

## JALPAC レジストリ研究で診断し得た *BSN* 遺伝子変異剖検例に関する研究

報告者氏名 長谷川一子<sup>1)</sup>

共同報告者氏名 富樫尚彦<sup>1)</sup>，柳下三郎<sup>1)</sup>，池内健<sup>2)</sup>，長谷川成人<sup>3)</sup>，村山繁雄<sup>4)</sup>

所属：1) 国立病院機構相模原病院脳神経内科／神経難病研究室

2) 国立大学法人新潟大学・脳研究所

3) 公益財団法人東京都医学総合研究所，脳・神経科学研究分野

4) 地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター・老年病理学研究チーム

### 研究要旨

神経変性班のタウ関連疾患レジストリである JALPAC 登録症例から，本邦で報告された Bassoon proteinopathy に該当する 4 症例が遺伝子診断で同定された。貴重な症例であるため，臨床像について報告した。さらに，1 例は剖検の機会を得ることができたため，本邦 2 症例目として報告した。Bassoon proteinopathy は当方の JALPAC 登録 28 症例中 4 症例（14.3%）と比較的頻度が高く，我が国のタウオパシー症例には多くの *BSN* 遺伝子変異例が存在する可能性も示唆された。なお，当方剖検例は既報告と異なり蓄積タンパク質は 4 リピータウであった。既報告は老齡症例であったことにより，アルツハイマー病変の混在が示唆される。本例は老人性変化が年齢相応程度であり，非常に軽微であったため，ほぼ純粋な *BSN* 遺伝子変異例の剖検例と思われる。Bassoon proteinopathy が，4 リピータウパシーであるか否かの結論については，今後の症例の蓄積が重要と思われた。

### A.研究目的

JALPAC レジストリは中野班長の際にタウオパシー関連疾患のレジストリとして，レジストリが開始した。現在，登録症例数は 300 症例に達している。*BSN* 変異遺伝子は矢部らにより報告されたタウオパシーの一つで，剖検により 3 および 4 リピータウオパシーとされ，Bassoon proteinopathy と蓄積タンパク質の内容（3，および， $\tau$ m4 タウオパシー）から称されている。数年前に，JALPAC での遺伝子研究担当である池内班員より当科の登録症例に 4 症例の *BAN* 遺伝子変異症例が明らかとされた。当方登録例の 14.3%を *BSN* 遺伝子変異症例が占めることから，自験例の臨床像のまとめと剖検の機会を 1 症例で得たため，貴重な症例と考え報告する。

### B.研究方法

池内班員より *BSN* 遺伝子変異が確認された JALPAC 登録症例について後方視的に臨床像を検討した。

剖検例の 1 例が *BSN* 遺伝子変異例であったため通常通り，病理学的検討，及び蓄積タンパク質の解析を行った。

（倫理面への配慮）

後方視的検討であり，対象症例はすでに JALPAC 登録時に説明と同意を得ている。個人情報情報の漏洩がないように最新の注意を払い，臨床情報を検討した。

### C.研究結果

1. 4 症例の *BAN* 遺伝子変異例の臨床像：

1) 発症年齢，性差：平均 61.5 歳（54-71 歳），男女比 1 : 1

2) 初発症状：認知機能低下（1名）、一側上肢の運動障害と構音障害（1例）、歩行障害と転倒（1例）、易怒性と眼球運動障害、ついで易転倒性（1例）

3) 臨床診断：PSP-PNFA（1例）、PSP-RS（2例）、PSP-P（1例）で、いずれも進行性核上性麻痺スペクトラムを示していた。

4) 4症例の臨床像、画像のまとめ：

臨床症状、画像所見のまとめを表に示す。

	症例 1	症例 2	症例 3	症例 4	陽性率
臨床診断	PSP-PNFA	PSP-RS	PSP-P	PSP-RS	
認知機能障害	あり	なし	なし	あり	50%
固縮	なし	あり	あり	なし	50%
眼球運動障害	評価困難	あり	あり	あり	75~100%
易転倒性（年数）	4年後	3年後	3年後	2年後	平均3年
前頭葉徴候	あり	あり	あり	あり	100%

#### 画像所見

中脳被蓋萎縮	あり	なし	あり	あり	75%
Hot cross bun sign	なし	なし	なし	あり	25%
DAT scan	低下	正常	低下	低下	75%
MIBG 心筋シンチ	低下	正常	正常	正常	25%
前頭葉脳血流低下	なし	なし	なし	あり	25%

残念なことに、臨床診断のための一時入院例なども含まれ、長期間の臨床像をすべての症例で観察することはかなわなかった。

2) 剖検例について（症例4）

①臨床像：剖検例の *BSN* 遺伝子変異は *p.Arg1145Gln* であった。63歳時に性格変化と読書がしにくいことで発症した。その後、垂直

眼球運動障害、易転倒性、L-dopa への反応性が乏しい事により、某病院で PSP と診断された。病状が悪化することにより、また、JALPAC の事を患者会などで聞き、71歳時に当方に転院した。来院時、臨床像から PSP-RS と診断し、JALPAC に登録した。小脳性言語をみとめ、歩行は wide-based で、易転倒性であった。来院1年後に嚥下機能低下の増悪を認め、胃瘻を造設

した。同時期に、歩行障害の増悪あり、臥床状態となった。75歳時に死亡された。既往歴：62歳時に悪性リンパ腫と診断され治療を受け、その後、治癒とされた。家族歴：父母とも癌により死亡。生活歴には特記することなし。

臨床経過でMR画像では中脳被蓋の萎縮、前頭葉、側頭葉萎縮の進行性増悪、なお、転院当時からhot cross buns 徴候を認めた。脳血流シンチグラムでは前頭葉、側頭葉で血流低下を認めた。嚥下機能検査では唾液の著明な貯留を認め、MSA様の所見とされた。

以上から、臨床診断の基本像はPSP-RSであるが、小脳性言語、失調性歩行がみられたこと、MRI画像で橋にhot cross buns 徴候を認めたことからMSAの病像も加味しているものと推察した。

②病理所見：脳重は1280gでマクロ所見としては前頭葉・側頭葉の萎縮と中脳被蓋の萎縮を認めた。

組織学的には基底核、およびその近傍、皮質下にtuft shape アストログリアを多数認めた。coiled body, thread はPSPとして問題のない程度認め、globose型神経原線維変化も散在して観察された。病理学診断はPSPであった。しかし、通常のPSPとの相違点として、小脳歯状核のグルモース変性が高度であったこと、橋縦走線維の脱落、グリオーシスを認めた点が挙げられた。なお、老年変化は正常範囲で病的な病変とは診断しなかった。

免疫染色、免疫電顕像、タンパク電気泳動からは4リピートタウのみ認められ、本剖検例は4リピートタウオパシーと確定診断した。

#### D. 考察

自験例からみたBSN遺伝子変異例の特徴は基本的にはPSP様の臨床像をとるが、何かしらの相違点—剖検例では小脳病変の要素が通常のPSPより目立つことなどがあり、臨床的な確定診断に疑問が生じた症例が多かった。そのた

め、当院へ精査のみで来院した症例が含まれており、経過を見ることが能わなかったことが悔やまれる。

既報告例と病理像やタウの組成が異なったことの要因としては、老齡変化が自験例ではほぼ皆無であり、既報告でみられた老年変化によるタウ組成の変動がなかった可能性がある。この証明についてはBSN遺伝子変異症例の積み重ねが必要と思われた。

#### E. 結論

JALPACレジストリの成果としてBSN遺伝子変異例が比較的我が国で多い可能性が示された。剖検例は既報告とことなり4リピートタウオパシーであったことに関しては、老齡変化による修飾が自験例ではなかったことによると推察できる。しかし、結論は症例の積み重ねをもって論じたい。

#### F. 健康危険情報：特になし

#### G. 研究発表：別紙参照

#### H. 知的所有権の取得状況（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