

大脳基底核石灰化症の検討

東京都立神経病院神経小児科
熊田 聡子

大脳基底核石灰化を来す疾患

Endocrine	Inflammatory
Hypoparathyroidism	Toxoplasmosis
Pseudohypoparathyroidism	Congenital rubella
Pseudopseudohypoparathyroidism	Cytomegalovirus
Hyperparathyroidism	Measles
Hypothyroidism	Chicken pox
	Pertussis
Metabolic	Coxsackie B virus
<u>Mitochondrial disorders</u>	Cysticercosis
Aicardi-Goutières syndrome	Systemic lupus erythematosus
Fahr disease (familial cerebrovascular ferro-calcinosis)	Acquired immunodeficiency syndrome
<u>Neurodegeneration with brain iron accumulation</u>	Toxic
Carbonic anhydrase deficiency type II	Hypoxia
Wernicke's encephalopathy	Cardiovascular event
Griscelli disease (363)	Carbon monoxide intoxication
Congenital or developmental	Lead intoxication
Familial idiopathic symmetric basal ganglia calcification	Radiation therapy
Hastings-James syndrome	Methotrexate therapy
<u>Cockayne syndrome</u>	Nephrotic syndrome
Lipoid proteinosis (hyalinosis cutis)	
Neurofibromatosis	
Tuberous sclerosis	
Oculocraniosomatic disease	
Methemoglobinopathy	
Down syndrome	

(Barcovich et al. Pediatric Neuroimaging 4th edition)

Neurodegeneration with brain iron accumulation (NBIA)

NBIA: 脳、特に基底核への鉄沈着を特徴とする神経変性疾患群

Table 1 Distinguishing features of the NBIA subtypes

Findings	PKAN	INAD	Atypical 2NAD	Early-onset parkinsonism	FAHN	Kufor-Rakeb	Woodhouse-Sákti	ACP	NFT	SENDA
Neurologic										
Dystonia	+	-	+	Variable	+	+	+	+	+	+
Parkinsonism	Variable	-	Variable	+	-	+	-	-	Variable	+
Psychiatric symptoms	Variable	-	Variable	+	-	+	-	-	+	+
Onset	Child or adult	Infancy	Child	Adult	Child	Adult	Child	Adult	Adult	Child
MRI										
Iron deposition	GP, SN	GP variable	GP, SN	Variable SN & striatum	GP, SN	Variable GP, putamen, caudate, lenticular nucleus	GP, SN	All BG	GP, putamen, caudate, dentate, thalamus	GP, SN
White matter involvement	-	Variable	Variable	Variable	+	-	+	+	+	Variable
Cerebellar atrophy	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-
Eye-of-the-tiger sign	+	-	-	-	-	-	-	-	Rarely	-
Gene	PANK2	PLA2G6	PLA2G6	PLA2G6	FA2H	ATP13A2	C2orf37	CP	FTL	Unknown

Curr Neurol Neurosci Rep. 2011

NBIA: 脳、特に基底核への鉄沈着を特徴とする神経変性疾患群

Table 1 Distinguishing features of the NBIA subtypes

Findings	PKAN	BNAD	Atypical 2NAD	Early-onset parkinsonism	FAHN	Kufor-Rakeb	Woodhouse-Sakati	ACP	NFT	SENDA
Neurologic										
Dystonia	+	-	+	Variable	+	+	+	+	+	+
Parkinsonism	Variable	-	Variable	+	-	+	-	-	Variable	+
Psychiatric symptoms	Variable	-	Variable	+	-	+	-	-	+	+
Onset	Child or adult	Infancy	Child	Adult	Child	Adult	Child	Adult	Adult	Child
MRI										
Iron deposition	GP, SN	GP variable	GP, SN	Variable SN & striatum	GP, SN	Variable GP, putamen, caudate, lenticular nucleus	GP, SN	All BG	GP, putamen, caudate, dentate, thalamus	GP, SN
White matter involvement	-	Variable	Variable	Variable	+	-	+	+	+	Variable
Cerebellar atrophy	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-
Eye-of-the-tiger sign	+	-	-	-	-	-	-	-	Rarely	-
Gene	PANK2	PLA2G6	PLA2G6	PLA2G6	FA2H	ATP13A2	C2orf37	CP	FTL	Unknown

Curr Neurol Neurosci Rep. 2011

パントテン酸キナーゼ関連神経変性(PKAN)

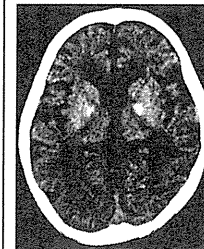
- Pantothenate kinase 2(PANK2) 遺伝子変異による常染色体劣性遺伝性疾患。
- 小児期より進行する全身性ジストニアを主徴とする。
- 固縮・舞踏アテトーゼ・振戦などの錐体外路症状、錐体路症状、知的障害、構音障害、網膜色素変性症を伴う。
- 頭部MRI T2強調像にて、両側淡蒼球が低信号を示し、この前内側部に点状の高信号域を認める(the eye-of-the-tiger sign)。
- 病理学的には、淡蒼球及び黒質網様部の鉄沈着と軸索腫大によるスフェロイド形成を特徴とする。
- Pantothenate kinaseはcoenzyme A合成を制御するkey enzyme。Coenzyme Aはエネルギー代謝や脂肪酸の合成・分解に重要な酵素なので、この合成障害により神経障害を生じる。またpantothenate kinaseの異常によりcysteinが蓄積し、これが鉄を基底核にキレートして酸化的障害を引き起こす。

PKANのジストニアは内科的治療に抵抗性 → 両側淡蒼球刺激術が有効？

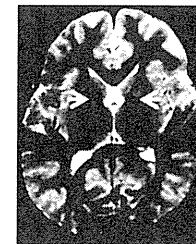
症例 14歳男児

- 家族歴特記事項なし。周産期問題なし。
- 1歳すぎより独歩可能となったが、しばしば頭から後方へ転倒。
- 精神発達遅滞あり、言語は単語のみ。
- 4歳頃より右上肢を肩からくねらせるような不随意運動。急激に全身へ広がり、5歳で歩行不能。
- 5歳 前医にて特徴的な頭部画像所見よりPKANと診断。
- 6歳 後弓反張位をとるようになり座位保持不能。経胃管栄養。発語不明瞭。
- 6歳後半 覚醒時には常に後弓反張位。痛みを伴う全身の不随意運動を抑制するため終日鎮静剤で眠らせている状態。発語ほぼ消失。頻回の嘔吐。
- 7歳 淡蒼球内節刺激術(GPi-DBS)を目的に当院入院。

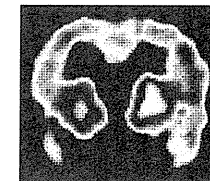
画像所見



頭部CT: 淡蒼球石灰化



頭部MRI:T2強調像にて淡蒼球の低信号、前内側部に高信号領域(→)
The "Eye-of-the-Tiger" Sign



ECD-SPECT: 両側基底核の血流増加

PKANと診断

(パントテン酸キナーゼ2遺伝子変異解析中)

脳深部刺激療法(Deep brain stimulation; DBS)

特定の神経核を選択的に電気刺激→神経回路の異常活動パターンの正常化

MRIによる電極留置位置決定(淡蒼球内節)
+
術中微小電極記録

DBS電極

パルス発信

刺激装置

GPi-DBS開始後1年3ヶ月、3年6ヶ月



GPi-DBS開始後5年4ヶ月



- 喉頭ジストニアによる閉塞性呼吸障害(この後気管切開)。
- 経胃管栄養。
- 後弓反張位。抱水クローラルによる鎮静を要する。
- 四肢伸展。随意運動不可。
- ジストニア運動はなし。

頭部MRIによるGPi電極の位置

Sagittal

AC, Lt, Rt, tentative target, PC

Axial

Rt, Lt

術後1ヶ月 術後5年 電極再留置術後

電極が後下方へ偏倚!

GPi-DBS開始後7年
(電極再留置術後11ヶ月)



- 後弓反張位を伴う体幹の緊張改善。
- 四肢の緊張改善、下肢の随意運動あり。
- 支え座位可。独座は不可。
- 気管切開、経胃管栄養からは離脱できず。
- 抱水クロラールを1日1・2回投与。

今までGPi-DBS開始後4年以上経過したPKAN症例の報告は2論文、3症例のみ。

●Krauseら：13歳時にGPi-DBSを施行したPKAN症例5年の経過。術前は臥床状態、術後半年で立位保持や数歩の独歩が可能となる。術後1年よりジストニアが再び増悪、術後2年で独立・独歩不能、以後も症状は徐々に悪化。

BFMDRS-Mは、術前 92、術後1年 30、2年 40、5年 70。

●Adamovicovaら：PKANの兄妹例に対して、17歳と16歳でGPi-DBSを施行、術後4.5年および4年の経過を報告。兄妹ともに術後早期よりジストニアの改善を認めたが、兄は術後18ヶ月より、妹は術後3ヶ月よりジストニアの再増悪をきたした。

兄のBFMDRS-Mは、術前 77.5、3ヶ月後 15、2年後 22.5、4.5年後 38。妹のBFMDRS-Mは、術前 72、3ヶ月後 42.5、2年後 53、4年後 52。

●両報告とも、PKANではGPi-DBSの効果は原疾患の進行に伴い減弱していくが、術後数年を経てもなお術前よりは有意のジストニアの改善を得られていると結論。

本例の特徴

- 文献例よりもGpi-DGSの効果持続期間が長い。
- ジストニアの再増悪時にGpi電極の偏倚を認め、再留置術により症状の一部は再び改善した。



Gpi-DBSの効果減弱には原疾患の進行に加え、電極偏倚も関与している。

電極偏倚の原因は？

小児期における脳の発達と、原疾患による前頭葉萎縮のアンバランス？

NBIA: 脳、特に基底核への鉄沈着を特徴とする神経変性疾患群

Table 1 Distinguishing features of the NBIA subtypes

Findings	PKAN	INAD	Atypical 2NAD	Early-onset parkinsonism	FAHN	Kufor-Rakeb	Woodhouse-Sakati	ACP	NFT	SENDA
Neurologic										
Dystonia	+	-	+	Variable	+	+	+	+	+	+
Parkinsonism	Variable	-	Variable	+	-	+	-	-	Variable	+
Psychiatric symptoms	Variable	-	Variable	+	-	+	-	-	+	+
Onset	Child or adult	Infancy	Child	Adult	Child	Adult	Child	Adult	Adult	Child
MRI										
Iron deposition	GP, SN	GP variable	GP, SN	Variable SN & striatum	GP, SN	Variable GP, putamen, caudate lenticular nucleus	GP, SN	All BG	GP, putamen, caudate, dentate, thalamus	GP, SN
White matter involvement	-	Variable	Variable	Variable	+	-	+	+	+	Variable
Cerebellar atrophy	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-
Eye-of-the-tiger sign	+	-	-	-	-	-	-	-	Rarely	-
Gene	PANK2	PLA2G6	PLA2G6	PLA2G6	FA2H	ATP13A2	C2orf37	CP	FTL	Unknown

SENDA syndrome : Static Encephalopathy of Childhood with Neurodegeneration in Adulthood

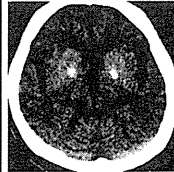
- まだ遺伝子は未定だが、特徴的な臨床・画像所見から一つの disease entityとして2011年に報告されたNBIAのsubtype。
- 臨床経過
 - 小児期早期より知的障害。成人に至るまで非進行性。
 - 成人期に急性発症の進行性dystonia-parkinsonismを生じ、知的にも退行していく。
- 画像
 - 淡蒼球・黒質への鉄沈着。
 - MRI T1強調像で黒質が高信号を呈し、中心に帯状の低信号域を伴う。
 - 大脳>小脳萎縮。

症例 32歳女性

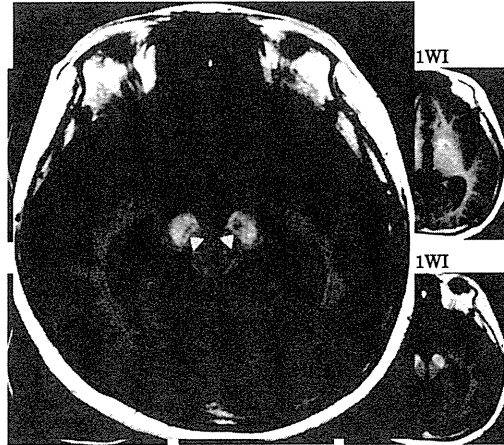
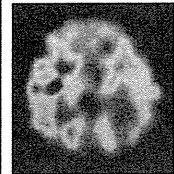
- 家族歴:血族婚なし、類症なし。
- 周産期問題なし。
- 幼少期より重度の知的障害。言語獲得なし。しかし4・5歳頃より、ご飯、お風呂、テレビ等の単語は理解できるようになった。
- 4歳頃よりてんかん発作。抗てんかん薬にてコントロールされた。
- 運動機能は小学校低学年がmaxで、校庭を独歩で一周できた。小学校終わり頃より主に立位や歩行時に手のみ様運動が見られるようになり、中学生頃から歩行時の前傾姿勢が目立ち、動作緩慢となった。
- しかし症状は安定しており、25歳当院初診時には、テレビを見て笑い、食事は経口摂取、周囲の物をつかむなどの有目的運動があり、独歩可能であった。筋緊張は低下し、明らかな錐体外路徴候は見られなかった。
- 26歳頃から、固縮・ジストニアが出現、急激に進行し、随意運動に乏しくなり、約1年で臥床状態となった。同時期より知的退行も進行、食事やテレビへの興味は消失、言語理解もなく、発声もなくなった。嚥下障害も進行し経管栄養併用。

画像所見

CT:淡蒼球石灰化



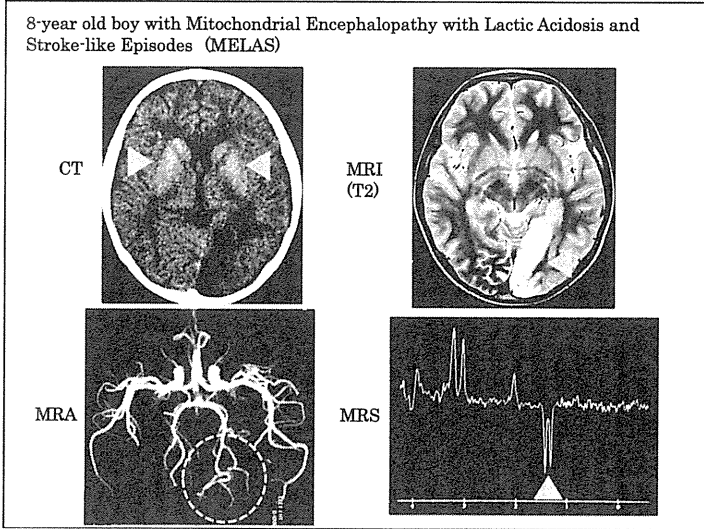
SPECT



SENDA syndrome : Static Encephalopathy of Childhood with Neurodegeneration in Adulthood

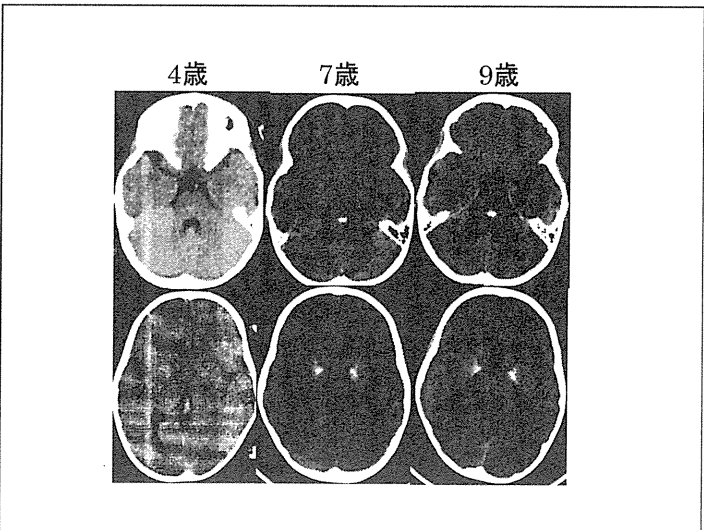
- NBIAの研究で有名なOregon Health and Science Universityのグループが2011年に出したNBIAの総説2編の中で提唱。詳細な case reportは出していない(2009年の学会報告のみ)。
- 歴史的には、Eidelbergらが“atypical Hallervorden-Spatz syndrome”として1987年に報告した3女性例が、SENDAに該当すると考えられる: 幼児期から精神発達遅滞とてんかんを認め、30-40代から錐体外路症状と痴呆が急速に進行、数年で臥床状態。神経病理では淡蒼球と黒質に著明な鉄沈着とスフェロイドを認め、大脳皮質には萎縮と神経原線維変化を認めた。
- 本邦では、本例の他に国立精神・神経医療研究センターと群馬大学に、本疾患に該当する患者が存在。いずれも女性。

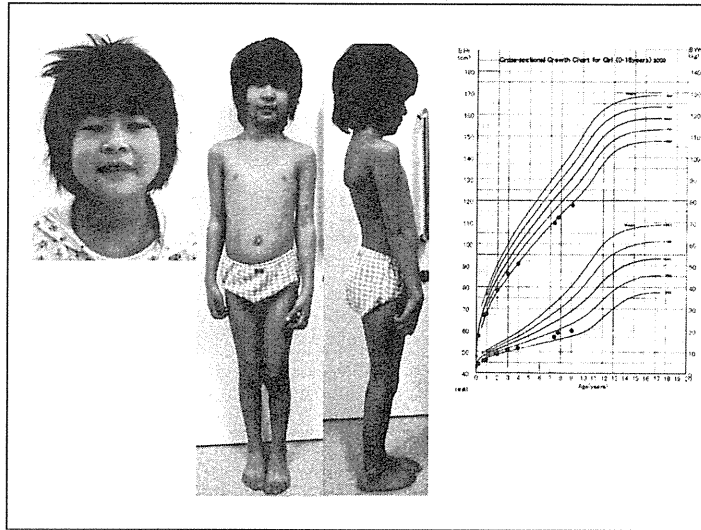
Mitochondrial Disorders



症例 9歳女兒

- 弟(5歳)に精神発達遅滞、自閉症、低身長。
- 在胎39週、3052gにて出生、Apgar7/8。先天性声門下狭窄症のため日齢1に気管内挿管、生後1ヶ月まで人工呼吸管理。生後2ヶ月気管切開術。
- 定頸4ヶ月、寝返り10ヶ月、座位保持1歳過ぎ、はいはい1歳6ヶ月、始歩2歳10ヶ月。乳児期はfloppyであったが、始歩時には下肢の緊張と内反尖足を認めた。気管切開孔閉鎖(4歳)後、5歳から始語。
- 1歳4ヶ月より、頭部打撲後に嘔吐と数時間の意識障害を生じるエピソードを1-2年に1回生じる。
- そのためしばしば頭部CTが施行され、4歳2ヶ月までは異常を認めなかったが、6歳10ヶ月時に両側基底核と橋に石灰化が出現。
- 7歳より当科にてフォロー中。





- Ca/ P/PTH 正常。
- アンモニア、血漿アミノ酸分析/尿中有機酸分析異常なし。
- 乳酸/ピルビン酸
 - 7歳 血液 31.4 / 1.6 mg/dl、髄液 26.0 / 1.4 mg/dl
 - 9歳 24.4 / 1.2 mg/dl、 9.0 / 0.8 mg/dl
- ミトコンドリア遺伝子点変異スクリーニング検査異常なし。
- 筋生検 筋線維の軽度の大小不同、RRF⁻、SSV⁻。呼吸鎖酵素活性異常なし。
- 軸索優位の末梢神経障害。
- 眼科 異常なし。
- 手根骨Xp(7歳5ヶ月): 骨年齢5歳4ヶ月。

MRS (右基底核)

皮膚線維芽細胞による呼吸鎖酵素活性

	COI	COII	COII+III	COIII	COIV	CS
Control						
Crude activity (%)	109.2	121.4	105.3	143.8	69.8	153.1
CS raio (%)	69.3	76.4	65.1	88.5	44.8	
COII ratio (%)	89.4		84	118	58.5	
Pt						
Crude activity (%)	35.4	164	119.3	58.1	25	151.5
CS raio (%)	22.7	104.3	70.2	26.1	16.2	

診断: 複合型呼吸鎖酵素異常症

複合型呼吸鎖酵素異常症

- 複数のミトコンドリア呼吸鎖酵素の活性低下を認めるミトコンドリア異常症。
- 神経 and/or 骨格筋 and/or 肝 and/or 心筋の障害を生じる(臓器特異性)。
- 原因
 - ミトコンドリアDNA自体のdeletionやpoint mutation (40%)
 - ミトコンドリアDNA枯渇症候群 (40%)

➢ その他 ミトコンドリア蛋白の合成に関わる核遺伝子の異常 etc.

コケイン症候群
～ 2011年度に経験した興味あ
る症例～

大阪医科大学皮膚科

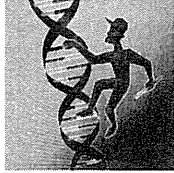
森脇 真一

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）
 「コケイン症候群の病態解明および治療とケアの指針作成のための研究」班
 （久保田班） 班会議

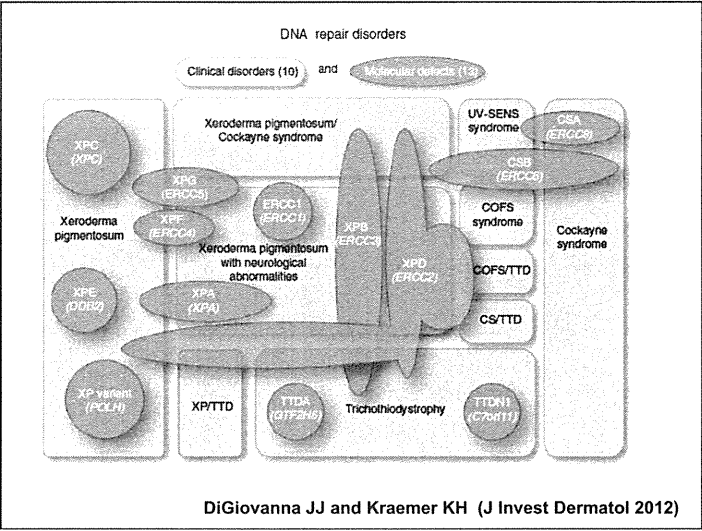
コケイン症候群 ～2011年度に経験した興味ある症例～

大阪医科大学皮膚科

森脇 真一



平成24年1月28日（土）国立成育医療研究センター



色素性乾皮症などDNA修復の遺伝的異常で発症する疾患の診断センターの意義と歴史

背景
 色素性乾皮症、コケイン症候群にはいくつかのグループ(群)があり、臨床症状・予後は各群で異なる。早期の確定診断は皮膚症状の進行防止、皮膚がん予防、神経症状への対応を行うためには重要であり、早期からの患者ケアや予後の推定を可能にし、患者・家族のQOLの改善に寄与する。
 本邦では、上記疾患の診断を総合的に行う施設がなかった。(平成10年当時)

診断方法
 細胞生物学的手法(各種DNA修復試験)、分子生物学的手法(遺伝子解析、相補性試験)を用いて、上記の疾患の確定診断を行う。

これまでの経過

- ・平成10年11月より浜松医科大学にて全国からの検体の受け付け開始
- ・簡易迅速診断法の確立(プラスミド宿主細胞回復、制限酵素多型など)
- ・患者・家族の生活相談(外来、家族会、教育現場など)
- ・遺伝相談(倫理委員会、遺伝カウンセリング、遺伝子解析)
- ・平成17年8月 全診断システムを本学に移転(倫理委員会承認後開始)
- ・平成20年8月 先進医療認定
- (現在まで390例以上の症例について検査施行)

色素性乾皮症、コケイン症候群などDNA修復の遺伝的異常で発症する疾患の診断法 (平成10年開始; 浜松医大～大阪医大)

検査方法	材料
①不定期DNA合成能(UDS) ②紫外線感受性試験:コロニー形成法 ③紫外線照射後のDNA/RNA合成能 ④相補性試験 ⑤遺伝子解析 シークエンス PCR-RFLP	皮膚細胞 皮膚細胞 皮膚細胞 皮膚細胞 皮膚、血液、頬粘膜 羊水など

Summary of 398 Cases Studied in our Laboratory for the Diagnosis of XP, CS and related diseases
 1998.11 - 2005.7 Hamamatsu Univ. School of Medicine
 2005.8 - present Osaka Medical College

Xeroderma pigmentosum (XP) 126 cases	Cockayne syndrome (CS) 22 cases
XPA 57	CSA 2
XPB 0	CSB 3
XPC 2	not determined 17
XPD 13	(including 2 UV Sensitive syndrome cases)
XPE 0	Trichothiodystrophy (TTD-A) 1 case
XPF 4	Other diseases
XPG 3	Basal Cell Nevus syndrome 1
XPV 34	Dyschromatosis Symmetrica Hereditaria 7
XP unclassified group? 13	Werner syndrome 1
XP/CS complex 2 cases	Rothmund-Thomson syndrome 3
XPD/CS complex 2	Normal? Other cases
XP carrier diagnosis 55 cases	
XP prenatal diagnosis 11 cases	

Rev. 2011.12

Summary of 398 Cases Studied in our Laboratory for the Diagnosis of XP, CS and related diseases
 1998.11 - 2005.7 Hamamatsu Univ. School of Medicine
 2005.8 - present Osaka Medical College

Xeroderma pigmentosum (XP) 126 cases	Cockayne syndrome (CS) 22 cases
XPA 57	CSA 2
XPB 0	CSB 3
XPC 2	not determined 17
XPD 13	(including 2 UV Sensitive syndrome cases)
XPE 0	Trichothiodystrophy (TTD-A) 1 case
XPF 4	Other diseases
XPG 3	Basal Cell Nevus syndrome 1
XPV 34	Dyschromatosis Symmetrica Hereditaria 7
XP unclassified group? 13	Werner syndrome 1
XP/CS complex 2 cases	Rothmund-Thomson syndrome 3
XPD/CS complex 2	Normal? Other cases
XP carrier diagnosis 55 cases	
XP prenatal diagnosis 11 cases	

Rev. 2011.12

6歳、男児
 (秋田県立医療療育センター 小児科 稲見育大先生症例)

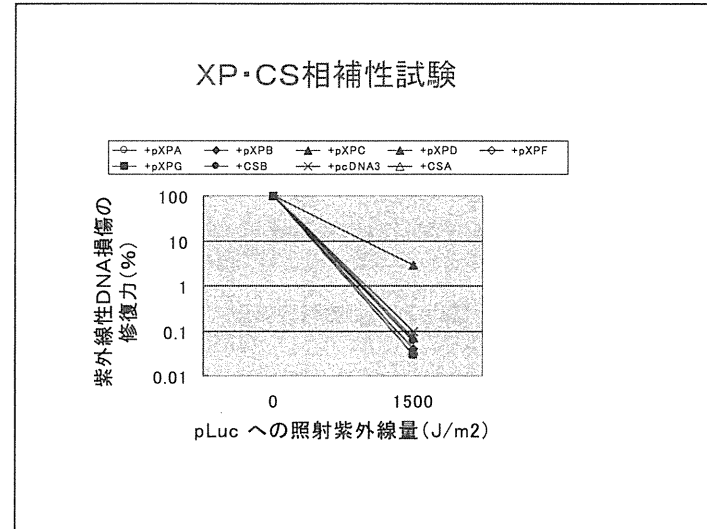
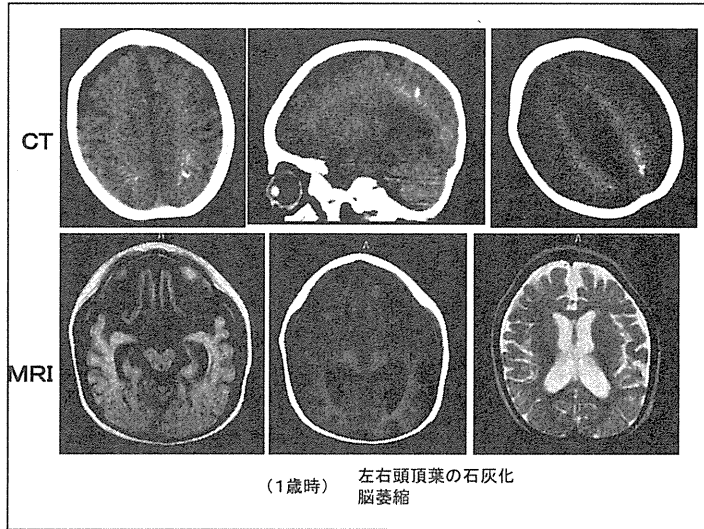
既往歴: 低出生体重で出生
 家族歴: 家族歴は母が9妊6産(けい留流産が2回)、前夫との間に3人男児
 現夫との間に2人女児(すべて健康)

乳児期より光線過敏症
 重度精神発達遅滞
 成長障害(身長<-2SD, 体重は浮腫出現する前までは<-2SD)
 小頭症(<-4SD)
 短頸、眼振、眼裂狭小、小眼症、網膜萎縮、黄斑部低形成
 難聴(ABR反応低下)
 喉頭軟化症、小陰茎、停留精巣、四肢痠性

頭部CT: 両側頭頂葉皮質内石灰化
 MRI: 脳萎縮

ネフローゼ症候群、尿管障害合併しステロイド投与中





XPD/CS 合併型 (本邦第1例)

1歳10ヶ月、男児 J Invest Dermatol 2005

日光過敏、発育不全
身長 70cm (-4.8SD)、体重 6.4kg (-4.1SD)
頭囲 37.5cm (-5.9SD)、網膜色素変性、視神経萎縮
難聴、白内障、性腺萎縮
2歳4ヶ月で死亡 (肝不全)

臨床型: CS
細胞動態: XP
UDS: 30%
+XPD=DRC上昇
最終診断: XPD/CS
G47R

CAT activity (%)

Variant	CAT activity (%)
XPA	~10
XPB	~15
XPC	~10
XPD	~60
XPF	~15
XPG Empty	~10

18ヶ月 6歳

XPB/CS complex (XP20BE)

J Invest Dermatol 1996

XP/CS 合併型; 臨床はCS、細胞はXP

E11X(exon 1)

18ヶ月 6歳

XPB/CS complex (XP20BE)

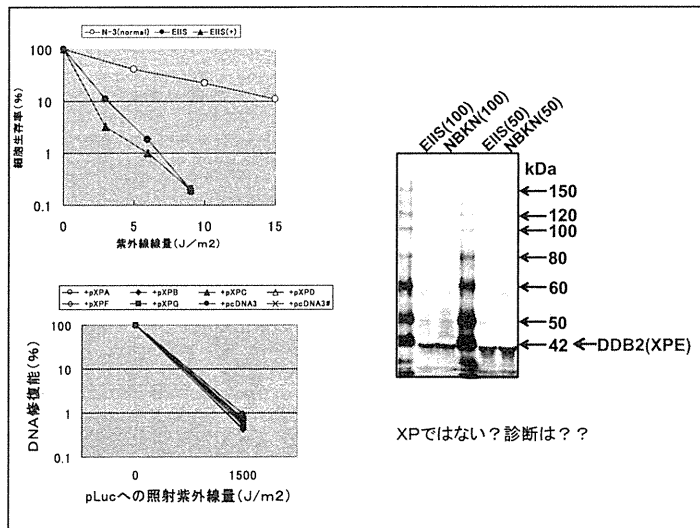
J Invest Dermatol 1996

61歳、女性
(京都府立医科大学皮膚科症例)

既往歴;なし
家族歴;祖父、祖母が兄弟

小児期より光線過敏
遮光開始するも、露光部皮膚に色素異常、萎縮が進行、乾燥肌

61歳;前腕、手背に日光角化症、XP疑いで当科紹介
内科疾患なし、神経症状なし(皮膚科紹介状)



61歳、女性

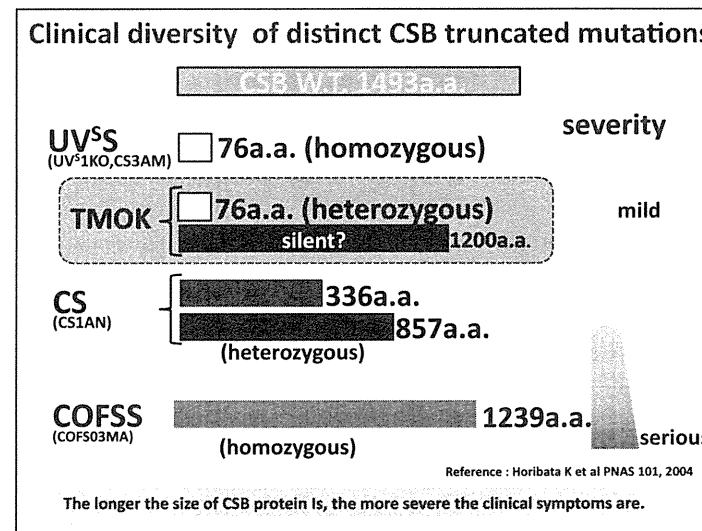
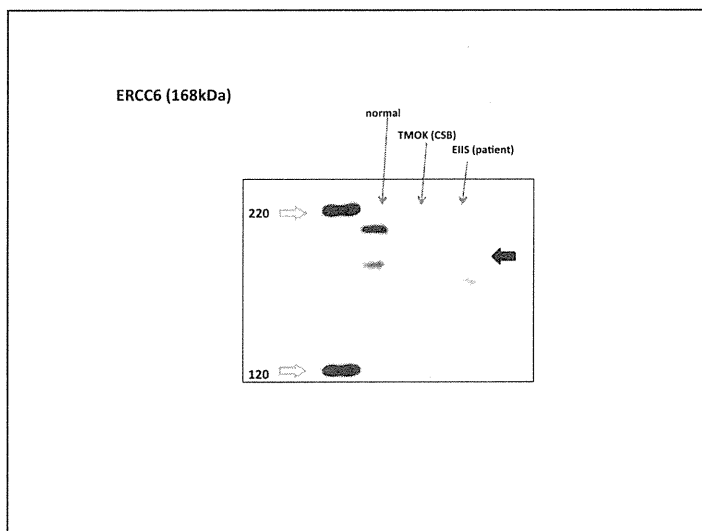
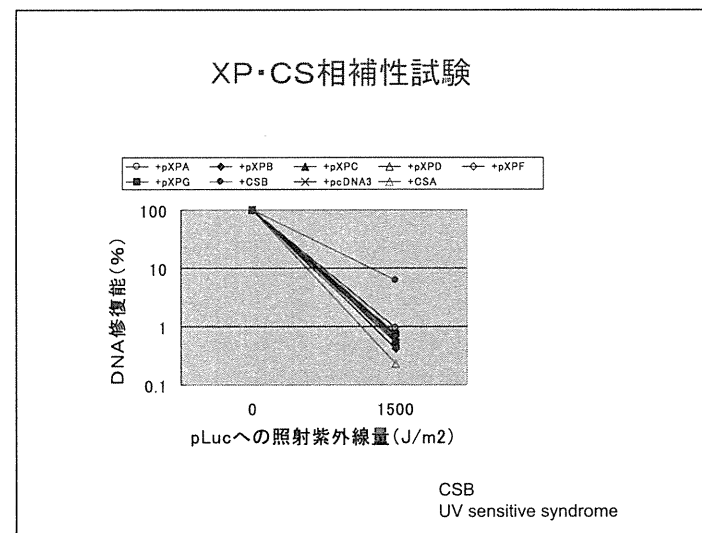
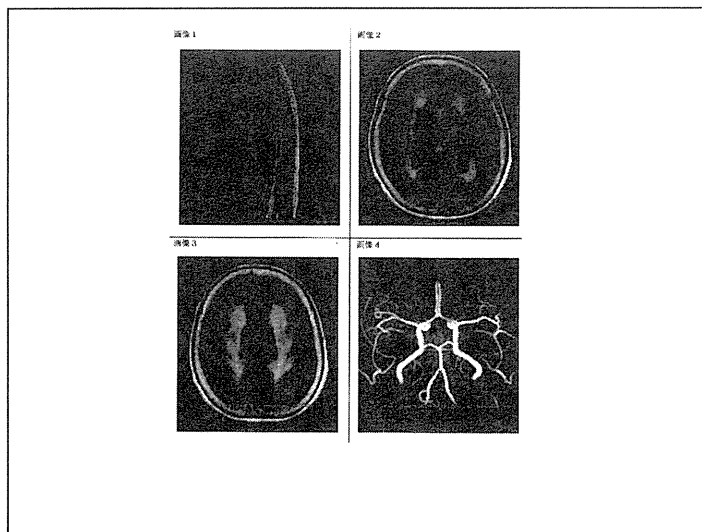
(京都府立医科大学皮膚科症例)

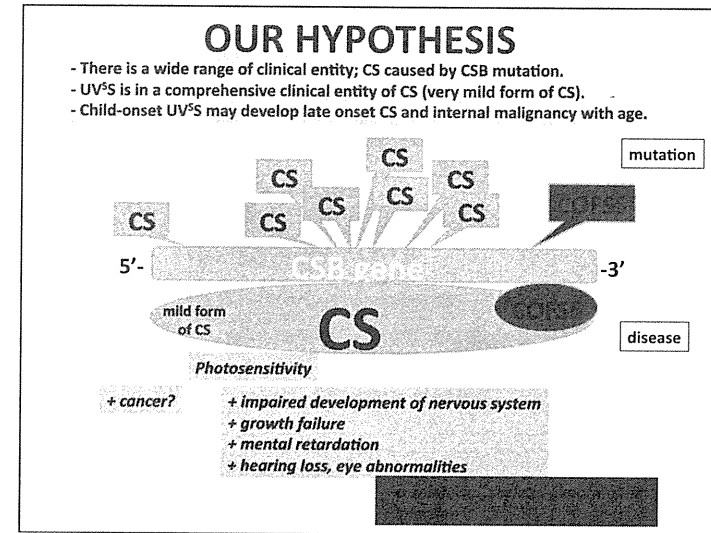
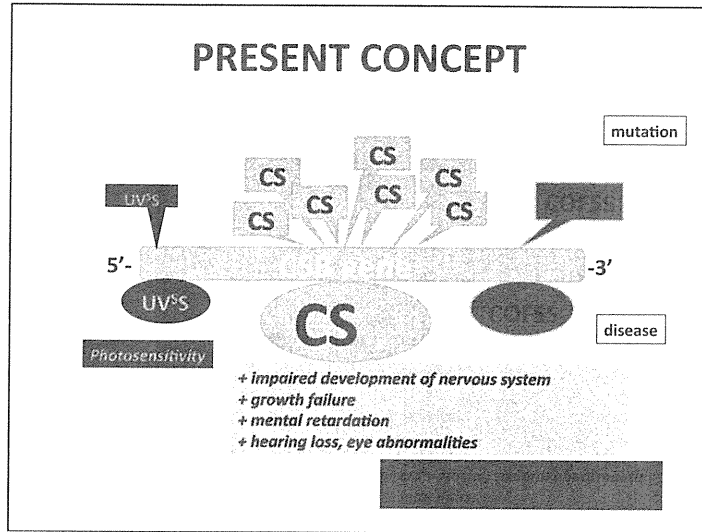
既往歴;なし
家族歴;祖父、祖母が兄弟

小児期より光線過敏
遮光開始するも、露光部皮膚に色素異常、萎縮が進行、乾燥肌

61歳;前腕、手背に日光角化症、XP疑いで当科紹介
内科疾患なし、神経症状なし(皮膚科紹介状)

59歳;ふらつき(京都府立医科大学神経内科受診)
63歳;軽度認知機能障害、緩徐進行性の両側錐体外路障害
構音障害、痙性歩行(京都第一赤十字病院脳神経科)
脊椎MRI 異常なし
頭部MRI 両側大脳白室のびまん性病変
頭部MRA 脳主幹動脈の病変なし





4歳、男児

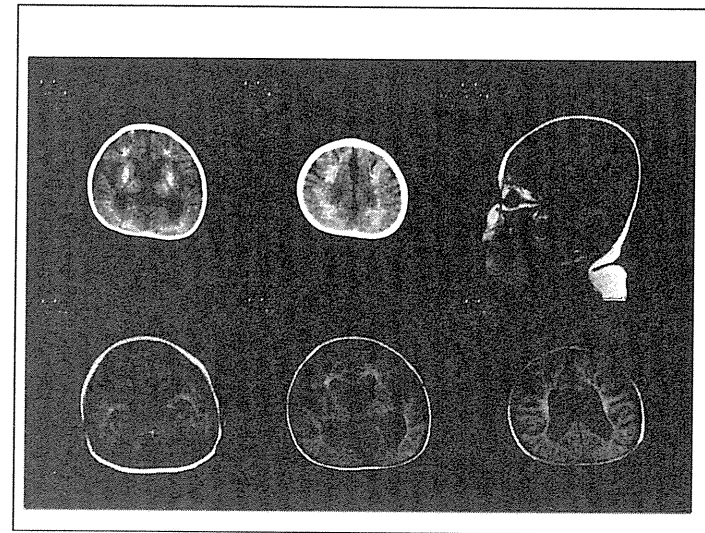
(山梨県立中央病院 小児科 後藤裕介先生症例)

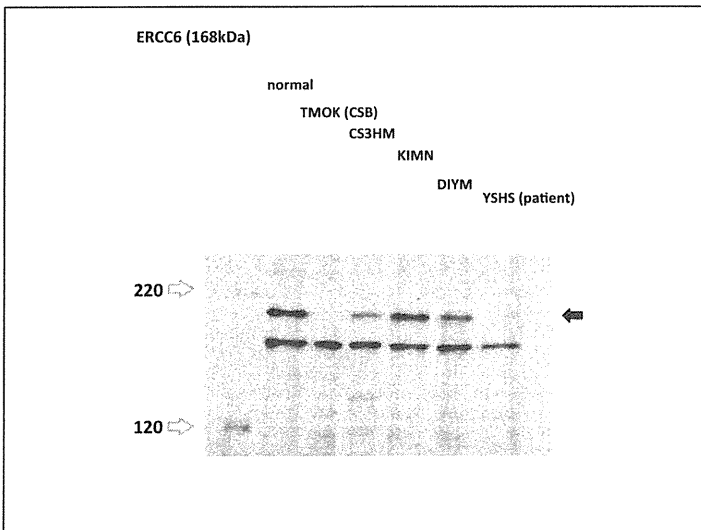
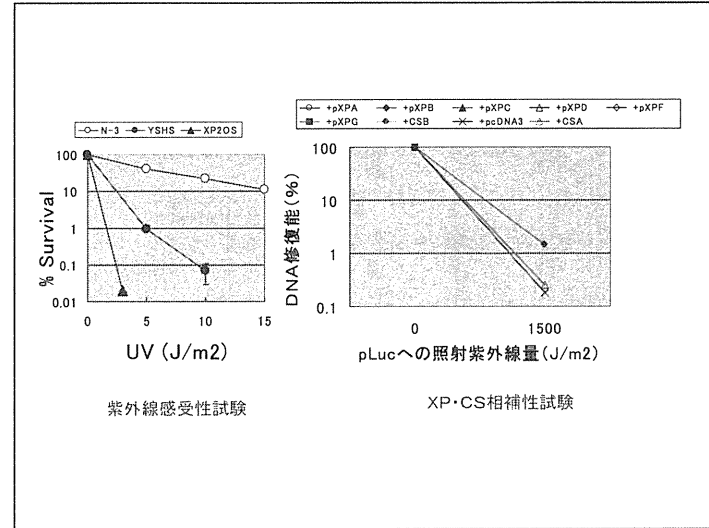
家族歴: 特記事項なし

既往歴: 在胎42w, 出生体重2284gで出生
肺炎(5ヶ月)、以後嘔吐、体重増加不良、発達障害
乳児期より光線過敏症
9ヶ月; 体重増加不良、GER、エンシユア注入
1歳3ヶ月; 眼振、十二指腸チューブ使用で肥満に
2歳9ヶ月; 肝機能障害
3歳; 幽門形成術、胃ろう造設 術後ARDS

現症
小頭症、薄い頭髪、体型は關士型、停留こう丸、マイクロペニス
短頭、眼振、眼裂狭小、小眼症、網膜萎縮、黄斑部低形成
両側白内障、網膜色素変性
HbA1c上昇

頭部CT、MRI; 左右対称性の脳内石灰化
脳萎縮、脳室拡大





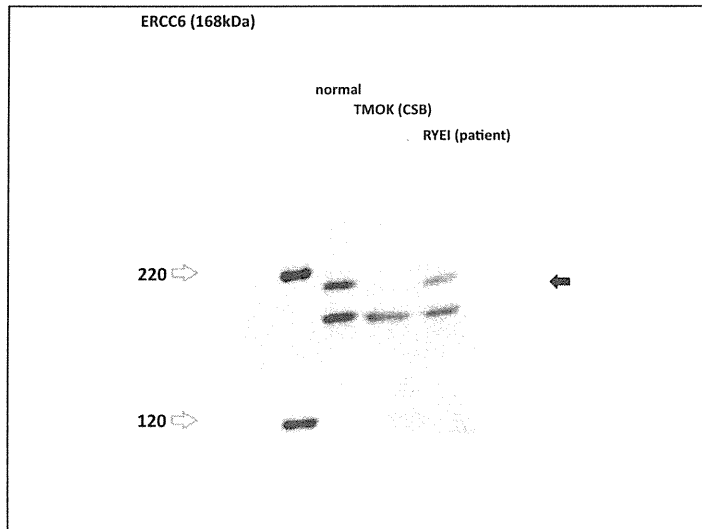
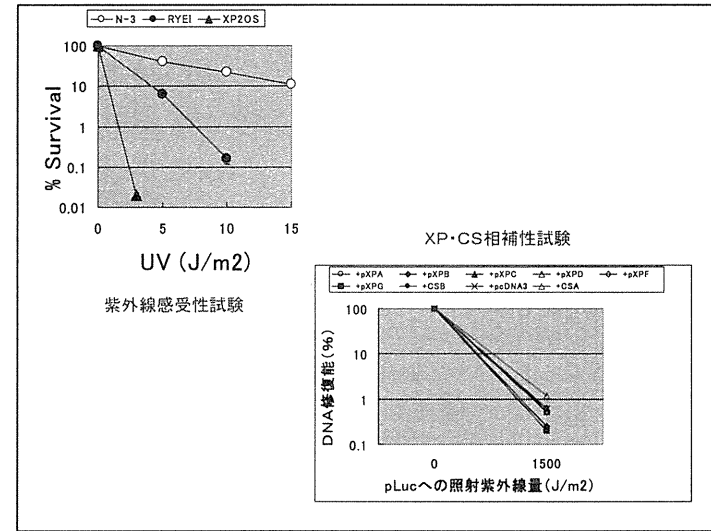
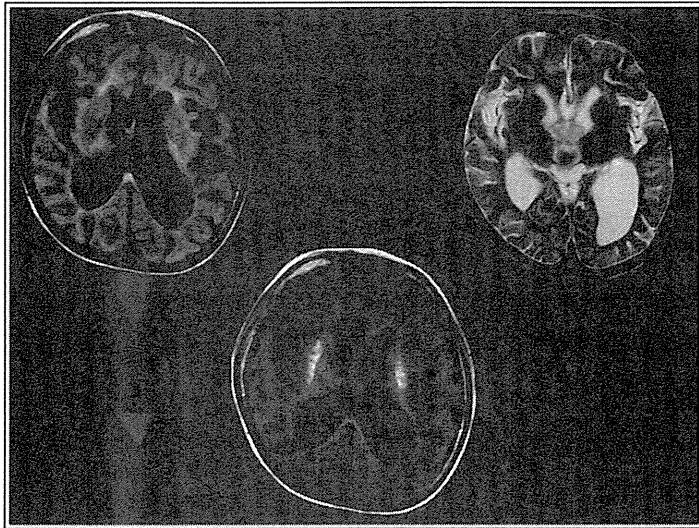
10歳、男児
 (宮崎大学病院 小児科 中原彰彦先生症例)

家族歴: 特記事項なし
 既往歴: 頸定4ヶ月、寝返り8ヶ月、座位保持14ヶ月、
 2歳で小頭症の指摘、独歩3歳

現症
 白内障、両側難聴、
 髄液中の乳酸・ピルビン酸上昇
 特有の顔貌
 光線過敏
 肝酵素軽度高値

下肢痠性、有意語なし

頭部MRI: 基底核の石灰化
 びまん性脳萎縮



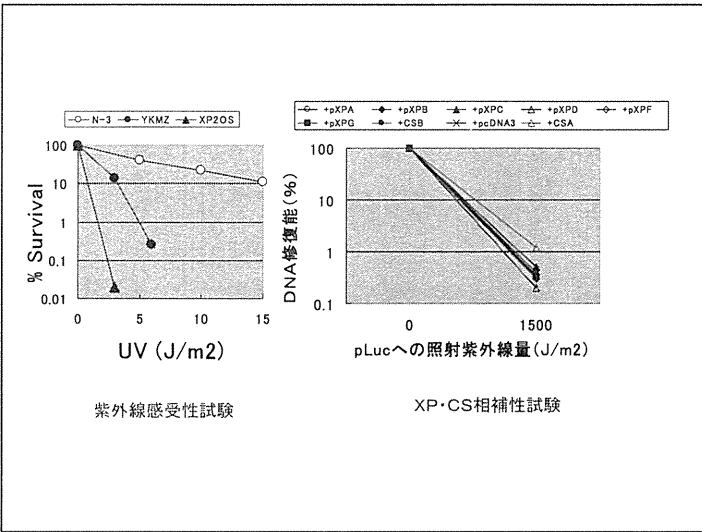
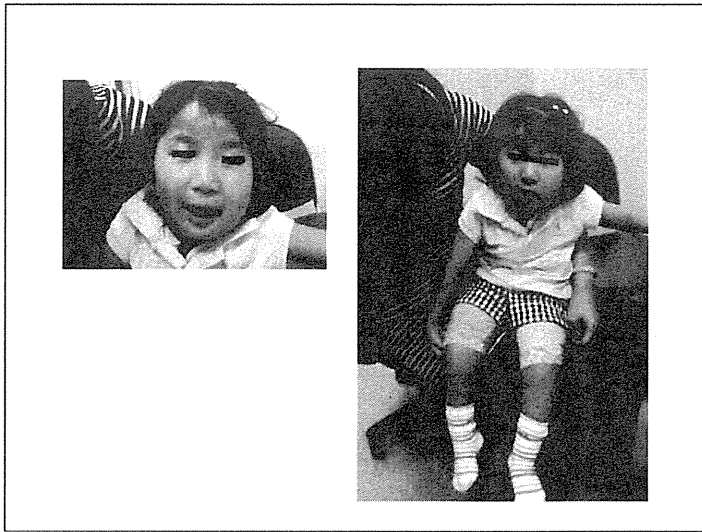
4歳、女兒
(神奈川県立こども医療センター 神経内科 辻 恵先生症例)

家族歴: 特記事項なし
 既往歴: 在胎40w, 出生体重2940gで出生
 新生児期より哺乳不良
 乳児期より軽度肝機能障害
 3歳 精神運動発達遅滞

現症
 小頭症、胸椎変形、得意な顔貌(眼裂狭小、尖った鼻)
 多発関節拘縮、光線過敏
 中等度難聴、白内障、網膜色素変性

頭部CT: 大脳基底核、白室に左右対称性の石灰化
 MRI: テント上下の萎縮
 髄液蛋白増加あり

座位不能、発語なし



コケイン症候群 (Cockayne Syndrome ; CS)

1930年代半ばに新たな疾患として報告
by Edward Alfred Cockayne (イギリスの小児科医、1880~1956)

"Dwarfism with retinal atrophy and deafness"
著明な発育障害 目の神経の萎縮 難聴
(Arch Dis Child 11, 1936)

常染色体劣性
1/100万人
特有の顔貌
著明な発育低下、小頭症
光線過敏、網膜色素変性、難聴

治療法なし
生命予後不良

“CS”
光線過敏 +
↓ 進行性 ↓
発育発達障害
早老様
顔貌
神経変性

Fig. 3—Paul D. with girl of same age.

CS治療の可能性と展望

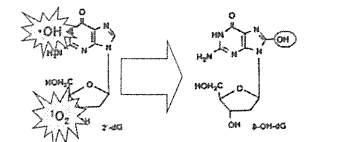
- ・遺伝子治療
新たな遺伝子導入、変異のスキップ (PTC124; 抗生物質)
- ・再生医療
iPS細胞→病態解明、創薬
→神経細胞作成
- ・DNA修復能を上昇させる薬剤 (プロダルサン; コケイン症候群用の新薬?)
- ・タンパク(欠損CS因子) 補給療法

抗酸化治療の試み
植物から抽出に由来する
ビタミンE(αトコフェロール)……植物油
ビタミンC(アスコルビン酸)……野菜、果実
カロチノイド(βカロチン、リコピン)……緑黄色野菜
セサモール、セサミン……ごま油
フラボノイド類、ケルセチン……赤ワイン
カテキン類、エピガロカテキンガレート……茶葉
クルクミン……ターメリック(ウコン)
食物でつくられる
尿酸
ユビキチン
ビリルビン
ニールロキシエストロール
薬剤(抗酸化療法)
エダラボン(商品名ラジカット)
食薬のみ、副作用で汎用、小児適用なし
ビタミンC+ビタミンE
コエンザイムQ10
メラトニン

- ・神経変性の進行を抑える
抗炎症
抗酸化
- ・神経機能の欠損を補充する
モノアミン、アミノ酸
ホルモン(メラトニン等を含む)
神経栄養因子

酸化了的DNA損傷の種類

- 8-ヒドロキシ-dG (7, 8-ジヒドロ-8-オキソ-dG)
- 8-OHdG, 8 oxoG
- 2-3/100万dG
- 複製の際にdC, dAと対合(1:1)
- G:C>T:A変異
- 加齢・発がんに関与
- hOGG1, hMTH1 (MutM, MutT)
- チミングリコール dAと対合 塩基変異なし
- 複製・転写阻害
- NTH1
- 2-ヒドロキシ-dA
- dT, dGと対合(12:1) G:C>T:A変異
- 5-ヒドロキシ-dC
- アデニンとミスベア G:C>A:T変異
- NTH1 (エンドヌクレアーゼIIIⅥ, MutM)
- 5-ホルミル-dU
- グアニンとミスベア A:T>G:C
- DNA親和性タンパク阻害
- AlkA (3メチルアデニングリコシラーゼ)
- 8-ヒドロキシ-dA
- 意義不明
- hMTH1

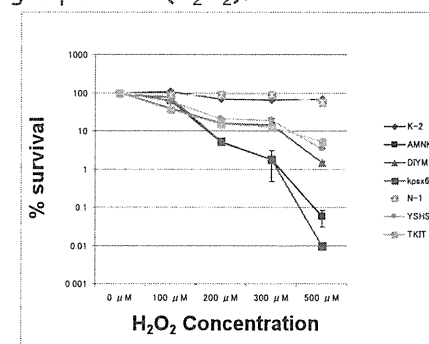


Pyrimidine Dimers p53 8-OHdG

0 MED			
1/5 MED			
1 MED			
7.5 MED			
7.5 MED			

Liardnet S et al J Invest Dermatol 2001

XP and CS cells are hypersensitivity to killing by hydrogen peroxide (H₂O₂).



H₂O₂ Concentration

↓

How is the effect of Edaravone, a free radical scavenger to H₂O₂ sensitivity in XP and CS cells?



30日:35名、31日:60名
 (CS患者家族:16名、XP患者家族5名、千葉大ボランティア:7名)
 毎日新聞、静岡放送、TBS etc マスコミ関係

平成22年10月30-31日(ロレアル東京アカデミー)



たけしの人体科学SP
人はなぜ老いるのか
 1月5日(木)よる9:00から

「老化」とは？ 人類最大かつ永遠のナゾにビートたけしが挑む！

老化とは？ 遺伝子の持つ意味とは？ 医療に限界はあるのか？ そもそも「生きる」とは？ など生命の本質を見ずえながら、難病と闘う子どもたちと解明に挑む医療最前線を紹介します。いまや「世界のキタノ」といわれるビートたけしと、生命の哲学者・福岡伸一(青山学院大学教授)がわかりやすく解説する。

内容
 ヒトはなぜ老いるのか？ 人類最大かつ永遠のナゾにビートたけしが挑む。
 「早老性早老症」の一種で、幼いころから老化が始まるという難病・コケイン症候群と闘う子どもたちを追って、取材班は先端医療へと向かう。難病指定されたことでスタートする疾病の研究。ぶつかった壁は「遺伝子」と「老化」のメカニズムだった。その先に子どもたちと家族が願う根治療法はあるのか？ そもそも成長とは何か？ 食べるとは何か？ 生きるとは何か？

2011.10.24~10.25 取材、2012.1.5 放送

謝 辞

National Institutes of Health (USA)
Kenneth H. Kraemer
Sikandar G Khan
(DNA repair section)

AFIP (USA)
David Busch
(Dept. Environmental and
Toxicologic Pathology)

Erasmus Univ. (The Netherland)
Jan H.J. Hoeijmakers
(Dept. Cell Biology and Genetics)

The Johns Hopkins Univ.
Lawrence Grossman
(Dept. Biochemistry)

全国色素性乾皮症連絡会

日本CSネットワーク

TBS

大阪医科大学(皮膚科)
中村幸子
岡田梨江
小崎麻里
西谷かつ江

神戸大学大学院(皮膚科)
総編千佳子



謝 辞

大阪医科大学(皮膚科)
中村幸子
岡田梨江
小崎麻里
西谷かつ江

神戸大学大学院(皮膚科)
総編千佳子

National Institutes of Health (USA)
Kenneth H. Kraemer
Sikandar G Khan
(Basic Research Laboratory)

AFIP (USA)
David Busch
(Dept. Environmental and
Toxicologic Pathology)

Erasmus Univ. (The Netherland)
Jan H.J. Hoeijmakers
(Dept. Cell Biology and Genetics)

The Johns Hopkins Univ.
Lawrence Grossman
(Dept. Biochemistry)

全国色素性乾皮症連絡会

日本CSネットワーク

TBS

コケイン症候群患者由来培養細胞
における紫外線抵抗化生理因子の解析

千葉大学教育学部基礎医科学 杉田克生

千葉大学大学院医学研究院 喜多和子