

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
神経変性疾患領域における調査研究班（分担）研究報告書

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・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り、中核群は有棘赤血球舞蹈病と McLeod 症候群で占められる。両疾患ともに希少疾患であり、自然史などは明らかにされていない。前年度に引き続き、有棘赤血球舞蹈病の原因である *VPS13A* 遺伝子変異と McLeod 症候群の原因である *XK* 遺伝子変異についてコピー数変異解析を含めた包括的遺伝子変異解析を行い、併せて赤血球膜分画を用いた *VPS13A* 遺伝子産物である chorein と *XK* 遺伝子産物である *XK* タンパク質のウェスタンブロット解析による分子的診断を行った。今回、有棘赤血球舞蹈病 3 名、McLeod 症候群患者 2 名の新たな分子診断を確定した。自然史を追うために神経有棘赤血球症追跡調査票を完成し、調査に着手しており、将来の診療ガイドラインの作成を目指す。

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り、その中核群は有棘赤血球舞蹈病と McLeod 症候群で占められる。両疾患ともに希少であり、有棘赤血球舞蹈病については患者数は世界で 1000 症例程、McLeod 症候群は数百例程度と推定されている。日本人有棘赤血球舞蹈病については本邦から 100 症例以上の報告があり世界の中では日本人に比較的多い疾患とされている。前年度に引き続き、我々は有棘赤血球舞蹈病の原因である *VPS13A* 遺伝子変異と McLeod 症候群の原因である *XK* 遺伝子変異についてコピー数変異解析を含めた包括的遺伝子変異解析を行い、併せて赤血球膜分画を用いた *VPS13A* 遺伝子産物である chorein と *XK* 遺伝子産物である *XK* 蛋白質のウェスタンブロット解析による分子的診断を行った。また、分子診断確定した有棘赤血球舞蹈病患者と McLeod 症候群患者に対して、

自然史を追跡するために、発症時年齢、初発症状、初診時と現在の介護度、生活状況、神経学的症候、認知機能、精神症状などについて、神経有棘赤血球症の臨床症状に関する調査票を作成し、自然史調査を開始している。

B. 研究方法

神経有棘赤血球症と臨床診断された患者に対し、文書による説明と同意を得て血液を採取し、赤血球から赤血球膜分画、白血球から gDNA と RNA を抽出し、cDNA を合成した。また、赤血球膜分画タンパク質をウェスタンブロット法で解析し、免疫反応により chorein タンパク質と *XK* タンパク質を検定した。タンパク質が検出されない検体について、cDNA もしくは gDNA を用いて、サンガー法による配列解析によって、*VPS13A* 遺伝子と *XK* 遺伝子の全エクソン及び近傍領域について遺伝子変異解析を行った。

また、点変異が検出されない場合は、long range PCR 法を組み合わせることでコピ一数変異解析解析を行なった。

分子診断が確定し、臨床症状の情報を有する 47 例の有棘赤血球舞踏病患者と 8 例の McLeod 症候群患者の臨床症状について、集計し比較した。

（倫理面への配慮）

本研究は「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」に従い、遺伝子解析については、鹿児島大学桜ヶ丘地区臨床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 472 号）。神経有棘赤血球症の臨床症状に関する調査票を用いた自然史解析については、同様に鹿児島大学桜ヶ丘地区疫学研究等倫理委員会の承認を得て行なっている（整理番号 210109 疫）。

C. 研究結果

令和 3 年度は 3 例の有棘赤血球舞踏病、2 例の MLS を分子的に診断確定した。今回同定した 6 アリルの *VPS13A* 遺伝子変異中 2 アリルが新規遺伝子変異であり、2 アリルの *XK* 遺伝子変異中 1 アリルが新規 *XK* 遺伝子変異であった。

これまでに、累積 85 例の日本人有棘赤血球舞踏病(ChAc)患者の分子診断と 9 例の McLeods 症候群(MLS)患者の分子診断を行なった。発症年齢は、ChAc (30.03 ± 6.7 歳) < MLS(45.43 ± 8.2 歳)であり、ChAc のほうが若年発症であった。両疾患とも頭部画像における尾状核の萎縮を高頻度に認めた(ChAc 95.3%、MLS 83.3%)。口腔周囲の不随意運動は、ChAc は 95.1%、MLS は 63%と ChAc のほうに高頻度に認めた。四肢躯幹の舞踏運動は ChAc は 92.3%、MLS は 88%であり、両疾患ともに高率に認めた。精神症状もしくは認知機能低下は ChAc 93%、MLS 100%と両疾患とも高率に

認めた。初発症状として両疾患とも不随意運動(ChAc 28%、MLS 40%)が多かったが、筋力低下などの筋症状で初発するのは MLS (30%) に多かった(ChAc は頻度不明)。てんかん発作による発症は ChAc 21%、MLS 10%に認めた。

最近分子診断が確定した 6 例の ChAc では診断が確定するのに 5.4 年、2 例の MLS は 14.5 年要していた。

D. 考察

神経有棘赤血球症である ChAc や MLS は特徴的な臨床症状は酷似するが、それぞれの疾患において初発症状は多彩であり、診断確定までに ChAc は発症から 5.4 年、MLS は 14.5 年要している。これらから、早期の確定診断は困難であり、経過を追う中で、進行により特徴的な症状が出現した段階で分子診断を行なっていることが示唆された。

ChA や MLS の遺伝子変異分布は多彩であり、横断的な臨床症状についても多彩であった。臨床症状の発現時期が多彩であることが示唆され、横断的な症候では遺伝子上の変異部位と臨床症状の相関を見出すことは困難であった。

早期の臨床診断と経過や予後予測をため、効果的な治療や介護を計画するためにも、縦断的な疾患の自然史を捉える必要がある。現在、神経有棘赤血球症の臨床症状に関する調査票を用い、経時的な臨床症状の変化を捉える調査を開始しており、今後調査を重ねていく予定である。

E. 結論

日本人神経有棘赤血球症患者においては初発症状は多彩であり、初発から分子診断が確定するまで長期間を要していた。また、遺伝子変異部位と

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
神経変性疾患領域における調査研究班（分担）研究報告書

臨床症状の相関は明らかでない。

現在着手している神経有棘赤血球症の臨床症状に関する調査票を用いた調査を拡張、分子診断により診断が確定した患者の詳細な自然史を追い、臨床診断や症状に応じた対症療法などについて有用な診療ガイドラインの作成を目指す。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

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