

図2 *GFAP* 導入ショウジョウバエの複眼原基(免疫染色)

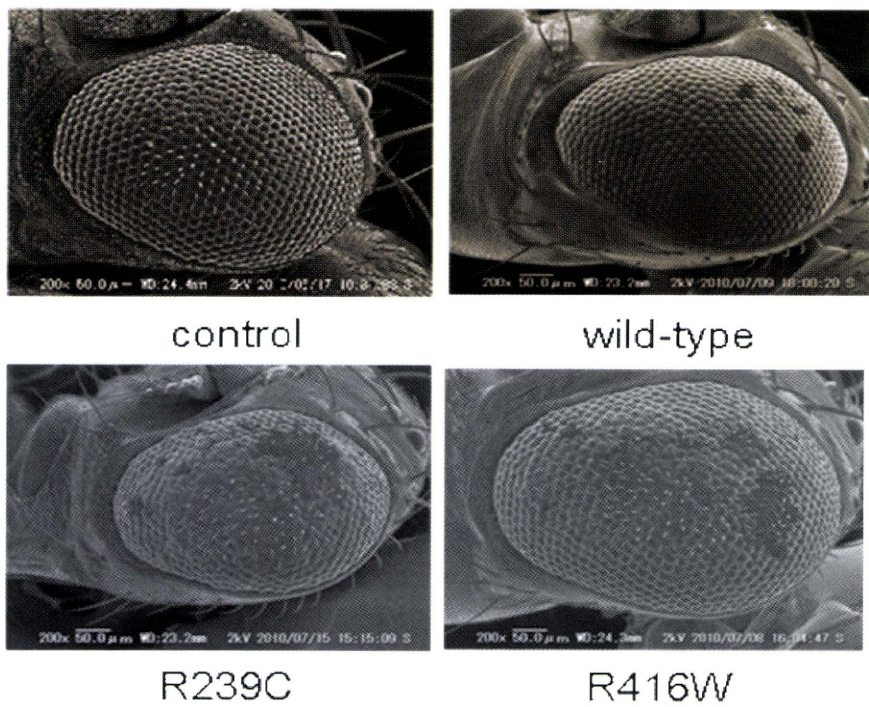


図3 *GFAP* 導入ショウジョウバエ(成虫)の複眼構造(電子顕微鏡)

## V. 班會議 會議錄・抄錄集

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

アレキサンダー病研究班 平成 22 年度 第 1 回班会議

(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)

平成 22 年 7 月 1 日(木) 12 : 30-16 : 00

青蓮会館(京都府立医科大学学友会館) 3F 会議室(302)

プログラム

昼食 12 : 30~13 : 00

班会議 13 : 00~16 : 00

議題

1. 班長挨拶、事務連絡
2. アレキサンダー病の診断基準の作成  
全国有病者数調査および二次調査の結果報告(吉田)  
診断基準についての討論(全員)
3. 次回の班会議について(12 月上旬予定)
4. その他

\*\*\*\*\*

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」班

研究代表者 吉 田 誠 克

〒602-0841

京都市上京区河原町広小路上る梶井町 465

京都府立医科大学 神経内科

TEL 075-251-5793 / FAX 075-211-8645

平成22年度難治性疾患克服研究事業 第1回班会議

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

研究代表者: 吉田 誠克 (京都府立医科大学大学院 神経内科学 助教)

分担研究者: 佐々木 征行 (国立精神・神経センター病院 小児神経科 部長)  
 吉田 眞理 (愛知医科大学加齢医学研究所 神経病理学 教授)  
 滑川 道人 (自治医科大学医学部 神経内科学 講師)  
 中川 正法 (京都府立医科大学大学院 神経内科学 教授)

研究協力者: 岡本 祐嗣 (鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 神経病学講座)  
 辻野 精一 (大阪府立急性期・総合医療センター リハビリテーション科)  
 水田依久子 (京都府立医科大学 神経内科学)  
 笹山 博司 (京都府立医科大学大学院 神経内科学)

日時: 2010年7月1日(木) 13:00-16:00  
 会場: 青蓮会館(京都府立医科大学学友会館)

全国有病者数調査結果報告

対象施設: 日本神経学会、日本小児科学会、日本小児神経学会の教育施設および教育関連施設  
 1265施設(小児科関連施設: 534施設、神経内科関連施設: 731施設)  
 対象症例: 2004年8月1日~2009年7月31日の患者数(診断基準案に基づく)  
 調査期間: 2009年8月20日~12月31日

有効回答数: 936施設(小児科関連施設: 436施設、神経内科関連施設: 500施設)  
 有効回答率: 74.0% (小児科関連施設: 81.6%、神経内科関連施設: 68.4%)

報告症例: 確定診断例: 39施設46例  
 疑い診断例: 14施設18例

推定患者数: 62.04人

病型別(確定診断例): 乳児型 15例 (32.6%)  
 若年型 10例 (21.7%)  
 成人型 21例 (45.7%)

全国二次調査結果

対象症例: 全国有病者数調査で「症例あり」と回答された全症例(64例(52施設))

有効回答率: 76.1% (50例)  
 確定診断例 84.3% (39例)  
 乳児型 73.3% (11例): うち若年型1例  
 若年型 90.0% (9例): うち無症候性1例、他施設との重複1例  
 成人型 90.5% (19例): うち無症候性1例、他施設との重複1例  
 疑い診断例 61.1% (11例)

	乳児型	若年型	成人型
報告数 (男女比)	10例(8:2)	8例(4:4)	17例(9:8)
推定発症年齢	10.7±6.7ヵ月 (3~24ヵ月)	4.0±2.3歳 (2歳10ヶ月~9歳)	44.1±12.9歳 (26~61歳)
家族内発症	1家系2例(20.0%)	0例	9家系10例(64.7%)
既往歴	風疹ヘルニア	停留嚢丸 成長ホルモン分泌不全	高血圧、糖尿病、頭部外傷、 甲状腺疾患、心弁膜症
発症から確定診断までの期間	6.0±4.4ヵ月 (0~14ヵ月)	6.3±3.1年 (1年2ヶ月~10年)	6.9±6.3年 (0~22年)

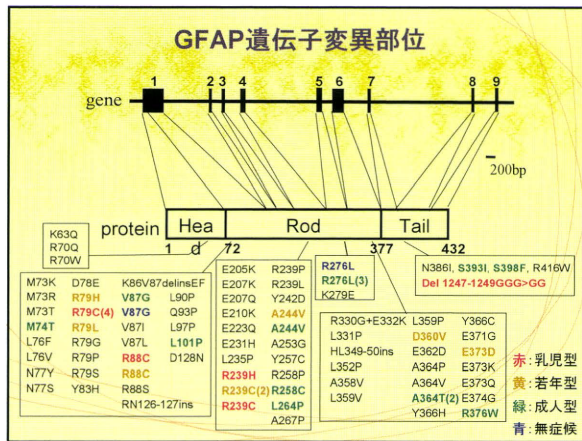
神経学的所見

	乳児型	若年型	成人型
筋力低下		42.9% (3/7)	82.4% (15/17)
腱反射異常	85.7% (6/7)	71.4% (5/7)	94.1% (16/17)
亢進	85.7% (6/7)	71.4% (5/7)	94.1% (16/17)
低下・消失			12.5% (2/16)
パピンスキー徴候陽性		57.1% (4/7)	82.4% (14/17)
筋強剛		0% (0/7)	29.4% (5/17)
感覚障害		0% (0/7)	17.6% (3/17)
構音障害	100% (6/6)	100% (8/8)	88.2% (15/17)
構音障害	66.7% (6/9)	37.5% (3/8)	70.6% (12/17)
嚥下障害	75.0% (6/8)	25.0% (2/8)	88.2% (15/17)
振盪	0% (0/6)	0% (0/8)	64.7% (11/17)
四肢失調	20.0% (1/5)	37.5% (3/8)	30.8% (4/13)
体幹失調	20.0% (1/5)	50.0% (4/8)	46.2% (6/13)
口蓋ミオクローヌス	0% (0/6)	0% (0/7)	37.5% (6/16)
起立性低血圧		20.0% (1/5)	7.7% (1/13)
膀胱直腸障害	33.3% (3/9)	12.5% (1/8)	57.1% (9/14)
睡眠異常		25.0% (1/4)	33.3% (4/12)
けいれん	100% (9/9)	87.5% (7/8)	6.3% (1/16)
知能障害・精神遅滞	100% (8/8)	87.5% (7/8)	6.3% (1/16)
認知症			25.0% (4/16)
大頭症	75.0% (6/8)	50.0% (4/8)	
脊柱異常(側彎、後彎)	44.4% (4/9)	50.0% (4/8)	13.3% (2/15)

MRI所見

	乳児型	若年型	成人型
前頭部優位の広範な白質信号異常	100% (10/10)	100% (8/8)	37.5% (6/16)
基底核と視床の異常	100% (9/9)	50.0% (4/8)	50.0% (8/16)
脳幹の萎縮または信号異常			
延髄	14.3% (1/7)	62.5% (5/8)	100% (16/16)
橋	14.3% (1/7)	62.5% (5/8)	75.0% (12/16)
中脳	28.6% (2/7)	57.1% (4/7)	75.0% (12/16)
頸髄の萎縮または信号異常	25.0% (1/4)	20.0% (1/5)	100% (16/16)
小脳の萎縮または信号異常	37.5% (3/8)	50.0% (4/8)	62.5% (10/16)
脳室周囲rimの異常 (T1高信号、T2低信号)	100% (7/7)	62.5% (5/8)	31.3% (5/16)
造影効果	75.0% (3/4)	50.0% (1/2)	9.1% (1/11)

	乳児型	若年型	成人型
生理検査			
末梢神経伝導検査			
MCS	0% (0/5)	0% (0/4)	30.8% (4/13)
SCS	0% (0/3)	0% (0/2)	15.4% (2/13)
脳波	88.9% (8/9)	85.7% (6/7)	46.2% (6/13)
体性感覚誘発電位	100% (2/2)	50.0% (2/4)	42.9% (3/7)
運動誘発電位	100% (1/1)	施行例なし	100% (3/3)
脳幹聴覚誘発電位	80.0% (4/5)	71.4% (5/7)	80.0% (4/5)
視覚誘発電位	100% (2/2)	50.0% (1/2)	50.0% (1/2)
遺伝子検査 (計37例)	10例* (2例は詳細不明)	8例	17例 (3例は詳細不明)
病理学的検索	脳生検 1例 大脳白質に 多数のRFs	なし	2例(脳検)
治療			
抗てんかん薬	8例(有効7例) 1例(効果不明)	3例(いずれも有効) 1例(有効)	2例(有効1例、無効1例) 1例(やや有効) L-dopa、抗痙攣剤
TRH その他			
現在の状況	9例生存(全例在宅) 1例不明	8例全例生存 (7例在宅、1例入院)	13例生存、3例死亡 (在宅9例、入院4例) 1例不明
その他		経管栄養・気切(1例) FDG-PET, MRS	経管栄養・気切(2例)



### 全国有病者数調査、二次調査結果のまとめ

- ・本邦のアレキサンダー病の有病者数は60-100名と推測。
- ・病型別では乳児型が約1/3、若年型が約1/5、成人型が半数弱の割合で、もっとも頻度の高い病型は成人型であった。  
(GeneReviews(2007年)では乳児型が約63%、若年型が約24%、成人型は少数)
- ・性差は乳児型で男児優位。若年型、成人型では性差なし。
- ・家族内発症例は成人型が多い。
- ・臨床症状の特徴  
乳児型: 知能障害、けいれん、大頭症、痙性麻痺、球症状  
成人型: 筋力低下、痙性麻痺、球症状、膀胱直腸障害、左右差を示す例あり。
- ・MRI検査の特徴  
乳児型: 前頭葉優位の大脳白質病変、基底核・視床の異常、脳室周囲rimの異常  
成人型: 延髄・頸髄の異常。
- ・生理検査: 乳児型、若年型では脳波、全型でABRの異常を高頻度にみとめた。
- ・遺伝子検査: 1例を除いてGFAPコード領域の点変異でrod domainに集中していた。  
同一変異で乳児型と若年型、若年型と成人型を示す例がある。
- ・若年型は臨床症状、画像所見ともに乳児型の緩徐進行型あるいは成人型の早期発症型ともいえる所見。
- ・乳児型、若年型で高頻度にみられるけいれんについては抗けいれん薬が有効。
- ・乳児型でも長期生存例も存在する。社会資源に対する検討が必要。

### 神経学的所見

	大脳型	延髄・頸髄型
筋力低下	42.9% (3/7)	82.4% (15/17)
腱反射異常	85.7% (11/14)	94.1% (16/17)
亢進		94.1% (16/17)
低下・消失		12.5% (2/16)
パピンスキー徴候陽性	57.1% (4/7)	82.4% (14/17)
筋強剛	0% (0/7)	29.4% (5/17)
感覚障害	0% (0/7)	17.6% (3/17)
構音障害	100% (14/14)	88.2% (15/17)
発声障害	52.9% (9/17)	70.6% (12/17)
嚥下障害	50.0% (8/16)	88.2% (15/17)
眼振	0% (0/14)	64.7% (11/17)
四肢失調	30.8% (4/13)	30.8% (4/13)
体幹失調	38.5% (5/13)	46.2% (6/13)
口蓋ミオクローヌス	0% (0/13)	37.5% (6/16)
起立性低血圧	20.0% (1/5)	7.7% (1/13)
膀胱直腸障害	23.5% (4/17)	57.1% (8/14)
睡眠異常	25.0% (1/4)	33.3% (4/12)
けいれん	94.1% (16/17)	6.3% (1/16)
知能障害・精神遅滞	93.8% (15/16)	6.3% (1/16)
認知症	62.5% (10/16)	25.0% (4/16)
大頭症	62.5% (10/16)	13.3% (2/15)
脊柱異常(側彎、後彎)	47.1% (8/17)	

### MRI所見

	大脳型	延髄・頸髄型
前頭部優位の広範な白質信号異常	100.0% (18/18)	37.5% (6/16)
基底核と視床の異常	76.5% (13/17)	50.0% (8/16)
脳幹の萎縮または信号異常		
延髄	40.0% (6/15)	100% (16/16)
橋	40.0% (6/15)	75.0% (12/16)
中脳	42.9% (6/14)	75.0% (12/16)
頸髄の萎縮または信号異常	22.2% (2/9)	100% (16/16)
小脳の萎縮または信号異常	43.8% (7/16)	62.5% (10/16)
脳室周囲rimの異常 (T1高信号、T2低信号)	80.0% (12/15)	31.3% (5/16)
造影効果	66.7% (4/6)	9.1% (1/11)

### アレキサンダー病 診断基準(診断指針)

基準? 指針?

#### 1型(大脳優位型)アレキサンダー病

主に乳幼児期発症で、けいれん、大頭症、精神運動発達遅滞、頭部MRIにおける前頭部優位の大脳白質病変を特徴とする。重症例が多い。なお、生後1か月以内の水頭症や頭蓋内圧亢進症状がみられる症例もある。

**確定診断(definite):**  
A-a)の1項目以上かつBの4項目以上を満たし、かつC.1)あるいは2)を満たすもの

**疑い診断(possible):**  
A-a)の1項目以上かつBを満たし、かつD.1)に挙げた疾患を除外できるが、C.1)病理学的検査未施行かつD.2)GFAP遺伝子変異を認めない、または遺伝子検査未施行のもの

### 1型(大脳優位型)アレキサンダー病

	今回の調査(17例)	十国内報告(26例)
<b>A. 神経学的所見</b>		
a) 高頻度にみられる所見		
けいれん	すべて(+) 7/17 (88.2%)	すべて(+) 9/26 (84.6%)
精神運動発達遅滞	3つ以上(+) 15/17 (88.2%)	3つ以上(+) 22/26 (84.6%)
大頭症	2つ以上(+) 16/17 (94.1%)	2つ以上(+) 24/26 (92.3%)
構音障害		
b) 参考となる所見		
嚥下障害	上位3項目のみ 9/17 (52.9%)	上位3項目のみ 15/26 (57.7%)
発声障害	すべて(+) 9/17 (52.9%)	すべて(+) 15/26 (57.7%)
腱反射亢進	2つ以上(+) 15/17 (88.2%)	2つ以上(+) 23/26 (88.5%)
四肢・体幹失調	2つ以上(+) 15/17 (88.2%)	2つ以上(+) 23/26 (88.5%)
膀胱直腸障害	1つ以上(+) 17/17 (100%)	1つ以上(+) 26/26 (100%)
脊柱異常(側彎・後彎)		

1型(大脳優位型)アレキサンダー病

B. 頭部MRI所見 Van der Knaapら(2001): 下記5項目中4項目以上なら可能性高い

- 前頭部優位の白質信号異常: 進行すると萎縮や空洞化を示すこともある
- 脳室周囲の縁取り: T2WIで低信号、T1WIで高信号を示す
- 基底核と視床の異常: T2WIで高信号を伴う腫脹または高・低信号を伴う萎縮
- 脳幹の異常・萎縮
- 増強効果: 脳室周囲、前頭葉白質、視交叉、脳弓、基底核、視床、小脳歯状核、脳幹など

5項目すべて(+)	0/18
4項目以上(+)	8/18
3項目以上(+)	11/18
2項目以上(+)	16/18
1項目以上(+)	17/18

白質信号異常  
+他の1項目以上 17/18  
(94.4%)

{国内全例では22/27(81.2%)  
(4例は白質異常以外の記載なし)}

1型(大脳優位型)アレキサンダー病

C. 病理所見および遺伝子検査

1) 病理所見

a) 肉眼的所見

- 脳重量の増加(巨脳症)
- 断面では大脳半球白質が陥凹し、しばしば空洞化を認める

b) 組織学的所見

- 広範なローゼンタル線維の出現
- 白質の脱髄

注)ローゼンタル線維: アストロサイト細胞質内に認められる封入体。幅0.5-2.5 μm、全長は約10-200 μmで、形状は棍棒状やソーセージ状など細長く不規則な小体で両端が桿状に腫大するものが多い。Hematoxylin-Eosin(HE)染色では好酸性、PTAHやHolzer染色、髄鞘染色に強染する均一な構造物。血管周囲や軟膜下のアストロサイトのエンドフィートに多数出現する。

2) 遺伝子検査

GFAP遺伝子エクソンの遺伝子変異  
(点変異が大部分だが、数塩基の欠失や挿入の報告もあり)

→ 遺伝子多型はどうするか

1型(大脳優位型)アレキサンダー病

D. 鑑別疾患

- megalecephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts
- Canavan病
- 副腎白質ジストロフィー
- 異染性白質ジストロフィー
- メロンシク損型先天性筋ジストロフィー
- Pelizaeus-Merzbacher病
- Krabbe病
- van der Knaap病

2型(延髄・脊髄優位型)アレキサンダー病

学童期あるいは成人期以降の発症で、筋力低下、痙攣麻痺、球症状、MRIにおける延髄・頸髄の信号異常あるいは萎縮を特徴とする。精神遅滞、精神症状、乳児期のけいれんを認める症例、家族内発症で無症候の症例も含む。1型に比べると進行は緩徐である場合が多い。

確定診断(definite):

A-a)の1項目以上かつBを満たし、かつC.1)あるいは2)を満たしたものの  
なお、無症候であるが、Cにて2型に該当し、かつD.2)をみたす症例がある(家族内発症例で偶然みつかると)

疑い診断(possible):

A-a)の1項目以上かつB-a)を満たし、かつD.1)に挙げた疾患を除外できるが、C.1)病理学的検査未施行、かつD.2)GFAP遺伝子変異を認めないあるいは遺伝子検査未施行のもの

2型(延髄・脊髄優位型)アレキサンダー病

A. 神経学的所見

a) 高頻度にみられる所見

- 筋力低下: しばしば左右差を認める
- 腱反射異常: 大部分が亢進するが、低下・消失することもある
- バビンスキー徴候陽性

	調査	国内	膀胱直腸障害をb)にすると	調査	国内	
構音障害	8項目	3/17	3/21	7項目	6/17	6/21
嚥下障害	7項目以上	11/17	12/21	6項目以上	12/17	13/21
発声障害	6項目以上	12/17	14/21	5項目以上	15/17	19/21
膀胱直腸障害	5項目以上	14/17	18/21	4項目以上	16/17	20/21
眼振		(70.6%)(66.7%)			(88.2%)(90.5%)	
					(94.1%)(95.2%)	

b) 参考となる所見

- 四肢・体幹失調
- 脊柱異常(側彎・後彎)
- 睡眠異常: 睡眠時無呼吸症候群、REM睡眠時行動異常など
- パーキンソニズム
- 感覚障害: 下肢の深部覚障害が多い
- 口蓋オクローヌス
- 認知症・精神症状: 前頭側頭型認知症や統合失調症と診断されることあり

精神遅滞  
けいれん

2型(延髄・脊髄優位型)アレキサンダー病

B. 頭部MRI所見

a) 必須所見

延髄・頸髄の信号異常または萎縮: しばしば橋底部が保たれるおたまじゃくし様(tadpole appearance)の像を示す → 全例で認められる

b) 上記a)に伴いみられる所見

- 小脳の萎縮または信号異常
- 大脳白質異常: 前頭部優位とは限らない(脳室周囲にみられることが多い)
- 基底核、視床の異常
- 造影効果

2型(延髄・脊髄優位型)アレキサンダー病

C. 病理所見および遺伝子検査

1) 病理所見

a) 肉眼的所見

- ・延髄から上部頸髄の著明な萎縮
- ・巨脳症や水頭症はみられない

b) 組織学的所見

- ・広範なローゼンタル線維の出現
- ・白質の脱髄

2) 遺伝子検査

GFAP遺伝子エクソンの遺伝子変異  
(点変異が大部分だが、数塩基の欠失や挿入の報告もあり)

2型(延髄・脊髄優位型)アレキサンダー病

D. 鑑別疾患

副腎白質ジストロフィー(adrenomyeloneuropathy)  
異染色性白質ジストロフィー,  
Krabbe病  
脳髄黄色腫  
多発性硬化症  
脳腫瘍  
遺伝性痙性対麻痺  
HTLV-I関連脊髄症

3病型分類に基づく診断基準

アレキサンダー病確定診断

・①もしくは②を満たし、かつ③で該当する病型の臨床診断基準を満たすもの

アレキサンダー病疑い診断

・①および②を満たさないもの、もしくは施行していないもので、③で該当する病型の臨床診断基準を満たすもの、さらに他疾患を除外できるもの

注) 無症候であるがMRIにて延髄・頸髄の萎縮を伴い、GFAP遺伝子変異をみとめる症例がある(家族内発症例で偶然みつかることが多い)

①病理所見

a) 肉眼的所見

- ・乳児型・若年型: 脳重量の増加(巨脳症)  
脳面では大脳半球白質が陥凹し、しばしば空洞化を認める
- ・成人型・若年型: 延髄から上部頸髄の著明な萎縮  
巨脳症や水頭症はみられない

b) 組織学的所見

- ・広範なローゼンタル線維の出現
- ・白質の脱髄

注) ローゼンタル線維: アストロサイト細胞質内に認められる針状体、幅0.5-2.5 μm、全長は約10-200 μmで、形状は棍棒状やソーゼン状など細長く不規則な小体で両端が再状に膨大するものが多い。Hematoxylin-Eosin(H&E)染色では好酸性、PTAHやHolzer染色、髄鞘染色に染染する均一な構造物。血管周囲や軟膜下のアストロサイトのエンドフィートに多数出現する。)

②遺伝子検査

GFAP遺伝子変異を認める  
・大部分がGFAP遺伝子のエクソンのミスセンス変異だが、数塩基の欠失や挿入の報告もある

→ 遺伝子多型はどうか

乳児型アレキサンダー病(生下時から2歳未満の発症)

臨床診断基準: 下記1a)の1項目以上かつ2)の4項目以上を満たすもの

1) 臨床症状

a) 中核症状

けいれん

今回の調査(9例)	+	国内報告(17例)
すべて(+)	4/9	すべて(+)
3つ以上(+)	8/9	3つ以上(+)
精神運動発達遅滞	(88.9%)	(82.4%)
大頭症	2つ以上(+)	2つ以上(+)
構音障害	8/9	15/17
(88.9%)		(88.2%)

b) 参考となる所見

嚔下障害

発声障害

腱反射亢進

四肢・体幹失調

膀胱直腸障害

脊柱異常(側弯・後弯)

上位3項目のみ	+	上位3項目のみ
今回の調査(9例)	+	国内報告(17例)
すべて(+)	6/9	すべて(+)
2つ以上(+)	8/9	2つ以上(+)
(88.9%)		(88.2%)
1つ以上(+)	9/9	1つ以上(+)
(100%)		(100%)

2) MRI所見: 前頭部優位の白質信号異常

脳室周囲の縁取り

基底核と視床の異常

脳幹(特に中脳と延髄)

増強効果

5項目すべて(+)	0/10	白質信号異常
4項目以上(+)	5/10	+他の1項目以上: 9/10
3項目以上(+)	7/10	(90.0%)
2項目以上(+)	9/10	[国内全例では13/18(72.2%)
(90.0%)		(4例は白質異常以外の記載なし)]

成人型アレキサンダー病(12歳以降の発症)

臨床診断基準: 下記1a)の1項目以上かつ2a)を満たすもの

1) 臨床症状:

a) 高頻度に見られる所見

筋力低下: しばしば左右差を認める  
腱反射異常: 大部分が亢進するが、低下・消失することもある

パピンスキー徴候陽性

構音障害

嚔下障害

発声障害

膀胱直腸障害

眼振

8項目	調査	国内	膀胱直腸障害をb)にすると	調査	国内
7項目以上	11/17	12/21	7項目	6/17	6/21
6項目以上	12/17	14/21	6項目以上	12/17	13/21
	(70.6%)(66.7%)			(70.6%)(61.9%)	
5項目以上	14/17	18/21	5項目以上	15/17	19/21
	(82.4%)(85.7%)			(88.2%)(90.5%)	
4項目以上	16/17	20/21	4項目以上	16/17	20/21
	(94.1%)(95.2%)			(94.1%)(95.2%)	

b) 参考となる所見

四肢・体幹失調

脊柱異常(側弯・後弯)

睡眠異常: 睡眠時無呼吸症候群、REM睡眠時行動異常など

パーキンソニズム

感覚障害: 下肢の深部覚障害が多い

口蓋ミオクローヌス

認知症・精神症状: 前頭側頭型認知症や統合失調症と診断されることあり

成人型アレキサンダー病(12歳以降の発症)

臨床診断基準: 下記1a)の1項目以上かつ2a)を満たすもの

B. 頭部MRI所見

a) 必須所見

延髄・頸髄の信号異常または萎縮: しばしば橋底部が保たれるおたまじゃくし様(tadpole appearance)の像を示す

→ 全例で認められる

b) 上記a)に伴いみられる所見

小脳の萎縮または信号異常

大脳白質異常: 前頭部優位とは限らない(脳室周囲にみられることが多い)

基底核・視床の異常

造影効果

若年型アレキサンダー病 (2歳以上12歳未満の発症)

臨床診断基準:

- ・下記1)a)-1の1項目以上かつ2)a)-1のうち4項目以上を満たすもの  
もしくは
- ・下記1)a)-2を1項目以上かつ2)a)-2の項目を満たすもの

1)臨床症状:

a)中核症状

a)-1

けいれん  
精神運動発達遅滞  
大頭症  
構音障害

a)-2

筋力低下:しばしば左右差を認める  
腱反射異常:大部分が亢進するが、低下・消失することもある  
バビンスキー徴候陽性  
構音障害  
嚥下障害  
発声障害  
膀胱直腸障害  
精神遅滞

無理に基準を作らず、  
「乳児型および成人型のいずれかもしくは両者の臨床症状およびMRI所見の特徴を有する型」といったような表現にとどめるほうがわかりやすい?

若年型アレキサンダー病 (2歳以上12歳未満の発症)

b)参考となる所見

眼振  
嚥下障害  
発声障害  
腱反射亢進  
四肢・体幹失調  
膀胱直腸障害  
脊柱異常(側彎・後彎)

2)MRI所見:

a)-1

- i) 前頭部優位の白質信号異常
- ii) 脳室周囲の縁取り
- iii) 基底核と視床の異常
- iv) 脳幹の異常
- v) 増強効果

a)-2

延髄・頸髄の信号異常または信号異常



平成 22 年度厚生労働科研費補助金 難治性疾患克服研究事業  
アレキサンダー病研究班 平成 22 年度 第 2 回班会議  
(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)

主任研究者 京都府立医科大学 吉田誠克

平成 22 年 12 月 10 日(金) 12 : 30-15 : 00 京都府立医科大学 基礎学舎 3F 会議室

研究発表 13 : 00~15 : 00

1. 「新生児期に発症した乳児型 Alexander 病の 2 例」

国立精神・神経医療研究センター病院 小児神経科 佐々木征行、榊原崇文  
秋田県立医療療育センター 沢石由記夫  
沖縄中部病院小児科 又吉 慶

2. 「成人型 Alexander 病の特徴的画像所見 : tadpole appearance」

自治医科大学 神経内科 滑川道人、直井為任、嶋崎晴雄、本多純子  
迫江公己、中野今治  
山梨大学医学部 神経内科 瀧山嘉久

3. 「*GFAP* 遺伝子の R276L 変異を有する Alexander 病の 3 家系 6 例 : 臨床像, 創始者効果  
および細胞生物学的検討」

自治医科大学 神経内科 滑川道人, 直井為任, 迫江公己, 本多純子  
嶋崎晴雄, 中野今治  
山梨大学医学部 神経内科 瀧山嘉久

4. 「変異 *GFAP* 導入による Alexander 病ショウジョウバエモデル作成」

京都府立医科大学大学院 神経内科 笹山博司、中川正法  
京都工芸繊維大学大学院 応用生物学、昆虫バイオメディカルセンター  
山口政光、島村真衣

5. 「全国調査の結果からみえた本邦での Alexander 病診断の問題点—海外報告と比較して—」

京都府立医科大学大学院 神経内科 吉田誠克

## 演題 1

### 新生児期に発症した乳児型 Alexander 病の 2 例

分担研究者：○佐々木征行 国立精神・神経医療研究センター病院小児神経科

研究協力者：榊原崇文 国立精神・神経医療研究センター病院小児神経科

沢石由記夫 秋田県立医療療育センター

又吉 慶 沖縄県立中部病院小児科

【はじめに】Alexander 病は、発症時期から乳児型、若年型、成人型に分けられる。乳児型の典型例は、生後 6 か月頃に大頭、哺乳不良、体重減少などで発症することが多い。精神運動発達の鈍化、発達退行、痙性四肢麻痺、けいれん発作などもほとんどの例で認められる。ときに脳圧亢進症状をみることもあると報告されている。

今回は新生児期から発症した乳児型 Alexander 病の 2 例を報告する。

【症例】症例 1。男児。満期出生で仮死なし。大頭 (35.2 cm ; +2.0 SD) 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 V P シェ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。最初の MRI での診断は容易ではなかった。後から振り返れば脳室周囲の 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 病が強く疑われた。GFAP 遺伝子の 1055T→G 変異をヘテロで認め (L352R)、確定診断された。

【考察】今回報告した 2 例は新生児期より発症した。いずれも乳児期に死亡し、非常に予後が悪かった。頭部 MRI は、2 例ともに早期診断に有用であった。とくに Periventricular rim が共通する異常所見であったことより、診断的価値が高いと考える。

## 演題 2

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

<sup>1)</sup> 自治医科大学 神経内科, <sup>2)</sup> 山梨大学医学部 神経内科

○滑川道人<sup>1)</sup>, 直井為任<sup>1)</sup>, 嶋崎晴雄<sup>1)</sup>, 本多純子<sup>1)</sup>, 迫江公己<sup>1)</sup>, 中野今治<sup>1)</sup>, 瀧山嘉久<sup>2)</sup>

【背景】2001年に Alexander 病 (ALX) の責任遺伝子が GFAP であると判明して以来, 成人型 ALX の報告が増加している. その中核症状は痙性麻痺・球症状・失調であり, 頭部 MRI 上の典型所見は延髄～頸髄の著明な萎縮 (tadpole appearance) である. 一方で, 乳児型では前頭葉優位の白質脳症, 若年型では脳幹・小脳の結節性もしくは腫瘍様の造影効果をともなう腫脹病変が特徴的である.

【目的】tadpole appearance は成人型 ALX に特異的であるか, さらに乳児型/若年型 ALX でみられる特徴的な MRI 画像所見は成人型 ALX でもみられうるかを明らかにする.

【対象と方法】対象は神経症状を呈する成人 22 例. 男性 12 例, 女性 10 例. A 群: 前頭葉優位の白質病変を呈する症例 (5 例), B 群: 脳幹部の結節状/腫瘍様病変, および延髄～頸髄の NMO 様病変 (抗 AQP4 抗体陰性) を呈する症例 (7 例), C 群: tadpole appearance を呈する症例 (10 例) について, GFAP 遺伝子の全 exon の塩基配列を決定した.

【結果】A 群, B 群とも全例, ALX 疾患責任変異は認めなかった. C 群では 10 例中 8 例で, 遺伝子変異が同定された. うち 4 例は同変異 (c.827G>T, p.R276L) であった. なお A 群で 1 例, B 群で 2 例に稀な遺伝子多型 (rs2289681; p.R286R および rs1126642; p.D295N) がそれぞれ同時に同定された. これらの多型の頻度は 20.8% および 3.0% と報告されている.

【考察】tadpole appearance は成人型 ALX の特徴であることが再確認されたが, それでもなお 2 割では GFAP 遺伝子変異が同定できない. その理由として, 1) 別の遺伝子の異常, 2) GFAP 遺伝子の splicing 異常, promoter 領域の異常, 重複などの可能性が考えられる. また tadpole appearance 以外の MRI 画像所見は, ALX を強く疑う所見とはいえない. さらに遺伝子多型 (特に D295N) の頻度が正常対照に比して高く, 脳幹病変を伴う神経疾患の発症に関与している可能性について, 更なる検討が必要であると考えられた.

### 演題 3

#### *GFAP* 遺伝子の R276L 変異を有する Alexander 病の 3 家系 6 例：臨床像，創始者効果および細胞生物学的検討

<sup>1</sup>自治医科大学 神経内科，<sup>2</sup>山梨大学医学部 神経内科

○滑川道人<sup>1</sup>，直井為任<sup>1</sup>，迫江公己<sup>1</sup>，本多純子<sup>1</sup>，嶋崎晴雄<sup>1</sup>，瀧山嘉久<sup>2</sup>，中野今治<sup>1</sup>

【目的】R276L 変異を有する Alexander 病(ALX) の孤発例として報告した家系(BMC Neurol 2010;10:21)に，無症候性の姉妹 2 人がいることが判明した．この新たな 2 例の臨床像を呈示する．また 3 家系に創始者効果があるかを検討する．さらにその変異が *GFAP* の機能に及ぼす影響を細胞生物学的に検討する．

【対象と方法】対象は R276L 変異が確定した ALX 3 家系 6 例と家系内の正常者 2 例．いずれも半径 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，R239C，R416W，R276L 変異型 *GFAP* を培養細胞に導入し，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．

【結果】新たに判明した姉妹（59，65 歳）は，自覚症状はないが腱反射亢進を認め，頭部 MRI ではいずれも典型的な萎縮像がみられた．haplotype 解析では，1.07cM にわたる保存が確認された．Western Blot 解析では，R416W は NP-40 可溶性分画が際立って少なかったが，野生型と R239C，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．

【考察】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 100 代以上に遡る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疾患が必要である．

#### 演題 4

### 変異 *GFAP* 導入による Alexander 病 ショウジョウバエモデル作成

京都府立医科大学大学院 神経内科

○ 笹山博司、中川正法

京都工芸繊維大学大学院 応用生物学、昆虫バイオメディカルセンター

山口政光、島村真衣

[目的] Alexander 病のモデルとして培養細胞、マウスを使った研究が行われているが、成果は不十分である。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。そこで Alexander 病のショウジョウバエモデルを作製しそれを用いた研究を試みる。

[方法] 遺伝子導入をさせるためのヒト *GFAP* 発現ベクター (野生型、変異型 (R239C、R416W) の 3 種類) を作製した。作製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し遺伝子導入した。*GFAP* が導入された赤眼のショウジョウバエとバランサー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 *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。

[結果] 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を交配した。次世代の変異 *GFAP* 導入ショウジョウバエにて複眼構造の破壊がみられた。また、免疫染色にて幼虫の複眼原基での *GFAP* の発現を確認した。

[考察] *GFAP* 導入ショウジョウバエ系統を樹立した。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。

## 演題 5

### 全国調査の結果からみえた本邦での Alexander 病診断の問題点—海外報告と比較して—

京都府立医科大学	神経内科	○吉田誠克、笹山博司 水田依久子、中川正法
国立精神・神経センター	小児神経科	佐々木征行
愛知医科大学加齢医科学研究所	神経内科	吉田眞理
自治医科大学	神経内科	滑川道人
鹿児島大学大学院医歯学総合研究科	神経内科・老年病学	岡本裕嗣
大阪府立急性期・総合医療センター	リハビリテーション科	辻野精一

われわれ研究班では平成 21 年度にアレキサンダー病に関する全国有病者数調査および二次調査を行い、その結果をもとに平成 22 年度にアレキサンダー病の臨床診断ガイドラインを作成した。有病者数調査では 74% という高率の回答率を得て、有病者数を 1 人/200 万人と推測した。二次調査でも 80% を超える回答を得て、臨床診断ガイドラインの確立と新たな臨床分類(2 型分類)の提唱を可能とした。今後、これらの成果の普及によりアレキサンダー病の診断率が向上し、症例の蓄積により病態解明や治療法開発へ進歩することが期待される。一方で、文献的にはアレキサンダー病の臨床像においては本邦と海外とで明らかな差はないと考えられるが、海外からは臨床症状あるいは神経画像所見において“非典型例”とされる症例の報告が散見される。比較すると今回我々が施行した全国調査では見逃されていた可能性のある“非典型例”の報告が散見される。“非典型例”はいわゆる若年型に多く見受けられ、脱髄あるいは炎症性疾患と紛らわしい臨床像を呈する傾向にあるが、我々の調査においては 10 代～20 代前半の発症症例が得られておらず、本邦からの論文報告もなく、本邦では見逃されている可能性がある。また、乳児型、成人型にも“非典型例”は存在し、一見アレキサンダー病を疑うことが困難な症例が存在する。今回の発表ではこのような“非典型例”について文献的な検討を行い、我々が提唱した臨床診断ガイドラインがこのような“非典型例”にどのように対応できるかを考えたい。

## VI. 研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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 feature observed in 12 Japanese cases	Acta Neurologica Scandinavica		Published online: Sep. 16	2010
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		Published online: Oct.30	2010
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	16(10)	1252- 1254	2010
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



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
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
Yamada K Akazawa K Yuen S Goto M Matsushima S Takahata A Nakagawa M Mineura K Nishimura T.	MR imaging of ventral thalamic nuclei	Am J Neuroradiol	31(4)	732-735	2010
Fukumoto H Tokuda T Kasai T Ishigami N Hidaka H Kondo M Allsop D Nakagawa M	High-molecular-weight $\beta$ -amyloid oligomers are elevated in cerebrospinal fluid of Alzheimer patients	FASEB J	24(8)	2716-2726	2010

## VII. 研究成果の刊行物・別刷

# Glial fibrillary acidic protein mutations in adult-onset Alexander disease: clinical features observed in 12 Japanese patients

Yoshida T, Sasayama H, Mizuta I, Okamoto Y, Yoshida M, Riku Y, Hayashi Y, Yonezu T, Takata Y, Ohnari K, Okuda S, Aiba I, Nakagawa M. Glial fibrillary acidic protein mutations in adult-onset Alexander disease: clinical features observed in 12 Japanese patients. *Acta Neurol Scand*: DOI: 10.1111/j.1600-0404.2010.01427.x.  
© 2010 John Wiley & Sons A/S.

**Objective** – To clarify the clinical manifestations of adult-onset Alexander disease (AOAD) in Japanese patients with glial fibrillary acidic protein (GFAP) gene mutations. **Methods and materials** – Twelve patients of AOAD with GFAP mutations detected in our centre were examined for neurological and magnetic resonance imaging (MRI) findings. **Results** – Major symptoms were pyramidal and bulbar signs. In addition, three patients presented abnormal behaviour and/or memory disturbance. Two of the three patients also had Parkinsonism and had been diagnosed with fronto-temporal dementia or progressive supranuclear palsy until GFAP mutations were detected. Abnormalities of the medulla oblongata and cervical spinal cord were observed on MRI in all patients. **Conclusions** – Patients presenting with pyramidal and/or bulbar signs with abnormalities of the medulla oblongata and cervical spinal cord on MRI should be considered for GFAP analysis as this is the typical presentation of AOAD. Abnormal behaviour and cognitive disorders including deterioration of memory were rare symptoms but could be an obstacle to diagnosing Alexander disease.

**T. Yoshida<sup>1</sup>, H. Sasayama<sup>1</sup>, I. Mizuta<sup>1</sup>, Y. Okamoto<sup>2</sup>, M. Yoshida<sup>3</sup>, Y. Riku<sup>4</sup>, Y. Hayashi<sup>5</sup>, T. Yonezu<sup>6</sup>, Y. Takata<sup>7</sup>, K. Ohnari<sup>8</sup>, S. Okuda<sup>9</sup>, I. Aiba<sup>10</sup>, M. Nakagawa<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Department of Neurology, Graduate School of Medical Science, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto; <sup>2</sup>Department of Neurology and Geriatrics, Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences, Kagoshima University, Kagoshima; <sup>3</sup>Department of Neuropathology, Institute for Medical Science of Aging, Aichi Medical University, Aichi; <sup>4</sup>Department of Neurology, Japanese Red Cross Nagoya Daiichi Hospital, Aichi; <sup>5</sup>Department of Neurology and Geriatrics, Division of Neuroscience, Research field of Neurosciences, Gifu University Graduate School of Medicine, Gifu; <sup>6</sup>Department of Neurology, Graduate School of Medicine, Chiba University, Chiba; <sup>7</sup>Department of Neurology, National Hospital Organization Okinawa Hospital, Okinawa; <sup>8</sup>Department of Neurology, University of Occupational and Environmental Health School of Medicine, Fukuoka, Japan; <sup>9</sup>Department of Neurology, National Hospital Organization Nagoya Medical Centre, Nagoya, Japan; <sup>10</sup>Department of Neurology, National Hospital Organization Higashi Nagoya Hospital, Nagoya, Japan

**Key words:** Alexander disease; glial fibrillary acidic protein; gene analysis; MRI

T. Yoshida, Department of Neurology, Graduate School of Medical Science, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kawaramachi Hirokoji, Kajii-chou 465, Kamigyo-ku, Kyoto 602-0841, Japan  
Tel.: +81 75 251 5793  
Fax: +81 75 211 8645  
e-mail: toyoshid@koto.kpu-m.ac.jp

Accepted for publication July 30, 2010

## Introduction

Alexander disease is a rare neuro-degenerative disorder characterized by white matter degeneration and formation of cytoplasmic inclusions called Rosenthal fibres, which have been observed in astrocytes in previous pathological studies (1). Glial fibrillary acidic protein (GFAP) gene mutations have been recently reported in patients with

various clinical forms of Alexander disease (2–6). Adult-onset Alexander disease (AOAD) was first recognized after identification of GFAP mutations, and it demonstrates different clinical symptoms and magnetic resonance imaging (MRI) findings from infantile forms (6). The correlation between the genotype and various phenotypes of AOAD, however, remains unresolved in Japan, because there were no reports based on a series of cases.

Since 2001, *GFAP* mutations have been analysed in patients suspected of Alexander disease in our centres throughout Japan. The aim of this study was to investigate the neurological manifestations of AOAD in Japanese patients with *GFAP* mutations and to characterize the clinical features observed in these patients.

### Materials and methods

In this study, AOAD was defined as the onset of Alexander disease in individuals older than 12 years of age (6). Twenty-eight patients suspected of AOAD were referred from hospitals all over Japan to Kagoshima University (2001–2002) and Kyoto Prefectural University of Medicine (2002) for analysis of possible *GFAP* mutations. The patients were suspected of AOAD because of leuko-encephalopathy without brainstem abnormalities (nine patients); motor disturbance and/or bulbar signs with atrophy of the medulla oblongata and upper cervical spinal cord present on MRI (16 patients); pathological findings demonstrating Rosenthal fibres accumulation, particularly in the astrocyte end-feet in the subpial and perivascular zones (one patient) and motor disturbance and/or bulbar signs without atrophy of the brainstem (two patients).

After obtaining written informed consent from all patients, genomic DNA was extracted from their peripheral blood. Sequence analysis of the genomic DNA was performed to detect the presence of any *GFAP* mutations. Briefly, the coding region and adjacent splice sites were amplified by direct sequence analysis using an ABI PRISM 3100 auto-sequencer (PE Applied Biosystems, Foster City, CA, USA) and Big Dye terminators according to the manufacturer's instructions. The mutations identified were described according to recent nomenclature recommendations. The presence of mutations was confirmed either by other strands or restriction enzyme digestion. Each nucleotide variant detected was tested in 100 unrelated healthy individuals, a comparison that made it possible to distinguish between disease-causing mutations and neutral common variants.

Information on genetic analysis as well as that on the neurological and MRI findings of patients with Alexander disease was obtained from neurologists and neuro-radiologists of each hospital.

### Results

Twelve of the 28 referred patients showed heterozygous missense mutations in *GFAP*, of which 11 patients were referred because of atrophy of the

medulla oblongata and upper cervical spinal cord and one patient was referred because of pathological findings consistent with Alexander disease. *GFAP* mutations were not detected in any of the nine patients who presented with leuko-dystrophy without atrophy of the medulla oblongata and upper cervical spinal cord.

The clinical features of AOAD patients with neurological manifestations are summarized in Table 1. Patient age at the time of gene analysis ranged from 24 to 73 years and that at AOAD, onset ranged from 18 to 64 years. Patients 1–5 were from the same family, wherein patients 1 and 4 were siblings; patients 2 and 3 were the daughter and son of patient 1, respectively, and patient 5 was a son of patient 4. Each family member presented with different clinical forms of Alexander disease of which three patients presented with adult form (patients 1, 2 and 4), two patients presented with only pyramidal signs and atrophy of the medulla oblongata and spinal cord on MRI (patients 3 and 5) and one patient, who was the other son of patient 4, presented with the juvenile form. The details of clinical symptoms in patient 1–3 have been described (7). Patient 6 has been described as the first case of AOAD with *R416W* mutation (8). Patient 7, who carried *M74T* mutation and has also been described, who clinically presented with bulbar and pyramidal signs, showed abnormal high intensities in the ventral medulla oblongata and marked atrophy of the medulla oblongata and spinal cord (9). Patient 11 also carried the *M74T* mutation and showed bulbar and pyramidal signs with atrophy of the medulla oblongata and spinal cord. However, patients 7 and 11 did not have a blood relationship. *R258C* mutation, which was detected in patient 8, is a novel mutation. Patient 8 seemed to have a family history of AOAD. The son of patient 8 had gait disturbance and dysphagia for several years, but gene analysis could not be performed for him because he had committed suicide at the age of 45. A brother of the patient exhibited abnormal behaviour at the age of 58 and was later diagnosed with progressive supranuclear palsy (PSP). He passed away at the age of 68 because of brain infarction. The patient 8 presented with abnormal behaviour at the age of 59. Visual and auditory hallucinations occurred at the age of 62. One year later, gait disturbance occurred. At the age of 64, she presented with vertical supra-nuclear palsy, balance difficulty, falling and retrocollis, and she was, therefore, diagnosed with PSP. She also showed euphoria, confabulation and positive snout reflex. The score of Hasegawa dementia scale revised, the maximum