

総 説

脊髄小脳変性症の遺伝子異常

和 泉 唯 信

徳島大学大学院ヘルスパイオサイエンス研究部感知情報医学講座神経情報医学分野

(平成17年3月31日受付)

(平成17年4月8日受理)

はじめに

脊髄小脳変性症 (spinocerebellar degeneration: SCD) は小脳性または脊髄性の運動失調を中核症状とし、それ以外の多彩な症状を呈する神経変性疾患である。臨床症状と遺伝性の有無で臨床病型を鑑別していく。近年、遺伝性 SCD の原因遺伝子が続々と同定され臨床診断がより確実なものになってきた。

1. SCD の臨床像

SCD は小脳性または脊髄性の運動失調を中核症状とする。日本人の SCD 患者では小脳性運動失調を示すものがほとんどである。欧米に多い病型である Friedreich 失調症は脊髄性運動失調を認める。運動失調以外の症状としては、錐体外路症状、自律神経症状、錐体路症状、精神症状、不随意運動、その他、が挙げられる。遺伝形式としては常染色体性優性遺伝と常染色体性劣性遺伝がほとんどである。日本では常染色体性優性遺伝を示す病型が多いが、Friedreich 失調症は常染色体性劣性遺伝形式である。臨床症状の組み合わせと遺伝性の有無で臨床病型を鑑別していく。臨床症状は多岐にわたるので、運動失調のみと運動失調 + α でわけるのが実際上便利である (図 1)。

遺伝歴なし 小脳症状のみ	遺伝歴なし 小脳症状 + α
遺伝歴あり 小脳症状のみ	遺伝歴あり 小脳症状 + α

図 1 脊髄小脳変性症 (SCD) の臨床病型

日本ではこのカテゴリーで示せば、 α は皮質小脳萎縮症が多い。 β , γ はそれぞれ多系統萎縮症, SCA6, SCA3が多い。

2. SCD の原因遺伝子

遺伝性 SCD は SCA (spinocerebellar ataxia) 1, 2, 3, などと表記される。原因遺伝子座が判明した順に番号がつけられている。現在 SCA26まで判明している。このうち、SCA3は Machado-Joseph 病という病名もある。また、日本に多い病型である歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症 (dentatorubral-pallidoluysian atrophy: DRPLA) や上述の Friedreich 失調症などには SCA 番号はない。以下に原因遺伝子が同定されている遺伝性 SCD の主なものについて述べる。

A) CAG リピートの異常伸長によるもの (ポリグルタミン病)

SCA1 (第6染色体短腕), SCA2 (第12染色体長腕), SCA3 (第14染色体長腕), SCA7 (第3染色体短腕), SCA12 (第5染色体長腕), SCA17 (第6染色体長腕), DRPLA (第12染色体短腕) など多くの病型がこの形式を示す。それぞれ遺伝子座は異なるにせよ CAG リピートの異常伸長によって発症する。世代を経るごとに若年化し重症化する表現促進現象 (anticipation) がみられるが、異常伸長した CAG リピート数が大きいほど若年化し重症化する傾向にある。異常伸長した CAG リピートは不安定で遺伝する過程で増減する。なお、異常伸長した CAG リピート数の疾患域は病型によって異なる (例えば、SCA1は40以上, SCA2は34以上, SCA3は56以上)。これらの CAG リピートはグルタミンの連なったポリグルタミン鎖に翻訳され、神経病理学的には神経細胞の核内に異常伸長したポリグルタミン鎖を含む原因蛋白からなりユビキチン化された封入体が存在する。

B) CAG リピートの異常伸長によるもの (SCA6)

SCA6は第19染色体短腕に存在する Ca チャネル遺伝子 (CACNA1A) の C 末近くの CAG リピートの異常伸長によって発症する。CAG リピート数が20以上で発症し上

記 A) 群と比べてその疾患域が小さいのと Ca チャネルの機能異常で発症すると考えられているのが特徴である。また, CAG リピート数が大きいほど若年化し重症化する傾向は A) 群ほどはつきりしない。なお, *CACNA1A* の点変異や欠失によって家族性片麻痺性片頭痛や反復発作性失調症 2 型が生じるが, いずれも小脳障害を伴う。

C) 常染色体性優性遺伝形式で CAG リピートの異常伸長が原因でないもの

SCA8 の遺伝子は第 13 染色体長腕に存在する。筋強直性ジストロフィーと同様に非翻訳領域での CTA/CTG リピート (主には CTG リピート) の異常伸長によって発症する。しかし, このリピート伸長は健常者およびその他の疾患 (家族性本態性振戦, パーキンソン病, 境界型人格障害, うつ病など) でも認められその病的意義に疑問が呈された。われわれは日本人の SCD 患者, パーキンソン病患者, アルツハイマー病患者, および健常者において SCA8 CTA/CTG リピートを測定した。その結果, SCA8 CTA/CTG リピートの異常伸長が SCD 患者で有意に多いことを示し, その病的意義として以下の可能性を示した¹⁾。1) 85 CTA/CTG 399 の範囲の伸長が病的意義をもつ。CTA/CTG > 400 のような極めて大きい伸長の場合は Fragile X 症候群と同様に発症しない。2) おそらくカルシウムチャンネルに影響して SCD を発症させる。3) 別の遺伝性 SCD である SCA6 患者でも伸長してその臨床症状を重症化させる。SCA8 の臨床型は, 精神発達遅滞を伴う若年発症型と SCA6 に臨床像が類似している成人発症型に大別される。成人発症型でもうつ病や認知症などを伴うことがある。

SCA10 は, その他の SCA の多くがトリプレットリピートの異常伸長が原因であるのに, 第 22 染色体長腕にある原因遺伝子での ATTCT 繰り返し配列の異常伸長が原因となる。

SCA14 はリピートの異常伸長が原因ではなく, 第 19 染色体長腕にある protein kinase C gamma 遺伝子の点変異で発症する。

D) 常染色体性劣性遺伝形式のもの

フリードライヒ失調症は第 9 染色体長腕に存在する原因遺伝子内の GAA リピートの異常伸長によって発症する劣性遺伝疾患である。現在までのところ, わが国ではフリードライヒ失調症と臨床診断された患者でこの GAA リピートの異常伸長を認めた報告例は存在しない。

フリードライヒ失調症の variant である低アルブミン血症と眼球運動失行を伴う早発性失調症およびビタミン E

単独欠乏性失調症は, それぞれ第 9 染色体短腕にある HIT superfamily gene および第 8 染色体長腕に存在する α トコフェロール転移蛋白遺伝子の変異により発症する。これら 2 型は日本人でも認められる。

3. 日本および徳島での病型

われわれは, 日本において SCD の疫学調査を行い報告した²⁾。日本で最も多い遺伝性 SCD は SCA3 で SCA6 がこれに次ぐ。図 1 のカテゴリーで示せば, ①では皮質小脳萎縮症が多い。以下, ②, ③ではそれぞれ多系統萎縮症 (そのうちオリブ橋小脳萎縮症), SCA6, SCA3 が多い。SCD 病型の分布は地域的な偏りが見られる (図 2)。

また, 徳島大学病院神経内科に 2000 年 12 月から 2004 年 12 月までに外来受診した SCD 患者 65 名に対しても病型分類を行った。結果は, 遺伝性 21 名で非遺伝性 44 名であった。遺伝性では SCA6 (9 名: 7 名が徳島県出身), SCA3 (5 名: 3 名が徳島県出身), DRPLA (4 名: 3 名が徳島県出身) が多く, 既知の遺伝子異常を認めないものが 2 家系 3 名存在した。非遺伝性では多系統萎縮症が大半であった。

4. SCD 遺伝子診断における注意

上記のように遺伝性 SCD の原因遺伝子が続々と解明されるのに伴い確定診断を遺伝子診断によってなされるケースが多くなっている。しかし, その全部をスクリーニング的に遺伝子診断するのは医療経済上非効率的である。当然のことながら臨床症状から病型の見当をつけ予測されるタイプの遺伝子診断を行う。そのためには症状および画像所見の中で特徴的な部分に注目することが参考になる (例えば, DRPLA のミオクローヌステんかんや MRI におけるびまん性白質病変³⁾)。

遺伝子診断の結果と臨床症状が著しく異なる時はその遺伝子診断の結果を再考する必要がある。SCA1 の CAG リピートは正常域では CAT の介在が存在し, 逆に疾患域まで伸長した場合には CAT の介在が存在せず純粋な CAG リピートになる。通常の遺伝子診断は PCR 法で行い, 結果は CAG/CAT リピート数の総和で表現されている。CAG/CAT リピート数の総和が疾患域に達している場合は CAT の介在なしの純粋な CAG リピートであることを前提にしている場合が多いので注意を要する。

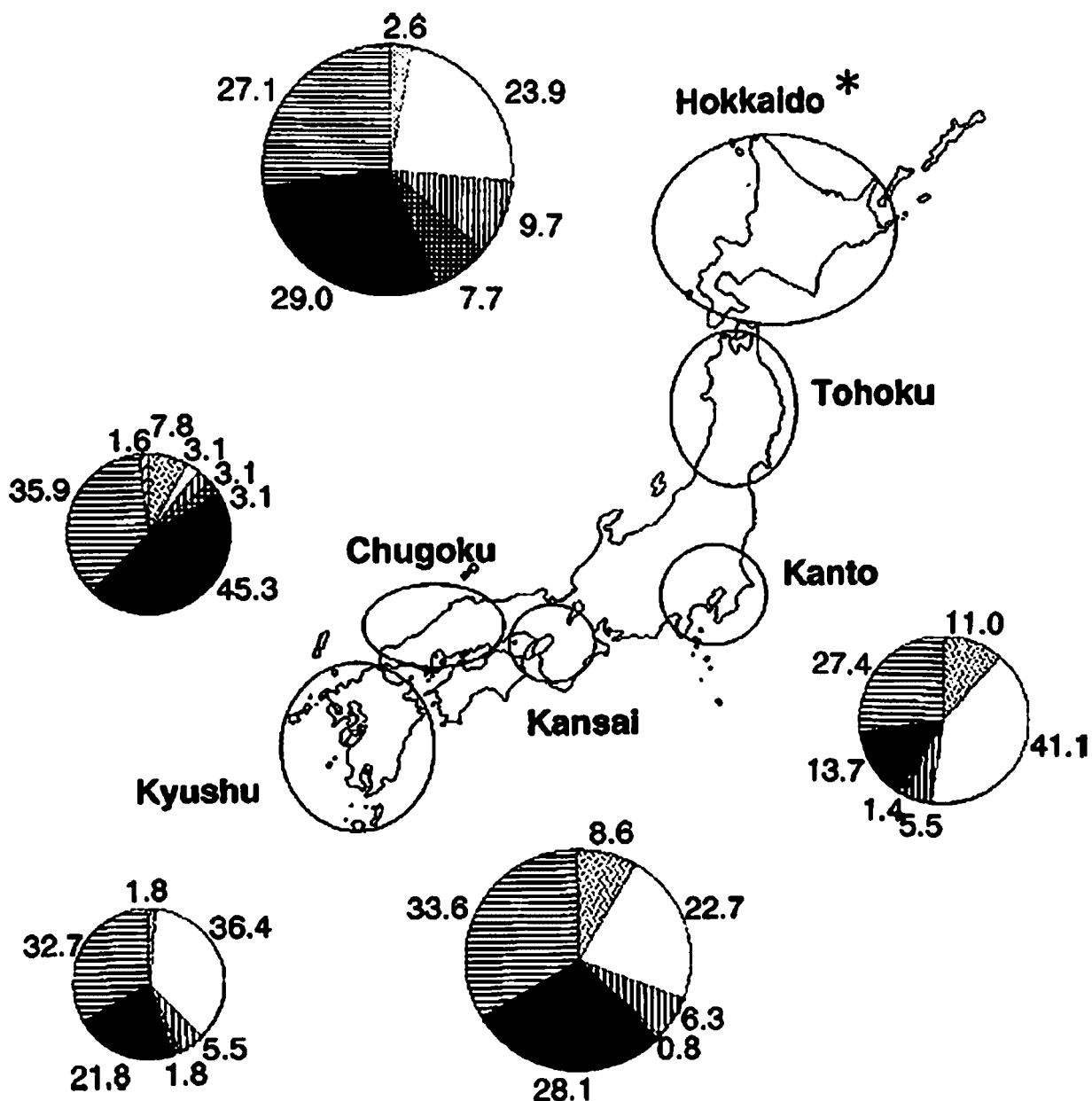


図2 脊髄小脳変性症の病型の地域差(文献2)より引用)

SCA1は縦線, SCA2は縞模様, SCA6は黒塗り, SCA17は斜線, SCA3は白塗り, DRPLAは点線, 上記以外の病型は横線で示す。数字は各型の占有率(%)を示す。但し, 文献2)は東北地方のデータはない。

実際、疾患域まで異常伸長した CAG リピートにおいても CAT の存在が存在することもある。その場合はその CAG/CAT リピートが病的意義をもつと考えられる場合⁴⁾と、病的意義なしと考えられる場合⁵⁾が報告されている。このような場合には、患者ごとに CAG/CAT リピートと臨床症状を吟味し病的意義を推定しなければならない。

5. おわりに

1990年代は続々と SCD の原因遺伝子が判明しその病態がかなり明らかになり診断もより確実なものになった。21世紀になってから CAG リピート病の動物モデルに対する有効な治療法が報告され始め、今後はさらに臨床応用が期待されている。

文 献

- 1) Izumi, Y., Maruyama, H., Oda, M., Morino, H., *et al.* : *SCA8* repeat expansion : large CTA/CTG repeat alleles are more common in ataxic patients, including those with SCA6. *Am. J. Hum. Genet.*, 72 : 704-709, 2003
- 2) Maruyama, H., Izumi, Y., Morino, H., Oda, M., *et al.* : Difference in disease-free survival curve and regional distribution according to subtype of spinocerebellar ataxia : a study of 1286 Japanese patients. *American Journal of Medical Genetics (Neuropsychiatric Genetics)* 114 : 578-583, 2002
- 3) 和泉唯信, 梶龍兒, 原田雅史, 西中和人 他 : 意識消失を繰り返しびまん性の白質病変を認める初老男性 . *脳神経外科速報*, 14 : 435-437, 2004
- 4) Matsuyama, Z., Izumi, Y., Kameyama, M., Kawakami, H., *et al.* : The effect of CAG trinucleotide interruptions on the age at onset of spinocerebellar ataxia type 1. *J. Med. Genet.*, 36 : 546-548, 1999
- 5) Quan, F., Janas, J., Popovich, B.W. : A novel CAG repeat configuration in the *SCA1* gene : Implications for the molecular diagnostics of spinocerebellar ataxia type 1. *Hum. Mol. Genet.*, 4 : 2411-2413, 1995

Genetic abnormalities in spinocerebellar degeneration***Yuishin Izumi****Department of Clinical Neurology, Institute of Health Biosciences, The University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan*

SUMMARY

Spinocerebellar degeneration (SCD) is a neurodegenerative disorder. The cardinal signs of SCD include cerebellar and spinal ataxia, extrapyramidal signs, dysautonomia, pyramidal signs, mental signs, involuntary movement. In Japan, about 30% of SCA cases are hereditary in nature. Recently, several forms of inherited SCD have been reported, and can be divided into four groups, three of which show autosomal dominant inheritance. Group I : This group is caused by expansion of CAG repeats encoding polyglutamine stretches, and includes SCA1, 2, 3 (Machado-Joseph disease), SCA7, SCA12, dentatorubral-pallidoluysian atrophy. The number of CAG repeats correlates with the age at onset and severity of symptoms. The expanded CAG repeats become unstable during parent-offspring transmission. Group II (SCA6) : This is caused by a mutation involving mild expansion of CAG repeats in the gene encoding the voltage-dependent Ca channel alpha 1A subunit (*CACNA1A*). The pathogenic CAG repeats are fewer than in Group I and stable during parent-offspring transmission. Group III : This group is not caused by expansion of CAG repeats, and includes SCA8 (CTG expansion), SCA10 (ATTCT expansion) and SCA14 (point mutation). Group IV : This group shows autosomal recessive inheritance, and includes Friedreich's ataxia, early-onset ataxia with ocular motor apraxia and hypalbuminemia, and ataxia with isolated vitamin E deficiency.

Key words : SCD, SCA, CAG, Ca channel