

パソコンソフトを用いた運動失調症状の定量的評価(第二報)

分担研究者 : 黒岩義之 (横浜市立大学大学院医学研究科・医学部神経内科学講座主任教授)
協力研究者 : ○波木井靖人(助手), 鈴木ゆめ(助教授), 児矢野繁(講師), 戸田宏幸(助手)
西山毅彦(助手), 馬場泰尚(助手), 岸田日帯(助手), 中江啓晴(助手), 工藤洋佑(特別職)
三富睦美(特別職), 渡辺大祐(特別職)

【研究要旨】

タッチパネル上にタブレットペンで描画可能なボードとノートパソコンを用い、標的図形から実際の運動軌跡がどれだけ外れたかを自動計算させるパソコン解析ソフトを作成した。検査時間は5分ほどで、外来でも施行可能な簡便な検査である。検査内容は、点滅する指標のタッピング、円・渦巻き上を移動する指標の追跡、線分間を移動する指標の追跡を行い、打点のずれや軌跡長・ずれ面積などを計測した。脊髄小脳変性症患者で記録された結果を、健康人対照やパーキンソン病患者の結果と比較した。結果は、① 打点のずれ平均、② 打点のずれ平均SD、③ 円周のずれ面積、④ 渦巻き軌跡長の4項目が小脳性運動失調の客観的評価に有用と考えられた。

治療効果の判定や臨床経過の客観的追跡に応用可能な、臨床現場で役立つ検査としての有用であると考えた。

A. 研究目的

渦巻きなどをなぞらせて、線の揺れや基線からのずれにより、運動失調の程度を評価する場合、検査者の主観的判断に評価がゆだねられることが多い。そこでわれわれは、小脳性運動失調による手の運動障害を定量的・客観的に評価できるパソコン・プログラムを作成、患者への応用を試み、治療効果の判定や臨床経過の客観的追跡への応用を目指した。

B. 研究方法

対象は、1) 脊髄小脳変性症(SCD) 17例 (6例は2回ずつ施行し、延べ23例) (33~77歳) [CCA 3例, MJD 1例, SCA-6 6例, MSA4例, DRPLA 1例, 型不明2例]
2) パーキンソン病(PD) 11例(9例は2回ずつ施行し、延べ20例) (52~74歳)
3) 高齢健常者(NC) 5例(3例は2回ずつ施行し、延べ8例) (60~81歳)
作成した「運動失調解析ソフト改訂版」を使用、ノートパソコンとペンタブレットで描画可能なボード(WACOM社製 interactive pen display DTU-710)を用いた。昨年度は、ペンタブレット方式を採用したが、本年度はタッチパネル方式に変更した。タッチパネル上で移動する指標点を、ペンタブレットで打点・追跡する方法を採用した。標的が移動することで、静的な検査からより動的な検査を目指している。

検査施行時は被検者の肘を机から浮かせた状態でペンタブレットを持たせ、以下の描画を行わせた。

- 1) 点滅する点を追跡して10回タッピング、標的から離れた距離の平均を算出。また、点滅からタッピングするまでの反応時間を算出。
 - 2) 円・渦巻き上を移動する点を追跡させ、開始点から終了点までの平均距離と指標線からはみ出した面積を算出。
 - 3) 2点の線分間を往復する点を追跡させ、往復平均距離と指標線からはみ出した面積を算出。
- 倫理面では、研究の趣旨を説明し協力を依頼し、インフォームドコンセントを得た。

C. 研究結果

SCDとPDとの間で、有意な差がでた項目は、① 打点のずれ平均、② 打点のずれ平均SD、③ 円周のずれ面積、④ 渦巻き軌跡長の4項目であった。

- ① 打点ずれ平均 > 0.299 (平均+3SD 以下同様)
SCD 9/23人, PD 4/20人
- ② 打点のずれ平均SD > 0.252
SCD 5/23人, PD 1/20人
- ③ 円周のずれ面積 > 7.751
SCD 3/22人, PD 0/20人
- ④ 渦巻き軌跡長 > 62.43
SCD 12/18人, PD 3/20人

その他、反応時間、円周軌跡長、渦巻きのずれ面積、線分往復軌跡長とずれ面積などでは、今回は有意な差は得られなかった。

また、再現性に関しては、18例で2回ずつ施行したが、結果はほぼ一致し、再現性は良いと考えられた。

D. 考察

運動失調症患者のうち、脊髄小脳変性症患者とパーキンソン病患者では、SCD患者の方がPD患者よりも、上記4項目のずれや軌跡長の逸脱度が大きいと考えられた。

小脳の皮質症状を呈するSCDでより、測定障害や運動分解が強い結果と考えられた。

また、再現性は良好であったため、同一患者での症状進行の評価や治療効果の判定にも役立つと思われた。

E. 結論

1) パソコンソフトを用いた運動失調解析検査を考案した。検査時間は、1人あたり約5分で、外来でも施行可能な簡便な検査である。

2) SCD患者の方が、①打点ずれ平均、②打点のずれ平均SD、③円周のずれ面積、④渦巻き軌跡長での逸脱度が大きく、小脳皮質障害の程度を表していると考えられた。

3) また、再現性は良好であったため、同一患者での症状進行の評価や治療効果の判定にも役立つと思われた。

脊髄小脳変性症のボツリヌス治療 - そのスペクトラムと今後の展望

分担研究者 湯浅龍彦 国立精神・神経センター国府台病院神経内科

坂本 崇 国立精神・神経センター国府台病院神経内科

脊髄小脳変性症にみられる筋過緊張緩和の手段としてボツリヌス神経毒素を用いた治療は有効である。現時点で SCA3・SCA6 にみられる眼瞼痙攣・痙性斜頸に対して十分な効果がみられているが、他にも応用範囲は広く、今回治験として眼振・痙性対麻痺への応用を試みた。眼振によって著しい ADL の制約を受ける SCA6 の内外直筋に少量のボツリヌス神経毒素製剤を注入することでその筋活動を抑制し、眼振の軽減を得た。効果は3ヶ月持続し、患者の満足度も高かった。痙性対麻痺については下肢内反尖足を来たす筋に使用、歩行の改善がみられた。ただし、下肢の大きな筋であるために効果不十分でもあり、安全性を確保しながら有効性を発揮するようモニターする必要がある、今後の課題と言える。他にも多系統萎縮症の声帯筋への注射など、ボツリヌス治療の活用を検討していきたい。

A. 研究目的

脊髄小脳変性症の諸症状に対するボツリヌス治療について検討する。いずれも保険適応外の使用であるが、治験として倫理委員会承認の下に許可された製剤を用いた。

B. 研究方法

1. 眼振に対する応用

66歳男性、SCA6との診断を受ける。第一眼位で眼振を認めプリズム治療を行ったが症状改善なく、本人希望もありボツリヌス治療を行う。千葉県血清性のボツリヌス神経毒素製剤を左眼外直筋に5単位、右眼内直筋に5単位注入した。

2. 痙性対麻痺に対する応用

親子例の家族性痙性対麻痺患者（33歳男性と64歳女性）、特発性痙性対麻痺患者（59歳男性）に神経毒素成分のみを抽出・精製した低分子量ボツリヌス神経毒素製剤を注射する。注射部位・注射量は当初下肢膝以遠筋・最高100単位とするが、1ヵ月後以降は下腿筋まで含めて2ヵ月おきに繰り返し注射を行う。

C. 研究結果

1. 眼振に対する応用

ボツリヌス治療の効果は ENG によっても確認され、眼振の軽減をみた。日常生活の向上も顕著で、患者の満足度も高かった。効果は3ヶ月持続した。

2. 痙性対麻痺に対する応用

3例ともに歩行速度の上昇があり、第三者による評価でも歩行安定性の向上が認められた。特に特発性痙性対麻痺患者では腓腹筋への反復投与で足関節の十分な底屈が得られるようになり、日常生活の利便性が増し、患者の強い満足が得られた。注射総量は数千単位に及んだが副作用は認められず、抗体産生もなかった。

D. 考察

治験で保険外適応となるボツリヌス治療の2応用例であるが、いずれも効果が十分で脊髄小脳変性症患者の日常生活向上への寄与は大きいと考えられる。

E. 結論

脊髄小脳変性症において筋過緊張に基づく症状の緩和にボツリヌス治療は有効である。今後の展望として、多系統萎縮症患者での声帯筋麻痺への応用等考えたい。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

特になし

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

ポリグルタミン病における筋エネルギー代謝測定の試み

分担研究者 佐々木秀直 北海道大医学研究科神経内科学分野

共同研究者：矢部一郎 1)、相馬広幸 1)、寺江 聡 2)

所 属：1) 北海道大学医学研究科神経内科学分野

2) 北海道大学医学研究科放射線医学分野

研究要旨：ポリグルタミン病の病態機序は未解明であるが、発症に関する分子機構の解明により、近い将来、新規薬物療法の開発も期待されている。しかしながら、新規薬剤が開発されたとしても、疾病の性質上、症候と重症度による効果の判定には年単位の時間がかかることが予想されている。そのため、短期間で効果を評価できる指標の開発が急務である。そのような指標の候補として、我々はポリグルタミン病における筋エネルギー代謝異常に注目した。我々は今回、6名の健常者を対象に、³¹P-MRSによる筋エネルギー代謝測定を行い、その方法論の妥当性および再現性につき検討した。その結果、PCr/Pi 比の測定については再現性のある測定値を得ることができたが、Vmax については安定した値を得ることができなかった。Vmax は筋エネルギー代謝の最も重要な指標であり、方法論につき今後更なる検討が必要と考えられた。

A. 研究目的と背景

背景；ポリグルタミン病の病態機序はまだ十分には解明されていないが、ユビキチン-プロテアソーム系の障害や蛋白相互作用の異常により発症すると推定されている。発症に関連する分子機構の解明により、近い将来、新規薬物療法の開発も期待されている。しかしながら新規薬剤が開発されたとしても、疾病の性質上、症候と重症度による効果の判定には年単位の時間がかかることが予想される。そのため、短期間で効果を評価できる指標の開発が急務である。こうした現状において、ポリグルタミン病であるハンチントン病や歯状核赤核ルイ体萎縮症などでは、骨格筋での安静時および運動負荷時におけるミトコンドリアでのATP産生能が低下していること、即ち筋エネルギー代謝が障害されている可能性があることが報告されている。また、フリードライヒ失調症においても同様の所見が示され、その筋エネルギー代謝を有効性判定の生化学的指標として用いて抗酸化療法が試みられ、その薬物治療効果としてミトコンドリアでのATP産生能が増加していることが確認されている。我々はポリグルタミン病における筋エネルギー代謝異常につき検討し、同様の変化があるのであれば、将来の薬物治療開発時の有

効な生化学的指標となり得ると考えた。

目的；本研究の目的はポリグルタミン病の筋エネルギー代謝を測定し、有効性判定の生化学的指標となり得ることを検証することである。今回、その前段階として、健常者を中心に筋エネルギー代謝を測定し、過去に報告された方法論が、測定方法として適切であるか否かという点と、その測定が汎用機である1.5 T MRIで可能であるか否かの点につき検討した。

B. 研究方法

測定は磁気共鳴装置(MRI シーメンス社製、1.5T)を用い³¹P-MRSにて行った。測定は仰臥位で腓腹筋を対象とした。測定は安静時と足関節屈曲運動時および運動後に行った。まず安静時に64スキャンを行った。次に体重の10%程度の重り負荷を足底加えて、足関節屈曲運動を約5分間行い、その運動中に16スキャンと運動終了間際に8スキャン測定した。運動終了後、8スキャンを4回、16スキャンを4回、32スキャンを3回、64スキャンを2回行った。測定データとして inorganic phosphate (Pi), phosphodiester, phospho-creatin (PCr), ATP, α ATP +NAD(H) と NADP(H), β ATP を得た後、運動後のPCr/Pi比やミトコンドリアにおける最大ATP産生能

を示す Vmax を算定した。今回は、健常者 6 名 (25~38 歳) を対象に日時を別にして各々 2 回測定し、その測定値の再現性につき統計学的手法 (Wilcoxon 順位検定) を用い比較検討した。

(倫理面での配慮)

本研究については、北海道大学医学研究科医の倫理委員会の承認を得た。対象者には研究の趣旨を文書で説明し、文書にて同意を得た。

C. 研究結果及び考察

^{31}P -MRS スペクトラムについては良好な波形が得られ補正の必要はなかった (図 1)。

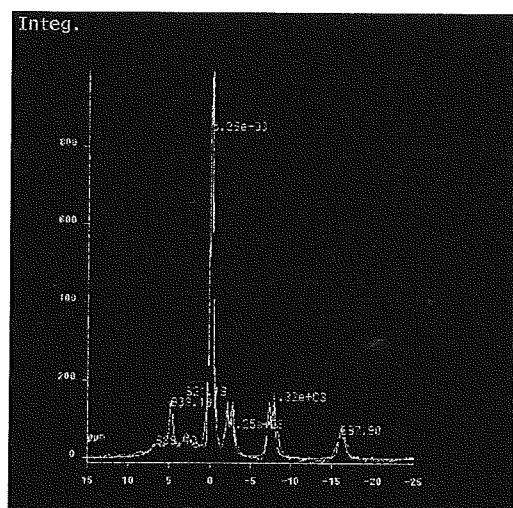


図 1 ^{31}P -MRS スペクトラム

PCr/Pi 比については、2 回の測定とも比較的安定した値を再現性を持って得ることができた (安静時 $P=0.753$, 運動負荷時 $P=0.852$)。Vmax については変動が大きく安定した値を得ることは困難であった ($P=0.223$)。その理由として 図 2 に示すとおり、一部に運動負荷によっても PCr/Pi 比が上昇する例を認めたことや、Recovery 曲線が不均一であるため、回復速度の指標となる $t_{1/2}$ の測定が困難であったことなどが上げられる。

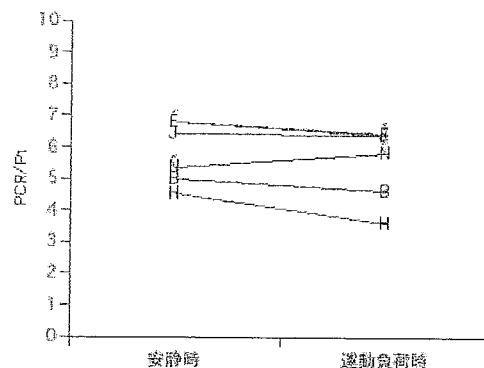


図 2 安静時と運動負荷時における PCr/Pi 比の変化

D. 結論

今回の検討では、PCr/Pi 比の測定については再現性のある測定値を得ることができたが、Vmax については安定した値を得ることができなかった。Vmax を中心に方法論につき、今後更なる検討が必要である。

E. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Chen, D.H., Cimino, P.J., Ranum, L.P.W., Zoghbi, H.Y., Yabe, I., Schut, L., Margolis, R.L., Lipe, H.P., Feleke, A., Matsushita M., Wolff, J., Morgan, C., Lau, D., Fernandez, M., Sasaki, H., Raskind, W.H. and Bird, T.D.: The clinical and genetic spectrum of spinocerebellar ataxia 14. *Neurology* 2005, 64, 1258-1260.
- 2) Takei, A., Hamada, T., Yabe, I., Sasaki, H.: Treatment of cerebellar ataxia with 5-HT1A agonist. *Cerebellum*. 2005, 4, 211-215.
- 3) Soma, H., Yabe, I., Takei, A., Fujiki, N., Yanagihara, T., Sasaki, H.: Hereditary in multiple system atrophy. *J Neurol Sci*, 2006, 240, 107-110.

F. 知的所有権の取得状況

該当なし

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

経頭蓋磁気刺激によるの脳糖代謝変化：正常人での検討

分担研究者：糸山泰人（東北大学・大学院医・神経内科）

研究協力者：志賀裕正（東北大学病院・神経内科*）

研究協力者：宮澤康一（仙台厚生年金病院・神経内科）

研究協力者：清水 洋（仙台市立病院・神経内科）

研究協力者：丹治宏明（仙台市立病院・神経内科）

研究協力者：武田 篤（東北大学・大学院医・神経内科）

[研究要旨]

経頭蓋磁気刺激による脳糖代謝変化を正常人にて検討した。運動野刺激の対象は右利き健常成人男性7名（平均年齢25.4歳）。1 mCi の[18F]FDG 投与後30分間右手運動野刺激では対側運動野、補足運動野、対側小脳半球に糖代謝亢進を認めた。後頭蓋刺激の対象は右利き健常成人男性5名（平均年齢33.4歳）。1 mCi の[18F]FDG 投与後30分間後頭蓋刺激では後頭葉中心に糖代謝亢進は認められたものの、小脳の糖代謝亢進は認めなかった。この結果は脊髄小脳変性症に対する磁気刺激療法研究班の研究結果（後頭蓋刺激は効果がなく、前頭葉刺激がSCA6の運動機能改善傾向を認めた）を説明できるものと考えられた。

A. 研究目的

脊髄小脳変性症(SCD)への経頭蓋磁気刺激療法(TMS)の有効性が論じられ、平成15、16年度に「脊髄小脳変性症の画期的診断・治療法に関する研究班(辻貞俊班長)」でも検討された。パーキンソン病では両側手運動野と補足運動野での糖代謝亢進の持続がTMS

治療効果と関連すると考えられている。TMSのSCDへの治療効果の機序解明のため、TMS時の糖代謝変化を検討した。

B. 研究方法

実験1: 運動野刺激による糖代謝変化。
対象は右利き健常成人7名(平均

年齢 25.4 歳)。安静時検査として、1 mCi の¹⁸F]FDG 投与後 30 分間目隠しをして安静を保った後に PET 撮影を施行した。次いで運動野刺激時検査として、1 mCi の¹⁸F]FDG 投与後 30 分間目隠しをして右手運動野磁気刺激を行った後 PET 撮影を施行した。磁気刺激は刺激装置 Magstim 200 に直径 14 cm の円形コイルを接続して刺激強度 70%、刺激頻度 0.3 Hz で 30 分間右手運動野を刺激した。SPM 手法を用いて糖代謝率を標準化脳上に表示した。刺激時糖代謝率から安静時糖代謝率を引き、糖代謝変化を表示した。

実験 2: 後頭蓋刺激による糖代謝変化。

対象は右利き健常成人 5 名 (平均年齢 33.4 歳)。安静時検査として、1 mCi の¹⁸F]FDG 投与後 30 分間目隠しをして安静を保った後に PET 撮影を施行した。次いで後頭蓋刺激時検査として、1 mCi の¹⁸F]FDG 投与後 30 分間目隠しをして後頭蓋磁気刺激を行った後 PET 撮影を施行した。磁気刺激は刺激装置 Magstim 200 に直径 14 cm の円形コイルを接続して刺激強度 100%、刺激頻度 0.2 Hz で 30 分間刺激した。刺激部位は円形コイルの中心を後頭隆起上、その左右 4 cm の部位に置き、3 カ所を順番に刺激を繰り返した。SPM 手法を用いて糖代謝率を標準化脳上に表示した。刺激時糖代謝率から安静時糖代謝率を引き、糖代謝変化を表示

した。

C. 研究結果

実験 1: 運動野刺激による糖代謝変化。

刺激部位のみならず、刺激対側運動野、両側補足運動野、刺激対側小脳半球で糖代謝亢進を認めた。

実験 2: 後頭蓋刺激による糖代謝変化。

小脳刺激をめざしたものであったが、小脳の糖代謝亢進は認めず、後頭葉に広範に糖代謝亢進を認めた。円形コイルを用いた刺激強度 100%、刺激頻度 0.2 Hz の刺激では小脳に糖代謝亢進をきたすほどの刺激は行えなかった。

D: 考察

今回の実験から、糖代謝亢進をきたすような刺激効果を得るには、後頭蓋刺激では困難でむしろ運動野刺激が有効であることが示された。

平成 14、15 年度に脊髄小脳変性症に対する磁気刺激療法の効果が検討された(辻貞俊班長)。対象は皮質性小脳萎縮症 48 名、SCA6 51 名の合計 99 名。封筒法により刺激方法を割り振り、運動野刺激群 33 名、後頭蓋刺激群 38 名、Sham 刺激群 28 名とした。対象者、評価者に刺激法は知らせず、ICARS により評価した。その結果では患者全体では運動野刺激が有効な傾向はあったものの、統計学的に有意な改善効果

は認めなかった。検討対象を SCA6 51 名のみにしぼると、運動野刺激で Sham 刺激と比較して有意に改善効果を確認、運動野刺激は SCA6 に対して add-on 効果ありと考えられた。

この研究班の検討では後頭蓋刺激では改善効果は得られず、むしろ運動野刺激が運動機能改善傾向を認めた。この結果とわれわれの今回の磁気刺激中の糖代謝変化の検討を比較すると、運動野刺激で小脳半球の糖代謝亢進が認められたことは関連するように思われた。

E：結論

後頭蓋刺激では小脳に有意な糖代謝変化を認めなかったが、運動野刺激で対側小脳に糖代謝亢進を認めた。

運動野刺激が SCD 患者の運動機能改善傾向を認めたことと一致していた。

G：研究発表

1. 論文発表

武田 篤、志賀裕正. 脊髄小脳変性症の話題：治療法の現状. 難病と在宅ケア、2005; 11: 15-18.

2. 学会発表

なし

H：知的財産権の出願・登録状況

1～3いずれもなし

運動失調症の機能画像解析

分担研究者 加知 輝彦 国立長寿医療センター

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，いわゆる cortical cerebellar atrophy（以下 CCA）の脳血流パターンを検討した．¹²³I-IMP SPECT を施行して得た脳血流画像に対し SPM 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，特に皮質で低下を示し，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ー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．また小脳血流低下と歩行障害の進行速度（歩行障害の重症度を罹病期間で割ったもの）が相関する傾向があった．

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．

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 13 例（男性 5 人女性 8 人， 64.4 ± 6.4 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 3.3 ± 1.4 年であった．¹²³I-IMP SPECT を施行して得た脳血流画像に対し SPM を用い，統計学的に正常対照 26 例（男性 13 人女性 13 人， 69.8 ± 8.9 才）と比較しながら脳血流パターンを調

べた．低下部位・上昇部位ともに p 値 < 0.001 の部位をみた．明らかに多系統萎縮症と考えられる症例は除いた．また歩行障害度，罹病期間がはっきりして最近 1 年以内にもフォローアップされている 8 例につき，各々の脳で全脳平均値（全脳最大値の 60% 以上のカウントを持つピクセルの平均値）を算出，SPM で解剖学的標準化後，正常者画像上に作成した ROI テンプレートを用い，小脳のカウントと歩行障害の重症度，罹病期間，進行速度（重症度/罹病期間）について解析した．歩行障害の重症度は厚生労働省特定疾患臨床調査票の 9 段階の分類によった．

（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．

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例ずつの検討でも虫部優位・半球優位などの傾向がみられる症例もあるが臨床症状とは相関せず、小脳血流の明らかな左右差は認めなかった。全体としては小脳半球皮質優位の低下を示した。1例ずつを正常対照 26 例と比較したところ一次運動野付近優位・基底核優位・上昇部位なしなどのパターンがみられたが、群間比較では相対的上昇部位を認めなかった。歩行障害の重症度は小脳のカウンントと相関関係がみられなかったが、重症度の進行速度（重症度/罹病期間）は小脳血流と $r=0.649$ の負相関がみられた。

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、小脳から基底核、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。その障害部位は両側小脳皮質が主体で他の部位の系統的な障害は目立たない。小脳の血流低下が歩行障害重症度の進行速度と逆相関する可能性が示唆された。今後、更に臨床的・ひいては病理学的所見との対応を検討する必要がある。

E. 結論

孤発性脊髄小脳変性症の脳血流は両側小脳皮質で低下を示し、症状の失調症状と直接関連していると考えられた。

小脳の血流低下は歩行障害重症度の進行速度と逆相関する可能性が示唆された。

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, 武田章敬, 加知輝彦, 加藤隆司, 伊藤健吾 : 脊髄小脳変性症の脳血流統計解析画像 第 46 回日本神経学会総会, 2005 年 5 月 27 日, 鹿児島

阿部祐士, 鷺見幸彦, 岩井克成, 新畑豊, 武田章敬, 加知輝彦 : アルツハイマー病の早期診断における動物名想起課題と時計描画テストの有用性について 第 46 回日本神経学会総会, 2005 年 5 月 25 日, 鹿児島

Kumiko Yoshimura, Takashi Kato, Takashi Nihashi, Yuji Abe, Yutaka Arahata, Katsushige Iwai, Akinori Takeda, Ikuko Tanaka, Rikio Kato, Syoji Kawatsu, Akinori Nakamura, Teruhiko Kachi, Yukihiko Washimi and Kengo Ito. “ A NUMERICAL DIAGNOSTIC METHOD OF ALZHEIMER’S DISEASE WITH IMP-SPECT AND AUTOMATED GYRAL ROIS.” Society of Nuclear Medicine, 52ND Annual Meeting, June 18-22, 2005, Toronto, Canada

Kato T, Ito K, Abe Y, Washimi Y, Arahata Y, Iwai K, Kawatsu S, Nagano-Saito A, Nihashi T, Hayasaka K, Nakamura A, Hatno K, Kachi T. A clinical study of the imaging diagnosis of Alzheimer's disease with FDG-PET and AD-tsum method. Featured Research session in the 45th Annual Meeting of the Society of Nuclear Medicine Nov 11-13, 2005, Towerhall Funabori, Tokyo, Japan.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

SCD 治療臨床応用研究 遺伝性脊髄小脳変性症に対する分子標的治療薬の開発

分担研究者 祖父江 元 名古屋大学大学院医学系研究科 神経内科教授
研究協力者 足立弘明、和座雅浩、勝野雅央、南山 誠、徳井啓介、坂野晴彦
鈴木啓介、渡辺 宏久、熱田 直樹、伊藤 瑞規、田中章景、道勇 学

研究要旨 遺伝性脊髄小脳変性症は、その一部の原因遺伝子が同定され、病因・病態が明らかになりつつあるが、病態に基づいた根本的な治療法は確立されていない。このうち、主に常染色体優性遺伝形式をとる疾患であるポリグルタミン病は、原因遺伝子の異常により変異した蛋白が、神経細胞内で不溶性の封入体を形成したり、あるいは蓄積する過程で神経毒性を発揮するとされている。有効な治療法として、異常延長ポリグルタミン鎖を有する病的蛋白質そのものの発現を、薬剤を用いて選択的に抑制することができれば、大きな効果を発揮すると考えられる。また、凝集体の形成抑制、病因蛋白質の分解促進、神経細胞死抑制などでも、一定の効果は期待できる。そこで、本研究ではポリグルタミン病をターゲットとし、培養細胞およびトランスジェニックマウスモデルを用いた実験により17-allylamino-17-demethoxygeldanamycin(17-AAG)の有効性を検討する。

A. 研究目的

遺伝性脊髄小脳変性症は、近年の分子生物学的手法を用いた研究により原因遺伝子が同定され、その病因・病態が明らかになりつつある。現在、遺伝性脊髄小脳変性症に対する病態に基づいた根本的な治療法は確立されていないが、同様に遺伝性神経変性疾患である Huntington 病や球脊髄性筋萎縮症(SBMA)においては、既存の化合物による病因蛋白質をターゲットとした分子標的治療法が開発され、動物モデルを用いた研究でその有効性が報告されている。この2疾患は、異常延長ポリグルタミン鎖を有する変異蛋白が、神経細胞内で不溶性の封入体を形成したり、あるいは蓄積する過程で神経毒性を発揮するとされている。いくつかの遺伝性脊髄小脳変性症は、ポリグルタミン病に属し、原因遺伝子が同定

されている。異常延長ポリグルタミン鎖を有する病的蛋白質そのものの発現を、薬剤を用いて選択的に抑制することができれば、大きな効果を発揮すると考えられる。また、凝集体の形成抑制、病因蛋白質の分解促進、神経細胞死抑制などでも、一定の効果は期待できる。SBMAの病的タンパク質であるアンドロゲンレセプター(AR)がHsp90のクライアント蛋白でありことより、Hsp90阻害剤の17-allylamino-17-demethoxygeldanamycin(17-AAG)はARの分解を促進してホルモン療法と同様に、SBMAモデルマウスの表現形を有意に改善する。AR以外にもさまざまなタンパク質がHsp90のクライアントであることが既に報告されており、しかもHsp90阻害剤は病原性の高いタンパク質をより分解することが知られている。病因タンパク質の分解を促進し発現

量を抑制するというHsp90阻害剤の薬理作用は、SBMA以外の神経変性疾患にも幅広く応用できると考えている。そこで、本研究では、遺伝性脊髄小脳変性症のうちでもポリグルタミン病をターゲットとし、培養細胞およびトランスジェニックマウスモデルを用いた実験により17-AAGの有効性を検討する。

B. 研究方法

培養細胞モデル：内因性の蛋白を用いてポリグルタミン病原因蛋白がHsp90のクライアント蛋白であるかどうかを免疫沈降法で調べる。また、異常延長したポリグルタミン鎖を含有するいくつかの原因遺伝子発現ベクターをヒト神経培養細胞(SHSY5Y)で一過性強制発現させて、培養細胞モデルを作成する。この培養細胞モデルに17-AAGを投与して、蛋白凝集体形成阻止、病因蛋白質の分解促進、病因蛋白質の発現抑制、神経細胞死抑制作用の有無を検討する。

モデルマウス作成：培養細胞モデルで17-AAGの有効性が示された疾患モデルのモデルマウスを作成する。17-AAGをこのモデルに投与して、運動機能(Rotarod法、Cage activity測定法)、生存率、体重変化、病理学的所見、病因蛋白の生化学的解析の変化を評価する。

(倫理面への配慮)

動物実験は名古屋大学動物実験指針に基づき、動物の苦痛の緩和除去に十分配慮する。

C. 研究結果

Machado-Joseph病(SCA3)の病因蛋白であるataxin-3は、免疫沈降法に

よる解析でHsp90とは相互作用がみられるものの、p23やHOPなどのコシャペロンとは相互作用せず、17-AAGのターゲットとなるHsp90複合体を形成していなかった。他のポリグルタミン病病因蛋白に関しても、Hsp90のクライアント蛋白であるかどうかを検討中である。

D. 考察

今回の我々の研究目的は、脊髄小脳変性症を呈するポリグルタミン病モデルに対する17-AAGの有効性を検討することである。これらの疾患の病的タンパク質も、ARと同様にHsp90阻害剤の治療ターゲットであることが明らかになれば、17-AAGの神経変性疾患への臨床応用は飛躍的に進むと思われ、神経変性疾患における分子標的治療という新たな道筋を作ることができる。Hsp90阻害剤の神経変性疾患への有効性は、他の研究グループからも報告されている。しかし、これまでの研究に用いられてきた薬剤は、最も古典的なHsp90阻害剤であるgeldanamycin(GA)である。GAは1970年に抗真菌薬として見出され、優れた抗腫瘍効果を持つことが知られていた。しかし、GAには生体内で容認できない肝臓毒性があることが判明し、より毒性の低い誘導体の検索が行われ、GAの側鎖の一部が置換された17-AAGが見出された。17-AAGは、GAにみられるような副作用が大幅に抑えられながら、GAとほぼ同等の薬理活性を持つ優れた誘導体である。また腫瘍細胞は正常細胞と比べて100倍以上もHsp90阻害剤に対する感受性を有することが示されており、17-AAGは腫瘍細胞に選択性が高く副作用の少な

い優れた抗癌剤として、乳癌や前立腺などの固形癌、また白血病や骨髄腫などの血液癌への臨床応用が欧米で勧められ、Phase I の治験が終了し、既に Phase II が進行中である。また動物モデルにて 17-AAG は静脈内投与、腹腔内投与であれば、神経組織への移行性を有することも確認されている。一般に神経変性疾患の治療は長期間に及ぶため、治療薬の副作用は最小限に抑える必要があることは言うまでもなく、Hsp90 阻害剤の臨床応用を考えるには GA ではなく 17-AAG を用いた研究が必要である。これまでも抗癌剤を神経変性疾患動物モデルに応用する試みはあったが、いずれも薬剤自体の副作用が懸念される結果であり、臨床応用は難しいと思われていた。これに対して我々が利用する 17-AAG は、生体内での毒性が問題とならない投与量で十分な薬理効果を発揮すると考えられ、抗癌剤として開発された 17-AAG が神経変性疾患の治療薬としても十分に応用可能であると思われる。

また、これまでの神経変性疾患における Hsp90 阻害剤の位置づけは分子シャペロン誘導剤であり、非特異的な分子シャペロン高発現作用のみが期待されていた。Hsp90 阻害剤が、熱ショックタンパク質の転写因子である Heat shock transcription factor (HSF-1) を活性化し、Hsp70 や Hsp40 といった抗ストレス分子シャペロンを非特異的に増加させる薬理作用は、*in vitro* でも、*in vivo* でも確認されている。こうした分子シャペロン増強効果は既にあらゆる神経変性

疾患モデルで、その有効性が確認されており、Hsp90 阻害剤の魅力の一つである。我々も Hsp70 高発現が SBMA マウスの表現型を改善させることを報告している。一方で我々が動物モデルにおいて明らかにしたことは、これまでの治療法と比較し、17-AAG の非特異的な分子シャペロン増強効果は決して強いものではないことである。つまり 17-AAG の薬理効果が最大限に発揮されるためには、SBMA における AR のように病因タンパク質そのものが Hsp90 クライアントであることが重要と考えている。シャペロンの機能調整により、神経変性疾患の治療を行おうという試みは多数あるが、それらは主に Hsp70 を中心としたものであった。腫瘍関連疾患では Hsp90 の機能調整による治療が注目されているが、神経疾患ではこうした試みは報告されていない。我々の 17-AAG による病因タンパク質そのものをターゲットとした分子標的治療は、他の研究グループにはない独創的なものである。

E. 結論

17-AAG が悪性腫瘍疾患のみでなく神経変性疾患にも応用可能であると考えられる。Hsp90 阻害剤の病的タンパク質をより選択的に分解する作用は、われわれが AR において示したと同様に他のターゲットタンパク質においても証明されている。こうした 17-AAG の薬理作用は治療薬として魅力的なものであり、幅広い神経変性疾患に応用可能である。

「脊髄小脳失調症 16 型の病因遺伝子同定」に関する研究

分担研究者
研究協力者

吉良 潤一¹⁾

三浦 史郎¹⁾²⁾, 柴田 弘紀²⁾, 古谷 博和¹⁾, 三好 安¹⁾, 小副川 学¹⁾, 松永 宏美²⁾, 大八木 保政¹⁾, 柴田 篤志²⁾, 松本 直樹²⁾, 岩城 明子²⁾, 谷脇 考恭¹⁾, 山田 猛¹⁾, 服巻 保幸²⁾

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) 九州大学生体防御医学研究所遺伝実験情報センターゲノム機能学分野

研究要旨 常染色体優性遺伝の遺伝形式をとる緩徐進行性の経過を示す純粋小脳失調症である脊髄小脳失調症 16 型 (SCA16) の病因遺伝子を同定するための遺伝解析を行った。SCA16 の病因遺伝子は従来 8q22.1-24.1 に連鎖するとされていたが、今回の再解析の結果、3p26.2-pter に locus があることが判明した (最大 LOD 値 5.177)。更に、今回改めて同定した連鎖領域内の全遺伝子について変異の検索をした。その結果、1 つの遺伝子の非翻訳領域に家系内罹患者全員がもつ特異な一塩基置換を発見した。本変異は SCA16 と臨床症状が似ている脊髄小脳失調症 15 型 (SCA15) の locus 内に存在しており、SCA16 と SCA15 が遺伝学的に同一疾患である可能性が考えられた。今回見出した変異アリルが SCA16 の真の原因アリルと強く連鎖している可能性を否定できないが、この一塩基置換の病的意義を今後検討する必要がある。

A. 研究目的

脊髄小脳失調症 (SCA) は、小脳失調を基本症状とする神経変性疾患である。これまでに遺伝子座が判明している常染色体優性遺伝形式をとる脊髄小脳失調症は 27 型あり、責任遺伝子まで判明しているものは 13 型ある¹⁾⁻¹⁸⁾。

脊髄小脳失調症 16 型 (SCA16) とは、8q22.1-24.1 (LOD=3.06) に病因遺伝子があると報告された九州地区に認められる常染色体優性遺伝形式をとる緩徐進行性の経過を示す純粋小脳失調症である¹⁹⁾。SCA16 の病因遺伝子と連鎖すると報告されている 8q22.1-24.1 の領域について locus を絞り込むために、本家系において今回新たに見出された SCA16 患者 2 名のハプロタイプを解析したところ、新症例のうち 1 例において、先に SCA16 と連鎖すると報告されたハプロタイプを有しておらず、SCA16 は 8q22.1-24.1 には連鎖しないと判断した。そこで、SCA16 の locus を改めて決定し、病因遺伝子の同定を試みた。

B. 研究方法

本家系において今回新たに見出された SCA16 患者 2 名を加えた SCA16 患者 13 名とその家族 11 名について、インフォームド・コンセントを得た後、末梢血リンパ球よりゲノム DNA を抽出した。ジェノタイプ解析については、常染色

体上の 776 個のマイクロサテライトマーカーを使用し、3100 自動シーケンサー (Applied Biosystems)、Genescan (Applied Biosystems)、Genotyper (Applied Biosystems) にて解析した。連鎖解析については 2 点 LOD 値を FASTLINK software package (version 4.1) の MLINK program にて解析した。有意に高い LOD 値が得られた場合は、更に詳細にマイクロサテライトマーカーを設定し、連鎖領域を決定した。

さらに、決定された SCA16 連鎖領域内の全遺伝子のエクソンおよびエクソン・イントロン境界領域についてダイレクトシーケンス法にて変異の検索を行った。解析には 3100 自動 DNA シーケンサーを用いた。ついで、SCA16 の連鎖領域内にある全遺伝子の第一コドンを含む 100-300 bp の領域が増幅されるようにプライマーを設定し、7000 シークエンスディテクションシステム (Applied Biosystems) を用いて、リアルタイム PCR による遺伝子コピー数のスクリーニングを行った。

C. 研究結果

連鎖解析：3 番染色体上にある D3S2387 で LOD 値 5.177 と有意な上昇を認めた (Table 1)。

Table 1 連鎖解析の結果

	LOD score		LOD score
Chromosome 1	1.125	Chromosome 12	0.579
Chromosome 2	1.228	Chromosome 13	1.386
Chromosome 3	5.177	Chromosome 14	1.829
Chromosome 4	1.261	Chromosome 15	0.941
Chromosome 5	1.144	Chromosome 16	1.950
Chromosome 6	1.161	Chromosome 17	1.193
Chromosome 7	1.030	Chromosome 18	1.068
Chromosome 8	2.098	Chromosome 19	1.998
Chromosome 9	2.350	Chromosome 20	0.755
Chromosome 10	0.642	Chromosome 21	0.500
Chromosome 11	1.243	Chromosome 22	0.397

更にマイクロサテライトマーカーを追加して解析したところ、SCA16 の病因遺伝子は 3p26.2-pter の 3.3 Mb の領域に連鎖することが判明した (Figure 1、Table 2)。また、当該連鎖領域内には 7 つの遺伝子が存在した (Figure 2)。

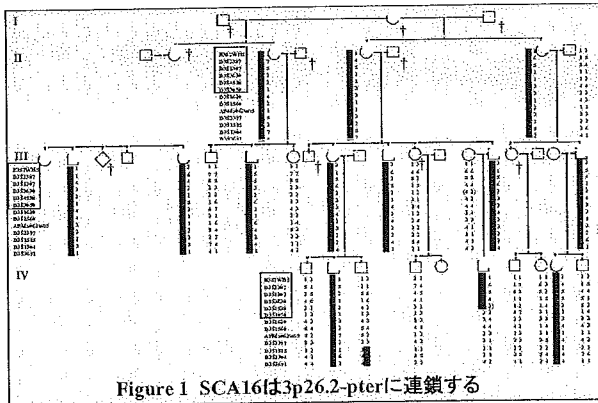


Figure 1 SCA16は3p26.2-pterに連鎖する

Table 2 LOD score

Marker	Position (Kb)	LOD score at $\theta =$										Z_{max}	θ
		0.00	0.01	0.05	0.10	0.20	0.30	0.40	0.50	0.60	0.70		
<i>B3S7WH5</i>	527	3.561	3.500	3.251	2.926	2.227	1.463	0.649	3.561	0.00			
<i>D3S2387</i>	1011	5.177	5.092	4.743	4.289	3.323	2.276	1.160	5.177	0.00			
<i>D3S2307</i>	1325	4.437	4.354	4.017	3.580	2.654	1.657	0.642	4.437	0.00			
<i>D3S2309</i>	2676	2.661	2.612	2.418	2.168	1.647	1.342	0.546	2.661	0.00			
<i>D3S4538</i>	3086	3.792	3.725	3.451	3.097	2.356	1.575	0.772	3.792	0.00			
<i>D3S2050</i>	3272	<0	0.534	1.020	1.051	0.810	0.484	0.205	1.063	0.08			
<i>D3S1620</i>	3474	<0	<0	0.329	0.572	0.657	0.532	0.301	0.663	0.18			
<i>D3S1560</i>	4024	3.217	3.162	2.939	2.647	2.024	1.351	0.645	3.217	0.00			
<i>AFMa062wh5</i>	4297	0.553	2.475	2.857	2.751	2.195	1.464	0.682	2.857	0.05			
<i>D3S2397</i>	5081	0.610	2.530	2.908	2.798	2.230	1.485	0.687	2.908	0.05			
<i>D3S1515</i>	6386	<0	0.572	1.146	1.252	1.076	0.707	0.280	1.252	0.10			
<i>D3S1304</i>	6894	<0	1.604	2.342	2.196	1.890	1.350	0.686	2.203	0.08			
<i>D3S3691</i>	8816	1.664	1.658	1.605	1.494	1.188	0.813	0.410	1.664	0.00			

Note: Markers within the disease haplotype are in *italics*

SCA16 連鎖領域内の遺伝子変異検索: 家系内の罹患者全員がもつ一塩基置換 (C→T) が 1 つの遺伝子の非翻訳領域に見つかった (Figure 3)。この変異は家系内の非罹患者や健常対照群 520 人には認められなかった。HinfI を用いた RFLP によってこの変異は検出することが可能であった (Figure 4)。また、SCA16 患者特異的な遺伝子コピー数の異常は認めなかった。

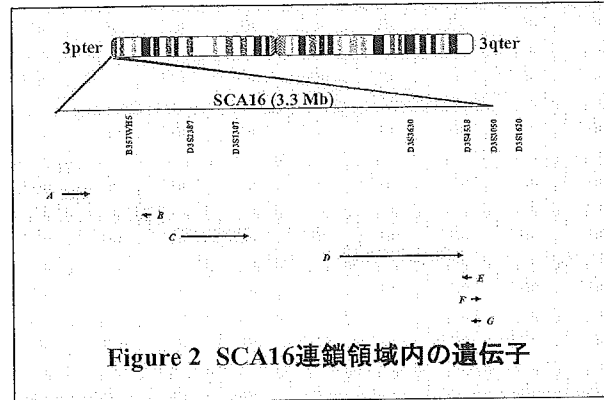


Figure 2 SCA16連鎖領域内の遺伝子

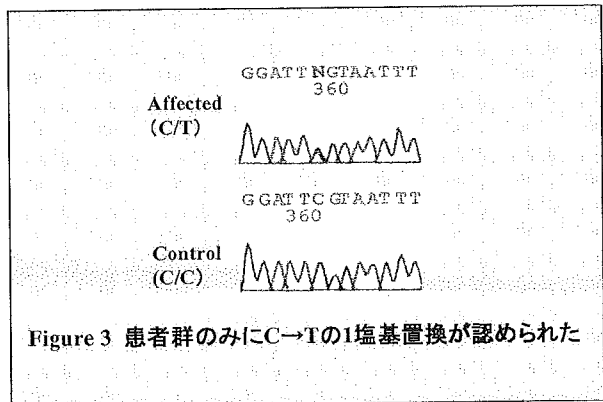


Figure 3 患者群のみにC→Tの1塩基置換が認められた

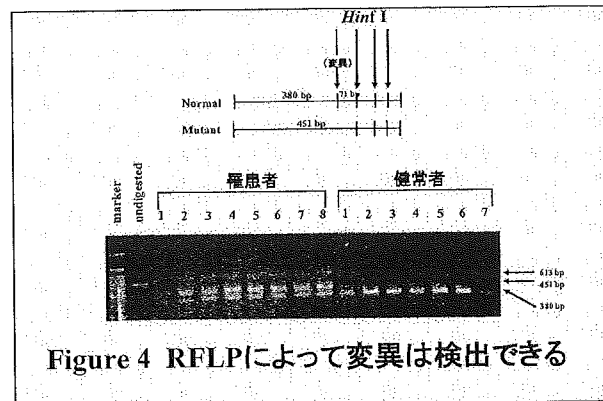


Figure 4 RFLPによって変異は検出できる

D. 考察

SCA16 は従来 8q22.1-24.1 に locus があると言われていたが、今回の結果より、実際は 3p26.2-pter の 3.3 Mb の領域に連鎖することが明らかになった。オーストラリアの白人家系である脊髄小脳失調症 15 型 (SCA15) が 3p24.2-pter に連鎖すると報告されており²⁰⁾²¹⁾、SCA16 の連鎖領域は完全に SCA15 の連鎖領域内に存在する。SCA15 も SCA16 と同様、緩徐進行性の純粋小脳失調症である。SCA15 の病因遺伝子は未だ同定されていないが、SCA16 と SCA15 が遺伝学的に同一疾患である可能性も考えられる (Table 3)。

Table 3 SCA16とSCA15の比較

	SCA16 (Miyoshiら 2001)	SCA15 (Storeyら 2001)
報告家系 発症年齢	日本人家系 20-66歳(平均36歳)	白人家系(オーストラリア) 10-50歳(平均26歳)
進行 小脳症状 錐体路徴候 錐体外路徴候 自律神経症状 知能障害	緩徐 あり なし なし なし 一部あり	緩徐 あり なし なし なし なし
画像所見	小脳萎縮。 脳幹萎縮なし。	小脳萎縮(虫部優位)。 脳幹萎縮なし。
連鎖領域	3p26.2-pter	3p24.2-pter (Knightら 2003) 遺伝子未同定



現段階では、SCA16患者に特異的に認められた非翻訳領域におけるC→Tの一塩基置換が直ちにSCA16の原因であるという証明はできておらず、Tアリルが“真の”SCA16の原因となっているアリルと強く連鎖しているにすぎないという可能性は依然として残っている。

E. 結論

- 1) SCA16は染色体3p26.2-pterにlocusがある緩徐進行性の純粋小脳失調症である
- 2) SCA16の病因遺伝子の連鎖領域は3.3MBであり同領域内には7個の遺伝子が存在。
- 3) SCA16患者に特異的な遺伝子変異を同定した。
- 4) SCA16とSCA15は遺伝学的に同一疾患である可能性がある。

文献

1. Bafni S et al. Nat Genet 7:513-520, 1994.
2. Pulst S-M et al. Nat Genet 14:269-276, 1996.
3. Sanpei K et al. Nat Genet 14:277-284, 1996.
4. Imbert G et al. Nat Genet 14:285-291, 1996.
5. Kawaguchi Y et al. Nat Genet 8:221-228, 1994.
6. Zhuchenko O et al. Nat Genet 15:62-69, 1997.
7. David G et al. Nat Genet 17:65-70, 1997.
8. Koob MD et al. Nat Genet 21:379-384, 1999.
9. Matsuura T et al. Nat Genet 26:191-194, 2000.
10. Holmes SE et al. Nat Genet 23:391-392, 1999.
11. Chen D-H et al. Am J Hum Genet 72:839-849, 2003.
12. Yabe I et al. Arch Neurol 60:1749-1751, 2003.
13. Nakamura K et al. Hum Mol Genet 10:1441-1448, 2001.
14. Koide R et al. Nat Genet 6:9-13, 1994.
15. Nagafuchi S et al. Nat Genet 6:14-18, 1994.
16. van Swieten JC et al. Am J Hum Genet 72:191-199, 2003.
17. Ishikawa K et al. Am J Hum Genet 77:280-296, 2005.

18. Cagnoli C et al. Brain 129:235-242, 2006.
19. Miyoshi Y et al. Neurology 57:96-100, 2001.
20. Storey E et al. Neurology 57:1913-1915, 2001.
21. Knight MA et al. Neurobiol Dis 13:147-157, 2003

F. 研究危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

2. 学会発表

- 1) 三浦史郎、柴田弘紀、古谷博和、松永宏美、三好安、小副川学、大八木保政、山田猛、谷脇考恭、吉良潤一、服巻保幸。脊髄小脳失調症16型の遺伝解析。人類遺伝学会 2005年9月
- 2) 三浦史郎、柴田弘紀、古谷博和、松永宏美、三好安、小副川学、大八木保政、山田猛、谷脇考恭、吉良潤一、服巻保幸。脊髄小脳失調症16型の原因遺伝子の探索。分子生物学会。2005年12月

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

16 番染色体に連鎖する常染色体優性脊髄小脳変性症の原因同定の試み

分担研究者 高嶋 博

平野隆城, 岡本裕嗣, 大窪隆一, 有里敬代,

荒田 仁, 田島圭子, 納 光弘, 有村公良

(鹿児島大学医歯学総合研究科 神経内科・老年病学)

研究趣旨

16 番染色体に連鎖する 16qADCA type III の原因として DKFZP434I216(Puratrophin) の疾患との強い関連性が報告された。本遺伝子の異常が、南九州地域の小脳失調症についても疾患の原因になっているか検討した。南九州の患者 7 家系 29 例においても同様の変異が認められた。そのうち 4 例についてホモ接合体の遺伝子異常が認められたが、臨床型は重症ではなかった。1 家系で 75 歳の未発症例もあり、本遺伝子の異常で小脳失調症が起こりうるかどうかは、さらなる検討が必要である。

A. 研究目的

2005 年 Ishikawa らにより、16 番染色体に連鎖する小脳失調症の原因として報告された Puratrophin が、南九州地域に多発する高齢発症の常染色体優性脊髄小脳変性症の遺伝的原因かどうか検討する。

B. 研究方法

臨床的に、常染色体優性遺伝の形式で小脳症状を示す家系のうち、16 番染色体に連鎖し、疾患関連ハプロタイプを示す 7 家族 39 名（うち患者 29 名）について、Puratrophin 遺伝子の異常を持つかどうか検討した。その遺伝子異常が家系内で segregate しているか確認した。

一方で、他の遺伝子異常についても検討し、遺伝子学的に原因の同定を試みた。

(倫理面への配慮) 本研究はヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針を遵守し、文書による同意の下行われている。

C. 研究結果

Puratrophin 遺伝子異常は、患者の全例で認められた。2 家系 4 例にホモ接合体の遺伝子異常がみられ、うち 3 例は同一家系で、片親は同病であったが 82 歳まで生存した父親は発症していない。また、家系内の 75 歳の女性もヘテロ接合体の異常を持つが、未発症である。4 症例の発症年齢は、それぞれ 50, 60, 53, 59 歳であり、本症の平均発症年齢の 56 歳より早いとはいえ、臨床型にも明らかな違いは見いだせなかった。

D. 考察

南九州の症例は、完全には segregate していないこと、ホモ接合体の症例が重症ではないことから、mRNA や蛋白の発現が低下する機能低下の発症機序の説明が難しく、Puratrophin の 5'UTR の異常が本症を発症しているというには、検討の余地があると考えられた。現段階で一つの遺伝子異常に絞ることは危険であり、我々はアレイ技術や FISH なども用いて、本領域の遺伝子発現、遺伝子の欠失や重複の同定や、genome の組み換え異常などについて検討している。

E. 結論

Puratrophin 遺伝子異常が真の病因かどうかは、
今後も検討の必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

Hirano R, Takashima H, Osame M, et al.
Fine mapping of 16q-linked autosomal
dominant cerebellar ataxia type III in
Japanese families. Neurogenetics. 2004,
5:215-221