
厚生労働省 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12年度 研究報告書

ANNUAL REPORT OF THE RESEARCH COMMITTEE OF
ATAXIC DISEASE,

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

平成13年3月

班 長 辻 省 次

目 次

I. 総括研究報告	班長 辻 省次	3
II. 分担研究報告		9
III. 分担別報告		
1. 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（第2報）	川上秀史, 丸山博文, 織田雅也, 和泉唯信, 森野豊之, 中村重信 広島大学医学部内科学第三	19
2. 山陰地方における脊髄小脳変性症の遺伝疫学的検討	中島健二, 森 昌忠, 足立芳樹, 楠見公義 鳥取大学医学部脳神経内科	21
3. 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 —第2報—	中川正法 ¹⁾ , 平田圭子 ¹⁾ , 池田賢一 ²⁾ , 大窪隆一 ³⁾ , 末原雅人 ⁴⁾ , 伊佐敷 靖 ⁵⁾ , 有村公良 ¹⁾ , 納 光弘 ¹⁾ ¹⁾ 鹿児島大学医学部第三内科 ²⁾ 鹿児島市医師会病院神経内科 ³⁾ 藤元早鈴病院神経内科 ⁴⁾ 国立療養所沖縄病院神経内科 ⁵⁾ 鹿児島大学医学部付属難治性ウイルス疾患研究センター	24
4. 既知のTriplet repeat病が否定された常染色体優性遺伝性脊髄小脳変性症の臨床像の解析	神田武政, 青木和子, 川田明広, 須田南美, 平井俊策 東京都立神経病院神経内科	27
5. Machado-Joseph病における有痛性筋攣縮の研究	服部孝道, 新井公人, 桑原 聡, 金井数明, Sung J-Y 千葉大学医学部神経内科	30
6. 脊髄小脳変性症における臨床機能評価に関する研究	中島 孝 ¹⁾²⁾³⁾ , 林 恒美 ¹⁾²⁾ , 大竹弘哲 ¹⁾⁵⁾ , 白崎弘恵 ¹⁾ , 石田千穂 ⁶⁾ , 亀井啓史 ¹⁾ , 小出隆司 ¹⁾ , 福原信義 ¹⁾ ¹⁾ 国立療養所犀潟病院神経内科 ²⁾ 国立療養所犀潟病院臨床研究所 ³⁾ 国立療養所犀潟病院放射線科 ⁴⁾ 水原郷病院神経内科 ⁵⁾ 新潟大学脳研究所神経内科 ⁶⁾ 金沢大学医学部神経内科	33

7. 脊髄小脳変性症における嚥下障害と反応時間の関係……………	35
加知輝彦 ¹⁾ , 長屋政博 ²⁾ , 鷲見幸彦 ¹⁾ , 山田孝子 ¹⁾	
¹⁾ 国立療養所中部病院神経内科	
²⁾ 国立療養所中部病院リハビリテーション科	
8. Machado-Joseph病 (MJD) のMRI T2強調画像で 内包後脚の外側にみとめられる線状の高信号域について……………	38
湯浅龍彦 ¹⁾ , 山田滋雄 ¹⁾ , 西宮 仁 ¹⁾ , 中島 孝 ²⁾ , 横地房子 ³⁾	
¹⁾ 国立精神・神経センター国府台病院神経内科	
²⁾ 国立療養所犀潟病院神経内科	
³⁾ 東京都立神経病院神経内科	
9. 心理課題の学習効果と小脳MRI面積の相関： 視覚オドボール課題施行中の反応時間変動の解析による検討……………	40
黒岩義之 ¹⁾ , 神谷敏明 ¹⁾ , 李 梅 ¹⁾ , 尾本 周 ²⁾ , 高橋竜哉 ³⁾ , 鈴木ゆめ ¹⁾ , 兄矢野 繁 ¹⁾ , 王 麗紅 ⁴⁾ , 王 津生 ¹⁾	
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⁾ 横浜市立港湾病院神経内科	
⁴⁾ 国立岡崎共同生理学研究所	
10. 脊髄小脳変性症における分岐鎖アミノ酸療法の検討……………	42
中島健二, 森 昌忠, 栗原彩子, 森 望美, 足立芳樹, 竹島多賀夫 鳥取大学医学部脳神経内科	
11. 脊髄小脳変性症に対する治療戦略の展望。 I. Machado-Joseph病に対するテトラヒドロピオプテリン治療の経験から……………	45
酒井徹雄 国立療養所筑後病院神経内科	
12. 脊髄小脳変性症における経頭蓋磁気刺激の治療効果の検討……………	47
津田丈秀, 志賀裕正, 清水 洋, 丹治宏明, 糸山泰人 東北大学大学院医学系研究科神経科学講座神経内科学分野	
13. 多系統萎縮症における神経細胞内封入体 (NCI) ……………	49
長谷川一子 ³⁾ , 横山照夫 ¹⁾²⁾ , 楠 淳一 ²⁾ , 柳下三郎 ⁴⁾	
¹⁾ 国立療養所箱根病院神経内科	
²⁾ 北里大学医学部神経内科	
³⁾ 国立相模原病院神経内科	
⁴⁾ 神奈川県総合リハビリテーションセンター病理	

14. Spinocerebellar ataxia type 1 (SCA1) の本邦剖検例の再検討…………… 52
 ～本邦第1例(内ヶ崎, 1961)を含む～
 岩淵 潔¹⁾, 池田輝明²⁾, 今野秀彦³⁾, 加藤丈夫⁴⁾, 池田研二⁵⁾, 土谷邦秋⁶⁾,
 濱田 毅⁷⁾, 橋詰良夫⁸⁾, 柳下三郎⁹⁾
¹⁾神奈川県総合リハビリテーションセンター神経科
²⁾市立小樽第二病院精神科
³⁾広南病院神経内科
⁴⁾山形大学医学部神経内科
⁵⁾都精神研神経病理
⁶⁾都立松沢病院検査部
⁷⁾北祐会神経内科病院
⁸⁾愛知医科大学加齢医科学研究所
⁹⁾神奈川県総合リハビリテーションセンター病理
15. ポリグルタミン病における神経細胞核内封入体への
 PML nuclear bodyとcoiled bodyの関与…………… 55
 山田光則, 高橋 均
 新潟大学脳研究所病理学分野
16. 歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症(DRPLA)におけるatrophin-1遺伝子CAGリピートの体細胞
 モザイク; レーザーマイクロダイセクション法による単一細胞レベルでの検討…………… 58
 祖父江 元¹⁾, 渡邊英孝¹⁾, 田中章景¹⁾, 吉原 剛¹⁾, 安藤嘉朗¹⁾, 道勇 学¹⁾,
 陸 重雄²⁾
¹⁾名古屋大学大学院医学研究科神経内科
²⁾社会保険中京病院神経内科
17. 低アルブミン血症を伴う早発型脊髄小脳変性症(EOAHA)の分子遺伝学的解析…………… 61
 小野寺 理¹⁾, 伊達英俊¹⁾, 横関明男¹⁾, 田中 一²⁾, 小池亮子³⁾, 湯浅龍彦⁴⁾,
 植川和利⁵⁾, 福原信義⁶⁾, 弘井 正⁷⁾, 岩淵 潔⁸⁾, 関島良樹⁹⁾, 池田修一⁹⁾,
 辻 省次¹⁾
¹⁾新潟大学脳研究所神経内科
²⁾信楽園病院神経内科
³⁾水原郷病院神経内科
⁴⁾国立精神・神経センター国府台病院神経内科
⁵⁾国立療養所熊本南病院
⁶⁾国立療養所犀潟病院神経内科
⁷⁾細木病院
⁸⁾神奈川県総合リハビリテーションセンター神経科
⁹⁾信州大学医学部第三内科
18. 第16番染色体長腕に連鎖する
 常染色体優性遺伝型皮質性小脳萎縮症遺伝子座内の異常伸長CAGリピートの探索…………… 63
 水澤英洋, 富満弘之, 李 明順, 高島 実, 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)

19. Spinocerebellar ataxia type14 (SCA14) の遺伝子座と臨床所見.....	66
佐々木秀直, 山下 功, 矢部一郎, 田中 一, 辻 省次, 高田明生, 白石一也, 田代邦雄 ¹ 北海道大学大学院医学研究科神経内科 ² 信楽園病院神経内科 ³ 新潟大学脳研究所神経内科 ⁴ 札幌市立病院病理科 ⁵ 白石脳神経外科	
20. TATA結合蛋白のポリグルタミン伸長による新しい遺伝性脊髄小脳変性症 (SCA17)	68
金澤一郎, 中村浩一郎, 市川弥生子, 後藤 順, 鄭 善容, 内原俊記, 安野みどり, 長嶋和郎, 長嶋淑子, 池田修一 ¹ 東京大学医学部神経内科 ² CREST戦略的基礎研究推進事業 ³ 東京都神経科学総合研究所神経病理学研究部門 ⁴ 東京都立松沢病院神経内科 ⁵ 北海道大学医学部病理学教室 ⁶ 手稲溪仁会病院神経内科 ⁷ 信州大学医学部第三内科	
21. 伸長グルタミン鎖によるアポトーシス誘導: カスパーゼ8と10との関与.....	71
山田正夫, 宮下俊之, 禹 麻美, 大塚裕子, 於保祐子 国立小児病院小児医療研究センター先天異常研究部	
22. ポリグルタミンが引き起こす神経細胞死の分子解析.....	74
垣塚 彰 財大阪バイオサイエンス研究所第4研究部	
23. Ataxin-3の機能ドメインと新たな分子種について.....	77
西澤正豊 ^{1,2} , 迫江公巳 ² , 永木洋后 ² , 天池美帆 ² , 滝山嘉久 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	
24. SCA 8 CTG expansion:evidence for a common haplotype and highly mutable region on both ataxia and non-ataxia chromosomes.....	80
Laura P.W.Ranum Genetics Cell Biology & Development, University of Minnesota	
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表.....	81
V. 班構成員名簿.....	93

目 次

I. 総括研究報告	班長 辻 省次	3
II. 分担研究報告		9
III. 分担別報告		
1. 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（第2報）		19
川上秀史，丸山博文，織田雅也，和泉唯信，森野豊之，中村重信 広島大学医学部内科学第三		
2. 山陰地方における脊髄小脳変性症の遺伝疫学的検討		21
中島健二，森 昌忠，足立芳樹，楠見公義 鳥取大学医学部脳神経内科		
3. 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 —第2報—		24
中川正法 ¹⁾ ，平田圭子 ¹⁾ ，池田賢一 ²⁾ ，大窪隆一 ³⁾ ，末原雅人 ⁴⁾ ，伊佐敷 靖 ⁵⁾ ， 有村公良 ¹⁾ ，納 光弘 ¹⁾ ¹⁾ 鹿児島大学医学部第三内科 ²⁾ 鹿児島市医師会病院神経内科 ³⁾ 藤元早鈴病院神経内科 ⁴⁾ 国立療養所沖縄病院神経内科 ⁵⁾ 鹿児島大学医学部付属難治性ウイルス疾患研究センター		
4. 既知のTriplet repeat病が否定された常染色体優性遺伝性脊髄小脳変性症の臨床像の解析		27
神田武政，青木和子，川田明広，須田南美，平井俊策 東京都立神経病院神経内科		
5. Machado-Joseph病における有痛性筋攣縮の研究		30
服部孝道，新井公人，桑原 聡，金井数明，Sung J-Y 千葉大学医学部神経内科		
6. 脊髄小脳変性症における臨床機能評価に関する研究		33
中島 孝 ¹⁾²⁾³⁾ ，林 恒美 ¹⁾²⁾ ，大竹弘哲 ¹⁾³⁾ ，白崎弘恵 ¹⁾ ，石田千穂 ⁶⁾ ，亀井啓史 ¹⁾ ， 小出隆司 ¹⁾ ，福原信義 ¹⁾ ¹⁾ 国立療養所犀潟病院神経内科 ²⁾ 国立療養所犀潟病院臨床研究所 ³⁾ 国立療養所犀潟病院放射線科 ⁴⁾ 水原郷病院神経内科 ⁵⁾ 新潟大学脳研究所神経内科 ⁶⁾ 金沢大学医学部神経内科		

7. 脊髄小脳変性症における嚙下障害と反応時間の関係	35
加知輝彦 ¹⁾ , 長屋政博 ²⁾ , 鷲見幸彦 ¹⁾ , 山田孝子 ¹⁾	
¹⁾ 国立療養所中部病院神経内科	
²⁾ 国立療養所中部病院リハビリテーション科	
8. Machado-Joseph病 (MJD) のMRI T2強調画像で 内包後脚の外側にみとめられる線状の高信号域について	38
湯浅龍彦 ¹⁾ , 山田滋雄 ¹⁾ , 西宮 仁 ¹⁾ , 中島 孝 ²⁾ , 横地房子 ³⁾	
¹⁾ 国立精神・神経センター国府台病院神経内科	
²⁾ 国立療養所犀潟病院神経内科	
³⁾ 東京都立神経病院神経内科	
9. 心理課題の学習効果と小脳MRI面積の相関： 視覚オドボール課題施行中の反応時間変動の解析による検討	40
黒岩義之 ¹⁾ , 神谷敏明 ¹⁾ , 李 梅 ¹⁾ , 尾本 周 ²⁾ , 高橋竜哉 ³⁾ , 鈴木ゆめ ¹⁾ , 児矢野 繁 ¹⁾ , 王 麗紅 ⁴⁾ , 王 津生 ¹⁾	
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⁾ 横浜市立港湾病院神経内科	
⁴⁾ 国立岡崎共同生理学研究所	
10. 脊髄小脳変性症における分岐鎖アミノ酸療法の検討	42
中島健二, 森 昌忠, 栗原彩子, 森 望美, 足立芳樹, 竹島多賀夫	
鳥取大学医学部脳神経内科	
11. 脊髄小脳変性症に対する治療戦略の展望。 I. Machado-Joseph病に対するテトラヒドロピオプテリン治療の経験から	45
酒井徹雄	
国立療養所筑後病院神経内科	
12. 脊髄小脳変性症における経頭蓋磁気刺激の治療効果の検討	47
津田丈秀, 志賀裕正, 清水 洋, 丹治宏明, 糸山泰人	
東北大学大学院医学系研究科神経科学講座神経内科学分野	
13. 多系統萎縮症における神経細胞内封入体 (NCI)	49
長谷川一子 ³⁾ , 横山照夫 ¹⁾²⁾ , 楠 淳一 ²⁾ , 柳下三郎 ⁴⁾	
¹⁾ 国立療養所箱根病院神経内科	
²⁾ 北里大学医学部神経内科	
³⁾ 国立相模原病院神経内科	
⁴⁾ 神奈川県総合リハビリテーションセンター病理	

14. Spinocerebellar ataxia type 1 (SCA 1) の本邦剖検例の再検討…………… 52
 ～本邦第1例(内ヶ崎, 1961)を含む～
 岩淵 潔¹⁾, 池田輝明²⁾, 今野秀彦³⁾, 加藤丈夫⁴⁾, 池田研二⁵⁾, 土谷邦秋⁶⁾,
 濱田 毅⁷⁾, 橋詰良夫⁸⁾, 柳下三郎⁹⁾
¹⁾神奈川県総合リハビリテーションセンター神経科
²⁾市立小樽第二病院精神科
³⁾広南病院神経内科
⁴⁾山形大学医学部神経内科
⁵⁾都精神研神経病理
⁶⁾都立松沢病院検査部
⁷⁾北祐会神経内科病院
⁸⁾愛知医科大学加齢医科学研究所
⁹⁾神奈川県総合リハビリテーションセンター病理
15. ポリグルタミン病における神経細胞核内封入体への
 PML nuclear bodyとcoiled bodyの関与…………… 55
 山田光則, 高橋 均
 新潟大学脳研究所病理学分野
16. 歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症(DRPLA)におけるatrophin-1遺伝子CAGリピートの体細胞
 モザイク;レーザーマイクロダイセクション法による単一細胞レベルでの検討…………… 58
 祖父江 元¹⁾, 渡邊英孝¹⁾, 田中章景¹⁾, 吉原 剛¹⁾, 安藤嘉朗¹⁾, 道勇 学¹⁾,
 陸 重雄²⁾
¹⁾名古屋大学大学院医学研究科神経内科
²⁾社会保険中京病院神経内科
17. 低アルブミン血症を伴う早発型脊髄小脳変性症(EOAHA)の分子遺伝学的解析…………… 61
 小野寺 理¹⁾, 伊達英俊¹⁾, 横関明男¹⁾, 田中 一²⁾, 小池亮子³⁾, 湯浅龍彦⁴⁾,
 植川和利⁵⁾, 福原信義⁶⁾, 弘井 正⁷⁾, 岩淵 潔⁸⁾, 関島良樹⁹⁾, 池田修一⁹⁾,
 辻 省次¹⁾
¹⁾新潟大学脳研究所神経内科
²⁾信楽園病院神経内科
³⁾水原郷病院神経内科
⁴⁾国立精神・神経センター国府台病院神経内科
⁵⁾国立療養所熊本南病院
⁶⁾国立療養所犀潟病院神経内科
⁷⁾細木病院
⁸⁾神奈川県総合リハビリテーションセンター神経科
⁹⁾信州大学医学部第三内科
18. 第16番染色体長腕に連鎖する
 常染色体優性遺伝型皮質性小脳萎縮症遺伝子座内の異常伸長CAGリピートの探索…………… 63
 水澤英洋, 富満弘之, 李 明順, 高島 実, 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)

19. Spinocerebellar ataxia type14 (SCA14) の遺伝子座と臨床所見	66
佐々木秀直, 山下 功, 矢部一郎, 田中 一, 辻 省次, 高田明生, 白石一也, 田代邦雄	
¹ 北海道大学大学院医学研究科神経内科	
² 信楽園病院神経内科	
³ 新潟大学脳研究所神経内科	
⁴ 札幌市立病院病理科	
⁵ 白石脳神経外科	
20. TATA結合蛋白のポリグルタミン伸長による新しい遺伝性脊髄小脳変性症 (SCA17)	68
金澤一郎, 中村浩一郎, 市川弥生子, 後藤 順, 鄭 善容, 内原俊記, 安野みどり, 長嶋和郎, 長嶋淑子, 池田修一	
¹ 東京大学医学部神経内科	
² CREST戦略的基礎研究推進事業	
³ 東京都神経科学総合研究所神経病理学研究部門	
⁴ 東京都立松沢病院神経内科	
⁵ 北海道大学医学部病理学教室	
⁶ 手稲溪仁会病院神経内科	
⁷ 信州大学医学部第三内科	
21. 伸長グルタミン鎖によるアポトーシス誘導: カスパーゼ8と10との関与	71
山田正夫, 宮下俊之, 禹 麻美, 大塚裕子, 於保祐子 国立小児病院小児医療研究センター先天異常研究部	
22. ポリグルタミンが引き起こす神経細胞死の分子解析	74
垣塚 彰 財大阪バイオサイエンス研究所第4研究部	
23. Ataxin-3 の機能ドメインと新たな分子種について	77
西澤正豊 ¹⁾²⁾ , 迫江公巳 ²⁾ , 永木洋后 ²⁾ , 天池美帆 ²⁾ , 滝山嘉久 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	
24. SCA8 CTG expansion:evidence for a common haplotype and highly mutable region on both ataxia and non-ataxia chromosomes	80
Laura P.W.Ranum Genetics Cell Biology & Development, University of Minnesota	
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表	81
V. 班構成員名簿	93

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. 脊髄小脳変性症の臨床、自然歴に関する研究、2. 脊髄小脳変性症の治療に関する研究、3. 脊髄小脳変性症の病理学的研究、4. 脊髄小脳変性症の分子遺伝学的研究、5. 脊髄小脳変性症の分子病態機序に関する研究、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などについて検討を加えた。脊髄小脳変性症の自然歴について全国規模の疫学調査の実施方法についての検討を行った。治療面からは、分枝鎖アミノ酸 (BCAA)、経頭蓋磁気刺激、有痛性筋攣縮などに対して検討を加えた。病理学的な観点からは、多系統萎縮症における神経細胞内封入体、ポリグルタミン病の病理学的検討、

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インフォームドコンセントに基づき、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

脊髄小脳変性症の臨床、自然歴に関する研究

常染色体優性遺伝性脊髄小脳変性症については、Machado-Joseph 病、SCA6 が相対的に多いことが示された。常染色体優性遺伝性脊髄小脳変性症の中で既知の遺伝子異常を有していない家系が、地域によっては 39-50%と遺伝子未解明のものが比較的多く存在することが示された。このような既知の CAG リピート病が否定された常染色体油性遺伝性脊髄小脳変性症の臨床像については、小脳症状を終始前景とし比較的予後良好な群が多く認められたが、一部には、多系統の神経症候を合併する群が存在した。

Machado-Joseph 病において経験される有痛性筋攣縮について Na チャネルの conductance の異常増加が示唆された。脊髄小脳変性症の嚥下障害については、videofluorography を用いた検討がなされ、舌骨上筋群の嚥下時における反応時間の測定が、嚥下機能の補助的評価手段として有用であることが示された。SPECT を用いた検討では、発症年齢と橋 rCBF、橋 Vd の間に相関を認め、診断上有用であると考えられた。Machado-Joseph 病の MRI T2 強調画像で内包後脚の外側部に認められる線状の高信号域

は、pallidotomy の後に出現する二次変性の部位と一致し、レンズ束の変性を反映しているものと考えられ、MJD の画像診断や、病態の解析に有用であると考えられた。学習記憶の一指標として視覚オドボール課題を用いて解析を行ったところ、練習セッション、第1テスト・セッション、第2テストセッションの中で、第1テスト・セッションにおいてのみ、反応時間の標準偏差と変動係数が小脳 MRI 容積比と有意な相関を示した。第1テスト・セッションでは小脳が運動学習に関与していることに一致する結果を得た。

我が国の脊髄小脳変性症の自然歴は、今後本疾患群の治療法が開発され、臨床治験を行っていく際に必須のものとなると考えられる。そこで、本研究班において幹事会を中心にして、どのような調査方法が適切であるかを検討した。その結果、平成13年度より、特定疾患の臨床個人調査票が電算化されることを考慮し、International Cooperative Ataxia Rating Scale (ICARS) を採用し、すべての病型について ICARS による調査を行うことにした。その結果、きわめて大規模の疫学的調査が行われることになる。ICARS を臨床調査個人票に盛り込むことに関しては、その記入が煩雑であること、検者間の評価のばらつきがどの程度であるかなど、標準化に向けて今後検討していく必要がある。

脊髄小脳変性症の治療に関する検討

治療面では、分子アミノ酸の4週間投与について、randomized controlled trial が行われ、分子アミノ酸投与により有意に ICARS のスコアの改善が認められた。今後長期投与による検討が必要である。Machado-Joseph 病に対して、テ

トラヒドロピオプテリンの治療効果のメカニズムについて、小脳の長期抑圧の発現に関連して、guanylate cyclase, NO synthase に対してそれぞれ cGMP, NO 産生が増強される可能性について検討を加え、phosphodiesterase 阻害剤によるオープン試験についての検討を開始した。経頭蓋磁気刺激による治療効果について検討を加え、遺伝性皮質小脳萎縮症において体幹失調を中心とする改善と、小脳及び脳幹における有意な血流増加を認めた。

脊髄小脳変性症の病理学的検討

病理学的な観点からは、多系統萎縮症についてこれまであまり注目されていなかった神経細胞内封入体 (NCI) について詳細な検討を加え、NCI は主として橋に存在すること、病気が進行すると見いだしがたくなること、抗 α -synuclein 抗体で陽性に染色されることを見いだした。SCA1 についての病理学的検索では、皮質脊髄路では大径線維が見あたらず多くの軸索が単純萎縮を示すことを明らかにした。このような軸索の単純萎縮は MJD でも見いだされており、ポリグルタミン病に共通する所見である可能性がある。ポリグルタミン病に共通して認められる神経細胞核内封入体について、PML nuclear body と coiled body の少なくとも2種類の nuclear body が関与していることが示された。PML nuclear body は転写、ユビキチン化、アポトーシスへの関与が指摘されている核内構造であり、ポリグルタミン病の病態機序への関与の可能性が考えられた。

DRPLA における体細胞モザイクをレーザーマイクロダイセクション法により検討を行い、小脳顆粒細胞や小脳プルキンエ細胞、大脳皮質神経細胞では体細胞モザイクの程度が小さく、

グリア細胞では顕著な体細胞モザイクが観察されることを見いだした。小脳顆粒細胞は、神経細胞の中でも際だって CAG リピートが小さく、体細胞モザイクも著しく軽度であることが示された。

脊髄小脳変性症の分子遺伝学的研究

常染色体劣性遺伝性脊髄小脳変性症の中では、従来から本邦では Friedreich 失調症類似の臨床症状を示す例の存在が知られていた。その中で低アルブミン血症を伴うものが early-onset ataxia with hypoalbuminemia (EOAHA) として報告されていた。連鎖解析により、EOAHA の遺伝子座が、最近になり、類似の臨床型を示す ataxia-ocular motor apraxia で報告された遺伝子座 (9p13) に一致することを明らかにし、これらの疾患が同一の病因遺伝子の異常に基づく allelic disease である可能性が示された。

常染色体優性遺伝性脊髄小脳変性症については、第 16 染色体に連鎖する脊髄小脳変性症について詳細な連鎖解析が行われ、強い連鎖不平衡を示すマーカーが同定され、病因遺伝子の同定に向けての解析が進んでいる。頸部のミオクローヌス様振戦、小脳失調などを特徴とする常染色体優性遺伝性脊髄小脳変性症の新たな遺伝子座が第 19 染色体長腕 (19q13.4-qter) に存在することが発見された (SCA14 として登録された)。痴呆、小脳症状、錐体外路症状 (パーキンソニズム、ジストニア、舞踏運動) などを示す、常染色体優性遺伝性疾患が、TATA-binding protein 遺伝子の CAG リピートの異常伸長によることが発見され、SCA17 として登録された。

脊髄小脳変性症の分子病態機序に関する研究

伸長ポリグルタミン鎖を培養細胞で過剰発

現させた際に、カスパー 8, 10 が活性化され、伸長ポリグルタミン鎖による細胞死にカスパー 8, 10 が関与する可能性が示された。PC12 細胞を用いて、Machado-Joseph 病の遺伝子産物をポリグルタミン鎖の C 末側で切断し、凝集体形成を抑制する活性の高い PC12 細胞株を単離することに成功した。今後、このプロセッシングに関わる酵素の同定を目指す。

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。脊髄小脳変性症の自然歴については、平成 13 年度からの特定疾患の臨床個人調査票に ICARS を盛り込むことにより、全国規模の疫学調査を開始することを決定した。

分子遺伝学の面からは、新たな常染色体優性遺伝性脊髄小脳変性症として、SCA14、SCA17 が発見された。特に SCA17 については、病因遺伝子の同定に成功した。また、常染色体劣性遺伝性脊髄小脳変性症の中で、Friedreich 失調症に類似の臨床症状を呈し、眼球運動失行、低アルブミン血漿を特徴とする疾患が新たな疾患単位として見いだされ、その遺伝子が 9p13 に存在することが発見された。

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、細胞死の誘導機構、ポリグルタミン鎖を含むタンパクのプロセッシング機構などにおいて進展が認められた。

Ⅱ 分担研究報告

当施設で遺伝子解析を行った脊髄小脳変性症の疫学的検討(第2報)

川上秀史
広島大学医学部内科学第三

脊髄小脳変性症 1211 名の遺伝子解析を行い、病型別に比較した。平均発症年齢は SCA1・SCA2・MJD・DRPLA は 30 歳台半ばであるのに対して SCA6 は 50 歳であった。Kaplan-Meier 法を用いた非発症率曲線の解析では、MJD と DRPLA の間に有意差は認めなかったが、SCA6 の曲線は右にシフトしていた (Logrank test, $\chi^2=61$, $p<10^{-4}$)。SCA6 と MSA-C の比較では MSA-C の方が右にシフトする傾向にあったが、有意ではなかった (Logrank test, $\chi^2=3.3$, $p=0.069$)。病型分布は地域差が存在し、病型により症状進行や予後が異なることが予想される。今後は遺伝子解析を組み入れた全国的な病型分布を明らかにし、病型別の進行速度・予後をも調査検討し、その結果に基づいた医療・福祉・介護体制の整備が必要と思われる。

山陰地方における脊髄小脳変性症の遺伝疫学的検討

中島 健二
森昌忠、足立芳樹、楠見公義
鳥取大学医学部脳神経内科

地域悉皆調査に基づき鳥取県における脊髄小脳変性症の遺伝型別頻度を明らかにした。さらに SCA6 の創始者効果を検討した。鳥取県の SCD 有病率は 17.8/10 万人であった。家族歴を有する SCD 家族(20 家系, 28 例)の 50%に既知遺伝子の異常を認めた。SCA6 が 25%と最多で SCA1 15%, SCA3 5%, DRPLA 5%を呈した。家族歴のない SCD の 11%に SCA6 患者を認め遺伝性、弧発性の両方で SCA6 の検討が重要であると思われた。SCA6 有病率は 2.40/10 万人であった。SCA6 創始者効果の検討では 17 家系中 6 家系が同一ハプロタイプ ("199-148-246"; D19S221-D19S1150-D19S226) を有し、全て CAG22 リピート多型を呈した。山陰地方における CAG22 リピート多型を有する SCA6 症例では、共通の祖先を持つ可能性が示唆された。

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 —第2報—

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:当科にて遺伝子診断を行った210家系例について、SCA の遺伝子検査を行い、SCA6 の臨床経過を検討した。

結果:MJD 7家系7例, SCA6 13家系17例, DRPLA 5家系6例をみとめ、既知の異常を示さない例は185家系であった。SCA 6(男:女=9:8)の平均発症年齢52歳, 平均罹病期間12年であった。この1年間で2例(81歳と84歳)が肺炎にて死亡し、1例が80歳で入院生活となっていた。3例とも SCD の症状悪化によるものではなく、合併症による悪化であった。網膜変性と痴呆をしめす MJD の1例と運動失調を示しミトコンドリア DNA14510A>G (Val-Ala)を認めたレーベル病の1例を報告した。

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。

既知の Triplet repeat 病が否定された常染色体優性遺伝性脊髄小脳変性症の臨床像の解析

神田武政 青木和子
川田明広 須田南美 平井俊策
東京都立神経病院神経内科

当院の遺伝子診断にて既知の triplet repeat 病(SCA1 ~ 3, SCA6 ~ 8, SCA12, DRPLA)が否定された常染色体優性遺伝性脊髄小脳変性症(AD-SCD)症例の臨床的特徴を検討した。この未分類の AD-SCD 症例は、15 家系 19 症例(全 AD-SCA136 例の 14%)存在し、このうち 13 家系 17 症例(約 90%)は、平均発症年齢が 46 歳で、小脳症状を終始前景とする予後の良い症例群であった。残る 2 家系 2 例は、小脳系以外の神経系統の障害がより目立った。発症年齢の早発化現象は、8 家系で認められた。画像上、全例に小脳虫部上部を中心とした小脳萎縮を認め、経過の長い 3 例のみに軽度の脳幹萎縮を認めた。これらの症例が同じ遺伝子の異常によるものか、異なる遺伝子の異常による類似した表現型かについての検討が、今後の研究課題である。

Machado-Joseph 病における有痛性筋攣縮の研究

服部孝道

新井公人、桑原聡、金井数明、Sung J-Y
千葉大学医学部神経内科

Machado-Joseph 病 (MJD) の有痛性筋攣縮につき問診および神経生理学的検討を行った。対象は MJD 患者 10 名、男性 3 名、女性 7 名 (平均年齢 56.9 ± 6.0 才)。ICARS は 45 ± 18 点、CAG リポートは 66 ± 3。患者 10 名中 9 名が、月 2 回以上起こる下腿あるいは手指の筋攣縮を訴え、日常生活動作や睡眠の障害因子になっていた。また神経生理学的検討では Strength-duration time constant において、正常対照に比べ Na channel conductance の増加を示唆する右へのシフトを認め、下位運動ニューロン軸索の興奮性の増大が筋攣縮の病態機序として示唆された。これまで MJD における有痛性筋攣縮の報告はないが、臨床上見逃されてきた可能性があり、むしろ主要症状の一つと考えてよいと思われる。

脊髄小脳変性症における臨床機能評価に関する研究

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や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有意差検定する方法が必要である。今回、Machado - Joseph (MJD) 病において、123I-IMP SPECT による rCBF と臨床的機能スケールの ICARS との比較をおこない、MJD の臨床評価として SPECT が利用できるかどうか検討した。統計的手法として、ROI 解析と標準脳に正規化する Statistical Parametric Mapping 法を用いた。MJD 群において、123I-IMP SPECT では橋上部から中脳の被蓋部での rCBF の低下を有意に認めた。rCBF は ICARS と相関せず、SPECT の機能評価としての利用は限定されたと考えられたが、この所見は画像上の特徴として診断に有用であり発症年齢との相関が明らかであった。

脊髄小脳変性症における嚥下障害と反応時間の関係

加知 輝彦

国立療養所中部病院神経内科

長屋政博¹⁾ 鷺見幸彦²⁾ 山田孝子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

videofluorography を用いて SCD 患者 15 名における嚥下障害を定性的に評価し、同時に舌骨上筋群における嚥下時の反応時間を測定し、VF 所見との関連を調べた。SCD 患者の舌骨上筋群での反応時間は、292.2 ± 111.5ms であり、健常者では、256.7 ± 72.9ms であったが、統計学的には有意な差はみられなかった。脊髄小脳変性症の臨床病型と反応時間との関係では、有意な関連はなかった。罹病期間との関係では、反応時間は、年齢と正の相関がみられ、罹病期間が長いと反応時間も延長した ($r=0.307$, $P<0.05$)。誤嚥との関係では、誤嚥のない患者の反応時間は、230.5 ± 45.1ms であり、誤嚥がある患者では 378.6 ± 123ms で、有意に延長していた ($P<0.05$)。舌骨上筋群の嚥下時における反応時間の測定は、嚥下機能の補助的評価手段として有用である可能性が示された。

Machado-Joseph 病(MJD)の MRIT2 強調画像で内包後脚の外側部にみとめられる線状の高信号域について

湯浅龍彦

国立精神神経センター国府台病院神経内科

目的: 脊髄小脳変性症の新しい画像診断方法を開発する目的で、MRI 画像の検討を行った。

対象: 遺伝子検査で診断が確定した MJD 16 例 (発症後 1 ~ 20 年)、DRPLA 10 例 (1 ~ 56 年) および pallidotomy を施行した Parkinson 病の 2 例。

結果: MJD 16 例中 15 例において内包後脚の外側に線状の高信号域を認めた。同部は pallidotomy 後に二次変性が発現する部位と一致していた。DRPLA ではこのような変化は認められなかった。

考察: Machado-Joseph 病(MJD)では視床下核、淡蒼球内節およびレンズ束に高度の変性が認められる。DRPLA では視床下核と淡蒼球外節に病変がみとめられるが、レンズ束の変性は MJD よりも軽度である。今回 MJD 例でみとめられた変化はレンズ束の変性を反映しており、MJD の画像診断や病態の解析に有用であると考えられる。

心理課題の学習効果と小脳 MRI 面積の相関：
視覚オドボール課題施行中の反応時間変動の解析による
検討

黒岩義之
横浜市立大学 医学部神経内科

神谷俊明¹⁾、李梅¹⁾、尾本周²⁾
高橋竜哉³⁾、鈴木ゆめ¹⁾、児矢野繁¹⁾
王麗紅¹⁾、王津生¹⁾

- 1) 横浜市立大学 医学部神経内科
- 1) 横浜市立大学 医学部眼科
- 3) 横浜市立港湾病院神経内科
- 4) 国立岡崎共同生理学研究所

健康人の脳 MRI 容積と WAIS-R には正の相関があり、また一方、小脳は健康人における学習記憶に関連することが知られている。対象は 26 例の右利き健康成人。課題は視覚オドボール課題で、3 種類の異なる図形がそれぞれ 20% (標的)、20% (非標的)、60% (非標的) の呈示頻度でモニター上に現れる。被検者は練習セッション[5 個の標的図形を含む刺激]、第 1 テスト・セッション[12 個の標的図形を含む刺激]、第 2 テスト・セッション[12 個の標的図形を含む刺激]の順序で課題を遂行した。第 1、第 2 テスト・セッションにおける反応時間(それぞれ RT1, RT2)について平均値、標準偏差、変動係数を測定した。一方、4 個の脳 MRI 容積比を求めた。小脳の Atrial>sagittal スライスと RT1 の標準偏差の間と小脳の sagittal スライスと RT1 の変動係数の間でのみ有意な相関が得られた。第 1 テスト・セッションは小脳が関与する運動学習が進行しているステージであるため、このような相関がえられたものと推定された。

脊髄小脳変性症における分岐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

森昌忠、栗原彩子、森望美
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分岐鎖アミノ酸(BCAA)用量試験を行った。BCAA 配合処方(合剤)1日 1.5g+乳糖 7.5g,合剤 3.0g+乳糖 6.0g,合剤 6.0g+乳糖 3.0g および対照偽薬として乳酸 9.0g を各4週間経口投与し、International Cooperative Ataxia Rating Scale を前後に評価した。終了者 13 名の ICARS の改善度は、各クール開始時を基準値として、対照群 1.42 ± 2.78 点 (Wilcoxon 検定; $p>0.05$)、合剤 1.5g 群 3.96 ± 2.98 点 ($p<0.01$)、合剤 3.0g 群 4.31 ± 4.57 点($p<0.01$)、合剤 6.0g 群 2.92 ± 3.35 点($p<0.05$)であった。対照偽薬群以外の合剤投与各群では、投薬前値と比べて有意な改善を認め各群間の比較でも中用量群で有意な改善を認めた。今後長期投与試験が必要である。

脊髄小脳変性症に対する治療戦略の展望.

I. Machado-Joseph 病に対するテトラヒドロピオプテリン治療の経験から.

酒井徹雄
国立療養所筑後病院 神経内科

我々は、平成 8 年度本班会議での発表以来、一貫して Machado-Joseph 病に対してテトラヒドロピオプテリンが有効である旨の発表をしてきた。この治療経験から小脳の長期抑圧 cerebellar long-term depression が作用メカニズムとして重要であり、この理論に基づけばさらに、いろいろな治療薬開発が示唆される。

脊髄小脳変性症における経頭蓋磁気刺激の治療効果の検討

津田 丈秀
東北大学大学院医学系研究科
神経科学講座神経内科学分野

パーキンソン病やうつ病での経頭蓋磁気刺激療法の有効性は最近報告されている。しかし、脊髄小脳変性症での治療効果はいまだ不明であるため、今回経頭蓋磁気刺激療法前後の臨床症状変化と脳血流及び脳糖代謝変化を併せて病型別に検討した。対象は遺伝性皮質小脳萎縮症6例、遺伝性オリブ橋小脳萎縮症7例及び孤発性オリブ橋小脳萎縮症6例。各例に単発刺激30回/dayを3週間施行した。治療前後の血流変化はSPECTパトラックプロット法により、脳糖代謝変化は18F-FDG PETにより定量した。また、臨床症状変化は“つぎ足歩行”を中心に評価した。治療後、遺伝性皮質小脳萎縮症において体幹失調中心の症状改善を認め、小脳脳幹の有意な血流増加と糖代謝亢進を認めた。しかし、遺伝性及び孤発性オリブ橋小脳萎縮症では症状や血流の有意な改善を認めなかった。この結果は、遺伝性皮質小脳萎縮症での経頭蓋磁気刺激療法の有効性を示唆する。

多系統萎縮症における神経細胞内封入体(NCI)

長谷川一子
国立相模原病院神経内科
横山照夫¹⁾、楠 淳一²⁾、柳下三郎³⁾

¹⁾ 国立療養所箱根病院神経内科

²⁾ 北里大学神経内科

³⁾ 神奈川県総合リハビリテーションセンター病理

多系統萎縮症(MSA)の神経病理学的診断の指標としては下オリブ核・橋・小脳系(OPCA)、黒質-線条体系(SND)、および自律神経諸核の神経細胞脱落とグリオーシスと同部位に認められるグリア細胞封入体(GCI)の出現が挙げられる。一部の症例では神経細胞内封入体(NCI)がみられることが知られているが、臨床像との対比などに関する検討はない。今回、自験 31 剖検例を基に、NCI出現と臨床像との対比、および免疫染色、電験的検討を行った。NCIの出現はほとんど橋に限られ、極一部の症例で海馬で少数認められた。また、OPCA病変が高度となるに従って、NCIは見いだせなくなる傾向にあった。免疫染色ではNCIはGCI同様、抗 α -シヌクレイン抗体でよく染色されたが、他の抗体での染色性は不安定であった。電験的にはNCIは線維成分と顆粒様構造物が混在して観察られ、軸索変性を示唆する所見と考えられた。

Spinocerebellar ataxia type 1 (SCA1)の本邦剖検例の再検討 ---本邦第1例(内ヶ崎、1961)を含む---

岩淵 潔¹⁾、池田輝明²⁾、今野秀彦³⁾、
加藤丈夫⁴⁾、池田研二⁵⁾、土谷邦秋⁶⁾、
濱田 毅⁷⁾、橋詰良夫⁸⁾、柳下三郎⁹⁾

¹⁾ 神奈川県総合リハビリテーションセンター神経科

²⁾ 市立小樽第二病院精神科、³⁾ 広南病院神経内科

⁴⁾ 山形大学医学部神経内科、⁵⁾ 都精神研神経病理

⁶⁾ 都立松沢病院検査部、⁷⁾ 北祐会神経内科病院

⁸⁾ 愛知医科大学加齢医学研究所

⁹⁾ 神奈川県総合リハビリテーションセンター病理

SCA1の剖検例の大半は本邦と米国に集中しているが、いずれもその数は少ない。今回、本邦のSCA1の8家系19剖検例(9例でCAGリピート数が確認)について、その所在と保存状況を確認した。病理所見はほぼ均一であったが、確認できた5例で中心前回のベツツ巨細胞が欠落しており、これと皮質脊髄路の病理についてさらに研究する必要があることを指摘した。

ポリグルタミン病における神経細胞核内封入体への PML nuclear body と coiled body の関与

山田 光則 高橋 均
新潟大学脳研究所 病理学分野

ポリグルタミン病における神経細胞核内封入体と nuclear body との関連を、歯状核赤核・淡蒼球ルイ体萎縮症 (DRPLA) ならびに Machado-Joseph 病脳で免疫組織化学的に検討した。この結果、核内封入体には PML nuclear body と coiled body の少なくとも2種類の nuclear body が関与していることが示された。PML nuclear body は正常の核内分布を大きく変化させ、核内封入体周囲にリング状構造を形成していた。Coiled body はその分布、形態に変化は認められなかったが、核内封入体は coiled body に隣接して存在していた。DRPLA トランスジェニックマウスでは PML nuclear body の変化は認められなかったが、核内封入体と coiled body との隣接はヒト脳と同様に確認された。

歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症(DRPLA)における atrophin-1 遺伝子 CAG リピートの体細胞モザイク; レーザーマイクロダイセクション法による単一細胞レベルでの検討

祖父江元
名古屋大学大学院神経内科
渡邊英孝¹⁾、田中章景¹⁾、吉原剛¹⁾、
安藤嘉朗¹⁾、陸重雄²⁾、道勇学¹⁾

- 1) 名古屋大学大学院神経内科
- 2) 社会保険中京病院神経内科

歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症 (DRPLA) における atrophin-1 遺伝子内の CAG リピートの体細胞モザイク現象について、レーザーマイクロダイセクション法を用いることにより、細胞系統種ごとに CAG リピート数およびリピート幅を決定し、解析を行なった。その結果、ニューロン系細胞である小脳顆粒細胞や小脳プルキンエ細胞、大脳皮質神経細胞に比べて、グリア細胞では CAG リピート数、幅ともに大きく、即ち、より不安定であることが判明した。さらに、小脳顆粒細胞は他の中枢神経細胞に比べ、CAG リピート数、リピート幅ともに小さくなる。即ち、より安定であることを明らかにした。レーザーマイクロダイセクション法はリピート不安定化現象を解析していくうえで有用な方法であった。今後は、歯状核、赤核などの病変部位の神経細胞についても同様の検討を行なう必要がある。

低アルブミン血症を伴う早発型脊髄小脳変性症 (EOAHA) の分子遺伝学的解析

小野寺 理
新潟大学脳研究所 神経内科

低アルブミン血症を伴う早発型脊髄失調変性 (以下 EOAHA) は、低アルブミン血症とフリードライヒ失調症 (以下 FRDA) 類似の神経症状を示す常染色体劣性遺伝形式をとる単一の疾患と考えられる。本年 France の Koenig らのグループが劣性遺伝形式をとる失調症 ataxia-oculomotor apraxia (AOA) の 9p13 への有意な連鎖を報告した。解析された家系中に EOAHA と考えられる本邦の家系が含まれていた。我々は EOAHA の疾患遺伝子を明らかとする目的で、9p13 への連鎖につき我々の集積した家系において解析を行った。その結果 9p13 領域への連鎖を強く指示する結果を得た。さらに 6 家系に founder haplotype を認めた。現在 9p13 領域のゲノム情報に基づいて、病因遺伝子同定に向けてのアプローチを行っている。

第 16 番染色体長腕に連鎖する常染色体優性遺伝型皮質性小脳萎縮症遺伝子座内の異常伸長 CAG リピートの検索

水澤英洋
富満弘之、李 明順、高島 実、石川欽也
東京医科歯科大学大学院脳神経機能病態学

遺伝性脊髄小脳変性症の原因遺伝子が次々に同定され、その多くは異常伸長した CAG リピートが原因と考えられている。昨年我々は、優性遺伝型皮質性小脳萎縮症の本邦 6 家系が連鎖解析の結果、第 16 番染色体長腕に連鎖することを報告した。この原因遺伝子を同定する目的で、候補領域内の CAG リピートについて検索した。対象は上記 6 家系 56 名 (発症者 28 名) と正常コントロール 33 名。方法は候補領域内の BAC クロンを (CAG)₁₅ オリゴヌクレオチドプローブを用いてサザンハイブリダイゼーションを行い CAG リピートを検出。対象者ゲノム DNA を用いて PCR、電気泳動によりそのリピート数を算定して検討した。結果、小脳に発現する比較的長い CAG リピートが 3 つ検出された。しかしいずれのリピートも発症者において異常伸長を認めなかった。このことより今回検索した CAG リピートは本疾患の原因遺伝子の可能性は低いと思われた。

Spinocerebellar ataxia type 14 (SCA14) の遺伝子座と臨床所見

佐々木秀直

北海道大学大学院医学研究科神経内科

山下 功¹⁾、矢部一郎¹⁾、田中 一²⁾、

辻 省次³⁾、高田明生⁴⁾、白石一也⁵⁾、

田代邦雄¹⁾

- 1)北海道大学大学院医学研究科神経内科、
- 2)信楽園病院神経内科、
- 3)新潟大学脳研究所臨床神経科学部門神経内科、
- 4)札幌市立病院病理科、5)白石脳神経外科

既知の SCA を除外診断した 1 家系について、常染色体の全領域を網羅できるマーカーについて連鎖解析を行った。対象は 3 世代にわたる 19 人である。連鎖解析の結果、この遺伝子座は 19q13.4 に位置し、D19S206-D19S605 に境された 10.2cM に存在していた。多点連鎖解析の最大 LOD 値は 4.08 であった。この新しい優性遺伝性運動失調症の遺伝子座は、HUGO に SCA14 として登録された。患者の発症年齢は 12 歳から 42 歳にわたり、症状も発症年齢により異なっていた。すなわち、20 歳以下の発症例では発作的におきる頭頸部のミオクローヌスが認められた。ついで、軽度の小脳性運動失調が加わる経過であった。一方、40 歳以降の発症では、緩慢進行性の小脳性運動失調のみであり、発作症状を認めていない。画像診断では小脳萎縮、特に上虫部の萎縮が認められたが、小脳半球の萎縮は軽度であった。脳幹萎縮は認められず、大脳半球、基底核に異常を認めなかった。このように、促進現象の認められることから、SCA14 の遺伝子異常にはトリプレットリピートの異常伸長がある可能性があり、検討を進めている。

TATA 結合蛋白のポリグルタミン伸長による新しい遺伝性脊髄小脳変性症 (SCA17)

金澤一郎

東京大学医学部神経内科

中村浩一郎¹⁾²⁾、市川弥生子¹⁾、後藤順¹⁾²⁾

鄭善容²⁾、内原俊記³⁾、安野みどり⁴⁾、

長嶋和郎⁵⁾、長嶋淑子⁶⁾、池田修一⁷⁾、

¹⁾東京大学医学部神経内科

²⁾CREST 戦略的基礎研究推進事業

³⁾東京都神経科学総合研究所神経病理学研究部門

⁴⁾東京都立松沢病院神経内科

⁵⁾北海道大学医学部病理学教室

⁶⁾手稲溪仁会病院神経内科

⁷⁾信州大学医学部第三内科

伸長したポリグルタミン鎖を認識する抗体を用いて、本邦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を 7 家系構成員 11 名を見いだした。この疾患は TATA 結合蛋白遺伝子中の CAG リピートの伸長によって引き起こされ、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疾患と考えられる。正常者の CAG リピート数は 29-42 であったのに対し、患者群は 43-55 リピートであった。11 名 7 家系の臨床像は比較的均一で、若年発症 (平均発症年齢 31.8 歳) の痴呆、小脳症状、錐体外路症状 (パーキンソニズム、ジストニア、コレア)、腱反射亢進であった。48 リピートを持つ剖検脳の検討では、被殻、尾状核に強い神経細胞消失とグリオシスを認め、1C2 抗体および抗ユビキチン抗体を用いた免疫組織化学染色では神経細胞核内凝集体を認めた。