

小脳失調症患者797症例における脊髄小脳失調症8型(SCA8)の疾患頻度と内部リピート配列に関する研究

研究分担者 石川欽也 東京医科歯科大学医学部附属病院長寿・健康人生推進センター教授

研究要旨

脊髄小脳失調症(SCA)は常染色体優性遺伝性脊髄小脳変性症を指し、多数の病型(疾患)が混在する一群である。これまで多数のSCAについて疾患頻度と重症度が明らかになってきた。ただ、SCA8は遺伝子ATXN8OSにあるCTGリピートの異常伸長によって発病する疾患であるとされているが、異常伸長が著しい症例は必ずしも小脳性運動失調症を呈さないことなど様々な点から、日本神経学会が作成を進めている脊髄小脳変性症・多系統萎縮症診療ガイドラインにおいてもSCA8のリピート伸長を検索する意義については不明確な点が残っている。本研究ではSCA8のCTGリピート伸長の意義を解明すべく、797例の脊髄小脳変性症患者内でのCTGリピート伸長の頻度と内部配列を精査した。その結果、患者群での同リピートの頻度は低く、797人中14人(1.76%)にのみ認められた。このうち7人はSCA6やSCA31など他の疾患を合併しており、残る7名のみが純粋にSCA8と暫定的に判断される患者であった。伸長リピートの内部配列の差では、純粋なCTGリピート伸長の方がCGGなど別の配列でCTGリピートが途切れる配列より病的意義が強いことが示唆された。

A. 研究目的

脊髄小脳失調症(SCA)は常染色体優性遺伝性脊髄小脳変性症を指し、多数の病型(疾患)が混在する一群である。これまで多数のSCAについて疾患頻度と重症度が明らかになってきた。SCA8はATXN8OS/ATXN8にあるCTG/CAGリピートの異常伸長によって発病する疾患であるが、異常伸長が著しい症例は必ずしも小脳性運動失調症を呈さないことなどから病的意義が判然としない疾患である。このため、ガイドラインでもSCA8のリピート伸長を検索する意義については不明確な点が残っている。

今回我々はこの課題を追求し、本邦におけるSCA8の頻度を解明する目的で、当施設における797名の小脳失調症患者におけるSCA8のリピート伸長頻度と内部配列、そして発症年齢との関連を検証した。

B. 研究方法

方法はATXN8OSにおけるCTGリピートの伸長を既報告の通りPCR法で増幅して解析

し、異常伸長がある症例においては伸長アレルの内部配列をクローニングしたうえで塩基配列を確認した。

(倫理面への配慮)

検体を採取する時点で、提供者には脊髄小脳失調症の原因となる遺伝子変異の解析であることを文書と口頭の両方で説明し、同意を得ている。その説明文書と研究計画書を含む研究実施内容は、東京医科歯科大学医学部の遺伝子解析研究に関する倫理審査委員会で審査され、承認を得てから行ったものである。

C. 研究結果

797人中14人(疾患頻度:1.76%)、16アレル(アレル頻度:1.0%)に89~180リピートの伸長を認めた。残りはすべて18~40リピートの正常なリピート数であった。14人の内、7名は他疾患のリピート伸長を有した症例であった。その内訳はMachado-Joseph病1例、SCA6 3例、SCA31 3例であった。これらの7例のうち6例は合併疾患の臨床像で了解可能な程度の臨床像であったことから、SCA8のCTGリピートの重症度への関

与は不明確であった。残る1例はSCA31の症例発症であった。一方、残る7例は明確な他のSCA疾患の遺伝子変異は見られなかった症例である。

16アレルの内部配列を解析すると、CTAリピートに続くCTGリピートが数回のCTAやCGGによって途切れる(interruption)配列が8配列あり、CTAリピートのあとのCTGリピートが途切れない配列(pure repeat expansion)が8配列で同数であった。

D. 考察

今回の研究で明らかになった interruption 配列と pure repeat expansion との病的効果における差は、これまでの研究でも考察されてきた。今回の研究ではSCA8のCTGリピート伸長を有し、他のSCA変異を有さない7例に限定して解析した場合、pure repeat expansion は3例、interruption は2例、pure repeat expansion と interruption の複合ヘテロ接合体症例2例であった。ただし、1つを除いてほとんどの interruption は5'側に位置し、これらはCTGのpure repeat expansion と大きな差はないとも判断できる内部配列であった。また、患者の発症年齢と内部配列の種類を区別(pure repeat expansion; interruption; 複合ヘテロ接合体)して、CTG repeat 長との差を解析したところ、発症年齢の若い症例はpure repeat expansion 患者()であった(図1)。この結果は、pure repeat expansion では interruption がある配列よりも疾患への寄与度が大きい可能性を示唆している。

SCA8のCTGリピート伸長は、それ自体に内部配列の違いがあるため、2000症例程度を目標にして、より多数の症例で細分化した解析によって、発症年齢との相関を調べる解析が必要と考えられた。

E. 結論

SCA8のCTGリピート伸長の頻度は、常染色体優性遺伝性脊髄小脳変性症を中心とした患者集団に限って調べても、個体ベースでは1.76%しか存在せず、頻度は決して高くない。さらにその半数は他疾患との合併例であった。したがって、今後さらに多数の患者および健康対照者集団を含めた解析を行って、SCA8のCTGリピート伸長の意義を明らかにしてゆく必要がある。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1.論文発表

で、SCA31の平均発症年齢より若い、38歳での

- 1) Itaya S, Kobayashi Z, Ozaki K, Sato N, Numasawa Y, Ishikawa K, Yokota T, Matsuda H, Shintani S. Spinocerebellar Ataxia Type 31 with Blepharospasm. Intern Med. 2018 Feb 9. doi: 10.2169/internalmedicine.0068-17. [Epub ahead of print]
- 2) Hu Y, Hashimoto Y, Ishii T, Rayle M, Soga K, Sato N, Okita M, Higashi M, Ozaki K, Mizusawa H, Ishikawa K, Yokota T. Sequence configuration of spinocerebellar ataxia type 8 repeat expansions in a Japanese cohort of 797 ataxia subjects. J Neurol Sci. 2017 Nov 15;382:87-90. doi: 10.1016/j.jns.2017.08.3256. Epub 2017 Aug 31.
- 3) Shimmura M, Uehara T, Yamashita K, Shigeto H, Yamasaki R, Ishikawa K, Kira JI. Slowed abduction during smooth pursuit eye movement in episodic ataxia type 2 with a novel CACNA1A mutation. J Neurol Sci. 2017 Oct 15;381:4-6. doi: 10.1016/j.jns.2017.07.040. Epub 2017 Jul 27. No abstract available.
- 4) Ishiguro T, Sato N, Ueyama M, Fujikake N, Sellier C, Kanegami A, Tokuda E, Zamiri B, Gall-Duncan T, Mirceta M, Furukawa Y, Yokota T, Wada K, Taylor JP, Pearson CE, Charlet-Berguerand N, Mizusawa H, Nagai Y, Ishikawa K. Regulatory role of RNA chaperone TDP-43 for RNA misfolding and repeat-associated translation in SCA31. Neuron. 2017 Apr 5;94(1):108-124.e7. doi: 10.1016/j.neuron.2017.02.046. Epub 2017 Mar 23.

2.学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1.特許取得

発明の名称: 脳機能評価システム及び脳機能評価システムの作動方法

登録番号: 第6218286号

登録日: 2017/10/06

特許権者: 国立大学法人東京医科歯科大学

発明者: 石川 欽也、水澤 英洋、永雄 総一、

本多 武尊、橋本 祐二

整理番号: P12-008P-JP

2.実用新案登録
なし

3.その他
なし