

### 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（精神機能病学分野）

**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、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。両疾患ともに希少疾患であり、自然史などは明らかにされていない。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 6 名、McLeod 症候群 4 名の新たな分子診断を確定し、それぞれ 4 つの新規遺伝子変異、1 つの新規遺伝子変異を同定した。自然史を追うため神経有棘赤血球症追跡調査票を作成し、分子的診断が確定している 39 名の有棘赤血球舞蹈病患者と 10 名の McLeod 症候群患者の担当医師に配布した。23 名の日本人有棘赤血球舞蹈病、6 名の日本人 McLeod 症候群の調査票を回収し、それぞれ 18 症例、6 症例について結果の集計を行ったところ、有棘赤血球舞蹈病の方が若年発症であること、両疾患とも初発症状や臨床経過が多彩であること、有棘赤血球舞蹈病の死亡例には自殺やてんかん発作が関連する可能性があることなどが見出された。

#### 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、有棘赤血球舞蹈病の患者数は世界で 1000 症例程、McLeod 症候群は数百例程度と推定されている。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。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てきた。神経有棘赤血球症に関する臨床経過調査票を作成し、臨床症状を詳細に追跡し、遺伝子変異との相関などを解析する。

#### 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エ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。

神経有棘赤血球症臨床経過調査票について、既知の臨床的特徴に加えてこれまで集積した臨床データを踏まえ、神経症状や精神症状に関する主要な徴候の項目を一覧にし、所見の有無が分かり易く簡潔に記載できるよう工夫し作成した。本調査票をこれまでに分子的診断が確定した 39 例の日本人有棘赤血球舞踏病患者、10 例の日本人 McLeod 症候群の担当医にそれぞれ配布し、臨床症状の集計を行った。

#### (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た(整理番号 210109 疫)。

## C. 研究結果

今回、有棘赤血球舞踏病 6 名、McLeod 症候群 4 名の新たな分子診断を確定し、それぞれの疾患で、4 つの新規遺伝子変異 c.7533\_7534delAT (p.Tyr2512Ter)、c.1396\_1400delCTCTA (p.Leu466Ter)、c.3119-2A>T、c.7806+1G>A、および 1 つの新規遺伝子変異 c.1005G>A (p.Trp335Ter)を同定した。

これまでに分子的診断が確定した 39 例の日本人有棘赤血球舞踏病患者、10 例の McLeod 症候群の担当医にそれぞれ配布し、有棘赤血球舞踏病 23 例、McLeod 症候群 6 例の調査票を回収した。回収した資料のうち、有棘赤血球舞踏病 18 例、McLeod 症候群 6 例の集計結果を示す。

#### 有棘赤血球舞踏病

平均発症年齢は  $29.8 \pm 8.0$  歳(18~48 歳)、重複した症状を含めた初発症状は、口腔周囲不随意運動 (55.6%)、てんかん発作 (38.9%)、四肢もしくは体幹不随意運動 (33.3%)、精神症状 (22.2%) であった。

精査時に有棘赤血球症を全例に認めた。経過中精神症状を呈したものは少なくとも 14 例 (77.8%) であった。

4 例の死亡を認め、平均死亡年齢は  $39.5 \pm 5.3$  歳で発症から平均  $12.3 \pm 2.5$  年の経過であった。死因としては、自殺 2 例、全身痙攣からの心停止 1 例、入浴中の死亡 1 例であった。

初発から分子的診断が確定するまでに平均  $6.0 \pm 5.1$  年要していた。

#### McLeod 症候群

平均発症年齢は  $44.3 \pm 13.6$  歳 (30~66 歳)、重複する症状を含めた初発症状は下肢筋力低下 (55.6%)、舌のジストニア

(39%)、舞踏運動 (33.3%)、精神症状 (22.2%) であった。

精査時に有棘赤血球症を4例(66.7%)に認めたが、明らかな赤血球の形態異常を認めなかったものが2例(33.3%)存在した。

経過中に精神症状を呈したものは少なくとも5例(83.3%)であり、うつ、不安、アパシー、脱抑制など多様な精神症状であった。

拡張型心筋症などの心病変を呈するものが4例(66.7%)存在した。死亡例はなかった。

分子的診断が確定するまでに平均16.7±8.2年要していた。

#### D. 考察

有棘赤血球舞踏病の方が発症年齢が若年であることや、両疾患ともに初発症状や精神症状が多彩であった。今回、有棘赤血球舞踏病について死亡者数や、その原因についても一部明らかとなった。死亡者は4例であったがいずれも発症から10年前後に死亡していた。自殺による死亡が半数を占めており、初期には精神症状の変化に留意すべきである。また、てんかん発作に関連すると考えられる死亡も多く、発作のコントロールや生活指導なども重要な課題である。

今回の調査で、各疾患の脳画像の経時敵変化や、調査表による臨床症状と遺伝子変異部位との関連についてもある程度の傾向があるわかりつつあるが、N数が少ないため、今後の課題としたい。担当医の異動などもあり、調査票の回収率が低く、解析に至らない項目もいまだ多く存在する。現在は個別に連絡をとり回収率の上昇や調査項目の充填に挑んでいる。

#### E. 結論

神経有棘赤血球症の分子診断を行った症例が徐々に蓄積しつつあり、中核群である有棘赤血球舞踏病とMcLeod症候群について臨床症状や経過の特徴が明らかとなりつつある。現在依頼している神経有棘赤血球症の臨床症状に関する調査票の回収率向上を目指し、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、遺伝子型との相関や、画像所見、臨床診断や症状に応じた対症療法などを探索し、診療ガイドラインの作成に応用したい。

#### F. 健康危険情報

(分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入)

#### G. 研究発表 (2020/4/1～2023/3/31 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

(予定を含む。)

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし