

異なった対立遺伝子リピート数を持つ SCA6 家系の発症年齢

研究分担者：中島 健二 鳥取大学医学部脳神経内科
研究協力者：安井 建一 同上
中下 聡子 同上
三井 純 東京大学医学部神経内科
辻 省次 同上

研究要旨

SCA6 の一家系内において、若年発症者、高齢発症者、および遺伝学的キャリアと考えられる症例を複数認め、正常対立リピート数が発症年齢に及ぼす影響を明らかとした。正常対立リピート数が極端に短い場合は 80 歳台でも未発症の場合がありえることを明らかとし、本邦で少なからず認められる孤発性 SCA6 の発症機序を説明する一因と考えられた。

A. 研究目的

ポリグルタミン病の多くは、伸張 CAG リピート長が発症年齢に逆相関するが、伸張リピート長のみで発症年齢が完全に規定されるわけではなく、その他の修飾因子の存在も考えられている。SCA1、SCA6 では対立遺伝子の正常範囲 CAG リピート長が発症年齢に一定の影響を与えると報告されており、近年では他の SCA の CAG リピート長が発症年齢に影響を与えることも報告され、ポリグルタミン病原因遺伝子間の interaction も考えられ、注目されている。この度 CAG リピート長 22 を持つ SCA6 家系で、対立遺伝子 CAG リピート数が発症年齢に影響を与えていることを明確に示す家系を経験し、SCA の自然史、発症要因を考える上で重要と考えられたので家系を解析し、これまで行ってきた自然史研究から得られた知見や既報告との関連性を検討した。

B. 研究方法

SCA6 の一家系内において、若年発症者、

高齢発症者、および遺伝学的キャリアと考えられる症例において、臨床像、頭部画像、遺伝学的検査を解析し、特に発症年齢と遺伝学的検査結果に注目して検討した。

（倫理面への配慮）

遺伝学的検査においては、遺伝学的検査におけるインフォームドコンセントと同意を取得し行った。

C. 研究結果

家系内にはリピート数 22/22 をもつ 40 歳台発症者と 22/13 をもつ 70 歳台発症者と 22/7 をもつ 80 歳台未発症者をそれぞれ 2 名ずつ認めた。（図 1）

同一家系内で同じリピート数 22 をもちながら、ホモ接合体の場合、対立正常リピート数が 13 の場合、7 の場合で発症年齢が明らかに異なり、対立正常リピート数が発症年齢に強く影響することを示す家系であった。

また、22/7 を持つ 2 名は画像検査でも正常と考えられた。未発症であることを説明するにあたり、SCA6 自然史研究から得られたり

ピート数総和と発症年齢の相関図（図 2）を用いると、22/7 の症例は 107 歳で発症すると推定され、80 歳台で未発症であることに合致した。

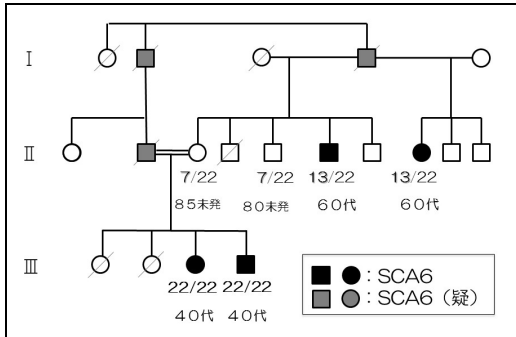


図 1 . SCA6 家系図

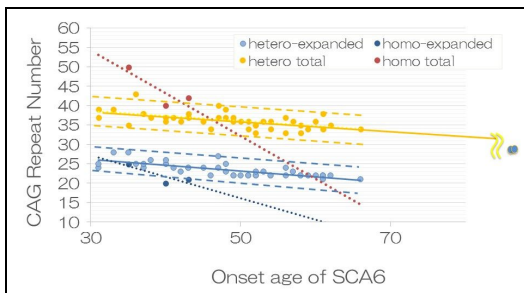


図 2 .SCA6 自然史研究で得られた発症年齢とリピート数（伸長およびリピート数総和）

D. 考察

高齢未発症者を含む対立遺伝子 CAG リピート数の異なる SCA6 家系を経験し、SCA6 における CAG リピート数、特に正常リピート数の発症年齢に及ぼす影響を明らかとした。また、SCA6 孤発例と出会う機序として、親世代の対立遺伝子 CAG リピートが短く未発症であったという機序を明確に提示した。発症年齢に影響を与える Genetic-factor/修飾因子はポリグルタミン病においても、まだ未解明の要素があり、さらなる検討が必要である。

E. 結論

SCA6 の発症年齢には対立正常リピート数も影響を与え、リピート数が極端に短い場合は 80 歳を超えた高齢であっても未発症の場合もありうる。

[参考文献]

- 1) Tezenas du Montcel S, et al. Modulation of the age at onset in spinocerebellar ataxia by CAG tracts in various genes. Brain. 2014; 137: 2444-55.
- 2) Tezenas du Montcel S, et al. Prediction of the age at onset in spinocerebellar ataxia type 1, 2, 3 and 6. J Med Genet. 2014; 51(7): 479-86.
- 3) Yasui et al. A 3-year cohort study of the natural history of spinocerebellar ataxia type 6 in Japan. Orphanet J Rare Dis. 2014 Jul 23;9:118.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- Adachi T, (Nakashima K 6 人中 6 番目) et al. Autopsy case of spinocerebellar ataxia type 31 with severe dementia at the terminal stage. Neuropathology. 2015; 35(3): 273-9.
- Mitsui J, (Nakashima K. 71 人中 41 番目) et al. Variants associated with Gaucher disease in multiple system atrophy. Ann Clin Transl Neurol. 2015; 2(4): 417-26.

2. 学会発表

- 安井建一ら. CACNA1a 遺伝子 CAG リピート数が SCA6 発症年齢に及ぼす影響. 第 98 回日本神経学会中国・四国地方会. 高松, 2015/6/27
- 安井建一ら. 脊髄小脳失調症 6 型の多施設共同自然史研究. 第 33 回神経治療学会. 名古屋, 2015/11/26.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし