

20020704

---

厚生労働科学研究費補助金  
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14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15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	.....	19
1. 非多発地域由来の SCA1 - 2 剖検所見について	.....	21
長谷川一子 <sup>1)</sup> 、柳下三郎 <sup>2)</sup> 、横山照夫 <sup>3)</sup> 、豊島 至		
<sup>1)</sup> 国立相模原病院神経内科		
<sup>2)</sup> 国立相模原病院臨床研究部		
<sup>3)</sup> 国立療養所箱根病院神経内科		
<sup>4)</sup> 秋田大学医学部第一内科		
2. ポリグルタミン病の病態におけるリソゾームの関与	.....	24
山田光則、高橋 均		
新潟大学脳研究所病理学分野		
3. $\alpha$ -synuclein の細胞内凝集と神経細胞死の関連	.....	27
武田 篤、松崎理子、長谷川隆文、菊池昭夫、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		
4. 多系統萎縮症のモデルマウス作製の試み	.....	30
貫名信行 <sup>1)</sup> 、岩田 淳 <sup>1)2)</sup> 、丸山美枝子 <sup>1)</sup> 、橋本光広 <sup>3)</sup> 、赤木 巧 <sup>4)</sup> 、端川 勉 <sup>4)</sup>		
金澤一郎 <sup>5)</sup> 、辻 省次 <sup>2)</sup>		
<sup>1)</sup> 理化学研究所脳科学総合研究センター構造神経病理研究チーム		
<sup>2)</sup> 東京大学大学院医学系研究科神経内科		
<sup>3)</sup> 理化学研究所脳科学総合研究センター発生神経生物研究チーム		
<sup>4)</sup> 理化学研究所脳科学総合研究センター神経構築技術開発チーム		
<sup>5)</sup> 国立精神・神経センター		
5. 小脳プルキニエ細胞特異的新規分子の同定ならびに機能解析	.....	33
金澤一郎、孫 英傑、青木俊介、和田圭司		
国立精神・神経センター神経研究所		

6.ポリグルタミン病に対する分子治療の試み	36
永井義隆 <sup>1)</sup> 、藤掛伸宏 <sup>1)</sup> 、ポピエル明子 <sup>1)</sup> 、大野勝人 <sup>2)</sup> 、山口政光 <sup>2)</sup> 、乾 隆 <sup>3)</sup> 内木宏延 <sup>4)</sup> 、裏出良博 <sup>3)</sup> 、戸田達史 <sup>1)</sup>	
<sup>1)</sup> 大阪大学大学院医学系研究科ポストゲノム疾患解析学ゲノム機能	
<sup>2)</sup> 京都工芸繊維大学繊維学部応用生物学科染色体工学	
<sup>3)</sup> 大阪バイオサイエンス研究所第2研究部	
<sup>4)</sup> 福井医科大学第2病理学	
7. Ataxin-3 蛋白質の機能解析	39
西澤正豊 <sup>1)2)</sup> 、迫江公巳 <sup>1)</sup> 、滝山嘉久 <sup>1)</sup> 、永木洋后 <sup>1)</sup>	
<sup>1)</sup> 自治医科大学神経内科	
<sup>2)</sup> 国際医療福祉大学臨床医学研究センター	
8. ポリグルタミンが引き起こす神経細胞死の分子解析	42
垣塚 彰、堀 清次	
京都大学大学院生命科学研究科	
9. Machado-Joseph 病の脳糖代謝所見-3D-SSP を用いた検討	45
加知輝彦 <sup>1)</sup> 、阿部祐士 <sup>1)</sup> 、新畑 豊 <sup>1)</sup> 、鷺見幸彦 <sup>1)</sup> 、加藤隆司 <sup>2)</sup> 、伊藤健吾 <sup>2)</sup> 田中章景 <sup>3)</sup> 、簗島 聡 <sup>4)</sup> 、祖父江元 <sup>3)</sup>	
<sup>1)</sup> 国立療養所中部病院神経内科	
<sup>2)</sup> 長寿医療研究センター生体機能研究所	
<sup>3)</sup> 名古屋大学医学部神経内科	
<sup>4)</sup> 米国ワシントン大学放射線科	
10. 脊髄小脳変性症の臨床評価法の開発研究—統計学的脳血流 SPECT の利用	48
中島 孝 <sup>1)2)</sup> 、林 恒美 <sup>1)3)</sup> 、亀井啓史 <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> 国立療養所犀潟病院臨床研究部	
<sup>3)</sup> 水原郷病院神経内科	
11. Machado-Joseph 病の MRI 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(続報)	50
湯浅龍彦 <sup>1)</sup> 、山田滋雄 <sup>1)</sup> 、西宮 仁 <sup>1)</sup> 、中島 孝 <sup>2)</sup> 、沖山亮一 <sup>3)</sup> 、横地房子 <sup>3)</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> 国立療養所犀潟病院神経内科	
<sup>3)</sup> 東京都立神経病院神経内科	

12.多系統萎縮症のMRIと <sup>1</sup> H-MRS ;その診断的意義.....	52
<p>祖父江 元<sup>1)</sup>、渡辺宏久<sup>1)</sup>、勝野雅央<sup>1)</sup>、杉浦 真<sup>1)</sup>、浜田健介<sup>1)</sup>、岡田洋平<sup>1)</sup>  平山正明<sup>1)</sup>、深津 博<sup>2)</sup>、石垣武男<sup>2)</sup>、  <sup>1)</sup>名古屋大学神経内科  <sup>2)</sup>名古屋大学放射線科</p>	
13.脊髄小脳失調症7型(spinocerebellar ataxia type 7)の1家系.....	55
<p>久野貞子<sup>1)</sup>、小牟禮修<sup>1)</sup>、吉田園代<sup>1)</sup>、森野豊之<sup>2)</sup>、川上秀史<sup>2)</sup>  <sup>1)</sup>国立療養所宇多野病院臨床研究部・神経内科  <sup>2)</sup>広島大学大学院脳神経内科</p>	
14.SCA8 の分子生物学的疫学.....	58
<p>川上秀史<sup>1)</sup>、和泉唯信<sup>1)5)</sup>、丸山博文<sup>1)</sup>、織田雅也<sup>1)</sup>、森野豊之<sup>1)</sup>、松本昌泰<sup>1)</sup>  岡田隆之<sup>2)</sup>、伊東秀文<sup>3)</sup>、佐々木石雄<sup>4)</sup>、田中洋康<sup>5)</sup>、小牟禮修<sup>6)</sup>  宇高不可思<sup>7)</sup>、中村重信<sup>1)</sup>  <sup>1)</sup>広島大学脳神経内科  <sup>2)</sup>北野病院神経内科  <sup>3)</sup>関西医科大学神経内科  <sup>4)</sup>香川医科大学第3内科  <sup>5)</sup>弘前大学第3内科  <sup>6)</sup>国立療養所宇多野病院神経内科  <sup>7)</sup>住友病院神経内科</p>	
15.山陰地方における原因遺伝子未同定 ADCA 家系の臨床遺伝学的検討.....	60
<p>中島健二、栗原彩子、足立芳樹、  鳥取大学医学部脳神経内科</p>	
16.SCA 6における頭位変換眼振.....	63
<p>佐々木秀直<sup>1)</sup>、矢部一郎<sup>1)</sup>、武市紀人<sup>2)</sup>、武井麻子<sup>3)</sup>、濱田 毅<sup>3)</sup>、福島菊郎<sup>2)</sup>  田代邦雄<sup>1)</sup>  <sup>1)</sup>北海道大学医学研究科神経病態学講座神経内科学分野  <sup>2)</sup>北海道大学医学研究科統合生理学講座認知行動学分野  <sup>3)</sup>北祐会神経内科病院</p>	
17.垂直性眼球運動障害、精神発達遅滞を主徴とする常染色体優性遺伝性脊髄小脳失調症.....	65
<p>吉田邦広、岡野友美、星 研一、渡部弘美、中島 孝、池田修一  <sup>1)</sup>信州大学医学部附属病院遺伝子診療部  <sup>2)</sup>信州大学医学部第三内科  <sup>3)</sup>国立療養所犀潟病院臨床検査科  <sup>4)</sup>国立療養所犀潟病院神経内科</p>	

18.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の疾患頻度と臨床像……………	67
水澤英洋、融 衆太、李 明順、高橋博樹、大和田潔、石川欽也、 東京医科歯科大学大学院脳神経機能病態学	
19.振戦を伴う未知の常染色体優性遺伝性脊髄小脳変性症の連鎖解析……………	71
小野寺理 <sup>4)</sup> 、原 賢寿 <sup>1)</sup> 、福島隆男 <sup>1)</sup> 、下畑享良 <sup>1)</sup> 、小宅睦郎 <sup>1)</sup> 、石黒英明 <sup>2)</sup> 廣田紘一 <sup>3)</sup> 、山下哲典 <sup>4)</sup> 、桑野良三 <sup>4)</sup> 、四茂野はるみ <sup>5)</sup> 、栗原博司 <sup>5)</sup> 、 後藤 順 <sup>6)</sup> 、金澤一郎 <sup>7)</sup> 、辻 省次 <sup>6)</sup> <sup>1)</sup> 新潟大学脳研究所神経内科 <sup>2)</sup> 秋田赤十字病院神経内科 <sup>3)</sup> 秋田赤十字血液センター <sup>4)</sup> 新潟大学脳研究所附属生命科学リソース研究センター <sup>5)</sup> 国立療養所東京病院 <sup>6)</sup> 東京大学大学院医学系研究科神経内科 <sup>7)</sup> 国立精神・神経センター神経研究所	
20.トポイソメラーゼ関連 DNA damage 修復酵素 TDP1 の異常は、脊髄小脳変性症の 原因である……………	74
納 光弘 <sup>1)</sup> 、高嶋 博 <sup>1)</sup> 、有村公良 <sup>1)</sup> 、中川正法 <sup>2)</sup> 、C.F.Boerkoel <sup>3)</sup> 、 D.W.Stockton <sup>3)</sup> 、J.R.Lupski <sup>3)</sup> <sup>1)</sup> 鹿児島大学医学部第三内科 <sup>2)</sup> 京都府立医科大学神経内科 <sup>3)</sup> バイラー医科大学	
21.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：他系統萎縮症(MSA) の診断における連続性の確認……………	75
黒岩義之、神谷俊明、林 栄子、宮崎秀健、波木井靖人、鈴木ゆめ、児矢野繁 横浜市立大学神経内科	
22.多系統萎縮症の長期臨床経過の解析……………	79
神田武政、川田明広、磯崎英治、須田南美、飛澤晋介、加藤修一、林 秀明 東京都立神経病院神経内科	
23.脊髄小脳変性症の臨床評価方法の整備および大規模臨床治験の方向性の検討……………	82
服部孝道、新井公人、桑原 聡、小河原一恵、金井数明、Sung Jia-Ying 千葉大学医学部神経内科	

24.ALD 症例の MRI セントラルレビュー .....	85
加藤俊一 <sup>1)</sup> 、柳町徳春 <sup>2)</sup>	
<sup>1)</sup> 東海大学総合医学研究所	
<sup>2)</sup> 東海大学医学部放射線診断科	
25.本邦に於ける小児大脳型 ALD 例での造血幹細胞移植後の MRI 変化についての検討 .....	88
小野寺理 <sup>1)</sup> 、加藤俊一 <sup>2)</sup> 、加藤剛二 <sup>3)</sup> 、鈴木康之 <sup>4)</sup> 、藤田直人 <sup>5)</sup> 、宗形光敏 <sup>6)</sup>	
大橋十也 <sup>7)</sup> 、衛藤義勝 <sup>7)</sup> 、小田 慈 <sup>8)</sup> 、柳町徳春 <sup>9)</sup> 、加我牧子 <sup>10)</sup> 、岡本浩一郎 <sup>11)</sup>	
辻 省次 <sup>12)</sup> 、	
<sup>1)</sup> 新潟大学脳研究所附属生命科学リソース研究センター	
<sup>2)</sup> 東海大学総合医学研究所	
<sup>3)</sup> 名古屋第一赤十字病院小児医療センター血液腫瘍科	
<sup>4)</sup> 岐阜大学医学部医学教育開発研究センター	
<sup>5)</sup> 広島赤十字原爆病院小児科	
<sup>6)</sup> 東北大学医学部小児科	
<sup>7)</sup> 東京慈恵会医科大学小児科/DNA 医学研究所遺伝子研究部門	
<sup>8)</sup> 岡山大学医学部小児科	
<sup>9)</sup> 東海大学医学部放射線診断科	
<sup>10)</sup> 国立精神・神経センター精神保健研究所知的障害部	
<sup>11)</sup> 新潟大学医学部附属病院放射線科	
<sup>12)</sup> 東京大学大学院医学系研究科神経内科	
26.小児副腎白質ジストロフィー症への神経心理・生理学的アプローチ .....	90
加我牧子 <sup>1)</sup> 、稲垣真澄 <sup>1)</sup> 、白根聖子 <sup>1)</sup> 、堀口寿広 <sup>1)</sup> 、羽鳥誉之 <sup>1)</sup> 、小穴信吾 <sup>1)</sup>	
中村雅子 <sup>2)</sup>	
<sup>1)</sup> 国立精神・神経センター精神保健研究所知的障害部	
<sup>2)</sup> 東京大学医学部耳鼻咽喉科	
27.副腎白質ジストロフィー症に対する非血縁者間臍帯血移植成績 .....	93
加藤剛二	
名古屋第一赤十字病院小児医療センター血液腫瘍科	
28.赤血球膜極長鎖脂肪酸値のみ高値を呈した白質脳症が疑われる2例 .....	96
古谷博和 <sup>1)</sup> 、高倉由佳 <sup>1)2)</sup> 、新納信江 <sup>1)</sup> 、山口通子 <sup>2)</sup> 、三好 甫 <sup>2)</sup> 、吉良潤一 <sup>1)</sup>	
<sup>1)</sup> 九州大学大学院医学研究院脳神経病研究施設神経内科	
<sup>2)</sup> 大牟田労災病院神経内科	

29.副腎白質ジストロフィー遺伝子の欠損を認め、Zellweger 症候群類似の臨床像を呈した症例 に関する研究 .....	98
鈴木康之 <sup>1)</sup> 、下澤伸行、長瀬朋子、竹本靖彦、 <sup>1)</sup> 岐阜大学医学部医学教育開発研究センター <sup>2)</sup> 岐阜大学医学部小児病態学	
30. ALD 治療薬開発のための生化学的研究 .....	101
今中常雄、守田雅志 富山医科薬科大学薬学部	
31. ALD の発症における新規遺伝子リピドーシンの機能解析 .....	104
橋本有弘 <sup>1)</sup> 、宋 時榮 <sup>2)</sup> <sup>1)</sup> 三菱化学生命科学研究所幹細胞研究ユニット <sup>2)</sup> 三菱化学生命科学研究所組織病理室	
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表 .....	107
V. 班構成員名簿 .....	125

---

# 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 (東京大学大学院医学系研究科脳神経医学専攻神経内科)

## A. 研究目的

脊髄小脳変性症は、いまだに有効な治療法が確立されていない神経難病の一群である。これまでの疫学研究から 40%は遺伝性、60%は非遺伝性であるとされている。近年の分子遺伝学の飛躍的な進歩により、遺伝性脊髄小脳変性症の病因遺伝子が次々と解明され、その病態機序の解明が飛躍的に発展してきている。病態機序が解明された疾患については、治療法開発が急務となっている。また、遺伝性が明らかでない疾患については、その病因の解明が急務となっている。一方、本症のように緩徐進行性の神経変性疾患においては、その治療効果を評価するためには、正確な診断に立脚した各臨床病型の自然歴との比較検討が必須のものとなる。さらに、脊髄小脳変性症の臨床重症度についての客観的評価方法も確立しておくことが必要である。

このような背景から、本研究では、1. 脊髄小脳変性症の臨床像、疫学、自然歴を明らかにし、その評価方法を確立する、2. 遺伝子が未解明の遺伝性脊髄小脳変性症については病因遺伝子のポジショナルクローニングを行う、3. 非遺伝性の脊髄小脳変性症の発症機序の解明を目指したアプローチを行う、4. 脊髄小脳変性症の分子病態機序を解明し、治療法開発の基盤を築くこと、を目的とする。

## B. 研究方法

### B.1. 脊髄小脳変性症に関する研究

脊髄小脳変性症の自然歴を明らかにするために、長期観察例の retrospective therapy, 調査個人票を基盤とした前向き疫学研究を行った。臨床調査個人票に用いられている International cooperative ataxia rating scale (ICARS) について、班内でアンケート調査を行い、評価法としての

問題点などを検討した。脊髄小脳変性症の評価基準について、より鋭敏に失調症を評価するための方法論の検討を行った。今年度は、小脳の認知機能に着目した運動学習記憶機能の評価法の開発を行った。

脊髄小脳変性症の治療法について、医師主導の大規模臨床治験を実施していく上での問題点を検討した。

画像解析の点からは、18F-FDG PET による解析、MRI 画像（内包後脚外側部に見られる高信号域）についての病理学的所見との対応を検討した。

遺伝性の脊髄小脳変性症については、病因遺伝子の解明、遺伝子座の同定が進められている。このような背景から、まだ十分に臨床像が確立されていない、さまざまな遺伝性脊髄小脳変性症について、その臨床的特徴を検討した。

分子遺伝学からの解析では SCA8 変異の臨床遺伝学的意義付けについての検討、遺伝性脊髄小脳変性症の病因遺伝子のポジショナルクローニングを行った。

基盤的な研究としては、小脳 Purkinje 細胞特異的な分子の検索、ポリグルタミンによる神経細胞死の機構 VCP タンパク質の果たす役割、ataxin-3 と各ドメインの凝集体形成における役割の検討、ポリグルタミンの分解にリソソームの関与する可能性、 $\alpha$ -synuclein 過剰発現細胞を用いた細胞内凝集機構の解析、などについて検討を行った。

動物モデルを用いた研究として、多系統萎縮症のモデルマウスとして  $\alpha$ -synuclein 過剰発現マウスを作成した。

治療法開発を目指した研究として、ポリグルタミンの凝集阻害ペプチドの治療への応用について検討を行った。

## B.2. 副腎白質ジストロフィーに関する研究

副腎白質ジストロフィーについては、造血幹細胞移植の効果を評価することを目的として、MRI 画像の centralized review および神経心理学的検査を造血幹細胞移植例に対して実施した。造血幹細胞移植に関しては、非血縁者間臍帯血移植についての検討を行った。

病態機序解明に関して、ALD 培養皮膚線維芽細胞を用いて、極長鎖脂肪酸分解能を亢進させる生薬成分の体系的スクリーニングを実施した。新たな長鎖脂肪酸 acyl-CoA synthase (lipidosin) について、その機能解析を行った。

(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

### C.1. 脊髄小脳変性症

#### 臨床調査個人票を基盤とした疫学調査

平成12年度より、臨床調査個人票を改訂し、ICARS の導入、電算処理しやすい書式の設定などを行った。今年度、平成13年、平成14年の2年間にわたるデータ(12,825件)が厚生労働省から提供され、その解析を行った。調査研究の同意が得られている臨床調査個人票の中で明らかな入力ミスと思われる例を除外して、10,487件(提供されたデータの89.7%)についての解析を行った。その結果、孤発性脊髄小脳変性症が67.2%、常染色体優性遺伝性脊髄小脳変性症が27.0%、常染色体劣性遺伝性脊髄小脳変性症が1.8%、痙性対麻痺が3.4%、その他0.6%であった。これまで、孤発性脊髄小脳変性症は60%程度と考えられていたが、それよりはやや多い数字であった。遺伝性脊髄小脳変性症については、Machado-Joseph病26.9%、SCA6 21.1%、DRPLA 9.7%とこれまでの報告

を裏付ける結果となった。

ICARS の score を基盤とした、脊髄小脳変性症の自然歴についても解析が進められており、次回の報告でまとめる予定である。

臨床調査個人票による調査とは別に、多系統萎縮症の自然歴について、retrospective study を実施した。以下の事象までの平均経過年数を括弧内に示す。①車椅子使用開始(5.1年)、②膀胱留置カテーテル導入(6.5年)、③経管栄養導入(7.1年)、④寝たきり(7.5年)、⑤気管切開(7.8年)、⑥死亡(10.2年、気切例12.5年、非気切例8.1年)で、②と④のみMSA-PがMSA-Cより有意に短かった。

#### 運動失調症の評価方法について

臨床調査個人票に取り入れたICARSについては、歩行能力の段階分けが多い一方で、姿勢・歩行の総点が少ないこと、上肢の企図振戦や動作時振戦の項が過剰であること、錐体外路系、自律神経系、ADL評価を加えた重症度評価尺度を作成する必要があることなどが指摘された。

運動失調の評価法については、視覚始動性認知課題(オドボール課題)を用いて求めた反応時間とsagittalスライスでの小脳MRI容積比の間に、有意な相関が得られた。特に左小脳半球のMRI容積比との相関が高かった。小脳性運動失調ならびに運動学習記憶障害を、非侵襲的、定量的、かつ簡便に測定しうる「ノートパソコンを用いる生理検査」についても開発に着手した。

#### 脊髄小脳変性症の治療研究

Machado-Joseph病(MJD)患者に対するタルチレリン水和物の効果をICARSを用いて判定した。投与群13名の運動失調は、非投与群7名に比し6~18ヶ月目まで有意に軽度であり( $p<0.05$ )、ICARSは薬物効果判定に有用と思わ

れた。

MJD に対しては、今後有痛性筋攣縮に対する塩酸メキシレチンの大規模臨床治験を行う予定であり、医師主導の治験についての問題点を検討し、企業とがどの程度積極的に対応するか、事故に対してどのような対応をすべきか、多くの検討課題がある。

#### 遺伝性脊髄小脳変性症の臨床像について

脊髄小脳変性症 6 型(SCA6)では、高頻度に、めまいに伴う下眼瞼向き頭位変換眼振 (DPN) が認められ、SCA6 の臨床的特徴と考えられた。

脊髄小脳失調症 7 型 (SCA7) は、わが国ではまれであるが、SCA7 の 1 家系について詳細な臨床像が報告された。その特徴は、神経学的には構音障害、嚥下障害、失明、緩徐眼球運動、眼球運動制限、頸部・上肢の不随意運動、体幹・下肢の痙性およびジストニア、深部腱反射亢進、Babinski 徴候、小脳失調などであった。

第 16 番染色体長腕に連鎖する優性遺伝性皮質性萎縮症(16q-ADCCA)について、頻度が高いこと、発症年齢は平均 61.2 歳程度と既知病型の中でも最も高齢で発症し、明らかな小脳外神経症候を呈さない純粋小脳症状を特徴とすることを安芸からにした。

既知の遺伝子変異が同定されない新たな遺伝性脊髄小脳変性症として、山陰地方の 2 家系が報告された。このうち 1 家系では、患者皮膚線維芽細胞を用いて、1C2 抗体で免疫染色を行った。他のポリグルタミン病と同様に、核周囲にレース状に免疫染色され、本家系が新たなポリグルタミン病である可能性が考えられた。

4 世代 7 名の罹患者の存在が疑われ、常染色体優性遺伝と考えられ、眼瞼下垂・垂直性眼球運動障害、精神発達遅滞・知能低下、小脳失調を特徴とする 1 家系が報告され、今後分子遺伝学的解析を進める予定である。

わが国では比較的まれな SCA1 について詳

細な病理学的所見の報告がなされ、症例により病理所見に多様性の認められることが報告された。

#### 脊髄小脳変性症の画像所見について

Machado-Joseph 病 (MJD) について、18F-FDG 370MBq を用いて脳糖代謝変化を解析し、MJD において小脳虫部、小脳半球、橋、一次視覚野で著明な糖代謝の低下を認めた。

Machado-Joseph 病例の MRI 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、レンズ束変性が MRI T2 強調画像において GPi と内包の境界部に線状の高信号域として描出されるものであることを明らかにした。

多系統萎縮症 (MSA) における MRI と 1H-MRS の診断的意義を検討した。1H-MRS では、MRI 正常例でも、橋と被殻の NAA/Cr 比は、対象に比べ有意に低下し (橋;  $p < 0.001$ 、被殻;  $p = 0.03$ )、特に橋では病型や小脳失調の有無によらず低下していた。また、MSA-P と PD の鑑別でも、被殻に加え橋の測定により鑑別可能な例が増えることを見出し、1H-MRS、特に橋の測定は MSA の早期診断に有用であると思われた。

#### 遺伝性脊髄小脳変性症の分子遺伝学

振戦を伴う常染色体優性遺伝性脊髄小脳変性症の 2 家系についてゲノムスキャンによる全ゲノム領域の連鎖解析が行われ、D3S3728 において、最大 Lod 得点 3.30 が得られた。疾患遺伝子の候補領域は D3S1620-D3S3691 間の 14.7cM と考えられた。この領域は最近オーストラリアから報告された SCA15 の候補領域と一部重複を認めた。本家系の臨床像は、SCA15 の臨床像である純粋小脳失調症とは異なることから、本家系が SCA15 の allelic variant である可能性、あるいは、新たな疾患である可能性もある。

常染色体劣性遺伝形式を示す軸索型ニュー

ロパチーを伴う脊髄小脳失調症を SCAN1 と名づけ、その原因遺伝子が染色体 14q31-32 に存在し、TDP1(tyrosyl-DNA phosphodiesterase 1)であることを、ポジショナルクローニング法を用いて同定した。DNA 修復に関与する遺伝子の異常が、神経変性疾患の病態解明において新たな発症メカニズムとなっている可能性が示された。

SCA8 CTA/CTG リピートの伸長の疾患への関与については、その意義付けを疑問視する報告もあり一定の結論が得られていない。SCA 患者等で、その CTA/CTG リピート数を検討したところ、SCA 患者群は正常コントロール群に比し有意に large なリピートが多いことを明らかにし、伸長の著しいリピートをホモ接合で有するのは SCA 患者のみであり、SCA8 CTA/CTG リピートの SCA の関与が確認された。

#### 脊髄小脳変性症の基盤的研究

小脳プルキニエ細胞が特異的に変性する運動失調モデルマウスである PCD (purkinje cell degeneration) マウスを用いて、発現変動遺伝子のスクリーニングを DNA マイクロアレー法により行い、その結果、低分子量型 G 蛋白質 Rho・Rac の活性化因子である Trio の新しいスプライシング産物を同定した。この新規 Trio スプライシング産物の生体内での役割を明らかにすることが運動失調発症機序の理解に役立つと予想される。

伸長ポリグルタミン鎖によって引き起こされる神経細胞死について、VCP 蛋白質 (AAA ATPase ファミリーメンバー) の ATPase 活性の低下によって、小胞体からの異常蛋白質の搬出・分解 (ERAD : ER associated protein degradation) に障害がおり、小胞体の異常膨潤および小胞体ストレスが励起されること、そしてこのストレスシグナルを ASK1 蛋白質が仲介することを明らかにした。

Machado-Joseph 病 (MJD) の遺伝子産物

ataxin-3 について、Ataxin-3 の multi-coiled-coil 領域が self-association 領域であること、ataxin-3 は細胞内で cleavage される可能性があること、ataxin-3 の C 末が  $\gamma$ -synerglin と結合すること、が見出された。

Machado-Joseph 病の神経細胞の胞体内に観察される顆粒状構造物がリソゾームの一部であることが判明し、さらにこの病態が神経細胞核の病変とほぼ同程度の頻度・領域に生じていることが明らかになった。ポリグルタミン病では変異蛋白質が神経細胞の胞体内でもリソゾーム系によって代謝・分解されている可能性が示され、病態機序の上で重要な位置を占めている可能性がある。

MSA を含む synucleinopathy の病態解明のため、 $\alpha$ -synuclein 過剰発現細胞を用いた凝集過程の解析が行われ、細胞内  $\alpha$ -synuclein 凝集体形成は微小管輸送を介した能動的プロセスであり、細胞防御的反応である可能性が示唆された。

多系統萎縮症動物モデルについては、オリゴデンドロサイトに  $\alpha$ -シヌクレインの高発現する MSA モデルマウスの作製を行った。このトランスジェニックマウスにおいて、リン酸化  $\alpha$ -シヌクレインのオリゴデンドロサイト内での蓄積、小脳抽出液における SDS 不溶性  $\alpha$ -シヌクレインの存在といった、synucleinopathy と同様の異常が確認され、多系統萎縮症のモデル動物として有用である可能性が示された。

#### 脊髄小脳変性症の治療法開発研究

異常伸長 polyQ 鎖選択的に結合するペプチド QBP1 について、ショウジョウバエ複眼に QBP1 を異常伸長 polyQ 蛋白質と共発現させると、polyQ 蛋白質の凝集体形成・複眼変性を著明に抑制することを見出した。また神経系に QBP1 を異常伸長 polyQ 蛋白質と共発現させると、神経変性による寿命短縮の著明な改善を認め、QBP1 のポリグルタミン病治療への応用の

可能性が示された。

## C.2. 副腎白質ジストロフィー

### 造血幹細胞移植の治療効果に関する検討

本邦における小児大脳型 ALD 例での造血幹細胞移植後の MRI 変化について、centralized review を行った。Loes score の変化率は HSCT 後、徐々に低下し、移植後 1.5 年以降は MRI 上の変化はほぼ停止することが示され、造血幹細胞移植が効果的である可能性が示唆された。

また、centralized review に用いられた Loes score 採点に際して画像評価のばらつきの原因となるものとして、①画像に由来するもの（体動、シーケンス、filming や copy の条件等）、②観察者によるもの（retrospective な観察によるバイアス、限局性萎縮の評価等）、とが考えられた。これらのばらつきを少なくするためのセントラルレビューの重要性が確認された。

小児期発症の副腎白質ジストロフィー症の臨床指標として考案した本邦における検査バッテリーを用い骨髄移植前又は後の男児 11 例にのべ 18 回評価を行い、継時的検査可能であった症例を中心に検討した。詳細な検査により、視覚・視空間認知、記憶、前頭葉機能、聴覚認知などの障害が抽出され、MRI 所見から推測されるより広範囲な認知障害が確認された。Wechsler 系知能検査以外で特別な器械や器具が不要で、短時間にできる項目としてレイの複雑図形、レイの AVLT、人物描画検査、立方体透視図模写があげられ、それ以外については更に専門的施設で実施を考慮すべきと考えられた。

### 非血縁者間臍帯血移植について

これまで国内では 5 歳から 10 歳の本症例 7 例に対して 9 回の移植がなされ、内 4 例に生着がみられた。移植前処置は様々であるが移植細胞数の中央値は  $4.5 \times 10^6 / \text{kg}$  であり、血清学的 HLA 適合度は 6/6、5/6、4/6 がそれぞれ 1、

5、3 例であった。本疾患に対しては早期の造血幹細胞移植が最も望ましくその意味でも非血縁者間臍帯血移植に対する期待は大きい、移植前処置や移植後の合併症対策等多くの課題が残されている。

### 副腎白質ジストロフィーの臨床像の検討

血漿極長鎖脂肪酸(pVLCFA)値が正常で、赤血球膜極長鎖脂肪酸(rVLCFA)値が高値であった、白質ジストロフィーが疑われる 2 症例について、詳細な検討が行われた。2 症例とも ALD-P 遺伝子のエクソン 10 領域にアミノ酸置換を認めたと、日本人特有の遺伝子多型の可能性もあり、更に検討が必要である。これらの症例が ALD の類縁疾患かどうかはまだ検討の余地があるが、今後 ALD の発症機序や、極長鎖脂肪酸の代謝機序を調べる上で、重要な症例と考えられた。

出生直後から呼吸障害、顔貌異常、黄疸、肝腫大など Zellweger 症候群様の臨床像を呈し、既存の新生児型 ALD やペルオキシソーム  $\beta$  酸化酵素単独欠損症でない、新たな疾患単位と考えられる症例が報告された。Western blot で ALDP の欠損を認め、ALD gene 全体を含む large deletion が存在することが明らかとなった。本症例の解析は ALDP の機能を考える上で重要と考えられた。

### 極長鎖脂肪酸代謝に関する生化学的研究

ALD 治療薬開発を目的として、約 100 種の生薬成分について ALD 患者繊維芽細胞の極長鎖脂肪酸  $\beta$  酸化活性を正常化させる化合物の検索が行われ、極長鎖脂肪酸  $\beta$  酸化活性を回復させる複数のフラボノイドが見出された。特に、baicalein-5, 6, 7-trimethylether (BTM) は、細胞の増殖には影響を与えず、極長鎖脂肪酸  $\beta$  酸化活性を濃度依存的に回復させた。また、各種フラボノイドを含む漢方方剤エキスの中にも、

ALD 患者線維芽細胞の極長鎖脂肪酸 $\beta$ 酸化活性を回復させるものが見出された。これらの物質について、さらに ALD 遺伝子ノックアウトマウスを用いた研究など発展が望まれる。

長鎖脂肪酸アシル Co シンターゼ活性を有するタンパク質であるリピドシン(lipidosin, lpd) は X-ALD において障害を受ける組織で特異的に発現することから、ALD における組織特異的障害発症機序に関わる介在因子の可能性が示唆されている。免疫染電子顕微鏡による観察から、Lpd は特定の細胞小器官に局在することはなく、細胞質中に広く分布していること、毛細血管との接触部位およびシナプス近傍の突起部分には Lpd が密に分布しており、血液-脳関門およびシナプスの機能と Lpd の機能との関連性が考えられた。

#### D. 結論

臨床個人調査票を基盤とした脊髄小脳変性症の自然歴に関する研究については、本年度 1 万件を超える資料の分析が可能となり、重要な疫学データが得られた。ICARS の score の詳細な分析により、各病型における自然歴を明らかにしていく予定である。

運動失調症の評価法については、長期の自然歴を評価するスコアと、より鋭敏に失調症を評価するスコアの 2 種類が必要で、これらをこんごさらに改良あるいは新たなスコアを開発していく必要がある。

脊髄小脳変性症の詳細な自然歴を明らかにしていくこと、分子遺伝学的研究を推進すること、治療研究を実施していくこと、が重要課題であり、これらについては、多施設共同研究の体制を構築していく必要がある。

脊髄小脳変性症の治療法開発を実りあるものとするために、その分子病態機序の解明は必須であり、さらに強力的に推進する必要がある。

副腎白質ジストロフィーについては、造血幹

細胞移植例の治療効果について、MRI 画像所見の centralized review システム、小児神経心理学の評価体制が構築された。これらの体制を活用して、造血幹細胞移植の治療効果について、結論が得られるように努力する必要がある。治療面では、極長鎖脂肪酸の $\beta$ 酸化活性を亢進させる生薬成分が見出されており、臨床応用が可能かどうかの検討を進めていく予定である。

---

## II 分担研究報告

---

## 非多発地域由来の SCA1—2 剖検所見について—

長谷川一子

国立相模原病院神経内科

柳下三郎<sup>1)</sup>, 横山照夫<sup>2)</sup>, 豊島 至<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup>国立相模原病院臨床研究センター

<sup>2)</sup>国立箱根療養所神経内科

<sup>3)</sup>秋田大学医学部第一内科

我が国の遺伝性脊髄小脳変性症のうち、SCA1 は比較的頻度が少なく、SCA1 家系の多くはその発祥を山形、宮城としている。わが国で剖検された SCA1 症例の発祥地も両県に限られ、ほぼ均一な病理像を呈することが報告されている。今回報告した分子遺伝子学的に SCA1 と診断された 2 家系 2 症例の出身地は秋田県にあり、山形、宮城には調べた範囲では血縁者はなかった。剖検所見からは、秋田県 SCA1、2 例の病変分布は多発地域で報告のある SCA1 と基本像はほぼ同様であったが、病変部位による病像の強弱や、病変の広がりには山形・宮城家系と若干の差異が認められ、特に視床病変、脳幹病変で差異が際だっていた。多発地域以外にも、SCA1 の家系が存在することを喚起すると共に、他の遺伝性脊髄小脳変性症は家系間の病理像に差異が少ないのに比較して、SCA1 では家系による差異が存在する可能性があり、多家系の剖検の集積が望まれる。

## ポリグルタミン病の病態におけるリソゾームの関与

山田光則

高橋 均

新潟大学脳研究所 病理学分野

ポリグルタミン病の神経細胞では伸長ポリグルタミン (PolyQ) 鎖が核内に集積する一方、胞体内にもその抗原性が顆粒状に多数存在する。この顆粒状構造物は複数のポリグルタミン病脳に共通して認められ、ユビキチン免疫染色では認め難い。本研究では伸長 PolyQ 鎖の免疫電顕組織化学的解析法を確立し顆粒状構造物の超微形態像を明らかにするとともに、核病変との関連を検討した。歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症ならびに Machado-Joseph 病の神経細胞の解析から、この顆粒状構造物がリソゾームの一部であることが判明し、さらにこの病態が神経細胞核の病変とほぼ同程度の頻度・領域に生じていることが明らかになった。ポリグルタミン病では変異蛋白質が神経細胞の胞体内でもリソゾーム系によって代謝・分解されている可能性があり、病態解析ならびに治療法開発に向けての重要な研究分野と思われる。

## $\alpha$ -synuclein の細胞内凝集と神経細胞死の関連

武田 篤

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

松崎理子、長谷川隆文、菊池昭夫、糸山泰人  
東北大学神経内科

MSA を含む synucleinopathy の病態解明のため  $\alpha$ -synuclein 過剰発現細胞を作成して蛋白凝集物生成の条件を検討した。検討した中では鉄、特に 3 価鉄が最も高率に細胞内  $\alpha$ -synuclein 凝集物を生成した。得られた凝集体はチオフラビン染色陽性、ニトロチロシンやユビキチン陽性、低分子モレキュラーシャペロン分子陽性で、synucleinopathy 脳内封入体の性状に類似していた。凝集体形成は微小管重合阻害剤や鉄キレート剤の投与により阻害され、このときアポトーシスの誘導がみられた。以上から細胞内  $\alpha$ -synuclein 凝集体形成は微小管輸送を介した能動的プロセスであり、細胞防御的反応である可能性が示唆された。

## 多系統萎縮症のモデルマウス作製の試み

貫名信行

理化学研究所 脳科学総合研究センター

病因遺伝子研究グループ

多系統萎縮症 (MSA) はオリブ橋小脳変性症 (OPCA)、線条体黒質変性症 (SND)、Shy-Drager 症候群 (SDS) を包括した疾患群である。これらの疾患に共通する病理所見は、オリゴデンドロサイトに出現する封入体 glial cytoplasmic inclusion (GCI) であり、その主成分は不溶性  $\alpha$ -シヌクレインである。そこで我々はオリゴデンドロサイトに  $\alpha$ -シヌクレインの高発現する MSA モデルマウスの作製を試みた。このトランスジェニックマウスにおいて、リン酸化  $\alpha$ -シヌクレインのオリゴデンドロサイト内での蓄積、小脳抽出液における SDS 不溶性  $\alpha$ -シヌクレインの存在といった、シヌクレインパチーと同様の異常を確認した。さらに、軽度のアストロサイトーシスや、老齢マウスにおける運動能力および運動活動性の低下を認めた。したがって我々の作成したマウスは MSA のモデル動物としての可能性があると考えた。



## 小脳プルキニエ細胞特異的新規分子の同定ならびに機能解析

金澤一郎  
国立精神・神経センター神経研究所

PCD (purkinje cell degeneration) マウスは小脳プルキニエ細胞が特異的に変性する運動失調モデルマウスである。最近、PCD の原因遺伝子として転写因子様の構造を有する分子 Nnal が同定された。そこで PCD マウスにおける発現変動遺伝子のスクリーニングを DNA マイクロアレー法により行った。その結果、低分子量型 G 蛋白質 Rho・Rac の活性化因子である Trio の新しいスプライシング産物を同定する事が出来た。この Trio 新規スプライシング産物の発現は小脳プルキニエ細胞に限局し、細胞内では初期エンドソームの動態制御に関与する事が明らかとなった。近年、エンドソームはニューロンの生存維持に関与する様々な細胞膜表面分子の動態制御に関与していることが明らかになっており、この新規 Trio スプライシング産物の生体内での役割を明らかにすることが運動失調発症機序の理解に役立つと予想された。

## ポリグルタミン病に対する分子治療の試み

永井義隆  
大阪大学大学院医学系研究科  
ゲノム機能分野

ポリグルタミン (polyQ) 病は種々の脊髄小脳変性症、ハンチントン病などを含む一群の神経変性疾患の総称で、異常伸長 polyQ 鎖が病的コンフォメーションを獲得し、難溶性凝集体の形成あるいは病的な蛋白質間相互作用などにより神経変性を引き起こすと考えられている。我々はこれまでに異常伸長 polyQ 鎖選択的に結合するペプチド QBP1 が試験管内、培養細胞において異常伸長 polyQ 蛋白質の凝集体形成・細胞死を抑制することを明らかにした。本研究ではショウジョウバエ複眼に QBP1 を異常伸長 polyQ 蛋白質と共発現させると、polyQ 蛋白質の凝集体形成・複眼変性を著明に抑制することを見い出した。また神経系に QBP1 を異常伸長 polyQ 蛋白質と共発現させると、神経変性による寿命短縮の著明な改善を認めた。以上から QBP1 の異常伸長 polyQ 蛋白質による神経細胞死に対する生体内での有効性が明らかとなった。

## Ataxin-3 蛋白質の機能解析

西澤正豊  
国際医療福祉大学臨床医学センター

我々は Machado-Joseph 病 (MJD) の遺伝子産物 ataxin-3 の局在および相互作用蛋白を解析することにより系統変性の特異性と MJD の発症機序を解明することを目的とした。Ataxin-3 の multi-coiled-coil 領域は免疫沈降法により self-association 領域であることが示された。ataxin-3 の N 末、中央、C 末の各部位を認識するポリクロナール抗体による局在解析は、N 末と中央を認識する抗体と C 末を認識する抗体では、MJD 患者の神経細胞において染色 pattern が異なり、ataxin-3 は細胞内で cleavage される可能性が考えられた。ataxin-3 の C 末と相互作用する蛋白質として、Golgi 体に局在する  $\gamma$ -adaptin と相互作用する蛋白質である  $\gamma$ -synergin が単離され、その C 末領域 67 アミノ酸が相互作用に関与していることが示唆された。

## ポリグルタミンが引き起こす神経細胞死の分子解析

垣塚 彰  
京都大学大学院生命科学系研究科

我々は、Machado-Joseph 病 (MJD) をモデルに分子解析を行い、MJD 蛋白質の特異的なプロセッシングを行う候補酵素を同定するに至った。また、ポリグルタミン病の発症に関与する因子として同定した VCP 蛋白質 (AAA ATPase ファミリーメンバー) の ATPase 活性の低下によって、小胞体からの異常蛋白質の搬出・分解 (ERAD: ER associated protein degradation) に障害がおり、小胞体の異常膨潤および小胞体ストレスが励起されること、そしてこのストレスシグナルを ASK1 蛋白質が仲介することを明らかにした。さらに、VCP からの細胞死シグナルは、Hsp70 蛋白質の過剰発現によって阻害されることをショウジョウバエを用いた遺伝学的な実験で明らかにした。

## Machado-Joseph 病の脳糖代謝所見-3D-SSP を用いた検討

加知輝彦

国立療養所中部病院神経内科

Machado-Joseph 病 (MJD) の脳糖代謝変化を抽出し、脳の機能障害部位を調べる。遺伝子診断された MJD17 名と健常成人 29 名を対象とした。閉眼・安静仰臥位の状態で、 $^{18}\text{F}$ -FDG 370MBq を静注し、36 分後から 24 分間撮像した。得られた脳糖代謝分布画像を 3D-Stereotactic Surface Projections (3D-SSP) を用いて統計解析を行った。

MJD において小脳虫部、小脳半球、橋、一次視覚野で著明な糖代謝の低下を認めた。

一次視覚野の糖代謝と小脳・脳幹の糖代謝との間に相関関係はなく、各々独立した病態の関与が示唆された。小脳での糖代謝は失調症状の強い患者ほど低く、また、罹病期間が伸びるにつれて低下していく傾向がみられた。一方、一次視覚野の糖代謝は CAG repeat が長く、また年齢が若いほどより低下していることが示された。

## 脊髄小脳変性症の臨床評価法の開発研究

—統計学的脳血流 SPECT の利用

中島 孝

国立療養所犀潟病院神経内科、臨床研究部

脊髄小脳変性症の治療法の開発のためには、病気が進行する前に開始する臨床試験が必要で、臨床的評価研究と早期診断技術が必要である。多系統萎縮症 (MSA) は早期診断、病因の解明は遅れている。今年度は統計学的脳血流 SPECT と受容体 SPECT を用いて SCD 特に、MSA の診断アルゴリズムを検討した。Cit-SPECT ではパーキンソニズムの鑑別は可能だが、その中での診断確定はできない。3D-SSP (3-Dimensional stereotaxic surface projection) 脳血流 SPECT では SND (MSA-P) 群は明らかに、PD 群、PSP 群と異なったパターンを示し一例ごとで鑑別診断可能だった。一方、MSA-C 群の 3D-SSP SPECT 所見は MJD や DRPLA と相互に異なるが量的な差異であり、鑑別が困難な例もあった。MSA-C でも Cit SPECT の異常があるので、併用すると診断能が向上すると思われた。

## Machado-Joseph 病例の MRI 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 (続報)

湯浅龍彦

国立精神・神経センター国府台病院神経内科

山田滋雄<sup>1)</sup>、西宮 仁<sup>1)</sup>、中島 孝<sup>2)</sup>、

沖山亮一<sup>3)</sup>、横地房子<sup>3)</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>国立療養所犀潟病院神経内科

<sup>3)</sup>東京都立神経病院神経内科

レンズ束変性の MRI 所見を明らかにする目的で Machado-Joseph 病剖検例におけるレンズ束の線維性グリオースを病理学的に検索し、生前の MRI 画像と比較した。次に淡蒼球破壊術を施行した Parkinson 病 26 例において類似所見の有無を検討した。MJD 例の剖検例ではレンズ束の解剖学的分布に一致して GPI と内包の間に線状に分布する密な線維性グリオースがみとめられたが、これは生前の MRIT2 強調画像で GPI と内包の間の線状の高信号域として描出されていた。同様の高信号域は淡蒼球破壊術後の Parkinson 病 26 例中 16 例でも手術側に一致してみとめられた。以上から、レンズ束変性は MRI T2 強調画像において GPI と内包の境界部に線状の高信号域として描出されるものと考えられる。

## 多系統萎縮症の MRI と 1H-MRS; その診断的意義

祖父江 元

名古屋大学神経内科

多系統萎縮症 (MSA) における MRI と 1H-MRS の診断的意義を検討した。MRI は、1.5T と 0.5 T 装置を用いて MSA 139 例に、1H-MRS は、3.0T を用いて MSA 20 例、PD 10 例、正常 18 例に施行した。MRI では、MSA-C の 80% に橋の hot cross bun sign を認め、これは発症 2 年以内でも 64% と高率であったが、MSA-P の hyperintense putaminal rim sign の出現率は 60% で、特に発症 2 年以内は 38.5% と低率であった。1H-MRS では、MRI 正常例でも、橋と被殻の NAA/Cr 比は、対象に比べ有意に低下し (橋;  $p < 0.001$ 、被殻;  $p = 0.03$ )、特に橋では病型や小脳失調の有無によらず低下していた。また、MSA-P と PD の鑑別でも、被殻に加え橋の測定により鑑別可能な例が増えた。1H-MRS、特に橋の測定は MSA の早期診断に有用であると思われた。

## 脊髄小脳失調症 7 型 (spinocerebellar ataxia type 7) の 1 家系

久野貞子  
国立療養所宇多野病院臨床研究部  
小牟禮修<sup>1)</sup>、吉田園代<sup>1)</sup>  
森野豊之<sup>2)</sup>、川上秀史<sup>2)</sup>  
<sup>1)</sup>国立療養所宇多野病院神経内科  
<sup>2)</sup>広島大学大学院脳神経内科

脊髄小脳失調症 7 型 (SCA7) の 1 家系における臨床遺伝学的特徴を報告した。症例 1 の発端者は 54 歳・女性。31 歳時視力低下で発症。神経学的には構音障害、嚥下障害、失明、緩徐眼球運動、眼球運動制限、頸部・上肢の不随意運動、体幹・下肢の痙性およびジストニア、深部腱反射亢進、Babinski 徴候、小脳失調を認めた。症例 2 は発端者の三女で、18 歳時視力低下で発症。神経学的には構音障害、視力低下、下肢痙性、深部腱反射亢進、小脳失調を認めた。両症例とも、頭部 MRI にて小脳・脳幹萎縮を、脳血流シンチにて同部での血流低下を、眼底検査では黄斑変性を認めた。SCA7 遺伝子の CAG リピート数は各々 39、40 と伸長していた。本家系の特異な臨床症状としては、頸部・上肢の不随意運動と体幹・下肢のジストニアが挙げられ、分子遺伝学的には親子間で CAG リピート数では 1 リピートの伸長を、発症年齢では 13 歳の若年化を認めた。

## SCA8 の分子生物学的疫学

川上秀史  
広島大学大学院脳神経内科

Spinocerebellar ataxia 8 (SCA8) は遺伝性 SCA のうち唯一 CTA/CTG リピートの伸長が問題となっている。SCA8 CTA/CTG リピートの伸長の疾患への関与を明らかにするため、SCA 患者等で、その CTA/CTG リピート数を検討した。SCA 患者群は正常コントロール群に比し有意に large なリピートが多かった ( $\chi^2=10.963$ ,  $p=0.0009$ )。large なリピートをもつ SCA 患者のうちわけは、SCA1、2 などの既知の原因遺伝子によらない遺伝性 SCA が最も多く、次いで SCA6、孤発性 SCA と続いた。また、large なリピートをホモで認めるのは SCA 患者のみであり、SCA8 CTA/CTG リピートの SCA の関与が確認された。

## 山陰地方における原因遺伝子未同定 ADCA 家系の臨床遺伝学的検討

中島健二  
栗原彩子、足立芳樹  
鳥取大学医学部脳神経内科

既知の疾患関連遺伝子異常を認めない常染色体優性遺伝型小脳失調症 (ADCA) の 2 家系について検討した。1 家系は、leukoaraiosis を認める ADCA 家系で、発端者の皮膚生検にて granulated osmiophilic materials (GOM) を検出した。本患者において Notch3 遺伝子 V237M 変異を認めたが、他の発症者では本遺伝子変異を認めず、19 番染色体短腕連鎖解析においても連鎖を認めなかった。GOM、leukoaraiosis および小脳失調の原因遺伝子が Notch3 以外に存在し、その遺伝子が本 ADCA の原因である可能性があると考えた。もう 1 家系は、進行性小脳失調症の家系で、患者皮膚線維芽細胞を用いて、1C2 抗体で免疫染色を行った。他のポリグルタミン病と同様に、核周囲にレース状に免疫染色され、本家系が新たなポリグルタミン病である可能性が考えられた。

## SCA6 における頭位変換眼振

佐々木秀直  
北海道大学大学院医学研究科  
神経病態学講座神経内科学分野  
矢部一郎<sup>1)</sup>、武市紀人<sup>2)</sup>、武井麻子<sup>3)</sup>  
濱田 毅<sup>3)</sup>、福島菊郎<sup>2)</sup>、田代邦雄<sup>1)</sup>  
<sup>1)</sup>北海道大学大学院医学研究科  
神経病態学講座神経内科学分野  
<sup>2)</sup>北海道大学大学院医学研究科  
統合生理学講座認知行動学分野  
<sup>3)</sup>北祐会神経内科病院

脊髄小脳変性症 6 型 (SCA6) の主要な臨床像は緩徐進行性の小脳性運動失調である。しかし、一方で 'めまい' などの変動する付帯症状を伴う群も存在する。SCA6 では下眼瞼向き頭位変換眼振 (DPN) に伴い 'めまい' を呈する症例の報告も散見される。本研究では、SCA6 における DPN の頻度、特異性及び付帯症状との関連を検討することを目的とした。SCA6 25 名を含む脊髄小脳変性症患者 83 名を対象とし、問診の後、DPN の有無を診察した。その結果、SCA6 群では 25 名中 17 名で 'めまい' を自覚し、他の疾患群では MJD 4 名が自覚するのみであった。DPN は SCA6 患者 21 名に認められ、'めまい' を伴う 17 名全てに DPN を認めた。他の群においては 3 名に弱い DPN を認めるのみであった。DPN 及び変動する付帯症状は、他の脊髄小脳変性症よりも SCA6 に高頻度に認められ、これらは SCA6 の臨床的特徴と考えられた。

垂直性眼球運動障害、精神発達遅滞を主徴とする常染色体優性遺伝性脊髄小脳失調症

吉田邦広

信州大学医学部附属病院遺伝子診療部

岡野友美<sup>1)</sup>、星研一<sup>1)</sup>、渡部弘美<sup>2)</sup>

中島 孝<sup>3)</sup>、池田修一<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>信州大学医学部第三内科

<sup>2)</sup>国立療養所犀潟病院臨床検査科

<sup>3)</sup>国立療養所犀潟病院神経内科、臨床研究部

眼瞼下垂・垂直性眼球運動障害、精神発達遅滞・知能低下を伴う小脳失調症の一家系を報告する。病歴情報および診察所見より4世代7名の罹患者の存在が疑われ常染色体優性遺伝が考えられた。眼瞼下垂・垂直性眼球運動障害は乳幼児期より気づかれ、精神発達遅滞・知能低下は学童期頃から顕性化した。一方、小脳失調症状は10-20歳台から出現し、きわめて緩徐な進行を示した。臨床的に表現促進現象は明らかではなかった。発端者の遺伝子検査にてSCA1、2、3、6、7、8、17、DRPLAはいずれも否定された。また髄液の乳酸、ピルビン酸の上昇は見られず、発端者の筋生検にてragged-red fiberを認めなかったことからミトコンドリア病の可能性は否定的と考えた。臨床的に、また分子遺伝学的に既知の常染色体優性遺伝性の脊髄小脳失調症に該当しない新たな病型の可能性があり、今後分子遺伝学的な病態解明を進めていく予定である。

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の疾患頻度と臨床像

水澤英洋

石川欽也、融 衆太、李 明順

東京医科歯科大学大学院脳神経機能病態学(神経内科)

第16番染色体長腕に連鎖する優性遺伝性皮質性萎縮症(16q-ADCCA)は本邦に存在する優性遺伝性失調症の1型で、我々により第16番染色体長腕(16q13-q22)に連鎖することが見いだされた。この領域は米国から報告されたSCA4の遺伝子座と一致する。我々は当施設が有する優性遺伝性失調症185家系の中に占める16q-ADCCAの疾患頻度を検討し、その頻度は脊髄小脳失調症6型やMachado-Joseph病に次ぎ17%と第3位であり、本疾患が比較的高頻度に存在することを明らかにした。また臨床的には平均61.2歳程度と既知病型の中でも最も高齢で発症し、明らかな小脳外神経症候を呈さない純粋小脳症状を特徴とすることが明らかになった。16q-ADCCAは本邦の広い範囲に存在し、決して稀な疾患ではない。高齢発症かつ純粋な小脳障害の症例で、特にSCA6が除外された例では本疾患を念頭に置く必要がある。

振戦を伴う未知の常染色体優性遺伝性脊髄小脳変性症の連鎖解析

小野寺 理

新潟大学脳研究所附属生命科学リソースセンター

原 賢寿<sup>1)</sup>、福島隆男<sup>1)</sup>、下畑亨良<sup>1)</sup>、小宅睦郎<sup>1)</sup>、石黒英明<sup>2)</sup>、廣田敏一<sup>3)</sup>、山下哲典<sup>4)</sup>、桑野良三<sup>4)</sup>、四茂野はるみ<sup>5)</sup>、栗崎博司<sup>5)</sup>、後藤順<sup>6)</sup>、金澤一郎<sup>7)</sup>、辻 省次<sup>6)</sup>

<sup>1)</sup>新潟大学脳研究所神経内科、<sup>2)</sup>秋田赤十字病院神経内科、<sup>3)</sup>秋田赤十字血液センター、<sup>4)</sup>新潟大学脳研究所附属生命科学リソースセンター、<sup>5)</sup>国立療養所東京病院、<sup>6)</sup>東京大学大学院医学系研究科神経内科、<sup>7)</sup>国立精神・神経センター神経研究所

目的:未知のADCAの病因遺伝子座を同定する。

対象:振戦を伴うADCAの2家系(両家系とも秋田県出身;発症者10名、総数16名)

方法:763個のマイクロサテライトマーカーを用いて全ゲノム領域の連鎖解析を行った。

結果:2点解析ではLOD 2.0を超える遺伝子座が2箇所(3番および6番染色体)認められたが、2家系をあわせた多点解析では前者は最大LOD 3.30(D3S3728)後者がOD 2.53(D6S1650)であり、前者に連鎖すると結論した。候補領域はD3S1620-D3S3691間の14.7cMと考えられた。この領域は最近オーストラリアから報告されたSCA15の候補領域と一部重複を認めた。

結論:本家系は第3番染色体短腕に連鎖を認めた。SCA15の臨床像は純粋小脳失調症であるため、頸部および上肢の姿勢・動作性振戦を伴う本家系はSCA15のallelic variantである可能性がある。

トポイソメラーゼ関連DNA damage修復酵素TDP1の異常は、脊髄小脳変性症の原因である

納 光弘

鹿児島大学第三内科

常染色体劣性遺伝形式を示す軸索型ニューロパチーを伴う脊髄小脳失調症をSCAN1と名づけ、その原因遺伝子が染色体14q31-32に存在し、TDP1(tyrosyl-DNA phosphodiesterase 1)であることを、ポジショナルクローニング法を用いて同定した。トポイソメラーゼIは、DNAの転写や複製の過程におこるトポロジカルな問題をDNAの一過性の切断により解決するが、その切断を修復する過程においてDNAに結合したトポイソメラーゼIを、DNAから取り除く酵素がTDP1である。TDP1の異常は、トポイソメラーゼ関連のDNA修復障害が転写や複製障害をおこし、特にSCAN1患者において成長や生殖(複製)機能には大きな異常がないため、転写障害が神経細胞死を引き起こしている病態が推定された。本研究は、神経変性疾患の病態解明において新たな発症メカニズムを切り開いた。