

200/0823

---

厚生科学研究費補助金  
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13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14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		11
III. 分担別報告		19
1. Machado-Joseph 病の自然経過		21
神田武政、川田明広、林 秀明、平井俊策		
東京都立神経病院神経内科		
2. 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		24
－第3報－		
中川正法 <sup>1)</sup> 、平田圭子 <sup>1)</sup> 、有里敬代 <sup>1)</sup> 、有村公良 <sup>1)</sup> 、納 光弘 <sup>1)</sup> 、		
大窪隆一 <sup>2)</sup> 、末原雅人 <sup>3)</sup>		
<sup>1)</sup> 鹿児島大学医学部第三内科		
<sup>2)</sup> 藤元早鈴病院神経内科		
<sup>3)</sup> 国立療養所沖縄病院神経内科		
3. 多系統萎縮症の進展様式と予後；自験230例の検討から		27
祖父江元 <sup>1)</sup> 、渡辺宏久 <sup>1)</sup> 、道勇 学 <sup>1)</sup> 、饗場郁子 <sup>2)</sup> 、寺尾心一 <sup>3)</sup> 、安藤哲朗 <sup>4)</sup>		
加知輝彦 <sup>5)</sup> 、向井栄一郎 <sup>6)</sup>		
<sup>1)</sup> 名古屋大学医学部神経内科		
<sup>2)</sup> 国立療養所東名古屋病院神経内科		
<sup>3)</sup> 愛知医科大学総合診療内科		
<sup>4)</sup> 名古屋第二赤十字病院神経内科		
<sup>5)</sup> 国立療養所中部病院神経内科		
<sup>6)</sup> 国立名古屋病院神経内科		
4. 脊髄小脳変性症の自然歴把握に向けた ICARS 導入の現状と問題		30
運動失調に関する調査及び病態機序に関する研究班		
赤岩靖久、小野寺理、辻 省次		
新潟大学脳研究所神経内科		
5. 脊髄小脳変性症における臨床機能評価と機能画像に関する研究		35
(遺伝子検査、ICARS、音声波形解析、統計学的 SPECT による検討)		
中島 孝 <sup>1)</sup> 、白崎弘恵 <sup>1)</sup> 、亀井啓史 <sup>1)</sup> 、林 恒美 <sup>2)</sup> 、小出隆司 <sup>1)</sup>		
坂井健二 <sup>1)</sup> 、福原信義 <sup>1)</sup> 、		

<sup>1)</sup>国立療養所犀潟病院神経内科、

<sup>2)</sup>水原郷病院神経内科、

6. Shy-Drager 症候群と孤発性および遺伝性脊髄小脳変性症における呼吸機能障害の究明…………… 37

津田丈秀<sup>1)</sup>、小野寺宏<sup>2)</sup>、岡部慎一<sup>3)</sup>、菊池喜博<sup>3)</sup>、木村 格<sup>1)</sup>、糸山泰人<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>国立山形病院神経内科

<sup>2)</sup>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

<sup>3)</sup>東北大学大学院医学系研究科内科病態学講座感染病態学分野

7. 脊髄小脳変性症における嚥下障害と反応時間の関係…………… 39

加知輝彦<sup>1)</sup>、長屋政博<sup>2)</sup>、鷺見幸彦<sup>1)</sup>、山田孝子<sup>1)</sup>、丹羽央佳<sup>1)</sup>、阿部祐士<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>国立療養所中部病院神経内科

<sup>2)</sup>国立療養所中部病院リハビリテーション科

8. 視覚性事象関連電位から見た MSA-C と MSA-P の共通点と相違点: 多系統萎縮症 (MSA) …… 42  
の診断における連続性の確認

黒岩義之<sup>1)</sup>、神谷俊明<sup>1)</sup>、李 梅<sup>1)</sup>、尾本 周<sup>2)</sup>、宮崎秀健<sup>1)</sup>、児矢野繁<sup>1)</sup>、  
高橋竜哉<sup>3)</sup>、鈴木ゆめ<sup>1)</sup>、瀬川文徳<sup>1)</sup>、山田人志<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>横浜市立大学医学部神経内科

<sup>2)</sup>横浜市立大学医学部眼科

<sup>3)</sup>横浜市立港湾病院神経内科

9. Lavodopa-unresponsive parkinsonism, but responsive to trimethoprim in multiple system atrophy. …… 45

酒井徹雄

国立療養所筑後病院神経内科

10. 進行する小脳症状と小脳萎縮に低セルロプラスミン血症を伴った非 Wilson 病の一例…………… 46

湯浅龍彦<sup>1)</sup>、木村暁夫<sup>1)</sup>、山田滋雄<sup>1)</sup>、清水教一<sup>2)</sup>、中島 孝<sup>3)</sup>、  
桜川宣男<sup>4)</sup>、宮嶋裕明<sup>5)</sup>、池田修一<sup>6)</sup>

<sup>1)</sup>国立精神・神経センター国府台病院神経内科

<sup>2)</sup>東邦大学医学部附属大橋病院第2小児科

<sup>3)</sup>国立療養所犀潟病院神経内科

<sup>4)</sup>国立精神・神経センター神経研究所第5部

<sup>5)</sup>浜松医科大学医学部第1内科

<sup>6)</sup>信州大学医学部第3内科

11. 脳梁・小脳虫部萎縮を伴い Charcot-Marie-Tooth 病様末梢神経障害を呈した spastic ataxia の  
1家系 - autosomal recessive spastic ataxia of Charlevoix-Saguenay(ARSACS)との類似性について - …… 49

久野貞子、小牟禮修、真田 充、岩村京子、小澤恭子

国立療養所宇多野病院臨床研究部神経内科

12. Spinocerebellar ataxia 17 の検討.....	52
川上秀史 <sup>1)</sup> 、織田雅也 <sup>1)</sup> 、丸山博文 <sup>1)</sup> 、寺澤英夫 <sup>1)</sup> 、和泉唯信 <sup>1)</sup> 森野豊之 <sup>1)</sup> 、鳥居 剛 <sup>1)</sup> 、宮地隆史 <sup>1)</sup> 、中村重信 <sup>1)</sup> 市川桂二 <sup>2)</sup> 、小牟禮 修 <sup>3)</sup> 、小川雅文 <sup>4)</sup> <sup>1)</sup> 広島大学医学部第三内科 <sup>2)</sup> 兵庫県立尼崎病院神経内科 <sup>3)</sup> 国立療養所宇多野病院神経内科 <sup>4)</sup> 国立精神・神経センター武蔵病院	
13. 小脳性運動失調の重量可変型靴型装具 -適切な重量負荷による歩行安定性の改善-	55
上野 聡 <sup>1)</sup> 、安東範明 <sup>2)</sup> <sup>1)</sup> 奈良県立医科大学神経内科 <sup>2)</sup> 国立療養所西奈良病院神経内科	
14. 脊髄小脳変性症におけるクエン酸タンドスピロン療法.....	58
中島健二、栗原彩子、矢野英隆、足立芳樹 鳥取大学医学部脳神経内科	
15. MJD に対する estazolam 投与の試み.....	61
長谷川一子 <sup>1)</sup> 、小林聡子 <sup>1)</sup> 、横山照夫 <sup>2)</sup> 、古澤英明 <sup>3)</sup> 、柳下三郎 <sup>4)</sup> <sup>1)</sup> 国立相模原病院神経内科 <sup>2)</sup> 国立療養所箱根病院 <sup>3)</sup> 神奈川県立相模緑風園 <sup>4)</sup> 神奈川リハビリテーションセンター病理	
16. Machado-Joseph 病における有痛性筋攣縮の研究 (第2報) - Na <sup>+</sup> チャンネル・ブロッカーによる治療効果の検討.....	64
服部孝道、金井数明、桑原 聡、小河原一恵、新井公人、Sung Jia-Ying 千葉大学医学部神経内科	
17. SCA14 における起因遺伝子の検索.....	67
佐々木秀直、矢部一郎、山下 功、高田明生、田代邦雄 北海道大学医学研究科神経病態学講座神経内科学分野	
18. 第16染色体連鎖に連鎖する常染色体優性遺伝性皮質性小脳萎縮症の原因遺伝子の同定...	69
水澤英洋、融 衆太、李 明順、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.	低アルブミン血症及び眼球運動失行を伴う早発型失調症 (EAOH) の原因遺伝子の同定………	72
	小野寺理 <sup>1)</sup> 、伊達英俊 <sup>1)</sup> 、横関 明男 <sup>1)</sup> 、五十嵐修一 <sup>1)</sup> 、河内 泉 <sup>1)</sup> 、 田中 一 <sup>1)</sup> 、小池亮子 <sup>1)</sup> 、辻 省次 <sup>1)</sup> 、湯浅龍彦 <sup>2)</sup> 、植川和利 <sup>3)</sup> 、福原信義 <sup>4)</sup> 弘井 正 <sup>5)</sup> 、高橋竜哉 <sup>6)</sup> 、長友秀樹 <sup>6)</sup> 、岩淵 潔 <sup>6)</sup> 、関島良樹 <sup>7)</sup> 、斎藤加代子 <sup>8)</sup> 滝山嘉久 <sup>9)</sup> 、西澤正豊 <sup>10)</sup> 、栗屋 豊 <sup>11)</sup> 、酒井徹雄 <sup>12)</sup> 、菅野純夫 <sup>13)</sup>	
	1)新潟大学脳研究所神経内科、 2)国立精神・神経センター国府台病院神経内科 3)国立療養所熊本南病院 4)国立療養所犀潟病院神経内科 5)細木病院 6)神奈川県総合リハビリテーションセンター 7)信州大学医学部第三内科 8)東京女子医大小児科 9)自治医科大学神経内科 10)国際医療福祉大学臨床医学研究センター 11)聖母病院 12)国立療養所筑後病院 13)東京大学医科学研究所ゲノム構造解析分野	
20.	SCA17(TBP病)のモデル動物系の作成と分子病態解析 ……………	75
	金澤一郎 <sup>1)</sup> 、中村浩一郎 <sup>1)</sup> 、鄭 善容 <sup>2)</sup>	
	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	
21.	Heredoataxie cerebelleuse de Pierre Marie と診断された剖検例(1943)の位置づけ ……………	78
	岩淵 潔 <sup>1)</sup> 、内原俊記 <sup>2)</sup> 、Charles Duyckaerts <sup>3)</sup> 、Jean-Jaques Hauw <sup>4)</sup>	
	1)神奈川県総合リハビリテーションセンター神経科 2)東京都神経科学総合研究所神経病理学研究部門 3)Laboratoire Raymond Escourrolle 4)Hopital de la Salpetriere	
22.	歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症における核内蓄積変異蛋白質の分解に関する動物モデル の作成……………	80
	山田光則、稲永親憲、高橋 均 新潟大学脳研究所神経病理学	
23.	運動失調に関する調査及び病態機序に関する研究……………	83
	山田正夫 国立小児病院小児医療研究センター先天代謝異常研究部	

24. Ataxin-3 の機能と Machado-Joseph 病に選択的な細胞死の解析.....	86
西澤正豊	
国際医療福祉大学臨床医学研究センター	
25. ポリグルタミンが引き起こす神経細胞死の分子解析.....	89
垣塚 彰	
京都大学大学院生命科学研究科	
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表.....	93
V. 班構成員名簿.....	103

---

# 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. 臨床個人調査票を基盤とした脊髄小脳変性症の臨床疫学的研究、2. 運動失調症の臨床的諸問題、治療等に関する検討、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. 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

### 臨床個人調査票を基盤とした脊髄小脳変性症の臨床疫学的研究

脊髄小脳変性症の自然歴の客観的評価を目的に、臨床個人調査票を基盤とした前向き研究を開始し、本年度はサンプルデータについての予備的検討を加えた。

### 運動失調症の臨床的諸問題、治療等に関する検討

Machado-Joseph 病、OPCA の自然歴に関して、retrospective の研究を行った。脊髄小脳変性症の自然経過の解析や治療効果の判定のための定量的で客観的な評価方法として、連続構音をデジタル録音し、音声波形解析する評価方法を検討した。

運動失調症の臨床的諸問題について、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行なっ

た。治療面からは塩酸メキシレチン、estazolam 等について検討を加えた。

### 脊髄小脳変性症の病理学的検討

歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症 (DRPLA) 剖検脳及び DRPLA トランスジェニックマウスを用い本症における核内封入体の形成を検討した。さらに Heredoataxie cerebelleuse de Pierre Marie と診断された剖検例(1943)の位置づけについて検討を加えた。

### 脊髄小脳変性症の分子遺伝学的検討

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

### 臨床個人調査票を基盤とした脊髄小脳変性症の臨床疫学的研究

脊髄小脳変性症の自然歴、特に臨床重症度の経過について客観的なデータを得ることを目



的として、臨床個人調査票を改定し、International Ataxia Rating Scale (ICARS) を導入し、前向き自然例の研究に着手した。ICARS の 19 項目中 16 項目において Cronbach の  $\alpha$  係数が 0.8 以上と良いスコアが得られ、評価者間誤差は少ないと考えられた。大規模統計解析を行う予備的検討として、厚生労働省より、調査の同意が得られている 1027 件のデータを提供いただき、検討を行った。代表的な孤発性 SCD である、オリブ橋小脳萎縮症 (OPCA)、皮質性小脳萎縮症 (CCA) について検討を行った。その結果、回内・回外変換運動など一部の項目を除いて、経過年数と非常によい相関が得られた。特に歩行、立位に関する項目は、 $p < 0.01$  という強い相関が観察された (辻、運動失調班事務局)。

#### 運動失調症の臨床的諸問題、治療等に関する検討

Machado-Joseph 病 57 例、多系統萎縮症 230 例について、後ろ向き自然歴研究を合わせて行った。Machado-Joseph 病については、臨床病型は type 1 5 例、type 2 27 例、type 3 17 例、純粋小脳型 8 例であり、この順序で次第に発症年齢が高齢化した (神田)。多系統萎縮症については、発症から運動機能異常と自律神経不全の 2 症状の揃う中央値は 2 年で、杖を常用する中央値は 3 年、車椅子は 5 年、寝たきりは 8 年、死亡は 9 年であった。発症から運動機能異常と自律神経不全の 2 症状の揃う期間が短いほど機能予後・生命予後とも、有意に不良であった (祖父江)。

脊髄小脳変性症の自然経過の解析や治療効果の判定のための定量的で客観的な評価方法

として、連続構音をデジタル録音し、音声波形解析する評価方法を検討した。音声波形解析は ICARS と有意に相関した。また、Taltirelin hydrate (TH) の短期的治療効果は音声波形解析で有意に検出でき、ICARS と BI より鋭敏であった (中島)。

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を行い、南九州・沖縄地方では、SCA1・SCA2 の頻度が低く、SCA6 が SCA3/MJD に比較して高率であった。SCA6 の生命的予後は、一般集団の生命的予後と差がないことが示唆された (中川)。

多系統萎縮症 (以下 MSA) の診断における 2 つのサブタイプ、MSA-C [OPCA] と MSA-P [SND] の連続性について臨床神経生理学的な側面から解析し、MSA-C と MSA-P の共通点 (MSA の病理学的連続性を反映) として、1) シルビウス裂周辺、基底核、橋、小脳の萎縮、2) 視覚刺激による早期情報処理過程と識別過程の機能保持、3) P3a に関係する自動的情報処理過程の障害、4) P3b に関係する能動的情報処理障害が橋および小脳の縮小と相関することなどを見出した。一方、MSA-C と MSA-P の相違点 (MSA のサブタイプの存在を反映) として、1) MSA-C でより著しい橋の萎縮、2) MSA-P における脳梁の萎縮、3) P3b に関係する能動的情報処理障害は MSA-C により著しく存在し、橋-小脳系の障害に関与していること、4) P3b に関係する能動的情報処理障害は MSA-P で、脳梁の縮小と相関することなどを見出した (黒岩)。

Shy-Drager 症候群と孤発性および遺伝性脊髄小脳変性症における呼吸機能障害について検討を行い、Shy-Drager 症候群における低酸素

感受性は有意に低下していた。SCAI では高炭酸ガス感受性の有意な低下を認めた。この結果は予後不良である両疾患の死亡原因を考慮するうえで重要な所見と思われる（津田）。

脊髄小脳変性症(SCD)患者 16 名で、嚥下造影検査、咽頭内圧検査、舌骨上筋群の表面筋電検査を行い、嚥下の定性的および定量的評価を行った。その結果、SCD 患者での咽頭内圧は、頸部中間位で  $49.5 \pm 31.2$  mmHg で、健常者では、 $73.2 \pm 25.9$  mmHg であり、SCD 患者で有意に低下していた。また SCD 患者の舌骨上筋群での反応時間は、 $325.1 \pm 102.7$  ms であり、健常者では、 $256.7 \pm 72.9$  ms であった。ICRAS と反応時間は、有意に正の相関がみられた ( $r=0.723$ ,  $P<0.005$ ) (加知)。

分裂病様の症状で初発し、進行性の小脳性失調と網膜電図 electroretinogram(ERG)の異常を呈し、著明な鉄欠乏と血清セルロプラスミン低値を認めた症例を見だし、新たな疾患単位である可能性を指摘した (湯浅)。

脳梁・小脳虫部萎縮を伴い Charcot-Marie-Tooth 病様末梢神経障害を呈した spastic ataxia の 1 家系見だし、臨床遺伝学的な観点からは autosomal recessive spastic ataxia of Charlevoix-Saguenay (ARSACS) との類似性が強く考えられ、その異同について検討を行った (久野)。

治療面では、セロトニン代謝と小脳性運動失調との関連を示唆する報告があることを背景として、脊髄小脳変性症の志願患者を対象に、5HT1A 作動薬であるクエン酸タンドスピロン療法のオープン試験および二重盲検交差試験を行った。クエン酸タンドスピロン (セディー、住友製薬) 60mg/日 を目標として経口投与

し、その前後で ICARS、Barthel ADL index および SDS で評価した。小脳性運動失調を主体とする CCA 型が、OPCA 型に比較してより ICARS の改善を認めた。これらの結果より、今後 CCA 型に対する有効性を評価する必要性があると考え、症例数の蓄積および長期期間での評価の必要性があると考えた (中島)。

多系統萎縮症 (線条体黒質変性症) 症例に認められた DOPA 抵抗性パーキンソニズムに対して trimethoprim-sulfamethoxazole を一日量 320mg/1600mg の容量で 4 週間 投与した結果、rigidity、bradykinesia の中等度ないし軽度の改善を認め、trimethoprim-sulfamethoxazole の治療効果が示唆された (酒井)。

有痛性ジストニアは MJD の臨床経過に於いてコントロールに苦慮することが少なくない症状の一つである。Machado-Joseph 病 (MJD) にみられる有痛性筋攣縮の機序として持続性 Na<sup>+</sup>コンダクタンス増加による下位運動ニューロン軸索の興奮性増大が考えられることから、ナトリウム・チャンネルを抑制する塩酸メキシレチンを用いて治療効果を検討した。日常生活上支障のある筋攣縮を認めた 10 名の MJD 患者に塩酸メキシレチン 300mg/日 を投与し、治療開始後 1 ヶ月で再評価を行った。有痛性筋攣縮の頻度は MJD で月平均 12.6 回で ALS (11.6 回) とほぼ同様に高頻度であった。MJD 10 名に対する塩酸メキシレチン治療により、筋攣縮の頻度、日常生活障害度とも著明に改善した。この結果より、MJD の有痛性筋攣縮に対して Na<sup>+</sup>チャンネル・ブロッカーによる治療の可能性を示した (服部)。MJD に見られる有痛性ジストニアに対して、中時間作用型睡眠薬で筋弛緩作用の強い estazolam の投与を行ったところ、

有痛性ジストニアのコントロールに有用であった。低用量（0.2~0.4mg/回、1~4回/日）の estazolam 投与は傾眠などの副作用はなく、有痛性ジストニアのコントロールに有用であった（長谷川）。

脊髄小脳変性症のリハビリテーションについては、歩行が下肢末梢への重り負荷で改善されることはよく知られているが、症例毎の最適化は十分には行われていない。そこで、片手介助歩行の症例に対し、細かな重量調節が可能で、歩行訓練の進捗状況に応じて重量を変えることのできる、重量可変型靴型装具を開発し、重り0個から7個で、300gから860gまでを、80g単位で調節できるようにした。最初の至適負荷重量は、症例によって異なり、片足460gから620gだった。その後、症例によって80gから240gの重量の増加が得られた。4週から10週で増加は停止し、その後24週まで重量の変化はなかった。歩行分析では、平均歩幅の拡大とともに、歩幅と立脚期の変動係数が減少し、歩行安定性が改善したものと考えられた（上野）。

#### 脊髄小脳変性症の病理学的検討

歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症（DRPLA）剖検脳の数例に下オリブ核の肥大現象を認め、この肥大反応に伴い神経細胞核内の伸長 PolyQ 鎖の染色性が減少していることを発見した。神経細胞の肥大反応が二次的に核内蓄積 PolyQ 鎖の分解に働いた可能性を想定し、DRPLA トランスジェニックマウスに下オリブ核肥大を実験的に作成したところ、ヒト剖検脳と類似の現象を再現し得た。さらに、この実験系で核内封入体の形成も抑制されることが

確認された。伸長 PolyQ 鎖の分解に作用する分子の解明に、下オリブ核肥大の分子機構の解析が有用かつ効率的と思われる（山田）。

Heredoataxie cerebelleuse de Pierre Marie と診断された剖検例(1943)の位置づけについて検討を加えた。対象は2世代5人が発病した家系で、発病後8年の42歳で死亡した女性の剖検例。錐体路徴候を伴う小脳性運動失調で発病し、進行性外眼筋麻痺、寡動などを呈し、臨床的には MJD の type 2 に一致。現存する病理標本から神経病理学的にも MJD/SCA3 と同一疾患と判断されるが、核内封入体の確認と分子遺伝学的分析が診断確定に不可欠である（岩淵）。

#### 脊髄小脳変性症の分子遺伝学的検討

SCA14は遺伝性皮質性小脳萎縮症の一つで、19q13.4-qter に遺伝子座が存在する。その病因遺伝子の同定のため、データベースに登録されている候補領域の塩基配列から(CAG) $n$ 、(CTG) $n$ 、(GAA) $n$ 、(CCG) $n$ 、(GCG) $n$ 、(ATTCT) $n$ と、逆配列である(TTC) $n$ 、(AGAAT) $n$ について各々4リピート以上のものを選び、異常伸長の有無を検討した。さらに本領域に位置する候補遺伝子 synaptotagminV について全8エキソンの塩基配列を解析した。その結果、tandem repeatについてはいずれも異常伸長を認めなかった。また、synaptotagminV のエキソンには、特異的な遺伝子異常は認められなかった（佐々木）。

第16染色体に連鎖する常染色体優性遺伝性皮質性小脳萎縮症の原因遺伝子の同定を行うために、33個のBACクローンが連続するcontigの構築に成功し、候補領域の正確な物理地図を作製した。この領域内のリピートについて検索

したが、明らかになりリピートの異常伸長は見出していない。また、候補領域内に新たな DNA マーカーを見出し、既知のものを含めて 25 個のマーカーに関してハプロタイプ解析を行い、21 個のマーカーにつき創始者ハプロタイプを認め、その結果、候補領域の縮小に成功し、遺伝子同定に有用なマーカーを見出した（水澤）。

低アルブミン血症を伴う早発型脊髄小脳変性は、低アルブミン血症とフリ ドライヒ失調症類似の神経症状を示す常染色体劣性遺伝性の脊髄小脳変性症である。本症が 9p13 に連鎖することを見だし、連鎖不平衡マッピングにより病因遺伝子候補領域を約 450kbp に絞り込むことができ、この領域の発現遺伝子を解析し病因遺伝子を同定し、*aprataxin* と命名した（小野寺）。

SCA17 は基本転写因子 TBP のポリグルタミン伸長により引き起こされる。ポリグルタミン病のメカニズムを解明することを目的としてモデル動物の作成を試みた。TBP 遺伝子中の CAG を伸長させた発現ベクター (Q37, Q56, Q93, Q168, Q199) を構築し、トランスジェニック線虫 (Q37, Q199 ライン) を作成した。Q199 線虫は、Nose touch test、Dye filling test、化学走性テスト等で明らかな行動異常を示さず、顕微鏡観察でも形態異常を示さなかったが、抗ヒト TBP 抗体を用いた免疫組織化学的検討では、Q37 ラインでは発現したヒト TBP により神経細胞核がびまん性に染色されたのに対して Q199 ラインでは神経細胞核のびまん性染色性は失われ、核近傍の細胞質内あるいは軸索内に凝集体を認めた。本トランスジェニック線虫 (Q199) は、SCA17 疾患モデルとして有用であると考えた（中村）。

SCA17 の原因である TBP 遺伝子の CAG/CAA リピートの伸長の正常・異常範囲を検討するため、SCA 群 685 例（発症年齢 1～83 歳、平均  $46 \pm 19$  歳）、正常対照群 162 例（56～94 歳、平均  $68 \pm 9.4$  歳）および疾患対照群 Alzheimer 病 (AD) 患者 195 例（45～93 歳、平均  $70 \pm 11$  歳）、パーキンソン病 (PD) 患者 216 例（41～80 歳、平均  $62 \pm 8.9$  歳）においてスクリーニングを行った結果、正常：43 以下、異常：48 以上（44～47 リピートは中間群）という区分が推測された（川上）。

#### 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

DRPLA 蛋白質と会合する IRSp53 の機能について解析を進め、アクチン繊維の重合に関与し、神経軸索突起形成に関与することを明らかにした。また IRSp53 の局在が神経細胞死の生じる部位を決定するという報告が他研究室からなされたが、IRSp53 には多数のアイソフォームが存在することを見出し、それぞれについての局在を解析する必要があることを指摘した（山田）。

Machado-Joseph 病に特異的な系統変性の発症機序を解明するため、原因遺伝子産物である ataxin-3 蛋白質の機能を解析してきた。ataxin-3 には multi-coiled-coil 領域が存在し、それ自身および C 末領域と相互作用することを two-hybrid 法により確認した。ataxin-3 はこれらの相互作用と、核内外への移行シグナル (NLS, NES) の働きにより蛋白質の立体構造や細胞内局在を換え得る動的蛋白質であると考えられた。C 末領域は trans Golgi network に局在する  $\gamma$ -adaptin と共発現することを昨年度に明ら

かにしたが、今回 two-hybrid 法により、C 末領域と相互作用する新たな蛋白として、 $\gamma$ -synynergin、MacMARCKS を見いだした(西澤)。

異常タンパク質を高発現させると細胞質に空胞化が引き起こされること、細胞内での異常タンパク質蓄積を感知するセンサータンパク質として AAA ATPase ファミリーに属する VCP/p97 を同定したこと、VCP のセカンド ATP 結合領域に変異を導入した変異 VCP タンパク質を過剰発現させると異常蛋白を発現させた時に認められる空胞と同様な空胞化が起り、続いて細胞死が引き起こされることを見いだした(垣塚)。

#### D. 結論

本年度において、脊髄小脳変性症の自然歴について、臨床個人調査票に ICARS を導入し、サンプルデータについての予備的解析、ICARS の評価法としての validation を行い、ICARS が評価法として信頼性が高いこと、サンプルデータの解析から、前向き大規模研究に適していることを示した。今後、臨床個人調査票を基盤として大規模解析を行い、脊髄小脳変性症の自然歴についての詳細な解析を行う予定である。

治療面においては、Machado-Joseph 病でよく観察される有痛性ジストニアに対し、ナトリウム・チャンネルを抑制するメキシレチンの効果、エスタゾラムの効果が見出されたことは重要である。

分子遺伝学的研究では、これまでわが国で Friedreich 失調症に類似した疾患として検討されてきた疾患の中から、新にアプラタキシン欠損症が発見されたことは特筆に値する。ポリグルタミン病についてもその病態機序の研究が

着実に進んでおり、治療法開発への発展が望まれる。

---

## II 分担研究報告

---

## Machado-Joseph 病(MJD)の自然経過

神田武政  
川田明広、林 秀明、平井俊策  
東京都立神経病院神経内科

遺伝子診断で Machado-Joseph 病(MJD)と確定された 43 家系 57 例(男性 26 例, 女性 31 例)を対象とし, MJD の自然経過を検討した。臨床病型は type 1 5 例, type 2 27 例, type 3 17 例, 純粋小脳型 8 例であり, この順序で次第に発症年齢が高齢化した。検査所見では, OKP, Caloric test, 頭部 MRI・CT が早期異常の検出に有用であった。車椅子使用, 寝たきり状態, 発声不能状態, 気管切開・喉頭分離手術の施行, 経管栄養の導入, 膀胱留置カテーテルの使用, 死亡等は, 純粋小脳型の患者では車椅子使用の 1 例を除き認めなかったが, type 1, 2, 3 間ではこれらのレベルに達するまでの平均罹病期間には差がなく, 身体機能・生命予後に差を認めなかった。死亡例 11 例の平均罹病期間は 22 年であり, 誤嚥による窒息や肺炎, 中枢性換気不全や呼吸筋麻痺等の呼吸不全が大部分を占めた。

## 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 一第3報一

中川正法  
鹿児島大学医学部第三内科  
平田圭子<sup>1)</sup>、有里敬代<sup>1)</sup>、大窪隆一<sup>2)</sup>  
末原雅人<sup>3)</sup>、有村公良<sup>1)</sup>、納 光弘<sup>1)</sup>  
<sup>1)</sup>鹿児島大学医学部第三内科  
<sup>2)</sup>藤元早鈴病院神経内科  
<sup>3)</sup>国立療養所沖縄病院神経内科

目的: 南九州・沖縄地方における脊髄小脳変性症(SCD)の分子疫学とその自然経過を解明する。  
方法: 対象は、当科にて遺伝子診断を行った 370 例 245 家系。SCA6 の臨床経過を調査票および ICARS にて評価した。また当科外来受診歴のある患者へのアンケート調査を行った。  
結果・考察: SCA3/MJD 9 家系 9 例、SCA6 14 家系 18 例、DRPLA 5 家系 6 例をみとめた。SCA6 18 例(男 10 例、女 8 例)の平均発症年齢 52 歳、平均罹病期間 12.4 年であった。大多数の例では明らかな進行は認められなかったが、3 例が 80 歳代で死亡していた。患者アンケート調査でも、9 割近くの例で症状は不変または軽度の悪化のみであった。結論: 南九州・沖縄地方では、SCA1・SCA2 の頻度が低く、SCA6 が SCA3/MJD に比較して高率であった。SCA6 の生命的予後は、一般集団の生命的予後と差がないことが示唆された。

## 多系統萎縮症の進展様式と予後; 自験 230 例の検討から

祖父江 元  
名古屋大学医学部神経内科

多系統萎縮症(MSA)の機能・生命予後と、それに関する因子を検討した。診断基準で probable 以上を満たす MSA 230 例(男性 131 例, 女性 99 例, MSA-C 155 例, MSA-P 75 例, 平均発症年齢 55.4 歳)を対象とした。発症は、運動もしくは自律神経症状を自覚した時点とした。発症から運動機能異常と自律神経不全の 2 症状の揃う中央値は 2 年で、杖を常用する中央値は 3 年、車椅子は 5 年、寝たきりは 8 年、死亡は 9 年であった。発症から運動機能異常と自律神経不全の 2 症状の揃う期間が短いほど機能予後・生命予後とも、有意に不良であった ( $p < 0.01$ )。P 群は、C 群に比し、機能予後は不良で(杖歩行,  $p = 0.03$ , 車椅子,  $p < 0.01$ , 寝たきり,  $p < 0.01$ ), 生命予後に違いはなかった。発症から運動機能異常と自律神経不全の揃う時期への着目は、MSA の管理に重要と思われた。

## 脊髄小脳変性症の自然歴把握に向けた ICARS 導入の現状と問題

運動失調に関する調査及び病態機序に関する研究班  
赤岩靖久、小野寺理、辻 省次  
新潟大学脳研究所神経内科

脊髄小脳変性症は、その自然歴に関しては不明瞭な点が多く、疾患ごとにも必ずしも明確になっていない。また、将来、治療研究を思考する上でも、population based の prospective な臨床調査研究による自然歴の把握は必須であると考えられる。平成 13 年度より臨床調査個人票に ICARS を導入するに至ったが、その 1179 例分につき検討し、本邦の現状を把握するとともに、ICARS を用いて臨床経過との相関を検討した。

内訳は、遺伝性の脊髄小脳変性症が 22.6 %、孤発性が 74.3 %で、遺伝性では MJD, SCA6, DRPLA の順で多く認められた。また、ICARS の解析では、歩行及び姿勢に関して OPCA 群、CCA 群共に臨床経過と相関を認められた。ICARS は失調症状の経過を把握する上で有効であると考えられるが、今後、各項目における信頼性、および疾患や経過と相関を再検討し ICARS 自体の改定も必要と考えられた。

脊髄小脳変性症における臨床機能評価と機能画像に関する研究(遺伝子検査、ICARS、音声波形解析、統計学的 SPECT による検討)

中島 孝  
国立療養所犀潟病院神経内科  
臨床研究部病態生理研究室

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。統計学的脳 SPECT による評価方法と小脳性構音障害の音声波形解析による評価方法が臨床利用可能かどうかの検討をおこなった。Taltirelin hydrate (TH) の短期効果が音声波形解析で有意に検出可能であった。TH 投与前および投与4週後の比較では、ICARS では有意な変化を認めなかったが CV-P で有意な改善がみられた。CV-P の改善度(?CV-P)と ICARS score には負の相関が認められ、小脳症状が軽症なほど改善度が高かった。3 D-SSP による統計学的 SPECT では MRI や経過によらず、MSA の早期診断が可能だった。

Shy-Drager 症候群と孤発性および遺伝性脊髄小脳変性症における呼吸機能障害の究明

津田 丈秀  
国立山形病院神経内科

Shy-Drager 症候群や孤発性および遺伝性脊髄小脳変性症の死亡原因として突然死や重症呼吸器感染症が大きな割合を占めることが報告されている。しかし、これら疾患における呼吸機能障害についての詳細な検討は重要と思われるもいまだない。そこで今回我々は、低酸素や高炭酸ガス感受性障害の検討を各病型別におこなった。対象は Shy-Drager 症候群: 7 例、孤発性 OPCA: 14 例。遺伝性疾患では SCA1: 7 例、MJD/SCA3: 10 例、SCA6: 8 例。吸気中の O<sub>2</sub> 分圧と CO<sub>2</sub> 分圧変化の自動調整可能な精密呼吸機能検査装置を用い各分圧変化後の分時換気量を算出し、その後、同一年齢健常群: 10 例と比較検討した。その結果、Shy-Drager 症候群における低酸素感受性は有意に低下していた。一方、SCA1 では高炭酸ガス感受性の有意な低下を認めた。この結果は予後不良である両疾患の死亡原因を考慮するうえで重要な所見と思われる。

脊髄小脳変性症における嚥下障害と咽頭内圧、舌骨上筋群の反応時間

加知輝彦  
国立療養所中部病院神経内科  
長屋政博<sup>1)</sup>、鷺見幸彦<sup>2)</sup>、山田孝子<sup>2)</sup>  
丹羽央佳<sup>2)</sup>、阿部祐士<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>国立療養所中部病院リハビリテーション科  
<sup>2)</sup>同 神経内科

脊髄小脳変性症(SCD)患者 16 名で、嚥下造影検査、咽頭内圧検査、舌骨上筋群の表面筋電検査を行い、嚥下の定性的および定量的評価を行った。また International Cooperative Ataxia Rating Scale (ICARS)を用いた臨床的重症度との関連を調べた。その結果、SCD 患者での咽頭内圧は、頸部中間位で 49.5 ± 31.2mmHg で、健常者では、73.2 ± 25.9mmHg であり、SCD 患者で有意に低下していた。また SCD 患者の舌骨上筋群での反応時間は、325.1 ± 102.7ms であり、健常者では、256.7 ± 72.9ms であった。ICARS と反応時間は、有意に正の相関がみられた(r=0.723, P<0.005)。ICARS と咽頭内圧の間には、有意ではないものの負の相関がみられました。運動失調の重症度が進行するとともに反応時間は遅れ、咽頭内圧が低下する傾向が認められた。

視覚性事象関連電位から見た MSA-C と MSA-P の共通点と相違点: 多系統萎縮症(MSA)の診断における連続性の確認

黒岩義之  
横浜市立大学医学部神経内科

神谷俊明<sup>1)</sup>、李梅<sup>1)</sup>、尾本周<sup>2)</sup>、宮崎秀健<sup>1)</sup>、児矢野繁<sup>1)</sup>  
高橋竜哉<sup>3)</sup>、鈴木ゆめ<sup>1)</sup>、瀬川文徳<sup>1)</sup>、山田人志<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>横浜市立大学 医学部神経内科

<sup>2)</sup>横浜市立大学 医学部眼科

<sup>3)</sup>横浜市立港湾病院神経内科

我々は、多系統萎縮症(以下 MSA)の診断における2つのサブタイプ、MSA-C [OPCA]と MSA-P[SND]の連続性について臨床神経生理学的な側面から解析し、MSA の各サブタイプの共通点と相違点を明らかにした。MSA-C と MSA-P の共通点( MSA の病理学的連続性を反映)として、1)シルビウス裂周辺、基底核、橋、小脳の萎縮、2)視覚刺激による早期情報処理過程と識別過程の機能保持、3)P3a に関係する自動的情報処理過程の障害、4)P3b に関係する能動的情報処理障害が橋および小脳の縮小と相関することなどが示された。一方、MSA-C と MSA-P の相違点(MSA のサブタイプの存在を反映として、1) MSA-C でより著しい橋の萎縮、2)MSA-P における脳梁の萎縮、3)P3b に関係する能動的情報処理障害は MSA-C により著しく存在し、橋-小脳系の障害に関与していること、4)P3b に関係する能動的情報処理障害は MSA-P で、脳梁の縮小と相関することなどが示された。



Levodopa-unresponsive parkinsonism, but responsive to trimethoprim in multiple system atrophy.

酒井徹雄

国立療養所筑後病院神経内科

大石文芽<sup>1)</sup>、岩下宏<sup>1)</sup>、三好克枝<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>国立療養所筑後病院神経内科

<sup>2)</sup>小倉記念病院神経内科

dopa 抵抗性パーキンソニズムは、しばしばよく脊髄小脳変性症に合併してくる症状であるが今回、2名の多系統萎縮症(線条体黒質変性症)患者さんに認めたdopa抵抗性パーキンソニズムに対して trimethoprim-sulfamethoxazole を一日量 320mg/1600mg の容量で4週間投与した結果、2例共に rigidity, bradykinesia の中等度ないし軽度の改善を、1例で歩行の改善を認めた。

進行する小脳症状と小脳萎縮に低セルロプラスミン血症を伴った非 Wilson 病の一例

湯浅龍彦

国立精神・神経センター国府台病院神経内科

分裂病様の症状で初発し、進行性の小脳性失調と網膜電図 electroretinogram(ERG)の異常を呈し、著明な鉄欠乏と血清セルロプラスミン低値を認めた33歳男性例を報告した。脳の画像所見では小脳の著明な萎縮と前頭葉、側頭葉の軽度の萎縮がみられたが、基底核の異常信号は認めなかった。肝生検では銅や鉄の沈着は認めず Wilson 病およびセルロプラスミン欠損症は否定的であった。また入院後、充分量の鉄剤の投与を行ったが10ヶ月経た現在においても Hb 値は正常下限のまま横ばいであり、血清鉄、血清フェリチンは一時上昇傾向がみられるも再び正常値に満たない値を推移している。本症例で認めた小脳萎縮および ERG の異常が、鉄代謝の異常あるいは低セルロプラスミン血症と関連する可能性が疑われ、貴重な症例と考えられた。

脳梁・小脳虫部萎縮を伴い Charcot-Marie-Tooth 病様末梢神経障害を呈した spastic ataxia の1家系-autosomal recessive spastic ataxia of Charlevoix-Saguenay (ARSACS)との類似性について

久野 貞子

国立療養所宇多野病院臨床研究部  
神経内科

症例1:発端者は43歳女性、症例2:弟は39歳男性。2症例とも幼少時より運動機能の低下を自覚、20歳代より足関節背屈困難と歩行困難を認め、30歳以降には構音障害も合併した。身体所見では手指の変形、凹足、下垂足を認め、神経学的には構音障害、眼振、四肢遠位部優位の筋力低下・筋萎縮および知覚障害、膝蓋腱反射亢進・アキレス腱反射消失、Babinski 徴候陽性、小脳性運動失調を認めた。網膜有髄線維の増加を認め、頭部MRIで脳梁・小脳虫部の萎縮を認めた。電気生理学的検査では軸索障害型末梢神経障害と錐体路障害を示し、腓腹神経生検で大径有髄線維の減少を認めた。本家系は常染色体劣性遺伝と考えられ、その臨床像はカナダ・ケベック州の autosomal recessive spastic ataxia of Charlevoix-Saguenay (ARSACS) に極めて類似していた。

Spinocerebellar ataxia 17 の検討

川上秀史

広島大学医学部内科学第三

織田雅也<sup>1)</sup>、丸山博文<sup>1)</sup>、寺澤英夫<sup>1)</sup>、和泉唯信<sup>1)</sup>  
森野豊之<sup>1)</sup>、鳥居 剛<sup>1)</sup>、宮地隆史<sup>1)</sup>、中村重信<sup>1)</sup>  
市川桂二<sup>2)</sup>、小牟禮修<sup>3)</sup>、小川雅文<sup>4)</sup>

<sup>1)</sup>広島大学医学部第3内科

<sup>2)</sup>兵庫県立尼崎病院神経内科

<sup>3)</sup>国立療養所宇多野病院神経内科

<sup>4)</sup>国立精神神経センター武蔵病院

SCA17の原因であるTBP遺伝子のCAG/CAAリピートの伸長の正常・異常範囲を検討するため、SCA群685例(発症年齢1~83歳、平均46±19歳)、正常対照群162例(56~94歳、平均68±9.4歳)および疾患対照群Alzheimer病(AD)患者195例(45~93歳、平均70±11歳)、パーキンソン病(PD)患者216例(41~80歳、平均62±8.9歳)においてスクリーニングを行った結果、正常:43以下、異常:48以上(44~47リピートは中間群)という区分が推測された。

## 小脳性運動失調の重量可変型靴型装具 —適切な重量負荷による歩行安定性の改善—

上野 聡  
奈良県立医科大学神経内科  
安東範明  
国立療養所西奈良病院神経内科

脊髄小脳変性症(SCD)の歩行は下肢末梢への重り負荷で改善される。片手介助歩行の症例に対し、細かな重量調節が可能で、歩行訓練の進捗状況に応じて重量を変えることのできる、重量可変型靴型装具を開発した。対象は48から77歳のSCD 8例。靴型装具は踵部をくりぬき、ウレタン性の重量調節板を着脱できるようにした。この重量調節板には7つの円形の穴をあけ、それぞれに80gの円柱状の鉛製の重りを挿入し、重り0個から7個で、300gから860gまでを、80g単位で調節できるようにした。最初の至適負荷重量は、症例によって異なり、片足460から620gだった。その後、症例によって80から240gの重量の増加が得られた。4週から10週で増加は停止し、その後24週まで重量の変化はなかった。歩行分析では、平均歩幅の拡大とともに、歩幅と立脚期の変動係数が減少し、歩行安定性が改善したものと考えられた。

## 脊髄小脳変性症におけるクエン酸タンドスピロン療法

中島健二  
栗原彩子, 矢野英隆, 足立芳樹  
鳥取大学医学部脳神経内科

近年、セロトニン代謝と小脳性運動失調との関連を示唆する研究結果が散見される。本年度我々は、脊髄小脳変性症の志願患者を対象に、5HT<sub>1A</sub>作動薬であるクエン酸タンドスピロン療法のオープン試験および二重盲検交差試験を行った。クエン酸タンドスピロン(セデイール,住友製薬)60mg/日を目標として経口投与し、その前後でICARS, Barthel ADL index および SDS で評価した。クエン酸タンドスピロン投与群に有意差を認めなかったものの、中には失調症状の改善に伴い独歩可能になる例を3例認めた。また小脳性運動失調を主体とするCCA型が、OPCA型に比較してよりICARSの改善を認めた。これらの結果より、今後CCA型に対する有効性を評価する必要性があると考え、症例数の蓄積および長期期間での評価の必要性があると考えた。

## MJDに対する estazolam 投与の試み

長谷川一子  
国立相模原病院神経内科  
小林聡子<sup>1)</sup>, 横山照夫<sup>2)</sup>,  
古澤英明<sup>3)</sup>, 柳下三郎<sup>4)</sup>  
<sup>1)</sup>国立相模原病院神経内科,  
<sup>2)</sup>国立療養所箱根病院,  
<sup>3)</sup>神奈川県立相模緑風園,  
<sup>4)</sup>神奈川リハ病理

有痛性ジストニアはMJDの臨床経過に於いてコントロールに苦慮することが少なくない症状の一つである。自験MJD20症例の自然経過に於ける有痛性ジストニアの発現状況を検討し、そのコントロールに対するestazolamの有効性を検討した。有痛性ジストニアは若年発症者に見られることが多く、時に痛みの苦痛により自殺企図を生じる事もある。有痛性ジストニアのコントロールにはL-DOPAや抗痙直薬、筋弛緩薬が使用されることが多いが無効であることが多い。今回、インフォームドコンセントのうえで、中時間作用型睡眠薬で筋弛緩作用の強いestazolamの投与を行ったところ、有痛性ジストニアのコントロールに有用であった。低用量(0.2~0.4mg/回, 1~4回/日)のestazolam投与は傾眠などの副作用はなく、有痛性ジストニアのコントロールに有用であった。有痛性ジストニアを認めるMJD症例QOLの改善にestazolamは有用である。

## Machado-Joseph 病における有痛性筋攣縮の研究(第2報) — Na<sup>+</sup>チャンネル・ブロッカーによる治療効果の検討

服部 孝道  
金井 数明, 桑原 聡, 小河原一恵,  
新井公人, Sung Jia-Ying  
千葉大学医学研究院神経病態学

Machado-Joseph 病(MJD)にみられる有痛性筋攣縮の機序として持続性Na<sup>+</sup>コンダクタンス増加による下位運動ニューロン軸索の興奮性増大が考えられることから、ナトリウム・チャンネルを抑制する塩酸メキシレチンを用いて治療効果を検討した。MJD 20名、筋萎縮性側索硬化症18名、正常対照23名他に対して、有痛性筋攣縮についての問診および神経生理学的検討を行った。日常生活上支障のある筋攣縮を認めた10名のMJD患者に塩酸メキシレチン300mg/日を投与し、治療開始後1ヶ月で再評価を行った。有痛性筋攣縮の頻度はMJDで月平均12.6回でALS(11.6回)とほぼ同様に高頻度であった。MJD10名に対する塩酸メキシレチン治療により、筋攣縮の頻度、日常生活障害度とも著明に改善した。MJDの有痛性筋攣縮に対してその病態生理の一端を明らかにし、Na<sup>+</sup>チャンネル・ブロッカーによる治療の可能性を示した。

## SCA14 における起因遺伝子の検索

佐々木秀直  
矢部一郎、山下 功、田代邦雄  
北海道大学医学研究科  
神経病態学講座神経内科分野

SCA14 は遺伝性皮質性小脳萎縮症の一つで、遺伝子座は 19q13.4-qter に位置しているが起因遺伝子は不明である。促進現象を伴うことからトリプレットリピート病の可能性を検討した。データベースに登録されている候補領域の塩基配列から(CAG)<sub>n</sub>、(CTG)<sub>n</sub>、(GAA)<sub>n</sub>、(CCG)<sub>n</sub>、(GCG)<sub>n</sub>、(ATTCT)<sub>n</sub>と、逆配列である(TTC)<sub>n</sub>、(AGAAT)<sub>n</sub>について各々4リピート以上のものを選び、SCA14での異常伸長の有無を検討した。さらに本領域に位置する候補遺伝子 synaptotagmin Vについて全8エクソンをダイレクトシーケンスで検討した。その結果、tandem repeatについてはいずれも異常伸長を認めなかった。また、synaptotagmin Vのエクソンには、特異的な遺伝子異常は認められなかった。SCA14の起因遺伝子については、今後も検討が必要である。

## 眼球運動失行と低アルブミン血症を伴う早発型失調症 (EAOH) の疾患遺伝子の同定

小野寺理  
新潟大学脳研究所神経内科

伊達英俊<sup>1)</sup>、五十嵐修一<sup>1)</sup>、河内 泉<sup>1)</sup>、田中 一<sup>1)</sup>、小池亮子<sup>1)</sup>、辻 省次<sup>1)</sup>、湯浅龍彦<sup>2)</sup>、植川和利<sup>3)</sup>、福原信義<sup>4)</sup>、弘井 正<sup>5)</sup>、高橋竜哉<sup>6)</sup>、長友秀樹<sup>6)</sup>、岩淵 潔<sup>6)</sup>、関島良樹<sup>7)</sup>、斎藤加代子<sup>8)</sup>、滝山嘉久<sup>9)</sup>、西澤正豊<sup>10)</sup>、粟屋豊<sup>11)</sup>、酒井徹雄<sup>12)</sup>、菅野純夫<sup>13)</sup>

<sup>1)</sup>新潟大学脳研究所神経内科、<sup>2)</sup>国立精神・神経センター国府台病院神経内科、<sup>3)</sup>国立療養所熊本南病院、<sup>4)</sup>国立療養所犀潟病院神経内科、<sup>5)</sup>細木病院、<sup>6)</sup>神奈川総合リハビリテーションセンター、<sup>7)</sup>信州大学医学部第三内科、<sup>8)</sup>東京女子医大小児科、<sup>9)</sup>自治医科大学神経内科、<sup>10)</sup>国際医療福祉大学、<sup>11)</sup>聖母病院、<sup>12)</sup>国立療養所筑後病院、<sup>13)</sup>東京大学医科学研究所ゲノム構造解析分野

我々は低アルブミン血症を伴う早発型脊髄小脳変性 (EOAHA) を、低アルブミン血症とフリードライヒ失調症類似の神経症状を示し常染色体劣性遺伝形式をとる単一の疾患と報告してきた。我々は EOAHA の 9p13 への連鎖を検討し、同領域への連鎖を強く指示する結果を報告してきた。さらに 6 家系に同祖的なアリルを認め、連鎖不平衡マッピングにより EOAHA の疾患遺伝子候補領域を約 450kbp に絞り込み病因遺伝子を同定、apratxin と命名した。

## 第16染色体連鎖に連鎖する常染色体優性遺伝性皮質性小脳萎縮症の原因遺伝子の同定

水澤英洋  
融 衆太、李 明順、石川欽也  
東京医科歯科大学大学院脳神経機能病態学

今回我々は、第 16 染色体連鎖に連鎖する常染色体優性遺伝性皮質性小脳萎縮症の原因遺伝子の同定を行うために、33 個の BAC クローンを連続する contig の構築に成功し、候補領域の正確な物理地図を作製した。この領域内のリピートについて検索したが、明らかなリピートの異常伸長は見出していない。また、候補領域内に新たな DNA マーカーを見出し、既知のものを含めて 25 個のマーカーに関してハプロタイプ解析を行い、21 個のマーカーにつき創始者ハプロタイプを認め、その結果、候補領域の縮小に成功し、遺伝子同定に有用なマーカーを見出した。候補領域内の遺伝子につき、変異解析を行っているが、現在までのところ明らかな遺伝子変異を認めていない。

## SCA17 (TBP 病) のモデル動物系の作成と分子病態解析

金澤一郎  
東京大学医学部神経内科  
中村浩一郎<sup>1)</sup>、鄭 善容<sup>2)</sup>  
<sup>1)</sup>東京大学医学部神経内科  
<sup>2)</sup>CREST 戦略的基礎研究推進事業

SCA17 は基本転写因子 TBP のポリグルタミン伸長により引き起こされる。我々はポリグルタミン病のメカニズムを解明することを目的としてモデル動物の作成を試みた。患者 DNA を出発材料に TBP 遺伝子中の CAG を伸長させた発現ベクター(Q37,Q56,Q93,Q168,Q199)を構築し、トランスジェニック線虫(Q37,Q199 ライン)を作成した。Q199 線虫は、Nose touch test、Dye filling test、化学走性テスト等で明らかな行動異常を示さず、顕微鏡観察でも形態異常を示さなかったが、抗ヒト TBP 抗体を用いた免疫組織化学的検討では、Q37 ラインでは発現したヒト TBP により神経細胞核がびまん性に染色されたのに対して Q199 ラインでは神経細胞核のびまん性染色性は失われ、核近傍の細胞質内あるいは軸索内に凝集体を認めた。SCA17 疾患モデルとして有用であると考えた。

Heredoataxie cerebelleuse de Pierre Marie と診断された剖検例(1943)の位置づけ

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2世代5人が発病した家系で、発病後8年の 42 歳で死亡した女性の剖検例。錐体路徴候を伴う小脳性運動失調で発病し、進行性外眼筋麻痺、寡動などを呈し、臨床的には MJD の type 2 に一致。現存する病理標本から神経病理学的にも MJD/SCA3 と同一疾患と判断されるが、核内封入体の確認と分子遺伝学的分析が診断確定に不可欠である。

歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症における核内蓄積変異蛋白質の分解に関する動物モデルの作成

山田 光則  
稲永 親憲、高橋 均  
新潟大学脳研究所病理学分野

ポリグルタミン病では伸長ポリグルタミン ( PolyQ ) 鎖を含む異常蛋白質が神経細胞核内に蓄積すると共に核内封入体を形成し、これらによる核機能への影響が病態の本質と想定されている。我々は歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症 ( DRPLA ) 剖検脳の少数例に下オリーブ核の肥大現象を認め、この肥大反応に伴い神経細胞核内の伸長 PolyQ 鎖の染色性が減少していることを発見した。神経細胞の肥大反応が二次的に核内蓄積 PolyQ 鎖の分解に働いた可能性を想定し、DRPLA トランスジェニックマウスに下オリーブ核肥大を実験的に作成したところ、ヒト剖検脳と類似の現象を再現し得た。さらに、この実験系で核内封入体の形成も抑制されることが確認された。伸長 PolyQ 鎖の分解に作用する分子の解明に、下オリーブ核肥大の分子機構の解析が有用かつ効率的と思われる。

運動失調に関する調査及び病態機序に関する研究

山田正夫  
国立小児病院小児医療研究センター  
先天異常研究部

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解析してきたが、本年度、DNA チップを用いて転写レベルが変動する遺伝子群を解析した。DRPLA 蛋白質と会合する IRSp53 の機能について解析を進め、アクチン繊維の重合に関与し、神経軸索突起形成に関与することを明らかにした。また IRSp53 の局在が神経細胞死の生じる部位を決定するという報告が他研究室からなされたが、IRSp53 には多数のアイソフォームが存在することを見出し、それぞれについての局在を解析する必要があることを指摘した。

ataxin-3 の機能と Machado-Joseph 病に選択的な細胞死の解析

西澤 正豊  
国際医療福祉大学臨床医学研究センター

Machado-Joseph 病に特異的な系統変性の発症機序を解明するため、原因遺伝子産物である ataxin-3 蛋白質の機能を解析してきた。ataxin-3 には multi-coiled-coil 領域が存在し、それ自身および C 末領域と相互作用することを two-hybrid 法により確認した。ataxin-3 はこれらの相互作用と、核内外への移行シグナル (NLS, NES) の働きにより蛋白質の立体構造や細胞内局在を換え得る動的蛋白質であると考えられた。C 末領域は trans Golgi network に局在する  $\gamma$ -adaptin と共発現することを昨年度に明らかにしたが、今回 two-hybrid 法により、C 末領域と相互作用する蛋白質を新たに 2 つ同定した。1 つは  $\gamma$ -adaptin と相互作用する蛋白質として同定されている  $\gamma$ -synergin であり、もう 1 つはアクチンに結合し、細胞骨格と相互作用する MacMARCKS である。これらの蛋白質との相互作用と ataxin-3 の機能についてさらに検討している。