
厚生労働科学研究費補助金
厚生労働省 難治性疾患克服研究事業

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15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16年3月

班 長 辻 省 次

目 次

I. 総括研究報告	班 長 辻 省 次	1
運動失調に関する調査および病態機序に関する研究		3
II. 分担研究報告		
1. 多系統萎縮症における突然死の病態解明を目指して		5
西澤正豊 ¹⁾ 、下畑享良 ¹⁾ 、小澤鉄太郎 ¹⁾ 、寺島健史 ¹⁾ 、小野寺 理 ²⁾ 、 中山秀章 ³⁾ 、篠田秀夫 ⁴⁾		
1) 新潟大学脳研究所神経内科		
2) 新潟大学脳研究所附属生命科学リソース研究センター		
3) 新潟大学医学部第2内科		
4) 新潟大学医学部耳鼻咽喉科		
2. 多系統萎縮症における上気道閉塞 - Floppy epiglottis の関与-		7
神田武政、磯崎英治、川田明広、飛澤晋介、林 秀明 東京都立神経病院神経内科		
3. 孤発性脊髄小脳変性症の脳血流統計解析画像		10
岩井克成 ¹⁾ 、阿部祐士 ¹⁾ 、新畑 豊 ¹⁾ 、山田孝子 ¹⁾ 、鷺見幸彦 ¹⁾ 、 加藤 隆 ²⁾ 、伊藤健吾 ²⁾ 、加知輝彦 ¹⁾		
1) 国立療養所中部病院神経内科		
2) 長寿医療研究センター生体機能研究部		
4. 脊髄小脳変性症の臨床評価法の開発研究 :		12
- 運動失調症とパーキンソニズムに対する脳 SPECT による臨床評価について-		
中島 孝 ¹⁾ 、亀井啓史 ¹⁾ 、会田 泉 ¹⁾ 、川上英孝 ¹⁾ 、柴田 歩 ¹⁾ 、 林 恒美 ²⁾ 、福原信義 ¹⁾		
1) 国立療養所犀潟病院神経内科		
2) 水原郷病院神経内科		
5. 多系統萎縮症の被殻 MRI 所見 :		14
磁場強度の相違による所見の多様性と診断的 意義 祖父江元 名古屋大学大学院医学系研究科神経内科		
6. Negative ERG を示した脊髄小脳変性症の3例		17
湯浅龍彦 国立精神・神経センター国府台病院神経内科		
7. 多系統萎縮症における Visual Discrimination Process の異常 :		19
- Visual selective attention task を用いた神経生理学的検討-		
黒岩義之、神谷俊明、波木井靖人、児矢野繁、鈴木ゆめ 横浜市立大学大学院医学系研究科 神経内科学		

8. 深部腱反射の保たれた早発型小脳失調症 early onset cerebellar ataxia with retained tendan reflexes (EOCA) の臨床像の検討 久野貞子、小牟禮 修、濱田加奈子 国立療養所宇多野病院神経内科・臨床研究部	22
9. ICARS (International cooperative ataxia rating scale) を用いたタルチレリン水和物の効果の検討 服部孝道、新井公人、金井数明 千葉大学大学院医学研究院神経病態学	25
10. Spinocerebellar ataxia type 17 : homozygote の 1 剖検例 山田光則 ¹ 、豊島靖子 ¹ 、稲永親憲 ¹ 、小野寺理 ² 、藤田信也 ³ 、森田昌宏 ⁴ 、辻 省次 ^{2, 5} 、高橋均 ¹ 1) 新潟大学脳研究所病理 2) 新潟大学脳研究所附属生命科学リソース研究センター 3) 長岡赤十字病院神経内科 4) 医療法人楽山会三島病院精神科 5) 東京大学医学部附属病院神経内科	28
11. 3代にわたって神経病理所見を得ることができた MJD 家系について 長谷川一子 ¹ 、堀内恵美子 ¹ 、田所悦子 ² 、三富弘之 ³ 、柳下三郎 ⁴ 、加藤修一 ⁴ 1) 国立相模原病院神経内科 2) 国立相模原病院臨床研究センター 3) 国立相模原病院検査科 4) 東京都立神経病院神経内科	31
12. 都城地域に多発する常染色体優性脊髄小脳変性症の臨床的、遺伝学的研究 納 光弘、高嶋 博、平野隆城、大窪隆一、荒田 仁、有里敬代、田島圭子、有村公良 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 神経病学・老年病学	34
13. 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 水澤英洋、融 衆太、石川欽也 ¹ 、李 明順 東京医科歯科大学大学院脳神経機能病態学	36
14. 長野県における常染色体優性遺伝性脊髄小脳変性症の疾患頻度 - 16q-ADCCA のハプロタイプ解析を含めて - 吉田邦広 ¹ 、岡野友美 ² 、清水雄策 ³ 、大原慎司 ⁴ 、池田修一 ² 、福嶋義光 ¹ 1) 信州大学医学部附属病院遺伝子診療部 2) 信州大学医学部第 3 内科 3) 伊那中央病院神経内科 4) 国立療養所中信松本病院神経内科	39

15.	皮質性小脳変性症における Protein kinase C gamma (PRKCG) 遺伝子変異の検討	42
	佐々木秀直 ¹ 、矢部一郎 ¹ 、山下 功 ² 、辻 省次 ³	
	1) 北海道大学大学院医学系研究科神経内科	
	2) カリフォルニア大学神経内科	
	3) 東京大学医学部附属病院神経内科	
16.	脊髄小脳変性症6型(SCA6)の創始者効果の検討	44
	川上秀史、寺澤英夫、織田雅也、森野豊之、宮地隆史、和泉唯信、丸山博文、松本昌泰	
	広島大学大学院脳神経内科	
17.	家族性多系統萎縮症の連鎖解析： - Multiplex family を基盤とした多系統萎縮症の疾患感受性遺伝子同定へ向けてのアプローチ	46
	小野寺 理 ¹ 、原 賢寿 ³ 、西澤正豊 ² 、宮下哲典 ¹ 、桑野良三 ¹ 、柿田明美 ⁴ 、山田光則 ⁴ 、高橋 均 ⁴ 、若林孝一 ⁵ 、登木口進 ⁶ 、平澤基之 ⁷ 、水野美邦 ⁷ 、尾方克久 ⁸ 、後藤、順 ⁹ 、辻 省次 ⁹	
	1) 新潟大学脳研究所附属生命科学リソース研究センター	
	2) 新潟大学脳研究所神経内科	
	3) 国立療養所新潟病院	
	4) 新潟大学脳研究所神経病理	
	5) 弘前大学脳神経疾患研究施設神経病理	
	6) 小千谷総合病院神経内科	
	7) 順天堂大学脳神経内科	
	8) 国立精神・神経センター武蔵病院神経内科	
	9) 東京大学医学部附属病院神経内科	
18.	MSA 家族例についてのアンケート調査結果	49
	辻 省次 ¹ 、百瀬義雄 ² 、後藤 順 ¹	
	1) 東京大学医学部附属病院神経内科	
	2) 東京大学大学院医学系研究科臨床バイオインフォマティクス研究ユニット	
19.	多系統萎縮症に関する多施設共同研究について	51
	研究班事務局から	
20.	ポリグルタミンが引き起こす神経細胞死の分子解析	53
	垣塚 彰	
	京都大学大学院生命科学研究科	
21.	ポリグルタミン病に対する治療法確立をめざして	56
	永井義隆 ¹ 、ポピエル明子 ¹ 、藤掛伸宏 ¹ 、乾 隆 ² 、長谷川一浩 ³ 、裏出良博 ⁴ 、内木宏延 ³ 、戸田達史 ¹	
	1) 大阪大学大学院医学系研究科ホリスティック脳疾患解析ゲノム機能	
	2) 三重短期大学生生活学科栄養学	
	3) 福井大学第2病理	
	4) 大阪バイオサイエンス研究所第2研究部	

22. 皮膚線維芽細胞を用いたポリグルタミン病の病態解析	59
中島健二 ¹ 、中曾一裕 ¹ 、足立芳樹 ¹ 、矢野英隆 ¹ 、安井建一 ¹ 、 吉本祐子 ¹ 、桶谷陽介 ¹ 、澤 明 ²	
1) 鳥取大学医学部脳神経内科	
2) Johns Hopkins 大学神経科学部門精神神経科	
23. α -synuclein の細胞内凝集と神経細胞死の関連	62
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	
24. Neurosin による α シヌクレイン分解：シヌクレイノパチーにおける意義	65
貫名信行 ¹ 、岩田 淳 ^{1, 2} 、丸山美枝子 ¹ 、赤木 巧 ³ 、端川 勉 ³ 、 金澤一郎 ⁴ 、辻 省次 ² 、	
1) 独立行政法人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	
2) 東京大学医学部附属病院神経内科、	
3) 独立行政法人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、	
4) 国立精神・神経センター	
25. gracile axonal dystrophy マウスにおけるガンマシヌクレインの病態生理学的 役割	67
金澤一郎 国立精神・神経センター	
26. 副腎白質ジストロフィーおよびペルオキシソーム病の病態と治療法開発に関する 研究	70
鈴木康之 岐阜大学医学部医学教育開発研究センター	
27. 国内の副腎白質ジストロフィー症に対する造血幹細胞移植成績	79
加藤剛二 ¹ 、加藤俊一 ²	
1) 名古屋第一赤十字病院小児血液腫瘍科	
2) 東海大学医学部基盤診療学系再生医療科学	
28. 東海大学における副腎白質ジストロフィー (ALD) に対する造血幹細胞移植 ..	82
加藤俊一 ¹ 、矢部普正 ² 、矢部みはる ² 、松本正栄 ² 、服部欽哉 ² 、 井上裕靖 ² 、浜之上聡 ² 、小池隆志 ² 、廣井愛子 ² 、柳町徳春 ³ 、 清水崇史 ⁴ 、加我牧子 ⁵	
1) 東海大学医学部基盤診療学系再生医療科学	
2) 東海大学病院小児科	
3) 東海大学病院放射線科	
4) 筑波大学小児科	
5) 国立精神・神経センター	

29.	小児大脳型 ALD に対する HSCT 治療効果 (MRI による評価) ……………	85
	–MRI Loes score による分類から見た、治療効果の検討–	
	辻 省次 ¹ 、小野寺 理 ² 、加藤俊一 ³ 、加藤剛二 ⁴ 、鈴木康之 ⁵ 、 藤田直人 ⁶ 、宗形光敏 ⁷ 、大橋十也 ⁸ 、衛藤義勝 ⁹ 、小田 慈 ⁹ 、 柳町徳春 ¹⁰ 、加我牧子 ¹¹ 、岡本浩一郎 ¹²	
	1) 東京大学医学附属病院神経内科	
	2) 新潟大学脳研究所附属生命科学リソース研究センター	
	3) 東海大学医学部小児科	
	4) 名古屋第一赤十字病院小児医療センター血液腫瘍科	
	5) 岐阜大学医学部医学教育開発研究センター	
	6) 広島赤十字原爆病院小児科	
	7) 東北大学医学部小児科	
	8) 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	
	9) 岡山大学医学部小児科	
	10) 東海大学医学部放射線科	
	11) 国立精神神経センター小児科	
	12) 新潟大学医学部附属病院放射線科	
30.	小児副腎白質ジストロフィー症の認知機能移植療法による神経生理学的所見の 変化 ……………	88
	加我牧子 国立精神・神経センター精神保健研究所知的障害部	
31.	成人発症の leukoencephalopathy with vanishing white matter の 1 例 ……………	92
	– ALD 症例との臨床的、病理学的比較検討と遺伝学的解析–	
	古谷博和 ¹ 、新納信江 ¹ 、吉良潤一 ¹ 、津国秀彰 ² 、藤井直樹 ² 、岩城 徹 ³	
	1) 九州大学大学院医学研究院附属脳神経病研究施設神経内科	
	2) 国立療養所筑後病院神経内科	
	3) 九州大学大学院医学研究院附属脳神経病研究施設神経病理	
32.	ALD モデルマウス線維芽細胞のフラボノイドによる治療効果の検討 ……………	94
	古谷博和 ¹ 、新納信江 ¹ 、吉良潤一 ¹ 、今中常雄 ² 、林 利光 ³	
	1) 九州大学大学院医学研究院附属脳神経病研究施設神経内科	
	2) 富山医科薬科大学薬学部分子細胞機能学	
	3) 富山医科薬科大学薬学部薬用資源学講座	
33.	ミスセンス変異をもつ ALDP の機能と細胞内動態の解析 ……………	96
	今中常雄、守田雅志 富山医科薬科大学薬学部分子細胞機能学	
34.	ALD の発症における新規遺伝子リピドーシンの機能解析 ……………	99
	橋本有弘、宋時栄 三菱化学生命科学研究所	
III.	研究成果の観光に関する一覧表	101

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。本研究班のこれまでの疫学研究から、約 30%は遺伝性、約 70%は非遺伝性であることが示されている。

脊髄小脳変性症の病因解明については、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を明らかにすること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同定を行う、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. 研究方法と結果

B.1. 脊髄小脳変性症に関する研究

多系統萎縮症においては、声門開大不全などによる睡眠時無呼吸が突然死の原因として重要視されている。多系統萎縮症について、呼吸機能検査、ポリソムノグラフィー (PSG)、睡眠

下喉頭内視鏡検査などを施行し、血液ガスにおける AaDO₂ の開大、PSG における stage REM の割合減少が罹病期間と相関し手いることを見出した。突然死の予見への可能性についてさらに検討していく必要がある。一方多系統萎縮症においては、吸気時に喉頭蓋が下方に引き込まれ咽頭後壁に密着することにより高度の上気道閉塞を来す症例が存在することを見出した。この場合、BiPAP においては吸気圧の上昇により、喉頭蓋の倒れ込みをもたらし上気道の閉塞が強くなる可能性があり臨床的に注意すべき点である。

小脳機能の生理学的評価法を開発することを目的として、「視覚性選択的注意課題」による事象関連電位における N2b 成分に注目した研究を行った。その結果、色に注目した選択的注意課題において、多系統萎縮症患者の N2b 成分の潜時に有意な遅延が認められ、多系統萎縮症患者においては弁別に関する視覚性情報処理が障害されている可能性が示された。視覚機能との関連では、脊髄小脳変性症患者の中に negative ERG を示す例が存在することを見出した。この現象は、網膜内の初期の病変を反映するものである可能性があり、病態を理解する上で重要であると考えられた。

失調症状の評価基準(ICARS)を用いて、Machado-Joseph 病 (MJD)、皮質性小脳萎縮症 (CCA)、脊髄小脳失調症 6 型について、タルチレリンの長期投与効果を検討した。その結果、MJD, CCA において有意な改善を確認した。特に、上肢の運動機能に対する長期効果を確認した点で意義がある。

画像所見の立場からは、多系統萎縮症について被殻病変の検出率が磁場強度によって影響を受けること、3.0T の高磁場 MR では、被殻

のフェリチンの沈着を反映して T2 低信号が高頻度に検出できることを見出した。¹²³I-β-cit を用いた脳 SPECT による多系統萎縮症の病態解析のための基礎的検討を行い、¹²³I-β-cit の定量値 V3”によりドパミンニューロンの神経終末の変性の評価ができることを見出した。孤発性脊髄小脳変性症を対象とした ¹²³I-IMP-SPECT を用いた解析では、純粋小脳失調を呈する群では両側小脳に限局した血流低下が観察され、大脳皮質や橋の血流低下が指摘されるオリブ橋小脳萎縮症とは対照的であった。

多系統萎縮症については、その病因を分子レベルで解明することをめざした、Japan Multiple System Atrophy Consortium (JAMSAC) と命名した多施設共同研究体制を構築した。具体的には、前向き研究として全国規模の臨床データベースの構築、孤発例および家族発症例について、大規模ゲノム DNA リソースを収集し、幅広い研究に活用する基盤の構築を開始した。これと関連して、多系統萎縮症家族例について全国調査を行い、同胞発症例として 10 家系、家系内にパーキンソン病がみられる家系として 8 家系を見出した。今後、これらの家系に関しては分子遺伝学的なアプローチにより、疾患遺伝子解明の研究を進めていく。なお、これまでに収集が可能であった多系統萎縮症家族例（3 家系）を対象に全ゲノムスキャンを行い、パラメトリック連鎖解析およびノンパラメトリック連鎖解析を行い NPL score > 1.0 の領域を 8 染色体上に見出した。今後、多施設共同研究として家系例の集積に努め連鎖解析を進展させていく必要がある。

3 代にわたって神経病理学的所見を観察し得た MJD 家系について分析したところ、心重量が代を経るに従って減少することを見出し、MJD の全身性の病変である可能性が示唆された。SCA17 のホモ接合例の臨床病理所見の検討がなされた。高度の痴呆と不随意運動が主体で失調症状は軽度であり、SCA17 の表現型の

多様性が示された。病理学的には神経細胞の脱落は比較的軽度であり、それに対して、広範な領域の神経細胞の核内に伸長ポリグルタミン鎖の集積が認められた。この集積は、大脳皮質、線条体に特に高頻度に認められ、臨床症状との関連が示された。

分子遺伝学の観点からは、わが国で頻度が高いと考えられる第 16 染色体に連鎖する常染色体優性遺伝性脊髄小脳変性症の病因遺伝子の同定に向けての研究が展開された。強い創始者効果がありハプロタイプの解析から候補領域が絞り込まれてきており、病因遺伝子の同定が期待される。九州の都城地区にみられた、高齢発症の純粋小脳失調型の常染色体優性遺伝性脊髄小脳変性症が第 16 染色体に連鎖することが見出された。一方、長野地区でみられる常染色体優性遺伝性脊髄小脳変性症については、第 16 染色体に連鎖せず、新規の遺伝子未同定の脊髄小脳変性症であると考えられる。今後、病因遺伝子同定に向けた分子遺伝学的研究の発展が期待される。

中国・関西地方では、脊髄小脳失調症 6 型の頻度が高いことが知られているが、詳細なハプロタイプ解析を行い、2 種類が全国に分布すること、1 種類が中国・四国地方に固有のものであることが見出された。

脊髄小脳失調症 14 型 (SCA14) の病因遺伝子が、第 19 染色体上の protein kinase C gamma (PRKCG) であることが見出された。臨床的には小脳性運動失調が主体で、皮質性小脳萎縮症の臨床型を示す一群の中に SCA14 が含まれている可能性がありさらなる検討が望まれる。

常染色体劣性遺伝性の脊髄小脳変性症については、深部腱反射の保たれた早発型小脳失調症 3 家系についての臨床遺伝学的検討を加えた。フリードライヒ失調症の可能性については GAA リピートの異常伸長を認めず、血中ビタミン E、アルブミンレベルに異常は認めなかった。常染色体優性遺伝性脊髄小脳変性症は病因

遺伝子の上からも多様であると考えられており、今後 saccin 遺伝子の異常による autosomal recessive spastic ataxia of Charlevoix-Saguenay (ARSACS) などを含めた解析が必要である。

基盤的な研究としては、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を解析した。異常タンパク質の蓄積によって生じる VCP タンパクの ATPase 活性の低下が病態機序の上で重要である可能性が示唆された。ポリグルタミン病患者由来の培養皮膚線維芽細胞を用いて、低密度長期培養により細胞内凝集体の形成が観察されることを見出した。ポリグルタミン病の病態機序解析に有用な実験系として注目される。

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。さらに低分子化合物による凝集阻害作用を指標にしたスクリーニングを行い、治療への応用をめざしている。

培養細胞を用いて α -synuclein の過剰発現系を用いて細胞内凝集体の形成と細胞死について検討を行い、酸化的ストレス暴露下の凝集体形成は、鉄の除去により抑制されるが、細胞死は増加すること、鉄の暴露により凝集体形成は促進されるが、細胞死は抑制されることを見出した。このモデル系は synucleinopathy の病態を検討する上で重要であると考えられる。 α -synuclein の分解酵素についての検討を行い、neurosin が α -synuclein を分解すること、neurosin は主としてミトコンドリアに存在しストレスにより遊離し α -synuclein の分解に関与することを見出した。

後索の変性を主体とする gracile axonal dystrophy (gad) マウスについて、spheroid に γ -synuclein が蓄積することを見出した。gad マウスは UCHL-1 遺伝子の部分欠失によるもので、UCHL-1 欠損と γ -synuclein の機能関連について今後検討する必要がある。

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、本邦の副腎白質ジストロフィーの臨床データベースの構築と自然歴の検討、造血幹細胞移植の治療効果の検討、病態機序の解析を行った。

小児大脳型 ALD に対する造血幹細胞移植の治療効果について、14 例の HSCT 施行例について MRI 画像の後ろ向き検討を加えた。その結果、前頭葉、内包進展群では、HSCT 施行後も Loes score が悪化することを見出し、HSCT 治療効果を推定する指標となる可能性が見出された。この点についてはさらに症例を蓄積して検討を加える必要がある。

国内では 1988 年 9 月から 2002 年 7 月までに 35 例の本症に対する HSCT が施行され、ドナー別では血縁者間 17 例、非血縁者間 18 例であり、前者では 17 症例全例が生存中、後者では 10 例中 9 例が生着し、6 例が生着生存、3 例が死亡、1 例が不明であった。今後は非血縁者間移植の成績向上が急務である。

東海大学において 1996 年-2003 年に HSCT を施行した 11 例について、臨床的特徴、移植方法、移植結果、治療効果を検討した。HSCT の前処置に関しては、ブスルファンは免疫抑制という点では優れているものの、中枢神経毒性がある点が問題で、メルファランを中心とした前処置においては中枢神経毒性がなく、今後、ALD 症例に対する HSCT の前処置として適している可能性が示唆された。移植による効果は、移植直前の進行度によることが大きく、早期に移植を実施できた症例ほど臨床的な効果が大きいことが判明した。

HSCT の臨床効果について、神経心理学および神経生理学的な検討を加えた。HSCT 前後に受診した 13 例、非移植例 18 例について検討したところ、視覚・聴覚認知機能は HSCT によってその低下が阻止される、あるいは進行が鈍化することが推定された。

ALD に類似した白質病変を呈する疾患とし

て leukoencephalopathy with vanishing white matter と考えられる 1 成人例が報告された。この疾患は、病因遺伝子として確立されている eIF2B の 5 つのサブユニット遺伝子には変異は見出されなかったが、成人例が存在すること、ALD の成人例との鑑別上重要な疾患と考えられた。

ペルオキシソーム欠損症の新たな病因遺伝子を見出し、今後、ALD タンパクの機能との関連を含めてペルオキシソーム欠損症の病態機序解析の発展が望まれる。

ALD 症例で見出されるミスセンス変異をもつ ALDP (ALD タンパク) の機能と細胞内挙動を検討した。その結果、ペルオキシソームにターゲットされるもの、ミトコンドリアにターゲットされるもの、分解されるもの、と多様であった。また ALDP の分解の一部にプロテアソームが関与することが示された。ALDP の機能ドメインや細胞内局在などに影響を与えず不安定性のために分解されるものについては、プロテアソームの阻害などにより ALDP の機能を回復させる可能性があり、治療への応用の可能性を含め今後検討する必要がある。

3 種類の bioflavonoid について、ALD 遺伝子 (ABCD-1) ノックアウトマウス、ALD 患者培養皮膚線維芽細胞を用いて、極長鎖脂肪酸の低下作用があるかどうかを検討した。その結果、ALD 患者皮膚線維芽細胞において、DHEA-S が C26/C22 比を低下させることが見出されたが、ABCD-1 ノックアウトマウス皮膚線維芽細胞では同様の効果が確認されず、種による代謝系の違いや、指摘濃度の違いなど、さらに検討する必要がある。

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ーシン (lipidosin) は 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。実験的脱髄・髄鞘再生および一

過性脳虚血後再灌流モデルを用いて、アストロサイトにおけるリピドーシンを介する脂肪酸の同化が髄鞘再生・虚血障害への反応に関与している可能性が示唆された。

C. 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、平成 12 年度、13 年度の分析が終了しており、14 年度のデータを加えることで、本邦における脊髄小脳変性症の詳細な疫学、自然歴が得られる予定である。

多系統萎縮症については、JAMSAC と命名された多施設共同研究体制が構築され、臨床およびゲノムリソースの集積を進めることによりその病因解明が進むものと期待される。

分子遺伝学的には、本邦に多いと考えられている第 16 染色体に連鎖する脊髄小脳変性症の病因遺伝子同定に向けての研究が着実に進んでいる。病因遺伝子同定の遺伝性脊髄小脳変性症が 40% 程度存在しており、第 16 染色体に連鎖する群およびそれ以外の遺伝子未同定の遺伝性脊髄小脳変性症について、分子遺伝学的研究の展開が期待される。

脊髄小脳変性症の分子病態機序については、ポリグルタミン病を中心に、その病態解析が着実に進んでおり、治療法開発にむけてさらに発展が期待される。

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に基づき、その治療効果を示すデータが得られつつある。今後、非移植例の検討を含めて、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。

(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。

II 分担研究報告

多系統萎縮症における突然死の病態解明を目指して

分担研究者 西澤正豊 新潟大学脳研究所神経内科 教授

共同研究者 下畑享良¹⁾, 小澤鉄太郎¹⁾, 寺島健史¹⁾, 小野寺理²⁾, 中山秀章³⁾, 篠田秀夫⁴⁾

1) 新潟大学脳研究所神経内科 2) 新潟大学脳研究所附属生命科学リソース研究センター 3) 新潟大学医学部第2内科 4) 新潟大学医学部耳鼻咽喉科

研究要旨

多系統萎縮症（MSA）ではいわゆる突然死をしばしば認めるが、この原因として声帯開大不全などの睡眠呼吸障害の関与が指摘されている。我々はMSAにおける睡眠呼吸障害の経時的な変化を把握することを目的として、probable MSAと診断した16症例に対し小脳失調重症度評価（ICARS）、血液ガス（日中安静臥位）、精密呼吸機能検査、ポリソムノグラフィー（PSG）、睡眠下喉頭内視鏡検査（DISE）を施行した。この結果、血液ガスにおけるAaDO₂開大とPSGにおけるStage REMの割合の減少は、罹病期間と有意な相関を認めた。また声帯開大不全の有無により2群に分けた場合、両群間においてICARS、病型、罹病期間、血液ガス所見、AI、AHI、SpO₂、睡眠効率、arousal indexに有意差を認めなかった。

A. 研究目的

MSAにおける睡眠呼吸障害の経時的な変化を把握する。具体的には突然死のリスクを予見する指標（検査法）を明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

①対象；2001年5月以降、Gilmanのconsensus criteriaに合致し、probable MSAと診断した症例。

②方法；ICARS、血液ガス（日中安静臥位）、精密呼吸機能検査、PSG、薬物睡眠下喉頭内視鏡検査（drug-induced sleep endoscopy; DISE）を施行する。DISEはプロポフォール麻酔下に施行した。罹病期間と各検査所見との相関の有無についてはSpearmanの順位相関係数を用いて検定し、 $P<0.05$ を統計学的に有意とした。

③治療；NPPV（CPAP[®]・BiPAP[®]）もしくは気管切開術を施行したが、その選択は患者の意志を尊重し決定した。ただし絶対適応として米国胸部疾患学会におけるNPPV導入基準に準拠して、PSGにおけるCT90>10%を採用した。

C. 研究結果

①症例；計16症例（MSA-C 12例、MSA-P 2例、SDS 2例）に対して検討を行った。発症年齢は 54.6 ± 9.0 歳、罹病期間は 4.2 ± 1.7 年、ICARSは 46.9 ± 14.6 点であった。ICARSは罹病期間の延長に相関して増加した（ $R=0.47$, $P=0.040$ ）。

②血液ガス；PaO₂は 72.1 ± 8.0 mmHgで罹病期間の延長に伴い低下傾向を示した（ $R=-0.356$, n.s.）。

PaCO₂は 43.7 ± 3.3 mmHgで、若干の貯留傾向を認める症例も存在したが、罹病期間との間に相関は認めなかった。AaDO₂は罹病期間の延長に伴い有意に開大した（ 23.8 ± 8.1 mmHg； $R=0.52$, $P=0.026$ ）。

③精密呼吸機能検査；喘息を合併した1例を除き正常であった

④PSG；平均SpO₂は $94.8\pm 4.0\%$ 、最低値は $83.6\pm 5.6\%$ であったが、罹病期間との間に相関はなかった。CT90は3例で10%を超えていた。apnea index (AI)は $4.2\pm 4.5/h$ 、apnea-hypopnea index (AHI)は $15.4\pm 11.3/h$ と比較的軽度で、かつ罹病期間との相関を認めなかった。無呼吸は閉塞型が多いもの

の中枢型主体の症例も含まれていた。睡眠 stage では罹病期間の延長に伴い、REM 期の睡眠時間に占める割合が有意に減少した ($8.5 \pm 7.6\%$; $R = -0.49$, $P = 0.029$)。

⑤喉頭内視鏡検査 (覚醒時); 声帯開大不全は覚醒時においては 1 例も認めなかった。喉頭披裂軟骨の不随意運動を 5/14 例で認めた。

⑥DISE; 声帯開大不全を 7/14 例で認め、声帯以外の上気道閉塞を 7/14 例で認めた。声帯開大不全の有無により分けた 2 群間で、ICARS, 病型, 罹病期間, 血液ガス所見, AI, AHI, 平均 SpO₂, 睡眠効率, arousal index に有意差は認めなかった。

⑦治療; 気管切開術を 1 例, BiPAP[®] を 2 例, CPAP[®] を 5 例行った。その他, 経過観察中 7 例, 治療を希望せず 1 例であった。

D. 考察

今回の検討で、罹病期間の延長と相関を認める指標として、血液ガス (日中安静時) における AaDO₂ 開大と PSG における Stage REM の割合の減少が挙げられた。しかし現時点では、これらの指標と突然死のリスクとの関連については不明であり、今後の症例の蓄積と長期的な経過観察が重要であると考えられた。ただし AI および AHI は、MSA における睡眠呼吸障害の指標としては適さない可能性が高いと考えられた。

また今回、DISE と PSG を同時期に施行し、声帯開大不全の有無により睡眠呼吸障害にどのような影響が見られるか検討した。この結果、声帯開大不全の有無により分けた 2 群間において、有意差を認めた検査所見は認められなかった。このことから声帯開大不全が従来考えられていたほど睡眠呼吸障害に与える影響が大きい可能性も考えられた。

我々は本研究を開始する以前に、睡眠中に突然の呼吸停止を来した MSA 症例を経験している。エピソードの 3ヶ月前に行われた入院検査において、日中の深く大きな溜め息と過眠症状、睡眠中においては下げ止まらない SpO₂ 低下、Cheyne-Stokes 様呼吸パターンの出現を認めた。本例を参

考に、現在当院では突然死を予見する検査所見の候補として、覚醒時における PaO₂ の低下と睡眠中の下げ止まらない SpO₂ 低下、Cheyne-Stokes 様の呼吸パターンにとくに注目して、経過観察を行っている。

E. 結論

①MSA 16 例に対して施行した睡眠呼吸障害の検討では、罹病期間の延長と相関を認める指標として血液ガス (日中安静臥位) における AaDO₂ 開大と PSG における Stage REM の割合の減少を認めた。しかし現時点では突然死のリスクとの関連については不明であり、症例の蓄積と長期的な経過観察が必要である。

②声帯開大不全の有無により分けた 2 群間で、ICARS, 病型, 罹病期間, 血液ガス所見, AI, AHI, 平均 SpO₂, 睡眠効率, Arousal index に有意差は認めなかった。

③突然死を来した症例の検討から、当院では覚醒時における PaO₂ の低下と睡眠中における下げ止まらない SpO₂ 低下、Cheyne-Stokes 様の呼吸パターンにとくに注目して経過観察を行っている。

G. 研究発表

1. 論文発表
投稿準備中。
2. 学会発表

Kanazawa M, Shimohata T, Tanaka K, Onodera O, Tsuji S, Okamoto K. Evaluation of Brainstem Involvement of Multiple System Atrophy by Diffusion-Weighted MRI. 55 th Annual Meeting of American Academy of Neurology (Honolulu)

下畑享良, 中山秀章, 篠田秀夫, 金澤雅人, 寺島健史, 小野寺理, 西澤正豊: 第 56 回自律神経学会. シンポジウム. 多系統萎縮症の突然死の病態の解明, および治療法の確立を目指して.

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

多系統萎縮症における上気道閉塞
— Floppy epiglottis の関与 —

分担研究者 神田武政 東京都立神経病院 神経内科
協力研究者 磯崎英治、川田明広、飛澤晋介、林 秀明

研究要旨

多系統萎縮症における上気道閉塞の原因の一つに、floppy epiglottis がありうることを報告した。Floppy epiglottis とは、吸気時に喉頭蓋が下方に引き込まれ咽頭後壁に密着する結果、高度の上気道閉塞をきたす状態であり、laryngomalacia の部分症とみなすこともできる。当院での過去 27 例の喉頭ファイバースコープの録画を見直したところ、程度の差はあるものの約 1/4 の例で floppy epiglottis が認められ、また喉頭蓋以外には閉塞部位を認めない単独例も 2 例あった。最近、声帯外転麻痺に対して鼻マスク型の非侵襲的陽圧換気療法（NIPPV）が試みられ有効とする報告が多いが、ここに提示した声帯外転麻痺と floppy epiglottis を有した自験例では、BiPAP モードでの吸気圧（IPAP）上昇により、かえって喉頭蓋の倒れこみが増悪した。Floppy epiglottis の発症メカニズムはまだ不明であるが、その出現には喉頭蓋およびその支持組織の障害に加え、共存する舌根沈下や声帯外転麻痺などによる影響も考慮する必要がある。換言すれば、floppy epiglottis はダイナミックユニットとしての喉頭全体から理解すべき病態と思われる。

A 研究目的

多系統萎縮症（MSA）では、時に突然死をきたすことがあり、心血管系障害や呼吸障害などに起因することが言われている。我々は、後者のうちでもとくに声帯外転麻痺に注目し、臨床的、病理学的、喉頭筋電図学のおよびいびきの音響学的解析を行ってきた。最近、こうした声帯外転麻痺に対する治療として、鼻マスクによる非侵襲的陽圧換気療法（NIPPV）が試みられている。ここに紹介する例は、NIPPV が一時的には有効であったが、その後鼻マスク型人工呼吸器を装着しているにもかかわらず、いびき（吸気性喘鳴）が出現するようになった患者で

ある。この例では声帯外転麻痺は中等度であり、むしろ喉頭蓋（Epiglottis）の異常運動が上気道閉塞に強く関与していた。そこで、過去に行った喉頭ファイバースコープのビデオ録画を改めて見直し、喉頭蓋の動きを観察し、その臨床的意義について検討した。

B. 研究方法

I 症例提示：今回の研究のきっかけとなった症例における喉頭所見を提示する。

II MSA 27 例の喉頭ビデオの再検討：過去の録画記録において、呼吸に関連した観点から喉頭蓋の動きを再検討する。

III 喉頭の病理学的検索：正常喉頭3例（脳腫瘍、脳血管障害例）およびMSA1例において、披裂喉頭蓋筋（喉頭蓋を下方へ倒し、喉頭入口部を閉鎖する作用）の同定および性状を検討する。ホルマリン固定された喉頭を、三つのレベル（喉頭蓋の上部、中部、下部の高さ）で水平断し、H&E, EVG, Azan 染色を行った。

C 結果

I 症例 73才、男性

1997年 ふらつき歩行にて発症。その後構音障害、起立性低血圧が出現しMSAと診断された。2001年喉頭ファイバースコープにて声帯外転麻痺および舌根沈下あり。発声および嚥下は良好。鼻マスク型人工呼吸器（BiPAPモード）を装着し、夜間のいびきおよびdesaturationは消失した。2002年BiPAPを装着しているにもかかわらず、いびきが出現するようになり、精査目的にて入院した。

NIPPV 施行前：睡眠により舌根沈下が起こり、喉頭蓋は吸気時の陰圧により強く下方に引き込まれ、咽頭後壁に密着する結果、上気道は高度の閉塞状態となった（下図左）。しかし、呼気時には気道は保たれていた（下図右）。ここでは、こうした喉頭蓋の異常運動を floppy epiglottis と呼ぶことにする。



NIPPV 施行時：CPAP（4-8）を開始したところ、声帯は吸気時にも呼気時にも傍正中位でほぼ固定していた。しかし、BiPAPモードにし、吸気圧（IPAP）を8から12へ徐々に上げていくと、吸気時における喉頭蓋の倒れこみ

は強くなり、気道狭窄が増悪した。

II MSA 27例における睡眠喉頭ファイバースコープの検討

1. 閉塞部位は軟口蓋・舌根・喉頭蓋・披裂部・声帯と多様であり、複数同時のこともあった。
2. 声帯外転麻痺を認めたなかの約1/4（6/25例）の例で floppy epiglottis を伴っており、一方2例で floppy epiglottis のみを認めた。
3. 高度の floppy epiglottis が存在しても、必ずしも声帯外転麻痺あるいは嚥下障害も高度とは限らなかった。

III 喉頭の病理学的検索

披裂喉頭蓋筋（AEM）は、正常喉頭においても下部喉頭蓋の切断レベルにおいてのみ、喉頭蓋軟骨の外側にわずかに認められる程度であり、MSA例でも同様であった（下図）。



D 考察

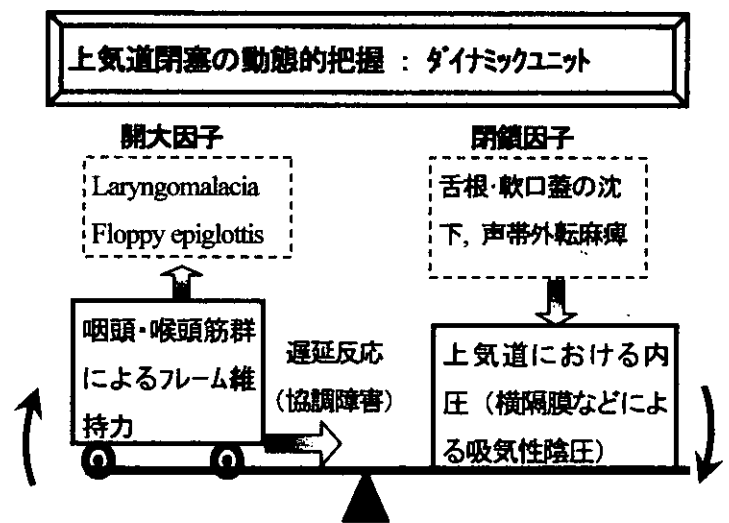
脆弱喉頭（laryngomalacia）は、小児では比較的遭遇することが多い上気道閉塞の原因の一つであるが、基本的には本症例で見られた喉頭蓋の異常運動（吸気時に下方へ倒れ、上気道閉塞をきたす）も、その部分症と見ることができる。ただし、成人でこうした現象が起こることはまれであり、文献的にも floppy epiglottis という名称以外に、喉頭蓋の特徴的な動きから「prolapsing」「lax」「swinging」な

どと表現されているが、共通しているのはいずれも喉頭蓋がその緊張を失い弛緩した結果、容易に他動的に動く状態を表している。こうした floppy epiglottis の報告例は、前述したように Laryngomalacia として報告されていることが多く、そのメカニズムとして redundant aryepiglottic fold の喉頭入口部への引き込みを指摘する例もある。逆に short aryepiglottic folds の報告もあり、その発症機序には不明な点が多い。Floppy epiglottis をきたす原疾患については、閉塞性睡眠時無呼吸、中枢性肺胞低換気症候群、頭部外傷、さらには一部の Normal snorer などの報告例もあるが、これらは現象面は同じでも、出現機序は異なると思われる。

こうした floppy epiglottis は、臨床的には重要な意味がある。すなわち、ここで提示した症例のように、治療的手段である陽圧換気療法によってかえって呼吸状態が悪化することがあるという点である。過去にも同様な報告例が存在する。Krieger (1983) は、53 才の重症の睡眠時無呼吸症候群患者において、CPAP の装着直後に SpO₂ が低下し、外すと改善した例を報告している。Andersen (1987) は、36 才の重症の閉塞性睡眠時無呼吸患者において、Nasal CPAP の装着により喉頭蓋が後方に倒れ込む現象を、単純写にて確認した。また、Verse (1999) は、72 才の upper airway resistance syndrome の患者を報告し、Nasal CPAP の 1 年後に呼吸苦が出現し、喉頭ファイバースコープにて floppy epiglottis が確認された。治療としては、喉頭蓋の部分切除が有効であった。

上気道の解剖学的特徴から、舌根沈下が高度の症例では、必然的に喉頭蓋は後方へ偏移することになり、咽頭後壁との間隙は狭くなる。こうした状態に、さらに声帯外転麻痺も共存すると強い吸気性陰圧が生じ、その結果

さらに喉頭蓋を下方に引き込む可能性がある。このとき、喉頭蓋の支持組織そのものが loose な状態であれば（筋や靭帯の変性による伸張や短縮などによる？）、さらに引き込み現象は強くなる。Floppy epiglottis の発症メカニズムはまだ不明であるが、上述したように上気道全体のなかでダイナミックな観点からとらえる必要がある。下図は、そうしたモデルの試案の一つであるが、開大因子と閉塞因子を両端とし、その周りを種々な増悪因子が取り巻いたシーソーとみなすことができる。



E 結論

1. 多系統萎縮症における上気道閉塞の一因として floppy epiglottis があり、単独にあるいは声帯外転麻痺と合併して認められる。
2. 鼻マスクによる非侵襲的人工換気療法（特に BiPAP）により floppy epiglottis が増悪し、上気道狭窄をさらに助長させることがある。

F. 研究発表

飛澤、磯崎ら MSA における BiPAP と CPAP の比較 日本神経学会総会 2003 年 5 月
 磯崎、飛澤ら MSA における floppy epiglottis 運動失調班会議 2004 年 1 月

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

孤発性脊髄小脳変性症の脳血流統計解析画像に関する研究

分担研究者 加知 輝彦 国立療養所中部病院

研究要旨 純粋に失調症状のみを呈し、遺伝歴の明らかでない孤発性脊髄小脳変性症の脳血流パターンを検討した。 ^{123}I -IMP SPECTを施行して得た脳血流画像に対しi-SSPを用い、正常対照と比較しながら脳血流パターンを調べた。今回の対象群では両側小脳で低下を示し、症状の失調症状と直接関連していると考えられた。同様に小脳性失調を主症状とするオリブ橋小脳萎縮症で見られるような多系統にわたる系統的な血流低下所見とは対照的であった。また代償的变化を推測させる一次運動野での相対的上昇がみられた。

A. 研究目的

脊髄小脳変性症、特に遺伝歴の明らかでない孤発性脊髄小脳変性症の脳血流パターンを検討し、その病態解明の一助とする。

カットオフ値とした。明らかに多系統萎縮症と考えられる症例は除いた。

（倫理面への配慮）

検査にあたっては対象者に研究内容を説明し同意を得た。

B. 研究方法

家族歴およびいとこ婚がなく純粋に失調症状のみを呈する50代以降発症の孤発性脊髄小脳変性症6例（男性2人女性4人、 65.5 ± 6.2 才）を対象とした。臨床症状は1例が軽度の左優位の失調症状を呈する他は明らかな左右差は認めず、初発症状はいずれも歩行障害であった。罹病期間はSPECT時 3.5 ± 1.8 年、2003年末の時点で 4.7 ± 1.3 年、この時まで失調症状以外の神経症状は認めていない。 ^{123}I -IMP SPECTを施行して得た脳血流画像に対しi-SSP (Minoshima.S)を用い、統計学的に正常対照28例（男性12人女性16人、 69.6 ± 10.2 才）と比較しながら脳血流パターンを調べた。Z値は低下部位・上昇部位ともに3.0を

C. 研究結果

相対的血流低下部位として、群としては両側小脳が検出された。左右差は目立たない。1例ずつの検討では脳血流に左右差を認める症例もあるが臨床症状とは相関しない。相対的上昇部位として、群としては一次運動野が検出された。1例ずつの検討では前頭側頭葉優位・前頭頭頂葉優位・側頭後頭葉優位などの弱いパターンがみられた。

D. 考察

同様に小脳失調を主症状とするオリブ橋小脳萎縮症では小脳の血流低下に加え、大脳皮質や橋の血流低下が報告されていて、小脳が

ら基底核，大脳皮質へ投射する経路の系統的障害が考えられている。孤発性脊髄小脳変性症は，その病因は明らかではなく，単一の疾患群かどうか確定していないが脳血流シンチはほぼ均一な所見を呈した。その障害部位は小脳が主体で他の部位の系統的な障害は目立たない。一次運動野でみられる相対的上昇の機序は何らかの代償的機序が推測されるが，今後の検討が必要である。

E. 結論

孤発性脊髄小脳変性症の脳血流は両側小脳で低下を示し，症状の失調症状と直接関連していると考えられた。一次運動野でみられた相対的上昇については，更に検討が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Yamada T, Nakamura A, Horibe K, Washimi Y, Bundo M, Kato T, Ito K, Kachi T, Sobue G : Asymmetrical enhancement of middle-latency auditory evoked fields with aging. *Neurosci Lett* 2003 ; 337(1):21-24.
Abe Y, Kachi T, Kato T, Arahata Y, Yamada T, Washimi Y, Iwai K, Ito K, Yanagisawa N, Sobue G: Occipital hypoperfusion in Parkinson's disease without dementia: correlation to impaired cortical visual processing : *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003 ;74(4) :419-422.

2. 学会発表

岩井克成，阿部祐士，鷺見幸彦，新畑豊，山田孝子，加知輝彦，加藤隆司，伊藤健吾，祖父江元：パーキンソン病における18F-DOPAおよび18F-FDG PET画像の縦断的研究 第44回日本神経学会総会，2003年5月16日，横浜
阿部祐士，鷺見幸彦，岩井克成，新畑豊，山田孝子，加知輝彦，加藤隆司，伊藤健吾，祖父江元：パーキンソン病におけるMini Mental State Examinationの検討 第44回日本神経学会総会，2003年5月17日，横浜
Kato T, Ito K, Abe Y, Washimi Y, Arahata Y, Iwai K, Yamada T, Kawatsu S, Nagano-Saito A, Hatano K, Momosaki S, Kachi T : "Aging effects on the cerebral glucose metabolism, a PET and MRI study" The 50th Annual Meeting of the Society of Nuclear Medicine, 2003年6月23日, New Orleans, USA

加藤隆司，伊藤健吾，河津省司，齋藤敦子，簇野健太郎，志田原美保，桃崎壮太郎，川角保広，阿部祐士，鷺見幸彦，新畑豊，岩井克成，山田孝子，加知輝彦：健常者の脳糖代謝の加齢性変化に関する検討 第43回日本核医学会総会，2003年10月28日，東京
加藤隆司，伊藤健吾，河津省司，齋藤敦子，簇野健太郎，志田原美保，桃崎壮太郎，川角保広，阿部祐士，鷺見幸彦，新畑豊，岩井克成，山田孝子，加知輝彦，Karl Herholz：AD-tsum法によるアルツハイマー病診断の検討 第43回日本核医学会総会，2003年10月28日，東京

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし