

脊髄小脳変性症の分子病態

西澤正豊

新潟大学脳研究所臨床神経科学部門

神経内科学分野

Molecular Pathomechanism of Spinocerebellar Degeneration

Masatoyo NISHIZAWA

*Department of Neurology, Brain Research Institute,
Niigata University*

Abstract

Molecular genetics has made it possible to identify causative genes in hereditary spinocerebellar degenerations (SCD) with autosomal dominant inheritance. Most of dominant SCDs belong to "polyglutamine diseases" resulting from unstable expansion of CAG repeat tracts present in the coding region of each gene. Nuclear inclusions found in patients' brain are now believed to be rather protective to affected neurons, and insoluble aggregates formed by expanded polyglutamine oligomers play an important role in the progressive dysfunction occurring in nuclei of these disorders.

Molecular mechanisms of rare autosomal recessive SCDs have recently been investigated. In Japan, Friedreich ataxia, which is the most common form of hereditary SCDs in the western population, is absent, and instead, early onset ataxia associated with ocular motor apraxia and hypalbuminemia (EAOH) has been a predominant form among recessive SCDs. The causative gene product of EAOH, aprataxin, is suggested to be involved in single DNA break repair mechanism.

In this review, recent progress in the study concerning molecular pathomechanism of SCDs will be briefly summarized.

Key words: spinocerebellar degeneration, pathophysiological mechanism, aprataxin, DNA break repair

Reprint requests to: Masatoyo NISHIZAWA
Department of Neurology
Brain Research Institute
Niigata University
1-757 Asahimachi-dori,
951-8585 Niigata, Japan

別刷請求先：〒951-8585 新潟市旭町通り1-757
新潟大学脳研究所神経内科 西澤正豊

はじめに

わが国における脊髄小脳変性症(SCD)は、特定疾患の臨床調査個人票を集計した結果から、70%が孤発性、30%が遺伝性であることが判明している。孤発性群は、変性が小脳系以外に自律神経系、大脳基底核、錐体路などの多系統に及ぶ多系統萎縮症(MSA)と、変性が小脳皮質と下オリーブ核に限局する小脳皮質萎縮症(CCA)に分けられる。一方、遺伝性群は、常染色体優性遺伝性群と劣性遺伝性群に分けられる。本小論はSCDの分子病態、特に劣性遺伝性SCDの分子病態に関する最近の進歩を概説する。

孤発性SCD

MSAは従来、臨床症状が小脳症状から始まるオリーブ橋小脳萎縮症、パーキンソニズムから始まる線条体黒質変性症、自律神経症状から始まるシャイ・ドレーガー症候群に分けられていた。しかし、これらの疾患には神経病理所見に共通点が多く、さらに脳幹部オリゴデンドログリアの細胞質内に同じ封入体(gliol cytoplasmic inclusion: GCI)が共通して認められることから、現在はMSAとして一括されるようになってきている。その後、GCIの構成成分として α -シヌクレインが同定され¹⁾²⁾、しかも異常なリン酸化を受けていることが明らかになった³⁾。そこで、線維状蛋白質が細胞質内で凝集する過程が、細胞に機能障害が生じる上で重要な役割を果たしていると思定され、病態の解析が進んでいる。一方、CCAについては分子病態の解明が遅れている。

優性遺伝性SCDとポリグルタミン病

優性遺伝性群については分子遺伝学の目覚ましい進歩を背景に、原因遺伝子が次々に同定されてきた。その結果、原因遺伝子が解明された優性遺伝性SCDの多くは、翻訳領域内に存在するCAGリピートに正常の2, 3倍の長さに及ぶ異常な伸長があり、原因遺伝子産物レベルではポリグルタ

ミン鎖が異常に伸長するポリグルタミン病であることが明らかになっている。わが国では遺伝性SCDの4分の1強がMachado-Joseph病(MJD)、4分の1弱が脊髄小脳失調症6型(spinocerebellar ataxia type 6: SCA6)、10%弱が歯状核赤核・淡蒼球ルイ体萎縮症(DRPLA)であり、その他の病型はごく少ない。残りの約40%では原因遺伝子が未同定である。病型の分布には地域差が大きく、西日本ではSCA6が最も高頻度となっている。

ポリグルタミン病の発症機序としては当初、神経細胞の核内に封入体が見出されたことから、伸長ポリグルタミン鎖を含む蛋白質が核内に移行して凝集体を形成するために、アポトーシスが誘導されるという仮説が提唱された。しかしその後、凝集体の形成は細胞にとってむしろ防護的であり、ポリグルタミン鎖が凝集し始める初期の段階が細胞にとって毒性が高く、転写の抑制など細胞核の機能障害をきたすと考えられるようになってきている。

発症機序に関する理解が深まるとともに、伸長したポリグルタミン鎖を含む蛋白質の凝集過程を阻止することによって、ポリグルタミン病の発症を抑制しようという取り組みが進んでいる。特に最近、食品添加物として常用されている2糖類であるトレハロースにポリグルタミンの凝集抑制作用があり、トレハロースの経口投与によって、ハンチントン病モデルマウスにおける神経症状と病理変化が抑制されると報告された⁴⁾。脳内に移行可能な低分子量物質で、ポリグルタミンの凝集抑制作用を持つもの、あるいは分子シャペロンとして作用するものは、ポリグルタミン病治療薬の候補になると考えられ、今後の臨床応用が待たれる。また、最近進歩が著しいRNA干渉も、ポリグルタミン鎖の伸長したアリの発現のみを特異的に抑制できることが示されている⁵⁾⁶⁾。RNA干渉はsmall interfering RNA (siRNA)を神経細胞内に導入する方法が確立されれば、今後急速に臨床応用が進むものと期待される。

Friedreich 失調症

常染色体劣性遺伝性SCDはSCDの約2%、遺伝

性 SCD の約 7% を占めるまれな疾患群ではあるが、Friedreich 失調症 (FRDA) に続いて、近年漸く病態解析が進んでいる。

欧米で最も頻度が高い遺伝性 SCD は、優性遺伝性群も含めて FRDA である。欧米の FRDA では、frataxin 遺伝子の第 1 イントロンに存在する GAA リピートが異常に伸長したアリのホモ接合体が約 94%、伸長アリと点変異アリのヘテロ接合体が残りの数%を占めている⁷⁾。GAA リピートの異常な伸長は、正常範囲の中でもリピート数が多い、いわゆる中間長リピートから生じたと考えられ、また FRDA には強い創始者効果が認められている。日本人ではこの中間長リピートが存在しないため、GAA リピートが異常に伸長した欧米型の FRDA が見出される可能性は極めて低い。

欧米でも GAA リピート異常が同定される以前から、臨床症状は FRDA に類似しながら、経過がより緩やかで、深部腱反射、特に膝蓋腱反射が正常に保たれるか、亢進している亜型が報告されてきた⁸⁾。この約 3 割には、その後 frataxin 遺伝子変異が同定されているが、約 6 割を占める小脳萎縮が明らかな一群では、frataxin の変異は認められない。臨床症状は FRDA に類似しているが、膝蓋腱反射が保たれ、小脳が萎縮する一群はわが国でも報告があり、原因遺伝子解析が進められている。

aprataxin 欠損症：EAOH

わが国では FRDA 類似の症状に加えて、末梢神経障害と低アルブミン血症を伴う早発性失調症 (early onset ataxia associated with hypoalbuminemia: EOAHA) が記載されており、新潟大学神経内科のグループがその原因遺伝子として aprataxin を同定した⁹⁾。一方、小児期に発症し、眼球運動失行を特徴とする ataxia-ocular motor apraxia の一部 (AOA1) も、EOAHA と同一の遺伝子変異を有することが明らかになり¹⁰⁾、EOAHA と AOA1 は眼球運動失行と低アルブミン血症を伴う早発性失調症 (early onset ataxia with ocular

motor apraxia and hypoalbuminemia: EAOH) として統一されるに至った。

EAOH の典型例は乳児期に眼球運動失行で発症するが、この特徴的な症状は 10 歳代以降次第に目立たなくなる。眼球運動速度はほぼ正常であるが、運動の開始が著しく遅いため、EAOH では注視時に頭部を先に回旋する head thrust がみられる。小脳症状や不随意運動も 10 歳以前から徐々に進行する。10 歳代には末梢神経障害を合併し、20 歳代になると低アルブミン血症、高コレステロール血症が進行する。FRDA に比較すると小脳症状が明らかであり、心伝導障害の合併は少ない。これまでわが国で FRDA として報告された劣性遺伝性 SCD のほとんどはこの EAOH であると考えられる。

aprataxin の遺伝子変異には創始者効果が認められ、多くは 1 塩基挿入によるフレームシフト変異のホモ接合体であるが、点変異のホモ接合体も知られている。Aprataxin には 1 本鎖 DNA の塩基除去修復に関与する足場蛋白質として知られている XRCC1 と相互作用があり、N 末には polynucleotide kinase 5'-phosphatase (PNKP) と相同の領域がある¹¹⁾。また中間部には HIT モチーフが、C 末には zinc finger モチーフが存在している⁹⁾¹⁰⁾。その後の解析から、精製した aprataxin には 3'-exonuclease 活性が認められており、また、aprataxin は核小体に局在している。したがって、EAOH も 1 本鎖 DNA 損傷修復機構の異常による疾患と想定されるが、なぜ小脳と末梢神経優位の神経症状を呈するのか、その分子病態の解明には更なる検討が必要である。

DNA 損傷修復と神経疾患

EAOH/AOA1 とよく似た臨床症状を呈しながら、アルブミンは正常で α -フェトプロテインが高値を示す病型は AOA2 とよばれ、わが国でも既に報告がある。原因遺伝子として同定された senataxin には RNA/DNA helicase の活性があり、DNA 損傷修復に関与すると考えられる¹²⁾。一方、senataxin は若年性運動ニューロン疾患の 1 病型

である ALS4 の原因遺伝子でもあることから、その生理機能が注目されている¹³⁾。

Ataxia telangiectasia (AT) は2本鎖 DNA の損傷修復に関与する ATM 遺伝子の異常による疾患である。AT ではやはり、眼球運動失行という特徴的な症状が認められる。

色素性乾皮症 (Xeroderma pigmentosum: XP) も1本鎖 DNA の損傷修復、特にヌクレオチド除去修復に関係する蛋白質群の異常による疾患である。XP にはさまざまな病型があるが、神経症状としては小脳失調を呈することが知られている。

DNA polymerase γ は、ミトコンドリア DNA の合成と塩基除去修復に関与する唯一のポリメラーゼである。ポリメラーゼ γ の変異はミトコンドリア脳筋症の1病型である進行性外眼筋麻痺 CPEO の原因になるだけでなく、小児期に発症する感覚性失調症である SANDO (sensory ataxia, neuropathy, dysarthria, and ophthalmoparesis) の原因にもなっている¹⁴⁾。

Spinocerebellar ataxia with axonal neuropathy (SCAN1) はサウジアラビア人家系に見出された劣性遺伝性 SCD の1病型で、小脳失調と軸索性ニューロパチーを主徴とし、軽度の低アルブミン血症を伴う。Topoisomerase-1 のチロシン残基と DNA3' 端リン酸の共有結合を切断する tyrosyl DNA phosphodiesterase-1 (TDP1) に点変異が認められている¹⁵⁾。TDP1 も DNA の損傷修復過程で作用する酵素であり、DNA 損傷修復機構の異常から小脳失調と末梢神経障害を呈している点で、EAOH と近縁の疾患と考えられる。

その他の劣性遺伝性 SCD

カナダの Charlevoix-Saguenay 地方に知られていた痙性マヒを伴う常染色体劣性遺伝性失調症 (autosomal recessive spastic ataxia of Charlevoix-Saguenay: ARSACS) も近年、世界各地に存在することが明らかになってきた¹⁶⁾。カナダの ARSACS 症例では、網膜有髄線維症を伴うことが特徴とされたが、カナダ以外からの報告例はしばしばこれを欠いている。原因遺伝子 saccin が同定され、カ

ナダの症例は1塩基の欠失変異であったが¹⁷⁾、最近のチュニジアやわが国からの報告例は点変異によるものである¹⁸⁾。発症当初は家族性痙性対麻痺を思わせる下肢の痙性や深部腱反射の亢進があり、眼底で網膜有髄線維が認められれば、ARSACS である可能性が高い。Saccin 蛋白質の機能については明らかになっていない。

家族性痙性対麻痺には純粋型と、他の神経症候を伴う複合型があり、遺伝形式からは常染色体優性、劣性、X染色体劣性の3型に分けられている。合併する神経症状には小脳失調と末梢神経障害も含まれているので、小脳症状と末梢神経障害を伴う痙性対麻痺では、劣性遺伝性 SCD との異同が問題になり、分子病態に基づいた再分類が必要である。

FRDA に類似する劣性遺伝性 SCD としてはさらに、ビタミン E 単独欠損症に伴う失調症 (ataxia with isolated vitamin E deficiency: AVED) が知られており、わが国からも報告がある。本態はビタミン E の転送に関わる α -tocopherol transfer protein の欠損症であることが明らかになっている¹⁹⁾。

優性遺伝性 SCD に純粋小脳型があるように、劣性遺伝性 SCD にも純粋小脳型の表現型をもつ一群が知られている。この中にはさらに、神経症状以外に性腺機能低下を伴うものや、Marinesco-Sjogren 症候群²⁰⁾ など多彩な症状を合併するものも含まれている。これらの病型については今後、原因遺伝子の同定と病態の解明が必要である。

ま と め

SCD は代表的な神経難病であり、原因も不明で、有効な治療法もないという時代が長く続いた。しかし現在は、孤発性群についても遺伝性群についても、分子生物学の著しい進歩を背景として、分子病態に関する理解が急速に深まっている。さらに、分子病態に基づいた新たな治療法が次々に開発されてきており、モデル系での検証を経て、今まさに臨床応用が開始される段階にきている。難病 SCD が克服される日も近いと期待される。

文 献

- 1) Wakabayashi K, Yoshimoto M, Tsuji S and Takahashi H: Alpha - synuclein immunoreactivity in glial cytoplasmic inclusions in multiple system atrophy. *Neurosci Lett* 249: 180 - 182, 1998.
- 2) Mezey E, Dehejia A, Harta G, Papp MI, Polymeropoulos MH and Brownstein MJ: Alpha synuclein in neurodegenerative disorders: murderer or accomplice? *Nat Med* 4: 755 - 757, 1998.
- 3) Neumann M, Kahle PJ, Giasson BI, Ozmen L, Borroni E, Spooen W, Muller V, Odoy S, Fujiwara H, Hasegawa M, Iwatsubo T, Trojanowski JQ, Kretschmar HA and Haass C: Misfolded proteinase K - resistant hyperphosphorylated alpha - synuclein in aged transgenic mice with locomotor deterioration and in human alpha - synucleinopathies. *J Clin Invest* 110: 1429 - 1439, 2002.
- 4) Tanaka M, Machida Y, Niu S, Ikeda T, Jana RN, Doi H, Kurosawa M, Nekooki M and Nukina N: Trehalose alleviates polyglutamine - mediated pathology in a mouse model of Huntington disease. *Nat Med* 10: 148 - 154, 2004.
- 5) Xia H, Mao Q, Eliason SL, Harper SQ, Martins IH, Orr HT, Paulson HL, Yang L, Kotin RM and Davidson BL: RNAi suppresses polyglutamine - induced neurodegeneration in a model of spinocerebellar ataxia. *Nat Med* 10: 816 - 820, 2004.
- 6) Li Y, Yokota T, Matsumura R, Taira K and Mizusawa H: Sequence - dependent and independent inhibition specific for mutant ataxin - 3 by small interfering RNA. *Ann Neurol* 56: 124 - 129, 2004.
- 7) Palau F: Friedreich's ataxia and frataxin: molecular genetics, evolution and pathogenesis. *Int J Mol Med* 7: 581 - 589, 2001.
- 8) Schols L, Amoiridis G, Przuntek H, Frank G, Eppelen JT and Eppelen C: Friedreich's ataxia. Revision of the phenotype according to molecular genetics. *Brain* 120: 2131 - 2140, 1997.
- 9) Date H, Onodera O, Tanaka H, Iwabuchi K, Uekawa K, Igarashi S, Koike R, Hiroi T, Yuasa T, Awaya Y, Sakai T, Takahashi T, Nagatomo H, Sekijima Y, Kawachi I, Takiyama Y, Nishizawa M, Fukuhara N, Saito K, Sugano S and Tsuji S: Early - onset ataxia with ocular motor apraxia and hypoalbuminemia is caused by mutations in a new HIT superfamily gene. *Nat Genet* 29: 184 - 188, 2001.
- 10) Moreira MC, Barbot C, Tachi N, Kozuka N, Uchida E, Gibson T, Mendonca P, Costa M, Barros J, Yanagisawa T, Watanabe M, Ikeda Y, Aoki M, Nagata T, Coutinho P, Sequeiros J and Koenig M: The gene mutated in ataxia - ocular apraxia 1 encodes the new HIT/Zn - finger protein aprataxin. *Nat Genet* 29: 189 - 193, 2001.
- 11) Sano Y, Date H, Igarashi S, Onodera O, Oyake M, Takahashi T, Hayashi S, Morimatsu M, Takahashi H, Makifuchi T, Fukuhara N and Tsuji S: Aprataxin, the causative protein for EAOH, is a nuclear protein with a potential role as a DNA repair protein. *Ann Neurol* 55: 241 - 249, 2004.
- 12) Moreira MC, Klur S, Watanabe M, Nemeth AH, Le Ber I, Moniz JC, Tranchant C, Aubourg P, Tazir M, Schols L, Pandolfo M, Schulz JB, Pouget J, Calvas P, Shizuka-Ikeda M, Shoji M, Tanaka M, Izatt L, Shaw CE, M'Zahem A, Dunne E, Bomont P, Benhassine T, Bouslam N, Stevanin G, Brice A, Guimaraes J, Mendonca P, Barbot C, Coutinho P, Sequeiros J, Durr A, Warter JM and Koenig M: Senataxin, the ortholog of a yeast RNA helicase, is mutant in ataxia - ocular apraxia 2. *Nat Genet* 36: 225 - 227, 2004.
- 13) Chen YZ, Bennett CL, Huynh HM, Blair IP, Puls I, Irobi J, Dierick I, Abel A, Kennerson ML, Rabin BA, Nicholson GA, Auer - Grumbach M, Wagner K, De Jonghe P, Griffin JW, Fischbeck KH, Timmerman V, Cornblath DR and Chance PF: DNA/RNA helicase gene mutations in a form of juvenile amyotrophic lateral sclerosis (ALS4). *Am J Hum Genet* 74: 1128 - 1135, 2004.
- 14) Van Goethem G, Martin JJ, Dermaut B, Lofgren A, Wibail A, Ververken D, Tack P, Dehaene I, Van Zandijcke M, Moonen M, Ceuterick C, De Jonghe P and Van Broeckhoven C: Recessive POLG mutations presenting with sensory and

- ataxic neuropathy in compound heterozygote patients with progressive external ophthalmoplegia. *Neuromuscul Disord* 13: 133 - 142, 2003.
- 15) Takashima H, Boerkoel CF, John J, Saifi GM, Salih MAM, Armstrong D, Mao Y, Quioco FA, Roa BB, Nakagawa M, Stockton DW and Lupski JR: Mutation of TDP1, encoding a topoisomerase I- dependent DNA damage repair enzyme, in spinocerebellar ataxia with axonal neuropathy. *Nat Genet* 32: 267 - 272, 2002.
- 16) Gomez CM: ARSACS goes global. *Neurology* 62: 10 - 11, 2004.
- 17) Engert JC, Berube P, Mercier J, Dore C, Lepage P, Ge B, Bouchard J - P, Mathieu J, Melancon SB, Schalling M, Lander ES, Morgan K, Hudson TJ and Richter A: ARSACS, a spastic ataxia common in northeastern Quebec, is caused by mutations in a new gene encoding an 11.5 kb ORF. *Nat Genet* 24: 120 - 125, 2000.
- 18) Ogawa T, Takiyama Y, Sakoe K, Mori K, Namekawa M, Shimazaki H, Nakano I and Nishizawa M: Identification of a SACS gene missense mutation in ARSACS. *Neurology* 62: 107 - 109, 2004.
- 19) Ouahchi K, Arita M, Kayden H, Hentati F, Hamida MB, Sokol R, Arai H, Inoue K, Mandel J - L and Koenig M: Ataxia with isolated vitamin E deficiency is caused by mutations in the alpha-tocopherol transfer protein. *Nat Genet* 9: 141 - 145, 1995.
- 20) Aguglia U, Annesi G, Pasquinelli G, Spadafora P, Gambaradella A, Annesi F, Pasqua AA, Cavalcanti F, Crescibene L, Bagala A, Bono F, Oliveri RL, Valentino P, Zappia M and Quattrone A: Vitamin E deficiency due to chylomicron retention disease in Marinesco - Sjogren syndrome. *Ann Neurol* 47: 260 - 264, 2000.
-