



Cognitive impairment in a complex family with AAGGG and ACAGG repeat expansions in RFC1 detected by ExpansionHunter Denovo

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2024-03-25 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 渡邊, 一樹 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/0002000136

博士（医学）渡邊 一樹

論文題目

Cognitive impairment in a complex family with AAGGG and ACAGG repeat expansions in RFC1 detected by ExpansionHunter Denovo

（ExpansionHunter Denovo によって検出された RFC1 遺伝子の AAGGG および ACAGG 反復配列伸長を有する複雑な家系における認知機能障害）

論文の内容の要旨

〔はじめに〕

遺伝性脊髄小脳変性症（Spinocerebellar degeneration, SCD）は特定の疾患原因遺伝子の異常に起因し、小脳またはその連結経路の神経変性による運動失調を中核症状とする疾患群である。短い縦列反復配列（Short tandem repeat, STR）とは 3~6 塩基の反復ユニット配列であり、遺伝子内の STR 異常伸長が遺伝性 SCD の主な病的バリエーションとして知られている。Cerebellar ataxia neuropathy and vestibular areflexia syndrome (CANVAS) は運動失調、感覚性ニューロパチー、前庭反射障害を中核症状とする遺伝性 SCD のひとつであり、RFC1 遺伝子のイントロン 2 における 2 種の STR（AAGGG または ACAGG）の異常伸長が疾患原因となることが報告された。CANVAS を含む RFC1 関連疾患では、小脳症状のほか咳嗽、自律神経障害、認知機能障害など多彩な症状を呈することがわかってきているが、脳画像と認知機能障害の関連について検討した研究はない。本研究では、3 世代にわたる家族性 SCD の 1 家系を対象とし、ゲノム解析による病的バリエーションの検索および脳画像と認知機能障害の関連について検討を行った。

〔患者ならびに方法〕

本研究は浜松医科大学臨床研究倫理委員会の承認（承認番号 19-339）を得て施行した。

3 世代にわたる日本人家族性 SCD の 1 家系 11 人（罹患者 6 人、罹患疑い 1 人、非罹患者 4 人）を対象とし、罹患者の神経学的所見は脳神経内科医が評価を行った。7 人の患者末梢血由来 DNA を用いて Exome sequencing (ES) 及び Whole genome sequencing (WGS) を施行した。ES データを用いたホモ接合性マッピングおよび WGS データを用いた ExpansionHunter Denovo による STR 伸長の検索を行った。検出された STR 伸長配列は repeat primed PCR 法及びサザンブロットハイブリダイゼーション法を用いて再検証を行った。3 人の患者に対して、全般的な認知機能の評価として Mini mental state examination (MMSE)、前頭葉機能の評価として Frontal assessment battery (FAB) を行った。認知機能検査を行った 3 人に対し MRI の三次元 T1 強調画像を撮像し、voxel-based specific regional analysis system for Alzheimer's disease (VSRAD) による脳萎縮の解析を行った。1 人の罹患者に

N-isopropyl-¹²³I- ρ -iodoamphetamine (¹²³I-IMP)脳血流シンチグラフィーを施行し、2 人の罹患者に ¹⁸F-fluorodeoxyglucose (¹⁸F-FDG) Positron emission tomography (PET) を施行した。

[結果]

ES 及び WGS では病的バリエントを同定できず、ホモ接合性マッピングでも原因座位を絞り込めなかったが、WGS のデータを用いた ExpansionHunter Denovo による STR 解析によって *RFC1* 遺伝子のイントロン 2 に STR 異常伸長が検出された。Repeat primed PCR とサザンブロットハイブリダイゼーションの結果、4 人が AAGGG と ACAGG 伸長を複合ヘテロ接合体で有し、3 人が ACAGG 伸長をホモ接合体で有していることが確認された。臨床症状について既報告 (Cortese A ら、2020. Träschütz A ら、2021. Scriba CK ら、2020. Tsuchiya M ら、2020.) も含め STR の種類ごとに検討を行ったところ、発症年齢や、咳嗽、感覚性ニューロパチー及び運動失調の有症率に STR の種類による有意な差はなかった。末梢性運動ニューロン障害を示唆する四肢末梢の筋萎縮を呈する頻度は、既報の AAGGG 伸長をホモ接合体で有する患者では 20.37% (11/54) であったのに対し、ACAGG 伸長を 1 つ以上のアレルで有する患者では 77.7% (既報 66.7% (2/3)、本家系 83.3% (5/6)) と高率に認められた。認知機能検査では、3 例全例で MMSE は正常範囲内 (平均 27、カットオフ 23/30) であったのに対し、FAB は全例で低下 (平均 11.3、カットオフ 12/18) が認められた。画像解析では、3 人中 1 人においてはシルビウス裂周囲の前頭葉の灰白質の萎縮が目立ち、前頭葉の糖代謝低下が認められた一方で、他の 2 人においては大脳の萎縮は目立たず、主に小脳の脳萎縮および糖代謝低下または血流低下が認められた。

[考察]

近年 ExpansionHunter などのタンデムリピート検出ツールの開発によってショートリードシーケンスデータを用いた STR 解析が可能となった。しかし STR 異常伸長は ES では検出困難なこと、病的リピート伸長がコーディング領域以外に存在する場合があることから、WGS による解析が望ましい。本家系においても、*RFC1* 遺伝子のイントロン配列内の STR 異常伸長が疾患原因であったことから、SCD の遺伝解析においては WGS とタンデムリピート検出ツールによる解析を推奨すべきと考える。*RFC1* 関連疾患の臨床所見と STR の種類との関連について検討した結果、1 つ以上の ACAGG 伸長を持つ患者は、AAGGG 伸長をホモ接合体で有する患者に比べ末梢性運動神経障害を呈しやすい傾向が示された。臨床所見と STR のリピート数の検討では、2 つのアレルにおけるリピート数の合計が多い症例では発症年齢が早い傾向が示唆された。認知機能検査では、MMSE に比べ FAB 優位な低下が認められ、前頭葉優位な認知機能障害が示唆された。脳画像検査では、1 例は前頭葉障害が明らかであり、前頭葉優位の認知機能障害と合致した。しかし、他の 2 症例の脳画像検査では前頭葉の障害は明らかでは

なく、むしろ小脳障害が目立っていた。この 2 症例の認知機能障害は前頭葉障害によるものではなく、小脳性認知情動症候群などの前頭葉障害以外の要因が考えられた。

〔結論〕

WGS と STR 伸長検出ツールを用いた解析が SCD における網羅的な遺伝学的診断に有効であることを示した。また、*RFC1* 関連疾患の認知機能障害の原因部位は一樣でない可能性があり、より多くの症例を対象とした画像解析の施行が望まれる。