
厚生省 特定疾患対策研究事業

運動失調に関する調査及び
病態機序に関する研究班

平成11年度 研究報告書

ANNUAL REPORT OF THE RESEARCH COMMITTEE OF
ATAXIC DISEASE,

RESEARCH ON SPECIFIC DISEASES,
THE MINISTRY OF HEALTH AND WELFARE, JAPAN

平成12年3月

班長 辻 省次

厚生省 特定疾患対策研究事業

**運動失調に関する調査及び
病態機序に関する研究班**

平成11年度 研究報告書

ANNUAL REPORT OF THE RESEARCH COMMITTEE OF
ATAXIC DISEASE,

RESEARCH ON SPECIFIC DISEASES,
THE MINISTRY OF HEALTH AND WELFARE, JAPAN

平成12年3月

班長 辻 省次

目 次

I. 総括研究報告

班長
辻 省 次

II. 分担研究報告..... 1

III. 分担別報告

1. 多系統萎縮症のnatural course..... 9

長谷川一子, 岡宮 聡, 丸野知子, 楠 淳一, 坂井文彦
北里大学東病院神経内科

2. 多系統萎縮症の病態縦断像の解析.....12

祖父江 元¹⁾, 渡邊宏久¹⁾, 渡邊英孝¹⁾, 道勇 学¹⁾, 田中章景¹⁾, 饗場郁子²⁾
¹⁾名古屋大学医学部神経内科
²⁾国立療養所東名古屋病院神経内科

3. 多系統萎縮症における視覚性作業記憶障害と注意変換障害：電気生理学的アプローチ.....15

黒岩義之¹⁾, 神谷俊明¹⁾, 李梅¹⁾, 高橋竜哉¹⁾, 鈴木ゆめ¹⁾, 長谷川 修¹⁾,
尾本 周²⁾ 王麗紅³⁾
¹⁾横浜市立大学医学部神経内科
²⁾横浜市立大学医学部眼科
³⁾岡崎国立共同研究機構生理学研究所統合生理

4. 多系統萎縮症における排尿障害のVideourodynamicsによる検討.....18

服部孝道, 榊原隆次
千葉大学医学部神経内科

5. [¹²³I]MIBG心筋シンチグラフィを用いたMachado-Joseph病における自律神経障害の検討21

神田武政, 数田俊成, 岩崎 彩, 平井俊策
東京都立神経病院神経内科

6. 脊髄小脳変性症における嚥下障害と咽頭内圧の関係.....23

加知輝彦²⁾, 長屋政博¹⁾, 鷲見幸彦²⁾, 山田孝子²⁾, 榊澤信夫²⁾
¹⁾国立療養所中部病院リハビリテーション科
²⁾国立療養所中部病院神経内科

7. 脊髄小脳変性症における臨床機能評価に関する研究.....26

中島 孝^{1),2)}, 石田千穂¹⁾, 大竹弘哲¹⁾, 福原信義¹⁾
¹⁾国立療養所岸潟病院神経内科
²⁾国立療養所岸潟病院臨床研究部病態生理研究室

8. Machado-Joseph病に対するテトラヒドロピオプテリン治療：1. 作用機序に関する一考察.....29

酒井徹雄¹⁾, 石橋正敏²⁾
¹⁾国立療養所筑後病院神経内科
²⁾久留米大学医学部放射線核医学部門

9. 脊髄小脳変性症における分枝鎖アミノ酸療法の検討.....31

中島健二, 森 望美, 森 昌忠, 足立芳樹, 竹島多賀夫
鳥取大学医学部脳神経内科

10. SCA6におけるアセタゾラミドの有効性に関する検討（第2報）	34
佐々木秀直 ¹⁾ , 矢部一郎 ¹⁾ , 山下 功 ¹⁾ , 田代邦雄 ¹⁾ , 武井麻子 ²⁾ ,	
¹⁾ 北海道大学神経病態学講座神経内科	
²⁾ 北祐会神経内科病院	
11. 非簿した脳梁を伴なう常染色体劣性遺伝性産性対麻痺の臨床病理学的位置づけ	37
岩淵 潔 ¹⁾ , 柳下三郎 ²⁾ , 野島照雄 ³⁾ , 長谷川一子 ⁴⁾ , 若林孝一 ⁵⁾	
¹⁾ 神奈川総合リハビリテーションセンター神経科	
²⁾ 神奈川総合リハビリテーションセンター病理	
³⁾ 阿北総合病院精神科	
⁴⁾ 北里大学東病院神経内科	
⁵⁾ 新潟大学脳研究所脳疾患解析センター	
12. Machado-Joseph病の世代間における病理組織像の変化について—母子剖検例での検討—	40
湯浅龍彦 ¹⁾ , 山田滋雄 ¹⁾ , 西宮 仁, 新井信隆 ²⁾ , 水谷俊雄 ³⁾ , 中島 孝 ⁴⁾	
¹⁾ 国立精神・神経センター国府台病院神経内科	
²⁾ 東京都神経科学総合研究所神経病理	
³⁾ 東京都立神経病院検査科	
⁴⁾ 国立療養所犀潟病院神経内科	
13. 極めて緩徐進行性の経過を呈したParaneoplastic Cerebellar Degeneration(PCD))の一例	43
湯浅龍彦 ¹⁾ , 根本英明 ¹⁾ , 松本暁子 ¹⁾ , 吉野 英 ¹⁾ , 木下彩栄 ²⁾ , 重本隆一 ²⁾	
¹⁾ 国立精神・神経センター国府台病院神経内科	
²⁾ 岡崎国立共同研究機構大脳皮質機能研究系脳形態解析研究部門	
14. CAGリピート病の病理：ポリグルタミンを指標とした再検討	46
山田光則, 豊島靖子, 林 森太郎, 高橋 均	
新潟大学脳研究所病理学分野	
15. 当施設で遺伝子診断を行った脊髄小脳変性症の疫学的検討	49
川上秀史, 丸山博文, 田路浩正, 森野豊之, 和泉唯信, 中村重信	
広島大学医学部内科学第三	
16. 南九州・沖縄地方における脊髄小脳変性症の分子疫学とその自然経過についての検討	51
中川正法 ¹⁾ , 池田賢一 ¹⁾ , 大窪隆一 ¹⁾ , 高嶋 博 ¹⁾ , 有村公良 ¹⁾ , 納 光弘 ¹⁾ ,	
末原雅人 ²⁾ , 平田圭子 ²⁾ , 園田 健 ³⁾	
¹⁾ 鹿児島大学医学部第三内科	
²⁾ 国立療養所沖縄病院神経内科	
³⁾ 鹿児島市医師会病院神経内科	
17. SCA6染色体の連鎖不平衡解析	53
佐々木秀直 ¹⁾ , 矢部一郎 ¹⁾ , 山下 功 ¹⁾ , 田代邦雄 ¹⁾ , 瀧山嘉久 ²⁾ ,	
西澤正豊 ³⁾ , 羽日 明 ⁴⁾ , 井ノ上逸朗 ⁵⁾ , 大西晃生 ⁶⁾ , 法化図陽一 ⁷⁾ ,	
永松啓爾 ⁷⁾ , 織田辰郎 ⁸⁾ , 貴田秀樹 ⁹⁾ , 鈴木義広 ¹⁰⁾	
¹⁾ 北海道大学神経病態学講座神経内科	
²⁾ 自治医科大学神経内科	
³⁾ 国際医療福祉大学臨床医学研究センター	
⁴⁾ 旭川医科大学公衆衛生	
⁵⁾ 群馬大学生体調節研究所遺伝情報分野	
⁶⁾ 産業医科大学神経内科	
⁷⁾ 大分県立病院	
⁸⁾ 国立下総療養所	
⁹⁾ 貴田神経内科病院	
¹⁰⁾ 山形県立日本海病院	

18. 本邦の優性遺伝型Holmes型失調症(AD-CCA)原因遺伝子は、SCA4遺伝子座に存在する	56
水澤英洋, 高島 実, 長岡詩子, 石川欽也 東京医科歯科大学大学院脳神経機能病態学(神経内科学)	
19. Spinocerebellar ataxia type7遺伝子異常と脳機能解析	59
津田丈秀, 丹治宏明, 小野寺好明, 糸山泰人 東北大学医学部神経内科	
20. 遺伝性脊髄小脳変性症の新しいポリグルタミン病遺伝子のスクリーニング	61
金澤一郎 ¹⁾ , 中村浩一郎 ¹⁾ , 市川弥生子 ¹⁾ , 後藤 順 ¹⁾ , 池田修一 ²⁾ ¹⁾ 東京大学医学部神経内科 ²⁾ 信州大学医学部第三内科	
21. ポリグルタミン鎖の凝集体形成における周辺アミノ酸配列の影響に関する検討	64
小野寺 理, 野崎兼吉, 高野弘基, 辻 省次 新潟大学脳研究所神経内科	
22. Machado-Joseph病における凝集体形成の分子機構	67
西澤正豊 ¹⁾ , 迫江公巳 ²⁾ , 天池美帆 ²⁾ , 瀧山嘉久 ²⁾ , 嶋崎晴雄 ²⁾ , 井波尚子 ²⁾ ¹⁾ 国際医療福祉大学臨床医学研究センター ²⁾ 自治医科大学神経内科	
23. 伸長グルタミン鎖によるアポトーシス誘導反応の解析	70
山田正夫, 禹麻美, 大葉龍太郎, 於保祐子, 柳澤比呂子, 宮下俊之 国立小児病院小児医療研究センター先天異常研究部	
24. ポリグルタミン病のショウジョウバエモデルの解析	73
垣塚 彰, 東山浩之 (財)大阪バイオサイエンス研究所第4研究部/CREST	

IV研究成果の刊行に関する一覧表

V. 班構成員名簿

I 総括研究報告

運動失調に関する調査および病態機序に関する研究

辻 省次 (新潟大学脳研究所)

A. 研究目的

本研究においては、脊髄小脳変性症の病態機序を解明し、治療法開発のための基盤を構築することを目的に、1. 脊髄小脳変性症の自然歴、自律神経障害、臨床評価、治療等に関する検討、2. 脊髄小脳変性症の病理学的研究、3. 脊髄小脳変性症の分子遺伝学的研究、4. ポリグルタミン鎖による神経細胞変性の病態機序についての研究、に重点をおいて研究を行った。

B. 研究方法

運動失調症の臨床的諸問題について、自然歴、臨床的評価方法、嚥下障害、自律神経系障害、画像による機能解析、治療などについて検討を加えた。治療面からは、分枝鎖アミノ酸 (BCAA)、アセタゾールアミドについて検討を加えた。

病因遺伝子が未解明の遺伝性脊髄小脳変性症については、連鎖解析および CAG リピートに着眼した候補遺伝子アプローチを行った。ポリグルタミン鎖による細胞障害機構については、培養細胞系、ショウジョウバエの実験系を用いて、凝集体の形成機構、伸長ポリグルタミン鎖による細胞障害機構についての検討を行った。

(倫理面への配慮)

遺伝子解析などについては倫理面について十分な配慮のもとに行った。

C. 結果および考察

脊髄小脳変性症の自然歴、自律神経障害、臨床評価、治療等に関する研究

多系統萎縮症の自然歴について生存期間、死因などについての検討を行い、発症5年以内は突然死、10年以降は呼吸停止が多いことなどを示した。多系統萎縮症における、視覚性作業記憶および注意変換機能の障害、自律神経障害、嚥下障害についての検討を行った。多系統萎縮症では無抑制内括約筋弛緩がしばしばみられ、膀胱頸部を支配する交感神経の障害による蓄尿障害の病態機序の一つであることを明らかにした。

緩徐進行性の経過を呈した paraneoplastic cerebellar degeneration (PCD)の一例を見だし、血清中に未知の抗神経抗体の存在を示唆する免疫組織染色の結果を得た。PCDの中には、通常経験される亜急性の経過をとるものだけでなく、緩徐進行性の経過を示す例があることを見いだしたことは臨床的に重要な点である。

脊髄小脳変性症における臨床機能評価に関する検討を行い、Machado-Joseph病、DRPLAにおいて、定量的臨床評価としてICARSとBIは高い相関を示し、有用であることを見いだした。

¹²³I-*iomazenil* SPECTにより、Machado-Joseph病患者で benzodiazepine 受容体結合能の低下が、小脳のみならず、大脳皮質、線条体、視

床など広範囲に認めた。SCA7 においても、¹⁸F-FDG PET により、両側前頭葉から頭頂 - 側頭葉、脳幹及び小脳の広範な領域において ¹⁸F-FDG 取り込み低下を認めた。これらの結果は、画像診断で得られる萎縮の分布よりも、機能障害が広範囲に及んでいることを示している。

治療面からは、分枝鎖アミノ酸 (BCAA) による脊髄小脳変性症の治療について、その至適投与量を決定すべく、志願患者を対象に二重盲検による用量試験を行い、経口 BCAA (6g/日) が症状改善に有効である可能性が示唆されたが、その効果は必ずしも投与量に依存せず、至適投与量に関し更に検討していく必要がある。SCA6 に対して、アセタゾラミドの有効性について、昨年度に引き続き検討し、Ataxia Rating Scale (ARS)の総評点および各項目の評価点、重心動揺計での閉眼時実効値面積と移動距離を指標とした場合、一部には 64 週以降も有意差を示す項目があるが、中途より有意差を認めない項目も増加した。アセタゾラミドは運動失調を軽度に改善するが、1 年以上の長期投与では効果が減弱する傾向があり、有効性の最終確認は、二重目隠し試験が必要と考えられた。

脊髄小脳変性症の病理学的検討

非薄した脳梁を伴う常染色体劣性遺伝性痙性対麻痺 Machado-Joseph 病、歯状核赤核・淡蒼球ルイ体萎縮症についての病理学的検討を行った。非薄した脳梁を伴う常染色体劣性遺伝性痙性対麻痺については、1. 発達障害、2. 多系統の変性 (主体は延髄錐体以下の皮質脊髄路と視床の変性にあり、その他、脊髄小脳路、末梢神経を含む脊髄前角と後索など)、3. 退

行性変化 (セロイド型リポフスチンの貯留) が特徴的であることを示した。ポリグルタミンを指標として歯状核赤核・淡蒼球ルイ体萎縮症 (DRPLA)、Huntington 病、Machado-Joseph 病の 3 疾患について、免疫組織化学的に検討し、3 疾患に共通して神経細胞の核内にポリグルタミンが異常集積していることが示された。この結果は、神経細胞の脱落を指標とした従来の変性部位をはるかに越えた領域に、神経細胞核の機能不全が内在している可能性を示唆している。

脊髄小脳変性症の分子遺伝学的検討

脊髄小脳変性症の疫学的検討を行い遺伝性脊髄小脳変性症の頻度が地域別にかなり異なっていることが明らかとなった。SCA6 について高い連鎖不平衡を見だし、その染色体上に CAG リピート伸長を助長する因子の存在が示唆された。

伸長したポリグルタミン鎖を強く認識するモノクローナル抗体を用いて、TATA binding protein 遺伝子中の CAG リピートが 55 リピートと異常伸長を示す 1 家系を見いだした。この家系では、1. 痴呆、2. 小脳症状、3. 錐体外路症状 (パーキンソニズム、ジストニア)、4. 腱反射亢進を示し、新規ポリグルタミン病であると考えられる。

原因遺伝子が判明していない常染色体優性遺伝型 Holmes 型失調症の 6 家系について連鎖解析を行い、第 16 番染色体長腕上のマーカー D16S3050 や D16S3107 と強く連鎖しており、米国から 1 家系報告されている脊髄小脳失調症 4 型 (SCA4) の遺伝子座と同じ領域に連鎖することを見いだした、SCA4 で見られる末梢神経障害や錐体路徴候は本家系患者には見

られず、臨床的にはかなり異なる病型が同一遺伝子座に連鎖することが判明した。

ポリグルタミン鎖による神経細胞変性の病態機序についての研究

ポリグルタミン鎖の凝集体形成機構については、34 から 36 リピート付近に閾値を持って凝集体形成能が増加すること、ポリグルタミン鎖を 56 リピートと固定した場合、ataxin2、huntingtin、DRPLAP、ataxin3 の発現では ataxin2 及び huntingtin が DRPLAP 及び ataxin3 に比べ高い凝集体形成率を示し、ヒトで認められる傾向とよく一致した。伸長グルタミン鎖を持つタンパクを誘導的に強発現させて解析したところ、凝集体形成とアポトーシス誘導過程の早期の段階で caspase8 が、次に caspase3 が活性化されることを見出した。Machado-Joseph 病 (MJD) におけるポリグルタミン鎖による凝集体形成機構について、核内凝集体形成に関しては核移行シグナルが重要であること、細胞質内凝集体に関しては、microtubule organizing center が関与することを明らかにした。さらに、Machado-Joseph 病タンパクの核内の凝集体部位は PML body であること、PML body で SEK1 というキナーゼが活性化され細胞死シグナルを伝えていることを明らかにした。

D. 結論

本年度において、脊髄小脳変性症における自然歴、自律神経障害、治療などに関する諸問題を検討した。遺伝性脊髄小脳変性症の自然歴については、次年度に具体的な全国規模の調査を行う予定である。

病理学的研究、SPECT、PET による研究な

どから、従来考えられていたよりもはるかに広範囲の機能障害が存在することが示され、この知見は脊髄小脳の病態機序を明らかにしていく点で重要な点である。

分子遺伝学の面からは、わが国でこれまで Holmes 型と診断されていた家系の多くが SCA4 である可能性が見いだされ、病因遺伝子の同定に向けてさらに研究を進める必要がある。また、TATA-binding protein 遺伝子の CAG リピートの異常伸長による遺伝性脊髄小脳変性症家系が見いだされたことも特筆に値する。

ポリグルタミン病における神経細胞機序については、凝集体の形成機構の研究が進展し、核内凝集体の形成に伴って PML body における SEK1 というキナーゼが活性化されることが見いだされた点も重要な発見である。凝集体の形成が PML body の機能障害をもたらすことがポリグルタミン病の病態機序の上で重要な役割を担っている可能性があり、この点についてさらに研究を進める必要がある。

II 分担研究報告

多系統萎縮症の natural course

長谷川一子, 岡宮 聡, 丸野知子,
楠 淳一, 坂井文彦
北里大学東病院神経内科

多系統萎縮症について自験例をもとに natural course を検討した。対象は Gilman らの criteria にて多系統萎縮症 (SND は除く) と診断した 129 症例 (男性 74 例, 女性 55 例)。調査項目は発症年齢, 初発症状, 嚥下障害等の出現時期, 車椅子生活となるまでの期間, 眼球運動障害 (平衡機能検査結果による), 死因, 合併症である。発症年齢は平均 51.6 才で, 発症から車椅子生活までの平均期間は 5.9 年, 発症から死亡までの平均期間は 8.7 年であった。死亡例は 33 症例で, 死因は中枢性無呼吸 (睡眠時無呼吸ではない) 12 例, 窒息 6 例, 突然死 4 例などであった。死因は従来指摘されている突然死よりも中枢性無呼吸が多かった。突然死例は嘔声・吸気時喘鳴等の異常を来していたが, 患者の希望により気管切開等の処置を講じなかった症例であった。また, 重症度と眼球運動障害との関連が認められ, 視標追跡検査の結果が, 患者の ADL (車椅子生活と臥床状態) と明らかな関係が認められた。

多系統萎縮症における病態縦断像の解析

祖父江 元
名古屋大学医学部神経内科

多系統萎縮症 (MSA) の診断基準 (Gilman S, et al. J Neurol Sci 163,94-8,1999) で probable 以上を満たす 146 例 (男性 86 例, 女性 60 例) を対象とし, 臨床と画像の縦断像を検討した。死因は突然死が最多であった。一方, 経過年数で死因は異なり, 5 年以内は突然死, 10 年以上は呼吸停止が最多であった。平均生存期間は 9.9 年で, 自律神経症状にパーキンソニズムもしくは小脳症状の揃う期間と死亡までの期間は有意差を認め ($p < 0.001$), 病型, 性別, 発症年齢に有意差はなかった。MRI の検討では, MSA-C の橋の異常信号は小脳症状出現 3 年後には 100 %, MSA-P の被殻の異常信号はパーキンソニズム出現 3 年後には 88 % と高率に認めた。予後の推定に症状が揃うまでの期間を考慮することは有用であると思われる。また phenotype に応じた橋と被殻病変の進行速度は比較的均一と思われた。

多系統萎縮症における視覚性作業記憶障害と注意変換障害

黒岩義之
横浜市立大学医学部神経内科教
神谷俊明, 李 梅, 高橋竜哉, 鈴木ゆめ,
長谷川修, 尾本周 (*), 王麗紅 (**)

横浜市立大学医学部神経内科, 同眼科 (*)
岡崎国立共同研究機構生理学研究所統合生理 (**)

われわれは認知機能のなかでも小脳と前頭葉が関与すると最近考えられている視覚性作業記憶と注意変換機能の2つについて, 多系統萎縮症患者で障害があるか否かを, 臨床神経生理学的手法で検討した。高次脳機能の評価する方法として視覚性作業記憶または注意変換機能を必要とする心理課題を作成し, 課題施行中の事象関連電位を測定した。また脳萎縮の程度と事象関連電位測定値の関係を明らかにするため, MRI を用いて形態学的な脳の計測を行った。これらの検討の結果から多系統萎縮症では視覚性作業記憶および注意変換機能の障害があると考えられた。また視覚性作業記憶に関する課題施行時の事象関連電位と小脳の形態学的変化の間に相関を認めた。視覚性作業記憶および注意変換機能の障害は従来前頭葉機能の障害とされているが, 多系統萎縮症では小脳・橋の障害が重要な役割を果たしていると推測された。

多系統萎縮症における排尿障害の videourodynamics による検討

服部孝道 榎原隆次
千葉大学医学部神経内科

[目的] 多系統萎縮症(MSA)には排尿障害を有するものが少なくない。MSA の尿流動態検査において、従来、外尿道括約筋機能については報告がみられるが、内尿道括約筋(膀胱頸部)機能については十分に検討されていない。我々はこの点について videourodynamics を用いて検討した。[対象と方法] 対象は MSA 患者 8 例で、内訳は OPCA 型が 7 例、SND 型が 1 例であり、男 6 例、女 2 例、年齢 48-72 歳(平均 61 歳)である。排尿症状は全例にみられ、内訳は排尿困難 6 名、尿失禁 5 名(切迫性 2 名、腹圧性 2 名、知らず知らず 1 名)、尿意切迫感 4 名、夜間頻尿 2 名であった。残尿は 5 名にみられた(72-500ml, 平均 170ml)。videourodynamics は Urovision (Lifetech USA, アムコ)、videoconverter (島津製作所)を用い、膀胱内圧・尿道内圧測定用 7F 3-way transurethral catheter、直腸内圧測定用 anal catheter、同心円筋電図針、尿流計を設置して施行した。[結果] 蓄尿期所見として排尿筋過反射 3 名、低コンプライアンス膀胱 1 名、膀胱知覚の低下(FDV>300;MDV>600ml) 2 名、無抑制内括約筋弛緩(膀胱頸部開大 OBN) 7 名、無抑制外括約筋弛緩 3 名がみられ、このうち OBN のみによる尿失禁が 2 名にみられた。排出期所見として排尿筋内括約筋協調不全 2 名、排尿筋外括約筋協調不全 4 名がみられた。[結語] videourodynamics はレントゲン透視画像をとりこみつつ尿流動態検査を行なうもので、蓄尿・排出期ともに異常の検出にすぐれ有用性が高いと考えられる。MSA では無抑制内括約筋弛緩がしばしばみられた。無抑制内括約筋弛緩は膀胱頸部を支配する交感神経の障害を示すものと思われ、蓄尿障害の病態機序の一つと考えられた。

[¹²³I]MIBG心筋シンチグラフィを用いたMachado-Joseph病における自律神経障害の検討

数田俊成、岩崎彩、神田武政、平井俊策
都立神経病院 神経内科

目的:ヨード¹²³-標識メタヨードベンジルグアネジン([¹²³I]MIBG)はグアネチジン類似物質であり、[¹²³I]MIBG心筋シンチグラフィによって、Machado-Joseph病(MJD)の心臓交感神経機能を評価する。

方法:対象は遺伝子診断にて確認されたMJD19例(平均56歳)で、健常者20例(平均65才)を正常対照とした。[¹²³I]MIBG心筋シンチグラフィは、左室心筋すべてを囲む領域(H)と上縦隔(M)に関心領域(ROI)を設定し、心筋、上縦隔集積比(H/M)を算出した。

結果、考察:MJD患者の[¹²³I]MIBGの心筋取り込みは、後期像で正常対照に比し有意に低下し、心臓交感神経末端の機能異常が示唆された。交感神経性皮膚反応(SSR)異常例ではSSR正常例に比して、H/Mが有意に低下し[¹²³I]MIBGの取り込み低下とSSR異常との間に、関係があると考えられた。[¹²³I]MIBG心筋シンチグラフィは、MJD患者において自律神経障害の早期検出に有用と考えられた。

加知輝彦 長屋政博
中部病院リハビリテーション科

何らかの嚥下障害の自覚症状を有する脊髄小脳変性症 (SCD)患者で、videofluorography(VF 検査) を用いて、嚥下障害を定性的に評価し、また上部咽頭内圧を測定し、VF 所見との関連を調べた。また咽頭内圧と頸部の位置関係についても検討し、誤嚥予防法としての chin down technique の効果を調べた。VF 検査結果によると SCD 患者 8 例中7例で VF 検査で異常所見がみられ、そのうち 4 例が誤嚥を伴っていた。SCD 患者の頸部中間位の咽頭内圧は、 $34.8 \pm 17.7\text{mmHg}$ であり、屈曲位では、 $62.4 \pm 13.8\text{mmHg}$ であった。対象の頸部中間位の咽頭内圧は、 $62.1 \pm 14.6\text{mmHg}$ で、屈曲位は $82.8 \pm 13.8\text{mmHg}$ であった。SCD 患者では、健常者と比較して頸部中間位での咽頭内圧は低かった。それに対して、頸部を屈曲して嚥下させると、健常者の内圧に近づくことがみられた。SCD 患者では誤嚥予防法として chin down technique の有効性が、咽頭内圧より確認された。

中島 孝
国立療養所犀潟病院神経内科医長
臨床研究部病態生理研究室室長

脊髄小脳変性症では根治的な薬物治療がなく、対症療法が主体であるが。疾患や患者ごとの自然経過を客観的に評価し対症療法によりおきる変化を客観的に有意差検定する方法が必要である。将来、ポリグルタミン病に対する薬剤の臨床的有効性の評価するためにも同様である。今回、症例データを利用し横断的に評価したところ、Mchado-Joseph 病、DRPLA において脊髄小脳変性症における定量的臨床評価として ICARS と BI は高い相関を示し、有用であったが、相関直線の傾きは異なっていた。今後、ICARS と BI および各種エンドポイントデータを縦断的集積し分析すれば自然経過をあきらかにすることが可能であり、将来の治療技術の臨床評価に利用可能と考えられた。脊髄小脳変性症における音響分析は ICARS と相関を認め定量的臨床評価に利用可能と思われた。眼球運動により、fMRI での小脳活性化領域を認め、fMRI による小脳機能評価法は脊髄小脳変性症にたいしても将来可能性がある方法と考えられた

Machado-Joseph 病に対するテトラヒドロピオプテリン治療 :1. 作用機序に関する一考察

酒井徹雄
国療筑後病院神経内科

我々は、 ^{123}I -iomazenil SPECT を4名の Machado-Joseph 病患者に施行し統計学的に有意の benzodiazepine 受容体結合の低下を小脳のみならず、大脳皮質、線条体、視床に広範囲に認めた。これは、形態学的には正常に見える領域にも機能的には GABA 系代謝異常を起こしていることを強く示唆するものである。今後、テトラヒドロピオプテリン治療により、これらの機能異常が改善するかどうかを見極めていくことによりテトラヒドロピオプテリンの作用機序解明が進んでいくことが期待される。

脊髄小脳変性症における分枝鎖アミノ酸療法の検討

中島健二
鳥取大学医学部脳神経内科

脊髄小脳変性症に対する分枝鎖アミノ酸(BCAA)の至適投与量を決定すべく、志願患者を対象に二重盲検による用量試験を行った。BCAA配合処方(合剤)1日6g+乳糖6g,合剤12g,対照偽薬の乳酸12gを各8週間分三経口投与し、International Cooperative Ataxia Rating Scale(ICARS)、重心動揺検査を4週毎に評価した。試験終了者8名のICARS改善度は、投与4週、8週後で対照1.3±1.9, -0.4±1.5, 低用量2.4±1.6, 2.0±1.4, 高用量1.4±2.1, 0.6±1.6点(mean±SE)であった。経口BCAA(6g/日)が症状改善に有効である可能性が示唆されたが、その効果は必ずしも投与量に依存せず、至適投与量に関し更に検討すべきと思われた。更に進行抑制効果を確認するため長期投与試験が必要である。

SCA6におけるアセタゾラミドの有効性に関する検討 (第2報)

佐々木秀直
北海道大学医学部神経内科

アセタゾラミドの治療効果について、昨年度に引き続き検討した。対象は患者6人で、年齢は54.3±9.4歳(SD)、罹病期間は6.2±1.3年、CAGリピート数は23.5±1.1である。アセタゾラミド経口投与は、最初の1週間は250mg/日、以降は500mg/日である。評価は投与前2週間、直前、投与後1、2、4、8、16、24、32、40、48、56、64週毎に、Ataxia Rating Scale(ARS)と重心動揺計により評価した。判定は直前と各評価時点での平均値をt検定により比較した。その結果、ARSの総評点および各項目の評価点、重心動揺計での閉眼時実効値面積と移動距離を指標とした場合、一部には64週以降も有意差を示す項目があるが、中途より有意差を認めない項目も増加した。副作用は2人に一過性の上肢しびれ感、全例に軽度の血圧低下、1人に尿管結石であった。以上より、アセタゾラミドは運動失調を軽度改善するが、1年以上の長期投与では効果が減弱する傾向がある。有効性の最終確認は、二重盲検試験が必要と考えられた。

非薄した脳梁を伴う常染色体劣性遺伝性痙性対麻痺の臨床病理学的位置づけ

岩淵 潔
神奈川県総合リハビリテーションセンター神経科

対象は非薄した脳梁を伴う常染色体劣性遺伝性痙性対麻痺(HSP-TCC)の5剖検例。病理学的には1)発達障害、2)多系統の変性(主体は延髄錐体以下の皮質脊髓路と視床の変性にあり、その他、脊髄小脳路、末梢神経を含む脊髄前角と後索など)、3)退行性変化(セロイド型リポフスチンの貯留)が特徴的。脳重量は740～1,110gに及ぶが、罹病期間や変性の程度は相関しないことから、大脳の発達障害の程度は症例によって異なる。その程度が強いものは精神遅滞を伴う。発病年齢は10歳台(9～20歳)、発病30年前後に死亡。臨床経過は4期に分類できる。第1期:純粋型痙性対麻痺、第2期:痴呆を伴う複合型痙性対麻痺、第3期:筋萎縮や感覚障害を伴う複合型痙性四肢麻痺、第4期:筋萎縮を伴う失外套状態(時に不随意運動やけいれん)。

Machado-Joseph 病の世代間における病理組織像の変化について—母子剖検例での検討—

湯浅龍彦¹⁾、山田滋雄¹⁾、西宮 仁¹⁾、
新井信隆²⁾、水谷俊雄³⁾、中島 孝⁴⁾

¹⁾国立精神・神経センター国府台病院神経内科
²⁾東京都神経科学総合研究所神経病理学研究室長
³⁾東京都立神経病院検査科長
⁴⁾国立療養所犀潟病院神経内科

遺伝子の異常が確認された Machado-Joseph 病 (MJD) の一家系にて母子剖検例の病理学組織学的変化を比較検討した。母親は35歳時に歩行不安定性で発症、水平方向の眼振と断続性言語が加わり43歳で歩行不能となり、後に athetotic な不随意運動も出現。49歳時嚥下障害が出現して肺炎を繰り返し末期に脳出血を来して59歳(全経過24年)で死亡。子息例は母親例の次男も20歳頃より歩行が不安定となり水平方向の注視方向性眼振が出現。35歳頃からは電動車椅子上で生活となったその後顔面、舌および上肢の athetotic な不随意運動が加わり、嚥下も困難となり肺炎を繰り返して40歳(全経過20年)で死亡。

剖検では、母子ともに淡蒼球内節、視床下核および黒質は高度に変性していた。橋底部の病変は母親例でより高度であったのに対し、子息例では軽度であった。子息例の脳幹部病変はとくに被蓋部で高度であり、動眼神経核、三叉神経運動核および舌下神経核における有髄線維の減少と萎縮が高度であった。小脳病変は母子例ともに軽度であった。脊髓小脳路と脊髓前角病変は、母子ともに高度であった。MJD においては世代間で病変分布が変化する可能性があり、今後 CAG 繰り返し数との関係について検討する必要があると考えられた。

極めて緩徐進行性の経過を呈した Paraneoplastic Cerebellar Degeneration (PCD) の一例

湯浅龍彦¹⁾、根本英明¹⁾、松本暁子¹⁾、
吉野 英¹⁾、木下彩栄²⁾、重本隆一³⁾

¹⁾国立精神・神経センター国府台病院神経内科
²⁾国立岡崎生理学研究所

抗 Tr 抗体に類似の免疫組織染色分布を示す抗神経抗体を有し、極めて緩徐進行性の経過をとった、乳癌に随伴 PCD の一例を報告した。

症例は、38歳女性で、嘔気、動悸、頭痛、手指振戦、歩行時のふらつきで発症し、歩行障害、構音障害を呈し、乳癌の切除により、それらの症状が軽快した一例であり、その血清中に未知の抗神経抗体の存在を示唆する免疫組織染色の結果を得た。患者血清によるマウス脳の免疫組織染色では、小脳 Purkinje 細胞体および樹状突起が、顆粒細胞層の一部の Golgi 細胞が、深部小脳核群の細胞体が、それぞれ染色された。これは、Hodgkin病に伴って出現する抗 Tr 抗体に類似していた。本例は、小脳症状の出現から腫瘍の発見、治療まで比較的長期に経過していたにも関わらず、明らかな小脳の萎縮、変性が認められず、腫瘍の治療にともなって、小脳症状の改善を認めている。本例に認められた抗神経抗体は、小脳に対し cytotoxic には働いておらず、小脳の基質的変化なしに細胞の機能を障害する形で、小脳失調を発症させた可能性が強く示唆される。

CAG リpeat病の病理:ポリグルタミンを指標とした再検討

山田 光則
新潟大学脳研究所病理学分野

CAG リpeat病における臨床症状と病理組織学的変化が必ずしも対応せず、責任病巣に関する種々の問題点が未解明になっている。このため本研究では、歯状核赤核・淡蒼球ルイ体萎縮症 (DRPLA)、Huntington 病、Machado-Joseph 病の病理を、ポリグルタミンを指標として免疫組織化学的に再検討した。この結果、3 疾患に共通して神経細胞の核内にポリグルタミンが異常集積している可能性が示唆された。この病態は核内封入体を有する神経細胞のみならず、封入体を有しない多数の神経細胞にも認められ、特に DRPLA と Huntington 病では広範な非変性部位にまで及んでいた。今回の観察結果は、神経細胞の脱落を指標とした従来の変性部位をはるかに越えた領域に、神経細胞核の機能不全が内在している可能性を示唆しており、細胞変性機序を解明する上で重要な所見と考えられた。

当施設で遺伝子診断を行った脊髄小脳変性症の疫学的検討

川上秀史
広島大学医学部内科学第三

近年遺伝性脊髄小脳変性症の遺伝子が明らかになってきたが、その分布の検討は、地域的にも数的にも十分ではない。当施設では、1000 名を越える脊髄小脳変性症患者の遺伝子診断を行い、その分布も比較的広範囲にわたるので、これまでの結果を解析した。遺伝性があきらかな脊髄小脳変性症 558 人のうち、遺伝性脊髄小脳変性症の34%が原因遺伝子が不明であり、既知の遺伝子異常に関しては DRPLA8%、Machado-Joseph 病 30%、SCA1 3%、SCA2 2%、SCA6 23%であることが明らかになった。既知の遺伝子異常において、特に中国地方において、SCA6 の頻度が高く、Machado-Joseph 病の頻度が低いなど、その分布に明らかな地域差が存在した。今後、新たな原因遺伝子の解明および全国的な分布の調査が期待される。

南九州・沖縄地方における脊髄小脳失調症 (SCA) の分子疫学とその自然経過についての検討

中川正法
鹿児島大学医学部第三内科

目的:南九州・沖縄地方におけるSCAの分子疫学とその自然経過を解明する。方法:1992年以降にSCAを疑われ当科にて遺伝子診断を行った169家系186例について、SCA1, 2, 3, 6, 7, 8, DRPLA, Freidreich失調症の遺伝子検査を行った。また、SCA6の臨床経過を検討した。結果:MJD5家系5例、SCA613家系15例、DRPLA4家系4例をみとめ、既知の異常を示さない例は147家系であった。SCA615例(男:女=9:6)の平均発症年齢51歳、平均罹病期間11.5年であった。CAGリpeat21回例と25回例では、発症年齢に有意差を認めた。初発症状は、歩行障害、構音障害以外に「めまい」「めまい感」の訴えが多くみられた。1例のみが70歳前後より寝たきりとなっていた。結論:南九州・沖縄地方におけるSCA分子疫学とSCA6の自然経過の一面を明らかにした。

SCA6 染色体の連鎖不平衡解析

佐々木秀直
北海道大学医学部神経内科

SCA6変異の由来を検討する目的で、21家族と非血縁患者25人について、CACNA1Aを含む4cMの範囲に在るD19S840、D19S226、D19S885、CACNA1A第7イントロン内のD19S1150、第8エクソンnt1457G→A(C/D)、第16エクソンnt2369G→A (A/B)の1塩基置換多型(SNPs)を解析した。各アレル頻度を対照(健常者172人)と比較した。発端者及び対照群のハプロタイプ頻度はGENEFソフトウェア解析により推定した。その結果、家系のハプロタイプ解析より決定された21SCA6染色体と対照群の間では、D19S226、D19S885、3つの遺伝子内多型で有意差を認めた。D19S1150-第8エクソン-第16エクソンSNPsのハプロタイプは17家系が5-C-B、4家系が1-C-Bであった。5-C-Bは患者群の49%、対照群の11%であった(p<0.001)。同じく1-C-Bは患者群では5%、対照群では0%であった。SNPsハプロタイプは、患者群の70%と対照群の45%がC-Bであった(p<0.01)。以上より、SCA6変異は母集団において頻度の高い特定の染色体に由来し、その染色体上にCAGリpeat伸長を助長する因子が存るものと推定された。

ポリグルタミン鎖の凝集体形成における周辺アミノ酸配列の影響に関する検討

小野寺 理、野崎兼吉、高野弘基、辻省次
新潟大学脳研究所神経内科

増大したポリグルタミン鎖により引き起こされる遺伝性脊髄小脳変性症ではポリグルタミン鎖の増加に伴い発症年齢が若年化するが、同じ増加数でも疾患間で発症年齢が異なる。我々はポリグルタミン鎖周辺のアミノ酸配列が凝集体形成能に影響を与える可能性を考え ataxin2, huntingtin, DRPLAP, ataxin3 においてその凝集体形成能の違いを検討した。ataxin2, DRPLAP では CAG リピートの長さ依存性に 34 から 36 リピート間に閾値を持って凝集体形成能の増加を認めた。56 CAG リピートを共通に含む ataxin2, huntingtin, DRPLAP, ataxin3 の発現では ataxin2 及び huntingtin が DRPLAP 及び ataxin3 に比べ高率な凝集体形成能を示した。これはヒトで認められる傾向と一致しており、疾患によるポリグルタミン鎖の影響の相違が凝集体形成能の違いにより説明される可能性を示唆している。

本邦における常染色体優性遺伝型 Holmes 型失調症 (ADCCA) は SCA4 遺伝子座に連鎖する

水澤 英洋, 高島 実, 長岡詩子, 石川 欽也
東京医科歯科大学医学部神経内科

本邦の常染色体優性遺伝型小脳失調症には多数の病型が存在し、そのうち幾つかの病型の原因遺伝子が既に判明している。我々は本邦に多く、かつ原因遺伝子が判明していない常染色体優性遺伝型 Holmes 型失調症の 6 家系を集積し、連鎖解析を行った。臨床的には本家系は発症年齢が平均 55.9 歳と比較的高齢で、軽度の世代間促進現象が見られた。分子遺伝学的には第 16 番染色体長腕上のマーカー D16S3050 や D16S3107 と強く連鎖しており、さらに、ハプロタイプや多点連鎖解析から本家系の原因遺伝子は D16S3089 と D16S515 の間の約 10.9 cM 領域に存在する可能性が高いと考えられた。この領域は、既に米国から 1 家系報告されている脊髄小脳失調症 4 型 (SCA4) の遺伝子座と同じ領域であったが、SCA4 で見られる末梢神経障害や錐体路徴候は本家系患者には見られず、臨床的にはかなり異なる病型が同一遺伝子座に連鎖することが判明した。

Spinocerebellar ataxia type7 遺伝子異常と脳機能解析

津田 丈秀
東北大学医学部神経内科

Spinocerebellar ataxia (SCA) type7 は黄斑・網膜変性の特徴とし CAG repeat 異常伸長を原因とする常染色体優性遺伝性脊髄小脳変性症である。日本人 SCA7 発症は稀なため脳機能を含めた臨床像と病的遺伝子の病態発現に及ぼす影響を検討した報告はこれまでない。そこで今回、日本人 2 家系の発端者において CAG repeat 数と臨床像とを合わせて、18F-FDG PET study をはじめとした脳機能解析を行った。48/10 CAG repeats の例では眼症状を初発とし、後に小脳症状が加わった。一方、47/10 repeats の例では小脳症状の後に眼症状が加わり初発症状の違いを認めた。脳糖代謝をみると 48/10 repeats の例では両側前頭葉から頭頂 - 側頭葉、脳幹及び小脳の広範な領域において 18F-FDG 取り込み低下を認めた。47/10 repeats の例では両側側頭葉下部、脳幹及び小脳において 18F - FDG 取り込み低下を認め脳機能障害の違いを認めた。この結果は異常遺伝子の病態発現に与える影響を考慮する上で注目に値する。

遺伝性脊髄小脳変性症の新しいポリグルタミン病遺伝子のスクリーニング

金澤一郎
東京大学医学部 神経内科

Trottier ら(1995)が報告した伸長したポリグルタミン鎖を強く認識するモノクローナル抗体は、伸長ポリグルタミン鎖の構造変化を鋭く捉えることが可能であり、この抗体を用いて、当教室に於ける遺伝子未同定の遺伝性脊髄小脳変性症などのスクリーニングから新規の常染色体優性遺伝する変性疾患の 1 家系を見いだした。この家系における患者リンパ球の TATA binding Protein 遺伝子中の CAG リピートは 55 リピートと伸長していた。この家系では phenotype は若年発症の常染色体優性遺伝の形式を取っていた。神経症状は 1) 痴呆、2) 小脳症状、3) 錐体外路症状 (パーキンソンニズム、ジストニア)、4) 腱反射亢進であった。ハンチントン病をはじめとするポリグルタミン病と同様の機序による疾患と考えられ、今後の症例の集積が重要である。

西澤 正豊

国際医療福祉大学臨床医学研究センター

Machado-Joseph 病 (MJD) におけるポリグルタミン (ポリ Q) による凝集体形成と神経細胞変性の分子機構を解明するために、種々の修飾を加えた MJD1 遺伝子を COS 細胞に導入し、GFP との融合蛋白として発現させて、凝集体の形成過程を経時的に観察した。その結果、MJD1 蛋白のポリ Q の N 末領域 (282-5 残基) は核への移行シグナル (NLS) として、また C 末端 (351-9 残基) は核からの排出シグナル (NES) として機能していることを確認した。ポリ Q が 20 個の場合には、NLS、NES が存在すれば凝集体は主に核の周囲に形成され、NES を削ると凝集体は形成されなくなった。C 末領域のみでも凝集体が核周囲に形成され、これらは γ -tubulin と共存することから、C 末領域は NES として機能するだけでなく、tubulin 系と相互作用して microtubulus organizing center (MTOC) に凝集体を形成させると考えられた。ポリ Q が 72 個の場合には、NES が存在しても一部の凝集体は核内に形成され、これらは経時的に増加した。これらの結果は凝集体の形成過程における核内外でのポリ Q を含む蛋白の traffic とこれに関与する因子の重要性を示している。

山田 正夫

国立小児病院

いくつかの神経変性疾患は、各責任遺伝子の翻訳領域に位置する CAG リピートの伸長が発症要因である。CAG リピート伸長によって神経細胞が死に至る分子機構と、疾患毎に特定領域を中心に神経変性死が生じる分子機構を解析する。また CAG リピート病の 1 つである歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症 (DRPLA) の責任遺伝子の機能について解析する。伸長グルタミン鎖を持つ蛋白質を誘導的に強発現できる系を構築し、凝集体形成とアポトーシス誘導を観察した。その過程の早期に caspase8 が、次に caspase3 が活性化されることを見出した。顕微鏡下で観察できる凝集体形成より、凝集性あるいはマイクロ凝集体形成が重要であることを指摘した。大腸菌で発現させたグルタミン鎖とペプチド固相合成法によって作成したグルタミン鎖を用いて、試験管内で凝集体形成反応を解析した。DRPLA 遺伝子産物のアルギニン・グルタミン酸リピート構造は蛋白相互の結合サイトであり、凝集体形成にも関与することを明らかにした。

ポリグルタミンが引き起こす神経細胞死の分子解析

垣塚 彰

(財)大阪バイオサイエンス研究所

Machado-Joseph 病の原因遺伝子から作られる伸長したポリグルタミンを発現させる神経細胞株を作成し、ポリグルタミンが引き起こす細胞死の分子解析を行った。その結果、1) ポリグルタミンの細胞死誘導活性は核内で凝集体を作る活性と分離出来ないこと、2) その核内の凝集部位は研究分担者が以前に同定した PML body であること、3) PML body で SEK1 というキナーゼが活性化され細胞死シグナルを伝えていること、を明らかにした。

III 分 担 別 報 告

多系統萎縮症の natural course

分担研究者 長谷川一子 北里大学東病院

協力研究者 岡宮 聡, 丸野知子,
楠 淳一, 坂井文彦

研究要旨 多系統萎縮症について自験例をもとに natural course を検討した。対象は多系統萎縮症 (SND は除く) と診断した 129 症例 (男性 74 例, 女性 55 例) で, 調査項目は発症年齢, 初発症状, 嚥下障害等の出現時期, 車椅子生活となった時期, 最終の眼球運動障害, 死因, 合併症である。発症年齢は平均 51.6 才で, 発症から車椅子生活までの平均期間は 5.9 年, 発症から死亡までの平均期間は 8.7 年。死亡例は 33 症例で, 死因は中枢性無呼吸 (睡眠時無呼吸ではない) 12 例, 誤嚥による窒息 6 例, 突然死 4 例などであった。重症度と眼球運動障害との関連が認められた。死因は従来指摘されている突然死よりも, 中枢性無呼吸が多かった。

A. 研究目的

変性性神経疾患は一般に経過が長期にわたり, 疾患の全経過を追うことが比較的困難である。今回, 我々は運動失調症のうち多系統萎縮症 (以下 MSA : multiple system atrophy) について, 自験例をもとに natural course を検討した。

B. 研究方法

対象は当院が開床した昭和 61 年から現在までに当科を受診し, 臨床的に MSA と診断した 129 例である。性別は男性 74 例, 女性 55 例であった。

MSA の診断は Gilman らの診断基準に沿って行い, 小脳症状, 起立性低血圧を主体とする自律神経症状, パーキンソニズムを主体とする錐体外路徴候を有しレボドパへの反応に乏しく, 遺伝歴がない症例である。なお, 診断には平衡機能検査や頭部 MRI 所見を加味して MSA と診断した。この中には剖検例が 21 例含まれており, これらは病理組織学的に GCI 陽性などにより MSA と確定診断した。

また临床上, 線状体黒質変性症は, 他のパーキンソン症候群との鑑別が病初期には困難であると考え, 解析

対象の信頼性を保つため, 今回の対象からは除いた。

調査対象とした項目は, 罹病期間と症状の進行状況について発症年齢, 初発症状, 嚥下障害および自律神経障害の出現時期, 車椅子生活および臥床状態となった時期もついで最終の眼球運動障害 (平衡機能検査結果) との対比を行った。また, 死亡時期と死因についても調査した。

C. 研究結果

1. 臨床経過

死亡まで当院で観察し得た症例は 129 例中 32 例, 他に転医先から死亡報告を受けたものが 1 例あり, 死亡例は合計 33 例であった。発症年齢は 11 才から 77 才に及び, 平均発症年齢は 51.6 才であった。また, 20 才前発症者は 4 例であった。全解析対象患者の約 7 割が, 初発症状を歩行障害としていた。発症から車椅子生活になるまでの期間は最短で 1 年, 最長で 20 年, 平均 5.9 年であった。死亡者からみた罹病期間は最短で 2 年, 最長で 19 年, 平均は 8.7 年であった。経過の長い症例では自律神経症状に乏しい特徴が認められた。