

症例報告

新規 *POLR3A* 遺伝子変異をみとめた大脳白質形成不全症の 1 例

田村 麻子^{1)*} 丹羽 篤¹⁾ 伊井裕一郎¹⁾
佐々木良元¹⁾ 富本 秀和¹⁾ 才津 浩智²⁾

要旨：症例は 34 歳男性である。兄に類症あり。小学校高学年頃に学力低下で発症し、2 次性徴の発現がなく、類宦官体型、軽度小脳失調や強度の近視をみとめたが、歯牙低形成はみられなかった。血液検査上、ゴナドトロピン (LH, FSH) およびテストステロンの低値を、MRI でミエリン低形成、小脳・脳幹萎縮、脳梁低形成を、SPECT で小脳の集積低下をみとめ、遺伝子解析の結果、*POLR3A* 遺伝子の新規 c.2350G>A (p.Gly784Ser) ホモ接合体変異をみとめ、PolIII 関連白質ジストロフィーと診断した。

(臨床神経 2013;53:624-629)

Key words：PolIII 関連白質ジストロフィー、*POLR3A* 遺伝子、小脳失調、大脳白質形成不全症、低ゴナドトロピン性性腺機能低下症

はじめに

Pelizaues-Merzbacher 病 (hypomyelinating leukodystrophy-1; HLD-1) をはじめとした大脳白質形成不全症は、近年、つぎつぎにその原因遺伝子が明らかとなっている。2003 年以降、歯牙低形成や低ゴナドトロピン性性腺機能低下症を合併する大脳白質形成不全症が新たな疾患概念として提唱され、2011 年に RNA Polymerase III (PolIII) 複合体サブユニットである PRC1 をコードする *POLR3A* 遺伝子異常が、続いて、PRC2 をコードする *POLR3B* 遺伝子異常がこの原因遺伝子として同定された^{1)~3)}。前者を leukodystrophy, hypomyelinating, 7, with or without oligodontia and/or hypogonadotropic hypogonadism, 後者を leukodystrophy, hypomyelinating, 8, with or without oligodontia and/or hypogonadotropic hypogonadism と名付け、総称して、PolIII 関連白質ジストロフィーとして新たに分類された⁴⁾。今回、低ゴナドトロピン性性腺機能低下症、小脳失調症をともなう大脳白質形成不全症の 1 例を経験し、遺伝子解析の結果、*POLR3A* 遺伝子の新規変異をみとめたことから、貴重な症例と考え報告する。

症 例

患者：34 才、男性

主訴：知的障害、歩行障害

既往歴：なし。

家族歴：祖父がパーキンソン病といわれていたが詳細は不

明。父がてんかん。兄弟は 3 人で、姉に異常はないが、兄に類症あり。近親婚はない。

現病歴：出生、発育に異常なく、幼稚園時に強度の近視といわれた。小学校 4 年生までは成績、運動は中位だった。小学校高学年以降、成績が悪化し、高校卒業後、就職したが、仕事がこなせなくなり、1 年半で辞めた。19 歳になっても声変わりがなく髭の発現もみとめなかったため、小児科を受診し、ホルモン注射を 1 年間続けた。また、この頃から足を引かずって歩くようになった。32 歳時、抑うつ症状で精神科に 7 ヶ月間、入院した。退院後、作業所に通っていたが、徐々に歩行障害や記憶障害が進んだため、34 歳時、精査目的で A 病院に入院した。

一般身体所見：身長 178 cm (上半身 87 cm, 下半身 91 cm)、体重 52.2 kg, 両上肢極 175 cm で、手足は長い。顔は細長く、高口蓋、左側の女性化乳房をみとめた。髭、腋毛はなく陰毛は粗で、いわゆる類宦官体型を呈した。精巣の大きさは正常範囲内で、心肺腹部の異常や歯牙低形成はみとめなかった。

神経学的所見：意識清明、mini mental state examination 13 点、病識はなく注意散漫で、性格は多幸的であった。前眼部、水晶体、眼底に異常はなく、眼球運動は saccadic であったが制限はみとめなかった。難聴はなく、声は高いが、構音・嚥下障害はみとめなかった。筋力は正常で病的反射はみとめず、下肢腱反射は亢進していた。回内回外運動では左側で dysdiadochokinesis を、指鼻、指鼻指試験では左優位に軽度測定障害をみとめた。踵膝試験では、明らかな測定障害や軌跡の動揺はみられなかったが、左側で運動速度の変化をみとめた。歩行時、歩隔は広くすり足で、継ぎ足歩行は不可能で

*Corresponding author: 三重大学神経内科 [〒 514-8507 三重県津市江戸橋 2 丁目 174 番地]

¹⁾ 三重大学神経内科

²⁾ 横浜市立大学医学部遺伝学

(受付日：2012 年 11 月 9 日)

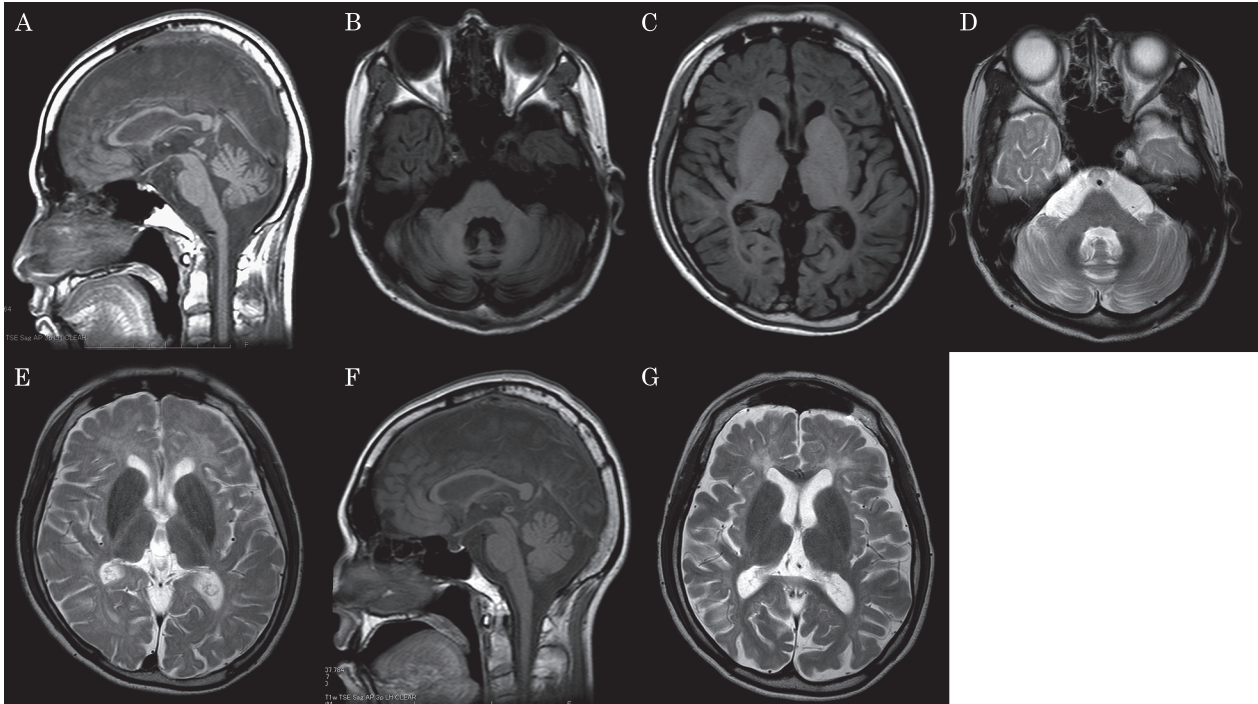


Fig. 1 Brain MRI findings (A, F; sagittal view, B-E, G; axial view, A-E: this patient, F, G: the elder brother).

A, F: Sagittal T₁-weighted image (TR 407 ms, TE 6 ms, 1.5 T). B, C: Axial T₁-weighted image (TR 2,451 ms, TE 10 ms, 1.5 T). D, E, G: Axial T₂-weighted image (TR 4,001 ms, TE 90 ms, 1.5 T). Brain MRI shows atrophy of the cerebellum, the hypoplastic corpus callosum, the small pituitary gland, hyperintensity of the cerebral white matter on T₂-weighted image and hypointensity of the cerebral white matter with anterior predominance, compared with the gray matter on T₁-weighted image. There are hyperintensities of the basal ganglia, the thalami and the dentate nuclei on T₁-weighed image, and hypointensities of the basal ganglia, the thalami and the dentate nuclei on T₂-weighed image.

あった。不随意運動、感覚障害はなく、頻尿をみとめた。

検査所見：末梢血，一般生化学，免疫学的検査に異常はなく，ビタミンB1，ビタミンB12，ビタミンE，乳酸は基準値内，葉酸2.2 mg/dlと軽度低下，ビルビン酸1.65 mg/dlと軽度上昇していたが，乳酸/ビルビン酸比9.8と上昇をみとめなかった。血中・尿中アミノ酸分析，極長鎖脂肪酸はいずれも正常範囲で，内分泌検査では，LH 0.22 mIU/ml (0.79～5.72)，FSH 0.28 mIU/ml (2.00～8.30)，テストステロン0.14 ng/ml (2.07～7.61)といずれも低値で，LH-RH連続負荷試験は無反応であったことから，低ゴナドトロピン性性腺機能低下症と考えられた。染色体は46,XYで，SCA1, 2, 3, 6, DRPLA遺伝子検査，ミトコンドリア病遺伝子点変異スクリーニング検査はすべて異常なかった。髄液検査，神経伝導検査，脳波，腹部・骨盤CTでは異常はみとめなかった。

頭部MRI所見：前方優位に白質が灰白質にくらべてT₁強調像で低信号，T₂強調像，FLAIRで高信号を呈しており，ミエリン低形成の所見と考えられた。一方，基底核，視床，歯状核はT₁強調像で高信号，T₂強調像，FLAIRで低信号を呈した。脳幹，小脳は高度に萎縮し，下垂体は小さく，大脳の軽度萎縮，脳梁の菲薄化をみとめた (Fig. 1)。

脳血流シンチグラフィ (SPECT)：小脳のいちじるしい

集積低下をみとめ，脳幹，両側頭頂葉，左側頭葉～前頭葉の集積は軽度低下していた (Fig. 2)。

本人の代諾者である両親の同意をえた上で，*POLR3A* 遺伝子解析をおこなったところ，新規 c.2350G>A (p.Gly784Ser) ホモ接合体変異をみとめた。なお，両親はいずれも c.2350G>A (p.Gly784Ser) 遺伝子変異をヘテロ接合体として有していた。本変異に関して，212名の健常人のエキソームデータでは変異がみとめられなかった。また，この変異によるアミノ酸置換が，タンパク質の機能に影響を与える病的変異かどうかを予測するため，三つの *in silico* 解析，すなわち，Sorting Intolerant From Tolerant (SIFT)，PolyPhen-2，Mutation Taster をもちいた。SIFT (<http://sift.jcvi.org/>) で intolerant (score 0.00)，PolyPhen-2 (<http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/>) で probably damaging (score 1.000)，Mutation Taster (<http://www.mutationtaster.org/>) で disease causing (score 0.99) であった。本変異は，RNA polymerase Rpb 1, domain 4 内の，多種間で保存されたアミノ酸の置換をおこす変異であり，SIFT，PolyPhen-2，Mutation Taster による *in silico* 解析でいずれも病的であることが強く示唆された。

兄 (死亡時年齢36歳)：高校卒業後，専門学校に通った後，就職した。22歳時に性腺機能低下症，27歳時にてんかんと

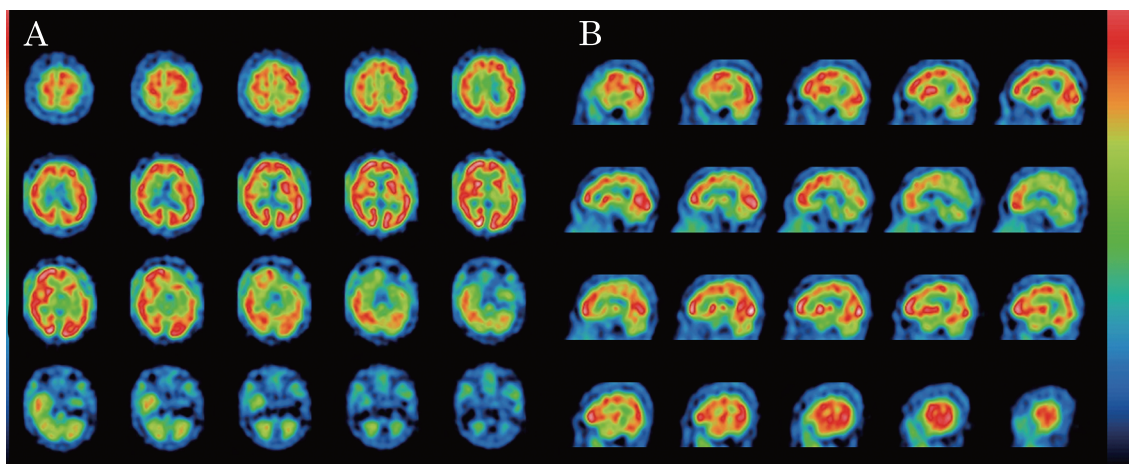


Fig. 2 Tc-99m ECD SPECT (A; axial view, B; sagittal view) shows decrease of cerebellum blood flow.

診断され、30歳頃から仕事ができなくなり、34歳ごろから歩行時のふらつきが出現した。診察上、歯牙低形成はなく、視力低下、類器官体型をみとめた。MMSE 11点で、腱反射亢進があり、四肢の測定障害はないが歩行は失調性であった。頭部MRIでは、前方優位に白質がT₁強調像で低信号、T₂強調像、FLAIRで高信号を呈したが、視放線～後頭葉の髄鞘化は進んでいた。脳幹、小脳の軽度萎縮、下垂体の高度萎縮、脳梁の菲薄化をみとめた。SPECTでは小脳虫部に軽度集積低下をみとめるのみであった。36歳時、突然死した。なお、遺伝子検査はおこなっていないが、両親の遺伝子検査の結果からc.2350G>A (p.Gly784Ser) ホモ接合体変異と推測された。

考 察

1908年にGordon Holmesは性腺機能低下症をとまなう小脳失調症 (cerebellar ataxia with hypogonadism; CAHG) をはじめて報告した⁵⁾。そのうち、低ゴナドトロピン性CAHGの一群はGordon Holmes syndrome (GHS) とも呼ばれた。低ゴナドトロピン性CAHGに大脳白質病変を呈する一群が存在することは、以前から指摘されていたが、性腺機能低下症と小脳失調症との関連をふくめ、長い間、その病態機序は不明であった⁶⁾。一方、2003年にAtrouniらが歯牙低形成をとまなう白質ジストフィー、leukodystrophy with oligodontia (LO) を報告して以来、低ゴナドトロピン性性腺機能低下症や歯牙低形成を合併する大脳白質形成不全症が新たな疾患概念として提唱された⁷⁾。性腺機能低下症をとまなわず、歯牙低形成、小脳失調、ミエリン低形成を呈するataxia, delayed dentition and hypomyelination (ADDH)⁸⁾⁹⁾、小脳失調、ミエリン低形成に低ゴナドトロピン性性腺機能低下症、歯牙低形成を合併する4H症候群 (hypomyelination with hypogonadotropic hypogonadism and hypodontia)¹⁰⁾、hypomyelination with cerebellar atrophy and hypoplasia of the corpus

callosum (HCAHC)¹¹⁾ や tremor-ataxia with central hypomyelination (TACH)¹²⁾ の報告が相次いだ。2011年に、Bernardらが、PolIII複合体のうち最大のサブユニットであるPRC1をコードするPOLR3A遺伝子変異が、三つのオーバーラップする白質ジストロフィー、LO、4H症候群、TACHの原因であると報告し、これらは同一の遺伝子異常が原因であると同定された (Table 1)¹⁾。続いて、Saitsuらが、HCAHC 4例のうち1例でPOLR3A遺伝子変異を、3例でPolIII複合体のうち2番目に大きいサブユニットであるPRC2をコードするPOLR3B遺伝子変異をみとめたと報告した²⁾。また、同時期に、Tétreaultらは、4H症候群3例においてPOLR3B遺伝子変異を報告した³⁾。PolIIIは遺伝子発現を制御するtransfer RNA (tRNA)、ribosomal 5S RNA、U6 small nuclear RNA、7SK RNAなどの多数の非翻訳領域の低分子RNAを転写している¹⁾¹³⁾。この変異によってPolIII活性が低下し、tRNAをふくむ低分子RNAが不足することにより中枢神経の発達に影響をおよぼす可能性が考えられている。POLR3A遺伝子、POLR3B遺伝子はいずれもPolIIIを構成するサブユニットであり、両者いずれの遺伝子異常であっても共通した臨床像を呈することが明らかとなり、PolIII関連白質ジストロフィーとして総称されるようになった。

PolIII関連白質ジストロフィーは、常染色体劣性遺伝形式で、知的障害、小脳失調に加えて、歯牙低形成、低ゴナドトロピン性性腺機能低下症を特徴とするが、歯牙低形成や性腺機能低下症は必ずしも合併するとは限らない。歩行障害は軽度から車椅子が必要な重度まで様々で、振戦や眼球運動障害をとまなうばあいもある。

頭部MRIではミエリン低形成を示す大脳白質のT₂強調像高信号および小脳萎縮、脳梁の低形成をみとめる。通常、ミエリン化された白質は灰白質にくらべてT₁強調像で高信号、T₂強調像で低信号を呈し、ミエリン化されていない白質はコントラストが反転する。すなわち、ミエリン形成過程はT₁強調像上、高信号化として、T₂強調像上、低信号化とし

Table 1 Clinical findings in PolIII-related leukodystrophies.

Author	Year	Diagnosis	Gene	DNA	Protein	Hypomyelination	Cerebellar sign	Hypogonadism	Hypodontia
Bernard et al. ¹⁾	2010		<i>POLR3A</i>	c.2554A>G, c.2711-1G>A	p.Met852Val, p.Arg873AlaIstX878				
				c.2324A>T, c.1114G>A	p.Asn775Ile, p.Asp372Asn				
				c.2830G>T, c.3013C>T	p.Glu944X, p.Arg1005Cys	+	+	+	+
				c.4006C>T, c.1907C>A	p.Gln1336X, p.Ser636Tyr				
Potic et al. ¹⁶⁾	2012	4H syndrome		c.3014G>A, c.3991G>A	p.Arg1005His, p.Ala1331Thr				
Terao et al. ¹⁷⁾	2012			c.2554A>G, c.3745A>C	p.Met852Val, p.Asn1249His				
Tétreault et al. ³⁾	2011		<i>POLR3B</i>	c.1568T>A, c.1508C>A	p.Val523Glu, p.Thr503Lys				
				c.1568T>A, c.1533delT	p.Val523Glu, p.Ile511MetfsX513	+	+	+	+
				c.1568T>A, c.2686A>T	p.Val523Glu, p.Lys896X				
Bernard et al. ¹⁾	2010	LO	<i>POLR3A</i>	c.2003+18G>A	p.Tyr637CysfsX650	+	+	-	+
				c.418C>T, c.2554A>G c.2171G>A	p.Arg140X, p.Met852Val p.Cys724Tyr				
Bernard et al. ¹⁾	2010	TACH	<i>POLR3A</i>	c.1674C>G, c.3742insACC	p.Phe588Leu, p.1248insThr	+	+	-	-
				c.2015G>A	p.Gly672Glu	+	+	+	-
				c.2015G>A	p.Gly672Glu	+	+	-	+
Saito et al. ²⁾	2011	HCAHC	<i>POLR3A</i>	c.2890T>A, c.3013C>T	p.Ile897Asn, p.Arg1005Cys	+	+	-	-
			<i>POLR3B</i>	c.1857-2A>C, c.2303G>A c.1648C>T, c.2778C>G	p.Asn620_Lys652del, p.Arg768His p.Arg550X, p.Asp926Glu	+	+	-	-
Dinwiddie et al. ¹⁸⁾	2012	hypomyelinating leukodystrophy	<i>POLR3A</i>	c.1160C>G, c.3781G>A	p.Ala387Y, p.Glu1261Lys	+	+	NA	NA
Present case	2013	HCAHC	<i>POLR3A</i>	c.2350G>A	p.Gly784Ser	+	+	+	-

4H syndrome, hypomyelination with hypogonadotropic hypogonadism and hypodontia; LO, leukodystrophy with oligodontia; TACH, tremor-ataxia with central hypomyelination; HCAHC, hypomyelination with cerebellar atrophy and hypoplasia of the corpus callosum; NA, not available.

てとらえられる。大脳白質の髄鞘化は後方から前方へ進み、生後2年で完了する。一方、脳幹、小脳、基底核、視床は出生後早期に髄鞘化されることから、これらは大脳白質形成不全症においても正常な信号を呈することが多い¹⁴⁾¹⁵⁾。本例でも、髄鞘化の遅れた白質にくらべて基底核、視床が相対的にT₁強調像で高信号、T₂強調像で低信号を呈した。

これまでPOLAR3A 遺伝子変異16家系、POLAR3B 遺伝子変異5家系の報告があり、歯数不足症と性腺機能低下症の両者をもとめる例、いずれもみとめない例、その一方のみとめる例と臨床像は様々である。本例と同様、歯数不足症はともなわず性腺機能低下症を呈する症例は、BernardらがPOLAR3A 遺伝子変異例を¹⁾、SaitsuらがPOLAR3B 遺伝子変異例を報告している²⁾。Table 1に示すように、これらの遺伝子間で臨床像の違いは明らかでない(Table 1)^{1)~3)16)~18)}。一方、本例では強度の近視をみとめ、兄にも視力低下がみられた。Saitsuらの報告でも4例中3例に近視をみとめたが²⁾、海外の報告では近視の有無について報告しているのはDinwiddieらの1例のみである¹⁸⁾。また、海外では、歯牙低形成は23例中19例でみとめたと報告されているが、本邦では5例中1例と少なく、その点についても海外の報告とは異なっていた。兄の臨床像は本例と類似しており、両親の遺伝子検査の結果から、本例と同一遺伝子変異を有していたと推測されるが、本例にくらべて発症時期がやや遅く、MRI、SPECTの異常も軽度であったこと、てんかんの既往があることが異なっていた。PolIII関連白質ジストロフィーの臨床像は多彩であり、これら臨床像の違いが人種差からくるものなのかもふくめ、症状発現機序の解明にはさらなる症例の蓄積が必要である。

※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

- Bernard G, Chouery E, Putorti ML, et al. Mutations of *POLR3A* encoding a catalytic subunit of RNA polymerase PolIII cause a recessive hypomyelinating leukodystrophy. *Am J Hum Genet* 2011;89:415-423.
- Saitsu H, Osaka H, Sasaki M, et al. Mutations in *POLR3A* and *POLR3B* encoding RNA polymerase III subunits cause an autosomal-recessive hypomyelinating leukoencephalopathy. *Am J Hum Genet* 2011;89:644-651.
- Tétreault M, Choquet K, Orcesi S, et al. Recessive mutations in *POLR3B*, encoding the second largest subunit of Pol III, cause a rare hypomyelinating leukodystrophy. *Am J Hum Genet* 2011;89:652-655.
- Bernard G, Vanderver A. PolIII-related leukodystrophies. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, et al., editors. *GeneReviews*TM [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2012 Aug 02. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK99167/>.
- Holmes G. A form of familial degeneration of the cerebellum. *Brain* 1908;30:466-489.
- 他田正義, 小野寺理, 藤田信也ら. Hypogonadism を伴う小脳失調症. *神経内科* 2004;60:512-519.
- Atrouni S, Darazé A, Tamraz J, et al. Leukodystrophy associated with oligodontia in a large inbred family: fortuitous association or new entity? *Am J Med Genet A* 2003;118A:76-81.
- Wolf NI, Harting I, Boltshauser E, et al. Leukoencephalopathy with ataxia, hypodontia, and hypomyelination. *Neurology* 2005;64:1461-1464.
- Wolf NI, Harting I, Innes AM, et al. Ataxia, delayed dentition and hypomyelination: a novel Leukoencephalopathy. *Neuropediatrics* 2007;38:64-70.
- Timmons M, Tsokos M, Asab MA, et al. Peripheral and central hypomyelination with hypogonadotropic hypogonadism and hypodontia. *Neurology* 2006;67:2066-2069.
- Sasaki M, Takanashi J, Tada H, et al. Diffuse cerebral hypomyelination with cerebellar atrophy and hypoplasia of the corpus callosum. *Brain Dev* 2009;31:582-587.
- Bernard G, Thiffault I, Tétreault M, et al. Tremor-ataxia with central hypomyelination (TACH) leukodystrophy maps to chromosome 10q22.3-10q23.31. *Neurogenetics* 2010;11:457-464.
- Dieci G, Fiorino G, Castelnovo M, et al. The expanding RNA polymerase III transcriptome. *Trends Genet* 2007;23:614-622.
- Schiffmann R, van der Knaap MS. Invited article: an MRI-based approach to the diagnosis of white matter disorders. *Neurology* 2009;72:750-759.
- 高橋昭喜. 小児脳の発達と正常像. 高橋昭喜, 編. *脳 MRI 1. 正常解剖*. 第2版. 東京: 秀潤社; 2005. p. 315-323.
- Potic A, Bernard B, Choquet K, et al. 4H syndrome with late-onset growth hormone deficiency caused by *POLR3A* mutations. *Arch Neurol* 2012;69:920-923.
- Terao Y, Saitsu H, Segawa M, et al. Diffuse central hypomyelination presenting as 4H syndrome caused by compound heterozygous mutations in *POLR3A* encoding the catalytic subunit of polymerase III. *J Neurol Sci* 2012;320:102-105.
- Dinwiddie DL, Miller NA, Saunders CJ, et al. Exome sequencing reveals cause of hypomyelinating leukodystrophy. *J Genomes Exomes* 2012;1:7-14.

Abstract**A case of hypomyelinating leukodystrophy with new homozygous mutation in *POLR3A***

Asako Tamura, M.D.¹⁾, Atsushi Niwa, M.D.¹⁾, Yuichiro Ii, M.D., PhD¹⁾,
Ryogen Sasaki, M.D., PhD¹⁾, Hidekazu Tomimoto, M.D., PhD¹⁾ and Hirotomo Saitsu, M.D., PhD²⁾

¹⁾Department of Neurology, Mie University Graduate School of Medicine

²⁾Department of Human Genetics, Graduate School of Medicine, Yokohama City University

We describe a 34-year-old man with hypomyelination, hypogonadotropic hypogonadism, ataxia, and myopia without hypodontia. He was born to non-consanguineous parents, and had an elder brother who showed a similar phenotype. Laboratory studies demonstrated low level of LH, FSH and testosterone. MRI showed hypomyelination, atrophy of the cerebellum and the hypoplastic corpus callosum. Homozygous missense mutation c.2350G>A (p.Gly784Ser) was found in *POLR3A*, which codes for the largest subunit of RNA polymerase III. Since PolIII-related leukodystrophies shows various combination of neurologic and non-neurologic features, additional reports will help to confirm the mechanism of this disease.

(Clin Neurol 2013;53:624-629)

Key words: PolIII-related leukodystrophy, *POLR3A* gene, ataxia, hypomyelination, hypogonadotropic hypogonadism
