

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

長野県における原因遺伝子未同定の ADCA 家系の分子遺伝学的解析

分担研究者 吉田邦広¹⁾ 信州大学医学部内科学第三講座¹⁾
研究協力者 清水雄策²⁾、岡野友美¹⁾、大畑尚子³⁾、堺温哉³⁾、
松本直通³⁾、福嶋義光⁴⁾、池田修一¹⁾

²⁾伊那中央病院神経内科、³⁾横浜市立大学環境分子医科学、⁴⁾信州大学遺伝子診療部

研究要旨

長野県に集積する原因遺伝子未同定の常染色体優性遺伝性脊髄小脳変性症の病因解明を目的とした。長野県南部出身の 3 家系の連鎖解析では有意な連鎖は確認できなかったが、16q22 領域の TAGA02 にて最大 LOD 値 2.4 を得た。同領域に同定された puratrophin-1 遺伝子-16C>T 置換の有無を検索したところ 3 家系 12 名の罹患者のうち 11 名で陽性であった。この 11 名は D16S421~D16S3085 に関して同一のハプロタイプを共有している可能性が示唆されたが、-16C>T 置換陰性の 1 名では D16S421 近傍での組換えが想定された。他の未同定家系 64 家系の解析では 48 家系にて-16C>T 置換が見られた。長野県には puratrophin-1 異常症が多数集積していることが示唆されたが、上記塩基置換に関しては、真の病因ではない可能性も含めてその意義を検討すべきと考える。

A. 研究目的

長野県における常染色体優性遺伝性脊髄小脳変性症(autosomal dominant cerebellar ataxia、ADCA)112 家系の解析によれば、SCA6 が 18 家系(16%)、DRPLA が 9 家系(8%)とこの両者で全体の約 1/4 を占める。一方、原因遺伝子未同定家系は 75 家系(67%)であり、未同定家系の割合は国内の他地域と比較してもきわだって高い。これらの未同定家系は佐久、木曾など県内の比較的限られた地域に集積する傾向が見られる。またその大半は臨床的には中年期以降に発症し、比較的

緩徐な経過を取る純粋小脳型である。

そこでこれら長野県に多数集積する原因遺伝子未同定家系の病因を解明することを本研究の目的とする。

B. 研究方法

未同定家系の主たる集積地の一つである長野県南部の伊那地域より 3 家系(32 名、うち罹患者は 12 名)を集積した。いずれも臨床的には 40-60 歳台に発症し、緩徐進行性の経過を取る純粋小脳型であった。このうち罹患者 7 名、非罹患者 15 名を含む 1 家系(家

系 41)において ABI PRISM Linkage Mapping Set (version 2.5)を用いた全ゲノム連鎖解析を行った。LOD 値の算出には LINKAGE Program Package (FASTLINK software, version 5.1)を用い、年齢別浸透率を考慮した。

次いで以前より日本人未同定 ADCA 家系の原因遺伝子座として着目されている第 16 番染色体長腕(16q22)に関して、新たな DNA マーカーを追加して連鎖解析を行った。さらに最近になってこの領域に見出された puratrophin-1 遺伝子の翻訳開始部位より 16 塩基上流の C→T(-16C>T)置換の有無について解析した。また puratrophin-1 遺伝子をはさむ DNA マーカー(D16S3086、GATA01、D16S421、TA001、GA001、TTTA001、CATG003、17msm、D16S3085)を用いて 16q22 領域のハプロタイプの検討を行った。なお本研究は信州大学医学部および横浜市立大学大学院医学研究科の倫理委員会にて審議され、承認を得た。

C. 研究結果

家系 41 の全ゲノム連鎖解析では LOD>3 の有意な連鎖を示す DNA マーカーを見出すことはできなかった。16q22 領域に追加した新たな DNA マーカーにおける 3 家系の検討では TAGA02 にて最大 LOD 値 2.4 を得た。

家系 41 の puratrophin-1 遺伝子の -16C>T 置換の解析では、罹患者 7 名のうち 6 名において当該塩基置換が見られた。-16C>T 置換の見られなかった 1 名の罹患者は現在 61 歳の女性であり、55 歳頃から歩行時のふらつき、手指の巧緻運動障害を自覚していたが、診察上はきわめて軽症例であった。16q22 領域のハプロタイプの解析では -16C>T 置換陽

性の 6 名の罹患者については D16S3086～D16S3085 の上記 DNA マーカーに関して同一のハプロタイプを共有していることが強く示唆された。-16C>T 置換陰性の 1 名に関しては puratrophin-1 遺伝子よりセントロメア側の D16S421 の近傍での組換えが示唆された。他の 2 家系に関しては、罹患者 5 名全員が -16C>T 置換陽性であり、かつ家系 41 で見られたハプロタイプを共有していることが想定された。

さらに未同定 ADCA 家系 64 家系 71 名の患者において puratrophin-1 遺伝子 -16C>T 置換を検索したところ 48 家系(75%)51 患者において -16C>T 置換陽性であった。これら -16C>T 置換陽性患者の発症年齢は 60.2 ± 9.3 歳(-16C>T 置換陰性 16 家系 18 患者では 37.9 ± 20.8 歳)であった。これらの患者においては 2 家系 3 名を除き、D16S421～D16S3085 の 7 つの DNA マーカーに関して上記 3 家系と同一のハプロタイプを共有している可能性が考えられた。-16C>T 置換陰性の 16 家系(25%)18 患者に関しては、そのうち 11 家系では若年発症、痴呆や錐体外路症状などの小脳外症状、明らかな表現促進現象などの臨床的特徴が見られた。一方残りの 5 家系では -16C>T 置換陽性家系とは臨床的には全く区別がつかなかった。

D. 考察と結論

今回の結果から長野県には puratrophin-1 遺伝子異常症が高頻度に集積していることが示唆された。現時点では ADCA112 家系のうち 51 家系(46%)にて -16C>T 置換が見られ、puratrophin-1 遺伝子異常症は県内では最頻の病型である。また puratrophin-1 遺伝子周辺のハプロタイプに関しては県内では地域

特異性はなく、ほとんどすべての患者において既報の創始者ハプロタイプと同一のハプロタイプを有する可能性が考えられた。

-16C>T 置換陽性家系にあって 1 名だけ -16C>T 置換陰性の罹患者が確認されたことは本置換の病因的意義を考える上で大変興味深い。本患者が偶発的な他の要因による phenocopy である可能性と puratrophin-1 遺伝子の -16C>T 置換が真の病因ではなく、疾患マーカーである可能性を今後検討していく必要がある。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Shimojima Y, Hashimoto T, Kaneko K, Yazaki M, Yoshida K, Goto T, Yamada R, Hongo K, Ikeda S. Thalamic stimulation for disabling tremor in a patient with spinocerebellar degeneration. *Stereotact Funct Neurosurg* 83: 131-134, 2005.

2. 学会発表

1) 吉田邦広, 清水雄策, 岡野友美, 堺温哉, 福嶋義光, 松本直通, 池田修一. 長野県南部に集積する原因遺伝子未同定の優性遺伝性脊髄小脳変性症の連鎖解析. 第 46 回日本神経学会総会. 2005.5.25-27. 鹿児島.

2) 清水雄策, 吉田邦広, 栢沼勝彦, 池田修一. 長野県伊那地方に集積する原因遺伝子未同定の遺伝性脊髄小脳変性症の臨床像について. 第 46 回日本神経学会総会. 2005.5.25-27. 鹿児島.

3) 吉田邦広, 清水雄策, 岡野友美, 堺温哉, 福嶋義光, 松本直通, 池田修一. 長野県南部に集積する優性遺伝性脊髄小脳変性症の連鎖解析. 日本人類遺伝学会第 50 回大会. 2005.9.19-22. 倉敷.

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

なし

16番染色体に連鎖する常染色体優性小脳失調症原因遺伝子解明の試み

水澤英洋 東京医科歯科大学大学院脳神経病態学 教授
石川欽也, 融 衆太, 網野猛志, 常深泰司
東京医科歯科大学大学院脳神経病態学

要旨

我々は本邦に存在する原因未同定の優性遺伝型脊髄小脳変性症のうち、第16番染色体長腕に連鎖する病型(16q22.1-linked ADCA)の原因探索を行ってきた。これまで本邦の52家系について候補領域内の遺伝子をすべて解析したところ、DKFZP434I216として既に登録のみされ、我々が新しく *puratrophin-1* (Purkinje cell atrophy associated protein-1) と命名した遺伝子の、翻訳開始点から16塩基上流のシトシンからチミンへの1塩基置換を見出した。この変化は健常者500名にはなく患者に特異的であった。本遺伝子変化を有すると *in vitro* luciferase assay では転写効率が下がることや、患者Purkinje細胞でこの蛋白が封入体を形成していることが判明した。以上の結果から、本1塩基置換は本疾患に強く関連する変化であると考えた。

A. 研究の目的

本邦の脊髄小脳変性症の約40%程度は遺伝性であると言われ、その大部分が常染色体優性遺伝型であると言われている。優性遺伝型脊髄小脳変性症には、近年原因遺伝子がつぎつぎに解明されており、その20%がMachado-Joseph病、ほぼ同数が脊髄小脳失調症6型(SCA6)と考えられている。この他、歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症(DRPLA)などが続くが、依然として原因不明の病型が全優性遺伝型脊髄小脳変性症の20~40%存在すると言われている。

我々は平成12年に本邦の原因不明の優性遺伝型脊髄小脳変性症が第16番染色体長腕の脊髄小脳失調症4型(SCA4)遺伝子座に連鎖することを証明した。その後のポジショナルクローニングによって本病型の原因探索に迫りつつある。本研究の目的はこの病型の原因遺伝子を同定し、本邦に存在する原因不明の病型の原因を新たに解明することである。

B. 研究の方法

本邦の広い範囲に分布する多数の神経内科

専門施設における専門医およびそこに通院する患者家系のご協力を得て、合計52家系を集積した。最初の8家系によって第16番染色体長腕16q22.1の約1メガベース領域について詳細な遺伝子型(genotype)の解析を行い、全てで共通するハプロタイプがあることが判明したため、その領域を重点的に他の家系でも解析を行った。

候補領域に存在する遺伝子について、Ensemblなどの公開データベースを用いて登録された遺伝子をもれなく検索し、逐次エクソンとその両端のイントロン接合部分を含むように、プライマーを設計し患者での塩基配列をPCRによって増幅後直接塩基配列を解読し、データベースと比較した。

また、登録された遺伝子については脳での遺伝子発現状況をRT-PCR法を用いて患者脳でも検証した。

さらに候補領域について、BAC(Bacterial artificial chromosome)クローンから染色体領域を含むcosmid cloneを単離し、これをプローブに患者および健常者DNAをサザンハイブリダイゼーション法によって解析し、挿入

や欠失などの変異がないかを検索した。

(倫理面への配慮)

本研究は、文部科学省・厚生労働省・経済産業省より平成13年3月に告示されたヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針(平成16年12月28日全部改訂、平成17年6月29日一部改訂)に則って行っている。また本学の倫理審査によって許可を得て行っており、倫理面にも充分配慮している。

C. 研究結果

- 1) 家系のハプロタイプ解析から、最小候補領域はマーカーGA家系のハプロタイプ解析から、最小候補領域はGATA01 から 17msm までと考えられた。この領域について、データベースに存在する全ての遺伝子と EST を解析したところ、*Puratrophin-1* 遺伝子の5'UTRのC→Tの遺伝子異常が見られた。この他には患者集団に特有の変化はなかった。
- 2) *Puratrophin-1* 遺伝子は、ヒト脳内で確かに mRNA として発現しており、遺伝子変化を有する mRNA も単離された。この C→T の変化は 5'UTR に存在し、アミノ酸置換には至らないと想定された。実際にこの遺伝子産物に対して作製したポリクローナル抗体で解析したところ、この遺伝子産物は蛋白として存在していることが裏付けられた。この蛋白は spectrin repeat と Rho GEF ドメインを有し、ゴルジ装置とアクチンとの結合に関与する細胞内骨格蛋白であると考えられた。
- 3) この C→T の遺伝子異常は、RT-PCR で解析した限り alternative transcription に影響する可能性は否定的であった。一方、luciferase レポーターシステムを用いて解析したところ、この遺伝子異常が同蛋白の発現の低下をもたらしている可能性が示唆された。患者脳内での TaqMan 法での解析でも、患者脳内での *puratrophin-1* mRNA 量が低下

している傾向が見られた。

- 4) *Puratrophin-1* 蛋白は、小脳 Purkinje 細胞で発現しており、その他の神経細胞でも発現を認めた。中枢神経以外では膵臓や精巣など多数の組織で発現していた。興味深いことに、 β アクチンなど多数の難聴原因分子が発現する内耳有毛細胞にも *puratrophin-1* 蛋白が発現していた。一方、患者小脳 Purkinje 細胞ではこの蛋白が細胞質内で凝集している像が見られた。
- 5) 我々の誌上報告(Am J Hum Genet 77: 280-296, 2005)の後、本邦の多数の施設でも独自に本遺伝子異常の検索がなされ、原因未同定の優性遺伝性 SCD 患者の中で高率にこの異常を認めたという報告を受けている。

D. 考察

本疾患の原因遺伝子同定が困難である理由に、高齢発症であるために informative な家系が集積しづらいこと、本疾患が強い創始者効果を有するために、患者群で見つかる遺伝子異常がすぐに変異を意味するとは限らないこと、が挙げられる。しかし、今回の研究結果から少なくとも *puratrophin-1* 遺伝子の異常が 16 番染色体長腕に連鎖する本邦の患者には強く関連するものと考えられる。この遺伝子異常だけで小脳失調が生じるか否かについては、多数の患者集団での解析が重要で、さらに本遺伝子異常を有するマウスの作製などによって明らかにしていく必要がある。

E. 結論

我々は本邦に存在する原因未同定の優性遺伝性脊髄小脳変性症では最も頻度が高いと考えられる、第 16 番染色体長腕に連鎖する病型(16q22.1-linked ADCA)について詳細かつ広範な遺伝子探索の結果、*puratrophin-1* 遺伝子内の 1 塩基置換が強く関連することを見出した。

F 健康危険情報
特になし

G 研究発表

1 論文発表

- 1) Ishikawa K., Toru S., Tsunemi T., et al. An autosomal dominant cerebellar ataxia linked to chromosome 16q22.1 is associated with a single-nucleotide substitution in the 5'untranslated region of the gene encoding a protein with spectrin repeat and Rho guanine-nucleotide exchange-factor domains. Am J Hum Genet 77: 280-296, 2005.
- 2) Owada K., Ishikawa K., Toru S., et al. A clinical, genetic, and neuropathological study in a family with 16q-linked ADCA type III. Neurology 65: 629-632, 2005.

2 学会発表

- 1) 石川欽也:非ポリグルタミン型優性遺伝性脊髄小脳変性症 第46回日本神経病理学会学術研究会 宇都宮、2005年5月12日から14日
- 2) 石川欽也ら:16番染色体長腕連鎖型優性遺伝性小脳皮質萎縮症(16q-ADCCA)の臨床・病理・遺伝的特徴 第46回日本神経学会総会、鹿児島、2005年5月25日から27日
- 3) 石川欽也ら:本邦に高頻度に存在し、創始者効果を認める第16番染色体長腕連鎖型常染色体優性遺伝性脊髄小脳変性症(16q-ADCA)の原因遺伝子探索 日本人類遺伝学会第50回大会、倉敷、2005年9月19日から22日
- 4) Ishikawa K., et al. A single nucleotide substitution in the 5'-UTR in the gene encoding spectrin repeat and Rho guanine nucleotide exchange factor domains is strongly associated with

autosomal dominant cerebellar ataxia linked to chromosome 16q22.1. American Society of Human Genetics, 55th Annual Meeting, Salt Lake 市、

2005年10月25日から29日

- 5) Ishikawa K. Clinical and molecular genetics of autosomal dominant cerebellar ataxia linked to chromosome 16q22.1. Ataxia 2005, Gold Coast, Australia, 2005年11月3日から5日

H 知的財産権の出願状況
なし

病理組織学的にポリグルタミン病であると考えられた 2家系、2剖検例

豊島靖子¹⁾、山田光則¹⁾、岩永圭介²⁾、辻畑光宏²⁾、長谷川有香³⁾、
小野寺理³⁾、西澤正豊³⁾、高橋均¹⁾

1) 新潟大学脳研究所 病理学分野 2) 長崎北病院神経内科
3) 新潟大学脳研究所神経内科学分野

要旨 運動失調、不随意運動、認知症を呈し、臨床的に確定診断が困難であった剖検例において、神経細胞の核内にポリグルタミンの蓄積を呈する2家系2剖検例を見出した。2例とも既知のポリグルタミン病の遺伝子異常は否定され、遺伝子が未同定の新規ポリグルタミン病であることが示唆された。今回提示した2症例のように組織学的にポリグルタミン病であることが確認されれば、1C2を用いたwestern blottingで原因蛋白の同定を試み、そこからさらに進んで原因遺伝子を同定できるものと考えられる。今後、小脳失調、認知症、不随意運動などをともなった症例の剖検脳の検索には1C2免疫染色も重要な検索項目となる。

A. はじめに

いまだ原因のわからない遺伝性の神経疾患は多く、患者家族の苦悩は多大である。その原因を探る方法は、これまで大規模な家系調査をもってなされており、患者家族や研究者の負担は甚大であった。我々は平成15年度の本会議において、病理組織学的所見からポリグルタミン病であることを見だし遺伝子検索を経て診断を確定したSCA17のhomozygote例を報告した。¹⁾このように臨床的に診断未確定なSCD剖検例から、ポリグルタミン鎖に対する特異抗体である1C2を用いた免疫染色を用いることで病理組織学的にポリグルタミン病を効率よく抽出することが可能である。組織学的にポリグルタミン病であることが確認されれば、1C2を用いたwestern blottingで原因蛋白の同定を試み、そこからさらに進んで原

因遺伝子を同定できるものと考えられる。

我々は、運動失調、不随意運動、認知症を呈し、臨床的に確定診断が困難であった剖検例において、神経細胞の核内にポリグルタミンの蓄積を呈する2家系2剖検例を見出した。2例とも既知のポリグルタミン病の遺伝子異常はすべて否定され、遺伝子が未同定の新規ポリグルタミン病であることが示唆された。本班会議ではこれら症例の臨床病理所見を提示する。

B. 症例

症例1。66歳、男性。両親がいとこ婚で、同胞に類症を認める。53歳頃チック様の首振り運動出現。徐々に四肢の不随意運動がみられるようになり、服や時計などの忘れ物が多くなった。62歳、長崎北病院神経内科入院。顔面、舌のdyskinesia、四肢の舞踏

病様不随意運動、記銘力の低下がみられた。

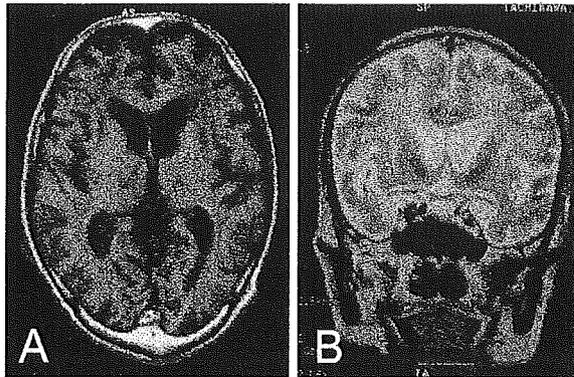


図 1. 症例 1 頭部 MRI. A: T1 強調画像水平断。B: T2 強調画像冠状断

Wide-based gait がみられたが、眼振なし。指示に従えず、失調の有無は判断できなかった。錐体路症状、感覚障害なし。頭部 MRI では尾状核の萎縮は軽度であり、大脳半球白質の広範な T2 高信号と、(図 1) 軽度の小脳萎縮を認めた。検査所見では、血中 acanthocyte なし、ライソゾーム酵素正常、極長鎖脂肪酸正常。症状は進行し、64 歳時には歩行不能となり、会話はできなくなったが、名前や数字の筆記は可能であった。66 歳、死亡。

症例 2。一卵性双生児の姉(存命中)に同様の症状あり。60 歳頃、歩行が不安定になり、某院にて脊髄小脳変性症の診断をうけた。その後次第に歩行が悪化し、転倒するようになった。66 歳、長崎北病院入院に精査のため入院。知能正常。眼球運動 saccadic、slurred speech あり、四肢軽度失調あり。深部腱反射亢進、病的反射なし。rigidity なし。軽度 initial hesitation あり、歩行そのものは失調性歩行。上肢に舞踏病様不随意運動あ

り。MRI：小脳の萎縮著明。大脳で、深部白質に対称性の T2 高信号。入院後、リハビリでやや歩行安定し退院。歩行は次第に不安定になり転倒も多くなったが、不随意運動は目立たなくなっていた。また、物忘れがみられるようになった。71 歳、体動困難となり、認知症が進行したため入院。74 歳、嚥下障害が出現し、鼻腔栄養となる。75 歳、膵臓癌のため死亡。

C. 病理組織学的所見

症例 1、脳重 1,110g。固定後の断面では、前頭葉の軽度の萎縮がみられ、大脳白質と小脳が茶褐色を呈し、尾状核の軽度の萎縮が認められた。症例 2、脳重 890g。肉眼的には大脳の軽度の萎縮と側脳室の拡大を認め、小脳の萎縮が明らかであった。組織学的検索では、2 症例とも小脳 Purkinje 細胞の高度の脱落、顆粒細胞の中等度脱落がみられ、(図 2 A, B) 尾状核と被殻では中等度の小型神経細胞の脱落が認められた。(図 2 C, D)。下オリーブ核でも中等度の変性が認められた。大脳では皮質 II, IV 層の小型神経細胞の脱落、グリオシスが認められた。(図 2 F, G)。また、白質では広範なミエリン変性が認められた(図 1E)が同部位のグリオシスは軽く、ミエリンの変性と相まって基地の粗鬆化が認められた。

1C2 免疫染色所見。(図 3) 症例 1 においては線条体、白質の oligodendrocyte、小脳顆粒神経細胞の核内にポルグルタミンの蓄積を認めた。症例 2 では大脳皮質、線条体、小脳皮質、下オリーブ核の神経細胞の核内

にポリグルタミンの蓄積を認め、少数の核内封入体も存在した。2 症例の凍結脳組織から抽出した DNA を用い検索した結果、既知のポリグルタミン病はすべて否定された。

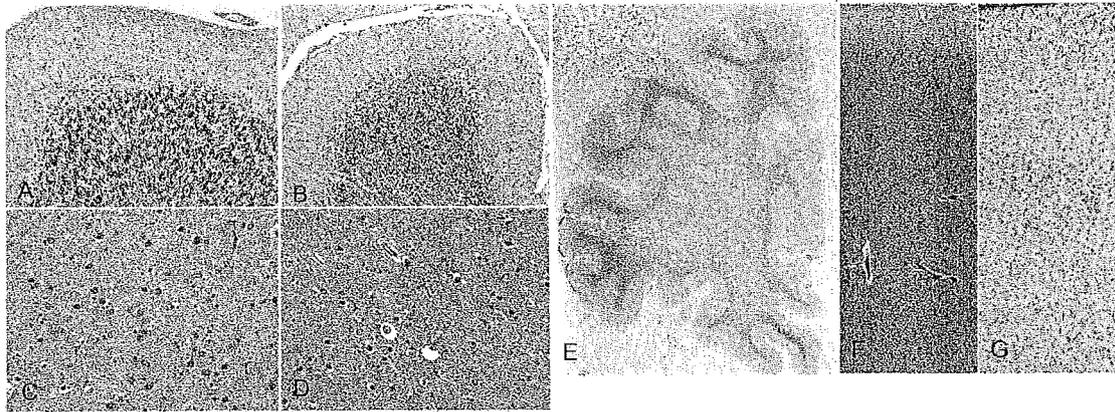


図 2. 症例 1 (A)、症例 2 (B) の小脳組織所見。Purkinje 細胞の高度の脱落と Bergmann glia の増生を認める。HE。C; 症例 1 の尾状核。中等度の神経細胞脱落とグリオーシスを認める。HE。D; 症例 2 の被殻。中等度神経細胞脱落と大神経細胞の萎縮が認められる。HE。E; 症例 2 の前頭葉。白質は全体的に染色性を失い、拡大 (左枠内) すると oligodendrocyte の数が少ないことがわかる。K-B。症例 1 の大脳皮質 HE (F) と GFAP (G) 染色。皮質第 IV 層の小型神経が脱落し、同部位に反応性アストロサイトの出現をみる。

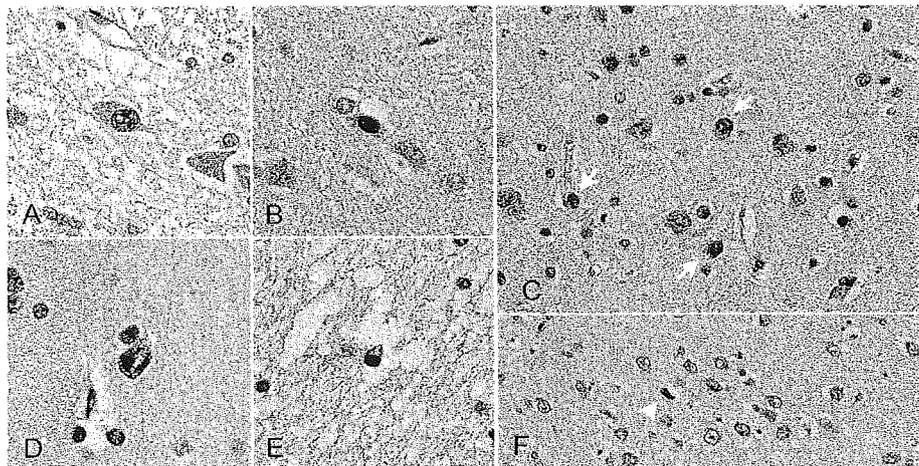


図 3. 1C2 免疫染色では多数の陽性核が認められた。A 症例 1 橋核。B 症例 1 大脳皮質。C 症例 2 大脳皮質深部 (白矢印)。D 症例 2 大脳皮質神経細胞に認められた核内封入体。E 症例 1 大脳白質 oligodendrocyte。F 症例 2 海馬 CA1 神経細胞 (白矢尻)。

D. 考察

提示した2症例は、臨床的に失調、不随意運動、認知症を呈し、神経細胞の脱落の範囲には類似性が認められた。しかし、1C2免疫染色では、症例1でごく少数陽性核が存在するのみであったのに対して、症例2では広範囲に比較的多数の陽性核を認めた。この所見は2症例が一見異なる疾患である可能性を示唆するが、DRPLAではその原因遺伝子のCAGリピート数によって核内封入体の出現頻度や組織の障害程度が大きく異なることが知られており、提示した2症例が同一疾患でリピート数が異なる可能性も否定できない。現在2症例の凍結組織を用いて原因遺伝子の同定を試みている。

E. 文献

1) Toyoshima Y, Yamada M, Onodera O, Shimohata M, Inenaga C, Fujita N, Morita M, Tsuji S, Takahashi H (2004) SCA17 homozygote showing Huntington's disease-like phenotype. *Ann Neurol* 55: 281-286

厚生労働科学研究費補助金（難治定疾患克服研究事業）
（分担）研究報告書

多系統萎縮症における頸動脈小体

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

研究要旨

頸動脈小体は主に動脈血酸素濃度をモニターする末梢の化学受容器であり、その切除により睡眠時無呼吸の出現や呼吸困難感の減少、また乳児突然死症候群との関連などが指摘されている。MSA では低酸素に対する換気応答能の低下が報告されていることから我々は、MSA では頸動脈小体が障害されるという仮説をたて、剖検検体（MSA3 例、PD1 例、ALS1 例）を用いた形態計測学的検討（Light cell の占める割合と血管の占める割合の定量的評価）を行った。進行した MSA 例では light cell が減少していたが、PD 例でも同程度の減少を示した。しかし、血管床については MSA でより増大していた。一般に light cell の減少は COPD 患者で見られるが、上記の結果は単に低酸素血症の持続期間だけでは説明できず、MSA の頸動脈小体には「低酸素に対する二次性非特異的变化」と「原疾患に基づく特異的变化」の両者が関与していると思われた。

A 研究目的

頸動脈小体は（CB）、動脈血中の酸素・二酸化炭素・pH を感知する末梢化学受容器の一つであり、その求心性インパルスは舌咽神経を介して脳幹の孤束核にいたり、さらに呼吸中枢へ伝えられる。CB の切除により呼吸困難感の減少、息こらえ時間の増加、閉塞性睡眠時無呼吸の出現などが報告されており、また乳児突然死症候群における CB の未熟性についての報告もある。一方、多系統萎縮症（MSA）では突然死や睡眠時無呼吸の合併はよく知られており、また日常臨床の観察から、低酸素血症に陥っていてもあまり呼吸困難感を訴えないという印象がある。2002 年には、こうした観察を裏付けるように、MSA では低酸素に対する換気応答が

低下しているという結果が報告された。これらのことから我々は、「頸動脈小体は、MSA における vulnerable lesion の一つであり、その障害は突然死や呼吸困難感の乏しさに関連する」という仮説を立て、その検証を行うことが本研究の目的である。

B. 研究方法

対象は剖検 MSA 3 例および疾患対照 2 例（表 1）である。ホルマリン固定後の頸動脈から、実体顕微鏡下に頸動脈小体を切除した。厚さ 5 μ のパラフィン切片を作成（レベルを変えて、合計 5-20 切片）、細胞成分および血管を描出するためアザン染色および第 VIII 因子抗体による免疫染色を行い、写真撮影した。まず、ア

表 1 対象

症例	年齢/性	罹病期間	呼吸不全の期間	死因
MSA1	61/F	4年	2年	
MSA2	65/F	9年	1.5年	
MSA3	75/M	18年	4年	
ALS	84/F	1.5年	1年	呼吸筋麻痺
PD	76/M	10年	2ヶ月	肺炎

ザン染色にて赤く染色される細胞成分のなかで light cell と思われる部分を、フォトレタッチソフトを用いて自動選択した。次に、血管など余分な部分を手動で削除した後 (図 1)、画像を二値化し、NIH イメージを用いて面積を計測した。血管については、まず黒褐色に染色された部分を自動選択し、その後血管内空を黒で塗りつぶし、不要な部分は手動で削除した。その後、画像を二値化し、血管の総面積を計測した (図 2)。

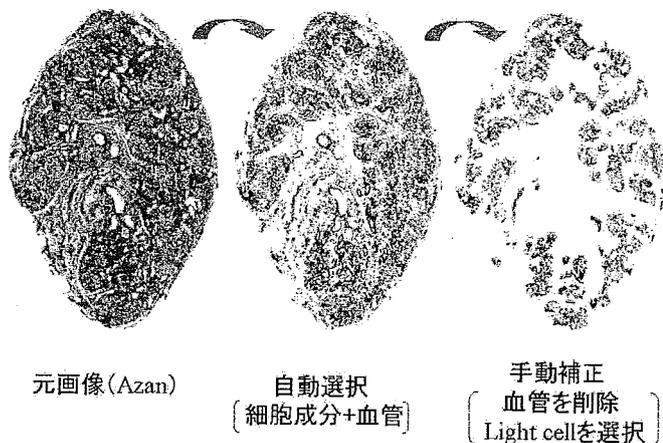


図 1 細胞成分の抽出

第Ⅳ因子抗体による血管の描出

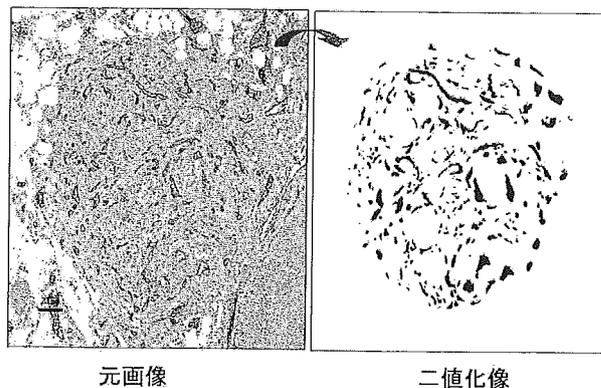


図 2 血管の抽出

以上の操作により、各症例ごとに CB 全体に対する light cell の占める割合の平均値 (%LC) と血管の占める割合の平均値 (%BV) を算出した。症例間の有意差判定には、Mann-Whitney の U 検定を用いた。

(倫理面への配慮)

予め病理解剖の許可を得ているため、倫理面での問題は生じない。

C 研究結果

図 3 に示したように、3 例の MSA のなかでは罹病期間の長い例で有意に %LC は低下したが、同程度の低値はパーキンソン病 (PD) 例でも認めた。%BV については MSA 例において、PD より有意に高値を示した (図 4)。

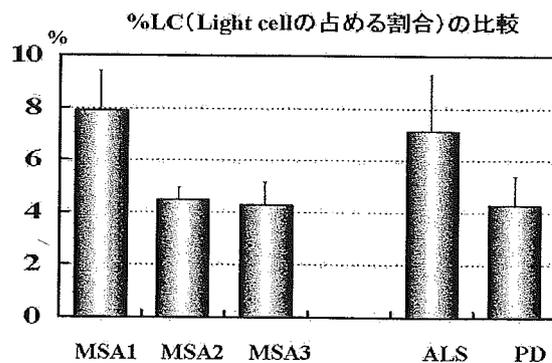


図 3 %LC の比較

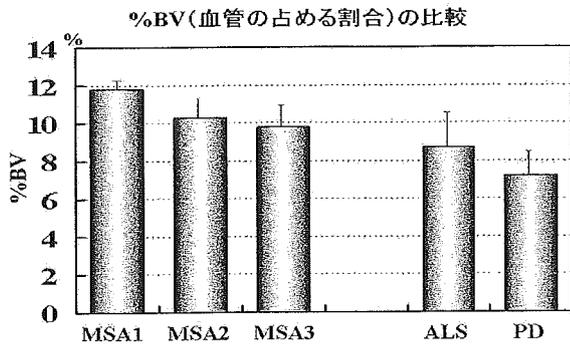


図4 %BVの比較

D 考察

頸動脈小体は、頸動脈分岐部に存在する3x6mm程度の末梢化学受容器の一つであり、主として動脈血の酸素濃度の低下（ほかにはpHの低下あるいは高濃度の二酸化炭素）を感知する。その求心性インパルスは舌咽神経を介して延髄の孤束核に伝達され、さらに呼吸中枢を介して呼吸の刺激・増大をもたらす。また、この刺激は大脳皮質の感覚中枢まで及び呼吸困難感の発生にも関与するが、呼吸困難感そのものがどのようなメカニズムで出現するのかについてはいくつかの説はあるものの、まだ明らかにはなっていない。MSAでは声帯外転麻痺の進行に伴って、日中の覚醒時でも呼吸不全状態に陥るが、それにもかかわらずほとんど呼吸困難感を訴えない症例に遭遇することがある。もちろん、筋ジストロフィーなどのように緩徐に呼吸筋麻痺が進行する場合には、高度の低酸素血症をきたしていても呼吸困難感が乏しいことがあるが、上気道閉塞をきたしたMSAにおいては、少なくとも呼吸不全状態に至る期間は筋ジストロフィーほどゆっくりはしていない。Tsudaらは、MSAにおいては低酸素に対する換気応答能が低下していることを報告し、突然死との関連を指摘している。以上の所見か

ら、MSAにおける末梢レベルでの呼吸回路の障害として、化学受容器である頸動脈小体の関与が想像される。今回の頸動脈小体のmorphometric studyからは、細胞成分のひとつであるlight cellの占める割合(%LC)が、罹病期間の長いMSAでは減少していたが、PD病でも同程度に落ちていた。頸動脈小体は、低酸素血症に対するadaptationとして何らかの形態学的変化を生ずるが、低酸素血症を引き起こすの原因（たとえば、高地の住人や慢性閉塞性肺疾患患者など）によりさまざまな異なった細胞形態学的な反応を呈する(表2)。

表2 頸動脈小体のhypoxialに対するadaptation

状態	Type I cell		Type II cell	血管
	Light cell	Dark cell	Progenitor cell Sustentacular cell	
加齢		↓	↑	
高地住人	↑	↑		
COPD	↓	⇒	⇒	↑
ARDS		↑	⇒	↑
SIDS			↑	
MSA	↓			↑

今回、長期経過のMSA患者においてlight cellの減少および血管床の増大が認められたが、同様な変化は慢性閉塞性肺疾患患者において認められている(表2)。中枢性呼吸障害を伴ったMSAと慢性閉塞性肺疾患患者とは、ともに長期間にわたり呼吸不全状態にあったという共通点はあるが、その持続期間はMSA例では1.5年間(MSA2)、4年間(MSA3)であるのに対し、同程度に%LCが低下したPD例においてはわずかに2ヶ月間程度であった。したがって、呼吸不全の持続期間の長短で%LCの低下を説明することは難しいと思われる。ただし、呼吸不全の期間がわずか

2ヶ月間ほど続いただけで、Light cellが高度に減少しうるなら、その限りではない。しかし、その場合であっても動物実験によれば低酸素の期間が長くなると、再びLight cellが増加、すなわちもとの組成に近づいてくるといふ報告がある。一方、血管床については上述したMSA例とPD例MSA例において、有意にPD例より増大していた。これらを考えると、%LCの低値は単に低酸素状態の持続期間のみで説明するのは困難と思われる。今回は検討しなかったが、Dark cellについては呼吸不全の持続期間の短いARDSでは増加し、より長期に及ぶCOPDでは不変とされ、またType II cellについては加齢やCOPDで増加するという。MSAやPDにおいては、Type II cellがどのような反応を示すのか興味のあるところであり、今後検討していく予定である。MSAにおける頸動脈小体の形態学的変化は、「低酸素に対する二次性代償性変化（いわゆる adaptation）」に「原疾患に直接関連した特異的变化」が加わっていることが考えられる。

E 結論

MSA では、進行すると頸動脈小体におけるLight cell が減少するが、パーキンソン病においても同程度に減少していた。この変化は、低酸素血症の持続期間だけでは説明できず、「低酸素に対する二次性代償性変化」に「原疾患に基づく特異的变化」が加わったものと考えた。

F. 研究発表

1.論文発表

Isozaki E. Abductor paresis in Shy-Drager disease. In Movement Disorder Emergencies:

Diagnosis and Treatment Ed by Frucht SJ and Fahn S, Humana Press Inc., 2005.

Isozaki E, Tobisawa S, Naito R, Mizutani T, Hayashi H. A variant form of nasogastric tube syndrome. Intern Med. 2005 Dec;44 (12): 1286-90.

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

多系統萎縮症（MSA）における自律神経症状の retrospective 解析

分担研究者 服部 孝道 千葉大学大学院医学研究院神経病態学 教授
共同研究者 金井 数明、榊原 隆次、朝比奈 正人、新井 公人、平野 成樹、赤荻 悠一

研究要旨：近年多系統萎縮症（MSA）に関して Consensus criteria（Gilman 分類）が頻用されるが、自律神経障害に関する項目は不十分な可能性がある。このため MSA と臨床診断されて当院に入院した過去 10 年間の MSA 症例 126 例に対し、Giilam 分類による基準の他、頻尿や便秘などの項目を加えたうえで頻度や出現時期などを検討した。最初に現れる自律神経症状は排尿障害が最も多く、心血管系症状や発汗障害などが多い純粋自律神経失調症などと対照的であった。自律神経症状で初発し、そのまま自律神経症状のみで長期間経過する症例も相応数あり、早期診断という観点から問題と考えられた。出現頻度の高さから、100ml 以上の残尿や著明な頻尿などは MSA 診断の際の自律神経障害基準として考慮される必要が考えられた。

A. 研究目的

多系統萎縮症（MSA）に関して近年 Gilman らによって発表された consensus criteria（以下 Gilman 分類）が頻用される。多系統萎縮症には従来のオリブ橋小脳萎縮症（OPCA）、線状体黒質変性症（SND）、Shy-Drager 症候群（SDS）の 3 疾患が含まれると考えられるが、Gilman 分類での probable MSA には自律神経症状が必須とされ、運動障害の種類から MSA-C と MSA-P の 2 群に分類しており、従来の SDS が欠如している。また、probable MSA と診断する際の自律神経症状としては、起立性低血圧と尿失禁にしか着目していないが、MSA では広範な自律神経障害を伴うことが知られている点から問題ではないかと思われる。

一方 Gilman 分類の発表後に、純粋自律神経失調症（PAF）において神経節に Lewy 小体が見出されたといった報告や、びまん性 Lewy 小体病での広範な自律神経障害の報告がなされるなど、MSA の鑑別疾患の疾患概念も変化している。

MSA に関しては 1) 発症あるいは病型決定に関与する遺伝因子を同定する、2) MSA の疾患自然歴を明らかにする、ということを目指し、「多系統萎縮症（MSA）についての多施設共同大規模遺伝子解析研究」が当厚生労働省難病性疾患克服研究事業「運動失調に関する調査研究班」による研究事業として平成 17 年度より開始されている。そこでの患者エントリーの基準にも一部 Gilman 分類の基準が使用されている。自律神経症状として考慮されるポイントが少ないという Gilman 分類の特性は、その多施設共同研究における患者エントリーにある種のバイアスがかかる可能性を含んでいる。また、疾患の自然歴を明らかにする、という観点からは、自律神経症状としてどのような点に着目をし前向き研究を行うか検討する必要があると考えられる。

そこで、MSA における自律神経障害について当院の入院症例を対象に retrospective な検討を行った。

B. 研究方法

B-1. 対象

千葉大学神経内科に1995年1月から2005年9月まで入院し、OPCA・SND・SDSと臨床診断された患者126名(男性72名 女性54名:平均発症年齢58.6歳)。当科の臨床診断ではOPCA69名、SND27名、SDS30名であった。

B-2. 方法

各患者に対して自律神経症状・小脳性運動失調症状・錐体外路症状の有無を、

- 1) Gilman分類(自律神経症状は起立性低血圧と排尿障害)を用いて調べ、
- 2) 自律神経症状に関してはこの他に、A)1日8回以上の頻尿、B)一晩3回以上の夜間尿、
- C)3日に1回以下の便通、D)著明な残尿(100ml以上)、E)性機能障害、F)発汗障害、という基準を用いてその有無を調べた。

また自律神経症状・小脳性運動失調症状・錐体外路症状の出現時期についても検討した。この他、1) MRIでの小脳・橋萎縮の有無、2) 十字サインの有無、3) 被殻外側のslit所見の有無を調べた。

B-3. 倫理面への配慮

入院症例を対象とした後ろ向き研究であり、個人を特定できる情報は解析の対象となっていない。このため倫理面の問題点はないものと考えられる。

C. 研究結果

C-1. Gilman分類による臨床診断

当科症例126例に対しGilman分類に基づいて臨床診断を行ったところ、probable MSAと診断された症例が79例、possible MSAと診断された症例が36例、診断基準を満たさなかったものが11例であった(表1)。

<表1>

	n	MSA-C	MSA-P	分類不能
Probable	79	57	22	1
Possible	36	20	16	
None	11			

<表2> 最初にみられた自律神経症状

	Possible以上群	自律神経症状初発群
排尿障害	71 (61.7%)	18 (58.1%)
蓄尿障害	54 (47.0%)	14 (45.2%)
排出障害	29 (27.8%)	7 (22.6%)
双方	12 (10.4%)	3 (9.7%)
心血管系症状	23 (20.0%)	3 (9.7%)
起立症状	8 (7.0%)	2 (6.5%)
検査上OH	15 (12.2%)	0 (0%)
便秘	32 (27.8%)	8 (29.0%)
陰萎	9 (13.2%)	8 (25.8%)
発汗低下	1 (0.9%)	1 (3.2%)

MSA-CとMSA-Pの比率は約2:1であった。

C-2. 臨床症状の出現頻度と初発症状

臨床症状の出現頻度は、
自律神経症状:

Featureを満たすもの 89.6%

Criterionを満たすもの 70.4%

小脳性運動失調症状:

Featureを満たすもの 91.3%

Criterionを満たすもの 81.4%

錐体外路症状:

Featureを満たすもの 86.1%

Criterionを満たすもの 63.5%

であった。

初発症状は、Possible群以上で

自律神経症状で発症:27.0%

小脳性運動失調症状で発症:47.0%

錐体外路症状で発症:20.0%

その他:4.3%

であった。

自律神経症状が初発症状となるMSA症例は27.8%という報告が本邦の他のグループからあり、それとほぼ一致した。

C-3. 最初にみられた自律神経症状

最初にみられた自律神経症状を表2に示した。

最も頻度が高かったのは排尿障害であり、Possible以上群で61.7%を占めた。うち、頻尿などの蓄尿障害を呈したものは全体の47%を占めたが、尿の出にくさなどの排出障

害を呈したのも全体の 27.8%とかなりの高率を占めた。

その他、便秘も Possible 以上群で 27.8%とかなり高頻度であった。

一方、起立症状や検査上の OH などの心血管系症状が初発症状であったものは Possible 群以上では全体の 20%を占めたが、そのうち約 12%は診察時の検査上で OH が指摘された、というものであり、自覚症状としての起立症状が初発症状となる頻度は高くなかった。この傾向は自律神経症状が初発症状であった群でも変わりなかった。

C-4. 自律神経症状のみで経過した MSA

初発症状が自律神経症状であり、その後しばらくの間自律神経症状のみで経過した MSA 症例の頻度を調べた。

その結果、初発後 3 年経過した時点で自律神経症状のみしか認めなかった症例が全体の 9.5%、5 年経過した時点で自律神経症状のみの症例が 3.2%を占めた。

C-5. Gilman 分類の自律神経症状に関する妥当性

Gilman 分類の possible 基準を満たさなかった症例は 11 例(全体の 8.7%)であったが、その内訳は、

小脳性運動失調症状の Criterion+自律神経症状の Feature1 つ 4 例

小脳性運動失調症状と錐体外路症状の、それぞれ Feature のみ 1 例

小脳性運動失調症状の Criterion のみ 4 例

錐体外路症状の Criterion のみ 1 例

自律神経症状の Criterion のみ 1 例

であった。

仮に、A) 1 日 8 回以上の頻尿、B) 一晩 3 回以上の夜間尿、C) 3 日に 1 回以下の便通、を仮に自律神経症状の Feature と仮定すると、自律神経症状を欠いていた上記 6 例中 3 例に自律神経症状を満たすこととなり、また自律神経症状の Feature が 2 つ以上となることにより、上記 11 例中 4 例が Possible の基準を満たした。

また、“間欠自己導尿が必要なレベルの残尿 (100ml 以上)” を自律神経症状の Criterion であると仮定すると、Possible 36 例中で 9 例で区分が Possible から Probable に昇格し、また Possible の基準をも満たさなかった 11 例中で 2 例が Probable の基準を満たすことになった。

これら Gilman 分類上での区分が昇格した 11 例につき MRI 画像上の変化を検討したところ、その 11 例全てで MSA に矛盾しない画像上の変化を認めた。

D. 考察

D-1. Gilman 分類による臨床診断についておよび臨床症状の出現頻度と初発症状について
当研究では MSA-C と MSA-P の頻度は約 2:1 であり、欧米での報告とほぼ逆の比率であり、本邦からの既報告とほぼ一致した。

また、自律神経症状が初発症状である MSA 症例の全体に占める割合も 27.0%と本邦からの既報告とほぼ一致した。

このことから、日本人という Population では恐らく何らかの遺伝的素因により MSA-C が多いのであろうというこれまでの推論をさらに裏打ちする結果であった。

D-2. 最初にみられた自律神経症状

最初に現れる自律神経症状としては排尿障害の頻度が最も高かった。その中でも頻尿などの蓄尿障害の頻度が高かったが、排出障害症状の頻度もかなり高かった。一方、心血管系症状は全体としては 20%と相応の頻度を占めたが、そのうちのかなりが診察時の検査ではじめて起立性低血圧を指摘されたものであり、自覚症状として心血管症状が出現する頻度は低かった。また発汗障害の頻度も低く、心血管系症状や発汗障害の頻度が高いとされる PAF などと対照的であった。

D-3. 自律神経症状のみで経過した MSA

初発後 3 年経過した時点で自律神経症状のみしか認めなかった症例が全体の 9.5%、5 年経過した時点で自律神経症状のみの症例が 3.2%を占めるとの結果は、Gilman 分類から

だけでは MSA の診断が遅れる可能性が高いという観点からは問題と考えられた。今後予想される MSA の治療法の開発により、MSA の早期診断・早期介入が一層必要とされる可能性がある。そのために、このような自律神経症状のみが先行するような症例に対し、自律神経機能検査・排尿機能検査・MRI を含む画像診断を組み合わせた“Laboratory-supported” diagnosis の必要性が考えられた。

D-4. Gilman 分類について

Gilman 分類では、Feature として失禁・残尿ないし起立時収縮期/拡張期血圧の 20/10mmHg 以上の低下が、Criterion として持続的な尿失禁か起立時収縮期/拡張期血圧の 30/15mmHg 以上の低下が示されている。

当研究からは、MSA に関する自律神経障害については、この Gilman 分類の基準では不十分である可能性が示された。

症状の頻度の高さなどから、著明な頻尿は MSA の臨床診断の際、自律神経障害の“Feature”として、間欠自己導尿を要するほどの著明な残尿は自律神経障害の“Criterion”として考慮されるべきかもしれない。

E. 結語

MSA の初発症状としては排尿障害が多く認められ、蓄尿障害の他、排出障害が初発となる症例もかなりあった。臨床経過中、長期にわたり自律神経症状のみが先行する症例も相当数あった。頻度の高さから、100ml 以上の残尿や著明な残尿は MSA 臨床診断の際の自律神経障害基準として考慮される必要が考えられた

F. 研究発表

論文発表

Asahina M, et al. Differences in overshoot of blood pressure after head-up tilt in two groups with chronic autonomic failure: pure autonomic failure and multiple system atrophy. *J Neurol* 2005; 252: 72-77

Liu Z, et al. Mosapride citrate, a novel 5-HT₄ agonist and partial 5-HT₃ antagonist, ameliorates constipation in parkinsonian patients. *Mov Disord* 2005; 20: 680-686

Sakakibara R, et al. Dietary herb extract dai-kenchu-to ameliorates constipation in parkinsonian patients (Parkinson's disease and multiple system atrophy). *Mov Disord* 2005; 20: 261-262

Uzawa A, et al. Laryngeal abductor paralysis can be a solitary manifestation of multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 1739-41.

Uchiyama T, et al. Post-micturitional hypotension in patients with multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 186-190.

Yamamoto T, Sakakibara R, Uchiyama T, Liu Z, Ito T, Awa Y, Yamamoto K, Kinou M, Yamanishi T, Hattori T. When is Onuf's nucleus involved in multiple system atrophy? A sphincter electromyography study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005; 76: 1645-8.

Suzuki A, et al. Impaired circadian rhythm of gastric myoelectrical activity in patients with multiple system atrophy. *Clin Auton Res*. 200; 15: 368-72.

Kanai K, et al. Altered axonal excitability properties in amyotrophic lateral sclerosis: impaired potassium channel function related to disease stage. *Brain* 2006 in press.

学会発表

金井 数明、新井 公人、平野 成樹、服部 孝道 . International Cooperative Ataxia Rating Scale (ICARS)の検者間信頼性の検討 第 46 回神経学会総会、鹿児島、2005. 5. 25-27

G. 知的財産権の出願など

特に予定無し

多系統萎縮症における睡眠時声門閉鎖率解析

西澤正豊 新潟大学脳研究所神経内科 教授
小澤鉄太郎 新潟大学医歯学総合病院 助手

多系統萎縮症（MSA）の睡眠時声門閉鎖を定量的に評価するため、MSA 患者 28 例と年齢を合わせた正常対照 14 例において薬物負荷睡眠喉頭内視鏡検査（DISE）を施行した。ビデオ記録された DISE 所見から吸気時の静止画像を解析ソフトに取り込み、最大に開いた声帯が作る V 字の角度を測定し、（覚醒時－睡眠時）／覚醒時 $\times 100$ = 「睡眠時声門閉鎖率（%）」を算出した。このデータとポリソムノグラフィー所見や罹病期間などとの相関について検討した。MSA の睡眠時声門閉鎖率の平均値は 62.3%で、対照の平均値 0.1%と比較し明らかに上昇していた。睡眠時声門閉鎖率は罹病期間と、さらに PSG での睡眠 stage 3, 4 の減少と有意な相関を示した。睡眠時声門閉鎖率は MSA の重症度を評価する臨床的マーカーになり得ると考えられた。

A. 研究目的

多系統萎縮症（MSA）では睡眠時声帯外転麻痺による気道狭窄の存在が知られている。我々は睡眠時声帯外転麻痺を定量的に評価し、睡眠時無呼吸、睡眠時低酸素血症、睡眠深度の障害などの症状との関連性や、罹病期間との相関を前向きに検討する。

B. 研究方法

2002年から2005年に新潟大学医歯学総合病院神経内科に入院したMSA患者28例（Gilman分類によるprobable MSA; MSA-C 22例, MSA-P 6例, 平均年齢61.3歳）と、対照として、鼾の精査で耳鼻科を受診した神経症状のない14例（平均年齢58.8歳）。

MSA症例と対照において、プロポフォールを用いた薬物負荷睡眠喉頭内視鏡検査（DISE）を施行した。またMSA症例においては、ポリソムノグラフィー（PSG）を施行した。ビデオ記録されたDISE所見から吸気時の静止画像を解析ソフトに取り込み、最大に開いた声帯が作るV字の角度を3回測定した平均値を用いて、（覚醒時－睡眠時）／覚醒時 $\times 100$ = 「睡眠時声門閉鎖率（%）」を算出した。このデータとPSG所見および罹病期間との相関について検討した。

C. 研究結果

MSAの睡眠時声門閉鎖率の平均値は62.3%で、対照の平均値0.1%と比較し明らかに上昇していた。またMSAの睡眠時声門閉鎖率は罹病期間と有意な相関を示した。さらにMSAの睡眠時声門閉鎖率はPSGでの睡眠stage 3, 4の減少と有意な相関を示した。この睡眠時声門閉鎖率はPSGで評価された睡眠時無呼吸や低酸素血症の重症度とは相関しなかった。

D. 考察

睡眠時声門閉鎖率はMSAの進行度を評価する臨床的マーカーになり得ると考えられた。この睡眠時声門閉鎖率は睡眠時無呼吸や低酸素血症の重症度とは相関せず、MSAにおける別の呼吸障害のメカニズムも追求すべきことが示された。睡眠中の副交感神経の機能を反映する睡眠stage3, 4の低下と睡眠時声門閉鎖率が相関する結果から、睡眠中の副交感神経機能低下がMSAの声帯外転麻痺の発症機構に関与する可能性が示唆された。今後は、MSAにおける夜間の副交感神経機能低下をさらに定量的に評価し、睡眠時声門閉鎖率の上昇との因果関係を明らかにする必要がある。さらに、睡眠時声門閉鎖率の上昇がMSAの突然死の要因になり得るかを検討する必要がある。

E. 結論

睡眠時声門閉鎖率はMSAの重症度を評価する臨床的マーカーになり得ると考えられた。

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

Machado-Joseph病の自然史に関する多施設共同研究

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 足立芳樹, 安井建一 鳥取大学医学部脳神経内科

研究要旨

脊髄小脳変性症の自然史は、その病期における適切な医療や介護サービスの提供、予後の予測、薬物の効果判定をおこなう上で重要である。しかし脊髄小脳変性症は多くの臨床型や遺伝型を含む heterogeneity な疾患であり、個々の病型別に評価を行う必要がある。現在、多系統萎縮症(MSA)における多施設共同研究がすでに始まっているが、他の病型についても多施設による共同研究が行われる必要がある。本邦で遺伝型の中で比較的進行の早い Machado-Joseph 病について MSA に準じた多施設共同研究の調査票原案を作成した。

A. 研究目的

遺伝性脊髄小脳変性症の多くは疾患遺伝子内の CAG リピートが異常に伸長することが原因であるポリグルタミン病である。伸長が伸びるほど発症年齢も若年化し、重症化する。現在ポリグルタミン病に対し、発症を遅らせるあるいは症状を改善させる薬物療法は残念ながらないが、基礎的な研究は進められており、近い将来実用化されるものと考えられる。これらの薬物の

効果判定の上で、ポリグルタミン病の自然歴を明らかにする必要があると思われる。本邦の遺伝性脊髄小脳変性症で比較的頻度が多いのは、Machado-Joseph 病(MJD)と脊髄小脳失調症 6 型(SCA6)である。このうち比較的進行の早い MJD について、どの程度のリピート数を持った患者さんが、どのような ADL 経過をたどられるのかに注目して多施設共同研究を行うことを研究目的とする。