

病理学的には正常もしくはほぼ正常である領域でも機能的には GABA 系代謝異常を起こしていることを強く示唆する結果となった。これはポリグルタミン凝集体がこれらの部位にも認められていることと考え併せると非常に興味深い。

また、benzodiazepine 受容体が認められるプルキンエ細胞を始めとする小脳皮質は、MJD では病理学的には正常もしくはほぼ正常であることが従来より報告されており受容体結合の明らかな低下を示した今回の結果は、明白な乖離を示した。

我々は、テトラヒドロピオプテリンが MJD 患者の運動失調を改善させる薬理的機序として、小脳の長期抑圧 (long-term depression, LTD)³ 現象に基づいて作用しているのではないかと speculate しているが、今後テトラヒドロピオプテリン投与により低下していた benzodiazepine 受容体結合が改善するかどうかを調べていくことにより更に、作用機序がより明確になっていくことが期待される。

E. 結論

benzodiazepine 受容体結合の低下が小脳のみならず、大脳皮質 (前頭～後頭葉)、線条体、視床にも認められた。これは、形態学的には正常に見えても代謝レベルでは GABA 系代謝異常にとどまらず種々の機能異常を惹起してい

る可能性もあり、テトラヒドロピオプテリン投与により、これらの機能低下が改善されるのかを見極めていくことが大事と思われる。

F. 研究発表

1. 論文発表

Ishibashi M, Sakai T, Matsuishi T, et al: Decreased benzodiazepine receptor binding in Machado-Joseph disease. J. Nucl Med. 1998;39:1518-1520.

引用文献:

1. Sakai T, et al: Sulfamethoxazole-trimethoprim double-blind, placebo-controlled, crossover trial in Machado-Joseph disease: sulfamethoxazole-trimethoprim increases cerebrospinal fluid level of biopterin. J. Neural Transm (Gen. Sect.) 1995;102: 159-172.

2. Sakai T, et al: Tetrahydrobiopterin double-blind, crossover trial in Machado-Joseph disease. J. Neurol. Sci. 1996;136:71-72.

3. Ito M, et al: Climbing fibre induced depression of both mossy fibre responsiveness and glutamate sensitivity of cerebellar Purkinje cells. J. Physiol. 1982;324:113-134.

厚生科学研究費補助金(特定疾患対策研究事業)
分担研究報告書

脊髄小脳変性症における分枝鎖アミノ酸療法の検討

分担研究者 中島 健二 鳥取大学医学部脳神経内科
共同研究者 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

脊髄小脳変性症の志願患者を対象に二重盲検による分枝鎖アミノ酸(BCAA)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、重心動揺検査を4週毎に評価した。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。

A.研究目的

脊髄小脳変性症(SCD)に対する治療法開発の一環として我々は分枝鎖アミノ酸(BCAA)に関し基礎的・臨床的検討を行っており、その有効性を示唆する結果を得てきた。本年度、BCAAの至適投与量を決定する事を目的に、2種類の投与量を設定して用量試験を行った。

B.研究方法

当科外来通院中の志願SCD患者を対象とし、2種類の投与量について二重盲検試験により用量試験を行った。対象は男性5名、女性3名の計8名、平均年齢67.5±9.4歳(SD)、平均罹病期間12.4±8.6年で、病型はOPCA3例、CCA1例、SCA11例、SCA63例であった。なお、BCAAが吸収される際L-dopaと競合することによりパーキンソン症状の増悪を来す可能性が考えられたため、L-dopa投与中である症例は除外した。被検者にはアミノ酸療法の理論的背景、効能の可能性、期間、方法、予想される危険性とその対応について詳細に解説し、参加は本人の自由意志によること、本試験を中断した場合にも治療上の不利益を受けないことを十分説明し、文書で同意を得た。

なお、本試験は鳥取大学医学部倫理委員会の承認を得て行った。BCAA合剤1日6g+乳糖6g(低用量)、BCAA合剤12g(高用量)および対照偽薬として乳糖12g各8週間分三毎食後経口投与し、小脳症状に対する効果を比較検討した。前薬の影響を除外するため各クール終了後に2～4週間の休薬期間を設定した。臨床的評価項目としてICARS、重心動揺検査(開眼・閉眼における総軌跡長、単位面積軌跡長、実効値面積)を4週間ごとに行い、同時に副作用の監視のため尿・血液検査を行った。

C. 研究結果

ICARSの改善度は、各クール開始時を基準値として、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。対象症例が8例と比較的少数であったため各群間で有意差はなかったが、自他覚的に低用量(BCAA合剤6g)で最も臨床症状が改善する傾向を認めた。高用量でも症状の改善はみられたが、自他覚的な症状の改善は必ずしも投与量

に比例しなかった。全例において特記すべき重大な副作用は認められなかった。

D. 考察

本研究では、SCD 患者に対し BCAA を投与しその運動機能改善効果を検討した。本疾患の小脳における病変の主座は Purkinje 細胞の変性、脱落であるが、その主たる入力系である顆粒細胞の伝達物質であるグルタミン酸の代謝を促進することで小脳の情報伝達がより効率よく行われ、ひいては小脳機能の改善に効果を及ぼし得ると期待できる。脳でのアミノ酸の取り込みはヒト、ラットのいずれにおいても BCAA、特にバリンが顕著で、またラットにおける BCAA の酸化能は肝臓や筋肉に比べ脳が 4 倍高いことも知られており、脳は BCAA 利用の重要な場と考えられる。さらに、BCAA が中枢神経系におけるグルタミン酸代謝改善の点で最適な理由として、以下の三点が挙げられる。すなわち、1. 血液脳関門を速やかに通過する、2. BCAA それ自体には神経作用がなく、中枢神経内を安全に輸送される、3. 容易に α -ケトグルタル酸へ変換される。また、ロイシンを例にとると、血液脳関門において血液中からアストロサイトに取り込まれたロイシンは α -ketoisocaproic acid として細胞外液に放出され、神経細胞がこれを取り込み再びロイシンに変換して細胞内のグルタミン酸産生に利用するが、その際同モル数のグルタミン酸を消費することで、細胞外液中のグルタミン酸を緩衝する作用があると考えられている。細胞外液中のグルタミン酸はその神経毒性が注目されており、この観点からも BCAA は SCD に有効であると期待される。しかし、これまでの検討で錐体外路症状を主体とし L-dopa の効果が期待できる症例では、BCAA の効果は認め難かった。

BCAA は large neutral amino acids に含まれるが、これらのアミノ酸は消化管からの吸収や血液脳関門の通過に際し、L-dopa と競合することが知られている。従って L-dopa 投与中の症例で、BCAA 投与は L-dopa の効果を減弱させる為症状の変化をきたすものと考えられ、それらの症例は対象として適切ではないと考えられた。

本試験では、SCD に対する経口 BCAA 合剤投与 (6 g/日、分三) がその症状改善に有効である可能性が示唆された。SCD の機能改善として有用な治療法となる可能性が考えられたが、その効果は必ずしも投与量に依存しなかったため、至適投与量および投与期間に関しても更に検討を加えるべきであると思われた。

E. 結論

神経細胞内のグルタミン酸代謝改善および神経細胞外のグルタミン酸緩衝作用の両方が期待できる治療法として、SCD 患者に BCAA 経口投与を試みた。SCD に対する経口 BCAA 合剤投与 (6 g/日、分三) がその症状改善に有効である可能性が示唆された。BCAA の SCD に対する運動機能改善効果にあわせ、進行抑制効果を検討するため、今後投与量、投与期間を考慮した上で長期経口投与試験を行う必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

Nozomi Mori, Yoshiki Adachi, Takao Takeshima, Yoshihiro Kashiwaya, Akitsugu Okada, Kenji Nakashima, Branched-chain amino acid therapy for spinocerebellar degeneration: A pilot clinical crossover trial. Internal Medicine 1999 38; 401-406
Kazuhiro Nakaso, Michio Kitayama, Tetsuro Ishii, Shiro Bannai, Toru Yanagawa, Koji Kimura, Kenji Nakashima, Eisaku

Ohama, Kazuo Yamada, Effect of kainate-mediated excitotoxicity on the expression of rat counterpart of A170 and MSP23 stress proteins in the brain. *Molecular brain research* 1999 69; 155-163

足立芳樹, 中島健二 遺伝子診断に基づくハンチントン病の疫学調査: 山陰地方における頻度と founder effect *日本臨床* 1999 57; 134-138

Yasuhisa Kono, Yasuo Agawa, Yasuhiro Watanabe, Eisaku Ohama, Eiji Nanba, Kenji Nakashima, Analysis of the CAG repeat number in a patient with Huntington's disease. *Internal Medicine* 1999 38; 407-411

2. 学会発表

第 40 回日本神経学会総会 脊髄小脳変性症患者における随意運動の運動誘発電位への影響

第 40 回日本神経学会総会 鳥取県における脊髄小脳変性症の遺伝子学的検討

第 40 回日本神経学会総会 日本人における spinocerebellar ataxia type 7 (SCA7) 遺伝子の検討

第 66 回日本神経学会中国四国地方会 欧州渡航中に発症した邦人成人急性小脳炎の 1 例

第 80 回日本内科学会中国地方会 失調性構音障害, 四肢, 体幹失調を呈し, 治療により改善した神経梅毒の 1 例

第 17 回日本神経治療学会総会 脊髄小脳変性症におけるアミノ酸療法

G. 知的所有権の取得状況

該当事項なし

厚生科学研究費補助金(特定疾患対策研究事業)
分担研究報告書

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)

分担研究者 佐々木秀直 北海道大学神経病態学講座神経内科

共同研究者: 矢部一郎¹⁾、山下 功¹⁾、武井麻子²⁾、田代邦雄¹⁾
所属: 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

研究要旨: 6人のSCA6患者において1年以上の長期にわたりアセタゾラミドの治療効果を検討した。アセタゾラミドは最初の1週間は250mg/日、以後は500mg/日を経口投与した。治療効果をAtaxia Rating Scale (ARS)と重心動揺計をもとに評価した。その結果、ARSの総評点と各項目の評価点、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と推定された。今後の有効性の確認は二重盲検試験が必要と考えられた。

A. 研究目的

SCA6は α_{1A} 電位依存性Caチャンネルサブユニット遺伝子(CACNA1A)のCAGリピートが軽度異常伸長することにより発症する遺伝性小脳皮質萎縮症である。我々は昨年度、SCA6の初期の臨床像がallelic disorderである反復発作性運動失調症2型(episodic ataxia type2; EA2)の臨床像に重複することを指摘した上で、SCA6患者9名にEA2に有効であるアセタゾラミドを32週間にわたり経口投与し、臨床症状を緩和させる可能性について報告した(運動失調症調査研究分科会平成10年度報告書p12-14)。今回はその長期的薬効について検討することを目的に、その後の薬物効果について検討を行った。

B. 研究方法

1)対象:長期観察できたのは昨年報告した対象9人中の6人である。内訳は男性4人、女性2人、年齢は42~67歳で平均 54.3 ± 9.4 (SD)、発症年齢は35~57歳で平均は 48.2 ± 11.0 、罹病期間は5~12年で平均 6.2 ± 1.3 、疾患遺伝子のCAGリピート数は22~25で平均 23.5 ± 1.1 であった。

2)アセタゾラミド投与:最初の1週間は250mg/日を朝夕2回、副作用がないことを確認した上で以後は500mg/日に増量した。

3)重症度の評価:投与2週間前、直前、投与後1、2、4、8、16、24、32、40、48、56、64週間毎に、Ataxia Rating Scale (ARS)により神経徴候を、重心

動揺計(アニマ社、G5500)により運動失調を定量的に評価した。ARSはgait & posture, kinetics, dysarthria, oculomotor movementの4項目に分かれ、各々34点、52点、8点、6点の配分点数で評価され、総計100点が最も障害度が高い。重心動揺計は両踵をつけ、つま先を30度開扇し直立した状態で60秒間2回測定し、2回目を測定値として採用した。20msec毎の足底圧中心の位置を座標軸に取り込み、開眼及び閉眼時の単位移動時間あたりの移動距離(LNG/TIME)と実効値面積(RMS area)により姿勢動揺を評価した。

4)効果判定:投与2週間前と直前を比較し、両者に有意差のないことを確認した上で、投与開始日と各評価時点での平均値を両側t検定により比較した。

5)副作用:服用1週間後、以後は4~8週間毎に問診、診察及び血液検査を行い評価した。

(倫理面での配慮)

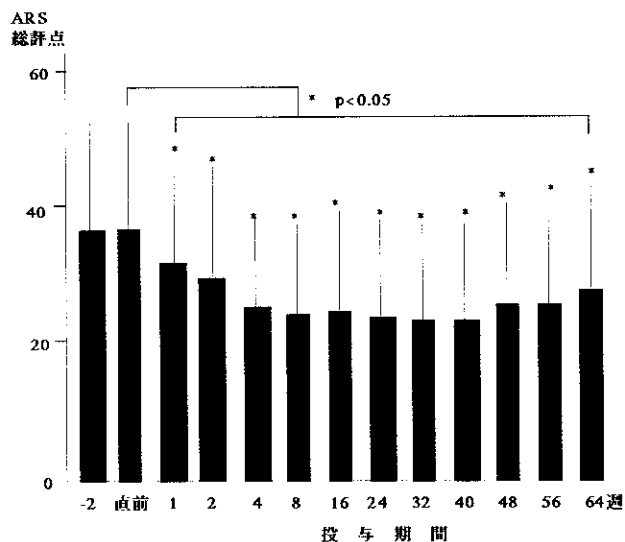
全員に予め口頭と文書で説明を行い、同意を得た上でアセタゾラミド投与を行った。

C. 研究結果

1)ARS: 総評点は投与1週後より減少し($p < 0.05$)、64週まで継続した(図1)。Gait & posture 評点は投与4週後より減少し($p < 0.05$)、48週まで持続するが、56週以降は有意差なし。Kinetics 評点は投与4週より減少し($p < 0.05$)、64週まで持続した。Dysarthria

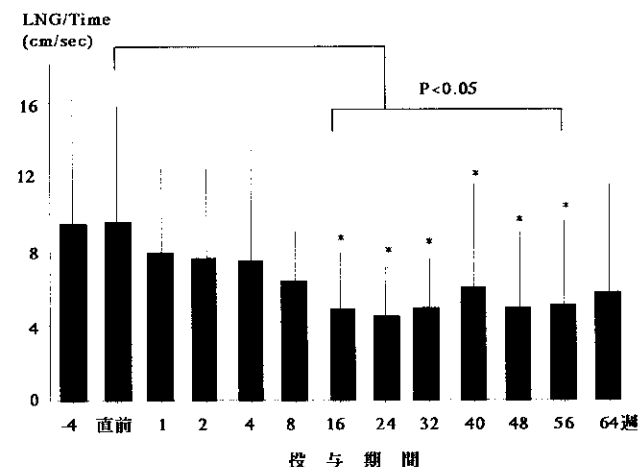
評点は投与 16 週後より有意に減少し($p<0.05$)、64 週まで持続した。Oculomotor movement 評点は投与 2 週後と 4 週後で有意に減少した($p<0.05$)が、8 週以降は有意差なし。

図 1. ARS 総得点(平均値±SD, n=6)



2)重心動揺計: 開眼時移動距離は全経過において有意な変動なし。閉眼時実効値面積と閉眼時移動距離は 16 週より低下($P<0.05$)、64 週では有意差を認めず。開眼時実効値面積は 32 週より減少($P<0.05$)、56 週以降は有意差なし。3)副作用: 2 人に服用 2-4 週間に一過性の上肢先端のしびれ感、全例に治療対象にならない程度の血圧低下、1 人に Ca 性尿管結石を認めた。

図 2. 重心動揺計における閉眼移動距離の推移(平均値±SD, n=6)



D. 考察

今回の少数例での検討結果からはアセタゾラミドは運動失調を軽度改善する可能性はあるが、1 年以上の長期投与では効果は減弱する傾向が示唆された。この結果から推定される一つの仮説として、変性疾患としての進行性経過が薬物効果を隠蔽している可能性がある。また、もう一つの仮説として本来の何らかの機序に基づく薬効が一過性である可能性である。しかしながら、従来 EA、特に EA2 においてはアセタゾラミドの服用が発作性に起こるめまい症状や小脳性運動失調を軽減させることが経験的に知られてはいるが、その作用機序については良くわかっていない。

アセタゾラミドは脱炭酸水素酵素 II 型を主に阻害し、水素イオンと二酸化炭素の増加、炭酸水素イオン、乳酸およびピルビン酸の減少を導くことが知られている。この作用に基づいてイオン環境が変化することにより、カルシウムチャンネルの感受性が変化したり、小脳の細胞内 pH が低下することなどや、前庭系の興奮性を直接抑制することなどが SCA6 の症状を改善させることが推定されるが、チャンネル機能の改善を含め中枢神経症状を軽快させる機序を証明した報告はない。

我々の検討は少数例での経験から推定されたものである。従って、プラセボ効果による可能性も完全には否定し得ない。また、少数例での検討であるため重症度や薬効判定における個人差が結果に誤差を与える可能性や、症例によっては ARS の評価と重心動揺計の計測値に解離がみられるなどの問題点もある。今後は評価基準の見直し、他施設での効果の確認などが必要である。それを踏まえた上で、最終的な効果判定は二重盲検試験の導入が必要であると思われる。

E. 結論

アセタゾラミドは SCA6 の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である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) 矢部一郎、佐々木秀直、山下 功、柳原哲郎、田代邦雄. 繰り返す“めまい”で発症し、15 年経過してなお、“めまい”が主症状の spinocerebellar ataxia type 6 の 1 例. 神経内科 51:75-78, 1999.

2) Matsuura T, Sasaki H, Yabe I, Hamada K, Hamada T, Shitara S, Tashiro K. Mosaicism of unstable CAG repeats

- in the brain of spinocerebellar ataxia type 2 (SCA2). *J Neurol* 246: 835-839, 1999.
- 3) Shiojiri T, Tsunemi T, Matsunaga T, Sasaki H, Yabe I, Tashiro K, Nishizawa N, Takamoto K, Yokota T, Mizusawa H. Vocal cord abductor paralysis in spinocerebellar ataxia type 1. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 67: 695, 1999.
- 4) 矢部一郎、佐々木秀直、山下 功、武井麻子、深澤俊行、濱田 毅、田代邦雄. Spinocerebellar ataxia type 6 (SCA6)におけるアセタゾラミドの治療効果. *臨床神経* 39: 793-799, 1999.
- 5) Pang J, Allotey R, Wadia N, Sasaki H, Bindoff L, Chamberlain S. A common disease haplotype in spinocerebellar ataxia 2 (SCA2) pedigrees of diverse ethnic origin. *Eur J Hum Genet*: 841-845, 1999.
- 6) 佐々木秀直. SCA1 の遺伝子変異と異常遺伝子産物 ataxin-1 の生物学的活性と神経変性機序. *日本臨床* 57:801-804, 1999.
- 7) 佐々木秀直、三瓶 一弘. CAG リピートの異常伸長に伴う脊髄小脳変性症 2 型(SCA2)の臨床的多様性. *日本臨床* 57:818-821, 1999.
- 8) 佐々木秀直、田代邦雄. 日本におけるトリプレットリピート病の疫学調査と頻度統計 -脊髄小脳変性症を中心に-*日本臨床* 57:787-791, 1999.
- 9) 佐々木秀直. *SCA1 Clinical Neuroscience* 17: 390-391, 1999.
- 10) 佐々木秀直. *SCA2 Clinical Neuroscience* 17: 392-393, 1999.
- 11) 佐々木秀直、菊地誠志. *SCA4. Clinical Neuroscience* 17: 394, 1999.
- 12) 佐々木秀直、田代邦雄. Spinocerebellar ataxia type 4 (SCA4). *日本臨床 1999 年別冊「神経症候群 II」*, 280-282, 1999.
- 13) 佐々木秀直、田代邦雄: Spinocerebellar ataxia type 5 (SCA5). *日本臨床 1999 年別冊「神経症候群 II」*, 283-284, 1999.
- 14) 佐々木秀直、田代邦雄: Spinocerebellar ataxia type 7 (SCA7). *日本臨床: 1999 年別冊「神経症候群 II」*, 285-287, 1999.
- 15) 佐々木秀直、田代邦雄. 脊髄小脳変性症. 別冊・医学のあゆみ「神経疾患 state of arts」ver.1、534 -537, 1999.
- 2). Yabe I, Sasaki H, Yamashita I, Takada A, Hamada T, Tashiro K, Suzuki Y, Kida H, Takiyama Y, Nishizawa M., Hokezu Y, Nagamatsu K, Oda T, Ohnishi A, Inoue I, Hata A. Founder effect, ancestral haplotype, and predisposing chromosome of SCA6 in the Japanese. *124th Annual Meeting of the American Neurological Association. Ann Neurol* 46:480, 1999 (abstract 133).

G.知的所有権の取得状況
該当なし。

2.学会発表

- 1) Yamashita I, Sasaki H, Yabe I, Takada A, Tashiro K, Shiraishi K, and Hata A. A distinct form of dominantly inherited late-onset pure cerebellar ataxia associated with maternal anticipation and intermittent axial tremor. *124th Annual Meeting of the American Neurological Association. Ann Neurol* 46: 480, 1999 (abstract 134).

厚生科学研究費補助金(特定疾患対策研究事業)
分担研究報告書

菲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

分担研究者 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部長
共同研究者

柳下三郎 (神奈川県リハセンター病理) 野島照雄(河北総合病院精神科)

長谷川一子(北里大東病院神経内科) 若林孝一(新潟大脳研脳疾患センター)

研究要旨

1999年に岩淵らは、原発性視床変性と菲薄した脳梁を伴い、最終的には痙性四肢麻痺に至る点に特徴をもつ2家系の臨床病理学的所見を重視し、これが複合型遺伝性痙性対麻痺の新たな疾患単位をなす可能性があることを指摘した。以来、わが国だけでも、約20家系の類似する臨床報告が続き、剖検例も5例となった。本稿ではその病理学的特徴を踏まえて、長期にわたるこの疾患の臨床病期分類を試み、疾患単位としての臨床病理学的位置づけを明らかにした。

A 研究目的

脊髄小脳変性症に関する従来の疾患分類で、遺伝性痙性対麻痺 hereditary spastic paraplegia (HSP)として総括されてきた一群は、臨床のみならず、分子遺伝学的にも複数の疾患によって構成されていることが明らかになった。そこで、分子遺伝学的研究はあらたな疾患分類を提示しつつあるが、その臨床病理学的位置づけについてはほとんど分かっていない。筆者らが提唱した菲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も、現在分子遺伝学的研究が進めているが、本稿では今後の研究の基礎を確立するために、その臨床病理学的特徴について明らかにする。

B 研究方法

対象は所定の手続きに加えて、文書同意を得て病理解剖された4家系の5剖検例。

第1家系の両親の詳細と血族結婚の有無は不明だが、同胞4例(男2、女2)が発病し、そのうち剖検できた2例のうち、症例1を岩淵ら(1991)、症例2については長谷川ら(1996)

が報告した。両親の血族結婚下に生まれた第2家系の症例3は岩淵ら(1990)が報告した。野島ら(1985)が報告した血族結婚下に生まれた第3家系の症例4の同胞4人は健康。若林ら(1999)が報告した第4家系の症例5。

症例4を除いて、大脳半球は一側を冷凍保存し、反対側のみ病理解剖用にホルマリン固定した。その後、型通りに切り出し、約5 μ に薄切後、各種の染色を行なった。

C 研究結果

1 病理学的所見

本症はその基礎にまず神経系の発達障害があり、その上で経過とともに一定の部位に変性を生じ、さらにリポフスチンの貯留という退行所見を呈する点に特徴がある。

1) 神経系の発達障害

剖検例の大脳白質は低形成であり、これを反映して脳梁はもともと菲薄している。その他、黒質の神経細胞にはメラニン色素の低形成、大脳皮質や小脳プルキンエ細胞には発達期の migration が示唆される(ectopia)。

2) 多系統の変性

主たる変性は運動一次ニューロン (Betz 細胞-皮質脊髓路) と原発性視床変性 (内側核群に優位) にある。経過が長くなると、これらの病変の程度が増すと同時に、運動二次ニューロン (脊髓前角神経細胞-前根)、脊髓小脳求心系 (Clarke 柱-前・後脊髓小脳路) が変性し、遅れて脊髓後根-脊髓後索 (Goll 索優位)、大脳白質、黒質、小脳歯状核などが経過に応じて順次変性する。

3) リポフスチンの貯留

大脳皮質や視床のみならず、脊髓後根神経節細胞に至るまで広範にセロイド型のリポフスチンが患者の年齢以上に認められる。

4) 脳肉眼所見

脳重量は 740~1,110 g (症例 1 : 1,050 g、症例 2 : 840 g、症例 3 : 740 g、症例 4 : 950 g、症例 5 : 1,110 g) だが、罹病期間と脳重量の減少に相関はない。総じて、罹病期間が長い症例ほど多系統におよぶ変性の度合いは増すが、その程度もまた脳重量の減少にかならずしも相関しない。

2 臨床的特徴

1) 症前状況

生後の運動発達は総じて保たれる。ただし、脳重量が軽い症例の CT スキャンでは頭蓋骨が肥厚して、大脳の容量は減少しており、その度合いが強い症例には精神遅滞を認めた。

2) 第 1 期

純粋型痙性対麻痺としての病像

10 歳台 (平均 14.8 \pm 3.8 歳) に緩徐進行性の痙性歩行で始まり、その前後に成績低下や人格水準の低下が始まることがある。

3) 第 2 期 痴呆を伴う複合型痙性対麻痺

発病後数年から 10 年前後の時期。人格変化を主体とする痴呆が比較的明瞭となり、徐々に杖歩行を要する時期。上肢の巧緻性や発語

は総じて保たれている。

4) 第 3 期 複合型痙性四肢麻痺

発病 10 年から 20 年前後の時期。痴呆に加えて、四肢遠位から緩徐に筋萎縮が始まる。それに遅れて感覚障害を見ることがあるが、精神症状故にその詳細を判定するのはしばしば難しい。次第に介助を要する臥床状態に移行する。

5) 第 4 期 筋萎縮を伴う失外套状態

発病後 20~30 年、周囲に不関の臥床状態に至り、時にけいれんや口周囲の舞踏病様不随意運動をみることがある。

D 考察

従来の HSP の剖検例では皮質脊髓路の変性が胸髄レベル以下で明らかになることが知られていたが、本稿で指摘する HSP は Betz 細胞も含めて変性している上に延髄錐体レベルでも高度な変性をみる点に特徴がある。すなわち、本症の痙性麻痺の基本は四肢麻痺にあり、痙性対麻痺は臨床初期段階の移行症状にすぎないといえる。一次運動ニューロンの変性に遅れて、二次運動ニューロンの変性が加わり、これは罹病期間に相関してその程度が強まる。

運動ニューロン変性に加えて、本症を特徴づけるのが原発性視床変性である。その程度は罹病期間に相関し、比較的初期の人格変化から最終的には失外套状態に至る精神症状に関わるものと思われる。ただし、罹病期間の長い症例では前頭葉優位に白質変性もみることから、この両者が本症の精神症状に関連する病理像とみなされる。ちなみに、脳梁は発達障害に関連してもともと薄いために、発病初期の段階でも MRI で菲薄した脳梁を確認できるが、進行例では前頭葉優位に大脳白質変性も加わることから、脳梁もまた吻側優位にさらに菲薄する点に特徴がある。

このように延髄錐体レベル以下の皮質脊髓路変性と原発性視床変性が本症の中核病変をなし、経過とともにさらに種々の部位に系統変性をみる点に本症の特徴があり、それに呼応する形で臨床経過にも一定の特徴がある。

このような臨床病理学的特徴をもつHSPは既知の分子遺伝学的異常をもつHSPに見出されない。よって、この疾患の遺伝子座を確認することが当面の課題と考えられる。

厚生科学研究費補助金 (特定疾患対策研究事業)
分担研究報告書

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—

分担研究者 湯浅 龍彦

国立精神・神経センター国府台病院神経内科部長

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綴性言語が加わり 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。脊髄小脳路と脊髄前角病変は、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。

研究協力者

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) 中島孝 国立療養所犀潟病院 神経内科

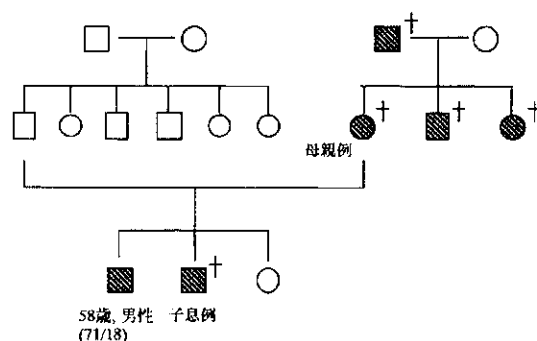
A. 研究目的

Machado-Joseph 病 (MJD) では、MJD1 遺伝子における CAG 繰り返し数の異常な増加と関連して、世代間で発症年齢や臨床像に差異がみられるが、世代間において病理組織像がどのように変化するかについては必ずしも明確でない。この問題について検討するために遺伝子の異常が確認された 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。

B. 研究方法

対象

MJD1 遺伝子の異常が確認された家系 (図 1) の 2 剖検例。



(図 1) 本家系の家系図。存命中の家族の遺伝子解析から MJD であることが確定している。

母親例：35 歳時に歩行が不安定性となった。41 歳時、両眼の水平方向の眼振、断綴性言語、下肢の失調がみとめられ、歩行

は痙性かつ失調性であった。筋力および感覚系には異常なかった。43歳、歩行不能となった。48歳時、頸部に athetotic な不随意運動が出現し、その後、上肢にも失調がみられ、四肢に軽度の固縮が出現した。49歳に嚥下障害が出現し、59歳で死亡（全経過24年）。なお本症例の病理所見はすでに水谷ら(1)によって報告されている。

子息例：20歳頃より歩行が不安定性となり、徐々に悪化した。25歳時、水平方向の注視方向性眼振がみとめられた。呂律も不良で、舌は萎縮性であった。下肢の深部反射は亢進し、クローヌス陽性であったが病的反射は陰性であった。失調は下肢のみでみとめられた。31歳時、構音は断綴性となり、上肢にも失調が出現。下肢は痙性で病的反射も陽性となった。腰に力が入らないため仕事(鉄工所勤務)はできないもののADLは自立していた。35歳頃からは電動車椅子で生活するようになった。37歳、中等度の眼球運動制限が出現し、追視も saccadic となった。顔面および舌のゆっくりとした不随意運動と上肢の athetotic な不随意運動がみとめられた。嚥下困難が出現し、手指、手首および肘が屈曲位をとるようになり、上肢の筋緊張低下と下肢の固縮がみとめられた。四肢の筋萎縮も出現。反射は下顎および四肢で高度に亢進、病的反射は陰性であった。四肢に高度の失調をみとめた。下肢のしびれ感が出現した。39歳時、上下方視はほぼ不能で中等度の側方視制限も出現した。反射亢進はやや軽減。起立・歩行および座位保持が不能となった。上肢にもしびれ感が出現した。、側方視もほぼ不能となり。経管栄養が開始された。上肢は屈曲位、下肢は伸展位で拘縮。肺炎を繰り返して死亡（全経過20年）。

C. 方法

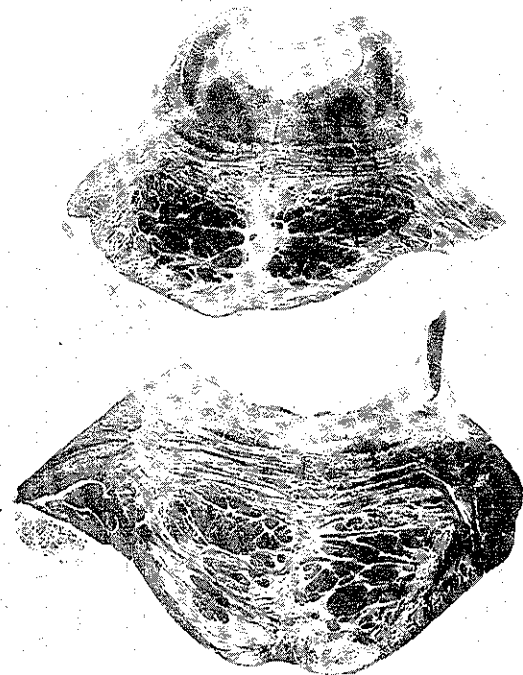
上記の2剖検例の脳をホルマリン固定後、パラフィン包埋切片にHE,KBおよびH o l z e r染色を施して光学顕微鏡で検索し、大脳基底核、小脳および脳間部における病理所見の異同について検討した。

(倫理面の配慮)

母親例は1983年、子息例は1988年にともに当院で死亡、家族の承諾を得て病理解剖が行われた例であり、倫理的にはとくに問題はないと考えられる。

D. 研究結果

1. 淡蒼球内節、視床下核および黒質の病変は母子ともに高度で、明らかな差はみとめられなかった、2. 橋底部の病変は神経細胞脱落、線維性グリオーシスおよび萎縮は母親例では高度であったが子息例では軽度であった(図2)。



(図2) 母親例(上段)では橋底部の変性が高度であるが、子息例(下段)では橋底部の病変は軽度で被蓋部の変性が強いので、被蓋部の萎縮が強調されてみえる。

3. 脳幹被蓋部の変化は子息例に高度で、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被蓋部の高度の萎縮が認められた。4. 小脳病変は母子例ともに軽度であった。また脊髄小脳路と脊髄前角病変は、母子ともに高度であった。5. パラフィン切片を用いた DNA 解析では異常なアリルは検出できなかった。

E. 結論

今回の結果からは、淡蒼球内節、視床下核、黒質、脊髄小脳路および脊髄前角の変化は世代とは無関係に普遍的に存在するのにたいし、脳幹被蓋部病変は世代が下るほど高度になる可能性があると考えられた。これに対して橋底部病変の程度は世代が下ると逆に軽度になる可能性も否定できないと考えられる。

従来 MJD においては世代間で病変分布が変化する可能性に十分に検討されていない。CAG リピート病におけるこのような世代間での病理組織像の差異については、Takahashi ら (2) が DRPLA で、Martin ら (3) が SCA 7 において検討している。Takahashi らの例では、世代が下ると大脳基底各病変が高度になる可能性が、Martin らの例では CAG の伸長数の増加とともに小脳病変が高度になる可能性が疑われる。Onodera ら (4) は MJD 例の MRI 画像を計測した結果、橋底部および橋被害部の萎縮は CAG リピート数と年齢の両者と関係していたという。いずれにせよ、CAG リピート病においては CAG の伸長数の増加は病変分布にも影響を与えていると考えべきで、両者の関係は今後の重要な研究テーマであると考えられる。

References

- (1) Mizutani T, et al. Hereditary multisystemic degeneration with unusual combination of cerebellar, dentato-rubal, and nigrosubthalamic-pallidal degenerations. *Clinical Neuropathology*, 1983;2:147-155
- (2) Takahashi H, et al. Hereditary dentato rubral-pallidolusian atrophy: Clinical and pathologic variants in a family. *Neurology* 1988;38:1065-1070
- (3) Martin JJ, et al. Spinocerebellar ataxia type 7 (SCA7) - correlations between phenotype and genotype in one large Belgian family. *J Neurol Sci* 1999;168:37-46
- (4) Onodera O, et al. Progressive atrophy of cerebellum and brainstem as a function of age and the size of the expanded CAG repeat in the MJD1 gene in Machado-Joseph disease. *Ann Neurol* 1998;43:288-296

厚生科学研究費補助金(特定疾患対策研究事業)
分担研究報告書

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

分担研究者 湯浅 龍彦

国立精神・神経センター国府台病院神経内科部長

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、乳癌に随伴する 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。

研究協力者：

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) 国立岡崎生理学研究所

A. 目的

悪性腫瘍の中には、腫瘍細胞の直接浸潤や転移によらずに、神経症状を呈するものがある。血管障害、感染、代謝性疾患、栄養障害、放射線、薬剤の関与、悪性腫瘍による remote effect が除外された状態で神経症状を呈し、悪性腫瘍を治療することによって、神経症状の軽快を認められる。これらは、多彩な症状を呈し、それらによっていくつかに分類されるが、その中に、傍腫瘍性に小脳変症 (paraneoplastic cerebellar degeneration; PCD) を呈する 1 群がある。

ここに提示する症例は、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ので、ここに報告する。

B. 症例

症例：M.C. 38 歳女性 (NCNPK19-9911-8)

主訴：歩行時のふらつき

既往歴：特記すべきことなし

家族歴：特記すべきことなし

現病歴：平成 9 年 9 月 (36 歳) に嘔気、動悸、頭痛、手指振戦等の不定愁訴で発症。更年期障害として治療されていたが、次第に、歩行時のふらつきを自覚するようになり、同年 11 月、手指の企図振戦、次いで歩行障害構音障害が増悪し、近医で頭部

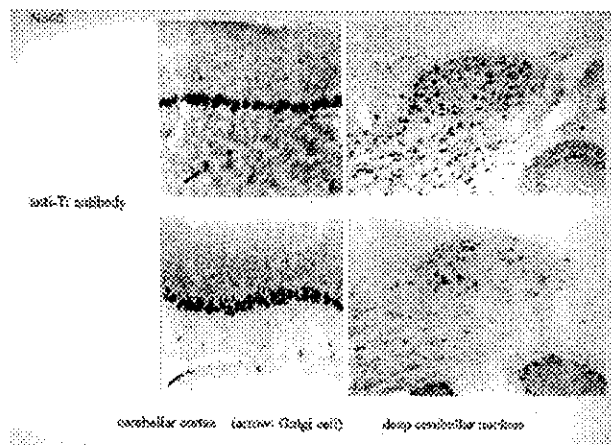
MRI を施行されるも目立った異常は認められず、経過観察とされていた。平成 10 年 12 月 3 日、当科を紹介され、精査のため入院となった。

一般身体的所見：身長 150cm、体重 49.7kg、
血圧 110/70mmHg、脈拍 74/分、
頸部リンパ節腫大(-)、肝脾腫(-)。

神経学的所見：意識は清明であり、知能も正常であった。脳神経系では、眼球運動に異常なく、眼振はなかった。Opsoclonus も認められなかった。瞳孔に左右差はなく、眼底にて乳頭浮腫を認めなかった。言語は、爆発的で断続性であった。四肢筋力は正常であったが、筋トーンの低下を認めた。協調運動では、adiadochokinesis、FNT は両側で陰性、HKT は両側とも軽度陽性であり、Romberg は陰性であった。片足立ちでは、両側とも不安定であり、5 秒間持続できなかった。歩行はふらつきを呈していた。表在覚、深部覚とも正常であった。深部腱反射においても異常はなく、病的反射として、Babinski は両側で陽性、Chaddock は両側とも陰性であった。

検査所見：血算、生化学、凝固系に異常を認めなかった。髄液は、無色透明、細胞数 1/3(Mono)、蛋白 28mg/dl、糖 70mg/dl、Cl 121mEq/l であった。遺伝性脊髄小脳変性症 DNA 診断では、SCA1、SCA2、SCA6、SCA7、MJD、DRPLA は陰性であった。腫瘍マーカーでは、CA19-9 が 45U/ml と軽度上昇を示した以外、CEA、SCC、CA125、乳癌に特異的なマーカーである、NCC-ST439 も CA15-3 も BCA225 も陰性であった。免疫学的検索では、抗核抗体が 1024 倍(抗細胞質 speckled) と上昇していた。抗神経抗体検索では、抗 Hu 抗体、抗 Yo 抗体、抗代謝調節型グルタミン酸受容体抗体(mGluR1~8)、抗 GABA-B 受容体抗体とも陰性であった。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、また、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。



図：左：cerebellar cortex
(arrow ; Golgi cell)
右：deep cerebellar nucleus
上：本例の染色、
下：抗 Tr 抗体陽性例の染色

臨床経過：入院後、左乳房にしこりを認め、平成 10 年 12 月、左乳癌と診断され、以後 6 回の化学療法(CMF：エンドキサン、メソトレキセート、5-FU)を施行され、平成 11 年 5 月 12 日、左乳房切除術を施行された。(scirrhous Ca. : stageIV t2m1n3)
術後経過：術後 3 ヶ月で、片足立ちが可能となり、歩行もふらつきが消えて、スムーズになった。tandem gait も可能となった。

C. 考察

悪性腫瘍に随伴する小脳変性症は、paraneoplastic cerebellar degeneration(PCD) と呼ばれ、一般的には、急性ないし亜急性の経過をとることが多い¹⁾。本例は発症より 1 年の経過で極めて緩徐に進行しており、特異である。PCD は、婦人科癌、乳癌、肺癌、Hodgkin 病に合併することがよく知られている²⁾が、本例では乳癌が発見され、その治療によって、臨床症状の改善をみていることから、乳癌に伴った PCD である

ことは疑いない。

PCDの症例において、しばしば血清中に、抗Hu抗体、抗Yo抗体、抗mGluR1~8、抗GABA B-R抗体などが発見されるが、本例では陰性であった。Opsoclonus-myoclonus syndromeで認められる抗Ri抗体や、stiff-person syndromeで認められる抗amphiphysin抗体³⁾、抗GAD抗体、また、LEMS-PCDにおいて発見されている小脳P/Q-VGCC^{4) 5)}に対する自己抗体は未検である。今後、検索が必要と思われる。

本例の血清中に認められた抗神経抗体は、免疫組織染色において、今までHodgkin病に伴うPCDでのみ報告されている抗Tr抗体に類似の染色分布を示した。すなわち、マウス小脳Purkinje細胞体および樹状突起、顆粒細胞層の細胞質のみを染色する特徴がある⁶⁾。しかし、現在、抗Tr抗体の分子量は同定されておらず、なんらかの蛋白質であろうと予想されているのみである⁷⁾。また、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⁸⁾。

したがって、本例に認められた抗神経抗体は、小脳に対しcytotoxic⁹⁾には働いておらず、小脳の基質的变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。よって、現段階ではこの抗体は、細胞内のなんらかのリセプターかチャンネルの働きを阻害する形で、それらに可逆的に付着していたと推測される。

今後は、術前後の血清を用いた免疫組織染色における染色性の比較や、immunoblotを用いた分子量の同定などを行ない、今回の抗体の正体を解明していきたい。

D. 結論

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、乳癌に伴うPCDの一例を報告した。

これは、SCDの鑑別上重要な一例と考えた。

E. 参考文献

- 1)肺癌による傍腫瘍性神経症候群の発症機序；田中恵子、田中正美：臨床医,25:1564-1567、1999
- 2)Paraneoplastic Cerebellar Degeneration : Clinical-Immunological Correlations ; Neil E. Anderson, MB, ChB, Marc K. Rosenblum, MD, Jerome B. Posner, MD : Annals of Neurology Vol24, No4. October 1988 ; 559-567
- 3)Anti-amphiphysin I antibodies in patients with paraneoplastic neurological disorders associated with small cell lung carcinoma ; A. Saiz, J. Dalmau, M. Husta Butler, Q. Chen, J. Y. Delattre, P. De Camilli, F. Graus : J Neuro Neurosurg Psychiatry 1999 ; 66 : 214-217
- 4)Paraneoplastic cerebellar degeneration. III. Cerebellar degeneration, cancer, and the Lambert-Eaton myasthenic syndrome ; P. D. Clouston, MB, BS, FRACP, C. B. Saper, MD, PhD, T. Arbizu, MD, I. Johnston, BSc, B. Lang, PhD, J. Newsom-Davis, MD, FRCP, J. B. Posner, MD
- 5)Lambert-Eaton 筋無力症候群を合併する傍腫瘍性小脳変性症の発症機序：剖検小脳のP/Q型カルシウムチャンネルは減少し、自己抗体が結合している可能性がある：福田卓、本村政勝、中尾洋子；Neuroimmunology Vol. 8, No. 1 2000 : 88-89
- 6)Absence of antibodies to non-NMDA glutamate-receptor subunits in paraneoplastic cerebellar degeneration ; A. Degenhardt, BS, R. M. Duvoisin, PhD, J. Frennier, MS, M. R. Rosenfeld, MD, PhD, J. B. Posner, MD, J. Dalmau, MD, PhD : NEUROLOGY 50 May 1998 ; 1392-1397
- 7)Immunological characterization of a neuronal antibody(anti-Tr) associated with paraneoplastic cerebellar degeneration and hodgkin's disease : Journal of Neuroimmunology 74(1997) : 55-61
- 8)Paraneoplastic cerebellar degeneration. II. Clinical and immunological findings in 21 patients with Hodgkin's disease ; J. Hammack, MD, H. Kotanides, MS, M. K. Rosenblum, MD, J. B. Posner, MD NEUROLOGY 42 October 1992 ; 1938-1943
- 9)傍腫瘍性神経症候群：犬塚 貴；臨床検査 vol.41, No. 11 : 1348-1352

厚生科学研究費補助金(特定疾患対策研究事業)
分担研究報告書

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

分担研究者 山田 光則 新潟大学脳研究所 助教授

共同研究者 豊島靖子、林 森太郎、高橋 均 新潟大学脳研究所病理学分野

研究要旨 歯状核赤核・淡蒼球ルイ体萎縮症、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、広範囲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。

A. 研究目的

脊髄小脳変性症の病理所見は従来から神経細胞の脱落を主な指標として検討されてきたが、臨床症状と病理組織学的変化は必ずしも対応せず、責任病巣に関する種々の問題点が未解明となっている。今回、歯状核赤核・淡蒼球ルイ体萎縮症(DRPLA)、Huntington病、Machado-Joseph病の病態をより明確にする目的から、各疾患共通の発症要因であるポリグルタミンを指標として各疾患脳の病理を再検討した。

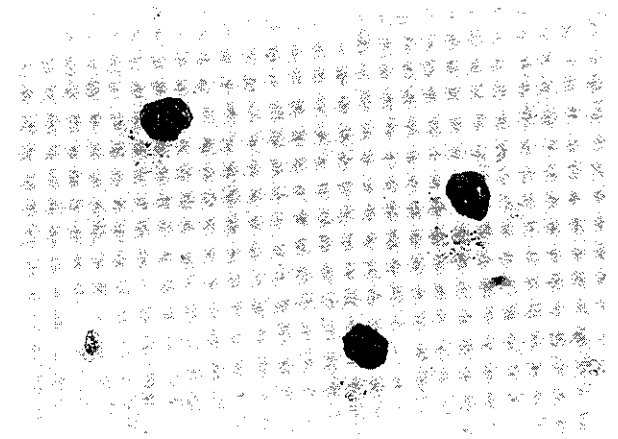
B. 研究方法

DRPLA 4例〔若年型2例(18歳男性Q₆₆、29歳女性Q₆₇)、成人型2例(76歳女性Q₅₅、79歳女性Q₅₅)〕、Huntington病1例(66歳男性Q₄₆)、Machado-Joseph病1例(32歳女性Q₈₃)を検索対象とした。対照には正常脳および非CAGリピート病(脳梗塞、脳出血、パーキンソン病、ALS、アルツハイマー病)の計10例を用いた。中枢および末梢神経系のパラフィン切片を用い、ギ酸による前処理(室温、5分)ののち、抗ポリグルタミンモノクローナル抗体(1C2、Chemicon社、16,000倍希釈)で免疫染色した。

本研究はすべて、死体解剖保存法に基づき遺族の承諾を得た病理解剖例を対象とした。

C. 研究結果

対象としたCAGリピート病全例に共通して、神経細胞の核内封入体が強陽性となった。さらに神経細胞の核が瀰漫性に陽性となることが明らかとなり、これは封入体を有しない多数の神経細胞にも認められた(図)。



図：DRPLA成人型例の小脳歯状核。神経細胞核が瀰漫性にポリグルタミン陽性。

DRPLA 4例では、従来から指摘された歯状核赤核系と淡蒼球ルイ体系に細胞変性を認めたが、これらの病変部位をはるかに越える広範な領域に神経細胞核の瀰漫性陽性像が観察された。半数以上の神経細胞核が陽性になる部位として、成人型では、歯状核、赤核、淡蒼球、ルイ体、視床内側核、外側膝状体、黒質、動眼神経核、橋核、脳幹網様体、下オリーブ核、前庭神経核などが入り、若年型ではさら

に、大脳皮質、線条体、上丘などが加わることが判明した。小脳皮質、脊髓前角、末梢神経系は少数であった。神経細胞核におけるこうした瀰漫性病変に加え、細顆粒状の陽性構造物が比較的多数の神経細胞体に認められた。また、小脳歯状核にはほぼ限局して神経細胞の胞体内に糸玉様の陽性構造物も認められた。この他、白質のグリア細胞（多くはアストロサイト）の核に瀰漫性陽性像が散見された。このグリア核の変化は、白質の瀰漫性変性を伴う成人型の大脳白質でより多く観察された。

対象としたHuntington病症例では、軽度の神経細胞脱落が前頭葉を主とする大脳皮質と線条体に認められるのみであった。しかしながら、抗ポリグルタミン抗体による神経細胞核の瀰漫性陽性像はこれら変性部位のみならず、淡蒼球、ルイ体、視床、橋核、脳幹網様体、歯状核、脊髓前角など広範に観察された。変性・非変性部位共に陽性核の割合は20%以下とほぼ均一であった。

Machado-Joseph病では核内封入体の形成率が高く、核の瀰漫性陽性像のみを示す神経細胞は、DRPLAやHuntington病のように多数は観察されなかった。核内封入体の形成あるいは核の瀰漫性陽性像は従来指摘された変性部位に加え、大脳皮質、線条体、視床、脊髓後根神経節、自律神経系にも散見された。

対照例に陽性所見は得られず、今回用いた免疫染色条件では、1C2の本来の認識抗原である転写因子TBP (TATA-binding protein) を標識しないと考えられた。

D. 考察

今回の観察結果は、CAGリピート病では伸長ポリグルタミンが核内封入体の形成に関与しているのみならず、神経細胞の核内に広く集積している可能性を示唆

している。特にDRPLAやHuntington病では、核内封入体の形成よりはるかに高頻度に観察された。ポリグルタミンの核内集積は神経細胞核の機能不全を引き起こしている可能性があり、これが細胞死に関連するのか、あるいは細胞死に至らずとも慢性的な細胞機能の障害に関連するのか、細胞変性機序を解明する上で今後注目したい。

ポリグルタミンの核内集積は、DRPLAでは従来から指摘されている変性部位をはるかに越える領域で生じていた。特に大脳皮質の病変は本症で示される痴呆に密接に関連している可能性があり、若年型でより広範・顕著となる傾向は、精神発達遅滞やてんかんの関連から今後注目したい。また、DRPLA剖検脳でこれまで指摘されながらも全く未解明であった”小造り脳”の原因にも、広範囲におよぶポリグルタミンの核内集積が関与している可能性がある。DRPLAでは神経細胞の非脱落部位にもポリグルタミンの核内集積が多数観察されたことから、DRPLAにおける選択的神経細胞変性には、ポリグルタミンの集積に加え、複数の因子が関与している可能性が高いと推測される。

Huntington病では、今回の1例の脳で示されたポリグルタミン核内集積の分布は、これまでの多数例にわたる剖検観察から総合された本症の変性部位にかなり良く一致している。この結果は、Huntington病の潜在的な細胞脱落部位がポリグルタミンの免疫染色でかなりの確に描出可能であることを示している。さらに、DRPLAと異なりHuntington病ではポリグルタミンの異常集積が選択的神経細胞脱落と密接に関連している可能性を示唆している。

Machado-Joseph病では、ポリグルタミンの核内集積像は比較的少なく、むしろ核内封入体形成の所見が優位であった。観察した3疾患におけるポリグルタミンの核内集積と封入体形成の頻度の差異は、

個々の原因蛋白の違いに起因している可能性がある。今回の観察では、Machado-Joseph病でこれまで変性が指摘されていない大脳皮質や自律神経系にも神経細胞核の異常が認められた。近年、種々の機能・画像検査から、これらの部位における機能異常の可能性が指摘され始めており、ポリグルタミンの核内異常集積はその病態究明の一方向を示している可能性がある。

E. 結論

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、神経細胞の核内封入体が陽性になったことに加え、一見正常な神経細胞の核内にもポリグルタミンが集積している可能性が示唆された。後者はDRPLAやHuntington病では、核内封入体の形成頻度よりはるかに多数の神経細胞で観察された。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も重要な所見と考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

Schilling, G. et al. Nuclear accumulation of truncated atrophin-1 fragments in a transgenic mouse model of DRPLA. *Neuron*, 24, 275-286 (1999)

Yamada, M. et al. Ubiquitinated filamentous inclusions in cerebellar dentate nucleus neurons in dentatorubral-pallidolusian atrophy contain expanded polyglutamine stretches. *Acta Neuropathologica*, (in press)

厚生科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）
分担研究報告書

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

分担研究者 川上秀史 広島大学医学部内科学第三

共同研究者 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

研究要旨 遺伝性脊髄小脳変性症 558 人の遺伝子検索の結果、遺伝性脊髄小脳変性症の 34%において、原因遺伝子が不明であり、既知の遺伝子異常に関しては DRPLA 8%、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、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。

A. 研究目的

脊髄小脳変性症のうち、優性遺伝を示すものに関しては、多くの場合トリプレットリピートの異常伸長が明らかになってきている。遺伝子診断をもちいることにより、各病型の確定診断を行い、地域における分布の違いを明らかにする。

B. 研究方法

CAG リピートの伸長が知られている、歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症(DRPLA)、Machado-Joseph 病(MJD)、Spinocerebellar Ataxia Type 1 (SCA1)、Spinocerebellar Ataxia Type 2(SCA2)、Spinocerebellar Ataxia Type 6(SCA6)について、遺伝子診断を行い、その頻度を検討した。

遺伝子診断に関しては、インフォームドコンセントを行い、本人または親権者の承諾を得て行った。

C. 研究結果

約 1000 名の脊髄小脳変性症患者の遺伝子診断により、各疾患の頻度を検討した。その結果、遺伝子型が明らかになったもの、および家族歴があり遺伝性の脊髄小脳変性症は、総数 588 人であった。内訳は、DRPLA 8%、MJD 30%、SCA1 3%、

SCA2 2%、SCA6 23%であり、家族歴を有するもののうち 34%においては、原因遺伝子が不明であった。

各地域別では、関東（総数 120 人）、関西（183 人）、中国（89 人）、九州（106 人）では、各々 MJD は 39%、26%、9%、46%、SCA6 は 20%、28%、41%、13%、DRPLA は 13%、10%、16%、4%、SCA1 は 3%、5%、1%、2%、SCA2 は 2%、3%、1%、2%であった。

D. 考察

全国の脊髄小脳変性症の遺伝子頻度を検討すると、MJD が最も多く、次いで SCA6 が多い結果になった。一部、北海道、東北、北陸、中部地域の検体数が少なく地域別の比較を行えなかったこと、MJD を対象にした研究を最初に行ったことより MJD の頻度がやや多いという偏りがあるものの、遺伝子頻度のおおよその傾向は反映しているものと考えられた。

E. 結論

遺伝性脊髄小脳変性症の 34%において、原因遺伝子が不明であり、既知の遺伝子異常に関しては明らかな地域差が存在した。今後、新たな原因