

症例報告

SCA8 遺伝子の CTA/CTG リピート数増大をみとめた
若年性パーキンソニズムの 1 例

宮脇 統子^{1)*} 関口 兼司¹⁾ 安井 直子¹⁾
上田 健博¹⁾ 荏田 典生¹⁾ 戸田 達史¹⁾

要旨：症例は 31 歳男性である。2 年前より右下肢のふるえが出現、1 年前よりふるえが両下肢に拡大した。安静時主体の振戦がめだち、右優位のパーキンソニズムを呈していた。遺伝子検査で、SCA8 遺伝子の CTA/CTG リピート伸長をみとめた。本例は SCA8 の典型的な症状である失調はみとめていなかった。パーキンソニズムに対し L-DOPA の投与をおこなったところ、症状の明らかな改善をみとめた。SCA8 リピートの異常伸長は健常者およびその他の疾患でも報告されているが、本例は従来の報告例よりもリピート数が多く、病的意義があると考えられた。本例でのひき続きの臨床症状の経過観察と、さらなる症例の集積が必要である。

(臨床神経 2013;53:278-282)

Key words：遺伝子検査, パーキンソン病, 脊髄小脳変性症, トリプレット・リピート病

緒 言

SCA8 は常染色体優性遺伝性脊髄小脳変性症である。臨床症状として時に錐体路徴候や錐体外路徴候をとまう例もあるが、主症状はきわめて緩徐進行性の小脳失調であり、頭部 MRI でも萎縮が小脳にはば限局していることが特徴とされる。SCA8 の発症機序においては、13q21 に位置する CTA/CTG リピートの異常伸長が病態に関与していると報告されている¹⁾²⁾。しかし近年、SCA8 のリピート伸長は健常者およびその他の疾患でもみとめられることが報告されており^{3)~7)}、その病的意義については不明確である。今回、われわれは L-DOPA responsive であった若年性パーキンソニズムをみとめ、SCA8 リピートの異常伸長を呈した 1 例を経験したので報告する。

症 例

患者：31 歳男性

主訴：全身のふるえ

既往歴：4 歳時 腸重積。その他特記すべき事項なし。

家族歴：両親をふくめ家系内において類症なし。近親婚なし。3 人兄弟の次男（兄、妹）。

職業歴：鉄工所にて金属の切断。

現病歴：2 年前右下肢がふるえるようになった。1 年前、

ふるえが両下肢に拡大し、A 病院神経内科を受診した。受診時に右下肢安静時振戦と軽度の前傾歩行を指摘された。抗コリン剤とドパミンアゴニストを内服開始したが、ふるえは全身に拡大した。3 ヶ月前仕事中に全身痙攣を起こし B 病院に救急搬送された。その際 B 病院にてカルバマゼピンを投与されたのち、当院に紹介された。

身体所見：一般身体所見は特記すべき所見はなかった。神経学的所見では高次機能障害はみとめなかった。仮面様顔貌、動作緩慢、歯車様筋強剛、姿勢反射障害、4～5 Hz の四肢の安静時振戦が、いずれも右優位にみられた。歩行は小刻みすり足歩行で、突進傾向と、歩行開始や方向転換時のすくみをみとめた。Myerson 徴候は陽性であった。また腸腰筋において軽度の筋力低下をみとめた。その他の筋では明らかな筋力低下はみとめなかったが、腱反射は全体に低下していた。指鼻試験や膝踵試験では失調はみとめず、Mann 姿勢でも動揺はなかった。全身に過度の発汗を呈していたが、起立性低血圧や排便排尿障害はみとめなかった。

検査所見：血液検査では特記すべき異常所見はなかった。頭部 MRI では前頭葉・側頭葉をふくめ全体的に脳萎縮があり、矢状断では橋下部の萎縮、小脳前葉の軽度萎縮をみとめた。基底核の萎縮や信号異常はなかった (Fig. 1)。脳血流 SPECT では、両側前頭葉の集積低下をみとめたが、小脳、脳幹の血流低下はみとめなかった。MIBG 心筋シンチでは初期像 H/M 2.52、後期像 H/M 2.57、washout rate 30%と明らかな集積低下はみとめなかった。脳波は正常であった。

*Corresponding author: 神戸大学大学院医学研究科神経内科／分子脳科学〔〒 650-0017 神戸市中央区楠町 7 丁目 5 番 1 号〕

¹⁾ 神戸大学大学院医学研究科神経内科学／分子脳科学

(受付日：2012 年 3 月 28 日)

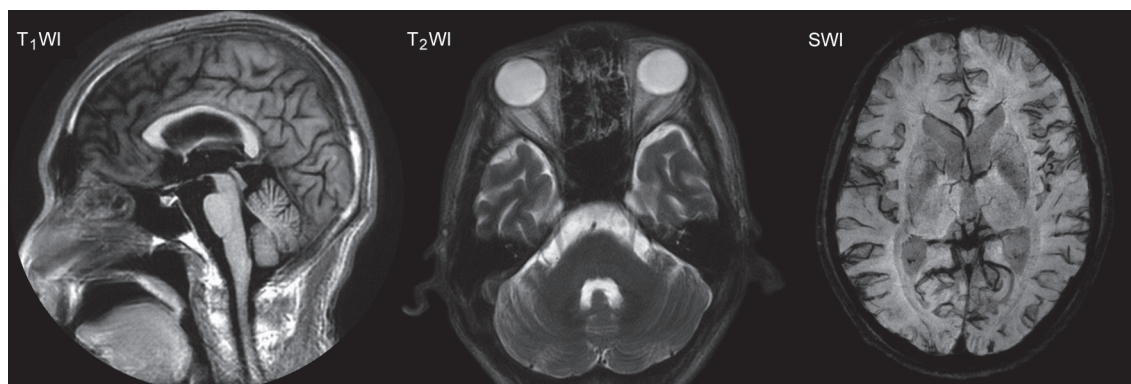


Fig. 1 Brain MRI.

Brain MRI, T₁ weighted image (T₁WI) (Sagittal, 3T; TR 2475ms, TE 7.2ms) and T₂ weighted image (T₂WI) (Axial, 3T; TR 3500ms, TE 120ms), revealed diffuse brain atrophy in the frontal lobe, temporal lobe, pons, and cerebellum. There were no abnormal findings of the basal ganglia in susceptibility weighted image (SWI) (Axial, 3T; TR 22.4ms, TE 33.9ms).

常染色体劣性遺伝形式のパーキンソン病の検索として PARK2 (parkin), PARK6 (PINK1) の遺伝子検査をおこなった。各遺伝子の全 exon に対して polymerase chain reaction (PCR) および direct sequence をおこなったが、exon の homo deletion や、point mutation はみとめなかった。また parkin 遺伝子については exon deletion の複合ヘテロ接合体の可能性を考え、exon2, 3, 4, 5, 7, 9 の real-time PCR もおこなったが、これらの exon の hetero deletion もみとめなかった。次いで、SCA1, 2, 3, 6, 8, 12, 17, 31, DRPLA の遺伝子検査をおこなったところ、SCA8 遺伝子の ATXN8OS においてのみ PCR 産物の電気泳動バンドの伸長をみとめた (Fig. 2a)。ATXN8OS における CTA/CTG リピート数については、Gene Mapper software でのフラグメント解析により評価した。GeneReviews⁸⁾ では 50 リピート以下を正常 (normal allele), 80 リピート以上を異常伸長 (higher penetrance allele) とされているが、本例では 28/141 リピートと高度な伸長をみとめた (Fig. 2b)。

臨床経過：本例ではパーキンソニズムに対し、L-DOPA 300 mg 投与を開始し、振幅の軽減と歩行速度の改善をみとめた。UPDRS part III では 45 点から 35 点へと改善がみられたため、L-DOPA 600 mg/日へ増量し投与を続けたところ、約 2 ヶ月後には UPDRS part III で 35 点から 17 点へと著明な改善をみとめ、社会復帰可能となった。

考 察

SCA8 遺伝子は DNA 相補鎖の双方 (アンチセンス鎖、センス鎖) ともに転写されることがわかっており、この両方の転写物が発症に関与しているといわれている。純粋なポリグルタミンタンパクをコードする CAG リピートに転写される ATXN8, タンパクをコードしない CTA/CTG リピートに転写する ATXN8OS である。ATXN8 からは CAG リピートが転写されポリグルタミンに翻訳されるため、通常のリピート病と同様に細胞毒性を呈し、発症に関与すると推定されている。

一方 ATXN8OS からは CTA/CTG リピートが転写されるが、この領域は翻訳されない領域である^{9)~11)}。筋強直性ジストロフィー (MyD) では伸長 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⁹⁾¹⁰⁾。したがって MyD と同様に非翻訳領域での CTA/CTG リピート (主に CTG リピート) の異常伸長をみとめる SCA8 においても、発症機序において MyD と類似した分子機構があるものと推定されている。今回われわれの遺伝子検査においては ATXN8OS での CTA/CTG リピート数を計測したが、逆の転写方向である CAG リピートも病態に関与している可能性があることから、Ikeda らはこのリピートを SCA8 CTG・CAG リピートと表現している¹⁰⁾。

本例は若年性パーキンソニズムを呈し、SCA8 リピートの異常伸長をみとめていた。SCA8 は常染色体優性遺伝性脊髄小脳変性症で、臨床的には四肢体幹の失調や構音障害を初発症状とし、きわめて緩徐に進行する純粋小脳失調型である。多くの症例が 30 ~ 50 歳で発症し、発症後 20 年あまりにわたって歩行介助を要しない。時に小脳失調症状に加えて錐体路徴候や錐体外路徴候、眼球運動障害などを呈する例もある。頭部 MRI では萎縮が小脳にほぼ限局していることが特徴とされる。一方で SCA8 の病理所見として、プルキンエ細胞の脱落だけでなく、下オリーブ核、黒質の神経細胞脱落、中脳水道周囲灰白質グリオシスをみとめていたという報告があり¹²⁾、本例のようにパーキンソニズムが主症状となる可能性も否定できないと思われる。

一方で、SCA8 リピートの異常伸長は健常者およびその他の疾患 (家族性本態性振戦、パーキンソン病、境界型人格障害、うつ病など) でもみとめられることから、SCA8 の遺伝子異常自体の病的意義に疑問が呈されている^{3)~7)}。Sobrido らの報告では、アルツハイマー病患者 122 人のうち 2 例でリピート延長をみとめ、それぞれ 91 リピート、99 リピートであった¹³⁾。一方 Wu らは、659 人の control 群、593 人の PD

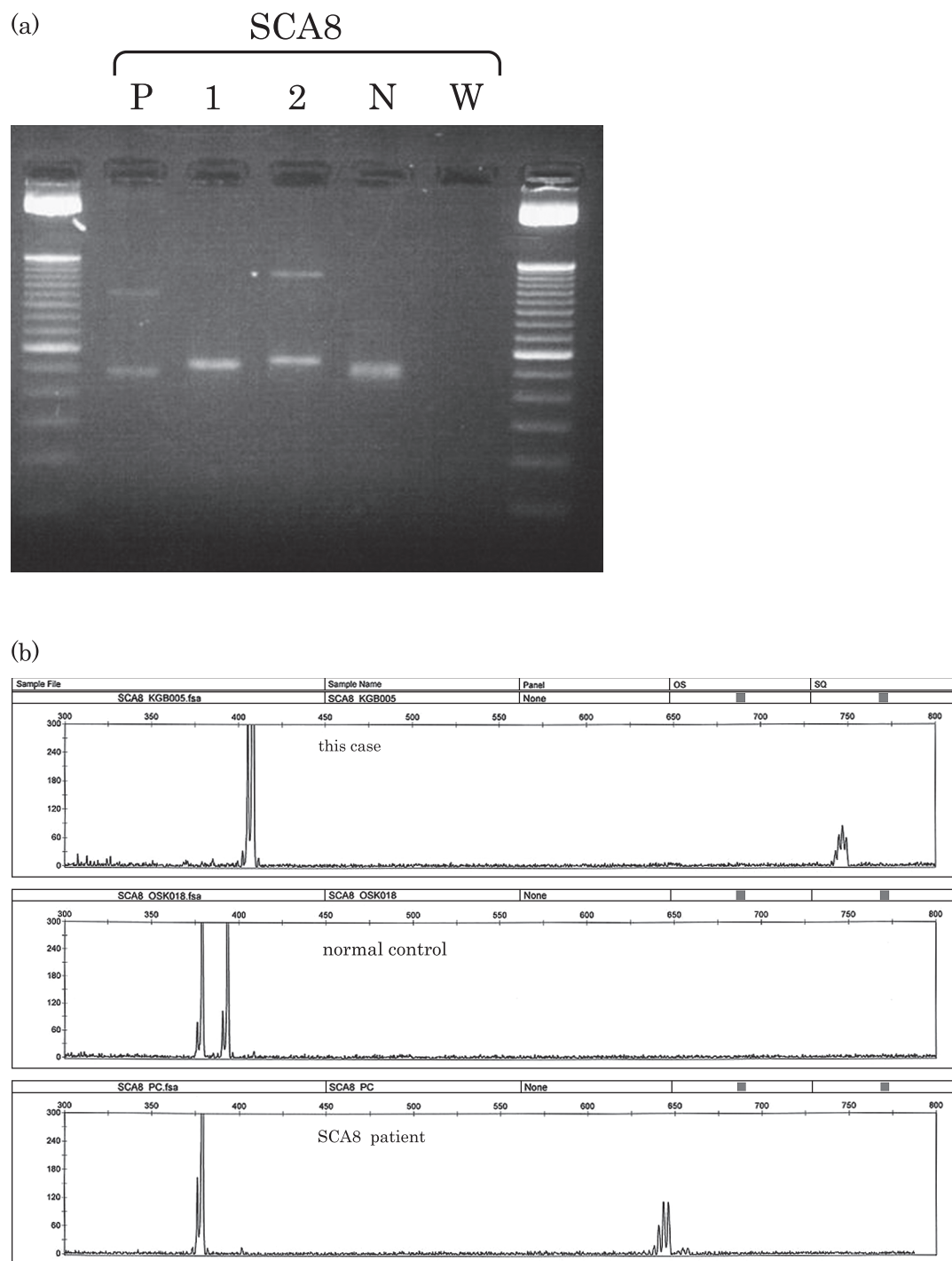


Fig. 2 Gene analysis of ATXN8OS.

(a) PCR analysis of ATXN8OS showed the expansion of CTA/CTG repeats in our patient as 28/141 repeats. P, SCA8 patient; 1, another disease control; 2, this case; N, normal control; and W, negative control.

(b) Fragment analysis by GeneMapper software. Upper column, this case (28/141 repeats); mid column, normal control (18/23 repeats); and lower column, SCA8 patient (18/107 repeats).

患者, 228 人の AD 患者, 51 人のパーキンソン症候群患者におけるリピート延長を調査した⁹⁾. SCA8 リピート伸長を呈した例は control で 0.2%, PD で 1.3%, パーキンソン症候群で 3.9%であった. またリピート数の延長していた PD 患者 8 人において, 小脳失調を呈していたのは 1 例のみであった. しかしこの報告でも, リピート数の延長していた PD 患者 8 例におけるリピート数は 66 ~ 92 リピートの範囲内であり, その他の対象患者においても本例のように 140 リピート以上の延長を呈した例はなかった. また Izumi らの報告でも, パーキンソン病患者 448 例中 SCA8 リピート伸長をみとめた 2 例では, それぞれ 91 リピート, 113 リピートであった³⁾. さらに Silveira らは健常人の染色体 1,808 本における SCA8 リピート数を調査し, すべて 15 ~ 91 リピート内であったと報告している¹⁴⁾. 小脳失調患者における SCA8 リピートの pathogenic range が 91 ~ 200 リピートであるという報告例もあり¹⁵⁾, 141 リピートという本例のリピート数が SCA8 発症のうえで有意である可能性がある.

このように SCA8 リピートの異常伸長について, 必ずしも臨床的な意義が確定されているわけではないが, 本例のばあいには従来の報告例よりもリピート数が多いことから, 病的意義がある可能性が高い. 本例でのひき続きの臨床症状の経過観察と, さらなる症例の集積が必要と思われる.

謝辞: 本例の診療に助言をいただきました当教室 古和久朋先生, 遺伝子検査の施行にご協力いただいた当教室 小林千浩先生, 佐竹渉先生, 安藤祐子先生, 関恒慶先生に深謝いたします.

※本論文に関連し, 開示すべき COI 状態にある企業, 組織, 団体はいずれもありません.

文 献

- 1) Koob MD, Moseley ML, Schut LJ, et al. An untranslated CTG expansion causes a novel form of spinocerebellar ataxia (SCA8). *Nat Genet* 1999;21:379-384.
- 2) Ikeda Y, Dalton JC, Moseley ML, et al. Spinocerebellar ataxia type 8: Molecular genetic comparisons and haplotype analysis of 37 families with ataxia. *Am J Hum Genet* 2004;75:3-16.
- 3) Izumi Y, Maruyama H, Oda M, et al. SCA8 repeat expansion: large CTA/CTG repeat alleles are more common in ataxic patients, including those with SCA6. *Am J Hum Genet* 2003;72:704-709.
- 4) Sulek A, Hoffman-Zacharska D, Zaremba J, et al. SCA8 repeat expansion coexists with SCA1-not only with SCA6. *Am J Hum Genet* 2003;73:972-974.
- 5) Factor SA, Qian J, Lava NS, et al. False-positive SCA8 gene test in a patients with pathologically proven multiple system atrophy. *Ann Neurol* 2005;57:462-463.
- 6) Baba Y, Uitti RJ, Farrer MJ, et al. Sporadic SCA8 mutation resembling corticobasal degeneration. *Parkinsonism and related disorders* 2005;11:147-150.
- 7) Vincent JB, Yuan QP, Schalling M, et al. Long repeat tracts at SCA8 in major psychosis. *Am J Med Genet* 2000;96:873-876.
- 8) Roberta AP, editor. *Gene Reviews™*. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1116/>
- 9) Wu YR, Chen IC, Soonq BW, et al. SCA8 repeat expansion: large CTA/CTG repeat alleles in neurological disorders and functional implications. *Hum Genet* 2009;125:437-444.
- 10) Ikeda Y, Daughters RS, Ranum LP. Bidirectional expression of the SCA8 expansion mutation: one mutation, two genes. *Cerebellum* 2008;7:150-158.
- 11) Daughters RS, Tuttle DL, Gao W, et al. RNA gain-of-function in spinocerebellar ataxia type 8. *Plos Genetics* 2009;5:1-13.
- 12) Ito H, Kawakami H, Wate R, et al. Clinicopathologic investigation of a family with expanded SCA8 CTA/CTG repeats. *Neurology* 2006;67:1479-1481.
- 13) Sobrido MJ, Cholfín JA, Perlman S, et al. SCA8 repeat expansions in ataxia: A controversial association. *Neurology* 2001;57:1310-1312.
- 14) Silveira I, Alonso I, Guimarães L, et al. High germinal instability of the (CTG)_n at the SCA8 locus of both expanded and normal alleles. *Am J Hum Genet* 2000;66:830-840.
- 15) Zeman A, Stone J, Porteous M, et al. Spinocerebellar ataxia type 8 in Scotland: genetic and clinical features in seven unrelated cases and a review of published reports. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:459-465.

Abstract**A case of juvenile parkinsonism with expanded SCA8 CTA/CTG repeats**

Toko Miyawaki, M.D.¹⁾, Kenji Sekiguchi, M.D., Ph.D.¹⁾, Naoko Yasui, M.D.¹⁾,
Takehiro Ueda, M.D.¹⁾, Fumio Kanda, M.D., Ph.D.¹⁾ and Tatsushi Toda, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Division of Neurology/Molecular Brain Science, Kobe University Graduate School of Medicine

A 31-year-old man was referred to our hospital because of progressive tremor and clumsiness in his limbs and trunk. His symptoms were started in the right leg then gradually spread to all extremities as well as his trunk for 2 years. Neurological examinations revealed muscle rigidity with resting tremor predominantly right limbs. Akinesia and retropulsion were positive. Neither pyramidal tract sign nor cerebellar ataxia was detected. Genetic testing showed the expansion of SCA8 CTA/CTG repeats as 28/141 repeats. Though moderate expansion (less than 92) of SCA8 repeats has been reported in healthy subjects and patients with various diseases, the extraordinary long expansion of CTA/CTG repeats in SCA8 gene in our patient could be significantly pathological. 600 mg/day of L-DOPA clearly improved his symptoms. Dedicate follow up of the clinical course of our patient and the accumulation of the further cases is essential.

(Clin Neurol 2013;53:278-282)

Key words: genetic testing, Parkinson's disease, spinocerebellar ataxia, triplet repeat diseases
