



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	北海道における常染色体顕性遺伝性脊髄小脳変性症の疾患構成に関する研究
Author(s)	水島, 慶一
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第16911号
Issue Date	2026-03-25
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k16911
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/99756
Type	doctoral thesis
File Information	MIZUSHIMA_Keiichi_abstract.pdf, 論文内容の要旨 https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/



学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 水島 慶一

学 位 論 文 題 名

北海道における常染色体顕性遺伝性脊髄小脳変性症の疾患構成に関する研究
(Studies of the prevalence of autosomal dominant spinocerebellar degeneration in Hokkaido)

【背景と目的】

脊髄小脳変性症 (Spinocerebellar Degeneration: SCD)は、小脳性運動失調を主症候とする神経変性疾患の総称で、進行性の歩行障害や構音障害等を呈する。本邦におけるSCDの約3割が遺伝性であり、そのほとんどが常染色体顕性(優性)遺伝性 (Autosomal Dominant: AD)のSCDで、更にポリグルタミン病を始めとしたリピート異常伸長に由来するものである。1974年に当時の北海道大学病理学第一講座からYakuraらが世界で初めてAD-SCDとして脊髄小脳失調症 (Spinocerebellar Ataxia: SCA)1型の原因となる遺伝子座を同定して以降、AD-SCDは遺伝子座が同定された順番に番号がつけられており、2025年9月現在SCA51まで同定されている。2003年には北海道大学神経内科からYabeらが*PRKCG*遺伝子のバリエントによるSCA14を世界で初めて報告している。新規のSCA原因遺伝子は同定され続けており、本研究開始の直前にも新規のSCAであるSCA27Bが報告された。本邦および世界で最多のSCAはかつてMachado-Joseph病 (Machado-Joseph Disease: MJD)とされていたSCA3であるが、本邦における全国規模でのSCDに関する疫学調査は2008年を最後に施行されていない。北海道大学神経内科ではこれまで北海道全土から、SCD疑いの患者に関して依頼を受けAD-SCDの遺伝学的検査を施行してきており、その結果得られた北海道におけるAD-SCDの疾患構成を過去2回に分けて報告している。AD-SCDは現状根治療法が存在しない疾患だが、近年遺伝子治療の治験が行われ始めており、今後様々な遺伝性SCDの病型に対する治験が本邦でも行われることが予想されるため、治験の円滑な導入を見据えると疾患構成を含めた疫学的資料の作成は、これまでに比してより重要となる。本研究では、過去の当科研究期間以降における北海道大学神経内科からの最新の報告として、新規のSCAであるSCA27Bも含めて、北海道におけるAD-SCDの疾患構成を調査した。

【対象と方法】

2007年1月1日から2020年12月31日までの13年間で、北海道大学病院および北海道内の関連施設において臨床的に脊髄小脳変性症が疑われ多系統萎縮症(Multiple System Atrophy: MSA)が否定された症例を対象とし、対象症例の臨床経過及び症候、発症年齢、家族歴の有無、当科で施行された遺伝学的検査の結果、といった臨床情報を収集した。遺伝学的検査は主にリピート異常伸長によって生じる病型に関して、具体的にはSCA1、SCA2、MJD/SCA3、SCA6、SCA7、SCA8、SCA17、SCA27B、SCA31、SCA36、SCA37、歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症 (Dentatorubral-Pallidoluysian Atrophy: DRPLA)、に関して施行された。SCA27Bに関しては、協力施設である横浜市立大学遺伝学教室へ血液検体を送付し、targeted long-readシーケンスで*FGF14*遺伝子におけるGAAリピート数を確認し、250以上の症例をSCA27Bと診断した。

【結果】

本研究で対象となった312例中、AD-SCDの原因遺伝子におけるリピート異常伸長は192例 (61.5%)で認められた。リピート異常伸長が認められた最多の病型はSCA6で80例 (25.6%)であった。2番目に多い病型はMJD/SCA3で43例 (13.8%)認められた。以下、SCA1が20例 (6.4%)、SCA2が16例 (5.1%)、DRPLAおよびSCA31がいずれも15例(4.8%)、SCA7およびSCA8がいずれも2例 (0.6%)、と続いた。病原性バリエントを認めなかった症例は113例 (36.2%)認められた。当院で遺伝学的検査が施行された182例中、119例 (65.4%)にSCDの家族歴が確認された。家族歴のある症例において病原性バリエントが95例 (79.8%)認められた一方で、

家族歴の無い59例でも、15例（25.4%）に病原性バリエントを認めた。

【考察】

本研究ではSCA6の割合が既報に比し増加する一方でMJD/SCA3の割合は減少しており、本邦の全国的な疫学調査と異なって、SCA6が最多のAD-SCDという結果になった。この原因として、単純に北海道において本邦全体と病型の分布が異なっている可能性も考慮されるが、以前のAD-SCDの臨床診断においては、家族歴の有無が診断の重要な根拠とされていたこと、既に遺伝学的な診断がついている患者の家族がいる場合に主治医が遺伝学的検査をあえて行わない場合があること、患者自身が家系内発症者の経過を見ていることによって結婚や出産を避けてしまう可能性があること、による潜在的なバイアスも考えられる。比較的新規のSCAであるSCA27Bは本研究中で認められなかったが、SCA27Bの臨床像に合致する2症例に関して、*FGF14*遺伝子のGAAリピート数200以上250未満の異常伸長は見られた。将来的にリピート数閾値の定義が変化することにより、これらの症例もSCA27Bと診断される可能性がある。病原性バリエントが特定できなかった症例数は増加しており、前述のように明確な家族歴がある明らかなSCDの症例に対して遺伝学的検査が施行されなくなってきたことの他にも、SCDに関する知見の浸透によって医師の遺伝学的検査に対する心理的な閾値が下がり、症候学的に軽微な症例に対しても遺伝学的検査が施行されるようになってきたことが影響していると考えられる。

【結論】

2007年から2021年の間で北海道におけるAD-SCDの疾患構成を調査した。疾患の割合としてSCA6は増加し、MJD/SCA3は減少していた。家族歴の無い症例でも一定数病原性バリエントを持つ症例が認められた。本邦では2020年から代表的なAD-SCDの10病型に関し遺伝学的検査が保険適用となったため、北海道大学神経内科からのこれまでのような疾患構成の報告は今回が最後となる。しかし今後のSCDに対する遺伝子治療等の治験を見据えると、全国規模で最新の、より正確な疾患構成の把握が必要と考える。