

図1 AMPA受容体とCa²⁺透過性による興奮性神経細胞死

A) AMPA受容体を構成するGluR1-4の各サブユニットは、細胞外のN末端、膜ドメイン(M1~M4)、細胞内のC末端からなる。各サブユニットのM2にはQ/R部位と呼ばれる部位があり、同部位はGluR2以外ではグルタミン(Q)であるのに対して、GluR2だけはアルギニン(R)である。しかしゲノムレベルでは、GluR2もQをコードしているCAGという配列である。Rとなる理由は、RNAへ転写後、mRNAになる前にアデノシン(A)がイノシン(I)へと塩基置換され、CAG(Q)からCIG(R)へのアミノ酸置換が生じるためである。この現象は、RNA編集と呼ばれる。B) ラット小脳プルキンエ細胞や海馬錐体細胞などでは、他のサブユニットに比べGluR2が多く発現しており、AMPA型受容体のCa²⁺透過性は高く、海馬のバスケット細胞、新皮質の非錐体細胞、小脳のBergmannグリア細胞のようにGluR2サブユニットがほとんど発現していないような細胞では、Ca²⁺透過性は低い。つまりAMPA受容体のCa²⁺透過性は、GluR2の有無によって規定されている。GluR2のノックアウトにより小脳培養系では細胞死が生じるが、GluR2ノックアウトマウスではLTP異常のみで細胞死は生じない。RNA編集を阻止した変異マウスでは生後20日以内に痙攣による個体死が認められる。C) Q/R部位がCa²⁺透過性決定に重要な理由はチャネル・ポアに面しており、編集型では陽電荷のRがCa²⁺を弾くのに対して、未編集型では、電気的に中性のQはこの作用が弱いと考えられている。

2 GluR2 Q/R部位と孤発性ALS

1) 神経細胞死とGluR2サブユニット

上述したように神経細胞死に関連するCa²⁺透過性を決定する因子は、GluR2である。AMPA受容体を構成する4つのサブユニットのうちGluR1, 3, 4のサブユニットだけで構成された受容体は高いCa²⁺透過性を示

すが、GluR2を1つ以上含む受容体はCa²⁺透過性が低い(図1B)。

第二にAMPA受容体の各サブユニットのM2ドメインにあるQ/R部位がCa²⁺透過性を制御している。同部位はGluR2以外のサブユニットGluR1, 3, 4ではグルタミン(Q)であるのに対して、GluR2だけはアルギニン(R)である。しかしゲノムレベルでは、GluR2

も他のサブユニット同様にQをコードしている。どうしてRになるのかという点、後述するRNA編集という現象が起こるためである。未編集型GluR2 (Q)は他のサブユニット同様AMPA受容体のCa²⁺透過性を制御できないので、編集型GluR2 (R)を含んだAMPA受容体の割合が減少する、あるいは未編集型GluR2 (Q)を含んだAMPA受容体の割合が増加すると細胞内へのCa²⁺流入が高まる (図1 C)。

2) GluR2 Q/R 部位編集率低下は孤発性ALSの脊髄ニューロン特異的にみられる

私たちのグループは、孤発性ALSの神経細胞死に関連する分子変化が、GluR2サブユニットの減少 (Ca²⁺透過性AMPA受容体の割合の増加)なのか、それともGluR2 Q/R部位の編集率低下 (Ca²⁺透過性AMPA受容体の実質的増加)によるものかを検討した。Kwakらはレーザーマイクロディセクターを用いて凍結剖検脊髄組織から単一運動ニューロンを切り出し、孤発性ALS脊髄運動ニューロンの単一神経細胞レベルの検討において、GluR2 mRNA発現量に有意な減少がないこと¹⁰⁾、および脊髄前角組織レベル¹¹⁾で部位選択的・疾患特異的なGluR2 Q/R部位の編集率低下を確認した¹⁾。図2 Aに示すように、正常対照群の運動ニューロンでは、全例GluR2 Q/R部位は100% RNA編集されていたが、ALS群では検索したすべての症例で0~100%とばらつき、平均値は38~75%と低下していた。一方、ALSでは障害を受けない小脳プルキンエ細胞の編集率は、正常対照群と同様にほぼ100%に保たれていた¹⁾。また、小脳を侵す神経変性疾患である歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症 (dentatorubropallidolusian atrophy, 以下DRPLA)、多系統萎縮症 (multiple system atrophy, 以下MSA)の同細胞を検索したが、編集率は正常対照と同様のレベルによく保たれており¹⁾⁷⁾、さらに他の脊髄小脳変性症の小脳、ハンチントン病の線条体¹²⁾やアルツハイマー病の大脳皮質¹³⁾など、さまざまな神経変性疾患で選択的に障害を受ける部位でも編集率は低下していないこと¹⁴⁾も、この分子変化が細胞死に伴う非特異的なものではなく、孤発性ALSに疾患特異的な分子変化であることを支持する。

さらに、原因の違いにかかわらず運動ニューロンが変性する場合に共通して起こる非特異的な分子変化である可能性について検討した。運動ニューロンに変性

を生じるトリプレット病であるSBMA (球脊髄性筋萎縮症)の運動ニューロン (図2 B)と運動ニューロンに病変を生じる家族性ALSで最も頻度が高いALS1 (図2 C)とについても同様のメカニズムが生じているのか否か、について調べた。その結果、SBMAおよびSOD1関連性家族性ALS (ALS1)のモデルラット2系統の発症した個体とでは、単一運動ニューロンの編集率は正常コントロールと同様100%に保たれており¹⁵⁾、GluR2 Q/R部位のRNA編集異常は運動ニューロンが細胞死に陥る際に生ずる非特異的な変化である可能性は除外された。さらに、運動ニューロン死の分子メカニズムは多様であり、SBMAやALS1の運動ニューロンでは孤発性ALSとは異なる細胞死のメカニズムが働いていると考えられた (図3)¹⁶⁾。

この分子異常が神経細胞死と関連するものであることは、GluR2 Q/R部位のRNA編集が起こらないように遺伝子改変したマウスが生後20日以内に痙攣重積によって死に至ること¹⁷⁾からも示される。

3 RNA 編集

1) GluR2 Q/R 部位とRNA 編集

一般に、転写後にmRNAレベルで、塩基の挿入・欠失・置換により遺伝情報が書き換えられることがある。これをRNA editing (RNA編集)と呼ぶ (図4 A)¹⁸⁾。RNA編集により翻訳領域の塩基置換を伴うとタンパク機能を変える場合があり、生物学的にも重要な反応である。一塩基置換を伴うRNA編集はアデノシン (A)からイノシン (I) (A→I編集)とシトシン (C)からウラシル (U) (C→U編集)とがあるが、哺乳類ではほとんどが前者であり、GluR2 Q/R部位は、DNAからRNAへ転写後、A→I編集が起こることでmRNAの塩基が置換 (CAG→CIG)される。そして、リボソームでIはグアノシン (G)と同等であると見なされるため、CIGコドンはCGGと見なされアルギニン (R)として翻訳される (図4 B)。これにより遺伝子上のグルタミン (Q)コドンはRにアミノ酸置換される。

GluR2 Q/R部位が、哺乳類で最初に見つかった編集部位であり、この他に、表のように編集部位は受容体やイオンチャンネルに多くみられており、RNA編集の有無によりチャンネル特性が変化すると考えられている。RNA編集はこのように生物界に広く行われている現象

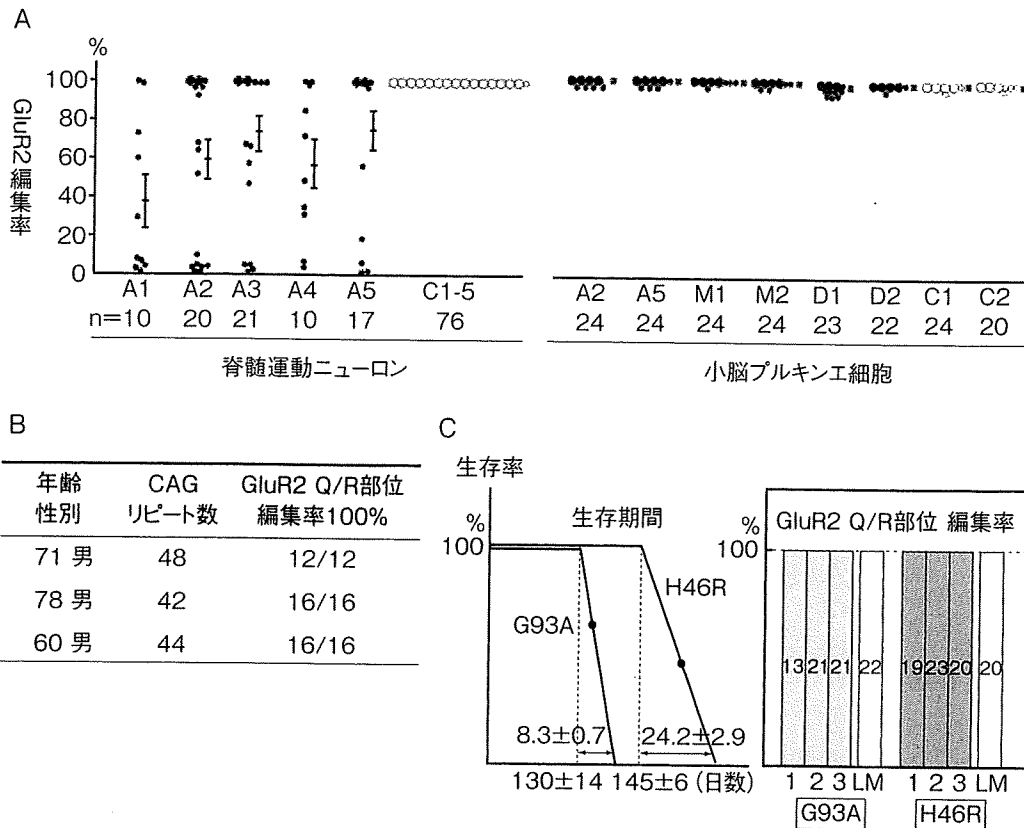


図2 単一神経細胞における GluR2 Q/R 部位 RNA 編集率 (文献1より改変引用)

A) 各点 (大きな点は5細胞, 小さな点は1細胞) は, ALS群5例 (A1-A5), コントロール群5例 (C1-C5) の単一脊髄運動ニューロンにおける GluR2 Q/R 部位の RNA 編集率と, ALS群2例 (A2, A5), 多系統萎縮症 (MSA) 群2例 (M1, M2), 歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症 (DRPLA) 群2例 (D1, D2), コントロール群2例 (C1, C2) の単一小脳プルキンエ細胞の編集率を表している. 平均値±標準誤差と解析した細胞数 (n) も示した. 運動ニューロンにおける正常コントロール76個の内訳は, C1: 28, C2: 12, C3: 13, C4: 12, C5: 11である. 運動ニューロンでは, 正常コントロール群のすべての細胞において, 例外なく編集率は100%であった. これに対して, ALS群では, 解析した5ケースすべてにおいて編集率は0%から100%まで大きくばらつき, 正常コントロール群と比較し有意に低下していた (Mann-Whitney U test, $p < 0.001$). 一方, 小脳プルキンエ細胞における編集率については, ALS群, MSA群, DRPLA群とコントロール群の間には有意差はない (Mann-Whitney U test, $p > 0.05$). B) 他の運動ニューロン病 (SBMA) では, 編集率の低下は認めない. 表では検討した3例の年齢, 性別, CAGリピート数, 検討した運動ニューロン数を示した. 一番上の行は71歳男性のSBMA患者でCAGリピート数は48, 調べた運動ニューロン12個中12個すべてがGluR2 Q/R部位の編集率は100%である. 検索した全例の運動ニューロンの編集率は完全に保たれていた. このような選択特異性を生む機序としては, 脊髄運動ニューロンのAMPA受容体総mRNA発現量およびGluR2サブユニット比率が他のニューロンに比べて低く, もともとCa²⁺透過性AMPA受容体の割合が多いことからRNA編集低下の影響を受けやすいことが挙げられる. C) 家族性ALSで最も多いALS1のモデルラットの2系統 (G93A, H46R) の運動ニューロンを調べた. 左のグラフがそれぞれのラットの生存曲線で, それぞれ発症後の・で示した時点での運動ニューロンの編集率を各3匹ずつ, 対照としてLM (littermate: 同胞) を調べた. 棒グラフ内の数字がそれぞれの個体において検索した運動ニューロン数で, 検索したすべての個体の運動ニューロンは100%に完全に編集されていた

であり, その異常は個体にとり不利になる場合もありうるため, 神経変性疾患のほか, 脳腫瘍, てんかん, 精神疾患 (統合失調症, うつ病, 自殺), 遺伝性対側性色素異常症, ループスなどの膠原病で検討が行われているが, ヒト疾患との直接の関連が明らかにされたものは孤発性ALSのみである (表).

2) ADAR2はどのようにしてRNA編集を制御しているのか?

GluR2 Q/R 部位の RNA 編集を特異的に制御しているのがRNA編集酵素 adenosine deaminase acting on RNA type 2 (以下ADAR2) である. ADAR2のほか, RNA編集活性を持つADARとしてはADAR1が

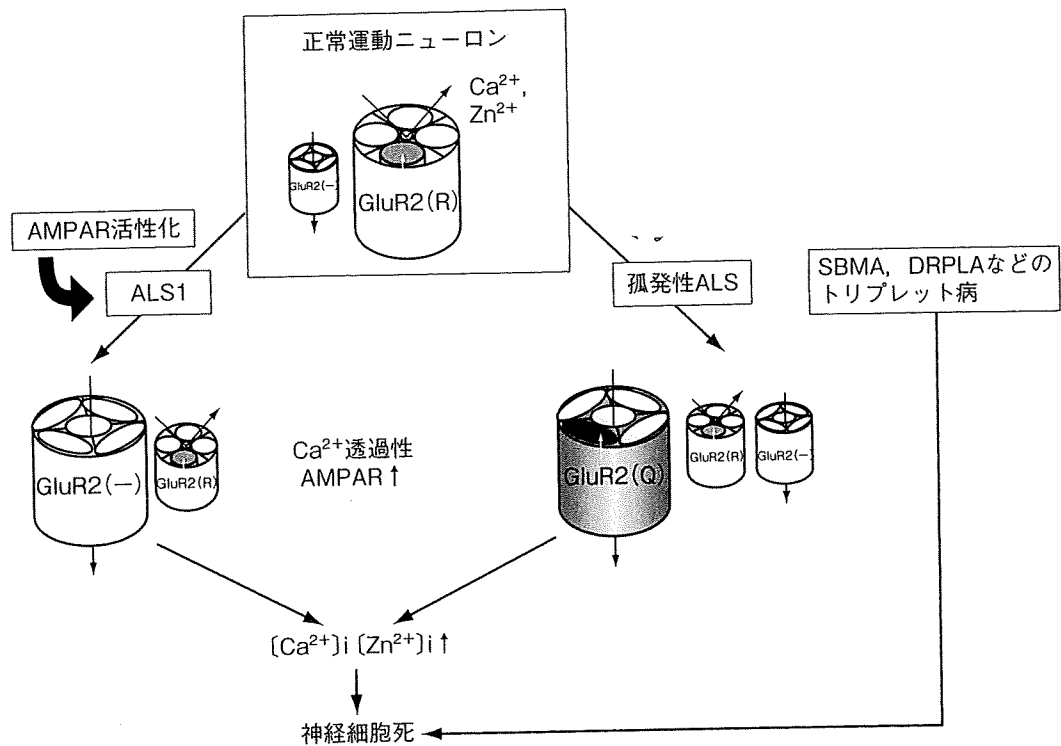


図3 AMPA受容体と神経細胞死

本文で述べたように、運動ニューロン疾患の神経細胞死には異なる複数の分子メカニズムが独立に働き、ALSにはAMPA受容体を介する運動ニューロン死が働いているものの単一の分子メカニズムではないことが推測される。この結果は、変性疾患の細胞死のメカニズム、そして疾患分類を考える上で重要である。この異なる細胞死についてであるが、変異SOD1トランスジェニックマウスではAMPA受容体を介した神経細胞死が働いていることが、GluR2欠損マウスとの交配による興奮毒性の増強やCa²⁺を透過するQ/R部位を人工的なGluR2〔GluR-B (N), N (アスパラギン)〕を導入した変異マウスと変異SOD1遺伝子のdouble transgenicマウスにおける神経細胞死の促進から示されている。ALS1でGluR2のRNA編集が正常だとすると、GluR2の欠乏によるAMPA受容体のCa²⁺透過性亢進が予想されるが、GluR2の過剰発現により生存期間が延長することを示した報告、GluR3の発現量が増加しているとする報告は、この予測を支持する。特にGluR3の発現量増加は、私たちのグループのSunらがカイニン酸を長期髄注することにより作製したALSのモデルラットにもみられる分子変化であり、変異SOD1トランスジェニックマウス、家族性ALS1ではAMPA受容体の持続的刺激により運動ニューロンの興奮性が高まった結果、相対的にGluR2の割合が下がることでAMPA受容体のCa²⁺透過性が亢進し、細胞死に至るカスケードにつながることを予想される。他方、アンドロゲン受容体のCAGリピートが伸長しているSBMAでは、同じポリグルタミン病であるハンチントン病モデルマウスでの検討からAMPA受容体を介した神経細胞死は働いていないと考えられる。

知られているが、GluR2 Q/R部位のRNA編集がADAR2によって触媒されることは、ADAR2ノックアウトマウスではGluR2 Q/R部位編集が10%に低下すること⁹⁾、ADAR1ノックアウトマウスではこの部位の編集効率が100%に保たれること¹⁹⁾から示される。また、GluR2 Q/R部位に編集活性を持つのは*in vitro*でもADAR2だけである²⁰⁾。

ADAR2は二重鎖RNAに働く。GluR2 Q/R部位はエクソン11に位置するが、イントロン11内に、Q/R部位を含むエクソン11に相補的なexon complementary sequence (ECS) と呼ばれる配列がある。GluR2

pre-mRNAが二重鎖構造をとるためにはECS配列が必須であり、このECSを欠いた改変GluR2遺伝子を持つ遺伝子改変マウスは、GluR2 Q/R部位のRNA編集を欠く¹⁷⁾。また、AMPA受容体の4種のサブユニットでは、Q/R部位周辺の配列の相同性が高いにもかかわらずGluR2でのみQ/R部位のRNA編集が起こる理由は、イントロン11のECS配列がGluR2のみにみられることによる。

ADAR2のmRNA発現は、発達段階ごとに細胞ごとに調節されていることが知られている。ラットの検討で胎生19日に視床の細胞核にまず発現が観察されるこ

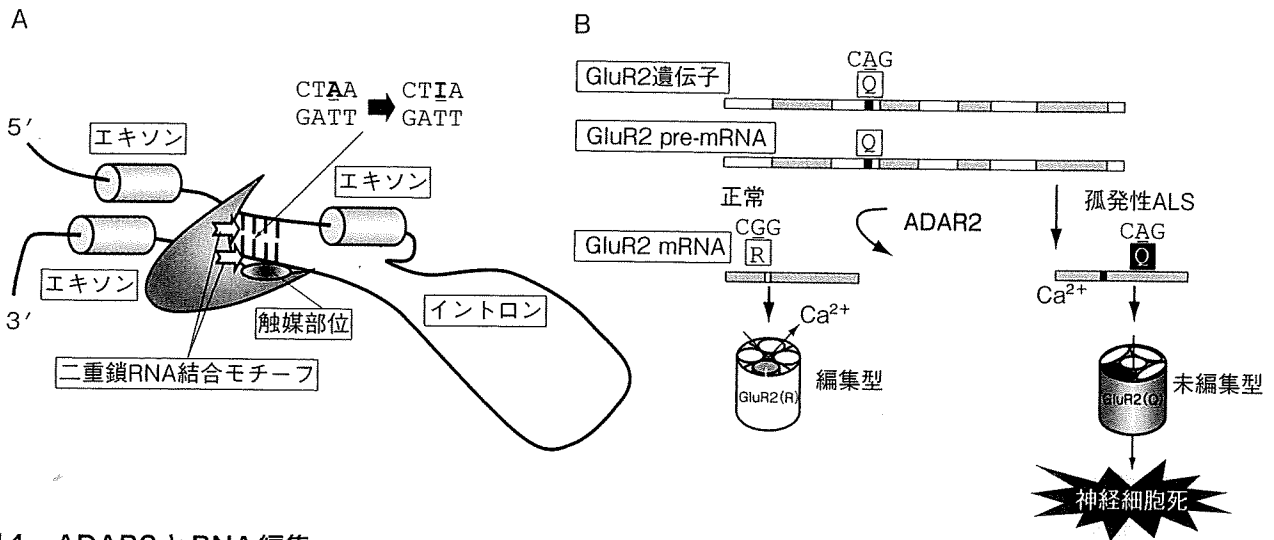


図4 ADAR2とRNA編集

A) GluR2 Q/R部位は、DNAからRNAへ転写後、mRNAになる前に、ADAR2によりアデノシン (A) からイノシン (I) へとRNA編集 (A→I編集) が起こることで塩基置換される。そして、リボソームでIはグアノシン (G) と同等であると見なされるため、CIGというコドンはCGGと見なされRとして翻訳される。B) ADAR2が働くとRNA編集が起こり、Ca²⁺を透過しないAMPA受容体ができるが、RNA編集が起これないと孤発性ALSでみられるCa²⁺透過性のAMPA受容体になる

表 既知の哺乳類におけるA→I編集部位および神経・精神疾患

	基質名	編集部位	編集により変化する性質	マウス全脳由来 mRNA 編集効率	担当酵素	疾患との関連
AMPA型 グルタミン酸受容体	GluR2	Q/R部位	受容体チャネルのCa ²⁺ 透過性	100%	ADAR2	ALS(編集率低下) 悪性膠芽腫 (編集率低下*)
	GluR2, GluR3, GluR4	R/G部位	受容体チャネルの脱感作時間	GluR2: 75%, GluR3: 90%, GluR4: 45%	ADAR1, ADAR2	てんかんで GluR2 R/G部位 編集率上昇
カイニン酸型 グルタミン酸受容体	GluR5	Q/R部位	受容体チャネルのCa ²⁺ 透過性	64%	ADAR1, ADAR2	側頭葉てんかん (GluR5 Q/R部位 編集率上昇)
	GluR6	Q/R部位, I/V部位, Y/C部位	受容体チャネルのCa ²⁺ 透過性	Q/R部位: 86%, I/V部位: 87%, Y/C部位: 90%	ADAR1, ADAR2	側頭葉てんかん (GluR6 Q/R部位 編集率上昇)
セロトニン受容体	5-HT _{2c} R	A~E部位	Gタンパク結合効率	A部位: 75%, B部位: 80%, C部位: 15%, D部位: 70% E (C') 部位	A, B部位: ADAR1 C, D部位: ADAR2	うつ病 (5-HT _{2c} 受容体 D, E部位編集効率 上昇)
GABA _A 受容体	Gabra3	I/M部位	受容体チャネルのCl ⁻ 透過性	90%	ADAR1, ADAR2	
膜電位依存型 カリウムチャンネル	Kv1.1	S6ドメイン内	チャンネルの不活化	48%	ADAR2	Episodic ataxia type I (編集異常は不明)**
RNA編集酵素	ADAR2	自己編集部位	酵素活性	15%	ADAR2	

*正常の白質組織と比較すると低下していない。 **本体は点突然変異であり、RNA編集異常の関与が考えられている。表をみるとわかるように、現在知られている編集部位は受容体やイオンチャンネルに多くみられる。バイオインフォマティクスによる網羅的解析により、AI編集部位を全ゲノムで検索することが可能になり、非常に多くのRNA編集部位が発見された(約3000の異なる遺伝子に計3万カ所あり)。その多くが非翻訳領域であるAlu配列やLINEのようなレトロトランスポゾン由来の反復配列に存在する。非翻訳領域の反復配列からなる二重鎖RNA構造はRNA編集により安定性が減少すると考えられ、進化による誘導やmRNAの安定性や翻訳効率への影響、スプライシング効率の調整、RNAiへの関与などが推測されている

とが *in situ* hybridization 法によって確認された。その後発現分布は生後 3 週目まで増加し、より広範になっていくが最も発現が強いのが視床であり、一方で白質の発現は非常に少ないことが示されている²¹⁾。ヒト脳における検討でも、灰白質に豊富に発現しており、白質では少ない¹⁰⁾。RNA 編集部位は多数知られており、特に中枢神経系に発現する mRNA に多い。編集部位の多くは非翻訳領域に位置し、GluR2 Q/R 部位のような翻訳領域のものは 1 % 以下である。その中で、特異的に ADAR1 ないし ADAR2 が触媒されていることが明らかにされている部位は必ずしも多くない²²⁾。ADAR1 のノックアウトマウスが胎生致死であることから¹⁹⁾、ADAR1 の触媒する RNA 編集部位は発生の段階で生存に不可欠な役割を持つことが示されている。ADAR2 のノックアウトマウスは出生するものの、生後 20 日以内に痙攣重積によって死に至るが、ゲノムレベルで GluR2 Q/R 部位に R を発現するように操作した人工的な遺伝子を導入すると表現型は正常化することから⁹⁾、GluR2Q/R 部位以外の RNA 編集は個体の生存にとり必ずしも不可欠なものではない。

3) ADAR2 活性と孤発性 ALS

GluR2 mRNA は、ヒト中枢神経系において、部位や細胞を問わず、AMPA 受容体サブユニット mRNA の中で最も多く発現している。AMPA 受容体の Ca²⁺透過性は、GluR2 サブユニットを含んでいるか、その GluR2 サブユニットの Q/R 部位が編集されているかどうかによって決まるが、ラット脳では胎生 14 日以降は GluR2 Q/R 部位は完全に編集されており、成長に伴って編集された GluR2 サブユニットの発現量が増えることによって、Ca²⁺透過性が低くなっていくと考えられる。GluR2 サブユニットは、動物脳において成長時期や部位にかかわらず完全に編集され、正常の脊髄前角ニューロンにおいてもすべて編集されている。ADAR2 コンディショナルノックアウトマウスの検討でも、ADAR2 活性の低下により未編集型の GluR2 サブユニットが増えることは、神経細胞死の直接原因であることが明らかになっている²³⁾。このように、GluR2 Q/R 部位の RNA 編集は直接生命維持に関わることから ADAR2 による編集が厳密に行われていることが示唆される。ヒト正常脳での検討では、ADAR2 は灰白質に豊富に発現しており、GluR2 Q/R 部位の RNA 編集

率は 100 % であるが、白質での発現量は少なく、GluR2 Q/R 部位の RNA 編集率は必ずしも 100 % ではない²⁴⁾。したがって、ADAR2 mRNA 発現レベルは GluR2 Q/R 部位における編集活性を反映するが、孤発性 ALS の脊髄では ADAR2 mRNA の発現レベルが低下しており⁷⁾、ADAR2 活性低下が GluR2 Q/R 部位の RNA 編集異常を引き起こしていると考えられる。

このように、孤発性 ALS では ADAR2 活性低下が GluR2 Q/R 部位の RNA 編集異常を通じて運動ニューロン死を引き起こしている可能性が高いことから、ADAR2 活性の正常化が特異的治療につながると考えられる。今後、ADAR2 の活性回復を治療方法として検討するためには、スクリーニングとして ADAR2 活性測定系が必要である。*in vitro* スクリーニングシステムとしては、ADAR2 活性を RNA 編集率に反映させる培養細胞系が有用であるが、既存の培養細胞系は GluR2 mRNA の発現量が低かったり、Q/R 部位の RNA 編集率が 100 % であるため、ADAR2 活性のスクリーニングには適していない。そのため、Q/R 部位を含むヒト GluR2 遺伝子の一部を HeLa 細胞に組み込み、この GluR2 遺伝子の Q/R 部位の編集率が定常的に 50 % 前後である細胞株 (TetHeLaG2m 細胞) を作製した²⁵⁾。さらにその系を用いて 40 種類以上の薬物の検討から、複数の薬物に ADAR2 活性賦活作用があることが明らかになり、その分子メカニズムが、ADAR2 mRNA 対 GluR2 ミニ遺伝子転写物比 (酵素対基質量比) 依存的であることを報告した²⁵⁾。治療薬としての有用性は動物に投与しての *in vivo* での効果を検討する必要があるが、前述のように GluR2 Q/R 部位の RNA 編集率は 100 % に保たれているため、ADAR2 活性の賦活効果を検討するには不適當である。われわれは、ADAR2 活性を *in vivo* で測定するための基質の検索を行い、中枢神経系に豊富に発現する CYFIP2 (cytoplasmic fragile X mental retardation protein interacting protein) mRNA の K/E 部位が ADAR2 の特異的基質であることを明らかにし、ADAR2 活性を *in vivo* で測定するツールを開発した^{22) 26)}。今後これらの実験系を用い ADAR2 活性賦活作用があった薬剤について *in vivo* での効果を確認し、孤発性 ALS 治療法の開発につなげたい。

この研究は、文部科学省科学研究費，厚生労働省科学研究費によって行った。

文献

- 1) Kawahara, Y. et al. : Nature, 427 : 801, 2004
- 2) Sun, H. et al. : J. Neurochem., 98 : 782-791, 2006
- 3) Rothstein, J. D. et al. : Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90 : 6591-6595, 1993
- 4) Couratier, P. et al. : Lancet, 341 : 265-268, 1993
- 5) Brorson, J. R. et al. : J. Neurosci., 14 : 187-197, 1994
- 6) Iihara, K. et al. : J. Neurosci., 21 : 2224-2239, 2001
- 7) Kawahara, Y. & Kwak, S. : Amyotroph. Lateral Scler. Other Motor Neuron Disord., 6 : 131-144, 2005
- 8) Kwak, S. & Kawahara, Y. : J. Mol. Med., 83 : 110-120, 2005
- 9) Higuchi, M. et al. : Nature, 406 : 78-81, 2000
- 10) Kawahara, Y. et al. : J. Neurochem., 85 : 680-689, 2003
- 11) Takuma, H. et al. : Ann. Neurol., 46 : 806-815, 1999
- 12) Paschen, W. et al. : J. Neurochem., 63 : 1596-1602, 1994
- 13) Akbarian, S. et al. : Brain Res., 699 : 297-304, 1995
- 14) Suzuki, T. et al. : Folia Pharmacol. Jpn., 122 : 515-526, 2003
- 15) Kawahara, Y. et al. : Neurosci. Res., 54 : 11-14, 2006
- 16) Kwak, S. & Weiss, J. H. : Curr. Opin. Neurobiol., 16 : 281-287, 2006
- 17) Brusa, R. et al. : Science, 270 : 1677-1680, 1995
- 18) Levanon, E. Y. et al. : Nature Biotechnol., 22 : 1001-1005, 2004
- 19) Wang, Q. et al. : Science, 290 : 1765-1768, 2000
- 20) Rueter, S. M. et al. : Nature, 399 : 75-80, 1999
- 21) Paupard, M. C. et al. : Neuroscience, 95 : 869-879, 2000
- 22) Nishimoto, Y. et al. : Neurosci. Res., 61 : 201-206, 2008
- 23) Hideyama, T. et al. : Abstr. Neurosci. 2008, 745 : 17, 2008
- 24) Kawahara, Y. et al. : Eur. J. Neurosci., 18 : 23-33, 2003
- 25) Sawada, J. et al. : Neurosci. Res., 64 : 251-258, 2009
- 26) Kwak, S. et al. : RNA Biol., 5 : 193-197, 2008

<筆頭著者プロフィール>

日出山拓人：国立国際医療センター，日本赤十字社医療センター，虎の門病院を経て総合内科専門医，神経内科専門医を取得後，東京大学大学院医学系研究科を修了．東京大学医学部附属病院勤務を経て，現在，東京大学保健・健康推進本部に勤務し，本郷・駒場・柏キャンパスで職員・学生の健康を守っています．大学院入学後から現在も，郭伸准教授のもとで孤発性ALSの治療を見つけるため，研究を続けております．

東洋人は、圧倒的に青年男性の甲状腺機能亢進例で、治療予後は良好である。

合併症・続発症の診断

頻度の多い甲状腺機能亢進症例は予後が良好であり、既知の抗甲状腺亢進治療薬に加え、β遮断薬などを投与し併発する。

発作時の心電図異常には細心の注意を払い、加療をする。

経過観察のための検査・処置

家族性 PP では血清 K 値を追い、頻回に発作を来す慢性的例では近位筋優位の筋萎縮と血清 CK 値の軽度増加例があり、発作抑制へ治療を徹底する。なお本 PP では、予兆としてウイルス細菌感染、アルコール・空腹、脱水、不眠、気象変化、驚愕、月経、妊娠が作用する場合がある。

家族性 PP 治療は、K 剤投与に加え、炭酸脱水酵素阻害薬(アセタゾラミド、ジクロフェナミドなど)の継続投与が必要であるが、加齢に伴い自然軽快する例が多い。

症候性 PP では、血清 K の他は、基礎疾患に伴う異常値を参考にする。

治療法ワンポイント・メモ

原則、経口的・経管的 K 剤投与で十分である。点滴静注の場合は、慎重に K 薬をこくゆっくり投与するが、それは糖を含まないで十分な補液とともに行う。

通常の発作予後は良好であり、無駄で濃厚な鑑別上の検査・治療は不要である。

手術適応のポイント

手術・放射線治療は、経口薬で難治性の Basedow 病や特殊な副腎腫瘍の場合には選択肢がある。

家族発症例では手術適応はない。

さらに知っておくと役立つこと

圧倒的に頻度の多い症候性 PP においては高度発作時の四肢針筋電図にて針挿入電気活動がしばしば消失し誘発電位の CMAP も減弱・消失する。また、頻回の発作例では骨格筋生検の光顕像で筋小胞体の拡大した空胞や“tubular aggregates”がみられる。

Kugelberg-Welander 病**

Kugelberg-Welander Disease

郭 伸 東京大学大学院准教授・神経内科

診断のポイント

起立・歩行を獲得した後、幼・若年期(1歳6か月以降)に発症する、SMN 遺伝子(5q13)異常による常染色体劣性遺伝の脊髄性筋萎縮症。

症候の診かた

腰帯筋・下肢近位筋の筋力低下・筋萎縮を初発とし、緩徐進行性であるが重症度は多様。

腱反射消失、筋線維束性収縮、手指の振戦(いずれも下位運動ニューロン徴候)を多くの例で認め、球麻痺症状、錐体路徴候、感覚障害を欠く。通常精神発達遅滞・知的機能減退はみられない。

嚥嚥、過使用による下肢関節障害を呈することがある。

検査とその所見の読みかた

血清 CK 値の軽度～中等度上昇

筋電図・筋生検：広汎な慢性神経原性所見。

遺伝子検査：SMN1 遺伝子のホモ接合体欠失、変異、変換。

確定診断のポイント

幼・若年期発症、緩徐進行性の近位筋萎縮を呈する患者での SMN 遺伝子異常。

鑑別すべき疾患と鑑別のポイント

進行性筋ジストロフィー(Duchenne 型、Becker 型、肢帯型など)(→645頁)：幼・若年期発症の緩徐進行性近位筋萎縮の原因は Duchenne 型筋ジストロフィー、本疾患の順(欧米)。筋疾患の特徴(アキレス腱反射残存、筋線維束性収縮や手指振戦の欠如。下腿偽性肥大様の徴候は本疾患でもみられることに注意)、血清 CK 高値。必要に応じて筋電図、筋生検(ジストロフィン免疫組織化学)、遺伝子検査(ジストロフィン遺伝子、サルコグリカン遺伝子異常など)により鑑別する。

脊髄性筋萎縮症(→673頁)：神経内科疾患としては、成人発症型 SMA type 4(SMN 遺伝子異常はない)のほか、球脊髄性筋萎縮症(アンドロゲン受容体遺伝子異常による X 染色体性劣性、球麻痺を伴う)。

琉球型 SMA, segmental (focal) SMA などがある。障害の分布、遺伝子検査より鑑別する。

④ そのほかの運動ニューロン疾患：近位の下位運動ニューロン障害が目立つ筋萎縮性側索硬化症、ヘキサミンダーゼ A 欠損症。いずれも注意深い診察、遺伝子診断による。

予後判定の基準

有効な治療法がないので、自然経過の予後予測による。進行の速さはまちまちで、若年期に車いす生活を余儀なくされるものから、成人での社会活動を行える軽症例まである。重症例でも手指の機能は保たれることが多い。高度の側弯による心肺機能障害が生じうる。

治療法ワンポイントメモ

運動療法を行い社会活動を積極的にを行うように指導する。

さらに知っておくと役立つこと

① SMN 遺伝子異常による疾患は発症年齢、重症度から 3 型に分けられ、I 型 (Werdnig-Hoffmann 病)：6 か月未満の発症、最重症型で定額獲得に至らず 2 歳未満で肺炎で死亡。II 型 (中間型)：7~18 か月発症で座位は獲得するが立位不能、2 歳以降呼吸不全で死亡。III 型 (本疾患, Wohlfart-Kugelberg-Welander 病とも言う)。

② SMN1 遺伝子異常のキャリアは欧米では 1/40~1/60 とされ、有病率は出生児の 1/10,000 といわれるが本邦での有病率は不明。

③ SMN1 遺伝子エキソン 5 ないし 7 異常が SMN 蛋白の機能低下を引き起こす。同じ蛋白をコードする SMN2 遺伝子は発症者でも保たれるので、SMN2 遺伝子の活性化、ヒストン deacetylation 抑制、DNA methylation 制御などによる治療研究が行われているが、臨床試験で有効性が証明されたものはない。SMN1 ノックアウト、ヒト SMN2 遺伝子をノックインした SMN1^{-/-}/SMN2 マウスは SMA の病像を呈し、疾患モデルマウスとされている。

神経 Behçet 病

Neuro-Behçet Disease

栗山 勝 福井大学教授・第二内科(神経内科)

診断のポイント

2003 年に改訂された新しい Behçet 病の診断基準を参考にする(表 1)

- ① Behçet 病の主症状の一般身体所見(口腔粘膜の再発性アフタ性潰瘍、結節性紅斑様の皮膚症状、網膜ぶどう膜炎などの眼症状、外陰部潰瘍)がみられる。
- ② 副症状の一つである中枢神経症状がみられる。
- ③ MRI で基底核、間脳、脳幹などに病変を認める。
- ④ 脳脊髄液(CSF)で細胞増多と蛋白量増加がみられる。

症候の診かた

- ① 初発症状は中枢性運動麻痺(維体路徴候を示す)と脳幹・小脳症状(失調歩行、構音障害)が多い。頭痛も高頻度みられる。末梢神経症候はみられない。
- ② 初発時に人格変化、認知症などの精神症状を伴うこともある。
- ③ 神経症状は寛解・増悪を繰り返しながら進行することが多い。

検査とその所見の読みかた

- ① ②, ③ は Behçet 病の診断として検査、④ は神経 Behçet 病の診断としての検査。
- ① 血液炎症反応(血沈亢進, CRP 陽性, 末梢血白血球増加など)、皮膚針反応、連鎖球菌ワクチンによるブリックテストなどが陽性。
- ② HLA-B51 であることが高頻度。
- ③ 皮膚病変の組織病理組織像でリンパ球性血管炎所見を認める。
- ④ CSF 異常所見を確認することが重要。細胞数増多、蛋白量の増加がみられる(細胞数は 20~1,000/ μ L, 蛋白量は数百 mg/dL まで増加)。通常は単核球優位であるが、神経症状の急性増悪期には好中球の比率が増す。
- ⑤ 画像検査：特に MRI が最も威力を発揮する。大脳基底核、深部白質、脳幹に T₂高信号の多巣性病変が描出される(図 1)。

確定診断のポイント

診断基準に基づいて Behçet 病を診断する。その

