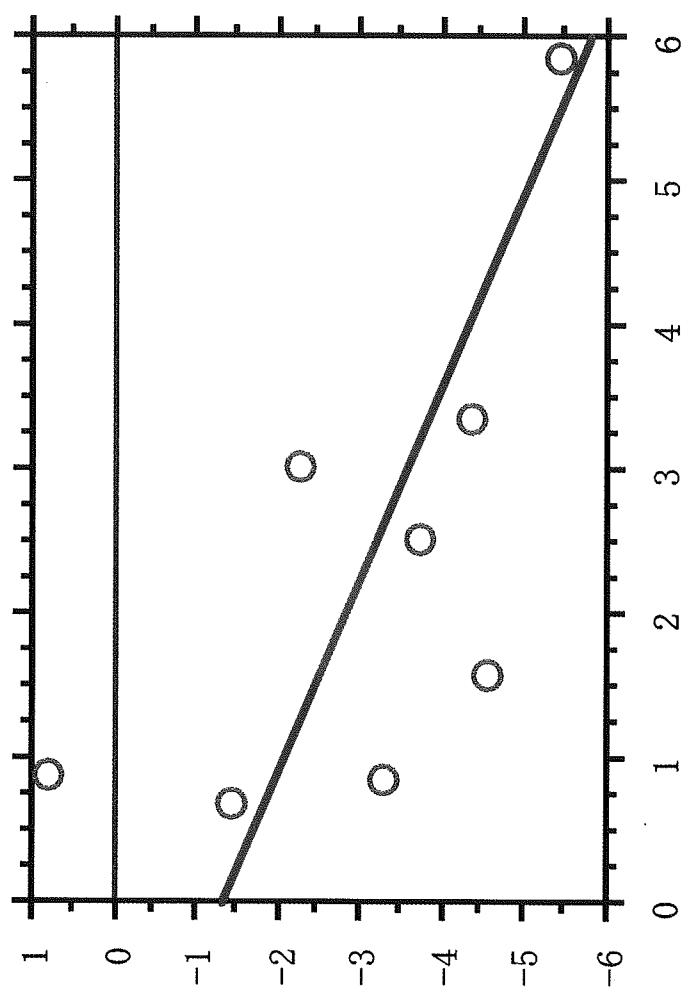
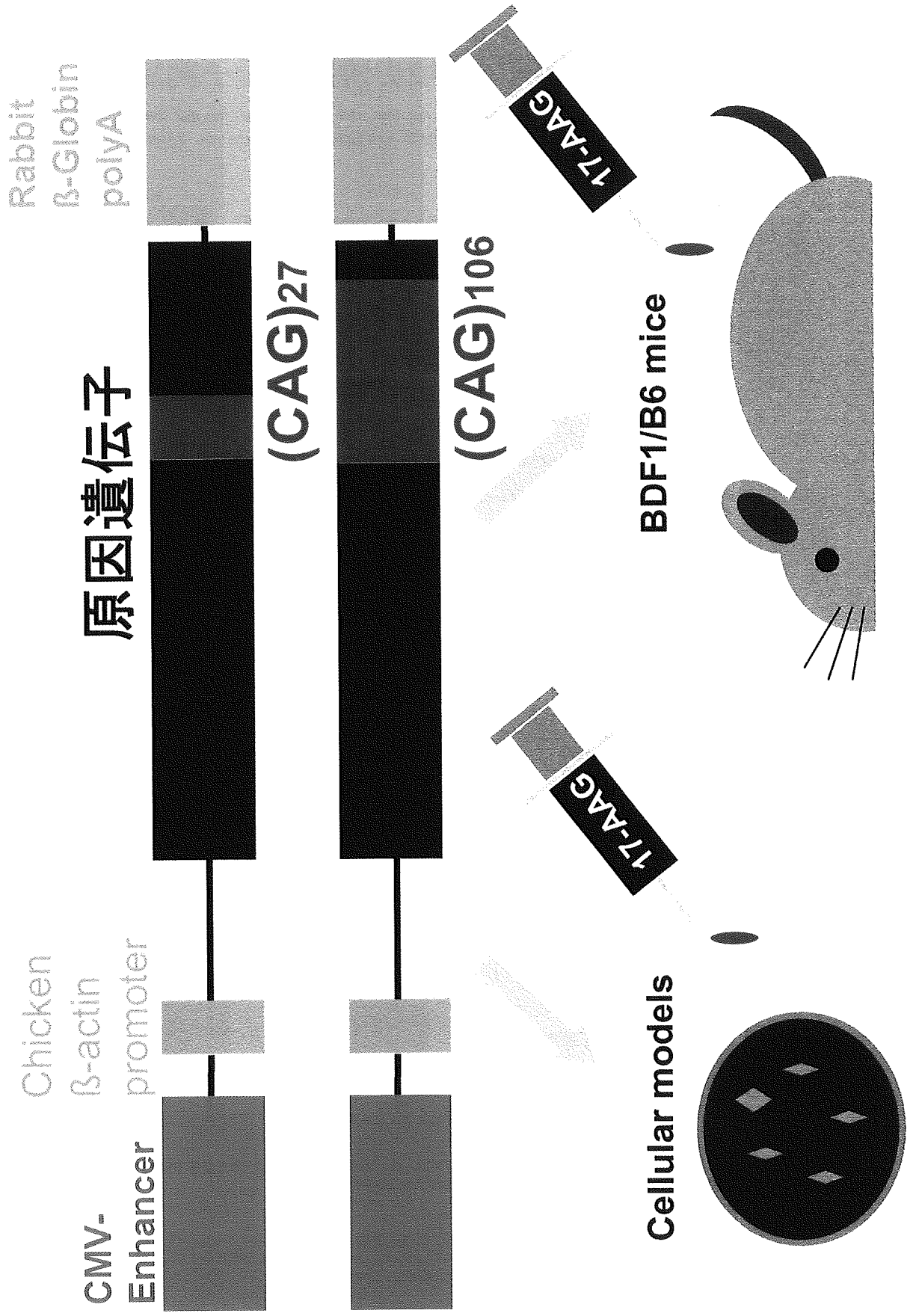


小脳カウント (Z値)  $r = 0.649$



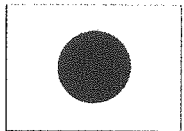
重症化速度 (重症度/罹病期間)

# SCA models



# 脊髄小脳失調症16型の病因遺伝子同定

三浦 史郎<sup>1,2</sup>、齋藤 弘昭<sup>1</sup>、古谷 博和<sup>1</sup>、三好 安<sup>1</sup>、小川川 学<sup>1</sup>、松本 宏典<sup>1</sup>、大八木 健雄<sup>1</sup>、齋藤 寛志<sup>2</sup>、松本 直樹<sup>1</sup>、岩城 明子<sup>1</sup>、菅藤 孝徳<sup>1</sup>、山田 隆<sup>1</sup>、藤巻 信孝<sup>1</sup>、吉良 潤一<sup>1</sup>  
 (九州大学大学院 医学研究科 脳神経病研究施設 神経内科、<sup>2</sup>九州大学 生体防衛医学研究所 遺伝情報実験センター ゲノム医学分野)

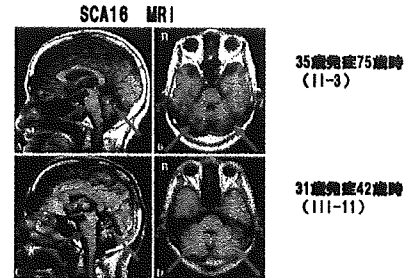


## 背景

脊髄小脳失調症16型 (SCA16) は九州大学神経内科にて見出された常染色体優性遺伝形式をとる緩徐進行性の経過を示す純粋小脳失調症であり、8q22.1-24.1にlocusがあると報告されている (Miyoshi et al. Neurology 57: 96-100, 2001)。

## SCA16の臨床像

- ・ 発症年齢20~66歳 (平均36歳)
- ・ 純粋に小脳症状のみの表現型が殆どで、錐体路徴候、錐体外路徴候、自律神経症状などは長期経過しても認められない。
- ・ 30%程度に頭部萎縮を認める。
- ・ 一部に知能障害が見られる。
- ・ 画像上 (右図)、小脳の萎縮を認める (→) が、脳幹の萎縮は認められない (←)。



## 目的

九州地区に認められる常染色体優性遺伝形式をとるSCA16家系で、新たに2名の症例が見出されたので、この2名を加えてlocusを絞り込み、病因遺伝子の単離を行うこととした。しかし、新症例のうち、1例において、先にSCA16と連鎖すると報告されたハプロタイプを有しておらず、SCA16は8q22.1-24.1には連鎖しないと判断した。そこで、SCA16のlocusを改めて決定し、病因遺伝子の同定を試みた。

## I 常染色体における全ゲノムスキャンによる連鎖解析

### 方法

- 1) サンプル: 今回新たに見出されたSCA16患者2名を加えたSCA16患者13名とその家族11名について、インフォームド・コンセントを得た後、末梢血リンパ球よりゲノムDNAを抽出。
- 2) ジェノタイプ解析: 776個のマイクロサテライトマーカーを使用。3100自動DNAシーケンサー、Genescan、Genotyperソフトにて解析。
- 3) 連鎖解析: 2点LOD値についてFASTLINK software package (4.1)のMLINK programにて解析。

### 結果

3番染色体上にあるD3S2387でLOD値5.177と有意な上昇を認めた。更にマイクロサテライトマーカーを追加して解析したところ、SCA16の病因遺伝子は3p26.2-pterに連鎖することが判明した (Figure 1)。また、当該連鎖領域内には7つの遺伝子が存在した (Figure 2)。

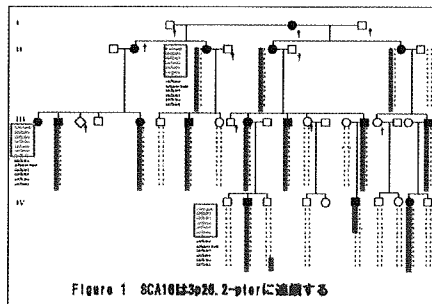


Figure 1 SCA16は3p26.2-pterに連鎖する

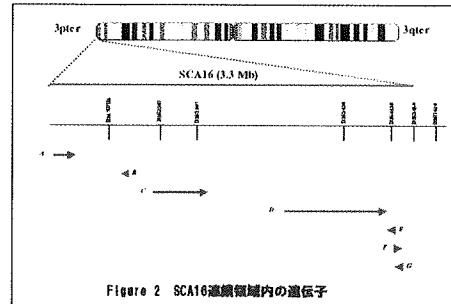


Figure 2 SCA16連鎖領域内の遺伝子

## II SCA16連鎖領域内の遺伝子変異検索

### 方法

- 1) SCA16連鎖領域内の全7遺伝子のエクソン・イントロン境界領域についてダイレクトシーケンス法にて変異検索を行った。
- 2) SCA16連鎖領域内の全7遺伝子の開始コドンを含む領域にプライマーを設定し、real time PCRによる遺伝子コピー数のscreeningを行った。

### 結果

- 1) 家系内の罹患者全員がもつ一塩基変異が非翻訳領域に見出した。この変異は家系内の非罹患者や健康対照群520人には認められなかった。
- 2) SCA16と cosegregate するような遺伝子コピー数の異常は認められなかった。

### 考察

SCA16は従来8q22.1-24.1にlocusがあるとされていたが、今回の結果より、実際は3p26.2-pterの3.3 Mbの領域に連鎖することが明らかになった。オーストラリアの白人家系である脊髄小脳失調症15型 (SCA15) が3p24.2-pterに連鎖すると報告されており、SCA16の連鎖領域は完全にSCA15の連鎖領域内に存在する。SCA15もSCA16同様、緩徐進行性の純粋小脳失調症である。SCA15の病因遺伝子は未だ同定されていないが、SCA16とSCA15が遺伝学的に同一疾患である可能性も考えられる。现阶段では、SCA16患者に特異的に認められた変異が直ちにSCA16の原因であるという証明はできておらず、変異アレルが“真の”SCA16の原因となっているアレルと強く連鎖しているという可能性は依然として残っている。

**結論** SCA16患者に特異的に認められる遺伝子変異を発見した。

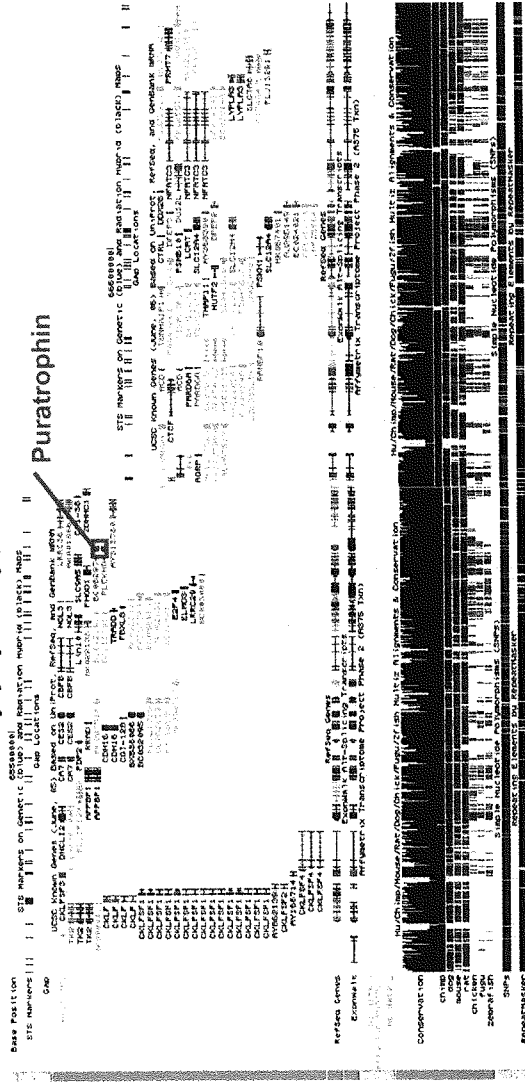
# 16番染色体に連鎖する常染色体優性脊髄小脳変性症の原因同定の試み

班員 高嶋 博 鹿児島大学 神経内科、老年病学

【目的】 南九州地域に多発する脊髄小脳変性症の遺伝的原因を明らかにすること。  
Puratrophin遺伝子の異常が、南九州地域においても強い関連を示すかどうか？

【結果】 Puratrophin遺伝子の異常が、南九州地域においても強い関連はあるが、真の原因かどうかは未定であった。しかしながら、下に示した範囲に必ず原因が存在することが示された。

## 16番染色体の遺伝子地図



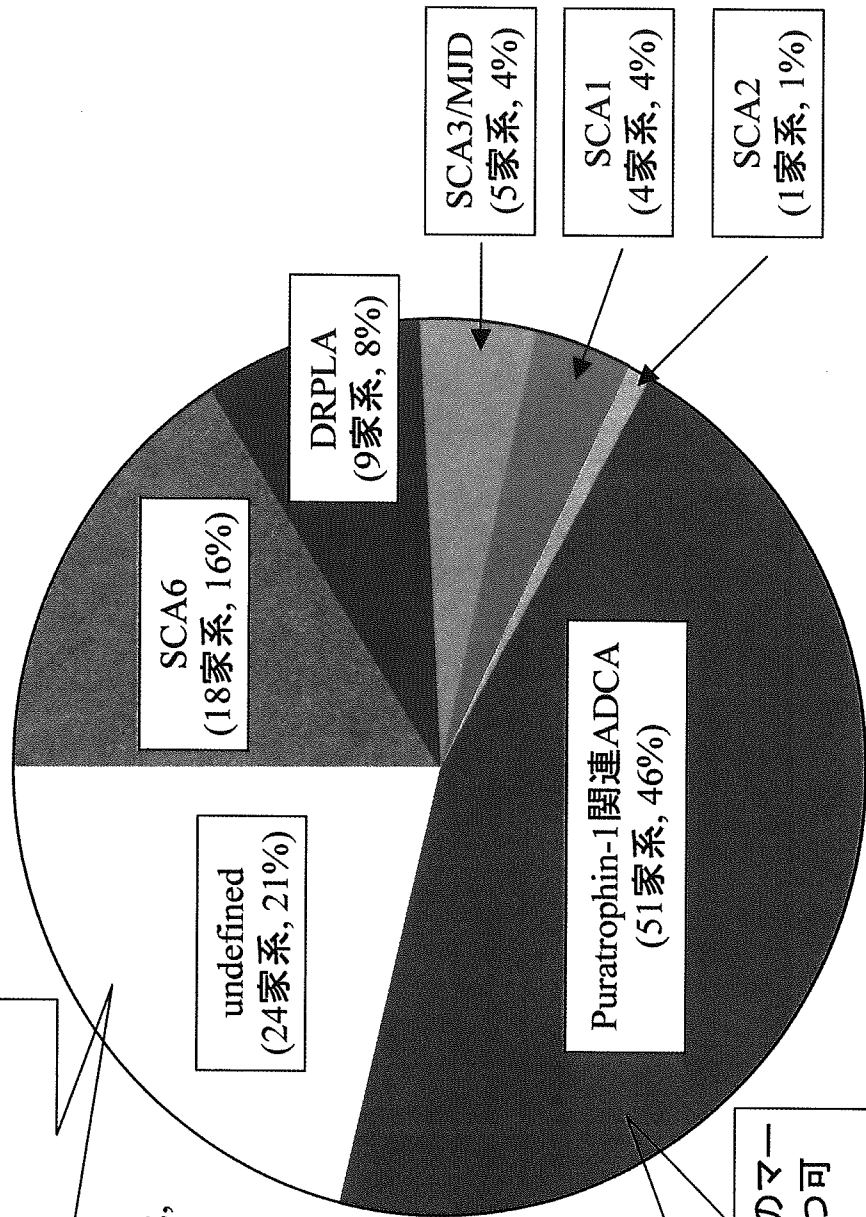
## 【今後の方針】

有力な原因の候補が示されましたが、原因が完全に決められるまでは、いろいろな可能性を考え、研究を続けなければ原因の発見が遅れてしまう可能性があります。遺伝子の配列の異常だけでなく、もっと大きな範囲での異常が病気を起こしうることもあるため、それらについて研究をすすめています。

# 長野県におけるADC A疾患頻度(112家系)

臨床的にpuratrophin-1関連ADC Aと区別がつかない家系...5家系  
 他の19家系  
 •若年発症  
 •錐体外路症状、認知症などの小脳外症状  
 •表現促進現象

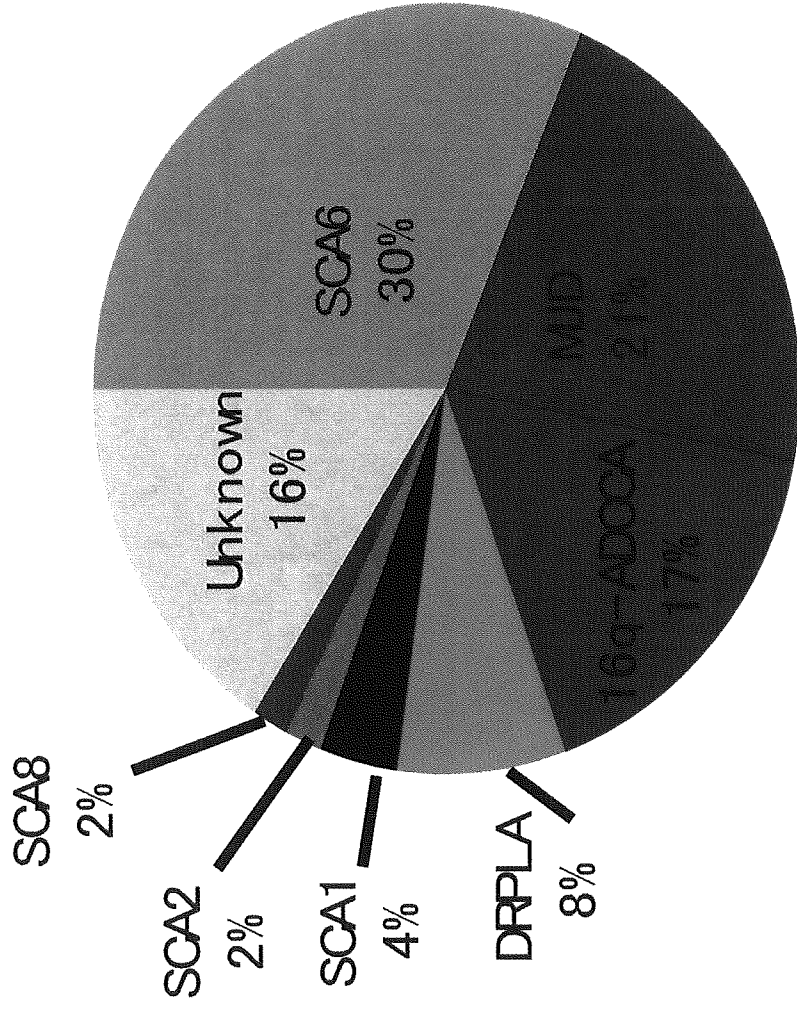
Undefined: SCA1, 2, 3, 6, 7, 12, 17, DRPLAが否定され、かつ puratrophin-1の-16C>T陰性



原則的にD16S421~D16S3085の7つのマーカーに関して同一のハプロタイプを持つ可能性あり。  
 Puratrophin-1遺伝子-16C>T陰性の罹患者が混在する家系が1家系存在する。

# 今年度我々は16q-ADCCAの原因に強く関連する遺伝子変化を同定した

東京医科歯科大学神経内科185家系での病型別頻度

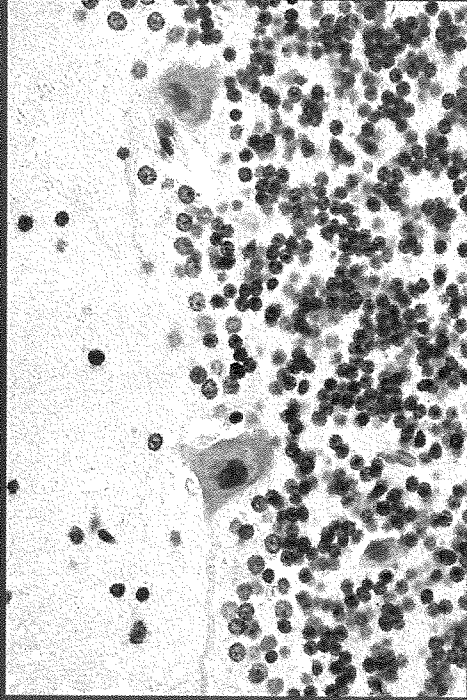
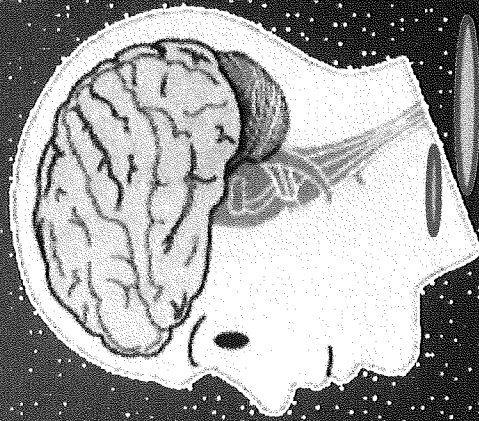


16q-ADCCAは本邦の優性遺伝性失調症の中でも頻度が高いこともわかった

# 遺伝性脊髄小脳変性症における 新規原因遺伝子の発見

臨床診断未確定例の  
剖検脳検素

病理検素  
免疫染色



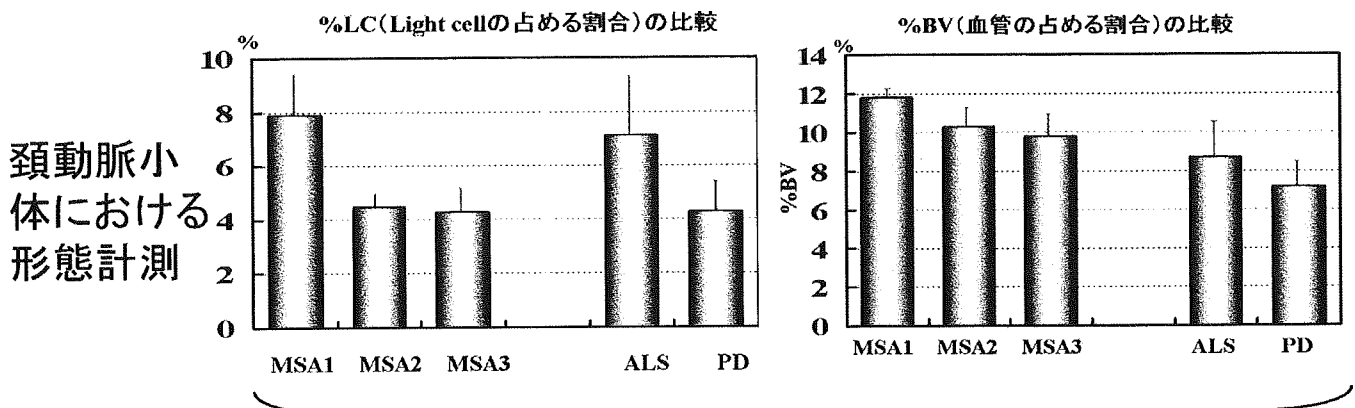
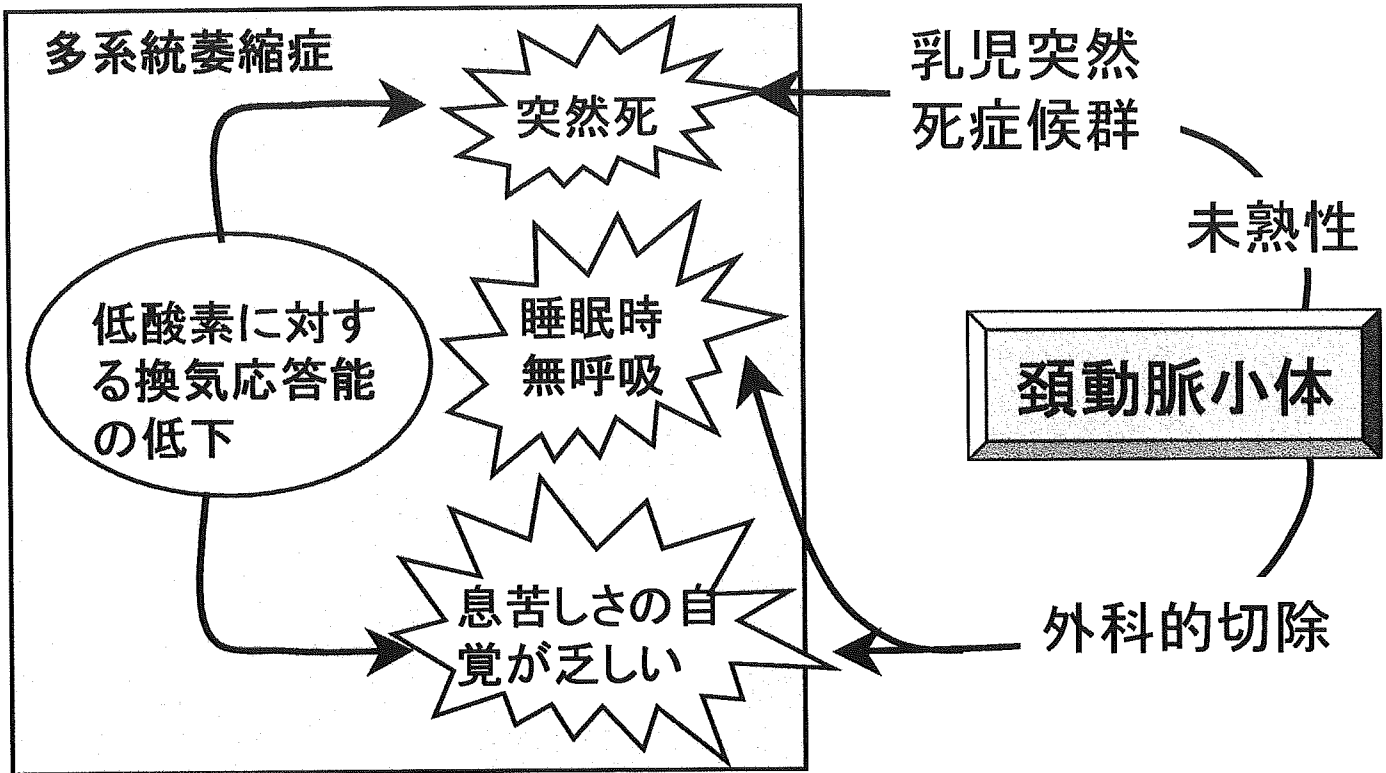
異常ポリグルタミンの蓄積を確認

既知のポリグルタミン病遺伝子異常がないことを確認

新しいポリグルタミン病(2家系)の発見!

遺伝子同定

# 多系統萎縮症における頸動脈小体の意義



今回の結果 頸動脈小体の形態学的変化 = 非特異的变化 (低酸素に対する代償変化) + 特異的变化 (原疾患による変化)

今後 仮説: 「MSAにおける突然死・無呼吸・呼吸困難感の乏しさの一因には頸動脈小体が関与する」ことの検証



# 多系統萎縮症(MSA)における 自律神経症状のretrospective解析

金井 数明<sup>1)</sup>、榊原 隆次<sup>1)</sup>、朝比奈 正人<sup>1)</sup>、  
新井 公人<sup>2)</sup>、平野 成樹<sup>1)</sup>、赤荻 悠一<sup>1)</sup>、  
服部 孝道<sup>1)</sup>

1) 千葉大学医学研究院 神経内科

2) 国立病院機構千葉東病院神経内科

# Gilman分類における自律神経障害

千葉大入院 MSA 126例

Possible MSA

Probable MSA

79 例

9 例

2 例

36 例

4 例

Possible MSA 基準を  
満たさないもの 11例

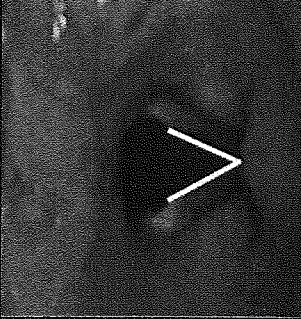
- A)1日8回以上の頻尿 B)一晩3回以上の夜間尿
- C)3日に1回以下の便秘をFeatureとした場合
- 100ml以上の残尿をCriterionとした場合

# 多系統萎縮症における睡眠時声門閉鎖率解析： 新たな疾患重症度マーカー

MSA患者の覚醒時と睡眠時の吸気時声門所見  
および睡眠時声門閉鎖率の算出方法


症例：48歳 女性、臨床診断； MSA-C

覚醒時



声門の角度：57°

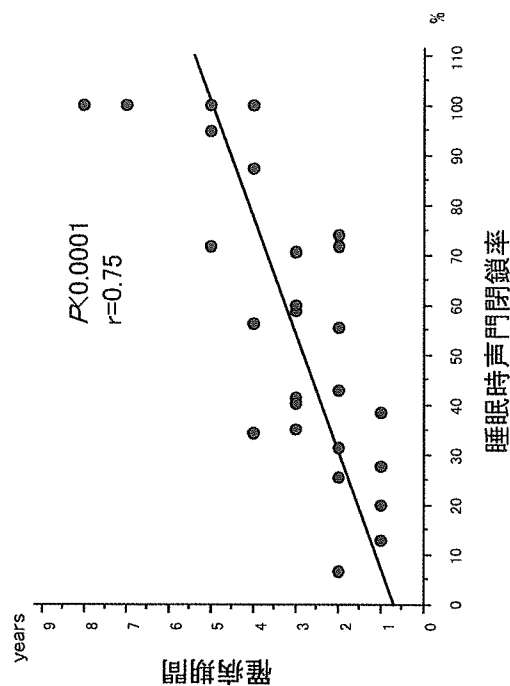
睡眠時



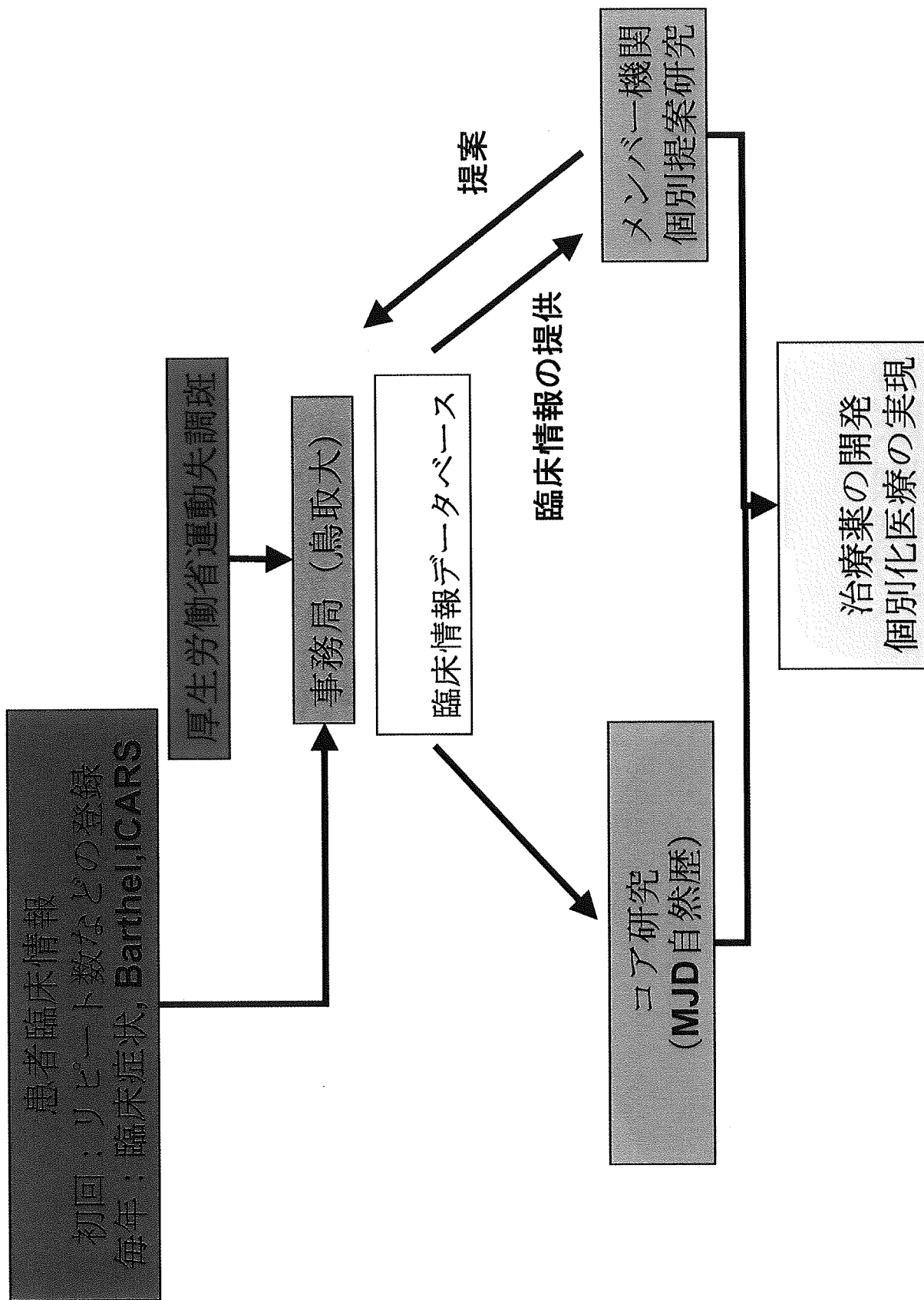
声門の角度：0°

睡眠時声門閉鎖率 =  $(57 - 0) / 57 \times 100 = 100\%$

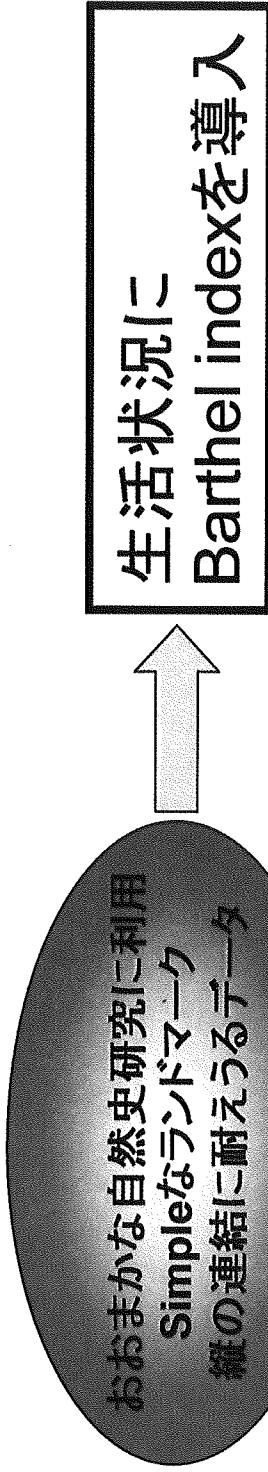
睡眠時声門閉鎖率と罹病期間との相関



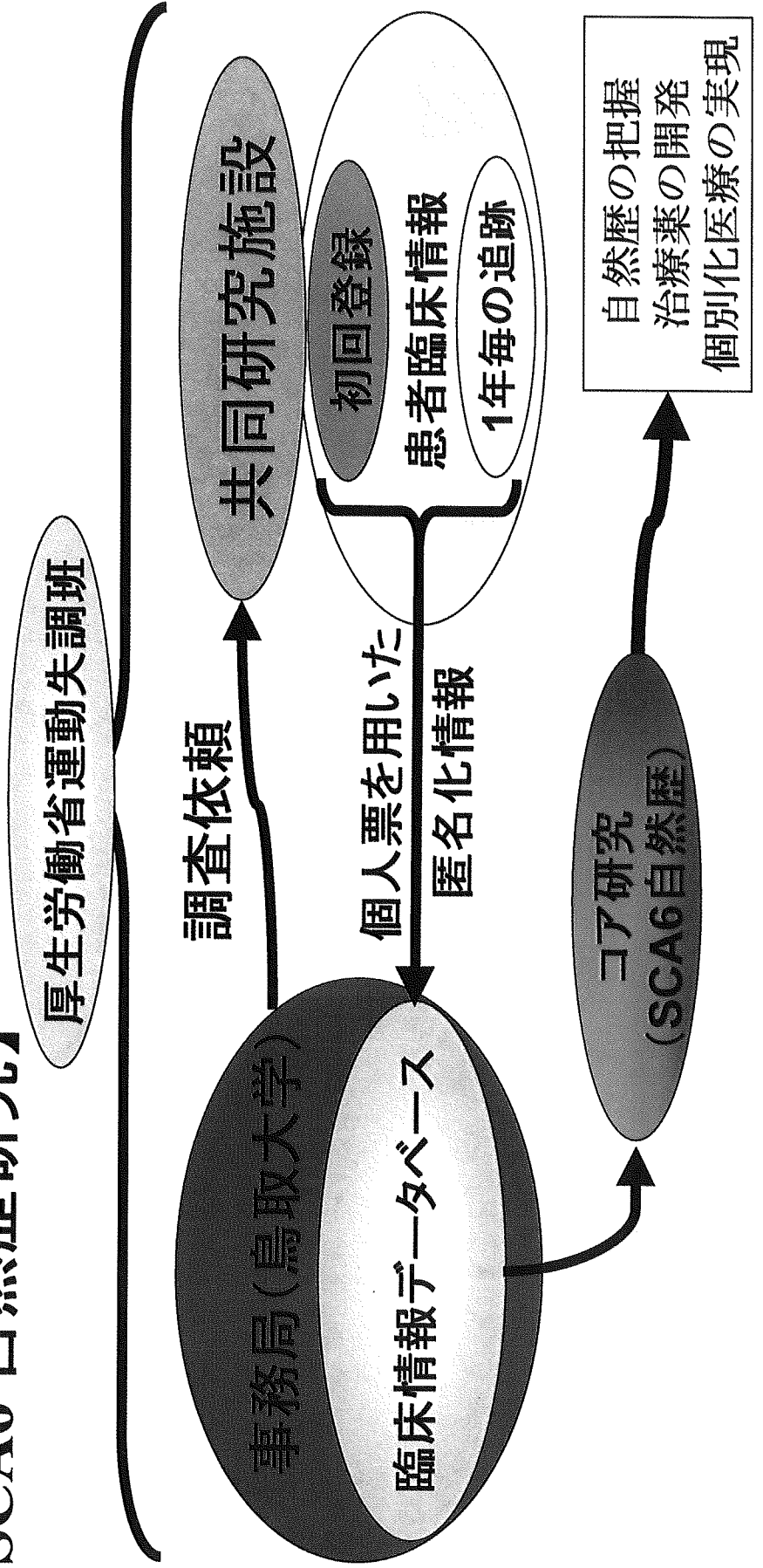
# Machado-Joseph病自然歴調査(多施設共同研究)



# 【有効利用のための臨床個人調査票改訂】



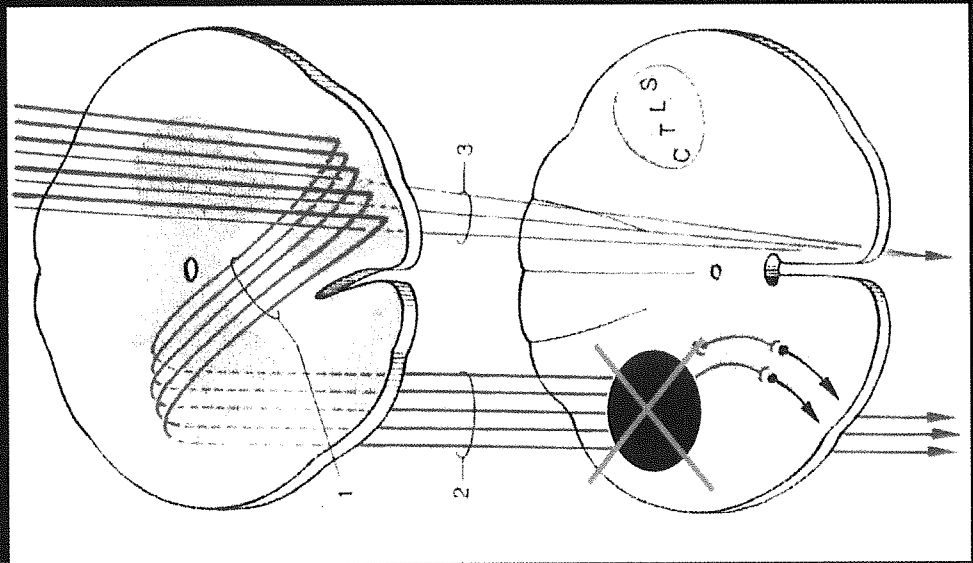
# 【SCA6 自然歴研究】



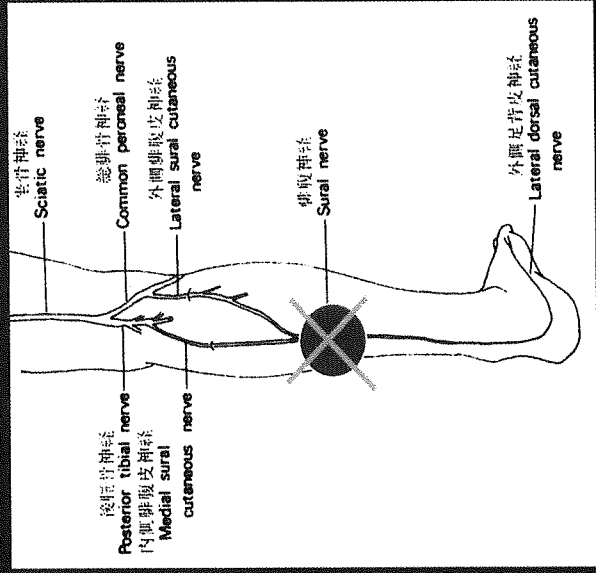
# 劣性遺伝性痙攣性対麻痺にみられるニューロパチー

HSPでは上位運動ニューロンの障害が一義である

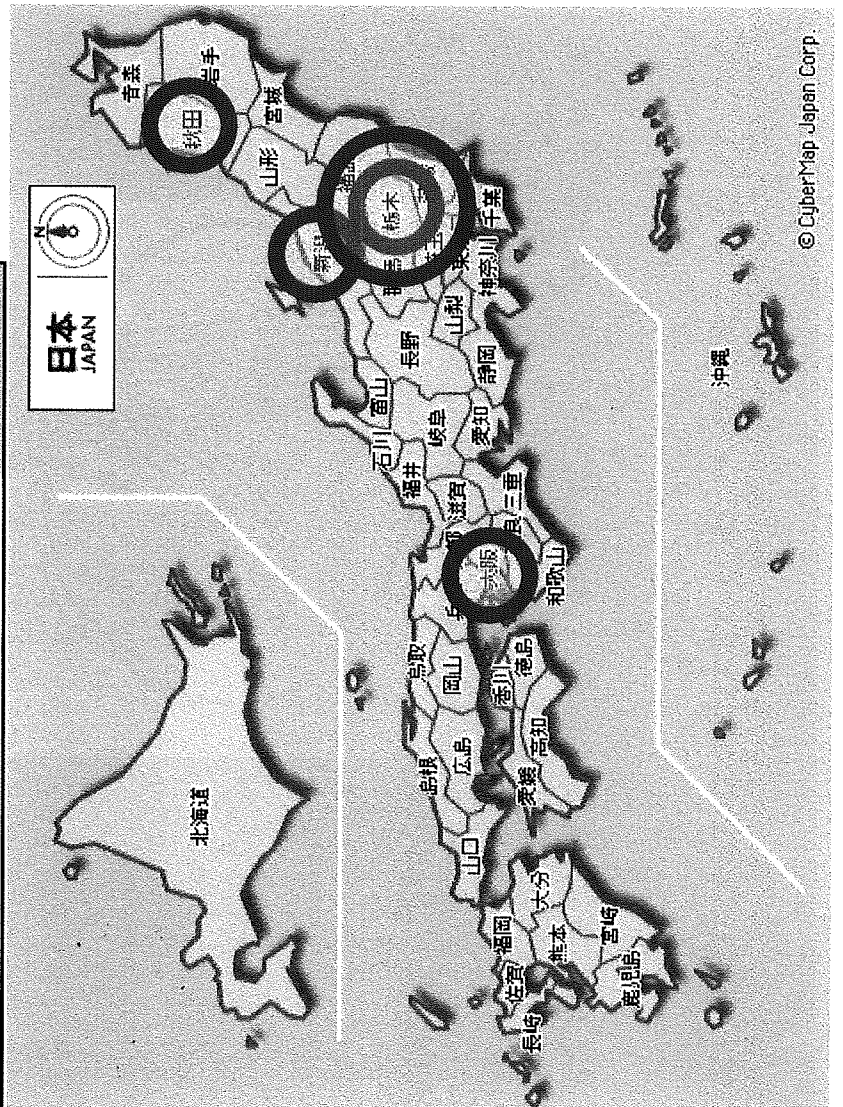
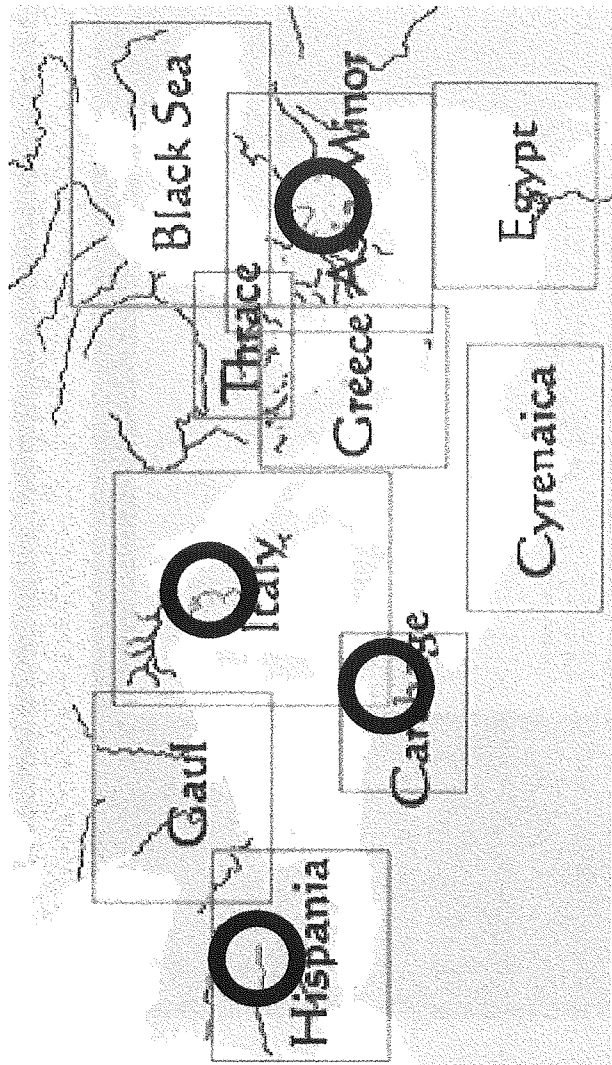
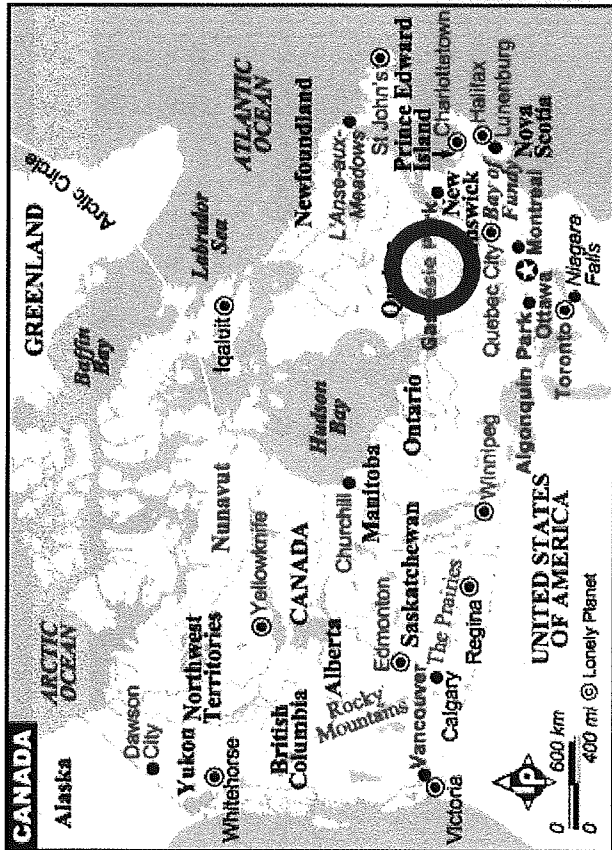
劣性遺伝性HSP4例のうち  
2例で下肢優位・感覚神経  
優位・軸索障害優位の末梢  
神経障害を認めた



錐体路



# 31. 瀧山嘉久



シャルルボア・サグネ型癡性失調症 (ARSACS) はカナダのケベック州だけでなく日本・地中海沿岸諸国に存在する。

我々は、日本の大部分の症例の新規遺伝子変異を同定し、臨床症状がカナダ症例と一致しない非典型例の存在を明らかにした。

## 候補遺伝子からのアプローチ

Katanin p60 : AAA family; MT severing機能

MPP1 (M-phase phosphoprotein-1) : kinesin like protein\*

\* 細胞分裂に関与、10q23.32、SPG9とlocusが同じ



## 遺伝子解析

## 発現解析からのアプローチ

DNA chip : 正常者と患者さん由来のサンプルを比較

siRNA, 過剰発現等の実験系

現在neurite, の伸長、細胞分裂に関与する  
候補遺伝子を解析中

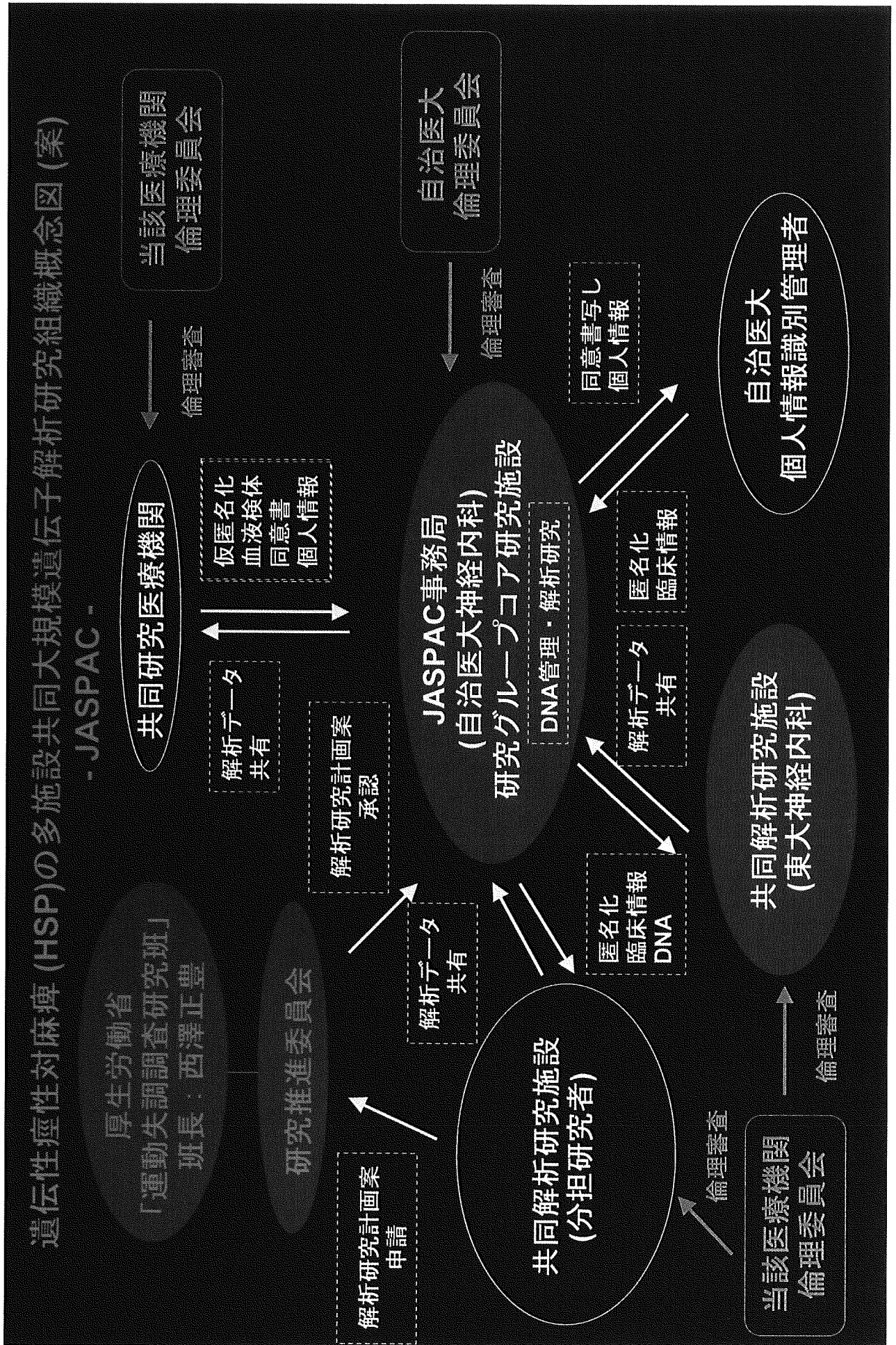
蛋白質局在 : 抗spastin抗体を用いた組織学的解析等

siRNAを用いた微小管関連物質の  
screening系作成 ⇒ phenotype rescue

HeLa細胞の形態及びIMR32細胞のneurite  
を指標とした評価系の確立

治療への展開





# V 研究成果の刊行に 関する一覧表

運動失調症研究班  
研究成果の刊行に関する一覧表

西澤 正豊

- 1) Piao Y-S, Tan C-F, Iwanaga K, Kakita A, Takano H, Nishizawa M, Lees A, de Silva R, Tsujihata M, Takahashi H.: Sporadic 4-repeat tauopathy with frontotemporal degeneration, parkinsonism and motor neuron disease. *Acta Neuropathol*, 2005, in press.
- 2) Kurosawa T, Igarashi S, Nishizawa M, Onodera O. Selective silencing of a mutant transthyretin allele by small interfering RNAs. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005, in press.
- 3) Ishikawa A, Yue-Shan Piao, Miyashita A, Kuwano R, Onodera O, Ohtake H, Suzuki M, Nishizawa M, Takahashi H: A Mutant PSEN1 causes dementia with Lewy bodies and variant Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 57(3): 429-434, 2005
- 4) Hara K, Onodera O, Endo M, Kondo H, Shiota H, Miki K, Tanimoto N, Kimura T, Nishizawa M: Saccin-related autosomal recessive ataxia without prominent retinal myelinated fibers in Japan. *Mov Disord* 20: 380-382, 2005
- 5) Tan C-F, Piao Y-S, Kakita A, Yamada M, Takano H, Tanaka M, Mano A, Makino K, Nishizawa M, Wakabayashi K, Takahashi H: Frontotemporal dementia with co-occurrence of astrocytic plaques and tufted astrocytes and severe degeneration of the cerebral white matter: a variant of corticobasal degeneration?. *Acta Neuropathol* 109:329-338, 2005
- 6) Takahashi T, Nozaki K, Tsuji S, Nishizawa M, Onodera O: Polyglutamine represses cAMP-responsive-element-mediated transcription without aggregate formation. *NeuroReport* 16(3): 295-299, 2005
- 7) 西澤正豊 PABPN1 遺伝子 (GCG)<sub>8</sub> のヘテロ変異が同定された老年期発症の眼咽頭筋ジストロフィーの 1 例. *臨床神経* 45(6): 437-440, 2005
- 8) 下畑光輝、平原潔、五十嵐修一、原賢寿、木島一己、小野寺理、田中恵子、西澤正豊、辻省次、早坂清: Charcot-Marie-Tooth disease type 4F(Periaxin 変異)の 1 家系. *臨床神経* 45 (3): 221-225, 2005
- 9) 西澤正豊: 人工呼吸器の中止を巡って. *難病と在宅ケア* 10(11):27-31, 2005
- 10) 池内 健、西澤正豊: 歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症 前頭側頭型痴呆をめぐって *Clin Neurosci* 23(3): 338-339, 2005
- 11) 西澤 正豊: トレハロースはハンチントン病マウスにおいてポリグロタミンにより生じる病的変化を改善させる. *Brain&Nerve* 14(1):,2005
- 12) 西澤 正豊: 尊厳死と自己決定権 *難病と在宅ケア* 11(5): 20-24, 2005
- 13) 五十嵐修一、西澤正豊: ポリグロタミン病の分子生物学. 「脳神経疾患 病態の分子生物学」, 南山堂, 東京, p28-38, 2005

## 辻 省次

- 1) Shimohata, M, Shimohata, T, Igarashi, S, Naruse, S, and Tsuji, S. Interference of CREB-dependent transcriptional activation by expanded polyglutamine stretches - Augmentation of transcriptional activation as a potential therapeutic strategy for polyglutamine diseases/ *J. Neurochem* **93**: 654-663, 2005
- 2) Aoki S, Iwata NK, Masutani Y, Yoshida M, Abe O, Ugawa Y, Masumoto T, Mori H, Hayashi N, Kabasawa H, Kwak S, Takahashi S, Tsuji S, Ohtomo K. Quantitative evaluation of the pyramidal tract segmented by diffusion tensor tractography: feasibility study in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Radiat Med* 2005;23(3):195-9.
- 3) Gardner RJ, Knight MA, Hara K, Tsuji S, Forrest SM, Storey E. Spinocerebellar ataxia type 15. *Cerebellum* 2005;4(1):47-50.
- 4) Miyashita T, Tabuchi A, Fukuchi M, Hara D, Kisukeda T, Shimohata T, Tsuji S, Tsuda M. Interference with activity-dependent transcriptional activation of BDNF gene depending upon the expanded polyglutamines in neurons. *Biochem Biophys Res Commun* 2005;333(4):1241-8.
- 5) Suzuki Y, Takemoto Y, Shimozawa N, Imanaka T, Kato S, Furuya H, Kaga M, Kato K, Hashimoto N, Onodera O, Tsuji S. Natural history of X-linked adrenoleukodystrophy in Japan. *Brain and Development* 2005;27(5):353-7.
- 6) Takahashi T, Nozaki K, Tsuji S, Nishizawa M, Onodera O. Polyglutamine represses cAMP-responsive-element-mediated transcription without aggregate formation. *Neuroreport* 2005;16(3):295-9.

## 服部 孝道

- 1) 朝比奈正人、鈴木敦也、榊原優美、服部孝道。神経疾患患者における胃運動機能に対する 5-HT、作動薬の影響－胃電図による検討－。自律神経 2005;42:89-95
- 2) 榊原隆次、劉志、尾高建夫、内山智之、山本達也、伊藤敬志、朝比奈正人、服部孝道。クエン酸 mosapride (選択的 5-HT<sub>4</sub> 受容体刺激薬) の Parkinson 症候群の便秘に対する効果。自律神経 2005; 42: 96-104
- 3) 榊原隆次、内山智之、劉志、山本達也、伊藤敬志、服部孝道。神経疾患における排尿排便障害；パーキンソン病を中心として。自律神経 2005; 42: 9-16
- 4) Asahina M, Young TM, Bleasdale-Barr K, Mathias CJ. Differences in overshoot of blood pressure after head-up tilt in two groups with chronic autonomic failure: pure autonomic failure and multiple system atrophy. *J Neurol* 2005; 252: 72-77
- 5) Liu Z, Sakakibara R, Odaka T, Uchiyama T, Yamamoto T, Ito T, Asahina M, Yamaguchi K, Yamaguchi T, Hattori T. Mosapride citrate, a novel 5-HT<sub>4</sub> agonist and partial 5-HT<sub>3</sub> antagonist, ameliorates constipation in parkinsonian patients. *Mov Disord* 2005;20:680-686
- 6) Sakakibara R, Odaka T, Lui Z, Uchiyama T, Yamaguchi K, Yamaguchi T, Asahina M, Yamamoto T, Ito T, Hattori T. Dietary herb extract dai-kenchu-to ameliorates constipation in parkinsonian patients (Parkinson's disease and multiple system atrophy). *Mov Disord* 2005; 20: 261-262