

総 説

マチャド・ジョセフ病の臨床・分子遺伝学

瀧 山 嘉 久

山梨大学医学部神経内科学講座

要 旨：Machado-Joseph 病 (MJD) は当初、ポルトガル領アゾレス諸島出身者に端を発するまれな常染色体優性遺伝性脊髄小脳変性症 (ADSCD) であるとされたが、現在では日本でも世界でも最も頻度の高い ADSCD であることが知られている。MJD は原因遺伝子 (*MJD1*) 内の CAG リピートが異常伸長するポリグルタミン病の仲間であり、*MJD1* が同定されてからはその臨床像はこれまでに考えられていたよりもスペクトラムが広いことが判明した。MJD をはじめとするポリグルタミン病について、解明すべき二つの課題があると思われる。一つは原因遺伝子内の伸長 CAG リピートの不安定性の分子機構であり、もう一つは分子病態機序である。これらの課題について、最近の研究成果を概説し、治療法開発への展望を述べた。

キーワード Machado-Joseph 病, CAG リピート, ポリグルタミン病, 不安定性, 病態機序

1. はじめに

最近の分子遺伝学的研究の目覚ましい進歩により、常染色体優性遺伝形式をとる脊髄小脳変性症 (autosomal dominant spinocerebellar degeneration: ADSCD) は、現時点で Spinocerebellar ataxia type 1 (SCA1) -SCA 30 と歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症 (dentatorubral-pallidoluysian atrophy: DRPLA) を合わせた 28 の遺伝子座が決定されている (決定された順に番号が付けられているが、SCA9 と SCA24 は欠番、SCA15 と 16 は同一疾患)。このうち少なくとも 15 疾患について原因遺伝子が同定されている。SCA1, SCA2, Machado-Joseph 病 (MJD), SCA7, SCA17, DRPLA では、共通して各原因遺伝子内のエクソンに存在する CAG リピートの異常伸長により病気が生じる (ポリグルタミン病)。SCA8 は 3' 非翻訳領域の CTG リピート、SCA10 はイントロンの ATTCT リピート、

SCA12 は 5' 非翻訳領域の CAG リピートが各原因遺伝子内で異常に伸びている。一方、SCA5, SCA11, SCA13, SCA14, SCA15, SCA27 は非リピート病であり、それぞれ、原因遺伝子 β -III Spectrin, TTBK2, KCNC3, PPKCG, ITPR1, FGF14 の点変異などが原因である。

MJD (OMIM: #109150) の名前は患者の家系名に由来している。本疾患は当初、ポルトガル領アゾレス諸島出身者に伝わるまれな遺伝性運動失調症であるとされていた¹⁻³⁾。しかし、遺伝子診断が可能な現在では、欧米や本邦の ADSCD のうち最も頻度が高い疾患であることが判明している⁴⁾。

本稿では、まず、MJD の原因遺伝子の同定に至る経緯を振り返り、次に、原因遺伝子の同定により明らかになった MJD の臨床・分子遺伝学について、そして最後に、MJD の病態と治療法開発への展望について最近の知見をまじえて概説する。

〒 409-3898 山梨県中央市下河東 1110 番地

受付：2009 年 2 月 25 日

受理：2009 年 3 月 5 日

II. 原因遺伝子 (MJD1) の同定

MJD も他の多くの遺伝性神経変性疾患と同様に、それまで臨床的、病理学的、生化学的に精力的な研究が行われてきたにもかかわらず、その病因についてはほとんど解明されなかった。しかし、1980年代に入り、ポジショナル・クローニング法といわれる分子遺伝学的アプローチによる原因遺伝子の同定が可能になってきた。この方法は、まず連鎖解析により、原因遺伝子がどの染色体のどのあたりの位置に存在するかを決定し、次にこの遺伝子座周辺の詳細なゲノムの物理地図を作成した後、発現遺伝子を同定して、遺伝子変異の有無により原因遺伝子であるかどうかを決定するというものである。

筆者らは、臨床的に MJD と診断した栃木県の一大家系（後に神経病理学的にも MJD であることが裏付けられた⁵⁾）の協力を得て、1989年以來、連鎖解析を続けていた^{6,7)}。図1に本家系のマイクロサテライト多型マーカー

D14S48 における allele typing のデータを示した。本家系の患者は全員 265bp のアレルを持っており（図中の 7*）、2点連鎖解析での lod 得点 (Z) は組換え率 (θ) が 0 で最高値 4.43 を示した。この値は有意に連鎖ありとされる基準値 3 を越えており、D14S48 は MJD 遺伝子座と緊密に連鎖していると考えられた。本家系を含む本邦 MJD 5 家系の D14S48 についての lod 得点の合計は、 $\theta = 0$ で最高値 Z = 5.66 であった⁸⁾。さらに、MJD 遺伝子座と 7 つの DNA マーカー (D14S42, D14S43, D14S53, D14S55, D14S48, D14S45, D14S51) との多点連鎖解析では、D14S55 の座位で lod 得点の最高値 9.72 が得られ（図2）、MJD の原因遺伝子は第 14 番染色体長腕 (14q24.3-q32.1) に存在することが 1993 年にはじめて判明した⁸⁾。筆者らの結果は国内外で追試され、確認された⁹⁻¹¹⁾。そして、1994 年垣塚らのグループにより、14q32.1 に存在する MJD の原因遺伝子 (MJD1) が同定され、患者では全員に MJD1 内 CAG リピートの異常伸長が認められた¹²⁾。

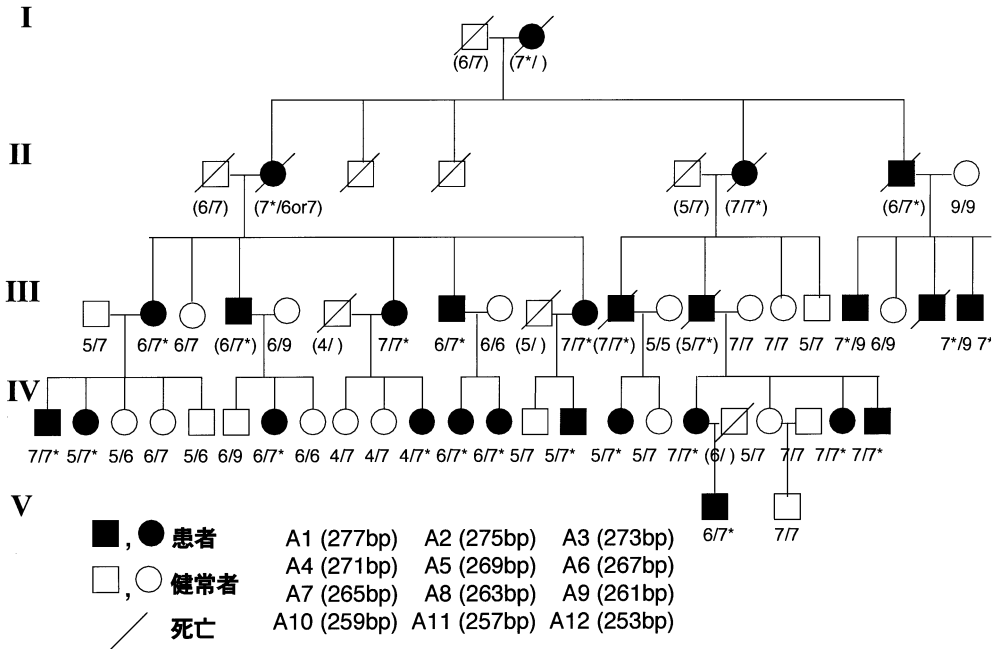


図1. 本邦 MJD 一大家系の D14S48 についての allele typing. 患者は 7* (265bp) を共通して持っている.

MJD1cDNAは、1,776塩基、359個のアミノ酸からなる蛋白質 (ataxin-3) をコードしており、ポリグルタミンをコードするCAGリピートは翻訳領域のC末端に近い部位に存在している。Ataxin-3は、グルタミンリピート以外には既知の蛋白質との明らかな相同性はなく、その機能は現在のところ、不明であるノーザンブ

ロットニングによる解析では、中枢神経系を含むほぼ全ての臓器に発現している¹²⁾。

III. 頻 度

日本人 (自治医大神経内科) と白人におけるADSCDの疾患別頻度¹³⁾を図3に示した。日本

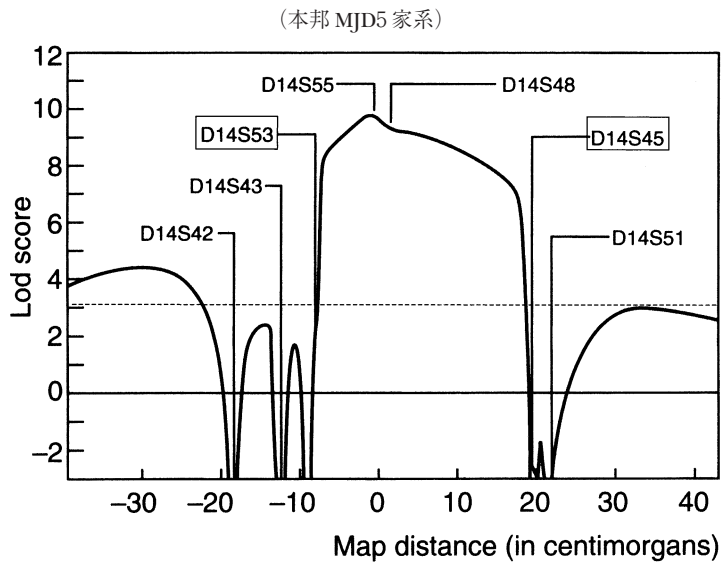


図2. MJD原因遺伝子座の多点連鎖解析 (文献7より引用、一部改変)
D14S55の座位でlod得点の最大値9.72が得られており、D14S53とD14S45では組み換えを認めているので、MJD遺伝子座はこの2者の間29cMに存在すると考えられる。

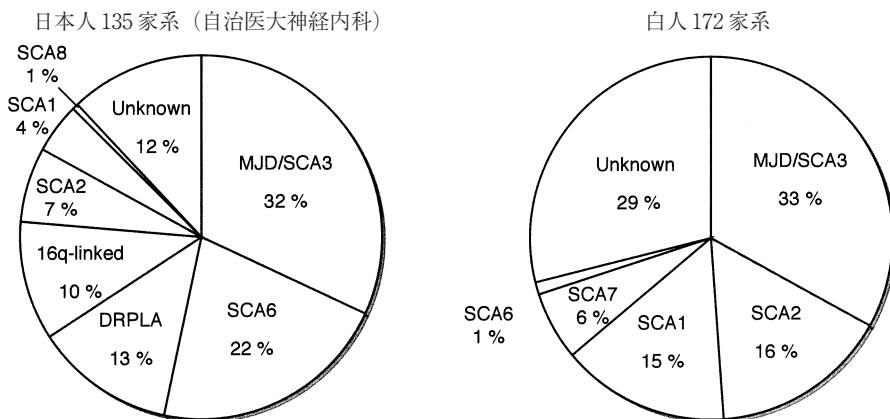


図3. 日本人と白人ADSCDの疾患別頻度
日本人でも白人でもMJDは最も頻度の高いADSCDである。

人の頻度に関しては、SCA6は西日本に多く、第16番に連鎖する小脳失調症は長野県に多いなど、地域差があることが知られているが、筆者らのデータは日本全体の頻度によく似ており、MJDは本邦で最も頻度の高いADSCDであることが理解できる。また、世界においても、MJDは最も頻度が高い疾患であると思われる。

IV. CAG リピート数から見た臨床像

MJDの臨床像は、小脳失調、錐体路徴候、ジストニアや著明な動作緩慢を主とした錐体外路徴候、末梢神経障害などの中核症状に進行性外眼筋麻痺、顔面ミオキミア、びっくり眼などの特徴的な症状が加わる。

MJD1遺伝子内のCAGリピート数についての筆者らの検討では、正常アレル14～44、伸長アレル56～86であり、両者に重なりはない¹⁴⁻¹⁶。発症年齢と伸長アレルのCAGリピート数には有意な負の相関があり、リピート数が多いほど発症年齢が早く、少ないほど遅い。また、伸長

アレルのホモ接合体は、同じリピート数のヘテロ接合体に比し、極端に発症年齢が早く、症状も重症であるので、遺伝子量効果 (gene dosage effect) の存在が推測される (図4)。家系によっては死亡時年齢とリピート数に相関が見られている¹⁷。

筆者らは、CAGリピート数が臨床像に影響するかどうかを、リピート数により患者を3群に分けて検討した¹⁴ (表1)。その結果、錐体路徴候とびっくり眼は、リピート数が多い群に有意に高頻度に認められた。また、有意差はないもののジストニアや顔面ミオキミアも同様の傾向があった。すなわち、リピート数が多い患者では本疾患に特徴的な所見を呈しやすいので、臨床診断が比較的容易であり、逆に少ない患者では臨床診断に苦慮すると思われた。

遺伝子診断が可能になってからは、MJDの臨床スペクトラムはそれまでに考えられていたものよりも広いことが判明しており、spastic paraplegia phenotype¹⁸、pure cerebellar ataxia phenotype¹⁹、symmetric proximal neuropathy

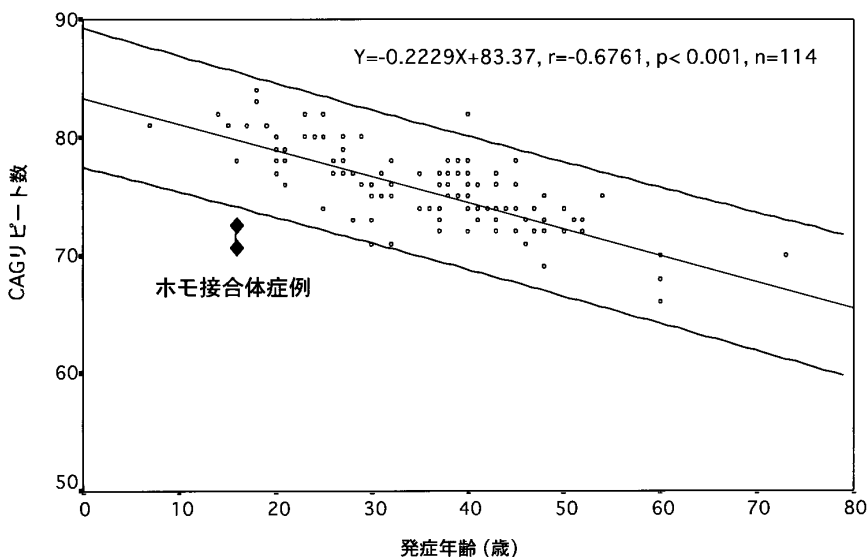


図4. 発症年齢とCAGリピート数 (文献13より引用、一部改変)
発症年齢と伸長アレルのCAGリピート数には有意な負の相関がある。16歳発症のホモ接合体症例 (72/70リピート) は、同じようなリピート数を持つヘテロ接合体症例に比し、極端に発症年齢が早く、症状も重症である。

表1. 臨床徴候と CAG リピート数 (文献13より引用, 一部改変)

臨床徴候	リピート数			χ^2	P
	≤ 74 (n=29)	75 ~ 79 (n=38)	≥ 80 (n=8)		
運動失調	25 (0.86)	36 (0.95)	8 (1.00)	2.350	
眼振	28 (0.97)	36 (0.95)	7 (0.88)	0.798	
進行性外眼筋麻痺	19 (0.66)	30 (0.79)	6 (0.75)	0.947	
錐体路徴候	19 (0.66)	38 (1.00)	8 (1.00)	14.416	< 0.001
ミオキミア	10 (0.35)	21 (0.55)	5 (0.63)	3.322	
筋萎縮	12 (0.41)	15 (0.39)	1 (0.12)	1.372	
びっくり眼	6 (0.21)	19 (0.50)	4 (0.50)	5.075	< 0.050
ジストニア	14 (0.48)	21 (0.55)	6 (0.75)	1.570	

phenotype²⁰⁾などが報告されている。筆者らも CAG リピート数が56と極めて短く、自律神経障害と小脳失調を呈した症例を経験している¹⁵⁾。

頭部 MRI 画像と CAG リピート数の関係では、脳幹や小脳虫部の萎縮はリピート数のみではなく、年齢とも相関している²¹⁾。

V. 興味深い臨床遺伝学的現象

A. 減数分裂時の不安定性 (meiotic instability)

1. 表現促進現象 (anticipation) と親の性 (parental bias)・年齢の影響

表現促進現象とは、ある家系において世代を経る毎に発症年齢が早くなり、病型が重症化することを指すが、多くのポリグルタミン病に共通の現象である。この現象は親から子に疾患遺伝子が伝わる際、子では CAG リピート数がさらに伸びることで説明される。筆者らの検討では、病気が父親由来では平均 14.7 年、母親由来では平均 6.5 年発症年齢が早くなっており、これに対応してリピート数は父親由来では平均 3.2 リピート、母親由来では平均 1.2 リピート伸びていた²²⁾。ポリグルタミン病では総じて父親由来であるときに CAG リピート数が伸びやすく (parental bias)、ポリグルタミン病の若年発症例の多くは父親由来である²³⁻²⁷⁾。逆に、筋緊張性ジストロフィー (DM) や脆弱 X 症候群では、母親が重症型を伝えやすいことが知られており^{28,29)}、DM では父親由来の伸長アレル

が極めてまれに子供の世代で正常域になることが報告されている (reverse mutation)³⁰⁾。

ポリグルタミン病において、父親由来でリピートが伸長しやすい機序は不明であるが、一般的に精子のリピート数は白血球のリピート数よりもより伸長しているものが多く、筆者らの単一精子の検討では、DRPLA で最も顕著であった (図5)³¹⁾。一方、MJD では白血球の CAG リピート数が長くなるにつれて精子での平均 CAG リピート数は短くなる傾向にあった³²⁾。このような違いはあるものの精原細胞が生涯にわたって分裂するために、父親由来では CAG リピートが不安定となり、伸長しやすいのではないかと推測される。

DRPLA トランスジェニックマウスでは、父親由来では年齢依存性に有意にリピートが伸長し、母親由来では年齢依存性に有意にリピートが短縮している³³⁾。この現象はヒト DRPLA においても同様である (母親由来では有意差はないものの年齢と共にリピートが減少する傾向があった)³³⁾。MJD でもおそらく同様な現象が起こっているものと思われる。

このように anticipation のメカニズムとして CAG リピート数が大きな役割を担っていることが理解できる。一方で筆者らは、母親由来で anticipation が明らかであるにもかかわらず、親子間での CAG リピート数の変化がほとんどない MJD 家系を経験しており、リピートとは独立して anticipation に対してなんらかの ma-

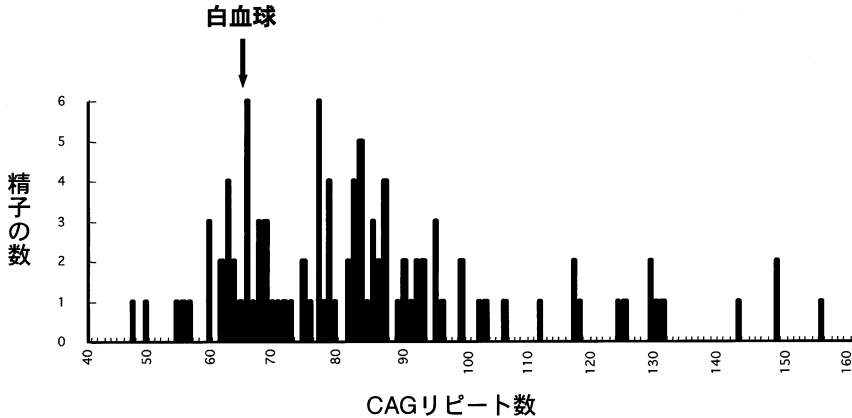


図5. DRPLA 患者における単一精子の CAG リピート数のヒストグラム (文献30より引用, 一部改変)
単一精子の CAG リピート数は, 白血球よりも伸びているものが大部分である。

ternal factorが存在するのではないかと考えている³⁴⁾。

2. 創始者効果 (founder effect)

創始者効果とは, 「CAG リピートの異常伸長を持つ限られた創始者から代々遺伝により疾患が受け継がれていった」ことを指すが, 日本人と白人における ADSCD の頻度と, 健常人における正常アレルの CAG リピート数との関連を検討した研究がある³⁵⁾。その結果, ある座位の正常アレルのうち長い CAG リピート数 (large NA) を持つ群の割合は人種により差があり, さらに large NA が多い人種では, その ADSCD の頻度が高いことが判明した。すなわち, SCA1 や SCA2 は白人に多く (それぞれ 15%, 14%), 日本人に少ない (それぞれ 3%, 5%) が, SCA1 と SCA2 の large NA 群 (それぞれ > 30 リピート, > 20 リピート) は白人に多かった。逆に, MJD, SCA6, DRPLA は日本人に多く (それぞれ 43%, 11%, 20%), 白人に少ない (それぞれ 30%, 5%, 0%) が, MJD, SCA6, DRPLA の large NA 群 (それぞれ > 27 リピート, > 13 リピート, > 17 リピート) は日本人に多かった。病的範囲に伸長したアレルは, large NA から生じている可能性

が考えられている。

Huntington 病 (HD) でも同じように large NA から新しく伸長アレルが生じることが報告されており^{36,37)}, さらにこのような large NA の多くは, 伸長アレルと同じハプロタイプを持っていることが知られている^{38,39)}。なぜ large NA の頻度到人種差があるのか不明であるが, これは創始者効果として現れるのではないかと考えられる。

MJD のハプロタイプ解析により, これまで, ポルトガル系にはアズレス諸島フローレス島 (TTACAC ハプロタイプ) とサン・ミゲル島 (GTGGCA ハプロタイプ) それぞれに 2 つの遺伝子変異が起こり, 世界的には前者の遺伝子変異による創始者効果があるのではないかと考えられてきた⁴⁰⁾。しかし, 最近の研究では TTA-CAC ハプロタイプはアジアで遺伝子変異が起こり, 後にヨーロッパに広まったと考えられている⁴¹⁾。他のポリグルタミン病についても, 一般的に創始者効果は存在するであろうと考えられている⁴²⁾。

一方, 創始者効果とは別に, CAG リピートが異常伸長しやすい特有のハプロタイプが存在するのではないかという可能性もある (predisposing haplotype)。MJD では特定のハプロタ

イプと正常集団の large NA に相関がないので、predisposing haplotype は存在しないのではないかとされている⁴³⁾。しかし、DRPLA のハプロタイプ解析では、伸長アレルと正常集団の large NA は全て同一のハプロタイプであり、predisposing haplotype が存在する可能性が指摘されている⁴⁴⁾。

3. Inter-allelic interaction

Igarashi ら⁴⁵⁾ は *MJD1* 遺伝子内 CAG リピート直下の一塩基置換 (C/G 多型) に着目し、患者である親の伸長アレル (EA) と正常アレル (NA) の 3 組の組み合わせ (EA-C/NA-C, EA-C/NA-G, EA-G/NA-G) において、それぞれの親子間の CAG リピート数の変化を検討した (世界中から集めた 65 組の MJD には EA-G/NA-C はなかった)。その結果、親子間でのリピート数の変化が大きいもの (< -2 あるいは > 2) では、EA-C/NA-G は EA-C/NA-C や EA-G/NA-G に比べて odds 比は 7.4 倍高かった ($p = 0.0006$) (表 2-a)。親の性を考慮に入れると、父親で EA-C/NA-G は、母親で EA-C/NA-C あるいは EA-G/NA-G のリピートの不安定性に比し、odds 比は 75.2 倍高かった ($p = 0.00006$) (表 2-b)。すなわち、正常アレルの多型パターンが増大アレルの CAG リピートの不安定性に大きく影響を及ぼすこと (inter-allelic interac-

tion) が判明し、CAG リピートの不安定性に *trans* のエレメントが関与する可能性が指摘されている。

筆者らは EA-C/NA-G を持つ MJD 患者 2 名と EA-C/NA-C を持つ MJD 患者 4 名の単一精子の CAG リピート数を検討した。CAG リピートの不安定性を表す最も良い指標であるリピートの分散は、前者が 55.7 ~ 72.9、後者が 18.1 ~ 32.2 であり、EA-C/NA-G を持つ患者の精子は、EA-C/NA-C を持つ患者の精子よりもリピートが不安定であることが判明した³²⁾。

B. Mitotic instability (体細胞分裂時の不安定性)

末梢血を含めた各組織の体細胞ごとに、伸長アレルのリピート数が異なる現象を somatic mosaicism (体細胞モザイク) というが、これは各組織の分化過程における細胞の分裂、増殖を反映するものと考えられる。ポリグルタミン病の中では、somatic mosaicism は DRPLA で最も大きく、SCA6 ではないと思われる²²⁾。また、SCA1 や HD では概して大きく、MJD や SCA2 では中間であり、SBMA は小さい方に属する²²⁾。

筆者らは、伸長アレルの somatic mosaicism の時間経過による変化を、MJD と HD 患者の保存臍帯に付着していた臍帯血 (umbilical cord blood: UCB) と、同一人の大人になってからの末梢血 (peripheral blood: PB) を比較検

表 2. CAG リピートの世代間での不安定性 (< -2 または > 2) に関与する因子 (文献 44 より引用, 一部改変)

a. 正常アレル (NA) と伸長アレル (EA) の C/G 多型による影響

C/G 多型	odds 比	P
EA-C/NA-G	7.4	0.0006
EA-C/NA-C または EA-G/NA-G	1	

b. 親 (患者) の性および正常アレル (NA) と伸長アレル (EA) の C/G 多型による影響

親の性	C/G 多型	odds 比	P
父親由来	EA-C/NA-G	75.2	0.00006
	EA-C/NA-C または EA-G/NA-G	8.8	0.0011
母親由来	EA-C/NA-G	8.5	0.0015
	EA-C/NA-C または EA-G/NA-G	1	

討した。その結果、両疾患とも PB は UCB よりも有意に somatic mosaicism の程度が増すことが判明した（経過年数は MJD が 23 年，HD が 37 年）。正常アレルでは時間経過による変化は認めなかった²²⁾。筋緊張性ジストロフィー（DM）でも同様の現象が報告されている⁴⁶⁾。

C. Meiotic drive

Ikeuchi ら⁴⁷⁾ は、遺伝子診断により診断が確定した DRPLA24 家系 211 名と MJD7 家系 80 名について、患者と健常者の分離比を検討して、病気が父親由来であるときには、分離比が 1 : 1 から有意に偏り、患者の比率が高くなることを見出した。この現象は meiotic drive と呼ばれ、DM でも報告されている⁴⁸⁾。

筆者らは、MJD 患者 7 名の計 1,036 個の単一精子について、伸長アレルと正常アレルの分離比を検討した。その結果、伸長アレルと正常アレルの比は 629 : 407 であり、伸長アレルを持つ精子のほうが有意に多いこと ($x^2 = 47.5$, $p < 0.0001$) が判明した³²⁾。Meiotic drive は、男性における減数分裂時の CAG リピートの不安定性と何らかの共通のメカニズムがある可能性もある。

VI. ポリグルタミン病の病態機序と治療法の開発に向けて

MJD をはじめとするポリグルタミン病には共通の分子メカニズムが存在する（図 6）。まず、異常に伸長した CAG リピートを持つ原因遺伝子からポリグルタミン鎖を持つ変異タンパクが作られて、核へと移行する。変異タンパクは時間依存性に核内に集積し、核の機能障害（特定の遺伝子群の転写障害）、そして、神経細胞の機能障害を来すと考えられている⁴⁹⁾。さらに、神経細胞死は長期にわたる神経細胞の機能障害の結果であり、神経細胞変性の本質は神経細胞が生存しながら機能障害を生じている過程ではないかと考えられている⁴⁹⁾。

これまで、ポリグルタミン病の治療法の開発

に向けて多くの研究が行われているが、紙面の都合上いくつか紹介する。まず、RNA 干渉により、変異遺伝子の発現を抑制する試みがなされている（図 6-①）。MJD では CAG リピート直下の一塩基多型（C/G）の違いを利用して、変異遺伝子のみの特異的発現抑制が報告されている^{50,51)}。

球脊髄性筋萎縮症では、変異アンドロジェンの核移行を LH-RH 類似体が内分泌学的に阻止することが分かっている（図 6-②）⁵²⁾。さらに、モデルマウスで顕著な治療効果が確認されており、現在、全国規模で医師主導型の治験が行われている。

伸長ポリグルタミン鎖が転写因子 CREB に依存した遺伝子発現を阻害することが明らかにされているが（図 6-③）⁵³⁾、転写を活性化させる HDAC 阻害剤による HD モデル動物の治療効果が報告されている^{54,55)}。

伸長ポリグルタミン鎖を有する変異タンパクはミスフォールディングを起こしやすく、結果として β シート構造に富む凝集体を形成する（図 6-④）。そこで、変異タンパクの凝集を阻害するために、分子シャペロン遺伝子の導入⁵⁶⁻⁵⁸⁾、内在性分子シャペロンの発現誘導^{59,60)}、細胞内抗体^{61,62)}、伸長ポリグルタミン鎖に特異的に結合するペプチドである QBP1^{63,64)} などによる治療法開発研究が行われている。

変異タンパクを分解して細胞内蓄積による神経細胞の機能障害を抑制しよう（図 6-⑤）とする研究も為されている。これまでもユビキチン・プロテアソーム系による変異タンパクの分解が検討されてきたが⁶⁵⁻⁶⁷⁾、最近、GTPase である CRAG を発現するレンチウイルスベクターを用いた遺伝子治療が行われ、MJD モデルマウスの神経症状の改善が報告されている⁶⁸⁾。オートファジー・リソソーム系による変異タンパクの分解に関しても、ポリグルタミン病モデル動物の神経症状の改善が認められている^{69,70)}。

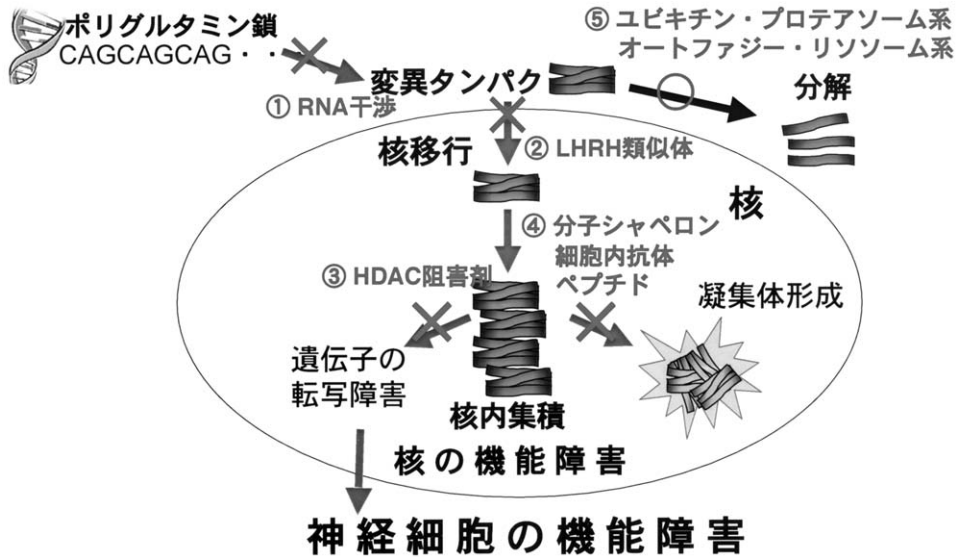


図6. ポリグルタミン病の病態機序と治療戦略

異常に伸長したCAGリピートを持つ原因遺伝子からポリグルタミン鎖を持つ変異タンパクが作られて、核へと移行する。変異タンパクは時間依存性に核内に集積し、核の機能障害、特に特定の遺伝子群の転写障害を生じ、神経細胞の機能障害を来すと考えられている⁴⁹⁾。このカスケードを遮断、あるいは賦活することにより治療法の開発が試みられている。

VII. おわりに

最近の分子遺伝学的アプローチの発展により、MJDの原因遺伝子が解明され、MJDをはじめとするポリグルタミン病の分子病態が明らかになってきた。これまで対症療法しかできなかったが、現在、ポリグルタミン病の分子病態をふまえて治療法開発に向けた研究が国内外で精力的に行われている。近い将来、ポリグルタミン病の根治療法ができる時代がやってくると思われる。

文 献

- 1) Nakano KK, Dawson DM, Spence A: Machado disease: a hereditary ataxia in Portuguese emigrants to Massachusetts. *Neurology*, **22**: 49-55, 1972.
- 2) Woods BT, Schaumburg HH: Nigro-spinodentatal degeneration with nuclear ophthalmoplegia: a unique and partially treatable clinicopathological entity. *J Neurol Sci*, **17**: 149-166,

1972.

- 3) Rosenberg RN, Nyhan WL, Bay C, Shore P: Autosomal dominant striatonigral degeneration: a clinical, pathologic, and biochemical study of a new genetic disorder. *Neurology*, **26**: 703-714, 1976.
- 4) Takiyama Y: Machado-Joseph disease/spinocerebellar ataxia type 3. In: Takiyama Y, Nishizawa M, eds. *Research advances in spinocerebellar degeneration and spastic paraplegia*. Research Signpost, Kerala: 7-30, 2008.
- 5) Takiyama Y, Oyanagi S, Sakamoto H, Saito K, Yoshida M, *et al.*: A clinical and pathologic study of a large Japanese family with Machado-Joseph disease tightly linked to the DNA markers on chromosome 14q. *Neurology*, **44**: 1302-1308, 1994.
- 6) Takiyama Y, Ikemoto S, Tanaka Y, Mizuno Y, Yoshida M, *et al.*: A large Japanese family with Machado-Joseph disease: clinical and genetic studies. *Acta Neurol Scand*, **79**: 214-222, 1989.
- 7) 瀧山嘉久, 川嶋信吾, 遠藤耕太郎, 田中 一, 辻 省次, ほか: Machado-Joseph 病の連鎖解析. *細胞工学*, **12**: 757-761, 1993.
- 8) Takiyama Y, Nishizawa M, Tanaka H, Kawashima S, Sakamoto H, *et al.*: The gene for Machado-Joseph disease maps to human chromosome

- 14q. *Nat Genet*, **4**: 300–304, 1993.
- 9) Sequeiros J, Silveira I, Maciel P, Coutinho P, Manaia A, *et al.*: Genetic linkage studies of Machado-Joseph disease with chromosome 14q STRPs in 16 Portuguese-Azorean kindreds. *Genomics*, **21**: 645–648, 1994.
 - 10) St. George-Hyslop P, Rogaeva E, Huterer J, Tsuda T, Santos J, *et al.*: Machado-Joseph disease in pedigrees of Azorean descent is linked to chromosome 14. *Am J Hum Genet*, **55**: 120–125, 1994.
 - 11) Sasaki H, Wakisaka A, Takada A, Yoshiki T, Ihara T, *et al.*: Mapping of the gene for Machado-Joseph disease within a 3.6-cM interval flanked by D14S291/D14S280 and D14S81, on the basis of studies of linkage and linkage disequilibrium in 24 Japanese families. *Am J Hum Genet*, **56**: 231–242, 1995.
 - 12) Kawaguchi Y, Okamoto T, Taniwaki M, Aizawa M, Inoue M, *et al.*: CAG expansions in a novel gene for Machado-Joseph disease at chromosome 14.q32.1. *Nat Genet*, **8**: 221–227.
 - 13) 瀧山嘉久: MJD/SCA3. *Clinical Neuroscience*, **27**: 52–54.
 - 14) Takiyama Y, Igarashi S, Rogaeva EA, Endo K, Rogaev EI, *et al.*: Evidence for intergenerational 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.
 - 15) Zhou YX, Takiyama Y, Igarashi S, Li YF, Zhou BY, *et al.*: Machado-Joseph disease in four Chinese pedigrees: molecular analysis of 15 patients including 2 juvenile cases and clinical correlations. *Neurology*, **48**: 482–485, 1997.
 - 16) Takiyama Y, Sakoe K, Nakano I, Nishizawa M: Machado-Joseph disease: cerebellar ataxia and autonomic dysfunction in a patient with the shortest known expanded alleles (56 CAG repeat unit) of the *MJD1* gene. *Neurology*, **49**: 604–606, 1997.
 - 17) Takiyama Y, Sakamoto H, Kawashima S, Yoshida M, Nakano I, *et al.*: Relationship between the number of CAG repeat units of the *MJD1* gene and the clinical features of Machado-Joseph disease (MJD) in a large Japanese MJD family. *Jichi Med Sch J*, **20**: 59–65, 1997.
 - 18) Sakai T, Kawakami H: Machado-Joseph disease: a proposal of spastic paraplegia subtype. *Neurology*, **46**: 846–847, 1996.
 - 19) Ishikawa K, Mizusawa H, Igarashi S, Takiyama Y, Tanaka H, *et al.*: Pure cerebellar ataxia phenotype in Machado-Joseph disease. *Neurology*, **46**: 1776–1777, 1996.
 - 20) Van Schaik IN, Jöbsis GJ, Vermeulen M, Keizers H, Bolhuis PA, *et al.*: Machado-Joseph disease presenting as severe asymmetric proximal neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, **63**: 534–536, 1997.
 - 21) Onodera O, Idezuka J, Igarashi S, Takiyama Y, Endo K, *et al.*: Progressive atrophy of cerebellum and brainstem as a function of age and the size of the expanded CAG repeats in the MJD1 gene in Machado-Joseph disease. *Ann Neurol*, **43**: 288–296, 1998.
 - 22) 瀧山嘉久: ポリグルタミン病責任遺伝子の不安定性の分子機構. *神経研究の進歩*, **46**: 647–660, 2002.
 - 23) Andrew SE, Goldberg YP, Kremer B, Telenius H, Theilmann J, *et al.*: The relationship between trinucleotide (CAG) repeat length and clinical features of Huntington's disease. *Nat Genet*, **4**: 398–403, 1993.
 - 24) Benton CS, de Silva R, Rutledge SL, Bohlega S, Ashizawa T, *et al.*: Molecular and clinical studies in SCA-7 define a broad clinical spectrum and the infantile phenotype. *Neurology*, **51**: 1081–1086, 1998.
 - 25) Chung MY, Ranum LP, Duwick LA, Servadio A, Zoghbi HY, *et al.*: Evidence for a mechanism predisposing to intergenerational CAG repeat instability in spinocerebellar ataxia type I. *Nat Genet*, **5**: 254–258, 1993.
 - 26) Koide R, Ikeuchi T, Onodera O, Tanaka H, Igarashi S, *et al.*: Unstable expansion of CAG repeat in hereditary dentatorubral-pallidolulsian atrophy (DRPLA). *Nat Genet*, **6**: 9–13, 1994.
 - 27) Orr HT, Chung MY, Banfi S, Kwiatkowski TJ Jr, Servadio A, *et al.*: Expansion of an unstable trinucleotide CAG repeat in spinocerebellar ataxia type I. *Cell*, **72**: 971–983, 1993.
 - 28) Ashizawa T, Dunne PW, Ward PA, Seltzer WK, Richards CE: Effects of the sex of myotonic dystrophy patients on the unstable triplet repeat in their affected offspring. *Neurology*, **44**: 120–122, 1994.
 - 29) Hori T, Yamauchi M, Seki N, Tsuji S, Kondo I: Heritable unstable DNA sequences and hypermethylation associated with fragile X syndrome in Japanese families. *Clin Genet*, **43**: 34–38, 1993.
 - 30) Brunner HG, Jansen G, Nillesen W, Nelen MR, de Die CE, *et al.*: Reverse mutation in myotonic dystrophy. *N Engl J Med*, **328**: 476–480, 1993.
 - 31) Takiyama Y, Sakoe K, Amaike M, Soutome M, Ogawa T, *et al.*: Single sperm analysis of the CAG repeats in the gene for dentatorubral-pallid-

- pluisian atrophy (DRPLA): the instability of the CAG repeats in the DRPLA gene is prominent among the CAG repeat diseases. *Hum Mol Genet*, **8**: 453–457, 1999.
- 32) Takiyama Y, Sakoe K, Soutome M, Namekawa M, Ogawa T, *et al.*: Single sperm analysis of the CAG repeats in the gene for Machado-Joseph disease (*MJD1*): evidence for non-Mendelian transmission of the *MJD1* gene and for the effect of the intragenic *CGG/GGG* polymorphism on the intergenerational instability. *Hum Mol Genet*, **6**: 1063–1068, 1997.
 - 33) Sato T, Oyake M, Nakamura K, Nakao K, Fukushima Y, *et al.*: Transgenic mice harboring a full-length human mutant DRPLA gene exhibit age-dependent intergenerational and somatic instabilities of CAG repeats comparable with those in DRPLA patients. *Hum Mol Genet*, **8**: 99–106, 1999.
 - 34) Takiyama Y, Shimazaki H, Morita M, Soutome M, Sakoe K, *et al.*: Maternal anticipation in Machado-Joseph disease (MJD): some maternal factors independent of the number of CAG repeat units may play a role in genetic anticipation in a Japanese MJD family. *J Neurol Sci*, **155**: 141–145, 1998.
 - 35) Takano H, Cancel G, Ikeuchi T, Lorenzetti D, Maward R, *et al.*: Close associations between prevalences of dominantly inherited spinocerebellar ataxias with CAG-repeat expansions and frequencies of large normal CAG alleles in Japanese and Caucasian populations. *Am J Hum Genet*, **63**: 1060–1066, 1998.
 - 36) Goldberg YP, Kremer B, Andrew SE, Theilmann J, Graham RK, *et al.*: Molecular analysis of new mutations for Huntington's disease: intermediate alleles and sex of origin effects. *Nat Genet*, **5**: 174–179, 1993.
 - 37) Myers RH, MacDonald ME, Koroshez WJ, Duyao MP, Ambrose CM, *et al.*: De novo expansion of a (CAG) n repeat in sporadic Huntington's disease. *Nat Genet*, **5**: 168–173, 1993.
 - 38) Squitieri F, Andrew SE, Goldberg YP, Kremer B, Spence N, *et al.*: DNA haplotype analysis of Huntington disease reveals clues to the origins and mechanisms of CAG expansion and reasons for geographic variations of prevalence. *Hum Mol Genet*, **3**: 2103–2114, 1994.
 - 39) The Huntington Disease Collaborative Research Group: A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. *Cell*, **72**: 971–983, 1993.
 - 40) Gaspar C, Lopes-Cendes I, Hayes S, Goto J, Arvidsson K, *et al.*: Ancestral origins of the Machado-Joseph disease mutation: a worldwide haplotype study. *Am J Hum Genet*, **68**: 523–528, 2001.
 - 41) Martins S, Calafell F, Gaspar C, Wong VCN, Silveira I, *et al.*: Asian origin for the worldwide-spread mutational event in Machado-Joseph disease. *Arch Neurol*, **64**: 1502–1508, 2007.
 - 42) Richards RI: Dynamic mutations: a decade of unstable expanded repeats in human genetic disease. *Hum Mol Genet*, **20**: 2187–2194, 2001.
 - 43) Maciel P, Gaspar C, Guimaraes L, Goto J, Lopes-Cendes I, *et al.*: Study of three intragenic polymorphisms in the Machado-Joseph disease gene (*MJD1*) in relation to genetic instability of the (CAG) n tract. *Eur J Hum Genet*, **7**: 147–156, 1999.
 - 44) Yanagisawa H, Fujii K, Nagafuchi S, Nakahori Y, Nakagome Y, *et al.*: A unique origin and multi-step process for the generation of expanded DRPLA triplet repeats. *Hum Mol Genet*, **5**: 373–379, 1996.
 - 45) Igarashi S, Takiyama Y, Cancel G, Rogava EA, Sasaki H, *et al.*: Intergenerational instability of the CAG repeat of the gene for Machado-Joseph disease (*MJD1*) is affected by the genotype of the normal chromosomes: implication for the molecular mechanisms of the instability of the CAG repeat. *Hum Mol Genet*, **5**: 923–932, 1996.
 - 46) Martorell L, Monckton DG, Gamez J, Johnson KJ, Gich I, *et al.*: Progression of somatic CTG repeat length heterogeneity in the blood cells of myotonic dystrophy patients. *Hum Mol Genet*, **7**: 307–312, 1998.
 - 47) Ikeuchi T, Igarashi S, Takiyama Y, Onodera O, Oyake M, *et al.*: Non-Mendelian transmission in dentatorubral-pallidolusian atrophy and Machado-Joseph disease: the mutant allele is preferentially transmitted in male meiosis. *Am J Hum Genet*, **58**: 730–733, 1996.
 - 48) Gennarelli M, Dallapiccola B, Baiget M, Martorell L, Novelli G: Meiotic drive at the myotonic dystrophy locus. *J Med Genet*, **31**: 980, 1994.
 - 49) 辻 省次: ポリグルタミン病治療法開発への展望. *神経研究の進歩*, **46**: 616–618, 2002.
 - 50) Miller VM, Xia H, Marrs GL, Gouvion CM, Lee G, *et al.*: Allele-specific silencing of dominant disease genes. *Proc Natl Acad Sci USA*, **100**: 7195–7200, 2003.
 - 51) Li Y, Yokota T, Matsumura R, Taira K, Mizusawa H: Sequence-dependent and independent inhibition specific for mutant ataxin-3 by small interfering RNA. *Ann Neurol*, **56**: 124–129, 2004.
 - 52) Katsuno M, Adachi H, Doyu M, Minamiyama M,

- Sang C, *et al.*: Leuporelin rescues polyglutamine-dependent phenotypes in a transgenic mouse model of spinal and bulbar muscular atrophy. *Nat Med*, **6**: 768–73, 2003.
- 53) Shimohata T, Nakajima T, Yamada M, Uchida C, Onodera O, *et al.*: Expanded polyglutamine stretches associated with CAG repeat diseases interact with hTAFII130, interfering with CREB-dependent transcription. *Nat Genet*, **26**: 29–36, 2000.
- 54) Steffan JS, Bodai L, Pallos J, Poelman M, McCampbell A, *et al.*: Histone deacetylase inhibitors arrest polyglutamine-dependent neurodegeneration in *Drosophila*. *Nature*, **413**: 739–743, 2001.
- 55) Hockly E, Richon VM, Woodman B, Smith DL, Zhou X, *et al.*: Suberoylanilide hydroxamic acid, a histone deacetylase inhibitor, ameliorates motor deficits in a mouse model of Huntington's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **100**: 2041–2046, 2003.
- 56) Cummings CJ, Mancini MA, Antalffy B, DeFranco DB, Orr HT, *et al.*: Chaperone suppression of aggregation and altered subcellular proteasome localization imply protein misfolding in SCA1. *Nat Genet*, **19**: 148–154, 1998.
- 57) Muchowski PJ, Wacker JL: Moduration of neurodegeneration by molecular chaperones. *Nat Rev Neurosci*, **6**: 11–22, 2005.
- 58) Howarth JL, Kelly S, Keasey MP, Glover CP, Lee YB, *et al.*: Hsp40 molecules that target to the ubiquitin-proteasome system decrease inclusion formation in models of polyglutamine disease. *Mol Ther*, **15**: 1100–1105, 2007.
- 59) Katsuno M, Sang C, Adachi H, Minamiyama M, Waza M, *et al.*: Pharmacological induction of heat-shock proteins alleviates polyglutamine-mediated motor neuron disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **102**: 16801–16806, 2005.
- 60) Fujikake N, Nagai Y, Popiel HA, Okamoto Y, Yamaguchi M, *et al.*: Heat shock transcription factor 1-activating compounds suppress polyglutamine-induced neurodegeneration through induction of multiple molecular chaperones. *J Biol Chem*, **283**: 26188–26197, 2008.
- 61) Wolfgang WJ, Miller TW, Webster JM, Huston JS, Thompson LM, *et al.*: Suppression of Huntington's disease pathology in *Drosophila* by human single-chain Fv antibodies. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **102**: 11563–11568, 2005.
- 62) Wang CE, Zhou H, McGuire JR, Cerullo V, Lee B, *et al.*: Suppression of neuropil aggregates and neurological symptoms by an intracellular antibody implicates the cytoplasmic toxicity of mutant huntingtin. *J Cell Biol*, **181**: 803–816, 2008.
- 63) Nagai Y, Inui T, Popiel HA, Fujikake N, Hasegawa K, *et al.*: A toxic monomeric conformer of the polyglutamine protein. *Nat Struct Mol Biol*, **14**: 332–340, 2007.
- 64) Popiel HA, Nagai Y, Fujikake N, Toda T: Delivery of the aggregate inhibitor peptide QBP1 into the mouse brain using PTDs and its therapeutic effect on polyglutamine disease mice. *Neurosci Lett*. **449**: 87–92, 2009.
- 65) Matsumoto M, Yada M, Hatakeyama S, Ishimoto H, Tanimura T, *et al.*: Molecular clearance of ataxin-3 is regulated by a mammalian E4. *EMBO J*, **23**: 659–669, 2004.
- 66) Miller VM, Nelson RF, Gouvion CM, Williams A, Rodriguez-Lebron E, *et al.*: CHIP suppresses polyglutamine aggregation and toxicity *in vitro* and *in vivo*. *J Neurosci*, **25**: 9152–9161, 2005.
- 67) Mishra A, Dikshit P, Purkayastha S, Sharma J, Nukina N, *et al.*: E6-AP promotes misfolded polyglutamine proteins for proteasomal degradation and suppresses polyglutamine protein aggregation and toxicity. *J Biol Chem*, **283**: 7648–7656, 2008.
- 68) Torashima T, Koyama C, Iizuka A, Mitsumura K, Takayama K, *et al.*: Lentivector-mediated rescue from cerebellar ataxia in a mouse model of spinocerebellar ataxia. *EMBO Rep*, **9**: 393–399, 2008.
- 69) Ravikumar B, Vacher C, Berger Z, Davies JE, Luo S, *et al.*: Inhibition of mTOR induces autophagy and reduces toxicity of polyglutamine expansions in fly and mouse models of Huntington disease. *Nat Genet*, **36**: 585–595, 2004.
- 70) Pandey UB, Nie Z, Batlevi Y, McCray BA, Ritson GP, *et al.*: HDAC6 rescues neurodegeneration and provides an essential link between autophagy and the UPS. *Nature*, **447**: 859–863, 2007.