

## 遺伝性小脳失調症の次世代シークエンサーを用いた網羅的遺伝子解析

研究分担者 高嶋 博<sup>1)</sup>  
研究協力者 安藤匡宏<sup>1)</sup>, 崎山佑介<sup>1)</sup>, 樋口雄二郎<sup>1)</sup>, 吉村明子<sup>1)</sup>, 西郷隆二<sup>1)</sup>,  
兒玉憲人<sup>1)</sup>, 田代雄一<sup>1)</sup>, 岡本裕嗣<sup>1)</sup>  
1) 鹿児島大学大学院 神経内科・老年病学講座

### 研究要旨

遺伝性小脳失調症の網羅的遺伝子解析として次世代シークエンサーを用いた whole exome sequencing を行った。リピート異常伸張を認めない遺伝性小脳失調症 55 例中 16 例 (既報告変異 6 症例、新規変異 10 症例) に遺伝子変異を同定した。遺伝子変異の中には周期性失調症の遺伝子や遺伝性小脳失調症の原因として極めて稀な遺伝子も含まれており、網羅的遺伝子診断法としてエクソーム解析は有用と考えられた。

### A. 研究目的

平成 28 年度の本班会議において、我々は遺伝性小脳失調症の網羅的遺伝子解析として次世代シークエンサーを用いたエクソーム解析により遺伝性小脳失調症が疑われ SCA1, 2, 3, 6, 7, 8, 12, 31, DRPLA の原因となるリピート伸長異常と PRNP 遺伝子変異が陰性であった 34 例中 9 例 (26%) に遺伝性小脳失調症の既知原因遺伝子における変異を認めたことを報告し、遺伝性小脳失調症の診断におけるエクソーム解析を含めた網羅的遺伝子解析の必要性を報告した。我々はこの一年で遺伝性小脳失調症に対するエクソーム解析の解析を進めてきた。その結果について報告を行う。

### B. 研究方法

2004 年～2016 年に当施設に遺伝子検査依頼のあった遺伝性小脳失調症患者の症例を対象とし、SCA1, 2, 3, 6, 7, 8, 12, 31, DRPLA のリピート伸張異常がなく、プリオン遺伝子に異常を認めない 543 例の中から家族歴の有無や血族婚の有無より遺伝性小脳失調症の可能性が強く示唆される 55 症例を選出・対象とし次世代シークエンサー (Ion Proton) を用いたエクソーム解析を行った。

### C. 研究結果

昨年度の報告では *GRID2*, *PEX10*, *DNMT1*,

*ELOVL4* (*SCA34*), *KCND3* (*SCA22*), *PRKCG* (*SCA14*), *KIF1A*, *SPG21*, *AP5Z1* (*SPG48*) において既報告並びに新規変異を認めたことを報告した。今回は解析症例数を増やすことで新たに常染色体優性遺伝性小脳失調症では 2 家系に *KCNA1* 新規変異 (いずれも同一変異)、1 家系に *CACNA1A* の既報告の点変異、1 家系に *NOTCH3* の既報告変異、1 家系に *TMEM240* (*SCA21*) の新規変異を、1 家系に *CCDC88C* (*SCA40*) の新規変異、常染色体劣性遺伝子性小脳失調症 1 家系に *SPG7* のホモ接合性新規変異を認めた。

### D. 考察

エクソーム解析を行うことで遺伝性小脳失調症が強く疑われる 55 症例のうち 16 症例 (29.1%) において遺伝学的診断をつけることが可能であった。過去の報告における遺伝性小脳失調症のエクソーム解析を用いた診断率は 21%～41% であり、今回の結果と一致するものであり、前年度の報告 (26%) よりも若干の向上を認めた。また今回報告した原因遺伝子の中には *CACNA1A* の点変異や *KCNA1* などの Episodic ataxia の原因となる遺伝子が含まれていた。今回同定された *CACNA1A* の既報告変異では同変異にて Episodic ataxia, SCA, 家族性片頭痛片麻痺など複数の表現型をとることが報告されている変異であった。同様に *KCNA1* も Episodic ataxia 以

外に周期性のない小脳失調症の表現型が報告されており、解析をする上で周期性小脳失調症の遺伝子も検討する必要がある。また *TMEM240* と *CCDC88C* の変異による小脳失調症は渉猟しえた範囲では本邦初であり、世界的にも小脳失調症の原因としては極めて稀な遺伝子である。このような原因遺伝子を同定する上でもエクソーム解析は非常に有用な診断法である。

## E. 結論

小脳失調症の診断において遺伝子診断は重要であるものの、未診断の遺伝性小脳失調症が数多く存在している。特に成人発症の常染色体優性遺伝の場合はリピート伸長異常の検査が主になるが、伸長異常が確認されない場合エクソーム解析をはじめとした網羅的遺伝子診断の検討が必要である。

## [参考文献]

- 1) Alonso I, Barros J, Tuna A, et al. Phenotypes of spinocerebellar ataxia type 6 and familial hemiplegic migraine caused by a unique *CACNA1A* missense mutation in patients from a large family. *Arch Neurol* 2003;60:610-614.
- 2) Demos MK, Macri V, Farrell K, et al. A novel *KCNA1* mutation associated with global delay and persistent cerebellar dysfunction. *Movement Disord* 2009;24:778-782.
- 3) Delplanque J, Devos D, Huin V, et al. *TMEM240* mutations cause spinocerebellar ataxia 21 with mental retardation and severe cognitive impairment. *Brain* 2014;137:2657-2663.
- 4) Tsoi H, Yu AC, Chen ZS, et al. A novel missense mutation in *CCDC88C* activates the JNK pathway and causes a dominant form of spinocerebellar ataxia. *J Med genet* 2014;51:590-595.

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表 (2017/4/1~2018/3/31 発表)

- 1) Yujiro Higuchi, Ryuta Okunushi, Taichi Hara, Akihiro Hashiguchi, Junhui Yuan, Akiko Yoshimura, Kei Murayama, Akira Ohtake MD, Masahiro Ando, Yu

Hiramatsu, Satoshi Ishihara, Hajime Tanabe, Yuji Okamoto, Eiji Matsuura, MD, Takehiro Ueda, Tatsushi Toda, Sumimasa Yamashita, Kenichiro Yamada, Takashi Koide, Hiroaki Yaguchi, Jun Mitsui, Hiroyuki Ishiura, MD, Jun Yoshimura, Koichiro Doi, Shinichi Morishita, Ken Sato, Masanori Nakagawa, Masamitsu Yamaguchi, Shoji Tsuji, Hiroshi Takashima. Mutations in *COA7* cause spinocerebellar ataxia with axonal neuropathy. *Brain* (in press)

- 2) Tanabe H, Higuchi Y, Yuan JH, Hashiguchi A, Yoshimura A, Ishihara S, Nozuma S, Okamoto Y, Matsuura E, Ishiura H, Mitsui J, Takashima R, Kokubun N, Maeda K, Asano Y, Sunami Y, Kono Y, Ishigaki Y, Yanamoto S, Fukae J, Kida H, Morita M, Tsuji S, Takashima H. Clinical and genetic features of Charcot-Marie-Tooth disease 2F and hereditary motor neuropathy 2B in Japan. *J Peripher Nerv Syst*. 2018 Jan 30.
- 3) Yuan JH, Hashiguchi A, Okamoto Y, Yoshimura A, Ando M, Shiomi K, Saito K, Takahashi M, Ichinose K, Ohmichi T, Ichikawa K, Tadashi A, Takigawa H, Shibayama H, Takashima H. Clinical and mutational spectrum of Japanese patients with recessive variants in *SH3TC2*. *J Hum Genet*. 2018 Mar;63(3):281-287.
- 4) Minami K, Takahashi S, Nihei Y, Oki K, Suzuki S, Ito D, Takashima H, Suzuki N. The First Report of a Japanese Case of Seipinopathy with a *BSCL2* N88S Mutation. *Intern Med*. 2018 Feb 15;57(4):613-615.
- 5) Hikiami R, Yamashita H, Koita N, Jingami N, Sawamoto N, Furukawa K, Kawai H, Terashima T, Oka N, Hashiguchi A, Takashima H, Urushitani M, Takahashi R. Charcot-Marie-Tooth disease type 2A with an autosomal-recessive inheritance: the first report of an adult-onset disease. *J Hum Genet*. 2018 Jan;63(1):89-92.
- 6) Kondo D, Shinoda K, Yamashita KI, Yamasaki R, Hashiguchi A, Takashima H, Kira JI. A novel mutation in *FGD4* causes Charcot-Marie-Tooth disease type 4H with cranial nerve involvement. *Neuromuscul Disord*. 2017 Oct;27(10):959-961.

- 7) Ando M, Hashiguchi A, Okamoto Y, Yoshimura A, Hiramatsu Y, Yuan J, Higuchi Y, Mitsui J, Ishiura H, Umemura A, Maruyama K, Matsushige T, Morishita S, Nakagawa M, Tsuji S, Takashima H. Clinical and genetic diversities of Charcot-Marie-Tooth disease with MFN2 mutations in a large case study. J Peripher Nerv Syst. 2017Sep;22(3):191-199.
- 8) Yuan JH, Hashiguchi A, Yoshimura A, Yaguchi H, Tsuzaki K, Ikeda A, Wada-Isoe K, Ando M, Nakamura T, Higuchi Y, Hiramatsu Y, Okamoto Y, Takashima H. Clinical diversity caused by novel IGHMBP2 variants. J Hum Genet. 2017 Jun;62(6):599-604.
- 9) Motokura E, Yamashita T, Takahashi Y, Tsunoda K, Sato K, Takemoto M, Hishikawa N, Ohta Y, Hashiguchi A, Takashima H, Abe K. An AOA2 patient with a novel compound heterozygous SETX frame shift mutations. J Neurol Sci. 2017 Jan 15;372:294-296.

#### H.知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

##### 1.特許取得

遺伝性疾患の検出方法 (特願 2014-093044)

##### 2.実用新案登録

なし

##### 3.その他

なし