

FXTAS とパーキンソン病に関する研究

研究分担者：中島 健二 鳥取大学医学部医学科脳神経医科学講座脳神経内科学分野教授  
研究協力者：瀧川 洋史 鳥取大学医学部附属病院神経内科 助教

研究要旨

脆弱 X 症候群は知的障害をきたす神経疾患であり、発症者では、原因遺伝子である FMR1 の CGG 繰り返し配列が 200 以上に伸張することが明らかとなっている。FXTAS (Fragile X associated Tremor/Ataxia Syndrome) は CGG 繰り返し配列が 55~200 の保因者をもつ男性において発症し、進行性の小脳失調・振戦を呈し、パーキンソン病 (PD) との関連が注目されている。本研究においては、FXTAS と PD について検討することを目的に、PD 症例のゲノム収集を行い、FMR1 遺伝子解析を行った。

A. 研究目的

脆弱 X 症候群は、精神遅滞や自閉症などの知的障害の原因となり、原因遺伝子として FMR1、および、FMR2 が明らかとなっている。FMR1 遺伝子の CGG 繰り返し配列が、正常では 6-40 回、中間型では 40-54 回であり、脆弱性 X 症候群は、FMR1 遺伝子の CGG 繰り返し配列が 200 以上 (full mutation) において発症し、繰り返し配列が 55~200

(premutation) を持つ保因者から生まれる。FXTAS (Fragile X associated Tremor/Ataxia Syndrome) は、full mutation の脆弱 X 症候群の類縁疾患で、FMR1 遺伝子の CGG リピートが 55-200 回程度の男性で発症する。成人期発症、進行性の小脳失調、企図振戦を 2 つの大臨床所見として、実行機能障害、認知障害、末梢神経障害、下肢近位筋の筋力低下、自律神経障害などを認める場合がある。そのため、パーキンソン病 (PD) と診断されている集団の中にまぎれている可能性があり、PD の病態を解明するうえで、その関連が注目されている。

本研究では、PD 症例の遺伝子解析を行い、FXTAS との関連性を検討し、ひいては、PD の病態解明に寄与することを目的としており、正確な臨床情報の整った PD 症例のゲノムを収集し、解析する。

B. 研究方法

1) PD ゲノム収集

鳥取大学医学部附属病院神経内科にて、外来、ならびに、入院診療を受けた PD 症例を対象とし、書面による同意が得られた症例から臨床情報と共にゲノムを収集した。

2) FMR1 遺伝子解析

鳥取大学生命機能研究支援センター遺伝子探索分野にて、キャピラリー DNA シークエンサーを用いて収集したゲノムを解析した。

(倫理面での配慮)

「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「疫学研究に関する倫理指針」を遵守して研究を実施した。本研究につい

て鳥取大学医学部倫理委員会の承認を得、本研究への参加者には、文書により研究内容や倫理的配慮について詳細に説明した後、書面にて同意を得て研究を実施した。

### C. 研究結果

#### 1) PD ゲノム収集

2010年4月から2012年3月までに、68例のPD症例のゲノムを収集した。

#### 2) FMR1 遺伝子解析

PD111症例のゲノムを解析したところ110例は正常型であり、1例においてCGG繰り返し配列が42回と中間型であった。

### D. 考察

#### 1) 達成度について

鳥取大学医学部附属病院神経内科にて、外来、ならびに、入院診療を受けたPD症例を対象として、ゲノム収集を行い、FMR1遺伝子解析を行った。

この1年間の研究期間としての研究目標は、ほぼ達成できたと考える。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

PDとFXTASの遺伝子解析が進めば、PDの病態解明、治療薬の開発など国際的にも意義ある研究が可能となり、本研究を継続することにより、国際的研究に発展するものと考えられる。

#### 3) 今後の課題について

さらに多数例のゲノム収集を進める必要がある、多施設共同研究による研究の発展が望まれる。

#### 4) 研究内容の効率性について

短期間の研究であったが一定の成果が得られ、ゲノム収集、遺伝子解析を開始でき、効率的に研究を進めることができた。

### E. 結論

PDとFXTASとの遺伝子解析を行うためにゲノム収集を行い、キャピラリーDNAシーケンスを用いて解析した。1例においてFMR1遺伝子のCGG繰り返し配列が42回と中間型であった。

今後、本研究をさらに推進することにより、多数例でのゲノム解析が望まれる。

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

Ito S, et al. Endogenous catecholamine enhances the dysfunction of unfolded protein response and  $\alpha$ -synuclein oligomerization in PC12 cells overexpressing human  $\alpha$ -synuclein. *Neuroscience Research* 66: 124-130, 2010.

Nomura T, et al. Relationship between 123I-MIBG scintigrams and REM sleep behavior disorder in Parkinson, s disease. *Parkinsonism and Related Disorders* 3: 1-3, 2010.

Uemura Y, et al. Mild Parkinsonian signs in a community-swelling elderly population. *Journal of the Neurological Sciences* 304: 61-66, 2011.

Nomura T, et al. Utility of the REM sleep behavior disorder screening questionnaire (RBDSQ) in parkinson' s disease patients. *Sleep Medicine* 12: 711-713, 2011.

和田健二, ほか. パーキンソン病精神病・総論. パーキンソン病—臨床の諸問題 2

一: 113-124, 2010.

野村哲志, ほか. パーキンソン病診療 Q & A パーキンソン病とギャンブル. *Frontiers in Parkinson Disease* 3: 60-64, 2010.

野村哲志, ほか. 二次性レストレッグス症候群について. *睡眠医療* 4: 51-56, 2010.

野村哲志, ほか. 多系統萎縮症における睡眠障害—レム睡眠行動障害を含めて. *神経治療学* 27: 25-31, 2010.

中下聡子, ほか. 多発性の脳微小出血を認めたパーキンソニズム. *神経内科* 74: 324-326, 2011.

和田健二, ほか. レビー小体型認知症. *臨床と研究* 88: 9-12, 2011.

古和久典, ほか. Parkinson病患者における葉酸・ビタミンB12 補充療法による高ホモシステイン血漿是正効果の臨床薬理的検討—栄養障害関連因子の検討を含めて—. *臨床薬理の進歩* 32: 46-52, 2011.

和田健二, ほか. レビー小体型認知症 (DLB)・認知症を伴うパーキンソン病 (PDD) の治療. *Geriatric Medicine* 49: 787-794, 2011.

野村哲志, ほか. レム睡眠行動異常症の原因とその対策. 水野美邦, 近藤智善, 監. よくわかるパーキンソン病のすべて. 改定2版, 大阪: 永井書店; 2011. p. 136-144.

古和久典, ほか. パーキンソン病における認知症の臨床的特徴. 山本光利, 編.

*Parkinson's disease* 2011. 東京: アルタ出版; 2011. p. 51-59.

## 2. 学会発表

Uemura Y, et al. Usefulness of actigraphy in screening for mild Parkinsonian signs. ICCN2010

Nomura T, et al. Usefulness of the REM sleep Behavior Disorder Screening Questionnaire for patients with Parkinson's disease. 7th International Confress on Mental Dysfuncrions & Other Non-Motor Features in Parkinson's Disease & Relared Disorders

Uemura Y, et al. Depression and cognitive impairment in a patient with mild parkinsonian signs among community-dwelling elderly population sample in Japan. 7th International Confress on Mental Dysfuncrions & Other Non-Motor Features in Parkinson's Disease & Relared Disorders

Takigawa H, et al. Prevalence of Progressive Supranuclear Palsy in Yonago, Japan. 15th EFNS congress

Nakashita S, et al. Parkinsonism in a community-dwelling elderly population

sample in Japan.  
15th EFNS congress

Nomura T, et al. Comparison of polysomnographic findings and REM sleep behavior disorder related symptoms between patients with progressive supranuclear palsy and those with Parkinson's disease.  
World sleep 2011

Nomura T, et al. Update on RBD Significance of REM sleep behavior disorders in synucleinopathies such as Parkinson's disease.  
World sleep 2011

Nomura T, et al. Difference in RBD manifestation between tauopathy and alpha-synucleinopathy.  
The 5th International REM Sleep Behavior Disorder Symposium

Takigawa H, et al. Plasma 25-(OH) vitamin D levels in the patients with Parkinson syndrome.  
Advances and Controversies in B-Vitamins and Choline

Kowa H, et al. Hyperhomocysteinemia and cognitive dysfunction in Parkinson's disease  
Advances and Controversies in B-Vitamins and Choline

植村佑介, 他. 地域におけるパーキンソン病および軽度パーキンソン徴候の疫学的検

討  
第 51 回日本神経学会総会

和田健二, 他. レヴィ小体病における血清中の心臓由来脂肪酸結合蛋白 (H-FABP) の検討  
第 51 回日本神経学会総会

瀧川洋史, 他. 鳥取県米子市における進行性核上性麻痺 (PSP) の疫学的検討  
第 51 回日本神経学会総会

古和久典, 他. Parkinson 病における骨粗鬆症関連マーカーの検討.  
第 4 回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres

瀧川洋史, 他. パーキンソン病における Body mass index (BMI) 減少に関する検討  
第 25 回日本静脈経腸栄養学会

中下聡子, 他. 地域住民におけるパーキンソニズムの原因疾患についての検討  
第 52 回日本神経学会総会

古和久典, 他. Parkinson 病における骨粗鬆症関連マーカーの検討  
第 52 回日本神経学会総会

瀧川洋史, 他. 鳥取県米子市における進行性核上性麻痺 (PSP) の疫学的検討 第 2 報  
第 52 回日本神経学会総会

田中健一郎, 他. 多様な精神症状を示した若年発症パーキンソン病の 1 例  
第 104 回日本内科学会中国地方会

河瀬真也, 他. 夜間発汗異常を呈したパー  
キンソン病の1例

第90回日本神経学会中国四国地方会

3. その他  
なし

田中健一郎, 他. 長期間のせん妄状態によ  
り多様な精神症状を呈したと考えられた若  
年発症パーキンソン病の1例

第5回パーキンソン病・運動障害疾患コン  
GRESS (MDSJ 学術集会)

野村哲志, 他. 睡眠医学と神経学 RLS と  
RBD

日本睡眠学会第36回定期学術集会

野村哲志, 他. レム睡眠行動障害合併多系  
統萎縮症とパーキンソン病でのMIBG心筋  
シンチの相違

第64回日本自律神経学会

野村哲志, 他. パーキンソン病, 多系統萎  
縮症におけるREM睡眠行動障害の経過

第41回日本臨床神経生理学会

瀧川洋史, 他. パーキンソン病における基  
礎代謝率とGhrelinおよびLeptinに関する  
検討

第27回日本静脈経腸栄養学会

瀧川洋史, 他. パーキンソン症候群におけ  
る25-(OH)ビタミンDに関する検討

第27回日本静脈経腸栄養学会

## H. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

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)

分担研究報告書

日本人脆弱 X 症候群および関連疾患の診断・治療推進の研究

SCA10・SCA36 の RNA 病態メカニズム解析

分担研究者	松浦 徹	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科	脳神経内科学
研究協力者	明地雄司	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科	脳神経内科学
	池田佳生	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科	脳神経内科学
	阿部康二	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科	脳神経内科学
	小林 果	京都大学大学院医学研究科環境衛生学	
	小泉昭夫	京都大学大学院医学研究科環境衛生学	
	黒崎辰昭	名古屋大学神経遺伝情報学、University of Rochester	
	大野欽司	名古屋大学神経遺伝情報学	

## 研究要旨

遺伝性脊髄小脳変性症の遺伝子変異としてはマイクロサテライトリピートの異常伸長に起因する病型が多いことが判明している。イントロンに存在するリピート異常伸長により発症する脊髄小脳失調症 10 型 (spinocerebellar ataxia type 10:SCA10) と 36 型 (SCA36) の原因遺伝子変異は、それぞれ ATTCT, GGCCTG リピート異常伸長である。伸長リピート転写産物が RNA レベルで分子病態に関与しているものと考え、検討を行った。それぞれの患者由来リンパ芽球を用いて伸長リピートの核内 RNA 凝集体 (RNA foci) を確認し、さらにその核内局在について検討した。また、それぞれの伸長 RNA リピート結合タンパクの検索を行い、幾つかの核内タンパクを同定した。これらのタンパクはいずれも RNA foci との共局在を認め、その機能障害が示唆された。SCA10・SCA36 は脆弱 X 随伴振戦/失調症候群 (FXTAS) と同じく非翻訳領域リピート病であり、伸長 RNA を介した共通の病態メカニズムが示唆される。

### A. 研究目的

非翻訳領域リピート伸長による遺伝性神経筋疾患が続々と同定されているが、異常タンパクをコードしないリピート変異が何故どのように病気を発症させるのかは十分に解明されていない。近年、同じく非翻訳領域に CTG リピート異常伸長をもつ筋強直性ジストロフィー (DM) を端緒に、伸長リピートが RNA に転写され、RNA リピート転写産物がその

核内結合タンパクと RNA 凝集体 (RNA foci) を形成することがトリガーとなり、核内 RNA 蛋白制御不全をもたらす病態メカニズムが明らかになってきた。分担研究者が、その同定に携わった、脊髄小脳失調症 10 型と 36 型 (SCA10, SCA36) の原因遺伝子変異は、それぞれ ATTCT, GGCCTG リピート異常伸長である。本研究では伸長リピート RNA foci を同定し、その核内局在を明らかにすると共にそ

それぞれの RNA リピート結合タンパクを同定することで RNA 病態の一端を明らかにすることを目的とする。

## B. 研究方法

### 1) RNA foci 核内局在の解析

SCA10・SCA36 リンパ芽球を用いて RNA-FISH で核内 AUUCU・GGCCUG foci 検出後、その核内局在を明らかにするために免疫蛍光法 (IF) を組み合わせ、核膜 (抗 Lamin B1 抗体)、核小体 (抗 nucleolin 抗体)、PML 小体 (抗 PML 抗体)、Cajal 小体 (抗 Coilin 抗体)、スペックル (抗 SC35 抗体)、傍核小体 (抗 CUGBP1 抗体) 等との共局在を FISH-IF により共焦点レーザー顕微鏡で観察した。疾患コントロールとして DM1、DM2 細胞を用いた。

### 2) RNA リピート結合タンパク同定

SCA10 においてはヒトリンパ芽球と神経芽腫細胞から核抽出物を精製し、AUUCU-pull down 法で質量分析により同定し、ウエスタン法 (WB) で確認した。SCA36 においては ESE (exonic splicing enhancer) finder を用いて GGCCUG 結合タンパクを探索し、その結合を SCA36 細胞を用いた FISH-IF で、*in vitro* では gel-shift assay (GSA) で検討した。

### (倫理面への配慮)

本研究は 3 省指針を遵守し、文書による同意を得て行われている。

## C. 研究結果

1) AUUCU foci は傍核小体/エクソソームに、GGCCUG foci は splicing speckle

に局在していた。疾患コントロールの DM1、DM2 とはその局在が異なった。

2) AUUCU リピート結合タンパクとして MATRN3、PSF、p54nrb、PTBP1 の 4 種を確認した。GGCCUG リピート結合タンパクとして SRSF2 (serine/arginine-rich splicing factor 2) を同定した。

FISH-IF の結果、上記のタンパクはそれぞれ AUUCU、GGCCUG foci と共局在していた。S 更に GSA の結果、SRSF2 は用量依存性に GGCCUG と結合しており、特異的結合が示された。

## D. 研究発表

### 1. 論文発表

- ① Kaneko H, Kitoh H, Matsuura T Masuda A, Ito M, Mottes M, Rauch F, Ishiguro N, Ohno K. Hyperuricemia cosegregating with osteogenesis imperfecta is associated with a mutation in *GPATCH8*. *Hum Genet* 2011; 130:671-83.
- ② #Kobayashi H #Abe K #Matsuura T (#equally contributed), Ikeda Y, Hitomi T, Akechi Y, Habu T, Yang LW, Okuda H, Koizumi A. Expansion of intronic GGCTG hexanucleotide repeat in NOP56 causes a type of spinocerebellar ataxia (SCA36) accompanied by motor neuron involvement. *Am J Hum Genet* 2011; 89:121-130.
- ③ Ikeda Y, Nagai M, Kurata T, Yamashita T, Ohta Y, Nagotani S, Deguchi K, Takehisa Y, Shiro Y, Matsuura T, Abe K. Comparisons of acoustic function

in SCA31 and other forms of ataxias.

**Neurol Res** 2011; 33:427-432.

- ④ Matsuura T, Minami N, Arahata H, Ohno K, Abe K, Hayashi YK, Nishino I.  
Myotonic dystrophy type 2 (DM2) is rare in the Japanese population. **J Hum Genet** 2011 in press

2. 学会発表

松浦 徹 「RNA-mediated disease mechanism of spinocerebellar ataxia type 10」第51回日本神経学会総会シンポジウム“神経疾患とRNA”，2010.5.22，東京.

E. 知的財産権の出願・登録状況（予定含む）

1. 特許取得

“筋強直性ジストロフィー治療薬”  
(PCT/JP2010/06254 (WO) 出願人：国立  
大学法人名古屋大学 発明者：大野欽司、  
松浦 徹 2010.7.16.

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし



## 研究成果の刊行に関する一覧表

### 書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
杉江秀夫	糖代謝異常：Meet the expert	遠藤文夫編 (日本先天代謝異常学会)	症例から学ぶ 先天代謝異常症	診断と治療社	東京	2010	2-4
杉江秀夫	オプソクロヌスミオクロヌス症候群	井村裕夫	症候群ハンドブック	中山書店	東京	2011	pp. 123
森雅人 杉江秀夫	ミトコンドリア病	小林祥泰 水澤英洋	神経疾患最新の治療 2012-2014	南江堂	東京	2012	pp. 340-4.
和田健二, ほか	パーキンソン病精神病・総論	山本光利	パーキンソン病—臨床の諸問題 2—	中外医学社	東京	2010	113-124
野村哲志, ほか	パーキンソン病診療 Q&A パーキンソン病とガンブル	水野美邦	Frontiers in Parkinson Disease 3	中外医学社	東京	2010	60-64
野村哲志, ほか	レム睡眠行動異常症の原因とその対策	水野美邦/ 近藤智善	改訂第2版 よくわかるパーキンソン病のすべて	永井書店	大阪	2011	136-144
古和久典, ほか	パーキンソン病における認知症の臨床的特徴	山本光利	Parkinson's disease 2011	アルタ出版	東京	2011	51-59

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
Ishik k, Hosaka A, Adachi k, Nanba E, Taamaoka A.	A Japanese case of Fragile-X associated tremor/ataxia syndrome (FXTAS).	Internal Med.	49(12)	1205-8	2010
難波栄二	脆弱X症候群の分子機構と治療：医学のあゆみ	精神発達遅延・自閉症の分子医学	Vol. 239 No. 6	633-638	2011
Nakayama J, Iwasaki N, Shin K, Sato H, Kamo M, Ohyama M, Noguchi E, Arinami T.	A Japanese case of ichthyosis follicularis with atrichia and photophobia syndrome with an MBTPS2 mutation.	J Hum Genet.	56	250-252	2011
Ishiguro H, Onaivi ES, Horiuchi Y, Imai K, Komaki G, Ishikawa T, Suzuki M, Watanabe Y, Ando T, Higuchi S, Arinami T.	Functional polymorphism in the GPR55 gene is associated with anorexia nervosa.	Synapse	65	103-118	2011
Horiuchi Y, Iida S, koga M, Ishiguro H, Iijima Y, Inada T, Watanabe Y, Someya T, Ujike H, Iwata N, Ozaki N, Kunugi H, Nawa H, Arinami T.	Association of SNPs linked to increased expression of SLC1A1 with schizophrenia.	Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.	159B(1)	30-37	2012
Tanaka S, Syu A, Ishiguro H, Inada T, Horiuchi Y, Ishikawa M, Koga M, A, Takahashi H, Nawa H, Arinami T.	DPP6 as a candidate gene for neuroleptic-induced tardive dyskinesia.	Pharmacogenomics J.			2011 (in press)

Ogawa A, Ogawa E, Yamamoto S, Fukuda T, Sugie H, Kohno Y	Case of glycogen storage disease type VI (phosphorylase deficiency) complicated by focal nodular hyperplasia.	Pediatr Int	52 (3)	e150-3	2010
Sugie Y, Sugie H, Fukuda T, Osawa J	Study of HOXD genes in autism particularly regarding the ratio of second to fourth digit length	Brain Dev	32(5)	356-61	2010
Fukuda T, Sugie H, Sugie Y	Quantitative metabolome profiling of biopsied muscle in the patients with glycogen storage diseases using capillary	Acta Myol	XXIX	183	2010
Furusawa Y, Mori-Yoshimura M, Yamamoto T, Sakamoto C, Wakita M, Kobayashi Y, Fukumoto Y, Oya Y, Fukuda T, Sugie H, Hayashi YK, Nishino I, Nonaka I, Murata M	Effects of enzyme replacement therapy on five patients with advanced late-onset glycogen storage disease type II: a 2-year follow-up study	J Inherit Metab Dis			2011 (in press)
Monden Y, Yamagata T, Kuroiwa Y, Takahashi T, Mori M, Fukuda T, Sugie H, Momoi M	A case of ADEM with atypical MRI findings of a centrally-located long spinal cord lesion	Brain Dev			

Oguma M, Morimoto A, Takada A, Kashii Y, Fukuda T, Mori M, Yamagata T, Sugie H, Momoi M	Another promising treatment option for neuroblastoma-associ ated opsoclonus-myoclonus syndrome by oral high-dose dexamethasone pulse: Lymphocyte markers as disease activity	Brain Dev			2011 (in press)
杉江陽子, 杉江秀 夫	自閉症の原因診断と病 態に基づいた治療の可 能性について	精神科	19 卷 1 号	70-76	2011
Sukigara S. et al	Muscle glycogen storage disease 0 presenting recurrent syncope with weakness and myalgia.	Neuromuscul Disord	22(2)	162-5	2012
Sato S et al.	Confirmation of the efficacy of vitamin B(6) supplementation for McArdle disease by follow-up muscle biopsy.	Muscle Nerv	45(3)	436-40	2012
Honda S, Hayashi S, Imoto I, Toyama J, Okazaki H, Nakagawa E, Goto Y, Inazawa J, Japanese Mental Retardation Consortium.	Copy-number variations on the X chromosome in Japanese patients with mental retardation detected by array-based comparative genomic hybridization.	Journal of Human Genetics	55	590-599	2010

Honda S, Satomura S, Hayashi S, Imoto I, Toyama J, Okazaki H, Nakagawa E, Goto Y, Inazawa J, Japanese Mental Retardation Consortium.	Concomitant microduplications of MECP2 and ATRX in male patients with severe mental retardation.	Journal of Human Genetics				2012 (advanced publication)
Shimada T Kitamoto A, Ohtsu H, Kano Y, Kasai K, Kato N, Sasaki T 他.	Parental age and assisted reproductive technology in autism spectrum disorders, attention deficit hyperactivity disorder, and tourette syndrome in a Japanese population.	Research in Autism Spectrum Disorder				(in press)
Kawamura Y, Liu X, Shimada T, Otowa T, Kakiuchi C, Akiyama T, Umekage T, Sasaki T	Association between oxytocin receptor gene polymorphisms and autistic traits as measured by the Autism-Spectrum Quotient in a non-clinical Japanese population.	Asia Pac Psychiatry	3	128-136		2011
Inoue H, Yamasue H, Tochigi M, Abe O, Liu X, Kawamura Y, Takei K, Suga M, Haruyasu Yamada , Rogers MA, Aoki S, Sasaki T, Kasai K.	Association between the oxytocin receptor gene (OXTR) and amygdalar volume in healthy adults.	Biol Psychiatr	68	1066-72		2010

Munesue T, Yokoyama S, Nakamura K, Anitha A, Yamada K, Hayashi K, Asaka T, Liu H-X, Jin D, Koizumi K, Islam M, Huang J-J, Ma W-J, Kim U-H, Kim S-J, Park K, Kim D-S, Kikuchi M, Ono Y, Nakatani H, Suda S, Miyachi T, Hirai H, Salmina A, Pichugina Y, Soumarokov A, Takei N, Mori N, Tsuji M, Sugiyama T, Yagi K, Yamagishi M, Sasaki T, Yamasue H, Kato N, Hashimoto R, Taniike M, Hayashi Y, Hamada J, Suzuki S, Ooi A, Noda M, Kamiyama Y, Kido M, Lopatina O, Hashii M, Amina S, Malavasi F, Huang EJ, Zhang J, Shimizu N, Yoshikawa T, Matsushima A, Minabe Y, Higashida H.	Two genetic variants of CD38 in subjects with autism spectrum disorder and controls	Neurosci Res	67	181-191	2010
--	--	--------------	----	---------	------

Liu X, Kawamura Y, Shimada T, Otowa T, Koishi S, Sugiyama T, Nishida H, Hashimoto O, Nakagami R, Tochigi M, Umekage T, Kano Y, Miyagawa T, Kato N, Tokunaga K, Sasaki T	Association of the oxytocin receptor (OXTR) gene polymorphisms with autism spectrum disorder (ASD) in the Japanese population.	J Hum Genet	55	137-41	2010
Otsuka S, Sakamoto Y, Siomi H, Itakura M, Yamamoto K, Matsumoto H, Sasaki T, Kato N, Nanba E	Fragile X carrier screening and FMR1 allele distribution in the Japanese population.	Brain Dev	32	110-4	2010
Shimajima K, Isidor B, Caignec CL, Kondo A, Sakata S, Ohno K, Yamamoto T.	New microdeletion syndrome of 5q31.3 characterized by severe developmental delays, distinctive facial features and delayed myelination.	Am J Med Genet	155A	532-6	2011
Ueda M, Sugiura C, Ohno K, Kakita A, Hori A, Ohama E, Vinters HV, Miyata H.	Immunohistochemical expression of fibroblast growth factor 2 in developing human cerebrum and epilepsy-associated malformations of cortical development.	Neuropathology	36	589-98	2011

Ito S, et al	Endogenous catecholamine enhances the dysfunction of unfolded protein response and $\alpha$ -synuclein oligomerization in PC12 cells overexpressing human $\alpha$ -synuclein	Neuroscience Research	66	124-130	2010
Nomura T, et al	Relationship between $^{123}\text{I}$ -MIBG scintigrams and REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease	Parkinsonism and Related Disorders	3	1-3	2010
Uemura Y, et al.	Mild Parkinsonian signs in a community-swelling elderly population.	Journal of the Neurological Sciences	304	61-66	2011
Nomura T, et al.	Utility of the REM sleep behavior disorder screening questionnaire (RBDSQ) in parkinson's disease patients.	Sleep Medicine	12	711-713	2011
野村哲志, ほか	二次性レストレスレッグス症候群について	睡眠医療	4	51-56	2010
野村哲志, ほか	多系統萎縮症における睡眠障害—レム睡眠行動障害を含めて	神経治療学	27	25-31	2010
中下聡子, ほか	多発性の脳微小出血を認めたパーキンソニズム	神経内科	74	324-326	2011



和田健二, ほか	レビー小体型認知症	臨床と研究	88	9-12	2011
古和久典, ほか	Parkinson 病患者における葉酸・ビタミンB12 補充療法による高ホモシステイン血漿是正効果の臨床薬理的検討—栄養障害関連因子の検討を含めて—	臨床薬理の進歩	32	46-52	2011
和田健二, ほか	レビー小体型認知症 (DLB)・認知症を伴うパーキンソン病 (PDD) の治療	Geriatric Medicine	49	787-794	2011
	Number of CGG repeats in the FMR1 gene of Japanese patients with primary ovarian insufficiency.	Fertil Steril			(in press)
Kaneko H, Kitoh H, Matsuura T, Masuda A, Ito M, Mottes M, Rauch F, Ishiguro N, Ohno K.	Hyperuricemia cosegregating with osteogenesis imperfecta is associated with a mutation in GPATCH8.	Hum Genet	130	671-683	2011

#kobayashi H, #Abe K, #Matsuura T (#equally contributed), Ikeda Y, Hitomi T, Akechi Y, Habu T, Yang LW, Okuda H, Koizumi A.	Expansion of intronic GGCCTG hexanucleotide repeat in NOP56 causes a type of spinocerebellar ataxia (SCA36) accompanied by motor neuron involvement.	Am J Hum Genet	89	121-130	2011
Ikeda Y, Nagai M, Kurata T, Yamashita T, Ohta Y, Nagotani S, Deguchi K, Takehisa Y, Shiro Y, Matsuura T, Abe K.	Comparisons of acoustic function in SCA31 and other forms of ataxias. 2011; 33:427-432.	Neurol Res	33	427-432	2011
Matsuura T, Minami N, Arahata H, Ohno K, Abe K, Hayashi YK, Nishino I.	Myotonic dystrophy type 2 (DM2) is rare in the Japanese population.	J Hum Genet			印刷中

# A

## 糖代謝異常症 1 (肝型糖原病)

### Meet the Expert

#### 1 病態と概念(図1)

糖原病はグリコーゲンの分解, 合成にかかわる酵素群の遺伝的異常により起こる疾患である。グリコーゲン代謝はグリコーゲンから glucose-1-phosphate に至るステップを glycogenolysis (proximal glycogen degradation), glucose-6-phosphate (G-6-P) 以降を glycolysis (distal glycogen degradation) と分けている。一般に前者における酵素欠損ではグリコーゲンの蓄積が著明であり, 後者ではグリコーゲンの蓄積が軽微である。

糖原病 0 型はグリコーゲン合成の障害であ

り, 肝臓にはグリコーゲンの蓄積はなく, 本章で報告されている他の 3 例とは病態が異なっている。肝型糖原病における問題は解糖過程の障害に直接起因する低血糖, グリコーゲンの臓器蓄積のみではなく, 二次的に引き起こされる代謝の変化によっても症状の多様性がもたらされる。低血糖の程度にもよるが, 低血糖による insulin/glucagon の低下により遊離脂肪酸が増加する。また, I 型では産生された G-6-P がグルコースへ変換されないため蓄積し, 解糖が進むため, 乳酸が増加する。同時に, マロニル CoA も増加することで  $\beta$  酸化が障害され, ケ

トン体の産生は低下する。高乳酸が持続する場合は腎からの尿酸排泄障害が起こり, 高尿酸血症も呈する。I 型と III 型では絶食で前者は高乳酸血症であるのに反し, 後者ではケトーシスを起こすのが異なる点である。

糖原病は肝型を中心としておおむね発見された順にギリシャ数字が病型に割り当てられ, VII 型までは問題なく使用されている。しかし, phosphorylase b kinase 欠損症は酵素学的, 分子遺伝学的に細分化が進み, 従来 VIa 型, VIII 型あるいは IX 型と命名され混乱しているが, 臓器発現と遺伝形式によって分類することが主流となってきている。本章では一応 VIII 型としておく。

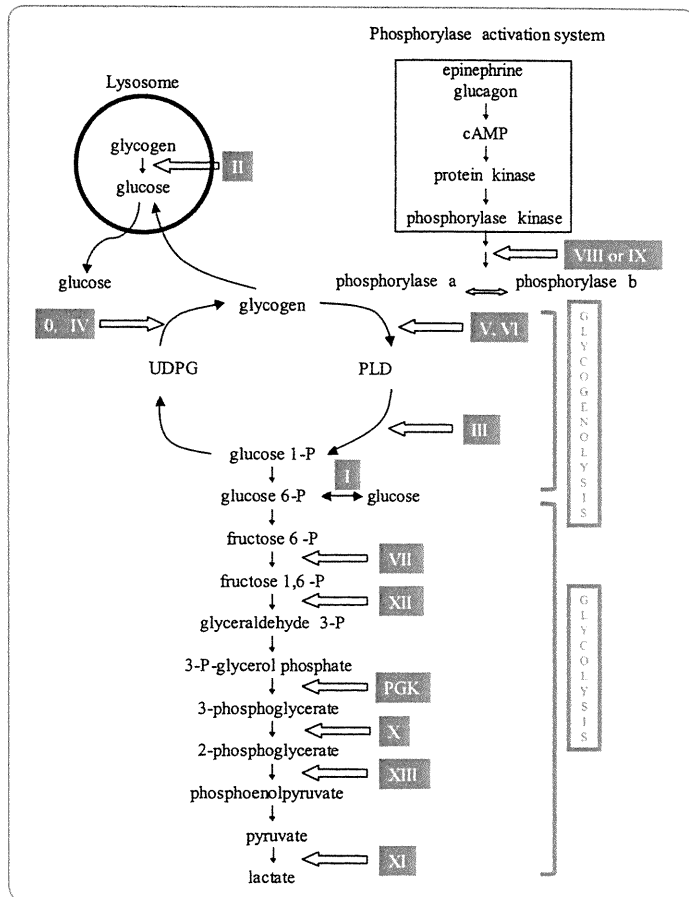


図1 グリコーゲン代謝  
文献1より改変。

#### 2 糖原病の臨床

肝型糖原病は表1のように現在7種類が報告されているが, 糖原病は臨床病型として hepatic(肝型), muscular(筋型), generalized

(全身型)に分類できる。肝型で多くを占める病型はI型, III型, VIII型であり, この3型で約90%を占めている。本章の3症例(I型, III型, VIII型)に比較的共通してみられる症状は肝腫大(主訴としては腹部膨満: protruded abdomen), 低血糖に起因する症状(空腹時の irritability, inactivity など), 低身長(short stature), 特有な顔貌(rounded doll face)などである。

このなかでI型は最も症状が重い。それは解糖と糖新生の両者から生じたG-6-Pをグルコー

スに変換できないからである。つまり, 解糖, 糖新生の両経路からのグルコース産生に障害があるため, 低血糖症状が比較的重度であると考えられる。理論的には debranching enzyme, リソソームの  $\alpha$ -glucosidase により若干のグルコースが供給されるが不十分である。III型, VIII型では前者は phosphorylase でグリコーゲンが分解できること, また両者とも糖新生系は正常であるので, 低血糖は比較的軽微である。年齢が進めば肝腫大も軽快してくる。

表1 肝型糖原病

病型	欠損酵素	Gene symbol	遺伝子部位	酵素診断可能組織
0型	Glycogen syntase			
肝型		<i>GYS2</i>	12p12.2	肝臓
筋型		<i>GYS1</i>	19q13.3	筋肉 肝臓
I型 (von Gierke)				
Ia	Glucose-6-phosphatase	<i>G6PC</i>	17q21	
Ib	G6P translocase (T1)	<i>SLC37A4</i>	11q23.3	
Ic	Phosphotranslocase (T2)	<i>NPT4 (?)</i>	<i>NPT4 (?)</i>	
Id	Glucose translocase (T3)	?	?	
III型 (Cori)		<i>AGL</i>	1p21	筋, 肝臓, 白血球, 赤血球 線維芽細胞
IIIa	Amylo-1,6-glucosidase			
IIIb				
IIIc				
IIId	$\alpha$ -1,4-glucantransferase			
IV型 (Andersen)	Branching enzyme	<i>GBE1</i>	3p12.3	赤血球, 肝臓
乳児肝型				
乳児神経筋型				
成人型				
APBD				
VI型 (Hers)	Liver phosphorylase	<i>PYGL</i>	14q21-q22	肝臓, 白血球?
Phosphorylase activation system	Phosphorylase kinase			
VIII (IXA):XLG type I/II*	$\alpha$ -subunit of PBK	<i>PHKA2</i>	Xp22.2-p22.1	赤血球, 白血球, 線維芽細胞
autosomal recessive	$\beta$ -subunit of PBK	<i>PHKB</i>	16q12-q13	肝臓
IXB	$\gamma$ or $\delta$ subunit of PBK	<i>PHKG2</i>	16p12.1-p11.2	肝臓
IXC	cardiac muscle PBK	?	?	?
IXD (adult form)	muscle PBK	<i>PHKA1</i>	Xq12-q13	筋
X (multisystem)	proton kinase?	?	?	?
Fanconi-Bickel 症候群	Glucose transporter 2	<i>GLUT2 (SLC2A2)</i>	3q26.2-q27	—

\* typeII は血球での酵素診断はできない。