Neuroacanthocytosis Syndromes Dresden, Germany, 2018

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

E. 結論

日本人 ChAc 患者における *VPS13A* 遺伝子変異は多彩で遺伝子上に幅広く分布するが関東以西においては一部創始者効果も認められた。ChAc 患者の多くは認知機能の低下を含め多彩な精神症状を有する。臨床症状と変異の間に明らかな関係性は認めなかった。今後は今回の解析結果もとに分子診断により診断が確定した患者の自然史を追い、将来の診療ガイドラインの作成を目指す。