

＜教育講演 (3)―3＞

実地に役立つ神経遺伝学 (脊髄小脳変性症を中心に)

高橋 祐二

(臨床神経 2012;52:889)

**Key words** : 家系図, 遺伝疫学, フラグメント解析, DNAマイクロアレイ, エクソーム

近年の分子遺伝学の発展により, 神経疾患の原因遺伝子がつぎつぎと同定されており, 実地診療でも, 神経遺伝学の重要性は増している. 遺伝学の基本は, 正確な臨床診断と詳細な家族歴である. とくに強調すべきなのは, 家系図の重要性である. 家系図に基づいて遺伝形式を考えることが, 遺伝学の第一歩である.

脊髄小脳変性症は遺伝的異質性があり, 脊髄小脳失調症(SCA) および遺伝性痙性対麻痺(HSP)の原因遺伝子はそれぞれ40, 30種類以上報告されている. 当科では, 遺伝疫学および遺伝子解析手法を考慮に入れて, 遺伝子診断をおこなっている.

当科の遺伝子診断症例 SCA 838 例, HSP 148 例のうち, SCA 497 例 (59.3%), HSP 85 例 (57.4%) に原因遺伝子変異をみとめている. 常染色体優性遺伝性 (AD)-SCA 312 家系の疾患頻度は, MJD : 29.5%, SCA6 : 18.3%, DRPLA : 17.0%, SCA31 : 12.8% であった. AD-SCA の疾患頻度には地域差があるが, 多くはリピートの異常伸長であり, フラグメント解析で多くのばあい診断可能である. 一方, AD-HSP の疾患頻度は, SPG4 : 47.3%, SPG31 : 4.0%, SPG3A : 3.3% であり, SPG4 の頻度が高い. SPG4 の変異は 1. 一塩基置換, 2. 微小な欠失・重複, 3. 大きな欠失・重複と多様である. 当科では, 1, 2 の検出のために直接塩基配列解析法をもちい, 3 の検出のた

めに aCGH 法をもちいている.

脊髄小脳変性症には, 遺伝性の病型と孤発性の病型とが存在するが, 一見孤発例と考えられる症例においても, MJD, SCA6, SCA31, SPG4 などの変異が同定されることがあり, 孤発例の遺伝子診断も鑑別診断上一定の意義がある. 孤発性と考えられても, 頻度は少ないものの, 遺伝子変異を持つ症例が存在することは, 実地診療において留意すべき点である.

このように, 頻度の高い疾患の診断は可能であるが, 問題はそれ以外のばあいである. とくに, 常染色体劣性遺伝性 (AR)-SCA のばあい, 個々の疾患頻度は低い一方で, 解析には労力のかかる遺伝子が多い. 特徴的な所見をみとめる典型例であれば, 特定の遺伝子に絞って解析できるが, 非典型例において原因遺伝子を順次解析していくのは膨大な労力を要し, あまり現実的ではない.

この問題を克服するために, 当科では, 以下の方法をもちいている. 1. DNA マイクロアレイをもちいた網羅的原因遺伝子解析, 2. 連鎖解析をもちいた原因遺伝子の絞りこみ, 3. 次世代シーケンサーをもちいた Exome 解析. 2, 3 は新規の原因遺伝子の同定にも有用である. これらの事例も御紹介する.

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

Abstract

Neurogenetics useful in clinical practice (with a focus on spinocerebellar degeneration)

Yuji Takahashi

Department of Neurology, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo

(Clin Neurol 2012;52:889)

**Key words**: pedigree chart, genetic epidemiology, fragment analysis, DNA microarray, exome analysis