

平成 22 年 3 月 31 日現在

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2007～2009

課題番号：19390241

研究課題名（和文）常染色体劣性脊髄小脳変性症の新規遺伝子

研究課題名（英文）Novel Genes of Autosomal Recessive Spinocerebellar Degeneration

研究代表者

川上 秀史（KAWAKAMI HIDESHI）

広島大学・原爆放射線医科学研究所・教授

研究者番号：70253060

研究成果の概要（和文）：

脊髄小脳変性症のうち優性遺伝を示すものの多くは遺伝子があきらかになってきている。一方劣性遺伝を示すものは、眼球運動失行と低アルブミン血症を伴う早発型背髄小脳失調症(EAOH/AOA1)や Ataxia-ocular apraxia 2(AOA2)が明らかになったが、遺伝子座のみ決まった SCAR2-7 を含め、国内外を問わず、未だ原因遺伝子不明のものがほとんどである。特に中年期以降発症するものに関しては、ほとんど明らかではない。遺伝子未同定の劣性遺伝性脊髄小脳変性症家系を解析することを目的とし、患者 DNA を高密度 SNP チップにおいて解析し、ホモ接合部位を検出し、候補領域とし、候補遺伝子をシークエンスで解析した。候補領域の蛋白翻訳領域のエクソンにおいて有意な変異を認めなかった。今後、イントロン等を含めて解析する必要がある。

研究成果の概要（英文）：

In spinocerebellar ataxia (SCA), many causative genes for the dominant forms of SCA have been identified. On the other hand, the most gene for the recessive form of SCA still are unknown. To identify the causative genes for the recessive form of SCA, we analyzed the patient DNA by high density SNP chips, detected the homozygote regions, and sequenced the exons of the coding genes. We didn't detect the significant of the differences of the exons of the genes. We may need the research for the introns of the genes.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	7,200,000	2,160,000	9,360,000
2008年度	4,500,000	1,350,000	5,850,000
2009年度	2,400,000	720,000	3,120,000
年度			
年度			
総計	14,100,000	4,230,000	18,330,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・神経内科学

キーワード：臨床神経分子遺伝学

1. 研究開始当初の背景

脊髄小脳変性症のうち優性遺伝を示すものの多くは遺伝子があきらかになってきている。一方劣性遺伝を示すものは、眼球運動失行と低アルブミン血症を伴う早発型脊髄小脳失調症 (EAOH/AOA1) や Ataxia-ocular apraxia 2 (AOA2) が明らかになったが、遺伝子座のみ決まった SCAR2-7 を含め、国内外を問わず、未だ原因遺伝子不明のものがほとんどである。特に中年期以降発症するものに関しては、ほとんど明らかではない。

2. 研究の目的

遺伝子未同定の劣性遺伝性脊髄小脳変性症家系を解析すること

3. 研究の方法

患者 DNA を高密度 SNP チップにおいて解析し、ホモ接合部位を検出し、候補領域とし、候補遺伝子をシーケンスで解析した。

4. 研究成果

候補領域の蛋白翻訳領域のエクソンにおいて有意な変異を認めなかった。今後、イントロンを含めて解析する必要がある。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 7 件)

1: Satake W, Nakabayashi Y, Mizuta I, Hirota Y, Ito C, Kubo M, Kawaguchi T, Tsunoda T, Watanabe M, Takeda A, Tomiyama H, Nakashima K, Hasegawa K, Obata F, Yoshikawa T, Kawakami H, Sakoda S, Yamamoto M, Hattori N, Murata M, Nakamura Y, Toda T. Genome-wide association study identifies common variants at four loci as genetic risk factors for Parkinson's disease. *Nat Genet.* 2009 Dec;41(12):1303-1307. 査読あり。

2: Kamada M, Maruyama H, Tanaka E, Morino H, Wate R, Ito H, Kusaka H, Kawano Y, Miki T, Nodera H, Izumi Y, Kaji R, Kawakami H. Screening for TARDBP mutations in Japanese familial amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci.* 2009 Sep;15:284(1-2):69-71. 査読あり。

3: Zabetian CP, Yamamoto M, Lopez AN, Ujike H, Mata IF, Izumi Y, Kaji R, Maruyama H, Morino H, Oda M, Hutter CM, Edwards KL, Schellenberg GD, Tsuang DW, Yearout D, Larson EB, Kawakami H. LRRK2 mutations and risk variants in Japanese patients with Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2009 May 15;24(7):1034-1041. 査読あり。

4: Inoue N, Maeda R, Kawakami H, Shokawa

T, Yamamoto H, Ito C, Sasaki H. Aortic pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality in middle-aged and elderly Japanese men. *Circ J.* 2009 Mar;73(3):549-553. 査読あり。

5: Craig K, Takiyama Y, Soong BW, Jardim LB, Saraiva-Pereira ML, Lythgow K, Morino H, Maruyama H, Kawakami H, Chinnery PF. Pathogenic expansions of the SCA6 locus are associated with a common CACNA1A haplotype across the globe: founder effect or predisposing chromosome? *Eur J Hum Genet.* 2008 Jul;16(7):841-847. 査読あり。

6: Tanaka E, Maruyama H, Morino H, Nakajima E, Kawakami H. The CNTN4 c.4256C>T mutation is rare in Japanese with inherited spinocerebellar ataxia. *J Neurol Sci.* 2008 Mar 15;266(1-2):180-181. 査読あり。

7: Tsuji S, Onodera O, Goto J, Nishizawa M; Study Group on Ataxic Diseases (Shoji Tsuji, Osamu Onodera, Ichiro Kanazawa, Hidehiro Mizusawa, Takamichi Hattori, Gen Sobue, Mitsunori Yamada, Yoshiyuki Kuroiwa, Akira Kakizuka, Atsushi Takeda, Kazuko Hasegawa, Tatsuhiko Yuasa, Takemasa Kanda, Kunihiro Yoshida, Teruhiko Kachi, Takashi Nakajima, Mitsuhiro Osame, Sadako Kuno, Kenji Nakajima, Hideshi Kawakami, Yoshitaka Nagai, and Masatoyo Nishizawa.). Sporadic ataxias in Japan—a population-based epidemiological study. *Cerebellum.* 2008;7(2):189-197. 査読あり。

[学会発表] (計 14 件)

1. 織田雅也, 伊藤聖, 日地正典, 中村毅, 宮地隆史, 丸山博文, 和泉唯信: 当院における認知症診療の現況. 第 28 回日本認知症学会総会. 仙台, 2009 年 11 月 21 日

2. 佐藤裕哉, 星正治, 大瀧慈, 丸山博文, HM Cullings, 川上秀史: 地理情報システムを用いた広島原爆被爆者位置情報の高精度化. 日本放射線影響学会第 52 回大会. 広島, 2009 年 11 月 11 日

3. 中村聖香, 伊東秀文, 朝山真哉, 中村正孝, 西井誠, 藤田賢吾, 和手麗香, 金子鋭, 中野智, 丸山博文, 川上秀史, 日下博文: I113T変異を持つ家族性ALSの剖検例, 第37回臨床神経病理懇話会, 姫路, 2009年11月7日
 4. 森野豊之, 田中英司, 丸山博文, 和泉唯信, 川上秀史: 脊髄小脳変性症の病型別頻度の検討, 日本人類遺伝学会第54回大会, 東京, 2009年9月24日
 5. 丸山博文, 鎌田正紀, 森野豊之, 田中英司, 和手麗香, 伊東秀文, 日下博文, 川上秀史: 日本人筋萎縮性側索硬化症におけるTARDBP変異のスクリーニング, 日本人類遺伝学会第54回大会, 東京, 2009年9月24日
 6. 宮崎由道, 宮城愛, 島谷佳光, 浅沼光太郎, 野寺裕之, 和泉唯信, 梶龍兒, 川西健登, 丸山博文, 川上秀史: SOD1遺伝子変異(G93S)をともなった家族性筋萎縮性側索硬化症の1家系, 第86回日本神経学会中国・四国地方会, 広島, 2009年6月27日
 7. 鎌田正紀, 丸山博文, 田中英司, 森野豊之, 伊東秀文, 日下博文, 野寺裕之, 和泉唯信, 梶龍兒, 川上秀史: 家族性ALSおよび孤発性ALSにおけるTARDBP遺伝子変異の頻度検索, 第50回日本神経学会総会, 仙台, 2009年5月21日
 8. 藤井裕樹, 村上善生, 野田公一, 川上秀史, 丸山博文, 森野豊之: 一過性の構音障害、右顔面神経麻痺で発症したX-linked Charcot-Marie-Tooth disease (CMTX), 第84回日本神経学会中国四国地方会, 米子, 2008年7月5日
 9. 田中英司, 森野豊之, 丸山博文, 川上秀史: 遺伝性脊髄小脳失調症 15型 (SCA15)のスクリーニング, 第49回日本神経学会総会, 横浜, 2008年5月16日
 10. 森野豊之, 丸山博文, 和泉唯信, 織田雅也, 寺澤英夫, 田路浩正, 川上秀史: 第16番染色体長腕連鎖型常染色体優性遺伝性脊髄小脳変性症(16q-ADCA)の地域別頻度と臨床症状の検討, 日本人類遺伝学会第52回大会, 東京, 2007年9月13-14日
 11. 森野豊之, 丸山博文, 和泉唯信, 織田雅也, 寺澤英夫, 田路浩正, 川上秀史: 脊髄小脳変性症1836例の病型分類と地域別病型頻度の検討, 第48回日本神経学会総会, 名古屋, 2007年5月17日
 12. 田中英司, 森野豊之, 丸山博文, 川上秀史: 遺伝性脊髄小脳失調症 16型 (SCA16)のスクリーニング, 第48回日本神経学会総会, 名古屋, 2007年5月17日
 13. CP. Zabetian, H Ujike, H Morino, M Yamamoto, M Oda, H Maruyama, Y Izumi, R Kaji, IF. Mata, SK. Ayres, GD. Schellenberg, EB. Larson, H Kawakami: Comprehensive Analysis of the *LRKK2* Gene in Japanese Patients with Parkinson's Disease. 59th American Academy of Neurology Annual Meeting. Boston, USA, 2007 May 5th 2007.
 14. 森野豊之, 丸山博文, 和泉唯信, 織田雅也, 寺澤英夫, 田路浩正, 川上秀史: 脊髄小脳変性症 1836例の病型分類と地域別病型頻度の検討. 第17回日本疫学会学術総会, 広島, 2007年1月27日
6. 研究組織
- (1) 研究代表者
川上 秀史 (KAWAKAMI HIDESHI)
広島大学・原爆放射線医科学研究所・教授
研究者番号: 70253060
 - (2) 研究分担者
丸山 博文 (MARUYAMA HIROFUMI)

広島大学・原爆放射線医科学研究所・准教授
研究者番号：90304443

森野 豊之 (MORINO HIROYUKI)
広島大学・原爆放射線医科学研究所・助教
研究者番号：10397953

(3) 連携研究者
()

研究者番号：