

Spinocerebellar Ataxia Type6 (SCA6)の 臨床的および分子遺伝学的研究

学位論文内容の要旨

脊髄小脳変性症 (spinocerebellar degeneration; 以下 SCD) は運動失調を主症候とし、中枢神経系に選択的な系統変性をきたす一群の変性疾患の総称である。遺伝性 SCD においては遺伝子異常の解明がみ、現在までに遺伝子異常が解明された 11 疾患のうち、7 疾患においては CAG リピートの異常伸張が発症に関与している。共通した遺伝子異常を有する疾患をトリプレットリピート病、あるいは、CAG リピートが蛋白に翻訳されてポリグルタミン鎖になることにちなみポリグルタミン病と総称されている。臨床的な面では、リピート数が発症年齢や重症度と負の相関を示し、促進現象を伴うなどの共通点がある。

Spinocerebellar ataxia type 6 (以下 SCA6)はポリグルタミン病に属する優性遺伝性 SCD である。その原因遺伝子は第 19 番染色体短腕 19p13.1 の P/Q タイプ電位依存性カルシウムチャンネル $\alpha 1A$ -サブユニット(CACNA1A)遺伝子であり、本症は本遺伝子の 3' 側第 47 エクソン翻訳領域に位置する CAG リピートの軽度異常伸長により発症する。但し、本症は他のポリグルタミン病とは異なり、その CAG リピート伸長は短く、正常では 4~18 回、疾患遺伝子では 21~33 回であり、両者の差はわずか 3 リピートの差でしかない。また、世代間でリピート数は他のポリグルタミン病に比べ安定で、モザイクズムも認められない特徴がある。SCA6 の主症状は 40~50 代発症の緩徐進行性の小脳性運動失調症であり、優性遺伝性皮質性小脳萎縮症 (dominant inherited cortical cerebellar atrophy; 以下 DCCA) の一群である。本症の治療については他の SCD 同様、現時点で有効なものは知られていない。

SCA6 は 1997 年にその遺伝子異常が解明されて以降、遺伝子解析がなされた結果、本邦に多い疾患であることが推定された。そこで、本研究は分子遺伝学的手法に基づき SCA6 の正確な頻度を明らかにすることと、SCA6 の本邦における創始者効果について検討することを目的とし行われた。また、加えて本研究では SCA6 の臨床経過につき詳細に分析し、従来より SCA6 の allelic disorder である反復発作性運動失調症 2 型 (episodic ataxia type 2; 以下 EA2) の治療薬として使用されているアセタゾラミドの SCA6 に対する治療効果について検討を試みた。

まず SCA6 の頻度については、1997 年時点において遺伝子異常が未知な DCCA 23 家系のうち、過半数の 12 家系が SCA6 であることが判明した。また、北海道在住の遺伝性 SCD 患者 179 人のうち、最も多かったものは SCA6 で 34%、ついで MJD/SCA3 が 20%であった。SCA1, SCA2 はともに 6%、DRPLA 3%であった。以上より、北海道においては SCA6 が最も多い遺伝性 SCD であることが判明した。

次に SCA6 の創始者効果について 21 家系において検討した。その結果、D19S1150-エキソン 8 single nucleotide polymorphisms (以下 SNPs)- エキソン 16 SNPs のハプロタイプは 17 家系において 5-C-B であり、4 家系において 1-C-B であった。マーカー毎の連鎖不平衡解析では、遺伝子内マーカーである D19S1150 とエキソン 8、16 内 SNPs についてはいずれも強い連鎖不平衡を認めた ($P < 0.0001$)。また、D19S226 及び 885 においてもそれぞれ $P < 0.0001$ 、 $P < 0.005$ の連鎖不平衡を認めた。両ハプロタイプとも健常コントロールと比較し強い創始者ハプロタイプと考えられた ($P < 0.001$)。また、25 名の発端者における D19S1150- エキソン 8 SNPs- エキソン 16 SNPs ハプロタイプは 5-C-B ハプロタイプが有意に高頻度であり、エキソン 8 SNPs- エキソン 16 SNPs ハプロタイプは C-B ハプロタイプが有意に高頻度であった。このことは、本邦の SCA6 が単一の創始者染色体より派生したことを示唆している。

次に、SCA6 の患者 25 名について初期症状ならびに神経症候の推移を検討した。その結果、72%が繰り返すめまいで、28%は不安定歩行で発症していた。発病後の経過としては初期にめまいを繰り返し、ついで緩徐進行性の小脳性運動失調が顕在化していく経過をとるものが 7 割を占めた。初診時の神経学的所見では、特に眼振の頻度が 96%と高かった。眼振は注視時と頭位懸垂位で誘発され、小脳性運動失調が軽微な初期において眼振が明瞭に誘発される例もあった (20%)。これら変動する初期症状は SCA6 の allelic disorder である EA2 に類似しているものと思われた。このような経過は他の遺伝性 SCD には稀であり、SCA6 に特徴的であるといえる。

SCA6 の初期臨床像とその臨床像を重複する EA2 においてはアセタゾラミドが有効であることが、従来より知られていた。そこで、SCA6 患者 9 名にアセタゾラミドを経口投与し、その治療効果を検討した。その結果、ataxia rating scale 総評点において投与 2 週目以降より有意な改善をみとめた ($P < 0.01$)。姿勢、歩行、四肢小脳性運動失調の項目では投与 32 週目までに有意に改善したが、眼振は投与後 2 週~4 週に一過性に改善傾向をみとめるのみであった。また、重心動揺計では開閉眼時の単位時間あたりの移動距離(LNG/TIME)及び実効値面積(RMS area)において投与 16 週目以降において有意な改善をみとめた ($P < 0.05$)。アセタゾラミドが SCA6 にも有効である可能性が示唆された。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 田 代 邦 雄

副 査 教 授 小 林 邦 彦

副 査 教 授 福 島 菊 郎

学 位 論 文 題 名

Spinocerebellar Ataxia Type6 (SCA6)の 臨床的および分子遺伝学的研究

Spinocerebellar ataxia type 6 (以下 SCA6)はポリグルタミン病に属する優性遺伝性脊髄小脳変性症である。その原因遺伝子は第 19 番染色体短腕 19p13.1 の P/Q タイプ電位依存性カルシウムチャンネル α 1A-サブユニット(CACNA1A)遺伝子であり、本症は本遺伝子の 3' 側第 47 エクソン翻訳領域に位置する CAG リピートの軽度異常伸長により発症する。但し、本症は他のポリグルタミン病とは異なり、その CAG リピート伸長は短く、正常では 4~18 回、疾患遺伝子では 21~33 回であり、両者の差はわずか 3 リピートの差でしかない。また、世代間でリピート数は他のポリグルタミン病に比べ安定で、モザイクズムも認められない特徴がある。SCA6 の主症状は 40~50 代発症の緩徐進行性の小脳性運動失調症であり、優性遺伝性皮質性小脳萎縮症の一群である。本症の治療については他の脊髄小脳変性症同様、現時点で有効なものは知られていない。

SCA6 は 1997 年にその遺伝子異常が解明されて以降、遺伝子解析がなされた結果、本邦に多い疾患であることが推定された。そこで、本研究は分子遺伝学的手法に基づき SCA6 の正確な頻度を明らかにすることと、SCA6 の本邦における創始者効果について検討することを目的とし行われた。また、加えて本研究では SCA6 の臨床経過につき詳細に分析し、従来より SCA6 の allelic disorder である反復発作性運動失調症 2 型 (episodic ataxia type2;以下 EA2)の治療薬として使用されているアセタゾラミドの SCA6 に対する治療効果について検討を試みた。

その結果、SCA6 の頻度については、北海道においては SCA6 が最も多い遺伝性 SCD であることが明らかにされた。次に連鎖不平衡解析により、本邦の SCA6 が単一の創始者染色体より派生したことを明らかにした。SCA6 の臨床像については、変動する初期症状が特徴的であり、この特徴は allelic disorder である EA2 に類似していることを示した。

また EA2 の治療薬であるアセタゾラミドが SCA6 にも有効である可能性を示唆した。

公開発表にあたって、副査の小林教授から「SCA6 の CAG リピート数が、他のポリグルタミン病に比べて小さいことと発症機序との関連について」の質問があった。申請者は文献等を引用し、リピート数は少ないながら、カルシウムチャンネル機能異常をきたし細胞死を誘導すると回答した。次に「ホモ接合体の症例の臨床像について」の質問があった。申請者は、自験例や症例報告例を引用し、SCA6 は世代間促進現象は認められないが、ホモ接合体では発症年齢が若年化する傾向があることと、その事実より gain of toxic function の可能性があるとして回答した。次に「北海道の EA2 の症例について」の質問があった。申請者は、症例数は少ないが北大神経内科、小児科で症例を有していると回答した。次いで、副査の福島教授から「SCA6 でプルキンエ細胞と顆粒細胞のみが障害されることについて」質問があった。申請者は、文献等を引用し、動物実験や剖検例によって確認されていると回答した。次に「SCA6 の前庭系の障害について」の質問があった。申請者は、自験例において耳鼻科検査等も含め前庭系の障害を認めたものはないと回答した。次に「小脳性運動失調より眼振が高頻度なことについて」の質問があった。申請者は、文献等を引用し、カルシウムチャンネルロパチーとしての臨床像を示していると回答した。次に「SCA6 に対するアセタゾラミドの作用機序について」の質問があった。申請者は、小脳血流の増加することによる可能性や、チャンネル機能の改善による可能性があるとして回答した。次いで、主査の田代教授から「SCA6 のアジアでの頻度と人種差について」の質問があった。申請者は、SCA6 はアジア地域では日本を除いて頻度が低いことと、欧米と日本人とではハプロタイプの違いがあると回答した。次に「アセタゾラミド投与症例の長期的な経過観察について」の質問があった。申請者は、自験 6 例で 88 週まで経過観察している旨を述べ、効果は一時的である可能性があるとして回答した。

本研究は本邦において SCA6 が高頻度であることと、共有するハプロタイプを見出し、cis-acting factor の存在を示唆しており、更なる発症機序の解明の手掛かりとなる重要な研究である。また、臨床所見との関連から新規治療法の可能性を示唆しており、今後の更なる進展が期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ申請者が博士（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。