

第14回 信州 NeuroCPC

平成26 (2014) 年10月28日

信州大学医学部附属病院 東病棟 9 階会議室

主催：信州大学医学部神経難病学講座・脳神経内科，リウマチ・膠原病内科

症例 1 臨床診断：脊髄小脳変性症 (SCA6)，口唇ジスキネジア，卵巣痛

- ・臨 床：吉田邦広 (信大・神経難病学)
北沢邦彦 (長野松代総合病院附属若穂病院・内科)
- ・一 般 病 理：岩谷 舞, 佐野健司 (信大・臨床検査部)
- ・神 経 病 理：小柳清光 (信大・神経難病学)
木下朋実 (信大・脳神経内科, リウマチ・膠原病内科)
- ・司 会：中村勝哉 (信大・遺伝子診療部)
- ・質問/コメント：関島良樹 (信大・脳神経内科, リウマチ・膠原病内科)
清水雄策 (伊那中央病院・神経内科)
高 昌星 (信大・生体情報検査学)
水澤英洋 (国立精神・神経医療研究センター病院)

臨床所見

【症例】死亡時70歳，女性。

【主訴】(A病院初回入院時) 言葉がしゃべりにくい，めまい感，物がぶれて見える，歩行時に足がもつれる。

【既往歴】特記事項なし。

【家族歴】父親，兄，父方叔父に類似疾患あり。

【現病歴】201X-25年 (46歳) 頃～言葉がしゃべりにくい (特にラ行，ナ行)，頭の位置を変えた時などにめまい感がする，物がぶれて見え，凝視していると普通に見える，などの症状を自覚した。201X-23年 (48歳) 頃～歩行時に足がもつれて直線の上を歩きにくいことに気づいた。201X-21年 4月17日初診。201X-21年 9月17日～同年10月4日入院 (第1回) となった。

【入院時現症】(49歳時) 身長 157 cm，体重 54.5 Kg，一般身体所見では，特記事項なし。

<神経学的所見> 左右注視方向性眼振，構音障害 (特にナ行)，四肢の失調を認め，歩行は広基性，失調性であり，継ぎ足歩行は不可であった。聴力は正常，深部腱反射は上肢では正常，下肢では消失，病的反射は陰性。筋トーンスは正常，明らかな感覚障害，直腸・膀胱障害は見られなかった。この時点で脊髄小脳変性症 (Holmes 型) と診断された。

第14回 信州NeuroCPC
日本医師会生涯教育講座

症例 1 臨床診断：脊髄小脳変性症 (SCA6)、口唇ジスキネジア、卵巣痛
(症例：70歳、女性)

臨 床：吉田 邦広 (信大・神経難病学)
北沢 邦彦 (長野松代総合病院附属若穂病院・内科)

一般病理：岩谷 舞、佐野 健司 (信大・臨床検査部)

神経病理：小柳 清光 (信大・神経難病学)

木下 朋実 (信大・脳神経内科、リウマチ・膠原病内科)

司 会：中村 勝哉 (信大・遺伝子診療部)

症例 2 臨床診断：脊髄小脳失調症 31 型 (SCA31)
(症例：81歳、男性)

臨 床：吉田 邦広 (信大・神経難病学)
酒井 寿明 (佐久総合病院・神経内科、現：長野松代総合病院)

一般病理：小見山祐一 (信大・第一病理、現：小見山医院) (紙上報告)

神経病理：小柳 清光 (信大・神経難病学)

司 会：清水 雄策 (伊那中央病院・神経内科)

特別講演：脊髄小脳変性症の克服に向けて

演 者：水澤 英洋 (国立精神・神経医療研究センター病院)

司 会：池田 修一 (信大・脳神経内科、リウマチ・膠原病内科)

日時：2014年10月28日 (火) 午後5時30分から

場所：信州大学医学部附属病院東病棟 9 階会議室
医師、学生のどなたでも参加できます。症例の光顕標本を展示しております。
観覧ご希望の方は下記まで予めお問い合わせ下さい。

問い合わせ：信州大学医学部 神経難病学講座 小柳 (small) 清光
電話：0263-37-3185 (内線 5731)
電子メール：k123yam@shinshu-u.ac.jp

日本医師会生涯教育講座 (2単位) カリキュラムコード：31、34、62

主催：信州大学医学部 神経難病学講座・脳神経内科、リウマチ・膠原病内科

図1 第14回信州 NeuroCPC ポスター

【第1回A病院退院後の経過】退院後、小脳失調症状は徐々に悪化。嚥下障害も出現した。1992年頃～抑うつ、不安が出現、抗うつ剤の服用開始。1997年頃～言葉が出にくい（失声症）、口舌ジスキネジアが出現。201X13年頃～摂食不良、体重減少あり。201X-13年12月12日～201X-12年2月9日第2回目の入院。この際、遺伝子検査でSCA6（CACNA1A CAG リピート数は13/24）と判明した。

【入院時現症】（58歳時）一般内科的に特記事項なし。神経学的には小脳失調症状以外には、1) 抑うつ状態（希死念慮あり）、2) 発語障害（声がかうまく出せない）・嚥下障害、3) 口舌ジスキネジア、4) 頸部、上下肢に軽度の筋固縮が見られた。この時点では立位保持は何とか可能、介助歩行も数歩可能。口舌ジスキネジアは抗うつ剤による薬剤性と考えられた。

【第2回A病院退院後の経過】201X-7年にB病院にて卵巣癌の手術、化学療法を受けた。201X-3年2月、

腹痛、嘔吐発症、腸閉塞との診断で同年3月4日に開腹手術。同年3月7日、急性気道閉塞にて気管内挿管、人工呼吸器装着。同年3月18日、声帯麻痺のため気管切開術、その後、約1ヶ月程度で呼吸器から離脱した模様。この時の入院中に撮像された頭部MRIを図2に示す。呼吸状態が落ち着いたため同年5月18日に他院に転院。さらに同年9月14日、リハビリテーション目的にC病院入院。この時点では補助具を用いても自力歩行は不可、車椅子移乗は介助要、端座位保持は困難、発語はかろうじて理解可能という状態であった。

201X年4月8日昼食後に介助にて病棟内の多目的トイレに誘導された。13時過ぎにはまだ排便がつかない状態でトイレ内にいることを確認された。その後、同日17時40分トイレ内で心肺停止の状態で見送された（13時過ぎから心肺停止で見送されるまでの詳細は不明）。同日19時45分、死亡確認。死後に胸・腹部CT、頭部CTを撮像されたが、死因となるような異常は見

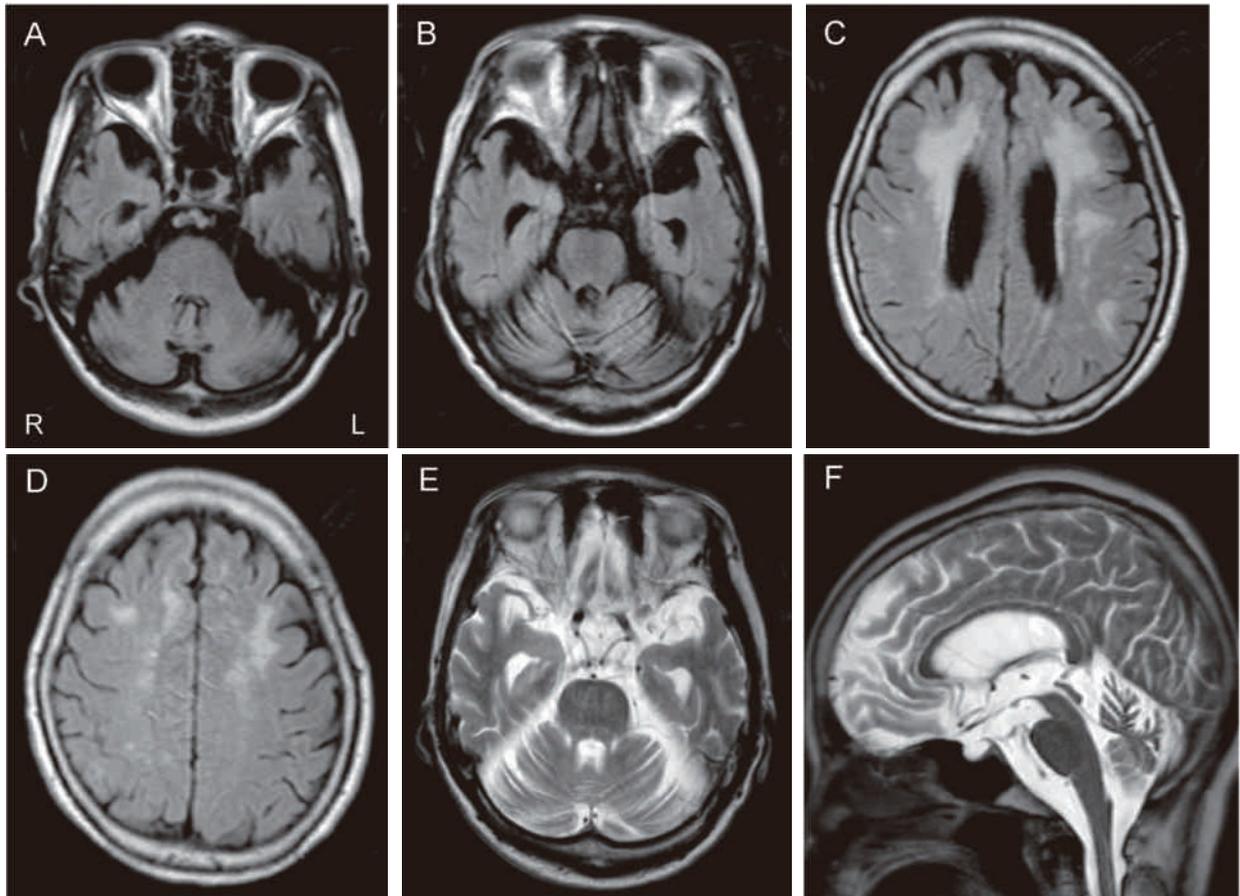


図2 頭部MRI（67歳時、発症から約21年経過）水平断（A-E）では小脳半球の萎縮を認めるが、脳幹、中小脳脚の萎縮は明らかではない。橋には hot cross bun sign も明らかではない。大脳では側頭葉前部～内側部にかけて萎縮が見られ、側脳室下角はやや開大している。前頭葉を中心に側脳室周囲の深部白質にFLAIR 高信号が見られる。矢状断（F）では小脳虫部上部に萎縮を認める。A-D：FLAIR 像； E, F：T2強調像

出せなかった。脊髄小脳変性症の発症からの経過は24年以上と考えられた。

剖検・一般病理所見

主診断

1. 諸臓器萎縮：心 (225 g), 肝 (600 g)
2. 急性心不全：肺浮腫, 肺出血, 諸臓器うっ血
3. 卵巣癌術後治癒状態

1 について：諸臓器の萎縮が顕著であり、特に心臓 (平均312 g) 及び肝臓 (平均794 g) で目立つ。組織学的には心臓及び肝臓ともにフォンタナーマッソン染色で黒色顆粒として認識される消耗性色素 (リポフスチン顆粒) が細胞質に大量に沈着している。

2 について：両肺は右720 g：左640 gと重量を増し、浮腫と漏出性出血が認められ、肺胞壁の肥厚がみられないことから急性心不全を示唆している。心臓に冠状動脈の動脈硬化性変化が乏しく、心筋に明らかな虚血性変化がみられないことから#1の心萎縮が心不全に関係した可能性がある。

3 について：既往歴の卵巣癌は詳細が不明だが、転移や再発はなく、剖検時は治癒状態と判断される。

神経病理学的所見

脳、下部胸髄から上部腰髄までの脊髄、および大脳を覆う硬膜の一部が信州大学医学部神経難病学講座に送付され、ブレインカッティングが行われた。固定後脳重は1,181 g。大脳の外表には左右差、脳回の走行異常、形成不全、平坦化は認めない。両側前頭葉、頭頂葉の脳溝は開大している。大脳円蓋部の脳表の静脈はうっ血し、クモ膜は軽度混濁している。右大脳半球には、頭蓋骨から取り出す際に付いたと思われる、横走る長さ14 cmの線状の割断を認める。鉤ヘルニア、扁桃ヘルニアを認めない。

大脳の連続冠状断で、両側の側頭葉の前極が萎縮し扁平化している。それは左で顕著で、左前頭葉と左側頭葉が全体として萎縮し左シルビウス溝が拡大している。海馬傍回が萎縮しているがアンモン角は保たれている。大脳皮質の厚さは3～4 mmである。半卵円中心の大きさが軽度減少し、脳梁の厚さは漏斗のレベルでは正中中部で3.5 mm、外側膝状体レベルでは正中中部で4.5 mmである。側脳室は前角では中等度、体部では軽度、ほぼ左右対称性に開大している。第三脳室も軽度拡大し、視床と尾状核が軽度萎縮している。被殻、淡蒼球、扁桃核は左右対称性で大きさや色調は保たれている。後頭葉の脳溝の開大は見られない (図3A)。

右内頸動脈にアテロームを認める。その他の脳底部の動脈には硬化性の変化は見られない。後交通動脈の外径は右が3 mm、左が2 mmとよく発達している。脳神経では、滑車神経は左右ともやや細く、動眼神経は右が左より細く、舌下神経は両側性に細く見える。

固定後小脳と脳幹の重量は116 g。小脳は大脳に比して小さい。小脳虫部が高度に萎縮し、半球とくに上部の小脳溝は中等度開大している。左右差は見られない。小脳脳表の静脈はやや充血性である。脳幹の大きさは保たれている。中脳の横断面では萎縮はなく、黒質の色調は保たれており、網状層の厚さは4 mmで萎縮はない。中脳水道、第四脳室の拡大はない。橋は被蓋部、底部ともに萎縮はなく、青斑核の色調は保たれている。延髄の大きさはほぼ正常で錐体路、オリブ核ともに萎縮は認めない。

小脳虫部と左小脳に矢状断、右小脳に横断割をいれた。小脳半球は極めて萎縮し、小脳溝の開大と小脳の萎縮は上部で強い (図3B)。小脳白質が萎縮し、歯状核の色調は減じてリボンの厚さが薄く見える。

腰膨大部の膨らみは認められる。第二腰髄レベルでは前根はやや細く、後根の太さはほぼ正常である。

小脳プルキンエ細胞は虫部および半球の上部で著明に脱落し、残存プルキンエ細胞の樹状突起には不規則な屈曲が見られる。数は少ないが分子層に位置するプルキンエ細胞も認められ、ベルグマングリオーシスが著明である。SCA31で報告された halo-like 構造は認められない。これらの部位では顆粒細胞が中等度脱落し、少数のトルベードが見られる。他方、分子層の籠細胞と思われる細胞の数は保たれて見え、分子層の粗鬆化は軽度である (図3C)。

小脳白質ではカルビンジン陽性のプルキンエ細胞の軸索が著明に減少し、歯状核には軽度のグリオーシスが認められる。神経細胞脱落、グルモース変性は見られない。上小脳脚は軽度萎縮して見える。橋核神経細胞に脱落は見られないが萎縮している。下オリブ核、舌下神経核、薄束核に神経細胞脱落は認められない。青斑核、黒質に神経細胞脱落はみられず、レビー小体は認められない。赤核、動眼神経核に神経細胞脱落は見られない。

大脳では視床と淡蒼球が軽度萎縮している。視床下核は軽度海綿状であるが神経細胞脱落は無い。視索上核の神経細胞が著明に減少して見える。被殻と尾状核内の動脈には軽度の動脈硬化が見られ、血管周囲腔が軽度拡大している。淡蒼球の動脈壁には石灰沈着が見

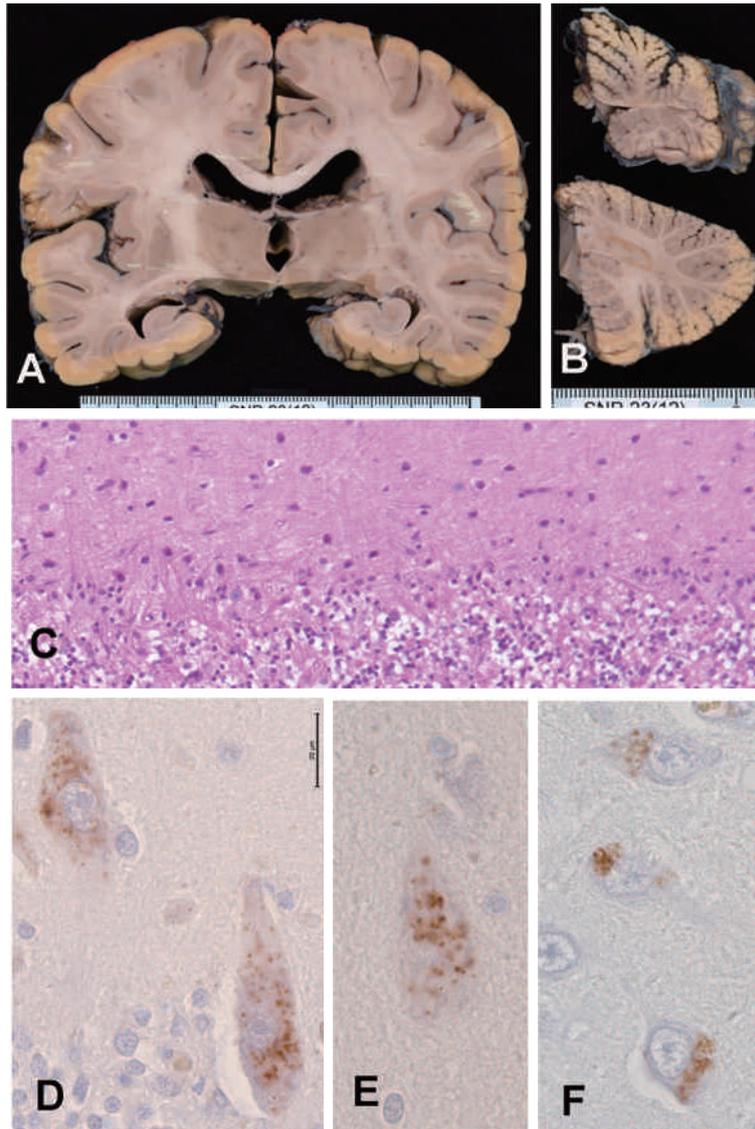


図3 症例1。A. 海馬レベルの前額断。側脳室と第三脳室の軽度の拡大。左海馬傍回の軽度の萎縮。B. 小脳虫部と半球上面の萎縮。C. プルキンエ細胞の脱落とベルグマングリオシス。プルキンエ細胞 (D), 運動野神経細胞 (E), 視床前核神経細胞 (F) のポリグルタミン沈着。C : HE 染色, D-F : 1C2免疫染色。

られる。側頭葉先端部では皮質表層に軽度の海綿状変化が見られる。歯状回錐体細胞層が軽度海綿状で、グリオシスが見られる。運動野ベッツ細胞は萎縮している。視索上核が強い神経細胞脱落を示し、残存神経細胞は萎縮している。

1C2免疫染色陽性のポリグルタミンの顆粒状沈着が、プルキンエ細胞 (図3D) および歯状核、中脳被蓋、内側膝状体、オリブ核、側頭葉皮質、運動野 (図3E)、視床 (図3F)、淡蒼球などの神経細胞でも認められる。核内封入体は認められない。

大脳白質では、径数十ミクロンから数百ミクロンの動脈で中膜の変性が見られ、血管周囲腔が拡大して白質にはび慢性的の染色性低下が見られる。中等度の動脈

硬化が右内頸動脈、左前大脳動脈に見られ、軽度の動脈硬化が左内頸動脈、左前大脳動脈、脳底動脈、左椎骨動脈に認められる。

脊髄に索変性は見られず、クラーク柱、前角神経細胞に異常は見られない。腰髄にスフェロイドが認められるが、プニナ小体は認められない。

AT-8陽性の神経原線維変化、プレタングル、スレッドが、海馬 CA1、支脚、海馬傍回、紡錘状回に認められる。少数の老人斑が紡錘状回、後頭葉皮質に認められる。クモ膜下腔の動脈には軽度しかし数的には多いアミロイド血管が認められる。

動眼神経、滑車神経、外転神経、顔面神経、舌下神経のエポン包埋トルイジンブルー染色標本で異常は見

られない。迷走神経では大径線維が中等度脱落している。上部腰髄の前根に著変無い。後根では大径線維が中等度脱落している。

神経病理学的所見のまとめ

1. 脊髄小脳失調症 (SCA6: プルキンエ細胞脱落 (小脳+脳幹: 161 g), 神経細胞胞体内ポリグルタミン沈着)
2. 前頭葉, 側頭葉萎縮 (軽度, 左で著明, 固定後脳重: 1,181 g)
3. アミロイド血管症 (軽度)
4. 動脈硬化 (中等度)
5. 加齢性変化 (神経原線維変化と老人斑: 軽度)

神経病理学的考察

小脳虫部および半球上面で強いプルキンエ細胞の脱落とプルキンエ細胞を含む神経細胞胞体内のポリグルタミンの顆粒状沈着がみられ, 他方核内封入体が無いなど, SCA6の神経病理学的所見として矛盾ない¹⁾。

しかし本症例のポリグルタミン沈着は多くの教科書や総説, 原著報告とは異なり, プルキンエ細胞に止まらず, 歯状核, 中脳被蓋, 内側膝状体, オリーブ核, 視床, 淡蒼球, 側頭葉皮質, 運動野などの神経細胞でも認められた。このように広範な神経細胞胞体内ポリグルタミン沈着を示した症例の報告は, 新宅ら「脊髄小脳失調症 type 6 (SCA6) の1剖検例: 1C2陽性封入体と神経原線維変化の同一細胞内共存」(第54回日本神経病理学会, Neuropathol 33 Suppl. 2013) が見られるのみであり, 本症例は特異なSCA6であると考えられる。

本症の発症と関連する電位依存性Caチャンネルのアルファ1Aサブユニットは小脳に多く発現するが他の部位にも存在することが報告されている。従って免疫染色上の種々の条件(固定状況, 症例のCAGリピート数, 等)次第では, SCA6のポリグルタミン沈着は脳に広範に証明される可能性もあるのかもしれない。

文 献

1. Rüb U, Schöls L, Paulson H, Auburger G, Kermer P, Jen JC, Seidel K, Korf H-W, Deller T: Clinical features, neurogenetics and neuropathology of the polyglutamine spinocerebellar ataxias type 1, 2, 3, 6 and 7. Prog Neurobiol 104: 38-66, 2013

討 論

臨床所見について

関島: 白質病変が目立ちますが, 高血圧歴はありまし

たか。

吉田: 高血圧, 高脂血症, 糖尿病などの記載はカルテにありませんでしたので不明です。

関島: MRIで, 60歳代にしては海馬が萎縮している印象を受けました。いかがでしょうか。

吉田: それは私もそうだと思います。少し側脳室下角が開いていますし側頭葉前部が少し萎縮しています。清水: 嚥下障害の記載があったようですが, それはどのようなものかわかりますか。

吉田: 申し訳ありませんが, 直接患者さんを診ていないものですから, カルテの記載だけでは具体的にどのような嚥下障害かはわかりません。おそらく, ジスキネジアや舌のジストニアなどの不随意運動が嚥下障害に関与した可能性があると思います。

高: 当初はSCD(脊髄小脳変性症)のHolmes型ということで小脳症状が主体であったと思うのですが, その後筋固縮が見られたということでした。このような臨床症状はSCA6で出現するものでしょうか。

吉田: 基本的にSCA6は純粋小脳型ですので, 主症状は小脳失調症状です。中には錐体路症状やパーキンソン症状, 精神症状などを伴う症例があるという記載もありますが, 典型的ではありません。この方も随伴症状がありましたけれども, 小脳症状で発症し, それが一番目立つ症状であったと思います。

神経病理学的所見について

関島: MRIで白質のT2, FLAIR画像での高信号を見ると, 虚血性の白質病変と誤ってしまいがちなのですが, 病理学的には虚血性変化はなく, 萎縮であるということです。萎縮するだけでああいうMRIの変化が起きていると考えていいのか, それともシグナルの変化を起こすような虚血以外の要素があるのですか。

小柳: 白質の所見は萎縮で, それは恐らく軸索の脱落によると思います。しかし梗塞巣や腫大軸索などの特異的な所見は見られません。

水澤: 生前は, 軸索脱落による浮腫つまり細胞外液がMRIで高信号に見えたということはないでしょうか。関連して, MRI画像で神経内科医が脳溝は開大していると思っても, ホルマリン固定すると萎縮が目立たなくなり, 脳溝は狭まります。MRIで見られる小脳などの萎縮を切片から読み取るのは難しいことがあります。

吉田: 精神症状やパーキンソニズム, 声帯麻痺などの症状に対応する病理所見は何かありましたか。

小柳: 舌下神経核や黒質に神経細胞脱落は見られず,

小脳以外の陽性の神経病理所見として指摘出来るのは前頭葉と側頭葉の萎縮です。これらの病変で神経徴候を説明できるか、分かりません。

吉田：広範にみられる細胞質内の封入体に関係しているという可能性についてはいかがでしょうか。

小柳：ポリグルタミン陽性封入体が歯状核、中脳被蓋、内側膝状体、オリブ核、側頭葉皮質、運動野、視床、淡蒼球などの神経細胞で広範に見られますが、神経細胞脱落を示すのはプルキンエ細胞だけです。これらのポリグルタミン封入体の局在と神経徴候との関連を論ずるのは難しいと思います。

水澤：大脳の所見で、ベッツ細胞と視床の神経細胞の中の1C2で染まるポリグルタミンと思われる小さなツブツブした封入体を初めてみて感銘を受けました。ここには神経細胞死がないそうですが、 α カルシウムチャンネル蛋白を見てみたらどうかと思います。これらのポリグルタミン陽性の神経細胞では、もしかしたらチャンネルタンパクは少ないのではないかとも思いましたが。この症例では如何でしょうか。

小柳：チャンネルタンパクは検索しておりません。

水澤：是非やってみたらどうかと思います。世界で初めての所見だと思います。思い出したのが、ニューロパソロジーに昔投稿された、中国のSCA6家系で、大脳に広範に病変を認めた例です。症例としては、精神症状とか小脳症状以外の症状を示す例で、神経病理所見では大脳に強い病変があったと記載されていました。

佐野：このカルシウムチャンネル蛋白は脳以外の内臓器などにも発現していると言われているのですが、内臓器などのポリグルタミン沈着はみられましたか。

小柳：内臓器のポリグルタミンは検索しておりません。

水澤：わたしも経験はありませんが面白いと思います。

α カルシウムチャンネル蛋白はすべての神経細胞に発現していて、一番多いのがプルキンエ細胞です。量で説明ができると思っているのですが、障害が強くなれば他の神経細胞の症状も出てきてもよいと思います。

もう一つは神経筋接合部のシナプス前終末です。

LEMS (Lambert-Eaton 症候群) で障害されるチャンネルです。

症例2 臨床診断：脊髄小脳変性症 (SCA31)

- ・臨 床：吉田邦広 (信大・神経難病学)
酒井寿明 (佐久総合病院・神経内科, 現：長野松代病院)
- ・剖検・一般病理：小見山祐一 (信大・第一病理, 現：小見山医院) (紙上報告)
- ・神 経 病 理：小柳清光 (信大・神経難病学)
- ・司 会：清水雄策 (伊那中央病院・神経内科)
- ・質問/コメント：水澤英洋 (国立精神・神経医療研究センター病院)
中村勝哉 (信大・遺伝子診療部)

臨床所見

【症例】死亡時81歳、男性。

(この症例は1994年に死亡されており、当時のカルテ、資料は廃棄されていた。唯一残っていたのが、剖検時に提出された臨床記録のみであった。以下はその記録をもとに記載した)。

【主訴】咳、痰、呼吸困難 (死亡の約1ヶ月前にA病院へ緊急搬送された時の主訴)

【既往歴】高血圧症 (1965年頃～)

【家族歴】不明。明らかな罹患者は確認されていない。

【現病歴】199X-16年 (65歳) 頃に脊髄小脳変性症と診断されたらしいが、発症時期は不明。その後の神経内科への通院記録はなく、経過に関する詳細は不明。農作業に従事しながら療養生活を送っていたようであ

った。その後、老健施設に入所したらしい (時期は不明)。199X年にはほぼ寝た切りの状態だった。同年7月19日頃～食欲不振が出現、会話が減り、元気がなかった。7月29日頃～咳、痰が出現。7月31日、排痰困難あり、A病院へ救急搬送され、入院となった。

【入院時現症】同年7月31日の来院時、 pO_2 38.7 mmHg, pCO_2 45.5 mmHg (室内気) と著しい低酸素血症あり。胸部X線で左肺野全体の透過性低下が見られ、肺炎として抗生剤 (ピペラシリンナトリウム 4 g/日) が開始された。同年8月1日に検査上、WBC 13,000/mm³, CRP 31.16 mg/dl とピーク値となった。8月2日、左胸水700 ml 排液 (やや血性、混濁あり)。胸水、喀痰培養は陰性、胸水細胞診も陰性であった。8月6日頃をピークに発熱は改善し、CRP

値も8月12日には6.7 mg/dl, 8月18日 2.7 mg/dl, 8月27日には1.2 mg/dlと改善した。8月末からは経管栄養を開始された。この時点では今回の入院の原因となった肺炎, 胸膜炎は一旦落ち着いたと判断された。

同年9月1日～微熱出現, 低酸素血症の増悪 (pO₂ 55.8 mmHg, pCO₂ 34.9 mmHg) あり。9月2日, 胸部X線にて右肺野全体に斑状～網状陰影出現, CRP 16.90 mg/dl へ再上昇。この時点でARDSが疑われたが, この頃には意識は傾眠状態となった。9月3日, 血液検査ではWBC 7600/mm³, RBC 241×10⁴/mm³, Hb 8.5 g/dl, Ht 26.1%, Plt 13.5×10⁴/mm³, CRP 20.52 mg/dl, TP 7.1 g/dl, Alb 1.8 g/dl, GOT 51 U/l, GPT 18 U/l, LDH 571 U/l, Al-P 160 U/l, T. Bil 0.4 mg/dl, BUN 12 mg/dl, Cre 0.7 mg/dl, UA 3.2 mg/dl, Na 132 mEq/l, K 4.6 mEq/l, Cl 107 mEq/l, CPK 27 IU/l であり, 血液ガスではpH 7.294, PO₂ 31.5 mmHg,

pCO₂ 43.5 mmHgであった (酸素投与量は不明)。同日からフルコナゾール 200 mg/日を併用開始されたが, 胸部X線上, 肺野の斑状～網状陰影は両側へ拡大した。酸素濃度を上げるも低酸素血症は改善しなかった。9月4日夕方から呼名に応じず, 9月5日9時27分, 永眠された。脊髄小脳変性症としての病歴は16年以上と考えられる。

剖検・一般病理

【外表所見及び一般内臓器所見】

身長 163 cm, 体重 52 kg, 下肢両側内反尖足

<主病変>

1. 脊髄小脳変性症
2. 成人呼吸窮迫症候群

<所見>

1. 脳 1,400 g, 小脳萎縮
2. 左脳底部血管に動脈瘤
3. 肺 630/800 g, ヒアリン膜と浮腫, 左肺の基質化

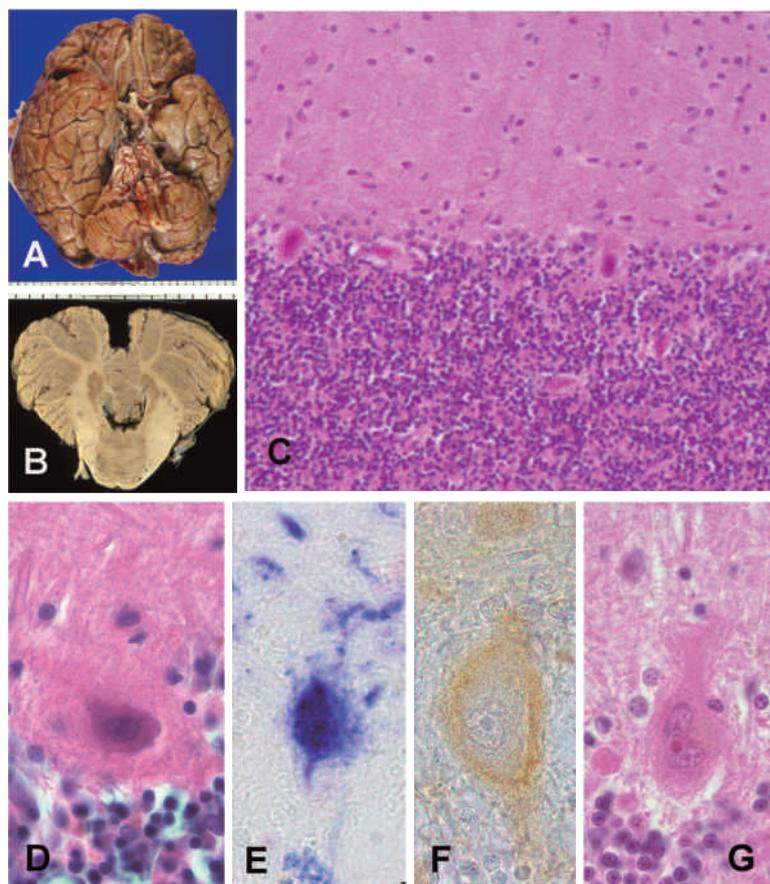


図4 症例2。小脳は強く萎縮し, 前頭葉も軽度萎縮している (A)。小脳溝は軽度開大している (B)。小脳プルキンエ細胞はほぼ慢性に中等度の脱落を示し (C), 残存プルキンエ細胞は強く萎縮し, 胞体周囲に“halo-like 構造”を示す (D-G)。プルキンエ細胞の胞体からはカルビンジン陽性のスプローティングが見られ (E), halo-like 構造ではシナプトフィジンが陽性で (F), 核異型が見られる (G)。C, D, G: HE 染色。E: カルビンジン免疫染色。F: シナプトフィジン免疫染色。

肺炎

4. 左線維性肋膜炎
5. 両側腎盂腎炎 140/145 g
6. 同心性心肥大 440 g
7. 大動脈動脈硬化（中等度）
8. 胸水 150/700 ml

神経病理学的所見

今回の信州 NeuroCPC に際して、剖検記録と脳マククロスライド、光顕染色標本をA病院からお借りして検索を進めた。脳重は1,400 g と記録され、小脳の萎縮が指摘されている（図4A, B）。前頭葉がやや萎縮している。橋と延髄の大きさに萎縮は見られない。脳底部の動脈にアテロームなどの硬化性の変化は見られない。嗅神経、視神経、動眼神経、三叉神経、顔面神経、聴神経の太さと色調に異常は見られない（図4A）。

小脳プルキンエ細胞はほぼ慢性に中等度の脱落を示し、残存プルキンエ細胞は強く萎縮し、胞体周囲に“halo-like 構造”を示す（図4C-G）。プルキンエ細胞の胞体からはカルビンジン陽性のスプローチングが見られ（図4E），halo-like 構造ではシナプトフィジンが陽性で（図4F），核異型を示す細胞も多い（図4G）。小脳皮質と白質は萎縮し、白質は処々に染色性の低下を示すが、OPCA で見られるような荒廃像ではない。この部位以外の大小脳に神経細胞脱落は見られない。ポリグルタミン封入体は陰性である。

第7頸髄は前後に扁平化し、特に灰白質中間帯の萎縮が顕著である（図5A）。前角と中間帯の神経細胞は強く萎縮しているが脱落はみられず（図5B），前側索に変性は見られない（図5A）。

神経病理学的所見のまとめ

1. 脊髄小脳変性症（SCA31）
 - a. 小脳萎縮（脳重：1,400 g）
 - b. プルキンエ細胞の萎縮，脱落（中等度）
 - c. 萎縮プルキンエ細胞周囲の“halo-like 構造”
2. 脳底部動脈瘤
3. 脳アミロイド血管症（軽度）
4. 動脈硬化（軽度）
5. 扁平化頸髄（頸椎症性脊髄症疑い）

神経病理学的考察

中枢神経系の病変は、ほぼ小脳プルキンエ細胞に限局している。プルキンエ細胞周囲の“halo-like 構造”はSCA31に特異的な神経病理学的所見と見なされており^{1,2)}、病理学的診断は「SCA31」となる。本症例ではプルキンエ細胞の核異型が見られ、核内外または

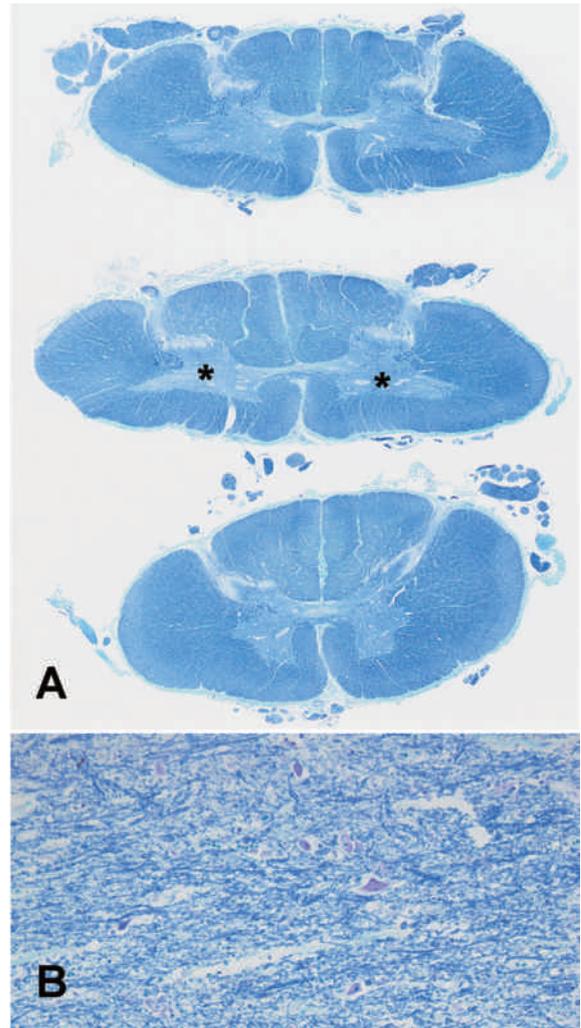


図5 第7頸髄は前後に扁平化し、特に灰白質中間帯の萎縮が顕著である（Aアステリスク）。前角と中間帯の神経細胞は強く萎縮しているが脱落はみられず（B），前側索に変性は見られない（A）。A, B：Klüver-Barrera 染色。

核膜の異常が存在することを示唆する³⁾。

頸髄が扁平化し、灰白質が萎縮している。神経細胞は萎縮しているが脱落は見られず、前側索に変性は見られない。頸椎症性脊髄症の所見と一致する⁴⁾。

文 献

1. Owada K, Ishikawa K, Toru S, Ishida G, Gomyoda M, Tao O, Noguchi Y, Kitamura K, Kondo I, Noguchi E, Arinami T, Mizusawa H: A clinical, genetic, and neuropathologic study in a family with 16q-linked ADCA type III. *Neurology* 65: 629-632, 2005
2. Ishikawa K, Mizusawa H: On autosomal dominant cerebellar ataxia (ADCA) other than polyglutamine diseases, with special reference

- to chromosome 16q22.1-linked ADCA. *Neuropathology* 26 : 352-360, 2006
3. 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* 34 : 261-267, 2014
 4. Ito T, Oyanagi K, Takahashi H, Takahashi HE, Ikuta F : Cervical spondylotic myelopathy. Clinicopathologic study on the progression pattern and thin myelinated fibers of the lesions of seven patients examined during complete autopsy. *Spine* 21 : 827-833, 1996

討 論

臨床所見について

吉田：この症例は、小柳先生が来られてから「信州ブレインリソースネット」を立ち上げられて、県内のたくさんの方の剖検症例を集める中で、病理診断、遺伝子検査を行って見出した症例です。遺伝子検査と言ってもSCA31に特異的とされる *puratrophin-1* の1塩基置換があるということを確認しただけで、挿入配列があるということは確認できていません。

清水：2003年当時の脊髄小脳変性症の有病率が、佐久が34人、伊那が32人、木曾が50人位いるということを知ることがあります。患者さんが大変多いところですね。

神経病理学的所見について

清水：SCA31ですと、聴覚障害がみられることがありますがそのことについてはどうでしょうか。検査しないと分からない程度の難聴だけでも、老人性を超えての難聴があります。私の診ている患者さんは小さい時から難聴があるのですけれども。

小柳：難聴の責任病巣、たとえば内耳の障害か蝸牛神経核の障害とか場所がわかっているのでしょうか。

水澤：それはわかっています。力不足でそれは検索できていないのですが、我々も *puratrophin-1* 遺伝子が原因かと思ったことがありまして、それを発表するために臨床例をまとめたときに40%の人たちに難聴が見つかったということと、*puratrophin-1* の発現が蝸牛でおかしかったということがありました。加齢性なのか、この病気の特徴なのかは不明です。剖検例の内耳を調べられるチャンスが中々無いものですから、十分検索ができていないと思います。

小柳：この症例では内耳は採取されていません。佐久総合病院からパラフィンブロックをお借りして検索しましたが、その延髄では蝸牛神経核は標本化されておらず、検索できませんでした。

中村：SCA31の患者さんを診断する機会があるのですが、印象としては上肢よりも下肢に失調症状が強い傾向がある方が多いと思っていますのですが、それに対応する病変の分布はありましたか。

小柳：本症例の小脳の標本採取箇所が多くはなく、小脳内の病変の強弱の局在を指摘するのは困難でした。第一例のSCA6では小脳虫部の上面の萎縮が非常に強いという局在がありましたが、第二例のSCA31ではそのような明確な局在は見られず、全体としてまだら状にプルキンエ細胞が脱落している印象です。

水澤：MRIではSCA6とSCA31ではどちらも小脳虫部の上面が障害されやすく、両者の区別はつきにくいですが、どちらも一番多いのが体幹の失調症、次に言葉（構音障害）や下肢の障害だったりします。上肢の失調は最後に来る印象を受けます。個々の症例にバリエーションが見られます。

特別講演

脊髄小脳変性症の克服に向けて

国立精神・神経医療研究センター病院，東京医科歯科大学 水澤英洋

司会：池田修一（信大・脳神経内科，リウマチ・膠原病内科）

I. なぜ今、小脳疾患か？

小脳は、後頭蓋窩の中で大脳の後方の下、かつ脳幹とくに橋の上に乗る形で存在している。皮質、白質、深部核（歯状核）から成り、皮質にはプルキンエ細胞、顆粒細胞、ゴルジ細胞、バスケット細胞、星状細胞の

5種類の神経細胞と平行線維、苔状線維、登上線維の3種類の線維が存在し、特有の層構造をなしている^{1,2)}。これらの神経細胞や線維間のシナプス結合とネットワークも古くからよく知られている。小脳は容積としては脳全体の約10%でしかないが、神経細胞

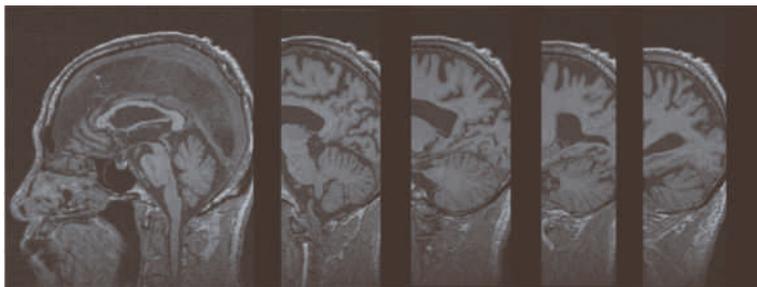


図6 小脳に加齢性の萎縮。78歳の健常男性であるが、虫部の上面に目立つ萎縮が認められる。

数は全体の50%以上と言われ、重要な意味を持つものと考えられている。小脳の機能としては、よく知られている平衡と姿勢の維持や随意運動の協調のみならず、運動学習や認知機能をも有することが、分かっている。

このように小脳の解剖学や生理学は古くからよく発展していたにも拘わらず、治療法の開発という意味では、後述のようにパーキンソン病はもとよりアルツハイマー病と比べても低迷していると言わざるをえない。

II. 小脳にまつわる基礎知識

小脳は、その存在位置からも想像されるように、大脳・脳幹や脊髄からの入力と小脳核を介して大脳、脳幹、脊髄へ出力があり、これらの経路が障害されれば、小脳そのものが障害されなくても「小脳症候」が出現しうる。一般的に神経疾患という時には、大脳、小脳、脊髄はもちろん、非常に広汎な領域に分布している末梢神経、さらには自律神経の疾患も含む。したがって、神経疾患は膨大な数にのぼるが、成因によって分類すると幾つかのカテゴリーに分けられる。すなわち、先天奇形、外傷、腫瘍、血管障害（脳卒中など）、炎症（感染、免疫介在性炎症、非特異的炎症）、代謝・中毒・薬剤性、変性である。この内、変性以外は、すぐに具体的疾患を上げることができると思うが、おそらく変性は最も馴染みがなく、分かりにくい概念かもしれない。変性とは、腫瘍・血管障害・炎症といったよく分かる原因がないにも関わらず、おそらく内在する原因によって、神経細胞が徐々に障害され、最終的には細胞死に陥って脱落し組織が萎縮を来す病態である。アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、シャルコー・マリー・トゥース病、筋ジストロフィーなどは皆変性に分類される疾患である。ふつう10%未満が遺伝性であり、残り大部分が孤発性である。小脳を冒す変性疾患は多数存在するが、まとめて脊髄小脳変性症と総称される。また日本では行政的に多系統萎縮症は別にして、脊髄小脳変性症・多系統萎縮症といった表記をすることが多い。患者数としては3万

人を超える方々がおられ日々、小脳失調症を中心とする様々な症候に苦しんでいる。すぐ分かるように、原因が明らかな他の疾患に比べて、「変性疾患」の診断と治療は非常に難しく、通常、他の原因が明らかな疾患を除外して初めて変性疾患の診断に至る。

小脳が障害された時の症状・徴候としては、ふらつき歩行、よろめき、呂律が回らない、書字が乱れる、箸が上手く使えない、体が揺れるなどの自覚症状と体幹・歩行失調（開脚歩行、千鳥足歩行、体幹動揺）、協調運動障害（incoordination）、構音失調（断綴性発話、爆発性発話、不明瞭発話）、測定障害（dysmetria）、運動分解（decomposition）、反復拮抗運動不能（adiadochokinesis）、眼球失調（滑動性障害、測定障害、眼振、眼球クローズス）、“企図振戦”などの運動失調や筋トーン低下に含まれる様々の他覚的徴候が知られている。逆に言うと、前述の小脳のもつ機能のごく一部しか診察していないことになる。この運動失調症候の治療薬として、現在、日本ではTRH製剤プロチレリンとTRH誘導体タルチレリンの2剤が市販されているが、例えば経口投与可能な後者の治験での軽度・中等度改善を示した患者は19.7%と非常に少なく、対照群の11.2%より有意ではあるが、まだまだ不十分と言わざるをえない。より有効な薬剤の開発が必要である。

もう一つ指摘しておきたい点が、小脳の老化である。現在、わが国を始め世界的に高齢化が進んでいるが、主には認知症のみが注目されている。しかし小脳とくに虫部の上面は海馬などと並んで加齢と共に萎縮しやすい部位であり、例えば高齢者に多い転倒に関与するなど、何らかの役割を果たしている可能性がある（図6）。前述の治療薬の開発に欠かせない臨床試験における治療効果の評価や正常の加齢性変化の評価などには、軽度な変化もきちんと検出できる定量的評価法が必要であり、その開発が望まれる。

以上、小脳は非常に重要な働きをしており、それを冒す疾患は多数有り、それに苦しむ患者さんも膨大で

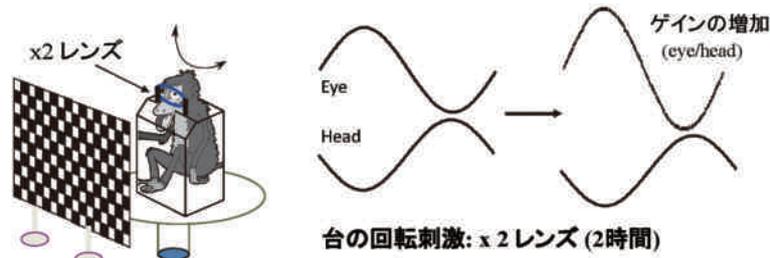


図7 前庭動眼反射の運動パラメーター（ゲイン）の適応。台の回転刺激を大きくするレンズを装着することでゲインが増加する。(Gonshor & Melvill-Jones, 1976)

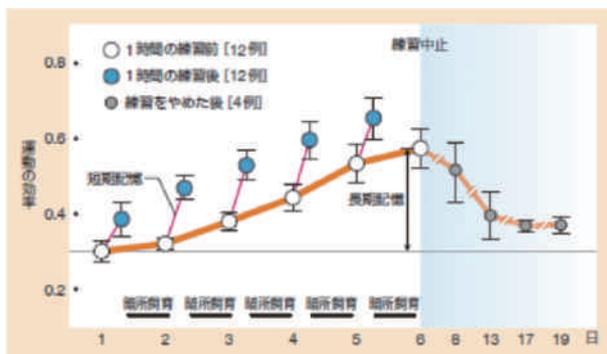
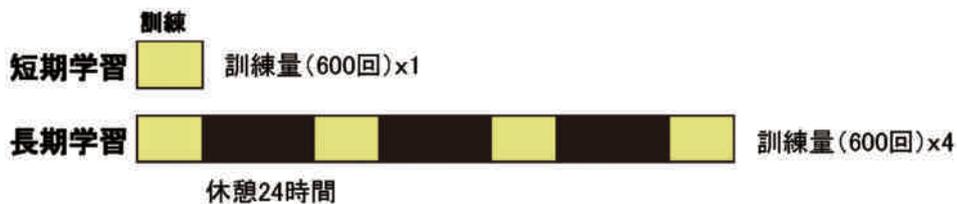
ある。一方、古くから基礎研究は非常に進んでいるにも拘わらず、その多彩な機能の診断法・評価法の開発はまだ不十分であり、主要症候である運動失調症一つとっても改善率の高い治療薬の開発は喫緊の課題である。

III. 小脳機能の新しい評価法

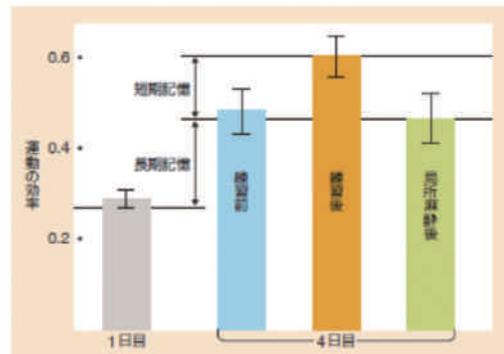
小脳機能には、前述のように様々なものがあるが、実際に診療現場で使用可能で、例えば老化に伴う機能低下など軽度の変化も検出できるような、定量的に評価可能なものを検討した結果、我々は運動学習機能に注目した。運動学習は海馬で担う意味やエピソードの記憶のような宣言的記憶ではなく、ピアノを弾いたり自転車に乗るといった“体で覚える”運動記憶に相当

する。すなわち、運動学習とは、訓練や練習を通じて獲得される運動の変化で、状況に適した感覚・運動系の協調運動が向上していく過程である。

運動学習には、眼球反射効率の適応（図7）、瞬き反射のパロフ型条件付け、随意眼球運動の適応、手の運動のプリズム適応などがあり、実験動物の大きさ、順応速度などに差があり、ヒトで利用可能で順応の早いプリズム適応を用いることとした^{3,4,5}。小脳の運動短期記憶の機序は伊藤らの研究により長期抑圧（long term depression：LTD）であるとされており、長期記憶の場は深部核であるとされている（図8，9）⁶。プリズム適応に用いるタスクとしてはダーツ投げが有名であるが、元々の巧拙が影響しやすく、日々の診療



マウスを用いた視機性眼球反応の記憶
景色の動きを追いかける眼球運動の練習を1時間行い、その後、暗い場所で飼育した。それを毎日繰り返すにつれて運動効率が上がっていき、長期記憶となる。5日間練習した後練習をやめても、運動効率が練習前よりも高い状態を約2週間維持することができた。



小脳皮質の働きを止めたときの運動効率の変化
視機性眼球反応の練習を始めて4日目、練習後に小脳皮質に局所麻酔をして運動効率を調べた。すると、その日の練習で記憶した短期記憶の部分しか運動効率が下がらなかった。その前の3日間の練習で向上した部分の記憶は、前庭核へ移動して、長期記憶となったと考えられる。

図8 学習期間（量）の増加による運動記憶の場の変化。毎日1回の訓練を繰り返すことでベースとなる運動効率が増加し、短期記憶から長期記憶が形成されたことを示している。小脳皮質への麻酔薬注射では短期記憶のみが消失する。(理研ニュース No348, 2010)

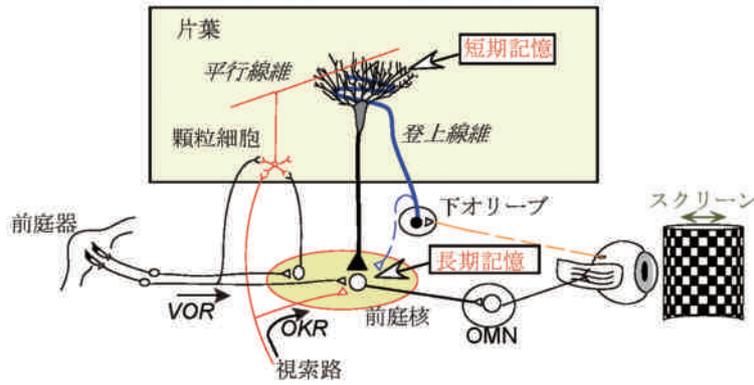


図9 前庭動眼球反射 (VOR) や視運動反応 (OKR) のゲインの適応。数時間程度の短期の運動学習による誤差 (教師) 信号が下オリーブ核から登上線維にて小脳皮質へ伝えられ、長期抑圧 (LTD) を背景とする短期記憶が形成される。その短期記憶は、数日以上の長期の運動学習によって小脳皮質 (片葉) から長期記憶の場である前庭 (小脳) 核へ異動すると考えられている。

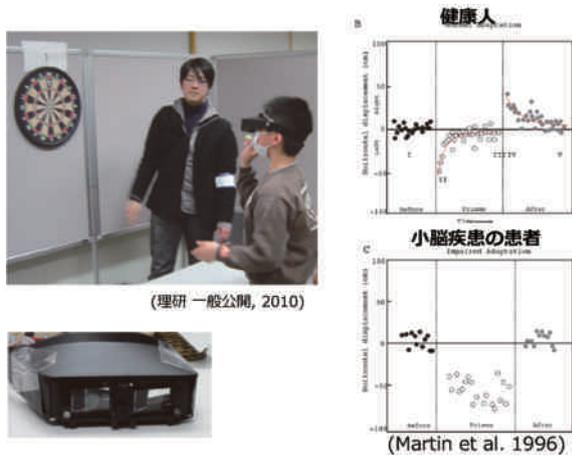


図10 プリズム適応。ダーツ投いで視線を強制的に偏倚させるプリズム眼鏡を装着すると、中央の標的からの偏倚が生ずることが示されている。

で行うには広い場所が必要であるなど適切ではない (図10)。そこで我々は指でスクリーン上の標的に触れるという到達運動を選択し、コンピューターにて標的と実際に触れた部位との誤差を記録するシステムを開発した。健康人ではプリズム眼鏡装着で到達部位は大きく偏倚するが運動を繰り返すことできちんと標的に当たるようになり、プリズム眼鏡を外すことで今度は逆方向に偏倚して運動を繰り返すことで再び標的に当たるようになる (図11)。このような3種類の条件での到達運動にて、偏倚のパターンは小脳疾患で大きく異常となり、一定の指標 (適応指数) を算定して多数例の比較検討を行ったところ、脊髄小脳変性症を健康群から明確に区別できることが判明した。また、健康者間では高齢者にて非高齢者に比べ有意に変化を示し、小脳の老化の指標になる可能性もある。さらに、プリ

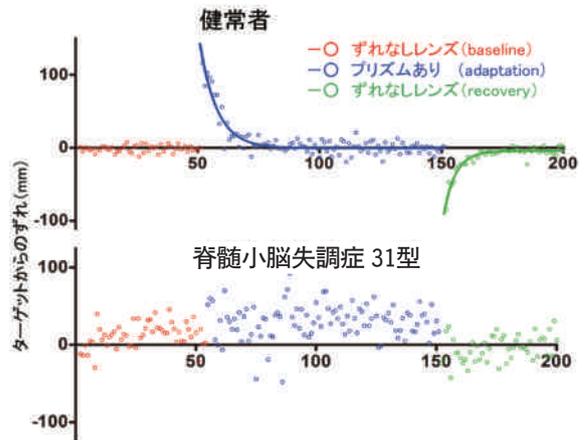


図11 タッチパネルを用いた手指の到達運動におけるプリズム適応。それぞれ横軸に示したようにプリズムなしで50回、プリズムを掛けて100回、プリズムを外して50回の試行を繰り返す。SCA31では正常な「偏倚」が全く見られず、標的位置に戻るという学習 (適応あるいは順応) も見られない。

ズム適応には大脳の関与も想定されており⁷⁾、実際精神疾患での異常や、精神疾患での小脳の異常も報告されている^{8,9)}。現在、より軽量化した普及型を作製しており、本システムを用いて運動学習そのものの研究と臨床応用の両者の発展が期待される。

IV. 小脳疾患へのアプローチ

冒頭で述べたように、様々な小脳疾患の中でも診断・治療共に難しいのが脊髄小脳変性症・多系統萎縮症である。我々はその中でもほぼ純粋な小脳失調症候を呈し、ほぼ純粋にプルキンエ細胞変性を来す脊髄小脳失調症6型と31型を主に研究している。これらの疾患での治療法の開発は、プルキンエ細胞が障害される他の多くの小脳疾患の治療にも役立つことが期待され



図12 剖検小脳の肉眼所見。虫部上面の脳溝の開大がみられる。罹病期間26年の96歳，女性，SCA31患者。

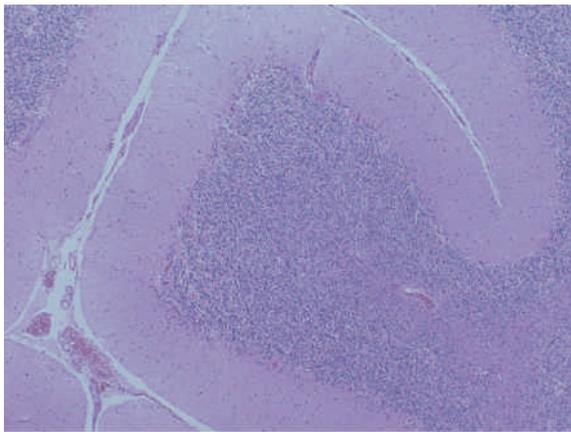


図13 SCA31の小脳皮質。プルキンエ細胞の萎縮と脱落がみられる。HE 染色。

る。

1992年頃，前任地にあたるつくば市周辺に比較的良好に見られた純粋小脳失調型の脊髄小脳変性症の原因遺伝子を同定すべく，症例を集積し，連鎖解析を開始した。1997年にはSCA6の遺伝子座を同定し¹⁰⁾，2000年には残りの家系が16qに連鎖することを発見した。後者について16qADCA と呼称し¹¹⁾，遺伝子同定を進め，2009年に原因遺伝子 BEAN と TK2，ならびにその変異として，伸張した (TGGAA)_n の挿入を発見し SCA31 と命名された (図19, 20)¹²⁾。SCA31は，ほぼ純粋な運動失調症を呈し SCA6 とよく似ているが，平均発症年齢は約60歳と SCA6 より約10歳高齢で，SCA の中で最高齢と思われる。MRI では小脳に局限した萎縮と PET, SPECT では小脳に局限した血流

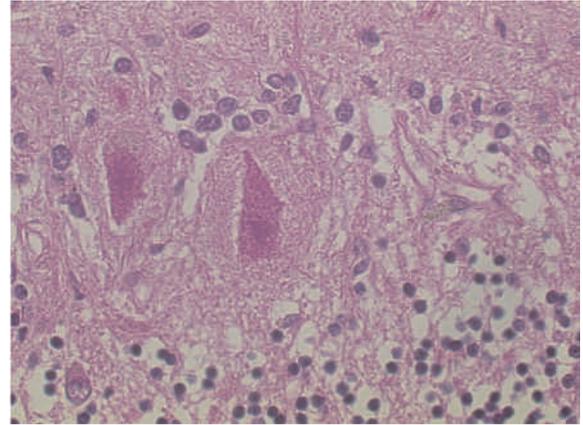


図14 SCA31の小脳皮質プルキンエ細胞。萎縮して好酸性を示すプルキンエ細胞の胞体の周囲にハローのような無構造の構造物 (halo-like amorphous material : HLAM)。HE 染色。

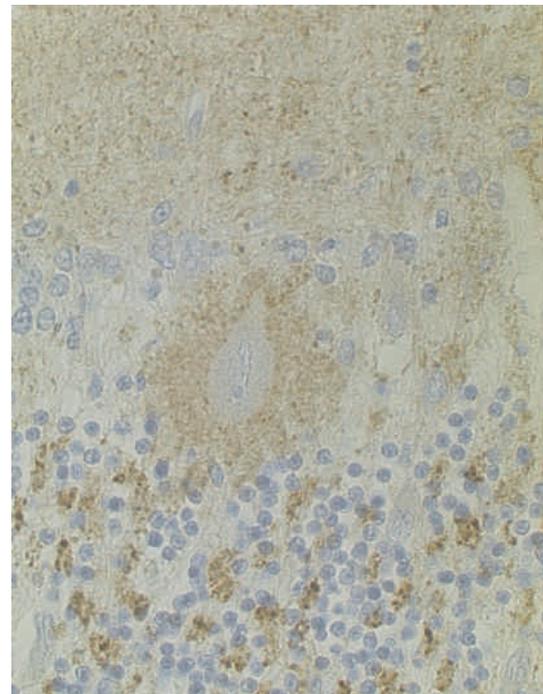


図15 SCA31の小脳皮質プルキンエ細胞。synaptophysin の免疫染色で明瞭に陽性。

や代謝の低下を認める。

神経病理学的には，MRI 上の小脳萎縮に対応して虫部上面に目立つ脳溝の拡大を認め，プルキンエ細胞の萎縮と脱落，対応する小脳皮質分子層の菲薄化，ベルグマンガリアの増加なども認める (図12, 13)¹³⁾。最も特徴的なのは，HE 染色で分かる，萎縮したプルキンエ細胞を取り巻くエオジン好性の無定形の構造であり，halo-like amorphous material (HLAM) と名付けられ，現在のところ SCA31 に特異的な所見と

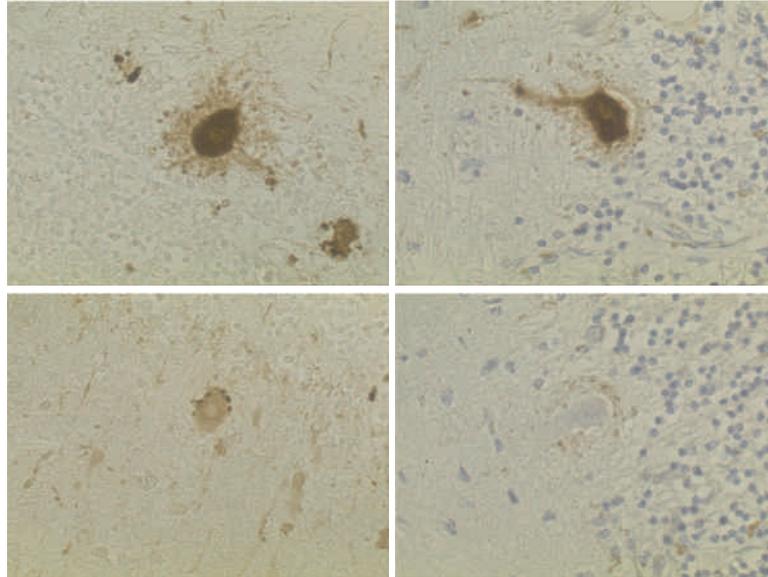


図16 SCA31小脳皮質の Calbindin の免疫染色。一部のプルキンエ細胞に somatic sprouts 様の構造がみられるが、不明瞭あるいは殆ど見えないこともある。変性の進行に伴った変化かもしれない。

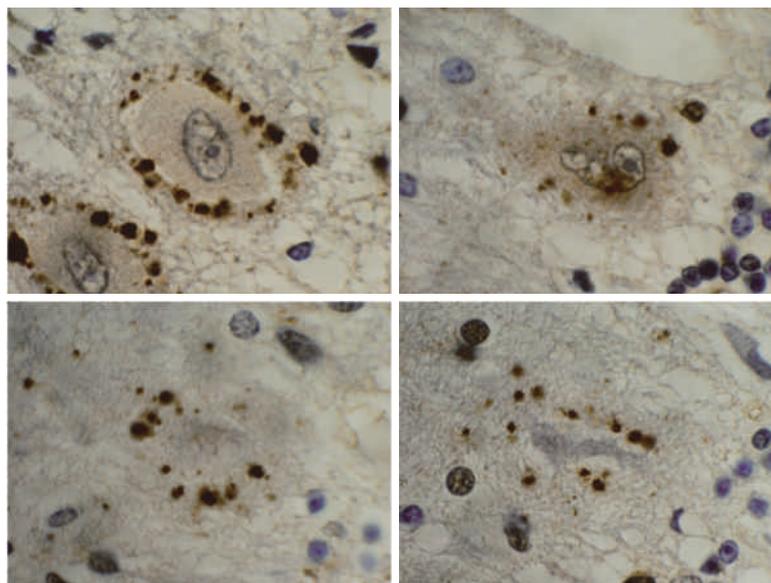


図17 SCA31小脳皮質のユビキチンの免疫染色。プルキンエ細胞の胞体周囲に粗大な点状の陽性構造が認められる。

して、その神経病理学的診断のホールマークとなっている (図14)。HLAM は免疫染色でシナプス前終末のマーカである synaptophysin にて明瞭に陽性であり (図15)、シナプス構造の存在は電顕的にも確認されている。また、プルキンエ細胞とその樹状突起のマーカである calbindin の免疫染色でプルキンエ細胞胞体から多数の小突起が認められることがあり somatic sprout と思われることから (図16)、プルキンエ細胞の胞体とこれらの様々な樹状突起へのシナプス終末の異常増殖状態がその本体ではないかと推定さ

れる。ユビキチンに対する免疫染色ではプルキンエ細胞の周囲に粗大な点状陽性構造物が認められる (図17)。さらに銀染色やリン酸化ニューロフィラメントに対する免疫染色では、線維状構造は HLAM の周りを取り囲む様に存在している (図18)。

(TGGAA)_n は患者のプルキンエ細胞核内でいわゆる RNA foci を形成しており、SFRS1, SFRS9 など重要なスプライシング・ファクターと結合することから、これら重要分子の sequestration が変性機序の一つではないかと想定されている。我々は

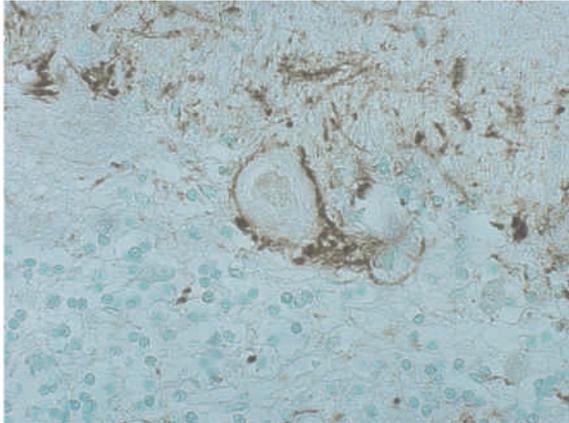


図18 SCA31小脳皮質のリン酸化ニューロフィラメントの免疫染色。プルキンエ細胞の胞体周囲のハロー様無構造の物質 (halo-like amorphous material: HLAM) の周囲に線状陽性構造がみられる。

(TGGAA)_n の結合蛋白の探索, (TGGAA)_n 発現ショウジョウバエ・複眼モデルを用いた発症機序と治療薬候補分子のスクリーニングにて, 複眼変性をほぼ完全に抑制する有望な分子を発見して, 検討を進めている。連鎖解析開始から長い年月が経過したが, 病態解明は着実に進んでおり, 根本的治療法に結びつく日が一日も早く来るよう期待される。SCA31に限らず, 神経変性疾患は, 遺伝性内因と環境性外因との相互作用で発症すると考えられている (図21)。そのうち頻度的には希であるものの, SCA31など単一遺伝子変異によって生じる遺伝性病型は根本原因が判明していることから, 神経細胞変性に至るカスケードの詳細を解明することで, 必ずや治療標的となる分子メカニズムが見つかること期待される。実際, 家族性アルツハイ

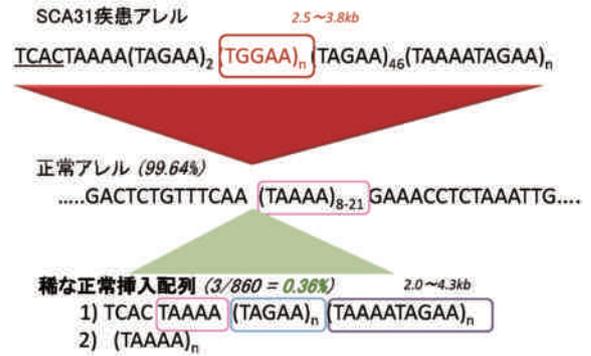


図19 SCA31の遺伝子変異挿入部位の配列。殆どの健康人は (TAAAA)_n を持つが, ごく一部で (TAGAA)_n や (TAAAATAGAA)_n を持つことがある。SCA31患者では (TGGAA)_n が挿入されている。

マー病や球脊髄性筋萎縮症ではそのような分子標的薬の治験が進んでいる。

V. 今後の展望

小脳は古くから解剖学的にも生理学的にもよく研究されているが, 代表的な小脳症候である運動失調症の治療は, パーキンソン病やアルツハイマー病と比べてもまだまだ不十分である。小脳障害の診断や評価には定量的な評価法が必要であるが, 我々はこれまでの運動失調症ではなく運動学習に着目して, 手指到達運動のプリズム適応を用いた小脳機能検査システムの開発に成功し, その軽量化と普及を図っている。

一方, 様々な小脳疾患の中でも最も難治とされる脊髄小脳変性症も原因遺伝子が多数同定され, 発症機序の解明が進んでいる。我々は, SCA31の連鎖解析から初めてその原因を BEAN, TK2 遺伝子の異常伸張

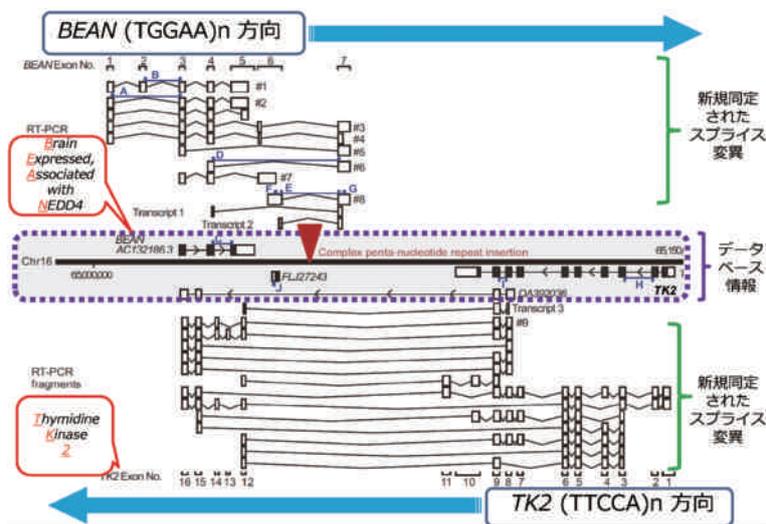


図20 SCA31の5塩基リピートの挿入は BEAN と TK2 の 2 つの遺伝子により双方向性に転写される。

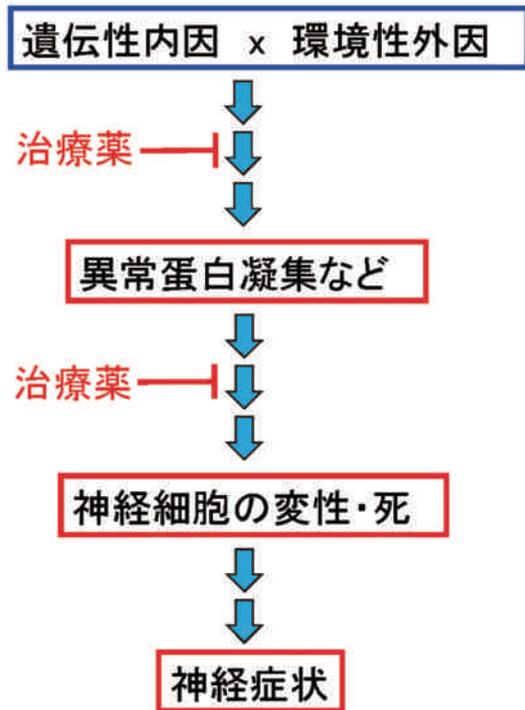


図21 神経変性疾患の発症機序。いわゆる遺伝性病型は遺伝性内因の寄与が大きく、孤発性疾患は環境性外因の寄与が大きいと考えられる。まずは、原因のはっきりしている遺伝性病型で、神経細胞変性に至る分子病態の詳細を解明することで、治療介入を可能とする分子標的が必ずや見つかると思われる。その効果は環境性外因の寄与の大きい孤発性疾患の病態解明と治療法開発にも役立つと期待される。

した (TAAGG)_n 挿入変異と同定し、その発症機序の研究から変性を抑制する分子の同定に成功した。今後、前述の対症療法の開発と並んで病態抑止治療の発展も期待される。

この小脳疾患の克服には、臨床医のみならず基礎医学研究者の皆さんの協力が必須であり、さらには行政、産業界、患者さんおよびその家族との協力が必要である。例えば、そのような集まりとして小脳研究会が結成されており、多くの方々の参加を期待したい。例えば、前述のプリズム適応を用いた小脳機能の定量的、実用的評価システムは、小脳疾患の診療のみならず、健常状態での学習、記憶など、認知機能の解明にも役立つと期待されるなど、小脳疾患の研究は、さらなる基礎医学の発展にも繋がると思われる。多くの基礎研究者が疾患研究にも加わっていただくよう希望する次第である。

謝辞

石川欽也¹⁾、橋本祐二¹⁾、永雄総一^{1,2)}、本多武尊^{1,2)}、

佐藤 望¹⁾、石黒太郎^{1,3)}、永井義隆³⁾ (¹⁾東京医科歯科大学大学院脳神経病態学(神経内科学)分野、²⁾理化学研究所 脳科学総合研究センター 運動学習制御研究チーム、³⁾国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 疾病研究第4部)。本研究は、¹⁾東京医科歯科大学のグループが中心に行われたが、プリズム適応システムの開発は²⁾理化学研究所のグループ、ショウジョウバエ研究は³⁾国立精神・神経医療研究センターのグループとの共同研究である。

文 献

1. Ito M: The cerebellum and neural control. Raven Press, New York, 1984
2. Lisberger SG, Thach WT: The Cerebellum. In: Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, Siegelbaum SA, Hudspeth A J (ed), Principles of Neural Science, pp. 960-981, McGraw-Hill, New York, 2013
3. Baizer JS, Glickstein M Proceedings: Role of cerebellum in prism adaptation. J Physiol 236: 34-35, 1974
4. Martin TA, Keating JG, Goodkin HP, Bastian AJ, Thach WT: Throwing while looking through prisms. I. Focal olivocerebellar lesions impair adaptation. Brain 119: 1183-1198, 1996
5. Thach WT, Goodkin HP, Keating JG: The cerebellum and the adaptive coordination of movement. Annu Rev Neurosci 15: 403-442, 1992
6. Nagao S, Honda T, Yamazaki T: Transfer of memory trace of cerebellum-dependent motor learning in human prism adaptation: A model study. Neural Netw 47: 72-80, 2013
7. Luaute J, Schwartz S, Rossetti Y, Spiridon M, Rode G, Boisson D, Vuilleumier P: Dynamic changes in brain activity during prism adaptation. J Neurosci 29: 169-178, 2009
8. Bailey A, Luthert P, Dean L, Harding B, Janota I, Montgomery M, Rutter M, Lantos P: A clinicopathological study of autism. Brain 121: 889-905, 1998
9. Bigelow NO, Turner BM, Andreasen NC, Paulsen JS, O'Leary DS, Ho B-C: Prism adaptation in schizophrenia. Brain and Cognition 61: 235-242, 2006

10. Ishikawa K, Tanaka H, Saito M, Ohkoshi N, Fujita T, Yoshizawa K, Ikeuchi T, Watanabe M, Hayashi A, Takiyama Y, Nishizawa M, Nakano I, Matsubayashi K, Miwa M, Shoji S, Kanazawa I, Tsuji S, Mizusawa H: Japanese families with autosomal dominant pure cerebellar ataxia map to chromosome 19p13.1-p13.2 and are strongly associated with mild CAG expansions in the spinocerebellar ataxia type 6 gene in chromosome 19p13.1. *Am J Hum Genet* 61: 336-346, 1997
11. Nagaoka U, Takashima M, Ishikawa K, Yoshizawa K, Yoshizawa T, Ishikawa M, Yamawaki T, Shoji S, Mizusawa H: A gene on SCA4 locus causes dominantly inherited pure cerebellar ataxia. *Neurology* 54: 1971-1975, 2000
12. Sato N, Amino T, Kobayashi K, Asanuma S, Ishiguro T, Tsunemi T, Takahashi M, Tohoku T, Matsuura T, Flanigan KM, Iwasaki S, Ishino F, Saito Y, Murayama S, Yoshida M, Hashizume Y, Takahashi Y, Tsuji S, Shimizu N, Toda T, Ishikawa K, Mizusawa H: Spinocerebellar ataxia type 31 is associated with "inserted" penta-nucleotide repeats containing (TGGAA)_n. *Am J Hum Genetics* 85: 1-14, 2009
13. Owada K, Ishikawa K, Toru S, Ishida G, Gomyoda M, Tao O, Noguchi Y, Kitamura K, Kondo I, Noguchi E, Arinami T, Mizusawa H: A clinical, genetic, and neuropathologic study in a family with 16q-linked ADCA type III. *Neurology* 65: 629-632, 2005

特別講演についての討論

質問/コメント：吉田邦広（信大・神経難病学）

吉田：プリズム順応課題を用いた小脳運動学習機能評価についてお聞きします。小脳失調症状の臨床評価では経時的变化を見ることが非常に大事だと思うのですが、AI インデックスは経時的に変化していくのでしょうか。

水澤：変化していきます。失調症の進行とともにスコアが悪くなるデータがあります。パラレルに動くのではないのでしょうか。それはとてもリーズナブルかと思えます。

吉田：SCA6では downbeat nystagmus がよく見られ、SCA2では緩徐眼球運動とか、性質の違う眼球運動障害があります。プリズム順応課題でも病型によって違いがありますか。

水澤：そこまで病型ごとの解析が十分進んでいません。小脳性疾患は現在できるだけ純粋な小脳失調症を調べており、今後は SCA2等の病型にも広めていきたいと思っています。多系統萎縮症などの患者さんの多い疾患ではかなりデータが集まっています。

以上

信州 NeuroCPC 問い合わせ・連絡先：

信州大学医学部神経難病学講座

(キッセイ薬品寄附講座)

小柳（おやなぎ）清光

390-8621 長野県松本市旭 3-1-1

電話：0263-37-3185 ファクス：0263-37-3186

電子メール：k123ysm@shinshu-u.ac.jp