

が併存する症例が該当するものと考えられる。

確定診断については現在の流れでは病理学的検査あるいは遺伝子検査により行われるが、病理学的にアレキサンダー病と診断された症例で *GFAP* 異常を認めない症例が約 10% 存在するとされている。すなわち、*GFAP* 異常が認められなくてもアレキサンダー病を完全に否定するものではなく、このような症例は今後の検討を要するが現時点では他の疾患を除外できれば「臨床的アレキサンダー病」と診断するのが妥当と記載した。

病理検査については今回の調査では少数の報告にとどまっており、大脳優位型(1型)については教科書的な記述を、延髄・脊髄型(2型)については文献の記述を参考にした。*GFAP* 異常については現時点では本遺伝子のエクソンでの点変異、数塩基の欠失あるいは挿入の報告に従って記載した。

電気生理学的検査については十分な症例数が得られなかったことから今回の指針には含めなかった。

D. 考察

1. 臨床診断指針の作成

超稀少疾患であるアレキサンダー病の診断はまず本病を疑うことが重要であり、そのためには確定診断である病理学的検査あるいは遺伝子検査に至るための臨床診断“指針”を作成することにした。その経緯の詳細は後述するが、指針を作成するにあたって、全国有病者数調査および二次調査でも用いた従来の乳児型、若年型、成人型といった発症年齢に基づい

た分類ではなく、大脳優位型(1型)と延髄・脊髄優位型(2型)、中間型(3型)という新たな臨床分類を提唱した。これにより発症年齢に関係なく神経学的所見と MRI 所見から本病を疑い病理学的検査あるいは遺伝子検査といった確定診断法を円滑に行えるものとする。

アレキサンダー病の MRI 所見については van der Knaap らの MRI 診断基準(van der Knaap MS, et al. AJNR 2001)が有名で乳児型には非常に有用であるが、2001年に *GFAP* 変異が報告(Brenner M, et al. Nat Genet 2001)されて以降、この基準には当てはまらない症例が少なからず報告されてきている。特に成人型アレキサンダー病の臨床症状は乳児型とは大きく異なり、病変の主座は延髄および頸髄上部である。この特徴については近年相次いで報告されているため(Farina L, et al. AJNR 2008, Pareyson D, et al. Brain 2008, Namekawa M, et al. BMC Neurol 2010, Yoshida T, et al. Acta Neurol Scand 2010)、本病について知識のある神経内科医であれば本病を鑑別診断に挙げることは比較的容易であるが、残念ながら教科書には乳児型の記載が主であり成人型の記載はごくわずかということと超稀少疾患であることからアレキサンダー病＝大脳白質異常という固定観念があり、見逃されている症例も多いと推測する。このことは、成人発症例で延髄・頸髄の異常を伴わず、白質異常のみで成人型アレキサンダー病を強く疑われて遺伝子検査を依頼されるケースが比較的多いことから示唆される(Yoshida, et al. Acta Neurol Scand 2010)(このような症例に対

してアレキサンダー病は否定的であるという意味ではないが、現時点でこのような成人発症例で *GFAP* 異常を認めた症例はない。また、全国有病者数調査では 10 歳代で発症したと思われる症例の報告がない。この年代での発症例は若年型に相当するが、海外の報告をみるとこの型は大脳白質を病変の主座とする乳児型の臨床像を呈するもの、延髄・頸髄を病変の主座とする成人型の臨床像を呈するもの、両者の臨床像を呈するもの、さらには延髄・頸髄病変ではあるが結節状の画像所見を呈するものなど非常に多様である。また、特に 10 代前半の患者は本邦では小児科(小児神経科)を受診する傾向にあり、アレキサンダー病＝大脳白質病変という図式をイメージして診察すれば見過ごしてしまうことも多いと推測する。このことは今回の調査で報告された若年型で成人型の臨床像を呈した症例がないことから推定される。一方、10 代後半から 20 代前半の症例は通常神経内科を受診するが特に延髄に結節性病変を呈する症例は多発性硬化症や腫瘍など他疾患と診断されている場合が少なからず存在すると推測される。以上から、本邦でより正確にアレキサンダー病を診断するためには確定診断である *GFAP* 遺伝子検査に至るために臨床症状、MRI 所見の段階でアレキサンダー病を疑えるかどうか、そのなかでも最も複雑な症状を呈し、小児科(小児神経科)と神経内科の境界年齢の症例をいかに把握するかが重要と考えた。そのためには従来の乳児型、若年型、成人型といった年齢別の分類よりも神経学的所見と MRI 所見をもとにした分類が

より臨床の現場では有用と判断した。また、本疾患を臨床像から疑うことを重視すると複雑な分類は避けるほうが望ましく、その結果が大脳優位型(1 型)、延髄・脊髄型(2 型)、中間型(3 型)といった神経学的所見と MRI 所見による分類である。

それぞれの型の特徴は結果の項目で述べたとおりであるが、文献報告、班会議での検討結果からいくつか付加事項がある。まず新生児期発症のアレキサンダー病については、今回の調査では報告を認めず、海外文献を参考にしたが、このような症例は通常の大脳優位型(1 型)と異なり、水頭症や頭蓋内圧亢進症状がみられ、難治性けいれんも伴い予後不良の傾向がある。画像的特徴についても脳浮腫や水頭症の所見など大脳優位型(1 型)の MRI 所見とは一見異なる所見を呈するようである。しかし、今回の班会議において、佐々木らが新生児期発症のアレキサンダー病 2 例について、画像所見を検討した結果、脳室周囲 rim が発症時期よりみられることが診断のきっかけになることを報告した(前頭部優位の大脳白質病変は髄鞘化の過程と重なり、専門家でも判断が難しいことが多い)(分担研究者 佐々木の項を参照)。次に延髄・脊髄優位型(2 型)の頭部 MRI 所見であるが、特徴的所見として挙げた延髄および上位頸髄の信号異常または萎縮の付加事項について述べる。まず、「橋底部が保たれ、延髄および上位頸髄が高度に萎縮するおたまじゃくし様(tadpole appearance)の像」はアレキサンダー病に比較的特異的な所見と考えられる(分担研究者 滑川の項)。この所見については滑川らの論文報告も

あり、本邦からの論文報告および学会発表を見る限り比較的浸透していると思われる。一方、海外文献では特に若年発症例において「延髄および頸髄上部の萎縮を伴わない結節性腫瘍像」を呈するアレキサンダー病の報告が散見される。しかし先述のとおり今回の調査において10代発症の報告例がないこと、さらにはこのような画像所見を呈する症例の論文報告も本邦からはないことからこの所見は本邦では知られていないものと推測され、注釈として記載した。さらには「小脳の萎縮・異常信号」も比較的高い頻度で今回の調査でも報告されたが、海外文献で高頻度に指摘されている小脳歯状核の異常については本邦からの報告を見る限りあまり注目されていないと思われたため、「小脳歯状核に多い。」という注釈を加えた。

確定診断については病理学的所見あるいは遺伝子検査(*GFAP*異常)で行われるが、近年では*GFAP*遺伝子検査結果をもって生前に本病の確定診断を施行する傾向が強い。しかし、文献からは病理学的にアレキサンダー病と診断された症例で*GFAP*異常を認めない症例が約10%存在するとされている。すなわち、*GFAP*異常が認められなくてもアレキサンダー病を完全に否定するものではなく、このような症例は今後の検討を要する。一方で特に臨床的に2型に該当し*GFAP*遺伝子検査で遺伝子変異が証明されなかった症例においてはアレキサンダー病として報告している文献も散見されるが、病理学的検討を行った報告がないため慎重な判断を要する。マウスモデルの検討から*GFAP*の過

剰発現のみでもアレキサンダー病を発症するとされ、*GFAP*の重複やプロモーターの異常、SNPの存在などの可能性があるが、われわれの検討も含め現時点では証明されていない。したがって、現時点では先述のとおり、他疾患がしっかり除外できれば「臨床的アレキサンダー病」と診断するのが妥当と判断した。

E. 結論

平成22年度は全国有病者数調査および二次調査をもとにいままで不明であったアレキサンダー病の有病率や臨床症状、神経放射線学的所見、電気生理学的所見、遺伝子異常、治療状況を明らかにした。さらにこれまでの年齢別の疾患分類ではなく、臨床症状とMRI検査に基づく新たなアレキサンダー病の臨床診断指針を確立した。この指針により今後、本病の診断率の向上が見込まれる。

なお、この臨床診断指針については国際学会(EFNS 2010, Genova)にて発表した。さらには英文論文投稿中である。また、国内においても2011年度に日本小児神経学会、日本神経病理学会(シンポジウム)にて発表し、普及を図る。そのほか、アレキサンダー病の臨床研究、基礎研究についても各研究分担者より精力的に学会発表・論文発表が行われており、医療従事者への普及に貢献していただいている。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

吉田誠克

1. 論文発表

1) Yoshida T, Sasayama H, Mizuta I, Okamoto Y, Yoshida M, Riku Y, Hayashi Y, Yonezu T, Takata Y, Ohnari K, Nakagawa M. Glial fibrillary acidic protein mutations in adult-onset Alexander disease: Clinical features observed in 12 Japanese cases. *Acta Neurologica Scandinavica* 2010: published online: Sep. 16

2) Shiihara T, Yoneda T, Mizuta I, Yoshida T, Nakagawa M, Shimizu N. Serial MRI changes in a patient with infantile Alexander disease and prolonged survival. *Brain & Development* 2010: published online: Oct. 30

3) Tanaka A, Yoshida T, Yamada T, Isayama R, Fujiwara Y, Shiga K, Yamada K, Tanaka K, Nakagawa M. A case of cerebral aquaporinopathy. *Multiple Sclerosis* 2010;16(10):1252-1254

2. 学会発表

1) 吉田誠克、笹山博司、佐々木征行、吉田眞理、滑川道人、岡本祐嗣、辻野精一、中川正法. アレキサンダー病の全国有病者数調査および臨床的特徴に関する二次調査結果の報告. 第51回日本神経学会総会. 2010年5月20日; 東京.

2) Yoshida T. Alexander disease and

glial fibrillary acidic protein. *Neuro* 2010. Sep.4 2010. Kobe.

3) Sasayama H, Yoshida T, Nagai R, Yamaguchi M, Nakagawa M. A *Drosophila* model of Alexander disease constructed using mutant *GFAP*. *Neuro* 2010. Sep.4 2010. Kobe.

4) Yoshida T, Sasaki M, Yoshida M, Namekawa M, Okamoto Y, Tsujino S, Sasayama H, Nakagawa M. Clinical manifestations of Alexander disease in Japan. *EFNS* 2010. Sep. 27, 2010. Genova.

5) 林 祐一、吉田誠克、加藤潤一、田中優司、山田 恵、香村彰宏、木村暁夫、保住 功、犬塚 貴. *GFAP* 遺伝子 p.R79H(c.250G>A)変異を認めた成人型 Alexander 病の 1 例. 第 128 回日本神経学会東海北陸地方会. 2010 年 10 月 2 日; 福井.

6) 吉田誠克、笹山博司、水田依久子、佐々木征行、吉田眞理、滑川道人、岡本祐嗣、辻野精一、中川正法. 全国調査により得られたアレキサンダー病の *GFAP* 変異と表現型の関連に対する検討. 第 55 回日本人類遺伝学会. 2010 年 10 月 30 日; 大宮.

佐々木征行

2. 学会発表

1) 佐々木征行、野々田豊、榊原崇文、佐久間啓、須貝研司. 口蓋ミオクロームスを呈した乳児型 Alexander 病の 1 例. 第

52回日本小児神経学会総会・福岡国際会議場。福岡。2010年5月22日。

吉田真理

1. 論文発表

1) Yoshida T, Sasayama H, Mizuta I, Okamoto Y, Yoshida M, Riku Y, Hayashi Y, Yonezu T, Takata Y, Ohnari K, Nakagawa M. Glial fibrillary acidic protein mutations in adult-onset Alexander disease: Clinical features observed in 12 Japanese cases. *Acta Neurologica Scandinavica* 2010: published online: Sep. 16

2. 学会発表

1) Yoshida M. Neuropathology of glia in neurodegenerative diseases. Neuro2010 2010年9月神戸

滑川道人

1. 論文発表

1) Namekawa M, Takiyama Y, Honda J, Shimazaki H, Sakoe K, Nakano I. Adult-onset Alexander disease with typical “tadpole” brainstem atrophy and unusual bilateral basal ganglia involvement: a case report and review of the literature. *BMC Neurol.* 10: 21, 2010.

2) Ayaki T, Shinohara M, Tatsumi S, Namekawa M, Yamamoto T. A case of sporadic adult Alexander disease presenting with acute onset, remission and relapse. *J. Neurol. Neurosurg.*

Psychiatry. 81: 1292-1293, 2010.

2. 学会発表

1) 滑川道人, 嶋崎 晴雄, 本多 純子, 中野 今治, 迫江 公己, 瀧山 嘉久: 成人型 Alexander 病の特徴的画像所見: Tadpole appearance. (第51回日本神経学会総会, 2010年5月20-22日, 東京)

中川正法

1. 論文発表

1) Tokuda T, Qureshi MM, Ardah MT, Varghese S, Shehab SA, Kasai T, Ishigami N, Tamaoka A, Nakagawa M, El-Agnaf OM. Detection of Elevated levels of alpha-Synuclein Oligomers in CSF from Parkinson's Disease Patients. *Neurology.* 75(20):1766-1770, 2010

2) Tatebe H, Watanabe Y, Kasai T, Mizuno T, Nakagawa M, Tanaka M, Tokuda T. Extracellular neurosin degrades alpha-synuclein in cultured cells. *Neurosci Res.* 67:341-346, 2010

3) Yamada K, Akazawa K, Yuen S, Goto M, Matsushima S, Takahata A, Nakagawa M, Mineura K, Nishimura T. MR imaging of ventral thalamic nuclei. *AJNR Am J Neuroradiol.* 31(4):732-735, 2010

4) Fukumoto H, Tokuda T, Kasai T, Ishigami N, Hidaka H, Kondo M, Allsop D, Nakagawa M.

High-molecular-weight β -amyloid oligomers are elevated in cerebrospinal fluid of Alzheimer patients. FASEB J. 24(8):2716-2726, 2010

表 1 全国二次調査の結果(神経学的所見)

	infantile form	juvenile form	adult form
muscle weakness		42.9% (3/7)	82.4% (15/17)
tendon reflex abnormality	85.7% (6/7)	71.4% (5/7)	94.1% (16/17)
hyperreflexia	85.7% (6/7)	71.4% (5/7)	94.1% (16/17)
hyporeflexia or areflexia			12.5% (2/16)
Babinski sign		57.1% (4/7)	82.4% (14/17)
parkinsonism		0.0% (0/7)	29.4% (5/17)
sensory disturbance		0.0% (0/7)	17.6% (3/17)
dysarthria	100.0% (6/6)	100.0% (8/8)	88.2% (15/17)
dysphonia	66.7% (6/9)	37.5% (3/8)	70.6% (12/17)
dysphagea	77.8% (7/9)	25.0% (2/8)	88.2% (15/17)
nystagmus	0.0% (0/6)	0.0% (0/8)	64.7% (11/17)
limb ataxia	20.0% (1/5)	37.5% (3/8)	30.8% (4/13)
truncal ataxia	20.0% (1/5)	50.0% (4/8)	50.0% (6/12)
palatal myoclonus	0.0% (0/6)	0.0% (0/7)	37.5% (6/16)
orthostatic hypotension		20.0% (1/5)	7.7% (1/13)
sphincter abnormalities	33.3% (3/9)	12.5% (1/8)	57.1% (8/14)
sleep disorder		25.0% (1/4)	30.8% (4/13)
convulsions	100.0% (9/9)	87.5% (7/8)	6.3% (1/16)
mental retardation	100.0% (8/8)	87.5% (7/8)	6.3% (1/16)
/psychomotor developmental delay			
dementia			25.0% (4/16)
macrocephaly	75.0% (6/8)	50.0% (4/8)	
scoliosis	44.4% (4/9)	50.0% (4/8)	13.3% (2/15)

表 2 全国二次調査の結果(MRI 所見)

	infantile form	juvenile form	adult form
White matter lesion	100% (10/10)	100% (8/8)	37.5% (6/16)
abnormalities of basal ganglia, thalamus	100% (9/9)	50.0% (4/8)	50.0% (8/16)
abnormalities of brainstem			
medulla oblongata	14.3% (1/7)	62.5% (5/8)	100% (16/16)
pons	14.3% (1/7)	62.5% (5/8)	75.0%(12/16)
midbrain	28.6% (2/7)	57.1% (4/7)	75.0%(12/16)
abnormalities of cervical cord	25.0% (1/4)	20.0% (1/5)	100%(16/16)
abnormalities of cerebellum	37.5% (3/8)	50.0% (4/8)	62.5%(10/16)
periventricular rim	100% (7/7)	62.5% (5/8)	31.3% (5/16)
enhancement	75.0% (3/4)	50.0% (1/2)	8.3%(1/12)

表 3 病型別神經学的所見(新分類)

	type 1 (n=12)	type 2 (n=16)	type 3 (n=7)
muscle weakness	33.0% (1/3)	87.5% (14/16)	60.0% (3/5)
tendon reflex abnormality	77.8% (7/9)	93.8% (15/16)	83.3% (5/6)
hyperreflexia	77.8% (6/9)	93.8% (15/16)	83.3% (5/6)
hyporeflexia or areflexia		12.5% (2/16)	
Babinski sign	33.0% (1/3)	81.3% (13/16)	80.0% (4/5)
parkinsonism	0.0% (0/3)	25.0% (4/16)	20.0% (1/5)
sensory disturbance	0.0% (0/3)	18.8% (3/16)	0.0% (0/5)
dysarthria	100.0% (8/8)	87.5% (14/16)	100.0% (7/7)
dysphonia	63.8% (7/11)	68.8% (11/16)	42.9% (3/7)
dysphagea	54.5% (6/11)	87.5% (14/16)	57.1% (4/7)
nystagmus	0.0% (0/8)	68.8% (11/16)	0.0% (0/7)
limb ataxia	14.3% (1/7)	33.3% (4/12)	42.9% (3/7)
truncal ataxia	0.0% (0/7)	50.0% (6/12)	83.3% (5/6)
palatal myoclonus	0.0% (0/8)	40.0% (6/15)	0.0% (0/6)
orthostatic hypotension	0.0% (0/3)	7.7% (1/13)	50.0% (1/2)
sphincter abnormalities	27.3% (3/11)	53.8% (7/13)	28.6% (2/7)
sleep disorder	0.0% (0/2)	30.8% (4/13)	50.0% (1/2)
convulsions	90.9% (10/11)	0.0% (0/15)	100.0% (7/7)
mental retardation	90.0% (9/10)	0.0% (0/15)	100.0% (7/7)
/psychomotor developmental delay			
dementia		26.7% (4/15)	0.0% (0/1)
macrocephaly	80.0% (8/10)		50.0% (3/6)
scoliosis	45.5% (5/11)	13.3% (2/15)	50.0% (3/6)

表 4 病型別 MRI 檢查所見(新分類)

	type 1 (n=12)	type 2 (n=16)	type 3 (n=7)
White matter lesion	100.0% (12/12)	33.3% (5/15)	100.0% (7/7)
abnormalities of basal ganglia, thalamus	81.8% (9/11)	46.7% (7/15)	71.4% (5/7)
abnormalities of brainstem			
medulla oblongata	0.0% (0/9)	100.0% (15/15)	100.0% (7/7)
pons	0.0% (0/9)	73.3% (11/15)	100.0% (7/7)
midbrain	11.1% (1/9)	73.3% (11/15)	100.0% (6/6)
abnormalities of cervical cord	0.0% (0/6)	100.0% (15/15)	75.0% (3/4)
abnormalities of cerebellum	20.0% (2/10)	60.0% (9/15)	94.3% (6/7)
periventricular rim enhancement	77.8% (7/9)	26.7% (4/15)	94.3% (6/7)

IV. 分担研究報告書

新生児期に発症した乳児型 Alexander 病の 2 例

佐々木征行¹⁾、榊原崇文¹⁾、沢石由記夫²⁾、又吉 慶³⁾

1) 国立精神・神経医療研究センター病院小児神経科

2) 秋田県立医療療育センター

3) 沖縄県立中部病院小児科

研究要旨

非常に稀な新生児発症した Alexander 病の 2 例を報告した。いずれも早期より哺乳障害・呼吸障害を呈し、乳児期に死亡した。早期診断には頭部 MRI が最も有用であった。とくに脳室周囲の T1 高信号・T2 低信号の *periventricular rim* が重要であった。大脳白質の信号異常は初期診断には有効ではなかった。今後、Alexander 病の根本治療が開発されたときには、早期診断・早期治療が重要となる。そのため、新生児発症例の臨床的特徴や神経画像学的特徴を集積する必要がある。

A. 研究目的

Alexander 病は、発症時期から乳児型、若年型、成人型に分けられる。新生児期発症例については、まだ詳しくは知られていない。新生児期発症例について臨床的特徴を明らかにする。

B. 研究方法

新生児期発症した Alexander 病の 2 例について、臨床症状や神経画像学的特徴について検討した。（倫理面への配慮）臨床研究に関する倫理指針、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針を遵守して研究を行った。

C. 研究結果

症例 1. 男児。満期出生で仮死なし。大頭（35.2 cm; +2.0SD）を指摘された。この時点で脳室拡大を指摘され、先天性水頭症として日齢 15 で VP シャント手術が施行された。生後 3 か月になって、チアノーゼを伴うけいれん発作を発症した。以後けいれん発作のコントロールが困難となり、経管栄養を要した。生後 8 か月には中枢性呼吸不全となり人工呼吸管理を必要とし、生後 9 か月でけいれん重積のため死亡した。

頭部 MRI は、日齢 10、3 か月、7 か月で施行

した。日齢 10 より、脳室周囲の T1 高信号・T2 低信号があり、*periventricular rim* と考えられた。7 か月の画像で明らかな髄鞘化の遅れと小脳および脳幹の髄鞘化異常を認めた。

遺伝子診断が施行され、*GFAP* 遺伝子の 716G→A 変異がヘテロで確認された（R239H）。

症例 2. 女児。在胎 36 週、双胎第 1 子として帝王切開で出生。体重 2,220 g、頭囲 30cm。出生後 1 週間くらいから哺乳力低下。生後 2 週間で近医受診。哺乳障害が続くため生後 3 週間で入院した。嚥下障害を認めたため経管栄養となった。発達は全く認めず、生後 45 日で呼吸停止をきたした。人工呼吸管理されたが、生後 6 か月で敗血症のため死亡した。

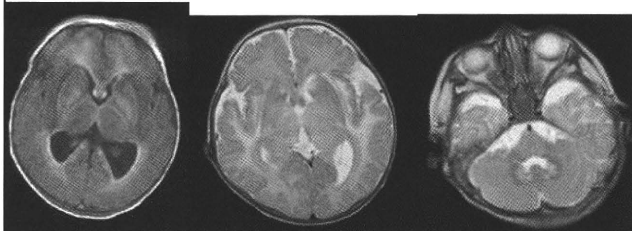
頭部 MRI は、日齢 23 と 54 に施行された。日齢 23 の T1 強調画像で脳室周囲の高信号が強いこと（*periventricular rim*）と T2 強調画像で尾状核高信号を認め、Alexander 病が疑われた。

GFAP 遺伝子の 1055T→G 変異をヘテロで認め確定診断された（L352R）。

2 例の頭部 MRI 画像所見をまとめると、以下の 5 点が共通点であった。

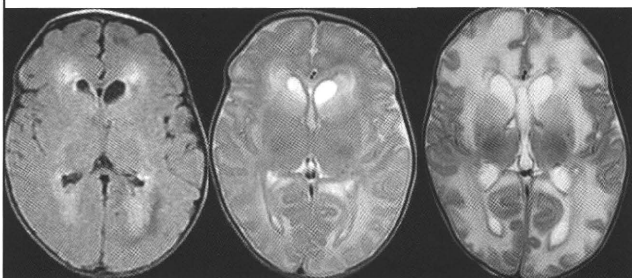
1. periventricular rim
2. 小脳（白質・歯状核）、脳幹の T2 高信号
3. 尾状核・被殻の T2 高信号
4. 側脳室拡大
5. 大脳白質の容積増加と T1 低信号・T2 高信号

図1 症例1. 左より、2 生日、3 か月、3 か月



T1 強調画像 T2 T2

図2. 症例2. 左より、2 6 生日、同、5 4 生日



T1 強調画像 T2 T2

D. 考察

今回報告した新生児期発症の2例は、いずれも哺乳力障害と呼吸障害を呈し、乳児期に死亡した。新生児期発症例は、非常に予後が悪いと考えられる。大頭は1例で認めたが、他例では認めず診断的価値は高くない。

いずれも早期診断には頭部 MRI が有用であった。とくに periventricular rim が、初期より2例で共通して認められた異常所見であった。この他に小脳歯状核と尾状核の T2 強調画像による高信号、大脳白質容積の増大などの異常所見も共通して認められた。これらの異常所見は、Alexander 病の診断的価値が高いと考える。

一方で乳児期前半においては、大脳白質の髄鞘

化の異常を MRI での確に捕らえることは困難であり、「大脳白質異常症」としての診断は早期には難しいと言える。

これまでのところ、新生児期発症例に特有の遺伝子変異は知られていない。

E. 結論

Alexander 病は新生児期からでも発症する。新生児期発症例は、哺乳障害・呼吸障害を早期から呈し、予後も不良である可能性が高い。診断には頭部 MRI 所見が有用である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

佐々木征行、野々田豊、榊原崇文、佐久間啓、須貝研司. 口蓋ミオクローヌスを呈した乳児型 Alexander 病の1例. 第52回日本小児神経学会総会. 福岡国際会議場. 福岡. 2010年5月22日.

H. 知的所有権の取得状況（予定を含む）

1. 特許取得 なし

2. 実用新案登録 なし

3. その他

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
アレキサンダー病の診断基準および治療・ケア指針の作成、
病態解明・治療法開発のための研究（分担）研究報告書

アレキサンダー病の小児発症例と成人発症例の病理像の対比

研究分担者 吉田真理¹⁾

研究協力者 三室マヤ¹⁾、饗場郁子²⁾、奥田聡³⁾、橋詰良夫⁴⁾、中川正法⁵⁾ 1) 愛知医科大学加齢医科学研究所、2) 国立東名古屋病院神経内科、3) 名古屋医療センター神経内科、4) 福祉村神経病理研究所 5) 京都府立医科大学大学院神経病態制御学

研究要旨

Alexander 病(A病)は小児期に発症し, Rosenthal fiber (RF)が出現し leukodystrophy をきたす疾患として知られているが、近年 GFAP 遺伝子異常が明らかになり、成人発症例も少数報告されている。高齢発症のA病は小児期発症例と臨床病理像、白質病変の進展に差が認められる。高齢発症と小児期発症A病の病理像を対比した。高齢A病では RF の形成は小児例に比して少なく、特に大脳白質ではアストロサイトの密度の減少、突起消失、血管周囲の終足の減少が顕著であった。アストロサイトの機能障害と細胞死が長い時間をかけておこっている可能性が示唆された。

A.研究目的

Alexander 病(A病)は小児期に発症し, Rosenthal fiber (RF) が出現し leukodystrophy をきたす疾患として知られているが、近年 GFAP 遺伝子異常が明らかになり、成人発症例も少数報告されている。高齢発症のA病は小児期発症例と臨床病理像、白質病変の進展に差が認められる。高齢発症と小児期発症A病の病理像を対比した。

B.研究方法

高齢発症のA病 死亡時73歳女性例と乳児期発症A病の病理像を対比した。病理学的には通常の検索に加えて、GFAP,リン酸化ニューロフィラメント免疫染色などを施行し、白質病変およびアストロサイトの形態を検討した。

C.研究結果

高齢発症のA病の臨床病理像に関しては平成21年度「アレキサンダー病の診断基準および治療・ケア指針の作成、病態解明・治療法開発のための研究」班会議で報告した。小児期発症例の臨床病理像以下に示す。

症例 1歳4ヶ月 男児

主訴 難治性部分発作、退行

家族歴 血族結婚はない、

周産期 在胎週数38週、出生児体重2550g

臨床経過 生下時から反応に乏しく、生後2ヶ月から右上肢と顔面に焦点性間代性発作が出現した。

頭部CTでは両側前頭葉、側脳室前角・後角周囲、尾状核、被殻に輪郭の不明瞭な淡い高信号を認め、軽度の造影効果を伴っていた。抗てんかん薬に反応しない難治性発作のため、生後5ヶ月時に2次性全般化をきたし入院した。入院時現症は、体重7450g、身長65.5cm、頭囲43.5(43.3

±1.34)、理学的所見に異常なく、外表奇形もなかった。神経学的所見として追視なく、感情表出もなく、頸定不良、四肢緊張著明に低下し、深部反射正常、Babinski 徴候両側陽性を示した。頭部CTでは側脳室の拡大と前頭葉を中心とした脳萎縮、両側側脳室前角周囲、尾状核、被殻に低吸収域を認め、頭部MRIではT2強調画像で前頭葉白質を中心として左右対称性の広範な高信号域が存在した。

発作が頻発し、発作間欠期にはほとんど寝ていた。筋緊張と深部反射は次第に亢進し、足間代、後弓反張やジストニア姿勢を認めた。頭囲は正常範囲であった。1歳2ヶ月時の頭部MRIでは

脳室拡大と嚢胞性変化を認めた。1歳4ヶ月時に肺炎のため死亡した。

神経病理所見 脳重 920 g、外表からは著変ない。組織学的には前頭葉優位の白質の広範な髄鞘と軸索の脱落、軟膜直下、血管周囲を主体とする Rosenthal fiber の広範囲な出現、脳室周囲・尾状核・脳幹被蓋のアストロサイトの腫大と増殖、脳梁の萎縮と脳室拡大、皮質の軽度の神経細胞脱落と血管内皮細胞の腫大とミクログリアの出現、海馬 CA1 の神経細胞脱落と認めた。

病理所見の対比

(1) 白質変性

大脳白質の髄鞘淡明化は小児例では高度で、前頭葉から後頭葉まで、脳幹部、小脳を含めて髄鞘の淡明化を認めたが、高齢 A 病例はより軽度であった。RF は小児例では皮質軟膜直下、脳室上衣下、脳実質内の血管周囲に無数形成されていたが、高齢 A 病では大脳皮質軟膜直下や皮質・白質の血管周囲には乏しく、脳室上衣下、脳幹部では黒質、延髄被蓋の網様体、小脳歯状核門に認めた。

(2) アストロサイト

大脳白質のアストロサイトは小児例では突起をのびした reactive な形態を認めるが、高齢 A 病ではアストロサイトの密度が減少し、個々のアストロサイトの突起の伸長も貧弱で、血管周囲の終足も強く減少していた。このアストロサイトの細胞数減少と線維性突起の消失は高齢 A 病の白質で特に顕著であり、大脳皮質や基底核、脳幹部でもその程度は軽いと同様の傾向を認めた。

D. 考察

高齢 A 病の剖検例でも大脳白質の変性がみられるが、その出現時期は遅く程度も軽い傾向がある。アストロサイトの形態に注目すると RF の形成は小児例に顕著で、高齢 A 病ではより軽度であり、RF の形成自体は変性の分布や程度とは必ずしも一致しない。高齢 A 病では RF の形成より白質のアストロサイトの密度自体の減少、突起の減少がみられることからアストロサイトの機能障害と細胞死が長い時間をかけておきている可能性が

示唆される。

生理的にはアストロサイトの突起は neuropil の中で神経の軸索やシナプスの間隙に入る。また終足は毛細血管壁に終わり境界膜を形成する。アストロサイトの終足間は、多くの細隙結合によって連絡しあい機能的合体を形成している。細隙結合はアストロサイト間のみならず、オリゴデンドログリアとの間にもつくられるとされ、アストロサイトのネットワークがオリゴデンドログリアの機能調節に関与していると考えられている。血管周囲の終足の機能障害を介した物質の透過性の問題なのか、あるいは軸索やシナプスのラッピング機能の障害も加わる複合的機序なのかは不明である。

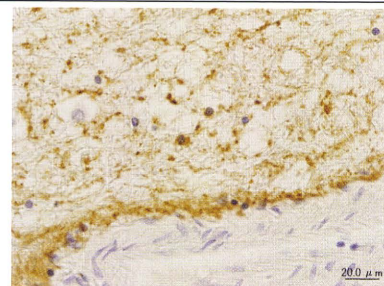


図 高齢発症のアレキサンダー病の大脳白質のアストロサイトと血管周囲の終足の減少 GFAP 免疫染色

E. 結論

高齢 A 病では RF の形成は小児例に比して少なく、大脳白質ではアストロサイトの密度の減少、突起消失、血管周囲の終足の減少が顕著であった。アストロサイトの機能障害と細胞死が長い時間をかけておこっている可能性が示唆された。

G. 研究発表

1. 論文発表

Glial fibrillary acidic protein mutations in adult-onset Alexander disease: clinical features observed in 12 Japanese patients. Yoshida T, et al. Acta Neurol Scand. 2010 Sep 16. [Epub ahead of print]

2. 学会発表

Neuropathology of glia in neurodegenerative diseases. Yoshida M. Neuro2010 2010年9月神戸

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
アレキサンダー病の診断基準および治療・ケア指針の作成、
病態解明・治療法開発のための研究（分担）研究報告書

成人型 Alexander 病の特徴的画像所見：“tadpole” appearance

分担研究者 滑川 道人 自治医科大学医学部神経内科

研究協力者：直井 為任¹⁾、嶋崎 晴雄¹⁾、本多 純子¹⁾、迫江 公己¹⁾、瀧山 嘉久²⁾、中野 今治¹⁾

1) 自治医科大学医学部神経内科、2) 山梨大学医学部神経内科

研究要旨

Alexander 病(AxD)は発症年齢によって臨床像が異なり、いずれもが特徴的な画像所見を呈する。乳児型では「前頭葉優位の白質脳症」、若年型では「脳幹の結節状／腫脹病変」、成人型では「延髄～頸髄の著明萎縮 (“tadpole” appearance)」が特徴である。本研究では“tadpole” appearance は成人型 AxD に特異的か、そして成人型 AxD において、乳児型もしくは若年型での特徴的な画像所見がみられうるか、について検討した。“tadpole” appearance を呈する 10 例に *GFAP* 遺伝子検索をしたところ、8 例で陽性であった。また「前頭葉優位の白質脳症」5 例、「脳幹の結節状／腫脹病変」7 例についても *GFAP* 遺伝子検索をしたが、全例陰性であった。以上より“tadpole” appearance は成人型 AxD に特徴的な画像所見で、その感度は 80%であること、さらに成人発症の神経疾患で“tadpole” appearance を伴わずに、他の臨床亜型でみられる画像所見を呈する場合は、成人型 AxD と診断される可能性は低いことが判明した。

A. 研究目的

2001 年に Brenner らにより乳児型 Alexander 病(AxD)の原因遺伝子が *GFAP* であることが判明して以来、若年型（発症年齢：2～12 歳）および成人型（発症年齢：12 歳以上）といった非典型例が相次いで報告されている。症例の蓄積とともに、それぞれが特徴的な画像所見を呈することがわかってきた。乳児型では「前頭葉優位の白質脳症」、若年型では「脳幹の結節状／腫脹病変」、成人型では「延髄～頸髄の著明萎縮 (“tadpole” appearance)」(図) がその特徴である。

本研究では“tadpole” appearance は成人型 AxD に特異的な画像所見なのか、そして成人型 AxD においても“tadpole” appearance を伴わずに、乳児型もしくは若年型での特徴的な画像所見がみられうるか、について検討する。

B. 研究方法

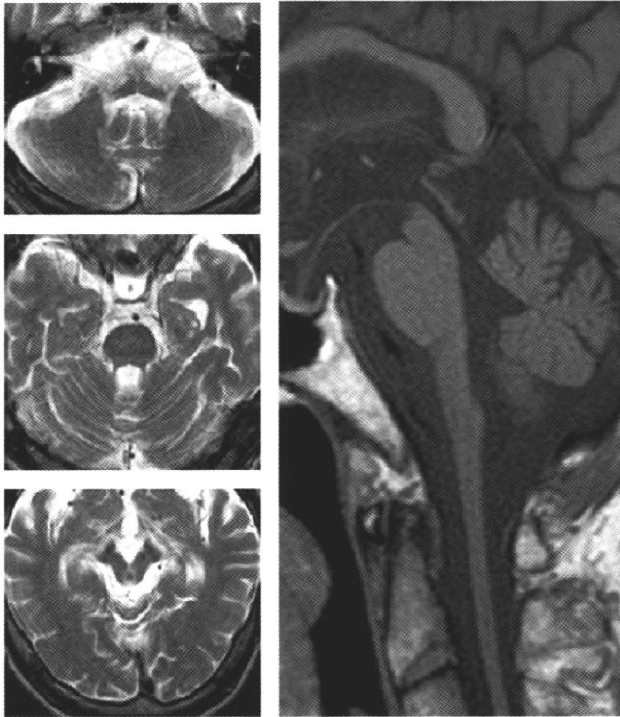
対象は神経疾患を呈する成人 22 例。内訳は「延

髄～頸髄の著明萎縮 (“tadpole” appearance)」10 例、「前頭葉優位の白質脳症」：5 例、「脳幹の結節状もしくは腫脹病変」：7 例。それぞれ *GFAP* 遺伝子の塩基配列を直接シーケンス法にて確認した。なお全例、書面にて遺伝子検索についてのインフォームドコンセントを得た。

C. 研究結果

1) 「延髄～頸髄の著明萎縮 (“tadpole” appearance)」10 例の検討：

10 例中 8 例には、*GFAP* 遺伝子内にアミノ酸置換を伴うミスセンス変異が発見された。変異は p.R276L: 4 例、p.P264L, p.S398F, p.M415I, p.N386S 各 1 例であった。2 例においては、変異が同定できなかった。うち 1 例は常染色体劣性遺伝形式（両親がいとこ結婚で同胞に類症あり）を取り、MRI では頸髄～延髄萎縮に加え、中小脳脚および橋底部に T2, FLAIR での高信号変化を呈していた。



図：典型的な”tadpole” appearance

著明な延髄～頸髄の萎縮がみられ、矢状断像であたかも「おたまじゃくし」のような脳幹像を呈するのが特徴である。

2) 「前頭葉優位の白質脳症」5例の検討：

5例ともに疾患責任 *GFAP* 変異は同定できなかった。1例では p.R286R/p.D295N の SNPs を同一アレルに有していた。なお2例は常染色体劣性遺伝、1例は常染色体優性遺伝が疑われた。

3) 「脳幹の結節状／腫脹病変」7例の検討：

7例ともに病因となる *GFAP* 変異は同定できなかった。2例では p.R286R/p.D295N の SNPs を同一アレルに有していた。なお臨床診断は、星細胞腫2例、多発性硬化症4例（一次進行型2例、寛解-再発型2例）、脊髄炎1例であった。

D. 考察

”tadpole” appearance を呈しながらも *GFAP* 遺伝子変異が無い場合の可能性としては、*GFAP* 遺伝子自体の異常（mosaicism, splicing 異常, promoter 領域の異常, duplication など）や *GFAP* 遺伝子以外の遺伝子異常（vimentin, plecton,

desmin, α B-crystallin, HSP27 など）の可能性などが考えられる。

GFAP 遺伝子の p.R286R/p.D295N の SNPs の頻度は通常 10%前後であるが、今回の症例では 25% (3/12) でみられ、何らかの関与も示唆された。

E. 結論

- 1) ”tadpole” appearance は成人型 AxD に特徴的で、その感度は 80% である。
- 2) ”tadpole” appearance を伴わずに、前頭葉優位の白質脳症や脳幹脊髄病変がみられる場合、成人型 AxD の可能性は低い。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- **Namekawa M**, Takiyama Y, Honda J, Shimazaki H, Sakoe K, Nakano I. Adult-onset Alexander disease with typical “tadpole” brainstem atrophy and unusual bilateral basal ganglia involvement: a case report and review of the literature. *BMC Neurol.* 10: 21, 2010.
- Ayaki T, Shinohara M, Tatsumi S, **Namekawa M**, Yamamoto T. A case of sporadic adult Alexander disease presenting with acute onset, remission and relapse. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 81: 1292-1293, 2010.

2. 学会発表

- **滑川道人**, 嶋崎 晴雄, 本多 純子, 中野 今治, 迫江 公己, 瀧山 嘉久：成人型 Alexander 病の特徴的画像所見：Tadpole appearance. (第 51 回日本神経学会総会, 2010 年 5 月 20-22 日, 東京)

H. 知的所有権の取得状況（予定を含む）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）
アレキサンダー病の診断基準および治療・ケア指針の作成、
病態解明・治療法開発のための研究（分担）研究報告書

GFAP 遺伝子の p.R276L 変異を有する Alexander 病の 3 家系：

臨床像，創始者効果および細胞生物学的検討

分担研究者 滑川 道人 自治医科大学医学部神経内科

研究協力者：直井 為任¹⁾，迫江 公己¹⁾，本多 純子¹⁾，嶋崎 晴雄¹⁾，瀧山 嘉久²⁾，中野 今治¹⁾

1) 自治医科大学医学部神経内科，2) 山梨大学医学部神経内科

研究要旨（10 ポイント程度）

GFAP 遺伝子の p.R276L 変異を有する Alexander 病は現在のところ 3 家系が確認されている。今回、*GFAP* 遺伝子を中心に、それぞれ約 180 万 bp に広がる 8 個の遺伝子多型マーカーを用いて haplotype 解析をしたところ、創始者効果が確認された。また細胞生物学的検討でも p.R276L 変異は、すでに確定している病因変異（p.R239C および p.R416W 変異）と矛盾しない結果を得た。

A. 研究目的

GFAP 遺伝子における p.R276L 変異は、2002 年に我々により世界に先駆けて報告された病理学的に確定診断された遺伝性成人型 Alexander 病 (AxD) の責任変異である。我々はこの変異を有する AxD を 2 家系経験している。いずれも血族関係にはないものの、居住地は同一地域であり、この変異は創始者効果によるものか否かを検討する。さらに *GFAP* の機能に及ぼす影響を、細胞生物学的に検討する。

B. 研究方法

対象は *GFAP* 遺伝子の p.R276L 変異を有する 3 家系 6 例。以前報告した成人発症 3 例（全例男性）および若年発症 1 例（女性）に、今回新たに asymptomatic carrier 2 例（女性）が追加された。3 家系とも T 県東部半径 20km 以内の出身。*GFAP* 遺伝子を中心に、それぞれ約 180 万 bp に広がる 8 個の遺伝子多型マーカーを用いて haplotype 解析をした。また V5-tag ベクターに組み込んだ野

生型、p.R239C、p.R416W、p.R276L 変異型 *GFAP* 遺伝子を培養細胞（HEK293, U251MG, Becker, B2-17）に導入し、48 時間後に Western Blot による解析、および細胞内局在を共焦点レーザー顕微鏡で観察した。

C. 研究結果

1) 臨床情報：

asymptomatic carrier 2 例は 63 歳および 59 歳の女性。無症状だが、四肢腱反射亢進を認めた。頭部 MRI では、信号変化を伴わない延髄～頸髄の著明萎縮と、小脳歯状核の信号変化（T2 および FLAIR 画像で高信号）がみられた。

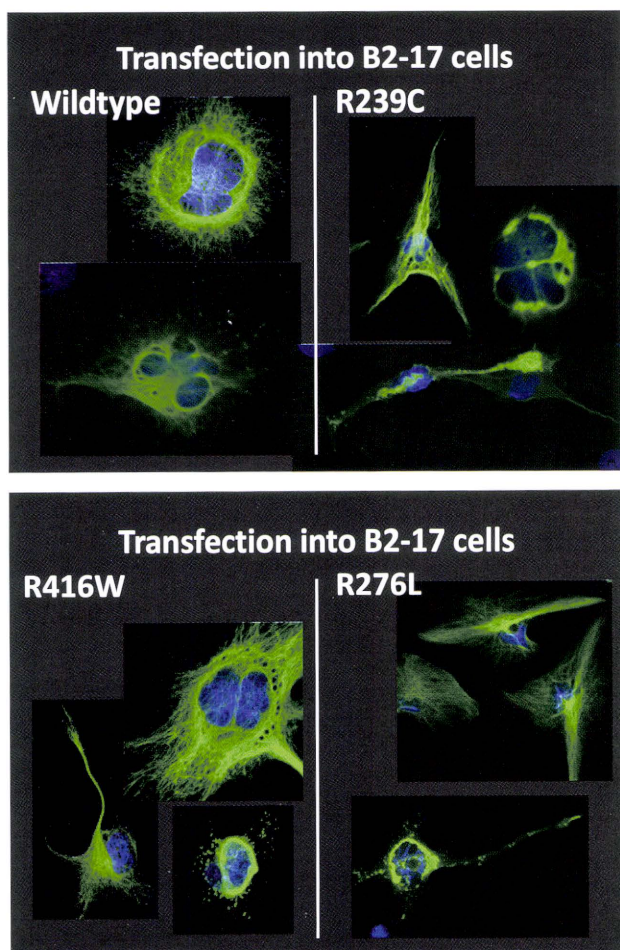
2) ハプロタイプ解析：

GFAP 遺伝子を挟む形での 1.03cM にわたる領域において、3 家系とも同一アリルを有していた。

3) 細胞生物学的検討：

Western Blot 解析では、p.R416W は NP-40 可溶性分画が際立って少なかったが、野生型と p.R239C、p.R276L は同傾向だった。細胞内局在

の検討では、野生型は、内在性 GFAP の有無にかかわらず強制発現させた GFAP は多くが filamentous 構造を呈した。U251MG では、内在性 GFAP と強制発現させた野生型 GFAP は共局在を示した。一方 B2-17 では、各変異型は野生型と同様の filamentous 構造を呈したものの他に、一部では核周囲への蓄積がみられ、凝集体形成像もみられた (図)。



図：GFAP wildtype および mutants の細胞内強制発現。

D. 考察

p.R276L 変異は、女性の方が軽症の可能性がある。また 3 家系には創始者効果が確認された。細胞生物学的検討では、内在性 GFAP が存在しなくとも、強制発現させた GFAP のみで filamentous 構造をとりうることから、vimentin をはじめとした GFAP 以外の中間径フィラメントの関与が考

えられた。病因となる変異を明らかにするモデルとして、今後は内在性 vimentin などの中間径フィラメントを欠いた細胞における発現実験が必要である。

E. 結論

- 1) *GFAP* 遺伝子の p.R276L 変異を有する AxD は現在のところ 3 家系が確認され、創始者効果があることが確認された。
- 2) p.R276L 変異は細胞生物学的にも、すでに確定している病因変異と矛盾しない結果を得た。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- ・ **Namekawa M**, Takiyama Y, Honda J, Shimazaki H, Sakoe K, Nakano I. Adult-onset Alexander disease with typical “tadpole” brainstem atrophy and unusual bilateral basal ganglia involvement: a case report and review of the literature. *BMC Neurol.* 10: 21, 2010.
- ・ Ayaki T, Shinohara M, Tatsumi S, **Namekawa M**, Yamamoto T. A case of sporadic adult Alexander disease presenting with acute onset, remission and relapse. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 81: 1292-1293, 2010.

2. 学会発表

- ・ **滑川道人**, 嶋崎 晴雄, 本多 純子, 中野 今治, 迫江 公己, 瀧山 嘉久：成人型 Alexander 病の特徴的画像所見：Tadpole appearance. (第 51 回日本神経学会総会, 2010 年 5 月 20-22 日, 東京)

H. 知的所有権の取得状況 (予定を含む) なし

平成 22 年度厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)
アレキサンダー病の診断基準および治療・ケア指針の作成、
病態解明・治療法開発のための研究 (分担)研究報告書

変異 *GFAP* 導入による Alexander 病ショウジョウバエモデル作成と今後の展望

分担研究者 中川正法 京都府立医科大学大学院 神経内科学

研究協力者 笹山博司¹⁾、山口政光²⁾、島村真依²⁾

1)京都府立医科大学大学院 神経内科学 2)京都工芸繊維大学大学院 応用生物学

研究要旨

Alexander 病の病態モデルとして変異 *GFAP* を導入したショウジョウバエモデルを作成、野生型 3 系統、R239C 変異 *GFAP* 5 系統、R416W 変異 *GFAP* 6 系統を樹立した。複眼原基特異的な *GAL4 driver* 系統 (*GMR-GAL4*) と野生型および変異 *GFAP* 導入ショウジョウバエ系統をそれぞれ交配し、次世代について電子顕微鏡ならびに蛍光染色にて観察した。免疫染色では各ショウジョウバエ系統において幼虫の複眼原基での *GFAP* の発現を確認した。複眼構造においては野生型では明らかな複眼構造の変化は見られなかったものの、各単眼における剛毛の発現がみられなかった。一方、変異 *GFAP* 導入ショウジョウバエでは明らかな複眼構造の破壊がみられた。今後、これらのショウジョウバエモデルに遺伝子スクリーニングおよび薬物スクリーニングを行い、病態解明・治療法開発を試みる。

A. 研究目的

これまで Alexander 病の動物モデルとしてマウスモデルの作成が試みられてきた。1998 年に Messing らは *GFAP* を *over-expression* させたトランスジェニックマウスを作成、*GFAP* の発現量に応じて寿命が短縮することを明らかにし、Alexander 病の病態に *GFAP* が主要な役割を担うことが示された。このことはのちに原因遺伝子として *GFAP* が同定されるきっかけとなった。その後より変異 *GFAP* を導入したトランスジェニックマウスの作成が

試みられ、アストロサイト内に Alexander 病の *hallmark* でもある Rosenthal fibers の形成がみられたり、カニン酸投与により致死性けいれんが誘発されやすい、変異 *GFAP* に加えて α B-クリスタリンの発現量が寿命に大きな役割を果たすなどの成果は得られたものの、臨床表現型の再現としては不十分であることは否めない。そこでわれわれは新たな Alexander 病の動物モデルとしてショウジョウバエに注目した。ショウジョウバエはヒトと生物としての基本的仕組みに大きな違いはないこと、世代が短

い、産卵数が多い、飼育しやすいなど遺伝学的研究には利点が多い。今回われわれは変異 *GFAP* を導入したショウジョウバエモデルを作成し、Alexander 病の原因究明、治療法開発の可能性を示す。

B. 研究方法

最初に遺伝子導入をさせるための *GFAP* 発現ベクター(wild-type、R239C、R416W)を作成した。この発現ベクターはW遺伝子をマーカーとしてもつがヒト *GFP* 遺伝子も同時に導入した。作成したベクターをショウジョウバエの受精卵にマイクロインジェクションを行い遺伝子導入させた。*GFAP* が導入された赤眼のショウジョウバエと balancer 染色体を持つショウジョウバエを交配させて、*GFAP* が導入されている染色体を決定した。様々な GAL4 driver 系統と野生型および変異 *GFAP* 導入ショウジョウバエ系統を交配させて、次世代のショウジョウバエの表現型を観察した(図1)。

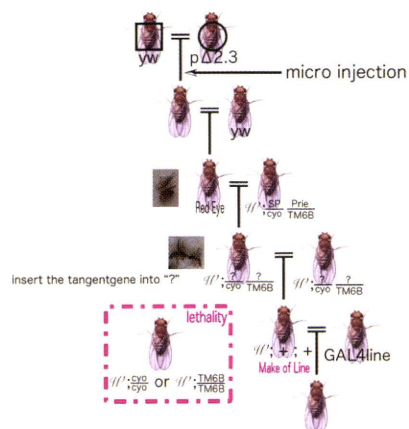


図1 ショウジョウバエの交配図

C. 研究結果

スクリーニングにて変異 *GFAP* を導入したショウジョウバエに赤眼がみられた

(wild-type、R239C、R416W)。赤眼を呈するショウジョウバエを1匹ずつ回収し、 balancer 染色体をもつショウジョウバエ系統と交配し、次世代で生まれてくるショウジョウバエで line 化を行い、野生型 *GFAP* 導入ショウジョウバエを3系統、R239C *GFAP* 導入ショウジョウバエを5系統、R416W *GFAP* 導入ショウジョウバエを6系統樹立した。複眼原基特異的な GAL4 driver 系統(GMR-GAL4)と野生型 *GFAP* 導入ショウジョウバエ系統および変異 *GFAP* 導入ショウジョウバエをそれぞれ交配し、次世代について電子顕微鏡ならびに蛍光染色にて観察した。免疫染色では各ショウジョウバエ系統において幼虫の複眼原基での *GFAP* の発現を確認した(図2)。複眼構造においては野生型では明らかな複眼構造の変化は見られなかったものの、各単眼における剛毛の発現がみられなかった(図3)。一方、変異 *GFAP* 導入ショウジョウバエでは明らかな複眼構造の破壊がみられた。

D. 考察

GFAP 導入ショウジョウバエ系統を樹立した。変異 *GFAP* 導入ショウジョウバエにおいては明らかな複眼構造の破壊が認められた。今後、遺伝学的スクリーニングおよび薬物スクリーニングを行うことで、病態解明および治療法の開発が期待される。

ショウジョウバエは遺伝子の効果が表現型として現れるので、ヒトの遺伝病の病態機序を明らかにする上でも有用と考えられる。しかし、ヒトの神経系を構成する遺伝子のホモログをほぼ保有するものの *GFAP* はショウジョウバエにホモログを有してい

ないため、解釈には慎重な検討が必要である。

E. 結論

GFAP 導入ショウジョウバエ系統を樹立した。変異 *GFAP* 導入ショウジョウバエにおいては明らかな複眼構造の破壊が認められた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Tokuda T, Qureshi MM, Ardah MT, Varghese S, Shehab SA, Kasai T, Ishigami N, Tamaoka A, Nakagawa M, El-Agnaf OM. Detection of Elevated levels of alpha-Synuclein Oligomers in CSF from Parkinson's Disease Patients. *Neurology*. 75(20):1766-1770, 2010

2. Tatebe H, Watanabe Y, Kasai T, Mizuno T, Nakagawa M, Tanaka M, Tokuda T. Extracellular neurosin degrades alpha-synuclein in cultured cells. *Neurosci Res*. 67:341-346, 2010

3. Yamada K, Akazawa K, Yuen S, Goto M, Matsushima S, Takahata A, Nakagawa M, Mineura K, Nishimura T. MR imaging of ventral thalamic nuclei. *AJNR Am J Neuroradiol*. 31(4):732-735, 2010

4. Fukumoto H, Tokuda T, Kasai T, Ishigami N, Hidaka H, Kondo M, Allsop D, Nakagawa M.

High-molecular-weight β -amyloid oligomers are elevated in cerebrospinal fluid of Alzheimer patients. *FASEB J*. 24(8):2716-2726, 2010

H. 知的所有権の取得状況
なし