



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 (61.1%)
2項目以上(+)	16/18 (88.9%)

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棒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、教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

- megalencephalic 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
- メロシン欠損型先天性筋ジストロフィー
- Polizaeus-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

構音障害

嚥下障害

発声障害

膀胱直腸障害

眼振

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

精神遅滞

けいれん

	調査	国内	膀胱直腸障害をb)にすると	調査	国内
8項目以上	3/17	3/21	7項目以上	6/17	6/21
7項目以上	11/17	12/21	6項目以上	12/17	13/21
6項目以上	12/17	14/21	5項目以上	15/17	19/21
5項目以上	14/17	18/21	4項目以上	16/17	20/21
4項目以上	16/17	20/21	3項目以上	16/17	20/21
3項目以上	16/17	20/21	2項目以上	16/17	20/21
2項目以上	16/17	20/21	1項目以上	16/17	20/21
1項目以上	16/17	20/21	0項目以上	16/17	20/21

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  
遺伝性痲痺対麻痺  
HTLV-1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(家族内発症例で偶々みつけることが多い)

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)  
剖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棒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、髄核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

→ 遺伝子多型はどうするか

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) 中枢症状

- けいれん
- 精神運動発達遅滞
- 大頭症
- 構音障害

今回の調査(9例)

すべて(+) 4/9  
3つ以上(+) 8/9  
(88.9%)  
2つ以上(+) 8/9  
(88.9%)

十国内報告(17例)

すべて(+) 6/17  
3つ以上(+) 14/17  
(82.4%)  
2つ以上(+) 15/17  
(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(側彎・後彎)

上位3項目のみ

今回の調査(9例)  
すべて(+) 6/9  
2つ以上(+) 8/9  
(88.9%)  
1つ以上(+) 9/9  
(100%)

十国内報告(17例)

すべて(+) 12/17  
2つ以上(+) 15/17  
(88.2%)  
1つ以上(+) 17/17  
(100%)

2) MRI所見

- 前頭部優位の白質信号異常
- 脳室周囲の線取り
- 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

4項目以上(+) 5/10

3項目以上(+) 7/10

2項目以上(+) 9/10  
(90.0%)

白質信号異常

+他の1項目以上 9/10

(90.0%)

(国内全例では13/18(72.2%)  
(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

調査 国内

8項目 3/17 3/21

7項目以上 11/17 12/21

6項目以上 12/17 14/21

(70.6%)(66.7%)

5項目以上 14/17 18/21

(82.4%)(85.7%)

4項目以上 16/17 20/21

(94.1%)(95.2%)

膀胱直腸障害をb)にすると

調査 国内

7項目 6/17 6/21

6項目以上 12/17 13/21

(70.6%)(61.9%)

5項目以上 15/17 19/21

(88.2%)(90.5%)

4項目以上 16/17 20/21

(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もあり

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 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。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

1) 自治医科大学 神経内科, 2) 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ま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はある．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。

平成 23 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 23 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 23 年 7 月 1 日(金) 12:30-15:00 京都府立医科大学 基礎学舎 3F 会議室

プログラム

昼食 午後 12 時 30 分～13 時  
班会議 13 時 ～15 時

議題

1. 班長挨拶
2. ホームページ作成についての討論(全員)
3. その他
4. 次回の班会議について(12 月上旬予定)

\*\*\*\*\*

平成 23 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23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23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)

# アレキサンダー病に関する ホームページの作成について

平成23年7月1日(金) 12:30-15:00 京都府立医科大学 基礎学舎 3F会議室

## 内 容

- ① トップページ (疾患概要含む) (吉田誠克)
- ② 診断指針 (チャート、詳細) (吉田誠克)
- ③ 臨床病型
  - 1) 大脳優位型 (佐々木先生、辻野先生)
  - 2) 延髄・脊髄優位型 (滑川先生)
  - 3) 中間型 (中川先生、佐々木先生)
- ④ 病理学的特徴 (吉田真理先生)
- ⑤ GFAP遺伝子検査 (水田先生、辻野先生)  
遺伝子検査可能施設 → [リンク](#)(京都府立医大、自治医大)
- ⑥ 研究体制(研究メンバー)
- ⑦ 研究成果
- ⑧ [リンク](#)  
難病センターホームページ、Waisman Center、難病研究資源バンク



平成 23 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 23 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 23 年 12 月 2 日(金) 12:30-15:30 京都府立医科大学 基礎学舎 3F 会議室

研究発表 13:00~15:30

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、小牧宏文、  
丸山慎介  
群馬県立小児医療センター 神経内科 渡辺美緒

2. 「Alexander 病における GFAP 遺伝子変異：GFAP promoter 領域の検索」

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

3. 「Alexander 病患者における GFAP プロモーター遺伝子多型解析」

京都府立医科大学大学院 神経内科 吉田誠克、水田依久子

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」

愛知医科大学加齢医科学研究所研 吉田眞理、三室マヤ、辰己新水、岩崎靖  
国立東名古屋病院 神経内科 饗場郁子  
名古屋医療センター 神経内科 奥田聡  
福祉村神経病理研究所 橋詰良夫  
京都府立医科大学大学院 神経内科 中川正法

5. 「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 神経内科 直井為任、滑川道人、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

6. 「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 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

## 演題 1 Alexander 病乳児型と若年型の長期経過

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 ●佐々木征行

研究協力者：同上 小牧宏文，丸山慎介

群馬県立小児医療センター神経内科 渡辺美緒

【はじめに】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。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報告する。

【症例 1】1 歳 4 か月女児（初診時） 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。現在も在宅で外来フォロー中。

・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。

【症例 2】1 歳 8 か月女児（初診時） 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。

【症例 3】3 歳 8 か月女児（初診時） 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, 口蓋ミオクローヌスは認めない.

【頭部画像所見】初診時の頭部MRI画像所見は3例ともよく似ていた. 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.

画像変化: 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などが萎縮し異常信号を呈していた. 症例2はほとんど変化なし. 症例3では延髄が萎縮しT2高信号を呈していた.

【考察】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. 若年型と診断した症例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.

## 演題 2 Alexander 病における GFAP 遺伝子変異 : promoter 領域の検索

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

### 【背景】

かつてはきわめてまれな疾患と思われていた Alexander 病 (AxD) であるが, 2001 年に AxD の責任遺伝子が *GFAP* であることが判明して以来, 報告が相次いでおり, 現在までに 150 例以上の報告がある. ただしほぼ全ての報告例の診断は *GFAP* 遺伝子変異の同定のみでなされている.

現時点では典型的な臨床症状を呈しながらも *GFAP* 遺伝子変異を有さない症例が約 1 割存在する. その理由として, 1) 別の遺伝子の異常, 2) *GFAP* 遺伝子の exon 内の点変異以外の異常 (splicing 異常, promoter 領域の異常, 遺伝子の重複など) などの可能性が考えられる.

### 【目的】

*GFAP* 遺伝子の promoter 領域の変異が, AxD の臨床型の修飾因子となりうるか, またそれのみで AxD 病の疾患責任変異となりうるかを検討する.

### 【方法】

成人型 AxD 11 例 (A 群), および臨床症状・画像所見は AxD に矛盾はしないが, 通常の方法で直接シーケンス法で *GFAP* 遺伝子の exon 内変異が検出できない 10 例 (B 群) において, *GFAP* 遺伝子の promoter 領域の変異の有無を直接シーケンス法で確認した.

### 【結果】

1) A 群では, 既知の SNP: rs2070935 において全例 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.

2) B 群では, 1 例 (臨床診断: 1 次進行型多発性硬化症) 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.

### 【考察】

SNP: rs2070935 の日本人における頻度は C: 64.05% / A: 35.95% とされる (JSNP database). C の場合には AP-1 結合能が上昇するという報告があり (Bachetti et al, 2010), これに伴って *GFAP* 翻訳量が増加すると予想される. 我々の検討では, 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, この SNP が modifier である可能性がある.

また B 群で同定された 2 つの新規の SNP については, 今後これが実際に転写因子活性に影響を与えるか否かを, Luciferase assay 法などを用いて検討する予定である.



### 演題3 Alexander病患者におけるGFAPプロモーター遺伝子多型解析

京都府立医科大学 神経内科 吉田誠克、水田依久子

【目的】GFAP 遺伝子の転写開始部位上流 250bp(-250bp)のプロモーター遺伝子多型はGFAP の発現量を変化させることが *in vitro* の実験で示されており、アレキサンダー病の表現型を修飾する因子の候補とされているが、実際の患者での検討は行われていない。今回われわれはアレキサンダー病患者のGFAPプロモーター遺伝子多型解析を行い、臨床表現型との関連について検討した。

【方法】対象はGFAP変異を伴うアレキサンダー病患者10名(大脳優位型(1型)1例、延髄・脊髄優位型(2型)5例、中間型(3型)4例)。直接シーケンス法にてGFAP遺伝子上流2kbの塩基配列を決定した。さらに-250bp遺伝子多型においてC/Aのホモ接合体を認めた症例についてサブクローニング法にてプロモーター遺伝子多型とGFAP変異が同一遺伝子上に存在するかどうかを調べた。

【結果】-250bp遺伝子多型は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遺伝子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もつ症例が多い傾向にあった。

【結論】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が、その影響はGFAP遺伝子変異と比較すると非常に小さいものと推測する。

#### 演題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

研究分担者 吉田眞理<sup>1)</sup>

研究協力者 三室マヤ<sup>1)</sup>、辰己新水<sup>1)</sup>、岩崎靖<sup>1)</sup>、饗場郁子<sup>2)</sup>、奥田聡<sup>3)</sup>、橋詰良夫<sup>4)</sup>、中川正法<sup>5)</sup> 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

##### 【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。

【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 astrocyte 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。

【考察】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るが、本例のタウの発現は astrocyte 主体にみられ、A 病における astrocyte の機能障害を二次的に反映している可能性がある。

## 演題 5 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 神経内科：

●直井 為任, 滑川 道人, 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

### 【目的】

Alexander 病は乳児型・若年型・成人型に分類され、各々特徴的な臨床像を呈する。病理学的には Rosenthal fiber 形成が特徴的であり、培養細胞においては変異型 GFAP を過剰発現させることで凝集体(aggregation)を形成するが、過剰発現させた野生型においても aggregation の形成がみられる。そのため現状では、野生型と変異型との区別は aggregation が出現する割合で判定しなければならない。我々は GFAP 変異が疾患責任変異か否かを評価するシステムの確立するため、tag の有無による野生型と変異型間の違い、各変異型間における特徴を検討した。

### 【方法】

pcDNA3.1 vector に GFAP ( $\alpha$ -isoform)の野生型全長を導入し C 末に V5-tag をつけたものとつけない construct を作成した。乳児型・若年型・成人型・及びこれらの type が混合して報告されている変異型は mutagenesis により作成した。これらの construct を、GFAP をはじめとした中間径 filament が発現していない培養細胞株(SW13)に導入し、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。

### 【結果と考察】

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。このことから 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っていると考えられ、細胞内局在を評価する際には tag(-)である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。さらにこのシステムでは、成人型において tag(+)では見られない短い特徴的な 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。

また培養細胞については他の内在する中間径 filament によって細胞骨格が修飾・補完されるとの報告もあり、内在 vimentin のない SW13 細胞が有用であると考えられる。以上より SW13 細胞に tag(-)の GFAP を導入する系は、変異が疾患責任変異であるかを評価するよいシステムとなり得る可能性がある。

## 演題6 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 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、島村真依

〔目的〕 現在までに、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きたが、まだあまり成果が得られていない。そのため別の動物モデルでの解析が必要になる。ショウジョウバエもヒトも生物としての基本的仕組みにそれほど違いはない。われわれは Alexander 病ショウジョウバエモデルを作製しそれを用いて病態解明および治療の研究を試みている。

〔方法〕 複眼原基特異的に発現させる GMR-GAL4 driver と GFAP(wild-type, R239C, R416W) の遺伝子を導入したショウジョウバエと交配させた。交配させたショウジョウバエの次世代で生まれてくれる幼虫を用いて drug を混ぜた食餌を与え、成虫の複眼の異常を観察する。Drug は抗てんかん薬であるバルプロ酸Na、アストロサイトの機能に作用するゾニサミドおよび抑肝散、ローゼンタル細胞の凝集抑制効果が報告されているセフォタキシムを用いた。

〔結果〕 100nM のバルプロ酸ナトリウム、ゾニサミド、ロセフィンと 100ug/ml の抑肝酸にて drug screening を試みたが、複眼構造の回復はみとめられなかった。今後、薬剤を高濃度にしてさらに複眼の構造変化を観察する予定である。