

<シンポジウム (1)―5―3>鉄と神経疾患

ニューロフェリチノパチーの臨床

太田恵美子

(臨床神経 2012;52:951-954)

Key words : ニューロフェリチノパチー, フェリチン, 脳鉄, 基底核, 神経変性

はじめに

ニューロフェリチノパチーは、脳に鉄とフェリチンが過剰に沈着する成人発症の遺伝性神経疾患である。原因はフェリチンL鎖遺伝子異常であり、常染色体優性遺伝形式をとる。2001年にはじめて報告されて以来¹⁾、7つの病因遺伝子変異がみつかっており、このうち2つは日本の家系である²⁾³⁾。ジストニアやコレアなどの錐体外路症状が主体であるが、小脳症状や認知機能障害を呈するものもある。症状は神経系に限局し、血清フェリチンは低値をとることが多い。MRIでは鉄沈着を反映したT₂強調画像低信号化および基底核のう胞化などが特徴的所見である。ニューロフェリチノパチーは、鉄代謝異常が直接神経変性にかかわる疾患であり、神経変性と鉄の関連を示すモデルとしての観点からも注目されている。

遺伝子変異と変異蛋白

ニューロフェリチノパチーの原因遺伝子であるフェリチンL鎖遺伝子は、第19番常染色体長腕(19q13.3)に位置し、4つのエクソンから成る¹⁾。これまでに報告された7つの病因遺伝子変異のうち6つはエクソン4の挿入性変異であり、この部位が変異のホットスポットである⁴⁾。これらの変異はいずれもリーディングフレームシフトをおこし、産生されるフェリチンL鎖蛋白のC末端アミノ酸配列変化をきたす。このことが、フェリチンL鎖蛋白C末端に位置するαヘリックス構造(Eヘリックス)を破壊し、フェリチンポリマーの立体構造不安定から鉄貯蔵能の障害につながるものと推測される⁵⁾。

臨床症状の特徴

発症年齢は10~63歳まで報告されており、一般に成人発症である。幼小児期発症の報告はない。経過は緩徐進行性で、ジストニア、コレア、振戦などの錐体外路症状が主体である。症例により小脳症状、認知機能障害、精神症状など多様な神経症状をとることもある(Table 1)。発声障害が進行しておこる無声が高頻度に見られ、喉頭部ジストニアに起因すると考えられている。顔面ジストニアも頻度の高い症状である。いず

れの症状も疾患特異的なものではなく、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できない。他の脳鉄沈着疾患で見られるような糖尿病や網膜変性の随伴はなく、臨床症状が神経系に限局していることがニューロフェリチノパチーの特徴である。

MRI 所見

ニューロフェリチノパチーのMRIにはいくつかの特徴があり(Fig. 1)。その所見は診断の手がかりとして有用である。報告されたほぼ全例でMRIの異常がみられる。もっとも早期に現れる変化は、鉄沈着を反映したT₂およびT₂*強調画像での低信号所見であり、基底核、小脳歯状核、黒質、赤核、大脳皮質など広範囲に信号低下を示す。この中でも淡蒼球と黒質は初期から鉄沈着のおこりやすい部位である⁶⁾。進行期にみられる基底核のう胞性変化は疾患特異度が高く、他の脳鉄沈着症との鑑別に有用である⁷⁾。神経変性を反映したT₂強調画像高信号や、大脳小脳皮質の萎縮などの所見がみられることもある。脳内における病変の分布が広範であること、多彩な信号変化の組み合わせをみることが、本疾患の特徴である⁸⁾。

近年、遺伝子変異を有する無症候例でも高率に、頭部MRIで基底核に低信号がみられていることが報告され、発症前からすでに鉄沈着が始まっていることが指摘された⁶⁾。

血液生化学検査

血液検査では血清フェリチン低値がしばしばみられ、この疾患の特徴となっている。ただし、血清フェリチン低値は全例ではなく、正常値をとる例も報告されているので、血清フェリチン正常を根拠に本疾患を否定してはならない⁹⁾。鉄、ヘモグロビン、銅、セルロプラスミンは正常である。

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、電子伝達系などの過程にかかわる必須物質であるが、その反面、蛋白と結合していない遊離鉄はフリーラジカルの産生をうながし、酸化ストレスから細胞および組織傷害をひ

Table 1 遺伝子変異と臨床像.

| 報告者/報告年 | Curtis ら/2001 | Vidal ら/2004 | Mancuso ら/2005 | Maciel ら/2005 | Ohta ら/2007 | Devos ら/2008 | Kubota ら/2008 |
|------------------------|--|--|--|---------------------------------------|--|--|--|
| 変異 | 460InsA | 498InsTC | 646InsC | 474G → A | 484dup16bp | 458dupA | 641dup4bp |
| 家系 | イギリス フランス | フランス | 北米 | ジプシー (ポルトガル) | 日本 | フランス | 日本 |
| 評価患者数/家系数 | 38 人/多数 | 7 人/1 家系 | 2 人/1 家系 | 1 人/1 家系 | 2 人/1 家系 | 8 人/1 家系 | 7 人/1 家系 |
| 発症年齢 | 13 ~ 63 歳 | 20 歳 ~ 50 歳 | 49 歳, 63 歳 | 13 歳 | 10 歳, 10 代半ば | 24 ~ 51 歳 | 40 ~ 60 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 | C 末端 28 アミノ酸 → 変異 33 アミノ酸 5 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 | ± | + | + | + | + | - | ± |
| 失調 | - | ++ | ± | ++ | + | + | - |
| 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 | 関節可動域拡大 食行動の異常 | 垂直性眼球運動 障害 | 抑うつ, 自殺, 緊張低下 男性のみの発症 |

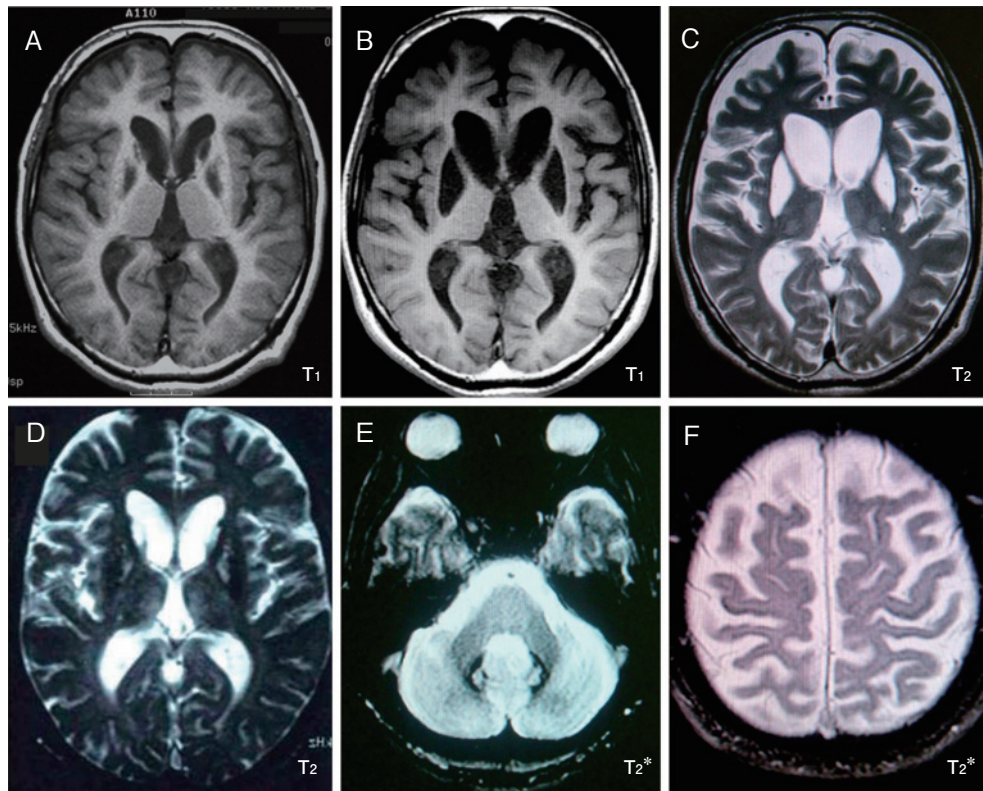


Fig. 1 基底核のう胞性変化は T₁ 強調像で低信号変化として描出される (A), 病期進行にともない, のう胞の拡大がみられる (B). T₂ 強調像ではのう胞は高信号を呈し (C), T₁, T₂ ともに髄液と同じ信号強度である. 基底核, 小脳歯状核, 大脳皮質にみられる鉄沈着は, T₂ 強調像で低信号として描出され (D), T₂* 強調像でさらに鋭敏に検出される (E, F).

きおこすという有害な性質を併せ持っている。フェリチンポリマーは、こうした二面性を持つ鉄をその内部に取り込むことで、必要時には適時供給をおこなうとともに、他物質から隔離することで組織傷害性反応がおこらないよう、厳密に管理している。フェリチンポリマーはL鎖H鎖2種類のサブユニット合わせて24個から成る24量体である、内部は空洞になっており、1ポリマーあたり最大4,500原子の鉄を取り込むことができる。フェリチンL鎖はA~Eの5つのらせん構造を有しており、このうちのEヘリックスはフェリチンポリマーの中心部で疎水チャネル形成にかかわって、ポリマー構造の安定性を担っていると考えられている。ニューロフェリチノパチーでは遺伝子変異によりEヘリックス構造が損なわれ、ポリマー安定性低下、鉄取り込み能低下から鉄の組織傷害がひきおこされることが、病態の中心と考えられている¹⁰⁾。また、酸化ストレスがプロテアソームの障害をきたすこと、自由鉄の増加が鉄制御蛋白を介してmRNAレベルでのフェリチン産生にアップレギュレーションに働くことが、さらに異常フェリチンL鎖蛋白の蓄積をうながし、組織傷害を強くすると考えられている⁵⁾。

治療・展望

不随意運動やジストニアに対する抗コリン剤、L-dopa製剤、抗痙縮剤などの治療は、若干の改善あるいは無効であったとの報告にとどまっている。局所ジストニアに対するボツリヌス注射はある程度有効であったと報告されている⁴⁾。脳の鉄蓄積を減少させる目的で瀉血や鉄キレート療法が試みられてきたが、これまでに有用性が確認された報告はない。病態機序に照らした抗酸化剤やフリーラジカルスカベンジャーの使用が検討されている。病原遺伝子変異を有する例では無症候の時期からすでに脳鉄沈着がはじまっていることが最近の報告で明らかになり⁶⁾、発症早期あるいは発症前の段階での治療開始が、発症の回避や疾患の進行遅延をもたらす可能性を示唆するものとして期待がもたれている。

※本論文に関連し、開示すべきCOI状態にある企業、組織、団体はいずれも有りません。

文献

- 1) Curtis ARJ, Fey C, Morris CM, et al. Mutation in the gene encoding ferritin light polypeptide causes dominant adult-onset basal ganglia disease. *Nature Genetics* 2001; 28:350-354.
- 2) 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(Pt 2):1493-1494.
- 3) Kubota A, Hida A, Ichikawa Y, et al. A novel ferritin light chain gene mutation in a Japanese family with neuroferritinopathy: Description of clinical features and implications for genotype-phenotype correlation. *Movement Disorders* 2009;24:441-445.
- 4) 太田恵美子, 塩澤全司. ニューロフェリチノパチーの臨床. *神経内科* 2010;73:138-146.
- 5) Cozzi A, Rovelli E, Frizzale G, et al. Oxidative stress and cell death in cells expressing L-ferritin variants. *Neurobiology of Disease* 2010;37:77-85.
- 6) Keogh MJ, Jonas P, Coulthard A, et al. Neuroferritinopathy: a new inborn error of iron metabolism. *Neurogenetics* 2012;13:93-96.
- 7) 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.
- 8) Ohta E, Takiyama Y. MRI findings in neuroferritinopathy. *Neurol Res Int* 2012;2012:197438. Epub 2011 Jul 21.
- 9) Chinnery PF, Crompton DE, Birchall D, et al. Clinical features and natural history of neuroferritinopathy caused by the FTL1 460InsA mutation. *Brain* 2007;130(Pt 1):110-119.
- 10) Crompton DE, Chinnery PF, Fey C, et al. Neuroferritinopathy: A window on the role of iron in neurodegeneration. *Blood Cells, Molecules, and Diseases* 2002;29:522-531.

Abstract**Clinical feature of neuroferritinopathy**

Emiko Ohta

Fuji Rehabilitation Hospital

Neuroferritinopathy is an autosomal dominant, adult-onset disorder characterized by the deposition of iron and ferritin in the brain and a decreased level of serum ferritin. The disease is caused by mutations of the gene encoding ferritin light chain polypeptide. Seven pathogenic mutations have so far been reported, and two of the mutations were found in Japanese families. The mutations are predicted to affect tertiary structure and stability of the ferritin light chain polypeptide and may cause inappropriate iron release from ferritin polymers. The excess iron may cause oxidative stress and lead to cell and tissue damage. The typical clinical features are dystonia and involuntary movement. Some patients may present cerebellar ataxia and cognitive decline. The clinical features appear to be restricted to the nervous system. The variety of MRI findings including T₂ hypointense lesions reflecting iron deposits, cystic degeneration of the basal ganglia, and cortical atrophy are characteristic of neuroferritinopathy. Iron depletion therapy by iron chelation in symptomatic patients has not been shown to be beneficial. Recent study shows the iron deposition in neuroferritinopathy begins in early childhood before symptomatic presentation. This finding suggests the importance of early intervention of therapy.

(Clin Neurol 2012;52:951-954)

Key words: neuroferritinopathy, ferritin, brain iron, basal ganglia, neurodegeneration
