

## Valosin-containing protein (VCP) 遺伝子変異を認めた 家族性筋萎縮性側索硬化症の1例

瀬川 茉莉<sup>1)\*</sup> 星 明彦<sup>1)</sup> 成瀬 紘也<sup>2)</sup>  
黒田 正幸<sup>3)</sup> 武城 英明<sup>4)</sup> 宇川 義一<sup>1)</sup>

要旨：我々は valosin-containing protein (VCP) 遺伝子変異 (p.G156C 新規ヘテロ接合性変異) を有する家族性筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis; ALS) に家族性脂質代謝異常症である魚眼症 (lecithin-cholesterol acyltransferase; *LCAT*) 遺伝子の p.P10L 既知ホモ接合性変異) を合併した症例を経験した。本例の VCP 遺伝子変異 (p.G156C) は、発端者の父親も ALS を発症している点、本変異が VCP の既知の病原性変異好発部位の付近に位置している点、同一アミノ酸の病原性変異 (inclusion body myopathy with Paget's disease of bone and frontotemporal dementia; IBMPFD) が報告されている点から、家族性 ALS の病原性変異である可能性が考えられた。VCP 遺伝子変異を伴う家族性 ALS と魚眼症の報告はこれまでなく、貴重な症例と考えられた。

(臨床神経 2015;55:914-920)

Key words：筋萎縮性側索硬化症、点変異、VCP 遺伝子、家族性脂質代謝異常症、*LCAT* 遺伝子

### はじめに

筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis; ALS) の大部分は孤発性発症であるが、5~10%程度が家族性 ALS であり<sup>1)</sup>、そのうち約1~2%で valosin-containing protein (VCP) 遺伝子変異が報告されている<sup>2)</sup>。今回、家族性 ALS の1症例から VCP 遺伝子の新規ヘテロ接合性変異 (p.G156C) を同定した。また、本症例を含む家系内に角膜混濁、角膜輪形成を認め、家族性脂質代謝異常症の一種である魚眼症 (*LCAT* 遺伝子の既知ホモ接合性変異 (p.P10L)) を伴っていると診断した。本症例に関して文献的考察を含めて報告する。

### 症 例

症例：37歳、女性、主婦

主訴：四肢の筋力低下、構音障害

発達歴：周産期は明らかな異常はなく、満期産で出生した。出生後、発達異常は見られなかった。小中学校の成績は中等度、体育で短距離走は瞬発力がなく苦手であった。

既往歴：35歳 帝王切開術で第1子分娩。

家族歴：両親は従兄弟婚。母親の兄弟に死産を5名認める。父が51歳頃より下肢近位筋力低下、疲労感、下肢のつりやすさを自覚、53歳時、農作業中に呼吸困難感が強くなり誤嚥性肺炎、呼吸不全のため近医総合病院呼吸器科に入院。肺炎治療後も、呼吸機能低下を認め、神経学的に体幹、四肢筋萎縮、近位筋優位の筋力低下、四肢腱反射亢進を認め、神経筋疾患の精査のため神経内科に紹介された。針筋電図検査で四肢に神経原性変化を認め、ALSと診断された。経過中、喀痰閉塞による呼吸不全が進行し、人工呼吸器管理を導入、在宅退院後、呼吸不全のため55歳で死亡した。

本症例と妹に灰色角膜輪と軽度角膜混濁を認めた (Fig. 1)。

現病歴：2012年5月から掃除用具をフックにかける時やボタンかける時などの指先の動きができないことに気が付き、しばらくして洗髪時に上肢挙上困難を自覚するようになった。同年7月から階段を上る際の足の脱力感を自覚し、和式トイレでのしゃがみ立ちに不自由を感じるようになった。また、足がもつれてうまく歩けなくなった。8月頃より水分摂取時のむせ、呂律の回りにくさを自覚するようになった。近医を受診し、四肢の筋力低下を認めたため、当院へ精査目的で入院した。

\*Corresponding author: 福島県立医科大学医学部神経内科学講座 [〒960-1295 福島県福島市光が丘一番地]

<sup>1)</sup> 福島県立医科大学医学部神経内科学講座

<sup>2)</sup> 東京大学医学部附属病院神経内科

<sup>3)</sup> 千葉大学医学部附属病院未来開拓センター

<sup>4)</sup> 現：東邦大学医療センター佐倉病院臨床検査医学

(Received May 12, 2015; Accepted August 17, 2015; Published online in J-STAGE on October 28, 2015)

doi: 10.5692/clinicalneuroi.cn-000765

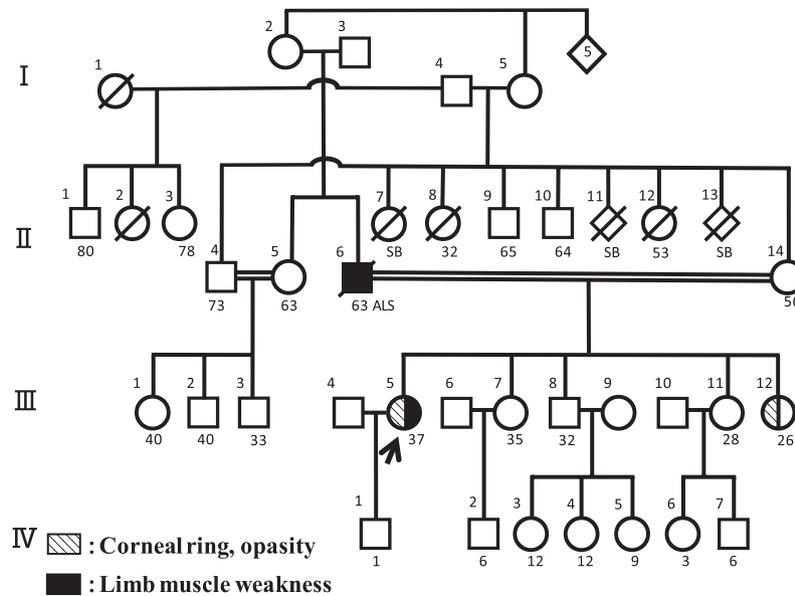


Fig. 1 Family pedigree.

The arrow indicates the proband. Individual II:6 and II:14 are cousin marriage. Individual II:6 died of amyotrophic lateral sclerosis in other hospital a few years ago. Individual III:5 and III:12 have gray corneal ring and corneal opacity in both eyes.

現症：身長 148.5 cm，体重 47 kg，心拍数 72/分・整，血圧 135/96 mmHg，体温 36.5°C。両角膜周辺に灰色の角膜輪形成，軽度角膜混濁を認めた (Fig. 2A)。その他，胸腹部に特記すべき異常所見なし。神経学的には，意識は清明，脳神経では軽度開鼻声を認めたが軟口蓋の拳上は良好で咽頭反射は保たれていた。舌に萎縮は見られず，舌の線維束性収縮は認められなかった。手関節と肘関節に鉛管様固縮を認めた。背側骨間筋，母指球の萎縮を認め，右上腕と両大腿に線維束性収縮を認めた。徒手筋力テストでは，頸部前屈 4，頸部後屈 4，三角筋 2/3，上腕二頭筋 3/3，上腕三頭筋 4/4，尺側手根屈筋 2/2，橈側手根屈筋 2/3，総指伸筋 2/2，浅指屈筋 2/2，深指屈筋 2/2，短母指外転筋 2/2，腸腰筋 4/3，大殿筋 4/4，大腿四頭筋 4/4，膝屈筋群 3/3，前脛骨筋 2/1，後脛骨筋 2/2，腓腹筋 3/3，体幹伸筋群 2 であった。Gowers 徴候陽性で歩行は軽度動揺性歩行であった。下顎反射および四肢の腱反射は亢進し足関節に偽クローヌスを認めた。足底反射は右で無反応，左で背屈を認めた。Myerson 徴候陽性だった。平衡協調系，感覚系，自律神経系に明らかな異常所見は認めなかった。改訂長谷川式簡易知能評価スケール (HDS-R) 29 点 (数字逆唱 -1)，mini-mental state examination (MMSE) 30 点。Wechsler Adult Intelligence Scale third edition (WAIS-III) 言語性知能指数 (VIQ) 106，動作性知能指数 (PIQ) 87，全検査知能指数 (FIQ) 98 であった。

検査所見：白血球  $4.5 \times 10^3/\mu\text{l}$ ，赤血球  $3.79 \times 10^6/\mu\text{l}$ ，Hb 12.6 g/dl，血小板  $22.5 \times 10^4$ ，網状赤血球 25.7% と上昇し溶血性変化を認めた。目視にて標的赤血球 (Fig. 2B)，May-Giemsa 染色で青色組織球を認めた。肝腎機能，電解質に異常所見は見られなかった。各種自己抗体はすべて陰性であり，乳酸，ピルピ

ン酸の上昇は見られなかった。総コレステロール 126 mg/dl，HDL-C 7 mg/dl，TG 68 mg/dl と著明な低 HDL コレステロール血症を認めた。アポリポ蛋白 A-I 32 mg/dl (基準値 126~165 mg/dl)，アポリポ蛋白 A-II 4.4 mg/dl (基準値 24.6~33.3 mg/dl)，アポリポ蛋白 C-II 1.4 mg/dl (基準値 1.5~3.8 mg/dl)，アポリポ蛋白 C-III 3.9 mg/dl (基準値 5.9~9.0 mg/dl) とアポリポ蛋白 A・C の低下を認め，LCAT 活性  $< 40 \text{ U}$  (ディパルミトイルレシチン基質法) も低下していた。骨髓検査では骨髓細胞に泡沫状変化が見られ，May-Giemsa 染色で青色組織球 (sea-blue histiocytosis) を認めた (Fig. 2C)。角膜混濁，角膜輪形成があり，低 HDL 血症，LCAT 活性低値，アポリポ蛋白 A・C 低値で，妹にも同様の臨床症状と採血所見を認め，家族性脂質代謝異常症が疑われ，LCAT 遺伝子の変異について検討した。その結果，LCAT 遺伝子に 16q21-22 exon1 c.101C>T (p.P10L) ホモ接合性既知変異を認めた (Fig. 2D)。脂質解析でアポリポ蛋白の欠損は見られず，HDL-C 低値，コレステリルエステル/総コレステロール比軽度低下，LCAT 活性 (自己基質法) の低下 (残存あり) を認め，リポ蛋白分画解析，遺伝子診断と合わせ魚眼症と診断した。なお，リンパ球ライソゾーム酵素活性の低下は見られず，ライソゾーム病は否定的だった。皮膚生検による培養皮膚線維芽細胞のフィリピン染色およびニーマンピック病 C 型遺伝子の検索を行ったがいずれも陰性であった。

本症例の四肢筋力低下は数か月の経過で進行し，運動ニューロン疾患の検討も並行して行った。末梢神経伝導検査では，M 波の軽度振幅低下，F 波の出現率の低下，軽度の潜時延長を認めた。針筋電図検査を，右上腕二頭筋，右橈側手

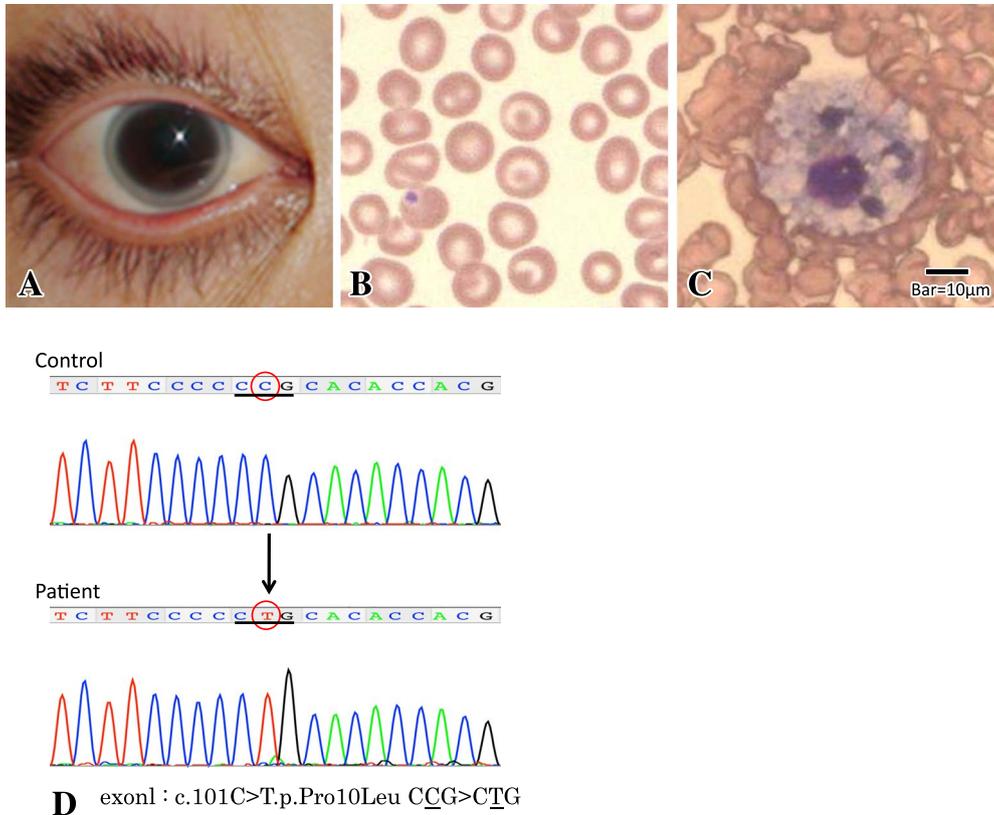


Fig. 2 Clinical and genetic findings of Fish Eye Disease.

A: The patient's cornea. The cloudiness and the peripheral opaque zone with the gray ring-shaped opacity. B: Blood smear ( $\times 200$ ). Target cells were observed in a patient's erythrocytes. C: May-Giemsa staining of the bone marrow smear ( $\times 400$ ). Multiple blue-colored granules were found in the cytoplasm of histiocytes. D: Genetics analysis of lecithin-cholesterol acyltransferase (LCAT) mutation.

根伸筋, 右短母指外転筋, 右大腿直筋で施行した。右短母指外転筋, 撓側手根伸筋に陽性鋭波を認め, 施行筋すべてに線維束性収縮を認めた。また, 運動単位の減少, 長持続, 多相性の運動単位電位を認めた。電気生理学的には, 施行筋に急性, 慢性の神経原性変化があると考えられた。頭頸部 MRI では, 小脳扁桃の軽度下垂を認め Chiari I 型奇形を認めたが, その他明らかな異常は見られなかった。臨床所見, 針筋電図所見より上位・下位運動ニューロンの障害が示唆され, EL Escorial 分類で definite ALS に相当し, 父親の ALS の診断から家族性 ALS の可能性を考えた。家族性 ALS の遺伝子変異について検討し, VCP 遺伝子に c.466G>T (p.G156C) ヘテロ接合性新規変異を認めた (Fig. 3A)。Exome 解析 (Illumina HiSeq2500) では, その他の家族性 ALS の既知の病因遺伝子 (*SOD1*, *FUS*, *TARDBP*, *ALS2*, *SETX*, *SPG11*, *VAPB*, *ANG*, *FIG4*, *OPTN*, *UBQLN2*, *SIGMAR1*, *CHMP2B*, *PFN1*, *ERBB4*, *HNRNPA1*, *MATR3*, *SQSTM1*, *DCTN1*, *DAO*, *TAF15*, *EWSR1*) の病原性変異は同定されず, repeat-primed PCR 法での解析では, *C9ORF72* の異常伸長は明らかではなかった。

経過中に精神症状, 前頭葉徴候が加わったが, 全身状態悪化に伴い認知機能評価は困難だった。発症から 8 ヶ月で胃瘻

造設, 非侵襲的陽圧換気療法を導入したが, 発症から 2 年 10 ヶ月で呼吸状態悪化により死亡した。

## 考 察

VCP は, 染色体 9p13 に存在する VCP 遺伝子にコードされ, 6 量体を形成し二つの ATPase ドメインを持つ蛋白質である。AAA + ATP ファミリーに属し, 様々な組織に発現し, 生体内のアポトーシス, 転写因子の活性化, 核膜再構築, 小胞体関連分解などの機能に関与していることが報告されている<sup>3)4)</sup>。VCP はユビキチン-プロテアソーム系の細胞機能の調節に関与していると考えられ, VCP 遺伝子変異によりユビキチンや種々のアダプター蛋白との結合が阻害され種々の神経疾患の病態に関与していることが推測されている<sup>4)5)</sup>。

VCP 遺伝子変異は, 縁取り空胞を伴うミオパチー, 骨 Paget 病, 前頭側頭型認知症 (inclusion body myopathy with Paget's disease of bone and frontotemporal dementia; IBMPFD) を呈する常染色体優性疾患の原因遺伝子として 2004 年に初めて Watts らによって同定された<sup>6)</sup>。その後, IBMPFD 以外に前頭側頭型認知症, 痙性対麻痺, 孤発性あるいは家族性 ALS な

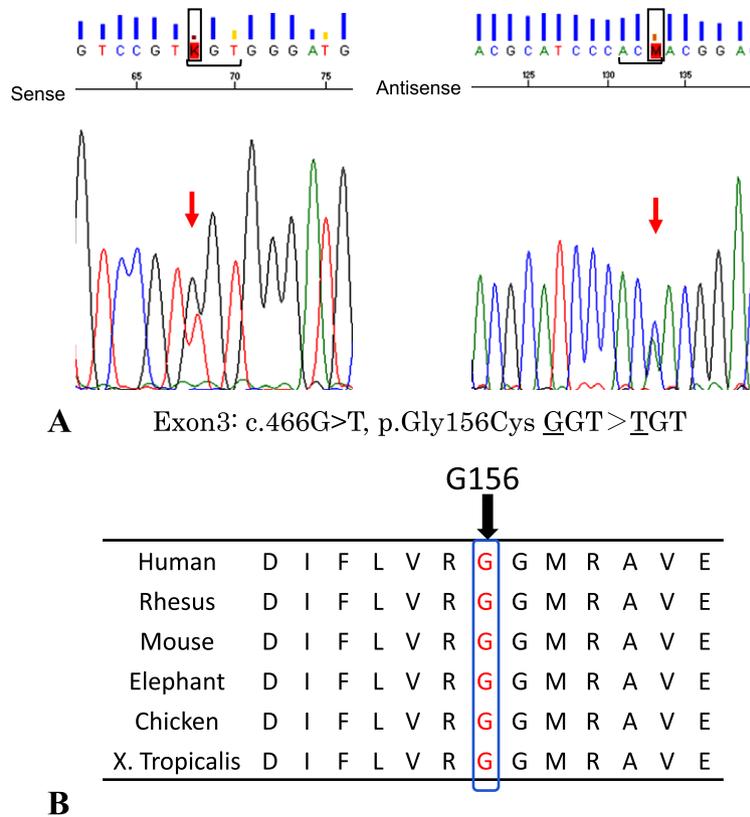


Fig. 3 VCP gene analysis.

A: Sequence chromatogram of the c.466G>T (p.G156C) mutation in exon 5 of the VCP. B: Conservation of VCP amino acid sequences among different animal species. The glycine residue at codon 156 is highly conserved among different species (shown in red).

どでも VCP 遺伝子変異が報告され、その病態との関連性について議論されている<sup>2)~18)</sup>。家族性 ALS の約 1~2% に VCP 遺伝子変異がみられ、これまで 9 種類 (p.I114V, p.R155H, p.R155C, p.R159C, p.R159G, p.R159H, p.R191G, p.R191Q, p.D592N) の VCP 遺伝子変異が報告された<sup>2)8)9)</sup>。

本症例では、臨床的に家族性 ALS が疑われ、遺伝学的検討を行い、新規の VCP 遺伝子ヘテロ接合性変異 (p.G156C) を認めた。その他の家族性 ALS の既知の病因遺伝子の病原性変異は同定されなかった。本変異 (p.G156C) は、進化上よく保存されたアミノ酸の変異であり (Fig. 3B)、in silico 解析では、PolyPhen-2 (<http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/>) で probably damaging (score 0.999), Mutation Taster (<http://www.mutationtaster.org/>) で disease causing (score 0.99), SIFT (<http://sift.jcvi.org/>) で damaging (score 0.001) であった。本例の父親 (家系内発症者) の検体が得られず、家系内の共分離は確認できていないが、VCP の既知の病原性変異の好発部位付近に位置している点、同一アミノ酸の病原性変異 (p.G156S; IBMPFD の症例) が報告されている点<sup>11)</sup>、正常対照 513 名には存在しないことから、今回の VCP 遺伝子変異 (p.G156C) が家族性 ALS の病原性変異である可能性が推察された。

また、本症例は発症年齢が若く、進行経過の早い ALS 症状

を呈し、入院時に錐体外路症状や精神症状および前頭葉徴候を認めたことが特徴であった。

家族性 ALS として報告された VCP 遺伝子変異では、発症年齢は 30 歳~60 歳台と幅広く、症状に関わらず数年~10 年以上と臨床経過は様々で、人工呼吸器管理を行い生存している症例もあり、進行性の経過に関する詳細な記述は得られなかった<sup>2)8)9)</sup>。我々が検索し得た家族性 ALS のなかで、p.R191G 変異例で肩甲、上腕近位部から筋力低下、筋萎縮が出現し、翼状肩甲を呈する報告が比較的多く見られた<sup>2)8)9)</sup>。一方で p.R159G の変異例では、下肢あるいは四肢からの筋力低下を認めた。VCP 遺伝子変異を有する家族性 ALS で錐体外路症状を認める例は、p.R191G の 8 例中 3 例であり、ALS 症状と錐体外路症状の合併は比較的少数と思われる<sup>2)10)</sup>。また、VCP 遺伝子変異を有する家族性 ALS に精神症状や認知機能低下を認める例は p.R191Q, p.R159G の 2 例のみだった<sup>2)9)</sup> (Table 1)。これらの報告で ALS 症状、錐体外路症状、精神症状の 3 症状の合併は見られず、本例の新規 VCP 遺伝子変異がこれらの複合的な症状発現に関与する可能性が考えられた。また、今回の VCP 遺伝子変異 (p.G156C) は ALS 症状、錐体外路症状、精神症状を認めたが、同一アミノ酸の病原性変異 p.G156S は IBMPFD の臨床像を呈し、同一アミノ酸変異であっても異なる

Table 1 Clinical features of patients with VCP gene mutation.

VCP mutation	reference	Patients with symptom* (number)	① ALS diagnosis	Onset site of ALS (upper /lower/ upper & lower limb/ no description)	Pattern of weakness (proximal/distal/ no description)	Survival (within 5 years/over 5 years/ alive (including AV)/ unknown)	① + ② extrapyramidal sign	① + ③ cognitive Impairment/ psychiatric symptom	① + ② + ③
p.I114V	9)	1	1	1/0/0/1	0/1/1	1/0/0/1	No	No	No
p.R155H	2) 9)	27	3	1/0/0/2	1/0/2	1/1/0/1	No	1	No
p.R155C	9)	unknown	unknown	unknown	unknown	unknown			
p.R159C	9)	5	5	0/0/0/5	0/0/5	0/2/0/3	No	No	No
p.R159G	2)	3	2	0/2/0/0	0/0/2	0/1/1/1	No	2	No
p.R159H	10)	5	1	unknown	unknown	unknown	No	No	No
p.R191G	2) 9)	8	8	4/0/0/4	4/0/4	0/2/5/1	3	No	No
p.R191Q	2) 9)	12	8	1/3/1/3	0/1/7	1/1/3/3	No	1	No
p.D592N	2)	2	2	0/0/1/1	0/0/2	1/0/0/1	No	No	No
p.G156C (our patients)		2	2	1/1/0/0	1/1/0	2/0/0/0	No	No	1

\* = ALS, myopathy, muscle weakness, cognitive Impairment (dementia)/psychiatric symptom, extrapyramidal sign, Paget's disease of bone, AV = assisted ventilation.

臨床症状を呈していた<sup>11)</sup>。VCP 遺伝子変異は同一家系内であっても、ALS の症候があまり顕在化せずに IBMPFD やパーキンソンニズム、精神症状、認知機能低下、骨 Paget 病などを呈する例があり臨床的な多様性が報告されている<sup>2)9)</sup>。VCP の構造上の違い、細胞内のユビキチン-プロテアソーム系の関与など分子レベルでの関与が推測されている<sup>2)11)</sup>。

本家系には、現時点で父親を除いて家系内での ALS の発症は見られず、今後、ミオパチー、精神症状、認知機能低下、パーキンソンニズムなどの臨床症状を呈する症例が家系内で見られた場合には、発症者の VCP 遺伝子変異の検討が重要と考える。また、ALS 症状を認めた場合に、他の臨床症状の合併が見られるか検討が必要と考える。

また、今回、家族性に角膜混濁と角膜輪形成を認め、本例では低 HDL コレステロール血症と LCAT 活性の低下を認めた。魚眼症は、LCAT 活性が部分的に低下し角膜混濁を主な症状とするが、腎機能障害や溶血性貧血を呈さないことが一般的である<sup>19)20)</sup>。しかし、本症では角膜混濁のほか、血球形態異常を認めたため脂質解析、リポ蛋白分画解析を追加し、LCAT 遺伝子に 16q21-22 exon1 c.101C>T (p.P10L) ホモ接合性既知変異を認め、総合的に魚眼症と診断した。骨髄に sea-blue histiocytosis を認めたが、これは遊離コレステロールの増加による二次性の変化と考えられる<sup>21)</sup>。同様の角膜変化と低 HDL コレステロール血症を妹に認めたが、同胞での LCAT 遺伝子の検討は行うことができなかった。LCAT 遺伝子変異は、現在までに約 100 種類の変異が報告され<sup>19)20)22)</sup>。本症例で見られた p.P10L 変異は、1992 年に Skretting G らによって報告されていることから<sup>23)</sup>、角膜変化の病原性であると考えられた。

本症例は、VCP 遺伝子ヘテロ接合性変異 c.466G>T (p.G156C) と LCAT 遺伝子ホモ接合性変異 c.101C>T (p.P10L) を認めたが、互いにその遺伝子座・遺伝形式が異なっており、両者

の遺伝学的な関連性はないと考えている。しかし、我々が検索し得た範囲で、VCP 遺伝子変異を伴う家族性 ALS と魚眼症の報告はこれまでなく、貴重な症例と考えられた。

本報告の要旨は、第 94 回日本神経学会東北地方会で発表し、会長推薦演題に選ばれた。

謝辞：VCP 遺伝子の解析とその解釈について示唆を頂いた、東京大学医学部附属病院神経内科・ゲノム医学センターの辻省次先生、後藤順先生、三井純先生、石浦浩之先生をはじめとする諸先生方に感謝申し上げます。また、本例のリンパ球ライソゾーム酵素活性測定、培養皮膚線維芽細胞のフィリピン染色および NPC 遺伝子の検索を施行していただいた鳥取大学医学部附属病院脳神経小児科の成田綾先生、前垣義弘先生に感謝申し上げます。

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

## 文 献

- 1) Shaw CE, Enayat ZE, Powell JF, et al. Familial amyotrophic lateral sclerosis. Molecular pathology of a patient with a SOD1 mutation. *Neurology* 1997;49:1612-1616.
- 2) Johnson JO, Mandrioli J, Benatar M, et al. Exome sequencing reveals VCP mutations as a cause of familial ALS. *Neuron* 2010;68:857-864.
- 3) Meyer H, Bug M, Bremer S. Emerging functions of the VCP/p97 AAA-ATPase in the ubiquitin system. *Nature Cell Biol* 2012;14:117-123.
- 4) Wang Q, Song C, Li CC. Molecular perspectives on p97-VCP: progress in understanding its structure and diverse biological functions. *J Struct Biol* 2004;146:44-57.
- 5) Yamanaka K, Sasagawa Y, Ogura T. Recent advances in p97/VCP/Cdc48 cellular functions. *Biochem Biophys Acta* 2012; 1823:130-137.

- 6) Watts GD, Wymer J, Kovach MJ, et al. Inclusion body myopathy associated with Paget disease of bone and frontotemporal dementia is caused by mutant valosin-containing protein. *Nat Genet* 2004;36:377-381.
- 7) Schröder R, Watts GD, Mehta SG, et al. Mutant valosin-containing protein causes a novel type of frontotemporal dementia. *Ann Neurol* 2005;57:457-461.
- 8) Koppers M, van Blitterwijk MM, Vlam L, et al. VCP mutations in familial and sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiol Aging* 2012;33:837.e7-837.e13.
- 9) González-Pérez P, Cirulli ET, Drory VE, et al. Novel mutation in VCP gene causes atypical amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* 2012;79:2201-2208.
- 10) Abramzon Y, Johnson JO, Schols SW, et al. Valosin-containing protein (VCP) mutations in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiol Aging* 2012;33:2231.e1-2231.e6.
- 11) Haubenberger D, Bittner RE, Rauch-Schorny S, et al. Inclusion body myopathy and Paget disease is linked to a novel mutation in the VCP gene. *Neurology* 2005;65:1304-1305.
- 12) Komatsu J, Iwasa K, Yanase D, et al. Inclusion body myopathy with Paget disease of the bone and frontotemporal dementia associated with a novel G156S mutation in the VCP gene. *Muscle Nerve* 2013 Jul 19. doi: 10.1002/mus.23960. [Epub ahead of print]
- 13) Watts GD, Thomasova D, Ramdean SK, et al. Novel VCP mutations in inclusion body myopathy associated with Paget disease of bone and frontotemporal dementia. *Clin Genet* 2007; 72:420-426.
- 14) Gidaro T, Modoni A, Sabatelli M, et al. An Italian family with inclusion-body myopathy and frontotemporal dementia due to mutation in VCP gene. *Muscle Nerve* 2008;37:111-114.
- 15) Djamshidian A, Schaefer J, Haubenberger D, et al. A novel mutation in the VCP gene (G157R) in a German family with inclusion-body myopathy with Paget disease of bone and frontotemporal dementia. *Muscle Nerve* 2009;39:389-391.
- 16) Stojkovic T, Hammouda el H, Richard P, et al. Clinical outcome in 19 French and Spanish patients with valosin-containing protein myopathy associated with Paget's disease of bone and frontotemporal dementia. *Neuromuscul Disord* 2009;19:316-323.
- 17) Kumar KR, Needham M, Mina K, et al. Two Australian families with inclusion body myopathy, Paget's disease of bone and frontotemporal dementia: novel clinical and genetic findings. *Neuromuscul Disord* 2010;20:330-334.
- 18) Palmio J, Sandell S, Snominen T, et al. Distinct distal myopathy phenotype caused by VCP gene mutation in a Finnish family. *Neuromuscul Disord* 2011;21:551-555.
- 19) 黒田正幸, 武城英明. 原発性脂質異常症の病因・病態・診断・治療 原発性低コレステロール血症 家族性LCAT欠損症. *日臨* 2013;71:3:275-279.
- 20) 蔵野 信, 原 眞純, 塚本和久. 原発性脂質異常症の病因・病態・診断・治療 原発性低コレステロール血症 魚眼症. *日臨* 2013;71:3:280-283.
- 21) Naghashpour M, Cualing H. Splenomegaly with sea-blue histiocytosis, dyslipidemia, and nephropathy in a patient with lecithin-cholesterol acyltransferase deficiency: clinicopathologic correlation. *Metabolism* 2009;58:1459-1464.
- 22) Mutazioni identificate/Described mutations [Internet]. [cited 2015 17 Nov]. Available from: <http://www.lcat.it/database.html>
- 23) Skretting G, Prydz H. An amino acid exchange in exon 1 of the human lecithin: cholesterol acyltransferase (LCAT) gene is associated with fish eye disease. *Biochem Biophys Res Commun* 1992;182:583-587.

## Abstract

**A patient with familial amyotrophic lateral sclerosis associated with a new valosin-containing protein (*VCP*) gene mutation**

Mari Segawa, M.D.<sup>1)</sup>, Akihiko Hoshi, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>, Hiroya Naruse, M.D.<sup>2)</sup>,  
Masayuki Kuroda, Ph.D.<sup>3)</sup>, Hideaki Bujo, M.D., Ph.D.<sup>4)</sup> and Yoshikazu Ugawa, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Neurology, School of Medicine, Fukushima Medical University

<sup>2)</sup>Department of Neurology, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo

<sup>3)</sup>Center of Advanced Medicine, Chiba University Hospital

<sup>4)</sup>Present address: Department of Laboratory Medicine, Toho University Sakura Medical Center

In this communication, we report a patient with familial amyotrophic lateral sclerosis (ALS) associated with a familial dyslipidemia. Genetic analysis revealed a novel heterozygous valosin-containing protein (*VCP*) mutation (c.466G>T (p.G156C)). The other gene analysis also disclosed a known homozygous *LCAT* mutation (c.101C>T (p.P10L)). *VCP* gene mutation shown should be responsible for familial ALS because of following reasons. The patient's father also was affected by ALS. The *VCP* gene mutation (p.G156C) in the patient was located in the vicinity of a site frequently associated with pathogenic *VCP* variants. The same amino acid transformation as that of this patient has been reported to be involved in the pathogenesis of inclusion body myopathy with Paget's disease of the bone and frontotemporal dementia. This is the first case report of rare association of ALS with *VCP* mutation and dyslipidemia with *LCAT* mutation.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2015;55:914-920)

**Key words:** amyotrophic lateral sclerosis, point mutation, valosin-containing protein (*VCP*) gene, familial dyslipidemia, lecithin-cholesterol acyltransferase (*LCAT*) gene

---