HamaMed-Repository
浜松医科大学学術機関リポジトリ
浜松医科大学
Hamamatsu University School of Medicine

Benign hereditary chorea: dopaminergic brain imaging in patients with a novel intronic NKX2.1 gene mutation

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2018-09-14 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 小西, 高志 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/00003430

博士(医学)　　小西 高志

論文題目

Benign hereditary chorea: dopaminergic brain imaging in patients with a novel intronic *NKX2.1* gene mutation

(良性遺伝性舞踏病:*NKX2.1* 遺伝子の新規イントロン変異を有する患者のドパミン脳画像)

論文の内容の要旨

[はじめに]

良性遺伝性舞踏病(Mendelian Inheritance in Man 118700)は常染色体優性遺伝性の非進行性の舞踏運動を特徴とする稀な疾患である。本疾患は 14 番染色体長腕に存在する*NKX2.1*遺伝子の変異により生じる。*NKX2.1*遺伝子は*NKX2*ホメオドメイン転写因子族に属し、胎生期における基底核、肺、および甲状腺の発達に必須である。これまで*NKX2.1*遺伝子に変異を有する症例については、主に先天性の甲状腺機能低下症で報告されており、それに加えて、舞踏運動あるいは呼吸器症状からなる多彩な臨床像が国外で報告されている。しかし国内では詳細な臨床像や病態についての報告はまだない。また一般的に舞踏病ではドパミン遮断薬が有効であるが本疾患では有効ではないという報告があり、本疾患の舞踏運動の病態は未解明である。

今回、日本で初めて 3 世代にわたる良性遺伝性舞踏病の 1 家系について臨床的な検討を詳細に行い、原因となる遺伝子変異を同定した。また発端者においてドパミン遮断薬が他院で用いられたところ舞踏運動が悪化したことから、黒質線条体路ドパミン神経のシナプス前のドパミントランスポーター機能およびシナプス後D2受容体機能をPETを用いて解析し、本家系における舞踏運動の病態を解明した。

[患者ならびに方法]

対象は家族性の舞踏運動を呈する 3 世代にわたる日本人の 1 家系である。発端者は 24 歳の男性で 8 歳時に舞踏運動が出現した。

舞踏病に対する原因遺伝子検索のために末梢血白血球から遺伝子DNAを抽出し、*NKX2.1*遺伝子の全エクソンを対象にイントロンプライマーを用いたポリメラーゼ連鎖反応 (PCR) を行ない、このPCR産物のダイレクトシークエンスを行った。また制限酵素断片長多型(Restriction Fragment Length Polymorphism, RFLP)解析により本家系 6 名を対象に遺伝子変異解析を行った。さらに*NKX2.1*遺伝子のmRNAの変異を確認するため、舞踏運動を呈する発端者の父の正常肺組織から抽出したmRNAを用いてRT-PCRを行ない*NKX2.1*遺伝子のmRNAのシークエンスを行った。

基底核におけるドパミン神経機能を評価するため、発端者とその父を対象に、シナプス前のドパミントランスポーター機能は[^{11}C]-2-B-carbomethoxy-3B-(4-fluorophenyl) tropane ([^{11}C]- CFT)をプローブとし、シナプス後D2受容体機能は [^{11}C]-raclopride をプローブとして、PET検査を行った。データ解析は注目画像領域を尾状核と被殻に設定し、半定量的に注目領域/小脳比として計算した。

[結果]

臨床症候の解析では、本家系 3 世代 16 名中、3 名の男性患者と 3 名の女性患者が含まれ、舞踏運動の遺伝形式は常染色体優性であった。患者は全員、2〜8 歳時に全身性の非進行性舞踏病を発症した。進行性の知的障害や有棘赤血球増多は認めなかった。また、 3 名に甲状腺腫大を認めたが、先天性甲状腺機能低下症や特記すべき呼吸器症状を呈した者はいなかった。

発端者は 22 歳時にL-DOPAによるドパミン補充療法を行ったが舞踏運動の改善は得られず、ドパミンD2受容体遮断薬であるハロペリドールの経口投与により舞踏運動は悪化し内服中止により回復した。

発端者の*NKX2.1*遺伝子解析によりイントロン2にc.464-9C＞Aのヘテロ変異を同定した。RFLP解析により、患者全員においてこの変異を同定し、80 例の対照者と本家系の無症候者においてこの変異は認められなかった。この変異はイントロンに存在したが発端者の父の肺組織から得たmRNAのRT-PCR解析によりエクソン2と3との間に7塩基対の挿入を同定し、スプライス異常が生じていることを確認した。

PET画像では被殻における相対的な結合能は[^{11}C]- CFT では正常であり、[^{11}C]-raclopride では正常対照3.15±0.15に対して発端者が2.14及び発端者の父が2.25と約 70 %に低下していた。尾状核における相対的な結合能は正常対照と差がなかった。

［考察］

われわれは良性遺伝性舞踏病の 1 家系において*NKX2.1*遺伝子のイントロンに新規のヘテロ接合体変異を同定した。そしてこの変異が*NKX2.1*のmRNAでスプライス異常を生じていることを確認し、本症の原因となる遺伝子変異であることを明らかにした。本家系の舞踏運動は、臨床的にドパミン受容体遮断薬により悪化したこと、またPET画像の解析結果と合わせ、その病態に被殻におけるシナプス後性のドパミンD2受容体機能低下が関与していると考えられた。

［結論］

良性遺伝性舞踏病の 1 家系において*NKX2.1* 遺伝子の新規変異 c.464-9C＞A を同定した。D2 遮断薬への反応とドパミン作動性ラジオリガンド[^{11}C]- CFT と[^{11}C]-raclopride を用いた PET 検査により、被殻におけるシナプス後性のドパミン D2 受容体機能低下を明らかにした。