症例報告

Senataxin（*SETX*）遺伝子バリアントを認めた孤発性 amyotrophic lateral sclerosis（ALS）の 1 例

別府　祥平[1)]　池中　建介[1)]　藪本　大紀[1)]　藤堂　謙一[1)]
橋口　昭大[2)]　髙嶋　博[2)]　望月　秀樹[1)]*

要旨：症例は 67 歳男性．緩徐進行性の四肢筋力低下を認め，神経伝導検査で軸索性の運動神経障害，針筋電図で複数の四肢筋で神経原性変化を示した．筋萎縮性側索硬化症（amyotrophic lateral sclerosis，以下 ALS と略記）の診断基準である Awaji 基準の Probable ALS に該当したが，呼吸筋麻痺・球麻痺は認めず，遺伝子解析で ALS4 の原因遺伝子である *SETX* に過去に報告のないバリアントを認めた．家系調査が実施できず確定診断には至らなかったが，同部位は哺乳類で高度に保存され，*in silico* の解析で senataxin 機能障害が推定されることから，病原性バリアントである可能性が示唆された．

（臨床神経 2022;62:205-210）
Key words：家族性筋萎縮性側索硬化症，ALS4，senataxin，*SETX* 遺伝子，遺伝子バリアント

はじめに

Senataxin（SETX）は 9 番染色体長腕に存在する *SETX* 遺伝子によりコードされる蛋白であり，C 末端に DNA/RNA ヘリカーゼドメインを含むことから DNA/RNA 両方のプロセシングに関与していると考えられている[1)]．2004 年に Chen らにより *SETX* 遺伝子の変異により家族性筋萎縮性側索硬化症 4 型（familial amyotrophic lateral sclerosis type 4，以下 ALS4 と略記）を発症することが報告された[2)]．古典的 ALS と異なり，ALS4 は呼吸筋麻痺や球麻痺をきたさず，予後が良いことが知られている[3)]．

今回我々は，hereditary motor neuropathy（HMN）と鑑別を要した孤発性 ALS 患者において，*SETX* 遺伝子バリアントを認めたため報告する．

症　例

症例：67 歳，男性
主訴：四肢筋力低下
既往歴：高血圧症．
家族歴：両親はいずれも兵庫県篠山市出身．血族結婚なし．兄弟は兄が 1 人いるが 59 歳で心疾患で逝去．家系内に類症なし．
生活歴：喫煙：20 歳～66 歳（20 本/日），飲酒：日本酒 1 合/日．
現病歴：出生，発達に異常はなかった．2014 年 6 月から右下肢を引きずるようになった．次第に上肢も筋力が低下し，四肢遠位筋優位の筋力低下が緩徐に進行した．四肢末梢優位の痺れも認める様になった．2019 年 1 月，精査加療目的に当科入院となった．
一般身体所見：身長 169.5 cm，体重 60.2 kg，血圧 142/94 mmHg，脈拍は整で 96 回/min，体温 36.6℃，SpO_2 97%（room air）であった．その他，特記すべき所見は認めなかった．
神経学的所見：意識状態は Glasgow Coma Scale（GCS）E4V5M6．明らかな認知機能低下，失行，失認，失語は見られなかった．眼球運動，顔面筋筋力，嚥下，舌の形態・運動，構音に異常は見られなかった．徒手筋力検査は，棘上筋，棘下筋，菱形筋，三角筋，上腕二頭筋は 4/5，総指伸筋，背側骨間筋，小指外転筋は 2/1，腸腰筋，大腿内転筋，中殿筋，大腿四頭筋は 4/4，大殿筋，大腿屈筋群は 3/4，前脛骨筋，腓腹筋は 1/1 の筋力低下を認めた．筋萎縮は前腕，背側・掌側骨間筋，母指・小指球筋において右優位に認め，下肢は下腿萎縮が著明であった（Fig. 1）．感覚は，両肘関節以遠・両膝関節以遠に左右対称性の痺れを認めたが，明らかな表在感覚，深部感覚異常は認めなかった．腱反射は下顎反射は正常であ

*Corresponding author: 大阪大学医学部附属病院神経内科・脳卒中科〔〒 565-0871　大阪府吹田市山田丘 2-2〕
1) 大阪大学医学部附属病院神経内科・脳卒中科
2) 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科神経病学講座脳神経内科・老年病学
（Received July 19, 2021; Accepted October 5, 2021; Published online in J-STAGE on February 25, 2022）
doi: 10.5692/clinicalneurol.cn-001675

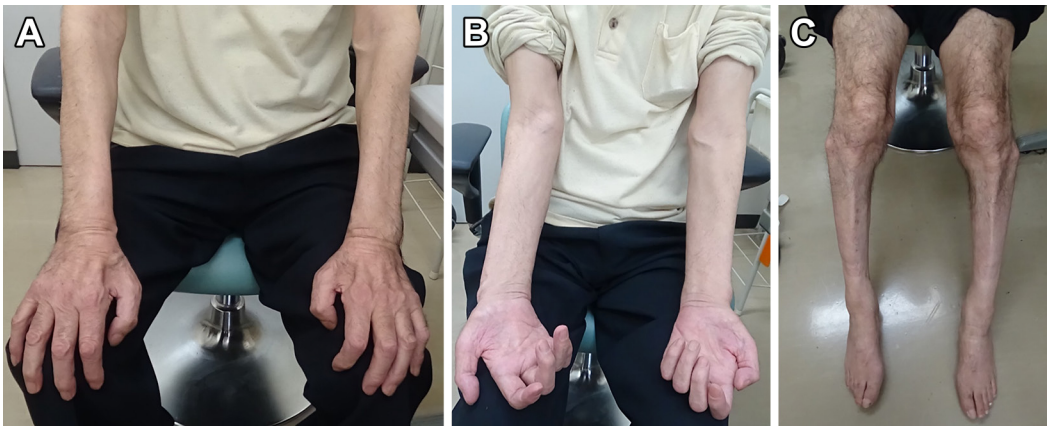

Fig. 1　Extremities of the patient.
A, B: Upper limbs: Strong atrophy of the forearm, dorsal/palmar interossei muscles, thenar/hypothenar muscles. C: Lower limbs: Significant atrophy of the lower leg muscles.

り，左上腕二頭筋，上腕三頭筋，腕橈骨筋，膝蓋腱で左側の亢進を認めた．病的反射，協調運動，自律神経に異常を認めなかった．起立は両手の支持が無ければ困難であり，歩容は鶏歩であった．

入院時検査所見：血液所見については，末梢血，生化学，止血検査は正常範囲内であった．HbA1c，ビタミン B1，ビタミン B12，ピルビン酸，乳酸，ACE，sIL-2R，FT4，TSH，IgG，IgM，IgA，抗核抗体，抗 DNA 抗体，抗 SS-A/B 抗体，C/P-ANCA，抗 Tg 抗体，抗 TPO 抗体，RF，抗 AChR 抗体，はいずれも正常範囲内もしくは陰性であった．脳脊髄液所見は細胞数 1/μl（単核球 1/μl，多形核球 0/μl），蛋白 30 mg/dl，糖 68 mg/dl であった．頭部 MRI は特記すべき異常所見なく，全脊椎 MRI では C3/4，C4/5 レベルで右椎間孔の狭窄を認めたが，髄内病変は認めなかった（Fig. 2A, B）．下肢 MRI では両下肢の筋（下腿＞大腿）に脂肪抑制 T_2WI 高信号域を認め，下腿では萎縮と脂肪浸潤を認めた（Fig. 2C～F）．胸腹部 CT，経胸壁心エコーは特記すべき異常なく，呼吸機能は%FVC 106.8%，FEV1.0% 71.5%と正常範囲内であった．神経伝導検査は，正中神経は複合運動活動電位（compound muscle action potentials，以下 CMAP と略記）を導出できず，尺骨神経，脛骨神経は著明な CMAP の低下を認め，F 波の出現頻度は低下していた．正中神経，尺骨神経，腓腹神経の感覚神経活動電位（sensory nerve action potential）の低下は見られなかった．いずれの神経も脱髄性変化は認めず，軸索性変化を主体とする運動神経障害と考えられた（Table 1）．

針筋電図は舌，左僧帽筋，左上腕二頭筋，左第一背側骨間筋，左傍脊柱筋，左大腿直筋，左前脛骨筋で施行したが，安静時は第一背側骨間筋，大腿直筋，前脛骨筋で fibrillation potential，positive sharp wave などの脱神経所見を認めた．随意収縮では大腿直筋で高振幅の運動単位電位を認め，上腕二頭筋，第一背側骨間筋，大腿直筋，前脛骨筋で干渉波形の減少を認め，神経原性変化を示唆する所見であった．舌，僧帽筋，傍脊柱筋には明らかな異常所見は認めなかった．

入院後経過：神経伝導検査，針筋電図の所見から motor axonal polyneuropathy が疑われたが，頭部・脊椎 MRI で責任病巣を指摘できない左半身の腱反射亢進を認めており，ALS の診断基準である Awaji 基準の Probable ALS に該当した．自覚的な四肢の痺れはあったが，神経伝導検査の所見からは感覚神経障害は否定的であった．除外診断のため，抗ガングリオシド抗体および遺伝性ニューロパチー遺伝子検査[4]を提出した．遺伝子検査は倫理審査委員会の承認を得た遺伝子解析研究に基づき，書面にて患者の同意を得た後に実施した．抗ガングリオシド抗体は測定した抗体は全て陰性であったが，遺伝子解析については *SETX*，c.7910C>T，p.A2637V，heterozygous の遺伝子バリアントが判明した．

考　察

本症例でバリアントが同定された *SETX* は，RNA ポリメラーゼ II（Pol II）と相互作用する 300 kDa のタンパク質である senataxin をコードする遺伝子である．Senataxin はその C 末端に DNA/RNA ヘリカーゼドメインを含んでおり，DNA と RNA の両方のプロセシングに関与していると考えられている[5]．*SETX* 遺伝子の変異により，常染色体優性の ALS4 および常染色体劣性の眼球運動失行をともなう失調症 2 型（Ataxia with oculomotor apraxia type 2，以下 AOA2 と略記）を発症することが知られている．ALS4 は四肢の脱力・萎縮，錐体路徴候などの孤発性 ALS で見られる症状に加え，進行の遅さ，球麻痺・呼吸筋麻痺が見られないことを特徴とする家族性の ALS である[3]．一方 AOA2 はポリニューロパチー，小脳萎縮，眼球運動失行，錐体路徴候，頭部振戦，ジストニア，斜視，舞踏病などを特徴とする[6]．本症例は四肢遠位筋優位の筋力低下・萎縮，錐体路徴候などの孤発性 ALS に合致する症状を認める一方で，球麻痺・呼吸筋麻痺を認めず，HMN を鑑別に挙げ遺伝子検査を実施した．

本症例で認めた *SETX* 遺伝子のバリアント（c.7910C>T,

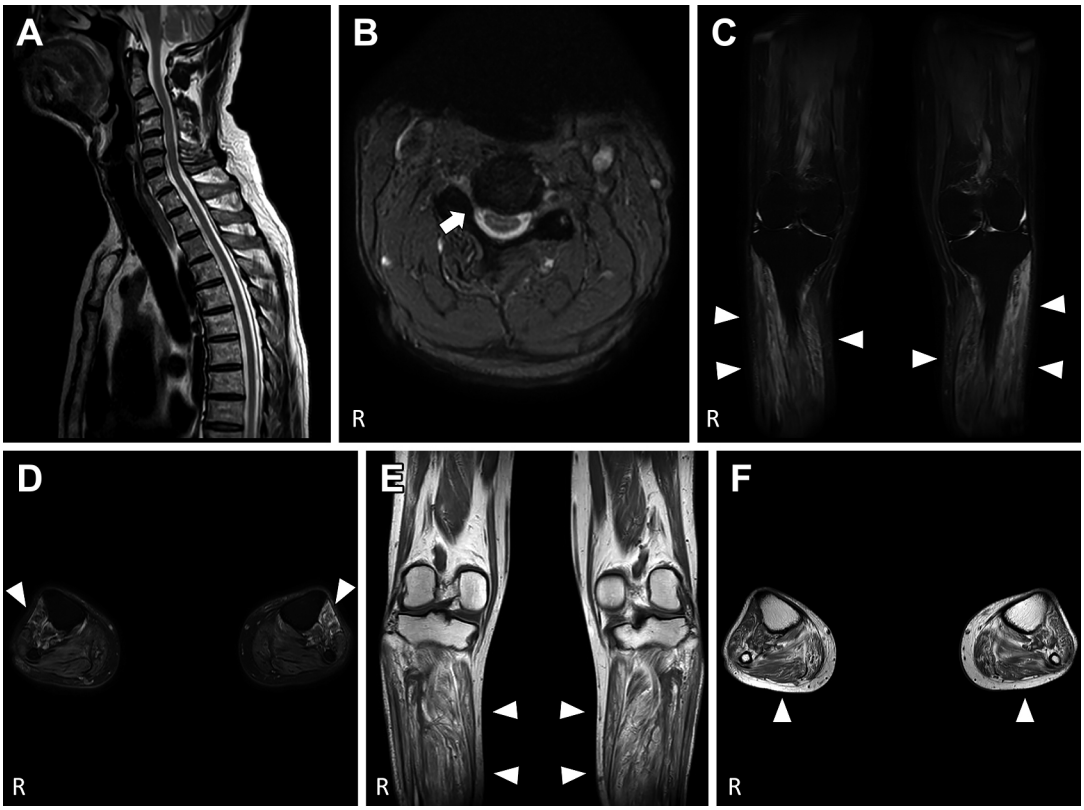

Fig. 2　MRI of cervical cord (A, B) and lower limbs (C, D).
A: T_2 weighted image (sagittal, 1.5 T; TR 2,500 ms, TE 100 ms). No obvious stenosis in the spinal canal. B: T_2 weighted image (axial, 1.5 T; TR 662.22 ms, TE 9.21 ms). Right nerve root is compressed at C3/4 level (arrow). C, D: STIR image (coronal and axial, 1.5 T; TR 4,000 ms, TE 110 ms). The muscles of both lower limbs show stronger hyperintensity on the lower leg than on the thigh (arrowheads). E, F: T_1 weighted image (coronal, 1.5 T; TR 694.88 ms, TE 6.93 ms and axial, 1.5 T; TR 641.85 ms, TE 8.31 ms). The muscles of bilateral lower limbs show strong hyperintensity on the lower leg (arrowheads).

p.A2637V）は過去に報告のない新規のものであった．しかしながら，健常者と比較して孤発性 ALS において *SETX* 遺伝子変異の検出率が高いとする報告も存在する一方で[7][8]，genome-wide association studies（GWAS）や rare variant association studies（RVAS）などの rare variant も含めた大規模解析において，現在に至るまで *SETX* 遺伝子の関連性を報告したものはない[9]．また，バリアントの病原性を含めた遺伝子変異のデータベースである Clinvar[10] においても，現時点で確認されている *SETX* バリアント 804 種類のうち 415 種類は病原性が不明（Uncertain significance）であり，*SETX* バリアントの臨床的意義の決定には難しい側面がある．

本来，ALS4 の確定診断には，家系内で表現型とバリアントの有無の一致を確認する必要がある．しかし，本例では血縁者に存命している者がおらず，Segregation study を実施することができなかった．

そのような状況下ではあるが，今回のバリアントが病的意義を有するかどうかを推定するため，1）健常な日本人集団でも観察されるバリアントかどうか，2）他の哺乳類でも本バリアント周辺の配列が保存されているか，3）本バリアントが生成タンパク質にどのような影響を与えるのか，の 3 点について調査を行った．

まず 1 点目は，日本人健常者のゲノム配列データベースである Human Genetic Variation Database（HGVD）および東北メディカル・メガバンク機構の日本人多層オミックス参照パネルにおける 8.3KJPN を参照した[11][12]．いずれのデータベースにおいても，本症例と同一箇所に既知の変異の報告は存在しなかった．

2 点目については，チンパンジー，サル，イヌ，ネコ，ウマなどの哺乳類を対象にアミノ酸配列の比較を行った（Table 2）．本バリアントが見られた部位は，一貫してアラニン（Alanine; A）が保存されており，バリン（Valine; V）への変異は見られなかった．

3 点目については，*in silico* の解析手法である S-VAR を用いた[13]．S-VAR では既存の予測方法（PolyPhen2, SIFT, PROVEAN, PANTHER）[14]~[17] を組み合わせ，それらを統合した結果が出力される．本バリアントについては，PolyPhen2, SIFT, PROVEAN について possibly damaging，あるいは Deleterious という結果であり，タンパク質の機能に有害な影響を与える可能性が高いと考えられた（Table 3）．

なお，本症例は下肢 MRI で下腿筋における STIR 画像高信

Table 1　Nerve conduction studies.

<Motor nerve conduction study>	Site	latency (ms)	CMAP Amplitude (mV)	MCV (m/s)	Distance(mm)
Median nerve (right)	Wrist		NE		
	Elbow		NE		
Ulnar nerve (right)	Wrist	4.5	0.480↓		70
	Below Elbow	9.1	0.520↓	52.4	240
	Above Elbow	11.6	0.530↓	49.2	120
Tibial nerve (right)	Ankle	4.8	0.255↓		65
	Popliteal		NE		
<Sensory nerve conduction study>		latency (ms)	SNAP Amplitude (μV)	SCV (m/s)	Distance (mm)
Median nerve (right)	Wrist	3.0	21.4	49.7	150
Ulnar nerve (right)	Wrist	2.4	22.9	47.9	115
Sural nerve (right)	Ankle-lower leg	3.2	14.0	44.8	145
<F-wave study>	Minimal latency (msec)	Frequency (%)			
Median nerve (right)		NE			
Ulnar nerve (right)		NE			
Tibial nerve (right)		NE			

MCV: motor conduction velocity. CMAP: compound motor action potential. SCV: sensory nerve conduction velocity. SNAP: sensory nerve action potential. NE: not evoked.

Table 2　Amino acid sequence alignment of the mutation site.

Species	2632	2633	2634	2635	2636	**2637**	2638	2639	2640	2641	2642
Human	R	R	E	A	R	**A**	F	S	E	G	E
Chimpanzee	R	R	E	A	R	**A**	F	S	E	G	E
Dog	R	R	E	S	R	**A**	F	S	E	G	D
Cat	R	R	E	T	R	**A**	F	S	E	G	D
Horse	R	R	E	T	R	**A**	F	S	E	G	D

Table 3　The results of S-VAR analysis.

	A2637V	Min. score	Cutoff	Max. score
PolyPhen2	**0.734 (Probably damaging)**	0 (Benign)	0.5	1 (Probably damaging)
PROVEAN	**−2.77 (Deleterious)**	— (Deleterious)	−2.5	— (Neutral)
SIFT	**0.02 (Deleterious)**	0 (Deleterious)	0.05	1 (Tolerated)
PANTHER	−1.69844 (Neutral)	−10 (Deleterious)	−3	0 (Neutral)

号，T_1 強調画像高信号を認めた．前者は筋浮腫，後者は脂肪浸潤に対応する所見である[18]．脂肪浸潤は慢性経過の筋障害を反映した所見であり，Charcot–Marie–Tooth 病[19]，慢性脊髄損傷[20]，筋ジストロフィー[21]，封入体筋炎[19] など，神経疾患，筋疾患いずれにおいても報告されている．ALS においても大腿に比して下腿に強い脂肪浸潤を認めるとの報告があり[22]，本例もその画像的特徴を有していた．筋 MRI における脂肪浸潤は疾患進行の程度を反映する非侵襲的なマーカーとして，

特に電気生理学的検査で評価しにくい球症状への応用も試みられており，今後臨床でのさらなる活用が期待されている[22]．

以上，*SETX* 遺伝子バリアントを認めた孤発性 ALS の 1 例について報告した．本例は Segregation study を実施できず ALS4 の確定診断には至らなかったが，過去に報告のない新規バリアントであること，日本人健常者データベースに存在しないバリアントであること，他の哺乳類でも高度に保存されている部位で見られたバリアントであること，*in silico* の解析で senataxin タンパク質の機能に影響を与えうるバリアントであったことから，病的変異の可能性を有していると考え報告した．

謝辞：抗ガングリオシド抗体を測定いただきました近畿大学医学部脳神経内科 楠進先生に深謝いたします．

※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，団体はいずれも有りません．

文　献

1）Kim HD, Choe J, Seo YS. The sen1(+) gene of Schizosaccharomyces pombe, a homologue of budding yeast SEN1, encodes an RNA and DNA helicase. Biochemistry 1999;38:14697-14710.

2）Chen YZ, Bennett CL, Huynh HM, et al. DNA/RNA helicase gene mutations in a form of juvenile amyotrophic lateral sclerosis (ALS4). Am J Hum Genet 2004;74:1128-1135.

3）Rabin BA, Griffin JW, Crain BJ, et al. Autosomal dominant juvenile amyotrophic lateral sclerosis. Brain 1999;122: 1539-1550.

4）Yoshimura A, Yuan J, Hashiguchi A, et al. Genetic profile and onset features of 1005 patients with Charcot-Marie-Tooth disease in Japan. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2019;90: 195-202.

5）Bennett CL, La Spada AR. Senataxin, A novel helicase at the interface of RNA transcriptome regulation and neurobiology: from normal function to pathological roles in motor neuron disease and cerebellar degeneration. Adv Neurobiol 2018;20: 265-281.

6）Anheim M, Monga B, Fleury M, et al. Ataxia with oculomotor apraxia type 2: clinical, biological and genotype/phenotype correlation study of a cohort of 90 patients. Brain 2009;132: 2688-2698.

7）Couthouis J, Raphael AR, Daneshjou R, et al. Targeted exon capture and sequencing in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. PLoS Genet 2014;10:e1004704.

8）Zhang H, Liang JL, Chen SY, et al. [Screening of the SETX gene in sporadic amyotrophic lateral sclerosis patients of Chinese origin]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi 2018;98:2628-2631.

9）Rich KA, Roggenbuck J, Kolb SJ. Searching far and genome-wide: the relevance of association studies in amyotrophic lateral sclerosis. Front Neurosci 2021;14:603023.

10）Landrum MJ, Lee JM, Riley GR, et al. ClinVar: public archive of relationships among sequence variation and human phenotype. Nucleic Acids Res 2014;42:D980-D985.

11）Human Genetic Variation Database［Internet］．日本：京都大学；2013 Nov 12. [cited 2021 Jan 27]. Available from: https://www.hgvd.genome.med.kyoto-u.ac.jp/.

12）jMorp > Variants［Internet］．東北：東北メディカル・メガバンク機構；2020 Aug 31. [cited 2021 Sep 21]. Available from: https://jmorp.megabank.tohoku.ac.jp/202102/variants

13）[S-VAR] Sequence Variation［Internet］．静岡：国立遺伝学研究所；[cited 2021 Jan 17]. Available from: http://p4d-info.nig.ac.jp/s-var/.

14）Mi H, Muruganujan A, Thomas PD. PANTHER in 2013: modeling the evolution of gene function, and other gene attributes, in the context of phylogenetic trees. Nucleic Acids Res 2013;41:D377-D386.

15）Adzhubei IA, Schmidt S, Peshkin L, et al. A method and server for predicting damaging missense mutations. Nat Methods 2010;7:248-249.

16）Choi Y, Sims GE, Murphy S, et al. Predicting the functional effect of amino acid substitutions and indels. PLoS One 2012;7:e46688.

17）Kumar P, Henikoff S, Ng PC. Predicting the effects of coding non-synonymous variants on protein function using the SIFT algorithm. Nat Protoc 2009;4:1073-1081.

18）May DA, Disler DG, Jones EA, et al. Abnormal signal intensity in skeletal muscle at MR imaging: patterns, pearls, and pitfalls. Radiographics 2000;20:S295-S315.

19）Morrow JM, Sinclair CD, Fischmann A, et al. MRI biomarker assessment of neuromuscular disease progression: a prospective observational cohort study. Lancet Neurol 2016;15:65-77.

20）Moore CD, Craven BC, Thabane L, et al. Lower-extremity muscle atrophy and fat infiltration after chronic spinal cord injury. J Musculoskelet Neuronal Interact 2015;15:32-41.

21）Sookhoo S, Mackinnon I, Bushby K, et al. MRI for the demonstration of subclinical muscle involvement in muscular dystrophy. Clin Radiol 2007;62:160-165.

22）Klickovic U, Zampedri L, Sinclair CDJ, et al. Skeletal muscle MRI differentiates SBMA and ALS and correlates with disease severity. Neurology 2019;93:e895-e907.

Abstract

A case of sporadic amyotrophic lateral sclerosis (ALS) with Senataxin (*SETX*) gene variant

Shohei Beppu, M.D.[1)], Kensuke Ikenaka, M.D., Ph.D.[1)], Taiki Yabumoto, M.D., Ph.D.[1)], Kenichi Todo, M.D., Ph.D.[1)], Akihiro Hashiguchi, M.D., Ph.D.[2)], Hiroshi Takashima, M.D., Ph.D.[2)] and Hideki Mochizuki, M.D., Ph.D.[1)]

[1)] Department of Neurology, Osaka University Graduate School of Medicine
[2)] Department of Neurology and Geriatrics, Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences

A 67-year-old man presented slowly progressive weakness of the extremities visited our hospital. Nerve conduction study showed axonal neuropathy and needle electromyography showed neurogenic changes with denervation findings in multiple limb muscles. While he was diagnosed as Probable amyotrophic lateral sclerosis (ALS), which is defined by the Awaji criteria for diagnosis of ALS, he did not develop either respiratory muscle paralysis or bulbar palsy, which are characteristic symptoms of sporadic ALS. Genetic testing revealed a novel gene variant in senataxin (*SETX*), the causative gene of ALS4. We could not make a definite diagnosis of ALS4 because he had no relatives who could perform genetic testing (segregation study). However, we considered the variant can be pathogenic because it was not previously reported and absent in at least 1,000 healthy control individuals, the variant site was highly conserved in mammals, and it may impair the function of senataxin protein (*in silico* analysis).

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2022;62:205-210)

Key words: familial amyotrophic lateral sclerosis, ALS4, senataxin, *SETX* gene, gene variant