

った。エクソンキャプチャーは Agilent の SureSelect Human All Exon V4 Kit を使用し、シークエンスは illumina の HiSeq2000 の 100bp の paired end を使用した。マッピングには BWA を用い、variation のコールには GATK を使用した。BNS は常染色体劣性遺伝が想定されているため、ホモ接合性または複合ヘテロ接合性の変異のうち新規のものを抽出することとした。

(倫理面への配慮)

研究への参加について、患者と両親から文書にて同意を得た。なお、本研究は山梨大学医学部倫理委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

(1) 変異の検出

エクソーム解析の結果、新規のホモ接合性変異を 4 か所 3 遺伝子、複合ヘテロ接合性変異を 8 遺伝子において認めた。

(2) 検出した変異の検証

ホモ接合性の 4 か所の遺伝子を Human Genetic Variation Database において確認したところ 0.3~12.4% の頻度で日本人に存在していることが確認された。BNS は、これまで世界中で 11 家系の報告があるのみの極めてまれな疾患であるので、これが原因とは考えにくかった。また複合ヘテロ接合性変異を示す 8 遺伝子のうち 7 遺伝子においては両親のどちらかにおいて複合ヘテロ接合性変異をきたしている可能性があった。結局、発端者において初めて複合ヘテロ接合性変異をきたしたのは *PNPLA6* 遺伝子のみであった。

(3) *PNPLA6* の変異の確認

PNPLA6 遺伝子に対して Sanger 法を用いて変異の確認を行った。その結果発端者は、父親からエクソン 30 の c.3517insTGTC CG (p.1173insCP) 変異を、母親からエクソン 25 の c.2923A>G (p.T795A) 変異を受け継いでいることを確認した。

D. 考察

本研究において BNS の原因遺伝子の候補として *PNPLA6* を抽出した。*PNPLA6* はすでに遺伝性痙性対麻痺 SPG39 の原因遺伝子であるとの報告がされていた。SPG39 は上下肢末梢の筋委縮を伴う常染色体劣性遺伝性の痙性対麻痺である。また、今回の研究と時期を同じくして Synofzik らによって *PNPLA6* が GHS, BNS, SPG39 の共通の原因遺伝子であることが報告された (Brain 2013 Dec 19, Epub ahead of print)。この報告においては BNS 4 家系、GHS 1 家系、HSP 1 家系、痙性失調症 1 家系において *PNPLA6* 遺伝子変異を検出した。また SPG39 としては過去に 3 家系が報告されている。今回の我々の症例は、*PNPLA6* 遺伝子変異を認めた 11 家系目であり、本邦では初めての家系である。これら 11 家系においてホモ接合性の変異を持つのは 2 家系のみであり、また共通の変異も 1 種類のみであったため、19 種類の変異が検出されている。この 19 種類の変異のうち 15 か所が phospholipid esterase domain に集積しており、この部位が機能的に重要な機能を果たしている可能性が示唆される。我々の症例における 2 つの変異もこの領域に存在していた。

今後、本邦において BNS に限らず、小

脳失調や痙性対麻痺、性腺機能異常といった幅広い症例において *PNPLA6* 遺伝子変異を持つ症例のスクリーニングが必要である。

E. 結論

今回、BNS 家系においてエクソーム解析を用いて疾患遺伝子の同定を行った。解析の結果、疾患の候補遺伝子として *PNPLA6* を抽出した。また *PNPLA6* は海外においても GHS, BNS, SPG39 を引き起こすことが報告された。

以上の結果から我々の BNS 家系は *PNPLA6* の複合ヘテロ接合性変異により疾患をきたしたと考えられた。

今後、小脳失調症や痙性対麻痺、性腺機能異常症といった幅広い疾患において *PNPLA6* 遺伝子異常の検索を行う必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Koh K, Ishiura H, Miwa M, Doi K, Yoshimura J, Mitsui J, Goto J, Morishita S, Tsuji S, Takiyama Y: Exome sequencing reveals a novel de novo mutation in ATL1. *Neurology and Clinical Neuroscience* (in press)
- 2) Shimazaki H, Takiyama Y, Honda J, Sakoe K, Namekawa M, Tsugawa Tsuboi Y, Suzuki C, Baba M, Nakano I: Middle cerebellar peduncles and pontine T2 hypointensities in ARSACS. *J*

Neuroimaging 2013; 23: 82-85

- 3) Shimazaki H, Honda J, Naoi T, Namekawa M, Nakano I, Yazaki Y, Nakamura K, Yoshida K, Ikeda S, Ishiura H, Fukuda Y, Takahashi Y, Goto J, Tsuji S, and Takiyama Y: Autosomal recessive complicated spastic paraplegia with lysosomal trafficking regulator gene mutation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (in press)

2. 学会発表

- 1) Shimazaki H, Takiyama Y, Ishiura H, Tsuji S, Yazaki M, Nakano I: Chediak-Higashi syndrome presenting as spastic paraplegia, cerebellar ataxia and neuropathy. The 65th Annual Meeting of the American Academy of Neurology, 2013. 3. 21, San Diego
- 2) 嶋崎晴雄, 本多純子, 直井為任, 滑川道人, 石浦浩之, 福田陽子, 高橋祐二, 後藤 順, 辻 省次, 矢崎正英, 中村勝哉, 吉田邦広, 池田修一, 瀧山嘉久, 中野今治: 小脳失調、末梢神経障害を伴った劣性遺伝性痙性対麻痺家系の遺伝子解析. 第 54 回日本神経学会学術大会, 2013 年 5 月 31 日, 東京
- 3) 高 紀信, 石浦浩之, 三井 純, 森下真一, 後藤 順, 辻 省次, 瀧山嘉久: トリオのエクソーム解析により ATL1 の新規 de novo 変異を見いだした家族性痙性対麻痺家系. 第 54 回日本神経学会学術大会, 2013 年 5 月 31 日, 東京

- 4) 高木竜助, 三輪道然, 長坂高村, 新藤和雅, 瀧山嘉久: 頭部 MRI で hot cross bun sign を認めた優性遺伝性脊髄小脳失調症の 68 歳女性例. 第 205 回日本神経学会関東・甲信越地方会, 2013 年 6 月 8 日, 東京
- 5) 新藤和雅, 土屋 舞, 一瀬佑太, 小野原亜希子, 福元 恵, 高 紀信, 高木隆助, 山城亘央, 新村浩透, 小林史和, 三輪道然, 長坂高村, 瀧山嘉久: 多系統萎縮症における四肢冷感の病態. 第 26 回日本マイクロニューログラフィ学会, 2013 年 10 月 26 日, 愛知
- 6) 石浦浩之, 高 紀信, 嶋崎晴雄, 三井純, 高橋祐二, 吉村 淳, 土井晃一郎, 森下真一, 後藤 順, 瀧山嘉久, 辻 省次, JASPAC: 常染色体劣性遺伝が疑われた遺伝性痙性対麻痺症例の exome 解析. 日本人類遺伝学会第 58 回大会, 2013 年 11 月 21 日, 仙台

H. 知的財産権の出願・登録状況（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
なし

Boucher-Neuhäuser症候群の原因遺伝子探索

小脳失調症、性腺機能低下症、網脈絡膜変性症をきたすBoucher-Neuhäuser症候群の1家系

BNSにおいては過去の報告から常染色体劣性遺伝が想定

エクソーム解析を用いてホモ接合性および複合ヘテロ接合性変異の検出

検出した変異の病原性の検討

候補遺伝子としてPNPLA6を抽出

海外の報告においてもPNPLA6がBNSを起こすことが報告された

我々の症例でもPNPLA6変異を確認した

—結論—

PNPLA6はBNSをはじめGHSやSPG39といった幅広いスペクトラムの疾患の原因遺伝子である

南九州地域における小脳失調症の多様な原因とその治療

研究分担者	高嶋 博	(鹿児島大学大学院 神経内科・老年病学講座)
共同研究者	平野隆城	(鹿児島大学大学院 神経内科・老年病学講座)
	西郷隆二	(藤元総合病院 神経内科)
	樋口雄二郎	(鹿児島大学大学院 神経内科・老年病学講座)
	崎山佑介	(鹿児島大学大学院 神経内科・老年病学講座)
	東 桂子	(鹿児島大学大学院 神経内科・老年病学講座)
	大窪隆一	(鹿児島大学大学院 神経内科・老年病学講座)
	岡本裕嗣	(鹿児島大学大学院 神経内科・老年病学講座)

研究要旨

小脳失調症を呈する疾患は脊髄小脳変性症（SCD）などの変性疾患以外にも様々な原因があり、免疫性小脳失調症に代表されるような“治療可能な小脳失調症（treatable ataxia）”を鑑別することは臨床上非常に重要なことである。そこで鹿児島大学病院における小脳失調を呈した入院患者の臨床像について調査し、その原因別頻度、治療およびその有効性を明らかにした。小脳失調を呈する症例は全体で152例であり、原因別にみると、変性・遺伝性疾患が106例(70%)、炎症性・自己免疫性疾患が22例(14%)、代謝・中毒性疾患が9例(6%)、ミトコンドリア異常症が5例(3%)、腫瘍性疾患が3例(2%)、その他疾患が6例(4%)であった。その中で治療反応性の症例は30例(24%)であり、それぞれの原因・病態にあわせた適切な治療により改善していた。特に、橋本脳症などの免疫性小脳失調症では進行性の小脳失調を主徴とする病型も存在し、一見SCDと思われる症例においても、治療可能である疾患を見逃さないことが大切である。

A. 研究目的

小脳失調症を呈する疾患は多系統萎縮症（MSA）や脊髄小脳変性症（SCD）以外にも、自己免疫性疾患や代謝・中毒性疾患など、さまざまな原因があることが知られている。これらの中には、免疫性小脳失調症に代表されるような“治療可能な小脳失調症（treatable ataxia）”も存在し、根治的な治療法のないSCDと鑑別

することは臨床上非常に重要なことである。そこで我々は、南九州地域における小脳失調を呈する患者の臨床像、原因、治療について調査し、特にtreatable ataxiaの頻度、原因、治療およびその有効性を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

2004年4月～2013年11月の間に鹿児

島大学病院に入院した患者の中から、小脳失調を呈する患者 152 例を選出・対象とし、その臨床像、原因、治療について診療録ベースで後方視的に調査した。原因については、変性疾患、遺伝性疾患、炎症性・自己免疫性疾患、代謝・中毒性疾患、ミトコンドリア異常症、腫瘍性疾患、その他疾患の 7 つに分類し、それぞれの頻度を調査した。また、その中で特に治療反応性の小脳失調症に着目し、その頻度、臨床像、治療の有用性について検討した。

(倫理面への配慮)

これらの実験に使用する DNA 検体の使用については、鹿児島大学のヒトゲノム使用研究に関する倫理委員会で承認され、患者または家族全員から文書で遺伝子検査に関する同意書を得ている。

C. 研究結果および考察

小脳失調症を呈する症例 152 例を原因別にみると、変性疾患が 74 例(49%)、遺伝性疾患が 32 例(21%)、炎症性・自己免疫性疾患が 22 例(14%)、代謝・中毒性疾患が 9 例(6%)、ミトコンドリア異常症が 5 例(3%)、腫瘍性疾患が 4 例(3%)、その他疾患が 6 例(4%)であった。変性疾患と遺伝性疾患を除く症例は 46 例(30%)と予想以上に高頻度であった。変性疾患は多系統萎縮症が 54 例、皮質性小脳萎縮症が 12 例、進行性核上性麻痺が 3 例、原因不明の小脳変性症が 5 例であった。遺伝性疾患は遺伝性 SCD が 15 例、小脳失調型 GSS が 13 例、遺伝性痙攣性失調症が 3 例、家族性 MSA が 1 例であった。炎症性・自己免疫性疾患は橋本脳症が 11 例と最多で、そ

の他、抗 GAD 抗体関連小脳失調症や神経ベーチェット病、神経サルコイドーシス、傍腫瘍性小脳失調症、急性ヘルペス性小脳炎など多様な原因が見られた。代謝・中毒性疾患では、ビタミン E 欠乏性小脳失調症やアルコール性小脳失調症、脳表へモジデリン沈着症、薬物中毒などであった。またミトコンドリア異常症は MELAS、Leber 病、その他のミトコンドリア病であった。

治療に関しては、変性疾患と遺伝性疾患を除いた 46 例に着目すると 30 例が治療により症状の改善もしくは自然軽快を認めた(全体の 24%)。特に、橋本脳症を含む免疫性小脳失調症では 22 例中 18 例でステロイドや免疫抑制剤、血液浄化療法などの免疫療法が有効であった。また、代謝・中毒性疾患ではビタミン剤補充や食事指導などの治療により改善がみられ、ミトコンドリア異常症では 5 例中 2 例がアルギニン製剤投与により改善が見られた。

D. 結論

小脳失調症の原因が多岐にわたることを自験例にて示した。根治的な治療のない変性疾患と遺伝性疾患を除いた症例の頻度は 30%と比較的多いことが分かった。また治療可能な小脳失調症

(treatable ataxia) の頻度は全体の 24%であり、4 人に 1 人はそれぞれの原因・病態にあわせた適切な治療により改善していたことが分かった。特に、橋本脳症などの免疫性小脳失調症では進行性の小脳失調を主徴とする病型も存在し、一見 SCD と思われる症例においても、治療可能である疾患を見逃さないことが大切である。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Mitsui J, Matsukawa T, Ishiura H, Fukuda Y, Ichikawa Y, Date H, Ahsan B, Nakahara Y, Momose Y, Takahashi Y, Iwata A, Goto J, Yamamoto Y, Komata M, Shirahige K, Hara K, Kakita A, Yamada M, Takahashi H, Onodera O, Nishizawa M, Takashima H, Kuwano R, Watanabe H, Ito M, Sobue G, Soma H, Yabe I, Sasaki H, Aoki M, Ishikawa K, Mizusawa H, Kanai K, Hattori T, Kuwabara S, Arai K, Koyano S, Kuroiwa Y, Hasegawa K, Yuasa T, Yasui K, Nakashima K, Ito H, Izumi Y, Kaji R, Kato T, Kusunoki S, Osaki Y, Horiuchi M, Kondo T, Murayama S, Hattori N, Yamamoto M, Murata M, Satake W, Toda T, Dürr A, Brice A, Filla A, Klockgether T, Wüllner U, Nicholson G, Gilman S, Shults CW, Tanner CM, Kukull WA, Lee VM, Masliah E, Low PA, Sandroni P, Trojanowski JQ, Ozelius L, Foroud T, Tsuji S: Mutations in COQ2 in familial and sporadic multiple-system atrophy. *N Engl J Med* 2013;369(3):233-44
- 2) 平野 隆城, 樋口 雄二郎, 西郷 隆二 大窪 隆一, 高嶋 博: 南九州地域の遺伝性脊髄小脳変性症一疾患の特徴と遺伝子診断一. *神経内科* 2013 ; 78(3):257-264

2. 学会発表

- 1) Higuchi Y, Yuan J, Yoshimura A, Sakiyama Y, Saigo R, Hirano R, Hashiguchi A, Okamoto Y, Okubo R, Takashima H: Comprehensive genetic analysis of autosomal dominant spinocerebellar ataxia using a next generation sequencer. 第54回日本神経学会学術大会(2013), East Asian Neurology Forum
- 2) 樋口 雄二郎, 吉村 明子, 袁 軍輝, 崎山 佑介, 西郷 隆二, 平野 隆城, 岡本 裕嗣, 大窪 隆一, 高嶋 博: 脊髄小脳変性症の次世代シーケンス法による網羅的遺伝子解析. 第54回日本神経学会学術大会(2013)
- 3) 大窪 隆一, 平野 隆城, 崎山 佑介, 西郷 隆二, 井上 輝彦, 三山 吉夫, 高嶋 博: 宮崎県南西部に集積するSCA36 (Asidan) の臨床病理学的検討. 第54回日本神経学会学術大会(2013)
- 4) Higuchi Y, Hirano R, Yoshimura A, Yuan J, Sakiyama Y, Saigo R, Hashiguchi A, Okamoto Y, Okubo R, Takashima H: Comprehensive genetic analysis of autosomal dominant spinocerebellar ataxia using the next generation sequencing system. American Society of Human Genetics, 63rd Annual Meeting (Boston, 2013)

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

特になし

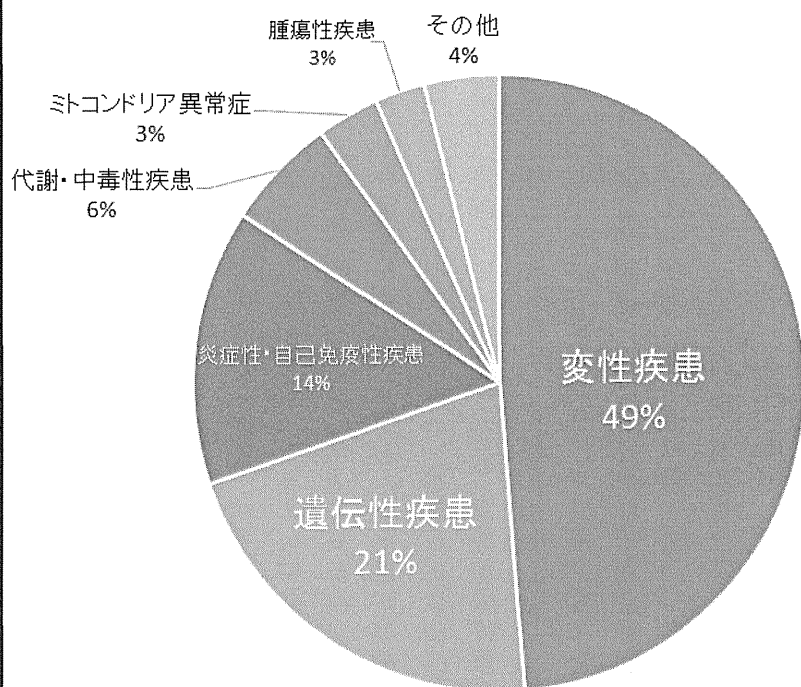
南九州地域における小脳失調症の多様な原因とその治療

班員 高嶋 博 鹿児島大学 神経内科、老年病学

【目的】南九州地域における小脳失調を呈した症例について臨床的解析を行い、多様な原因とその治療およびその有効性を明らかにする。

【結果】鹿児島大学病院に入院した小脳失調を呈する症例152例について原因別頻度および治療有効例の頻度を明らかにした。

小脳失調症152例の原因別頻度



治療有効例の頻度

原因	症例数	治療反応例数	頻度
変性・遺伝性疾患	106	-	-/106
橋本脳症	11	10	
自己免疫脳症	5	3	
抗GAD抗体関連小脳失調症	1	1	
炎症性・自己免疫性疾患	1	1	18/22 (82%)
急性ヘルペス性小脳炎	1	1	
神経ベーチェット	1	1	
神経サルコイドーシス	1	1	
多発性硬化症	1	1	
傍腫瘍性小脳失調症	1	0	
代謝・中毒性疾患	2	2	
ビタミンE欠乏性小脳失調症	2	2	
アルコール性小脳失調	2	2	8/9 (89%)
脳表ヘモジデリン沈着症	2	1	
薬物中毒	2	2	
代謝性脳症	1	1	
ミトコンドリア異常症	2	1	
MELAS	2	1	
その他のミトコンドリア病	2	1	2/5 (40%)
Leber病	1	0	
腫瘍性疾患	1	0	
小脳腫瘍	1	0	
悪性リンパ腫 疑い	1	0	2/4 (50%)
Erdheim-Chester病	1	1	
血管内リンパ腫 (IVL)	1	1	
その他	6	0	0/6 (0%)
合計	152	30	30/152 (24%)

脊髄小脳失調症 36 型 (Asidan) の神経病理学的検討

研究協力者 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）
共同研究者 菱川 望、劉 文涛、山下 徹、出口健太郎
（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（群馬大学大学院 脳神経内科学）

研究要旨

小脳失調症と運動ニューロン疾患の特徴を併せ持つ遺伝性神経変性疾患 Asidan (SCA36) の剖検例が得られたため、その神経病理学的特徴を検討した。肉眼的には前頭葉主体の大脳萎縮、小脳および脳幹の全体的な萎縮、脊髄前根の萎縮を認めた。組織学的には主に小脳皮質主体の変性、脳幹および脊髄の運動神経核の神経細胞が脱落しており、下オリーブ核には神経細胞質内に ubiquitin および p-62 陽性の封入体が見られた。また細胞核内には GGCCUG リピート転写産物の凝集体である RNA-foci が下オリーブ核、プルキンエ細胞を主体として中枢神経系に広範に出現していた。本疾患は脊髄小脳変性症と運動ニューロン病および前頭葉型認知症の臨床的特徴を併せ持つが、病理学的にはそれらの単なる合併ではなく、固有の神経病理学的特徴をもつことを明らかにした。

A. 研究目的

脊髄小脳失調症 36 型 (Asidan) は、50 歳以降に小脳失調で発症し、経過とともに舌や四肢の筋萎縮や脱力、線維束性収縮などの運動ニューロン障害を呈する常染色体優性遺伝性疾患である。その疾患の家系の集積地（岡山県と広島県の県境にある芦田川流域）から我々は本遺伝性疾患を“Asidan”と命名し、その遺伝子解析により nucleolar protein 56 (NOP56) 遺伝子のイントロン 1 に存在する GGCCTG の 6 塩基繰り返し配列の異常延長が原因であることを報告した。このたび Asidan の一剖検例が得られたので、臨床および神経病理学的所見を報告する。

B. 症例報告

症例は死亡時 86 歳男性。家族歴は母、兄、妹、娘に類症あり。既往歴は特記事項なし。現病歴は、57 歳より体幹失調で発症。74 歳時に、体幹機能障害のため易転倒性が悪化し施設入所した。74 歳から 86 歳までの期間の詳細不明であるが、86 歳時には四肢・体幹の筋萎縮、線維束性収縮、舌萎縮を認め、また頭部 CT では小脳・脳幹および両側前頭葉の萎縮、脳血流 SPECT での同部位での血流低下をみとめた。86 歳（死亡 4 か月前）に経管栄養導入となったが、肺炎を繰り返し死亡。全経過 29 年であった。

(倫理面への配慮)

本研究はヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針を遵守し、適切な説明と同意を得て行われている。

C. 神経病理学的所見

脳重は 990 g。肉眼的には前頭葉主体とする大脳と小脳の高度の萎縮、および脊髄前根の萎縮を認めた。剖面では大脳には運動野を含め皮質の菲薄化や白質の軟化巣はなかったが、小脳の皮質の菲薄化と全体的な萎縮、脳幹も全体的に萎縮していた。組織学的には、小脳では著明なプルキンエ細胞の脱落、分子層、顆粒層の萎縮、小脳歯状核のグルモース変性、著明な神経細胞脱落が認められた。小脳白質には多数のアミラセアがみられた。脳幹では下オリーブ核の神経細胞脱落はみられたが、橋核は保たれていた。脳幹運動核では舌下神経核の神経細胞脱落を認めたが、三叉神経核、顔面神経核には明らかな神経細胞脱落はみられなかった。脊髄では前角細胞の著明な神経細胞脱落を認め、骨格筋の神経原性筋萎縮も認められた。しかし、筋萎縮性側索硬化症でみられるような錘体路を含む脊髄前・側索の変性や、家族性筋萎縮性側索硬化症でみられるような脊髄後索の変性はみられず、また残存した運動神経細胞内には Bunina 小体や Lewy body-like hyaline inclusion などの封入体は認めなかった。免疫組織学的には NOP56 は種々の神経細胞の核における局在が認められたが、正常コントロールと変わらず、また残存神経細胞でも NOP56, TDP-43, ataxin-2 陽性の核内ないし細胞質内封入体は認めな

かった。また ALS で知られる TDP-43 の核外移動はみられなかった。しかし、変性した下オリーブ核の神経細胞内には不規則な形をしたエオジン好性、ubiquitin 陽性、p-62 陽性の封入体を認めた。これらは TDP-43、ataxin-2、リン酸化 tau、 α -synuclein のいずれにも陰性であった。また RNA-FISH 解析では、神経細胞核内に GGCCUG リピート転写産物の凝集体である RNA-foci が大脳から脊髄の神経細胞核内、および筋細胞の核内まで広範に認められた。最も高頻度に出現していたのは小脳のプルキンエ細胞で、残存細胞の 33.3% にみられた。また RNA-foci は 3 つの出現タイプがあり、① $1\mu\text{m}$ の RNA-foci が核内に 1 個出現する “single small foci”、② $1\mu\text{m}$ の RNA-foci が核内に 3-7 個存在する “multiple small foci”、③ $3-10\mu\text{m}$ の RNA-foci が核内に 1 個存在する “giant foci” がある。特に giant foci は下オリーブ核の残存した神経細胞の 95% 以上に出現していた。これらの RNA-foci は何れのタイプも NOP56、TDP-43、ataxin-2、ubiquitin、p-62 による免疫染色では陰性であった。

さらに本症例では、脳幹の迷走神経背側核、青斑核の神経細胞は保たれていたが、Lewy 小体、 α -synuclein 陽性の封入体、および神経突起内構造物が認められた。それらの分布は脳幹に限局しており、大脳や小脳・脊髄にはみられなかった。また、前頭葉主体に大脳が萎縮していたが、老人斑や神経原線維変化、Pick 球などは検索する限りにおいては認められなかった。

D. 考察・結論

Asidan/SCA36 は臨床的には小脳失調症で発症し、経過とともに運動ニューロン障害や、前頭葉型の認知症を来たす臨床的特徴をもち、また病理学的には、小脳皮質、歯状核の変性、下オリーブ核の変性、および運動ニューロンの神経細胞脱落、前頭葉の萎縮をみとめ、臨床的にも病理学的にも脊髄小脳変性症と運動ニューロン病、前頭葉型認知症の合併のような所見を示すが、特徴的なのは下オリーブ核における ubiquitin/p-62 陽性、TDP-43 陰性の細胞質内封入体の出現、ブルキンエ細胞、下オリーブ核主体に中枢神経系に広範に出現した核内の RNA-foci の存在である。今後さらに Asidan/SCA36 の臨床病理学的特徴とその分子病態を明らかにしていくことは、小脳失調症と運動ニューロン疾患の両者の克服へ寄与するものと考えられる。さらに、本症例では脳幹に限局して LB がみられたが、C9orf72 のイントロンの GGGGCC リピートの異常な伸長をもつことが一部報告されている紀伊の ALS-PDC と共通した機序で α -synuclein が蓄積しているか、あるいは incidental に蓄積したかということについては、今後の検討課題の一つである。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Miyazaki K, Yamashita T, Morimoto N, Sato K, Mimoto T, Kurata T, Ikeda Y, Abe K: Early and selective reduction

of NOP56 (Asidan) and RNA processing proteins in the motor neuron of ALS model mice. *Neurol Res* 2013; 37: 744-754

2. 学会発表

- 1) 阿部 康二ら：新しい ALS/SCA crossroad mutation Asidan の認知機能障害. 第 37 回日本神経心理学会総会, 2013 年 9 月, 札幌

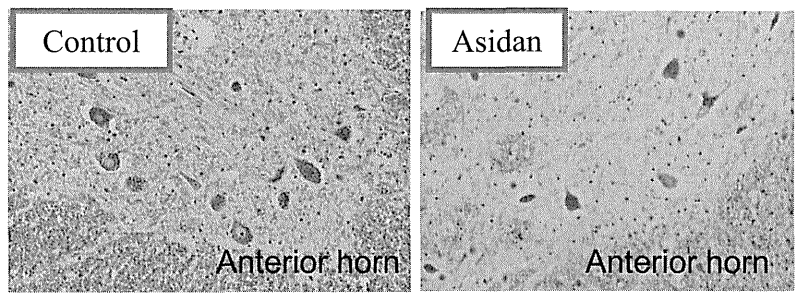
H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：なし

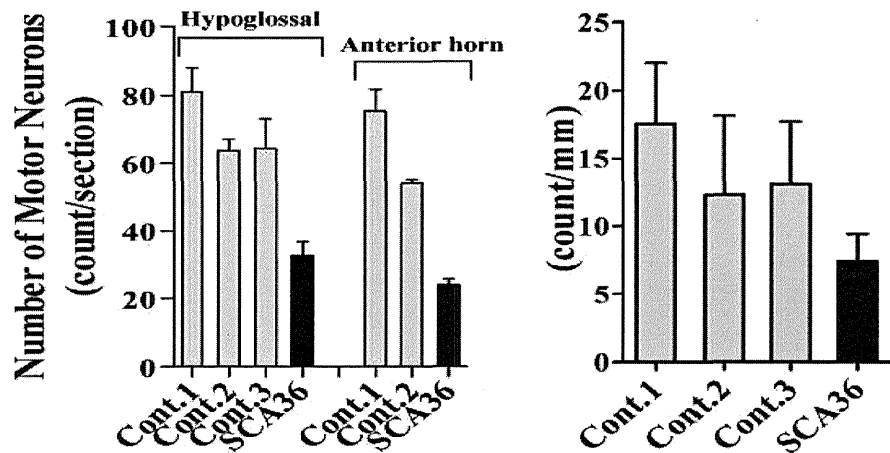
新しいSCA/ALS crossroad mutation Asidan (SCA36)の脳病理

難治性疾患克服研究事業 運動失調症の病態解明と治療法開発に関する研究班
 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

【組織学的所見】



小脳皮質、
 歯状核、下
 オリーブ核、
 舌下神経核、
 脊髄前核の
 神経細胞脱
 落を認めた。



Machado-Joseph 病、脊髄小脳失調症 6 型の自然史に関する多施設共同研究
(2013 年度報告)

研究分担者 中島 健二（鳥取大学脳神経内科）
共同研究者 安井 建一（鳥取大学脳神経内科）
矢部 一郎、佐々木 秀直（北海道大学神経内科）
新井 公人（千葉東病院神経内科）
澤井 撰、桑原 聡（千葉大学神経内科）
吉田 邦広（信州大学第三内科）
伊藤 瑞規、祖父江 元（名古屋大学神経内科）
小野寺 理（新潟大学脳研生命科学リソースセンター）
西澤 正豊（新潟大学神経内科）

研究要旨

遺伝性脊髄小脳失調症の代表的疾患である Machado-Joseph 病、脊髄小脳失調症 6 型の自然史を把握することを目的に特定疾患調査個人票を有効利用し、多施設共同で自然史調査研究を行った。2007 年度特定疾患申請にあわせて開始し 5 年間の前向き調査を行った。合わせて 2003 年以降の個票を後ろ向き、前向きに集計した。5 年間の追跡結果をまとめた。SCA6 は SARA で 1.4 ポイント/年、MJD は ICARS で 3.8 ポイント/年変化した。5 年間の前向き調査では、MJD の ICARS は 3.5 ポイント/年、SCA6 の SARA は 1.15 ポイント/年変化することを明らかにした。個票内の IDR-ICARS, IDR-BI は前向き調査で用いたスケール（SARA、ICARS、BI）と良い相関を持っていた。

A. 研究目的

Machado-Joseph 病（MJD）、脊髄小脳失調症 6 型（SCA6）の小脳失調症状を前向き調査し、自然史を把握する。

B. 研究方法

共同研究施設に通院または入院中で本研究に同意が得られた MJD、SCA6 患者を対象とし、連結可能匿名化で臨床情報を年一回収集した。前向き研究では、難治性疾患克服研究事業（Intractable Diseases Research: IDR）の特定疾患調査個人票（個票）、運動失調スケール（SCA6 では SARA、MJD では ICARS を用いた）、

Barthel-index（BI）で評価した。IDR 個票からは部分的 ICARS（IDR-ICARS、0-26）、部分的 BI（IDR-BI、0-55）を抽出した。調査開始時に後ろ向き研究として、過去の個票（2003 年以降の現行の個票）を収集し、個票の有用性評価、前向き研究との比較を行った。

（倫理面への配慮）

調査は匿名符号化を用いて個人情報削除したデータを解析し、事務局である鳥取大学医学部の倫理委員会の承認を得たのち、各共同研究施設での倫理委員会承認を経て研究を実施した。

C. 研究結果

2007-2008年に症例登録し、2013年度で予定していた5年間の追跡を終了した。5年間の追跡率はMJD(42例)で36%、SCA6(49例)で80%であった。

前向き研究

[MJD]

追跡率は1年目90%、2年目88%、3年目62%、4年目45%、5年目36%で、3年目以降の追跡率が低下した。追跡中、2例が死亡、25例が追跡困難となった。1年以上追跡した38例の平均追跡期間は3.6年±5.4年であった。5年間の追跡で Δ ICARS/年は 3.5 ± 1.8 であった。 Δ BI/年は -5.33 ± 2.97 であり、歩行、車椅子移乗動作の点数低下が目立った。

[SCA6]

追跡率は1年目96%、2年目94%、3年目92%、4年目88%、5年目71%で、高い追跡率を維持することが出来た。追跡中、4例が死亡、6例が追跡困難となった。1年以上追跡した47例の平均追跡期間は4.6年±0.9年であった。5年間の追跡で Δ SARA/年は 1.15 ± 0.68 で、歩行、立位、指追跡運動で点数変化が目立った。 Δ BI/年は -2.06 ± 2.31 とMJDより低下は目立たなかった。歩行、車椅子移乗動作で点数低下が目立つ傾向は同様であった。

IDR 個票評価

前向き調査5年を終え、後ろ向きと合わせ、10年分のデータが蓄積された。

[MJD]

IDR-ICARS、IDR-BIは登録時それぞれ 15.2 ± 7.1 、 35.8 ± 16.6 であった。調査全期間(前向き後ろ向き全体)10年間はほぼ線形に推移していた。IDR-ICARSは全期間で0.93ポイント/年、前向き研究で0.99ポイント/年、後ろ向き研究で0.82ポイント/年の変化であった。

[SCA6]

IDR-ICARS、IDR-BIは登録時それぞれ14.8

±6.0、 37.3 ± 15.0 であった。調査全期間(前向き後ろ向き全体)10年間はほぼ線形に推移していた。IDR-ICARSは全期間で0.67ポイント/年、前向き研究で0.64ポイント/年、後ろ向き研究で0.68ポイント/年の変化であった。

MJDのIDR-ICARSはSCA6のIDR-ICARSに比して有意に大きく変化した。

IDR-ICARS、IDR-BIはともにICARS(またはSARA)、BIと良好な相関関係にあった。

D. 考察

5年間の長期にわたる多施設共同自然史研究を行った。各疾患の進行度は海外で報告されているものと同程度であり、長期追跡である点からも有用なデータである。個票内のIDR-ICARS、IDR-BIは前向き調査で用いた国際的スケール(SARA、ICARS、BI)と良い相関を持っており、簡便な追跡スケールとしての意義を明らかにした。

E. 結論

自然史研究5年間の追跡調査を終えた。5年間の前向き調査では、MJDのICARSは3.5ポイント/年、SCA6のSARAは1.15ポイント/年変化することを明らかにした。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

2. 学会発表

- 1) 安井建一, 中島健二ほか: 小脳失調症のリズム解析評価の試み. 第54回日本神経学会, 2013年5/29-6/1, 東京
- 2) 野村哲志, 中島健二ほか: 多系統萎縮症のREM期睡眠行動異常症の経過. 7

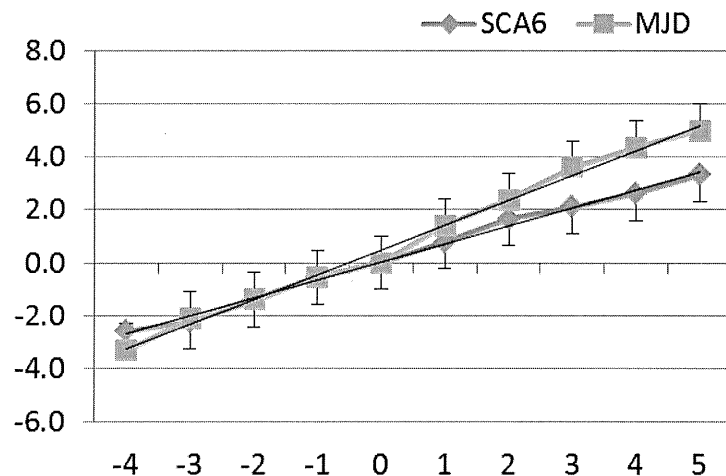
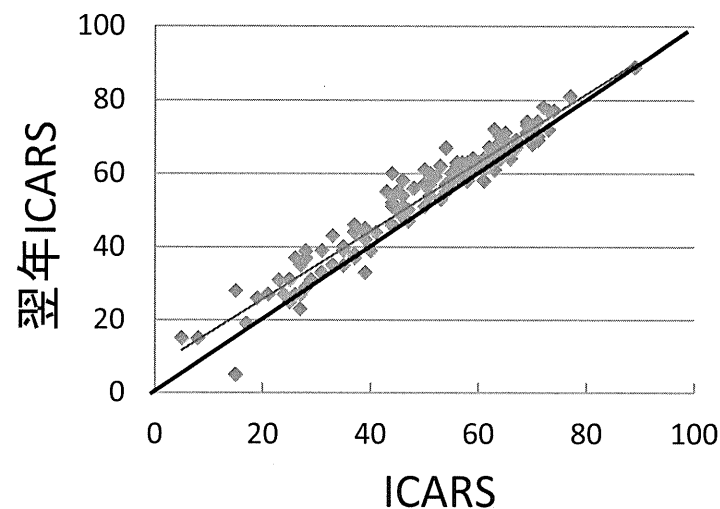
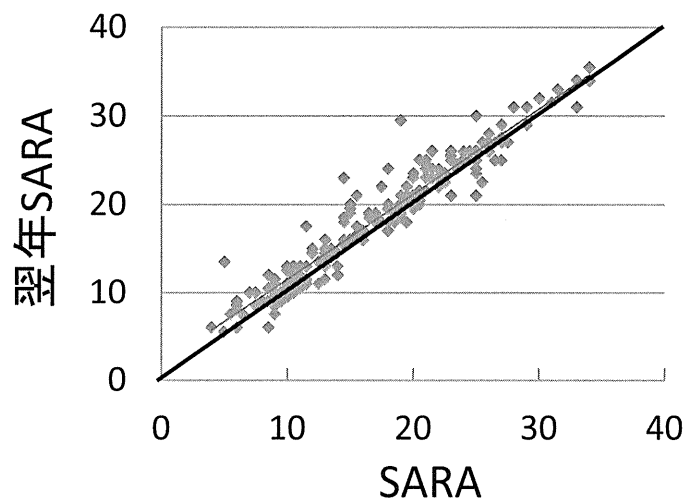
回 MDSJ, 2013 年 10/10-12, 東京

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

なし

【 MJD・SCA6の多施設共同自然史研究】

脊髄小脳変性症の縦断的自然史調査。
5年間の追跡調査を行いました。



個人調査票を活用した症状データを解析し、疾患の実態把握に有用なデータを収集しました。

脊髄小脳失調症 31 型の自然史 多施設共同前向き調査

研究分担者 吉田 邦広（信州大学医学部神経難病学講座）
共同研究者 中村 勝哉（信州大学遺伝子診療部）
宮崎 大吾、森田 洋、池田 修一
（信州大学脳神経内科、リウマチ・膠原病内科）
佐藤 充人（佐久総合病院神経内科）
兼子 一真（諏訪赤十字病院神経内科）
清水 雄策（伊那中央病院神経内科）
佐藤 俊一、矢彦沢裕之（長野赤十字病院神経内科）
大原 慎司（NHO まつもと医療センター中信松本病院神経内科）
矢沢 正信（富士見高原病院神経内科）
牛山 雅夫（健和会病院神経内科）
井上 敦（長野県立木曽病院神経内科）

研究要旨

SCA31 患者 44 名を対象に、登録時（2011 年）、1 年後（2012 年）、および 2 年後（2013 年）の Scale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA)、および Barthel Index (BI) を多施設共同によって前向きに調査した。SARA スコアは、登録時に 16.6 ± 6.9 p であり、1 年後には 17.8 ± 7.7 p、2 年後に 18.7 ± 7.4 p と平均値で 1.2 p/年増悪した。また、BI は登録時 82.5 ± 21.4 p であり、1 年後には 79.9 ± 22.8 p、2 年後には 78.6 ± 24.2 p と平均値で 2.1 p/年増悪した。SARA 下位項目の検討では、歩行、回内・回外運動の項目でより顕著な経時的変化がみられた。

A. 研究目的

脊髄小脳失調症 31 型 (SCA31) は、本邦に特異的な常染色体優性遺伝性の純粋小脳型を呈する脊髄小脳変性症 (SCD) の一病型である。長野県では優性遺伝性 SCD 199 家系中 83 家系 (42%) にみられる最多の病型である。本研究は、SCA31 患者の臨床像を前向きに調査し、その自然史を明らかにすることを目的に多施設共同の前

向き調査を行った。

B. 研究方法

遺伝学的検査にて診断が確定している SCA31 患者 44 名を対象に、登録時（2011 年）、1 年後（2012 年）および 2 年後（2013 年）に Scale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA)、および Barthel Index (BI) を多施設共同で調査した。調

査は毎年、特定疾患臨床調査個人票の更新時期（7-9月）に合わせて行った。

（倫理面への配慮）

本研究は信州大学医学部倫理委員会の承認を受け実施した。

C. 研究結果

44名の登録時年齢 73.6 ± 8.5 歳（mean \pm SD）、発症年齢 58.5 ± 10.3 歳、罹病期間 15.1 ± 9.6 歳であった。登録時から現在までに2名が死亡（肺炎、窒息）、2名が転居のため脱落した。観察期間中に4名（のべ7回）に入院を要する併発症がみられた（虫垂炎、白内障、貧血、総胆管結石、鼻出血）。SARAスコアは、登録時に 16.6 ± 6.9 であり、1年後には 17.8 ± 7.7 、2年後に 18.7 ± 7.4 と平均値で 1.2 p/年増悪した。

SARAスコアの下位項目の2年間の変化は、1) 歩行 $4.50 \rightarrow 5.13$ p (0.31 p/年)、2) 立位 $2.80 \rightarrow 3.08$ p (0.14 p/年)、3) 座位 $0.50 \rightarrow 0.67$ p (0.09 p/年)、5) 指追試験 $0.90 \rightarrow 1.01$ p (0.06 p/年)、6) 指鼻試験 $1.21 \rightarrow 1.35$ p (0.07 p/年)、7) 回内・回外運動 $1.53 \rightarrow 2.14$ p (0.30 p/年)、8) 踵脛試験 $2.35 \rightarrow 2.57$ p (0.11 p/年) と増悪した。4) 言語障害はほぼ不変であった。BIは登録時 82.5 ± 21.4 p であり、1年後には 79.9 ± 22.8 p、2年後には 78.6 ± 24.2 と平均値で 2.1 p/年増悪した。

D. 考察

他のSCD病型の既報告¹⁾（SCA1、SCA2、SCA3/MJD、SCA6の4病型の平均登録時年齢 52.9 ± 13.4 歳、平均罹病期間 11.3

± 8.3 年、平均登録時 SARA 15.1 ± 8.2 ）と比較すると、SCA31では登録時年齢が高く、かつ罹病期間が長かった。SARAスコアは他病型とは大きな差異はないものの、下位項目で歩行、言語障害、踵脛試験でのスコアが高い傾向が見られた。SARAの年間増悪率は他病型と著変はなかった。罹病期間20年以上の長期経過例を除いた31名（罹病期間平均 10.1 年）のサブグループと他病型群を比較すると、歩行スコアは他病型と同等、あるいは低くなり、一方、言語障害、踵脛試験のスコアは依然として高い傾向にあった。長期経過例（罹病期間の長い高齢者）における歩行の悪化がSCA31群全体のSARA歩行スコアを押し上げており、SCA31群全体で見た場合、起立・歩行障害の悪化要因として、原疾患による体幹動揺に加えて加齢、あるいは廃用の影響が強く関与している可能性が考えられた。

SCA31は、患者が高齢であるために死亡などによる脱落リスクは高いが、一方で、定住率が高く、地域に密着した医療機関での同一医師による継続的な診療が可能である等、自然史調査に適した要件を備えている。初年度登録以降に9名を追加登録し、現在49名を継続調査中である。今後、各患者とも最低5年間を目安に経時的変化を調査していく予定である。

E. 結論

2年間の前向き研究により、SCA31患者ではSARAで平均 1.2 p/年、BIで平均 2.1 p/年増悪していた。SARA下位項目の検討では、歩行、回内・回外運動の項目でより顕著な経時的変化がみられた。罹病期

間やSARAスコアを他病型と同程度に揃えた SCA31 サブグループと他病型の既報告例を比較すると、SCA31 では言語障害、踵脛試験の拙劣さが目立つ傾向があった。

参考文献

1. Ashizawa T, Figueroa KP, Perlman SL, et al. Clinical characteristics of patients with spinocerebellar ataxias 1, 2, 3 and 6 in the US; a prospective observational study. Orphanet J Rare Dis 8:177, 2013.

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Tanaka K, Sekijima Y, Yoshida K, Tamai M, Kosho T, Sakurai A, Wakui K, Ikeda S, Fukushima Y: Follow-up nationwide survey on predictive genetic testing for late-onset hereditary neurological diseases in Japan. J Hum Genet 2013; 58: 560-563
- 2) Yoshida K, Asakawa M, Suzuki-Kouyama E, Tabata K, Shintaku M, Ikeda S, Oyanagi K: Distinctive features of degenerating Purkinje cells in spinocerebellar ataxia type 31. Neuropathology (in press)
- 3) 田中敬子, 関島良樹, 吉田邦広, 水内麻子, 山下浩美, 玉井真理子, 池田修一, 福嶋義光: 信州大学医学部附属病院遺伝子診療部における遺伝性神経筋疾患の発症前診断の現状. 臨

床神経 2013;53:193-204

- 4) 吉田邦広, 大畑尚子, 武藤香織, 土屋 敦, 澤田甚一, 狭間敬憲, 池田修一, 戸田達史: 経内科専門医の遺伝子診断に対する意識調査. 臨床神経 2013;53:337-344

2. 学会発表

- 1) 中村勝哉, 吉田邦広, 宮崎大吾, ら: 脊髄小脳失調症 31 型の自然史. 第 54 回日本神経学会学術大会, 2013. 5. 29, 東京
- 2) 吉田邦広, 浅川美果, 鈴木絵美ら: 脊髄小脳失調症 31 型小脳病変の神経病理学的再検討. 第 54 回日本神経学会学術大会, 2013. 5. 29, 東京

H. 知的財産権の出願・登録状況 (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

なし

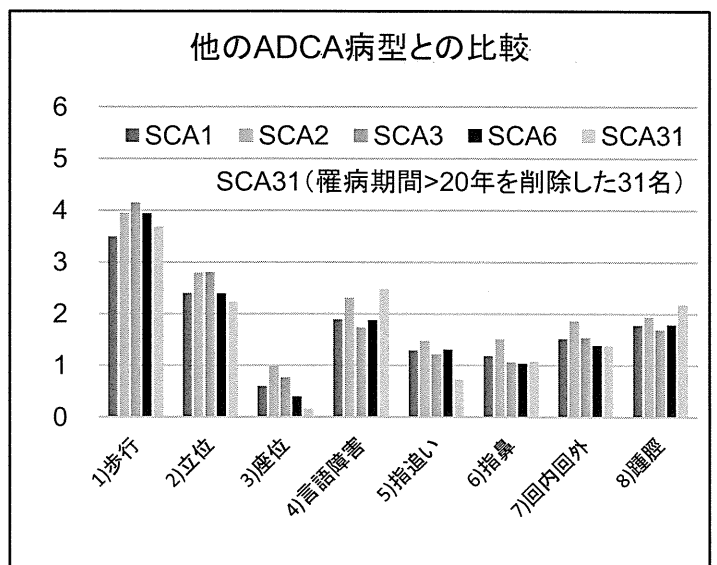
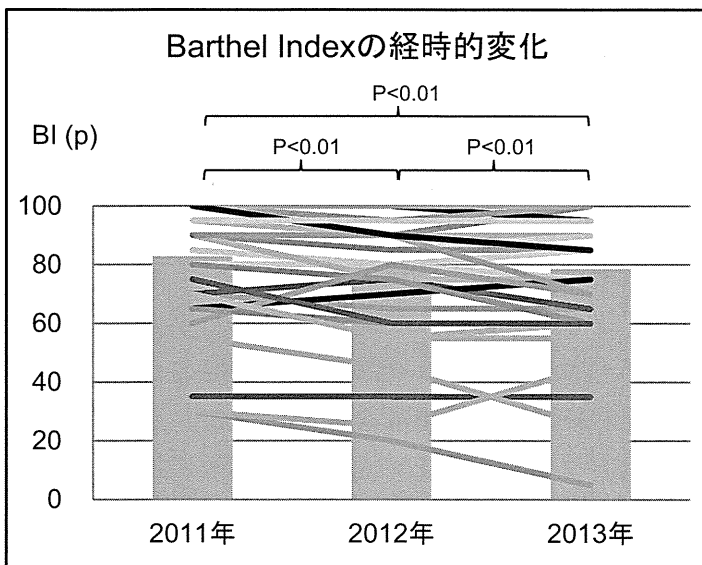
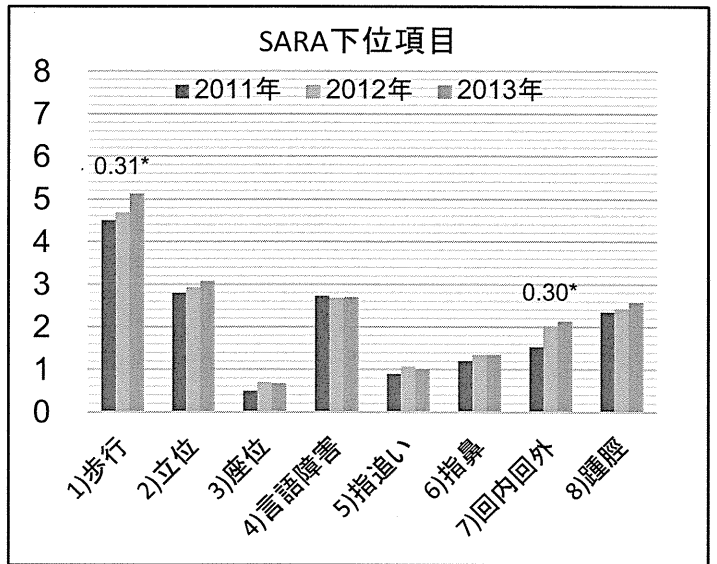
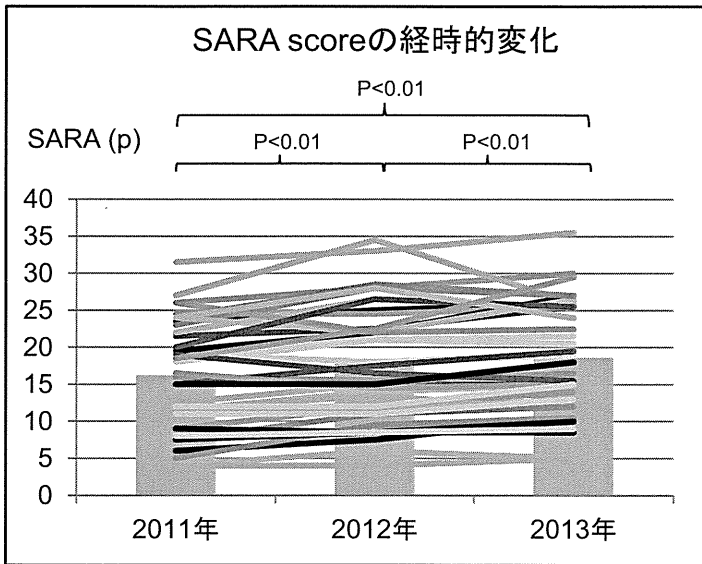
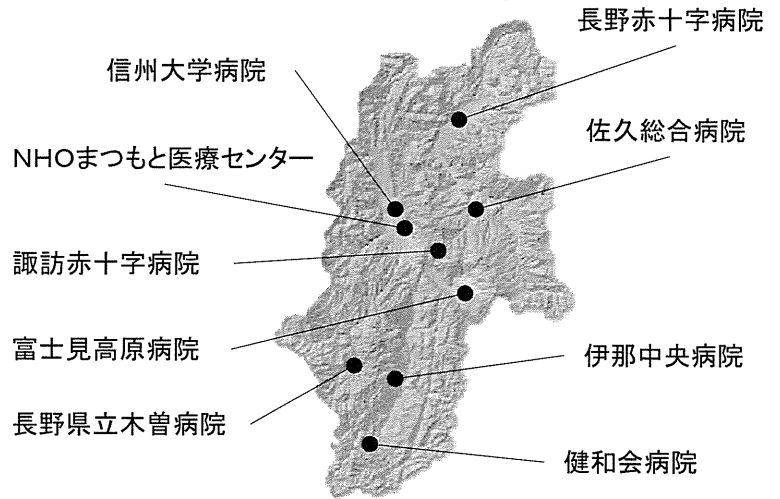
脊髄小脳失調症31型の自然史

～多施設共同前向き調査(第一報)～

対象

	mean ± SD
年齢(発症時)	58.5 ± 10.3
年齢(登録時)	73.6 ± 8.5
罹病期間	15.1 ± 9.6
SARA(合計)	16.7 ± 6.8
Barthel Index	82.5 ± 21.4

研究参加医療機関



2年間の前向き調査では、SARA scoreは1.2p/年、BIは2.1p/年増悪した。SARA下位項目の検討では、歩行(0.31p/年)、回内・回外(0.30p/年)の項目でより顕著な経時的変化が見られた。他のADCA病型との比較では、言語障害・踵脛試験のスコアが高い傾向が見られた。