

脊髄性筋萎縮症様の臨床症状を呈した *MORC2* S87L 変異による Charcot-Marie-Tooth 病 2Z 型の 1 例

山本 大輔^{1)*} 小田 亮介¹⁾ 久原 真¹⁾
石川 亜貴²⁾ 荻 朋男³⁾ 下濱 俊¹⁾

要旨：家族歴がない 33 歳男性。小児期からの四肢筋力低下、関節拘縮、骨格変形を認め、脊髄性筋萎縮症 (spinal muscular atrophy, 以下 SMA と略記) と診断され、介助や補助具を使用して生活していた。自覚的にも、身体診察上も感覚障害が軽微だったが、末梢神経伝導検査 (nerve conduction study, 以下 NCS と略記) は軸索障害型運動感覚ニューロパチーの所見であった。Charcot-Marie-Tooth 病 (CMT) が疑われ、遺伝子検査で *MORC2* S87L 変異を認めため、CMT2Z と診断した。*MORC2* S87L 変異は重症な表現型をとり、SMA 様に見えることがある。詳細な身体診察と NCS による感覚神経障害の有無を確認する必要がある。

(臨床神経 2021;61:262-264)

Key words : CMT2Z, *MORC2* S87L, 脊髄性筋萎縮症

はじめに

Charcot-Marie-Tooth 病 (CMT) はもっとも頻度の高い遺伝性ニューロパチーであり、これまでに 80 以上の原因遺伝子が同定されている¹⁾。*MORC2* 変異による CMT2Z は 2016 年に初めて報告されてから²⁾、世界で 31 家系が報告されている³⁾。本邦では 2017 年に 13 例の case series が報告されている⁴⁾。表現型は多彩であるとされ、末梢神経障害以外に小脳失調や錐体路徴候の合併例、脊髄性筋萎縮症 (spinal muscular atrophy, 以下 SMA と略記) 類似例などの報告がある^{2)5)~7)}。本邦では初となる *MORC2* S87L 変異は CMT2Z の中でも重症な病型をとると言われ、特に自覚的、他覚的に感覚障害がめだたない場合には SMA との鑑別が重要になる。我々は小児期に SMA と診断されていた *MORC2* S87L 変異による CMT2Z 症例を経験したので報告する。

症 例

症例：33 歳、男性

主訴：四肢筋力低下

既往歴・家族歴：特記事項なし。3 人兄弟の末子で、長兄および次兄は著患なし。その他の血縁に類症なく、近親婚もない。

現病歴：出生には問題はなかったが、8 ヶ月健診時に発達の遅れを指摘され、筋力低下により機能獲得はつかまり立ちまでであった。以後四肢筋力低下、関節拘縮、骨格変形により、補助具の使用や介助で生活していた。5 歳時に前医で SMA と診断されたが、*SMN1* 遺伝子は 2 コピーと判定されていた。*SMN1* 遺伝子微小変異ホモ接合体による SMA の可能性を考慮され、ヌシネルセンの投与検討目的で当科を紹介受診した。

入院時現症：身長 143 cm、体重 39 kg。血圧 111/77 mmHg、脈拍 92/分、体温 36.9°C、SpO₂ 98%。一般身体所見に異常を認めなかった。意識清明、精神および知能には問題なし。脳神経に異常なし。全身の筋緊張は低下し、四肢筋萎縮を認め、上肢近位筋 MMT3、その他の筋は MMT1~2 であった。端座位は不能であるが、電動車椅子での自走は可能だった。四肢腱反射消失、病的反射陰性だった。自覚的な感覚障害は認めず、触覚および針刺激に対する表在感覚は、下肢、上肢、体幹、顔面に差異がなく、明らかな低下を認めなかった。Rydel-Seiffer 音叉スコアは左右差がなく第一足趾近位中足骨頭で 6、足関節で 7、脛骨粗面や膝、上肢および体幹は 8 であった。母指および母趾の関節覚は保たれていた。自律神経障害は認めなかった。血液検査では、血算、肝機能、腎機能、甲状腺機能に異常を認めなかった。末梢神経伝導検査 (nerve conduction study, 以下 NCS と略記) では、四肢の複合筋活

*Corresponding author: 札幌医科大学脳神経内科 [〒 060-8543 札幌市中央区南 1 条西 16 丁目]

¹⁾ 札幌医科大学脳神経内科

²⁾ 札幌医科大学医学部遺伝医学

³⁾ 名古屋大学環境医学研究所発生遺伝分野

(Received September 5, 2020; Accepted December 5, 2020; Published online in J-STAGE on March 25, 2021)

doi: 10.5692/clinicalneuroi.cn-001542

Table 1 Results of nerve conduction study.

Motor nerve conduction study			
Nerve	DL (ms)	CMAP amplitude (mV)	CV (m/s)
Lt. median	3.6	0.4/0.3/0.3	47/53
Lt. ulnar	2.3	0.2/0.2/0.2/0.2	42/33/66
Lt. tibial		NE	
Rt. median	6.0	0.1/0.1	40
Rt. ulnar		NE	
Rt. tibial		NE	
Sensory nerve conduction study			
Nerve	DL (ms)	SNAP amplitude (μ V)	CV (m/s)
Lt. median		NE	
Lt. ulnar		NE	
Lt. sural		NE	
Rt. median		NE	
Rt. ulnar		NE	
Rt. sural		NE	

CMAP; compound muscle action potential, CV; conduction velocity, DL; distal latency, NE; not evoked, SNAP; sensory nerve action potential

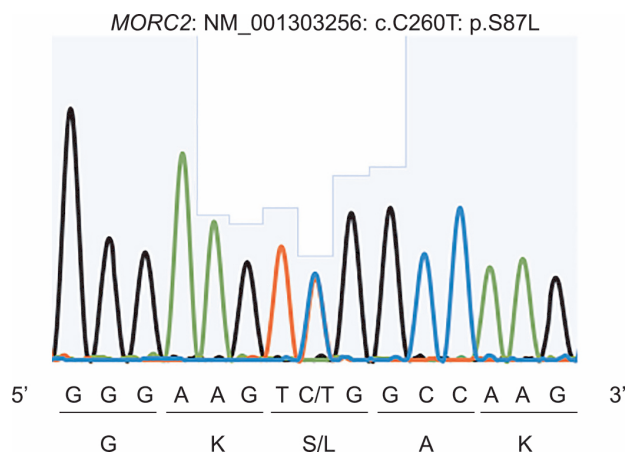


Fig. 1 Sequence analysis of the patient.

The sequence trace shows heterozygous c.260C>T, p.S87L mutation in the MORC2 gene.

動電位 (compound muscle action potential, 以下 CMAP と略記) の振幅の著しい低下を認め、感覚神経活動電位 (sensory nerve action potential, 以下 SNAP と略記) は導出不能であった (Table 1)。針筋電図では、実施した三角筋および上腕二頭筋から慢性神経原性変化を認めた。画像検査では、頭部 MRI で軽度の脳萎縮を認めたが、白質の信号変化は認められなかった。臨床経過、身体所見および NCS の結果から CMT を疑い、遺伝子検査によって MORC2 S87L 変異による CMT2Z と診断した (Fig. 1)。

考 察

CMT はもっとも頻度の高い遺伝性ニューロパチーであるが、MORC2 変異による CMT2Z は 2016 年に同定された比較的新しい変異である²⁾。MORC2 の機能については様々な報告があり、がん細胞の転写制御や転移浸潤⁸⁾、細胞の遊走や接着に参与する ArgBP2 の転写制御⁹⁾の他、epigenetic silencing に参与している¹⁰⁾と考えられている。これまでに世界で 31 家系の報告があり³⁾、本邦からは 2017 年に 13 例の case series が報告され、日本人の CMT2 型における MORC2 変異の頻度は 2.7% と、MFN2 変異について多かった⁴⁾。13 例のうち 11 例は本例同様孤発性 CMT であり、*de novo* 変異が比較的多いのが特徴である。軸索型末梢神経障害を呈するが、表現型としては SMA 類似例や、錐体路徴候や小脳失調、呼吸筋障害を合併することもある⁵⁾⁶⁾。本例は小児期に SMA と診断されたが、SMN1 遺伝子は 2 コピー存在した。当科診察時も自覚症状および身体所見からは感覚障害が明らかとは言いえなかったが、Rydel-Seiffer 音叉スコアは足趾で 6 と、年齢に比して軽度低下を示唆した。NCS では軸索障害型運動感覚ニューロパチーであり、小児期発症の病歴から CMT を疑い遺伝子検査で診断に至った。

本例で見られた MORC2 S87L 変異はこれまでに 2 報、3 家系で報告されている²⁾⁷⁾が、本邦では初である。既報告はいずれも *de novo* 変異であり、生後 6~9 ヶ月に筋力低下で発症し、CMT2Z においてももっとも重症な SMA 様の表現型をとると言われている²⁾⁷⁾。Sancho らは変異頻度の多い S87L と R252W において *in vitro* で細胞の転写障害を示し、より重症

な表現型をとる S87L 変異の方がより顕著であったことを報告した³⁾。MORC2 S87L 変異例と SMA とのもっとも大きな違いは、感覚神経障害を伴うことである。本例においては当初感覚障害を認めないと考えていたが、Rydel-Seiffer 音叉での振動覚の判定など、詳細な感覚の評価によってわずかな感覚障害が示唆され、NCS で感覚神経障害が明らかになった。MORC2 S87L 変異例と SMA の鑑別に、感覚の詳細な診察および NCS での評価が求められる。

謝辞：本例の遺伝子検査を実施いただきました。名古屋大学環境医学研究所発生遺伝分野加藤耕治先生、名古屋大学環境医学研究所発生遺伝分野/名古屋大学大学院医学系研究科精神医学部門遠山美穂先生、名古屋大学大学院医学系研究科精神医学部門尾崎紀夫先生に深謝申し上げます。

※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、団体はいずれもありません。

文 献

- 1) Timmerman V, Strickland AV, Züchner S. Genetics of Charcot-Marie-Tooth (CMT) disease within the Frame of the Human Genome Project Success. *Genes (Basel)* 2014;5:13-32.
- 2) Sevilla T, Lupo V, Martínez-Rubio D, et al. Mutations in the MORC2 gene cause axonal Charcot-Marie-Tooth disease. *Brain* 2016;139:62-72.
- 3) Sancho P, Bartesaghi L, Miossec O, et al. Characterization of molecular mechanisms underlying the axonal Charcot-Marie-Tooth neuropathy caused by MORC2 mutations. *Hum Mol Genet* 2019;28:1629-1644.
- 4) Ando M, Okamoto Y, Yoshimura A, et al. Clinical and mutational spectrum of Charcot-Marie-Tooth disease type 2Z caused by MORC2 variants in Japan. *Eur J Neurol* 2017;24:1274-1282.
- 5) Schottmann G, Wagner C, Seifert F, et al. MORC2 mutation causes severe spinal muscular atrophy-phenotype, cerebellar atrophy, and diaphragmatic paralysis. *Brain* 2016;139:e70.
- 6) Zanni G, Nardella M, Barresi S, et al. De novo p.T362R mutation in MORC2 causes early onset cerebellar ataxia, axonal polyneuropathy and nocturnal hypoventilation. *Brain* 2017;140:e34.
- 7) Hyun YS, Hong YB, Choi BO, et al. Clinico-genetics in Korean Charcot-Marie-Tooth disease type 2Z with MORC2 mutations. *Brain* 2016;139:e40.
- 8) Liao XH, Zhang Y, Dong WJ, et al. Chromatin remodeling protein MORC2 promotes breast cancer invasion and metastasis through a PRD domain-mediated interaction with CTNND1. *Oncotarget* 2017;8:97941-97954.
- 9) Tong Y, Li Y, Gu H, et al. Microchidia protein 2, MORC2, downregulates the cytoskeleton adapter protein, ArgBP2, via histone methylation in gastric cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2015;467:821-827.
- 10) Tchasovnikarova IA, Timms RT, Douse CH, et al. Hyperactivation of HUSH complex function by Charcot-Marie-Tooth disease mutation in MORC2. *Nat Genet* 2017;49:1035-1044.

Abstract

A case of Charcot-Marie-Tooth disease type 2Z caused by MORC2 S87L mutation mimicking spinal muscular atrophy

Daisuke Yamamoto, M.D., Ph.D.¹⁾, Ryosuke Oda, M.D.¹⁾, Shin Hisahara, M.D., Ph.D.¹⁾, Aki Ishikawa, M.D., Ph.D.²⁾, Tomoo Ogi, Ph.D.³⁾ and Shun Shimohama, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾ Department of Neurology, Sapporo Medical University School of Medicine

²⁾ Department of Medical Genetics and Genomics, Sapporo Medical University School of Medicine

³⁾ Department of Research Institute of Environmental Medicine, Nagoya University

A 33-year-old man with an unremarkable family history has had limb muscle weakness, joint contracture and skeleton deformation from early childhood. He was diagnosed with spinal muscular atrophy (SMA) by a pediatrician. He needed assistance and used orthoses in his daily life. There was no subjective sensory disturbance. However, physical examination showed slight sensory impairment, and nerve conduction study indicated sensory motor axonal neuropathy. This finding suggested Charcot-Marie-Tooth disease (CMT). Gene analysis detected MORC2 S87L mutation, leading to a diagnosis of CMT type 2Z. Patients with MORC2 S87L mutation are known to exhibit a severe phenotype, and may mimic SMA. It is important to demonstrate subclinical sensory neuropathy in patients with MORC2 S87L mutation mimicking SMA.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2021;61:262-264)

Key words: CMT2Z, MORC2 S87L, spinal muscular atrophy