

症例報告

AP5Z1 遺伝子に新規変異を認めた spastic paraplegia 48 の 1 例

丸田 恭子^{1)*} 安藤 匡宏²⁾ 大友 孝信³⁾ 高嶋 博²⁾

要旨：59 歳、女性。兄に類似の歩行障害がみられた。47 歳時に左下肢をひきずると指摘され、48 歳から歩行障害を自覚、50 歳時にすり足歩行になった。52 歳から両下肢や手指の有痛性れん縮を生じた。神経学的に知能は正常で、両下肢の筋力は中等度低下し著明な痙攣性を認めた。頭部 MRI では脳梁菲薄化と、FLAIR で側脳室周囲白質に高信号がみられた。以上から遺伝性痙攣性対麻痺と診断した。adaptor-related protein complex 5 subunit zeta 1 (AP5Z1) 遺伝子に新規変異 (c.1662_1672del;p.Q554Hfs*15) をホモ接合性に、家族はヘテロ接合性に認めた。Spastic paraplegia 48 は稀で報告例が少なく臨床像と病態について検討した。

(臨床神経 2020;60:543-548)

Key words : spastic paraplegia 48 (SPG48), 遺伝性痙攣性対麻痺, 常染色体劣性, 薄い脳梁, adaptor-related protein complex 5 subunit zeta 1 (AP5Z1) 遺伝子

はじめに

遺伝性痙攣性対麻痺 (hereditary spastic paraparesis; HSP) は、緩徐進行性の両下肢の痙攣と筋力低下を主徴とする上位運動ニューロン変性疾患群である。臨床的にも遺伝学的にも非常に多様である。今回、痙攣性対麻痺例において adaptor-related protein complex 5 subunit zeta 1 (AP5Z1) 遺伝子の新規フレームシフト変異を同定し、spastic paraplegia 48 (SPG48) と診断した 1 例を経験した。SPG48 は稀で報告例が少なく、既報告の臨床像と比較し病態について検討した。

症 例

患者：59 歳、女性

主訴：歩行障害

家族歴 (Fig. 1)：長兄に類似の歩行障害を認めていた。両親に血族結婚はないが近隣の出身である。

既往歴：特記すべきことはない。

現病歴：出産および幼小児期の運動発達は正常であったが、走りは遅い方であった。47 歳時に左下肢をひきずることを指摘され、48 歳から歩行障害を自覚した。50 歳時にはすり足歩行になり、右前腕の疼痛を生じることがあった。51 歳、階段の昇降に手すりを要するようになり、52 歳時に本院を初診した。

初診時所見：身長 152 cm、体重 50 kg、血圧 124/80 mmHg、脈拍 60 分（整）。一般内科的に皮膚は浅黒い。両膝は屈曲し内反尖足を呈した。神経学的に知能は正常であった。下肢筋力は中等度に低下していた。上肢筋力に異常はなく握力は両側ともに 24 kg であった。腱反射は四肢で亢進していたが、クローネスと病的反射はみられなかった。両下肢に著明な痙攣性を認めた。動作は遅いが、指鼻試験は正常、踵膝試験は筋力低下のため判定不能であった。起立は壁や物につかまってかろうじて可能であった。内反尖足位で挟み歩行でゆっくりと歩いた。脳神経系に異常はなく、感覚障害および自律神経障害、不随意運動は認めなかった。

臨床経過：夜間に下肢がつって痛い、寒いと手指から前腕がつて固くなる有痛性れん縮を訴えたことから、抗痙攣薬を内服している。下肢筋力低下は緩徐に進行し、54 歳時に杖歩行、57 歳時には二本杖を使用した。

検査所見：血液生化学検査では総蛋白 6.2 g/dL、アルブミン 3.7 g/dL と低値のほか、HTLV-1 抗体は陰性であった。抗 GAD 抗体に異常はなかった。神經生理学的検査における針筋電図では四肢筋に干渉波形の減少を認めた。末梢神経伝導速度は運動・感覚ともに異常はみられなかった。

頭部 MRI (Fig. 2)：脳梁の菲薄化と、FLAIR で“ears of the lynx”とされる側脳室前角の高信号および体部周囲白質に高信号域を認めた。大脳半球や脳幹部に異常はなかった。

以上の神経学的所見や画像所見から HSP を考慮した。

*Corresponding author: 国立病院機構南九州病院神経内科 [〒 899-5293 鹿児島県姶良市加治木町木田 1882]

¹⁾ 国立病院機構南九州病院神経内科

²⁾ 鹿児島大学大学院神経病学講座脳神経内科・老年病学

³⁾ 川崎医科大学分子遺伝医学

(Received January 16, 2020; Accepted March 31, 2020; Published online in J-STAGE on July 7, 2020)

doi: 10.5692/clinicalneurol.60.cn-001419

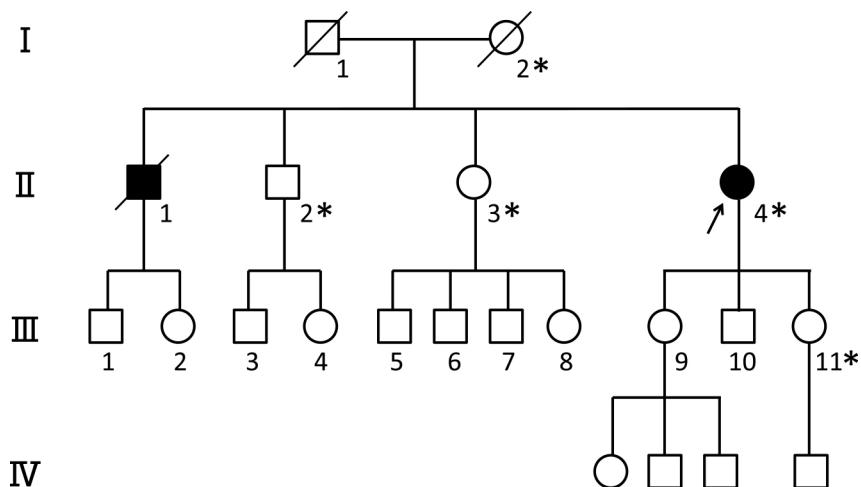


Fig. 1 Pedigree of the patient.

□, male; ○, female; /, deceased; ↑, proband; ● and ■, affected individuals; *, DNA sequencing performed.

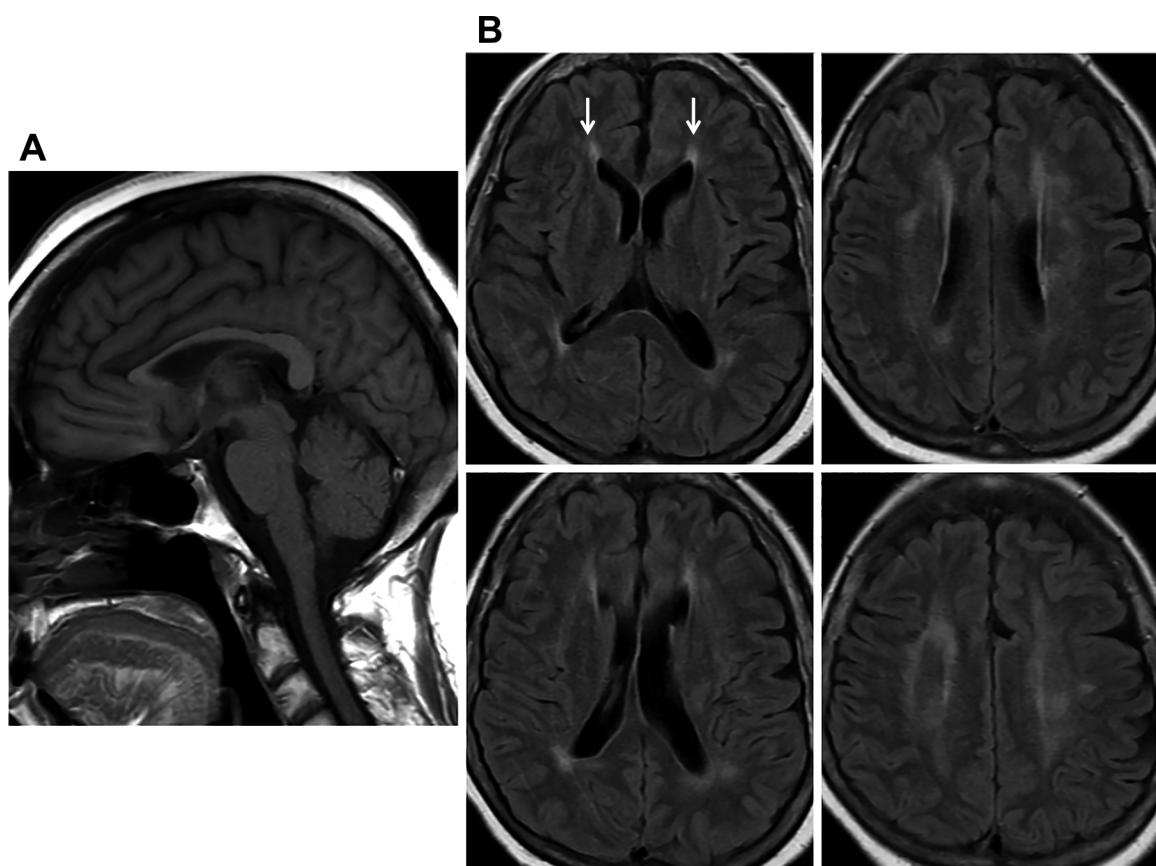


Fig. 2 MRI of the brain.

A. T₁-weighted MRI (TR, 450 msec; TE, 15 msec) shows corpus callosum narrowing. B. FLAIR images (TR, 10,000 msec; TE, 120 msec) show bilateral periventricular areas of abnormal signal in the region of the forceps minor of the corpus callosum, described as the “ears of the lynx” sign (arrows). Other periventricular hyperintensities also are present.

遺伝子解析 (Fig. 3)：患者および家族から書面によるインフォームド・コンセントを得て、Life technologies 社の次世代シークエンサー Ion Proton を用いて全エクソーム解析を行っ

た。患者は 7 番染色体短腕 (7p22) に連鎖する *AP5Z1* 遺伝子エクソン 12 に 11 塩基の欠失によるフレームシフト変異 c.1662_1672del,p.Q554Hfs*15 をホモ接合性に認め、Sanger 法

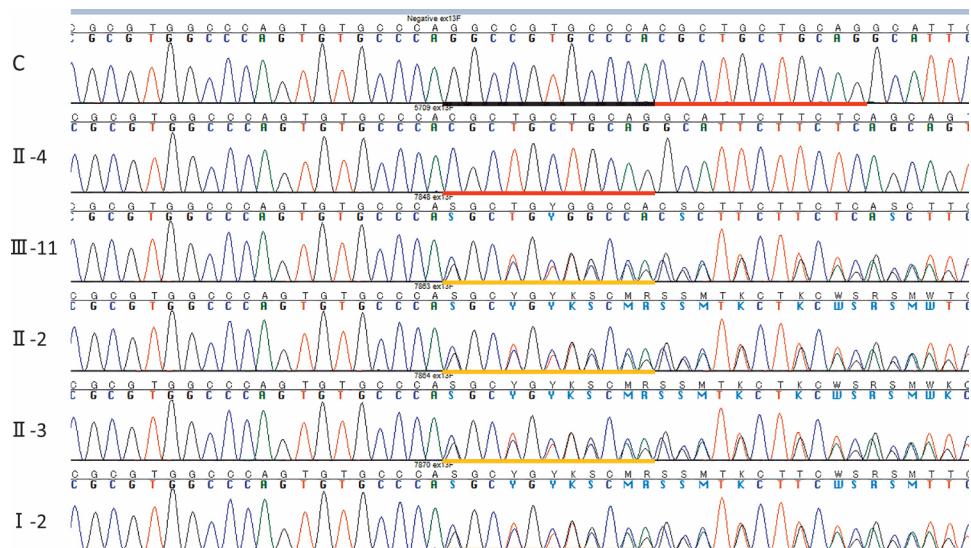


Fig. 3 Sequencing analysis of the family.

C, Control. II-4, Patient: exon7:c.1662_1672del homozygous. III-11, Daughter: heterozygous. II-2, Elder brother: heterozygous. II-3, Elder sister: heterozygous. I-2, Mother: heterozygous. The patient's sequencing results show the mutation c.1662_1672del,p.Q554Hfs*15 to be homozygous on chromosome 7P. Asymptomatic family members had heterozygous mutations. The patient's deletion is underlined in black beneath the control sequence.

にて確認した。さらに母親、次兄、姉、娘（次女）は無症候で、ヘテロ接合性の変異を同定した。遺伝子解析から本例はSPG48と診断した。本変異は新規の変異であった。American College of Medical Genetics and Genomics ガイドライン¹⁾に従って pathogenic に分類した。なお遺伝子研究の文書には、家族の遺伝子解析も含まれており、IRBの承認は受けている。この検査を行った時点では、遺伝子変異が病気の原因とわかつていないので、非発症者の遺伝子診断に当たらないと考える。

考 察

HSP は痙性対麻痺を主症状とする純粹型と、末梢神経障害、小脳失調、精神遲滞などを伴う複合型に分類される。一般的に常染色体優性（autosomal dominant; AD）遺伝では純粹型を呈し、常染色体劣性（autosomal recessive; AR）遺伝は複合型を呈する。遺伝形式はADが多く、ARは少ない。これまでにSPG1～SPG82までの遺伝子座と原因遺伝子が同定されており、本邦ではAR-HSP 174例のうちSPG11は10例（6%）と最も多く、SPG15は4例（2%）を占める²⁾。SPG48症例は2例が記載されている³⁾。

AR 遺伝である SPG48 は、2010 年に Slabicki ら⁴⁾によりフランスの同胞例において染色体 7p22 上にある AP5Z1 遺伝子のエクソン 2 (p.R27Lfs*3) におけるホモ接合型 indel 突然変異として報告された。これまで 2 家系を含めた 15 例が報告されている (Table 1)^{3)~10)}。発症年齢は小児から高齢までと幅広い。臨床的には純粹型もしくは複合型の病像を呈し¹¹⁾、痙性対麻痺に加えて精神遅滞、運動感覺性ニューロパシー、

運動失調、パーキンソニズム、ジストニアおよび網膜異常を伴い、頭部 MRI で脳梁の菲薄化と脳質周囲白質の高信号を認める。本例は 47 歳と高齢発症で、痙性対麻痺を主徴とし、上肢にも有痛性れん縮と腱反射の亢進を認めた。本例の変異は過去に報告のない新規変異である。本変異はエクソン 12 にあり、全体のエクソン数が 17 なので、変異遺伝子の mRNA はナンセンス依存性 mRNA 分解機構により分解されると考える。それゆえこの変異は loss-of function として捉えられる。

SPG48 の AP5Z1 遺伝子は、adaptor protein (AP) 複合体である AP-5 の ζ サブユニットをコードし、spatacsin (SPG11 関連タンパク質) および spastizin (SPG15 関連タンパク質) と複合体を形成する⁸⁾。

AP 複合体は全身性に発現する AP-1 から AP-5 の 5 種類と、組織（上皮細胞および神経細胞）特異的な 2 種類の計 7 種類が同定されている¹²⁾。そのうちの AP-5 は 2011 年に同定された¹³⁾。二つの大サブユニット (β 5 と ζ)、一つの中サブユニット (μ 5)、一つの小サブユニット (σ 5) から構成されているヘテロ四量体である。後期エンドソームおよびリソソームに局在しており、spatacsin と spastizin に結合し¹³⁾¹⁴⁾、カオチン非依存性マンノース 6 リン酸受容体（cation-independent mannose 6-phosphate receptor）やゴルジタンパク質である Golgi integral membrane protein 4、Golgi membrane protein 1 を後期エンドソームからゴルジ体へと輸送する機能を持つと報告されている¹⁵⁾。

Hirst ら⁷⁾は SPG48 の 3 例について、皮膚線維芽細胞株において AP-5 を構成するタンパク質の減少とエンドリソームの肥大および蓄積を観察し、SPG48 は特定のリソソーム酵

Table 1 Demographic, clinical, imaging, and genetic features of SPG48/AP5Z1 patients.

Year, author, patient nationality, etc.	Age at clinical onset (years)/sex	Mutation at DNA/protein level	Clinical features	MRI
2010 Slabicki ⁽⁴⁾ French siblings	50/M 49/F	c.80_83del4;79_84ins22(p.R27Lfs*3) homozygous	Spastic paraparesis, urinary incontinence	Cerebral MRI normal but spinal hyperintensities at C3-C4 and C7 in one sibling
2014 Pensato ⁽⁵⁾ Italian	47/F	c.412C>T(p.R138*) and c.1322G>A(p.W441*) compound heterozygous	Spastic paraparesis, wide-based gait, mild dysmetria of upper limbs, urinary incontinence	Severe corpus callosum narrowing, white matter hyperintensity at frontal horns of lateral ventricles
Moroccan parents consanguineous	2/F	c.616G>T(p.R206W) homozygous	Spastic paraparesis, mild mental retardation	Mid corpus callosum narrowing, periventricular white matter hyperintensities
2014 Schlipf ⁽⁶⁾	F	c.874C>T(p.R292W) and c.2267C>T(p.T756I) heterozygous	Atypical HSP; cerebellar dysfunction, myokymia, bilateral congenital nystagmus	Brain MRI normal
2015 ⁽⁷⁾ , 2016 ⁽⁸⁾ Hirst Germany	60/M	c.1732C>T(p.Q578*) homozygous	Spastic paraparesis, spastic bladder, spastic dysarthria, parkinsonism, limb ataxia, motor and sensory polyneuropathy, pigmentary retinopathy, cataracts, macular thinning, dystonia involving foot	Diffuse atrophy; frontal horn white matter hyperintensities
Nonsense mutations	39/M	c.412C>T(p.R138*) and c.1033C>T(p.R345*)	Spastic paraparesis, spastic bladder, parkinsonism, limb and speech ataxia, mixed axonal polyneuropathy, pigmentary retinopathy, cataracts, mild intellectual disability	White matter lesions
Belgian Nonsense mutations	40/F		Spastic paraparesis, spastic bladder, parkinsonism, limb and speech ataxia, mixed axonal polyneuropathy, pigmentary retinopathy, cataracts, glaucoma, mild intellectual disability, limb dystonia	White matter lesions
	52/M		Spastic paraparesis, spastic bladder, limb ataxia, pigmentary retinopathy, cataracts, mild intellectual disability	White matter lesions
Incest Missense mutations	Childhood/F	c.1364C>T(p.P455L) homozygous	No spastic paraparesis; sensorimotor polyneuropathy	Brain MRI normal
Kuwaiti Missense mutations	13/M	c.500C>A(p.T167N) and c.2010C>A(p.F670L)	Spastic paraparesis, spastic bladder, limb ataxia, mild intellectual disability, myoclonus, limb dystonia	Leukoencephalopathy; corpus callosum narrowing
2018 D'Amore ⁽⁹⁾ Italian		c.1302-1G>T and c.2287G>A(p.Y763M) heterozygous		
2019 Wei ⁽¹⁰⁾ Chinese	58/M	c.164C>T(p.T55M) and c.923G>C(p.S308T) heterozygous	Hyperreflexia of lower limbs, neuropathy	Brain MRI normal
Present patient	47/F	c.1662_1672del(p.Q554Hfs*15) homozygous	Spastic paraparesis, cramps in foot and hands	Corpus callosum narrowing, anterior periventricular white matter hyperintensity

M, male; F, female.

素の欠損ではなく、膜輸送の障害から生じる二次的なタイプのリソソーム蓄積症であると提唱した⁷⁾。

SPG48 と SPG11 および SPG15 は遺伝子の機能として密接に関係し、病態においてもライソゾーム病に似た蓄積を生じる。さらに SPG48 と、SPG11 および SPG15 患者は臨床像が類似しており、痙性対麻痺と脳梁の菲薄化を特徴とし、認知障害、運動失調、パーキンソンズム、網膜異常を伴うなど複合型を呈することは興味深い¹⁵⁾¹⁶⁾。

結 語

本例は臨床的に純粹型 HSP が考慮された。遺伝子解析によりホモ接合性の *AP5Z1* 遺伝子変異を認め、SPG48 と診断した。SPG48 は AR 遺伝で純粹型もしくは複合型を呈する。HSP は同じ病型でも多彩な臨床像を呈することや、異なる病型でもよく似た臨床像を呈することから、臨床像のみで病型を診断することはきわめて困難であり、遺伝子解析により初めて病型が確定される。今後は稀ではあるが、SPG48 を含めた解析も要すると考える。また、SPG48 の *AP5Z1* 遺伝子が関連する AP-5 は spatacsin および spastizin と結合し、SPG11 と SPG15 に病態や臨床像が類似している点が興味深い。

※著者全員に本論文に関連し、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) Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American college of medical genetics and genomics and the association for molecular pathology. *Genet Med* 2015;17:405-424.
- 2) 瀧山嘉久. 遺伝性痙性対麻痺のゲノム医療. *神経内科* 2017; 86:672-677.
- 3) Koh K, Ishiura H, Tsuji S, et al. JASPAC: Japan spastic paraplegia research consortium. *Brain Sci* 2018;8:153.
- 4) Slabicki M, Theis M, Krastev DB, et al. A genome-scale DNA repair RNAi screen identifies SPG48 as a novel gene associated with hereditary spastic paraplegia. *PLoS Biol* 2010;8:e1000408.
- 5) Pensato V, Castellotti B, Gellera C, et al. Overlapping phenotypes in complex spastic paraplegias SPG11, SPG15, SPG35 and SPG48. *Brain* 2014;137:1907-1920.
- 6) Schlipf NA, Schüle R, Klimpe S, et al. *AP5Z1/SPG48* frequency in autosomal recessive and sporadic spastic paraplegia. *Mol Genet Genom Med* 2014;2:379-382.
- 7) Hirst J, Edgar JR, Esteves T, et al. Loss of AP-5 results in accumulation of aberrant endolysosomes: defining a new type of lysosomal storage disease. *Hum Mol Genet* 2015;24: 4984-4996.
- 8) Hirst J, Madeo M, Smets K, et al. Complicated spastic paraplegia in patients with *AP5Z1* mutations (SPG48). *Neurol Genet* 2016;2:e98.
- 9) D'Amore A, Tessa A, Casa C, et al. Next generation molecular diagnosis of hereditary spastic paraplegias: an Italian cross-sectional study. *Front Neurol* 2018;9:981.
- 10) Wei Q, Dong HL, Pan LY, et al. Clinical features and genetic spectrum in Chinese patients with recessive hereditary spastic paraplegia. *Transl Neurodegener* 2019;8:19.
- 11) 石浦浩之. 遺伝性痙性対麻痺の原因遺伝子. 難病と在宅ケア 2018;24:6-9.
- 12) 中津史, 大野博司. タンパク質の選別輸送に働く AP 複合体. 福田光則, 吉森保編. メンブレントラフィック. 京都: 化学同人; 2016. p. 98-113.
- 13) Hirst J, Barlow LD, Francisco GC, et al. The fifth adaptor protein complex. *PLoS Biol* 2011;9:e1001170.
- 14) Hirst J, Borner GHH, Edgar J, et al. Interaction between AP-5 and the hereditary spastic paraplegia proteins SPG11 and SPG15. *Mol Biol Cell* 2013;24:2558-2569.
- 15) Hirst J, Itzhak DN, Antrobus R, et al. Role of the AP-5 adaptor protein complex in late endosome-to-Golgi retrieval. *Plos Biol* 2018;16:e2004411.
- 16) Varga RE, Khundadze M, Damme M, et al. In vivo evidence for lysosome depletion and impaired autophagic clearance in hereditary spastic paraplegia type SPG11. *PLoS Genet* 2015;11:e1005454.

Abstract**A case of spastic paraplegia 48 with a novel mutation in the *AP5Z1* gene**

Kyoko Maruta, M.D., Ph.D.¹⁾, Masahiro Ando, M.D., Ph.D.²⁾, Takanobu Otomo, M.D., Ph.D.³⁾
and Hiroshi Takashima, M.D., Ph.D.²⁾

¹⁾ Department of Neurology, National Hospital Organization Minamikyushu National Hospital

²⁾ Department of Neurology and Geriatrics, Kagoshima University Graduate School of Medicine and Dental Sciences

³⁾ Department of Molecular and Genetic Medicine, Kawasaki Medical School

We describe an additional patient with spastic paraplegia 48 (SPG48). A 52-year-old woman with gradually increasing gait disturbance was admitted to our hospital. When she was 47 years old, acquaintances noted a shuffling gait. Gait worsening was evident at 48 years. Spastic gait was apparent at 50, and she required a walking stick at 54. Her elder brother had similar gait disturbance. No consanguinity was known. Neurologic examination at 52 disclosed spasticity and moderate weakness in the lower limbs. Spasticity and brisk reflexes in all limbs. Laboratory studies including HTLV-1 titer detected no abnormalities. MRI demonstrated mild corpus callosum narrowing and prominent anterior periventricular hyperintensities in fluid attenuation inversion recovery images. In limb muscles, electromyography (EMG) showed a chronic neurogenic pattern including reduced interference. Gene analysis identified compound homozygosity in exon 7 of adaptor-related protein complex 5 subunit zeta 1 (*AP5Z1*), including a novel frameshift mutation, c.1662_1672del;p.Glu554Hfs*15 in the patient, and a heterozygous missense mutation in asymptomatic family members, including her mother, two siblings, and a daughter. The frameshift mutation is considered a pathogenic variant according to American College of Medical Genetics and Genomics standards and guidelines. Based on clinical features, imaging findings and genetic abnormalities, we diagnosed this patient with SPG48. Mutations in *AP5Z1*, which encodes the ζ subunit of AP-5, underlie SPG48. The AP-5 adaptor protein complex, which is mutated in SPG48, binds to both spastizin and spatacsin. While hereditary spastic paraplegias generally are clinically and genetically heterogeneous, SPG48, SPG11, and SPG15 are clinically similar.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2020;60:543-548)

Key words: spastic paraplegia 48 (SPG48), hereditary spastic paraplegia, autosomal recessive, corpus callosum narrowing, adaptor-related protein complex 5 subunit zeta 1 (*AP5Z1*)
