

201128067A

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

平成23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 吉田 誠克

平成24 (2012) 年 3月

目 次

I. 研究班構成員名簿	・・・	1
II. 総括研究報告	・・・	5
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		
京都府立医科大学大学院 神経内科学	吉田誠克	・・・ 7
III. 分担研究報告	・・・	17
1. Alexander 病乳児型と若年型の長期経過		
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、他	・・・ 19
2. 成人発症アレキサンダー病におけるアストロサイトのタウ発現		
愛知医科大学加齢医科学研究所 神経病理学	吉田眞理、他	・・・ 23
3. Alexander 病における GFAP 遺伝子変異：promotor 領域の検索		
自治医科大学医学部 神経内科	滑川道人、他	・・・ 25
4. Alexander 病における GFAP 遺伝子変異が細胞内局在に与える影響		
自治医科大学医学部 神経内科	滑川道人、他	・・・ 27
5. Alexander 病ショウジョウバエモデルを用いた drug screening		
京都府立医科大学大学院 神経内科学	中川正法、他	・・・ 29
IV. 班会議 会議録・抄録集	・・・	31
V. 研究成果の刊行に関する一覧表	・・・	43
VI. 研究成果の刊行物・別刷	・・・	47

I . 研究班構成員名簿

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 研究班構成員名簿

区 分	氏 名	所 属 等	職 名
主任研究者	吉田 誠克	京都府立医科大学大学院・神経内科学	助 教
研究分担者	中川 正法	京都府立医科大学大学院・神経内科学	教 授
	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	部 長
	吉田 眞理	愛知医科大学加齢医科学研究所 神経病理学、神経内科学	教 授
	滑川 道人	自治医科大学医学部・神経内科学	講 師
研究協力者	岡本 裕嗣	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 神経病学講座 神経内科学	医 師
	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	副部長
	水田 依久子	京都府立医科大学大学院・神経内科学	医 師
	笹山 博司	京都府立医科大学大学院・神経内科学	大学院生
事務局		京都府立医科大学 神経内科学教室	

II. 総括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)
総括研究報告書

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 (H22-難治-一般-106)

研究代表者 吉田 誠克 京都府立医科大学大学院 神経内科 助教

研究要旨

アレキサンダー病は、病理学的に glial fibrillary acidic protein (GFAP)等から構成される Rosenthal fiber をアストロサイトに認める稀な神経変性疾患であり、原因遺伝子として *GFAP* が注目されている。本研究班では平成 21 年度に施行した全国調査結果をもとに診断指針を作成、神経学的所見と MRI 所見に基づいて新しい臨床分類(大脳優位型(1 型)、延髄・脊髄優位型(2 型)、中間型(3 型))を提唱した。最終年度の平成 23 年度は臨床診断指針を学会発表、英語論文化し、さらにホームページの開設、パンフレットの作成・配布を行うことで、国内外の医療関係者に普及させることに努めた。さらに個々の症例に対する臨床的検討(乳児期発症例の長期経過)および分子遺伝学的検討(*GFAP* プロモーター遺伝子多型解析)、病理学的検討(高齢発症例のアストロサイトにおけるタウの発現の検討)、病態モデル作成(細胞モデル、ショウジョウバエモデル)により臨床研究・基礎研究の進展を図った。

分担研究者：

国立精神・神経医療研究センター病院
小児神経科 部長 佐々木征行
愛知医科大学加齢医科学研究所
神経病理学・神経内科学
教授 吉田眞理
自治医科大学 神経内科
講師 滑川道人
京都府立医科大学大学院 神経内科学
教授 中川正法

研究協力者：

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
部長 辻野精一
鹿児島大学大学院医歯学総合研究科
神経病学講座 神経内科学 岡本裕嗣

京都府立医科大学大学院 神経内科学
水田依久子
京都府立医科大学大学院 神経内科学
大学院生 笹山博司

A. 研究目的

アレキサンダー病は、病理学的に glial fibrillary acidic protein (GFAP)等から構成される Rosenthal fiber (RF)をアストロサイトに認める稀な神経変性疾患である。現在、*GFAP* 変異の同定がアレキサンダー病の確定診断に用いられているが、発症病態・臨床型と *GFAP* 変異との関連は未だ明らかになっていない。また、多様な臨床症状を呈するため初期診断が難しいという問題もある。本研究班では平成 21 年度のフィジビリティースタディでアレキサンダー病の全国有病者数調査を

行い、平成 22 年度にはその結果をもとに臨床診断指針を確立した。最終年度の平成 23 年度は①確立した臨床診断指針の普及、②病態解明・治療法開発のためのバンク化構築、③臨床研究・基礎研究の進展を目的とした。

B. 研究方法

1. 臨床診断指針の普及

全国有病者数調査ならびに二次調査で得られたアレキサンダー病の臨床的特徴、遺伝学的特徴、神経病理学的特徴をまとめ、平成 22 年度班会議にて最終的な臨床診断指針を作成した。確立した診断指針については、日本神経学会、日本小児神経学会等の関連学会における一般演題、シンポジウムでの発表および論文発表、パンフレット配布により医療関係者への普及に努めた。さらに臨床診断指針を含む本研究班の成果についてホームページを開設した。(吉田誠克、佐々木、吉田眞理、中川、滑川、辻野、岡本)。

2. 病態解明・治療法開発のためのバンク化構築

アレキサンダー病は稀少疾患であるため、個々で十分な資料を収集するのは困難である。そのため生体試料をバンク化することが必要である。本研究班でバンク化のための同意書を作成の上、各医療機関に協力を要請することを計画した。(吉田誠克、吉田眞理)。

3. 臨床研究・基礎研究

① GFAP プロモーター遺伝子多型解析

アレキサンダー病においては *GFAP* 変異だけでは説明できない多彩な臨床表現型がみられる。そのため修飾遺伝子の存

在が想定されてきた。その候補の一つとして、*GFAP* プロモーター遺伝子多型が報告されている。これは転写開始部位より 250 塩基上流に存在し、日本人では C アレルが約 60%、A アレルが約 40%の頻度で認められる。A アレルでは activator protein 1 に対する新たな結合部位が現れ、*GFAP* 発現量が低下することが示されている。滑川は *GFAP* 変異が確認された成人型アレキサンダー病 11 例と臨床的にはアレキサンダー病に矛盾しない *GFAP* 変異陰性症例 10 例を、吉田・水田はアレキサンダー病計 9 例において *GFAP* プロモーター遺伝子多型を直性シーケンス法およびサブシーケンス法にて解析し、臨床症状との検討を行った。

② 乳児型アレキサンダー病の臨床的検討

乳児型アレキサンダー病は予後不良とされているが、長期経過の検討はほとんどなされていない。本研究では 3 例の乳児型アレキサンダー病の長期臨床経過および画像変化について検討した(佐々木)。

③ 成人発症アレキサンダー病におけるアストロサイトのタウ発現

高齢発症のアレキサンダー病では小児期発症例に比して病変の進展や大脳白質変性に相違がみられ、脳室周囲や脳幹部、脊髄に散在性にタウの発現を認めた。タウの発現の分布と局在、タウアイソフォームの特徴を神経病理学的に検討し、その意味づけとアレキサンダー病の病態との関連性を考察した(吉田眞理)。

④ アレキサンダー病における *GFAP* 変異が細胞内局在に与える影響

pcDNA3.1 vector に *GFAP* の野生型全

長を導入しC末にV5-tagをつけたものをつけず construct を作成し、中間径フィラメントを発現していない培養細胞株 (SW13) に導入した。48 時間後で各々の細胞内局在を観察、野生型と変異型、および変異型間の違いを比較検討した (滑川)。

⑤ アレキサンダー病のショウジョウバエモデルの確立と薬物スクリーニング

アレキサンダー病の病態モデルとして GMR-GAL4 driver と野生型、R239C 変異 *GFAP*、R416W 変異 *GFAP* を導入して複眼原基特異的に *GFAP* を発現させるショウジョウバエモデルを作成した。交配させたショウジョウバエの次世代で産まれてきた幼虫に薬物(バルプロ酸 Na、ゾニサミド、抑肝散、セフトリアキソン)を混ぜた食餌を与え、成虫の複眼構造異常の改善の有無を観察した(中川、笹山)。

(倫理面への配慮)

本研究はアレキサンダー病患者を対象とし、疾患個人情報や血液・組織試料を用いて行うものであり、各研究機関の研究倫理委員会での承認を得た上で行う。全国有病者数調査および二次調査については患者数、年齢、診断年月日、臨床症状、神経病理学的特徴、治療の現状など実態調査や診断基準作成に必要な最低限の情報を調査するにとどめ、個人が特定できるようなカルテ番号や住所、電話番号の記載は求めない。なお、遺伝子解析の対象者については本研究について十分な説明により研究への理解を求め、文書による承諾を得て行う。得られた結果の公表に当たっては個人が特定できないよう配慮する。遺伝子解析をはじめ検体保

存においてコンピューターにデータを登録際には個人情報記載せず、番号化(暗号化)で行う。また、データ登録用のコンピューターは専用のもとし、インターネットを通じて外部に漏れないようにする。

C. 研究結果

1. 臨床診断指針の普及

平成 21 年度に施行した全国調査から推定される本邦でのアレキサンダー病患者数は約 50 名であった。しかし、本病は新生児から高齢者まで多彩な臨床症状を呈することや超稀少疾患であることから未診断症例が少なからず存在すると思われる。そのため診断指針を作成するに当たり、初期診断の段階で診察医が本病を鑑別診断に挙げやすくすることに重点を置いた。すなわち、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情報が重要と判断した。

本研究班ではアレキサンダー病を従来の発症年齢による分類ではなく、神経学的所見と MRI 所見に基づいた分類、すなわち大脳優位型(1 型)、延髄・脊髄優位型(2 型)、中間型(3 型)に分類し、臨床診断指針および診断フローチャートを作成した。各病型および診断指針の詳細、フローチャートについては平成 22 年度総括・分担研究報告書に記載した。

この診断指針を広く普及させるために日本神経学会、日本小児神経学会、日本神経病理学会などにおいて一般演題およびシンポジウムにて発表した。また、臨床診断指針のパンフレットの作成および配布(資料 1)、ホームページの開設を行い、

広く医療関係者に本病に対する理解を深めることに努めた。ホームページは①臨床診断指針、②診断フローチャート、③各病型の詳細、④病理の詳細、⑤遺伝子検査の詳細、⑥研究メンバー、⑦研究業績、⑧リンクからなり、臨床診断指針のみならず各病型の詳細や遺伝子検査可能施設を掲載することで本病を診断するうえで医療従事者が十分活用できるよう工夫した(資料 2)。

2. 病態解明・治療法開発のためのバンク化構築

当初は本研究班単独でバンク化のための同意書を作成の上、各医療機関に協力を要請することを計画した。しかし、難病資源バンク開発研究事業と連携することにより生体試料の iPS 化を図ることが将来的な研究体制として現実性・継続性のうえで利点が多いと判断した。本年度は同バンクと協力して研究倫理審査委員会の審査・承認を受けるための手続き書類を作成の上、試料収集への土台作りを行った。今後も研究班に遺伝子解析を依頼された施設を中心に試料の収集を行う。

3. 臨床研究・基礎研究

① GFAP プロモーター遺伝子多型解析

・滑川の検討：アレキサンダー病においては全例 A/A (4 例) もしくは A/C (7 例) であり、C/C は 1 例もなかった。臨床的にはアレキサンダー病に矛盾しない GFAP 変異陰性症例では、1 例において新規の SNPs を 2 個同定した。in silico analysis にていずれも転写因子結合に変化を与えると予想される変異であった。

・吉田・水田の検討：4 例が C/C、1 例が A/A のホモ接合体、5 例が C/A のヘテロ

接合体であった。ヘテロ接合体症例においてはいずれのアレルが GFAP 変異と同一遺伝子上に存在するかにより臨床表現型の差は認めなかった。また、歩行不能例において C アレルをホモ接合体で保有する症例が多い傾向にあった。

② アレキサンダー病乳児型と若年型の長期経過

症例 1(R239C): 熱性けいれん、運動退行、大頭症のため 1 歳 4 か月で初診。痙性、知的退行が強く、常時臥床となった。全般性間代けいれん重積が頻回。5 歳より経管栄養、10 歳で喉頭気管分離術施行。現在 12 歳であるが在宅で外来フォロー中。8 歳ごろから出現した口蓋ミオクロームスが続いている。

症例 2(R239C): 難治性無熱性けいれんのため 1 歳 8 か月で初診。大頭症、深部腱反射亢進あり。けいれんコントロールは良好であり、知的にはゆっくり改善。現在 8 歳。精神遅滞はあるが、精神運動退行はない。

症例 3(R88C): 熱性けいれんのため 3 歳 8 か月で初診。大頭症あり。発達は正常。普通小学校入学。8 歳で勉強の遅れあり。9 歳発音不明瞭、食事摂取少量。現在 10 歳であるが体重 14kg 台。歩行は可能。【頭部画像所見】初診時の頭部 MRI 画像所見は 3 例とも前頭部優位の白質信号異常と白質量の増大、脳室周囲の縁取り、基底核と視床の T2 高信号、歯状核に T2 高信号を認めた。その後、症例 1 では大脳白質は嚢胞化。延髄から橋および中小脳脚が萎縮し異常信号を呈した。症例 2 はほとんど変化なし。症例 3 では延髄が萎縮し T2 高信号を呈した。

③ 成人発症アレキサンダー病におけるアストロサイトのタウ発現

前頭葉の脳室周囲白質、小脳の第IV脳室周囲、脳幹部、脊髄にAT8陽性像を認める。AT8陽性像は神経細胞にはみられず、主として軟膜下、脳室上衣下、血管周囲のアストロサイトの足突起に一致して認める。変性の強い脳幹部や脊髄では多巢性に散在する。大脳の辺縁系はBraak NFT stage Iに相当し、PSPやCBD、AGDなど他のタウオパチーの所見はみられない。

④ アレキサンダー病におけるGFAP変異が細胞内局在に与える影響

tagの有無にかかわらずaggregationを有する細胞の割合は乳児型と若年型で多く、成人型では比較的少ない傾向があった。しかしtag(+)では野生型でもわずかながらaggregationの形成が観察されたが、tag(-)ではaggregationは全くみられなかった。さらにこのシステムでは、成人型において短い特徴的なfilamentを形成することが確認され、変異型間においては隣接する3つの変異p.D78N(成人型)・p.R79C(乳児型/若年型)・p.F80S(新生児型)をも含め、GFAPの細胞内局在と臨床像との相関がみられた。

⑤ アレキサンダー病のショウジョウバエモデルの確立と薬物スクリーニング

昨年度樹立した野生型、R239C変異GFAP、R416W変異GFAPそれぞれに100nMのバルプロ酸Na、ゾニサミド、セフトリアキソンと100ug/mlの抑肝酸にてdrug screeningを試みたが、成虫複眼構造に変化はみとめられなかった。

D. 考察

1. 臨床診断指針の確立と普及活動

本診断指針の最大の特徴は従来の発症年齢別の分類ではなく、神経学的所見とMRIに基づいた分類を用いた点である。分類の見直しを行った経緯については平成22年度総括・分担報告書に述べているとおりである。

ホームページおよびパンフレットには臨床診断指針の詳細、フローチャート、遺伝子検査可能性施設を掲載(ホームページにはさらに各病型および遺伝子検査の詳細を掲載)したことにより、医療従事者が十分活用しやすいものと思われる。

2. GFAPプロモーター遺伝子多型解析

滑川らの検討では、乳児型より軽症である成人型にはC/C型が1例も存在せず、吉田・水田の検討ではC/C型では歩行不能例が多いことからGFAPプロモーター遺伝子多型がアレキサンダー病の臨床表現型を修飾する可能性はある。しかしその影響はGFAP変異と比較して非常に小さいものと推測される。

3. アレキサンダー病乳児型と若年型の長期経過

頭部MRIでの脳幹異常信号は3例とも病初期よりわずかに認めていた。しかしその後の症状および頭部MRIでの進行経過は3例でかなり異なっている。臨床的に症例1は典型的な乳児型の経過であり、症例2では明らかな進行を認めていない。頭部MRIの変化と臨床症状の変化が一致していた。症例1と2は同じ遺伝子変異であるが、臨床症状の進行程度はかなり異なっていた。症例3は、知的退行や運動退行はほとんどないものの脳幹

症状の進行が顕著であった。

4. 成人発症アレキサンダー病におけるアストロサイトのタウ発現

二次性のタウの発現は慢性の感染症、外傷、血管障害などで観察されるが、本例のタウの発現はアストロサイト主体にみられ、アレキサンダー病におけるアストロサイトの機能障害を二次的に反映している可能性がある。

5. アレキサンダー病における *GFAP* 変異が細胞内局在に与える影響

C末における tag の存在自体が *GFAP* の filament 形成において障害となり、細胞内局在を評価する際には tag をつけないことが野生型と変異型の違いを観察する上で有用であった。また内在する vimentin によって細胞骨格が修飾・補充されるため、中間系フィラメントを含まない SW13 細胞に tag を付加しない *GFAP* を導入する系が、疾患責任変異を評価するよいシステムとなり得ると考えられる。

6. アレキサンダー病のショウジョウバエモデルの確立と薬物スクリーニング

今回使用した4薬剤の投与による成虫複眼構造の変化は見られなかった。今後、薬剤濃度の調整および組織切片での検討が必要である。

E. 結論

全国調査をもとに、神経学的所見とMRI所見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。この臨床診断指針については国内外の関連学会にて発表した。さらには

英文論文として世界に発信した。さらにはホームページの公開およびパンフレット配布により更に広く医療従事者に普及を行った。

修飾遺伝子の候補とされる *GFAP* プロモーター遺伝子多型の解析を行った。転写開始部位 250bp 上流のプロモーター遺伝子多型は臨床表現型に影響を与える可能性がある。

乳児期発症例の長期経過では同一変異でも経過が異なり、頭部MRI所見にも反映されている。

病理学的には高齢発症例のアストロサイトにおけるタウの発現はアストロサイトの機能障害を反映する可能性を示した。

細胞モデル、ショウジョウバエモデルを確立し、今後の病態解明研究へ一歩前進した。また、難病資源バンクを利用した iPS モデルが病態解明、治療法発見・開発に有用となる期待がもたれる。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Yoshida T, Nakagawa M. Clinical aspects and pathology of Alexander disease, and morphological and functional alteration of astrocyte induced by *GFAP* mutation. *Neuropathology* 2011 published online.

2) Yoshida T, Sasaki M, Yoshida M, Namekawa M, Okamoto Y, Tsujino S, Sasayama H, Mizuta I, Nakagawa M. Nationwide survey of Alexander disease in Japan and proposed new guidelines for

diagnosis. J Neurol 2011; 258: 1998-2008.

3) 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 patients. Acta Neurol Scand 2011; 124: 104-108.

4) 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 2011; 33: 604-607.

5) Suzuki H, Yoshida T, Kitada M, Ichihashi J, Sasayama H, Nishikawa Y, Mitsui Y, Nakagawa M, Kusunoki S. Late-onset Alexander disease with a V87L mutation in glial fibrillary acidic protein (GFAP) and calcifying lesions in the sub-cortex and cortex. J Neurol 2011. Published online.

2. 学会発表

1) 吉田誠克. アレキサンダー病の臨床・病理および GFAP 遺伝子変異がアストロサイトにもたらす形態・機能異常. 第 52 回日本神経病理学会総会学術研究会. 2011 年 6 月 2 日 ; 京都.

2) 笹山博司、吉田誠克、山口政光、永井里佳、中川正法. 変異 GFAP 導入による Alexander 病ショウジョウバエモデル作

成. 第 52 回日本神経学会総会. 2011 年 5 月 18 日 ; 名古屋.

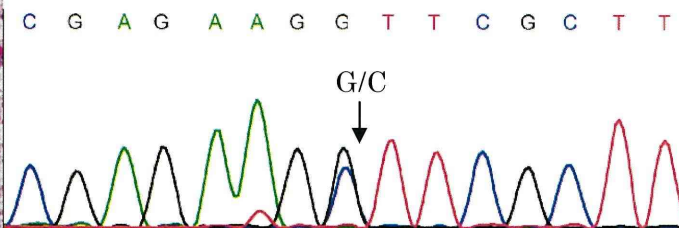
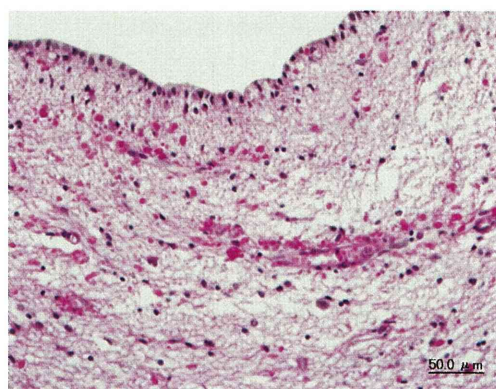
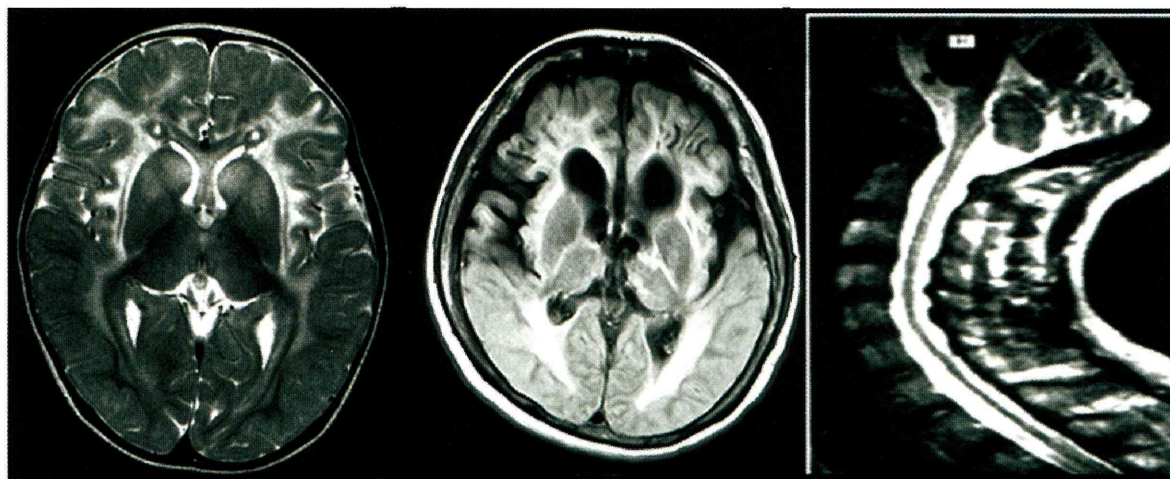
3) 吉田誠克、佐々木征行、中川正法. アレキサンダー病の全国有病者数調査および二次調査結果—乳児型、若年型を中心に—. 第 53 回日本小児神経学会総会. 2011 年 5 月 28 日 ; 東京

4) 滑川道人、直井為任、迫江公己、本多純子、嶋崎晴雄、瀧山嘉久、中野今治 : GFAP 遺伝子の R276L 変異を有する Alexander 病(1)3 家系 6 例の臨床的検討. 第 52 回日本神経学会総会. 2011 年 5 月 18 日 ; 名古屋.

5) 直井為任、滑川道人、迫江公己、本多純子、嶋崎晴雄、瀧山嘉久、中野今治 : GFAP 遺伝子の R276L 変異を有する Alexander 病(2)細胞生物学的検討. 第 52 回日本神経学会総会. 2011 年 5 月 18 日 ; 名古屋.

6) 吉田眞理、笠井謙次、木村行宏、鈴木信吉、勝田英介. 自動車事故後臥床状態となり意識障害、肺動脈塞栓症・急性腎不全、痙攣重積状態となった 81 歳男性. 第 52 回日本神経病理学会総会学術研究会. 2011 年 6 月 2 日 ; 京都.

アレキサンダー病の臨床診断指針



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

ホームページ : <http://www.alexanderdisease-japan.com/>

資料2 アレキサンダー病ホームページ (トップページ)

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

- トップページ
- アレキサンダー病の概要
- 臨床診断指針
- 診断フローチャート
- 大脳優位型 (1型) について
- 延髄・有髄脊髄型 (2型) について
- 中脳型 (3型) について
- アレキサンダー病の病理
- 遺伝子検査
- 研究班メンバー
- 研究業績
- リンク



新着情報

・ 2012.02.01 ウェブサイト 更新しました。

Ⅲ. 分担研究報告書

Alexander 病乳児型と若年型の長期経過

佐々木征行¹⁾，小牧宏文¹⁾，丸山慎介¹⁾，渡辺美緒

1) 国立精神・神経医療研究センター病院小児神経科

2) 群馬県立小児医療センター神経内科

研究要旨

小児期発症の Alexander 病の 3 例の臨床経過と頭部画像所見を比較検討した。1 歳時にけいれんで発症した 2 例のうち 1 例は、数年間の経過で完全に常時臥床状態になり頭部 MRI でも急速に大脳白質の変化を認め、他の例は 6 年以上経過しても臨床的な退行は認めず画像でも軽度に延髄萎縮と脳室開大を認める程度であった。この 2 例は全く同じ遺伝子変異（R 2 3 9 C）を持つにもかかわらず、かなり異なる臨床経過を辿っている。別の 1 例は 3 歳発症で、9 歳で嚥下障害を認めたために経管栄養を要している。頭部 MRI では大脳はほとんど変化ないが延髄の萎縮と異常信号を認めている。より成人型に近い経過である。Alexander 病大脳型は多様な臨床経過を辿り得ることがわかった。

A. 研究目的

- ・現在当科では 3 例の Alexander 病女児例の経過を追っている。
- ・3 例いずれも頭部 MRI と遺伝子検査により診断した。
- ・それぞれが異なる経過をたどっているため、これらの症例の臨床経過と頭部 MRI 画像所見の変化について比較・検討する。

B. 研究方法

3 例の臨床経過と頭部 MRI 画像変化を比較した。（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。

症例 1. 初診時 1 歳 4 か月女児。

主訴：精神運動発達退行，けいれん発作

・家族歴異常なし。満期正常出生。出生時頭囲 36cm (+2.2SD)。頸定 3 か月，坐位 6 か月，以降発達軽度遅れ，這い這い 9 か月，伝い歩き 1 歳 3 か月（ピーク）。

・1 歳 0 か月で熱性けいれん。1 歳 3 か月より運動退行。頭囲：49cm (+2.2SD)。深部腱反射亢進。病的反射陽性。頭部 MRI で Alexander 病が疑われ，遺伝子検査で *GFAP* 遺伝子変異：heterozygous R239C (715C>T) を認め確定。

・その後の経過：2 歳には痙性が強くなり，常時臥床。知的退行も進行し有意語消失した。2 歳か

ら 4 歳まで年に 2～3 回全般性間代けいれん重積を起こした。以降は CBZ+CZP でコントロールされた。

5 歳より経管栄養併用。7 歳で嚥下困難のため全面的に経管栄養。8 歳頃から口蓋ミオクローヌスが出現。9 歳より体重減少。10 歳で喉頭気管分離術施行された。

・現在 12 歳。症状は進行性，痙性四肢麻痺で常時臥床，脳幹障害による嚥下障害あり経管栄養。8 歳ごろから出現した口蓋ミオクローヌスが続けている。

図 1. 症例 1 の頭部 MRI 画像変化（1）

初期は前頭葉優位の大脳白質異常信号と基底核の異常信号。経過と共に大脳白質の容積は増大し、脳脊髄液に近い信号強度の嚢胞に変化する。基底核は萎縮し、シルビウス裂が開大した。

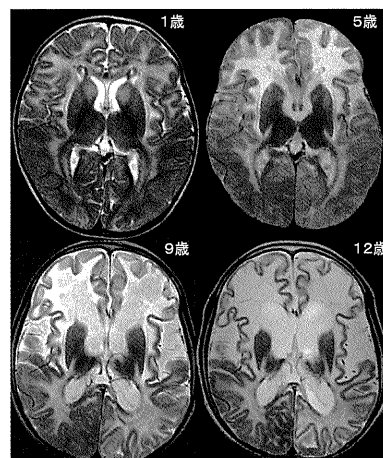
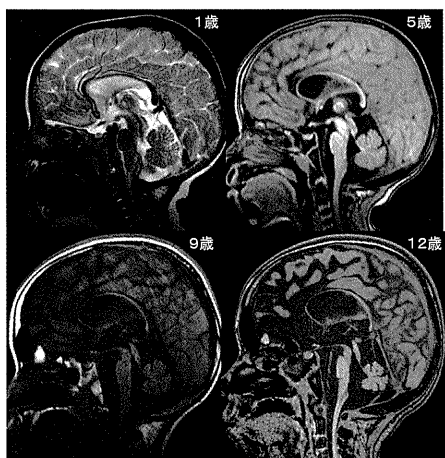


図2. 症例1の頭部MRI画像変化(2)
脳幹(中脳・橋・延髄)および小脳の進行性萎縮。



症例2. 初診時1歳8か月女児。

主訴：精神運動発達遅滞，けいれん発作

・満期正常出生。出生時頭囲 34.5cm (+1.2SD)。
頸定4か月。坐位7か月，つかまり立ち1歳4か月，
独歩未。単語1歳8か月，有意語6歳。

・1歳5か月で無熱性けいれん初発。止まるまでに1時間以上続いた。

・頭囲：48cm (+0.9SD)。深部腱反射亢進。頭部MRIでAlexander病が疑われ，遺伝子検査でGFAP遺伝子変異：heterozygous R239C (715C>T)を認め確定。

・その後の経過：けいれんコントロールは良好。知的にはゆっくり改善し6歳で二語文を獲得した。運動では独歩は獲得せず，車椅子を使用していた。

・現在8歳。明らかな遅れはあるが，精神運動退行はない。簡単な会話が可能である。

図3. 症例2の頭部MRI画像変化(1)

軽度脳室開大と小脳・橋萎縮を認める。

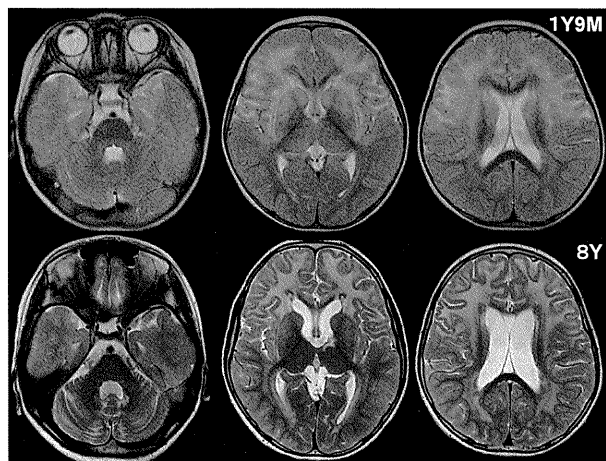


図4. 症例2の頭部MRI画像変化(2)
矢状断で延髄の萎縮を認める。



症例3. 初診時3歳8か月女児。

主訴：熱性けいれん

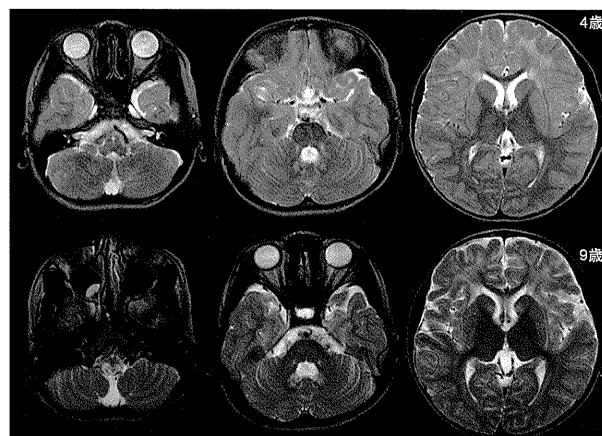
・満期正常分娩。頭囲 33cm (正常)。頸定4か月，
坐位11か月，独歩1歳5か月と遅めだった。有意語1歳6か月，
二語文2歳。その後の知的発達・運動発達は正常範囲。

・3歳5か月で熱性けいれんがあった。頭囲 48cm (-0.6SD)。
発達指数 (DQ):110。深部腱反射ごく軽度亢進。頭部MRIでAlexander病が疑われ，
遺伝子検査でGFAP遺伝子変異：heterozygous R88C (262C>T)を認め確定。

・その後の経過：4歳では走るのが遅い程度。5歳で熱性けいれん1回。6歳普通小学校入学。勉強・運動ともに遅れなし。7歳発音やや不明瞭。知能検査 (WISC-III)で全IQ82 (言語性96，動作性79と解離あり)。8歳勉強の遅れあり。食事量減少し体重減少。9歳発音不明瞭，食事摂取少量。経管栄養未施行。

・現在10歳。体重14kg台。歩行は可能。舌の動き悪いが，口蓋ミオクロノスは認めない。

図5. 症例3の頭部MRI画像(延髄での高信号)



C. 研究結果

症例のまとめを表にした。1例1例臨床経過も画像変化も異なっていた。

3症例のまとめ

	発症年齢	初発症状	精神運動遅滞	精神運動退行	嚥下障害	頭部MRI 大脳	脳幹
症例1 12歳	1歳0か月	熱性けいれん	あり	あり 1歳3か月より	あり	前頭部優位の広範な白質変性(進行性)	延髄・橋とも高度萎縮
症例2 8歳	1歳5か月	無熱性けいれん	あり	なし	なし	前頭部優位の広範な白質変性(緩徐進行性)	延髄萎縮
症例3 10歳	3歳5か月	熱性けいれん	なし	なし	あり	前頭部優位の広範な白質変性(非進行性)	延髄信号異常

D. 考察

当初は大脳白質変性から始まった Alexander 病大脳型の3症例について、臨床経過と頭部MRI画像変化を比較したところ、それぞれ異なる臨床経過および頭部MRI画像変化を示した。

発症時期や発症時の頭部MRI画像では酷似していた症例1と2は、遺伝子変異も全く同じであるにもかかわらず、その後の臨床的進行程度や脳画像の進行程度も大きく異なっていた。このことは、Alexander 病の臨床症状を規定する因子は単に *GFAP* 遺伝子変異だけでなく、他の要因もあることを示唆している。

E. 結論

Alexander 病大脳型3例の臨床経過と頭部MRI画像変化を検討した。それぞれ異なる臨床経過を示しており、臨床症状も画像変化も多様であることがわかった。これらの変化を規定する因子が遺伝子変異以外にも存在することを示唆していた。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Yoshida T, Sasaki M, Yoshida M, Namekawa M, Okamoto Y, Tsujino S, Sasayama H, Mizuta

I, Nakagawa M.: The Alexander disease study group in Japan. Nationwide survey of Alexander disease in Japan and proposed new guidelines for diagnosis. *J Neurol* 2011;258:1998-2008.

2) Saito H, Osaka H, Sasaki M, Takanashi J, Hamada K, Yamashita A, Shibayama H, Shiina M, Kondo Y, Nishiyama K, Tsurusaki Y, Miyake N, Doi H, Ogata K, Inoue K, Matsumoto N. Mutations in *POLR3A* and *POLR3B* encoding RNA polymerase III subunits cause an autosomal-recessive hypomyelinating leukoencephalopathy. *Am J Hum Genet* 2011;89:644-651.

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：口蓋ミオクロオスを呈した乳児型 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。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

成人発症アレキサンダー病におけるアストロサイトのタウ発現

吉田眞理¹⁾ 三室マヤ¹⁾、辰己新水¹⁾、岩崎靖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

高齢発症の Alexander 病（A 病）では小児期発症例に比して病変の進展や大脳白質変性、Rosenthal fiber の形成などに相違がみられる。高齢発症の A 病の特徴についてタウの発現を病理組織学的に検討した。脳室上衣下のアストロサイト、脳幹部、脊髄の灰白質、白質の毛細血管周囲のアストロサイト足突起や神経細胞に AT8 陽性像を散在性に認め、タウアイソフォームの免疫組織化学では、3 リピートタウ、4 リピートタウの両者に陽性を示した。高齢発症 A 病では二次性にタウの発現を認めた。

A. 研究目的

高齢発症の Alexander 病（A 病）では小児期発症例に比して病変の進展や大脳白質変性に相違がみられ、脳室周囲や脳幹部、脊髄に散在性にタウの発現を認める。タウの発現の分布と局在、タウアイソフォームの特徴を神経病理学的に検討し、その意味づけと A 病の病態との関連性を考察する。

B. 研究方法

高齢発症の A 病のタウの発現を病理組織学的に免疫組織化学（AT8）で検討する。分布、タウのアイソフォーム、変性の程度との関連、乳幼児期発症の大脳優位型 A 病との相違を検討する。

（倫理面への配慮）

剖検時に親族から同意の得られている症例であり、倫理的に問題はない。

C. 研究結果

【症例】死亡時 73 歳女性。

【既往歴】29 歳時に両側網膜剥離のため光覚弁となる。

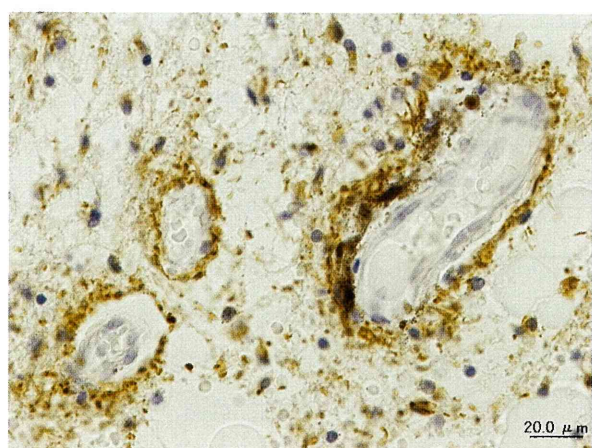
【家族歴】熊本県出身。弟、長男に類似症状あり。

【臨床病理像】59 歳時過換気、62 歳時より幻覚、幻聴、64 歳時より歩行障害、65 歳時注視麻痺、頸部後屈、易転倒性、体軸性固縮、前頭葉徴候、認知症などより進行性核上性麻痺を疑われた。MRI では初期から著明な脳幹、特に延髄の萎縮および前頭側頭葉の萎縮を認め、IMP-SPECT では前頭側頭葉の血流低下を認めた。徐々に無動、発話量低下、嚥下障害が進行し全経過 14 年で死亡。神経病理学的に大脳白質の変性、延髄の萎縮、脳幹部を主体に Rosenthal fiber の出現を認め、遺伝子診断で GFAP exon 4 の Arg258Cys が確認された。

【タウの発現】前頭葉の脳室上衣下、小脳の第 IV 脳室周囲、脳幹部の脳室上衣下のアストロサイト、脳幹部、脊髄の灰白質、白質の毛細血管周囲のアストロサイト足突起や神経細胞に AT8 陽性像を認めた（図）。AT8 陽性像は白質、灰白質の両者にみられ、アストロサイトが主体だが、下オリブ核、脳幹網様体の神経細胞などにも少数みられた。脳全体では脳幹部や脊髄の変性の強い部位に多巣性に散在する傾向を示した。またこれらのタウ陽性像は Gallyas-Braak 染色にも嗜銀性を示

した。タウアイソフォームの免疫組織化学では、3 リピータウ、4 リピータウの両者に陽性を示した。大脳の辺縁系は Braak NFT stage I に相当し、PSP や CBD、AGD など他のタウオパチーの所見はみられず、tufted astrocyte や astrocytic plaque の形態は確認できなかった。Rosenthal fiber の形成部位にはタウの発現はみられなかった。

乳幼児期発症の大脳優位型 A 病にはタウの発現はみられなかった。



・中脳の血管周囲のアストロサイト足突起の
タウ陽性像 AT8 免疫染色

D. 考察

本例のリン酸化タウ陽性像は、主として軟膜下、脳室上衣下、血管周囲のアストロサイトの足突起に一致して認め、変性の強い脳幹部や脊髄では多巣性に散在した。大脳の辺縁系は Braak NFT stage I に相当し、Braak の stage は内嗅野に留まっていることから、脳全体でのタウの発現亢進とはいえない。また PSP や CBD、AGD など他のタウオパチーの合併像もみられない。A 病の変性の強い領域に出現することから、病巣でのアストロサイトの機能障害に関連して二次的に発現している可能性が示唆される。

二次性のタウの発現は慢性の感染症、外傷、血

管障害などに観察され、病巣部位で神経細胞内の NFT 形成や neuropil threads, アストロサイトの胞体や突起などに観察される。アストロサイト主体にみられる点は、A 病におけるアストロサイトの機能障害を二次的に反映している可能性があるが、神経細胞にも出現しており組織障害に対して局所的にタウが反応性に発現している可能性もある。

幼児期発症の大脳優位型 A 病ではタウ陽性像は観察されなかったため、成人発症例でより発現しやすいことが示唆される。

E. 結論

高齢発症 A 病ではアストロサイトを主体にタウの発現を認めた、タウアイソフォームの免疫組織化学では、3 リピータウ、4 リピータウの両者に陽性を示し、二次性タウの発現と考えられた。

F. 健康危険情報 特記事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Yoshida T, et al. Glial fibrillary acidic protein mutations in adult-onset Alexander disease: clinical features observed in 12 Japanese patients. Acta Neurol Scand. 2011; 124: 104-108

2) Yoshida T, et al. Nationwide survey of Alexander disease in Japan and proposed new guidelines for diagnosis. The Alexander Disease Study Group in Japan J Neurol 2011 [Epub ahead of print]

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