

令和元年6月3日現在

機関番号：13501

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2018

課題番号：17K17772

研究課題名(和文) 遺伝性脊髄小脳変性症の新規治療ターゲット探求のための新規原因遺伝子探索

研究課題名(英文) Identification of novel gene of spinocerebellar ataxia for new target of therapy.

研究代表者

高 紀信 (KOH, Kishin)

山梨大学・大学院総合研究部・助教

研究者番号：00622557

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：既知の原因遺伝子が同定されていない脊髄小脳変性症患者を有する8家系について疾患の原因遺伝子の探索を行った。候補遺伝子を絞り込んでいた2家系においては原因遺伝子を同定した。またそれらの遺伝子について、検索範囲を広げて検討したところそれぞれ他に1家系、2家系の同一遺伝子異常の家系を抽出することができた。この遺伝子については海外のグループからも報告があり、原因遺伝子であること示されている。本研究ではそれぞれの家系の臨床像を集積、検討も行った。またそのうちの一つの遺伝子はアミノ酸の合成に関わっていることがわかってきたため、本研究で同定した家系のアミノ酸の血中濃度を検討し報告した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

遺伝性脊髄小脳変性症は未だに根治法がなく、厚生労働省の指定難病となっている難治な疾患である。治療標的を見出すためにも病態の解明が不可欠であり、小脳萎縮をきたす機序の解明のために原因遺伝子を同定することは必須である。本研究開始時点では同定されていなかった新規の原因遺伝子の家系をそれぞれ2家系、3家系同定することができた。また臨床症状の集積から変異と臨床症状の関連性が今後さらに明らかとなり、治療標的の同定、治療法の開発に寄与するものと考えられる。

研究成果の概要(英文)：I had tried to find novel genes of spinocerebellar ataxia in our eight spinocerebellar ataxia families. I used whole-exome analysis, whole-genome analysis, and linkage analysis. I had diagnosed two families among these eight families. I had screened two genes among our data-set. I had found one and two more families with these causative genes. These genes were reported by other teams. That indicated that these genes were truly causative genes. Thereafter, I collected precise clinical data of patients with these gene mutations. I had already reported one of them. I had already submitted another one. I would continue analyzing of remained six families with spinocerebellar ataxia families.

研究分野：神経内科学

キーワード：脊髄小脳変性 遺伝性痙性対麻痺 シャルコーマリートウス病

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

#### 1. 研究開始当初の背景

遺伝性脊髄小脳失調症のうち常染色体優性遺伝性のもの(以下 SCA)は、現在までに SCA1 から SCA43、常染色体劣性遺伝性のもの(以下 SCAR)は、SCAR1 から SCAR23 までの報告がなされている。また、常染色体劣性遺伝性のものにおいては様々な合併症を伴う SCAR のシンボルのついていない遺伝性小脳失調症も多数報告されている。しかしながら SCA においては未同定のものが約 10%程度存在し、SCAR においてはさらに多くの原因遺伝子が現在も不明のままである。本疾患は根治療法のない難病であり、さらなる病態機序の解明、治療標的の同定が望まれている。

#### 2. 研究の目的

本研究では原因遺伝子未同定の SCA、SCAR 家系の原因遺伝子の同定し、新規の病態機序の解明から治療標的を同定することが目標である。

#### 3. 研究の方法

全 8 家系において可能な限り家系情報及び血液検体を収集する。収集した検体を用いて、連鎖解析、エクソーム解析、全ゲノム解析を行い、候補遺伝子の抽出を行う。候補遺伝子においては遺伝子産物の発現量を確認し、培養細胞を用いて細胞障害性の有無についても検討する。

#### 4. 研究成果

既知の原因遺伝子が同定されていない脊髄小脳変性症患者を有する 8 家系について疾患の原因遺伝子の探索を行った。候補遺伝子を絞り込んでいた 2 家系においては原因遺伝子を同定した。またそれらの遺伝子について、検索範囲を広げて検討したところそれぞれ他に 1 家系、2 家系の同一遺伝子異常の家系を抽出することができた。この遺伝子については海外のグループからも報告があり、原因遺伝子であること示されている。本研究ではそれぞれの家系の臨床像を集積、検討も行った。またそのうちの一つの遺伝子はアミノ酸の合成に関わっていることがわかっていたため、本研究で同定した家系のアミノ酸の血中濃度を検討し報告した。

#### 5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 15 件)

1. Nan H, Takaki R, Shimozono K, Ichinose Y, Koh K, Takiyama Y. Clinical and Genetic Study of the First Japanese FTDP-17 patient with a Mutation of +3 in Intron 10 in the MAPT gene. *Intern Med.* 2019, doi: 10.2169/internalmedicine.2761-19.
2. Shindo K, Tsuchiya M, Hata T, Ichinose Y, Koh K, Sone J, Nagasaka T, Sobue G, Takiyama Y. Non-convulsive status epilepticus associated with neuronal intranuclear inclusion disease: A case report and literature review. *Epilepsy Behav Case Rep.* 2019, 11: 103-106. doi: 10.1016/j.ebcr.2019.01.007.
3. Tsuchiya M, Koh K, Ishida A, Ichinose Y, Shindo K, Takiyama Y. A Japanese family with a novel nonsense mutation in the spastin gene associated with both cerebellar ataxia and cognitive impairment. *J Neurol Sci.* 2019, 397: 114-116. doi: 10.1016/j.jns.2018.12.025.
4. Ichinose Y, Ishiura H, Tanaka M, Yoshimura J, Doi K, Umeda Y, Yamauchi H, Tsuchiya M, Koh K, Yamashiro N, Mitsui J, Goto J, Onishi H, Ohtsuka T, Shindo K, Morishida S, Tsuji S, Takiyama Y. Neuroimaging, genetic, and enzymatic study in a Japanese family with a GBA gross deletion. *Parkinsonism Relat Disord.* 2019, 61: 57-63. doi: 10.1016/j.parkreldis.2018.11.028.
5. Miyabayashi T, Ochiai T, Suzuki N, Aoki M, Inui T, Okubo Y, Sato R, Togashi N, Takashima H, Ishiura H, Tsuji S, Koh K, Takiyama Y, Haginoya K. A novel homozygous mutation of the TFG gene in a patient with early onset spastic paraplegia and later onset sensorimotor polyneuropathy. *J Hum Genet.* 2019, 64: 171-176. doi: 10.1038/s10038-018-0538-4.
6. Nan H, Takaki R, Hata T, Ichinose Y, Tsuchiya M, Koh K, Takiyama Y. Novel GARS mutation presenting as autosomal dominant intermediate Chacot-Marie-Tooth disease. *J Peripher Nerv Syst.* 2019, 24: 156-160. doi: 10.1111/jns.12289.
7. Nan H, Shimozono K, Ichinose Y, Tsuchiya M, Koh K, Hiraide M, Takiyama Y. Exome sequencing reveals a novel homozygous frameshift mutation in the CYP7B1 gene in a Japanese patient with SPG5. *Intern Med.* 2019, 58: 719-722. doi: 10.2169/internalmedicine.1839-18.
8. Koh K, Tsuchiya M, Nagasaka T, Shindo K, Takiyama Y. Decreasing 123I-ioflupane SPECT accumulation and 123I-MIBG myocardial scintigraphy uptake in a patient with a novel homozygous mutation in the ZFYVE26 gene. *Neurol Sci.* 2019, 40: 429-431. doi: 10.1007/s10072-018-3603-z.
9. Koh K, Ichinose Y, Ishiura H, Nan H, Mitsui J, Takahashi J, Sato W, Itoh Y, Hoshino K, JASPAC, Tsuji S, Takiyama Y. PLA2G6-associated neurodegeneration presenting as a

complicated form of hereditary spastic paraplegia. *J Hum Genet.* 2019, 64: 55-59. doi: 10.1038/s10038-018-0519-7.

10. [Koh K](#), Ishiura H, Tsuji S, Takiyama Y. JASPAC: Japan Spastic Paraplegia Research Consortium. *Brain Sci.* 2018, 8. pii: E153. doi: 10.3390/brainsci8080153.
11. [Koh K](#), Ishiura H, Beppu M, Shimazaki H, Ichinose Y, Mitsui J, Kuwabara S, JASPAC, Tsuji S, Takiyama Y. Novel mutations in the ALDH18A1 gene in complicated hereditary spastic paraplegia with cerebellar ataxia and cognitive impairment. *J Hum Genet.* 2018, 63: 1009-1013. doi: 10.1038/s10038-018-0477-0.
12. Mukai M, [Koh K](#), Ohnuki Y, Nagata E, Takiyama Y, Takizawa S. Novel SPG11 mutations in a patient with symptoms mimicking multiple sclerosis. *Intern Med.* 2018, 57: 3183-3186. doi: 10.2169/internalmedicine.0976-18.
13. Nan H, Takaki R, Ichinose Y, Tsuchiya M, [Koh K](#), Hanyu S, Shindo K, Takiyama Y. Novel SLC20A2 mutation in primary familial brain calcification with disturbance of sustained phonation and orofacial apraxia. *J Neurol Sci.* 2018, 390: 1-3. doi: 10.1016/j.jns.2018.03.031.
14. Ishiura H, Doi K, Mitsui J, Yoshimura J, Matsukawa MK, Fujiyama A, Toyoshima Y, Kakita A, Takahashi H, Suzuki Y, Sugano S, Qu W, Ichikawa K, Yurino H, Higasa K, Shibata S, Mitsue A, Tanaka M, Ichikawa Y, Takahashi Y, Date H, Matsukawa T, Kanda J, Nakamoto FK, Higashihara M, Abe K, Koike R, Sasagawa M, Kuroha Y, Hasegawa N, Kanesawa N, Kondo T, Hitomi T, Tada M, Takano H, Saito Y, Sanpei K, Onodera O, Nishizawa M, Nakamura M, Yasuda T, Sakiyama Y, Otsuka M, Ueki A, Kaida KI, Shimizu J, Hanajima R, Hayashi T, Terao Y, Inomata-Terada S, Hamada M, Shirota Y, Kubota A, Ugawa Y, [Koh K](#), Takiyama Y, Ohsawa-Yoshida N, Ishiura S, Yamasaki R, Tamaoka A, Akiyama H, Otsuki T, Sano A, Ikeda A, Goto J, Morishita S, Tsuji S. Expansions of intronic TTTCA and TTTTA repeats in benign adult familial myoclonic epilepsy. *Nat Genet.* 2018 50: 581-590. doi: 10.1038/s41588-018-0067-2.
15. Shindo K, Satake A, Kurita T, Sato T, Tsuchiya M, Ichinose Y, Hata T, [Koh K](#), Nagasaka T, Takiyama Y. Sympathetic neurograms showing characteristics of both muscle and skin sympathetic nerve activity in a case with pure autonomic failure. *Clin Auton Res.* 2018 28: 347-349. doi: 10.1007/s10286-017-0497-4.

[学会発表](計 17 件)

1. [高 紀信](#)、瀧山嘉久：遺伝性脊髄小脳変性症の原因遺伝子探索。H.30 年度先端ゲノム支援拡大班会議、福岡、2018 年 12 月 20 日。
2. [高 紀信](#)、南 海天、森嶋悠人、諏訪裕美、佐竹紅音、佐藤統子、栗田尚史、名取高広、土屋 舞、一瀬佑太、羽田貴礼、長坂高村、新藤和雅、瀧山嘉久：当科における脊髄小脳変性症の疾患頻度：まれな疾患も含めて。第 19 回山梨神経難病セミナー、甲府、2018 年 11 月 7 日。
3. [高 紀信](#)、佐竹紅音、土屋舞、高木隆助、長坂高村、新藤和雅、瀧山嘉久：VPS13D 遺伝子変異による複合型遺伝性痙性対麻痺の 44 歳女性例。第 226 回日本神経学会関東・甲信越地方会、東京、2018 年 9 月 1 日。
4. 長谷川樹、木村裕子、三野俊和、竹内潤、田村暁子、武田景俊、逢坂麻由子、[高紀信](#)、小坂理、安部貴人、瀧山嘉久、伊藤義彰：PLA2G6 遺伝子にホモ接合性 p.R635Q 変異を認めた遺伝性痙性対麻痺の一症例。第 111 回日本神経学会近畿地方会、大阪、2018 年 7 月 21 日。
5. [高 紀信](#)、一瀬佑太、石浦浩之、三井 純、高橋純哉、佐藤和貴郎、伊藤義彰、星野恭子、JASPAC、辻 省次、瀧山嘉久：PLA2G6 遺伝子変異は遺伝性痙性対麻痺を引き起こす。第 59 回日本神経学会学術大会、札幌、2018 年 5 月 24 日。
6. 一瀬佑太、[高 紀信](#)、石浦浩之、戸田達史、辻 省次、瀧山嘉久、JASPAC：遺伝性痙性対麻痺への ITB 療法。第 59 回日本神経学会学術大会、札幌、2018 年 5 月 23 日。
7. [高 紀信](#)、石浦浩之、一瀬佑太、田中真生、三井 純、JASPAC、辻 省次、瀧山嘉久：Japan Spastic Paraplegia Research Consortium: 分かったこと、分からないこと。第 59 回日本神経学会学術大会、札幌、2018 年 5 月 23 日。
8. 小竹泰子、[高 紀信](#)、瀧山嘉久、石浦浩之、辻 省次、吉田光宏：ATP13A2 遺伝子の p.A1a885Asp (c.2654C>A) 変異を認めた遺伝性痙性対麻痺の 1 家系。第 59 回日本神経学会学術大会、札幌、2018 年 5 月 24 日。
9. 土屋 舞、[高 紀信](#)、一瀬佑太、瀧山嘉久：痙性対麻痺に認知機能低下と小脳性運動失調を合併した SPG4 一家系の臨床・遺伝学的検討。第 59 回日本神経学会学術大会、札幌、2018 年 5 月 24 日。
10. Takegami N, Ishiura H, Iwata NK, Murai H, Yasaka K, Takuma H, Tamaoka A, [Koh K](#), Takiyama Y, Tsuji S, Toda T, and Goto J: Clinical and genetic analysis of three Japanese SPG3A families. The 59th Annual Meeting of the Japanese Society of Neurology, May 23, 2018, Sapporo, Japan.
11. Tanaka M, [Koh K](#), Takiyama Y, Tsuji S: A new method to detect potential causative

genes for spastic paraplegia utilizing aggregate data of whole exome sequencing. The 70th Annual Meeting of the American Academy of Neurology, April 23, 2018, Los Angeles, CA, USA.

12. 高木隆助、南 海天、土屋 舞、一瀬佑太、高 紀信、羽生修治、新藤和雅、瀧山嘉久：発声持続困難と口部顔面失行を呈し、SLC20A2 遺伝子に新規ミスセンス変異を認めた家族性特発性基底核石灰化症の 72 歳女性例。第 224 回日本神経学会関東・甲信越地方会、東京、2018 年 3 月 4 日。
13. 諏訪裕美、佐竹紅音、栗田尚史、土屋 舞、高 紀信、長坂高村、新藤和雅、瀧山嘉久：123I-ioflupane SPECT で高度の集積低下を示し、新規遺伝子変異を認めた SPG15 の 36 歳女性例。第 223 回日本神経学会関東・甲信越地方会、東京、2017 年 12 月 2 日。
14. 向井雅子、高 紀信、瀧山嘉久、瀧澤俊也：多発性硬化症様の再発を示し新規 SPG11 遺伝子変異を認めた遺伝性痙性対麻痺の 24 歳女性例。第 223 回日本神経学会関東・甲信越地方会、東京、2017 年 12 月 2 日。
15. Koh K, Takaki R, Tsuchiya M, Ichinose Y, Ishiura H, Hanyu S, Tsuji S, and Takiyama Y: Genetic analysis of a large family with spastic paraplegia and neuropathy. The 62nd Annual Meeting of the Japan Society of Human Genetics, KOBE, Nov 16, 2017.
16. 中村逐洋、瓦林毅、清野祐輔、広畑美枝、東海林幹夫、若佐谷保仁、高 紀信、瀧山嘉久：VCP 遺伝子変異を認めた痙性対麻痺の 1 例。第 100 回日本神経学会東北地方会、盛岡、2017 年 9 月 30 日。
17. Koh K, Ishiura H, Ichikawa Y, Matsukawa T, Goto J, Mitsui J, Takahashi Y, Kawabe Matsukawa M, Doi K, Yoshimura J, Namekawa M, Morishita S, Ogawa T, Sunada Y, Kurisaki H, Hasagawa K, Tsuji S, and Takiyama Y: Clinical characteristics and detailed haplotype analysis of patients with SCA36 in Japan. XXIII World Congress of Neurology, Sept 17, 2017, Kyoto, Japan.

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

<http://yamanashi-neurol.com/>

## 6. 研究組織

(1) 研究分担者 なし

(2) 研究協力者 なし

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。