

# PLP1 遺伝子関連先天性大脳白質形成不全症（Pelizaeus-Merzbacher 病、2 型痙性対麻痺）の遺伝カウンセリングガイドライン

平成 25 年 12 月 改訂版

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）

「先天性大脳白質形成不全症の診断と治療を目指した研究」

分担研究者 神奈川県立こども医療センター 遺伝科 黒澤健司

代表研究者 国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 井上 健

## はじめに

遺伝カウンセリングとは、疾患の特性、遺伝様式、疾患がもつ意味を患者とその家族に伝え、理解を促し、医学的かつ個人的な決断が下せるように援助するプロセスを意味する。疾患がもつ意味は、それぞれの個人により捉え方が異なり、また、文化や宗教の影響も受ける。わが国においては、臨床遺伝専門医および認定遺伝カウンセラーが専門職として遺伝カウンセリングに関わっている。中枢神経ミエリンを構成する主要タンパクの一つであるプロテオリピドプロテインをコードする *PLP1* 遺伝子の異常は、先天性大脳白質形成不全症の代表である Pelizaeus-Merzbacher 病 (PMD) から 2 型痙性対麻痺 (SPG2) まで、臨床的に幅広い臨床像をもたらす。これらは、*PLP1* 遺伝子が X 染色体上にあることから、X 連鎖劣性遺伝形式をとる。Pelizaeus-Merzbacher 病も含め先天性大脳白質形成不全症の多くは遺伝性疾患に分類され、多くの場合診断の確定は遺伝学的検査による。発端者の診断が家系内の保因者の存在を示唆することもあり、遺伝カウンセリングが診療の一環として不可欠である。本稿では、Pelizaeus-Merzbacher 病および 2 型痙性対麻痺を含めた *PLP1* 関連先天性大脳白質形成不全症の遺伝カウンセリングを進める際に役立つと思われる情報をガイドラインとしてまとめた。

## 1. 疾患の概要

*PLP1* 遺伝子関連の中枢神経系ミエリン形成異常症は、ペリツェウス-メルツバッハー病 (Pelizaeus-Merzbacher Disease ; PMD) から痙性対麻痺 2 型 (Spastic Paraplegia2 ; SPG2) まで幅広い表現型を呈す。PMD は一般に乳児期もしくは幼児期早期に眼振、筋緊張低下、発達遅滞で発症し、症状は重度の痙性麻痺や運動失調へと進行する。生命予後も影響を受ける。いっぽうで、SPG2 は痙性対麻痺として発症するものの中枢神経系症状を伴わないこともあり、生命予後は比較的良好である。家族間での症状の違いはあるものの、通常は、家族内での症状は一定である。女性保因者にも軽度から中等度の症状が出現することがある。*PLP1* 関連疾患の臨床診断は、典型的な神経学的所見、X 連鎖の遺伝形式と、MRI で観察されるびまん性のミエリン形成不全の所見などによる。*PLP1* 遺伝子の分子遺伝学的検査は臨床的に可能である。医療管理としては、対症療法が中心となる。神経内科、理学療法、整形外科、呼吸器内科、消化器内科の専門家からなる包括的医療チームによる対応が必要である。治療内容として、重症な嚥下困難に対する胃瘻増設や、痙攣に対する抗痙攣薬、理学療法や運動、薬物療法による痙直に対する日常管理、歯列矯正、関節拘縮に対

する手術などがあげられる。側弯を認める場合、適切な車椅子の使用や理学療法が役に立つが、重症な場合は手術も考慮される。特別支援教育が必要であり、コミュニケーションツールの工夫が効果的なことがある。2次的合併症の予防として、側弯を防ぐために適切な車椅子の使用や、理学療法が効果的なことがある。小児期には、発達や、痙直、整形外科的合併症などを確認するため、半年から一年ごとの神経学的評価、理学的評価を行う。*PLP1* 関連疾患はX連鎖の遺伝形式をとるが、新生突然変異もあり得る。PMD 男性は妊孕性を得ることは難しいが、SPG2 男性は妊孕性がある。男性発端者の場合、その娘は全て保因者となり、息子には変異は遺伝されない。女性保因者の息子は、50%の確率で変異を受け継ぎ発症するリスクがあり、娘は50%の確率で保因者となる。病因である *PLP1* 遺伝子の変異が同定された家系内では、保因者診断が可能である。

## 2. 遺伝学的検査の進め方

### 検査方法の選択と注意点

*PLP1* 関連疾患をもたらす遺伝子変異としては、点変異、微細な欠失や挿入、大きな重複と欠失などがある。*PLP1* 遺伝子が3コピーさらには4コピー存在して病因となることもある。

ほぼ5割（50–75%）の症例で *PLP1* 遺伝子重複を認めるので、定量PCR法やFISH法などにより正常の2倍量の *PLP1* の存在を確かめる。MLPA（Multiplex ligation-dependent probe amplification）、マイクロアレイ染色体検査などでも、ゲノムコピー数の変化を検出できるようになり、特に前者は既にPMD診断用にキットとして販売されている。*PLP1* の欠失（null mutation）も、2%以下で認められる。*PLP1* のアレルコピー数変化（主に重複）を検出するFISH法では、重複がタンデムで範囲も平均500kb程度なので、間期核FISHが用いられる。しかし、この方法での観察は熟練を要することや、500kb以下の重複や3重複は正確に判定することが困難なことを考慮に入れる必要があり、間期核FISH法での診断スクリーニングは推奨されない。間期核FISH法を診断に用いる場合には上述の *PLP1* 遺伝子の定量化解析法（MLPA、定量PCR、マイクロアレイ染色体検査）と組み合わせる必要がある。さらに、*PLP1* 遺伝子を含むX染色体領域の染色体転座例や挿入例も報告されているために、FISH法でタンデム重複でないシグナルパターンが検出された場合は、転座を考慮して通常の染色体G分染法も行う。つまり、コピー数変化のみを検出する方法として、MLPA、マイクロアレイ染色体検査、定量PCR法はいずれも鋭敏ではあるが、転座は検出できない。逆に、FISH法はコピー数の変化を検出するには限界があるが、転座・挿入を検出することは可能である。PMD遺伝子診断の難しさは、このように変異の多様性を念頭に置き、検査を組み合わせる点が上げられる。

*PLP1* 変異の約15~20%を占める点変異は、シーケンス解析が有効である。ほとんどの点変異が結果としてミスセンス変異またはフレームシフト変異となるが、スプライシングに影響を及ぼす変異もある。

### 検査結果の解釈

検出された変異が実際に発症に関わる変異であるかは慎重に検討する必要がある。一般に、解釈からみた変異の種類として、1) 既に文献・データベースで報告されている病原性変異、2) 病原性と推測

されるがこれまでのデータベース（文献）に登録（報告）がない変異、3）臨床的意義が不明な変異、4）病的意義がないと推測できるがデータベース（文献）に登録（報告）がない変異、5）既に登録（報告）されている臨床的意義のない多型、の5種類があげられる。具体的な検索方法として、Human Gene Mutation Database (HGMD, <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>)、NHLBI Exome Sequencing Project (ESP) Exome Variant Server (<http://evs.gs.washington.edu/EVS/>)、日本人データベース Human Genetic Variation Browser (<http://www.genome.med.kyoto-u.ac.jp/SnpDB/>)などでの検索が有用である。

臨床的に *PLP1* 関連疾患と考えられる男性患者のうち、約 40%が *PLP1* 遺伝子内に変異が同定されない。解釈としては、変異が通常解析する領域以外、つまり遺伝子の上流または下流の領域やイントロンなどの領域に変異が起こっているか、*PLP1* 関連疾患に似た別の疾患を想定する必要がある。

### 遺伝学的検査計画

最初に *PLP1* 遺伝子重複を確認する検査を行う。既に述べたように、定量 PCR、MLPA、マイクロアレイ染色体検査は、感度・特異度ともに高いが、間期核 FISH は、重複部位が別の領域に挿入されている場合や、重複の体細胞モザイクを同定できるため、やはり望ましい検査法と言える。したがって、*PLP1* のアレルコピー数を調べて異常がある場合には間期核 FISH を施行するべきである。重複を認めなかった場合には、*PLP1* 遺伝子をシーケンスする。必要であれば、罹患男性に2本の X 染色体がないか（クラインフェルター症候群）、もしくは、*PLP1* の発現に位置的効果をきたすような X 染色体の再構成がないかを評価するために、染色体検査を行うべきである。

女性における保因者診断では、まずその家系内の病因となる変異を同定されていることが前提となる。

## 3. 遺伝カウンセリング

### 1) 男性発端者の親

発端者の父親は、変異の保因者ではない。罹患児および1名の別の家系内罹患者を有する女性は、ヘテロ接合（保因者）である。家系解析で発端者が唯一の家系内罹患者であった場合は、その罹患男性の母親は保因者であるか、あるいは、その罹患男性は *PLP1* 遺伝子の新生突然変異の可能性がある。実際には、家族歴の有無にかかわらず発端者の母親は殆どの場合、*PLP1* 遺伝子変異の保因者である。新生突然変異例は、主に *PLP1* 遺伝子の点変異例で報告されてきた。一方、*PLP1* 重複変異では、母方祖父の生殖細胞系列で新生突然変異がしばしば見られるが、発端者が新生突然変異であった報告はない。

### 2) 男性発端者の同胞

同胞におけるリスクは、母親が保因者であるか否かにより異なる。*PLP1* 変異を有する保因者女性が、児に変異アレルを受け渡す可能性は 50%である。変異アレルを受け継いだ男性は罹患する。また、変異アレルを受け継いだ同胞女性は保因者となるが、ときに軽度から中等度の症状を呈することもある。注意すべき点として、罹患男性において比較的軽症の神経学的症状（複雑型、あるいは純粋な痙性対麻痺）をもたらす *PLP1* アレルは、ヘテロ接合の女性での神経学的徴候（遅発性痙

性対麻痺や知的退行など）と関連する傾向がある。ヘテロ接合女性が臨床的に罹患する可能性が最も高いのは、兄弟が欠失や早期終止コドンとなる点変異などの *PLP1* ナル (null) 変異の場合で、可能性が最も低いのは兄弟が *PLP1* 重複の場合である。*PLP1* 重複のヘテロ接合女性は偏った X 染色体不活化状態を有していることが報告されている。

また、性腺モザイクも注意する必要がある。この場合は、母親の末梢血 DNA で病因となる変異が検出されなくても、発端者の同胞が病因となる変異を受け継ぐ可能性は一定の確率である。

### 3) 男性発端者の子孫

典型的な PMD 男性は子孫を残せないが、SPG2 の患者では妊孕性がある。罹患男性の変異アレルは必ず娘に受け継がれ、息子は受け継ぐことはない。

### 4) 男性罹患者の他の家族

発端者の母方おばやその子孫は、保因者あるいは罹患者になる可能性がある（性や家系内の近さ、発端者の母親が保因者かどうかにもよる）。罹患男性の症状が比較的軽症の場合には、ヘテロ接合女性は神経学的徴候（遅発性痙性対麻痺おなど）を呈することがある。

### 5) 保因者診断

ヘテロ接合女性は一般的には神経学的に正常だが、ときに軽度から中等度の症状を呈することもある。分子遺伝学的検査で保因者診断が可能なのは、*PLP1* の病因変異が罹患家族で同定されている場合か、家系内連鎖解析で明らかになっている場合である。

## 4. 遺伝カウンセリングに関連したその他の問題

### 1) 表現型の多様性

児が罹患者になる可能性があるカップルに、同じ家系内の同胞や血縁者間でもさまざまな表現型（症状）があることを認識させることは重要である。男性罹患者が軽症である家系では、次世代では重症となることもある。

### 2) Xq22 から離れた座位への挿入重複

もともとの *PLP1* 遺伝子座である Xq22 から離れた染色体部位に新たな挿入が起こって生ずる *PLP1* 重複変異は、*PLP1* 関連疾患の稀な原因となることがあるが、遺伝カウンセリング上難しい問題をもたらす。理由は、遺伝様式として必ずしも X 連鎖でなくなるからである。

### 3) 家族計画

遺伝的リスクを決定し、保因状況を明らかにし、出生前診断の適用を相談する時期は、妊娠前が望ましい。

### 4) 倫理的課題

遺伝学的検査は、十分な遺伝カウンセリングを行った後に実施する。関連したガイドライン（注）を遵守することが求められる。

## まとめ

Pelizaues-Merzbacher 病の遺伝カウンセリングの難しさは、X 連鎖劣性遺伝であることと、発症メカニズムが重複（タンデム、転座挿入）や点変異、ナル変異など多岐にわたり複雑であることが上げられる。適切な遺伝カウンセリングを進めるために正確な診断は不可欠と考えられる。

注)

「遺伝学的検査に関するガイドライン」 遺伝医学関連学会（平成 15 年 8 月）

「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」 日本医学会（2011 年 2 月）