

経過において喉頭挙上に関わる重要な筋群であり、この筋群における反応時間の遅れは、喉頭挙上の遅れに関与していると考えられる。舌骨上筋群における反応時間は、SCD 患者の嚥下障害、特に誤嚥との関連がみられ、今後嚥下障害の評価法として利用可能と考えられた。

E. 結論

脊髄小脳変性症患者15例で、VF検査と舌骨上筋群の嚥下時における反応時間を測定した。罹病期間が長い患者で、反応時間の延長がみられた。またVF検査上誤嚥がみられた患者で、有意に舌骨上筋群での反応時間が延長していた。誤嚥がみられない患者では、健常者と差がみられなかった。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。

F. 研究発表

1. 論文発表

Nagaya M, Kachi T, Yamada T: Effect of swallowing training on swallowing disorders in Parkinson's disease. Scand J Rehab Med 32: 11-15, 2000.

Nagaya, M., Kachi, T., Yamada, T., Examination of aspiration prevention in patients with dysphagia due to neurodegenerative disease. Dysphagia. In print.

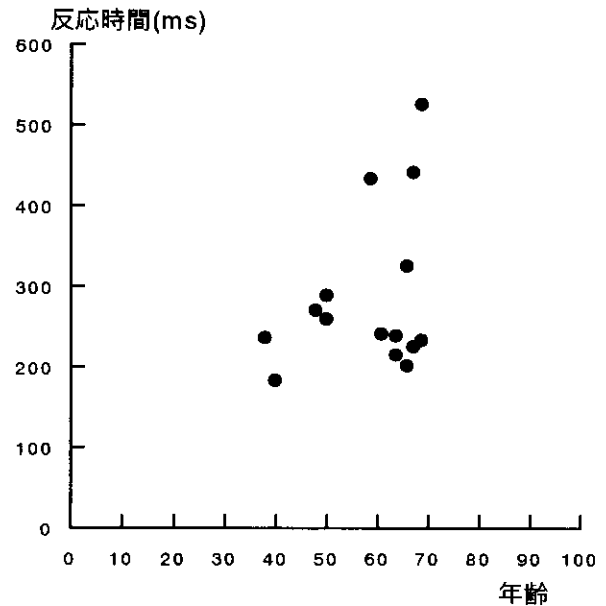


図 1. 脊髄小脳変性症における反応時間と年齢の関係

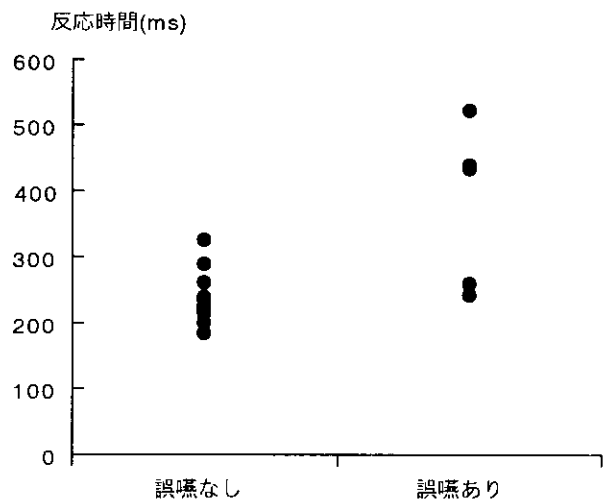


図 2. 脊髄小脳変性症における誤嚥の有無と反応時間の関係

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(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。

分担研究者：湯浅龍彦 国立精神神経センター国府台病院 診療放射線部長
研究協力者：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) 都立神経病院 神経内科

研究要旨：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MJD16例（発症後1～20年）、DRPLA10例（発症後1～56年）およびpallidotomyを施行したParkinson病の2例。結果：MJD16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後に二次変性が出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：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。

A. 研究目的

Machado-Joseph病 (MJD)のMRIT2強調画像では、しばしば内包後脚の外側部に線状の高信号域がみとめられるが、この所見の意義は不明である。今回我々は、この高信号域がどのような病理学的変化を反映しているのかを明らかにし、MJDの診断や病態の解析に用いるために検討を行った。

B. 研究方法

遺伝子検査で診断が確定したMJD16例（発症後1～20年）、DRPLA10例（発症後1～56年）およびpallidotomyを施行したParkinson病2例のMRIT2強調画像を比較検討した。

（倫理面での配慮）

本研究で用いた遺伝子検査およびMRI検査はすべて患者の診療のために行ったものであり、患者および家族のインフォームド Consentのもとに行われた。患者のプライバシー保護についても、研究過程および研究成果発表の全段階において厳密に守られた。以上より、本研究は倫理的にみて何ら問題を有しないと考えられる。

C. 研究結果

内包後脚外側の高信号域はMJD16例中12例で両側性に明瞭に認められたが、3例では出現がやや不明瞭ないし一側性で、1例ではまったくみとめられなかった。不明瞭ないし一側性だった症例では、淡蒼球の信号強

度が低いか、CAGリピート数の増加が比較的小さかった(n=56)。高信号域がみとめられなかった例は発症後一年の症例であった。DRPLAでは内包後脚外側の高信号域はみとめられなかった。Parkinson病の2例では、pallidotomy後に出現した2次変性像がMJD例で高信号がみとめられた部位に一致していた。この高信号域は、淡蒼球内節の上内面のやや後方から出て上背側方に向かう神経線維の変性を示唆していた。

D. 考察

MJD例の病理学的変化は、主に淡蒼球内節、視床下核、レンズ束にみとめられ、特にレンズ束は高度に変性する事が知られている。したがって、今回MJD例のMRIでみとめられた変化は、淡蒼球内節からの出力系であるレンズ束、レンズわな、ないし視床下核から淡蒼球内節への入力系である視床下束の変性を反映している可能性がある。出現部位が、pallidotomy後に出現した二次変性と一致していたこともこれを裏付ける所見である。他方、DRPLAでは淡蒼球外節と視床下核に変性がみとめられる。したがって、淡蒼球外節から視床下核への出力系と同核から淡蒼球内節および外節への入力系からなる視床下束の変性はMJDより高度であると考えられる。それにも拘わらず、今回の検討でDRPLA例では内包後脚外側に高信号域がみとめられなかったことから、MJD例にみとめられた高信号域が視床下束の変性を反映しているとは考えにくい。レンズわなについてはその解剖学的部位がMJDでみとめられた内包後脚外側の高信号域とは異なる。以上から、内包後脚外側の高信号域は、淡蒼球内節から視床への出力系であるレンズ束の変性を反映して

いると考えられる。

E. 結論

内包後脚外側の高信号域は、レンズ束の変性を反映しており、MJDの画像診断上有用であると考えられる。

厚生省科学研究費補助金(特定疾患対策研究事業)
分担研究報告書

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

分担研究者 黒岩義之 横浜市立大学 医学部神経内科
共同研究者 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 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所

研究要旨

われわれは、健康人の学習記憶の一指標として、視覚オドボール課題施行中の反応時間変動値を経時的に解析し、それと脳 MRI 容積(特に小脳)との相関を検討した。対象は 26 例の右利き健康成人。3 種類の異なる図形がそれぞれ 20%(標的)、20%(低頻度非標的)、60%(高頻度非標的)の呈示頻度でモニター上に現れる課題である。被検者は 1)練習セッション、2)第1テスト・セッション、3)第2テスト・セッションの順序で課題を遂行した。第1テスト・セッション、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。検討した結果、小脳の 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。学習記憶に関連する小脳は第2テスト・セッションよりも第1テスト・セッションでより高い活動を示しており、第1テスト・セッションでのみ、有意な相関が認められた結果を説明できると考えた。

A. 研究目的

健康人の脳 MRI 容積と Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised には正の相関があるといわれている(Andreasen ら, 1993)。ラットの小脳分子層容積と新しい事象への注意にも有意な正の相関があるといわれている(Anderson, 1994)。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が、近年、この問題は f-MRI を用いて研究されている(Imamizu ら, 2000)。そこでわれわれは、健康人の学習記憶の一指標として、視覚オドボール課題施行中の反応時間変動を経時的に解析した。学習記憶と脳 MRI 容積との関連を探索する目的で、上記の反応時間変動値と脳 MRI 容積(特に小脳)との相関を検討した。

B. 研究方法

対象は 26 例の右利き健康成人(男 9 女 17; 年齢 44 ~ 77)である。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%(低頻度非標的)、60%(高頻度非標的)の呈示頻度でモニター上に現れる。被検者には標的図形に対してのみ右手指でボタンを押させ、その時の反応時間を測定した。被検者は課題について十分な口頭説明を受けた後、1)練習セッション[5個の標的図形を含む 25 個の図形刺激を呈示]、2)第1テスト・セッション[1260 個の図形刺激を呈示]、3)第2テスト・セッション[12 個の標的図形を含む 60 個の図形刺激を呈示]の順序で課題を遂行した。第1テスト・セッション、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(mean)、標準偏差(SDCV)を測定した。頭皮上電極 Cz, Pz, Oz からの脳波を加算して、事象関連電位を計測した。[P3 潜時(Pz)Δ N1 潜時(Oz)]と[P3 潜時(Cz)Δ N1 潜時(Oz)]の各潜時差を計算した。一方、4個の脳 MRI 容積比を求めた(2個の大脳 axial スライス、脳梁の sagittal スライス、小脳の sagittal スライス)。MRI 面積の計測には NIH Image version 1.62 を用いた。

C. 研究結果

4個の脳 MRI 容積比と反応時間 (RT1, RT2) との間の相関を Pearson's correlation coefficients(r)で検討した。その結果, 小脳の sagittal スライスと RT1 の標準偏差の間 ($r = -0.592$, $p = 0.0018$) と小脳の sagittal スライスと RT1 の変動係数の間 ($r = -0.567$, $p = 0.0032$), 脳梁の sagittal スライスと RT1 の標準偏差の間 ($r = -0.457$, $p = 0.0239$) で有意な相関が得られた。4個の脳 MRI 容積比と事象関連電位潜時との間の相関を Pearson's correlation coefficients(r)で検討した結果, 脳梁の sagittal スライスと低頻度非標的[P3 潜時(Cz)-N1 潜時(Oz)]の間 ($r = -0.712$, $p = 0.0006$), 脳梁の sagittal スライスと低頻度非標的[P3 潜時(Cz)]の間 ($r = -0.525$, $p = 0.0091$) で有意な相関が得られた。検査時の年齢と4個の脳 MRI 容積比との間の相関を検討した結果, 検査時の年齢と2個の脳 axial スライスの間でのみ有意な相関が得られた(それぞれ, $r = -0.655$, $p = 0.0024$; $r = -0.612$, $p = 0.0044$)。

D. 考察

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。検査時の年齢は反応時間 (RT1, RT2) の平均値, 標準偏差, 変動係数のいずれとも有意な相関を示さなかった。

E. 結論

われわれの視覚オドボール課題は, 1)練習セッション, 2)第1テスト・セッション, 3)第2テスト・セッションの計3つのセッションからなる。第1テスト・セッションでのみ, 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点にわれわれは注目した。健康人の学習記憶の指標として, 視覚オドボール課題施行中の反応時間変動を経時的にみると, 試行誤差を反映する反応時間変動は第2テスト・セッションよりも第1テスト・セッションでより大きな値を示した。従って, 学習記憶に関連する小脳は第2テスト・セッションよりも第1テスト・セッションでより高い活動を示しており, 第1テスト・セッションで

のみ, 反応時間変動が小脳 MRI 容積比と有意な相関を示し, 第2テスト・セッションでは有意な相関が示されなかった結果が説明できるとわれわれは考えた。

F. 研究発表

1. 論文発表

Yamazaki T, Kamijo K, Kenmochi A, Fukuzumi S, Kinuya T, Takaki Y, Kuroiwa: Multiple equivalent current dipole source: Localization of visual event-related potentials during oddball paradigm with motor response. *Brain Topography* 2000 12:159-175.

Wang L, Kuroiwa Y, Kamitani T, Li M, Takahashi T, Suzuki Y, Shimamura M, Hasegawa O: Visual event-related potentials in progressive supranuclear palsy, corticobasal degeneration, striatonigral degeneration, and Parkinson's disease. *J Neurol* 2000 247:356-363.

Omoto S, Kuroiwa Y, Li M, Kamitani T: The hemispherical laterality of the visual evoked potentials during simple dot stimulus in normal human subjects. *Neurosc Lett* 2000 292:89-92.

2. 学会発表

尾本周, 黒岩義之, 李梅, 神谷俊明: 視覚誘発電位と認知機能. 第30回日本臨床神経生理学学会, 京都市, 2000.12.14.

脊髄小脳変性症における分岐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 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

研究要旨

脊髄小脳変性症の志願患者を対象に二重盲検による分岐鎖アミノ酸(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 1 日 3 回毎食後経口投与し, International Cooperative Ataxia Rating Scale を前後に評価した。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, 各群間の比較でも対照偽薬群とくらべ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。

A. 研究目的

脊髄小脳変性症の治療法開発として我々は分岐鎖アミノ酸(BCAA)について基礎的・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, 我々は BCAA の至適投与量を決定する事を目的に, 3 種類の投与量を設定して用量試験を行った。

B. 研究方法

二重盲検試験により経口 BCAA 投与試験を行った。対象は当科外来通院中の脊髄小脳変性症患者のうち自由意志により参加を志願した者とした。なお, BCAA が吸収の際 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 投与中である症例及びパーキンソン症状の著明な症例は

除外した。参加志願者は総数 16 名(男性 6 例, 女性 10 例; 平均年齢 61.9 ± 9.9 歳(SD)); OPCA 5 例, CCA 2 例, SCA6 8 例, SCA7 1 例)である。バリン, ロイシン, イソロイシン配合処方(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 1 日 3 回毎食後経口投与し, 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 International Cooperative Ataxia Rating Scale (ICARS)を投薬前後に行い, 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

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 1.5 g 群 3.96 ± 2.98 点 ($p < 0.01$), 合剤 3.0 g 群 4.31 ± 4.57 点 ($p < 0.01$), 合剤 6.0 g 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、各群間の比較でも対照偽薬群とくらべ中用量群で有意な改善を認めた (図 1)。ICARS の項目別検討では運動機能項目が前値と比べ低用量および中用量投与群で有意な改善を認めた (図 2)。運動機能以外の項目では有意な変化を認めなかった。今回の検討では全クールを通して副作用は認めなかった。16 例中 3 例は通院困難などを理由に棄権した。

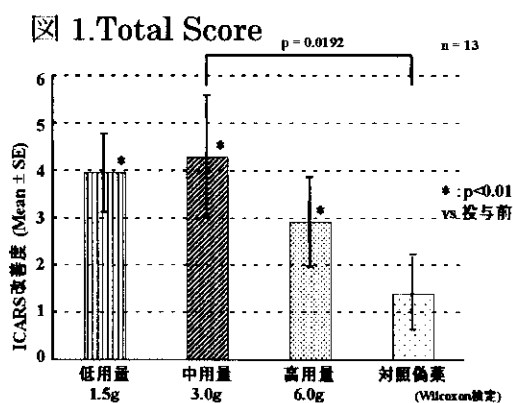
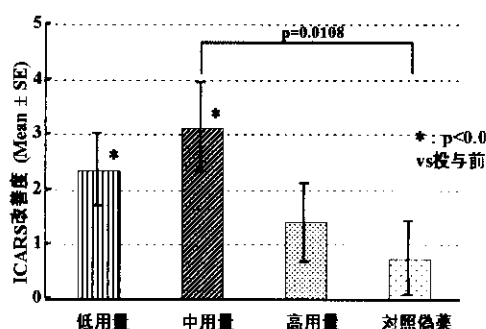


図 2. 運動機能 (四肢の改善)



D. 考察

Purkinje 細胞の出力系は GABA を神経伝達物質とし、小脳顆粒細胞から Purkinje 細胞への神経伝達入力はグルタミン酸により行われている。神経細胞内では、安定した刺激伝達に備え十分なグルタミン酸が必要であり、逆に細胞外では神経伝達を効率よく行うため、十分低濃度でなければならない。このように、神経細胞内のグルタミン酸代謝の調節により神経伝達が改善する可能性が考えられる。

我々は分岐鎖アミノ酸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に着目し、これまで基礎的検討としてはマイクロアイランド法によるラット小脳顆粒細胞培養系を確立し、BCAA の神経栄養効果を評価し、臨床的検討としては志願患者における BCAA 投与の検討を行ってきた。

平成 11 年度、我々は経口 BCAA の用量試験 (二重盲検交差試験) を施行し、対照群に比べ BCAA 投与群での ICARS 改善傾向を認めた。しかしながら、改善傾向は BCAA 12 g 投与群より BCAA 6g 投与群に強い傾向があり、必ずしも用量依存性ではないことが示唆された。そこで本年度は BCAA の至適投与量を決定することを目的に 3 種類の投与量を設定して用量試験を行った。今回の結果でも BCAA の効果は用量依存性ではなく中用量 (BCAA 3 g) 群で有意に改善

することが確認された。これらの結果を踏まえて長期投与を行っていく必要があると思われた。

E. 結論

脊髄小脳変性症に対する経口BCAA投与がその症状改善に有効である。中用量（3.0g）投与群で最も有効であり長期投与を行っていく必要がある。

F. 研究発表

1.論文発表

1) Mori M., Adachi Y., Kusumi M., Nakashima K. A genetic epidemiological study of spinocerebellar ataxias in Tottori prefecture, Japan. Neuroepidemiology, in press.

2) Mori M., Adachi Y., Kusumi M., Nakashima K. Spinocerebellar ataxia type 6: Founder effect in Western Japan. J.Neurol.Sci., in press.

3) 森 望美. 脊髄小脳変性症における分枝鎖アミノ酸療法：二重盲検交差経口試験による臨床的検討および培養神経細胞を用いた基礎的検討. 米子医学雑誌 51: 72-86, 2000.

4) 足立芳樹、中島健二. 脊髄小脳変性症と脊椎脊髄疾患. 脊椎脊髄ジャーナル 13: 357-363, 2000.

5) 森 昌忠, 竹島多賀夫, 結城伸泰, 中島健二. 抗GQ1b抗体陽性で外眼筋麻痺をみとめず, 内眼筋麻痺, 腱反射消失と小脳性運動失調を呈した非典型的Fisher症候群. 臨床神経学 40: 7-10,

2000 (掲載予定) .

6) Nakaso K., Kitayama M., Fukuda H., Kimura K., Yanagawa T., Ishii T., Nakashima K., Yamada K. (2000) Oxidative stress-related proteins A170 and heme oxygenase-1 are differently induced in the rat cerebellum under kainate-mediated excitotoxicity. Neuroscience Letters 282: 57-60.

2.学会発表

1) 第41回日本神経学会総会
Leukoaraiosisを伴う脊髄小脳変性症の遺伝子解析

2) 第41回日本神経学会総会 山陰地方におけるSCA6の創始者効果の検討

3) 第18回日本神経治療学会総会 脊髄小脳変性症における分枝鎖アミノ酸療法の試み

4) 第97回日本内科学会総会 鳥取県における脊髄小脳変性症の遺伝疫学的検討

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

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。

分担研究者 酒井徹雄 国立療養所筑後病院神経内科医長

研究要旨：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。

A. 研究目的

我々は、平成 8 年度より本班会議で Machado-Joseph 病に対してテトラヒドロピオプテリンがその運動失調を始めとする運動機能障害を改善させるのに有効である旨を報告してきた。今回は、そのテトラヒドロピオプテリン治療の経験から得られた仮説を通して示唆された新しい治療薬の可能性について論じる。

B. テトラヒドロピオプテリン (BH4) が運動失調を改善させる作用メカニズムについての仮説：

＜小脳の長期抑圧＞

- ① BH4 は小脳 Purkinje 細胞内の soluble guanylate cyclase と顆粒細胞内の nitric oxide synthase に作用してそれぞれ cGMP, NO 産生を助長する。
- ② これらは小脳 Purkinje 細胞の長期抑圧現象を助長する。

③ 最終的に、運動失調が改善される。

この理論に基づけば、Purkinje 細胞内の cGMP が加水分解されないように phosphodiesterase 阻害剤を投与すれば、長期抑圧は永く惹起され引いては、運動失調の改善に繋がるであろう^{1,2}。このような仮説に立ち、現在倫理委員会での承諾を得、塩酸パバベリンのオープン試験を実施中である。

(倫理面での配慮)

倫理委員会で承諾された後患者さんへの十分な説明後に informed consent が得られた。

C. 結論

小脳の長期抑圧理論に基づいて現在、phosphodiesterase 阻害剤の塩酸パバベリンのオープン試験を実施中である。

D. 参考文献：

1.Hartell NA: Inhibition of GMP breakdown promotes the induction of cerebellar long-term depression.

J.Neurosci. 1996:16(9);2881-2890.

2.Sakai T: Effects of tetrahydrobiopterin on ataxia in Machado-Joseph disease (MJD) may be based upon the theory of “ cerebellar long-term depression”.

Medical Hypotheses. (in press).

E.研究発表

1.論文発表

Sakai T: Effects of tetrahydrobiopterin on ataxia in Machado-Joseph disease (MJD) may be based upon the theory of “ cerebellar long-term depression”.

Medical Hypotheses(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

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

分担研究者 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

共同研究者 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

研究要旨：脊髄小脳変性症における経頭蓋磁気刺激の治療効果を病型別に検討した。刺激療法後、遺伝性皮質小脳萎縮症では体幹失調を中心とする症状改善を認め、小脳および脳幹における有意な血流増加を認めた。また、両部位では脳糖代謝亢進も認められた。しかし、遺伝性オリブ橋小脳萎縮症と孤発性オリブ橋小脳萎縮症では症状および脳血流の有意な改善は認められなかった。今回の結果より、経頭蓋磁気刺激は遺伝性皮質小脳萎縮症の新たな治療法となる可能性が示唆された。

A. 研究目的

経頭蓋磁気刺激の治療的応用はパーキンソン病やうつ病で試みられ、最近その有効性についての報告がなされている。しかし、脊髄小脳変性症での試みはいまだなく治療効果については不明である。そこで、今回我々は脊髄小脳変性症の経頭蓋磁気刺激の治療効果について臨床症状と脳血流および脳糖代謝変化を併せて病型別に検討した。

B. 研究方法

対象は遺伝性皮質小脳萎縮症 6 例（SCA6：5 例、SCA8：1 例）、遺伝性オリブ橋小脳萎縮症 7 例（SCA1：2 例、SCA2：1 例、SCA3/MJD：1 例）および孤発性オリブ橋小脳萎縮症 6 例。マグスティム 200 磁気刺激装置を用い、各例に対し単発刺激 30 回/day を連日 3 週間施行した。また、実刺激との効果比較のため擬似刺激も同様に連日 3 週間施行した。治療前後の血流変化は ^{99m}Tc -ethyl cysteinyl dimer をトレーサーとした SPECT を用いハトラックプロット法により定量した。一方、脳糖代謝変化は ^{18}F -FDG PET (model SET-2400W scanner) を用いて定量した。また、臨床症状は“つぎ足歩行”を中心に評価をおこなった。尚、本療法は東北大学倫理委員会の承認を得、本人同意のうえ施行し

た。また、対象者の病型を同定するにあたりインフォームドコンセントのうえ遺伝子解析を施行した。

C. 研究結果

刺激療法後、遺伝性皮質小脳萎縮症 6 例において、体幹失調を中心とする症状の有意な改善を認めた。また、小脳および脳幹部で有意な血流増加を認め、 ^{18}F -FDG の取り込み増加も認められた。しかし、一方では遺伝性オリブ橋小脳萎縮症と孤発性オリブ橋小脳萎縮症の各群においては臨床症状や血流の有意な改善を認めなかった。また、擬似刺激後では、いずれの群でも症状の有意な改善を認めなかった。

D. E. 考察・結論

以上の結果より、小脳と脳幹における脳血流増加と脳糖代謝亢進は臨床症状の改善と密接に関連することが示唆され、同時に経頭蓋磁気刺激療法は遺伝性皮質小脳萎縮症の新たな治療法となる可能性が示唆された。

F. 研究発表

論文発表

- 1) Abe, T., Tsuda, T., Yoshida, M., Wada, Y., Kano, T., Itoyama, Y. and Tamai, M.: Macular degeneration associated with aberrant expansion of trinucleotide repeat of the SCA7 gene in 2 Japanese families. *Archives of Ophthalmology* (2000) 118: 1415-1421
- 2) Onodera, H., Okabe, S., Kikuchi, Y., Tsuda, T. and Itoyama, Y.: Impaired chemosensitivity and perception of dyspnoea in Parkinson's disease. *The Lancet* (2000) 356: 739-740
- 3) Onodera, H., Okabe, S., Kikuchi, Y., Tsuda, T. and Itoyama, Y.: Parkinson's disease and impaired chemosensitivity to hypoxia. *The Lancet* (2000) 356: 2099
- 4) Onodera, Y., Aoki, M., Tsuda, T., Kato, H., Nagata, T., Kameya, T., Abe, K. and Itoyama, Y.: High prevalence of spinocerebellar ataxia type 1 (SCA1) in an isolated region of Japan. *Journal of the Neurological Sciences* (2000) 178: 153-158
- 5) Sato, N., Imaizumi, K., Manabe, T., Taniguchi, M., Hitomi, J., Katayama, T., Yoneda, T., Morihara, T., Yasuda, Y., Takagi, T., Kudo, T., Tsuda, T., Itoyama, Y., Makifuchi, T., Fraser, P.E., St. George-Hyslop, P.H. and Tohyama, M.: Increased production of β -amyloid and vulnerability to ER stress by an aberrant spliced form of presenilin-2. *The Journal of Biological Chemistry* (2000) Oct 12 (on-line version)
- 6) 小野寺宏、津田丈秀、岡部慎一、菊池喜博：パーキンソン病の呼吸異常の原因について—どうやって呼吸不全と突然死を防ぐか—。 *難病と在宅ケア* (2001) 6: 43-47
- 7) 小野寺好明、津田丈秀、糸山泰人：東北地方における遺伝性脊髄小脳変性症の特異性。 *神経内科* (2000) 53: 99-103
- 8) 津田丈秀、糸山泰人：脊髄小脳変性症の臨床遺伝学—臨床と分子遺伝学の概説。 *Molecular Medicine* (2000) 臨時増刊号ゲノム時代の脳神経医学 37: 16-22
- 9) 津田丈秀、小野寺好明、糸山泰人：Spinocerebellar ataxia type 7 (SCA7)。 *脳と神経* (2001) 1: 25-33

厚生科学研究費補助金（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
（多系統萎縮症における神経細胞内封入体（NCI））

分担研究者 長谷川一子，横山照夫[#]，柳下三郎^{##}
（国立相模原病院神経内科，[#]国立療養所箱根病院，
^{##}神奈川県リハビリテーションセンター病理）

研究要旨

多系統萎縮症（MSA）の神経病理学的指標にはオリブ・橋・小脳を中心とする小脳求心路系，黒質線条体系，自律神経系における神経細胞脱落とグリア細胞封入体（GCI）の存在が挙げられる。MSAには時に神経細胞内封入体（NCI）も認められるが，GCIのような詳細な検討は少ない。今回 NCI について検討を加えたところ，NCI は主として橋に存在すること，病期が増悪すると見だし難くなることを認めた。組織学的には GCI と同様に NCI は抗 α -シヌクレイン抗体で染色された。電子顕微鏡所見では線維成分と，顆粒様構造物が混在して観察された。

A. 研究目的

多系統萎縮症（multiple system atrophy : MSA）の神経病理学的診断の指標は線条体，黒質，下オリブ核，小脳，橋，脊髄側角，オヌブ核などの神経細胞の脱落とグリオシス，および，グリアの細胞内封入体（glial cytoplasmic Inclusion : GCI）が挙げられる。MAS の一部の症例では神経細胞内封入体（neuronal cytoplasmic Inclusion : NCI）がみられることが知られているが，詳細については不明な点が多い。今回は NCI についてその分布，病期との関係を検討すると共に，免疫染色，電顕的検索を行った。

B. 対象および方法

対象は 1979 年から 1999 年に北里大学東病院および，神奈川県リハビリテーションセンター病理で剖検された病理学的に MSA と診断された 31 症例。

病理学的検討は通常のごとくの神経病理学的検索を行った。免疫組織化学的には抗ユビキチン抗体，抗 α -シヌクレイン抗体，抗タウ抗体，抗リン酸化ニューロフィラメント抗体で染色した。電子顕微鏡による検討は一部の症例について行い，透過型電顕で橋および

海馬，走査型電顕で橋の NCI を検討した。また，病理学的に線条体黒質病変（SND）を軽度，中等度，重度に，下オリブ・橋・小脳病変（OPCA）については微少，軽度から中等度，重度に分けて検討を加えた。

C. 研究結果

NCI は 17 例で認められた。NCI は橋核と海馬歯状回に認められ，境界鮮明で様々な大きさで，HE 染色では無構造で淡染した構造物として，Gallyas 染色では円形から楕円型の線維様構造物として観察された。

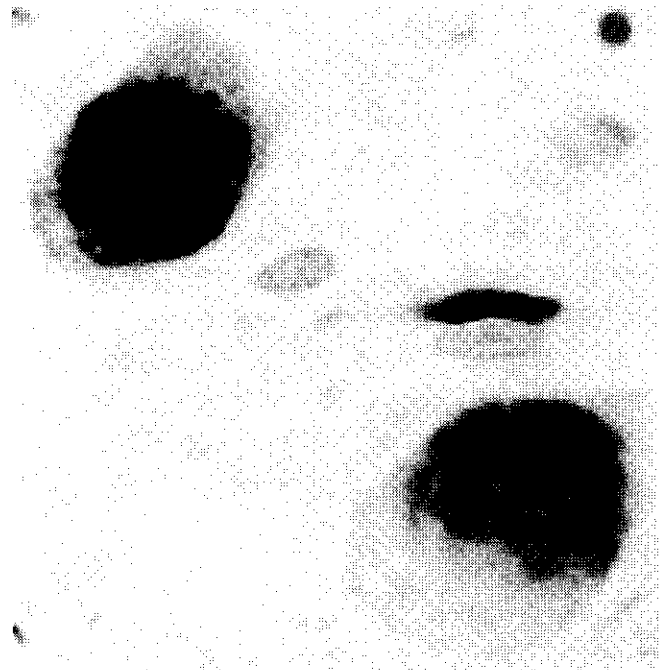
臨床像との関係では，NCI の認められない群の方が認められる群よりも罹病期間が長い傾向が得られた。病理学的所見との関連では SND，OPCA 病変が高度の症例では NCI が認められない傾向が得られ，OPCA 病変においてこの傾向は顕著だった（表 1）。代表例を図 1 に示す。

免疫染色では α -シヌクレイン抗体で最もよく染色され（図 2），抗リン酸化ニューロフィラメント抗体と抗ユビキチン抗体では一部の NCI が染色された。一方，抗タウ抗体では染色されなかった。

表 1. 臨床像, 病理像と NCI 数

		case	発症年齢	罹病期間 (y)	性	NCI 数
group 1	OPCA(+) SND(+)	1	46	4	m	0
		2	67	4	m	13
		3	56	3	m	21
group 2	OPCA(+) SND(2+)	4			m	5
		5	53	2	m	9
group 3	OPCA(2+) SND(+)	6	53	5	m	0
		7	52	4	f	4
		8	40	16	m	12
		9	48	7	m	0
		10	52	6	m	9
		11	53	9	m	10
		12			f	13
		13	47	9	m	10
group 4	OPCA(2+) SND(2+)	14	60	11	f	3
		15			f	18
		16	52	13	f	30
		17	56	4	m	39
		18	54	6	f	81
		19	52	9	m	0
		20	45	13	f	0
group 5	OPCA(3+) SND(2+)	21	60	6	f	0
		22	42	11	m	4
		23			m	0
		24	51	8	m	0
		25	44	8	m	0
		26			f	0
group 6	OPCA(3+) SND(3+)	27	42	8	f	0
		28	52	18	m	0
		29	37	13	m	0
		30	46	18	m	0
		31	61	10	m	5

図 2. NCI 抗 α -シヌクレイン抗体染色 (400 倍)

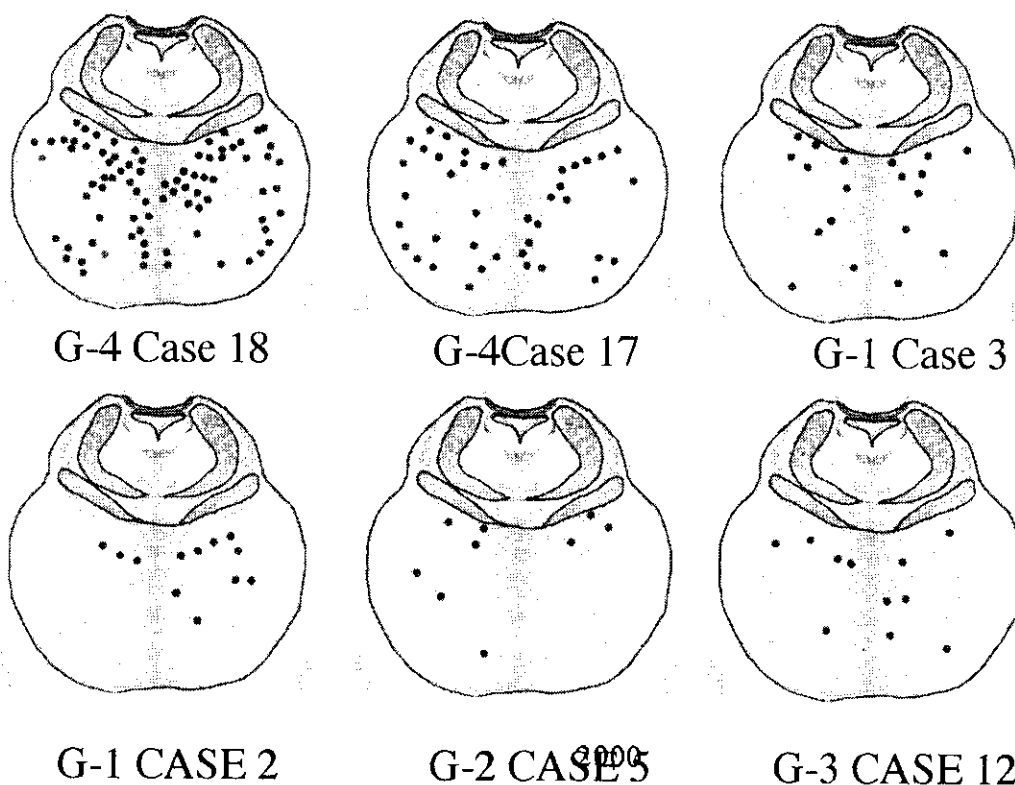


電顕的検討では線維性成分と顆粒状成分が様々な程度に混在し, 一部はリボゾーム様にみられた。また, 軸索ではミトコンドリアや密度の高い laminated body もみられ, 軸索変性像と考えられた。

D. 考案

NCI は Kato ら¹⁾ により MSA の橋にみられる好銀性構造物として 1990 年に報告された。その分布については諸説あり, 主体は橋であるが, 海馬, 尾状核, 被殻, 扁桃核, 中心灰白質, 赤核, 黒質, 無名質, 下オリーブ核などでもみられるとされる。自験例では概ね NCI は橋に認められ, 極わずかが海馬に認められるにすぎなかった。免疫組織学的には NCI は抗 α -シヌクレイン抗体で染色され, Wakabayashi²⁾ らの報告と同様の染色性を認めた。また, 電子顕微鏡所見からは NCI は軸索変性に関連している可能性が示唆され, NCI は MSA における

図1. 代表例におけるNCIの分布



神経細胞変性を示唆する構造物である可能性がある。これは病期が増悪するに従ってNCIが見いだし難くなることを示唆する所見とも考えた。

E. 結論

1. 自験 MSA について神経病理像の重症度により NCI の存在の有無を検討した。
2. NCI は抗 α -シヌクレイン抗体で最もよく染色された。
3. OPCA 病変が強度となるにつれ、NCI が観察されない症例が増した。

F. 参考文献

- 1). Kato.S et al: Acta Neuropathol 1990;79:584-94
- 2). Wakabayashi K et al : Neuroscience lett 1998;249:180-182.

G. 研究発表

1. 辻俊一, 長谷川一子ら: Taltirelin

hydrate(TA-0910)の脊髄小脳変性症に対する臨床試験—異常眼球運動および副腎皮質に及ぼす影響—. 神経治療学 17: 137-145.

2. 横山照夫, 楠 淳一ら: argatroban 投与により麻痺の改善を認めた脊髄梗塞例. 日本パラプレジア医学界雑誌 13: 118-119, 2000

3. K. Hasegawa, F. Sakai, H. Kowa: The phenomenon of nocturnal dystonia in Parkinson's disease. Eur Neurol 8:(suppl 1) 1-5, 2001

4. K.Hasegawa, M Funnayama, N Matsuura, F Sakai, H Kowa, F Obata: A nalysis of α -synuclein, parkin, tau, and UCH-L1 In a Japanese family of autosomal dominant parkinsonism. Eur Neurol In press.

H. 知的所有権の取得状況
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

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

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

研究要旨

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19剖検例について、その所在と保存状況を確認した。これらの病理所見はほぼ均一であったが、確認できた5例で中心前回のベッツ巨細胞が欠落しており、これとSCA1の皮質脊髄路の病理についてさらに研究する必要がある。

A 研究目的

今日の脊髄小脳変性症(SCD)の分子遺伝学的研究の発端となった spinocerebellar ataxia type 1 (SCA1)はわが国で発見された。この疾患の患者には地域局在性があり、わが国の患者の大半は東北地方（とくに、山形県と宮城県）の出身である。世界をみてもこの点は共通しているが、剖検例となると、筆者の知る限り、その大半は本邦と米国に集中している。ただし、その数はいずれも少ない。Human materialが少なくなりつつある一方で、分子遺伝学的研究の飛躍的な研究成果の積み重ねを考慮すると、これら過去の剖検例の存在は貴重と思われる。そこで、今回は本邦のSCA1剖検例の所在を明確にして、今後の研究の一助としたい。さらに、SCA1の臨床症状では錐体路徴候が目立つが、その病理的背景については従来ほとんど指摘されていない。そこで、SCA1の運動1次ニューロンについても若干の知見を得たので指摘する。

B 研究方法

対象は1961年に内ヶ崎らによって報告された本邦最初のSCA1を含む19剖検例である。病理所見については各施設に保存されたパラフィン包埋標本（一部はセロイジン包埋）を用いた。5例については前頭葉の中心前回を確認できた。このうち2例は脊髄の一部をオスミウム固定し、可及的に髄鞘を保存した状態で皮質脊髄路について検索した。

C 研究結果

1 剖検例の所在と家系（表）

剖検例は9施設で保管されていた。新たな家系調査を踏まえて、19例は8家系に所属していた。2世代以上から剖検されたのはYakuraらと池田が報告した先祖が宮城県出身の北海道の家系（5例）、山形県尾花沢市出身の2家系、すなわち、内ヶ崎らと岩淵らの家系（2例）と碓井らの家系（4例）、さらに山形県米沢市出身の今野らの家

系（3例）の4家系であった。

病理所見は基本的にいずれも一致していた。ただし、舞蹈病様の不随意運動が目立った2例では赤核の変性が若干強い以外に、淡蒼球外節の病変を含めて、大きな差異は見出せなかった。

2 中心前回と皮質脊髄路

SCA1の皮質脊髄路では大径線維は見当たらず、多くの軸索は単純萎縮を示した。ただし、SCA3/MJDにみるような髄鞘の肥厚や軸索直径の2峰性は認められなかった。前頭葉の中心前回を確認できた5例において、ベッツの巨細胞は確認できなかったが、そこにグリオーゼも認めなかった。大脳皮質の層構造も保たれていた。

D 考察

1961年の内ヶ崎らの剖検例を含めて、現在までにSCA1の剖検例は19例ある。ただし、藤本らの報告例についてはその所在は不明である。よって、現時点ではわが国にはSCA1の剖検例は18例が各施設に保管されていることになる。

さて、SCA1とSCA3/MJDの患者の多くは、下肢優位の小脳性運動失調と錐体路徴候が主体となって発展する病像を呈するが、従来の研究において、両疾患で脊髄は萎縮性であっても錐体路（皮質脊髄路）は保たれているとされてきた。これに対して、筆者はそもそもアルコール脱水の過程で髄鞘の脂質の多くが失われる従来のパラフィン包埋の髄鞘染色という方法自体に問題があることを指摘した。そこで、前段階として脊髄をオスミウムに固定することで髄鞘を保つようにすると、SCA3/MJDの皮質脊髄路はほとんどの軸索が単純萎縮していることを明らかにした。これに対して、SCA1

の皮質脊髄路では小径と思われる有髄線維は単純萎縮したことに矛盾しないものの、軸索径の2峰性が不明瞭であり、大径有髄線維が選択的に失われている可能性が示唆された。電気生理学的にもSCA1とSCA3/MJDでは第1次運動ニューロンの伝導速度などが異なることが知られている。今回の検索は定性的なものであることから、今後は電子顕微鏡などを用いた詳細な研究が必要となる。なお、皮質脊髄路の大径有髄線維の多くは前頭葉中心前回のベッツ巨細胞の軸索であることが知られており、その意味では今回検索できた5例でいずれもベッツ巨細胞を確認できた点は興味深い。SCAの病態では小脳を中心に各種の研究が進められているが、同系とほぼ同様に臨床症状の主体をなす錐体路系（第1次運動ニューロン）についても、新たな視点で検索しなおす必要があるように思われる。

共同研究者

池田輝明（市立小樽第2病院）、濱田 毅（北祐会神経内科病院）、今野秀彦（広南病院）、加藤丈夫（山形大）、池田研二（都立精神研）、栗崎博司（国療東京病院）、橋詰良夫（愛知医大）、柳下三郎（神奈川リハセンター）

引用文献

- 1) Iwabuchi K et al. Rev Neurol 155:255,1999
- 2) 岩淵 潔ら. 神経進歩 36 : 665,1992
- 3) 岩淵 潔ら. 神経進歩 39 : 164,1995
- 4) Yokota T et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry 65: 530, 1998

保管施設	所在地	保管者	剖検数 (例)	家系の報告者 (出身地)
市立小樽第2病院	北海道	池田輝明	5	Yakura と池田
つちもと病院 (北大?)	北海道	不明	1	Yakura et al
北祐会神経内科病院	北海道	濱田 毅	1	濱田ら
広南病院	宮城県	今野秀彦	3 *	今野ら (米沢市)
	宮城県	同上	1	内ヶ崎の原著例
山形大神経内科	山形県	加藤丈夫	1 *	川浪ら (尾花沢市)
東京都精神研	東京都	池田研二	2	碓井ら (尾花沢市)
国療東京病院	東京都	栗崎博司	1 *	碓井らの家系
愛知医大高齢研	愛知県	橋詰良夫	1 *	橋詰ら
神奈川県リハセンター	神奈川県	柳下・岩淵	1	内ヶ崎の家系
		同上	1 *	碓井らの家系
		同上	1 *	宮城県仙台出身

表 本邦の SCA1 剖検例の保管状況

注 * : CAG リピート数測定。本文を含めて各報告文献は引用文献を参照されたい

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

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

分担研究者 山田 光則 新潟大学脳研究所 病理学分野

共同研究者 高橋 均 新潟大学脳研究所 病理学分野

研究要旨 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。

A. 研究目的

ポリグルタミン病では、神経細胞の核内封入体形成が共通の病理所見として認識されて来ている。ポリグルタミン病異常蛋白の培養細胞内発現実験系で、核内封入体形成がPML (promyelocytic leukemia protein) nuclear bodyの核内分布を変化させることが報告され、封入体形成が核の機能異常を引き起こす可能性が示唆された。我々はヒト脳における核内封入体の形成部位と、封入体形成に伴う核内構造の変化を明らかにする目的から、Machado-Joseph病（MJD）および歯状核赤核・淡蒼球ルイ体萎縮症（DRPLA）の剖検脳を対象に、神経細胞核内封入体（NII）とnuclear bodyの関連を検討した。

B. 研究方法

MJD 1例（32歳女性Q83）、DRPLA 1例（79歳女性Q59）、非CAGリピート病5例の橋核を検索対象とした。凍結切片をユビキチン（DAKO社ウサギポリクローナル抗体、Chemicon社マウスモノクローナル抗体）、PML（MBL社ウサギポリクローナル抗体）あるいはp80-coilin（ウサギポリクローナル抗体、Dr. EK Chanより供与）に対する抗体で免疫染色し、それぞれの結果を検討した。さらに、ユビキチンとPML、およびユビキチンとp80-

coilinについて二重蛍光免疫染色を行い、NIIとPML nuclear bodyおよびcoiled bodyとの関連を検討した。MJDの橋核を対象にNIIの電顕観察を進めるとともに、ユビキチンとPML、およびユビキチンとp80-coilinの超微形態レベルでの分布を電顕免疫組織化学的に観察した。また、DRPLAトランスジェニック（TG）マウス（Sato, Am. J. Hum. Genet., 65(suppl): A30, 1999）の大脳皮質神経細胞におけるNIIにも同様の検討を加えた。

本研究のヒト剖検脳組織は、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

ユビキチン化核内封入体は、MJDでは54.4%の神経細胞に認められ、NIIを1個有するもの（25.3%）、2個（73.4%：このうち隣接型51.6%）、3個（0.6%）、4個（0.6%）であった。DRPLAでは8.5%の神経細胞に形成され、1個（67.6%）、2個（30.9%：隣接型22.1%）、3個（1.5%）であった。MJD、DRPLAとも封入体を2個以上有する神経細胞では、大小あるいは小さな封入体の組合せが大多数を占め、粗大な封入体（径4.0 μ m以上）を複数有するものは認められなかった。

PMLの陽性像は正常神経細胞の核内では、8~18個の微細顆粒（径0.8 μm 以下）として散在していた。疾患脳では1個の粗大なPML陽性像（MJD：1.7~3.0 μm 、DRPLA：1.5~2.3 μm ）が、MJDで47.1%、DRPLAで11.0%の神経細胞に認められ、これらの核では微細なPML陽性像は減少あるいは消失していた。二重免疫染色では、MJDとDRPLAの単一型NIIのそれぞれ94.4%、83.9%が粗大なPML陽性構造に重なった。興味深いことに、封入体を2個以上含有する神経細胞の大多数では、一個のNIIのみが粗大なPML陽性構造と一致していた。

超微形態学的にNIIは限界膜を欠き、線維構造と電子密度のやや高い無構造な物質の混在から成り、これらの構成比は一様ではなかった。NIIにはその辺縁部に、無構造な物質から成るリング状構造を断片的あるいは連続的に有するものがあり、二個のNIIが存在する細胞核では、その一方のNIIにこのリング状構造が認められた。免疫電顕観察からPMLの抗原性はこのリング状構造に局在していた（図1）。

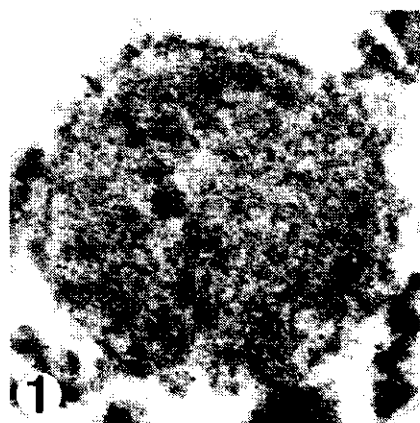


図1 Machado-Joseph病の神経細胞核内封入体。ユビキチン（15 nm金コロイド）の抗原性は内部に散在し、PML（10 nm金コロイド）の抗原性は周囲のリング状構造に局在。免疫電顕。

さらにリング構造が不明瞭なNIIでも、PMLの抗原性はNIIの辺縁部に帯状に局在していた。DRPLA TGマウスではNIIは線

維構造主体に構成され、MJD脳で観察されたリング状構造は認められなかった。免疫電顕観察でもNIIにPMLの抗原性は認められなかったが、少数の微細なPML陽性構造がNIIに接していた。

p80-coilin（coiled bodyの構成蛋白）の陽性像は、正常神経細胞核では1.7 μm までの顆粒状として認められ、多くの細胞で1個、少数で2~3個存在した。MJD、DRPLA脳ではその存在様式に明らかな変化を指摘出来なかったが、二重免疫染色では単一型NIIのそれぞれ76.7%、83.3%にp80-coilin陽性顆粒の隣接が観察された。p80-coilinの陽性像はDRPLA TGマウスと正常マウスとの間に差を見出せなかったが、NIIの93.1%に陽性顆粒が隣接していた。p80-coilin陽性顆粒は免疫電顕下にcoiled bodyと形態確認され、NIIに接して（図2）、あるいはNIIの構成線維に類似した線維構造で連結していた。

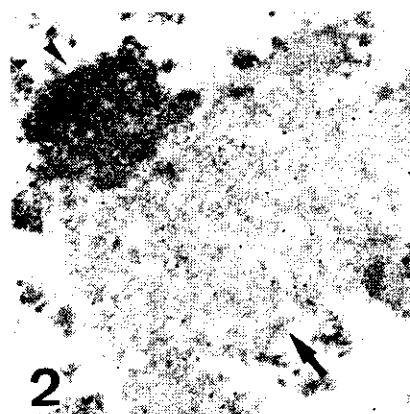


図2 Machado-Joseph病の神経細胞核内封入体。封入体（矢印）はユビキチン陽性（15 nm金コロイド）。Coiled body（矢頭）はp80-coilinの抗原性（10 nm金コロイド）で示される。免疫電顕。

D. 考察

今回の観察結果から、ポリグルタミン病の神経細胞核内封入体には少なくとも2種類のnuclear bodyが関与している可能性が示唆された。PML nuclear bodyは転写、ユビキチン化、アポトーシスなどへの関与が推定されている核内構造である。ヒト脳ではNIIの形成に伴いPML蛋白がNIIの