

＜日本神経学会 2007 年度学会賞受賞者招待講演＞

脊髄小脳失調症 10 型の分子遺伝学的解析

松浦 徹

要旨：脊髄小脳失調症 10 型 (spinocerebellar ataxia type 10 : SCA10) は小脳失調とてんかんを主徴とする優性遺伝性神経変性疾患であり、臨床症状は多様性に富む。その遺伝子変異は、ATXN10 遺伝子のイントロン 9 にある ATTCT5 塩基リピートの不安定異常伸長である。5 塩基病としてヒト唯一のものであり、リピート病として最大の変異を示すものの一つである。SCA10 ATTCT リピートは、他のリピート病とことなる特有の不安定性を示す。その病態メカニズムは、RNA レベルでおきている可能性が強い。SCA10 研究が、病態が依然として明らかでない優性遺伝性非翻訳領域リピート病解明の一助になることを期待している。

(臨床神経, 48 : 823—825, 2008)

Key words : SCA10, ATTCT リピート, 不安定性, 非翻訳領域リピート病, RNA 病態

はじめに

脊髄小脳失調症 10 型 (spinocerebellar ataxia type 10 : SCA10) は小脳失調とてんかんを主徴とする優性遺伝性神経変性疾患であり、その臨床症状は多様性に富む。その遺伝子座は 22q13.3 にマッピングされ¹⁾、更にその遺伝子変異は ATXN10 遺伝子のイントロン 9 にある ATTCT5 塩基リピートの不安定異常伸長として同定された²⁾。変異リピート数は 800~4,500 におよび、当時最大のリピート伸長変異でもあった。優性遺伝性神経変性疾患を呈する非翻訳領域リピート病のさきがけとなり、現在もヒト唯一の 5 塩基リピート病である。

SCA10 の疫学

SCA10 は当初メキシコ人にもみとめられるまれな SCA と考えていた。しかしながら、メキシコ人小脳失調症家系を対象にしたコホート解析では、SCA2 について頻度の高い SCA であった³⁾。その後ブラジル人家系も多数みとめるようになり、ブラジルにおいても SCA3/MJD に次いで多いものであることがわかった。最近ではアルゼンチンにおいても 1 家系報告されている。いずれも入植などの歴史的経緯から混血が進んでいる地域であり一筋縄ではないが、家系を遡ると共通するのがいずれもアメリカ先住民を祖先に持つことである。またスペイン人、ポルトガル人、イタリア人、フランス人をふくむヨーロッパ系白人や、アジア人(日本人、中国人、インド人)には SCA10 をみとめられていないこと⁴⁾、周辺領域のハプロタイプデータから (unpublished data)、おそらくその origin は共通でありアメリカ先住民 (Native Americans, Amerindian) と考えている。

ATTCT リピートの不安定性

表現促進現象は、継代と共に発症年齢が若年化したり症状が重篤化することを指し、脆弱 X 症候群、ハンチントン病、種々の SCA をはじめとするトリプレットリピート病に共通してみとめる現象である。その基礎となる分子メカニズムは、継代にともなうリピート数の伸長とされている。増大リピートが減数分裂・体細胞分裂において複製される過程で伸長する背景には、多くのファクターが影響しており、リピートの motif/configuration, リピート長, cis-element と呼ばれる周辺 DNA シークエンスや染色体構造, trans-element としての DNA 代謝にかかわる酵素群, 患者の親の性別などが挙げられている。SCA10 においては表現促進現象をみとめる家系がある一方で、はっきりしない家系も存在する⁵⁾。

SCA10 多数例をもちいて ATTCT 伸長変異の不安定性を検討したが、きわめて複雑なパターンを呈した⁶⁾。簡単にまとめると、1) 父性伝達でリピート数がきわめて不安定になるのに対し、母性伝達はほとんど変化がない、2) 1) を裏付けるように精子の不安定性が非常に強く、白血球・リンパ芽球・頬粘膜細胞の体細胞組織では各々ことなる体細胞モザイクをみとめる、3) 5 年の間隔で採取した末梢血サンプルの比較では変化をみとめないが、クローン化したリンパ芽球をもちい経時的に観察するとリピートサイズが変化するので年齢依存性不安定性が存在する可能性がある、4) SCA10 にみとめる表現促進現象は時に、リピート数の減少をともなうことがある (paradoxical contraction)、5) 各々の家族の不安定性がいちじるしくことなることがあるので、家族特異的な修飾因子や環境要因が関与している可能性もある。このような多くの要因の存在が、ポリグルタミン病にくらべると遥かに弱い SCA10 の genotype-phenotype correlation の基礎になっていると考えている。

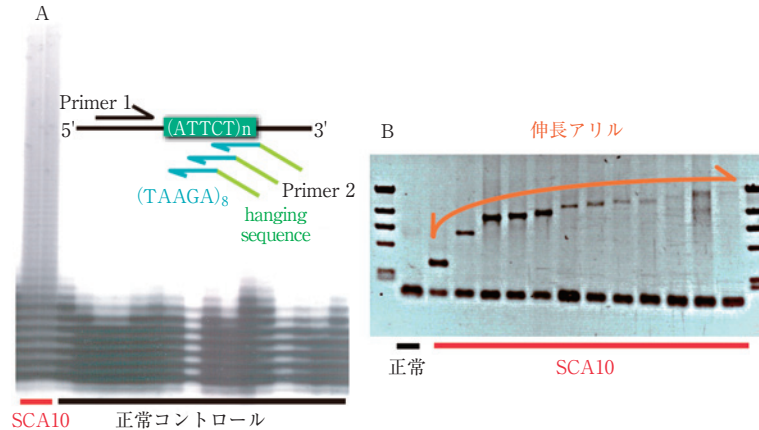


Fig. 1 SCA10 repeat-primed PCR (A) and long-range PCR (B)

また診断法の改良と共に (Fig. 1)⁷⁾⁸⁾, 以前は困難であったリピート内シーケンス (リピート内構造) を明らかにすることができるようになった。SCA10 伸長変異は、必ずしも pure ATTCT tract ではない。リピート長だけでなく interruption (挿入配列) の有無が、臨床症状のみならずその不安定性に大きな影響をおよぼすことを明らかにした⁹⁾。

SCA10 の病態メカニズム

非翻訳領域リピート病は、CAG リピート病—ポリグルタミン病とことなり、疾患により大いに病態メカニズムがことなると考えられている。劣性遺伝性の脆弱 X 症候群やフリードライヒ失調症では、それぞれ増大 CGG リピート、GAA リピートが hairpin, triplex 構造をとって転写を阻害し、その結果遺伝子産物のいちじるしい減少がその病因となる (loss-of-function)。優性遺伝性のものでは、異常タンパクを生じないリピート伸長が病気をなぜどのように病気を発症させるのか永らくその機序は不明であったが、その突破口となったのが、筋強直性ジストロフィー (DM) の RNA 病態研究で伸長 CTG リピートが RNA に転写され、RNA レベルでその結合タンパクと核内封入体 (CUG foci) を作り、核内タンパク制御異常をもたすことが明らかになってきた。

われわれは、SCA10 においても ATXN10 発現が減少している所見はなく、ATTCT 伸長変異が転写されていることを明らかにした¹⁰⁾。また、SCA10 リンパ芽球をもちいて DM と同様の AUUCU 核内封入体 (AUUCU foci) の検出に成功した。更に、その核内局在と幾つかの RNA 結合タンパク質との共局在を明らかにした。

おわりに

研究の進展がいちじるしいポリグルタミン病にくらべ、SCA10 をはじめとする優性遺伝性非翻訳領域リピート病の病態は不明のところが多い。SCA10 の分子遺伝学的研究から、DM 類似の優性遺伝性非翻訳領域リピート病に共通する

RNA 病態が明らかになりつつある。AUUCU に結合する核内タンパク、AUUCU 封入体が蓄積する核内小器官の機能異常の詳細を解明し、どのように SCA10 を発症させるのか解明することが重要である。

文 献

- 1) Matsuura T, Achari M, Khajavi M, et al: Mapping of the gene for a novel spinocerebellar ataxia with pure cerebellar signs and epilepsy. *Ann Neurol* 1999; 45: 407—411
- 2) Matsuura T, Yamagata T, Burgess DL, et al: Large expansion of the ATTCT pentanucleotide repeat in spinocerebellar ataxia type 10. *Nat Genet* 2000; 26: 191—194
- 3) Rasmussen A, Yescas P, Matsuura T, et al: Molecular diagnosis of spinocerebellar ataxias in Mexican population. *Am J Hum Genet* 2000; 67 (Suppl 2): A1902
- 4) Matsuura T, Ranum LP, Volpini V, et al: Spinocerebellar ataxia type 10 is rare in populations other than Mexicans. *Neurology* 2002; 58: 983—984
- 5) Grewal RP, Achari M, Matsuura T, et al: Clinical features and ATTCT repeat expansion in spinocerebellar ataxia type 10. *Arch Neurol* 2002; 59: 1285—1290
- 6) Matsuura T, Fang P, Lin X, et al: Somatic and germline instability of the ATTCT repeat in spinocerebellar ataxia type 10. *Am J Hum Genet* 2004; 74: 1216—1224
- 7) Matsuura T, Ashizawa T: Polymerase chain reaction amplification of expanded ATTCT repeat in spinocerebellar ataxia type 10. *Ann Neurol* 2002; 51: 271—272
- 8) Kurosaki T, Matsuura T, Ohno K, et al: Long-range PCR for the diagnosis of spinocerebellar ataxia type 10. *Neurogenetics* 2008; 9: 151—152
- 9) Matsuura T, Fang P, Pearson CE, et al: Interruptions in the expanded ATTCT repeat of spinocerebellar ataxia type 10: repeat purity as a disease modifier? *Am J Hum Genet* 2006; 78: 125—129
- 10) Wakamiya M, Matsuura T, Liu Y, et al: The role of ataxin

10 in the pathogenesis of spinocerebellar ataxia type 10.

Neurology 2006; 67: 607—613

Abstract

Molecular and genetic analysis of spinocerebellar ataxia type 10 (SCA10)

Tohru Matsuura, M.D.

Division of Neurogenetics and Bioinformatics, Center for Neurological Diseases and Cancer,
Nagoya University Graduate School of Medicine

Spinocerebellar ataxia type 10 (SCA10) is a dominantly inherited neurodegenerative disease caused by expansion of the ATTCT pentanucleotide repeat in intron 9 of a novel gene, ATXN10, on chromosome 22q13.3. It is clinically characterized by progressive ataxia, seizures, and anticipation, which can vary within and between families. The length of the expanded ATTCT repeats is highly unstable on paternal transmission and shows a variable degree of somatic and germline instability, revealing complex SCA10 genetic mechanisms. How this untranslated ATTCT expansion leads to neurodegeneration has been still controversial. Growing number of evidence indicates a gain-of-function RNA mechanism, similar to the myotonic dystrophies caused by non-coding CTG or CCTG repeat expansions.

(Clin Neurol, 48: 823—825, 2008)

Key words: spinocerebellar ataxia type 10, ATTCT repeat, instability, non-coding repeat expansion disorders, RNA disease mechanism
