

平成19年2月

# 早田美和 学位論文審査要旨

主 査 難 波 栄 二  
副主査 入 澤 淑 人  
同 中 島 健 二

## 主論文

Clinical and genetic epidemiological study of 16q22.1-linked autosomal dominant cerebellar ataxia in Western Japan

(西日本における16q22.1に連鎖する常染色体優性遺伝性小脳失調症の臨床的、遺伝疫学的研究)

(著者：林美和、足立芳樹、森昌忠、中野俊也、中島健二)

平成19年 Acta Neurologica Scandinavica掲載予定

# 学 位 論 文 要 旨

## Clinical and genetic epidemiological study of 16q22. 1-linked autosomal dominant cerebellar ataxia in Western Japan

### (西日本における16q22. 1に連鎖する常染色体優性遺伝性小脳失調症の臨床的、遺伝疫学的研究)

脊髄小脳変性症(SCD)は、臨床的に進行性の平衡機能障害や四肢協調運動障害などの小脳失調を主徴とし、小脳のみならず、脳幹や大脳基底核、あるいは脊髄などの系にも障害が及びうる神経変性疾患の総称とされている。これらは更に細かく分類され、常染色体優性遺伝性脊髄小脳失調症(ADCA)だけでも約30にのぼる病型が知られ、日本においては、脊髄小脳失調症6型(SCA6)の頻度が多いとされている。近年、ADCAの一部に、第16番染色体長腕に連鎖する常染色体優性遺伝性小脳失調症(16q22. 1-linked ADCA)があり、これは puratrophin-1遺伝子の翻訳開始地点上流16塩基に一塩基置換(C→T)がみられることが解明されている。本研究は、原因未同定であるSCDのうち、16q22. 1-linked ADCAの頻度を明らかにするために遺伝子スクリーニングを行い、陽性例の臨床的、画像的特徴をまとめたものである。

#### 方 法

1998年の鳥取県地域悉皆調査において抽出されたSCD有病者91人(20家系28人に家族歴あり)を対象として、puratrophin-1遺伝子上流多型の有無を検討した。また、1996年から2006年の間に、鳥取大学医学部附属病院脳神経内科へ遺伝子検査依頼のあった176人のSCD患者のなかで、16q22. 1-linked ADCAが占める割合を検討し、その臨床症状や画像所見についてまとめた。

#### 結 果

鳥取県地域悉皆調査において、SCA6が15人、16q22. 1-linked ADCAが7人であり、それぞれの有病率は、10万人に対し2. 40, 1. 12だった。鳥取大学医学部附属病院脳神経内科での調査では、12人(うち孤発性SCD 26人中2人)が16q22. 1-linked ADCAだった。

臨床的には、16q22. 1-linked ADCAは小脳失調の他にも、錐体路、錐体外路症状、認知症を示し、また認知症を呈した症例では頭部MRIにてleukoaraiosisを呈する傾向にあった。

## 考 察

日本での16q22.1-linked ADCAの頻度は、10.5%~40%と多様であるが、本研究では、この地域のADCA中の約20%（SCA6の約2/3の頻度）を占めており、SCA6に次いで二番目に多いことを明らかにした。また、孤発例のなかにこの病型を見いだしたことは、他の報告ではほとんど見られず、注目すべき点である。この理由の1つとしては、本症例は比較的発症年齢が高いため、過去の症例では平均寿命が短く発症前に死亡し、孤発性と誤診されていたことが考えられる。

更に16q22.1-linked ADCAは、SCA6のように純粹小脳失調を呈すると報告されていたが、本研究では、それ以外にも錐体路症状(58%)、錐体外路症状(50%)、認知症(58%)が頻繁にみられることが明らかになった。また、認知症を呈した症例では、頭部MRIにてleukoaraiosis(67%)を呈する傾向がみられ、このことは今までに報告がなく注目される。一般的に、leukoaraiosisの最も重要な危険因子としては高血圧症が知られているが、16q22.1-linked ADCA症例では高血圧の頻度は25%と低かった。よってこの遺伝子変異は、小脳変性のみならず脳の血管病変の原因となる可能性が考えられる。

## 結 論

16q22.1-linked ADCAの有病率をはじめて明らかにした。日本のこの地域では、家族性SCDにおける16q22.1-linked ADCAの頻度は2番目に多い病型であり、一見孤発性の患者においても、puratrophin-1遺伝子の変異を調べる必要を示唆していると考えられる。