

原

著

## 本邦における優性遺伝性脊髄小脳変性症の 頻度に対する分子遺伝学基盤

新潟大学脳研究所神経内科（主任：辻省次教授）

高 野 弘 基

Molecular Basis for the Prevalence Rates of the Dominantly Inherited  
Spinocerebellar Ataxias in Japanese.

Hiroki TAKANO

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

Expansions of CAG repeats have been identified as the causative mutations for 6 dominant spinocerebellar ataxias (SCAs) including spinocerebellar ataxia type 1 (SCA 1), SCA 2, Machado-Joseph disease (MJD)/SCA 3, SCA 6, SCA 7, and dentatorubral-pallidoluysian atrophy (DRPLA). The prevalence rate of each of the dominant SCAs considerably differs among the ethnic backgrounds with DRPLA and SCA6 being more frequent in Japanese than in Caucasian. The basis for the differences in the prevalence rates, however, have not been fully understood. We hypothesized that expanded alleles (AE) arise from the normal alleles (AN) with relatively large size of CAG repeats, i.e. intermediate alleles (AI), and the prevalence rates are functions of the frequencies of AI in the populations. To test this hypothesis, we investigated the relative prevalence rates of the dominant SCAs in population based 202 Japanese and 177 Caucasian families with dominant SCAs. The distributions of the size of CAG repeats on AN at the 5 loci of unrelated individuals in each population were also determined. The relative prevalence rates of SCA 1 and SCA 2 were significantly higher in Caucasian (15 and

Reprint requests to: Hiroki TAKANO,  
Department of Neurology, Brain Research  
Institute, Niigata University.  
1 Asahimachi, Niigata 951-8585, Japan.

別刷請求先：〒951-8585 新潟市旭町通1  
新潟大学脳研究所神経内科 高野弘基

14%, respectively) than in Japanese (3 and 5%, respectively) (SCA1;  $\chi^2=13.58$ ,  $df=1$ ,  $P=0.0002$ , SCA 2;  $\chi^2=8.41$ ,  $df=1$ ,  $P=0.0037$ ). The relative prevalence rates of MJD/SCA 3, SCA 6, and DRPLA were significantly higher in Japanese (42, 11, and 20%, respectively) than in Caucasian (30, 5, and 0%, respectively) (MJD/SCA 3;  $\chi^2=5.05$ ,  $df=1$ ,  $P=0.024$ , SCA 6;  $\chi^2=5.05$ ,  $df=1$ ,  $P=0.015$ , DRPLA;  $\chi^2=38.21$ ,  $df=1$ ,  $P<0.0001$ ). The frequencies of AI of SCA 1 (alleles>30 repeats) and SCA 2 (alleles>22 repeat) were significantly over-represented in Caucasian compared to Japanese (SCA1;  $\chi^2=22.23$ ,  $df=1$ ,  $P<0.0001$ , SCA 2;  $\chi^2=14.84$ ,  $df=1$ ,  $P=0.0001$ ), which was in good accordance with the higher relative prevalence rates of SCA 1 and SCA 2 in Caucasian than in Japanese. The frequencies of AI of MJD/SCA 3 (>27 repeats), SCA 6 (>13 repeats), and DRPLA (>17 repeats) were significantly higher in Japanese than in Caucasian (MJD/SCA 3;  $\chi^2=21.16$ ,  $df=1$ ,  $P<0.0001$ , SCA 6;  $\chi^2=38.64$ ,  $df=1$ ,  $P<0.0001$ , DRPLA;  $\chi^2=11.80$ ,  $df=1$ ,  $P=0.0006$ ), which was also in accordance with the higher relative prevalence rates of MJD/SCA 3, SCA 6, and DRPLA in Japanese than in Caucasian. Our analyses demonstrated that the differences in the relative prevalence rates of the dominant SCAs were tightly associated with the differences in the frequencies of the AI between Japanese and Caucasian populations.

---

Key words: CAG repeat, polyglutamine, spinocerebellar ataxia, SCA, prevalence, intermediate allele, 脊髄小脳変性症.

---

## はじめに

優性遺伝性脊髄小脳変性症は、優性遺伝を示し、多くの場合中年期以降に進行性の小脳失調を主体とした神経症状を呈する神経変性疾患の総称であり、多数の疾患を包括する。神経症状は、小脳失調以外に痴呆、眼球運動制限、球麻痺、不随意運動などが様々な組み合わせで出現し、同一家系においても一定しないため、臨床症候による分類は困難を極めていた<sup>1)</sup>。近年、Spinocerebellar ataxia type 1 (SCA 1)<sup>2)</sup>、SCA 2<sup>3)~5)</sup>、Machado-Joseph 病/SCA 3 (MJD/SCA 3)<sup>6)</sup>、SCA 6<sup>7)</sup>、SCA 7<sup>8)</sup>、歯状核赤核・淡蒼球ルイ体萎縮症 (DRPLA)<sup>9)10)</sup> の 6 疾患において原因遺伝子が明らかとなり、原因遺伝子に基づいた診断および分類が可能となってきた<sup>11)</sup>。興味深いことに、これらの疾患の遺伝子変異は、遺伝子そのものは異なるが、全て翻訳領域のグルタミン配列をコードする CAG リピートの増大であった。これらの CAG アリルのリピート数は正常者においても高い多型性を示すが、どの疾患遺伝子においても 40 リピートを超えることはない。一方、患者は正常アリルと 40 リピートを超える増大を示す増大 CAG アリルを持ち、増大 CAG アリルは世代間で著しい不安定性を示す。

最近の、分子遺伝学的研究から、これらの各優性遺伝性脊髄小脳変性症の頻度、つまり増大 CAG アリルの頻度は人種、民族、地域でかなり異なることが指摘されてきている<sup>12~26)</sup>。DRPLA と SCA 6 は、欧米白人に比較して日本人に頻度が高いことが示唆されてきている<sup>19)~26)</sup>。しかしながら、これら集団における疾患頻度の違いが何に基づくかは、十分には解明されていない。

優性遺伝性脊髄小脳変性症以外の CAG リピート増大による優性遺伝性神経変性疾患として Huntington 病 (HD) が知られている<sup>27)</sup>。優性遺伝性脊髄小脳変性症と同様で、HD は通常は中年期に発症し、遺伝学的表現促進という世代を経るにしたがって発症が若年化する現象がみられ、最終的に増大 CAG アリルは失われてしまう<sup>27)</sup>。しかしながら、優性遺伝性脊髄小脳変性症および HD の頻度が減っているようにはみえない。したがって、新しく増大 CAG アリルが産生され、表現促進による増大 CAG アリルの喪失を代償していると考えられる。HD では、正常範囲ではあるが比較的長い 30-35 リピートの CAG アリル (中間 CAG アリル) の一部は、次の世代で増大 CAG アリルへと伸長して孤発性の HD が生じる現象が観察されている<sup>28)~31)</sup>。そして、人種または地域による HD の頻度の違いは、その

集団における中間 CAG アリルの頻度の違いによく対応することが示されている<sup>32)</sup>。さらに、欧米白人では HD の増大 CAG アリルはある特定のハプロタイプに連鎖不平衡にあるが、同一のハプロタイプに対する連鎖不平衡が中間 CAG アリルにも明らかとなってきた<sup>32)~34)</sup>。これらは、HD においては、中間 CAG アリルが新たな増大アリルが生ずる可能性を持っており、中間 CAG アリルの頻度がその集団における HD の頻度に寄与している可能性を指摘する<sup>32)</sup>。

優性遺伝性脊髄小脳変性では、正常 CAG アリルから増大 CAG アリルが生じる現象はこれまでに記載はない。しかしながら、日本人の DRPLA 遺伝子の正常 CAG アリルには、欧米白人のそれと比較して、長いリピート数のアリルが多く、日本人と欧米白人の DRPLA の頻度差に対応していることが示されてきている<sup>35)36)</sup>。さらに、DRPLA では全ての増大 CAG アリルがある特定のハプロタイプに連鎖するが、正常 CAG アリルであっても18リピート以上のアリルはほぼ全て増大 CAG アリルと同じハプロタイプに連鎖する<sup>37)</sup>。さらに、SCA 1<sup>38)</sup>、SCA 2<sup>39)</sup>、SCA 3/MJD<sup>40)~44)</sup>においても、ある集団における増大 CAG アリルは特定のハプロタイプに連鎖不平衡にあることが示されてきている。これらは、各優性遺伝性脊髄小脳変性症においても、HD と同様に、ある特定のハプロタイプを持つ中間 CAG アリルより新たな増大アリルが生じ、中間 CAG アリルの頻度がその集団における各優性遺伝性脊髄小脳変性症の頻度の基盤を形成している可能性を指摘する。

集団における各優性遺伝性脊髄小脳変性症の頻度に対する分子遺伝学的基盤を明らかにするため、日本人と欧米白人における各優性遺伝性脊髄小脳変性症の頻度及び両人種間における中間 CAG アリルの頻度を調査し、これらの間の関連を解析した。

## 対 象・方 法

### 優性遺伝性脊髄小脳変性症家系。

日本人優性遺伝性脊髄小脳変性症家系は、1993 年 4 月から 1997 年 3 月の間に当研究室（新潟大学脳研究所神経内科第 3, 4 研究室）に遺伝子解析を依頼された家系より抽出した。進行性の小脳失調を主体とした臨床症状を呈する患者が少なくとも 2 世代に渡って発症している家系を用いた。これらの家系は、北海道と宮城県を除くほぼ全国からの家系が含まれていた。欧米白人家系は、1990 年 5 月より 1997 年 3 月の間に、フランスの

Salpêtrière 病院、米国の Baylor 医科大学で同様に集められた。

### CAG リピートの解析。

末梢血液白血球より、ゲノム DNA を抽出した。SCA 1, SCA 2, MJD/SCA 3, SCA 6, DRPLA 遺伝子の CAG リピート数を既報の方法により検索した<sup>2) 4) 6) 10) 24)</sup>。正常 CAG リピート数の分布を検討するため、正常 CAG アリルを解析した。日本人においては、176 個の SCA 1 アリル、359 個の SCA 2 アリル、275 個の MJD/SCA 3 アリル、327 個の SCA 6 アリル、307 個の DRPLA アリルを解析した。欧米白人では、574 個の SCA 1 アリル、355 個の SCA 2 アリル、641 個の MJD/SCA 3 アリル、303 個の SCA 6 アリル、156 個の DRPLA アリルについて解析した。

### 中間 CAG リピートの定義。

中間 CAG アリルは、世代を経て増大アリルに至る可能性があるアリルである。しかしながら、優性遺伝性脊髄小脳変性症では正常範囲内と考えられる CAG アリルから増大 CAG アリルへと移行した現象はこれまでに確認されていないため、中間 CAG アリルのリピート数をこの現象に基づいては定義できない。したがって、正常 CAG リピート数の分布、増大 CAG アリルと連鎖不平衡にあるハプロタイプをもつ正常 CAG アリルのリピート数などの知見を基に、正常 CAG アリルの中で比較的長いアリルを代表するなアリルを中間 CAG アリルと定めた。

DRPLA では、増大アリルは全て同一のハプロタイプをもつことが知られており、正常 CAG アリルのなかでも比較的長いリピートである 18 CAG リピート以上のアリルは全てこのハプロタイプをもつことが見出されている<sup>37)</sup>。したがって、DRPLA の中間 CAG リピート数は18リピート以上と定義した。この定義で日本人正常 DRPLA CAG アリルの24%、欧米白人正常 DRPLA CAG アリルの10%を含んでいた（結果参照）。MJD/SCA 3では、CAG リピートの3'側に 987 G/C の多型があり<sup>6)</sup>、日本人においては増大アリルは全て 987 C であり、正常 CAG アリルでも26リピート以上のアリルは全て 987 C である<sup>43)</sup>。しかしながら、27リピートのアリルが日本人と白人の双方で比較的高頻度（日本人 21%、欧米白人13%）にみられるアリルであり、26リピート以上を中間 CAG アリルと定義した場合には日本人アリルの45%、欧米白人アリルの23%が含まれるため（結果参照）、MJD/SCA 3の中間 CAG リピート数の定義は28リピート以上とした。この定義で日本人正常

MJD/SCA 3 CAG アリルの21%，欧米白人正常 MJD /SCA 3 CAG アリルの9%を含んでいた（結果参照）。SCA 1，SCA 2，SCA 6では，参考となる増大 CAG アリルのハプロタイプの知見がないため，正常 CAG アリルの中で比較的長い CAG アリルの10–20%を代表するように中間 CAG アリルのリピート数を定めた。SCA 1 中間 CAG アリルはリピート数は31以上，SCA 2 中間 CAG アリルはリピート数は23以上，SCA 6 中間 CAG アリルはリピート数は14以上と定義した。さらに，各疾患において中間 CAG アリルの定義を上記の定義より1から3リピートづらせた定義においても同様の解析を行った。

#### 統計解析.

統計解析は SPSS ver. 3.0 (SPSS Inc., Chicago, IL) を用いた。各疾患の正常 CAG アリルのリピート数の平均，分散，範囲，歪度を算出した。日本人と欧米白人の間での分布の違いは，Mann-Whitney 検定，カイ二乗適合度検定を用いた。日本人と欧米白人の間の各疾患の相対頻度の違い及び中間 CAG アリルの頻度

の違いは，カイ二乗検定を Yate 補正をして用いた。帰無仮説は， $P < 0.05$  で棄却した。

## 結 果

### 日本人と欧米白人における各優性遺伝性脊髄小脳変性症の頻度.

202 の日本人家系，177 の欧米白人家系が優性遺伝性脊髄小脳変性症家系とされた。SCA 1，SCA 2，MJD /SCA 3，SCA 6，DRPLA の各疾患がこれらに占める相対頻度を図 1 と表 1 に示す。SCA 1，SCA 2 の占める割合は，欧米白人家系（それぞれ15%，14%）で有意に日本人家系（それぞれ3%，5%）より高かった（SCA 1； $\chi^2=13.58$ ,  $df=1$ ,  $P=0.0002$ , SCA 2； $\chi^2=8.41$ ,  $df=1$ ,  $P=0.0037$ ）。MJD/SCA 3，SCA 6，DRPLA の占める割合は，日本人家系（それぞれ42%，11%，20%）で有意に欧米白人家系（30%，5%，0%）より高かった（MJD/SCA 3； $\chi^2=5.05$ ,  $df=1$ ,  $P=0.024$ , SCA 6； $\chi^2=5.05$ ,  $df=1$ ,  $P=0.015$ , DRPLA； $\chi^2=38.21$ ,  $df=1$ ,  $P<0.0001$ ）。

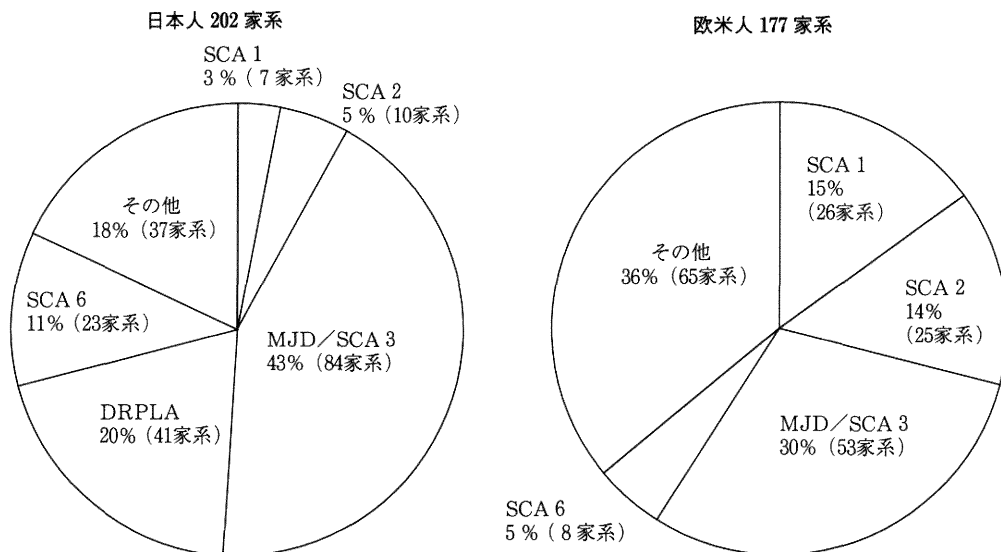


図 1 日本人と欧米白人における各優性遺伝性脊髄小脳変性症の頻度.

202 の日本人家系，177 の欧米白人家系が優性遺伝性脊髄小脳変性症家系とされた。SCA 1 と SCA 2 の占める割合は，欧米白人家系（それぞれ15%，14%）で有意に日本人家系（それぞれ3%，5%）より高かった（SCA 1； $\chi^2=13.58$ ,  $df=1$ ,  $P=0.0002$ , SCA 2； $\chi^2=8.41$ ,  $df=1$ ,  $P=0.0037$ ）。MJD /SCA 3，SCA 6，DRPLA の占める割合は，日本人家系（それぞれ42%，11%，20%）で有意に欧米白人家系（30%，5%，0%）より高かった（MJD/SCA 3； $\chi^2=5.05$ ,  $df=1$ ,  $P=0.024$ , SCA 6； $\chi^2=5.05$ ,  $df=1$ ,  $P=0.015$ , DRPLA； $\chi^2=38.21$ ,  $df=1$ ,  $P<0.0001$ ）。

表 1 日本人と欧米白人における優性遺伝性脊髄小脳変性症の割合と中間 CAG アリルの頻度.

	優性遺伝性脊髄小脳変性症の割合		中間 CAG アリルの頻度**	
	日本人家系	欧米白人家系	日本人	欧米白人
SCA 1	0.03 < * 0.15	$P=0.0002$ $\chi^2=13.58$ (df=1)	0.09 < * 0.26	$P<0.0001$ $\chi^2=22.23$ (df=1)
SCA 2	0.05 < * 0.14	$P=0.0037$ $\chi^2=8.41$ (df=1)	0.01 < * 0.12	$P<0.0001$ $\chi^2=32.10$ (df=1)
MJD/SCA 3	0.42 > * 0.30	$P=0.024$ $\chi^2=5.05$ (df=1)	0.21 > * 0.09	$P<0.0001$ $\chi^2=32.42$ (df=1)
SCA 6	0.11 > * 0.05	$P=0.015$ $\chi^2=5.05$ (df=1)	0.26 > * 0.04	$P<0.0001$ $\chi^2=38.64$ (df=1)
DRPLA	0.20 > * 0.00	$P<0.0001$ $\chi^2=38.21$ (df=1)	0.24 > * 0.10	$P=0.0006$ $\chi^2=11.80$ (df=1)
Others	0.18 < 0.37			

\*有意. \*\*中間 CAG アリルは以下のように定義した. SCA 1 : 31リピート以上, SCA 2 : 23リピート以上, MJD /SCA 3 : 27リピート以上, SCA 6 : 13リピート以上, DRPLA : 17リピート以上.

#### 日本人と欧米白人における正常 CAG アリルのリピート数の分布の違い.

正常 CAG アリルの解析において, 増大 CAG アリルのリピート数を示すアリルはなかった. 各疾患遺伝子の正常 CAG アリルのリピート数の分布を図 2 に示す. SCA 2 の正常 CAG アリルは, 日本人と欧米白人いずれにおいても22リピートアリルが98%以上を占め, ばらつきが低かった. その他の遺伝子の CAG アリルは, 日本人と欧米白人いずれにおいても多型性に富み, 最も頻度の高いアリルでも40%以上を占めることはなかった. しかしながら, 日本人と欧米白人の間では, 最頻値のアリルのリピート数が異なることや歪度の方向が反対であるなどの点で分布の相違が認められた. 平均 CAG リピート数の比較では, SCA 1 と SCA 2 遺伝子の CAG アリルは欧米白人が日本人より有意に長かった (SCA 1 ;  $P<0.0001$ , SCA 2 ;  $P<0.0001$ ). 一方, MJD/SCA 3, SCA 6, DRPLA 遺伝子の平均 CAG リピート数は日本人が欧米白人より長かったが, SCA 6 でのみ有意 ( $P<0.0001$ ) であり, MJD/SCA 3 と DRPLA では有意差はなかった (MJD/SCA 3 ;  $P=0.0757$ , DRPLA ;  $P=0.0795$ ). カイ二乗適合度検定を用いての検定では CAG リピート数の分布は有意に日本人と欧米白人で異なっていた (SCA 1 ;  $\chi^2=308.79$ , df =19,  $P<0.0001$ , SCA 2 ;  $\chi^2=51.73$ , df =10,  $P<0.0001$ , MJD/SCA 3 ;  $\chi^2=207.15$ , df =23,  $P$

$<0.0001$ , SCA 6 ;  $\chi^2=70.08$ , df =13,  $P<0.0001$ , DRPLA ;  $\chi^2=89.35$ , df =26,  $P<0.0001$ ).

#### 日本人と欧米白人における中間 CAG アリルの頻度の違い.

各疾患遺伝子の中間 CAG アリルの頻度を表 2 に示す. SCA 1 中間 CAG アリル (31リピート以上) と SCA 2 中間 CAG アリル (23リピート以上) の頻度は, 欧米白人が日本人に比較して有意に高かった (SCA 1 ;  $\chi^2=22.23$ , df =1,  $P<0.0001$ , SCA 2 ;  $\chi^2=14.84$ , df =1,  $P=0.0001$ ). SCA 1 では中間 CAG アリルを32または33リピート以上と定義した場合も, それらの頻度は日本人に比較して欧米白人において有意に高かった (32リピート以上 ;  $\chi^2=16.72$ , df =1,  $P<0.0001$ , 33リピート以上 ;  $\chi^2=6.88$ , df =1,  $P=0.0087$ ). SCA 2 においても, 中間 CAG アリルを24リピート以上と定義した場合には有意差はなかったが, 25リピート以上と定義した場合には有意に, それらの頻度は日本人に比較して欧米白人において高かった (24リピート以上 ;  $\chi^2=3.65$ , df =1,  $P=0.056$ , 25リピート以上 ;  $\chi^2=5.05$ , df =1,  $P=0.0246$ ). 一方, MJD/SCA 3, SCA 6, DRPLA の中間 CAG アリル (それぞれ28リピート, 14リピート, 18リピート以上) の頻度は日本人が欧米白人のそれらに比較して有意に高かった (MJD/SCA 3 ;  $\chi^2=24.16$ , df =1,  $P<0.0001$ , SCA 6 ;  $\chi^2=38.64$ , df =1,  $P<0.0001$ , DRPLA ;  $\chi^2=11.80$ , df =1,

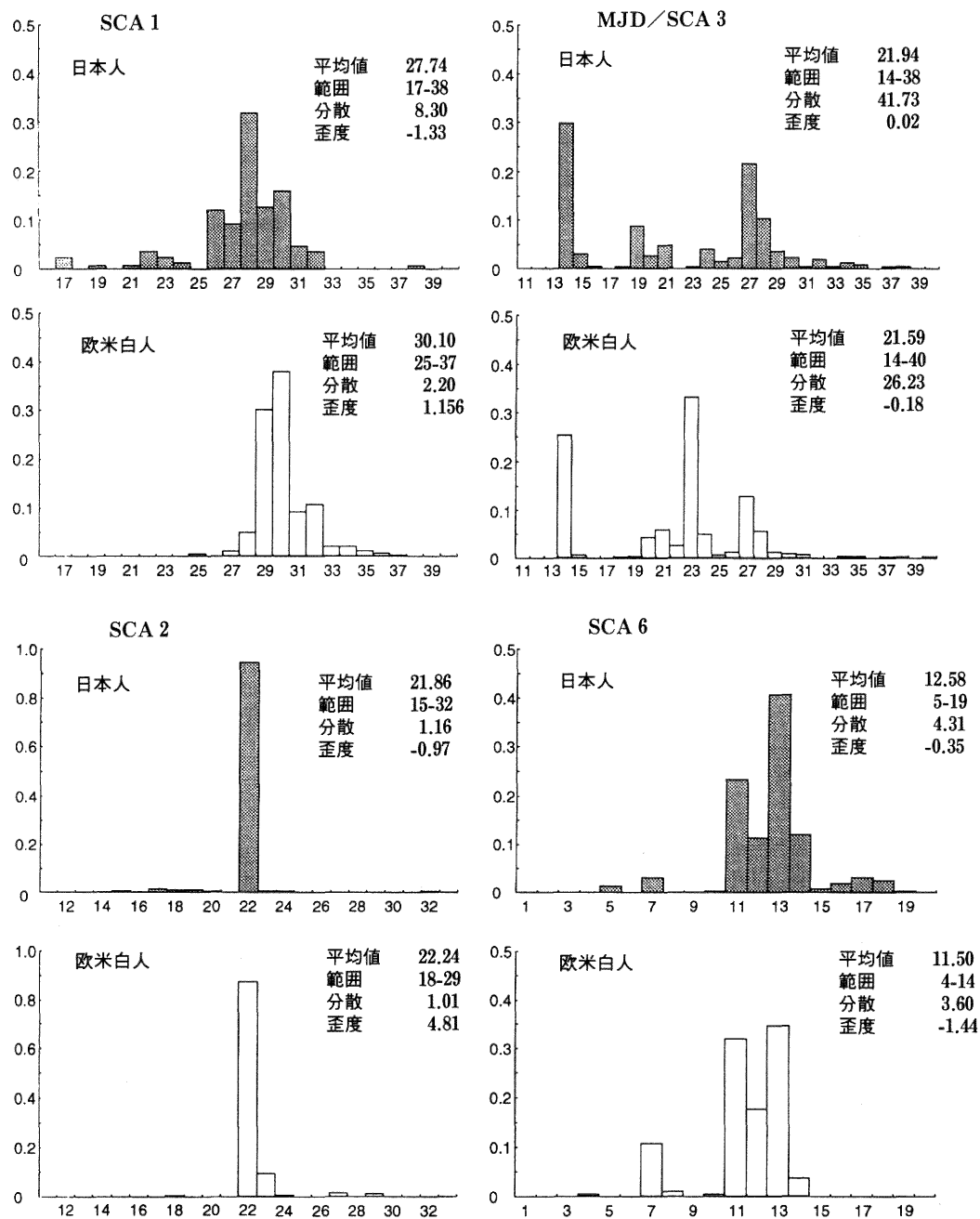
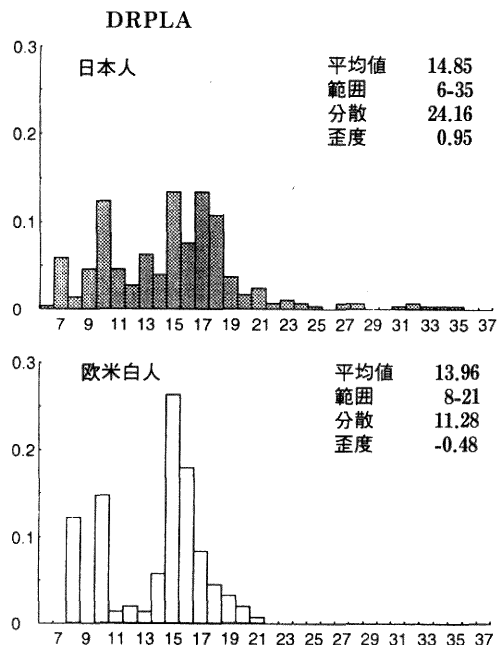


図2 各疾患遺伝子の正常 CAG アリルのリピート数の分布を示す。縦軸は相対度数を、横軸に CAG リピート数を示す。増大アリルのリピート数を示すアリルはなかった。各遺伝子の CAG アリルの全てで、その分布は日本人と欧米白人で異なっていた（カイ二乗適合度検定 SCA 1 ;  $\chi^2=308.79$ ,  $df=19$ ,  $P<0.0001$ , SCA 2 ;  $\chi^2=51.73$ ,  $df=10$ ,  $P<0.0001$ , MJD/SCA 3 ;  $\chi^2=207.15$ ,  $df=23$ ,  $P<0.0001$ , SCA 6 ;  $\chi^2=70.08$ ,  $df=13$ ,  $P<0.0001$ , DRPLA ;  $\chi^2=89.35$ ,  $df=26$ ,  $P<0.0001$ ).



$P=0.0006$ ). MJD/SCA 3 では, 中間 CAG アリルを 28, 29, 30 または 31 リピート以上のどれを中間 CAG アリルと定義しても, その頻度は欧米白人に比較して日本人において有意に高かった (29 リピート以上,  $\chi^2=17.60$ ,  $df=1$ ,  $P<0.0001$ , 30 リピート以上,  $\chi^2=10.40$ ,  $df=1$ ,  $P=0.0013$ , 31 リピート以上,  $\chi^2=7.03$ ,  $df=1$ ,  $P=0.008$ , 32 リピート以上,  $\chi^2=10.27$ ,  $df=1$ ,  $P=0.0014$ ). SCA 6 では, 15 リピート以上のアリルは日本人では 8% であったが, 欧米白人では存在しなかった. DRPLA においても, 22 リピート以上のアリルは日本人では 6% であったが, 欧米白人では存在しなかった.

日本人と欧米白人の中間 CAG アリルの頻度の違いと各疾患の相対頻度の違いの対応.

SCA 1 と SCA 2 においては, 中間 CAG アリルの頻度は, 日本人に比較して欧米白人において高かったが, これは欧米白人の優性遺伝性脊髄小脳変性症家系で SCA 1 と SCA 2 家系の頻度が日本人家系のそれらに比較して高いことによく対応していた (表 1). MJD/SCA 3, SCA 6, DRPLA においては, 中間 CAG アリルの頻度は, 欧米白人に比較して日本人において高かったが, これは日本人の優性遺伝性脊髄小脳変性症家系で MJD/SCA 3, SCA 6, DRPLA の家系の頻度が欧米

白人家系のそれらに比較して高いことによく対応していた (表 1).

## 考 察

日本人家系においても欧米白人家系においても MJD/SCA 3 が最も頻度の高い優性遺伝性脊髄小脳変性症であり, これまでの報告に一致していた<sup>13)~16)</sup>. DRPLA は日本人に多く, 欧米白人に極めて少ないことが予測されていたが<sup>19)~21)</sup>, われわれの多数家系を用いての比較により確認された. また, 各優性遺伝性脊髄小脳変性症の相対頻度が日本人と欧米白人の間で極めて異なっていることが明らかにされた. これは各疾患の頻度を直接表しているわけではないが, SCA 1 と SCA 2 は比較的欧米白人に多く, MJD/SCA 3, SCA 6, DRPLA は日本人に多いことを示唆すると考えられる. また, 日本人家系においても欧米白人家系においても, 原因遺伝子が不明な家系が 20-40% あった. これらには, いまだ遺伝子が単離されていない SCA 4<sup>45)</sup>, SCA 5<sup>46)</sup> が含まれている可能性がある.

各疾患遺伝子における正常 CAG アリルの分布の型は, これまでに報告された分布の型とほぼ一致していた<sup>2)~7) 9) 19) 14)~16) 37) 38)</sup>. これまで, 優性遺伝性脊髄小脳変性症遺伝子の正常 CAG リピート数の分布は人種および民族で比較検討されたことはないが, 本研究により日本人と欧米白人の間で, これらの正常 CAG リピートの分布に違いがあることが見出された.

本研究の目的は, 疾患頻度と中間 CAG アリルの頻度の関連を明らかにすることであり, 日本人と欧米白人の間で中間 CAG アリルの頻度を特に検討し, 日本人と欧米白人の間で有意に異なっていることを見出した. SCA 1 と SCA 2 においては, 中間 CAG アリルは日本人に比較して欧米白人において頻度が高く, MJD/SCA 3, SCA 6, DRPLA の中間 CAG アリルの頻度は, 欧米白人に比較して日本人でその頻度が高かった. このような, 日本人と欧米白人の間の中間 CAG アリルの頻度の違いは, 日本人家系と欧米白人家系での各優性遺伝性脊髄小脳変性症の相対頻度の違いによく対応していた. これらの結果は, 優性遺伝性脊髄小脳変性症においても, HD と同様に中間 CAG アリルに対応する比較的長いリピートをもつ正常 CAG アリルから増大 CAG アリルが生じ, ある集団における中間 CAG アリルの頻度がその集団におけるその疾患の頻度に寄与しているという仮説を強く支持すると考えられた.

一方, 中間 CAG アリルの定義においてはいくつか

表2 日本人と欧米白人における優性遺伝性脊髄小脳変性症遺伝子の中間 CAG アリルの頻度

	ア リ ル の 頻 度						
	アリルの定義	日本人		欧米白人	カイ二乗値	df	P 値
SCA 1	31リピート以上*	0.09	<	0.26	22.23	1	< 0.0001
	32リピート以上	0.04	<	0.16	16.72	1	< 0.0001
	33リピート以上	0.01	<	0.04	6.88	1	= 0.0087
SCA 2	23リピート以上*	0.01	<	0.12	14.84	1	= 0.0001
	24リピート以上	0.01	<	0.03	3.65	1	= 0.0561
	25リピート以上	0.00	<	0.03	5.05	1	= 0.0246
MJD/SCA 3	28リピート以上*	0.21	>	0.09	24.16	1	< 0.0001
	29リピート以上	0.11	>	0.04	17.60	1	< 0.0001
	30リピート以上	0.07	>	0.02	10.40	1	= 0.0013
	31リピート以上	0.05	>	0.02	7.03	1	= 0.0080
	32リピート以上	0.05	>	0.01	10.27	1	= 0.0014
SCA 6	14リピート以上*	0.20	>	0.04	38.64	1	< 0.0001
	15リピート以上	0.08	>	0.00	24.16	1	< 0.0001
DRPLA	18リピート以上*	0.24	>	0.10	11.80	1	= 0.0006
	19リピート以上	0.13	>	0.06	5.42	1	= 0.0199
	20リピート以上	0.10	>	0.03	6.88	1	= 0.0087
	21リピート以上	0.08	>	0.01	9.62	1	= 0.0019
	22リピート以上	0.06	>	0.00	8.02	1	= 0.0046

\*中間 CAG アリルと定義した。

の問題点がある。優性遺伝性脊髄小脳変性症では正常範囲内と考えられる CAG アリルから増大疾患アリルへと移行した事実記載に基づいて中間 CAG アリルを定義することが不可能であった。さらに、SCA 1, SCA 2, SCA 6 においては、増大アリルに連鎖するハプロタイプと同様なハプロタイプをもつ正常 CAG アリルのリピート数に関する知見もなかったため恣意的に各疾患遺伝子の中間 CAG アリルを定義する必要があった。したがって、本研究で定義した中間 CAG アリルの全てが増大アリルへと移行する可能性を持つとはいえない。しかしながら、本研究で定義した中間 CAG アリルは正常アリルの中の比較的長い CAG アリルを代表しており、その頻度がそれぞれの人種における優性遺伝性脊髄小脳変性症の頻度とよく対応することから、この中に増大アリルへと移行する可能性を持つ中間 CAG アリルが存在する可能性は高いと考えられる。

優性遺伝性脊髄小脳変性症遺伝子の正常 CAG アリルのリピート数の分布および中間 CAG アリルの頻度が、日本人と欧米白人の間で異なる理由は不明である。CA リピートなどの二塩基繰り返し配列および HD 遺伝子と DRPLA 遺伝子の CAG アリルに関しては、人種および民族などによるリピート数の分布の違いが報告されてきている<sup>31)~36)46)~50)</sup>。ある集団において HD 遺伝子<sup>31)</sup>や DRPLA 遺伝子<sup>36)</sup>の増大 CAG アリル

と中間 CAG アリルに共通に連鎖不均衡となるハプロタイプが存在することは、そのような特定のハプロタイプをもつ染色体においては CAG リピートの不安定性をもたらすような何らの cis-element が存在する可能性がある。一方、中間 CAG アリルに特定のハプロタイプが存在することは、特定のリピート数をもつ特定のハプロタイプがある集団で創始者効果をきたし、その集団のリピート数の分布と中間 CAG アリルの頻度を規定している可能性がある。現在までのところ、ある集団における CAG アリルのリピート数の分布と中間 CAG アリルの頻度がどのように規定されるのかは不明である。いくつかの集団における CAG リピート数の分布とそれ連鎖するハプロタイプ、さらには CAG リピート近傍の詳細な塩基配列との関連を詳細に検討することが、これらを解明し、さらに中間 CAG アリルそして増大 CAG アリルの産生の機序を明らかにすることに繋がると考えられる。

## 謝 辞

本稿を終えるにあたり、検体を提供して下さいました G, Cancel 博士, G, Stevanin 博士, O, Didierjean 博士, A, Dürr 博士, A, Brice 博士 (INSERM, Hopital de la Salpêtrière, 仏国), D, Lorenzetti 博士, R, Mawad 博士, H,



Zoghbi 博士, (HHMI and Pediatrics, Baylor College of Medicine, 米国), 滝山喜久博士, 西沢正豊博士 (自治医科大学神経内科), 廣田紘一先生 (秋田日赤病院神経内科), 堀川 楊博士 (信楽園病院神経内科), 永井博子博士 (長岡日赤病院神経内科), 大西洋司先生 (新潟市民病院神経内科), 小池亮子先生 (水原郷病院神経内科) に感謝いたします。貴重な御助言をいただいた佐々木良元先生 (三重大医学部神経内科), 池内 健先生, 小宅陸郎先生, 下畑享良先生, 小出玲爾先生, 五十嵐修一博士, 田中 一先生 (新潟大学脳研究所神経内科) に感謝いたします。一から研究を指導をして下さり, さらに論文を御高閲をして下さいました小野寺理博士, 辻 省次教授 (新潟大学脳研究所神経内科) に心から御礼を申し上げます。

#### 参 考 文 献

- 1) Harding, A.E.: The clinical features and classification of the late onset autosomal dominant cerebellar ataxias. a study of 11 families, including descendants of the Drew family of Walworth. *Brain*, 105: 1~28, 1982.
- 2) Orr, H.T., Chung, M., Banfi, S., Kwiatkowski, Jr. 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. *Nat. Genet.* 4: 221~226, 1993.
- 3) Pulst, S.M., Nechiporuk, A., Nichiporuk, T., Gispert, S., Chen, X.-N., Lopes-Cendes, I., Pearlman, S., Starkman, S., Orozco-Diaz, G., Lunkes, A., DeJong, P., Rouleau, G.A., Auburger, G., Korenberg, J.R., 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., Oytake, M., Sasaki, A., Wakisaka, 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 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, J.M., Chantal, W., Mandel, J.L., Cancel, G., Abbas, N., Dürr, A., Didierjean, O., Stevanin, G. Agid, Y. and Brice, A.: Cloning of the gene for spinocerebellar ataxia 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 expansions 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, D.W., Amos, C., Dobyns, W.B., Subramony, S.H., Zoghbi, H.Y. and Lee, C.C.: 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., Gemmill, R., Giunti, P., Benomar, A., Wood, N., Ruberg, M., Agid, A., Mandel, J. -L. and Brice, A.: Cloning of the SCA7 gene reveals a highly unstable CAG repeat expansion. *Nat. Genet.*, 17: 65~70, 1997.
- 9) 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-pallidolysian atrophy (DRPLA). *Nat. Genet.*, 6: 9~13, 1994.
- 10) 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., Sanao,

- A., Komure, O., Takahashi, M., Yoshizawa, T., Kanazawa, I. and Yamada, M.: Dentatorubral and pallidolusian atrophy expansion of an unstable CAG trinucleotide on chromosome 12p. *Nat. Genet.*, **6**: 14~18, 1994.
- 11) Rosenberg, R. N.: Autosomal dominant cerebellar phenotypes: the genotype has settled the issue. *Neurology*, **45**: 1~5, 1995.
- 12) Geschwind, D.H., Perlman, S., Figueroa, C.P., Treiman, L.J. and Pulst, S.M.: The prevalence and wide clinical spectrum of the spinocerebellar ataxia type 2 trinucleotide repeat in patients with autosomal dominant cerebellar ataxia. *Am. J. Hum. Genet.*, **60**: 842~850, 1997.
- 13) Cancel, G., Dürr, A., Didierjean, O., Imbert, G., Burk, K., Lezin, A., Belal, S., Benomar, A., Abada-Bendib, M., Vial, C., Guimaraes, J., Chneiweiss, H., Stevanin, G., Yvert, G., Abbas, N., Saudou, F., Lebre, A.-S., Yahaoui, M., Hentati, F., Vernant, J.-C., Klockgether, T., Mandel, J.-L., Agid, Y. and Brice, A.: Molecular and clinical correlations in spinocerebellar ataxia 2: a study of 32 families. *Hum. Mol. Genet.*, **6**: 709~715, 1997.
- 14) Lorenzetti, D., Bohlega, S. and Zoghbi, H.Y.: the expansion of the CAG repeat in ataxin-2 is a frequent cause of autosomal dominant spinocerebellar ataxia. *Neurology*, **49**: 1009~1013, 1997.
- 15) Schols, L., Vieira-Saecker, A.M.M., Schols, S., Przuntek, H., Epplen, J.T. and Riess, O.: Trinucleotide expansion within the MJD1 gene presents clinically as spinocerebellar ataxia and occurs most frequently in German SCA patients. *Hum. Mol. Genet.*, **4**: 1001~1005, 1995.
- 16) Ranum, L.P.W., Lundgren, J.K., Schut, L.J., Ahrens, M.J., Aita, J., Bird, T.D., Gomez, C. and Orr, H.T.: Spinocerebellar ataxia type I and Machado-Joseph disease: incidence of CAG expansions among adult-onset ataxia patients from 311 families with dominant, recessive, or sporadic ataxia. *Am. J. Hum. Genet.*, **57**: 603~608, 1995.
- 17) Dürr, A., Stevanin, G., Cancel, G., Duyckaerts, C., Abbas, N., Didierjean, O., Chneiweiss, H., Benomar, A., Lyon-Caen, O., Julien, J., Serdaru, M., Penet, C., Agid, Y. and Brice, A.: Spinocerebellar ataxia 3 and Machado-Joseph disease: clinical, molecular and neuropathological features. *Ann. Neurol.*, **39**: 490~499, 1996.
- 18) Illarioshkin, S.N., Slominsky, P.A., Ovchinnikov, I. V., Markova, E.D., Miklina, N., Klyushnikov, S.A., Shadrina, M., Vereshchagin, N.V., Limborskaya, S.A. and Ivanova-Smolenskaya, I.A.: Spinocerebellar ataxia in Russia. *J. Neurol.*, **243**: 506~510, 1996.
- 19) Silveria, I., Lopes-Cendes, I., Kish, S., Maciel, P., Gaspar, C., Coutinho, P., Botez, M.I., Teive, H., Arruda, W., Steiner, C.E., Pinto-Junior, W., Maciel, J.A., Jain, S., Sack, G., Andermann, E., Sudarsky, L., Rosenberg, R., MacLeod, P., Chitayat, D., Babul, R., Sequeiros, J. and Rouleau, G.A.: Frequency of spinocerebellar ataxia type 1, dentatorubralpallidolusian atrophy, and Machado-Joseph disease mutations in a large group of spinocerebellar ataxia patients. *Neurology*, **46**: 214~218, 1996.
- 20) Naito, H. and Oyanagi, S.: Familial myoclonus epilepsy and choreoathetosis: hereditary dentatorubral-pallidolusian atrophy. *Neurology*, **32**: 798~807, 1982.
- 21) Burke, J.R., Wingfield, M.S., Lewis, K.E., Roses, A.D., Lee, J.E., Hulette, C., Pericak-Vance, M.A. and Vance, J.M.: The Haw-River syndrome: dentatorubralpallidolusian atrophy (DRPLA) in an African-American family. *Nat. Genet.*, **7**: 521~524, 1994.
- 22) Matsuyama, Z., Kawakami, H., Maruyama, H., Izumi, Y., Komure, O., Uda, F., Kameyama, M., Nishio, T., Kuroda, Y., Nishimura, M. and Nakamura, S.: Molecular features of the CAG repeats of spinocerebellar ataxia 6 (SCA6). *Hum. Mol. Genet.*, **6**: 1283~1287, 1997.
- 23) Riess, O., Schol, L., Bottger, H., Nolte, D., Vieira-Saecker, A.M.M., Schimming, C., Kreuz, F., Macek Jr, M., Krebsova, A., Sen, M.M., Klockgether, T., Zuhlke, C. and Laccone F.A.: SCA6 is caused by moderate CAG expansion in the  $\alpha 1A$ -voltage dependent calcium channel gene. *Hum. Mol.*

- Genet., 6: 1289~1293, 1997.
- 24) Ikeuchi, T., Takano, H., Koide, R., Horikawa, Y., Honma, Y., Onishi, Y., Igarashi, S., Tanaka, H., Nakao, N., Sahashi, K., Tsukagoshi, H., Inoue, K., Takahashi, H. and Tsuji, S.: Spinocerebellar ataxia type 6: CAG repeat expansion in  $\alpha 1A$  voltage-dependent calcium channel gene and clinical variations in Japanese populations. *Ann. Neurol.*, 42: 879~884, 1997.
  - 25) Ishikawa, K., Tanaka, H., Sito, M., Ohkoshi, N., Fujita, T., Yoshizawa, K., Ikeuchi, T., Watanabe, M., Hayashi, A., Takiyama, Y., Nishizawa, M., Nakano, I., Matsubayashi, K., Miwa, M., Shoji, S., Kanazawa, I., Tsuji, S. and Mizusawa, H.: 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.*, 61: 336~346, 1997.
  - 26) Stevanin, G., Dürr, A., David, G., Didierjean, O., Cancel, G., Rivaud, S., Tourbah, A., Warter, J.-M., Agid, Y. and Brice, A.: Clinical and molecular features of spinocerebellar ataxia type 6. *Neurology*, 49: 1243~1246, 1997.
  - 27) The Huntington's Disease Collaborative Research Group.: A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosome. *Cell*, 72: 971~983, 1993.
  - 28) Myers, R.H., MacDonald, M.E., Koroshez, W.J., Duyao, M.P., Ambrose, C.M., Taylor, S.A., Barnes, G., Srinidhi, J., Lin, C.S., Whaley, W.L., Lazzarini, A.M., Schwarz, M., Wolff, G., Bird, E.D., Vonsattel, J.-P. G. and Gusella, J.F.: De novo expansion of a (CAG) $_n$  repeat in sporadic Huntington's disease. *Nat. Genet.*, 5: 168~173, 1993.
  - 29) Goldberg, Y.P., Kremer, B., Andrew, S.E., Theilmann, J., Graham, R.K., Squitieri, F., Telenius, H., Adam, Shelin., Sajoo, A., Starr, E., Heiberg, A., Wolff, G. and Hayden, M.R.: Molecular analysis of new mutations for Huntington's disease: intermediate alleles and sex of origin effects. *Nat. Genet.*, 5: 174~179, 1993.
  - 30) Goldberg, Y.P., McMurray, C., Zeisler, J., Almqvist, E., Sillence, D., Richards, F., Gacy, A.M., Buchanan, J., Telenius, H. and Hayden, M.R.: Increased instability of intermediate alleles in families with sporadic Huntington disease compared to similar sized intermediate alleles in the general population. *Hum. Mol. Genet.*, 4: 1911~1918, 1995.
  - 31) Chong, S.S., Almqvist, E., Telenius, H., LaTray, L., Nichol, K., Bourdelat-Parks, B., Goldberg, Y.P., Haddad, B.R., Richard, F., Sillence, D., Greenberg, C/R., Ives, E., Van den Engh, G., Hughes, M.R. and Hayden, M.R.: Contribution of DNA sequence and CAG size to mutation frequencies of intermediate alleles for Huntington disease: evidence from single sperm analyses. *Hum. Mol. Genet.*, 6: 301~309, 1997.
  - 32) Squitieri, F., Andrew, S.E., Goldberg, Y.P., Kremer, B., Spence, N., Zeisler, J., Nichol, K., Theilmann, J., Greenberg, J., Goto, J., Kanazawa, I., Vesa, J., Peitonen, L., Almqvist, E., Anvret, M., Telenius, H., Lin, B., Napolitano, G., Morgan, K. and Hayden, M.R.: DNA haplotype analysis of Huntington disease reveals clues to the origins and mechanisms of CAG expansion and reason for geographic variations of prevalence. *Hum. Mol. Genet.*, 3: 2103~2114, 1994.
  - 33) Almqvist, E., Spence, N., Nichol, K., Andrew, S.E., Vesa, J., Peltonen, L., Anvret, M., Goto, J., Kanazawa, I., Goldberg, Y.P. and Hayden, M.R.: Ancestral differences in the distribution of the 2624 glutamic acid polymorphism is associated with varying CAG repeat lengths on normal chromosome: insights into the genetic evolution of Huntington disease. *Hum. Mol. Genet.*, 4: 207~214, 1995.
  - 34) Rubinsztein, D.C., Leggo, J., Goodburn, S., Barton, D.E. and Ferguson-Smith, M.A.: Haplotype analysis of the 2624 and (CAG) $_n$  polymorphisms in the Huntington's disease (HD) gene provides an explanation for an apparent "founder" HD haplotype. *Hum. Mol. Genet.*, 4: 203~206, 1995.
  - 35) Burke, J.R., Ikeuchi, T., Koide, R., Tsuji, S.,

- Yamada, M., Pericak-Vance, M.A. and Vance, J.M.: Dentatorubral-pallidoluysian atrophy and Haw river syndrome. *Lancet*, **344**: 1711~1712, 1994.
- 36) Deka, R., Miki, T., Yin, S.J., McGarvey, S.T., Shriver, M.D., Bunker, C.H., Raskin, S., Hundrieser, J., Ferrell, R.E. and Chakraborty, R.: Normal variation at the DRPLA locus in world populations. *Am. J. Hum. Genet.*, **57**: 508~511, 1995.
- 37) Yanagisawa, H., Fujii, K., Nagafuchi, S., Nakahori, Y., Nakagome, Y., Akane, A., Nakamura, M., Sano, A., Komure, O., Kondo, I., Jin, D.K., Sorensen, S.A., Potter, N.T., Young, S.R., Nakamura, K., Nukina, N., Nagao, Y., Tadokoro, K., Okuyama, T., Miyashita, T., Inoue, T., Kanazawa, I. and Yamada, M.: A unique origin and multistep process for the generation of expanded DRPLA triplet repeats. *Hum. Mol. Genet.* **5**: 373~379, 1996.
- 38) Wakisaka, A., Sasaki, H., Takada, A., Fukazawa, T., Suzuki, Y., Hamada, T., Iwabuchi, K., Tashiro, K. and Yoshiki, T.: Spinocerebellar ataxia (SCA1) in the Japanese in Hokkaido may derive from a single common ancestry. *J. med. Genet.*, **32**: 590~592, 1995.
- 39) Hernandez, A., Magarino, C., Gispert, S., Santos, N., Iunkes, A., Orozco, G., Heredero, L., Beckmann, J. and Auburger, G.: Genetic mapping of the spinocerebellar ataxia 2 (SCA2) locus on chromosome 12q23-q24.1. *Genomics*, **25**: 433~435, 1995.
- 40) Takiyama, Y., Igarashi, S., Rogaeva, E.A., Endo, K., Rogaev, E.I., Tanaka, H., Sherrington, R., Sanpei, K., Liang, Y., Saito, M., Tsuda, T., Takano, H., Ikeda, M., Lin, C., Chi, H., Kennedy, J.L., Lang, A.E., Wherrett, J.R., Segawa, M., Nomura, Y., Yuasa, T. and St. George-Hyslop, P.H.: Evidence for inter-generational instability in the CAG repeat in the *MJD1* gene and for conserved haplotypes at flanking markers amongst Japanese and Caucasian subjects with Machado-Joseph disease. *Hum. Mol. Genet.*, **4**: 1137~1146, 1995.
- 41) Stevanin, G., Cancel, G., Didierjean, O., Dürr, A., Abbas, N., Cassa, E., Feingold, J., Agid, Y. and Brice, A.: Linkage disequilibrium at the Machado-Joseph disease/spinocerebellar ataxia type 3 locus: evidence for a common founder effect in French and Portuguese-Azorean mutation. *Am. J. Hum. Genet.*, **57**: 1247~1250, 1995.
- 42) Endo, K., Sasaki, H., Wakisaka, A., Tanaka, H., Saito, M., Igarashi, S., Takiyama, Y., Sanpei, K., Iwabuchi, K., Suzuki, Y., Onari, K., Suzuki, T., Weissencach, J., Weber, J.L., Nomura, Y., Segawa, M., Nishizawa, M. and Tsuji, S.: Strong linkage disequilibrium and haplotype analysis in Japanese pedigree with Machado-Joseph disease. *Am. J. Med. Genet.*, **67**: 437~444, 1996.
- 43) Igarashi, S., Takiyama, Y., Cancel, G., Rogaeva, E.A., Sasaki, H., Wakisaka, A., Zhou, Y.-X., Takano, H., Endo, K., Sanpei, K., Oyake, M., Tanaka, H., Stevanin, G., Abbas, N., Dürr, A., Rogaev, E.I., Sherrington, R., Tsuda, T., Ikeda, M., Cassa, E., Nishizawa, M., Benomar, A., Julien, J., Weissenbach, J., Wang, G.-X., Agid, Y., St. George-Hyslop, P. H., Brice, A. and Tsuji, S.: Intergenerational instability of the CAG repeat of the gene for Machado-Joseph disease (*MJD1*) is affected by the genotype of the normal chromosome: implications for the molecular mechanisms of the instability of the CAG repeat. *Hum. Mol. Genet.*, **5**: 923~932, 1996.
- 44) Stevanin, G., Lebre, A.S., Mathieux, C., Cancel, G., Abbas, N., Didierjean, O., Dürr, A., Trottier, Y., Agid, Y. and Brice, A.: Linkage disequilibrium between the spinocerebellar ataxia 3/Machado-Joseph disease mutation and two intragenic polymorphisms, one of which, X359Y, affects the stop codon. *Am. J. Hum. Genet.*, **60**: 1552~1555, 1997.
- 45) Flanigan, K., Gardner, K., Alderson, K., Glaster, B., Otterud, B., Leppert, F., Kaplan, C. and Ptacek, L.J.: Autosomal dominant spinocerebellar ataxia with sensory axonal neuropathy (SCA4): clinical description and genetic localization to chromosome 16q22.1. *Am. J. Hum. Genet.*, **59**: 392~399, 1996.
- 46) Ranum, L.P.W., Schut, L.J., Lundgren, J.K., Orr, H.T. and Livingston, D.M.: Spinocerebellar

- ataxia type 5 in a family descended from the grandparents of President Lincoln maps to chromosome 11. *Nat. Genet.*, 8: 280~284, 1994.
- 47) Rubinsztein, D.C., Amos, W., Leggo, J., Goodburn, S., Ramesar, R.S., Old, J., Bontrop, R., McMahon, R., Barton, D.E. and Ferguson-Smith, M.A.: Mutational bias provides a model for the evolution of Huntington's disease and predicts a general increase in disease prevalence. *Nat. Genet.*, 7: 525~530, 1994.
- 48) Rubinsztein, D.C., Amos, W., Leggo, J., Goodburn, S., Jain, S., Li, S.-H., Margolis, R.L., Ross, C.A. and Ferguson-Smith, M.A.: Microsatellite evolution-evidence for directionality and variation in rate between species. *Nat. Genet.*, 10: 337~343, 1995.
- 49) Watkins, W.S., Bamshad, M. and Jorde, L.B.: Population genetics of trinucleotide repeat polymorphism. *Hum. Mol. Genet.*, 4: 1485~1491, 1995.
- 50) Deka, R., Jin, L., Shriver, M.D., Yu, L.M., DeCoo, S., Hundrieser, J., Bunker, C.H., Ferrell, R.E. and Chakraborty, R.: Population genetics of dinucleotide (dC-dA)<sub>n</sub> (dG-dT)<sub>n</sub> polymorphisms in world populations. *Am. J. Hum. Genet.*, 56: 461~474, 1995.

(平成10年 2 月 9 日受付)