

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業（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 分担研究報告

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 陽性の封入体がみられた。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、ブ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 GGCCUG 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 の一部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。断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見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見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、 $1\mu\text{m}$ の RNA-foci が核内に 1 個出現する “single small foci”、 $1\mu\text{m}$ の RNA-foci が核内に 3-7 個存在する “multiple small foci”、 $3-10\mu\text{m}$ 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局限しており、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、老人班や神経原線維変化、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

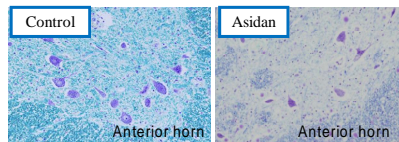
H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

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ISCA/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。

