

Machado-Joseph 病、脊髄小脳失調症 6 型の自然史研究の遺伝子収集と解析

研究分担者：中島健二¹⁾,

研究協力者：安井建一¹⁾, 矢部一郎²⁾, 佐々木秀直²⁾, 新井公人³⁾, 澤井 撰⁴⁾, 桑原 聡⁴⁾,
吉田邦広⁵⁾, 伊藤瑞規⁶⁾, 祖父江 元⁶⁾, 小野寺理⁷⁾, 西澤正豊⁸⁾

1) 鳥取大学医学部脳神経医科学講座脳神経内科学分野, 2) 北海道大学
大学院医学研究科神経病態学講座神経内科学分野, 3) 国立病院機構千葉
東病院神経内科, 4) 千葉大学大学院医学研究院神経内科学, 5) 信州大学
医学部神経難病学講座, 6) 名古屋大学大学院医学系研究科神経内科学,
7) 新潟大学脳研究所生命科学リソース研究センター分子神経疾患資源解
析学分野, 8) 新潟大学脳研究所臨床神経科学部門神経内科学分野

研究要旨

2006 年に開始し 5 年間の前向き調査を行った Machado-Joseph 病 (MJD)、脊髄小脳失調症 6 型 (SCA6) の自然史研究の結果を報告した。SCA6 は SARA で 1.18 ポイント/年、MJD は ICARS で 3.5 ポイント/年変化した。車椅子をエンドポイントとした解析では、SCA6 に比して MJD は若年、早期に ADL が低下した。追加解析として行っている遺伝子収集の進捗状況を報告し、収集が終了した SCA6 については CAG リピート数と自然史の関係について検討し、CAG リピート数は延長リピート数だけでなく、対立遺伝子のリピート数も発症年齢に影響を与えるという結果を得た。

A. 研究目的

我々は、Machado-Joseph 病 (MJD) と脊髄小脳失調症 6 型 (SCA6) の自然史研究を行ってきた。研究は 2006 ~ 2008 年に症例登録を行い、5 年間追跡し、2013 年に追跡研究を終了した。研究の途中経過として、SCA6 の 3 年間の追跡結果を論文化した (Yasui et al. Orphanet J Rare Dis. 2014)。さらに全 5 年間の追跡結果を論文化するにあたり、国際的評価をより高いものとするため、登録患者の遺伝子診断情報を正確に把握するため検体収集し、追加解析することを計画した。

B. 研究方法

登録患者の検体収集、もしくは診断情報の標準化を行い、これまで行ってきた自然史研究の結果と合わせ解析する。(1) 各共同研究施設の倫理委員会で遺伝子収集追加研究の承認を得る。(2) 同意を得た患者の遺伝子検体を鳥取大学に送付し、単一施設でリピート数測定を行う。(3) 送付ができない患者、施設ではリファレンスサンプルを送付し、遺伝子診断情報を標準化する。(4) 収集できた遺伝子診断情報を自然史研究に追加、解析する。

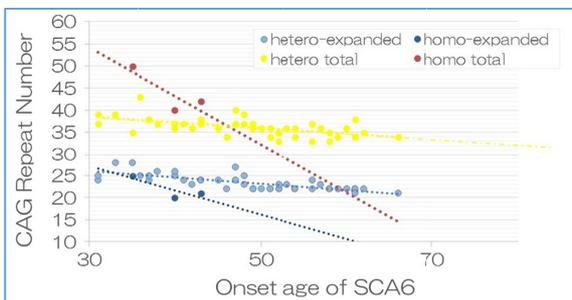
(倫理面への配慮)

自然史調査は匿名符号化を用い、個人情報

削除したデータ解析を実施した。事務局である鳥取大学医学部および各共同研究施設での倫理委員会承認を経て研究を実施した。遺伝子検体の追加収集に当たり、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に沿って改めて倫理承認を得て、実施した。

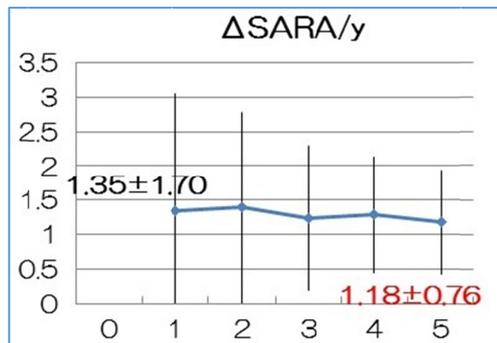
C. 研究結果

現時点までに MJD 全 42 例中検体収集を 15 例で、標準化情報を 7 例で得た。確認中/検体待ち 15 例、収集不能 5 例であり収集の途中段階である。SCA6 全 46 例中検体収集を 40 例で、標準化情報を 5 例で、非標準化情報を 1 例得た。その結果、全例のリピート数を確認できた。症例登録時に収集したリピート数情報と今回測定したリピート数は 40 例中 28 例で一致、12 例で-2 から+3 の差を認めた。SCA6 の追加解析では、発症年齢は延長 CAG リピート数とともに対立遺伝子 CAG リピート数が関与している統計解析結果を得た(図 1)。5 年間の追跡調査 (MJD 追跡率 40%、SCA6 追跡率 80%) では SCA6 は SARA で 1.18 ポイント/year (図 2) MJD は ICARS で 3.5 ポイント/year の悪化を認めた(図 3)。また ADL の指標とした移動能力レベルから抽出した車椅子 ADL への移行をエンドポイントとした Kaplan-Meier 曲線では、SCA6 に比して MJD が若年で、短期罹病期間で車椅子レベルに移行することが明らかとなった(図 4)。

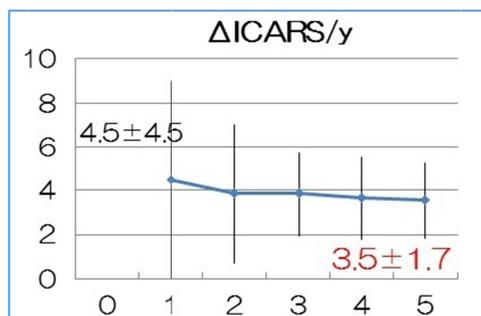


(図 1) SCA6 発症年齢と延長 CAG リピート数

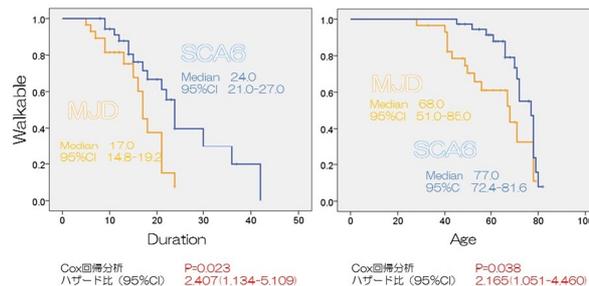
および対立遺伝子 CAG リピート数総和の相関



(図 2) 追跡期間中 SCA6 の SARA スコア推移



(図 3) 追跡期間中 MJD の ICARS スコア推移



(図 4) MJD、SCA6 両疾患における車椅子をエンドポイントとした Kaplan-Meier 曲線

D. 考察

5 年間の長期にわたる多施設共同自然史研究を行った。各疾患の進行度は海外で報告されているものと同程度であり、長期追跡である点からも有用なデータである。MJD について引き続き遺伝子情報収集を行い、SCA6 については遺伝子情報を修正、追加し 5 年経過を論文化し、研究成果を海外にむけても発信していく。

E. 結論

今年度行った遺伝子収集状況と自然史研究の

追加解析、まとめを報告した。

[参考文献]

Yasui K, Yabe I, Yoshida K, Kanai K, Arai K, Ito M, Onodera O, Koyano S, Isozaki E, Sawai S, Adachi Y, Sasaki H, Kuwabara S, Hattori T, Sobue G, Mizusawa H, Tsuji S, Nishizawa M, Nakashima K. A 3-year cohort study of the natural history of spinocerebellar ataxia type 6 in Japan. Orphanet J Rare Dis. 2014;9:118.

F.健康危険情報

なし

G.研究発表(2014/4/1~2015/3/31 発表)

1.論文発表

1) Yasui K, Yabe I, Yoshida K, Kanai K, Arai K, Ito M, Onodera O, Koyano S, Isozaki E, Sawai S, Adachi Y, Sasaki H, Kuwabara S, Hattori T, Sobue G, Mizusawa H, Tsuji S, Nishizawa M, Nakashima K. A 3-year cohort study of the natural history of spinocerebellar

ataxia type 6 in Japan. Orphanet J Rare Dis. 2014;9:118.

2) Adachi T, Kitayama M, Nakano T, Adachi Y, Kato S, Nakashima K. Autopsy case of spinocerebellar ataxia type 31 with severe dementia at the terminal stage. Neuropathology. 2014 [Epub ahead of print]

2.学会発表

安井建一、田尻佑喜、吉田邦広、中島健二.
小脳失調症のリズム解析評価の試み(第2報).
第55回日本神経学会学術集会.福岡.平成26
年5月

H.知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1.特許取得

なし

2.実用新案登録

なし

3.その他

なし