

脊髄小脳失調症 (SCA31) の分子病態解明

石川 欽也¹⁾ 新美 祐介¹⁾ 佐藤 望¹⁾ 網野 猛志¹⁾²⁾ 水澤 英洋¹⁾

(臨床神経 2011;51:1122-1124)

Key words : 脊髄小脳失調症, 小脳, RNA介在型神経筋疾患, RNA結合蛋白, SCA31

1. はじめに

常染色体優性遺伝型脊髄小脳変性症 (別名: 脊髄小脳失調症; SCA) は, 原因遺伝子あるいは遺伝子座が判明されたものだけでも SCA35 まであり, 30 にのぼる病型がある¹⁾. シンポジウムでは, 最近の SCA のなかで, とくに我が国で多い SCA31²⁾について, 原因遺伝子と病態解明の最新の情報を述べることにしたい.

2. SCA の update と実地臨床で重要な病型

2011年5月の時点で原因遺伝子が判明している SCA は, SCA1 (染色体座, 6p22.3; 原因遺伝子略記号: *ATXN1*), SCA2 (12q24.12; *ATXN2*), Machado-Joseph 病 (SCA3) (14q32.12; *ATXN3*), SCA5 (11q13.2; *SPTBN2*), SCA6 (19p13.2; *CACNA1A*), SCA7 (3p14.1; *ATXN7*), SCA8 (13q21.33; *ATXN8*, *ATXN8OS*), SCA10 (22q13.31; *ATXN10*), SCA11 (15q15.2; *TTBK2*), SCA12 (5q32; *PPP2R2B*), SCA13 (19q13.33; *KCNC3*), SCA14 (19q13.42; *PRKCG*), SCA15 (3p26.1; *ITPR1*), SCA16 (= SCA15), SCA17 (6q27; *TBP*), SCA23 (20p13; *PDYN*), SCA27 (13q33.1; *FGF14*), SCA28 (18p11.21; *AFG3L2*), SCA31 (16q21; *BEAN/TK2*), SCA35 (20p13; *TGM6*), 歯状核核核淡蒼球ルイ体萎縮症 (DRPLA) (12p13.31; *ATN1*) [注: シンポジウム後, SCA36 (20p13, *NOP56*) が日本から報告された³⁾]. また, われわれが知るかぎり遺伝子座が発見され, 遺伝子同定の課程にある疾患は, SCA4 (染色体座: 16q22.1), SCA18 (7q22-q23), SCA19 (1p21-q21), SCA20 (11q12), SCA21 (7p21.3-p15.1), SCA22 (= SCA19), SCA25 (2p21-p13), SCA26 (19p13.3), SCA29 (3p26), SCA30 (4p34.3-q35.1), SCA32 (7q32-q33) である. これらの最新情報は, 米国国立衛生研究所 (NIH) 系サイト (<http://omim.org/>) で確認できる. このうち, 我が国でとくに頻度が多い病型をまとめると, Table 1 のようになる. 敢えて簡便に臨床症状から病型の推定をするならば, 小脳症状が主体の疾患は SCA6, SCA31 で, 錐体路徴候や眼球運動障害, 不随意運動, 末梢神経障害な

どいゆる小脳以外の神経系の障害もみられる「多系統障害型」SCA では, MJD, DRPLA, SCA1, SCA2 が頻度の面では高く, 臨床診断の目安を立てる上で役立つと考えられる.

3. SCA31 の分子病態

SCA31 は, 2000 年に 16 番染色体長腕に連鎖する家系をわれわれが発見したことにはじまり⁴⁾, 9 年後の 2009 年, 同領域内の遺伝子 *BEAN* (brain expressed associated with *NEDD4*) と *TK2* (thymidine kinase 2) が共有するイントロンに, 2.5~3.8 キロベース程度に伸長した 5 塩基くりかえしによっておこることを発見した疾患である²⁾. したがって現段階では SCA31 は, 変異が存在する部位が蛋白翻訳領域ではなく, イントロンなどの非翻訳領域に存在するくりかえし配列の異常伸長が原因でおきる, RNA 介在型神経筋疾患 (RNA-mediated neuromuscular disorders)⁵⁾に属するといえる.

SCA31 は日本人にほぼ固有の脊髄小脳変性症と考えられる疾患で, 頻度は MJD, SCA6 に次ぐか, DRPLA に次ぐ 3~4 位の頻度である. SCA6 と並び我が国の純粋小脳型脊髄小脳変性症の代表的疾患^{2)6)~8)}で, 平均発症年齢は 60 歳程度と高齢発症である. 小脳虫部上面が障害され, 半球下面では障害の程度が軽くなる傾向が強い. 小脳 Purkinje 細胞がとくに変性し脱落する⁶⁾.

SCA31 の分子病態解明に向けて, われわれは RNA 介在型神経筋疾患に類似したメカニズムをまず検証している. この疾患概念には⁵⁾, 筋緊張性ジストロフィー (DM1, DM2), SCA8, 10, 12, FAXTAS などがふくまれ, 共通した病態として, くりかえし配列が転写され, スプライシングを受けた後に RNA の形で核内などに凝集する. これらの疾患の原因となるくりかえし配列は疾患ごとにことなるが, 共通して, 凝集体形成の過程や結果で, 各疾患に固有の変異配列に結合する RNA 結合型蛋白が, RNA 凝集体と共存すると考えられている. このため, これらの RNA 結合型蛋白が本来果たすべき機能が障害されるなどして細胞障害, ひいては疾患が招来されると考えている. たとえば DM1 では, 遺伝子変異である MPTK 遺伝子 3' 非翻訳領域の伸長 CTG リピートが, 伸長 CUG リピートとして転写され, 核内に凝集する. その過程で一本鎖

¹⁾ 東京医科歯科大学大学院脳神経病態学 [〒113-8519 東京都文京区湯島 1-5-45]²⁾ 現 武蔵野赤十字病院神経内科

(受付日: 2011 年 5 月 20 日)

Table 1 主な脊髄小脳失調症の臨床像からの分類.

病型	日本での頻度	原因遺伝子	遺伝子変異	鑑別に有用な臨床徴候
多系統障害型				
SCA1	中	ataxin-1	CAG リピート	錐体路・錐体外路・眼球運動障害
SCA2	少	ataxin-2	CAG リピート	SCA1 に似る他, 反射低下, 緩徐眼球運動が有名
MJD (SCA3)	最多	MJD1	CAG リピート	外眼筋麻痺, パーキンソニズム, 顔面のミオキミアなど
SCA7	きわめてまれ	ataxin-7	CAG リピート	横斑変性, 著明な anticipation.
SCA17	まれ	TBP	CAG リピート	認知症, 舞踏運動などの不随意運動, 精神症状
SCA28	今後判明	AFG3L2	ミスセンス	若年発症. 進行すると外眼筋麻痺, 眼瞼下垂も.
DRPLA	多	atrophin-1	CAG リピート	ミオクロウスムてんかん, 認知症. Anticipation.
純粋小脳型				
SCA6	最多	α 1A-Ca チャネル	CAG リピート	発作性めまい・動揺視を呈することあり
SCA8	まれ?	KLH1	非翻訳型 CTG リピート	SCA6 との合併例が報告されている.
SCA10	報告なし	ataxin-10	非翻訳型 ATTCT リピート	中南米などに多く存在.
SCA14	まれ	protein kinase C γ	ミスセンス	中にはミオクロウスム, 振戦を呈する症例も.
SCA15	まれ	ITPR1	遺伝子欠失, ミスセンス	
SCA31	多	BEAN/TK2	非翻訳型 5 塩基リピート挿入	高齢発症. SCA6 と純粋型の双壁.
SCA36	今後判明	NOP56	非翻訳型 6 塩基リピート伸長	球麻痺など ALS 様の神経障害が遅れて出現

注: SCA4, SCA11, SCA13 などごくまれな病型はこの表では省略した. 今後, 新しい病型が報告される可能性がある.
 「Anticipation」とは, 世代を経るごとに発症年齢が若くなり, 重症化しやすくなる遺伝現象. リピート数の増加と関連している.

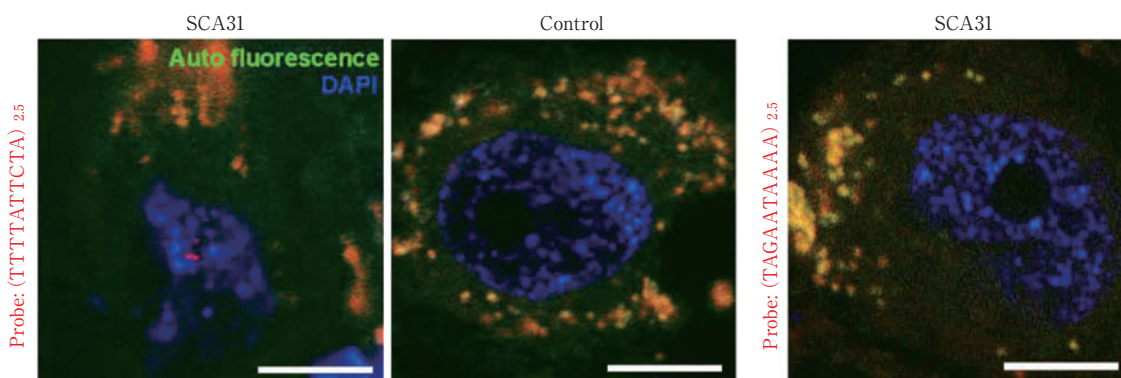


Fig. 1 SCA31 患者脳 Purkinje 細胞核内での RNA 凝集体形成.

BEAN 方向での遺伝子産物が, 患者小脳 Purkinje 細胞の核内で RNA 凝集体を形成している (文献 2 より転載).

CUG 結合リボ核蛋白「CUG-BP」の発現亢進と RNA 結合蛋白である「Mbnl (muscleblind) family protein」(Mbnl) の隔離・没収 (sequestration) がおこる. そのため, CUG-BP や Mbnl で制御されるさまざまな下流の遺伝子, たとえばトロポニン遺伝子, インスリン受容体遺伝子, 筋特異的 Cl チャネル遺伝子などのスプライシング異常がおき, 筋肉での筋緊張症状やジストロフィーの他に白内障や心伝導障害, 耐糖能異常などさまざまな臓器にことなる症状がおきると考えられている⁹⁾. また, 最近非翻訳領域のリピート配列でも蛋白に翻訳される可能性が発見され, 新たな病態がみいだされつつある¹⁰⁾.

同様な機序が SCA31 でも働くとすると, くりかえし配列に存在する 5 塩基くりかえしのうち, SCA31 に特異的な (TGGA A)_n リピートの転写産物, すなわち (UGGA A)_n に結合する RNA 結合型蛋白が存在し, その蛋白の細胞発現障害が SCA31 の病態にかかわっている可能性が否定できない. われわれはそのような蛋白を同定すべく, 探索を続けてい

る. 変異 5 塩基配列の伸長は, BEAN 方向と TK2 遺伝子方向の 2 方向に独立して転写され, どちらが病態に深くかかわるか判然としないが, 患者小脳 Purkinje 細胞には BEAN 方向の転写産物が核内凝集体を形成する (Fig. 1). したがって, (TGGA A)_n の転写産物, (UGGA A)_n が関与している可能性がある. これに合致して, 培養 PC12 細胞でも BEAN 方向の転写産物で確かに細胞死がおきやすいことを確認しつつある. われわれは以前に (UGGA A)_n にスプライス因子 SFRS1 (ASF/SF2) あるいは SFRS9 が結合することを gel shift assay で確認した²⁾. とくに SFRS1 は欠乏すると細胞死をきたすきわめて重要な蛋白であることから, 実際の患者小脳で挿入配列が形成する RNA 凝集体に SFRS1 や SFRS9 が結合し没収されて機能障害がおきるのかを今後明らかにしたい.

文 献

1) Dürr A. Lancet Neurol 2010;9:885-894.

- 2) Sato N*, Amino T*, Kobayashi K, et al. Spinocerebellar ataxia type 31 is associated with "inserted" pentanucleotide repeats containing (TGGAA)_n. Am J Hum Genet 2009;85:544-557. (*: equal contribution).
- 3) Kobayashi H, Abe K, Matsuura T, et al. Expansion of intronic GGCCTG hexanucleotide repeat in NOP56 causes SCA36, a type of spinocerebellar ataxia accompanied by motor neuron involvement. Am J Hum Genet 2011;89:121-130.
- 4) Nagaoka U*, Takashima M*, Ishikawa K*, et al. A gene on SCA4 locus causes dominantly inherited pure cerebellar ataxia. Neurology 2000;54:1971-1975. (*: equal contribution).
- 5) Ranum LP, Cooper TA. RNA-mediated neuromuscular disorders. Annu Rev Neurosci 2006;29:259-277.
- 6) Owada K, Ishikawa K, Toru S, et al. A clinical, genetic, and neuropathologic study in a family with 16q-linked ADCA type III. Neurology 2005;65:629-632.
- 7) Ishikawa K, Toru S, Tsunemi T, et al. An autosomal dominant cerebellar ataxia linked to chromosome 16q22.1 is associated with a single-nucleotide substitution in the 5' untranslated region of the gene encoding a protein with spectrin repeat and Rho guanine-nucleotide exchange-factor domains. Am J Hum Genet 2005;77:280-296.
- 8) Sakai H, Yoshida K, Shimizu Y, et al. Analysis of an insertion mutation in a cohort of 94 patients with spinocerebellar ataxia type 31 from Nagano, Japan. Neurogenetics 2010;11:409-415.
- 9) Cooper TA, Wan L, Dreyfuss G. RNA and disease. Cell 2009;136:777-793.
- 10) Zu T, Gibbens B, Doty NS, et al. Non-ATG-initiated translation directed by microsatellite expansions. Proc Natl Acad Sci USA 2011;108:260-265.

Abstract

Dissecting molecular mechanism of spinocerebellar ataxia type 31

Kinya Ishikawa, M.D.¹⁾, Yusuke Niimi, M.D.¹⁾, Nozomu Sato, M.D.¹⁾,
Takeshi Amino, M.D.¹⁾²⁾ and Hidehiro Mizusawa, M.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology and Neurological Science, Graduate School, Tokyo Medical and Dental University

²⁾Present Address: Department of Neurology, Musashino Red Cross Hospital

Spinocerebellar ataxia is a group of neurodegenerative disorders clinically presenting adult onset cerebellar ataxia. To date, 21 different genes (SCA1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 17, 23, 27, 28, 31, 35, 36 and DRPLA) and additionally 10 different gene loci (SCA4, 18, 19, 20, 21, 25, 26, 29, 30 and 32) are identified. Among these, SCA6 and SCA31 are the two common diseases clinically presenting as a relatively predominant cerebellar syndrome, whereas Machado-Joseph disease/SCA3, DRPLA, SCA1 and SCA2 are SCAs often associated with extracerebellar manifestations. SCA31 is a late-onset purely cerebellar ataxia caused by a complex pentanucleotide repeat containing (TGGAA)_n lying in an intronic region shared by two genes, *BEAN* (brain expressed, associated with *NEDD4*) and *TK2* (thymidine kinase 2). *In situ* hybridization analysis in patients' Purkinje cells demonstrated that pentanucleotide repeats transcribed in *BEAN* direction form RNA aggregates ("RNA foci"), and essential splicing factors, SFRS1 and SFRS9, bind to (UGGAA)_n, the transcript of (TGGAA)_n *in vitro*. Our preliminary data also demonstrated that (UGGAA)_n is toxic when expressed in cultured cells. These findings may imply that RNA-mediated pathogenesis is involved in SCA31. Further studies are needed to explore precise mechanism of this disease.

(Clin Neurol 2011;51:1122-1124)

Key words: spinocerebellar ataxia, cerebellum, RNA-mediated neuromuscular disorders, RNA-binding protein, SCA31