

ニューロフェリチノパチーの臨床

太田恵美子^{1)*} 長坂 高村¹⁾ 新藤 和雅¹⁾ 当間 忍²⁾
 長坂 加織¹⁾ 三輪 道然¹⁾ 瀧山 嘉久¹⁾ 塩澤 全司³⁾

要旨：ニューロフェリチノパチーは、フェリチンL鎖遺伝子変異に起因する常染色体優性遺伝の神経疾患で、脳全体の広範な鉄、フェリチン沈着を特徴とする。6つの病因遺伝子変異が報告されており、そのうち1つは日本の家系での報告である。ジストニアと舞踏運動を主症状とするが、小脳症状や認知機能低下など、多彩な臨床像を呈する。頭部MRIでは鉄沈着を反映したT₂強調画像、T₂*強調画像低信号と、淡蒼球を中心とした嚢胞化が特徴的である。血清フェリチン低値もしばしばみられる所見である。ニューロフェリチノパチーは欧米を中心としたまれな疾患と考えられていたが、日本での症例が報告されたことで、日常臨床で鑑別すべき錐体外路系疾患の1つとして注目すべきと考えられた。

(臨床神経, 49: 254—261, 2009)

Key words：ニューロフェリチノパチー, フェリチンL鎖ポリペプチド, フェリチン, 鉄, 基底核

1. はじめに

脳への異常鉄沈着は、パーキンソン病やアルツハイマー病、多発性硬化症などでみとめられ、神経細胞変性における鉄代謝異常の関与が示唆されている¹⁾。近年報告されるようになったニューロフェリチノパチー(OMIM: 606159)は鉄、フェリチンの代謝異常が直接神経細胞傷害にかかわる疾患であり、鉄と神経変性の関連を解明する手がかりとして注目されている。

ニューロフェリチノパチーは、フェリチンL鎖遺伝子(*FTL*)の異常を原因として、中枢神経系全体に鉄とフェリチンの蓄積をおこし、神経系の機能障害を呈する常染色体優性遺伝の疾患で、2001年にCurtisらによりはじめて報告された²⁾。神経系以外では皮膚、腎臓、肝臓などにも病理学的変化がみられるが、症状として顕在化することはまれであり、臨床症候は神経系に限局する特徴を有している。このため“ニューロ”フェリチノパチーと名付けられたが、全身の病理学的変化を考慮して“遺伝性フェリチノパチー”と呼称するばあいもある。ニューロフェリチノパチーは欧米のみにみられるまれな疾患とされていたが、2008年にわれわれのグループが日本ではじめての家系を報告して以来³⁾、日常臨床の場でも、とくに錐体外路症状を呈する症例で、鑑別に挙げるべき疾患としての認識が高まっている。

2. 最初の報告

ニューロフェリチノパチーの発見は、英国北部カンブリア地方の5世代22人の発症者を有する大家系に端を発する²⁾。1790年前後にまで発症者をさかのぼるこの家系は、主な症状としてジストニア、コレアを示し、遺伝形式は常染色体優性遺伝が推測された。遺伝学的検査により、ハンチントン病などの既知の遺伝性疾患が除外された後、連鎖解析がおこなわれた。原因遺伝子座として絞り込まれた第19番染色体長腕(19q13.3)にはフェリチンL鎖遺伝子(*FTL*)がコードされており、塩基配列解析により460番と461番の塩基の間にアデニンが挿入される変異(460InsA)が、本症の原因遺伝子変異として確認された。この地方の錐体外路症状を呈する未診断症例99人を対象としておこなった遺伝子検査で、新たに5人に同様の変異をみとめ、英国北部には多数の患者が存在していることが明らかになった²⁾。これらの症例の正常多型マーカーの解析では、遠くさかのほれば共通の先祖をもつ同一家系であることが示唆された⁴⁾。

3. 遺伝子変異と変異蛋白、遺伝形式、浸透率

これまでに6つの原因遺伝子変異が報告されている(Fig. 1)。460InsAのほか、2004年にはフランス人家系で498-499にチミン、シトシンが挿入される変異(498InsTC)⁵⁾、2005

*Corresponding author: 山梨大学大学院医学工学総合研究部神経内科 [〒409-3898 山梨県中央市下河東1110]

¹⁾ 山梨大学大学院医学工学総合研究部神経内科

²⁾ 茂原中央病院神経内科

³⁾ 国際医療福祉大学熱海病院神経内科

(受付日: 2009年1月5日)

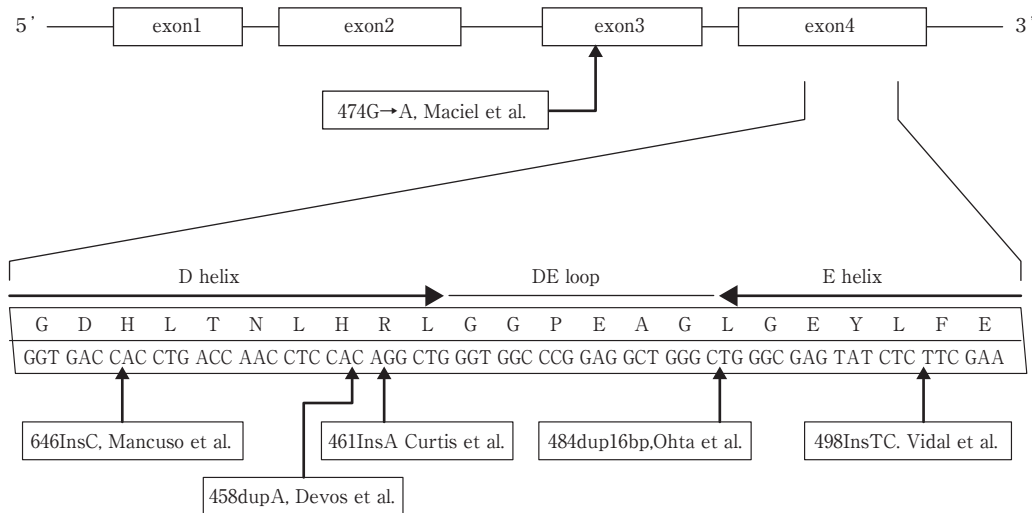


Fig. 1 The location of six pathogenic mutations in the FTL gene. The mutations, except for the point mutation in exon 3, which thus causes a frameshift in exon 4.

年にはフランス系カナダ人でドイツ系の先祖をもつ家系で646-647にシトシン挿入の変異(646InsC)⁶⁾、ポルトガルのジブシーの家系で474のグアニンがアデニンに置換した点変異(474G→A)⁷⁾が報告された。2008年にはわれわれが日本の家系で469-484の16塩基の重複変異(484dup16bp)によるニューロフェリチノパチー例を報告し(Fig. 2a)³⁾、これにより本症がコーカソイドのみに限らない疾患であることが認識された。最近Devosらは、制限酵素切断パターンのみで460InsA変異と診断していたフランス人家系⁸⁾のFTLを、塩基配列解析法で改めて確認したところ、458-459にアデニンが挿入される新しい変異(458dupA)がみいだされたことを報告した⁹⁾。474G→A以外はすべてFTLエクソン4のフレームシフト変異であり、合成されるフェリチンL鎖蛋白のC末端アミノ酸配列の種類と長さに変化を生じる(Fig. 2b)ことが推測された。

遺伝形式は常染色体優性遺伝であり、460InsAの家系調査では浸透率は100%に近いと考えられている。自験家系(Fig. 3)では、発症者は発端者と母親のみであり、その上の世代での発症者は確認できていない。母親が25年前に原因不明の淡蒼球線条体変性症と診断された時には、発端者(当時17歳)に軽度の振戦をみとめるのみで、家族歴は明らかでなかった¹⁰⁾。自験家系については、生殖腺発生段階で変異を生じる“生殖腺モザイク”が発端者の母親でおきた可能性も考えられている。家族歴が明らかではない症例は他にも報告されており¹¹⁾、診断時に注意が必要である。

4. 臨床症状の特徴

ニューロフェリチノパチーの臨床症状は錐体外路症状が主体であるが、錐体路症状や小脳症状、認知機能障害をともなうものもあり、概して多彩な臨床像を呈するとされる。遺伝子変異と表現型の特徴をTable 1に示した。460InsAの臨床像は、

ジストニアとコレアを主体としており、“認知機能障害をともなわないハンチントン病”といった様相を呈するものが多いが、軟口蓋ミオクロームスをともなう例や認知機能障害を呈した例など非定型的なタイプも報告されている¹²⁾¹³⁾。498InsTCでは、460InsAとの相違点として小脳症状、認知機能低下をともなうこと、発症年齢が若く、振戦で発症することが指摘されている⁵⁾。484dup16bpでは、筋緊張低下と関節可動域の拡大という、他の変異では報告のない症候がみられた³⁾。疾患特異的な症状はなく、臨床症状のみからニューロフェリチノパチーを診断することは困難である。しかし、ジストニアに起因すると思われる構音障害はいずれの変異型でもみられるもので、進行して無声になる病態はニューロフェリチノパチーの特徴である可能性が指摘されている⁴⁾。発症年齢については、10代からの報告があるが、30~50歳代での発症例が多く、一般に成人発症とされる。これまで、幼小児での発症の報告はみられていない。

臨床症状はほぼ神経系に局限している。498InsTCの1例で、トランスアミナーゼとγGTPの持続的上昇がみられたが、肝障害の症状はともなっていない。646InsCの発端者は2型糖尿病をともなっており、病理学的には脾に鉄沈着はなく通常の2型糖尿病の所見であったが、著者らは鉄過剰状態と糖尿病の関連について考察している⁶⁾。ほかに、神経系以外の報告はみとめられていない。

5. 血液、生化学検査値異常について

ニューロフェリチノパチーでは血清フェリチンが低値をとることが知られているが、鉄、ヘモグロビン、銅、セルロプラスミンなどは正常である。最初に報告された家系では3人でフェリチン値が測定され、それぞれ16μg/l、5μg/l、4μg/lと低値であった²⁾。474G→Aの家系では発端者(16μg/l)だけでなく、同変異を有する未発症の母親(13μg/l)、弟(10μg/l)

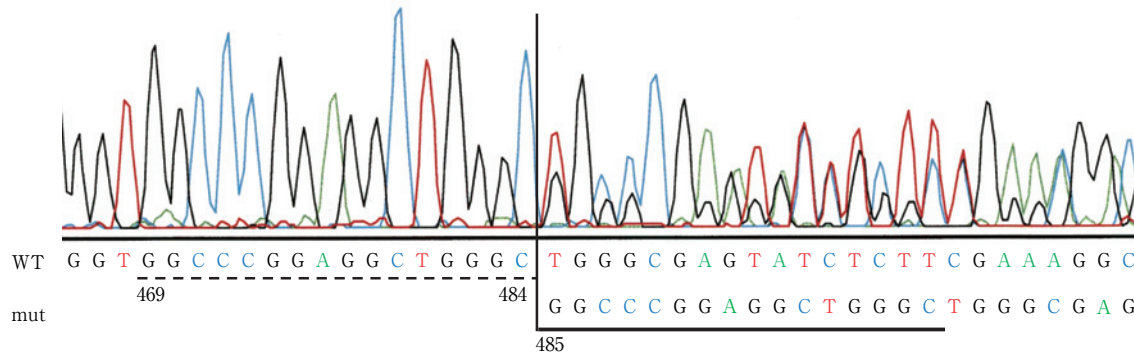


Fig. 2a A sequencing chromatogram of the PCR product from the proband's sample. WT is the wild-type sequence and mut is the mutant sequence of the FTL gene showing the 16 bp duplication (underlined). The inserted 16 bp corresponds to the sequence 469-484 (broken line).

wild-type	159	175
	GAG GCT GGG CTG GGC GAG TAT CTC TTC GAA AGG CTC ACT CTC AAG CAC GAC TAA	
	E A G L G E Y L F E R L T L K H D STOP	
mutant	GAG GCT GGG <u>CGG CCC GGA GGC TGG GCT</u> GGG CGA GTA TCT CTT CGA AAG GCT CAC	
	E A G <u>R P G G W A</u> G R V S L R K A H	
	184	
	TCT CAA GCA CGA CTA AGA GCC TTC TGA	
	<u>S Q A R L R A F</u> STOP	

Fig. 2b The nucleotide and corresponding amino acid sequences of the C-terminal portions of the wild-type and mutant FTL gene. The 16 bp insertion and the novel amino acid sequences are underlined.

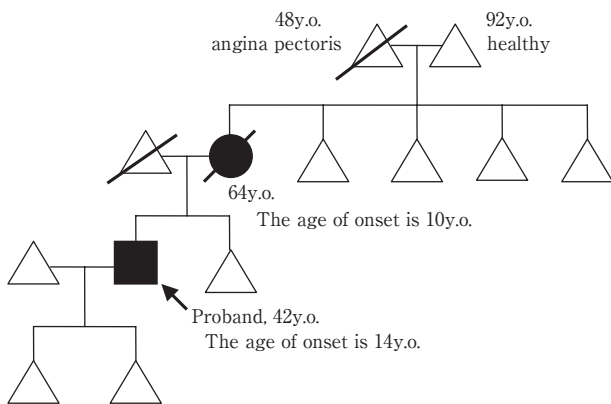


Fig. 3 The pedigree of the proband's family. The filled symbols represent the affected individuals, while the open symbols indicate the unaffected individuals. All of the unaffected individuals are represented without sexual information (triangles) for the purpose of protection of the personal information. The slashed symbol represents deceased individuals. Only the proband and his mother are affected. y.o.; years old

1) も低値であった⁷⁾。日本の家系 (484dup16bp) でも発端者の血清フェリチンは $5\mu\text{g}/\text{l}$ (正常 $33\sim 330\mu\text{g}/\text{l}$) と低値であり、この異常値が診断の手がかりとなった経緯がある³⁾。最近報告された 458dupA 変異の家系でも、しらべられた 4 人全員で正常範囲を超えて低値であった⁸⁾。

460InsA のニューロフェリチノパチーの血清フェリチン値を検討した報告¹⁴⁾によれば、男性 11 例中 9 例、閉経後女性 3 例中 3 例、閉経前女性では 13 例中 3 例で正常値を下回っていた。このうち複数回検査を受けた患者 7 人は変わらずに低値だったが、罹病期間と血清フェリチン値の間に相関関係はなかった。このことから、本疾患でかならずしもフェリチンが低下するとはいえず、フェリチン値正常であっても本疾患を否定することはできない。とくに閉経前女性では血清フェリチン正常域自体が広く、本疾患であっても血清フェリチン正常であることが多いと指摘されている¹⁴⁾。

498InsTC では血清フェリチンは未測定という記載⁵⁾と、正常¹⁵⁾であったとの報告がある。646InsC の変異では発端者のフェリチン値の記載はないが、同症をもつ姉のフェリチン値は正常であった⁶⁾。変異の型によってはフェリチン値が正常である可能性もあり、変異とフェリチン値、病期とフェリチン値

Table 1 Genotype and phenotype of neuroferritinopathy

報告者/報告年	Curtis ら/2001 ²⁾	Vidal ら/2004 ⁵⁾	Mancuso ら/2004 ⁶⁾	Maciel ら/2005 ⁷⁾	Ohta ら/2008 ³⁾	Devos ら/2008 ⁹⁾
変異	460InsA	498InsTC	646InsC	474G → A	484dup16bp	458dupA
家系	イギリス フランス	フランス	フランス系カナダ+ ドイツ系アメリカ	ジブシー (ポルトガル)	日本	フランス
評価患者数/家系数	41 人/多数	1 人/1 家系	2 人/1 家系	1 人/1 家系	2 人/1 家系	4 人/1 家系
発症年齢	13 ~ 63 歳 (平均 39.4 歳)	20 歳	49 歳, 63 歳	13 歳	10 歳	24 ~ 44 歳
フェリチン軽鎖蛋白 のアミノ酸配列変化	C 末端 22 アミノ酸 →変異 26 アミノ酸 4 アミノ酸延長	C 末端 9 アミノ酸 →変異 25 アミノ酸 16 アミノ酸延長	C 末端 28 アミノ酸 →変異 32 アミノ酸 4 アミノ酸延長	96 番アミノ酸のアラニン →スレオニン アミノ酸延長なし	C 末端 14 アミノ酸 →変異 23 アミノ酸 9 アミノ酸延長	C 末端 23 アミノ酸 →変異 27 アミノ酸 4 アミノ酸延長
ジストニア	+	+	+	+	+	+
固縮	±	+	±	+	-	+
コレア	++		+		-	±
振戦	±	++	-		+	-
構音障害	+	+	+		+	+
錐体路徴候	±	+	+	+	+	-
小脳症状	-	++	±		±	+
認知障害	±	+	-	+	+	+
血清フェリチン低値	+	-		+	+	+
その他の特徴		肝機能障害	情緒不安定, うつ, 糖尿病, 動揺性眼球 運動障害	出生時より軽度の精神発 達障害, 精神病歴, 高度 の失調	筋緊張低下と関節 可動域拡大	垂直性眼球運動障 害

の関連については、今後さらに検討が必要である。血清フェリチン低値が、フェリチン合成の減少によるものか、細胞からのフェリチン放出障害なのか、変異フェリチンの不安定性に由来するものであるかは不明である⁴⁾。

フェリチン以外の異常値としては 498InsTC 変異の 1 例で、トランスアミナーゼ、 γ -GTP 上昇が経過中常に存在したとの記載があるが、他には同様の報告はない。

6. 画像診断

ニューロフェリチノパチーでは全例で頭部 MRI の異常所見が指摘されており、特徴的な頭部 MRI 所見は本疾患をうたがうきっかけとなる。撮像法としては T₂*強調画像がもっとも鋭敏であり¹⁴⁾¹⁶⁾、脳鉄沈着を反映して信号消失を呈する。淡蒼球を中心とした嚢胞性変化も、この疾患に特異的な所見である。

本症の主な MRI 所見を以下に示す。これらの特徴はいずれの変異型でも共通である。①病初期から、時に発症前でも、鉄の沈着を反映して淡蒼球、被殻、尾状核、黒質、赤核、歯状核、視床、大脳皮質などに T₂*強調画像で信号消失をみとめる (Fig. 4E, F)。T₂*強調画像より鋭敏度は劣るが、鉄沈着は T₂強調画像でも低信号として描出される。② T₂強調画像高信号域が尾状核、淡蒼球、被殻、視床、黒質、赤核にみられる (Fig. 4B, D)。これは組織の浮腫と反応性グリオシスを反映した所見と考えられている。③病期の進行にともない、淡蒼球の嚢胞性変化が現れ (Fig. 4A)、拡大すると被殻、尾状核にもおよび、大嚢胞の形成にいたる (Fig. 4C)。鉄の沈着による低信号

が、嚢胞を縁取るようにみえるのも、本疾患の特徴的 MRI 所見としてしばしばみとめられる (Fig. 4F)。④大脳皮質、小脳皮質の萎縮を呈することが多く、とくに前頭葉萎縮の報告が多い (Fig. 4C)。

McNeill らは、脳鉄沈着を特徴とする遺伝性の 4 疾患、ニューロフェリチノパチー 21 例 (すべて 460InsA 変異)、パントテナーゼキナーゼ関連神経変性疾患 (PKAN) 26 例、小児神経軸索ジストロフィー 4 例、無セルロプラスミン血症 10 例の頭部 MRI 所見の比較検討をおこなった¹⁶⁾。その結果、ニューロフェリチノパチーでは、歯状核、淡蒼球、被殻が一貫して巻き込まれており、時に尾状核や視床にもおよぶことのある病変の広がりが特徴であった。またニューロフェリチノパチーの 52% で、淡蒼球および被殻の嚢胞形成がみられ、これは他の 3 疾患にはみられない特徴であった。嚢胞形成がみられない症例も、病期が進行すれば、嚢胞性変化をきたすであろうことが推測されている。ニューロフェリチノパチーのうち 2 例では PKAN の特徴として知られる eye of the tiger sign を呈しており、こうしたばあい、画像での鑑別は困難であるとしている。

自験例の MRI 所見を Fig. 4 に示す。7 年の経過で、淡蒼球、被殻、尾状核の嚢胞の拡大がみられる。視床には、高信号と低信号の混在した複雑な信号変化がみられており、前頭葉萎縮もより明瞭になっている。

7. 病理学的所見

ニューロフェリチノパチーの剖検報告は、これまでに 460

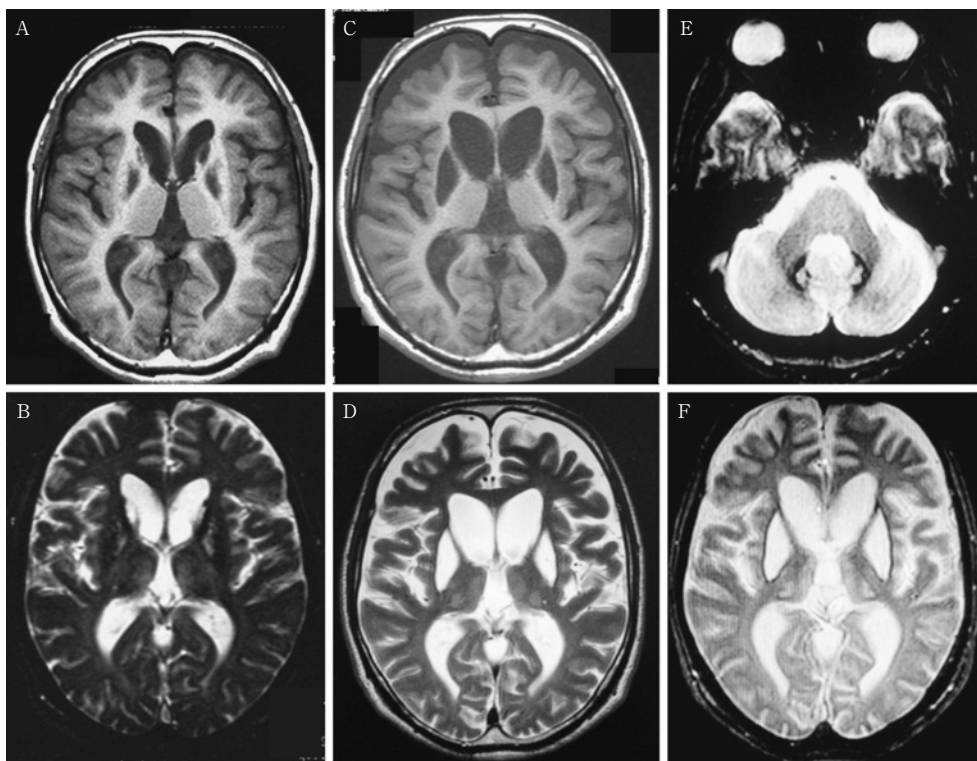


Fig. 4 Axial brain MRI (1.5T) of the proband at 35 years of age (A, B) and at 42 years of age (C, D, E, F). (A) T1 weighted imaging (TR 400msec/TE 14msec) shows symmetrical hypointensity in the caudate nuclei and globus pallidus. (B) T2 weighted imaging (TR 800msec/TE 30msec). A hyperintense signal is seen in the caudate nuclei and pallidum bilaterally. (C) T1 weighted imaging (TR 400msec/TE 9msec). The hypointensity in the pallidum extends to the putamen. The cystic changes of the lenticular nuclei can be clearly observed. Bilateral frontal lobe atrophy is observed. The cornua of the lateral ventricle were enlarged due to the atrophy of the caudate nuclei. (D) In the T2 weighted imaging (TR 3,440msec/TE 89.4msec), the globus pallidus and putamen were involved with a confluent area of hyperintensity. The regions of T2 hyperintensity include the thalamus. (E, F) T2* imaging (TR 400msec/TE 25msec). The cystic changes of the basal ganglia were surrounded with linear signal loss. The signal loss is also noted in dentate nucleus.

InsA²⁾, 498InsTC⁵⁾¹⁵⁾, 646InsC⁶⁾それぞれ1例ずつ、合計3例である。脳組織全体に鉄とフェリチンの沈着がみられ、とくに淡蒼球、尾状核、被殻に変化が強いという点で一致している。

460InsA 症例の肉眼所見として、淡蒼球全体が嚢胞状の空洞に置きかわっており、これが被殻や内包、尾状核まで広がっていることが観察された²⁾。顕微鏡所見では、大脳小脳ともに全般性に、直径50 μ m以下のほぼ球形の封入体が多量にみられている。この封入体は鉄染色陽性であり、抗フェリチン抗体による免疫染色でも染まることから、鉄とフェリチンの両方を含有した凝集体であることが確認された。とくに淡蒼球の細胞外に多くみられたが、神経細胞、グリア細胞などの細胞内にも観察された。白質ではびまん性に軸索腫大の変化がみられ、スフェロイドもみとめられた。498InsTC 症例では、肉眼的に被殻の灰色の変色と空洞化がみられ、前頭葉の萎縮も指摘された⁵⁾¹⁵⁾。脳全体の神経細胞、グリア細胞の核内および細胞質に鉄フェリチン陽性封入体の沈着が観察され、凝集体の

融合所見もみられたと報告されている。神経細胞の減少とグリオーシスの所見があり、とくに淡蒼球、尾状核、被殻に強かったが、大脳皮質、扁桃核、視床、黒質、青斑核にも同様の変化があった。小脳ではプルキンエ細胞と顆粒細胞に封入体が見られ、プルキンエ細胞の脱落と中等度のグリオーシスがみられた。神経系以外では、腎尿管上皮細胞にもフェリチン陽性核内小体の存在が示された。646InsC 症例では、神経細胞にもグリア細胞にも核内にフェリチン、鉄の沈着があり、核が膨化変性を示していたこと、肝細胞にも鉄とフェリチンの凝集がみられたことが述べられている⁶⁾。

いずれの報告も鉄フェリチン含有凝集体を脳全体で多数みとめたことは共通しているが、その分布について、460InsAでは細胞外優位であったのに対し、498InsTCでは細胞内優位であり、646InsCではとくに核内に強かったと述べていることが相違点である。

Vidalら¹⁷⁾は498InsTCFTLを発現させたトランスジェニックマウスを作製し、ニューロフェリチノパチーの所見と同様

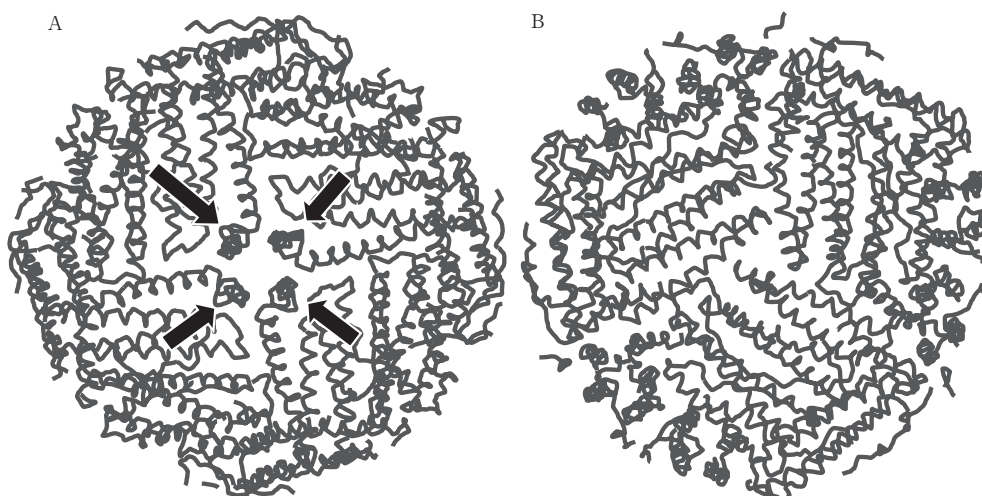


Fig. 5 A schematic diagram of the ferritin polymer, based on crystallography data. (cited from ref. 4) (A) The E helices (arrows) are disposed towards the interior of the ferritin shell and form hydrophobic channels at the points of fourfold rotational symmetry. (B) In neuroferritinopathy, the E helices are disrupted, and the ferritin polymers containing mutated ferritin light polypeptides were not able to maintain their iron cores.

に、神経細胞、グリア細胞内のフェリチン封入体が観察されたこと、神経細胞の核内および細胞質内の空胞形成がみられたことを報告している。

8. 病態生理

鉄は中枢神経系において神経の発達、髄鞘化、神経伝達物質の合成、異化、電子伝達系といった過程にかかわる必須な物質である。その反面、蛋白と結合していない二価鉄は、酸化しやすい不安定な状態であり、Fenton 反応、Haber-Weiss 反応を介して、水酸化ラジカルなどのフリーラジカルを産生し、組織を傷害する有害な性質を併せ持っている。このように諸刃の剣である鉄を制御しているのがフェリチンである。フェリチンは適時に鉄が供給できるよう貯蔵しているだけでなく、鉄を他の物質から隔離して、鉄による組織傷害がおこらないよう、厳密に管理しているとされている¹⁸⁾。

フェリチン蛋白にはL鎖とH鎖があり、24のサブユニットで1つのフェリチンポリマーを形成している。H鎖は鉄酸化作用を有しており、二価鉄を三価鉄に変換して、フェリチンポリマーの内部へ取込みやすい形にしている。L鎖フェリチンは取込まれた鉄をミネラル化し、鉄芯形成にかかわっている。L鎖フェリチンのEヘリックスは、中心部に疎水性チャネルを形成することでフェリチンポリマーの構造を安定させていると考えられている⁴⁾¹⁹⁾(Fig. 5A)。ニューロフェリチノパチーでは、C末端のアミノ酸配列が変化することでEヘリックス構造が損なわれ(Fig. 5B)、鉄貯蔵能の低下とともに、構造不安定からフェリチンポリマーの崩壊もおこりやすくなって²⁰⁾、放出された鉄が組織を傷害することが主な病態と考えられている。

フェリチンは脳では主に細胞内に存在し、細胞体で合成さ

れ鉄を貯蔵している。神経伝達物質合成に使われる鉄は、フェリチンポリマーに取込まれた形で軸索流によって輸送され、シナプス前終末のライソゾーム中で分解される。ニューロフェリチノパチーの病初期には軸索輸送中のフェリチンポリマーから鉄が放出され、軸索傷害をきたす病態が考えられている²¹⁾²²⁾。軸索の機能障害がしだいに細胞体の変性をきたし、神経細胞崩壊にいたればさらに大量の鉄、フェリチンが周囲組織に放出されることになる²³⁾。

鉄過剰状態では、フェリチン産生を抑制する働きを持つIRP (Iron regulatory protein) の、フェリチン mRNA の5'非翻訳領域に存在するIRE (Iron regulatory element) に対する結合親和性が低下して、翻訳抑制が解除されてフェリチン産生が促進される。このため過剰に産生されたフェリチンが組織へ沈着する機序も考えられている。ニューロフェリチノパチーの脳および骨格筋組織で、ミトコンドリア呼吸鎖における生化学的、免疫組織化学的異常が報告されており、ミトコンドリアの機能障害も、病態にかかわっていることが推測されている¹⁴⁾²⁴⁾。

9. 治療の展望

不随意運動やジストニアに対して、L-dopa 製剤やドパミンアゴニスト、抗コリン薬やスルピリドなどが対症的にもちいられるが、治療抵抗性であることが多い⁴⁾¹¹⁾²⁴⁾。顔面ジストニアと舌運動過多をともなう例でボツリヌス局注が有効であったとの報告がある¹⁴⁾。

脳鉄蓄積を減らす目的で、鉄キレート療法に期待が持たれている¹⁾。鉄キレート剤については、同様に脳鉄沈着を呈する無セルロプラスミン血症で有効であったとの報告がある²⁵⁾。また実験レベルで、遺伝子組み換えで作成した変異フェリチ

ンポリマーの沈殿が、鉄キレート剤の添加により減少したとの報告がある²⁶⁾。しかし、これまでニューロフェリチノパチーの症例で、鉄キレート剤の有効性が明らかであったとの報告はみられない¹⁴⁾²⁷⁾。自験例でもデスフェロキサミンの点滴投与をおこなったが、肝機能データの上昇をみとめ、数日で中止となった。投与前後で症状、画像に変化はみられなかった。これまでの鉄キレート剤投与はいずれも進行期の症例に対するものであった。発症早期、あるいは発症前から長期間鉄キレート剤の投与ができれば、進行抑制効果があるのではないかと期待が持たれている¹¹⁾。2008年には日本でも経口鉄キレート剤が発売され(本症には保険適応外)、従来の注射製剤とくらべ利便性があがった現状から、今後の使用例の評価が待たれる。

10. おわりに

ニューロフェリチノパチーは、その多彩な症状から、臨床症状のみで診断をおこなうことは難しく、臨床症状と家族歴、血清フェリチン低値などから本症をうたがった時には、頭部MRI(とくにT₂*強調画像)による画像診断が有用である。基底核における異常鉄沈着が明らかであれば、分子遺伝学的検査により診断確定をおこなうことが勧められる。適切な診断と病態解明、および治療法の進歩により本症が治療可能な疾患となることが期待される。

文 献

- 1) Stankiewicz J, Panter SS, Neema M, et al: Iron in chronic brain disorders: imaging and neurotherapeutic implications. *Neurotherapeutics* 2007; 4: 371—386
- 2) Curtis A, Fey C, Morris C, et al: Mutation in the gene encoding ferritin light polypeptide causes dominant adult-onset basal ganglia disease. *Nat Genet* 2001; 28: 350—354
- 3) Ohta E, Nagasaka T, Shindo K, et al: Neuroferritinopathy in a Japanese family with a duplication in the ferritin light chain gene. *Neurology* 2008; 70: 1493—1494
- 4) Crompton DE, Chinnery PF, Fey C, et al: Neuroferritinopathy: A window on the role of iron in neurodegeneration. *Blood Cells Mol Dis* 2002; 29: 522—531
- 5) Vidal R, Ghetti B, Takao M, et al: Intracellular ferritin accumulation in neural and extraneural tissue characterizes a neurodegenerative disease associated with a mutation in the ferritin light polypeptide gene. *J Neuropathol Exp Neurol* 2004; 63: 363—380
- 6) Mancuso M, Davidzon G, Kurlan RM, et al: Hereditary ferritinopathy: A novel mutation, its cellular pathology, and pathogenetic insights. *J Neuropathol Exp Neurol* 2005; 64: 280—294
- 7) Maciel P, Cruz VT, Constante M, et al: Neuroferritinopathy: Missense mutation in FTL causing early-onset bilateral pallidal involvement. *Neurology* 2005; 65: 603—605
- 8) Chinnery P, Curtis A, Fey C, et al: Neuroferritinopathy in a French family with late onset dominant dystonia. *J Med Genet* 2003; 40: e69
- 9) Devos D, Tchofo PJ, Vuillaume I, et al: Clinical features and natural history of neuroferritinopathy caused by the 458dupA FTL mutation. *Brain Advance Access published online on October 14, 2008*
- 10) 白井日出雄, 片桐 忠, 佐々木英夫ら: 両側淡蒼球・線条体変性のCT所見. *神経内科* 1983; 19: 81—83
- 11) Crompton DE, Chinnery PF, Bates D, et al: Spectrum of movement disorders in neuroferritinopathy. *Mov Disord* 2005; 20: 95—99
- 12) Wills AJ, Sawle GV, Guilbert PR, et al: Palatal tremor and cognitive decline in neuroferritinopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73: 91—92
- 13) Wills A: Hereditary neuroferritinopathy presenting with palatal tremor, orofacial dyskinesias, bulbar symptoms, and unsteadiness of gait. *Mov Disord* 2003; 18: 1057
- 14) Chinnery PK, Crompton DE, Birchall D, et al: Clinical features and natural history of neuroferritinopathy caused by the FTL1 460InsA mutation. *Brain* 2007; 130: 110—119
- 15) Vidal R, Delisle MB, Rascol O, et al: Hereditary ferritinopathy. *J Neurol Sci* 2003; 207: 110—111
- 16) McNeill A, Birchall D, Hayflick SJ, et al: T₂* and FSE MRI distinguishes four subtypes of neurodegeneration with brain iron accumulation. *Neurology* 2008; 70: 1614—1619
- 17) Vidal R, Miravalle L, Gao X, et al: Expression of a mutant form of the ferritin light chain gene induces neurodegeneration and iron overload in transgenic mice. *J Neurosci* 2008; 28: 60—67
- 18) Harrison PM, Arosio P: The ferritins: molecular properties, iron storage function and cellular regulation. *Biochim Biophys Acta* 1996; 1275: 161—203
- 19) Vidal R, Delisle MB, Ghetti B: Neurodegeneration caused by proteins with an aberrant carboxyl-terminus. *J Neuropathol Exp Neurol* 2004; 63: 787—800
- 20) Levi S, Cozzi A, Arosio P: Neuroferritinopathy: a neurodegenerative disorder associated with L-ferritin mutation. *Best Pract Res Clin Haematol* 2005; 18: 265—276
- 21) Rouault TA: Iron on the brain. *Nature Genet* 2001; 28: 299—300
- 22) Ke Y, Qian ZM: Iron misregulation in the brain: a primary cause of neurodegenerative disorders. *Lancet Neurol* 2003; 2: 246—253
- 23) Qian ZM, Shen X: Brain iron transport and neurodegeneration. *Trends Mol Med* 2001; 7: 103—108

- 24) Caparros-Lefebvre D, Destée A, Petit H: Late onset familial dystonia: could mitochondrial deficits induce a diffuse lesioning process of the whole basal ganglia systems? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 63: 196—203
- 25) Miyajima H, Takahashi Y, Kamata T, et al: Use of desferrioxamine in the treatment of aceruloplasminemia. *Ann Neurol* 1997; 41: 404—407
- 26) Baraibar MA, Barbeito AG, Muhoberac BB, et al: Iron-mediated aggregation and a localized structural change characterize ferritin from a mutant light chain polypeptide that causes neurodegeneration. *J Biol Chem* 2008; 283: 31679—31689
- 27) Burn J, Chinnery PF: Neuroferritinopathy. *Semin pediatr Neurol* 2006; 13: 176—181

Abstract

Clinical features of neuroferritinopathy

Emiko Ohta, M.D., Ph.D.¹⁾, Takamura Nagasaka, M.D., Ph.D.¹⁾, Kazumasa Shindo, M.D., Ph.D.¹⁾,
Shinobu Toma, M.D., Ph.D.²⁾, Kaori Nagasaka, M.D.¹⁾, Michiaki Miwa, M.D.¹⁾,
Yoshihisa Takiyama, M.D., Ph.D.¹⁾ and Zenji Shiozawa, M.D., Ph.D.³⁾

¹⁾Department of Neurology, Interdisciplinary Graduate School of Medicine and Engineering University of Yamanashi

²⁾Department of Neurology, Mobara Chuo Hospital

³⁾Department of Neurology, International University of Health and Welfare, Atami Hospital

Neuroferritinopathy is an autosomal dominant basal ganglia disease with iron accumulation caused by a mutation of the gene encoding ferritin light polypeptide (FTL). Six pathogenic mutations in the FTL gene have so far been reported. One such mutation was found in a Japanese family, thus suggesting that a new mutation in the FTL gene can therefore occur anywhere in the world. The typical clinical features of neuroferritinopathy are dystonia (especially orofacial dystonia related to speech and leading to dysarthrophonia) and involuntary movement, but such features vary greatly among the affected individuals. The findings of excess iron storage and cystic changes involving the globus pallidus and the putamen on brain MRI, and low serum ferritin levels are characteristic in neuroferritinopathy. Brain histochemistry shows abnormal aggregates of ferritin and iron throughout the central nervous system. Iron atoms are stored in the central cavity of the ferritin polymer and the E-helices of ferritin play an important role in maintaining the central cavity. A mutation in exon 4 of the FTL gene is known to alter the structure of E-helices, thereby leading to the release of free iron and excessive oxidative stress. Iron depletion therapy by iron chelation in symptomatic patients has not been shown to be beneficial, however before the onset of clinical symptoms, such a treatment strategy may still have some benefit. Neuroferritinopathy should therefore be considered in all patients presenting with basal ganglia disorders of unknown origin. These characteristic MRI findings may help to differentiate neuroferritinopathy from other diseases showing similar clinical features.

(Clin Neurol, 49: 254—261, 2009)

Key words: neuroferritinopathy, ferritin light polypeptide, ferritin, iron, basal ganglia