

原

著

振戦を伴なう常染色体優性遺伝性  
脊髄小脳変性症の連鎖解析

原 賢 寿

新潟大学大学院医学研究科神経内科学専攻

(主任：辻 省次教授)

Linkage Analysis of a Novel Autosomal Dominant Cerebellar  
Ataxia Associated with Tremor

Kenju HARA

*Neurology, Graduate Student,**School of Medicine, Niigata University**(Director: Prof. Shoji Tsuji)***Abstract**

Autosomal dominant cerebellar ataxias (ADCAs) are genetically heterogeneous neurodegenerative disorders. To date, 10 causative genes and at least 10 loci for spinocerebellar ataxias (SCAs) have been identified. The causative genes for at least 20 % of ADCAs, however, still remain to be elucidated. We identified two Japanese families with unique clinical presentations. The mean ages at onset were 37.5 years (27 ~ 47) in family A and 22.3 years (12 ~ 35) in family B. The affected members showed cerebellar ataxia, postural and action tremor of the trunk and upper extremities and a very slow progression rate, remaining ambulatory without support for one or two decades after the onset. Brain MRI revealed cerebellar atrophy without brain stem atrophy. The possibility of the previously reported SCAs was excluded by mutational analyses and linkage analyses. A genome-wide linkage analysis confirmed linkage to chromosome 3p26.1-25.3, with the highest cumulative two-point ( $Z = 3.02$ ) and multipoint ( $Z = 3.30$ ) lod scores at D3S3728. The flanking markers D3S1620 and D3S3691 define a candidate region of an interval of 14.7cM that partly overlaps with the recently identified locus of SCA15. Identification of the causative gene (s) is required to conclusively determine whether the causative gene is allelic

Reprint requests to: Kenju HARA  
Department of Neurology  
Brain Research Institute  
Niigata University  
1-757 Asahimachi-dori,  
Niigata 951-8585 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 原 賢 寿

to or distinct from that of SCA15.

**Key words:** genome-wide linkage analysis, spinocerebellar ataxia, chromosome 3, SCA15, allelic disorder

## はじめに

常染色体優性遺伝性小脳失調症 (Autosomal Dominant Cerebellar Ataxia; ADCA) は分子遺伝学的には多様な疾患単位を含む症候群である<sup>1)</sup>。近年の分子遺伝学の進歩により、今日まで少なくとも10種類のADCA (SCA1<sup>2)</sup>, SCA2<sup>3)–5)</sup>, Machado-Joseph disease (MJD)/SCA3<sup>6)</sup>, SCA6<sup>7)</sup>, SCA7<sup>8)</sup>, SCA8<sup>9)</sup>, SCA10<sup>10)</sup>, SCA12<sup>11)</sup>, SCA17<sup>12)13)</sup> および dentatorubral-pallidolusian atrophy (DRPLA)<sup>14)15)</sup> で原因遺伝子が、10種類のADCAで遺伝子座 (SCA4<sup>16)</sup>, SCA5<sup>17)</sup>, SCA11<sup>18)</sup>, SCA13<sup>19)</sup>, SCA14<sup>20)</sup>, SCA15<sup>21)</sup>, SCA16<sup>22)</sup>, SCA18<sup>23)</sup>, SCA19<sup>24)</sup>, SCA21<sup>25)</sup>) が同定されている。しかし本邦においてはその18%が未だ原因遺伝子(座)は不明である<sup>26)</sup>。

今回我々は小脳失調に頸部と上肢の姿勢振戦を伴ない、従来のADCAに比べ経過が非常に緩徐な特徴を有する常染色体優性遺伝形式の新たな脊髄小脳変性症の家系を見いだした。本研究ではその新規の原因遺伝子(座)同定を目的に全ゲノム領域について連鎖解析を行い、第3番染色体短腕(3p26.1 – p25.3)に連鎖することを見いだしたので報告する。

## 対象および方法

### 1. 臨床像の解析

常染色体優性遺伝形式を示す脊髄小脳変性症の2家系(図1: A家系; Ped 256, B家系; Ped 2216)を対象とした。(2家系とも秋田県出身) A家系では6名の発症者(男性3名, 女性3名)と5名の非発症者を, B家系では4名の発症者(男性4名)と1名の非発症者を解析した。対象者の診断はいずれも神経内科専門医によって評価され, 頭部MRIなどの神経放射線学的評価および

末梢神経伝導速度などの神経生理学評価も行った。

### 2. 既知の遺伝性脊髄小脳変性症の検索

本研究についての十分なインフォームドコンセントを得たあと対象者から血液を採取し, 標準的な方法<sup>27)</sup>で白血球からゲノムDNAを抽出した。SCA1, 2, MJD/SCA3, 6, 7, 8, 12, 17, DRPLAの原因遺伝子のCAGあるいはCTG反復配列についてはPCR (Polymerase chain reaction) 法により解析した。またSCA4, 5, 11, 13, 14, 16については各疾患の遺伝子座を代表するマイクロサテライトマーカー (SCA4はD16S3089, D16S397, D16S398, D16S515, SCA5はD11S905, D11S1385, D11S4191, D11S913, SCA11はD15S994, D15S1039, D15S126, SCA13はD19S412, D19S606, D19S866, SCA14はD19S921, D19S927, D19S418, D19S926, SCA16はD8S514, D8S1804, D8S1774を使用)を用い連鎖解析を行った。ハプロタイプは組換えが最小となるように構成し, 2点解析によるロッドスコアの計算はLINKAGE Package (version 5.10) (FASTLINK, version 4.1P)<sup>28)–30)</sup>のMLINKを使用した。ロッドスコアの計算にあたっては常染色体優性遺伝形式とし, 疾患頻度を1/100,000とした。A家系の浸透率については年齢依存性の4つのライアビリティークラス (liability class) を設定。すなわち0歳~19才は0.0, 20歳~29歳は0.29, 30歳~39歳は0.57, 40歳以上は1.0とした。

### 3. 全ゲノム領域の連鎖解析

全常染色体を平均4.6cM間隔で網羅する763個のマイクロサテライトマーカー (ABI PRISM Linkage Mapping Set HD-5) を使用。(プライマーの一方は6-FAM, HEX, TETなどで蛍光ラベルされている。) PCR溶液の調整には分注ロボットのBiomek 2000を使用。各PCRはゲノムDNA 25 ng, 10X PCR Buffer (Applied Biosystems)

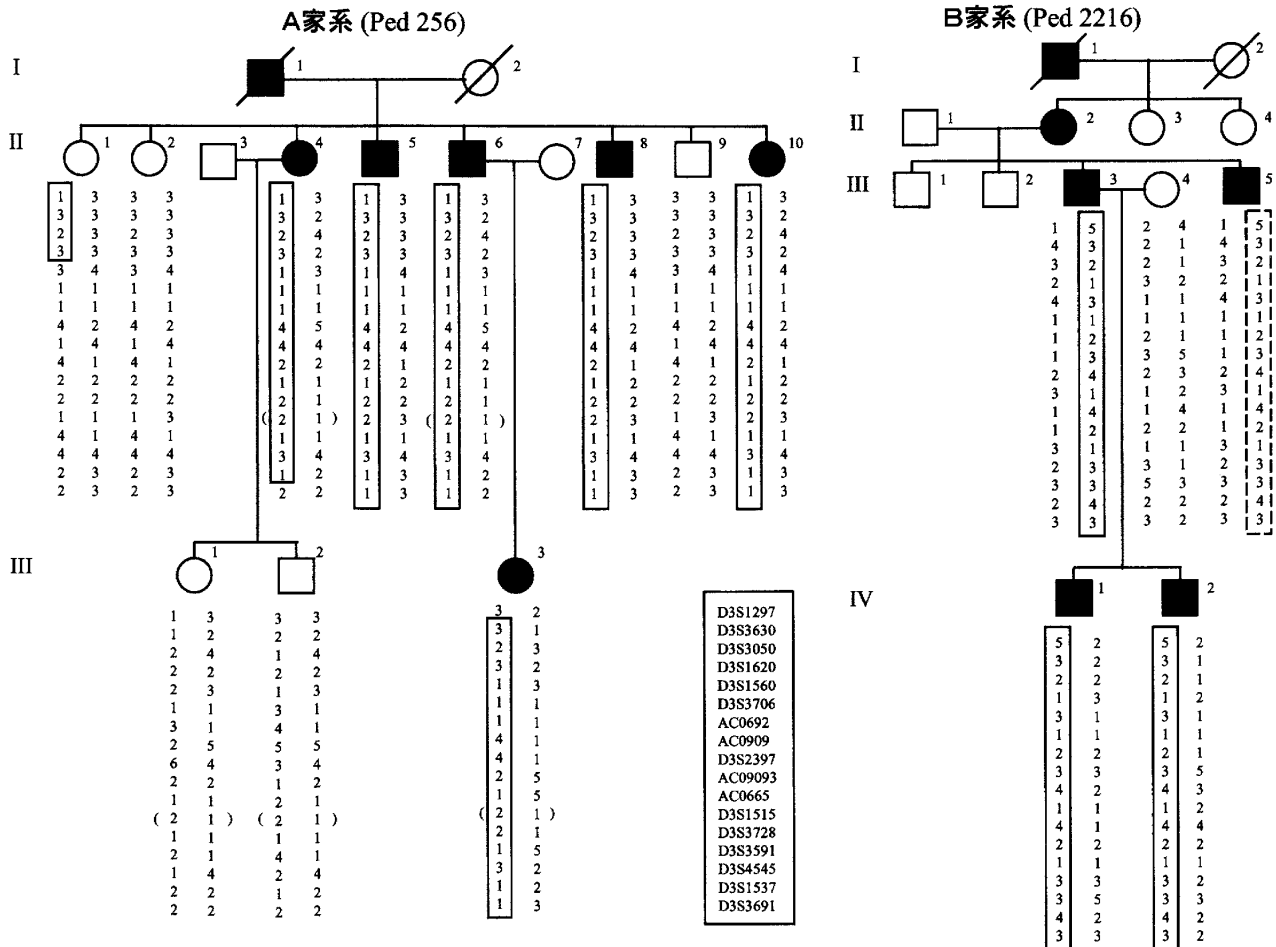


図1 2家系の3p26.1-p25.3におけるハプロタイプ解析  
疾患関連ハプロタイプ (box) が発症者に共分離している。

0.75 ml, 各プライマー 330 nmol, dNTP 200 mM, MgCl<sub>2</sub> 2.5 mM, Taq polymerase (AmpliTaq; Applied Biosystems) 0.3 Uを含む7.5 mlの系で, Gene Amp 9700 PCR system (Applied Biosystems) により行った. PCR産物はABI 3100 genetic analyzerにより解析し, GENEMAPPARプログラム (Applied Biosystems) により最終的なアレルサイズを決定した. 各アレルに関するデータはOracle data baseからMicrosoft Excel sheetへ変換を行い, さらにExcel Sheetから直接全遺伝子座のロッドスコアを連続的に算出することのできるようにするため, LINKAGE Package (version 5.10) のMLINKを走らせるためのスクリプトファイルを自動的に生成するコンピュータープログラム“MAKELINK version 1.0”を作成した. アレル頻度

は少なくとも95人の健常者の解析に得られたデータを使用. 多点解析にはLINKAGEのLINKMAPにより行った. また候補領域の詳細なハプロタイプ解析を行うために, 細菌人工染色体(BAC)クローンの中の反復配列から“Repeat Masker”プログラム (<http://ftp.genome.washington.edu/cgi-bin/RepeatMasker>) を利用し, 比較的物理的距離が開いているD3S1620-D3S1515間に4つの新規の2塩基反復配列の多型マーカー(AC0692, AC0909, AC09093, AC0665)を作成した(それぞれのBACはRP11-6I21/AC066590, RP11-622A14/AC090955, RP11-101A4/AC090038, RP11-324K11/AC066590; クローン名/Accession No.を示す).

## 結 果

## I. 臨床像 (表1)

1) A, B 両家系とも3世代にわたり累代発症を認めること, 2) 男女いずれの患者を介しても伝達認められること, 3) いずれの性にも発症者が認められること (男女比9:4) などから完全浸透の常染色体優性遺伝と考えられた。A家系の発症者6名の平均発症年齢は37.5才(27~47才)で, 全発症者に小脳失調を認めた。最も多い初発症状は失調性歩行で6名中5名(83%)に認められ, 他の初発症状は頸部と手の振戦が1名(17%)に認められた。頸部および手の振戦は姿勢および動作性振戦であり, 5名(83%)の患者に認められた。これらは書字および精神的緊張により増悪し, 頸部の振戦は座位, 立位でも認めた。水平性の注視眼振は4名(67%)に認め, 眼球運動は律動性であったが眼球運動制限は認めなかつ

た。深部腱反射は3名(50%)で上肢で亢進を, 3名(50%)で下肢で亢進を認めたが, Babinski反射は1例も認められなかった。筋力, 感覚系, 自律神経系は異常はなかった。臨床経過は非常に緩徐であり, 発症者のほとんどが発症後10~21年後も小脳失調を認めながらも独歩は可能であった。(発症後21年経っても, 毎日5kmのジョギングをされる方も認められる。) II-6の発症年齢は47才で, その子であるIII-3が27才で発症していることから, 表現促進現象の存在が疑われる。末梢神経伝導速度および体性感覚誘発電位では異常は認めなかった。聴性脳幹反応ではI波, II波, III波の延長を認めた。頭部MRIでは小脳虫部を中心に小脳萎縮を認めたが, 脳幹の萎縮は認めなかった。興味深い点として, 2名の発症者(II-4とIII-3)において共に甲状腺機能亢進症にも罹患しており, II-4はさらに肝硬変, IgA腎症の合併も認められた。血清ビタミンEおよびアポ蛋白

表1 A家系(Ped 256)およびB家系(Ped 2216)の臨床像

Affected individual	family A						family B			
	II-4	II-5	II-6	II-8	II-10	III-3	III-3	III-5	IV-1	IV-2
Age at onset (yrs.)	47	30	47	40	34	27	20	35	16	12
Symptoms at onset	A+D	A+D	A+D	A+Tr	A+D	Tr	Tr	Tr	My	A
Age at exam. (yrs.)	68	66	61	58	49	37	42	40	16	14
Gaze nystagmus	+	+	+	+	?	-	-	-	-	-
Truncal & limb ataxia	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
Reflexes:										
upper limb	↑	N	N	↑	↑	N	↑	N	↑	↓
lower limb	N	N	↑	↑	↑	N	PTR ↑		N	PTR ↓
Tremor	±	-	+	++	+	+	++	++	?	-
	Neck		Neck	Neck	Hand	Neck & hand	Trunk & U/E	Trunk & U/E		
Cerebellar atrophy	?	CV+CH	?	CV+CH	?	CV	CV+CH	CV+CH	CV+CH	?
Complications	Hyperthyroidism Liver cirrhosis IgA nephropathy			Hyperthyroidism						
Vitamin E (N; 0.75-1.41 mg/dl)			0.88				0.50	0.60	0.68	0.86
Apoprotein B (N; 73-109 mg/dl)			100				56	51	53	58
MCV (m/s) median n.	55.3						48.4	51.8	59.6	60.4
tibial n.	47.6						42.2	42.4	44.4	45.0
SCV (m/s) median n.	56.7						52.0	55.0	63.0	60.9
sural n.	54.0						31.0	38.1	44.4	41.0

A=Ataxia, D=Dysarthria, Tr=Tremor, My=Myoclonus, PTR=Patella tendon reflex, ATR=Achilles tendon reflex, U/E=Upper extremities  
CV=Cerebellar vermis, CH=Cerebellar hemisphere, MCV=Motor conduction velocity, SCV=Sensory conduction velocity

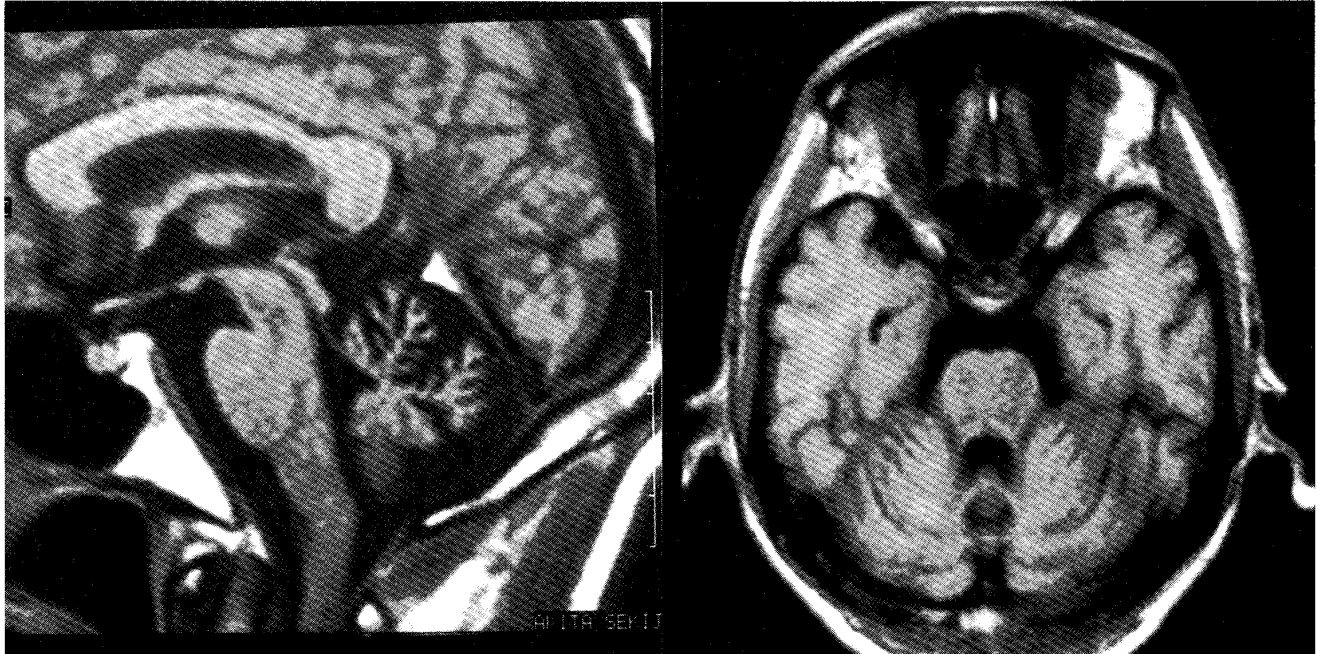


図2 頭部MRI (T1強調像)

小脳中部, 小脳半球に高度の萎縮を認める. 脳幹は保たれている.

Bは発症者(Ⅱ-4)では正常だった.

B家系では4名の発症者の平均発症年齢は22.3才(12~35才)で, 3名の発症者(75%)に小脳失調を認めた. 体幹および上肢の姿勢, 動作性振戦は2名(50%)に認め, 1名(Ⅳ-2)は小脳失調のみで, 1名(Ⅳ-2)は小脳失調を伴わないミオクローヌスを認めた. この家系では注視眼振は認めなかった.

深部腱反射の所見は多様で, 上肢の亢進は2名(50%)で, 減弱は1名(25%)で認め, 膝蓋腱反射の亢進は1名(25%)で, 減弱を1名(25%)で認めた. アキレス腱反射は1名(25%)で亢進, 2名(50%)で減弱していた. Romberg徴候は陰性. 感覚系では振動覚の低下を2名(50%)で認めた. 検査上血清ビタミンEとアポ蛋白Bが軽度低下しており, 非発症者ではこれらの所見は認めなかった. この家系においてもA家系と同様臨床経過は緩徐であるが, Ⅲ-1は発症後22年後は杖歩行の状態である. 頭部MRIは小脳のみ萎縮を認めた. 末梢の運動神経伝導速度および感覚神経伝導速度は軽度の低下を示した. 体性感覚誘発電位では中枢伝導時間の軽度延長を, 聴性脳幹

反応ではI波の軽度延長を認めた. B家系の第4世代の発症年齢は明らかに第3世代の発症年齢より若年化しており, 表現促進現象が認められた.

## 2. 既知の遺伝性脊髄小脳変性症の除外

SCA1, SCA2, MJD/SCA3, SCA6, SCA7, SCA12, SCA17の原因遺伝子およびDRPLA遺伝子のCAGの異常伸長やSCA8遺伝子のCTG異常伸長, およびSCA10遺伝子のATTCTの異常伸長はいずれも認められなかった. またSCA4, SCA5, SCA11, SCA13, SCA14, SCA16の遺伝子座の連鎖はいずれも認められなかった. 以上から, 本家系はこれまで分類されていない未知の遺伝性脊髄小脳変性症であると考えられた.

## 3. 第3番染色体短腕(3p26.1-25.3)への連鎖

A家系について763個のマイクロサテライトマーカーを用いた全ゲノム領域の連鎖解析の結果, ロッド2.0を超える遺伝子座が第3番および第6番染色体上に2箇所(D3S3728においてロッド2.34およびD6S452においてロッド2.14)認められた(図3). この2箇所を重要な候補領域と考え, さらに近傍のマーカーを加え両家系について詳細な連鎖解析を行った結果, 6番染色体の候補領

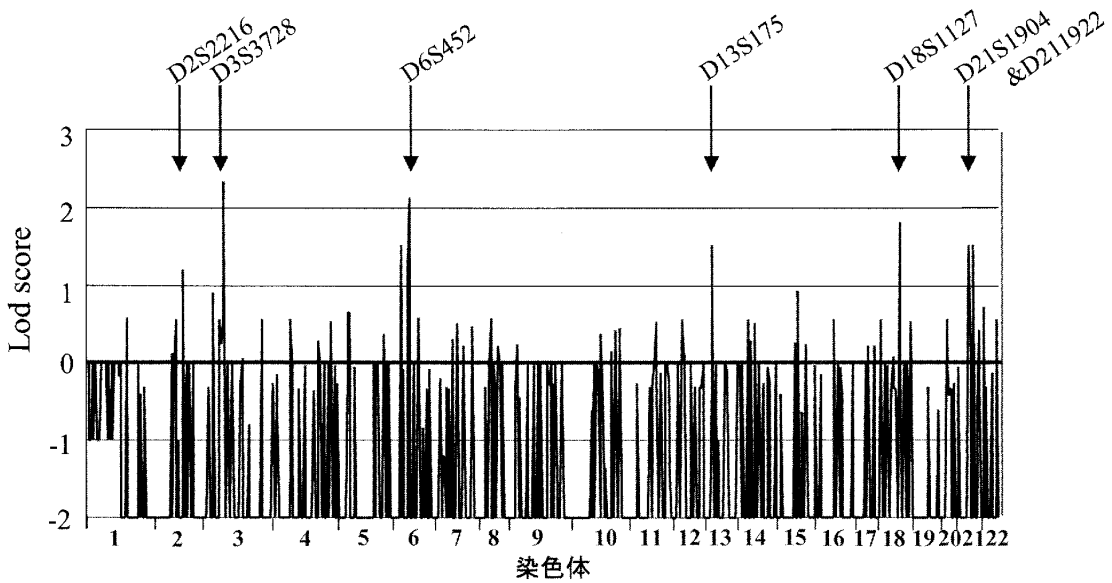


図3 A家系における全ゲノム領域の2点連鎖解析  
 2点連鎖解析においてロッド2.0を超える個所が第3番染色体と第6番染色体にロッド1.0を超える個所が2番, 13番, 18番, 21番染色体に認められた。

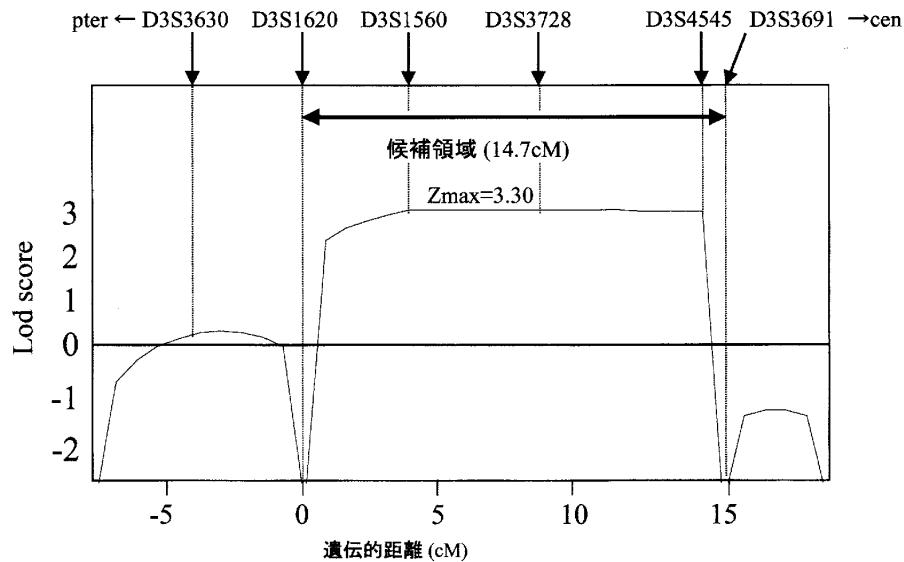


図4 3p26.1-p25.3における多点連鎖解析  
 候補領域はD3S1620-D3S3691間の14.7cMと考えられ, D3S3728において最大ロッド3.30を得た。

域 (D6S282 - D6S436 間) については多点解析でロッド-2 から-4 と低下したため, 6番染色体への連鎖の可能性は否定的と考えた。また全ゲノムスキャンの結果ロッド1.0を超える領域 (D2S2216, D13S175, D18S1127, D21S1904, D21S1922) につ

いても多点解析の末, 連鎖の可能性を否定した。一方, A家系において多点解析の結果D3S3728において最大ロッド2.71を得, 疾患関連ハプロタイプが発症者に完全に共分離していたため (図1), 第3番染色体短腕に連鎖するものと考えられた。

表2 A, B家系の第3番染色体短腕(3p26.1-p25.3)における2点連鎖解析

Locus	組換え率( $\theta$ )						Zmax	$\theta$ max
	0.00	0.05	0.10	0.20	0.30	0.40		
D3S1297	$-\infty$	-0.03	0.25	0.37	0.26	0.09	0.41	0.16
D3S3630	1.08	0.93	0.79	0.51	0.27	0.09	1.08	0.00
D3S3050	1.04	0.90	0.77	0.50	0.27	0.09	1.04	0.00
D3S1620	$-\infty$	1.38	1.39	1.09	0.65	0.20	1.77	0.07
D3S1515	0.17	0.12	0.08	0.05	0.02	0.01	0.17	0.00
D3S1560	2.31	2.04	1.76	1.18	0.62	0.17	2.31	0.00
D3S3706	0.15	0.13	0.10	0.06	0.03	0.01	0.15	0.00
D3S1304	0.59	0.48	0.37	0.19	0.06	0.01	0.59	0.00
D3S3728	3.02	2.72	2.41	1.75	1.03	0.32	3.02	0.00
D3S3591	2.33	2.07	1.82	1.28	0.73	0.24	2.33	0.00
D3S4545	2.70	2.43	2.17	1.57	0.93	0.29	2.70	0.00
D3S3691	$-\infty$	0.78	0.87	0.72	0.43	0.13	0.84	0.07

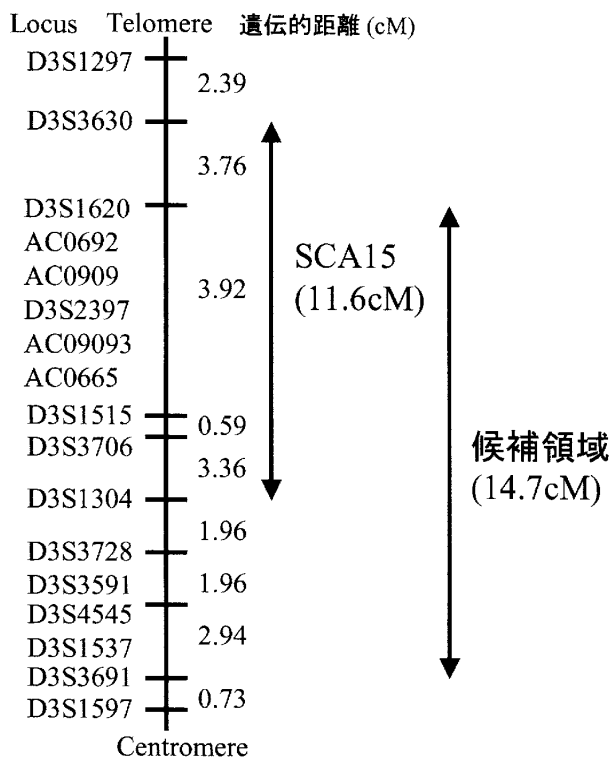


図5 本家系およびSCA15の候補領域

本家系の候補領域(D3S1620-D3S3691間の14.7cM)はSCA15の候補領域(D3S3630-D3S1304間の11.6cM)と一部重複(7.9cM)が認められた。

この領域はさらにB家系についても連鎖を認め、ハプロタイプ解析でも疾患関連ハプロタイプが発症者に共分離していることを確認した(図1)。A, B両家系をあわせた2点解析の結果、D3S3728において最大ロッド3.02( $\theta = 0.0$ )を、多点解析では最大ロッド3.30を得た(図5)。組換えはA家系の発症者2名(II-4とIII-3)においてD3S1297とD3S3691に認め、非発症者では1名(II-1)においてD3S1620に認めた。II-1は現在80才で、発症者の平均発症年齢(37.5才; 27~47才)からかなり離れているため保因者の可能性は低いものと考えた。以上から候補領域はD3S1620-D3S3691間の14.7cMと考えられた。興味深いことに、この領域は最近オーストラリアから報告されたSCA15の候補領域<sup>21)</sup>と一部重複を認めた(図5)。

ハプロタイプ解析では、両家系に共通する創始者ハプロタイプは認められなかった。

考 察

本研究により我々は頸部、上肢に姿勢振戦を伴

ない、良好な経過を有する特徴的な臨床像を呈する新規の遺伝性脊髄小脳変性症の家系を同定した。我々は連鎖解析を始めるにあたり、A家系は比較的規模が小さな家系であるため、十分に有意な結果を出すための連鎖解析の検出力について考慮し、通常の連鎖解析に使用する多型マーカーの2倍程度の763個のマイクロサテライトマーカーを使用した。その結果A家系が第3番染色体短腕(3p26.1-25.3)に連鎖することを見だし、同領域は同じ頭部と四肢に振戦を伴うB家系についても連鎖が支持された。

両家系はともに秋田県の出身であるため創始者効果が強く疑われ、D3S3706, D3S2397, AC09093, D3S1515, D3S4545においては共有アリルを認めたが、明らかな共有ハプロタイプは認められなかった。創始者ハプロタイプの存在を確認するため、さらに高密度の多型マーカーによる解析が必要とされる。

興味深いことにD3S1620-D3S3691間の候補領域は最近オーストラリアから報告された遺伝性脊髄小脳変性症の家系(SCA15)の候補領域<sup>21)</sup>と一部重複が認められた。SCA15はオーストラリアのアングロケルト族由来の単一の大家系であり、その表現型は純粋小脳失調である<sup>31)</sup>が、本家系とはいくつか臨床的な共通点を認める。第一に小脳失調の程度が非常に軽度であることと経過が非常に緩徐である点である。A家系の発症者は発症後10~21年経っても独歩可能であり、SCA15においては7名の発症者の中で3名が発症後30年経っても独歩可能とされている。A家系の平均罹病期間は19年(10~36年)、B家系は13年(2~22年)でSCA15は29年(10~54年)であった。第二の共通点としては頭部MRI上萎縮が脳幹ではなく小脳に局限している点である。

一方、A、B両家系で特徴とされる体幹と四肢の姿勢振戦については純粋小脳失調を呈するSCA15家系ではほとんど認められない。以上の臨床的相違を考慮すると本家系とSCA15の原因遺伝子が同一ならば両者がallelicである可能性が考えられる。

B家系では興味深いことに血清ビタミンEとb

リポ蛋白の軽度低下が発症者に認められた。

$\beta$ リポ蛋白異常による小脳失調症としてBassen-Kornzweig症候群(無 $\beta$ リポ蛋白血症)<sup>32)</sup>が知られているが、本症候群は臨床的には劣性遺伝で脂肪性の下痢、成長遅延、有棘赤血球、網膜色素変性などを伴ない、原因遺伝子は4番染色体長腕(4q22-q24)に存在することから<sup>33)</sup>、本研究の家系とは臨床的にも分子遺伝学的にも異なると考えられる。最近、第3番染色体短腕(3p21.1-p22)に連鎖する低 $\beta$ リポ蛋白血症の家系<sup>34)</sup>が報告されてるため、その原因遺伝子が本疾患遺伝子と密接に関連している可能性が考えられる。

A、B両家系では臨床的に表現促進現象の可能性があるため、候補領域内で既に公開されている45個の遺伝子群のエクソン領域について3塩基(CAG, CTG)の反復配列の有無を調べたが、特に認められなかった。ただし現時点ではドラフト配列の中にはまだ読まれていない2つのギャップが存在するため、未知の遺伝子にCAGの異常伸長が存在する可能性や、SCA10の変異のようにイントロン内の反復配列の異常伸長が存在する可能性は否定できない。

現在、本家系とSCA15の両者が重複する候補領域内の候補遺伝子として、イノシトール1, 4, 5三リン酸受容体1型(inositol 1, 4, 5-triphosphate receptor, type 1; ITPR1)<sup>35)</sup>を有力視している。ITPR1はや海馬のCA1領域、尾状核、被核、大脳皮質以外に特に小脳プルキンエ細胞に豊富に発現されており、そのノックアウトマウスモデルが小脳失調とけいれん発作を来すことが報告されている<sup>36)</sup>。イノシトール1, 4, 5三リン酸(IP<sub>3</sub>)は細胞内においてG蛋白を介して活性化されたホスホリパーゼCにより産生されるセカンドメッセンジャーであるが、その受容体は小胞体膜のカルシウムチャンネルに存在し、IP<sub>3</sub>の結合によりカルシウムが放出される<sup>37)</sup>。カルシウムチャンネル異常による小脳失調を来す疾患として、脊髄小脳失調症6型(SCA6)<sup>7)</sup>や発作性失調2型(Episodic ataxia type 2)<sup>38)</sup>および家族性片麻痺性片頭痛(familial hemiplegic migraine)<sup>38)</sup>が知られているため、本家系も同様の病態が存在する可能性が疑われ



る。原因遺伝子同定に向けては候補遺伝子の解析とさらに類似家系の集積と高密度多型マーカーによる詳細な解析が今後の課題とされる。

本研究により新規の遺伝性脊髄小脳変性症の遺伝子座が判明したが、本研究の2つ目の意義としては、これまで膨大な時間と労力を要した連鎖解析の大幅な効率化が可能となったことが挙げられる。今回、全ゲノム領域のゲノタイピングは新潟大学脳研究所附属生命科学リソース研究センター（新潟ゲノタイピングセンター）において約2ヶ月の短期間で行われ、全遺伝子座のロード計算も我々が開発したプログラムにより約1週間で算出可能となった。ヒトゲノムのドラフト配列が発表されてからヒト遺伝子に関する情報も日々更新されている現在においては、正確な臨床診断に基づいた大規模な material の収集と上記のようなハイスループットなシステムを利用することにより、さらに疾患遺伝子発見のスピードが加速されていくものと思われ、神経疾患に限らずさまざまな分野においてポジショナルクローニングへの応用が期待される。

#### 謝 辞

本稿を終えるにあたり、研究の御指導を頂きました東京大学大学院医学系研究科神経内科 辻 省次教授、新潟大学脳研究所附属生命科学リソース研究センター 桑野良三先生、宮下哲典先生、新潟大学脳研究所神経内科 小宅睦郎先生、伊達英俊先生、国立療養所西新潟病院 鈴木 隆先生、貴重な検体のご提供を頂きました秋田県血液センター所長 廣田紘一先生、秋田赤十字病院神経内科部長 石黒英明先生、国立療養所東京病院神経内科 四茂野はるみ先生、栗崎 博先生、東京大学東京大学大学院医学系研究科神経内科 後藤 順先生に深謝申し上げます。

#### 参 考 文 献

- 1) Harding AE: Clinical features and classification of inherited ataxias. In: Harding AE, Deufel T, eds. Inherited ataxias. Advances in neurology, vol 61. New York, Raven Press 61: 1-14 1993.
- 2) Orr HT, Chung M-Y, Banfi S, Kwiatkowski TJ, Servadio A, Beaudet AL, McCall AE, Duvick LA, Ranum LP and Zoghbi HY: Expansion of an unstable trinucleotide CAG repeat in spinocerebellar ataxia type 1. *Nat Genet* 4: 221-226 1993.
- 3) Pulst SM, Nechiporuk A, Nechiporuk T, Gispert S, Chen XN, Lopes-Cendes I, Pearlman S, Starkman S, Orozco-Daiz G, Lunkes A, DeJong P, Rouleau GA, Auburger G, Korenberg JR, Figueroa C and Sahba S: Moderate expansion of a normally biallelic trinucleotide repeat in spinocerebellar ataxia type 2. *Nat Genet* 14: 269-276 1996.
- 4) Sanpei K, Takano H, Igarashi S, Sato T, Oyake M, Sasaki H, Wakisawa A, Tashiro K, Ishida Y, Ikeuchi T, Koide R, Saito M, Sato A, Tanaka T, Hanyu S, Takiyama Y, Nishizawa M, Shimizu N, Nomura Y, segawa M, Iwabuchi K, Eguchi I, Tanaka H, Takahashi H and Tsuji S: Identification of the gene for spinocerebellar ataxia type 2 gene using a direct identification of repeat expansion and cloning technique, DIRECT. *Nat Genet* 14: 277-284 1996.
- 5) Imbert G, Saudou F, Yvert G, Devys D, Trottier Y, Garnier JM, Weber C, Mandel JL, Cancel G, Abbas N, Durr A, Didierjean O, Stevanin G, Agid Y and Brice A: Cloning of gene for spinocerebellar ataxia type 2 reveals a locus with high sensitivity to expanded CAG/glutamine repeats. *Nat Genet* 14: 285-291 1996.
- 6) Kawaguchi Y, Okamoto T, taniwaki M, Aizawa M, Inoue M, Katayama S, Kawakami H, Nakamura S, Nishimura M, Akiguchi I, Kimura J, Narumiya S and Kakizuka A: CAG expansion in a novel gene for Machado-Joseph disease at chromosome 14q32.1. *Nat Genet* 8: 221-228 1994.
- 7) Zhuchenko O, Bailey J, Bonnen P, Ashizawa T, Stockton DW, Amos C, Dobyns WB, Subramony SH, Zoghbi HY and Lee CC: Autosomal dominant cerebellar ataxia (SCA6) associated with small polyglutamine expansions in the  $\alpha$  1A-voltage-dependent calcium channel. *Nat*

- Genet 15: 62 - 69 1997.
- 8) David G, Abbas N, Stevanin G, Dürr A, Yvert G, Cancel G, Weber C, Imbert G, Saudou F, Antoniou E, Drabkin H, Robert G, Giunti P, Benomer A, Wood Nick, Ruberg M, Agid Y, Mandel JL and Brice A: Cloning of the SCA7 gene reveals a highly unstable CAG repeat expansion. *Nat Genet* 17: 65 - 70 1997.
  - 9) Koob MD, Moseley ML, Schut LJ, Benzow KA, Bird TD, Day JW and Ranum LPW: An untranslated CTG expansion causes a novel form of spinocerebellar ataxia (SCA8). *Nat Genet* 21: 379 - 384 1999.
  - 10) Matsuura T, Yamagata T, Burgress DL, Rasmussen A, Grewal RP, Watase K, Khajavi M, McCall AE, Davis CF, Zu L, Achari M, Pulst SM, Alonso E, Noebels JL, Nelson DL, Zoghbi HY and Ashizawa T: Large expansion of ATTCT pentanucleotide repeat in spinocerebellar ataxia type 10. *Nat Genet* 26: 191 - 194 2000.
  - 11) Holmes SE, O'Hearn EE, McInnis MG, Gorelick - Feldman DA, Kleiderlein JJ, Callahan C, Kwak NG, Ingersoll - Ashworth RG, Sheer M, Sumner AJ, Sharp AH, Ananth U, Seltzer WK, Boss MA, Viera - Saecker AM, Eppelen JT, Riess O, Ross CA and Margolis RL: Expansion of a novel CAG trinucleotide repeat in the 5' region of PPP2R2B is associated with SCA12. *Nat Genet* 23: 391 - 392 1999.
  - 12) Koide R, Kobayashi S, Shimohata T, Ikeuchi T, Maruyama M, Saito M, Yamada M, Takahashi H and Tsuji S: A neurological disease caused by an expanded CAG trinucleotide repeat in the TATA - binding protein gene: a new polyglutamine disease?. *Hum Mol Genet* 8: 2047 - 2053 1999.
  - 13) Nakamura K, Jeong SY, Uchihara T, Anno M, Nagashima K, Ikeda S, Tsuji S and Kanazawa I: SCA17, a novel autosomal dominant cerebellar ataxia caused by an expanded polyglutamine in TATA - binding protein. *Hum Mol Genet* 10: 1441 - 1448 2001.
  - 14) 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 - pallidoluysian atrophy (DRPLA). *Nat Genet* 6: 9 - 13 1994.
  - 15) Nagafuchi S, Ynagisawa 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, Fukukawa T, Hihei K, Inoue A, Sano A, Komure O, Takahashi M, Yoshizawa T, Kanazawa I and Yamada M: Expansion of an unstable CAG trinucleotide on chromosome 12p in dentatorubral - pallidoluysian atrophy. *Nat Genet* 6: 14 - 18 1994.
  - 16) Flanigan K, Gardner K, Alderson K, Galster B, Otterud B, Leppert MF, Kaplan C and Ptáček LJ: Autosomal dominant spinocerebellar ataxia with sensory neuropathy (SCA4): clinical description and genetic localization to chromosome 16q22.1 *Am J Hum Genet* 59: 392 - 399 1996.
  - 17) Ranum LPW, Schut LJ, Lundgren JK, Orr HT and Livingston DM: Spinocerebellar ataxia type 5 in a family descended from the grandparents of President Lincoln maps to chromosome 11. *Nat Genet* 8: 280 - 284 1994.
  - 18) Worth PF, Giunti P, Gardner - Thorpe C, Dixon PH, Davis MB and Wood NW: Autosomal dominant cerebellar ataxia type III: linkage in a large British family to a 7.6 cM region on chromosome 15q14 - 21.3. *Am J Hum Genet* 65: 420 - 426 1999.
  - 19) Herman - Bert A, Stevanin G, Netter JC, Rascol O, Brassat D, Calvas P, Camuzat A, Yuan Q, Schalling M, Dürr A and Brice A: Mapping of spinocerebellar ataxia 13 to chromosome 19q13.3 - q13.4 in a family with autosomal dominant cerebellar ataxia and mental retardation. *Am J Hum Genet* 67: 229 - 235 2000.
  - 20) Yamashita I, Sasaki H, Yabe I, Fukazawa T, Nogoshi S, Komeichi K, Takada A, Shiaiishi K, Takiyama Y, Nishizawa M, Kaneko J, Tanaka H, Tsuji S and Tashiro K: A novel locus for dominant cerebellar ataxia (SCA14) maps to a 10.2 cM interval flanked by D19S206 and D19S605 on

- chromosome 19q13.4 - qter. *Ann Neurol* 48: 156 - 163 2000.
- 21) Knight MA, Kennerson M, Nicholson GA, Gardner RJM, Storey E, Thomas PQ and Forrest SM: A new spinocerebellar ataxia, SCA15. *Am J Hum Genet* 69 (suppl): 509 2001.
- 22) Miyoshi Y, Yamada T, Tanimura M, Taniwaki T, Arakawa K, Ohyagi Y, Furuya H, Yamamoto K, Sakai K, Sasazuki T and Kira J: A novel autosomal dominant spinocerebellar ataxia (SCA16) linked to chromosome 8q22.1 - 24.1. *Neurol* 57: 96 - 100. 2001.
- 23) Brkanac Z, Fernandez M, Matsushita M, Lipe H, Bird TD and Raskind WH: A new syndrome of hereditary sensory and cerebellar ataxia with muscle atrophy, SCA18: linkage to chromosome 7q31 - 7q32. *Am J Hum Genet* 69 (suppl): 497 2001.
- 24) Verbeek DS, Schelhaas JH, Ippel EF, Beemer FA, Pearson PL and Sinke RJ: Identification of a novel SCA locus (SCA19) in a Dutch autosomal dominant cerebellar ataxia family on chromosome region 1p21 - q21. *Hum Genet* Oct 111: 388 - 393 2002.
- 25) Vuillaume I, Devos D, Schraen - Maschke S, Pharm D, Dina C, Lemaninque A, Vasseur F, Bocquillon G, Devos P, Kocinski C, Marzys C, Destée A and Sablonnière B: A New Locus for Spinocerebellar Ataxia (SCA21) Maps to Chromosome 7q21.3 - p15.1. *Ann Neurol* 52: 666 - 670 2002.
- 26) Takano H, Cancel G, Ikeuchi T, Lorenzetti D, Mawad R, Stevanin G, Didierjean O, Dürr A, Oyake M, Shimohata T, Sasaki R, Koide R, Igarashi S, Hayashi S, Takiyama Y, Nishizawa M, Tanaka H, Zoghbi H, Brice A and Tsuji S: Close association between prevalences of dominantly inherited SCAs with CAG repeat expansions and frequencies of large normal CAG alleles in Japanese and Caucasian populations. *Am J Hum Genet* 63: 1060 - 1066 1998.
- 27) Maniatis T, Fritsch EF J and Sambrook J: Molecular cloning - laboratory manuals. Vol 2. 2nd edition. Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1987.
- 28) Terwilliger JD and Ott J: Handbook of human genetic linkage. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1994.
- 29) Lathrop GM, Lalouel JM, Julier C and Ott J: Multilocus linkage analysis in humans: detection of linkage and estimation of recombination. *Am J Hum Genet* 37: 482 - 498 1985.
- 30) Cottingham RW Jr, Idury RM and Schäffer AA: Faster sequential genetic linkage computations. *Am J Hum Genet* 53: 252 - 263 1993.
- 31) Storey E, Gardner, RJM, Knight MA, Kennerson ML, Tuck RR, Forrest SM and Nicholson GA: A new autosomal dominant pure cerebellar ataxia. *Neurol* 57: 1913 - 1915 2001.
- 32) Bassen FA and Kornzweig AL: Malformation of the erythrocytes in a case of atypical retinitis pigmentosa. *Blood* 5: 381 - 387 1950.
- 33) Shoulders CC, Brett DJ, Bayliss JD, Narcisi TM, Jarmuz A, Grantham TT, Leoni PR, Bhattacharya S, Pease RJ, Cullen PM, Sassoon L, Byfield PGH, Purkiss P and Scott J: Abetalipoproteinemia is caused by defects of the gene encoding the 97 kDa subunit of a microsomal triglyceride transfer protein. *Hum Mol Genet* Dec 2: 2109 - 2116 1993.
- 34) Yuan B, Neuman R, Duan SH, Weber JL, Kwok PY, Saccone NL, Wu JS, Liu KY and Schonfeld G: Linkage of a gene for familial hypobetalipoproteinemia to chromosome 3p21.1 - 22. *Am J Hum Genet* 66: 1699 - 1704 2000.
- 35) Ross CA, Danoff SK, Ferris CD, Donath C, Fisher GA, Munemitsu S, Snyder SH and Ullrich A: Inositol 1, 4, 5 - triphosphate receptor (IP (3) R): cloning of the human cDNA and an IP (3) - related mouse cDNA indicating a family of IP (3) R - related genes. *Soc. Neurosci. Abs* 17: 18 1991.
- 36) Matsumoto M, Nakagawa T, Inoue T, Nagata E, Tanaka K, Takano H, Minowa O, Kuno J, Sakakibara S, Yamada M, Yoneshima H, Miyawaki A, Fukuichi T, Okano H, Mikoshiba K and Noda T: Ataxia and epileptic seizures in mice lacking type 1 inositol 1, 4, 5 - triphosphate

- receptor. *Nature* 379: 168-171 1996.
- 37) Yamada N, Makino Y, Clark RA, Pearson DW, Mattei MG, Guenet JL, Ohama E, Fujino I, Miyawaki A, Furuichi T and Mikoshiba K: Human inositol 1, 4, 5-triphosphate type-1 receptor, InsP3R1: structure, function, regulation of expression and chromosomal localization. *Biochem J* 302: 781-790 1994.
- 38) Ophoff RA, Terwindt GM, Vergouwe MN, van Eijk R, Oefner PJ, Hoffman SM, Lamerdin JE, Mohrenweiser HW, Bulman DE, Ferrari M, Haan J, Lindhout D, van Ommen GJ, Hofker MH, Ferrari MD and Frants RR: Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type-2 are caused by mutations in the  $Ca^{2+}$  channel gene CACNL1A4. *Cell* 87: 543-552 1996.

(平成15年1月21日受付)

---