

原発性側索硬化症に関する研究

研究分担者 森田光哉

自治医科大学 内科学講座神経内科学部門 / 附属病院 リハビリテーションセンター

研究要旨

原発性側索硬化症(Primary lateral sclerosis: PLS)は上位（一次）運動ニューロンが選択的に障害される疾患であるが、その病因・病態については未だはっきりしない点も多い。その特徴を明らかにするために、まず痙性構音障害で発症した症例および本邦の筋萎縮性側索硬化症 (ALS)患者レジストリ(Japanese Consortium ALS Research: JaCALS)に PLS 型として登録された症例を対象として病像の解析を行った。

A 研究目的

原発性側索硬化症(PLS) は筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の一亜系として分類される事もあり、その疾患独立性についてのコンセンサスは得られていない。また臨床所見のみでは、遺伝性痙性対麻痺(hereditary spastic paraparesis:HSP)との鑑別が困難である事も知られている。そこでHSPが含まれる可能性が低いと考えられる痙性構音障害(spastic dysarthria)で発症した症例を対象として、臨床的特徴、診断法について検討を行うとともに、JaCALSにPLS型として登録された症例の臨床像、経過を調査し、本邦におけるPLS症例の臨床像について明らかとすることを目的とした。

B 研究方法・対象

自験4例の痙性構音障害を初発とするPLS症例について、臨床像の解析を行うとともに、イルミナ社HiSeq2500を用いてDNAシーケンス解析を行った。

また、2006年2月から2018年7月までにJaCALSに登録された1521例のうち、登録時にPLS型と判断された28症例を対象とし、登録時および経時的に記載された調査票および電話調査の結果から経過および臨床症状の解析を行っ

た。

C 研究結果

4例の痙性構音障害を初発した症例のうち1例において、HSPの原因遺伝子であるZFYVE27遺伝子に既報の変異(p.G191V)が確認された。さらにSIFTあるいはPolyPhen-2のいずれかで障害性ありと判定された変異SLC16A2(c.97T>C: p.S33T)を4例全員に認め、さらにZFYVE26(c.3308C>T: p.P1103L)、ANG(c.46A>T: p.T16S)、ANXA11(c.688C>T: p.R230C)、FARS2(c.31T>G: p.S11A)、UCHL2(c.53C>A: p.S18Y)をいずれかの3例が共有していることが確認された(表1)。

	Case1	Case2	Case3	Case4	1K	HGVD	ExAC
ZFYVE27			c.572G>T p.G191V		0.0262	0.0194	0.0109
SLC16A2	c.97T>C p.S33P	c.97T>C p.S33P	c.97T>C p.S33P	c.97T>C p.S33P	0.6638	0.9393	0.561
ZFYVE26	c.3308C>T p.P1103L	c.3308C>T p.P1103L	c.3308C>T p.P1103L		0.0745	0.0951	0.046
ANG	c.46A>T p.T16S	c.46A>T p.T16S		c.46A>T p.T16S	0.1276	0.2836	0.1465
ANXA11		c.688C>T p.R230C	c.688C>T p.R230C	c.688C>T p.R230C	0.3922	0.6283	0.447
FARS2		c.31T>G p.S11A	c.31T>G p.S11A	c.31T>G p.S11A	0.403	0.2439	0.3577
UCHL1	c.53C>A p.S18Y	c.53C>A p.S18Y		c.53C>A p.S18Y	0.254	0.5194	0.3502

表1

JaCALS登録時にPLS型と判断された28例のうち以下に該当する14症例は解析から除外した。

- 発症から3年未満
- 発症5年以内に呼吸不全をきたし死亡

- 発症7-8年で四肢の筋力がMMT 0となり呼吸不全で死亡
- その他、ALSを診断した症例

解析対象とした14例の臨床像を表2にまとめた。性別は、男性4例、女性10例、発症年齢は平均54歳5ヶ月、初発症状は下肢発症が5例、上肢発症3例、上下肢発症1例、さらに痙性構音障害で発症した4例のうち1例は上肢障害を併発し、1例は痙性歩行を伴っていた。その他腰痛にて発症した例も1例あった。最終確認時に発症から5-25年の経過を示し、1例のみは発症後10年3ヶ月で死亡していた。

所見上下位運動ニューロン障害が合併した症例も12例あり、筋電図が施行された13例では全例で慢性脱神経所見が認められ、5例ではさらに進行性脱神経所見も認められた。

発症年齢	性別	初発症状	初回登録	最終確認	下位運動ニューロン障害	進行性脱神経	慢性脱神経	
1	44才6ヶ月	M	構音障害 右上肢遠位	11年10ヶ月	24年7ヶ月	11年10ヶ月	なし	あり
2	65才6ヶ月	M	両下肢	7年6ヶ月	11年9ヶ月	7年6ヶ月	なし	あり
3	67才8ヶ月	F	構音障害	5年	10年3ヶ月	5年	なし	あり
4	44才5ヶ月	M	左上下肢	13年5ヶ月	16年11ヶ月	13年5ヶ月	なし	あり
5	37才	F	両下肢	18年3ヶ月	18年9ヶ月	18年3ヶ月	あり	あり
6	58才6ヶ月	F	下肢痙性	16年5ヶ月	25年9ヶ月	16年5ヶ月	あり	あり
7	64才10ヶ月	M	構音障害 痙性歩行	1年7ヶ月	9年7ヶ月	1年7ヶ月	あり	あり
8	39才1ヶ月	F	右上肢遠位	4年9ヶ月	14年	4年9ヶ月	あり	あり
9	60才6ヶ月	F	右上肢遠位	2年2ヶ月	9年8ヶ月	2年2ヶ月	なし	あり
10	55才7ヶ月	F	左下肢近位	11年1ヶ月	19年3ヶ月	11年1ヶ月	なし	あり
11	36才9ヶ月	F	両上肢遠位	5年6ヶ月	12年1ヶ月	5年6ヶ月	あり	あり
12	63才9ヶ月	F	臍の重さ	3年8ヶ月	8年11ヶ月	3年8ヶ月	なし	あり
13	69才	F	構音障害	10ヶ月	6年1ヶ月	なし	なし	あり
14	52才2ヶ月	F	痙性歩行	4年9ヶ月	5年1ヶ月	なし	NE	NE

表2

D 考察

ZFYVE27 遺伝子に見いだされた変異は、当初、病的として報告されたが、その後の論文では疑義を呈するものもあり、必ずしも病的とは断定できないのが現況である。

さらに解析ソフトで病的意義が推定されたALSないしHSP関連遺伝子の変異については、データベースに示された正常人での頻度が比較的高いこと(表1)、さらにZFYVE26、FARS2、UCHL1では劣性の遺伝性を報告されていることもあり、その病的意義については慎重に考慮した上で、HSPの混在、またALSとの遺伝学的背景の異同について

検討を継続していく必要がある。

JaCALSの症例については、PLS型として登録された症例のうち半数がPLSの診断基準を満たさず、ALSと診断される症例であった。解析した14症例も、臨床症状ないし筋電図検査で下位運動ニューロン障害を併発していることが多く、上位運動ニューロン障害のみを呈する症例は経過5年1ヶ月の1例のみであった。

これらの結果はPLSがALSの一亜型との考えを支持しているが、本レジストリがALSを対象としたレジストリであり、筋電図にて慢性脱神経所見が確認された症例が大多数であったというバイアスも考慮すべきである。

E 結論

解析はまだ途上であるが、さらなるPLSの臨床像の解析には、診断基準を満たしてレジストリしたPLS症例群を対象として臨床症状、経過、遺伝背景を検討すべきと思われる。

今後の解析を通じて運動ニューロン疾患におけるPLSの位置づけを明確にしていきたいと考えている。

F 健康危険情報

特になし。

G 研究発表

1. 学会発表

なし

2. 論文発表

なし

H 知的所有権の取得状況

特になし。

