

SCA34の遺伝疫学的調査

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 ○尾崎心¹⁾, 安斉綾香¹⁾, 水澤英洋^{1,2)}, 横田隆徳¹⁾

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

研究要旨

脂肪酸伸長酵素 ELOVL4 のミスセンス変異による脊髄小脳失調症 34 型 (SCA34) は常染色体優性遺伝性の神経変性疾患である。これまで数種類のミスセンス変異がカナダ、日本、南米人で認められているが、多数例における疾患頻度や変異のスペクトラムは報告されていない。本研究では日本人の未同定 (頻度の高い SCA1,2,3/MJD, 6, 31, DRPLA が遺伝子検査で陰性) SCA 患者 150 例で ELOVL4 の変異スクリーニングを行なった。うち 1 例で、変異を認め、新たな本邦における SCA34 症例と考えられた。臨床的には小脳失調に加え錐体路徴候・パーキンソニズム等を呈し、脳 MRI 画像では橋底部・小脳の萎縮と橋十字サインを認めた。本研究は SCA34 の疾患頻度や症状・画像所見のスペクトラムを考えるうえで重要な成果であり、当該症例のような、脳 MRI で橋・小脳萎縮および十字サインを有する患者を診断する際には鑑別上考慮に入れるべきと考えられた。

A. 研究目的

脊髄小脳失調症 34 型 (spinocerebellar ataxia type 34;以下 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。

本研究では本邦において SCA34 の頻度を調査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。

(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

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、神経症候をまとめた表を提示する。

表 1

	発端者 58 歳男性	父親 85 歳男性
発症年齢	39 歳	60 歳代
主訴	歩行失調	歩行失調
進行程度	発症 14 年で杖歩行 発症 18 年で歩行器使用	発症 20 年程度で、軽～中等量の介助で歩行
神経学的所見	眼球上転制限 水平方向注視眼振 構音障害 四肢体幹失調 (下肢優位) 下肢腱反射亢進・病的反射陽性 下肢痙性 下肢遠位での振動覚低下 膀胱直腸障害はなく、シェロング陰性	認知機能低下 (記銘力低下・易怒性) 上転優位の垂直方向眼球運動制限 水平方向注視眼振 構音障害 四肢体幹失調 (下肢優位) 下肢腱反射亢進・病的反射陽性 下肢痙性 下肢遠位での振動覚低下

		尿失禁あり。シェロング陰性
MRI	橋小脳萎縮・橋十字サイン	大脳・橋小脳萎縮・橋十字サイン
皮膚病変	内果後方などに 紅斑角皮症	明らかには認めず

太字は重要な共通症候。

以上の比較から、今回の 1 家系 2 症例は、歩行失調で発症し、進行は比較的緩徐で、神経学的には、垂直方向を中心にした眼球運動制限、腱反射亢進・下肢痙縮、頭部 MRI での橋底部の十字サイン、脳幹萎縮が共通することが分かった。これらの臨床的特徴は、これまで報告された SCA 34 の家系の臨床徴候と複数の点で共通する所見であり、遺伝子レベルでも神経徴候の点からも今回の家系は SCA 34 であると考えられた。

D. 考察

SCA34 の頻度は非常に低いが、今回の研究により新たに本邦で SCA34 の 1 家系を同定したことから、今後も留意する必要がある病型であると考えられた。

これまで報告された SCA34 の 4 つの変異のうち、3 つでは脳幹・小脳萎縮に加えて橋十字サインといった MSA-c にも似た画像的特徴もあることが分かる。したがって、臨床家は、家族歴があり進行が非常に緩徐で MSA-c に似た画像所見がある多系統障害型の SCA や、小脳失調 + 皮膚病変 (紅斑角皮症) を認める場合においては本疾患を念頭に置くべきであると考えられた。

E. 結論

SCA34 は本邦に頻度は低いものの患者・家系

が存在する。頭部MRIで橋底部の十字サインや萎縮が見られた場合は特に本疾患を疑う必要がある。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1.論文発表

- 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.

2.学会発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

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 .

2.実用新案登録

該当なし

3.その他

特になし