

—— 研究助成報告 ——

良性成人型家族性ミオクロヌスてんかん (Benign Adult Familial Myoclonus Epilepsy : BAFME) におけるgenetico-clinico-functional correlationの解明

Elucidation of genetico-clinico-functional correlation in Benign Adult Familial Myoclonus Epilepsy (BAFME)

人 見 健 文^{1, 2)}

要旨：良性成人型家族性ミオクロヌスてんかん (benign adult familial myoclonus epilepsy : BAFME) は、皮質振戦と稀発全般発作を主徴とする常染色体優性遺伝の疾患である。BAFMEの原因遺伝子のリピートの異常伸長が最近明らかになったが、遺伝子異常と神経生理検査との関連は不明である。そこでBAFMEの遺伝子異常のリピート数と体性感覚誘発電位 (somatosensory evoked potential : SEP), 脳波との関連を検討した。SEPは18名で、脳波は19名で検討した。異常リピート数はSEP振幅と有意な関連はなかったが、年齢はSEP振幅と有意な関連を認めた。一方、異常リピート数と年齢の両者は脳波の後頭部優位律動に有意に関連していた。この結果は、BAFMEの不随意運動の進行が加齢の、脳機能低下が異常リピート数と加齢の両者の影響を受けることを示唆した。

てんかん治療研究振興財団 研究年報 2022；33：99-104

Key Words : 良性成人型家族性ミオクロヌスてんかん (Benign Adult Familial Myoclonus Epilepsy : BAFME), genetico-clinico-functional correlation, 遺伝子異常, 体性感覚誘発電位, 脳波

【序論】

良性成人型家族性ミオクロヌスてんかん (Benign adult familial myoclonus epilepsy : BAFME) は、数年に一回程度の頻度の低いてんかん発作を有し、全般強直間代発作を呈することが多い。上記のてんかん発作と不随意運動である皮質振戦 (振戦様ミオクロヌス) の両者を主徴とし、浸透の高い常染色体優性遺伝を呈する¹⁾。10歳以降、多くは若年成人以降に発症する。皮質振戦が全般発作よりも先行することが多い²⁾。明らかな認知機能低下や小脳失調などの他の神経症候は認めない。検査所見とし

ては、電気生理学的検査で特徴的な所見を呈する。脳波上は全般性突発波、光過敏性を特徴とする。また皮質反射性ミオクロヌスの特徴である体性感覚誘発電位 (somatosensory evoked potential : SEP) の早期皮質成分の巨大化 (巨大SEP), C反射, jerk-locked averaging法でミオクロヌスに先行する陽性棘波を認める³⁾。

原因遺伝子は長らく不明だったが、最近 *SAMD12* 遺伝子などのイントロン領域のTTTCA/TTTTA配列のリピート数の異常伸長が原因であり、リピート数と発症年齢の間に表現促進現象があることが報告された⁴⁾。治療としてはバルプロ酸、クロナゼパム、レベチラセタムがてん

¹⁾ 京都大学大学院医学研究科臨床病態検査学 (京都大学病院検査部)

²⁾ 京都大学大学院医学研究科臨床神経学

[〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町54番地]

かん発作および皮質振戦の両者に有用である²⁾。またペランパネルも皮質振戦に有効である⁵⁾。

ただし、ガバペンチンによる症状悪化も報告されている⁶⁾。生命予後は特に問題なく、てんかん発作のコントロールも良好である。皮質振戦もある程度薬剤コントロール可能だが、高齢になると症状が悪化するという報告もある¹⁾。

上述の通りBAFMEは、原因遺伝子が最近同定され、リピート数とてんかんの発症年齢との間に表現促進現象があることが報告された。しかし、リピート数とそれ以外の臨床所見・神経生理検査など各種検査所見との関係は不明である。

そこで今回、BAFMEの病態をより明らかにすべく、遺伝子のリピート数と神経生理検査との関連 (genetico-clinico-functional correlation) を検討した。具体的には、皮質振戦を反映する体性感覚誘発電位のパラメーターとリピート数と年齢との関係を検討した⁷⁾。また脳機能やてんかん性の異常を反映する脳波のパラメーターについても同様にリピート数や年齢との関係を検討した。

【方法】

対象の選択基準：

BAFMEの診断基準は、我々が以前に作成した臨床的な診断基準²⁾を満たしかつ前述のBAFME遺伝子検査⁴⁾の陽性例を対象とした。臨床的な診断基準の詳細は以下の通りである。1：10代以降発症の皮質振戦と稀発全般強直間代発作の少なくともどちらか一方を有する。2：常染色体優性の遺伝形式をとる。3：明らかな認知機能低下やその他の神経症状を認めない。4：電気生理学的検査で皮質反射性ミオクロームスを呈する。5：明らかな進行性の経過を取らない。

①BAFMEにおける体性感覚誘発電位と遺伝子のリピート数と加齢との関係の検討

対象は、体性感覚誘発電位を施行したBAFME患者18名（平均年齢 52.3 ± 15.7 歳，異常リピート平均長 5.9 ± 2.0 kb）とした。

皮質興奮性すなわち体性感覚誘発電位の初期

成分の振幅（N20, P25, N33）と加齢（SEP検査時の年齢），および遺伝子のリピート数（TTTTAおよびTTTCAの合計のリピートサイズ）に関して偏相関分析を行った。同様に加齢に関して検討を行った。

②BAFMEにおける脳波と遺伝子のリピート数と加齢との関係の検討

対象は、脳波を施行したBAFME患者19名（平均年齢 52.7 ± 15.4 歳，異常リピート平均長 6.6 ± 1.6 kb）とした。

脳機能すなわち後頭部優位律動の周波数と加齢（脳波検査時の年齢），および遺伝子のリピート数（TTTTAおよびTTTCAの合計のリピートサイズ）に関して偏相関分析を行った。またてんかん性放電の有無とリピート数に関しても検討を行った。

【結果】

①BAFMEにおける体性感覚誘発電位と遺伝子のリピート数，加齢との関係の検討

遺伝子のリピート数とSEP振幅値（N20, P25, N33）のいずれとも有意な関係を認めなかったが、P25振幅では負の相関関係にある傾向があった（Fig. 1）。患者の年齢とSEPの振幅（N20, N33）の間には有意な関連を認めなかったが、P25振幅と年齢の間には正の有意な相関を認めた（ $r=0.51$, $P=0.038$ ）（Fig. 2）。さらに遺伝子のリピート数の影響を排除した部分的相関分析でも、P25振幅と年齢の間には関連を認めた（ $r=0.47$, $P=0.057$ ）。

②BAFMEにおける脳波と遺伝子のリピート数，加齢との関係の検討

てんかん性放電を19名中12名（63%）に認めた。てんかん性放電を認めた12名（異常リピート平均長 6.4 ± 2.2 kb）とてんかん性放電を認めなかった7名（異常リピート平均長 5.1 ± 1.1 kb）との間に、リピート数の有意差を認めなかった。

遺伝子のリピート数と後頭部優位律動の周波数（ 8.9 ± 1.0 Hz）の間には有意な負の相関関係を認めた（ $r=0.47$, $P=0.042$ ）（Fig. 3）。また年齢と後頭部優位律動の周波数の間にも有意な

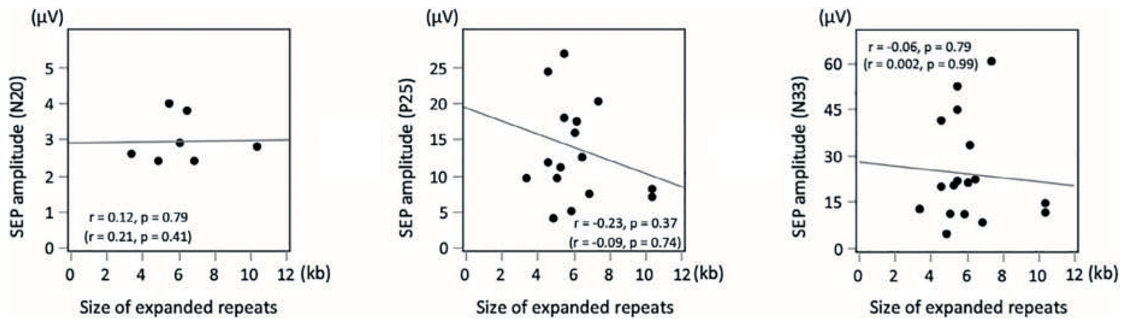


Fig. 1 異常リピート数と体性感覚誘発電位の振幅との関係

異常リピート数は、SEP振幅 (N20, P25, N33) のいずれとも有意な相関は認めなかった。ただし、P25振幅では負の相関関係にある傾向があった。

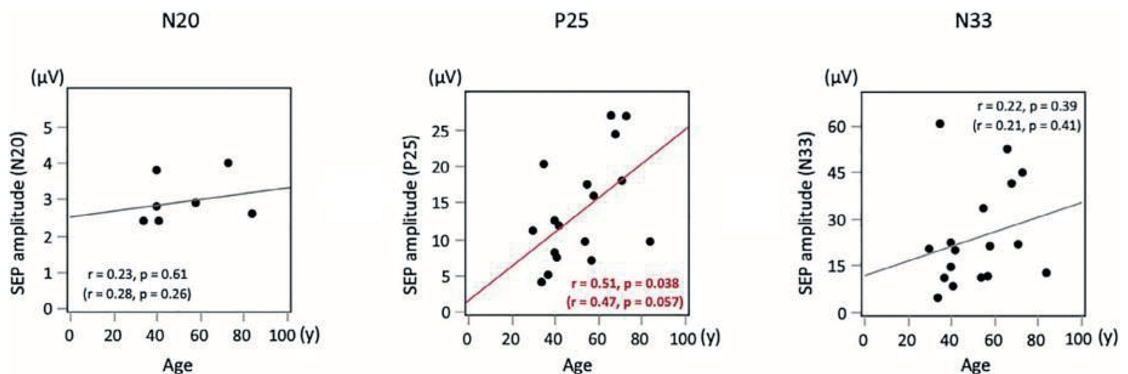


Fig. 2 年齢と体性感覚誘発電位の振幅との関係

年齢とSEPの振幅 (N20, N33) との間には有意な関連を認めなかったが、P25振幅と年齢の間には正の有意な相関を認めた ($r = 0.51, P = 0.038$)。

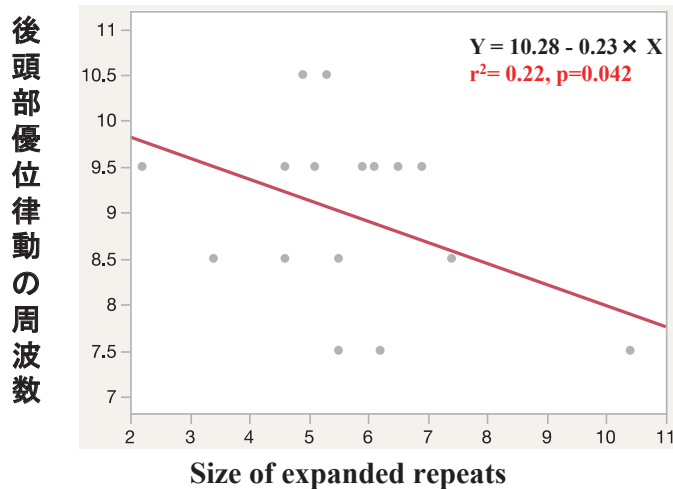


Fig. 3 異常リピート数と脳波（後頭部優位律動の周波数）との関係

遺伝子のリピート数と後頭部優位律動の周波数 (8.9 ± 1.0 Hz) の間には有意な負の相関関係を認めた ($r = 0.47, P = 0.042$)。

負の相関関係を認めた ($r=0.46$, $P=0.045$)。加えて、年齢の影響を排除した部分的相関分析でも、遺伝子のリピート数と後頭部優位律動の周波数との間には有意な関連を認めた ($r=-0.76$, $P=0.044$)。同様に、遺伝子のリピート数の影響を排除した偏相関分析でも、年齢と後頭部優位律動の周波数との間には有意な関連を認めた ($r=-0.77$, $P=0.041$)。

【考察】

①BAFMEにおける体性感覚誘発電位と遺伝子のリピート数と加齢との関係の検討

本検討では、SEP振幅 (P25振幅) は年齢と有意に相関していた。このことは、既報の結果とも概ね合致していた²⁾。過去の検討²⁾や臨床的観察とあわせると、加齢が遺伝子のリピート数よりも皮質の興奮性に対してより大きな影響を及ぼしたことが示唆された。加齢の影響は、少なくとも病期の後半では、リピート伸長よりもより影響が強くなるようである。

加齢が皮質興奮性に与える影響の機序については不明であるが、BAFMEの剖検脳の検討では、TTTCAリピートが転写された生じたと考えられるUUUCAリピート配列によるRNAの凝集体が神経細胞の核内に認められている⁴⁾。これらの凝集体が加齢による経時的な病態の進行に関わっている可能性がある。

②BAFMEにおける脳波と遺伝子のリピート数、加齢との関係の検討

脳波との検討結果からは、異常リピート数および加齢がそれぞれ独立して脳機能低下 (後頭部優位律動の徐波化) へ関連していることが示唆された。一方、異常リピート数とてんかん性放電に関しては明らかな関係は認めなかった。加齢の脳機能低下 (後頭部優位律動の徐波化) への関連については、過去の報告とも合致していた⁸⁾。

異常リピート数のびまん性脳機能障害との関連の機序は不明であるが、前述の神経細胞核内のRNA凝集体などがその機序に関与している可能性がある。なお、過去の検討では、異常リピート数は、てんかんの発症年齢と負の相関が

認められた⁴⁾。今回の結果とあわせると、異常リピート数はてんかんの発症への関与は強いが、その後のてんかん原性の維持への関与はそれほど強くはない可能性がある。

③今回の検討のlimitation, 今後の展望

今回の検討のlimitationとしては、単一施設における後方視的検討である点およびそのために解析症例数が比較的少ない (20名弱) 点があげられる。

今後は、複数施設におけるより多数例、かつ多くの臨床的なパラメーターを用いたより網羅的な検討が必要である。

【参考文献】

- 1) Uyama E, Fu YH, Ptacek LJ. Familial adult myoclonic epilepsy (FAME). *Adv Neurol*. 2005 ; **95** : 281-8.
- 2) Hitomi T, Ikeda A, Kondo T, Imamura H, Inouchi M, Matsumoto R, et al. Increased cortical hyperexcitability and exaggerated myoclonus with aging in benign adult familial myoclonus epilepsy. *Mov Disord*. 2011 ; **26**(8) : 1509-14.
- 3) Ikeda A, Kakigi R, Funai N, Neshige R, Kuroda Y, Shibasaki H. Cortical tremor : a variant of cortical reflex myoclonus. *Neurology*. 1990 ; **40**(10) : 1561-5.
- 4) Ishiura H, Doi K, Mitsui J, Yoshimura J, Matsukawa MK, Fujiyama A, et al. Expansions of intronic TTTCA and TTTTA repeats in benign adult familial myoclonic epilepsy. *Nat Genet*. 2018 ; **50** : 581-590.
- 5) Oi K, Neshige S, Hitomi T, Kobayashi K, Tojima M, Matsuhashi M, et al. Low-dose perampanel improves refractory cortical myoclonus by the dispersed and suppressed paroxysmal depolarization shifts in the sensorimotor cortex. *Clin Neurophysiol*. 2019 ; **130** : 1804-1812.
- 6) Striano P, Coppola A, Fau - Madia F, Madia F, Fau - Pezzella M, Pezzella M, Fau - Ciampa C, Ciampa C, Fau - Zara F, Zara F, Fau - Striano S, et al. Life-threatening status epilepticus following gabapentin administration in a patient

- with benign adult familial myoclonic epilepsy. *Epilepsia*. 2007 ; **48** : 1995-8.
- 7) Neshige S, Hitomi T, Tojima M, Oi K, Kobayashi K, Matsuhashi M, et al. A Role of Aging in the Progression of Cortical Excitability in Benign Adult Familial Myoclonus Epilepsy type 1 Patients. *Mov Disord*. 2021 ; **36** : 2446-2448.
- 8) Hitomi T, Kobayashi K, Sakurai T, Ueda S, Jingami N, Kanazawa K, et al. Benign adult familial myoclonus epilepsy is a progressive disorder : no longer idiopathic generalized epilepsy. *Epileptic Disord*. 2016 ; **18** : 67-72.

Summary

Elucidation of genetico-clinico-functional correlation in Benign Adult Familial Myoclonus Epilepsy (BAFME)

Takefumi Hitomi

Benign adult familial myoclonus epilepsy (BAFME) manifests autosomal dominant inheritance, and its main symptoms are cortical tremor and rare generalized seizures. In electrophysiology, the early cortical components of the somatosensory evoked potentials (SEPs) are enlarged and Recently, it has become clear that the gene cause of BAFME is abnormal expansion of TTTCA and TTTTA repeat numbers in intron of causative gene. However, the relationship between genetic abnormalities and neurophysiological parameters is not clear. Therefore, a retrospective study was performed on 18 BAFME patients regarding the relationship with somatosensory evoked potentials (SEPs) and on 19 BAFME patients regarding the relationship with electroencephalography (EEG). With respect to SEP analysis, abnormal repeat length was not significantly correlated with SEP amplitudes, but patient age was significantly positively correlated with P25 amplitude. As for EEG analysis, both abnormal repeat length and age independently showed a negative correlation with the frequency of posterior dominant rhythm. The results of SEPs suggested that the progression of the BAFME phenotype (increased SEP amplitude) was affected by aging. The results of EEG suggested an association of abnormal repeat length and aging with the degree of brain dysfunction.

Ann.Rep.Jpn.Epi.Res.Found. 2022 ; 33 : 99-104