

## 新しい脊髄小脳失調症に関する臨床像について：臨床的・分子遺伝学的研究

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

研究協力者 1) 尾崎 心, 1) 東 美和, 1) 安斉綾香, 1) 3) 山形直毅, 1) 3) 関口輝彦, 3) 田中宏明,  
1) 石黒太郎, 1) 2) 水澤英洋, 1) 横田隆徳  
1) 東京医科歯科大学大学院脳神経病態学分野(神経内科) 2) 国立精神・神経医療  
研究センター、3) 横浜市立みなと赤十字病院神経内科

### 研究要旨

常染色体優性遺伝性脊髄小脳変性症は、運動失調症患者の原因の大きな割合を占め、人種によって疾患頻度も異なることが知られている。我が国においてはその約半数が脊髄小脳失調症 6 型(SCA6)、同 3 型(マシャド・ジョセフ病) 同 3 1 型などで占められるが、約半数程度は未だ原因が不明と言われている。本研究では近年原因が判明し、臨床像などが診療ガイドラインに含まれていない新しい病型について、臨床的、分子遺伝学的に解析した。その結果、SCA34 と CANVAS においてそれぞれ明確な臨床像を呈し、診療に役立つ特徴を規定することができた。この成果は運動失調症の疫学・頻度解明、診断精度向上、今後の自然歴確立とともに運動失調症全体の把握にも有用と考えられる。

### A. 研究目的

常染色体優性遺伝性脊髄小脳変性症は、運動失調症患者の原因の大きな割合を占め、人種によって疾患頻度も異なることが知られている。我が国においてはその約半数が脊髄小脳失調症 6 型(SCA6)、同 3 型(マシャド・ジョセフ病) 同 3 1 型などで占められるが、約半数程度は未だ原因が不明と言われている。本邦における運動失調症全体に対する診療レベルを向上させるためには、正確な臨床像を明らかにし診療ガイドラインに分かり易く盛り込むことが必須である。

本研究では近年原因が判明し、臨床像などが診療ガイドラインに含まれていない新しい病型について、臨床的、分子遺伝学的に解析した。

脊髄小脳失調症 34 型(SCA34)は、脂肪酸伸長酵素 ELOVL4 のミスセンス変異による優性遺伝性の神経変性疾患である。別の脂肪酸伸長酵素 ELOVL5 のミスセンス変異による SCA38 も欧州で報告されている。SCA34 は本邦で 2 家系、カナダ(仏系)1 家系、(孤発例)2 例(英系加入、南米人)の報告がある、合計 4 つのミスセンス変異が知られている。これまで遺伝疫学的な報告が

されておらず、疾患頻度や mutation spectrum の点について未知な部分が多い。

一方、CANVAS (Cerebellar Ataxia with Neuropathy and Vestibular Areflexia Syndrome)は小脳性運動失調、感覚神経障害、両側前庭機能障害を三徴とする症候群で、2011年に Szmulewicz らによって疾患の提唱がされて以降、臨床的概念は確立されてきた。2019年4月に Cortese らによって RFC1 遺伝子のイントロン2に存在する AAGGG repeat の異常伸長が存在する2本のアレルが原因であると報告された。また、同遺伝子異常が late onset cerebellar ataxia(LOCA)の22%にも存在することも報告され、その表現型や病態については未知な部分が多い。CANVAS は白人での頻度が高く、日本では臨床的な CANVAS が3例報告されるにとどまっております。遺伝学的な検討は行われていない。

本研究では本邦において SCA34 と CANVAS について、それぞれの頻度を分子遺伝学的検査によって調査し、陽性例の解析から両疾患の臨床像を明確にすることを目的とした。

## B. 研究方法

150例の未同定 SCA 発端者について、*ELOVL4* の変異スクリーニングを行った。サンガー法にて coding 領域のシーケンスを行なった。また CANVAS については固有感覚障害のある脊髄小脳変性症を対象に病歴から疑い例を発掘し、遺伝子検索は AAGGG repeat を挟む PCR と repeat-primed PCR の両方を実施した。

### (倫理面への配慮)

本研究は東京医科歯科大学倫理委員会の承認を経て行われた。

## C. 研究結果

SCA34 に関しては、1例において *ELOVL4* に英系加入一例に報告されていたミスセンス変異 (c.698C>T, p.T233M)をヘテロ接合性に認めた。従って、疾患の頻度は、頻度の多い SCA を除外した集団の中でも 0.67%と非常に低いことが分かった。これらの症例について、神経症候を整理すると、歩行失調で発症し、進行は比較的緩徐で、眼球運動において垂直方向の運動制限があること、下肢腱反射亢進・病的反射陽性、痙縮、頭部 MRI で橋底部の十字サインが高頻度で認められることが判明した。紅斑角化症は低頻度であったが、陽性例は SCA34 に極めて特徴的であると考えられた。

一方 CANVAS については、1例のみ固有感覚障害を伴った運動失調症を見出した。この例は故発令で、通常の遺伝性脊髄小脳変性症の基準は満たさないことに注意を要した。症例は58歳で歩行失調をもって発症し、10年で杖歩行と緩徐に進行した。神経学的には、注視方向性眼振と軽度の運動失調、深部感覚優位の感覚低下、Head impulse test での catch up saccade(CUS)を認めた。頭部 MRI では軽度の小脳萎縮(小脳虫部背側, a, b と外側半球 crus )を認め、後根神経節障害として矛盾しない感覚神経障害、caloric test 無反応を認めた。以上より小脳、感覚、前庭の3系統障害があり、臨床的に CANVAS と考えた。遺伝子レベルでも repeat-primed PCR にて CANVAS 患者と同様の RFC1 のイントロン2の AAGGG repeat の異常伸長を確認した。

## D. 考察

SCA34, CANVAS とともに頻度は低い特徴的な臨床像を呈しており、臨床診断が非常に重要であることが分かった。この点で、今回の解析で重要と考えられたポイントを診療ガイドラインに盛り込

むことで、遺伝子検査を経て診断に至ることが可能であると考えられた。

## E. 結論

新しい2つ運動失調症について、疾患頻度、臨床像の解明を行った。

### [参考文献]

1) Nakamura H, Kimura E, Mori-Yoshimura M, Komaki H, Matsuda Y, Goto K, et al. Characteristics of Japanese Duchenne and Becker muscular dystrophy patients in a novel Japanese national registry of muscular dystrophy (Remudy). *Orphanet journal of rare diseases*. 2013;8:60.

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1.論文発表

- 1) Higashi M, Ozaki K, Hattori T, Ishii T, Soga K, Sato N, Tomita M, Mizusawa H, Ishikawa K, Yokota T. A diagnostic decision tree for adult cerebellar ataxia based on pontine magnetic resonance imaging. *J Neurol Sci*. 2018 Apr 15;387:187-195.
- 2) Honda T, Nagao S, Hashimoto Y, Ishikawa K, Yokota T, Mizusawa H, Ito M. Tandem internal models execute motor learning in the cerebellum. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018 Jul 10;115(28):7428-7433.
- 3) 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 Jun 1;57(11):1651-1654.
- 4) *Neurotherapeutics*. Oct;16(4):1106-1114. doi: 10.1007/s13311-019-00804-6. Molecular mechanisms and future therapeutics for spinocerebellar ataxia type 31 (SCA31). 2019. Ishikawa K\*, Nagai Y.
- 5) *Front. Neurol.*, 14 November 2019. Impaired adaptive motor learning is correlated with cerebellar hemispheric gray matter atrophy in spinocerebellar

ataxia patients: a voxel-based morphometry study. Bando K, Honda T, Ishikawa K, Takahashi Y, Mizusawa H, Hanakawa T.

- 6) *Neurobiol Dis*. 2019 Jun 20;130:104516. doi: 10.1016/j.nbd.2019.104516. [Epub ahead of print]. Ataxic phenotype with altered Cav3.1 channel property in a mouse model for spinocerebellar ataxia 42. Hashiguchi S, Doi H, Kunii M, Nakamura Y, Shimuta M, Suzuki E, Koyano S, Okubo M, Kishida H, Shiina M, Ogata K, Hirashima F, Inoue Y, Kubota S, Hayashi N, Nakamura H, Takahashi K, Katsumoto A, Tada M, Tanaka K, Sasaoka T, Miyatake S, Miyake N, Saito H, Sato N, Ozaki K, Ohta K, Yokota T, Mizusawa H, Mitsui J, Ishiura H, Yoshimura J, Morishita S, Tsuji S, Takeuchi H, Ishikawa K, Matsumoto N, Ishikawa T, Tanaka F.
- 7) *Parkinsonism Relat Disord*. 2019 Aug; 65:238-242. doi: 10.1016/j.parkreldis.2019.05.019. Prevalence and clinico-radiological features of spinocerebellar ataxia type 34 in a Japanese ataxia cohort. Epub 2019 May 13. Ozaki K, Ansai A, Nobuhara K, Araki T, Kubodera T, Ishii T, Higashi M, Sato N, Soga K, Mizusawa H, Ishikawa K\*, Yokota T.
- 8) *Eur Neurol*. 2019;81(1-2):13-18. doi: 10.1159/000499909. Cross-Sectional Area Analysis of the Head of the Caudate Nucleus in Huntington's Disease. Epub 2019 Apr 23. Furukawa F, Ishikawa K, Yokota T, Sanjo N.
- 9) *Am J Hum Genet*. 2019 May 2;104(5):925-935. doi: 10.1016/j.ajhg.2019.03.004. Biallelic CSF1R Mutations Cause Skeletal Dysplasia of Dysosteosclerosis-Pyle Disease Spectrum and Degenerative Encephalopathy with Brain Malformation. Epub 2019 Apr 11. Guo L, Bertola DR, Takanohashi A, Saito A, Segawa Y, Yokota T, Ishibashi S, Nishida Y, Yamamoto GL, Franco JFDS, Honjo RS, Kim CA, Musso CM, Timmons M, Pizzino A, Taft RJ, Lajoie B, Knight MA, Fischbeck KH, Singleton AB, Ferreira CR, Wang Z, Yan L, Garbern JY,

Simsek-Kiper PO, Ohashi H, Robey PG, Boyde A, Matsumoto N, Miyake N, Spranger J, Schiffmann R, Vanderver A, Nishimura G, Passos-Bueno MRDS, Simons C, Ishikawa K, Ikegawa S.

## 2.学会発表

発表者名.題名.学会名.発表地,発表日.

Kinya Ishikawa. Pathogenesis and future therapy of spinocerebellar ataxia type 31 (SCA31), The 9<sup>th</sup> International Symposium of the Society for Research on the Cerebellum and Ataxias. National Taiwan University Hospital (NTUH) InternationalConvention Center (台北市), 2018.5.18-20.

## H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

### 1.特許取得

S C A 3 1 の治療剤 . 特願 2014-244350  
( P2014-244350 ) 出願年月日 平成 26 年  
( 2014 年 ) 12 月 2 日、特許登録日 平成 30 年  
( 2018 年 ) 11 月 16 日 . 特許第 6432023 号 . 特  
許権者 国立大学法人 東京医科歯科大学、国立  
大学法人 大阪大学 . 発明者石川欽也、水澤英  
洋、永井義隆、石黒太郎、佐藤望、和田圭司 .

