

脊髄小脳失調症 36 型（SCA36）の疾患頻度と臨床症候：日・仏・独 3 か国共同研究

研究分担者：石川欽也 東京医科歯科大学医学部附属病院神経内科

研究協力者：大林正人¹⁾²⁾，佐藤 望¹⁾，水澤英洋¹⁾³⁾，横田隆徳¹⁾

1)東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科脳神経病態学(神経内科)

2)国立病院機構災害医療センター神経内科,³⁾国立精神・神経医療研究センター

研究要旨

脊髄小脳失調症(SCA)は多数の疾患を包含する概念で、従って臨床像も多彩である。本研究では東京医科歯科大学およびフランス、ドイツで集積した合計 558 家系の原因不明の SCA 患者について、脊髄小脳失調症 36 型(SCA36)の変異検索を行った。その結果、日本及びフランスのいずれでも全 SCA の約 2%程度の頻度で SCA36 が存在することを明らかにした。また SCA36 の臨床像は小脳失調症や下位運動ニューロン徴候以外に、聴力低下(60%)、位置性振戦(28%)、認知機能障害(24%)、眼瞼下垂(24%)が比較的多く、末梢神経伝導検査での感覚神経優位の軸索障害パターンが認められることもあることが分かった。これらの疾患頻度と臨床像を把握することは、SCA の診断基準の作成や疾患の重症度を知る上でも重要である。

A. 研究目的

脊髄小脳失調症 36 型（SCA36）は、小脳失調に舌などの筋萎縮などを伴う SCA として岡山大学・京都大学らのグループが発見した疾患¹⁾で、その後、スペインでもその存在が報告されている。しかし、その他の国や日本国内の地域差など、SCA36 の頻度については不明である。また、SCA36 の臨床的特徴を明らかにすることも重要で、特に SCA の原因遺伝子が多数検出されている今日では、臨床像から選択的に遺伝子診断を行えることが、正確な診断を容易にする。このため、特徴的臨床像の確立は、臨床家に有益な情報になる。

このような背景から、当施設に全国から依頼があった原因未同定の脊髄小脳変性症患者の中から、SCA36 の遺伝子変異を探索し、陽

性者の臨床像を明らかにすることにした。また、フランスおよびドイツの有力施設と共同し、原因未同定の SCA 患者の中から SCA36 の変異を探索することにし、国際視野での検索を行った。

B. 研究方法

既知 SCA のリピート伸長型変異が陰性であった小脳失調症症例について、SCA36 の NOP56 遺伝子のイントロン 1 内の GGCCTG リピートの検査を行った。方法は、リピート配列の存在を検出する repeat primed PCR 法と、伸長鎖を増幅するフラグメント解析の両方で行った^{1), 2)}。検体は東京医科歯科大学だけでなく、フランス・サルペトリエ病院、ドイツ・ミュンヘン大学ならび

にチュービンゲン大学での集積例について解析した。

(倫理面への配慮)

東京医科歯科大学の医学部遺伝子解析研究に関する倫理委員会において審査を受け、承認を得て行った。

C. 研究結果

正常コントロールでの配列の繰り返し数は、日本人 265 人、ドイツ 303 人、フランス 285 人で確認したところ 2 から 11 であった。これに対して、日本人 SCA 患者 231 例中 5 例、フランス人 SCA 患者 270 例中 21 例 (12 家系) に repeat primed PCR 法で異常伸長を検出した。全 SCA の中の SCA36 の頻度は日本、フランスとも 2% 以下程度で在った。一方、ドイツ人 SCA 患者 57 例には 1 例も SCA36 は見出さなかった。このうち、フラグメント解析では、日本人より 1 家系 1 名、フランス人から 2 家系 2 名において、25~31 回程度と正常者よりわずかに増加しているリピート伸長を認めた。これらの短いリピートを有する 3 例のうち、症状が軽微な例が 2 例あったが、残る 1 例は長い通常型変異の患者とあまり差がなかった。また、ハプロタイプ解析を行ったところ、フランス人家系、日本人家系ともリピート領域の近傍におけるハプロタイプは共通していた。

日本人 SCA36 患者では球症状など下位運動ニューロン徴候を認めたが、フランス人 SCA36 患者では明らかではなかった。一方、日本人とフランス人に共通する症候は、小脳失調以外に、聴力低下 (60%)、位置性振戦 (28%)、認知機能障害 (24%)、眼瞼下垂 (24%) が比較的多く、末梢神経伝導検査での感覚神経優位の軸索障害パターンが認められることもあった。

D. 考察

本研究で SCA36 の頻度は、全優性遺伝性

脊髄小脳変性症 (SCA) の約 2% 程度と、決して高くはないものの、集積地である西日本の一部の地域以外にも確かに存在することが判明した。その臨床的特徴は、従来言われている通り、小脳失調症、聴力低下、認知機能障害、そして小脳失調症状に 10 年程度遅れて出現することが多い球麻痺や四肢筋萎縮などの下位運動ニューロン徴候と捉えることができる。ただし、我々の症例では、下位運動ニューロン徴候が不明瞭な症例も多数存在しており、この徴候にとらわれすぎること、SCA36 を見逃す危険性があると考えた。

遺伝子探索の方法に関しては、repeat-primed PCR 法が全例で陽性であったが、中には fragment 解析で検出が可能な範囲の短い伸長を有する例も見つかった。この短い伸長を有する例が、脳内でも短い伸長を有することで発症するのか、脳では今回検索した血液と異なって長い伸長鎖を有するのか、は不明であり今後の研究が必要である。また、このように短い伸長を有する症例は、長い伸長鎖を有する通常型の症例より発症年齢が遅い傾向があった。今後、多くの SCA36 のスクリーニングに、repeat-primed PCR 法だけでなく、fragment 解析も行い、短い伸長を有する症例の臨床像が軽度であるのかを検証する必要がある。

E. 結論

SC36 では小脳失調以外に聴力低下や位置性振戦、認知機能障害、眼瞼下垂、末梢神経伝導検査での感覚神経優位の軸索障害パターンなどの特徴的な臨床徴候を呈するので、これらの臨床的特徴を知ることは、頻度は必ずしも高くないが SCA の臨床的鑑別に重要であると思われた。球麻痺症状などの下位運動ニューロン徴候が明瞭ではない場合でも、上記症候の一部でもある例では、SCA36 を疑う必要がある²⁾。

[参考文献]

- 1) Kobayashi H, Abe K, Matsuura T, et al. Expansion of intronic GGCCTG hexanucleotide repeat in NOP56 causes SCA36, a type of spinocerebellar ataxia accompanied by motor neuron involvement. *Am J Hum Genet* 89(1):121-130, 2011.
- 2) Obayashi M, Stevanin G, et al. Spinocerebellar ataxia 36 exists in diverse populations and can be caused by a short hexanucleotide GGCTG repeat expansion. *J Neurol Neurosurg & Psychiatry*, 2014, Dec 4. Online.

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表 (2014/4/1~2015/3/31 発表)

1. 論文発表

著者名.題名.誌名.発行年：巻数；頁-頁.

1. Obayashi M, Stevanin G, et al. Spinocerebellar ataxia 36 exists in diverse populations and can be caused by a short hexanucleotide GGCTG repeat expansion. *J Neurol Neurosurg & Psychiatry*, 2014, Dec 4. Online.
2. Ozaki K, Sanjo N, Ishikawa K, Higashi M, Hattori T, Tanuma N, Miyata R, Hayashi M, Yokota T, Okawa A, Mizusawa H. Elevation of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine in the cerebrospinal fluid of three patients with superficial siderosis. *Neurology and Clinical Neuroscience*, In press.
3. Ozaki K, Irioka T, Ishikawa K, Mizusawa H. CADASIL with a Novel NOTCH3 Mutation (Cys478Tyr). *Journal of Stroke and Cerebrovascular*

Diseases. In press.

4. Ota K, Obayashi M, Ozaki K, Ichinose S, Kakita A, Tada M, Takahashi H, Ando N, Eishi Y, Mizusawa H, Ishikawa K. Relocation of p25 α /tubulin polymerization promoting protein from the nucleus to the perinuclear cytoplasm in the oligodendroglia of sporadic and COQ2 mutant multiple system atrophy. *Acta Neuropathol Commun*. Sep 11; 2(1):136, 2014. [Epub ahead of print]
5. Yamashita C, Tomiyama H, Funayama M, Inamizu S, Ando M, Li Y, Yoshino H, Araki T, Ichikawa T, Ehara Y, Ishikawa K, Mizusawa H, Hattori N. The evaluation of polyglutamine repeats in autosomal dominant Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*. 35(7):1779.e17-21, 2014.

2. 学会発表

なし

3. 総説など

- 1) 石川欽也 .XV.小脳の障害と運動失調 .1 . 小脳の解剖と機能 . In: 橋本信夫監修、三國信啓、深谷 親編集 ,「脳神経外科ブラックティス. 3.脳神経外科医のための脳機能と局在診断」文光堂 , 2014; 278-282.
- 2) 石川欽也 .XV.小脳の障害と運動失調 .2 . 小脳機能障害の分類 . In: 橋本信夫監修、三國信啓、深谷 親編集 ,「脳神経外科ブラックティス. 3.脳神経外科医のための脳機能と局在診断」文光堂 , 2014; 283-284 .
- 3) 石川欽也 .XV.小脳の障害と運動失調 .3 . 小脳機能障害の評価 . In: 橋本信夫監修、

三國信啓、深谷 親編集、「脳神経外科ブ
ラックティス. 3.脳神経外科医のための
脳機能と局在診断」文光堂，2014;
285-287.

- 4) 石川欽也，水澤英洋．脊髄小脳変性症の
分類．In: 別冊 日本臨床．新領域別
症候群シリーズ No.27. 神経症候群
(第 2 版) その他の神経疾患を含めて．
II. 日本臨床, 2014; 330-335.
- 5) 佐藤 望，石川欽也，水澤英洋．
16q-ADCA (SCA31). In: 別冊 日本臨
床．新領域別症候群シリーズ No.27.
神経症候群(第 2 版) その他の神経疾患
を含めて II. 日本臨床, 2014; 365-368.
- 6) 石川欽也，水澤英洋 周期性失調症 II 型．
In: 別冊 日本臨床．新領域別症候群
シリーズ No.27. 神経症候群(第 2 版)
その他の神経疾患を含めて II. 日本臨床,
2014; 452-455.
- 7) 石川欽也．脊髄小脳変性症，ALS. In:
星 恵子、大野 勲、齋藤英胤、藤井 聡、
増子佳世、三木知博、水谷顕洋、武藤章
弘、山下直美 編集，「やさしい臨床医学
テキスト」第 3 版 薬事日報社，2014;
43-45.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許出願

- 1) 発明の名称：ALS の原因タンパク毒性を
軽減する核酸

石川欽也、水澤英洋、永井義隆、横田隆徳、
石黒太郎、佐藤 望、和田圭司

出願番号：特願 2014-244034

(東京医科歯科大学/国立精神・神経医療研
究センター)

【出願日：平成 26 年 12 月 2 日】

- 2). 発明の名称：脊髄小脳失調症 3 1 型
(SCA31) 治療剤

石川欽也、水澤英洋、永井義隆、石黒太郎、
佐藤 望、和田圭司

出願番号：特願 2014-244350

(東京医科歯科大学/国立精神・神経医療研
究センター)

【出願日：平成 26 年 12 月 2 日】

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし