

なご討議お願い致します。湯浅先生どうぞ。

湯浅 先程の anticipation があるのではないかと  
うご質問を受けたのですが、発症年齢について、先  
生の症例の中には高齢の方が含まれておりましたが、発  
症年齢の若い方と高齢の方で病理的に、何か違いはあり  
ますでしょうか。

山田 実は前から気になっておりました、学会報告例  
なども注意して見ていたのですが、亡くなられた段  
階での病変分布というのは、差が出てこないというのが  
実感です。

湯浅 ジストニアの病変がどのような病理学的所見に  
基づくかという点についてはいかがでしょうか。

山田 そうですね、先程ご紹介にいただいた、先生の  
データですとジストニアが日本の症例にどうも多いよう  
なことがあるようですけれども、それをこの病理的な所  
見から比較しますとやはり淡蒼球あるいは視床下核を巻  
き込んだ部分が影響しているのではないかと思います。

湯浅 どうもありがとうございました。

司会 言葉の問題あるいは分類学の問題を議論するこ  
とは余り実りが無いような気もしますが、遺伝性 OPCA

という言葉の中には OPC 病変を中心とするという認  
識があるものと思いますが、最近の SCA-1 という使  
い方は、そういう意味からなんとなくそぐわないとい  
いますか、びったりと頭に入ってこないところがあると思  
います。しかしながら、イギリスの Anita Harding は  
OPCA という言葉に関してでも、もっと広範な多系統  
変性が見られるわけで、OPCA という言葉自体適切で  
はないという意見もありますが、いずれにしても、もう  
少し実体を示すような名前でも統一していった方がいいよ  
うな気もするのですが、その辺はいかがですか。

山田 そうですね、通常我々が OPCA と診断されて、  
解剖するケースでは橋、下オリブ核、小脳の変性が主  
体だと思います。それから多くは黒質と線条体の病変を  
伴っています。それから先程の SCA-2、Menzel 型  
の場合は、いわゆる OPCA 病変に黒質、脊髓の前角の方  
にも変性が見られるということがあって、OPCA の中  
にもバリエーションがあるかと思っています。

司会 ありがとうございました。それでは今度は分子  
遺伝学的な立場から神経内科の田中先生お願い致します。

### 3) Machado-Joseph 病の分子遺伝学的解析

新潟大学脳研究所神経内科学部門 (主任: 辻 省次教授)

田 中 一

Positional Cloning of Machado-Joseph Disease

Hajime TANAKA

*Department of Neurology, Brain Research  
Institute, Niigata University  
(Director: Prof. Shoji TSUJI)*

Machado-Joseph disease (MJD) is an autosomal dominant, multisystem neurodegenerative disorder involving predominantly cerebellar, pyramidal, extrapyramidal, motor neuron and oculomotor systems. Although it was first reported in families of Portuguese-Azorean descent, MJD has also been described in non-Azorean families from various countries,

Reprint requests to: Hajime TANAKA,  
Department of Neurology,  
Brain Research Institute,  
Niigata City, 951, JAPAN.

別刷請求先: 〒951 新潟市旭町通1-757  
新潟大学脳研究所神経内科部門

田 中 一

being one of the most common hereditary spinocerebellar degenerations. With the use of highly polymorphic microsatellite DNA polymorphisms, we have assigned the gene for MJD to the long arm of chromosome 14 (14q24.3-q32.1) by genetic linkage to microsatellite loci D14S55 and D14S48 (multipoint lod score  $Z_{max}=9.719$ ).

Key words: Machado-Joseph disease, spinocerebellar degeneration, linkage analysis, chromosome 14, positional cloning  
ジョセフ病, 脊髄小脳変性症, 連鎖解析

## はじめに

Machado-Joseph 病 (MJD) は、常染色体優性遺伝形式をとる脊髄小脳変性症の一種であり、元来はポルトガル領アゾレス諸島出身者に伝わる疾患であるとされていた<sup>1)-3)</sup>。しかしその後アゾレス諸島とは無関係のポルトガル人<sup>4)</sup>、米国黒人<sup>5)</sup>、イタリア人<sup>6)</sup>、インド人<sup>7)</sup>などの報告もなされ、本邦においても相当数の家系が知られている<sup>8)-11)</sup>。

MJD は、臨床的には小脳失調、錐体路・錐体外路徴候などの中核症状が多彩な組み合わせをもって現れ、さらにジストニア、筋萎縮、進行性外眼筋麻痺、びっくり眼、顔面・舌の線維束攣縮ないしミオキミア、開眼困難などの特徴的な所見が加わる。神経病理学的には脊髄小脳求心系、小脳歯状核、橋核小脳求心系、運動性脳神経核、黒質、赤核、視床下核-淡蒼球内節系などの広範な変性を認める。MJD では下オリブ核小脳求心系や小脳プルキンエ細胞の変性・脱落は認められず、常染色体優性遺伝形式をとる olivopontocerebellar atrophy (OPCA) とは一線を画する。

## ポジショナルクローニングと連鎖解析

従来の研究手法では解明できなかった神経変性疾患について、特に遺伝性のものについては“ポジショナルクローニング”と呼ばれる分子遺伝学的な研究手法を用いて、近年続々と疾患遺伝子が同定されている。ポジショナルクローニングは病態機序について手がかりがなくともその疾患が単一遺伝子病であるならば、理論的に病因遺伝子を突きとめうる方法である。具体的には連鎖解析により疾患遺伝子の染色体上のおおよその位置を決定し、さらにその領域の詳細な解析をすることにより疾患遺伝子を同定するという2つのステップからなる。遺伝性脊髄小脳変性症では、spinocerebellar ataxia 1 (SCA1)<sup>12)</sup>、dentatorubral-pallidoluysian atrophy (DRPLA)<sup>13)14)</sup> 等で病因遺伝子が同定され、spinocere-

bellar ataxia 2 (SCA2)<sup>15)</sup>、familial spastic paraplegia (FSP)<sup>16)</sup>、Friedreich ataxia (FA)<sup>17)18)</sup> では病因遺伝子座が確認されている。

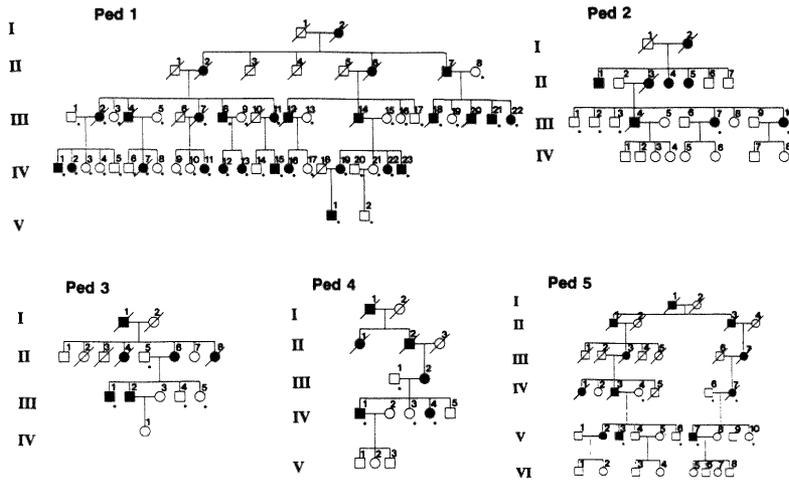
## 連鎖解析による病因遺伝子座位決定

生殖細胞においては減数分裂の際対合した相同染色体間でヒトでは約30回ぐらい交差 (crossing-over) をおこし、相同染色体同士は同部位で切断・再結合され組換え (recombination) を生ずる。したがって遺伝子間の距離が遠いほど交差の起こる確率は増加し、逆に近くに存在する遺伝子同士ほど連鎖する可能性が強くなる。すなわちこの議論を裏返せば遺伝的連鎖の程度を物理的な距離の尺度と見なすことができる。このような原理に基づき病因遺伝子の染色体上の位置を決定しようとするのが連鎖解析 (linkage analysis) である。実際には家系ごとに個々の DNA マーカーのパターンと発症者であるかどうかのつきあわせを行い、連鎖ありと連鎖なしの場合にマーカーと疾患遺伝子の間の様々な遺伝的距離に対し、それぞれの事象が観測される確率の比の常用対数を取りロッド得点として計算する。一般的にはロッド得点が+3以上なら有意な連鎖があるとみなされ、-2以下ならば連鎖は否定される。

## MJD の連鎖解析

これまで MJD 遺伝子座についてもいくつかの連鎖解析が試みられ、第1染色体短腕上の AMY2 や PGM1 との緩い連鎖の可能性が論議されてきた<sup>10)19)</sup>、ロッド得点で+3を越えるような有意なものではなかった。

そこで我々は MJD の病因遺伝子座を確定することを目的として、神経病理学的に MJD と診断された2家系を含む、本邦の MJD 家系5家系 (新潟県在住4家系、栃木県在住1家系) を集積し、61名 (うち患者27名) の末梢血よりゲノム DNA を抽出し系統的な連鎖解析を行った (図1)。全常染色体上ほぼ均等に90個のマイクロサテライト DNA マーカーを設定し、ゲノム DNA

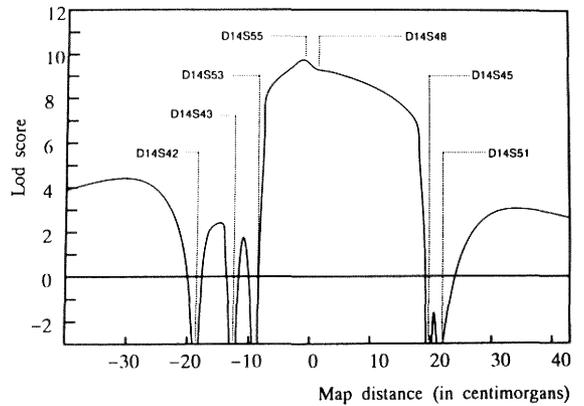


**Fig. 1** Pedigrees of five Japanese Machado-Joseph disease families. Small solid circles represent persons whose genomic DNA was analysed. Pedigree 1 represents a small part of a much larger pedigree that was described in detail elsewhere<sup>20</sup>. □, Males; ○, females; ■, ●, affected; □, ○, unaffected.

を [ $\alpha$ -<sup>32</sup>P] dCTP 存在下に PCR 法 (ポリメラーゼ連鎖反応法) にて増幅, 変性ポリアクリルアミドゲル電気泳動後, オートラジオグラフィーを行い各個人のマイクロサテライト DNA 多型を検出した。データの解析は, 二点連鎖解析には MLINK (LINKAGE), 多点連鎖解析には LINKMAP (LINKAGE) を使用した。

以上のような系統的連鎖解析を行い, 第14染色体上のマイクロサテライト DNA マーカーである D14S34<sup>20)</sup> と有意に連鎖することを明らかにした。D14S34 が第14染色体長腕 (14q24.3-32.2) 上の DNA マーカー D14S33 (CRI-C15)<sup>21) 22)</sup> と連鎖することを確認したので, その領域に存在する7個のマイクロサテライト DNA マーカー (D14S42, D14S43, D14S53, D14S55, D14S48, D14S45, D14S51)<sup>23)-26)</sup> とのさらに詳細な連鎖解析を行った<sup>27)</sup>。

二点連鎖解析では表 1 に示すように, D14S42 では最大ロッド得点  $Z_{max}$  2.135 ( $\theta=0.13$ ), D14S43 では最大ロッド得点  $Z_{max}$  4.812 ( $\theta=0.11$ ), D14S53 では最大ロッド得点  $Z_{max}$  5.614 ( $\theta=0.06$ ), D14S55 では最大ロッド得点  $Z_{max}$  2.718 ( $\theta=0.00$ ), D14S48 では最大ロッド得点  $Z_{max}$  5.661 ( $\theta=0.00$ ), D14S45 では最大ロッド得点  $Z_{max}$  3.093 ( $\theta=0.10$ ), D14S51 では最大ロッド得点  $Z_{max}$  0.469 ( $\theta=0.26$ ) を得, これら7マーカーを用いた多点連鎖解析では図 2 に示すよ



**Fig. 2** Multipoint linkage analysis of chromosome 14 markers versus the Machado-Joseph disease locus in five Japanese families.

うに, D14S55 の位置で最大ロッド得点  $Z_{max}$  9.719 を得た。

また組換え例の検討では, D14S55 と D14S48 に組換えを認めず, D14S53 と D14S45 で組換えを認めたことより, 連鎖解析の結果とあわせて, MJD の病因遺伝子座位は第14染色体長腕上の D14S53 と D14S45 の間29センチモルガンの領域で D14S48, D14S55 の近傍に存在することが明らかになった<sup>28)</sup>。

**Table 1** Pairwise lod score between Machado-Joseph disease and chromosome 14 q markers

Locus	Family	Recombination fraction ( $\theta_m = \theta f$ )									$\theta$	$Z_{max}$
		0.000	0.010	0.050	0.100	0.150	0.200	0.250	0.300			
D14S42	Ped. 1	$-\infty$	-0.438	1.298	1.728	1.761	1.621	1.381	1.079			
	Ped. 2	$-\infty$	-1.110	-0.464	-0.229	-0.119	-0.060	-0.028	-0.011			
	Ped. 3	-0.347	-0.326	-0.256	-0.188	-0.136	-0.096	-0.064	-0.040			
	Ped. 4	-0.083	-0.079	-0.066	-0.051	-0.039	-0.028	-0.019	-0.012			
	Ped. 5	1.109	1.078	0.955	0.803	0.655	0.515	0.388	0.275			
Total		$-\infty$	-0.876	1.468	2.063	2.112	1.952	1.657	1.291	0.130	2.135	
D14S43	Ped. 1	$-\infty$	1.913	3.568	3.886	3.791	3.501	3.083	2.566			
	Ped. 2	0.903	0.881	0.793	0.680	0.566	0.452	0.340	0.235			
	Ped. 3	-0.653	-0.597	-0.432	-0.299	-0.208	-0.143	-0.094	-0.058			
	Ped. 4	0.602	0.589	0.535	0.465	0.393	0.318	0.243	0.170			
	Ped. 5	-5.395	-0.696	-0.098	0.077	0.129	0.133	0.116	0.089			
Total		$-\infty$	2.090	4.366	4.809	4.670	4.261	3.688	3.002	0.110	4.812	
D14S53	Ped. 1	$-\infty$	3.311	4.285	4.324	4.076	3.686	3.197	2.629			
	Ped. 2	0.903	0.886	0.814	0.720	0.621	0.517	0.409	0.298			
	Ped. 3	-0.223	-0.212	-0.171	-0.129	-0.095	-0.068	-0.046	-0.029			
	Ped. 4	0.602	0.589	0.535	0.465	0.393	0.318	0.243	0.170			
	Ped. 5	0.184	0.173	0.134	0.094	0.064	0.043	0.028	0.018			
Total		$-\infty$	4.747	5.597	5.475	5.059	4.496	3.831	3.086	0.060	5.614	
D14S55	Ped. 1	2.195	2.156	1.997	1.789	1.571	1.344	1.110	0.870			
	Ped. 2	-0.021	-0.021	-0.021	-0.019	-0.166	-0.013	-0.009	-0.006			
	Ped. 3	0.396	0.386	0.344	0.291	0.238	0.186	0.137	0.093			
	Ped. 4	-0.080	-0.076	-0.064	-0.049	-0.037	-0.027	-0.018	-0.012			
	Ped. 5	0.229	0.220	0.188	0.150	0.117	0.088	0.062	0.041			
Total		2.718	2.664	2.444	2.162	1.873	1.578	1.281	0.986	0.000	2.718	
D14S48	Ped. 1	4.428	4.343	3.997	3.553	3.094	2.616	2.121	1.613			
	Ped. 2	-0.376	-0.378	-0.358	-0.307	-0.245	-0.183	-0.128	-0.082			
	Ped. 3	0.499	0.487	0.439	0.377	0.313	0.249	0.187	0.129			
	Ped. 4	-0.245	-0.232	-0.187	-0.140	-0.103	-0.073	-0.050	-0.031			
	Ped. 5	1.357	1.324	1.189	1.019	0.848	0.682	0.525	0.381			
Total		5.661	5.543	5.080	4.501	3.907	3.292	2.656	2.011	0.000	5.661	
D14S45	Ped. 1	$-\infty$	2.446	2.981	2.950	2.711	2.362	1.934	1.444			
	Ped. 2	0.903	0.881	0.793	0.680	0.566	0.452	0.340	0.235			
	Ped. 3	-0.691	-0.628	-0.450	-0.309	-0.215	-0.147	-0.096	-0.059			
	Ped. 4	-0.118	-0.113	-0.093	-0.072	-0.054	-0.039	-0.027	-0.017			
	Ped. 5	-5.549	-0.991	-0.366	-0.156	-0.068	-0.026	-0.008	-0.001			
Total		$-\infty$	1.595	2.865	3.093	2.941	2.602	2.143	1.601	0.100	3.093	
D14S51	Ped. 1	$-\infty$	0.375	0.927	1.036	1.013	0.931	0.809	0.652			
	Ped. 2	$-\infty$	-2.805	-1.442	-0.887	-0.585	-0.388	-0.250	-0.151			
	Ped. 3	-0.204	-0.194	-0.157	-0.119	-0.088	-0.063	-0.043	-0.024			
	Ped. 4	-0.176	-0.168	-0.137	-0.104	-0.078	-0.056	-0.038	-0.024			
	Ped. 5	-5.572	-1.005	-0.378	-0.165	-0.075	-0.031	-0.011	-0.004			
Total		$-\infty$	-3.796	-1.187	-0.240	0.188	0.394	0.467	0.447	0.260	0.469	

These markers have been assigned in the following genetic map: cen-D14S42-(5.6 cM)-D14S43-(3.3 cM)-D14S53-(8.4 cM)-D14S55-(1.9 cM)-D14S48-(18.8 cM)-D14S45-(1.5 cM)-D14S51-tel<sup>28</sup>.

## 今後の展望

MJD の原因遺伝子座位は第14染色体長腕上の D14S48 近傍に存在することが明らかとなったが、存在が確実な領域としては現在のところ D14S53 と D14S45 の間29センチモルガンに限定されたにすぎない。今後は D14S48 近傍の数多くマイクロサテライト DNA マーカーについて詳細な連鎖解析を行い、組換え例の確認、ハプロタイプの検討、連鎖不平衡の解析などの結果より MJD 遺伝子座のさらなる絞り込みをはかることが重要である。

最近常染色体優性遺伝形式をとり anticipation (代を経るごとに発症年齢が若年化し、臨床像が重篤化する現象) を特徴とする二つの遺伝性脊髄小脳変性症 (SCA1<sup>13)</sup>, DRPLA<sup>14,15)</sup> などの原因が CAG 繰り返し配列の異常な増大であることが判明しているが、MJD でも anticipation を認めるので、MJD も同様の病態機序に基づき発症している可能性が考えられる。今後は第14染色体長腕上の D14S48 近傍の CAG 繰り返し配列を MJD 原因遺伝子の候補遺伝子として検索していくことも重要であると考えられる。

## 参考文献

- 1) Nakano, K.K., Dawson, D.M. and Spence, A.: Machado-Joseph disease. A hereditary ataxia in Portuguese emigrants to Massachusetts. *Neurol.*, **22**: 49~55, 1972.
- 2) Woods, B.T. and Schaumburg, H.H.: Nigro-spino-dental degeneration with nuclear ophthalmoplegia. A unique and partially treatable clinicopathological entity. *J. Neurol. Sci.*, **17**: 149~166, 1972.
- 3) Rosenberg, R.N., Nyhan, W.L., Bay, C. and Shore, P.: Autosomal dominant striatonigral degeneration. A clinical, pathologic, and biochemical study of a new genetic disorder. *Neurol.*, **26**: 703~714, 1976.
- 4) Lima, L. and Coutinho, P.: Clinical criteria for diagnosis of Machado-Joseph disease: Report of a non-Azorean Portuguese family. *Neurol.*, **30**: 319~322, 1980.
- 5) Heaton, E.B., Brust, J.C.M., Kerr, D.L., Resor, S. and Penn, A.: Presumably Azorean disease in a presumably non-Azorean Portuguese family. *Neurol.*, **30**: 1084~1089, 1980.
- 6) Suite, N.D.A., Sequeiros, J. and McKhann, G.M.: Machado-Joseph disease in a Sicilian-American family. *J. Neurogenet.*, **3**: 177~182, 1986.
- 7) Bharucha, N.E., Buharucha, E.P. and Bhabha, S.K.: Machado-Joseph-Azorean disease in India. *Arch. Neurol.*, **43**: 142~144, 1986.
- 8) Sakai, T., Ohta, M. and Ishino, H.: Joseph disease in a non-Portuguese family. *Neurol.*, **33**: 74~80, 1983.
- 9) Yuasa, T., Ohama, E., Harayama, H., Yamada, M., Kawase, Y., Wakabayashi, M., Atsumi, T. and Miyatake, T.: Clinical and pathological studies in a Japanese family. *Ann. Neurol.*, **19**: 152~157, 1986.
- 10) Takiyama, Y., Ikemoto, S., Tanaka, Y., Miuno, Y., Yoshida, M. and Yasuda, N.: A large Japanese family with Machado-Joseph disease: clinical and genetic studies. *Acta Neurol. Scand.*, **79**: 214~222, 1989.
- 11) 瀧山嘉久: Machado-Joseph 病の遺伝. *神経進歩*, **34**: 113~124, 1990.
- 12) Orr, H.T., Chung, M., Banfi, S., Kwiatkowski, T.J., Servadio, A., Beaudet, A.L., McCall, A.E., Duvick, L.A., Ranum, L.P.W. and Zoghbi, H.Y.: Expansion of an unstable trinucleotide CAG repeat in spinocerebellar ataxia type 1. *Nature Genet.*, **4**: 221~226, 1993.
- 13) Koide, R., Ikeuchi, T., Onodera, O., Tanaka, H., Igarashi, S., Endo, K., Takahashi, H., Kondo, R., Ishikawa, A., Hayashi, T., Saito, M., Tomoda, A., Miike, T., Naito, H., Ikuta, F. and Tsuji, S.: Unstable expansion of CAG repeat in hereditary dentatorubral-pallidolusian atrophy (DRPLA). *Nature Genet.*, **6**: 9~13, 1994.
- 14) Nagafuchi, S., Yanagisawa, H., Sato, K., Shirayama, T., Ohsaki, E., Bundo, M., Takeda, T., Tadokoro, K., Kondo, I., Murayama, N., Tanaka, Y., Kikushima, H., Umino, K., Kurosawa, H., Furukawa, T., Nihei, K., Inoue, T., Sano, A., Komure, O., Takahashi, M., Yoshizawa, T., Kanazawa, I. and Yamada, M.: Dentatorubral and pallidolusian atrophy expansion of an unstable CAG trinucleotide on chromosome 12 p. *Nature Genet.*, **6**: 14~18, 1994.

- 15) Gispert, S., Twells, R., Orozco, G., Brice, A., Weber, J., Heredero, L., Scheufler, K., Riley, B., Allotey, R., Nothers, C., Hillermann, R., Lunkes, A., Khati, C., Stevanin, G., Hernandez, A., Magariño, C., Klockgether, T., Durr, A., Chneiweiss, H., Enczmann, J., Farrall, M., Beckmann, J., Mullan, M., Wernet, P., Agid, Y., Freund, H.-J., Williamson, R., Auburger, G. and Chamberlain, S.: Chromosomal assignment of the second locus for autosomal dominant cerebellar ataxia (SCA2) to chromosome 12q23-24. *Nature Genet.*, **4**: 295~299, 1993.
  - 16) Hazan, J., Lamy, C., Melki, J., Munnich, A., Recondo, J. and Weissenbach, J.: Autosomal dominant familial spastic paraplegia is genetically heterogenous and one locus maps to chromosome 14q. *Nature Genet.*, **5**: 163~167, 1993.
  - 17) Chamberlain, S., Shaw, J., Rowland, A., Wallis, J., South, S., Nakamura, Y., von Gabain, A., Farrall, M. and Williamson, R.: Mapping of mutation causing Friedreich's ataxia to human chromosome 9. *Nature*, **334**: 248~249, 1988.
  - 18) Chamberlain, S., Farrall, M., Shaw, J., Wilkes, D., Carvajal, J., Hillerman, R., Doudney, K., Harding, A.E., Williamson, R., Sirugo, G., Fujita, R., Koenig, M., Mandel, J.-L., Palau, F., Monros, E., Vilche, J., Prieto, F., Richter, A., Vanasse, M., Melancon, S., Coccozza, S., Redolfi, E., Cavalcanti, F., Pianese, L., Filla, A., DiDonato, S. and Pandolfo, M.: Genetic recombination events which position the Friedreich ataxia locus proximal to the D9S15/D9S5 linkage group on chromosome 9q. *Am. J. Hum. Genet.*, **52**: 99~109, 1993.
  - 19) Myers, S.M., MacLeod, P.M., Forse, R.A., Forster-Gibson, C.J. and Simpson, N.E.: Machado-Joseph disease: linkage analysis between the loci for the disease and 18 protein markers. *Cytogenet. Cell Genet.*, **43**: 226~228, 1986.
  - 20) Weber, J.L., Kwitek, A.E. and May, P.E.: Dinucleotide repeat polymorphism at the D14S34 locus. *Nucl. Acids Res.*, **18**, 4638, 1990.
  - 21) Bowden, D.W., Muller-Kahle, H., Gravius, T.C., Helms, C., Watt-Morgan, D., Green, P. and Donis-Keller, H.: Identification and characterization of 23 RFLP loci by screening random cosmid genomic clones. *Am. J. Hum. Genet.*, **44**: 671~678, 1989.
  - 22) NIH/CEPH Collaborative Mapping Group.: A comprehensive genetic linkage map of the human genomes. *Science*, **258**: 67~86, 1992.
  - 23) Jordan, S.A., McWilliam, P., O'Briain, D.S. and Humphries, P.: Dinucleotide repeat polymorphism at the D14S42 locus. *Nucl. Acids Res.*, **19**: 1171, 1991.
  - 24) Sharma, V., Smith, L., Allen, L., Magenis, R.E. and Litt, M.: Dinucleotide repeat polymorphism at the D14S43 locus. *Nucl. Acids Res.*, **19**: 1722, 1991.
  - 25) Wang, Z. and Weber, J.L.: Continuous linkage map of human chromosome 14 short tandem repeat polymorphisms. *Genomics*, **13**: 532~536, 1992.
  - 26) Luty, J.A. and Litt, M.: Dinucleotide repeat polymorphism at the D14S45 locus. *Nucl. Acids Res.*, **19**: 4308, 1991.
  - 27) Lathrop, G.M. and Lalouel, J.M.: Easy calculations of the lod scores and genetic risks on small computers. *Am. J. Hum. Genet.*, **36**: 460~465, 1984.
  - 28) Takiyama, Y., Nishizawa, M., Tanaka, H., Kawashima, S., Sakamoto, H., Karube, Y., Shimazaki, H., Soutome, M., Endo, K., Ohta, S., Kagawa, Y., Kanazawa, I., Mizuno, Y., Yoshida, M., Yuasa, T., Horikawa, Y., Oyanagi, K., Nagai, H., Kondo, T., Inuzuka, T., Onodera, O. and Tsuji, S.: The gene for Machado-Joseph disease maps to human chromosome 14q. *Nature Genet.*, **4**: 300~303, 1993.
- 司会 ありがとうございます。それでは質疑応答をお願い致します。遺伝子座は決まりましたが、遺伝子の決定まではまだ距離があるかと思いますが、遺伝子同定に向けて具体的なアプローチはどのような方向でやっておられるのですか。
- 田中 今のところは Machado-Joseph 病の遺伝子のおおよその場所が決まったわけですが、正確には30センチモルガンの範囲ということになります。30メガベース、3,000万塩基対位の範囲に狭まったわけですので、人

の染色体全体の長さが3,000センチモルガンくらいですから、まだ100分の1くらいに狭まっただけです。まだまだ先は長いわけで、MJDにおいてもanticipationが見られるわけですから、SCA-1、ハンチントン病などと同様にCAGの3塩基繰り返し配列の増大が原因である可能性が考えられます。今回決定した第14染色体の長腕の近傍に位置するCAGリピートを単離することがMJDの候補遺伝子になり得るものと考えております。

湯浅 どうもありがとうございました。ポルトガルの方のDNAも同じマーカーを使っていると思いますが、ロッド得点はどれくらいなのでしょう。

田中 細かい数字は覚えておりませんが、3前後であったと思います。

司会 私が伺ったのは一応2くらいということですが、どうも連鎖解析上でkey personになる人々の多くが北米に移住していて検体が入手できず、そのためにロッド得点が上がりきらないということです。モンリオールのGuy Rouleauのグループが解析している家系では3を超えると聞いております。それからPeter St. George-HyslopのグループがTorontoでやっておりますけれども、彼のグループでも3を超えるくらいまでいったと言っております。

湯浅 最初に辻先生がイントロダクションで言われた、フランスの家系で、臨床的にはMJDらしくない家系についてはどうでしょうか。

司会 使っているDNAマーカーとしてはほぼ同じもので、連鎖解析の上ではその遺伝子座はほぼ同じ位置に落ちるだろうと思います。ですから原因遺伝子としては同一である可能性があると思います。

湯浅 結局MJDという病気はポルトガルからアゾレス諸島に移住するもっと前からあったわけですね。ヨーロッパには後に、Machado-Joseph病と命名される病気があったわけですね。フランスにMJDがあったとして彼らがこれを認めるかどうかはわかりませんが、1つ問題になる家系はマリーが報告したもので、ここには3つの違った病型が含まれていますが、その中にオーデルブルグ家というものがあって、これは病的にはブラウン病と一致します。つまり日本でも昔マリー病として学会で発表されている家系の中にMJDが含まれていたと思います。病理学的には黒質の病巣が無いとか違いはありますが、遺伝子的に同じところに病変があるので、何か作用して黒質が侵されたり侵されなかったりするであろうと予測されます。もしフランスにそのような

家系が見つかったとするならば、これはやはり遺伝子座を決定していくことによって、一見、違うように思われても遺伝子的に同じという様なことがあると思われれます。実際に歴史的にMachado-Joseph病はマリー病とつながっていると考えてもいいような気がします。今後、遺伝子座の問題が出てくるのですが、こういう遺伝子座の異常が脳のどこで発現するのか、例えば大脳皮質が障害されない理由とか、小脳だけをとりても、歯状核は変性するけれども、Purkinje細胞は侵さない理由とか、遺伝子レベルから蛋白レベルへ、さらに病理学的なレベルへと説明できるとよいと思いますが、どうでしょうか。

田中 非常にむずかしい質問ですが、このような疾患それぞれの疾患に固有の病変分布があります。ところが遺伝子レベルでみると、たとえばハンチントン病を例にあげますと、Northern解析で調べてみると、その原因遺伝子座は、病変の有無にかかわらず一様に発現されているようで、どうも遺伝子座発現と病理学的な対応とが一致しないようです。どうして特定の神経細胞群だけが変性していくのかという点が今後の研究課題であるかと思えます。

司会 どうもありがとうございました。では小柳先生どうぞ。

小柳 Machado-Joseph病がアゾレスから大航海時代に渡ってきたという話でハンチントン病も同じ様な特徴があると思うのですが、そのように考えますと多くの遺伝子病というものがあった1個の受精卵というものにたどりついてしまうという気がしますけれども、そのようなことは夢があるような話であります。一方でもっとmultifocalに生じるような気がします。非常に突飛な話になりますが、あるとき巨大な彗星が宇宙船にのって降ってきたりとか、何かそのようなことはないのでしょうか。

田中 新潟には確かにMJDは多いわけですね。他に日本で多いところを捜しますと、例えば長野県ですとか、九州の熊本ですとか割と多いところは家族性のアミロイドポリニューロパチーの分布と似ているようなところがあるわけですね。やはり家族性のアミロイドポリニューロパチーはポルトガルに多いですね。ですから、そういったことでポルトガルから日本に伝播した可能性はあるのではないかと思います。ただ先生がおっしゃられたことはもっともなこととして、例えばアルツハイマー病ではAPP(amyloid precursor protein)変異を有する家系がごく少数ですがあるわけですね。このAPPの変異は比較的日本に多いことが注目されています。日本

に多いのは日本の先祖に誰か一人この変異を有した先祖がいて、それが伝播して日本に多くなったのではないかという説もあり、調べてみましたが、連鎖不平衡はありませんでした。ですから、APPの変異が日本に多いといいますがそれぞれ独立的に変異が生じたようで、創始者効果のせいではないようです。MJDにつきましても、何代か先に共通の祖先の方がいらしてその方から伝わったということがいえるかもしれませんし、それとは別に全く独立に multifocal に変異が生じた可能性もあると思います。MJDについて連鎖不平衡を調べていますが、連鎖不平衡がどうやらありそうです。従いまして、multifocal に起きたのではなく少ない共通の祖先から起きたという可能性が強いように思われます。現在日本とポルトガルのデータをつき合わせて、検討を始めています。

司会 ありがとうございます。

湯浅 小柳先生に1つ情報を提供いたしますが、ポルトガルの家族性アミロイドポリニューロパチー、すなわち FAP はポルトガルの国民病といいますが、このままいけば国が減ぶのではないかと危惧されている疾患なのです。優性遺伝の病気です。最初、ポルトガルの

北部のある地域から患者が出たのです。インクの染みが広がるようにその地図上に年代ごとにだんだん南部へと患者の分布が広がっている。1つの遺伝子が何百年もかけて1つの国を侵しているとなると、必ずしも multifocal でなくてもある時間を経れば、このようなことは起こり得るのではないかと思います。

司会 まだ予備的なのですが新潟で Machado-Joseph 病の家系の多型マーカーの組合せのハプロタイプというものでみていきますと、大多数は同じハプロタイプを持っている様に見えます。ですから家系調査ではつながりはない様なのですが、遺伝的にみるとある程度の共通性があることを示唆するところがあります。どうもありがとうございました。それでは今度は後半の方に移らせていただきたいと思いますが、後半はもう1つの歯状核変性症であります、Dentatorubral-pallidolusian atrophy (DRPLA) について議論したいと思いますが、特に今日お越しになられた内藤先生が臨床的あるいは臨床病理学的にたいへん精力的にやってきておられて、その疾患単位が確立されてきた記念すべき疾患であると思います。まず内藤先生から臨床的な内容を論じていただきたいと思います。宜しくお願い致します。

#### 4) 歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症 (DRPLA) の臨床像

松浜病院 内藤明彦

##### Clinical features of hereditary dentatorubral-pallidolusian atrophy (DRPLA)

Haruhiko NAITO

*Matsuhama Hospital*

Hereditary dentatorubralpallidolusian atrophy (DRPLA) is a hereditary disease inherited as an autosomal dominant trait. This disorder is often encountered in Japan, but seems to be extremely rare outside Japan. DRPLA can display a wide variety of clinical symptoms including cerebellar ataxia, dementia and hyperkinetic involuntary movements such as chorea and choreoathetosis.

Reprint requests to: Haruhiko NAITO,  
Matsuhama Hospital, Niigata,  
950-31, JAPAN.

別刷請求先: 〒950-31 新潟市松浜町3396  
松浜病院 内藤明彦