

脳内鉄蓄積を伴う神経変性症(NBIA)の検討、PDの検討、不随意運動グループ統括に関する研究

研究分担者 戸田 達史 東京大学医学部附属病院脳神経内科

研究要旨

簡易遺伝子診断システムを構築し、static encephalopathy of childhood with neurodegeneration in adulthood (SENDA) の3症例、neuroferritinopathyの1例について解析を行い、原因遺伝子の変異を検出できることを確認した。各種疾患の鑑別、進展様式、臨床症状・病理との対比を行う。

A. 研究目的

NBIAは各種病型、遺伝子が存在する。NBIAの網羅的遺伝子診断を行い、各種疾患の鑑別、進展様式、臨床症状・病理との対比を行い、診療ガイドラインを作成し、臨床症状把握と診断基準作成、病態解明、予後予測を可能とさせる。NBIAは希少疾患であり、正確な診断の上での臨床情報収集、バイオマーカー探索が求められる。しかし非典型例も多く存在するため、臨床情報のみでの確定診断は困難である。我々は、NBIA確定診断症例の蓄積を目指し、簡易エクソームを用いた遺伝子解析を行った。

B. 研究方法

ターゲットキャプチャーには、NBIA関連の遺伝子を比較的多くカバーしている focused exome を選択し、カバーされていない領域は直接シーケンシング法で補った。シーケンシングには MiSeq を用い、sure call を用いて解析を行った（倫理面への配慮）
研究は、神戸大学医学部倫理委員会に承認を受けて実施し、すべての対象者は文書により説明を受けて同意を受けた。

C. 研究結果

臨床的にNBIAが疑われた10症例について、簡易エクソームを用いた遺伝子解析を行い、うち4症例をNBIAとして遺伝子診断した。
1例目はWDR45遺伝子にc.662_663delTT(p.Phe21*)の変異をヘテロ接合性に検出し、NBIA5と診断した。
2例目はFTL遺伝子にc.190G>A(p.Glu64Lys)の変異をヘテロ接合性に検出し、NBIA3（神経フェリチン症）と診断した。
3例目はC19orf12にc.278delG(p.Pro93Leufs*26)の変異をヘテロ接合性に検出し、NBIA4（MPAN）と診断した。通常は常染色体劣性遺伝形式をとる疾患であるが、常染色体優性遺伝形式の症例も複数報告されており、c.278delGの変異も既報告がある（Parkinsonism Relat Disord.2021 Jan;82:84-86）
4例目はWDR45遺伝子にc.694C>T(p.Arg232Cys)の

変異をヘテロ接合性に検出し、NBIA5と診断した。

D. 考察

NBIAが疑われた5例の解析を行った。SENDAを1例、神経フェリチン症を1例、新規に診断した。残りの3例は、簡易エクソームでは病原性が示唆される変異を検出することができなかった。この3例については、臨床経過が古典的NBIAとしては非典型的であった。

E. 結論

簡易エクソームは、新規変異の検出には課題があるが、古典的なNBIAの診断には有用と考えられる。遺伝子診断例を蓄積し、臨床情報の収集やバイオマーカー探索に繋げたい。

F. 健康危険情報
なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Naito T, Satake W, Ogawa K, Suzuki K, Hirata J, Foo JN, Tan EK, **Toda T**, Okada Y. Trans-Ethnic Fine-Mapping of the Major Histocompatibility Complex Region Linked to Parkinson's Disease. **Mov Disord.** 2021 Aug;36(8):1805-1814. doi: 10.1002/mds.28583.
2. Cha PC, Satake W, Ando-Kanagawa Y, Yamamoto K, Murata M, **Toda T**. Genome-wide association study identifies zonisamide responsive gene in Parkinson's disease patients. **J Hum Genet.** 2020 Aug;65(8):693-704. doi: 10.1038/s10038-020-0760-8.

2. 学会発表

該当なし

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