

岡山大学神経内科における遺伝子検査 1,000 件の臨床疫学的解析

亀高さつき 池田 佳生 阿部 康二*

要旨：神経内科診療における遺伝子検査の役割・意義を検討する目的で、1992年から2010年に検査を実施した1,000件について、前期（1992～2000年）と後期（2001～2010年）に分けて解析した。検査数は前期669件、後期331件で、1患者当りの依頼項目数は前期より後期で減少したが、逆に陽性率は前期25.3%に対して、後期48.1%といちじるしく上昇した。この理由として、2001年から検査適応のより厳格な検討と、適切な検査実施を依頼医へ注意喚起したことが挙げられた。神経内科診療における遺伝子検査の果たす役割は大きく、症例ごとに臨床的意義を十分に考慮し、慎重かつ適切に検査を施行することが重要である。

（臨床神経 2011;51:471-477）

Key words：遺伝子検査，遺伝性神経疾患，トリプレット・リピート病，脊髄小脳変性症，臨床疫学

遺伝子検査の役割・意義と検査実施上の問題点を検討した。

はじめに

神経疾患には、脳卒中などの生活・環境因子（外因）に大きく影響を受ける疾患群と、ハンチントン病などの単一遺伝子疾患に代表される発症に遺伝的因子（内因）の関与が大きい疾患群、およびその両者が関与するアルツハイマー病などの疾患群がある。近年の分子遺伝学的研究手法の飛躍的な進歩により、単一遺伝子疾患の原因遺伝子変異がつぎつぎと解明され、神経内科領域ではトリプレット・リピート病と総称される特徴的な遺伝子変異を持つ疾患群の存在が明らかにされた¹⁾。同時に、これまでは遺伝的因子の関与はあまり想定されていなかった神経疾患においても、疾患感受性遺伝子などの発症に関与する遺伝的因子の存在が明らかにされ、病態との関連が注目されるようになった。

遺伝学的検査手法がより身近になるにつれ、神経内科領域ではハンチントン病や脊髄小脳失調症に代表されるトリプレット・リピート病、また家族性のアルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症などを対象として、多くの研究施設で遺伝子検査が可能となり、臨床的に活用されるようになった²⁾。しかしながら、遺伝子検査の倫理的側面への配慮、検査実施に費やす人的・経済的資源の確保など遺伝子検査に関する問題点も指摘されている。

岡山大学神経内科では1992年の講座開設以来2010年までの18年間に、当院や他施設の主治医からの依頼に基づき、トリプレット・リピート病やその他の神経疾患を対象として遺伝子検査を実施し、その診断結果を依頼元へ提供してきた。今回われわれは、これまで当科において実施した遺伝子検査1,000件の臨床疫学的解析をおこない、神経内科診療における

対象と方法

1. 対象

1992年6月から2010年8月までの18年2カ月間に、岡山大学神経内科で遺伝子検査を施行した1,000件を対象とした。開始時より1998年10月までは、対象者へ遺伝子検査に関する適切かつ十分な説明を複数回にわたり実施した上で、所定の同意書を持ちいて同意をえた。また、本検査は1998年10月に岡山大学医学部倫理委員会にて承認され、以降も同方式にて同意取得がおこなわれた。依頼元の医師が記載する遺伝子検査依頼書には患者の臨床情報のうち、簡単な現病歴と家族歴、神経学的所見、頭部MRIもしくはCT所見、家系図、発症年齢などを記載するようになっている。なお2009年10月以降は、同年月に発表された日本神経学会による「神経疾患の遺伝子診断ガイドライン2009」も参考にしておこなわれた³⁾。

2. DNA抽出

文書を持ちいて遺伝子検査の同意がえられた患者の末梢静脈血（抗凝固剤としてEDTA-2Na使用）から3%デキストランを使用して白血球を分離し、proteinase Kによりタンパク質を消化した後、フェノール/クロロホルム/イソアミルアルコール処理によりタンパク質を除去し、エタノール沈殿によってDNAを抽出した。DNA濃度が1 μ g/ μ lになるよう調整後、使用時まで-20 $^{\circ}$ Cで保存した。

3. 遺伝子検査

頻度の多いトリプレット・リピート病については、spinocerebellar ataxia type 1 (SCA1)⁴⁾、SCA2^{5)~7)}、SCA3 (Machado-Joseph disease, MJD)⁸⁾、SCA6⁹⁾、SCA7¹⁰⁾、

*Corresponding author: 岡山大学大学院医歯薬総合研究科脳神経内科学〔〒700-8556 岡山県岡山市北区鹿田町2-5-1〕
岡山大学大学院医歯薬総合研究科脳神経内科学
(受付日：2011年2月1日)

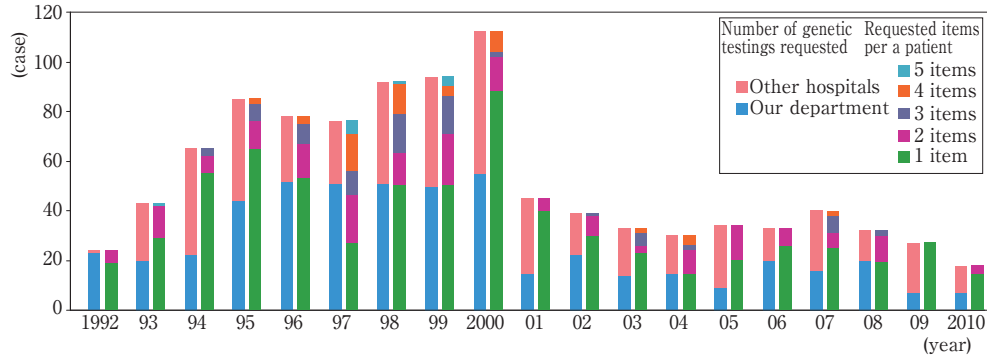


Fig. 1 Annual change of the number of genetic testings requested and the number of requested items per a patient from 1992 to 2010.

The left bars represent the number of genetic testings requested by our department or other hospitals, and the right bars represent the number of requested items per a patient.

SCA17¹¹⁾, dentatorubropallidoluysian atrophy (DRPLA)¹²⁾¹³⁾, Huntington disease (HD)¹⁴⁾, spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA) / Kennedy-Alter-Sung syndrome (KAS)¹⁵⁾ および延長した TGGAA の 5 塩基くりかえし配列の挿入変異による SCA31¹⁶⁾ を当科内における主な遺伝子検査の対象疾患として検討した。遺伝子変異の検索には PCR (polymerase chain reaction) 法をもちい、各疾患の原因遺伝子のマイクロサテライト・リピート部位の両端に相補的に設計された 2 種類のプライマーをもちい、至適条件をプログラムした DNA 増幅装置 (Thermal cycler) を使用して DNA を増幅した。

各遺伝子変異検出のための PCR プライマーは既報のものを使用し、PCR 条件についても既報のとおり、もしくは独自に最適化して設定した^{4)~16)}。各症例の PCR 産物は、延長リピートサイズを決定した陽性コントロール、高齢健常コントロールおよび DNA サイズマーカーと共に 3% アガロース電気泳動をおこない、リピート領域の病的範囲の異常伸長の有無を確認することにより遺伝子検査を施行した。

その他の遺伝子検査対象疾患として、myotonic dystrophy (MyD) における DMPK 遺伝子 5' 非翻訳領域の CTG リピートの異常伸長、cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) における Notch3 遺伝子変異、familial amyotrophic lateral sclerosis (FALS) における SOD1 遺伝子および optineurin 遺伝子変異、mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS) における mitochondrial DNA (mtDNA) の 3243 変異、Duchenne/Becker muscular dystrophy (DMD/BMD) における dystrophin 遺伝子変異、chronic progressive external ophthalmoplegia (CPEO) における mtDNA の欠失もしくは重複、Friedreich ataxia (FRDA) における Frataxin 遺伝子 intron1 の GAA リピートの異常伸長、Alzheimer disease (AD) における Presenilin-1 遺伝子変異、Parkinson disease (PD) における alpha-synuclein, LRRK2, Parkin, PINK1 遺伝子変異の解析をおこなった。これらの中で、MyD, FALS(SOD1), MELAS,

CPEO, FRDA については当科で検査を施行したが、それ以外については当科への依頼がまれであるため他施設へ依頼した。当科で実施した遺伝子検査の解析完了には約 1~2 カ月を要し、依頼元へは電気泳動像等を貼付した結果報告書をもちいて報告した。

結 果

Fig. 1 は、1992 年から 2010 年までの検査実施年毎の検査依頼数の内訳を依頼元別の依頼件数で表したものを左側の棒グラフで、また 1 患者当りの検査依頼項目数別で表したものを右側の棒グラフで示している。遺伝子検査を開始した 1992 年から 1995 年までは検査依頼件数が年々増加しており、とくに 1993 年から 1995 年までは他施設からの依頼 (棒グラフ左側のピンク色) が約半数またはそれ以上を占めていた。1998 年からは検査依頼件数がさらに増加し、2000 年には年間依頼総数 112 件ともっとも多くなった。しかし、2001 年には依頼総件数が前年の半数以下に急減し、それ以降 2010 年までの年間依頼総数は多少の増減はあるが 30~40 件ほどになって安定している。一方、1 患者当りの依頼項目数については、1997 年を除いて 1 項目の依頼 (棒グラフ右側のグリーン色) が依頼総数の半数以上を占めているのがわかる。1 患者当りの依頼項目数の平均を計算すると、1992 年から 2000 年までは 1.62 件、2001 年から 2010 年までは 1.37 件であった。このうち 1995 年から 2000 年では 1 患者当り 3 項目以上の依頼 (棒グラフ右側の紫・灰・オレンジ・薄青色) がめだって多く、この間の平均依頼項目数は 1.71 件であった。2001 年から 2010 年では複数項目の検査依頼は大きく減少し、1 項目のみの依頼が多くなっており、2009 年では依頼総数 27 例のすべてが 1 項目の依頼であった。

1995 年から 2000 年までの依頼件数と、各件当りの依頼項目数が急増したことにより陽性率 (ヒット率) が低下したことを受けて、2001 年 1 月に Fig. 2 に示す遺伝子検査集計結果報告書をそれまでの依頼元の全医師へ送付して、スクリーニン

格的な検査依頼ではなく、臨床的検討を充分におこなった上で確定診断目的の検査依頼をしていただくようお願いした。それ以後は、毎年この陽性率(ヒット率)を記載した報告書をお送りし、依頼医への参考にしていただいている。

Table 1 は、各年毎の遺伝子検査実施症例数を当科で検査を実施した症例数と他施設で検査を実施した症例数とに分類し、それぞれの陽性症例数と陰性症例数および遺伝子検査陽性率を示す。依頼のあった総症例 1,000 件中、当科実施は 992 件 (99.2%) で、このうち遺伝子検査陽性であったものが 327 件 (32.7%)、陰性が 665 件 (66.5%) であった。他施設へ遺伝子検査を依頼した症例数は 8 件 (0.8%) であり、このうち陽

性が 6 件 (0.6%)、陰性が 2 件 (0.2%) であった。遺伝子検査陽性率(ヒット率)については、1992 年から 2000 年においては 18.6~37.2% で、平均陽性率は 25.3% であるのに対し、遺伝子検査集計結果報告書を送付したことにより 2001 年から 2010 年においては 33.3~74.1% で、平均陽性率は 48.1% となり、遺伝子検査陽性率(ヒット率)が明らかに上昇 (1.9 倍) していることがわかる。

Fig. 3a は、1992 年から 2010 年までの検査実施年毎の依頼症例数(棒グラフ左側青色)と遺伝子検査陽性者数(棒グラフ右側ピンク色)の推移を示し、Fig. 3b は検査実施年毎の遺伝子検査陽性率(ヒット率)の推移を示す。1992 年から 1996 年までは依頼症例数の増加 (Fig. 3a 棒グラフ左側青色) と共に検査陽性者数 (Fig. 3a 棒グラフ右側ピンク色) も増加した。しかしながら 1997 年以降 2000 年まで依頼症例数は持続して増加していったにもかかわらず、陽性者数は頭打ちとなり、結果として陽性率は 1996 年をピークとして低迷し、この間の平均陽性率は 25.3% であった。一方、遺伝子検査集計結果報告書を送付した後の 2001 年以降は、検査陽性率の大幅な上昇がみとめられ、2001 年から 2010 年の期間における陽性率は多少の増減はあるが、平均陽性率としては 48.1% と、それ以前と比較していちじるしい上昇を示した。

Table 2 は、遺伝子検査依頼のあった総症例 1,000 件において実施した全検査 1,539 項目と、各検査項目の検査依頼数と検査陽性者数および陽性率を示し、各遺伝子検査の陽性者における発症年齢と遺伝子検査時年齢を併せて示した。検査依頼数の多い項目としては SCA6 (341 件) がもっとも多く、次いで DRPLA (296 件)、SCA3/MJD (219 件)、SCA1 (185 件) の順であった。陽性者数のもっとも多い項目は SCA6 (83 名、陽性率 24.3%) であり、次いで DRPLA (64 名、21.6%)、HD (49 名、38.9%)、SBMA/KAS (40 名、32.3%) の順であった。検査依頼数の多かった SCA3/MJD、SCA1、SCA2 については、陽性者数が少なかったため検査陽性率(ヒット率)はいずれも 10% 以下であった。Table 2 左側の SCD 以外の依頼検査数は HD 126 件、SBMA 124 件、MyD 66 件、MELAS 39 件、CADASIL 20 件、ALS(SOD1) 16 件などが主で、これらの陽性率は 7.7~54.5% であった。また Table 2 左中には発症前診断が 3 例ふくまれており、これらの症例への対応につい

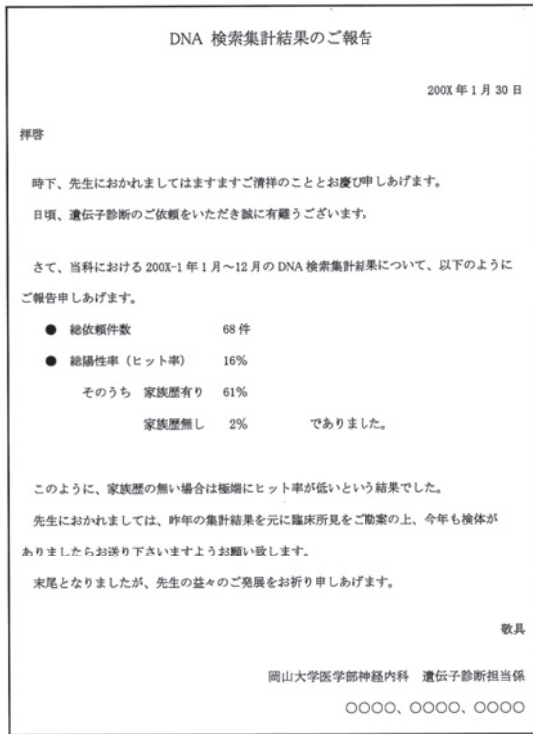


Fig. 2 A sample copy of 『The report on the total result of genetic testings』 sent to the doctors who requested genetic testings.

Table 1 Annual detail about the number of genetic testings analyzed from 1992 to 2010.

		1992	93	94	95	96	97	98	99	2000	01	02	03	04	05	06	07	08	09	2010	Total	
Number of genetic testings analyzed	Our department	24	43	65	85	78	76	92	94	110	45	39	33	30	33	33	40	32	23	17	992	
	Other laboratories	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	1	0	0	0	4	1	8	
Results of genetic testings	Our department	Positive	5	8	14	20	29	20	27	25	25	14	17	18	13	11	15	17	17	7	327	
		Negative	19	35	51	65	49	56	65	69	85	20	25	16	12	20	22	25	15	6	10	665
	Other laboratories	Positive	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	1	0	0	0	3	0	6
		Negative	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	2
Rate of positive cases (%)		20.8	18.6	21.5	23.5	37.2	26.3	29.3	26.6	24.1	55.6	35.9	51.5	60.0	41.2	33.3	37.5	53.1	74.1	38.9	33.3	
Mean (%)		25.3									48.1											

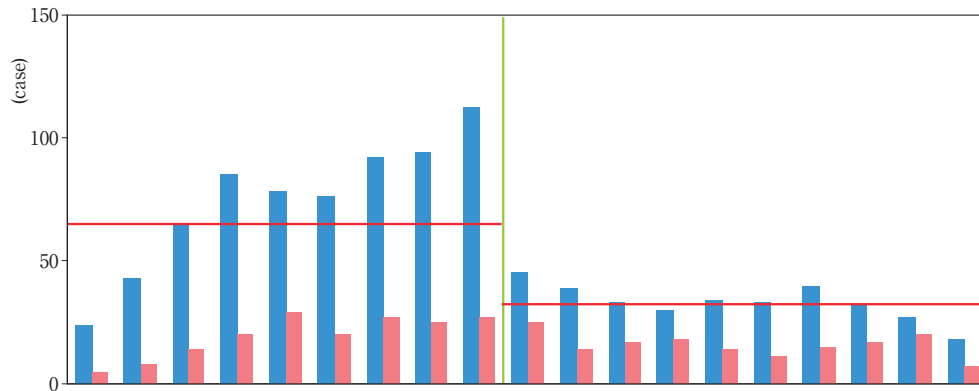


Fig. 3a Annual change of the number of genetic testings and positive cases from 1992 to 2010. The blue bars represent the number of genetic testings, and the pink bars represent the number of positive cases by genetic testings. The red horizontal lines represent the means of the number of genetics testings in the former period (1992 to 2000) and the latter period (2001 to 2010), respectively.

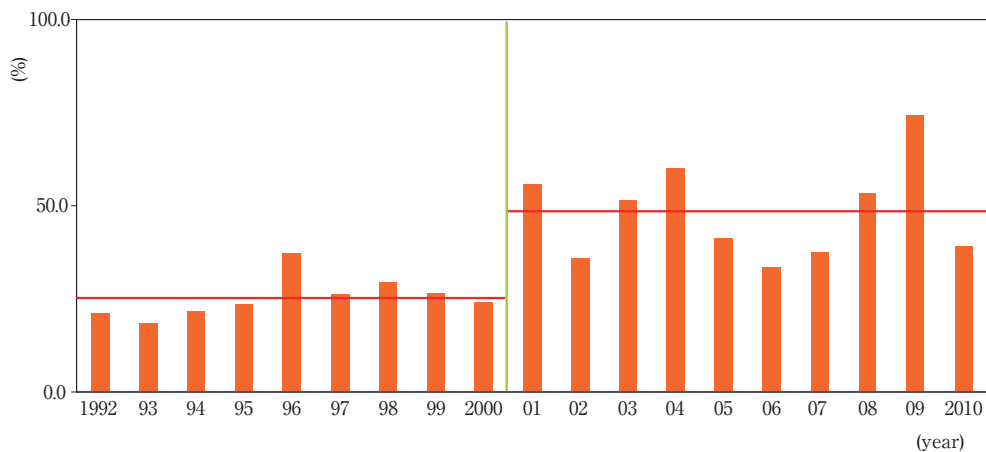


Fig. 3b Annual change of the positive rate in genetic testings from 1992 to 2010. The orange bars represent the positive rate in genetic testings. The red horizontal lines represent the means of the positive rate in the former period (1992 to 2000) and the latter period (2001 to 2010), respectively.

でも前述した岡山大学医学部倫理委員会での承認をえて実施している。検査希望者に対しては検査前に通常2回以上の面談をおこない、充分な病気の理解と遺伝子診断のメリット・デメリットを説明し、同意がえられた時点で採血をおこない、検査を実施した。また検査結果判明後に面談により結果を説明し、必要があれば適宜遺伝カウンセリングを実施した。

Table 2 中央部に記載してある発症年齢について、遺伝子検査陽性者の頻度が高いトリプレット・リピート病およびSCA31の中で高齢発症の病型としてはSCA31 (56.8 ± 6.6 歳)、SCA6 (54.6 ± 13.5 歳)があり、逆に若年発症の病型としてはDRPLA (34.4 ± 19.1 歳)、SCA2 (38.0 ± 12.1 歳)があった。Table 2 右寄り記載の遺伝子検査時年齢については、発症年齢と同様にSCA31 (63.8 ± 8.9 歳)、SCA6 (63.6 ± 12.6 歳)がより高齢で、またDRPLA (43.2 ± 18.8 歳)、SCA2 (46.4 ± 5.2 歳)がより若年で検査が施行され遺伝学的診断が確定した。発

症から遺伝子検査が施行されるまでの期間については、長期間である病型としてSBMA/KAS (9.8 ± 10.3 年)、SCA6 (9.2 ± 10.6 年)が挙げられ、逆に短期間のものとしてはSCA31 (7.0 ± 4.5 年)、HD (7.7 ± 7.5 年)があり、検査陽性者数の多い病型については概ね、発症から7~10年の期間で診断されていた。

考 察

分子遺伝学的研究手法の進歩により、神経内科領域の遺伝性疾患では1991年、SBMAにおけるアンドロゲンレセプター遺伝子エクソン1のCAGくりかえし配列の異常延長が原因変異と発見されて以降¹⁵⁾、脊髄小脳失調症をはじめ多くの疾患の原因遺伝子がつぎつぎと同定された。これにより特定の遺伝子を対象として多くの遺伝性神経内科疾患で遺伝子検査が可能となり、われわれの施設においても、トリプレッ

Table 2 Comparison of the detail for all genetic testings analyzed in this study.

	Number of genetic testings analyzed	Number of positive cases	Rate of positive cases (%)	Onset age		Diagnosed age		Periods from the onset to genetic testings (year)		
				mean ± SD	range	mean ± SD	range	mean ± SD	range	
SCA	SCA6	341	83	24.3	54.6 ± 13.5	25-78	63.6 ± 12.6	31-92	9.2 ± 10.6	1-56
	DRPLA	296	64 (preonset 1)	21.6	34.4 ± 19.1	5-69	43.2 ± 18.8	10-84	8.8 ± 6.4	0-26
	SCA3/MJD	219	19	8.7	48.4 ± 8.9	36-62	58.2 ± 10.0	38-72	8.3 ± 7.6	1-22
	SCA31	15	9	60.0	56.8 ± 6.6	48-65	63.8 ± 8.9	51-75	7.0 ± 4.5	3-14
	SCA2	70	7	10.0	38.0 ± 12.1	22-52	46.4 ± 5.2	42-55	8.4 ± 7.9	1-20
	SCA1	185	1	0.5	40	40	45	45	5	5
	SCA17	2	1	50.0	53	53	58	58	5	5
	SCA7	1	0	0.0						
HD	126	49	38.9	48.6 ± 11.6	24-66	55.7 ± 10.3	28-71	7.7 ± 7.5	1-31	
SBMA/KAS	124	40 (preonset 1)	32.3	46.3 ± 14.3	19-67	56.2 ± 8.9	39-76	9.8 ± 10.3	1-43	
MyD	66	36	54.5	33.4 ± 18.5	8-62	38.5 ± 13.5	20-68	9.6 ± 7.2	2-21	
CADASIL (Notch3)	20	10	50.0	46.3 ± 6.8	33-51	54.3 ± 4.0	48-58	8.0 ± 8.5	1-24	
ALS (SOD1)	16	6	37.5	47	47	48	48	1	1	
ALS (optineurin)	2	2	100.0	48, 51	48, 51	49, 60	49, 60	1, 9	1, 9	
MELAS	39	3	7.7	29	29	34, 41	34, 41	12	12	
BMD (dystrophin)	2	2 (preonset 1)	100.0	35, preonset	35, preonset	28, 37	28, 37	2	2	
CPEO	2	1	50.0	16	16	24	24	8	8	
PD (PINK1)	1	1	100.0							
PD (Parkin)	1	0	0.0							
FRDA	11	0	0.0							
AD (Presenilin-1)	1	0	0.0							
Total	1,539	227								

SCA: spinocerebellar ataxia, SCA6: SCA type 6, DRPLA: dentatorubropallidoluysian atrophy, SCA3/MJD: SCA type 3/Machado-Joseph disease, SCA31: SCA type 31, SCA2: SCA type 2, SCA1: SCA type 1, SCA17: SCA type 17, SCA7: SCA type 7, HD: Huntington disease, SBMA/KAS: spinal and bulbar muscular atrophy/ Kennedy-Alter-Sung syndrome, MyD: myotonic dystrophy, CADASIL: cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy, ALS: amyotrophic lateral sclerosis, MELAS: mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes, BMD: Becker muscular dystrophy, CPEO: chronic progressive external ophthalmoplegia, PD: Parkinson disease, FRDA: Friedreich ataxia, AD: Alzheimer disease

ト・リピート病を主たる対象として、当科もしくは他施設から依頼を受け 1992 年以来遺伝子検査をおこなってきた。また遺伝子検査に関しては、多くの有益性がみとめられると同時に、筆者らが報告しているように患者やその家族の遺伝子検査に対する心理的葛藤や遺伝子検査の倫理的側面³⁾なども議論されてきている¹⁷⁾。

今回われわれは、これまでに当科において実施した遺伝子検査 1,000 件の解析をおこなった。1,000 件の内訳は当科からの依頼が 513 件、他施設からの依頼が 487 件で、前期 (1992 年から 2000 年) の依頼数は 669 件、後期 (2001 年から 2010 年) は 331 件であった。前期においては依頼件数が年々増加し、2000 年には 1992 年の約 5 倍に達した。また前期の依頼件数は後期の約 2 倍であったが、それとは逆に検査陽性率については、前期 25.3%、後期 48.1% と後期の方が 2 倍近く高くなった (Table 1)。その理由として、前期 (とくに 1 患者当り

3 項目以上の依頼が増加した 1995 年から 2000 年) においては遺伝子検査をスクリーニング目的で依頼していた傾向もあると考えられた。そこで 2001 年 1 月に依頼元へ送付した遺伝子検査集計結果報告書 (Fig. 2) において、家族歴の有無別検査陽性率 (ヒット率) の違いなどを記入した検査実績を報告しつつ、臨床的検討の充実をお願いしたことにより、後期では依頼元の医師が対象患者の診断において、臨床的有用性の高い検査項目をより厳格に検討した上で依頼するようになったため、確定診断目的の検査が増え、より適切に遺伝子検査が実施されるようになったことが、後期における陽性率向上につながったものと考えられた。

遺伝子検査項目における依頼検査数としては SCA6, DRPLA, SCA3/MJD, SCA1 の順に多かったが、検査陽性者数が多かった項目は SCA6, DRPLA であり (Table 2)、この結果は西日本で同疾患の頻度が高いという過去の報告と合致し

ていた^{18)~20)}。さらにSCA6が高齢発症の病型であることを反映してより高齢で、一方DRPLAは若年発症の病型であることを反映してより若年で遺伝学的診断が確定していたが(Table 2)、これも過去の報告と同じ傾向であった^{12)13)21)~23)}。検査陽性率(ヒット率)については、疾患特異的な臨床徴候が多くみとめられる病型で高い傾向があるが、検査陽性者数の多いSCA6, DRPLAにおいては20%台にとどまっている。この理由として、遺伝子検査実施方針および陽性率算出法との関連が想定される。当科では依頼元の医師の臨床的判断に基づき、検査項目については原則的に、可能性がもっとも高い病型から順に1ないし3項目の解析をおこなっている。もっとも可能性が高い病型が陰性であったばあいには、2番目、3番目に可能性がある病型についても解析をおこなう。依頼された項目がすべて陰性のばあいは、その時点で解析終了として結果を報告している。本検討における検査陽性率においては、2番目または3番目に可能性がある病型として依頼のあった項目もふくめ、実施したすべての遺伝子検査数を母数として算出しているため、可能性のもっとも高い病型のみで算出したばあいの陽性率よりも低値となっている。また、SBMA, MyD, MELASなどその疾患に特徴的な臨床徴候や検査所見がみとめられる病型の陽性率についても、典型例のみにかぎらず、非典型例や類似症状を呈している他疾患において、診療上鑑別の必要があると判断された主治医の依頼に基づいて検査を施行しているため、陽性率は低値となる傾向がある。

多くの遺伝性神経疾患に対する有効な発症予防法や治療法がない現状において、遺伝子検査により診断を確定することの有益性について、また罹患者の家系内血縁者に対する発症前診断や保因者診断に関しては、従来の臨床検査とはことなる様々な倫理的問題も包含しており、遺伝子検査の実施にあたっては慎重な取り組みが必要である³⁾¹⁷⁾。このため、当科では日本遺伝カウンセリング学会または日本人類遺伝学会の認定遺伝カウンセラーが通常2回以上おこなっている。一方、遺伝子検査により診断が確定することで、治療方針の決定、疾患特異的な療養指導、遺伝カウンセリングなどが可能となる。さらに最近では遺伝子治療が臨床応用される遺伝性疾患も増加しており、今後も神経内科診療における遺伝子検査の持つ意義・役割はさらに大きくなっていくと予測される。検査実施施設の責務として、倫理的側面に十分な配慮をしつつ、高度かつ正確な解析技術をふまえた結果を提供できるような遺伝子検査をおこなっていくことが重要である。

謝辞：CADASILの遺伝子検査をご施行いただいた熊本大学神経内科 平野照之先生、植田明彦先生、遺伝性パーキンソン病の遺伝子検査をご施行いただいた順天堂大学神経内科 服部信孝先生、吉野浩代先生、遺伝性アルツハイマー病の遺伝子検査をご施行いただいた新潟大学脳研究所 桑野良三先生、遺伝性筋萎縮性側索硬化症(optineurin)の遺伝子検査をご施行いただいた広島大学原爆放射線医科学研究所 川上秀史先生に深謝いたします。また当科に遺伝子検査をご依頼いただいた多数の先生方に深謝いたします。

文 献

- 1) Durr A. Autosomal dominant cerebellar ataxias: polyglutamine expansions and beyond. *Lancet Neurol* 2010;9:885-894.
- 2) Abe K. Clinical and molecular analysis of neurodegenerative diseases. *Tohoku J Exp Med* 1997;181:389-409.
- 3) 日本神経学会, 監修. 神経疾患の遺伝子診断ガイドライン 2009. 第1版. 東京: 医学書院; 2009.
- 4) Orr HT, Chung M-Y, Banfi S, et al. Expansion of an unstable trinucleotide CAG repeat in spinocerebellar ataxia type 1. *Nat Genet* 1993;4:211-226.
- 5) Pulst S-M, Nechiporuk A, Nechiporuk T, et al. Moderate expansion of a normally biallelic trinucleotide repeat in spinocerebellar ataxia type 2. *Nat Genet* 1996;14:269-276.
- 6) Sanpei K, Takano H, Igarashi S, et al. Identification of the spinocerebellar ataxia type 2 gene using a direct identification of repeat expansion and cloning technique, DIRECT. *Nat Genet* 1996;14:277-284.
- 7) Imbert G, Saudou F, Yvert G, et al. Cloning of the gene for spinocerebellar ataxia 2 reveals a locus with high sensitivity to expanded CAG/glutamine repeats. *Nat Genet* 1996;14:285-291.
- 8) Kawaguchi Y, Okamoto T, Taniwaki M, et al. CAG expansions in a novel gene for Machado-Joseph disease at chromosome 14q32.1. *Nat Genet* 1994;8:221-228.
- 9) Zhuchenko O, Bailey J, Bonnen P, et al. Autosomal dominant cerebellar ataxia (SCA6) associated with small polyglutamine expansions in the alpha-1A-voltage-dependent calcium channel. *Nat Genet* 1997;15:62-69.
- 10) David G, Abbas N, Stevanin G, et al. Cloning of the SCA7 gene reveals a highly unstable CAG repeat expansion. *Nat Genet* 1997;17:65-70.
- 11) Nakamura K, Jeong SY, Uchihara T, et al. SCA17, a novel autosomal dominant cerebellar ataxia caused by an expanded polyglutamine in TATA-binding protein. *Hum Mol Genet* 2001;10:1441-1448.
- 12) Koide R, Ikeuchi T, Onodera O, et al. Unstable expansion of CAG repeat in hereditary dentatorubral-pallidolusian atrophy (DRPLA). *Nat Genet* 1994;6:9-13.
- 13) Nagafuchi S, Yanagisawa H, Sato K, et al. Dentatorubral and pallidolusian atrophy expansion of an unstable CAG trinucleotide on chromosome 12p. *Nat Genet* 1994;6:14-18.
- 14) The Huntington's disease collaborative research group. A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. *Cell* 1993;72:971-983.
- 15) La Spada AR, Wilson EM, Lubahn DB, et al. Androgen receptor gene mutations in X-linked spinal and bulbar muscular atrophy. *Nature* 1991;352:77-79.

- 16) Sato N, Amino T, Kobayashi K, et al. Spinocerebellar Ataxia Type 31 Is Associated with "Inserted" Penta-Nucleotide Repeats Containing (TGGAA) (n). *Am J Hum Genet* 2009;85:544-557.
- 17) Abe K, Itoyama Y. Psychological consequences of genetic testing for spinocerebellar ataxia in the Japanese. *Eur J Neurol* 1997;4:593-600.
- 18) Hayashi M, Adachi Y, Mori M, et al. Clinical and genetic epidemiological study of 16q22.1-linked autosomal dominant cerebellar ataxia in western Japan. *Acta Neurol Scand* 2007;116:123-127.
- 19) Maruyama H, Nakamura S, Matsuyama Z, et al. Molecular features of the CAG repeats and clinical manifestation of Machado-Joseph disease. *Hum Mol Genet* 1995;4:807-812.
- 20) Ikeda Y, Nagai M, Kurata T, et al. Comparisons of acoustic function in SCA31 and other forms of ataxias. *Neurol Res* 2011: In press.
- 21) Shizuka M, Watanabe M, Ikeda Y, et al. Spinocerebellar ataxia type 6: CAG trinucleotide expansion, clinical characteristics and sperm analysis. *Eur J Neurol* 1998;5:381-387.
- 22) Ishikawa K, Tanaka H, Saito M, et al. Japanese families with autosomal dominant pure cerebellar ataxia map to chromosome 19p13.1-p13.2 and are strongly associated with mild CAG expansions in the spinocerebellar ataxia type 6 gene in chromosome 19p13.1. *Am J Hum Genet* 1997;61:336-346.
- 23) Matsuyama Z, Kawakami H, Maruyama H, et al. Molecular features of the CAG repeats of spinocerebellar ataxia 6 (SCA6). *Hum Mol Genet* 1997;6:1283-1287.

Abstract

Clinicoepidemiological analysis of genetic testing in 1,000 cases of hereditary neurological disorders

Satsuki Kametaka, Yoshio Ikeda, M.D. and Koji Abe, M.D.

Department Neurology, Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Okayama University

A total of 1,000 neurological patients were examined for genetic testings at the Department of Neurology, Okayama University, from 1992 to 2010. To investigate the role and significance of genetic testings in neurological diagnostic consultation, we divided the analysis period into two, the former period (1992 to 2000) and the latter period (2001 to 2010). The number of genetic testings was 669 cases in the former period, and 331 cases in the latter period. However, the positive rate of genetic testings was 25.3% in the former period, and 48.1% in the latter period. The reason of this remarkable rise of the positive rate in the latter period was mainly attributable to our feedback inquiry to the doctors from 2001, noticing them the total number of test in a year, positive rate with or without family history, and an encouragement to examine more clinical details of their patients. The genetic testing plays an essential role in clinical neurology. It is important that the application of genetic testing to each case should be considered more carefully and properly.

(*Clin Neurol* 2011;51:471-477)

Key words: genetic testing, hereditary neurological disorders, triplet repeat diseases, spinocerebellar ataxia, clinical epidemiology
