

学位論文題名

A Novel Locus for Dominant Cerebellar Ataxia (SCA14)  
Maps to a 10.2-cM Interval Flanked by D19S206 and  
D19S605 on Chromosome 19q13.4-qter

【第19番染色体長腕上 D19S206 から D19S605 の間10.2cM の範囲に  
位置する新たな優性遺伝性小脳失調症 (SCA14)】

学位論文内容の要旨

背景と目的

我が国では、運動失調症の約40%前後は遺伝性疾患と推定されている。その大部分は優性遺伝性で、劣性遺伝性疾患の占める頻度は低い。優性遺伝性運動失調症の中では、小脳皮質萎縮症、ジョセフ病、歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症 (DRPLA) の頻度が高い。

小脳皮質萎縮症は、成年期に発病し、緩徐に進行する小脳症状を主とする疾患で、その過半数は spinocerebellar ataxia type 6 (SCA6) であろうと推定されている。しかし、残りの疾患群では遺伝子座および遺伝子異常について不明のものがほとんどである。我々は、遺伝学的に既知の運動失調症とは異なった優性遺伝性小脳皮質萎縮症の1家系について臨床的及び遺伝学的検討を行ったので報告する。

対象と方法

4世代、12名の発症者をみた1家系について検討した。そのうちの19人(発症者11人を含む)について、同意を得た上で診察と採血を行った。遺伝子異常が判明している SCA1、SCA2、MJD、SCA6、SCA7、SCA8、DRPLA については、発端者の遺伝子分析により鑑別した。また、遺伝子座のみ決定されている SCA4、SCA5、SCA10、SCA11、SCA12 については連鎖解析により鑑別した。ついで、本家系の疾患遺伝子座を決定する目的で、全ての常染色体を網羅するように設定された約400個のマイクロサテライトについて多型分析を行い、疾患遺伝子との連鎖解析を行った。

結果

本家系の発症年齢は、12~40歳 (27.3±12.5歳) と幅広い年齢での発症を認めた。39歳以上で発症した場合は小脳症状のみであった。対して、27歳以下で発症した若年発症者では、発作性に出現する体幹振戦を呈することが特徴であり、これが小脳性運動失調に先立って初発症状となった若年発症例も認められた。全例において中核症状は緩徐進行性の小脳性運動失調であり、痙攣、痴呆、感覚障害、錐体外路症状などの合併は認めなかった。進行例の画像診断でも小脳萎縮のみで脳幹や大脳に変化は認めなかった。

遺伝子解析及び連鎖解析では、既知の疾患のいずれとも異なることが確認された。連鎖解析では唯一 19q13.4 - qter で有意なロッド値を検出した。特に D19S206 - D19S605 までの 10.2 cM の領域で年齢依存性浸透率で補正した多点連鎖解析の最大ロッド値 (Zmax) が 4.08 を示し、起因遺伝子がこの区間に存在していることが示唆された。この遺伝子座は慣例に従い HUGO により SCA14 として登録された。

# 学位論文審査の要旨

主 査 教 授 吉 木 敬

副 査 教 授 小 林 邦 彦

副 査 教 授 田 代 邦 雄

学 位 論 文 題 名

## A Novel Locus for Dominant Cerebellar Ataxia (SCA14) Maps to a 10.2-cM Interval Flanked by D19S206 and D19S605 on Chromosome 19q13.4-qter

【第19番染色体長腕上 D19S206 から D19S605 の間10.2cM の範囲に  
位置する新たな優性遺伝性小脳失調症 (SCA14)】

日本における脊髄小脳変性症の約 40%前後は遺伝性疾患と推定されている。その大部分は優性遺伝性で、劣性遺伝性疾患の占める頻度は低い。優性遺伝性運動失調症中でも約半数を占める小脳皮質萎縮症は、成年期に発病し、緩徐に進行する小脳症状を主とする疾患で、その過半数は spinocerebellar ataxia type 6 (SCA6) であろうと推定されている。しかし、残りの疾患群では遺伝子座および遺伝子異常について不明のものがほとんどである。本研究では、遺伝学的に既知の運動失調症とは異なった、4 世代、12 名の発症者をみた優性遺伝性小脳皮質萎縮症の 1 家系について臨床的及び遺伝学的検討を行った。発症年齢は 12～40 歳 ( $27.3 \pm 12.5$  歳) と幅広い年齢での発症を認め、表現促進現象も疑われた。39 歳以上で発症した場合は小脳症状のみであったが、27 歳以下で発症した若年発症者では、発作性に出現する体幹振戦を呈することが特徴だった。全例において中核症状は緩徐進行性の小脳性運動失調であり、痙攣、痴呆、感覚障害、錐体外路症状などの合併は認めなかった。進行例の画像診断でも小脳萎縮のみで脳幹や大脳に変化は認めなかった。遺伝子解析及び連鎖解析では、既知の疾患のいずれとも異なることが確認された。さらに、第 19 番染色体長腕の D19S206 - D19S605 までの 10.2 cM の領域で年齢依存性浸透率で補正した多点連鎖解析の最大ロッド値 ( $Z_{max}$ ) が 4.08 を示し、本家系の起因遺伝子がこの区間に存在していることが示唆され、SCA14 として登録された。

公開発表にあたって、副査の小林教授から脊髄小脳変性症の中でも様々な遺伝子異常が発見されていて、他にも代謝性疾患等原因が異なるのに小脳が共通に障害される機序についての質問があった。申請者は、栄養障害や低酸素などの外因で小脳は障害されやすく、中枢神経系の中でも脆弱性が高いのではないかと考えると回答した。次に、第 19 番染色体

長腕にある AAVS1(アデノウイルス挿入サイト)と本家系の関係についての質問があった。申請者は、同部位の遺伝子配列を検討したが、本家系との関連は認められなかったと回答した。次いで、主査の吉木教授から triplet repeat 病の発症機序についての質問があった。申請者は、神経細胞のアポトーシス誘導が主体であると回答した。また、本研究は1家系の報告であり、ロッド値が 3.5 未満の場合の有意性についての質問があった。申請者は、本家系の候補領域でのロッド値は 2点連鎖で 3.51、多点連鎖で 4.08 となっており、有意性に問題はないと回答した。次に、第二世代で二種類の交差が認められる点についての質問があった。申請者は、あり得る現象ではないかと考えると回答した。最後に、原因遺伝子単離の試みについての質問があった。申請者は、ヒトゲノム計画の成果として公開されている配列データから triplet repeat を検索するのと脳に発現する EST のデータから検索を行っている」と回答した。次いで、副査の田代教授から、発作性症状の発症機序についての質問があった。申請者は、カルシウムチャンネルの異常が原因の SCA6 や反復発作性失調症などで発作性症状がみられることから、本家系の原因も何らかのチャンネルが関与しているのではないかと推定していると回答した。次に、今後の遺伝子単離の展望についての質問があった。申請者は、第 19 番染色体長腕に知られているポタシウムチャンネルやソジウムチャンネルを検索したが、現時点では、まだ原因遺伝子の発見に至っていないと回答した。最後に、会場の長嶋教授から、オリーブ核、小脳半球等、本家系の病変の主座についての質問があった。申請者は、小脳虫部が主体で半球も萎縮しているが、オリーブ核は保たれていると回答した。また、現在検索中の triplet repeat を含む遺伝子の状況についての質問があった。申請者は、200 余りの cag repeat を検索したが、まだ、本家系において異常伸張は認めていないと回答した。

本研究は、SCA14 として HUGO に登録された新たな優性遺伝性小脳皮質萎縮症を発見し、脊髄小脳変性症の診断や遺伝相談に有用なだけでなく、病因の解明にも重要な研究であり、今後、原因遺伝子の発見と解明が期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、申請者が博士(医学)の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。