

---

厚生労働科学研究費補助金

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14～16年度 総合研究報告書

---

ANNUAL REPORT OF THE RESEARCH COMMITTEE OF ATAXIC DISEASE,

RESEARCH ON SPECIFIC DISEASE,

THE MINISTRY HEALTH AND WELFARE OF JAPAN

平成17年3月

主任研究者 辻 省 次

目 次

総合研究報告書	主任研究者 辻 省 次	1
分担研究報告書		9
運動失調に関する調査及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神経内科		
運動失調に関する調査及び病態機序に関する研究	中島健二、足立芳樹、粟原彩子、中曾一裕、佐久間研司 鳥取大学医学部脳幹性疾患研究施設脳神経内科	14
運動失調に関する調査および病態機序に関する研究	黒岩義之 <sup>1)</sup> 、神谷俊明 <sup>1)</sup> 、李梅 <sup>1)</sup> 、宮崎秀健 <sup>1)</sup> 、児矢野繁 <sup>1)</sup> 、高橋竜哉 <sup>1)</sup> 、 鈴木ゆめ <sup>1)</sup> 、瀬川文徳 <sup>1)</sup> 、山田人志 <sup>1)</sup> 、尾本周 <sup>2)</sup> 、波木井靖人 <sup>1)</sup> 、西山毅彦 <sup>1)</sup> 、 戸田宏幸 <sup>1)</sup> 、馬場泰尚 <sup>1)</sup> 、小山主夫 <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	19
運動失調に関する調査及び病態機序に関する研究	加知輝彦 国立長寿医療センター	22
多系統萎縮症における Sleep-induced “Laryngomalacia”	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	24
脊髄小脳変性症の臨床評価法の開発研究	中島 孝 <sup>1)</sup> 、亀井啓史 <sup>1)</sup> 、川上英孝 <sup>1)</sup> 、林恒美 <sup>2)</sup> 、 1) 独立行政法人国立病院機構新潟病院神経内科 2) 水原郷病院神経内科	26
多系統萎縮症とパーキンソン病の鑑別における拡散テンソル画像と拡散強調画像の有用性	祖父江 元 名古屋大学神経内科	30
MJD の診断に役立つ MR 画像所見と遺伝性脊髄小脳変性症の眼科学的研究	湯浅龍彦 国立精神・神経センター国府台病院神経内科	33
運動失調に関する調査及び病態機序に関する研究	久野貞子 国立精神・神経センター武蔵病院	35
遺伝性脊髄小脳変性症の病態、神経病理に関する研究	長谷川一子 国立病院機構相模原病院神経内科	37
多系統萎縮症の臨床病理学的研究	西澤正豊 <sup>1)</sup> 、下畑享良 <sup>1)</sup> 、他田正義 <sup>1)</sup> 、寺島健史 <sup>1)</sup> 、小澤鉄太郎 <sup>1)</sup> 、小野寺理 <sup>2)</sup> 、 中山秀章 <sup>3)</sup> 、篠田秀夫 <sup>4)</sup> 、朴月善 <sup>5)</sup> 、高橋均 <sup>6)</sup> 1) 新潟大学脳研究所神経内科	39

2) 新潟大学脳研究所生命科学リソース研究センター	
3) 新潟大学医歯学総合病院第2内科	
4) 新潟大学医歯学総合病院耳鼻咽喉科	
5) 新潟大学脳研究所病理学	
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試験の方向性の検討	41
服部孝道、金井数明、新井公人、桑原 聡、小河原一恵、平野成樹 千葉大学大学院医学研究院神経病態学	
小脳・大脳運動回路と大脳基底核運動回路のネットワーク解析	46
吉良潤一 <sup>1)</sup> 、谷脇考恭 <sup>1)</sup> 、岡山 晶 <sup>1)</sup> 、飛松省三 <sup>2)</sup> 、吉浦 敏 <sup>3)</sup> 1) 九州大学大学院医学研究院神経内科 2) 九州大学大学院医学研究院臨床神経生理 3) 九州大学病院臨床放射線科	
遺伝性脊髄小脳変性症の起因遺伝子および病態に関する研究	47
佐々木秀直、矢部一郎、相馬広幸 北海道大学大学院医学研究科神経病態学講座神経内科	
第16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原因遺伝子の研究	50
水澤英洋 東京医科歯科大学大学院脳神経病態学	
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	53
納 光弘、高嶋 博、平野隆城、大窪隆一、荒田 仁、有里敏代、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内科老年病学	
長野県南部地域に集積する優性遺伝性脊髄小脳変性症の連鎖解析	55
池田修一 <sup>1)</sup> 、吉田邦広 <sup>2)</sup> 、清水雄策 <sup>3)</sup> 、岡野友美 <sup>4)</sup> 、堺 温哉 <sup>5)</sup> 、福嶋義光 <sup>2)</sup> 、松本直通 <sup>5)</sup> 1) 信州大学医学部第三内科 2) 信州大学医学部附属病院遺伝子診療部 3) 伊那中央病院神経内科、4) 諏訪赤十字病院神経内科 5) 横浜大学大学院環境分子医科学	
遺伝性脊髄小脳失調症 6,8,14 型 (SCA6, SCA8, SCA14) の分子疫学	58
川上秀史 <sup>1)</sup> 、和泉唯信 <sup>1)</sup> 、寺澤英夫 <sup>1)</sup> 、丸山博文 <sup>1)</sup> 、織田雅也 <sup>1)</sup> 、森野豊之 <sup>1)</sup> 、宮地隆史 <sup>1)</sup> 、 中村重信 <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> 、酒井規雄 <sup>8)</sup> 、平本恵子 <sup>8)</sup> 、関 貴弘 <sup>8)</sup> 、井上貴美子 <sup>9)</sup> 、足立直子 <sup>9)</sup> 、斎藤尚亮 <sup>10)</sup> 1) 広島大学大学院脳神経内科、2) 北野病院神経内科 3) 西医科大学神経内科、4) 香川大学第3内科、5) 弘前大学第3内科 6) 宇多野病院神経内科、7) 住友病院神経内科、 8) 広島大学大学院神経・精神薬理、 9) 兵庫県立リハビリテーションセンター、10) 神戸大学分子薬理	
長野県における常染色体優性遺伝性脊髄小脳変性症の実態調査	61
吉田邦広 <sup>1)</sup> 、清水雄策 <sup>2)</sup> 、岡野友美 <sup>3)</sup> 、大原慎司 <sup>4)</sup> 、橋本隆男 <sup>5)</sup> 、堺 温哉 <sup>5)</sup> 、福嶋義光 <sup>1)</sup> 、 松本直通 <sup>5)</sup> 、池田修一 <sup>3)</sup> 1) 信州大学医学部附属病院遺伝子診療部 2) 伊那中央病院神経内科、3) 信州大学医学部第3内科 4) 中信松本病院神経内科、5) 横浜市立大学大学院環境分子医科学	

本邦の Charlevoix-Saguenay 型痙性失調症 4 家系 7 名における臨床・分子遺伝学的検討	64
瀧山嘉久 <sup>1)</sup> 、嶋崎晴雄 <sup>1)</sup> 、小川明子 <sup>1)</sup> 、安藤喜仁 <sup>1)</sup> 、迫江公己 <sup>1)</sup> 、中野今治 <sup>1)</sup> 、平岡宏太良 <sup>2)</sup> 、 長野清一 <sup>2)</sup> 、山本洋一 <sup>2)</sup> 1) 自治医科大学内科学講座神経内科学 2) 大阪大学神経内科・脳卒中科	
ポリグルタミン病の神経細胞変性症に関する病態機序の解明	67
山田光則 <sup>1)</sup> 、稲永親憲 <sup>1)</sup> 、坂井健二 <sup>1)</sup> 、豊島靖子 <sup>1)</sup> 、高橋均 <sup>1)</sup> 、佐藤俊哉 <sup>2)</sup> 、 小野寺理 <sup>3)</sup> 、藤田信也 <sup>4)</sup> 、森田昌宏 <sup>5)</sup> 、辻省次 <sup>6)</sup> 1) 新潟大学脳研究所神経病理学 2) 新潟大学脳研究所動物資源開発支援研究部門 3) 新潟大学脳研究所生命科学リソース研究センター 4) 長岡赤十字病院神経内科、5) 医療法人薬山会三島病院神経内科 6) 東京大学大学院医学系研究科神経内科	
RNAi 法を用いたポリグルタミン病治療	71
金澤一郎 国立精神・神経センター	
ポリグルタミンが引き起こす神経細胞死の分子解析	77
垣塚 彰 京都大学大学院生命科学研究科	
ポリグルタミン病び対する治療法確立をめざして	80
永井義隆 大阪大学大学院医学系研究科ゲノム機能	
家族性多系統萎縮症の連鎖解析とポリグルタミン病の病態機序の解析	86
小野寺 理 <sup>1)</sup> 、原 賢寿 <sup>2)</sup> 、高橋俊昭 <sup>3)</sup> 、菊池信矢 <sup>3)</sup> 、西澤正豊 <sup>2)</sup> 、宮下哲典 <sup>1)</sup> 、桑野良三 <sup>1)</sup> 、 柿田明美 <sup>4)</sup> 、山田光則 <sup>4)</sup> 、高橋 均 <sup>5,4)</sup> 、若林孝一 <sup>6)</sup> 、登木口 進 <sup>6)</sup> 、平澤基之 <sup>7)</sup> 、水野美邦 <sup>7)</sup> 、 尾方克久 <sup>8)</sup> 、後藤 順 <sup>9)</sup> 、辻 省次 <sup>9)</sup> 1) 新潟大学脳研究所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) 新潟大学医学部保健学科 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) 東京大学大学院医学系研究科神経内科	
多系統萎縮症モデルマウスの作成とその解析	90
貫名信行 <sup>1)</sup> 、小山文隆 <sup>1)</sup> 、黒沢大 <sup>1)</sup> 、宮崎靖子 <sup>1)</sup> 、長岡詩子 <sup>1)</sup> 、岩田淳 <sup>1) 2)</sup> 、 丸山美枝子 <sup>1)</sup> 、赤木巧 <sup>3)</sup> 、端川勉 <sup>3)</sup> 、金澤一郎 <sup>4)</sup> 、辻省次 <sup>2)</sup> 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	
$\alpha$ -synuclein の病的代謝と神経細胞死の関連	95
武田 篤 <sup>1)</sup> 、長谷川隆文 <sup>1)</sup> 、小林理子 <sup>1)</sup> 、菅野直人 <sup>1)</sup> 、糸山泰人 <sup>1)</sup> 、菊池昭夫 <sup>2)</sup> 、古川勝敏 <sup>3)</sup> 1) 東北大学大学院医学系研究科神経・感覚器病態学講座神経内科 2) 仙台医療センター神経内科 3) Laboratory of Neuroscience, National Institute on Aging, NIH, U.S.A.	

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	100
鈴木康之 <sup>1)</sup> 、下澤伸行 <sup>2)</sup> 、竹本靖彦 <sup>3)</sup> 、長瀬朋子 <sup>3)</sup>	
1) 岐阜大学医学部医学教育開発研究センター	
2) 岐阜大学生命科学総合実験センター	
3) 岐阜大学医学部小児病態学	
小児副腎白質ジストロフィー症の神経心理学的・神経生理学的評価	104
加我牧子	
国立精神・神経センター精神保健研究所	
副腎白質ジストロフィーに対する造血幹細胞移植の有効性に関する研究	110
加藤俊一	
東海大学医学部	
国内の副腎白質ジストロフィー症の対する造血幹細胞移植成績	112
加藤剛二 <sup>1)</sup> 、加藤俊一 <sup>2)</sup>	
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	
ALD の発症における新規遺伝子リピドーシンの機能解析	115
橋本有弘、宋時榮	
三菱化学生命科学研究所	
ALD 治療薬開発のための生化学的研究	119
今中常雄、守田雅志	
富山医科薬科大学薬学部	
運動失調に関する調査及び病態機序に関する研究	123
吉良潤一 <sup>1)</sup> 、古谷博和 <sup>2)</sup> 、新納信江 <sup>1)</sup> 、山田 猛 <sup>3)</sup> 、今中常雄 <sup>4)</sup> 、林 利光 <sup>4)</sup>	
1) 九州大学大学院医学研究院脳神経病研究施設神経内科	
2) 独立行政法人国立病院機構大牟田病院神経内科	
3) 麻生飯塚病院神経内科	
4) 富山医科薬科大学薬学部、5) 富山医科薬科大学薬学部薬用資源学	
ALD における造血幹細胞移植ガイドライン	125
研究成果の刊行に関する一覧表	133
会議記録	175
班員名簿	179

# 総合研究報告書

# 運動失調に関する調査及び病態機序に関する研究

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）

## 1. 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。

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. population based の前向き臨床研究による脊髄小脳変性症の自然歴の把握、2. 遺伝性脊髄小脳変性症の病因の解明と治療法開発、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. 脊髄小脳変性症の臨床試験を進めること、5. 副腎白質ジストロフィーの病態機序の解明と治療法開発を目的とした。

## 2. 研究方法

脊髄小脳変性症の自然歴を明らかにするために、平成13年度より臨床調査個人票を基盤とした前向き疫学研究を行った。平成13、14年の研究成果をもとに、臨床調査個人票の改訂を行い、平成15年からは改訂された臨床調査個人票に基づいた研究を行った。

自然歴を明らかにする上で必要な評価方法については、International cooperative ataxia rating

scale (ICARS) についての validation, より鋭敏な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、小脳の反応時間への影響に関する生理学的検討、多系統萎縮症の臨床神経生理学的検討、運動軌跡のパソコン解析検査の開発、などを行った。

遺伝性脊髄小脳変性症の病態機序解明、治療法開発を目指した研究として、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、脊髄小脳失調症14型 (SCA14)の病因遺伝子の解明のための研究、ポリグルタミン病の神経細胞変性機構の解明と治療法開発のための研究を行った。

孤発性脊髄小脳変性症の病因の解明を目指して、わが国に多い多系統萎縮症に焦点をあて、まれに観察される家族例の集積、コンソーシアム (JAMSAC: Japan Multiple System Atrophy Consortium) を構築し、大規模臨床情報、ゲノム DNA リソースの収集体制の構築を目指した。

脊髄小脳変性症の臨床治験に関しては、Machado-Joseph 病患者で多発する有痛性筋痙攣の塩酸メキシチールによる治療法の大規模臨床試験へ向けた検討、ICARS を用いたタルチレリン水和物 (CD) の臨床効果の評価を行った。

副腎白質ジストロフィーの病態機序解明、治療法開発のための研究においては、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。

(倫理面への配慮)

遺伝子解析研究などについては、三省合同指針、遺伝子診断については10学会合同指針に従い、倫理面について十分な配慮のもとに行った。

### 3. 研究結果と考察

#### A. population based の前向き臨床研究による 脊髄小脳変性症の自然歴の把握

平成12年度より、臨床調査個人票を改訂し、ICARSの導入、電算処理の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、それよりはやが多い数字であった。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のそれぞれのscoreに関して、罹病期間との相関を調べたところ、眼球運動に関しては相関係数が低いことが判明した。歩行失調、四肢の失調、構語障害に関してはいずれも高い相関を示した。以上の結果より、平成15年度からの改訂に際しては、眼球運動の項目を削除、歩行失調、四肢の失調、構語障害に関しては重複を避けるように代表的なscoreに限って採用した。

平成15年度からのもう一つの大きな変更としては、多系統萎縮症(オリブ橋小脳萎縮症、線条体黒質変性症、シャイドレーガー症候群)が新たな分類として採用されたことである。これにより、多系統萎縮症の病型別頻度について初めて、分析することが可能になった。平成15、16年度の臨床調査個人票の分析によると、オリブ橋小脳萎縮症が79.0%、線条体黒質変

性症が10.0%、シャイドレーガー症候群が11.0%であることが明らかになった。線条体黒質変性症は、病初期においてはパーキンソン病と区別しづらい場合があり、線条体黒質変性症の一部はパーキンソン病関連疾患の中で登録されている可能性もあり得るが、わが国においては、従来から臨床経験としてオリブ橋小脳萎縮症の方が多いいということを裏付ける結果となった。諸外国では、正確なpopulation-basedの統計はないものの、線条体黒質変性症の方が多いのではないかとされており、病型別頻度に関して民族差があることが示唆され、何らかの遺伝的な要因が発症に関与している可能性が示唆される。

今後の検討課題としては、臨床調査個人票の集積が都道府県のレベルで完全ではなく、平成17年1月現在の集計では、50%弱の収集にとどまっていること、また、項目の記載漏れが15%程度みられることが課題である。このようなpopulation-basedの疫学調査は、世界に比類するものがない、わが国独自の優れたものであり、それを生かすためにも、都道府県レベルの協力の徹底、項目の記載漏れ、記載ミスを排除するシステムの改善などが求められる。

一方、脊髄小脳変性症の縦断的な自然歴の評価については、臨床調査個人票に基づく調査ではその精度に一定の限界があり、より高精度の縦断的な自然歴の把握には、研究班員による高精度の縦断的な臨床評価体制の構築が求められる。

#### B. 遺伝性脊髄小脳変性症の病因の解明と治療法開発

臨床調査個人票を用いた解析では、わが国では、常染色体優性遺伝性脊髄小脳変性症の中で、37.4%が病因遺伝子未解明とされる。この中で、わが国で頻度の高い疾患として、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が注目されている。この疾患については、本研究



班において精力的な連鎖解析が行われ、発症者に共通するハプロタイプが見出され、連鎖不平衡解析から病因遺伝子の候補領域が絞り込まれてきており、発症者に特異的な塩基置換が見出されており、この遺伝子が病因遺伝子であるかどうかの検証が行われている段階であり、近い将来に病因遺伝子が同定されるものと期待される。

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。

これまでは、常染色体優性遺伝性脊髄小脳変性症においては CAG リピートの異常伸長に基づくものが多く見出されていたが、最近になり、点変異によるものが見出され始めており、今後遺伝子診断システムをどのように構築するかが検討課題となる。

常染色体劣性遺伝性の脊髄小脳変性症については、眼球運動失行・低アルブミン血症を伴う早発型脊髄小脳失調症 (early-onset ataxia with ocular motor apraxia and hyposubminemia, EAOH) の病因遺伝子が同定され、わが国で最も頻度の高い常染色体劣性遺伝性脊髄小脳変性症として位置づけられた。最近になり、わが国においても、sacsin 遺伝子の異常による autosomal recessive spastic ataxia of Charlevoix-Saguenay (ARSACS) 家系が見出され、その臨床・分子遺伝学的研究が行われ、網膜有髄線維の増生が軽度な例、下肢痙性の見られない例が存在するなど、その臨床像がこれまでに指摘されている典型例の臨床像よりも幅が広いことが示された。

遺伝性脊髄小脳変性症の病態機序の解明は、常染色体優性遺伝性脊髄小脳変性症の多くがポリグルタミン病であり、このポリグルタミン病を中心に進められた。本研究班において、全長の変異 DRPLA 遺伝子を single copy で有するト

ランスジェニックマウスモデル (Q76, Q96, Q113, Q129) が開発され、ヒトの病態をよく反映していることから、病態機序の解明が進んだ。病態機序の上で最も重要な現象であることが示されたのは、変異タンパクの核内集積である。この核内集積は、時間依存性、リピート長依存性に生じるもので、その分布は、ヒトの DRPLA 剖検脳の神経変性部位に一致して観察されるだけでなく、これらの部位を含んでさらに広範に分布していることが明らかにされた。また、一連の DRPLA モデルマウスにおいては、神経細胞の消失は見出されず、細胞体の萎縮、突起の萎縮が観察され、これまで DRPLA 剖検脳について「小造り」と表現される現象を裏付ける結果であった。変異タンパクの核内集積に伴ってどのような機能障害が生じるかについては、研究が進行中であるが、これまでの解析結果では、CREB-依存性転写活性化が強く障害されていること、さらにこの障害は高濃度の cAMP によって可逆性に回復することが見出されている。これらの結果は、転写活性化によりポリグルタミン病の治療の可能性を示しているもので、今後治療法開発のターゲットとして研究の発展が望まれる。

伸長ポリグルタミン鎖による凝集過程が細胞傷害性の発現に必要であることが知られているが、この凝集を阻害する低分子化合物のスクリーニングを開始し、現在までに 60 種類以上の化合物が同定されており、モデル動物での治療研究への発展が期待される。

### C. 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

孤発性脊髄小脳変性症の病因の解明を目指して、わが国に多い多系統萎縮症に焦点をあてて研究を進めた。多系統萎縮症は非遺伝性神経変性疾患と考えられてきたが、まれに家族例が観察されることを見出した。神経内科専門医を対象としたアンケート調査を実施し、二次調査を

行った段階で、臨床的に確実性が高いと思われる MSA 家系内発症例を 9 家系、家系内に PD が存在する MSA 家系を 10 家系見出した。MSA 家系内の PD に関しては関連があるのか、単なる偶然なのかについてはさらに詳しい臨床情報の集積と分析が必要である。

多系統萎縮症の病因の解明には、まれではあるが上記の家族例を基盤にした連鎖解析と、孤発例を対象とした、大規模ゲノム多型解析が有用であると考えられる。わが国では諸外国に比べてオリブ橋小脳萎縮症の頻度が高いなど何らかの遺伝的要因の存在が示唆されることもこの研究を支持するものである。このようなアプローチが成果をあげるためには、大規模ゲノムリソースの集積と詳細な臨床データベースの構築が必須である。これを実現するために、コンソーシアム (JAMSAC: Japan Multiple System Atrophy Consortium) を構築し、大規模臨床情報、ゲノム DNA リソースの収集体制の構築を目指した。現在、コアとなる研究機関においては倫理審査が完了しており、大規模ゲノムリソースの収集、臨床情報の収集が開始される段階にある。このコンソーシアムが機能することにより、大規模ゲノム多型解析が成果を生むものと強く期待される。

#### D. 脊髄小脳変性症の臨床研究

Machado-Joseph 病 (MJD) 患者の末梢神経軸索では persistent Na<sup>+</sup> conductance が増大し、これに伴い軸索膜興奮性が増大し有痛性筋痙攣が生じることが示唆されている。この有痛性筋痙攣に対して persistent Na<sup>+</sup> conductance を抑制する Na<sup>+</sup>チャネルブロッカーである塩酸メキシレチンが、有意に有痛性筋痙攣の頻度を低下させることが示された。

脊髄小脳変性症の臨床評価法である International Cooperative Ataxia Rating Scale (ICARS) について、タルチレリン水和物の臨床効果を評価し、ICARS の完全版と臨床個人調査

票で用いられる簡略版とで臨床評価を行う際の有効性を検討した。24 ヶ月の観察期間で、投与群において、非投与群に対して ICARS 得点が有意に低値となることを見出した。

#### E. 副腎白質ジストロフィーの病態機序の解明と治療法開発

本研究班では、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。特に、小児大脳型 ALD については、造血幹細胞移植の臨床効果を評価するために、小児神経心理学、MRI についての centralized review 体制を構築した。また、本疾患を幅広く認知してもらうためのハンドブックを刊行した。

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 例の造血幹細胞移植 (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、施行後 6 ヶ月から 1 年の間は悪化が見られるものの、その後は進行が停止することが見出され、本疾患に対して世界で最も経験症例の多いミネソタ大学での経験と同様であることを確認した。大脳型 ALD の中では、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。

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結果では、HSCT の前処置に関しては、プスルファ

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。

以上より、小児大脳型 ALD に対する HSCT は、発症後早期の段階で施行した場合、臨床効果が得られることが示唆される。わが国の問題点としては、ALD の診断が遅れる例が少なからずみられること、HSCT 施行までの時間が長くなることが多いなど、HSCT がさらに早期の段階で実施されることが重要である。そのためには、本疾患を、家族、学校医、開業医の方々に知ってもらうための努力を強力に進める必要がある。本研究班で刊行したハンドブックはその一助となると期待されるが、さらに啓発活動を協力に進める必要がある。また、早期診断の体制もより充実させていく必要がある。今後、成人例の大脳型 ALD に対する HSCT の適応を検討することも検討課題に含まれる。

#### 4. 今後の展望

本研究班において、臨床調査個人票を基盤とした脊髄小脳変性症の自然歴の把握については、特に病型別の分布などについては詳しいデータを得ることができた。検討課題としては、都道府県レベルでの入力十分でない点、記載漏れ、記載間違いが少なからず見られることから、データベースの質の向上を目指すことが求められる。また、縦断的な自然歴の把握につい

ては、臨床調査個人票によるデータの解析では十分でない面もあり、研究班内におけるより高精度の縦断的な調査検討が必要であると考えられる。

遺伝性脊髄小脳変性症の病態機序の解明が進んでおり、細胞レベル、動物モデルを用いた治療研究の発展が強く望まれる。さらに、このような治療法開発研究の基盤として、ヒトの病態をよく反映したモデル動物がさらに充実することが望まれる。

孤発性脊髄小脳変性症の病因解明のための研究は、本研究班において、まれながら存在する家族例に注目すること、コンソーシアムを構築し多施設共同研究体制を確立するなど、研究の基盤が構築されたことを評価したい。今後このような、多施設共同研究体制が多くの実現していくこと、国際的なコンソーシアムへと発展することなどが求められる。

副腎白質ジストロフィーについては、小児大脳型 ALD に対する造血幹細胞移植の効果を確認した意義は大きい。わが国の課題として、診断が遅れる場合が少なくなく、診断から造血幹細胞移植までの時間がかかってしまうことがある、という点が大きな課題であると考えられる。今後、これらを早急に解決するためのアクションが必要である。また、成人大脳型に対する造血幹細胞移植の効果についても検討を開始する段階ではないかと考えられる。もちろん、造血幹細胞移植自体のリスクが無視できない要素であるので、これらを考慮に入れながら慎重な検討が開始されることが望まれる。

## 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

主任研究者 辻 省 次 東京大学大学院医学系研究科神経内科

### 1. 研究目的

遺伝性脊髄小脳変性症の病因，病態機序の解明が進められており，将来治療法が開発され臨床試験が具体化することが期待されている．そのような背景から，脊髄小脳変性症の自然歴の把握は必須であると考えられ，臨床調査個人票に基づいた脊髄小脳変性症の自然歴の把握を目指した．

一方，孤発性脊髄小脳変性症については，これまでの研究では，その解明が進んでいない．孤発性脊髄小脳変性症の中でも頻度の高い多系統萎縮症に焦点をあて，多施設共同研究体制を構築し，高精度の臨床情報の集積，ゲノムリソースの集積を目指すとともに，まれにみられる家族性多系統萎縮症の把握に努めた．

### 2. 研究方法

脊髄小脳変性症の自然歴を明らかにするために，平成13年度より臨床調査個人票を基盤とした前向き疫学研究を行った．平成13，14年の研究成果をもとに，臨床調査個人票の改訂を行い，平成15年からは改訂された臨床調査個人票に基づいた研究を行った．

孤発性脊髄小脳変性症の中でも多系統萎縮症に焦点を絞り，多施設共同研究体制を構築し，それを基盤として，多系統萎縮症の自然歴を明らかにすること，ゲノムリソースの収集を基盤とした大規模ゲノムスキャンによる多型解析実施の基盤の構築を目指した．

（倫理面への配慮）

遺伝子解析研究などについては，三省合同指針，遺伝子診断については10学会合同指針に従い，倫理面について十分な配慮のもとに行った．

### 3. 研究結果と考察

#### A. population based の前向き臨床研究による脊髄小脳変性症の自然歴の把握

平成12年度より，臨床調査個人票を改訂し，ICARSの導入，電算処理の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のそれぞれのscoreに関して，罹病期間との相関を調べたところ，眼球運動に関しては相関係数が低いことが判明した．歩行失調，四肢の失調，構語障害に関してはいずれも高い

相関を示した。以上の結果より、平成15年度からの改訂に際しては、眼球運動の項目を削除、歩行失調、四肢の失調、構語障害に関しては重複を避けるように代表的な score に限って採用した。

平成15年度からのもう一つの大きな変更としては、多系統萎縮症（オリブ橋小脳萎縮症、線条体黒質変性症、シャイドレーガー症候群）が新たな分類として採用されたことである、これにより、多系統萎縮症の病型別頻度について初めて、分析することが可能になった、平成15、16年度の臨床調査個人票の分析によると、オリブ橋小脳萎縮症が79.0%、線条体黒質変性症が10.0%、シャイドレーガー症候群が11.0%であることが明らかになった。線条体黒質変性症は、病初期においてはパーキンソン病と区別しがたい場合があり、線条体黒質変性症の一部はパーキンソン病関連疾患の中で登録されている可能性もあり得るが、わが国においては、従来から臨床経験としてオリブ橋小脳萎縮症の方が多いいうことを裏付ける結果となった。諸外国では、正確な population-based の統計はないものの、線条体黒質変性症の方が多いいのではないかとされており、病型別頻度に関して民族差があることが示唆され、何らかの遺伝的な要因が発症に関与している可能性が示唆される。

今後の検討課題としては、臨床調査個人票の集積が都道府県のレベルで完全ではなく、平成17年1月現在の集計では、50%弱の収集にとどまっていること、また、項目の記載漏れが15%程度みられることが課題である、このような population-based の疫学調査は、世界に比類するものがない、わが国独自の優れたものであり、それを生かすためにも、都道府県レベルの協力の徹底、項目の記載漏れ、記載ミスを除くシステムの改善などが求められる。

一方、脊髄小脳変性症の縦断的な自然歴の評価については、臨床調査個人票に基づく調査で

はその精度に一定の限界があり、より高精度の縦断的な自然歴の把握には、研究班員による高精度の縦断的な臨床評価体制の構築が求められる。

## B. 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

孤発性脊髄小脳変性症の病因の解明を目指して、わが国に多い多系統萎縮症に焦点をあてて研究を進めた、多系統萎縮症は非遺伝性神経変性疾患と考えられてきたが、まれに家族例が観察されることを見出した。神経内科専門医を対象としたアンケート調査を実施し、二次調査を行った段階で、臨床的に確実性が高いと思われる MSA 家系内発症例を9家系、家系内に PD が存在する MSA 家系を10家系見出した。

家族性 MSA 家系については、1家系を除いて、同胞発症でそのうち1家系では血族結婚が見られた、また同胞間の臨床病型が一致する場合が多く遺伝的な要因の関与が強く示唆された。遺伝形式については、分離比は Fisher の sip-pair method では、 $p = 0.20 \pm 0.06$  であり、Haldane の maximum likelihood method では  $p = 0.28 \pm 0.07$  であった。この結果は、常染色体劣性遺伝を示唆するものであった。

MSA 患者10家系で PD 症例の存在が見出されたことは興味深い。MSA 家系内の PD が MSA-P である可能性、MSA と PD が  $\alpha$ -synucleinopathy として、病因の上で何らかの関連があるのか、あるいは、単なる偶然なのかについてはさらに詳しい臨床情報の集積と分析が必要である。

多系統萎縮症の病因の解明には、まれではあるが上記の家族例を基盤にした連鎖解析と、孤発例を対象とした、大規模ゲノム多型解析が有用であると考えられる。わが国では諸外国に比べてオリブ橋小脳萎縮症の頻度が高いなど何らかの遺伝的要因の存在が示唆されることもこの研究を支持するものである。このようなアプ

ローチが成果をあげるためには、大規模ゲノムリソースの集積と詳細な臨床データベースの構築が必須である。これを実現するために、コンソーシアム（JAMSAC: Japan Multiple System Atrophy Consortium）を構築し、大規模臨床情報、ゲノム DNA リソースの収集体制の構築を目指した。現在、コアとなる研究機関においては倫理審査が完了しており、大規模ゲノムリソースの収集、臨床情報の収集が開始される段階にある。このコンソーシアムが機能することにより、大規模ゲノム多型解析が成果を生むものと強く期待される。

#### 4. 今後の展望

臨床調査個人票に基づく脊髄小脳変性症の自然歴を把握するシステムが構築され、大規模な分析結果が得られたことは今後の脊髄小脳変性症の自然歴の研究に有用であると考えられる。臨床調査個人票については、都道府県レベルでのデータの inputs が不十分な地域があり、この点は、今後改善すべき課題である。縦断的な自然歴の把握に関しては、臨床調査個人票の縦断的な連結による分析だけでなく、より高精度の自然歴を明らかにするために、運動失調班の中で、高精度に縦断的な自然歴の把握を行うシステムの構築が求められる。特に生命予後に関する縦断的な分析は現在の臨床調査個人票では困難なことでもあり、この点を含めて本研究班で検討していく必要がある。

多系統萎縮症に焦点を絞った多施設共同研究体制(JAMSAC)の構築ができたことは、今後の研究の発展の基盤として重要である。特に、縦断的な自然歴の把握とゲノムリソースの収集を行い、大規模ゲノムスキャン、コンソーシアムのメンバーの独自の個別研究の両面で研究の発展が期待される。

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)

総合研究報告書

## 運動失調に関する調査および病態機序に関する研究

分担研究者 中島健二 鳥取大学医学部脳幹性疾患研究施設脳神経内科教授

共同研究者 足立芳樹, 栗原彩子, 中曾一裕, 佐久間研司

鳥取大学医学部脳幹性疾患研究施設脳神経内科

### 研究要旨

我々は、山陰地方の脊髄小脳変性症について家系の集積をおこなっており、多数例の臨床および病理情報、DNA や皮膚生検サンプルをもとに研究している。今回、脊髄小脳変性症のなかでリピート病といわれる患者皮膚線維芽細胞を用いて、リピート病の発症機序に関する研究を行った。また、遺伝型をそろえて症例の電気生理学的検討を行い、また、遺伝子未同定の家系について臨床的、遺伝学的検討を行った。

家族性脊髄小脳変性症の多くは、翻訳領域の CAG リピートの異常伸長が原因である。CAG リピートを含む遺伝子は、ほとんどの場合、中枢神経系に限らず全身の臓器で発現がみられる。我々は皮膚線維芽細胞に負荷を加えて細胞死の誘発について検討した。この結果、リピート病ではストレスに対する脆弱性をみとめ、一部のリピート病では p53 の関与が認められた。

家族性脊髄小脳変性症は遺伝子座により SCA1 より始まって現在 SCA25 まで登録されている。その中で、西日本では SCA6 の頻度が最も多い。この疾患は、純粋小脳型に分類されているにもかかわらず、時に明らかな錐体路症状を伴う。SCA6 症例における錐体路障害の検討を電気生理学的手法である triple stimulation technique を用いて行った。この結果、SCA6 では臨床的に症状や所見が明らかでない場合も subclinical な錐体路障害が示唆された。

原因のまだ同定されていない家系も多い。我々は、大脳白質病変をきたす優性遺伝型脊髄小脳変性症の臨床症状と遺伝子解析を行った。この家系では、皮膚生検の電子顕微鏡による検討で granulated osmiophilic materials (GOM) を認めた。現在のところ notch3 遺伝子のある 19 番染色体には連鎖しておらず、同様の家系のさらなる集積が望まれた。

### A. 研究目的

脊髄小脳変性症の約 40%は遺伝性であると考えられている。その多くは CAG リピートが原因であるポリグルタミン病である。ポリグルタミン病の発症機序について患者皮膚線維芽

細胞を用いて検討をおこなった。また、西日本ではポリグルタミン病のなかで最も頻度が多いのは SCA6 である。純粋小脳型といわれているにもかかわらず、深部反射の亢進や病的反射がみられる場合がある。SCA6 における錐



体路障害について電気生理学的手法を用いて検討を行った。また、遺伝子が同定されていない家族性小脳変性症について、臨床的および遺伝学的に調べた。

## B. 研究方法

### 1. 皮膚線維芽細胞を用いた病態解析

ポリグルタミン病患者由来の皮膚線維芽細胞として、ハンチントン病(HD)5例, SCA1 1例, SCA3/MJD 1例, SCA7 1例, DRPLA 2例, SBMA 2例および健常対象者 5例を対象とした。十分なインフォームドコンセントを得た後に、皮膚生検を行い、皮膚線維芽細胞を培養した。UV, Etoposide による細胞脆弱性, p53 関与, ミトコンドリアを介した caspase 3, 7, 9 の関与について検討した。

### 2. SCA6 における triple stimulation

SCA6 患者 7 人 (M:F=1:6, 年齢  $68.4 \pm 7.0$  歳) と、年齢を一致させた健常対象 9 人を対象とした。運動野の磁気刺激, Erb 点への電気刺激, 正中神経手根部への電気刺激よりなる triple stimulation technique (TST) を行った。TST は, 中刺激磁気刺激検査のみでは避けられない下行性 volley の非同期性を回避することができ, 上位運動ニューロンの以上をよりよく検出することが出来る。

### 3. leukoaraiosis を伴う常染色体優性遺伝型小脳変性症

Leukoaraiosis を伴う常染色体優性遺伝型小脳変性症は, 3 世代に渡り 7 人の発症者を認めた。この家系の中で 4 人の発症者の DNA 採血とそのうち 3 人で頭部 MRI 検査などの臨床検査および皮膚生検を行った。

いずれの研究でも, 症例の採血, 皮膚生検, 電気生理学的検査は, 当施設倫理委員会の承認を得ており, 十分な説明とインフォームド・コンセントを得た後に行った。

## C. 研究結果および考察

### 1. 皮膚線維芽細胞を用いた病態解析

HD 由来細胞では UV, Etoposide による細胞脆弱性がみられた。これらの暴露により p53 の発現が増え関与が考えられた。Caspase3, 9 の阻害によりアポトーシスは抑制された。SCA3/MJD は HD に近いパターンを呈し, ミトコンドリアを介した障害の存在が示唆された。

### 2. SCA6 における triple stimulation

TST の振幅比は患者群で  $0.77 \pm 0.15$ , 対照群では  $0.95 \pm 0.11$  で, 患者群で優位に低値であり錐体路障害があることを示した。安静時運動閾値, 中枢伝導時間は患者群で高値の傾向がみられた。

### 3. leukoaraiosis を伴う常染色体優性遺伝型小脳変性症

発症は 60 歳前後と比較高齢であった。失調及び痙性歩行にて発症し, 構音障害および痴呆症状を伴った。四肢・体幹失調, 深部反射亢進, 病的反射陽性であった。頭部 MRI では, 小脳萎縮の他, 大脳の leukoaraiosis が特徴的であった。症例の 1 人の皮膚生検の電子顕微鏡的検索にて granulated osmiophilic materials (GOM) を認めた。他の 2 人の皮膚生検では GOM は認めなかった。遺伝子の検討では SCA1, 2, 3, 6, 7, 8, 10, 12, 17, DRPLA はいずれも正常リピート数であった。GOM は CADASIL で特徴的に出現すると言われているが, CADASIL の責任遺伝子である notch3 のある 19

番染色体と本家系の発症者は連鎖しなかった。

#### D. 結論

1. ポリグルタミン病患者の皮膚線維芽細胞は、ストレスに対する脆弱性がみられた。p53 や Caspase などハンチントン病と SCA3/MJD では同様の機序が考えられたが、SCA7 などでは別のパターンを呈するなど、疾患により異なっていた。
2. 錐体路障害を鋭敏に検出することができる電気生理学的検査である TST では SCA6 の錐体路障害を明らかにすることが出来た。
3. 19p に連鎖しない leukoaraiosis と GOM 伴う優性遺伝型小脳失調症の存在が示唆された。

#### E. 研究発表

##### 1) 論文発表

1. 浅井泰雅、鍵本比呂志、足立芳樹、竹島多賀夫、中島健二. 片側性の十字サインを呈した脊髄小脳変性症. 神経内科 57, 269-271, 2002
2. 村上丈伸、中曾一裕、佐久間研司、楠見公義、中島健二. フェニトイン長期内服中に認めた小脳半球外側に限局した萎縮性病変. 神経内科 58, 338-339, 2003
3. 栗原彩子、足立芳樹、三宅正大、楠見公義、中島健二. Charcot-Marie-Tooth 病に対するクレアチン療法. 神経内科 59, 57-60, 2003
4. 栗原彩子、足立芳樹、沼倉周彦、早坂清、中島健二. MPZ 遺伝子 Thr124Met 変異を有する Charcot Marie Tooth 病 7 家系の臨床的特徴と創始者効果. 末梢神経 13, 98-100, 2002
5. Masatada Mori, Yoshiki Adachi, Nozomi

Mori, Saiko Kurihara, Yoshihiro Kashiwaya, Masayoshi Kusumi, Takao Takeshima, Kenji Nakashima. Double-blind crossover study of branched-chain amino acid therapy in patients with spinocerebellar degeneration. J Neurol Sci 195, 149-152, 2002

6. Kumiko Ishizaki, Nozomi Mori, Takao Takeshima, Yoko Fukuhara, Tamami Ijiri, Masayoshi Kusumi, Kenji Nakashima. Static stabilometry in patients with migraine and tension-type headache during a headache-free period. Psychiatry and Clinical Neurosciences 56, 85-90, 2002

7. Saiko Kurihara, Yoshiki Adachi, Kenji Wada, Etsuko Awaki, Hideaki Harada, Kenji Nakashima. An epidemiological genetic study of Chorcot-Marie-Tooth disease in Western Japan. Neuroepidemiology 21, 246-250, 2002

8. Kazuhiro Nakaso, Hidetaka Yano, Yoko Fukuhara, Takao Takeshima, Kenji Wada-Isoe, Kenji Nakashima. FEBS Letters 546, 181-184, 2003

9. Yasuhiro Watanabe, Yasutaka Shimizu, Katsuya Urakami, Eiji Matsushima, Kenji Nakashima. Vertical ophthalmoplegia in a demented patient with striatopallidodentate calcification. Psychiat Clin Neurosci 57, 447-450, 2003

10. Sayako Hattori, Kenji Sakuma, Yosuke Wakutani, Kenji Wada, Masaru Shimoda, Katsuya Urakami, Hisanori Kowa, Kenji

- Nakashima. A Novel presenilin 1 mutation (Y154N) in a patient with early onset Alzheimer's disease with spastic paraparesis. *Neurosci Lett* 368, 319-322, 2004
11. Kurihara S, Adachi Y, Imai C, Araki H, Hattori N, Numakura C, Lin Y, Hayasaka K, Sobue G, Nakashima K. Charcot-Marie-Tooth families in Japan with MPZ Thr124Met mutation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75, 1492-4, 2004
12. Margolis RL, Holmes SE, Rosenblatt A, Gourley L, O'hearn E, Ross CA, Seltzer WK, Walker RH, Ashizawa T, Rasmussen A, Hayden M, Almqvist EW, Harris J, Fahn S, Macdonald ME, Mysore J, Shimohata T, Tsuji S, Potter N, Nakaso K, Adachi Y, Nakashima K, Bird T, Krause A, Greenstein P. Huntington' disease-like 2 (HDL2) in North America and Japan. *Ann Neurol* 56, 670-674, 2004
13. Kenji Sakuma, Yoshiki Adachi, Hiroki Fukuda, Tohru Kai, Kenji Nakashima.
14. Further evidence of corticospinal tract dysfunction I spinocerebellar ataxia type 6. *International Congress Series. in press.*
- 2) 学会発表
1. 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. 日本神経学会総会, 札幌, 2002
2. 栗原彩子, 足立芳樹, 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. 日本神経学会総会, 札幌, 2002
3. Yoshiki Adachi, Saiko Kurihara, Toshiya Nakano, Yoko Fukuhara, Kenji Nakashima. A Japanese family with autosomal dominant progressive external ophthalmoplegia caused by POLG mutation. 10<sup>th</sup> Internal congress on neuromuscular diseases, Vancouver, Canada, 2002
4. Saiko Kurihara, Yoshiki Adachi, Kenji Wada, Kenji Nakashima. An adhesion assay of heterozygous and homozygous mutation of MPZ Thr126Met. 10<sup>th</sup> Internal congress on neuromuscular diseases, Vancouver, Canada, 2002
5. Yoshiki Adachi, Saiko Kurihara, Haruko Araki, Takao Takeshima, Kenji Nakashima. Mitochondrial homoplasmic G3316A mutation in Japanese patients with migraine. XI Congress of the International Headache Society, Rome, Italy, 2003
6. Yosuke Wakutani, Kenji Isoe-Wada, Masayoshi Kusumi, Kenji Nakashima. Mutations analysis of PSEN1, PSEN2 and APP in a Japanese population. The 9<sup>th</sup>
7. Interinational conference on Alzheimer' s disease and related disorders. Philadelphia, USA, 2004
8. Kenji Sakuma, Yoshiki Adachi, Hiroki Fukuda, Kenji Nakashima. Triple stimulation technique in patients with spinocerebellar ataxia type 6. The 8<sup>th</sup> international evoked potentials symposium. Fukuoka, Japan, 2004
- F. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

(ア) 特許取得	なし
(イ) 実用新案登録	なし
(ウ) その他	なし