

ELOVL4 遺伝子異常による SCA34

研究分担者：石川 欽也 東京医科歯科大学医学部附属病院長寿・健康人生推進センター
研究協力者：尾崎心¹⁾、土井宏²⁾、三井純³⁾、佐藤望¹⁾、飯國洋一郎⁴⁾、馬嶋貴正¹⁾、山根清美⁴⁾、入岡隆⁵⁾、石浦浩之³⁾、土井晃一郎⁶⁾、森下真一⁶⁾、東美和¹⁾、関口輝彦⁷⁾、小山主夫⁸⁾、上田直久²⁾、三浦義治⁹⁾、宮武聡子¹⁰⁾、松本直通¹⁰⁾、横田隆徳¹⁾、田中章景²⁾、辻省次³⁾、水澤英洋^{1,11)}

- 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分野（神経内科）
- 2)横浜市立大学大学院医学研究科 神経内科学
- 3)東京大学大学院医学系研究科神経内科学
- 4)太田熱海病院神経内科
- 5)横須賀共済病院神経内科
- 6)東京大学大学院新領域創成科学研究科バイオデータベース分野
- 7)都立神経病院神経内科
- 8)藤沢市民病院神経内科
- 9)がん・感染症センター都立駒込病院神経内科
- 10)横浜市立大学大学院医学研究科遺伝学
- 11)国立精神・神経医療研究センター病院

研究要旨（タイトル ELOVL4 遺伝子異常による SCA34）

これまで 30 程度の脊髄小脳失調症（SCA）の原因遺伝子が同定され年々増えているが、未だ原因が同定されていない家系も多数存在している。これら未同定の SCA は、SCA の診断・診療上大きな課題であった。

本研究では本邦の未同定 SCA 二家系の臨床的・画像的特徴を記載し、分子遺伝学的な解析を行なった。これら二家系において、発症者は 10 歳代から 50 歳代で緩徐進行性の歩行失調を主徴とし、神経学的には眼球運動障害・構音障害・四肢体幹の失調・錐体路徴候・膀胱直腸障害を認めた。皮膚病変や眼科的病変は欠き、MRI では小脳・橋の萎縮と、全例において多系統萎縮症において特徴的とされる橋十字サインまたは橋正中線状高信号を認めた。連鎖解析と次世代シーケンスを用いて ELOVL4 遺伝子にヘテロ接合性の新規変異 c.736T>G, p.W246G を同定した。

この変異（p.W246G）は、先に報告されたフランス・カナダ家系における変動性紅斑角皮症を伴う脊髄小脳失調症(SCA34)と関連する原因変異(p.L168F)と allelic な変異であり、この報告と併せると、本研究は ELOVL4 遺伝子のミスセンス変異が脊髄小脳失調症の原因となることを遺伝学的に確実とし、また皮膚病変を欠き多系統萎縮症に似た画像所見を示すことから SCA34 の臨床的スペクトラムを拡張するものと考えられる。

A.研究目的(項目タイトル ELOVL4 遺伝子異常による SCA34)

これまで多くの脊髄小脳失調症(SCA)の原因遺伝子が同定されてきたが、今なお、2割から3割程度のSCA家系(発端者)は未同定SCAに分類されている状況であり、SCAの診療上の、あるいは診断アルゴリズム上の問題となっていた。残りの未同定SCAについては、これまで家系サイズが小さいなどの問題があり解析の困難さを伴っていた。しかし近年の連鎖解析と次世代シーケンシングを組み合わせた方法により原因遺伝子変異が同定される報告が神経変性疾患において散見されるようになってきており、本研究ではこのアプローチにより、本邦の興味深い臨床経過を呈する未同定SCA二家系について原因遺伝子変異の同定を図った。

B.研究方法

日本人未同定SCA二家系の構成員11名(家系A:9名、家系B:2名)について、適切な説明と同意取得(インフォーム・ドコンセント)・署名を得て研究を行なった。臨床的特徴を解析するとともにMRI画像の解析、さらに遺伝子採血を行い通常の遺伝子診断のほか、高密度SNPアレイを用いた連鎖解析、次世代シーケンシングによる解析を行なった。

(倫理面への配慮)

研究は本学医学部倫理審査委員会の承認を得て行なわれた。

C.研究結果

発症は10歳代から50歳代であり、症状は緩徐進行性の歩行失調を主訴とした。神経学的診察では眼球運動障害・構音障害・四肢体幹の失調・錐体路徴候・膀胱直腸障害を認めた。脳MRIでは小脳・橋の萎縮と、MRIを施行できた6例全例において多系統萎縮症において特徴的とされる橋十字サインまたは橋

正中線状高信号を認めた。SNPアレイを用いた連鎖解析と次世代シーケンスを用いてELOVL4遺伝子にヘテロ接合性の新規変異c.736T>G, p.W246Gを同定した。

D.考察

当該遺伝子変異は、先年報告されたフランス・カナダ家系にて同定された変動性紅斑角皮症を伴う脊髄小脳失調症(SCA34)と関連する原因変異(p.L168F)とallelicな変異であり、この変異の同定により、ELOVL4がSCAの原因遺伝子としてより確実となったと同時に、我々の二家系とフランス・カナダ家系の違いも大きく、SCA34の臨床的スペクトラムを拡張するものと考えられる。

また、SCA34におけるこの変異(p.W246G)をもつ患者は画像診断上は多系統萎縮症にも似た特徴を有しているため、SCAや多系統萎縮症の診断においては、橋十字サイン・橋正中線状高信号を呈するSCAで既に知られたSCA2やSCA3/MJDの他に特にSCA34にも留意すべきであると考えられた。

E.結論

本邦未同定SCA二家系の分子遺伝学的解析により原因遺伝子変異(p.W246G in ELOVL4)を同定した。臨床的に多系統障害型の症候を呈し、画像上は多系統萎縮症にも類似した橋・小脳萎縮と橋十字サイン・橋正中線状高信号を呈したため、SCAや多系統萎縮症の診断上注意が必要である。

[参考文献]

[雑誌] Ozaki K, Doi H, Mitsui J, Sato N, Iikuni Y, Majima T, Yamane K, Irioka T, Ishiura H, Doi K, Morishita S, Higashi M, Sekiguchi T, Koyama K, Ueda N, Miura Y, Miyatake S, Matsumoto N, Yokota T, Tanaka F, Tsuji S, Mizusawa H, Ishikawa K. A novel mutation in ELOVL4

leading to spinocerebellar ataxia (SCA) with the hot cross bun sign but lacking erythrokeratoderma: a broadened spectrum of SCA34.JAMA Neurology.2015 : 72 ; 797-805.

[書籍]著者名. 題名.In: 編集者名・編.
書籍名,発行地,発行所名,発行年 ; 頁-頁.

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

Ozaki K, Doi H, Mitsui J, Sato N, Iikuni Y, Majima T, Yamane K, Irioka T, Ishiura H, Doi K, Morishita S, Higashi M, Sekiguchi T, Koyama K, Ueda N, Miura Y, Miyatake S, Matsumoto N, Yokota T, Tanaka F, Tsuji S, Mizusawa H, Ishikawa K. A novel mutation in ELOVL4

leading to spinocerebellar ataxia (SCA) with the hot cross bun sign but lacking erythrokeratoderma: a broadened spectrum of SCA34.JAMA Neurology.2015 : 72 ; 797-805.

2.学会発表

無し

H.知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む.)

1.特許取得

無し

2.実用新案登録

無し

3.その他

無し