

interleukin-1 $\beta$  gene polymorphism in multiple system atrophy. *Mov Disord* 17: 808-811, 2002.

## 2. 学会発表

金一暁, 小牟禮修, 吉田園代ら: 動作性ミオクローヌス, パーキンソン症状を伴った脊髄小脳失調症 6 型の 1 例。第 77 回日本神経学会近畿地方会, 高槻市, 2002 年 11 月 30 日。

## F. 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

SCA8 の分子生物学的疫学

分担研究者 川上秀史 広島大学大学院脳神経内科

共同研究者 和泉唯信、丸山博文、織田雅也、森野豊之、中村重信、松本昌泰、岡田隆之<sup>1)</sup>、伊東秀文<sup>2)</sup>、佐々木石雄<sup>3)</sup>、田中洋康<sup>4)</sup>、小牟禮修<sup>5)</sup>、宇高不可思<sup>6)</sup>  
広島大学大学院脳神経内科、<sup>1)</sup>北野病院神経内科、<sup>2)</sup>関西医科大学神経内科、<sup>3)</sup>香川医科大学第3内科、<sup>4)</sup>弘前大学第3内科、<sup>5)</sup>国療宇多野病院神経内科、<sup>6)</sup>住友病院神経内科

研究要旨 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。

A. 研究目的

Spinocerebellar ataxia 8 (SCA8) は遺伝性 SCA のうち唯一 CTA/CTG リピートの伸長が原因で発症する。しかし、その SCA8 CTA/CTG リピートの異常伸長は正常者、精神疾患患者、その他の神経疾患患者でも認められ SCA の原因遺伝子であることが疑問視されている。この 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、パーキンソン病 (PD) 患者、アルツハイマー病 (AD) 患者、正常コントロールでその CTA/CTG リピート数を検討した。

B. 研究方法

書面にて同意の得られている SCA 患者 694 名、PD 患者 224 名、AD 患

者 158 名, 正常コントロール 327 名に対して既知のプライマーを用いた PCR 法にて CTA/CTG リピート数を決定した. PCR にてホモである患者に対してはサザンブロッティングを施行し異常伸長の有無を確認した.

### C. 研究結果

リピート数を small ( $CTA/CTG \leq 49$ ), intermediate-sized ( $50 \leq CTA/CTG \leq 84$ ), large ( $85 \leq CTA/CTG < 400$ ), very large ( $400 \leq CTA/CTG$ ) に分類した. 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 患者のみであった. 一方, 正常コントロール群と PD または AD 患者群でリピートの分布に有意な差は認めなかった. very large なリピートは正常コントロール 3 名で認めるのみであった.

D. 考察: SCA8 CTA/CTG リピートの large な伸長は SCA 患者群で有意に高く小脳性運動失調の発症に関与していると考えられる. large なリピートをホモでもつのは SCA 患者群

のみであることもそのことを示唆する.

### E. 結論

SCA8 CTA/CTG リピートの SCA 発症への関与が確認された.

### F. 研究発表

Maruyama H, Izumi Y, Morino H, Oda M, Toji H, Nakamura S, Kawakami H. Difference in disease-free survival curve and regional distribution according to subtype of spinocerebellar ataxia: A study of 1,286 Japanese patients. **AM J Med Genet.** 2002 114:578-583

Nishimura M, Kawakami H, Komure O, Maruyama H, Morino H, Izumi Y, Nakamura S, Kaji R, Kuno S. Contribution of the interleukin-1beta gene polymorphism in multiple system atrophy. **Mov Disord.** 2002 Jul;17(4):808-11.

Izumi Y, Maruyama H, Oda M, Morino H, Okada T, Ito H, Sasaki I, Tanaka H, Komure O, Uda F, Nakamura S, Kawakami H. SCA 8 repeat expansion - large CTA/CTG repeat alleles are more common in ataxic patients, including those with SCA6. **AM J Hum Genet** 2003 Jan 21 [epub ahead of print]

G. 知的所有権の取得状況  
なし。

## 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

分担研究者 中島健二 鳥取大学医学部脳神経内科教授

共同研究者 栗原彩子, 足立芳樹

鳥取大学医学部脳神経内科

### 研究要旨

既知の疾患関連遺伝子異常を認めず、特徴的な臨床症状をもつ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、本家系がポリグルタミン病であるか、患者皮膚線維芽細胞を用いて、1C2 抗体で免疫染色を行い、既知のポリグルタミン病と染色性につき比較検討を行った。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。

### A. 研究目的

我々は、1998 年に山陰地方における脊髄小脳変性症 (SCD) の疫学調査を行った。その結果、家族歴の有無に関係なく、50%以上で既知の SCD 遺伝子異常を認めなかった。この中で、臨床的特徴を呈した常染色体優性遺伝型小脳失調症 (ADCA) の 2 家系に注目し、本年は研究を進めた。

### B. 研究方法

1998 年に施行した SCD 疫学調査にて、SCA1,2,3,6,7,8,10,12,DRPLA 遺伝子のリピート異常伸長が認められなかった ADCA の 2 家系を対象とした。1 家系は、leukoaraiosis を特徴とした ADCA 家系 (以下 A 家系) であり、もう 1 つは、新たなポリグルタミン病

を疑った ADCA 家系 (B 家系) である。各々の発端者を中心とした臨床的検討を行った。また、B 家系については、ポリグルタミン病であるか否かにつき、新たなスクリーニング法として、ポリグルタミン鎖を含む蛋白が全身臓器で発現している特徴を利用し、患者同意を得た後、患者皮膚線維芽細胞を 5%CO<sub>2</sub>, 37°C, DMEM/F12 を用い培養し、1C2 抗体を用い蛍光免疫染色を施行した。

### C. 研究結果

<leukoaraiosis を伴う ACDA 家系 (A 家系) >3 世代に渡り、7 人の発症者を認め、神経内科医が診察し、文書により同意を得て DNA 検査が可能であった 2 世代 4 人の調査を施行した。60 歳前後で進行性小脳失調症を来とし、

小脳症状のほか顔面ジストニア, 両下肢痙性を認め, 痴呆症を合併する例も認められた. 頭部画像検査にて小脳萎縮および著明な leukoaraiosis を認めた. 発症者の1人で皮膚生検を行い, 電顕にて小動脈中膜筋細胞の変性と cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) に特徴的に生じる granulated osmiophilic materials (GOM) の蓄積を認めた. 本症例で Notch3 遺伝子のシークエンス解析を行ったところ, V237M ヘテロ変異を認めた. 本変異は正常コントロール 200 アリルにおいて認めなかった. しかし, 本家系内の発症者において本変異を認めない例もあり, 本遺伝子が存在する 19 番染色体短腕の連鎖解析を行うも, 連鎖を認めなかった.

#### ＜ポリグルタミン病を疑う ADCA 家系

(B 家系) >3 世代 4 人の発症者を認める家系で, 生存者 1 人につき検討を行った. 59 歳, 構音障害にて発症し, 60 歳失調歩行を認め, 当院入院精査の結果 SCD と診断された. 神経学的所見にて痴呆, 注視性眼振, 断続性言語, 四肢体幹失調および膀胱直腸障害を認めた. 頭部画像検査にて, 軽度大脳萎縮および中等度小脳萎縮を認めた. 患者同意を得て施行した皮膚線維芽細胞の免疫染色にて, ポリグルタミン病であるハンチントン病, SCA3 および DRPLA と同様に核周囲にレース状に染色され, 染色パターンが正常コントロールと異なっていた.

#### D. 考察

A 家系について, Notch3 遺伝子 V237M 変異を認めるも, 本家系の臨床症状の主体は進行性小脳失調症であり, CADASIL に特徴的な脳卒中発作および片頭痛を認めず, 家系内連鎖解析でも連鎖を認めない結果であった.

また CADASIL を来たす Notch3 遺伝子変異は通常システインが関与するアミノ酸置換を伴うことが知られており, 本変異は Notch3 遺伝子の polymorphism の可能性も考えられる. 本家系より, Notch3 遺伝子以外の原因により引き起こされた leukoaraiosis および GOM を伴う ADCA である可能性を考え, 現在ポジショナルクローニングを行っている.

B 家系において, 既知のポリグルタミン病を疑うも, 遺伝子検索にて異常を認めなかった. このような例に対し, 皮膚線維芽細胞を用いた本法は, ポリグルタミン病か否かに対し, 新たなスクリーニング法として, 有用であると考えている.

#### E. 結論

原因遺伝子未同定である ADCA の 2 家系について研究を行い, leukoaraiosis 及び GOM を伴う進行性小脳失調症という新たな疾患概念を示唆する結果であった. また, 患者皮膚線維芽細胞を用いた免疫染色は, ポリグルタミン病のスクリーニング法として有用であると考えた.

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Mori M, Adachi Y, Kurihara S, et al.  
Double-blind crossover study of branched-chain amino acid therapy in patients with spinocerebellar degeneration. J Neurol Sci 195: 149-152, 2002

##### 2. 学会発表

1) 栗原彩子, 足立芳樹, 矢野英隆, 中島健二.  
脊髄小脳変性症に対するクエン酸タンドスピロン療法. 第 43 回日本神経学会総会, 札幌.  
2) 足立芳樹, 栗原彩子, 中島健二.  
皮膚線維芽細胞を用いたポリグルタミン病同定法の開発. 第 43 回日本神経学会総会, 札幌.

**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

SCA6 における頭位変換眼振

分担研究者 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

共同研究者：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>

所 属：1) 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、

2) 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、3) 北祐会神経内科病院

研究要旨：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ことが知られている。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 名で付帯症状を自覚していた。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、付帯症状を伴う 17 名全てに DPN を認めた。一方、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。

#### A. 研究目的

脊髄小脳変性症 6 型(SCA6)は電位依存性 P/Q型カルシウム チャンネル  $\alpha_{1A}$  サブユニット遺伝子(CACNA1A)の3'-側翻訳領域内 CAG リピートの軽度の異常伸長に起因する優性遺伝性皮質性小脳萎縮症である。神経病理学的には小脳皮質におけるプルキンエ細胞の変性脱落が中心であり、顆粒細胞の脱落や下オリーブ核の変性を軽度に伴う以外は他の異常所見に乏しい。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、運動失調のみで経過する群がある一方で、‘めまい’ などの変動する付帯症状が目立つ一群の存在が知られている。このような変動する付帯症状は、頭位変換時によく認められることが記載されているが、それらの中で、頭位変換下眼瞼向き眼振 (downbeat positioning nystagmus; DPN) に伴い ‘めまい’ を自覚する症例の報告も散見される。これらの事実をふまえて、本研究では、SCA6 における DPN の頻度、特異性および SCA6 の変動する付帯症状との関連を検討することを目的

とした。

#### B. 研究方法

脊髄小脳変性症患者 83 名を対象とした。その構成は SCA1 6 名、SCA2 5 名、MJD 16 名、SCA6 25 名、SCA6 以外の優性遺伝性皮質性小脳萎縮症 (dominantly inherited cortical cerebellar atrophy; DCCA) 15 名、多系統萎縮症 (multiple system atrophy-C; MSA-C) 16 名である。SCA1, SCA2, MJD, SCA6 は遺伝子解析により診断した。既知の遺伝子異常が否定された優性遺伝性皮質性小脳萎縮症を DCCA 群とした。MSA-C は Gilman の診断基準によって診断された。対象患者の臨床症状を問診した後、DPN の有無を診察した。DPN は、フレンツェル眼鏡を使用した状況と使用していない状況下で、診察者の介助のもと、座位から仰臥位に体位を変換した直後に肉眼的に観察された。

(倫理面での配慮)

遺伝子解析については倫理委員会の承認を得た。対象者には趣旨を文書で説明し、文書

で同意を得た。

### C. 研究結果及び考察

SCA6 患者に認められた DPN の電気眼振図を図 1 に、各病型毎の DPN および変動する症状の頻度を図 2 に示す。

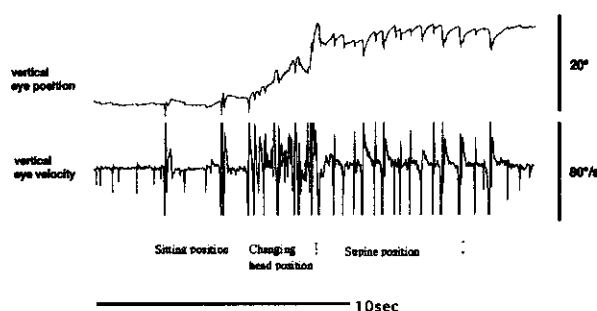


図 1. SCA6 患者に認められた頭位変換眼振の電気眼振図

SCA6 群では 25 名中 17 名の方が、‘めまい’などの変動する付帯症状を自覚していた。そのうち約 80%の方は、まだ運動失調の軽微な病初期の段階から、このような付帯症状に気がついていた。他の疾患群では MJD 4 名が‘ちらつき’を自覚するのみであった。

DPN は SCA6 患者 21 名の方に観察された。上述の付帯症状を伴った 17 名全てに DPN を認め、実際に、その DPN に伴い付帯症状を自覚した。SCA6 の DPN はフレンツェル眼鏡の有無に関わらず観察可能であった。SCA6 群以外では DCCA 2 名、MSA 1 名でも DPN は認められたが、フレンツェル眼鏡下でのみ観察可能な微弱なものであった。

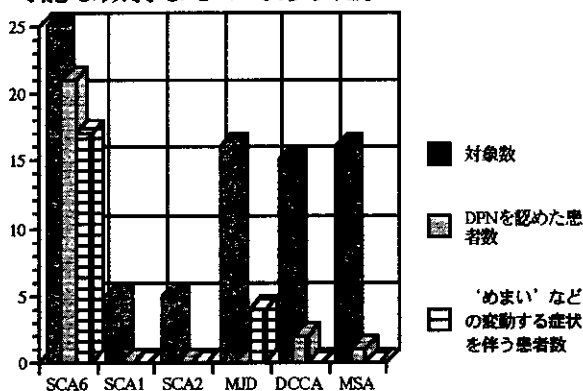


図 2. 各病型毎の変動する症状および、頭位変換眼振の頻度

これらの結果より、DPN は SCA6 に高頻度に認められ、頭位変換時に起こる付帯症状に関

与しているものと推定される。現在、DPN の発症機序は前庭動眼反射(vestibulo-ocular reflex ; VOR)自体の障害ではなく、VOR の抑制の障害によると考えられている。通常では、頭位変換時の加速度刺激により誘発された VOR を前庭小脳のプルキンエ細胞からの抑制入力に抑制し、眼球を静止させる。従って、この仮説によると、SCA6 患者においては、前庭小脳のプルキンエ細胞が変性脱落しているため VOR 自体が正常であっても、頭位変換時に起こる VOR を抑制できないために、DPN が誘発されるという機序が推定される。

### D. 結論

DPN 及びそれに伴う変動する付帯症状は、他の病型の脊髄小脳変性症患者よりも SCA6 患者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る。

### E. 研究発表

#### 1. 論文発表

- 1). Yabe I, Sasaki H, Kikuchi S, Nonaka M, Moriwaka F, Tashiro K. Late Onset Ataxia Phenotype in Dentatorubro-pallidoluysian Atrophy (DRPLA). *J Neurol.* 249: 432-436, 2002
- 2). Yabe I, Sasaki H, Tashiro K, Matsuura T, Takegami T, Satoh T. Spastin gene mutation in Japanese with hereditary spastic paraplegia. *J Med Genet.* 39: e46, 2002
- 3). Yabe I, Sasaki H, Takeichi N, Takei A, Hamada T, Fukushima K, Tashiro K: positional vertigo and macroscopic down-beating positioning nystagmus in spinocerebellar ataxia type 6 (SCA6). *J Neurol.* (in press)

#### 2. 学会発表

- 1). Yabe I, Sasaki H, Takeichi N, Takei A, Hamada T, Fukushima K, Tashiro K: positional vertigo and macroscopic down-beating positioning nystagmus in spinocerebellar ataxia type 6 (SCA6), 127th Annual Meeting American Neurological Association, New York, 2002

### 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

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

分担研究者 吉田邦広 信州大学医学部附属病院遺伝子診療部副部長

研究要旨 乳幼児期からの眼瞼下垂・垂直性眼球運動障害、精神発達遅滞・知能低下を伴う、緩徐進行性の小脳失調症の一家系を経験した。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せず、新たな病型の可能性が考えられた。

A. 研究目的

常染色体優性遺伝性脊髄小脳失調症は臨床遺伝学的にはきわめて多様な疾患群である。今回、我々は幼小児期から両側眼瞼下垂・垂直性眼球運動障害、精神発達遅滞・知能低下を示し、成人期以降に緩徐進行性の小脳失調を呈する常染色体優性遺伝性脊髄小脳失調症の一家系を経験した。既知の常染色体優性遺伝性脊髄小脳失調症の臨床的特徴と対比検討し、本家系の臨床的位置付けを明らかにする。

B. 研究方法

現時点で診察し得た家系内罹患者 4 名（発端者 47 歳女性、発端者の長男 16 歳、長女 14 歳、発端者の姉 52 歳）の臨床経過、神経学的所見、頭部 MRI 所見を比較検討する。

（倫理面での配慮）

発端者の遺伝子検査に際しては配偶者の同席のもとで遺伝子検査の有

用性と限界を十分に説明し、文書による同意を得た。

C. 研究結果

罹患者 4 名の臨床的特徴は以下の通りに要約された。

①乳幼児期に発症する両側眼瞼下垂・垂直性眼球運動障害

②学童期頃に顕性化する知能障害

③10～20 歳台発症の緩徐進行性の小脳失調

④頭部 MRI 上、左右対称性の著しい小脳、脳幹の萎縮あるいは低形成

現時点では表現促進現象は明らかではなかった。この 4 名の他に発端者の母親、母方祖父および発端者の姪に眼瞼下垂、失調性歩行があったとの供述があり、この 3 名を含めて本家系には 4 世代にわたって 7 名の罹患者の存在が疑われた。家族歴からは常染色体優性遺伝が示唆された。

発端者の遺伝子診断により SCA1、SCA2、SCA3/MJD、SCA6、SCA7、SCA8、

SCA17、DRPLA はいずれも否定された。

また発端者を含めた 3 名の髄液検査では乳酸、ピルビン酸の上昇は見られず、発端者の前腕阻血下運動負荷試験では乳酸、ピルビン酸の有意な上昇は認めなかった。筋生検でもミオパチーを示唆する所見は見られず、Gomori-Trichrome 変法にて ragged-red fiber は確認されなかった。

#### D. 考察

本家系は上記の臨床所見から常染色体優性遺伝性の脊髄小脳失調症を考えた。小脳失調は 10~20 歳台に発症し、発症後 30 年近く経過した時点でも補助なしでの自力歩行が可能であることからきわめて緩徐な進行と思われた。本家系の特徴は随伴症状として眼瞼下垂・垂直性眼球運動障害、精神発達遅滞・知能低下が見られることであった。中でも特異な点は乳幼児期から見られる垂直性の眼球運動障害である。成人罹患者（発端者およびその姉）においては水平性眼球運動の障害も軽度に見られるが、垂直性眼球運動障害との解離は明らかであった。また若年患者では水平性眼球運動は保持され、垂直性運動では下方視に比べて上方視の障害がより顕著であった。

今回、遺伝子診断で除外できなかった頻度的には稀な他の常染色体優性遺伝性の脊髄小脳失調症の中で若

年発症で非常に緩徐な経過を取ること、かつ精神遅滞・知能障害を併発する、などの点で本家系と類似性があるのは SCA13 である。特に Herman-Bert らが報告したフランスの SCA13 家系の発端者では上方注視麻痺の記載があり、注目される。ただこのフランス家系では歩行開始年齢の遅延など乳幼児期の運動発達遅滞があること、失調性歩行の発病が幼少時期であること、など本家系と異なる点も見られる。

診断上の問題点として、ミトコンドリア病は完全に否定し切れないという点があげられる。病歴から発端者の母方祖父が発病していた可能性があるが、確認できた範囲では母系遺伝は否定できないこと、症状的に慢性進行性外眼筋麻痺に類似する点があること、などである。

#### E. 結論

本家系は既知の脊髄小脳失調症の病型とは異なる新しい病型である可能性が示唆された。今後、ミトコンドリア遺伝子の検索を含めて、分子遺伝学的な病態解明を行う予定である。

#### F. 研究発表

なし

#### G. 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

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

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(神経内科)

共同研究者 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)

**研究要旨** 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 55 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。このような臨床像を呈し特に SCA6 が除外された例では 16q-ADCCA を強く疑う必要がある。

A. 研究目的

我々はこれまで、本邦に存在する原因不明の優性遺伝性失調症の家系について連鎖解析などから第 16 番染色体長腕 16q13-q22 に遺伝子座を有する一群があることを報告してきた(Nagaoka et al. Neurology 2000; Takashima et al. J Hum Genet 2001)。しかし本疾患の正確な臨床像や常染色体優性遺伝性の脊髄小脳変性症内での疾患頻度は不明である。本研究では、本 16q-ADCCA の疾患頻度と臨床像を明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

対象は 1997 年 4 月から 2002 年 10 月までの期間内に東京医科歯科大学神経内科に遺伝子診断などの目的で照会があった患者家系で、そのうち、臨床情報が確かであると判断できた 185 家系 245 人である。

方法は既知の優性遺伝性失調症については SCA1, SCA2, Machado-Joseph 病/SCA3, SCA6, SCA7, SCA8, SCA12, SCA17, DRPLA に関してそれぞれの CAG/CTG リピートの異常伸長を検索した。これらが陰性の例については 16q-ADCCA か否かの解析を行った。その方法は、ま

ず 16q-ADCCA 家系に共通するハプロタイプが 3cM 領域にわたって存在し、さらにこのハプロタイプが健常日本人に存在する確率は我々の実験結果からは非常に少ないと想定される。このため、16q-ADCCA の診断はこの領域に存在する多型性マーカー D16S3031, D16S 3019, D16S 3067, D16S 3141, D16S 496, D16S 3086, D16S 421, D16S 3085, D16S 3107 について遺伝子型を決定し、ハプロタイプを想定し、これまでの 16q-ADCCA との共通性を認める患者を 16q-ADCCA と診断した。なお、現在の 16q-ADCCA 原因遺伝子の positional cloning の進行状況からは本患者にのみ認められるマーカーの解析からより正確に遺伝子診断が可能となっており、これらのマーカーを直接用いて診断もした。

倫理面での配慮：本研究は神経内科専門医による診察や諸検査結果の上で既に臨床的に優性遺伝性脊髄小脳変性症と診断された患者・家系についての検索である。遺伝子診断の同意は患者の希望に基づいて行われている。本研究の倫理的基準は、当時の厚生省のヒトゲノムに関する研究についての倫理指針に基づいており、本学の倫理審査により承認された研究である。

#### C. 研究結果

我々の優性遺伝性脊髄小脳変性症 185 家系の病型別頻度を図 1 に示す。既知疾患について最も多い病型は SCA6 で 30% であり、次いで Machado-Joseph 病 21%、DRPLA 8%、SCA1 4%、SCA2 2% という順であった。他の病型は非常に稀であった。一方 16q-ADCCA は全体の 17% を占め、その頻度は Machado-Joseph 病に次ぎ 3 番目であった。したがって、本 16q-ADCCA の頻度は、少なくとも我々の家系群では頻度の高い疾患であることがわかった。

次に 16q-ADCCA と診断した家系の臨床像を検討した。我々が有した 16q-ADCCA 30 家系では発症年齢は 30 歳～73 歳に分布しており、平均では 61.2 歳であった。症候的には歩行・体幹失調で発症し、四肢失調、筋トーン低下、小脳性構音障害が見られ小脳性失調症の病像であった。眼振は 55% に認められた。一方、小脳外神経症候である錐体路徴候や錐体外路徴候は少なくとも他の合併症を除外できる例に関しては見られず、SCA4 (Flanigan et al., 1996) では中核症状として認められる感覚障害はごく軽度の振動覚低下の例が高齢者の一部に存在した以外は認められなかった。以上より 16q-ADCCA の臨床的特徴は、当初 6 家系の連鎖解析を行った例で報告したのと同様に、純粋小脳失調症の範疇にあり、同一遺伝子座の SCA4 の臨床像とは明らかに異なることが確かめられた。

#### D. 考察

16q-ADCCA の疾患頻度はこれまで不明であったが、本研究によって少なくとも我々の有する家系群では全優性遺伝性失調症のうちの 15% 程度を占める疾患であることがわかった。優性遺伝性脊髄小脳変性症の病型別疾患頻度は本邦の多数の施設で検討されており、これまで各地方で疾患頻度に違いがあることが明らかになっている。しかし、総じて Machado-Joseph

病と SCA6 が最も多い疾患であることは間違いがないようである。本研究で解析した家系患者は関東地方のみならず北は東北地方、南は九州出身の家系が含まれており、16q-ADCCA が本邦の広い範囲に存在することを示唆している。したがって、少なくとも高齢発症で純粋小脳失調症型の症候を呈する患者で SCA6 が除外された場合、16q-ADCCA を検討する必要があると考えられる。

また当施設では SCA6 に関する研究を行っている経緯から臨床的に SCA6 に類似する純粋小脳型の患者家系が多く照会されている。このため、疾患頻度の結果に SCA6 や 16q-ADCCA が bias を持って反映されてしまった可能性は否定できない。しかし、当施設に直接受診した患者群でも SCA6 や 16q-ADCCA が高頻度に認められており、単なる bias だけではなく実際に 16q-ADCCA の頻度が相当高いことを示唆していると思われた。

16q-ADCCA の臨床的特徴は高齢発症と純粋小脳失調症であることを確認した。表にこれまで報告されている代表的な純粋小脳失調症病型の臨床像を対比した。我々の家系での特徴は最も高齢で発症し、神経学的には SCA10 や SCA14 などで見られるような錐体外路症候などの随伴症状は認めず、比較的眼振が目立たない例があることである。ただし、高齢発症者を中心に軽度の感音性難聴を伴っている例があったことは特筆すべき点と考えられた。

## E. 結論

16q-ADCCA は少なくとも稀な疾患ではなく、本邦の広い範囲に存在しうる高齢発症、純粋小脳失調型の優性遺伝性失調症である。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

Li M., Ishikawa K., Toru S., et al. Physical map and haplotype analysis of 16q-linked autosomal dominant cerebellar ataxia type III in Japan. J Hum Genet 2003 in press.

### 2. 学会発表

- 1) 融 衆太、石川欽也、李 明順ら 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臨床的検討 第 43 回日本神経学会総会、札幌、2002 年 5 月 29-31.
- 2) 大和田潔、田尾 修、石川欽也、水澤英洋 聴覚障害を伴う常染色体優性遺伝性小脳皮質変性症の一家系 第 43 回日本神経学会総会、札幌、2002 年 5 月 29-31.
- 3) 李 明順、融 衆太、冨満弘ら 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遺伝子の検討 第 43 回日本神経学会総会、札幌、2002 年 5 月 29-31.
- 4) 石川欽也、融 衆太、李 明順、水澤英洋 第 16 番染色体長腕に連鎖する常染色体優性遺伝性皮質性小脳萎縮症の疾患頻度と臨床像 第 47 回日本人類遺伝学会総会、名古屋、2002 年 11 月 13 日

G. 知的所有権の取得状況 なし

H. 参考文献

- 1) Nagaoka U., Takashima M., Ishikawa K., et al. A gene on SCA4 locus causes dominantly inherited pure cerebellar ataxia. *Neurology* 54: 1971-1975.
- 2) Takashima M., Ishikawa K., Nagaoka U., et al. A linkage disequilibrium at the candidate gene locus for 16q-linked autosomal dominant cerebellar ataxia type III in Japan. *J Hum Genet* 46: 167-171, 2001.
- 3) Flanigan K., Gardner K., Alderson K., et al. Autosomal dominant spinocerebellar ataxia with sensory neuropathy (SCA4): clinical description and genetic localization to chromosome 16q22.1. *Am J Hum Genet* 59: 392-399, 1996.

厚生労働科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）

分担研究報告書

振戦を伴な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

分担研究者 小野寺理 新潟大学脳研究所附属生命科学リソース研究センター

共同研究者 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>, 廣田鉦一<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>

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

研究要旨:我々は原因遺伝子が未知の常染色体優性遺伝性脊髄小脳変性症(ADCA)の一群の中から、特徴的な振戦を伴なう秋田県出身のADCAの2家系を見だし、新規の遺伝子座同定を目的に全ゲノム領域の連鎖解析を行った。その結果、第3番染色体短腕(3p26.1-25.3)に連鎖することが明らかとなった。この候補領域(14.7cM)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した。SCA15の臨床像は純粋小脳失調症であるため、振戦を伴なう本家系はSCA15の allelic variant である可能性がある。

#### A. 研究目的

常染色体優性遺伝性脊髄小脳変性症 (Autosomal Dominant Cerebellar Ataxia; ADCA)は分子遺伝学的には多様な疾患単位を含む症候群である。今日まで少なくとも10種類のADCAにおいて原因遺伝子が、10種類のADCAにおいて遺伝子座が同定されているが、本邦においてはその39%が未だ原因遺伝子は不明である。今回我々は新規のADCAの遺伝子座同定を目的に、頸部と上肢に振戦をとめない、非常に緩徐経過を示す新たなADCAの家系を見だし、全ゲノム領域の連鎖解析を行った。

#### B. 研究方法

常染色体優性遺伝形式で頸部及び上肢に姿勢、動作性振戦を伴なう脊髄小脳変性症の2家系（両家系とも秋田県出身；発症者10名、総数16名）を対象に、まず既知の脊髄小脳失調症(SCA)の可能性を否定した後、比較的家系の規模が大きいA家系についてゲノムワイドの連鎖解析を行った。Genotypingには全常染色体を平均4.6cM間隔で網羅する763個のマイクロサテライトマーカーを用い、全

遺伝子座の2点解析を連続的に行うために、MLINKに使用するスクリプトファイルを自動的に生成するプログラム“MAKELINK”を新たに開発した。A家系の解析により得られたLODスコアが2.0を超える遺伝子座についてさらにマーカーを加え、B家系についても連鎖の可能性を検討した。2点解析および多点解析の計算はそれぞれLINKAGE program (version 5.1)のMILINK, LINKMAPを使用。疾患頻度は1/100,000とし、4つのliability classを設定した。また候補領域の詳細なハプロタイプ解析のために、Repeat Masker programを用いBACクローンのヌクレオチド配列から新たに4つの多型マーカーを作成した。

#### (倫理面での配慮)

協力していただいた被験者には、DNAの保存と同疾患研究を行うことについて口頭と文書による説明を行い、インフォームドコンセントを得た。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

本家系の発症年齢はA家系では平均37.5才(27~47才)、B家系では平均22.3才(12~35)であった。その臨床的特徴は1)小脳失調以外に頸部や体幹および手に姿勢振戦を伴うこと、2)小脳失調の進行は極めて緩徐であり、罹病期間はA家系で平均19年、B家系では平均13年であること、3)表現促進現象の傾向を認めること、4)頭部MRIでは小脳に限局した萎縮を認めること、5)両家系とも秋田県出身であること、6)B家系の発症者において血清ビタミンEとβリポ蛋白の軽度低下を認めたことなど

が挙げられた。分子遺伝学的解析により既知のSCA(1, 2, MJD/3, 4, 5, 6, 7, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 17)およびDRPLAは否定され、未知のADCAと考えた。連鎖解析の結果2点解析ではLOD 2.0を超える遺伝子座を2箇所(D3S3728, D6S452)認めた。2家系を合わせた多点解析では前者は最大LOD 3.30、後者が-3.95であり、前者に連鎖すると結論した。発症者2名、非発症者1名の組換えを検討した結果、候補領域はD3S1620-D3S3691間の14.7cMと考えられた。両家系はともに出身地が秋田県であるため創始者効果が疑われたが、ハプロタイプ解析では創始者ハプロタイプは認められなかった。興味深いことに、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(D3S3630-D3S1304;11.6cM)と一部重複した(7.9cM)。(Am J Hum Genet 69 (suppl):509 2001)

### D. 考察

候補領域と重複を認めたSCA15は2001年にオーストラリアから報告されたアングロケルト族の単一の大家系である。(Neurol 2001;57:1913-1915)その表現型は純粋小脳失調であるが、本家系とは、臨床的にいくつか共通点を認める。第一に小脳失調が非常に軽度であり、経過が緩徐である。罹病期間はA家系で平均19年(10~35年)、B家系で平均13年(2~22年)、SCA15が平均29年であった。比較的良性的に経過する点が特徴的であり、A家系の発症者は発症後10~21年経過した後でも独歩可能である。SCA15においても7名の発症者の中で3名が発症後30年後も独歩可能と報告されている。第二の共通点としては頭部MRI上萎縮が小脳に限局している点が挙げられる。一



方、A, B 両家系で最も特徴的な所見である体幹と上肢の姿勢、動作時振戦は、SCA15 では報告されていない。一部異なる臨床症状を有する点から、本家系は SCA15 の allelic variant である可能性も考えられる。

A, B 両家系ともに、表現促進現象が疑われたため、候補領域内で既に公開されている 45 個の遺伝子群のエクソン領域について 3 塩基(CAG, CTG)の反復配列の有無を調べたが認めなかった。ただし、現時点での未知の遺伝子に CAG の異常伸長が存在する可能性は否定はできない。今後候補領域を絞り込むには、連鎖不平衡の検出に有用な高密度多型マーカーによる解析や類似家系の集積が必要と考えられる。

#### E. 結論

- 1) 本家系は第 3 番染色体短腕 (3p26.1-25.3)に連鎖を認めた。
- 2) 候補領域は D3S1620-D3S3691 間の 14.7cM と考えられたが、この領域は SCA15 の候補領域と一部重複が認められた。
- 3) SCA15 の臨床像は純粋小脳失調症であるため、振戦を伴う本家系は SCA15 の allelic variant である可能性がある。
- 4) 遺伝子同定に向けて、さらに類似家系の集積が必要とされる。

#### F. 研究発表

(学会発表)

原 賢寿, 下畑亨良, 小宅睦郎, 石黒英明, 廣田紘一, 辻 省次 : 振戦を伴う常染色体優性遺伝性脊髄小脳変性症の臨床・分子遺伝学的検討. 第 4 2 回日本神経学会総会 2001.5.12 東京

原 賢寿, 福島隆男, 下畑亨良, 小宅睦郎, 廣田紘一, 山下哲典, 桑野良三, 栗崎博司, 後藤順, 金澤一郎, 辻 省次: 第 3 番染色体 (3p26) に連鎖する常染色体優性遺伝性脊髄小脳変性症. 第 4 3 回日本神経学会総会 2002.5.30 札幌

Kenju Hara<sup>1</sup>, Takayoshi Shimohata<sup>1</sup>, Mutsuo Oyake<sup>1</sup>, Hideaki Ishiguro<sup>2</sup>, Kohichi Hirota<sup>2</sup>, Tohru Matsuura<sup>3,4</sup>, Testsuo Ashizawa<sup>3,4</sup>, and Shoji Tsuji<sup>1</sup> A novel autosomal dominant cerebellar ataxia associated with tremor. - Clinical features and molecular genetic analysis. 51<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Society of Human Genetics 2001. 10.12-16, San Diego, California

Kenju Hara<sup>1</sup>, Takao Hukushima<sup>1</sup>, Takayoshi Shimohata<sup>1</sup>, Mutsuo Oyake<sup>1</sup>, Hideaki Ishiguro<sup>2</sup>, Kohichi Hirota<sup>2</sup>, Akinori Miyashita, Ryoza Kuwano<sup>3</sup>, Hiroshi Kurisaki<sup>4</sup>, Jun Gotoh<sup>5</sup>, Ichiro Kanazawa<sup>5</sup>, and Shoji Tsuji<sup>1</sup> A Novel Type of Autosomal Dominant Cerebellar Ataxia Linked to Chromosome 3p26.1-25.3. 54<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Academy of Neurology 2002.4.13-20, Denver, Colorado

#### G. 知的所有権の取得状況

特になし。

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

分担研究者 納 光弘 鹿児島大学第三内科教授

研究要旨

軸索型ニューロパチーを伴う脊髄小脳失調症（SCAN1）の原因が *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。本蛋白の機能からトポイソメラーゼ 関連の DNA 修復障害に伴う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、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。

A. 研究目的

Charcot-Marie-Tooth (CMT) 病および小脳脊髄変性症は、臨床的および遺伝的に多様である。現在までに多くの原因遺伝子が同定されているが、それらの遺伝子に異常を見ない症例も多い。我々はこれらの症例の原因を探るため、常染色体劣性遺伝形式の軸索型ニューロパチーを伴う脊髄小脳失調症の家系を解析し、原因を同定後、その神経変性のメカニズムについて考察した。また、本邦に同様の症例が認められるか検討した。

B. 研究方法

症例は、サウジアラビアのニューロパチーを伴う脊髄小脳変性症の 1 家系 35 名（うち患者 9 名）、米国 CMT 病患者 93 例および本邦の脊髄小脳変性症患者 (SCD) 187 例。全例に、遺伝子検査、研究趣旨、検体の保存について、インフォームドコンセントを得た。サウジアラビア家系において臨床像を明らかにし、連鎖解析後、連鎖領域にみられる遺伝子のシークエンス解析を行った。CMT 病患者 93 例および南九州地域の常染色体劣性遺伝または孤発例の SCD 187 例（うち明らかなニューロパチー 8 例）においても、DHPLC およびシークエンス解析により、同一遺伝子に異常が見られるか検討した。

C. 研究結果

本家系の 3 症例は、早期発症（13-15 歳）の小脳失調、CMT2 型のニューロパチーを認め、軸索型ニューロパチーを伴う脊髄小脳失調症 Spinocerebellar ataxia with axonal neuropathy (SCAN1) と名づけた。MRI にて小脳の萎縮像、低アルブミン、高コレステロール血症の傾向を認めた。遺伝子連鎖解析の結果、本疾患遺伝子は 14q31-32 にマップされ、最大 Two-point lod score は、6.7 であった。ハプロタイプ解析から、*D14S1044* から *D14S291* の間（1.2Mb）に原因遺伝子の存在が示唆され、本領域の 7 つの遺伝子の解析から、

*TDP1* (tyrosyl-DNA phosphodiesterase 1) にのみ、患者 9 例において homozygous His493Arg の異常を認めた。170 人のコントロールにおいては、同じ異常は認めなかった。また、His493 変異は、本タンパクの活性中心に位置し、プロテインリモデリングの結果から活性中心の構造を大きく変化させるため、酵素活性の著しい低下が推定された。米国の CMT 患者、南九州地域の SCD 患者には、*TDP1* 遺伝子の病的異常は検出できなかった。

D. 考察

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* の酵素機能低下により、DNA にトポイソメラーゼ I が結合した状態で残され、転写および複製の過程が障害されることが考えられた。特に SCAN1 患者において成長や生殖機能には大きな異常がなく、細胞分裂の少ない神経細胞が中心に障害されていることから、転写過程においてより大きな異常があるものと考えられた。おそらく、転写障害による長期的な蛋白の供給不足が、特に大型の神経細胞に負荷となり神経細胞死を引き起こしている病態が推定された。

E. 結論

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の臨床像、遺伝子座、原因遺伝子を報告し、その発症メカニズムについて考察した。

F. 論文発表

Takashima H, Boerkoel CF, Nakagawa M, Stockton DW, Lupski JR et al. Mutation of *TDP1*, encoding a topoisomerase I-dependent DNA damage repair enzyme, in spinocerebellar ataxia with axonal neuropathy. *Nat Genet.* 2002;32:267-72.

厚生労働科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）  
分担研究報告書

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

分担研究者 黒岩義之 横浜市立大学医学部神経内科  
協力研究者 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>  
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

研究要旨

視覚始動性認知課題（オドボール課題）に対する右手のボタン押し運動が、小脳とどのような関連を示すかを50歳以上の健康人で検討した。対象は22例の右利き健康成人。反応時間の標準偏差（SD）と変動係数（CV）を測定した。一方、3個のsagittalスライスでの小脳MRI容積比を求めた。小脳MRI容積比と反応時間の標準偏差・変動係数との間の相関をPearson's correlation coefficients( $r$ )で検討した結果、小脳のすべてのsagittalスライスと反応時間の標準偏差・変動係数と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。また、男女に層別して相関を解析すると、男性よりも女性の方で、左小脳半球のMRI容積比と反応時間の変動との相関が高かった。小脳は運動機能の調節に深く関与しており、小脳が障害されることにより運動の実行が不正確になると考えられる。小脳の萎縮度に応じて反応時間のばらつきが増大することは、小脳の機能低下の反映と考えられる。認知活動に伴うボタン押し運動に関与するのは左小脳半球であるとするf-MRIからの研究結果と我々の結果は矛盾しない。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」を考案したので、これについても予報的に報告した。

#### A. 研究目的

視覚始動性認知課題(オドボール課題)に対する右手のボタン押し運動が、小脳とどのような関連を示すかを50歳以上の健康人で検討した。我々のオドボール課題同様、視覚刺激を用いた課題施行中のfMRIの検討では、ボタン押し運動に関与するのは右小脳半球の活動で、認知活動に関与しているのは左小脳半球の活動であることが示されている。我々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解析した学習記憶と小脳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小脳MRI容積との関連を検討した。とくに小脳半球の左右でこの関連に違いがあるかどうかについて、また男女間でこの関連に違いがあるかどうかについても注目した。

#### B. 研究方法

対象は22例の右利き健康成人(男12, 女10; 年齢51-77)。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。反応時間の標準偏差(SD)と変動係数(CV)を測定した。一方、3個のsagittalスライスでの小脳MRI容積

比を求めた(左小脳半球・右小脳半球・小脳虫部の3sagittalスライス図)。

#### C. 研究結果と考察

3個の小脳MRI容積比と反応時間の標準偏差・変動係数との間の相関をPearson's correlation coefficients( $r$ )で検討した。その結果、小脳のすべてのsagittalスライスと反応時間の標準偏差・変動係数との間に有意な相関が得られた(表)。特に左小脳半球のMRI容積比との相関が高かった。また、男女に層別して相関を解析すると、男性よりも女性の方で、左小脳半球のMRI容積比と反応時間の変動との相関が高かった。

#### D. 結論

小脳は運動機能の調節に深く関与しており、小脳が障害されることにより運動の実行が不正確になると考えられる。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fMRIを用いて研究されている(Imamizuら, 2000)。小脳の萎縮度に応じて反応時間のばらつきが増大することは、小脳の機能低下の反映と考えられる。単純な右手によるボタン押しの動作は右小脳半球が関与するであろうが、認知活動に伴う右手のボタン押し運動に関与するのは左小脳半球であるとするfMRIからの研究結果を我々の結果は矛盾しない。近年