

ン酸タンドスピロン 60mg/日, および対照偽薬として酢酸トコフェロール (ユベラ<sup>®</sup>, エーザイ) 150mg/日を各 4 週間 1 日 3 回毎食後に経口投与し, 前薬の影響を除外するため各クール間に約 2 週間の休薬期間を設定した. 臨床的評価項目として, オープン試験と同様に ICARS, Barthel ADL index および SDS 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

オープン試験終了者 7 名の ICARS の改善は, 開始前と比較して, 30mg/日終了後で -4.1 点 ( $p=0.1763$ ; Wilcoxon 検定), 60mg/日終了後で -3.7 点 ( $p=0.2249$ ; Wilcoxon 検定) であった. 明らかな有意差を認めなかったが, 3 名において失調症状の軽快に伴い, 自立歩行が可能になるまでの改善を認め, ICARS も -10 点以上の著明な改善を認めた (図 1).

つぎに二重盲検交差試験の結果を図 2 に示す. 参加した 11 名のうち, 3 名は通院困難などを理由に途中中止となった. 終了者 8 名において, ICARS の改善度はクエン酸タンドスピロン群で -1.5 点, 酢酸トコフェロール群で -2.9 点であった. この 2 群間での ICARS の改善度は, 明らかな有意差を認めなかった ( $p=0.398$ ; Wilcoxon 検定). 全経過を通して重大な副作用を認めず, また両試験とも SDS 点数に変化を認めなかった.

オープン試験および二重盲検交差試験でのクエン酸タンドスピロン 60mg/日投与後での ICARS の改善度に関して, 純粋小脳症状を呈する CCA 型と脳幹症状を合併する OPCA 型に分けて評価した. CCA 型で -4.7 点, OPCA 型で -0.714 点と CCA 型に改善を強く認め,

ICARS の中でも姿勢歩行および運動機能の点で改善を強く認めた.

### D. 考察

現時点では, セロトニン代謝と小脳性運動失調との明らかな関連について, 不明な点が多いが, CCA および Fredreich 失調症患者髄液中の 5HIAA が減少していること, セロトニンはシナプス後性 5HT<sub>1A</sub> 受容体を介して Purkinje 細胞に効果を及ぼすこと, 小脳水平線維に存在するシナプス前性 5HT<sub>1A</sub> 様受容体の刺激はグルタミン酸放出を抑制すること, 小脳のシナプス後性 5HT<sub>1A</sub> 受容体はグルタミン酸受容体/酸化窒素/cyclic GMP 経路を抑制することが報告されている. Trouillias らは, セロトニン代謝が小脳性運動失調と深い関連性があると考え, 小脳性運動失調を認める脊髄小脳変性症および小脳梗塞などの症例に対し, 5HT<sub>1A</sub> 作動薬である buspirone による二重盲検交差試験を施行し, 有効であったと報告している. 今回我々は対照を CCA 型および OPCA 型とを混合して施行し, オープン試験および二重盲検交差試験の 2 つの方法を施行した. それぞれで有意差は認められない結果ではあったが, どちらの試験でも症状の増悪は認めず, 明らかな副作用を呈することなく改善傾向を示した. 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.

## E. 結論

脊髄小脳変性症に対するクエン酸タンドスピロン療法を施行し、オープン試験および二重盲検交差試験において明らかな有意差を認めなかった。しかし、中には小脳性運動失調症状に対し著名な改善を呈した症例もあり、今後症例数を増やし、特に CCA 型に対し長期検討していく必要性が考えられた。

## E. 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.20:144-9,2001
- 2) Mori M., Adachi Y., Kusumi M., Nakashima K. Spinocerebellar ataxia type 6: Founder effect in Western Japan. J.Neurol.Sci.185: 43-47, 2001.
- 3) Mori M., Adachi Y., Mori N., Kurihara S., Kashiwaya Y., Kusumi M., Takeshima T., Nakashima K. Double-blind crossover study of branched-chain amino acid therapy in patients with spinocerebellar degeneration. J.Neurol.Sci., in press.

### 2.学会発表

- 1) X V II World Congress of Neurology. A family of Spinocerebellar Ataxia with Notch3 V237M Mutation and Granulated Osmiophilic Materials.

## F. 知的所有権の取得状況

該当事項なし。

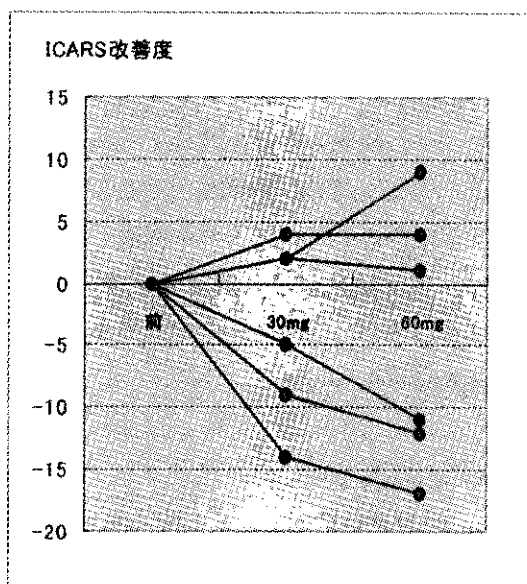


図 1：オープン試験

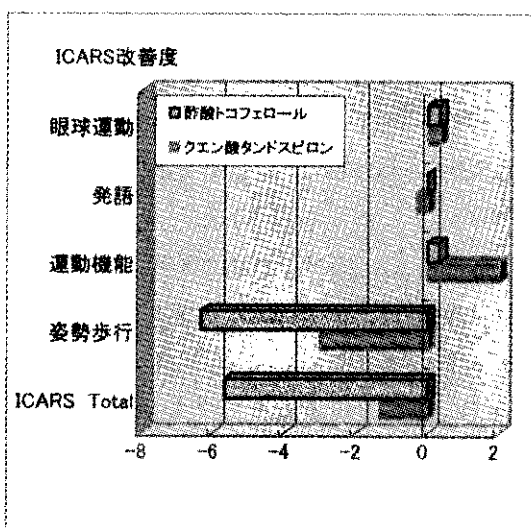


図 2：二重盲検交差試験

## 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 (MJD に対する estazolam 投与の試み)

分担研究者 長谷川一子 国立相模原病院神経内科  
共同研究者 小林聡子, 横山照夫#, 古澤英明##, 柳下三郎###  
(国立相模原病院神経内科, 国立療養所箱根病院#,  
神奈川県立相模緑風園##, 神奈川県リハビリテーションセンター病理###)

#### 研究要旨

MJD では臨床経過に於いて有痛性ジストニアを生じることが多い。自験例の検討では有痛性ジストニアは若年発症者に見られることが多かった。この有痛性ジストニアはコントロールが困難で、時に痛みの苦痛により自殺企図を生じる事もある。今回、インフォームドコンセントのうえで、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が可能であった。低用量の 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。

#### A. 研究目的

遺伝性脊髄小脳変性症のうち我が国で頻度の高い Machado-Joseph 病（以下 MJD）の自然経過を見ていく上で、ジストニアに伴う痛みのコントロールに苦慮することは少なくない。今回は、MJD の自然経過に於ける有痛性ジストニアの出現状況を調査すると共に、有痛性ジストニアのコントロール薬としての中時間作用作用型の睡眠薬である estazolam の効果について検討した。

#### B. 対象および方法

##### 1) estazolam について：

estazolam は benzodiazepine 誘導体で triazolobenzodiazepines に属する薬物である。薬理的には中時間作用型の睡眠薬に分類され、催眠作用と筋弛緩作用が強い。Tmax は  $4.9 \pm 2.3$  時間で、T1/2 は  $24 \pm 5$  時間である。筋弛緩作用の作用部位は中枢性および、脳幹網様体ニューロン、脊髄介在ニューロンの GABA 受容体への作用によるとされる。この作用のため、副作用として

脱力感が挙げられている。なお、筋弛緩作用は diazepam の 3～7 倍とされる。

##### 2) 対象：

現在、国立相模原病院神経内科受診中の MJD 14 症例、および北里大学東病院神経内科で協力研究者が治療し死亡した MJD 6 症例の合計 20 例。

##### 3) 方法：

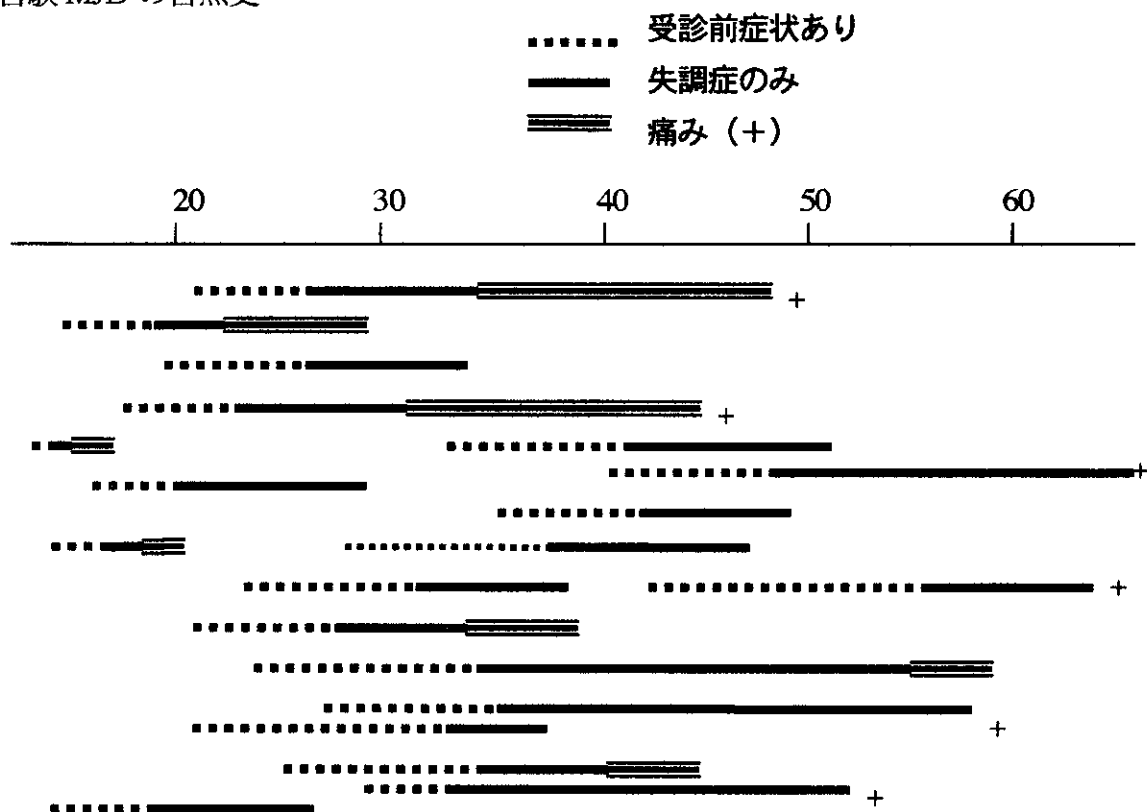
それぞれの症例の発症年齢および、有痛性ジストニアの出現時期を調査した。また、有痛性ジストニアを認める症例については薬剤投与についてのインフォームドコンセントのうえで、estazolam をオープン試験のデザインのもとで投与した。

#### C. 研究結果

##### 1) 自験 MJD の自然経過における有痛性ジストニアの出現状況：

自験 20 症例について発症前の歩行不安定期と通院開始、有痛性ジストニアを認め始めた時期を図 1 に示す。図 1 に示すように有痛性ジストニアは若年発症者で認めることが

図1. 自験 MJD の自然史



多く、8 症例で認めた。8 症例のうち 2 例で自殺企図、1 例で自殺が認められたが、有痛性ジストニアが誘因となった可能性が考えられた。有痛性ジストニアを生じる症例には L-DOPA 製剤や様々な筋弛緩薬などの薬物によるコントロールを試みたが、いずれも無効であった。

## 2) estazolam 使用第 1 例の経過：

症例は 20 歳代発症の MJD 男性。30 歳頃から四肢に、40 歳頃から顔面にもジストニアが認められるようになり、ジストニアの増悪と共に有痛性ジストニアとなった。様々な薬物や発布剤の塗布、マッサージなどを行ったが、何れも無効。痛みが強く、苦痛が強くと鬱状態も認められるようになった。

抑うつ傾向となったため、効うつ剤の併用も行っていたが、痛みのために自殺企図が

数回あった。次第に痛みによる睡眠障害も増悪してきたため、様々な睡眠薬の併用を行った。その結果、estazolam の常用量を服用した時にジストニア痛による中途覚醒がなく、安眠でき翌朝も痛みが軽減された。この為、投与量を調整していったところ、常用量の 1/10 である 0.2~0.4 mg/1 回の投与であれば、脱力や傾眠などの作用が認められず、薬理効果は 4 時間から半日であり、ジストニア痛のコントロールが可能であると推定できた。

## 3) 有痛性ジストニアを示す MJD 症例への estazolam 投与：

自験 20MJD 症例のうち、有痛性ジストニアを認める 8 症例に対して、インフォームドコンセント後に estazolam を 0.2mg/回の投与を行った。服用回数は症例により異なり、

頓服でコントロール可能な症例から、3~4回/日服用が必要な症例まで様々であった。投与8症例では特に傾眠その他の副作用は認めず、痛みおよびジストニアや痙直のコントロールが可能となり、QOLが改善した。

#### D. 考案

自験 20 症例の MJD の自然史をみると、若年発症例であるほど有痛性ジストニアの頻度が高い。この有痛性ジストニアは睡眠障害や日常生活での苦痛の大きな要因となっていることが多い。また、有痛性ジストニアは抑うつ状態の増悪因子でもあり、MJD における自殺企図や自殺の誘因とも考えられる。

この痛みのコントロールに対して発症病理を考慮すると、L-DOPA 製剤が有用に思えるが、多くの症例では無効である。また、各種の筋弛緩剤や抗痙直薬も有効性に乏しく、痛みやジストニアのコントロールに難渋することも少なくない。

今回は睡眠障害が高度となった症例に対して estazolam を投与したところ有用であった事を発端として、有痛性ジストニアを認める MJD 症例にインフォームドコンセントの上で estazolam の投与を行った。その結果、症状の軽快が得られ患者の QOL を向上することが可能となった。

MJD など遺伝性脊髄小脳変性症の遺伝子検索が進み、遺伝子産物も同定されてきているが、現時点では MJD の特効薬が開発されるには至っていない。現在、MJD の療養における視点としては 1. 体幹失調に対する運動制御系の訓練、2. 眼球運動障害に基づく複視や調節障害のコントロール、3. ジストニアもしくは痙直のコントロールの3点が挙

げられる。このうち、患者の心理的負荷には視覚に関する問題と、ジストニア痛が大きな要因と考えられる。ジストニアによる痛みのコントロールは患者の療養にとって大きな課題の一つであり、痛みのコントロールの一助としての estazolam は有用であった。

#### E. 結論

1. 自験 MJD の自然史における有痛性ジストニアについて検討した。
2. 有痛性ジストニアは若年発症者に多く、苦痛が強い場合には自殺企図の誘因となる。
3. estazolam の少量投与は有痛性ジストニアのコントロールに有用である。

#### F. 参考文献

1. 日本製薬工業協会安全性委員会臨床評価部会：抗精神薬の Phase II study 適正投与量の決定方法について。薬理と治療 10:1813, 1982.

#### G. 研究発表

1. K Ishikawa, K Owada, K Ishida, H Fujigasaki, M Shun Li, T Tsunemi, N Ohkoshi, S Toru, T Mizutani, M Hayashi, N Arai, K Hasegawa, T Kawanami, T Kato, T Makifuchi, S. Shoji, T. Tanabe, H. Mizusawa: Cytoplasmic and nuclear polyglutamine aggregates in SCA6 Purkinje cells. Neurology 56:1753-1756,2001.
2. T Yokoyama, J-i Kusunoki, K Hasegawa, H Sakai, S Yagishita : Distribution and dynamic process of neuronal cytoplasmic inclusion (NCI) in MSA: A correlation of the density of NCI and the degree of involvement of the pontine nuclei. Neuropathology 21:145-154,2001

#### 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

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

分担研究者 服部 孝道 千葉大学医学研究院神経病態学教授

共同研究者 金井 数明、桑原 聡、小河原一恵、新井公人、Sung Jia-Ying

研究要旨: Machado-Joseph 病(MJD)20 名、筋萎縮性側索硬化症 18 名、脊髄性筋萎縮症 6 名、ニューロパチー26 名、正常対照 23 名に対して、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。さらに日常生活上支障のある筋攣縮を認めた 10 名の MJD 患者に Na<sup>+</sup>チャネル・ブロッカーである塩酸メキシレチンによる治療を行い、その効果を検討した。MJD では月平均 12.6 回の有痛性筋攣縮を認めたが、塩酸メキシレチンにより頻度、程度とも著明に改善した。

A. 研究目的

有痛性筋攣縮 (muscle cramp) は運動ニューロン疾患や軸索ニューロパチー等の慢性軸索変性・再生下で高頻度に認められる症状である。一方、Machado-Joseph 病 (MJD) では病理学的に脊髄前角細胞の萎縮・減少を認め、慢性的に運動ニューロンの脱落と神経再支配が起こっていることが予想されるが、有痛性筋攣縮はこれまで注目されていない。我々は昨年度の本研究班において MJD では四肢の有痛性筋攣縮が高頻度に認められ、日常生活動作の障害因子の一つになっていること、そ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の増大が示唆されることを明らかにした。今回は先の病態機序が正しいことを証明するため、ナトリウム・チャネルを抑制する塩酸メキシレチンを用いて有痛性筋攣縮に対する効果を検討したので報告する。

B. 研究方法

対象は遺伝子検査で確定した MJD 患者 20 名、男性 10 名、女性 10 名(平均年齢 54.8 ± 11.0 才、平均罹病期間 12.6 ± 6.9 年)。CAG リピートは 65 ± 4。年齢をマッチさせた正常対照 23 名の他、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 18 名、脊髄性筋萎縮症 (SMA) 6 名、各種ニューロパチー 26 名を対照として用いた。方法として問診と神経生理学的検査を行った。問診では、有痛性筋攣縮の頻度、持続時間、部位、日常生活上の障害度を部位別 (手、腕、体幹、大腿、下腿、足底、その他) に評価した。神経生理学的検査として、threshold tracking 法による multiple excitability measures<sup>1)</sup>を用いて、運動神経軸索の興奮性を正中神経にて評価した。次いで、日常生活上支障がある筋攣縮を訴えた MJD 患者 10 名に対し塩酸メキシレチン 300mg/日を投与し、治療開始後 1 ヶ月の段階で再評価を行った。

(倫理面での配慮)第 52 回世界医師会総会(エジンバラ)でのヘルシンキ宣言修正に則り、研究目的を説明し病歴に記載の上口頭同意の下に行った。

### C. 研究結果

有痛性筋攣縮の頻度は MJD、ALS、SMA、ニューロパチー、正常対照でそれぞれ月平均 12.6、11.6、2.6、2.4、0 回であり、MJD では ALS とほぼ同様に高頻度であった。有痛性筋攣縮による日常生活障害度は MJD でなしが 3 例、軽度(障害度 1)が 7 例、中等度(障害度 2)が 5 例、高度(障害度 3)が 5 例で、これも ALS とほぼ同様であった。神経生理学的には、MJD では正常対照に比し持続性  $\text{Na}^+$ コンダクタンスを反映するとされる Strength Duration Time Constant (SDTC)の有意な増加を認めた。

また、MJD では日常生活障害度の高い患者ほど SDTC が増加していることが示唆された。

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(図 1、2)。これに伴い SDTC は減少し正常対照に近づいた。

### D. 考察

Strength Duration Time Constant (SDTC)の有意な増加から、MJD においては運動神経軸索の興奮性は増大しているものと思われる。有痛性筋攣縮は軸索の自発発火により生じることから、MJD においては SDTC の増大が有痛性筋攣縮の病態生理学的基礎であると考えられる。SDTC の増大(=持続性  $\text{Na}^+$ コンダクタンスの増大)を抑制する塩酸メキシレチンにより筋攣縮の頻度

および日常生活障害度が著明に改善した事はこの仮説を支持する。

今回 MJD の有痛性筋攣縮に対してその病態生理の一端が明らかにされたこと及び  $\text{Na}^+$ チャンネル・ブロッカーによる治療の可能性が示されたことは、対症療法が困難な脊髄小脳変性症の治療の観点から重要であると考えられる。

### E. 結論

(1) MJD 患者では有痛性筋攣縮が高頻度に認められ、日常生活動作の障害因子の一つになっていた。

(2) MJD 患者の下位運動ニューロン軸索の興奮性は増大していることがうかがわれた。

(3) この軸索の興奮性の増大は、筋攣縮の日常生活障害度と相関することが示唆された。

(4)  $\text{Na}^+$ チャンネル・ブロッカーである塩酸メキシレチンにより、有痛性筋攣縮の頻度および日常生活障害度が著明に改善した。

### F. 研究発表

学会発表

金井数明、桑原聡、新井公人、Sung J-Y、服部孝道. Machado-Joseph 病における有痛性筋攣縮の研究

第 42 回日本神経学会総会、東京、2001.5.11-13.

### References

1. Kiernan MC, Burke D, Andersen K, Bostock H. Multiple measures of axonal excitability: a new approach in clinical testing. *Muscle Nerve* 2000; 23: 399-409.

図1

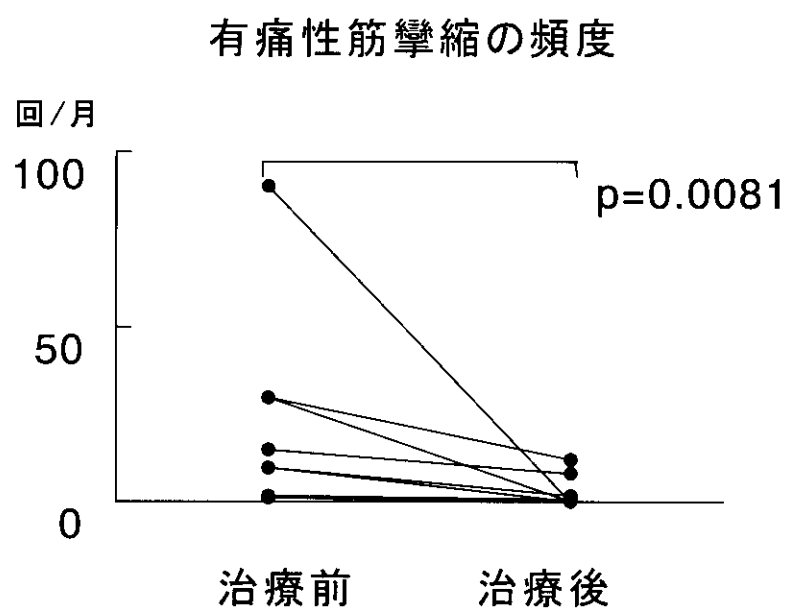
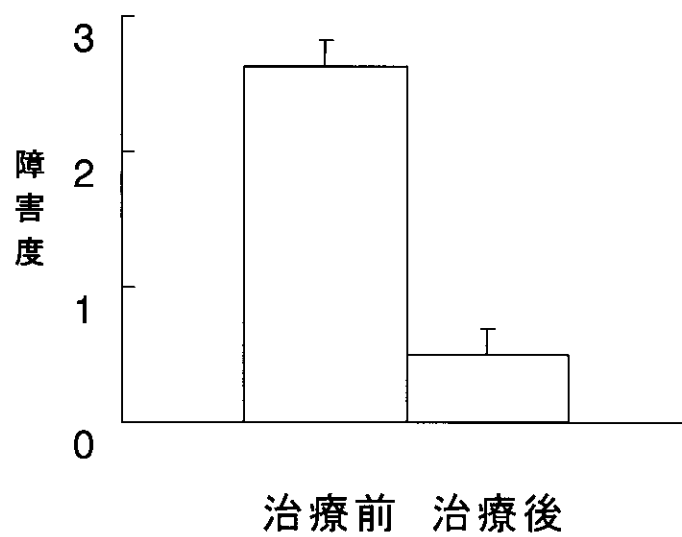


図2

### 治療による日常生活障害度の変化





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

SCA14 における起因遺伝子の検索

分担研究者 佐々木秀直 北海道大学医学研究科神経病態学講座神経内科学分野

共同研究者：矢部一郎<sup>1)</sup>、山下 功<sup>1)</sup>、高田明生<sup>2)</sup>、田代邦雄<sup>1)</sup>

所 属：1) 北海道大学医学研究科神経病態学講座神経内科学分野、2) 市立札幌病院病理科

研究要旨：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について検討した。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 エキ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 のエキソンには、特異的な遺伝子変化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。

A. 研究目的

SCA14 は優性遺伝性皮質性小脳萎縮症の一つで、遺伝子座は 19q13.4-qter の 10cM 内に位置しているが、特異的な遺伝子変化は不明である。SCA14 は臨床的に発症年齢が若年化する促進現象が観察される。そのことより、SCA14 は他の遺伝性脊髄小脳変性症と同様に、トリプレットリピート病である可能性がある。本研究は、その SCA14 の原因遺伝子を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

SCA14 の候補領域 19q13.4-qter のデータベース上に登録されている BAC クローンの塩基配列からリピートモチーフを検索し、SCA14 において特異的に伸長しているリピート配列の有無につき探索することと、本領域に位置する候補遺伝子の検索を試みた。リピート配列は、過去に報告されているリピート病の配列 (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、BAC クローンの塩基配列が逆配列で登録されている可能性を考慮し、(TTC)<sub>n</sub>、(AGAAT)<sub>n</sub> の中で 4 リピート以上のものを検索した。そして、そのうち 7 リピート以上のものについて、その配列を挟むようにプライマーを設計し、ゲノム DNA を PCR 法にて増幅し、PCR 産物をアガロースゲル電気泳動を行うことにより、罹患者において特異的に伸長しているか否かを検討した。また同時に、データベースより本領域に位置する

候補遺伝子を検索した。次いで、genomic DNA を用いて、15CTG リピートをプロブに repeat expansion detection (RED) 解析も試みた。(倫理面での配慮)

研究協力者には研究の趣旨を文書で説明し、文書で同意を得た。プライバシーの保全に十分に配慮した。研究については倫理委員会の承認を得た。

C. 研究結果及び考察

データベース上の情報に基づいて作製した物理地図を図に示す。本候補領域は約 4 Mb 程度であるが未だ draft sequence が多く、未公表部位が多い。このような状況下で先述の検索を行った。4 リピート以上の (CAG)<sub>n</sub> は総計 287 カ所登録されており、そのうち 7 リピート以上は 39 カ所であった。以下各々 (CTG)<sub>n</sub> は総計 216 カ所中 18 カ所、(GAA)<sub>n</sub> は総計 527 カ所中 102 カ所、(CCG)<sub>n</sub> は 229 カ所中 28 カ所、(GCG)<sub>n</sub> は 256 カ所中 37 カ所、(ATTCT)<sub>n</sub> は 14 カ所中 8 カ所、(TTC)<sub>n</sub> は 25 カ所中 3 カ所、(AGAAT)<sub>n</sub> は 10 カ所中 9 カ所であった。7 リピート以上の 244 カ所につき伸長の有無を検討したが、いずれにおいても異常伸長を認めなかった。

次に、候補遺伝子の検索では、その一つとして synaptotagmin V を見出した。本遺伝子は脳に発現するシナプス小胞蛋白で、19q13.4 に位置し、全 8 エキソンからなる全長 5.9 kbp の遺伝子であり、387 個のアミノ酸をコードしている。

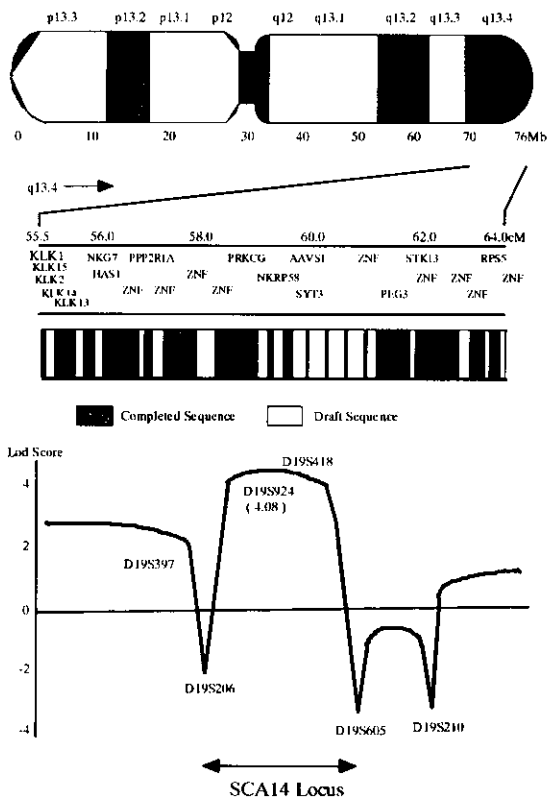


図. 19q13.4-qter 領域の物理地図。上から染色体、ESTs、塩基配列の公開状況、多点連鎖解析による location score curve.

synaptotagmin V 自体の機能は不明であるが、そのアイソフォームである synaptotagmin I は、 $Pb^{2+}$ によりその機能が阻害されることが知られている。また、臨床的に鉛中毒患者は、小脳性運動失調、振戦を呈することが知られている。このような理由により、本遺伝子は SCA14 の原因遺伝子になりうると考えた。本遺伝子を含むクローンには反復配列を認めないため、全 8 エキソンにつき、ダイレクトシーケンスを行った。しかし、synaptotagmin V には SCA14 として特異的な遺伝子変化は認められなかった。

RED では、若年発症の一例のみで、75 リピートの伸長を認めたが、他は 45 リピートと同程度の伸長にとどまった。

#### D. 結論

今回の研究では、SCA14 の起因遺伝子および原因となる特異的変化を特定することはできなかった。SCA14 の候補領域には、まだ一部未公表の領域がある。その部位に起因遺伝子が含ま

れる可能性や、未だ報告のない新しい種類の反復配列の異常伸長に起因する可能性等が考えられる。

#### E. 研究発表

1. 論文発表  
該当なし

2. 学会発表  
該当なし

#### F. 知的所有権の取得状況

該当なし

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

運動失調に関する調査及び病態機序に関する研究（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）

分担研究者 水澤 英洋 東京医科歯科大学大学院脳神経機能病態学分野 教授

共同研究者 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分野

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、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、明らかなりピートの異常伸長は見出していない。また、ハプロタイプ解析・遺伝子解析を行った。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。

A. 研究目的

我々は本邦の常染色体優性遺伝性皮質性小脳萎縮症(ADCCA)の家系を多数集積し、その半数が SCA6 であり、残る家系は第 16 番染色体長腕 (16q13-q22) の約 10cM の領域に連鎖することを見出した(Nagaoka et al. Neurology, 2000)。本症の遺伝子座は、既に報告されていた SCA4 遺伝子座にほぼ一致していた (Flanigan et al. Am J Hum Genet, 1996)。しかし、SCA 4 と本症では臨床的にはかなり異なっており、SCA 4 は、米国から一家系のみ報告されている稀な家系で小脳失調を認めるほか、感覚障害や腱反射減弱といった末梢神経障害が 100%にみられ、また錐体路徴候がみられる例もある。一方、本症は本邦の ADCCA のなかで比較的多いものと思われ、高齢発症（平均 55.9 歳）の純粋な小脳失調で、表現促進現象に関しては、本症ではより軽度である（平均 4.9 歳）。したが

って、SCA4 と本症とが allelic disease であるかどうか今後の研究により解明していく必要がある。本症について、さらにこの領域の多数の DNA マーカーを検索した結果、この部分では、全家系に共通する創始者ハプロタイプを認め、候補領域を約 3cM に狭めた (Takashima et al. J Hum Genet, 2001)。本研究の目的は、この第 16 染色体連鎖 ADCCA の原因遺伝子を同定し、その発症機序の解明と治療法の開発を行うことである。

B. 研究方法

まず原因遺伝子の同定に必要な候補領域の正確な物理地図を作製した。我々が連鎖を見出した第 16 番染色体に連鎖する優性遺伝性皮質性小脳萎縮症に関して、これまでのポジショナルクローニングの結果、候補領域は約 3cM と考えられていたが、この領域内のマイクロサテライト DNA マーカーと sequence

tagged site (STS) マーカーを用いて、bacterial artificial chromosome (BAC) クローンを選定し、BAC クローンの連続化 (contig) の構築を行った。

本疾患が、優性遺伝性で緩徐進行性の経過をとる神経変性疾患であり、軽度ながら表現促進現象を認めるなど、CAG リピートを含まないいわゆるリピート病に合致しており、その範疇に入る可能性が十分考えられたので、リピート伸長の有無を検索した。この領域内に認められる tandem repeat を、リピート解析ソフトにて探索した。これらを可能な限り、リピート伸長の有無について解析した。それぞれについて、PCR プライマーを設定し、正常対照者の末梢血から採取したゲノム DNA を用いて PCR 条件を決定した。その上で、一方のプライマーを FITC でラベルし、患者および正常対照者のゲノム DNA を用いて PCR を行い、アガロースゲル電気泳動を行い異常伸長したリピートの有無を検索し、また同時に、蛍光オートシーケンサーで電気泳動を行い、リピート数を算定し検討した。

一方で、この領域をさらに狭めるために、他施設の協力を得て、連鎖が示唆され出身地の異なる新たな家系を追加し、既知のマイクロサテライト DNA マーカー 10 個、および我々が独自に見出した 15 個のマーカーについて、患者および正常対照者のゲノム DNA を用いて PCR を行い、蛍光オートシーケンサーを用いて解析を行い、元の 6 家系との共通したハプロタイプを示す領域を検索した。

また、この領域内に含まれる遺伝子をデータベースの中から検索し、それぞれにつきエ

クソンを含む領域を増幅するようなプライマーを設定し、患者および正常対照者のゲノム DNA を用いて PCR を行い、DNA 蛍光オートシーケンサーを用いて直接シーケンシングを行い、変異の有無について検索した。

(倫理面での配慮)

遺伝子解析を協力していただいた被検者には、該当施設の倫理規定に則った方法でインフォームドコンセントを得て、文書にて承諾を取り、実験を行った。

## C. 研究結果

### 1. 物理地図の作製

候補領域をカバーするような 33 個の BAC クローンが連続する contig の構築に成功した。さらに、公表されたデータベースの解析を行い、より正確な物理地図を作製した。その結果、この BAC contig は最大で約 5.8Mb の領域を有することが分かった。

### 2. リピートの異常伸長の検索

リピート解析ソフトによる探索の結果、2 塩基リピートでは、CA/TG リピート 13 箇所を含む計 15 箇所を見出した。3 塩基リピートでは CAG/CTG リピート 7 箇所、CAA/GTT リピート 20 箇所など計 37 箇所を見出した。4 塩基リピートでは GGAA リピート 5 箇所など計 24 箇所を認めた。その他 5 塩基リピート 1 箇所、6 塩基リピート 3 箇所を見出した。これらにつき可能な限り、リピート伸長の有無について解析した。現在までのところ、CAG リピートを含めて明らかになりリピートの異常伸長は見つかっていない。

### 3. ハプロタイプ解析

既知のマイクロサテライト DNA マーカー 10 個および我々が独自に見出したマーカー 15 個、計 25 個につき、ハプロタイプを解析を行った結果、21 個のマーカーについて全家系の発症者が共通したアレルを有しており、創始者効果を認めた。この結果、約 5.8Mb あった候補領域は約 4.8Mb に狭めることができた。

#### 4. 遺伝子解析

この領域は、遺伝子が大変豊富に存在しており、既に登録されているもので 100 以上ある。今回見出した最も連鎖不平衡の高いマーカーを含む部分を第一の候補領域と考え、ここに含まれる遺伝子の脳内の発現、機能、大きさなどを詳しく調べた。脳内に発現する遺伝子について、現在までに解析した限り変異は認めていない。

#### D, E. 考察および結論

今回、候補領域内に新たに 15 個のマーカーを見出した。ハプロタイプ解析を行った 25 個のマーカー中 21 個のマーカーについて全家系の発症者が共通したアレルを有しており、第 16 番染色体長腕に連鎖する優性遺伝性皮質性小脳萎縮症には創始者ハプロタイプを認めることが確認された。また、この結果、本症の遺伝子の候補領域を狭めることができた。候補領域を限定するには至っていないが、連鎖不平衡の高い領域を見い出せた。この部分に存在する遺伝子群に絞り、遺伝子変異の有無を解析中である。さらに、この領域を狭める目的で、多数例の家系や孤発例を追加して DNA マーカーを用いたハプロタイプ検索を

並行して行っていく予定である。

#### F. 研究発表

Ishikawa K et al, Toward identification of the gene of autosomal-dominant pure cerebellar ataxia linked to chromosome 16. Human Genome Meeting (2001.4.19, Edinburgh)

李明順ら、第 16 番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物理地図の作製. 第 46 回日本人類遺伝学会 (2001.10.4, 大宮)

富満弘之ら、第 16 番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候補領域内 CAG リピートの検討. 第 42 回日本神経学会総会 (2001.5.13, 東京)

高島実ら、本邦の 16q-linked ADCA type III の候補領域における連鎖不平衡とその臨床像. 第 42 回日本神経学会総会 (2001.5.13, 東京)

李明順ら、第 16 番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物理地図の作製. 第 42 回日本神経学会総会 (2001.5.13, 東京)

#### G. 知的所有権の獲得

なし

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

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

分担研究者 小野寺 理 新潟大学脳研究所神経内科  
共同研究者 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  
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

研究要旨

本邦ではFriedrich失調症の報告がなされてきたが原因遺伝子とされるfrataxin異常のある症例は報告されていない。今回、分子遺伝学的手法を用いて本邦におけるFriedrich失調症の類縁疾患であるEarly-onset Ataxia with Ocular motor apraxia and Hypoalbuminemia EAOH の責任遺伝子aprataxinを同定した。この結果、欧米で小児例を中心に報告されていた Ataxia with ocular motor apraxia AOA と本邦で成人例を中心に報告されていた Early-onset Ataxia with Ocular motor apraxia and Hypoalbuminemia EOAHA が同一疾患であることが明らかとなった。

A.研究目的

我々は低アルブミン血症を伴う早発型脊髄失調変性(以下EOAHA)を、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報告してきた。その臨床像は失調、眼振、筋萎縮・筋力低下、末梢神経障害、深部腱反射低下・消失、足変形を呈し、症候学的にはFRDAに類似する。EOAHAに特徴的な点として、著明な低アルブミン血症(平均2.4 g/dl)を呈すること、画像所見上著明な小脳萎縮を認める点が挙げられる。その遺伝子座については今まで明らかにされてはいなかった。昨年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。AOAとEOAHAの臨床的な類似点より同領域への連鎖につき検討し昨年本班会議において報告した。本年度は同領域からの疾患原因遺伝子の単離を目的とした。

B.研究方法

EOAHA 10家系、計40名(患者20名)の末

梢白血球より抽出したゲノムDNAを用い連鎖解析を行った。AOAで報告されている9p13領域について連鎖解析をおこない、その結果認められた連鎖不均衡領域をさらに詳細に調べ候補遺伝子を絞り込み、それらの中から中枢神経系での発現が報告されている遺伝子を候補遺伝子と考え、患者において共通に変異が認められるかどうか検討をおこなった。

(倫理面での配慮)

協力していただいた被験者には同疾患研究を行う目的のインフォームドコンセントを行った。また、プライバシーを守るため、十分な情報保全を行った。

C.研究結果

連鎖不平衡の認められる領域は約450kbの広さであることが判明した。この領域には少なくとも5つのESTS、または発現遺伝子が確認できた。我々はこの中から中枢神経系での発現が報告されている遺伝子FLJ20157を候補遺伝子と考え検討した。すべての患者において変異が認められ

FL20157が原因遺伝子であると結論した。本症の原因遺伝子としてFL20157発現蛋白を *aprataxin* (APTX) と命名した。

また従来AOAとして報告されていた本邦の2症例においてもAPTXの変異を見出した。APTX変異はEOAHAと同一であり、かつ臨床的には両症例とも成人に達した現在では眼球運動失行が目立たなくなりEOAHAと同一の臨床症状を示していた。

APTX変異は一塩基挿入(689insT)によるframeshift変異が最多であった。この臨床系は、ほぼどの家系でも等しく20代前半から下肢遠位部優位の振動覚低下に始まり徐々に上肢の遠位他の感覚にも及ぶ。20代後半から四肢遠位部優位の筋萎縮、筋力低下を示してくる。感覚神経伝導速度は早期から低下、測定不能となるが、運動神経伝導速度は徐々に低下する。一方APTXミスセンス変異のヘテロ接合体では、症例によりばらつきが認められるが、その進行は比較的緩やかな傾向にあった。APTX変異確認例の神経生検では大径有髄線維の著明な脱落を認め軸索型変性が本症の主体であると考えられた

#### D. 考察

分子遺伝学的解析により、EOAHAとAOAはまったく同一の遺伝子異常で起こることが明らかとなった。しかし、既報の臨床報告ではEOAHAとAOAの間には眼球運動失行や低アルブミン血症の有無などの点が異なっている。この原因として、幼児期発症例を小児期に見ればAOAという記載になり、一方成人期に同一症例を診察すれば眼球運動失行が目立たず低アルブミン血症が目立ちEOAHAという記載になる。両者の違いは同一疾患を異なる時期に観察したものと考えられる。本疾患は、眼球運動失行Ocular motor apraxiaと小脳失調ataxiaが中核であるという考えから、この遺伝子を *aprataxin* (APTX)と命名した。

APTXの機能は不明であるがHIT motifを持ち同蛋白グループの一員であると考えられる。本疾患はHITモチーフをもつ遺伝子の異常で発症することが報告された初めて疾患である。また5'領域にはnucleotide binding motifとnucleotide kinase domainを有する。しかしその中枢神経系での機能は不明である。今後 *aprataxin* の解析により神経変性や

低アルブミン血症がどのようなメカニズムで生ずるのか明らかとしていきたい。

#### E. 結論

- 1) 常染色体劣性遺伝形式をとる低アルブミン血症を伴う早発型脊髄小脳変性症(EAOH)の原因遺伝子 *aprataxin* を同定した。
- 2) 眼球運動失行を伴う失調症(AOA)は臨床的にEOAHAに類似し、遺伝学的にも同一の *aprataxin* 異常による疾患であることを示し、両者が同一疾患の異なった時期の臨床型に焦点を当てたものであることを明らかとした。
- 3) *aprataxin* 異常により引き起こされる本疾患の臨床像として、眼球運動失行も重要であり“眼球運動失行と低アルブミン血症を伴う早発型小脳失調症(EAOH: Early-onset ataxia with ocular motor apraxia and hypoalbuminemia)”を提唱した。
- 4) EAOHは小脳失調を中核とし、早期に眼球運動失行、経過と共に末梢神経障害、低アルブミン血症を認める。
- 5) *aprataxin* はHIT motifを有しHIT familyの一員と考えられる。
- 6) EAOHで認められる *aprataxin* 異常はHIT family間でよく保存されているアミノ酸置換、もしくはframeshift変異であった。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

Date H, Onodera O, Tanaka H, Iwabuchi K, Uekawa K, Igarashi S, Koike R, Hiroi T, Yuasa T, Awaya Y, Sakai T, Takahashi T, Nagatomo H, Sekijima Y, Kawachi I, Takiyama Y, Nishizawa M, Fukuhara N, Saito K, Sugano S, Tsuji S. Early-onset ataxia with ocular motor apraxia and hypoalbuminemia is caused by mutations in a new HIT superfamily gene. Nat Genet. 2001 Oct;29(2):184-8.

##### 2. 学会発表

Date H, Onodera O, Tanaka H, Iwabuchi K, Uekawa K, Igarashi S, Koike R, Hiroi T, Yuasa T, Awaya Y, Sakai T, Takahashi T, Nagatomo H, Sekijima Y, Kawachi I, Takiyama Y, Nishizawa M,

Fukuhara N, Saito K, Sugano S, Tsuji S.  
Early-onset ataxia with ocular motor apraxia  
and hypoalbuminemia, a variant form of  
Friedreich ataxia, is caused by mutations in  
a novel HIT superfamily protein, aprataxin.  
51<sup>st</sup> Annual Meeting. The American Society  
of Human Genetics. October 2001. San  
Diego. USA.

Yokoseki A, Date H, Onodera O, Tanaka H,  
Iwabuchi K, Uekawa K, Igarashi S, Koike R,  
Hiroi T, Yuasa T, Awaya Y, Sakai T,  
Takahashi T, Nagatomo H, Sekijima Y,  
Kawachi I, Takiyama Y, Nishizawa M,  
Fukuhara N, Saito K, Sugano S, Tsuji S.  
Friedreich's ataxia-like early-onset ataxia,  
associated with ocular motor apraxia and  
hypoalbuminemia (EAOH). Clinical and  
genetically analysis of 20 Japanese families.  
51<sup>st</sup> Annual Meeting. The American  
Neurological Association. October 2001.  
Chicago. USA.

G知的所有権の取得状況

APTX につきEAOHの疾患原因遺伝子とし  
て特許申請中



# 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

## SCA17 (TBP 病) のモデル動物系の作成と分子病態解析

分担研究者 金澤一郎 東京大学医学部 神経内科教授

共同研究者 中村浩一郎<sup>1</sup>

鄭善容<sup>2</sup>

所属: <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

(現 Biochemistry Section, Surgical Neurology Branch, National

Institute of Neurological Disorders and Stroke, NIH, Bethesda, USA)

研究要旨: SCA17 患者リンパ球 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) を構築した。これらを用いて、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、顕微鏡での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、神経細胞特異的に核近傍の細胞質内に封入体を認め、SCA17 疾患モデルとして有用であると考えた。SCA17 トランスジェニックマウスに関しては、現在作成過程である。

### A. 研究目的

現在まで遺伝子内の CAG リピートがコードするポリグルタミン鎖が伸長することにより発症する遺伝性神経変性疾患がハンチントン病を始めとして8つ報告されている(ポリグルタミン病)。我々は遺伝子未同定の遺伝性脊髄小脳変性症の中から新たに基本転写因子 TBP のポリグルタミン伸長による9番目のポリグルタミン病を見だし、これを SCA17 として2001年度報告した。ポリグルタミン病における神経細胞死には共通の病的カスケードが想定されており、近年ポリグルタミン病研究の興味を中心は、神経細胞死の分子病態メカニズム解明とその抑制(治療)に向かっている。責任遺伝子産物中のポリグルタミン鎖が核内

に移行する事が重要視されており、核内移行に引続き CBP/p300、P/CAG を中心とする転写調節因子やヒストン蛋白脱アセチル化酵素 (HDAC) が影響を受ける可能性が言われている。我々はこれらの転写調節の中心に位置する TBP の異常を利用し、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系の作成を試みた。

### B. 研究方法

#### 【トランスジェニック線虫の作成】

SCA17 患者リンパ球を出発材料として RT-PCR により全長の伸長 TBP cDNA を得、これを線虫 (*C. elegans*) の神経特異的プロモータ H20 下流につないだコンストラクト pPD49.26(H20)-TBP\_Q37 と Q56 を作成した。さらにこれらのコンス

トラクトを template にして PCR を行い、Q93、Q168、Q199 を作成した。Q37 と Q199 をマーカー遺伝子 dpy-20 とともに dumpy mutant にトランスフェクションし、dpy-20 のみ、Q37 と dpy-20、Q199 と dpy-20 を共トランスフェクションした transgenic line を各々 3 ラインづつ得た。幼若線虫 (L1~L4)、成虫早期には各ライン間には行動異常・形態異常は認められなかったため、老化線虫に於いて phenotype の解析を行った。封入体の検索のため、抗ヒト TBP N 末モノクローナル抗体 (QED Bioscience) を用いた免疫組織化学的検討を行った。

#### 【トランスジェニックマウスの作成】

SCA17 患者リンパ球を出発材料として RT-PCR を行い Tet-on/Tet-off gene expression system (Clontech) である pBI-EGFP vector に組み込みを行った。線虫のコンストラクトと同様に PCR にてより CAG の伸長した変異 TBP を作成した (pBI-EGFP-TBP\_Q37, 56, 93, 168, 199)。この insert を vector 部分を切り出して除き、直接受精卵に打ち込む所まで進展した。今後胚細胞導入が確認されたマウスと Tet-Off マウスを交配し、表現型の確認を行う。

#### (倫理面での配慮)

本研究はヒト遺伝子クローンを用いる研究として東京大学大学院医学系研究科長より組換え DNA 実験計画承認を得て行っている。

#### C. 研究結果

老化 Q199 は一見 locomotion は正常で、egg laying 等に異常なく、老化 dpy-20 あるいは老化 Q37 と明確な差を認めなかった。Dye filling

test では染色性の落ちた neuron は各ライン間で有意な差を認めなかった。化学走性 (chemotaxis assay) は、一部の Q199 ラインで低下を示したが、全体では有意差を認めなかった。抗ヒト TBP N 末モノクローナル抗体を用いた免疫組織化学的検討では、dpy ラインでは線虫の authentic TBP は染色されず、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 (図 1)。これに対して 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 (図 2)。

#### D. 考察

現在までポリグルタミン病の線虫モデルは 3 つの研究室より報告がなされている。これらは発現プロモータも、発現蛋白もポリ Q 部分のみやハンチンチン蛋白の一部であったりとまちまちであるが、共通しているのは、発現細胞の細胞質に封入体を認めたことである。ヒトポリグルタミン病に多く認められる核内封入体が認められなかった理由は不明であるが、これらの研究では神経細胞死を起こさずに行動異常をおこした原因として、発現されたポリ Q 蛋白が神経細胞の機能障害を引き起こしていると考えられている。我々の作成した線虫モデルにおいて、preliminary な実験レベルではあるが、明確な行動異常は認められなかった。この理由としては第一に TBP\_Q199 の発現量が十分でなかった可能性が考えられる。今後 Blot 等で TBP\_Q37 の発現量と比較検討する必要がある。第 2 の理由として、TBP\_Q199 は分子量が TBP\_Q37 の約 2 倍の 80kDa あり、45kDa が上限と言われている核膜の受動的な輸送により核内に到達できなかった可能性がある。核内にポリ Q 蛋白が到

達することが病態メカニズム上重要視されているので、今後より短いポリQを持つコンストラクト（Q93、Q168）を使用してトランスジェニック線虫を作成する予定である。

#### E. 結論

全長のヒト TBP 遺伝子（Q37 と Q199）を神経細胞特異的に発現させたトランスジェニック線虫を樹立し、Q199 特異的に核近傍の細胞質内凝集体を呈するポリグルタミン病モデルを作成したものと考えた。ポリグルタミン病の分子病態メカニズムを解析するとともに、治療をにらんだ動物モデルとしてこのトランスジェニック線虫モデル（Q199 ライン）は有用である。

#### F. 研究発表

##### 1) 論文発表

**Nakamura K, Jeong S-Y, Uchihara T, Anno M, Nagashima K, Nagashima T, Ikeda S, Tsuji S, Kanazawa I.** SCA17, a novel autosomal dominant cerebellar ataxia caused by an expanded polyglutamine in TATA-binding protein. *Hum Mol Genet* 10: 1441-1448, 2001.

##### 2) 学会発表 未

#### G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得 未
2. 実用新案登録 未
3. その他

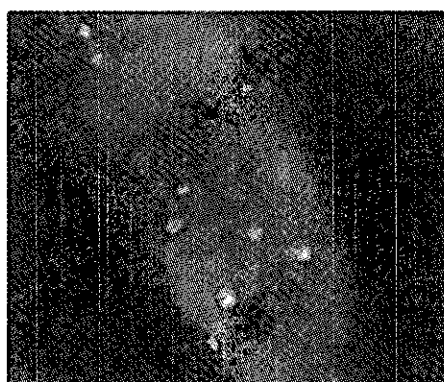


図1. Q37-3 transgenic line  
頭部ニューロン群の核がびまん性に染色される。(x40、TBP : Rhodamine、核染 : DAPI)

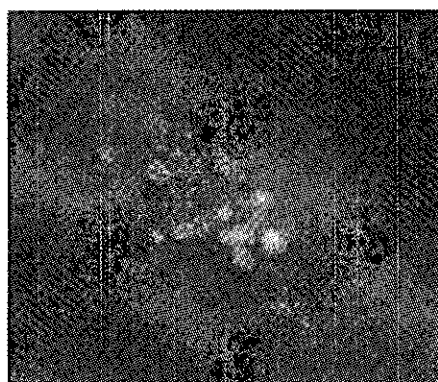


図2. Q199-1 transgenic line  
一部の頭部ニューロン群の核近傍細胞質内に封入体を認める。(x63、TBP : Rhodamine、核染 : DAPI)

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

運動失調に関する調査及び病態機序に関する研究

**Herédoataxie cérébelleuse de Pierre Marie と診断された剖検例(1943)の位置づけ**

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）

共同研究者 内原俊記（東京都神経科学総合研究所神経病理学研究部門）

Charles Duyckaerts Jean-Jaques Hauw

(Laboratoire Raymond Escourolle, Hôpital de la Salpêtrière)

**研究要旨** 1943年に Pierre Marie の遺伝性運動失調症と診断された症例の臨床症状は Machado-Joseph 病(MJD)の type 2、神経病理学的にも MJD/SCA3 と一致し、臨床病理学的には同一疾患と推定される。この症例の核内封入体の確認と遺伝子分析が不可欠である。

**研究目的**

MJD/SCA3 は 1972 年の報告に始まる Machado-Joseph 病(MJD)を原典とするときされるが、1893年に Pierre Marie が遺伝性小脳性運動失調症 heredoataxie cerebelleuse なる臨床概念を提唱する際に重視した Haudebourg 家との異同はいまだに明確ではない。現在、その家系の 4 剖検例の標本は存在しない。そこで、臨床病理学的に herédo-ataxie cérébelleuse de Pierre Marie と診断されたフランス・パリのサルペトリエール病院に現存する最古の剖検例(1943)の記録と病理標本を再検討し、その症例の位置づけを明らかにする。

**症例** 死亡時 42 歳、女性。

**家族歴** 患者の母親（38 歳ころ発症し、58 歳失明状態で死亡）と患者の異父姉 1 人と弟 2 人に類症をみる。

以下、剖検記録に記載された事項の原文を記す。なお、一部は改変した。

**病歴** 34 歳ころより、歩行がよろめき、階

段を昇るのが不自由になった。その後、36 歳ころには歩行に 2 本の杖を要し、両上肢の感覚障害も出現。一方、視力は運動障害の出現当初より低下し、37 歳ころには、カーテン越しに見るようになり、仕事や読書が難しくなり、仕事を辞めて、受診した。

**初診時所見** 歩行は困難。四肢は伸展すると固縮。歩幅は短く、開脚で歩行する。動き（歩行）は spastic で歩行中頭部はゆっくりと前後に動く。筋緊張はやや亢進し、筋力は保たれている。腱反射は迅速。膝外腱反射とアキレス腱反射は両側で著しく亢進。内転筋反射は広汎にみられる。上肢の腱反射は迅速で左右差なし。足底反射は屈曲位で防御運動が誘発される傾向にある。挙拳筋反射は右で正常、左で明瞭。腹壁反射は上腹部のみで保たれるが弱い。クローヌスはなく、感覚系は正常。小脳症状として、四肢に顕著なジズメトリー。変換運動障害があり、発語は緩慢で断続性。動作時のふるえや眼振はない。括約筋障害はなし。