

GFAP 遺伝子変異陽性アレキサンダー病の臨床データ

分担研究者 吉田誠克 JCHO 神戸中央病院 脳神経内科

研究要旨

2006 年 4 月から 2022 年 6 月末まで京都府立医科大学脳神経内科学教室にアレキサンダー病（Alexander disease; ALXDRD）疑いとして全国の施設からの依頼で *GFAP* 遺伝子解析を実施し、遺伝子変異が同定された 95 症例について、発症年齢層の分布、家系内発症率、変異遺伝子の特徴、臨床症状、MRI 所見を示した。近年の核酸医薬の技術発展により、ALXDRD においても *GFAP* の発現抑制を戦略とする遺伝子治療の国際治験が始まっているが、超希少疾患の上に、乳児から成人まで幅広い年齢層で発症し、多彩な臨床表現型を示す疾患であり、臨床データは不足している。本研究は、今後のさらなる臨床治験の遂行において必要とされる臨床データの一助になりうる。

A. 研究目的

アレキサンダー病（Alexander disease; ALXDRD）はアストロサイト細胞質内にローゼンタル線維を認めることを病理学的特徴とする一次性アストロサイト疾患である。1949 年の最初の症例報告以降、乳児期発症の予後不良の脳白質疾患とされてきたが、2001 年に病理学的に診断された ALXDRD において *glial fibrillary acidic protein* (*GFAP*) 遺伝子変異を認めることが報告されて以降、乳児期発症例とは全く異なる臨床症状を示す成人期発症例が報告されるようになった。京都府立医科大学脳神経内科学教室では 2006 年から 2022 年 6 月末まで ALXDRD 疑いの患者に対する *GFAP* 遺伝子解析を行い、95 症例の変異陽性例を得た。解析時には画像所見を含む臨床症状に

関する情報も集積してきた。ALXDRD は本邦での有病率が 1/270 万人の非常に稀な疾患であり、95 症例の臨床データは本病の臨床的特徴を理解するうえで貴重と考える。

B. 研究方法

2006 年 4 月から 2022 年 6 月末まで京都府立医科大学脳神経内科学教室に ALXDRD 疑いとして全国の施設からの依頼で解析した、*GFAP* 遺伝子変異陽性の 95 症例。臨床情報は各施設からのサマリー（4 症例：2006 年 4 月～2009 年末）および所定の臨床情報様式（91 症例：2010 年 1 月～2022 年 6 月末）による。臨床情報様式には性別、検査時年齢、発症時年齢、家族内発症の有無、既往歴、初発症状、検査時の神経学的所見（筋力低下、腱

反射，バビンスキー反射，筋強剛，感覚障害，構音障害，発声障害，嚥下障害，眼振，運動失調(四肢および体幹)，口蓋ミオクローヌス，起立性低血圧，膀胱直腸障害，睡眠異常，けいれん，大頭症，認知症，精神遅滞，精神症状，脊柱異常)，MRI 所見（脳幹の萎縮または信号異常（延髄，橋，中脳），頸髄の萎縮または信号異常，小脳の萎縮または信号異常，脳室周囲の縁取り，前頭部優位の白質信号異常，基底核と視床の異常，造影効果，その他），生理検査（末梢神経伝導検査（運動神経，感覚神経），脳波，体性感覚誘発電位，運動誘発電位，脳幹聴覚誘発電位，視覚誘発電位），重症度評価（ADL 評価，食事・栄養，呼吸），その他（自由記載）が含まれる．なお，重症度評価は 2015 年 1 月より追加した項目である．

病型は Yoshida らの分類に基づいた(J Neurol 2011)．①1 型（大脳優位型）：主に乳児期発症でけいれん，大頭症，精神運動発達遅滞を呈し，頭部 MRI では前頭部優位の白質病変を特徴とする．②2 型（延髄・脊髄優位型）：主に若年期から成人期発症で筋力低下，痙性，球症状を呈し，MRI では延髄・脊髄の異常信号や萎縮を特徴とする．③3 型（中間型）：両病型の特徴を有する．

C. 研究結果

年度別の解析実績を表 1 に示す．*GFAP* 変異陽性者数は 6-12 症例/年で，陽性率は 35.2%であった．発症年齢は 2 歳未満と 40-60 歳代にピークを認めた（図 1）．発症年齢 2 歳未満の症例は 1 型あるいは 3 型で，40-60 歳代の症例は全例 2 型であった．1 型は乳児期～学童期での発症，3 型は乳児

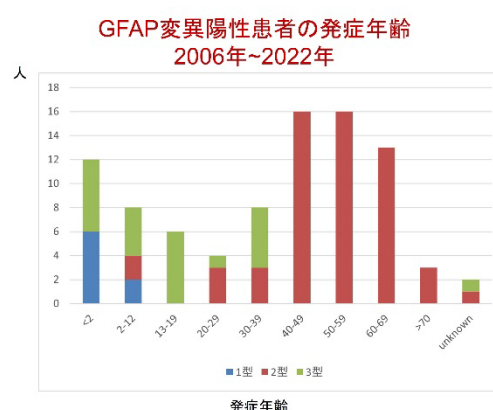
期～30 歳代での発症，2 型は幼児期から 70 歳代以上まで幅広い年齢での発症を認めたが，大部分は 40 歳代以降の発症であった．家系内発症は，2 型で 20 家系 24 症例（発症率：35.7% (20/54 家系)），3 型で 5 家系 6 症例（発症率 33.3% (5/15 家系)）で認めた．1 型では家系内発症を認めなかった．

表 1

年度別の解析実績

年	2006～2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	total
全解析数	121	16	22	26	24	29	21	11	270
<i>GFAP</i> 変異陽性数	36	8	7	12	9	10	6	7	95
陽性率(%)	29.8	50.0	31.8	46.1	37.5	34.5	28.6	63.6	35.2

図 1

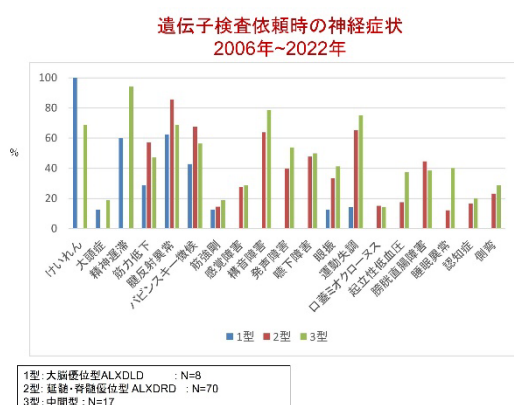


GFAP 変異は，エクソン領域のミスセンス変異ヘテロ接合体が 86 例 (90.5%)，エクソン領域のインフレーム変異が 5 例 (5.3%)，ミスセンス変異ホモ接合体，アウトオブフレーム変異（最終エクソンの 16 塩基のフレームシフト），スプライス部位変異，ε-アイソフォームのエクソン内の同義置換（スプライスバリエーションをもたらす）が各 1 例（各 1.1%）であった．明らかな hot spot は認めなかったが，R70W，R79H，R88C，

R276L,N386S, R416W の各変異は 3 家系以上で検出された。これらの変異は本邦以外からも報告されている。R79H と R88C は 1 型および 3 型で認められ、その他の変異は 2 型および 3 型で認められた。

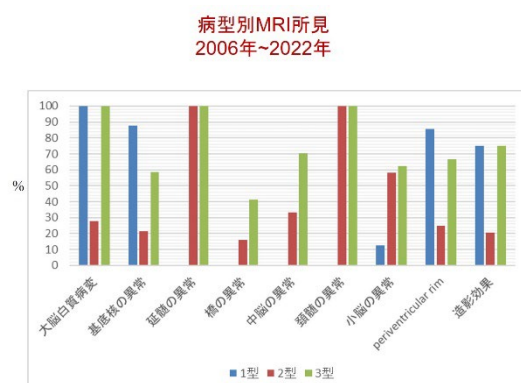
病型別の神経学的所見を図 2 に示す。1 型ではけいれんを全例に認め、精神遅滞、腱反射異常を約 60% の症例に認めた。大頭症は 12.5% であった。2 型では、筋力低下、腱反射異常、球症状、小脳失調、自律神経障害が頻度の多い症候であったが、いずれも 40–60% 程度であった。けいれんおよび精神遅滞はなかった。3 型では、精神遅滞、構音障害、運動失調が高頻度にみられる症状であった。けいれんは約 70% の症例で認めた。

図 2 :



病型別の MRI 所見を図 3 に示す。1 型では大脳白質病変を全例で認め、基底核の異常、periventricular rim、造影効果を高頻度に認めた。2 型では延髄の異常及び頸髄の異常を全例で認めた。一方で、大脳白質病変など 1 型で高頻度に認めた所見は低頻度であった。3 型は大脳白質病変、延髄の異常および頸髄の異常を全例で認めた。

図 3 :



D. 考察

ALXDRD は本邦の調査にて有病率 1/270 万人と推定される超希少疾患である。一方、*GFAP* 遺伝子が唯一の原因遺伝子であること、疾患モデル研究により *GFAP* の発現量増加が病態に関連すること、*GFAP* 発現抑制による病理学的な改善効果が示されたことから、*GFAP* 発現抑制をターゲットとした核酸医薬が開発され、現在国際治験が進行している。しかし、新生児から高齢者まで幅広い年齢層で発症し、神経症状は多彩であり、自然史もまとめられておらず、臨床的効果を確認するにはデータが不足している。

本研究は、16 年にわたり *GFAP* 遺伝子変異陽性 95 症例の臨床データを収集した。発症年齢は、2 歳未満と 40–60 歳代の二峰性ピークを示し、前者は大脳優位型の表現型を示し、後者は延髄・脊髄優位型の表現型を示した。2 型および 3 型の約 1/3 で家系内発症がみられた。変異の 90% は *GFAP* エクソン領域のミスセンス変異ヘテロ接合体であったが、挿入・欠失変異、スプライス部位変異やマイナーアイソフォームの変異など多彩な変異の種類を示しうる。Hot spot は明らかではないが、複

数家系で同定された変異のデータから、変異部位と臨床病型との関連が示唆された。神経症状については、1型ではけいれんと精神遅滞、3型では精神遅滞と構音障害、運動失調が高頻度にみられ、ALXDRDを疑う症候となりうる。一方、2型では筋力低下、球症状、運動失調および自律神経障害を呈しうるが、高頻度といえる症状はなく、種々の組み合わせの症状を呈するものと思われる。さらに2型には、脊髄小脳変性症（多系統萎縮症含む）、筋萎縮性側索硬化症、パーキンソン症候群（特に進行性核上性麻痺）、痙性対麻痺など様々な神経変性疾患と診断されていた症例あるいは家族歴が少なからず含まれており、多彩な表現型を示すことが示唆され、神経症状のみで2型を疑うことは困難なのかもしれない。一方で、MRI所見では特徴的な延髄および頸髄の異常を全例で認めており、診断には画像所見が起点になるものと思われる。2型に臨床分類については、脊髄小脳変性症型、パーキンソニズム型、運動ニューロン型など細分化できるかもしれない。

本研究の限界として、臨床情報はGFAP検査時時点のみであるため、自然史を明らかにできていない。また、画像所見において、1型では大脳白質病変、2型では延髄および脊髄の異常を全例で認めたが、これらの特徴は解析期間中に認知度が高まっており、解析依頼時のカバーレターから推測するに画像所見のみから本症を疑った症例も少なくない印象がある。裏を返せば、これらの所見を呈さない症例は見落とされている可能性もある。

E. 結論

GFAP遺伝子変異陽性のALXDRD95症

例の疫学および臨床データを解析した。本研究においては吉田が提唱した臨床病型を基に解析を進めたが、世界的には複数の臨床病型が報告され、統一されていないのが現状である。昨年度の研究分担報告書の通り、現在、国際的なALXDRD Workgroupにおいて、最も有用性の高い既存の臨床病型を明らかにする試みが進められている。本研究は日本人を対象にしており、世界基準となる臨床病型が示された際に、データを再検討したい。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Sanjo N, Suzuki M, Rei Yoshihama R, Toyoshima Y, Mizuta I, Fujita N, Usuda H, Uchiyama Y, Yasuda R, Yoshida T, Yamada M, Yokota T. Substitution of Glu to Lys at codon 332 on the GFAP gene alone is causative for adult-onset Alexander disease. Intern Med 63: 309-313, 2024

2. 学会発表

- 1) 船水章央、吉田誠克. 当院自験例におけるGFAP新規変異アレキサンダー病の臨床的特徴. 第64回日本神経学会学術大会. 2023年6月1日; 千葉.
- 2) 森本 展年, 森本 みずき, 平 佑貴, 高橋 義秋, 水田 依久子, 吉田誠克. GFAP 遺伝子 D78N 変異を有する Alexander 病 3 家系の臨床的検討. 第 64 回日本神経学会学術大

会．2023 年 6 月 1 日；千葉．

H．知的所有権の取得状況

なし