

## 本邦の痙性対麻痺に関する全国多施設共同研究体制（JASPAC）

瀧山 嘉久<sup>1)</sup> 石浦 浩之<sup>2)</sup> 嶋崎 晴雄<sup>3)</sup> 滑川 道人<sup>3)</sup>  
高橋 裕二<sup>2)</sup> 後藤 順<sup>2)</sup> 辻 省次<sup>2)</sup> 西澤 正豊<sup>4)</sup>

**要旨：**遺伝性痙性対麻痺(Hereditary Spastic Paraplegia : HSP)は下肢の痙縮と筋力低下を呈する神経変性疾患群であり、現在、SPG1~48の遺伝子座と20を越える原因遺伝子が同定されている。HSPは同じ病型でも家系内・家系間で多彩な臨床像を呈することや、逆にことなる病型でもよく似た臨床像を呈することが知られており、臨床像のみでHSPの病型診断をおこなうのはきわめて困難である。全国多施設共同研究体制であるJapan Spastic Paraplegia Research Consortium (JASPAC)では、HSPの網羅的な遺伝子診断サービスを提供している。今後、JASPACにより、本邦HSPの分子疫学と分子病態が明らかにされ、治療法開発へと向かうことが期待される。  
(臨床神経 2010;50:931-934)

**Key words：**遺伝性痙性対麻痺, JASPAC, 遺伝子解析

### 1. はじめに

遺伝性痙性対麻痺(Hereditary Spastic Paraplegia : HSP)は、緩徐進行性の下肢痙縮と筋力低下を主徴とする神経変性疾患群である。随伴症状の有無により、純粋型と複合型に分けられ、前者は通常、痙性対麻痺のみを呈するが、時に膀胱直腸症状、振動覚低下、上肢の腱反射亢進をともなうことがあり、後者はニューロパチー、小脳失調、脳梁の菲薄化、精神発達遅延、痙攣、難聴、網膜色素変性症、魚鱗癬などをともなう<sup>1)2)</sup>。

遺伝形式からは、常染色体優性遺伝性(ADHSP)、常染色体劣性遺伝性(ARHSP)、X連鎖性劣性遺伝性(XRHSP)に分類される。頻度としては、ADHSPは多く、ARHSPは少なく、XRHSPはまれである。純粋型はADHSPにおいて一般的であり、複合型は主にARHSPやXRHSPにみられる。

1988年から1989年にかけてのHirayamaら<sup>3)</sup>の疫学調査によれば、HSPは人口10万人あたり約0.2人の有病率であると推定されている。また、Tsujiら<sup>4)</sup>による特定疾患の臨床調査個人票の解析では、10,487名の脊髄小脳変性症患者の4.7%を占めると報告されている。しかし、これまでのところ、遺伝子解析による詳細な分子疫学は不明である。

これまでに、SPG1~48の遺伝子座が判明し、20を越える原因遺伝子が同定されている。HSPの原因遺伝子がつぎつぎに同定されたことにより、家族歴が明らかでないHSP患者の存在が知られるようになった。さらに、同じ病型でも家系内・家系間で多彩な臨床像を呈することや、逆にことなる病型であってもよく似た臨床像を呈することが判明しており、臨床

像のみでHSPの病型診断をおこなうのはきわめて困難である。

本稿では、本邦HSPについて、その分子疫学と病態の解明、治療法の開発を目的としたプロジェクトであるJapan Spastic Paraplegia Research Consortium (JASPAC)について紹介する。

### 2. Japan Spastic Paraplegia Research Consortium (JASPAC)

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「運動失調に関する調査研究班」(班長：西澤正豊)では、これまで、系統的な全国調査がほとんどおこなわれてこなかった本邦のHSPに関して、全国調査とゲノム解析をリンクさせた多施設共同研究体制であるJASPACを2006年に立ち上げ、筆者らとその事務局を担当している(e-mail : jaspac@jichi.ac.jp)<sup>5)</sup>。このプロジェクトの目的は、全国的なゲノムリソースの収集をおこない、大規模ゲノム解析により遺伝子診断サービスを提供すると共に、本邦HSPの分子疫学と自然歴を明らかにすること、HSPの病態機序の解明と治療法の開発を目指すことである。

JASPAC活動の準備段階として、2006年に全国の神経内科・小児神経科1,231施設にアンケート調査をおこなった。556施設から回答があり、痙性対麻痺患者を診療しているのは204施設、今後の遺伝子診断を希望しているのが117施設であった。

2010年10月4日現在、全国40都道府県、118施設からHSP 321家系が登録され、index patient 228検体が集められ

<sup>1)</sup>山梨大学神経内科 [〒409-3898 山梨県中央市下河東1110]

<sup>2)</sup>東京大学神経内科

<sup>3)</sup>自治医科大学神経内科

<sup>4)</sup>新潟大学脳研究所神経内科

(受付日：2010年5月22日)

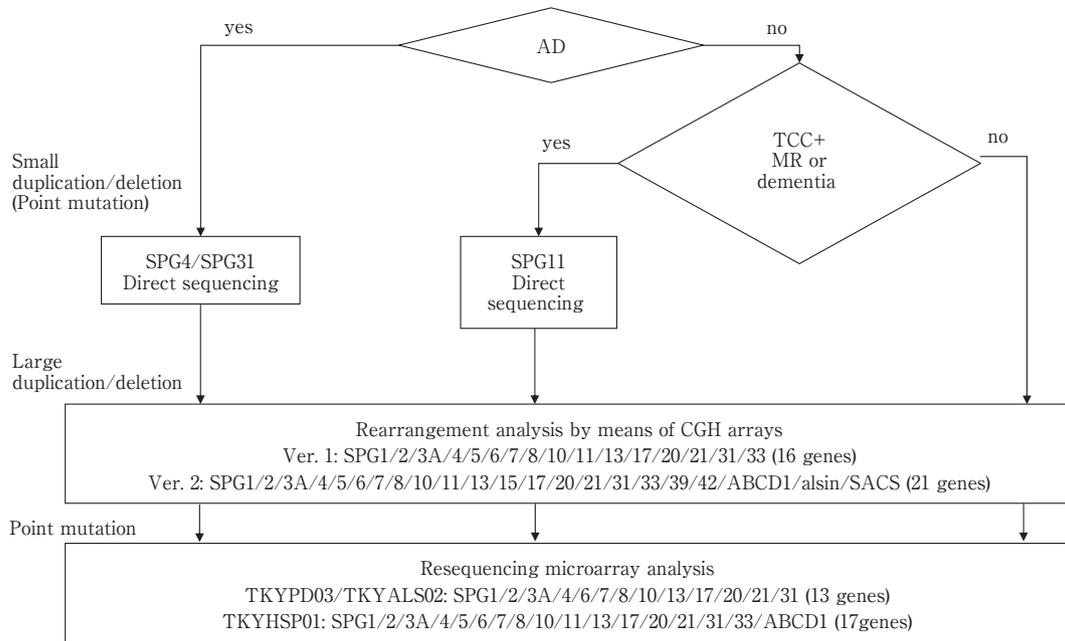


Fig. 1 The flow chart of the comprehensive mutation analysis by Dr. Ishiura et al. at Tokyo University.

When a patient exhibits dominant inheritance, direct sequencing analysis is performed for SPG4 and SPG31, which often show a small duplication or deletion, or point mutation. When the patient does not have such a mutation of the SPG4 or SPG31 gene, rearrangement analysis by means of CGH arrays is performed to detect a large duplication or deletion mutation. Next, resequencing microarray analysis is performed to detect a point mutation. When a patient does not exhibit dominant inheritance, direct sequencing of the SPG11 gene is performed if the patient has a thin corpus callosum and mental retardation or dementia. When a patient does not have a SPG11 mutation which can be detected by direct sequencing, rearrangement analysis and resequencing analysis will be performed. These high-throughput CGH array-based rearrangement and microarray-based resequencing systems have been developed by Professor Tsuji at Tokyo University.

ている。JASPACに集められた検体については、東京大学神経内科で網羅的遺伝子解析を、自治医科大学神経内科で直接塩基配列決定法によるSACS遺伝子解析をおこなっており、現在実現しえる最良の遺伝子診断サービスを提供している。

網羅的遺伝子解析については、東京大学神経内科で開発されたCGHアレイをもちいたrearrangement解析系(Ver. 2: SPG1/2/3A/4/5/6/7/8/10/11/13/15/17/20/21/31/33/39/42/ABCD1/alsin/SACSの21遺伝子を搭載)とDNAマイクロアレイをもちいたresequencing解析系(TKYHSP01: SPG1/2/3A/4/5/6/7/8/10/11/13/17/20/21/31/33/ABCD1の17遺伝子を搭載)を組み合わせて、精力的に網羅的遺伝子解析がおこなわれている。

Fig. 1に石浦らによる解析のフローチャートを示す<sup>7)</sup>。優性遺伝が考えられるばあいには、まず、比較的小さな重複や欠失の多いSPG4とSPG31について、その頻度が高いであろうことも合わせて直接塩基配列決定をおこない、変異がないばあいにはCGHアレイによる解析(大きな重複・欠失)、DNAマイクロアレイをもちいたresequencing解析(一塩基置換)へと解析を進めている。優性遺伝が考えにくいばあいに

は、脳梁の菲薄化と精神発達遅延あるいは認知症状があれば、まず、SPG11の直接塩基配列決定をおこない、次にCGHアレイ、resequencing解析へと進み、脳梁の菲薄化と精神発達遅延あるいは認知症状がなければ、CGHアレイ、resequencing解析へと解析を進めている。

本邦ADHSP(少なくとも2世代にわたり発症者がある)148家系の遺伝子解析による病型別頻度をFig. 2に示す。SPG4が47%を占めており、SPG4は本邦でも欧米と同様にもっとも頻度が高かった。次いで、SPG31(4%)、SPG3A(3%)、SPG8(1%)、SPG10(1%)であり、ADHSPの56%で遺伝子型が判明した。しかし、既知の遺伝子変異をみとめない患者が44%を占めていた。ARHSP(両親に血族婚があり、兄弟発症がある)20家系中、SPG11が10%、ARSACSが5%であった。ARHSPのわずか15%しか遺伝子型が決定できず、85%では既知の遺伝子変異をみとめなかった。ARHSPがうたがわれる(孤発例で両親に血族婚がある)22例ではSPG11が3例存在し、偶然にSPG4が1例みだされたが、82%では既知の遺伝子変異をみとめなかった。家族性ではあるが、遺伝形式が同定できない37家系では、SPG11(8%)、

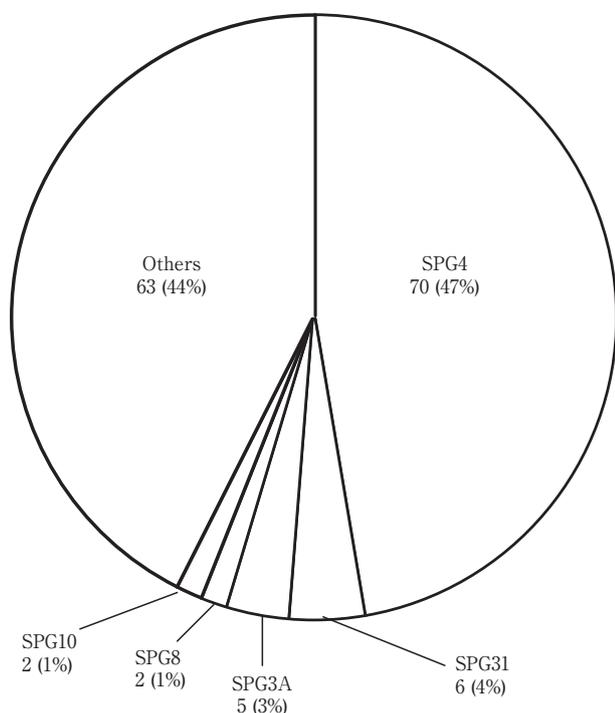


Fig. 2 The frequencies of various subtypes of ADHSP (148 families).

The frequency of SPG4, 47%, was the highest for ADHSP, this frequency being similar to that reported in Caucasians. SPG31 and SPG3A accounted for 4% and 3%, respectively, and SPG8 and SPG10 for 1%, respectively. In 56% of the ADHSP families, a gene mutation could be detected. However, a molecular diagnosis has not yet been made in 44% of the ADHSP families.

SPG4 (5%), SPG3A (3%), ALD/AMN (3%) であり、残り 81% では遺伝子型が同定できなかった。孤発例 75 例中、SPG4 (5%), SPG3A (1%), ARSACS (1%) で、93% では既知遺伝子変異をみとめなかった (以上の解析データは JASPAC 検体に加えて、東京大学神経内科が独自に集めた検体による)。

今後、さらに遺伝子解析を進め、病型が確定できた症例については、それらの症例を網羅して遺伝子型と臨床型の関連を明らかにする予定である。遺伝子診断により病型が確定できなかった症例については、新規病因遺伝子座の解明、病因遺伝子の同定を目指したいと考えている。

### 3. おわりに

今後、JASPAC により本邦 HSP 患者の詳細な分子疫学が明らかになると思われる。さらに、幅広い研究者が JASPAC のリソースを利用することにより、HSP の分子病態が解明され、根本的な治療法が開発されることが期待される。患者にできるだけ正確な医療情報を伝え、将来の治療研究につなげるためには、このような研究はきわめて重要であると考えられる。

### 文 献

- 1) McDermott CJ, Shaw PJ. Hereditary spastic paraplegia. In: Eisen AA, Shaw PJ, editors. Handbook of clinical neurology, vol 82, Motor neuron disorders and related diseases. Amsterdam: Elsevier Science; 2007. p. 327-352.
- 2) 瀧山嘉久. 遺伝性痙性対麻痺. 柳澤信夫, 篠原幸人, 岩田誠ら, 編. Annual Review 神経. 東京: 中外医学社; 2008. p. 198-211.
- 3) Hirayama K, Takayanagi T, Nakamura R, et al. Spinocerebellar degenerations in Japan: a nationwide epidemiological and clinical study. Acta Neurol Scand 1994;153: 1-22.
- 4) Tsuji S, Onodera O, Goto J, et al. Sporadic ataxias in Japan: a population-based epidemiological study. Cerebellum 2008;7:189-197.
- 5) 瀧山嘉久, 辻 省次, 佐々木秀直ら. 痙性対麻痺全国共同研究の提案—JASPAC (Japan Spastic Paraplegia Research Consortium)—. 厚生労働省難病性疾患克服研究事業, 運動失調に関する調査及び病態機序に関する研究班, 平成 17 年度研究報告書. 2006. p. 115-118.
- 6) 瀧山嘉久, 嶋崎晴雄, 迫江公己ら. 本邦における遺伝性痙性対麻痺の検討—JASPAC 一次アンケート調査より—. 厚生労働省 難病性疾患克服研究事業, 運動失調に関する調査及び病態機序に関する研究班, 平成 18 年度研究報告書. 2007. p. 101-103.
- 7) 辻 省次, 石浦浩之, 高橋祐二ら. 遺伝性痙性対麻痺遺伝子の網羅的解析システムの確立とその応用. 厚生労働省 難病性疾患克服研究事業, 運動失調に関する調査及び病態機序に関する研究班, 平成 21 年度研究報告書. 2010. p. 23-25.

**Abstract****Japan spastic paraplegia research consortium (JASPAC)**

Yoshihisa Takiyama, M.D.<sup>1)</sup>, Hiroyuki Ishiura, M.D.<sup>2)</sup>, Haruo Shimazaki, M.D.<sup>3)</sup>, Michito Namekawa, M.D.<sup>3)</sup>,  
Yuji Takahashi, M.D.<sup>2)</sup>, Jun Goto, M.D.<sup>2)</sup>, Shoji Tsuji, M.D.<sup>2)</sup> and Masatoyo Nishizawa, M.D.<sup>4)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Neurology, Interdisciplinary Graduate School of Medicine and Engineering, University of Yamanashi

<sup>2)</sup>Department of Neurology, Graduate School of Medicine, University of Tokyo

<sup>3)</sup>Division of Neurology, Department of Internal Medicine, Jichi Medical University

<sup>4)</sup>Department of Neurology, Brain Research Institute, Niigata University

Japan Spastic Paraplegia Research Consortium (JASPAC), a nationwide clinical and genetic survey of patients with HSP in Japan, was started from 2006 as a project of the Research Committee for Ataxic Diseases of the Ministry of Health, Labor and Welfare, Japan. To date (October 4, 2010), 321 index patients with HSP have been registered from 40 prefectures in Japan. We are now performing molecular testing for the HSP patients using direct sequencing (SPG4, SPG31, and ARSACS), comparative genomic hybridization (CGH) array (SPG1/2/3A/4/5/6/7/8/10/11/13/15/17/20/21/31/33/39/42/ABCD1/alsin/SACS), and resequencing microarray (SPG1/2/3A/4/5/6/7/8/10/11/13/17/20/21/31/33/ABCD1). In 144 Japanese ADHSP families, SPG4 was the most common form, accounting for 47%, followed by SPG31 (4%), SPG3A (3%), SPG8 (1%), and SPG10 (1%). The results of molecular testing will be applicable to patients in terms of improved positive diagnosis, follow-up, and genetic counseling. Since approximately 40% of ADHSP remain unknown, we will perform high-throughput linkage analyses using SNP HiTLink (SNP High Throughput Linkage analysis system) for the identification of loci for disease-associated genes. Meanwhile, preliminary data showed that SPG11 and ARSACS were common in Japanese ARHSP families. JASPAC will contribute to elucidate the spectrum of clinical features and mutations, genotype/phenotype correlations, pathophysiology in various HSP phenotypes.

(Clin Neurol 2010;50:931-934)

**Key words:** hereditary spastic paraplegia, JASPAC, gene analysis

---