

信州大学
神経難病学講座
(キッセイ薬品工業寄附講座)

年度報

第1号

平成22年度

(2010年4月 ~ 2011年3月)

信州大学 医学部 神経難病学講座

分子病理学(神経病理学)部門・分子遺伝学(神経遺伝学)部門

2011年4月

目次

当講座の設置と平成 22 年度の活動の概要	2
開講記念式典	3
分子病理学（神経病理学）部門：解剖等への参加と脳病理標本診	4
信州ブレインリソースネット	5
信州 NeuroCPC	6
研究活動	10
学会活動	12
教育・社会活動	12
分子遺伝学（神経遺伝学）部門：神経疾患の遺伝子診断サービス	13
研究活動	13
教育・講義	17
名簿	18

当講座の設置と平成 22 年度の活動の概要

本講座は、信州大学医学部脳神経内科、リウマチ・膠原病内科（第三内科）池田修一教授が、長野県に多発する遺伝性の脊髄小脳変性症や筋萎縮性側索硬化症の病態解明の必要性からキッセイ薬品工業に寄附講座を申請し、平成 21 年に神澤陸雄社長から承認されたことが起源です。分子病理学、分子遺伝学の 2 部門にそれぞれ教授、期限 5 年が認められ、平成 22（2010）年 4 月 1 日に発足し、4 月 13 日には開講記念式典が開催されました。爾来、分子遺伝学（神経遺伝学）部門教授吉田邦広は遺伝性脊髄小脳変性症（SCA31 など）および鉄代謝異常症と神経変性（無セルロプラスミン血症を疾患モデルとして）の研究に取り組みました。分子病理学（神経病理学）部門教授小柳清光は筋萎縮性側索硬化症、パーキンソン病、パーキンソン認知症の研究を継続させるとともに、信州大学に「形態に基盤を置いた脳神経内科学」が根付くことを願って「信州 NeuroCPC」（脳神経系に力点をおいた臨床病理検討会）を、信大脳神経内科、リウマチ・膠原病内科との共催として開始しました。また信州 NeuroCPC の継続と臨床病理学的研究の推進のために「信州ブレインリソースネット」を立ち上げ、平成 23 年 3 月 31 日時点で、長野県内 9 病院から計 640 症例のご登録を頂きました。これは大学や関連病院で剖検された患者さんの剖検材料をデータベース化し、第三内科関連の先生方がどんな症例がどの病院にあるか、に関する情報を共有し、剖検材料を相互に活用し合うことによる研究の推進と発展を願ったものです。

ご関連の皆様におかれましては平成 22 年度の当講座の業績を厳しくご批評され、今後のご指導とご協力を宜しくお願い申し上げます。

平成 23（2011）年 4 月 小柳 清光、吉田 邦広

信州大学医学部神経難病学講座（寄附講座）開講記念式典

司会：第三内科統括医長 下島恭弘

日 時：平成 22 年 4 月 13 日（火） 15:00～17:25

場 所：信州大学医学部附属病院 外来診療棟 4 階 中会議室

開会の辞 信州大学医学部神経難病学 吉田 邦広 教授（5分）

挨拶（15:05～15:35）

信州大学 学長 山沢 清人 先生（10分）

信州大学 医学部長 久保 恵嗣 先生（10分）

キッセイ薬品工業株式会社 取締役開発本部長 御子柴 今雄 様（10分）

経緯説明（15:35～15:45）

信州大学医学部第三内科 池田 修一 教授（10分）

記念講演（15:45～16:25）座長 本郷 一博 教授（信州大学医学部脳神経外科）

（30+質疑応答 5分）

「筋萎縮性側索硬化症（ALS）の原因と発症メカニズムについて」

信州大学医学部神経難病学 教授 小柳 清光 先生

記念講演（16:25～17:25）座長 池田 修一 教授（信州大学医学部第三内科）

（40+質疑応答 10分）

「パーキンソン病の分子病態 –最近の進歩–」

京都大学医学部神経内科 教授 高橋 良輔 先生

閉会の辞 信州大学医学部神経難病学 小柳 清光 教授

信州大学医学部神経難病学講座（寄附講座）開講記念祝賀会

日 時：平成 22 年 4 月 13 日（火） 17:30～

場 所：信州大学医学部附属病院 外来診療棟 5 階 レストラン「ソレイユ」

司会：松田正之准教授

挨拶 信州大学名誉教授 柳澤 信夫 先生

乾杯 信州大学医学部松医会 会長 五十嵐 修三 先生

テーブルスピーチ 第三内科同窓会長 中川 真一 先生 他 数名

中締め 進藤 政臣 先生

19:00 より食事会「澤田」（池田、高橋、小柳、柳澤、吉田、中川、井上、進藤、羽生、大原、山沢学長、久保学部長、金井副学部長）

I. 分子病理（神経病理）学部門

1. 解剖等への参加と脳病理標本診断

(1) 解剖症例

	依頼元施設	年月	臨床診断	神経病理学的診断
1	信州大学 脳神経内科	2010年12月	福山型筋ジストロフィー症	検索中
2	信州大学 脳神経内科	2011年2月	家族性アミロイドポリニューロパチー	検索中

(2) 生検診断

	依頼元施設	年月	臨床診断	神経病理学的診断
1	信州大学 脳神経内科	2010年12月	進行性多巣性白質脳症	進行性多巣性白質脳症
2	信州大学 脳神経内科	2011年1月	脳血管性認知症	神経軸索ジストロフィー
3	信州大学 臨床検査部	2011年3月	転移性脳腫瘍	壊死性出血性脳炎
4	篠ノ井病院 神経内科	2011年3月	急性散在性脳脊髄炎	検索中

(3) ブレインカッティング／剖検標本診断

	依頼元施設	年月	臨床診断	神経病理学的診断
1	長野赤十字病院 神経内科	2010年4月	視神経脊髄炎	視神経脊髄炎
2	信州大学 脳神経内科	2010年5月	血管内リンパ腫	血管内悪性リンパ腫
3	信州大学 脳神経内科	2010年5月	血管内悪性リンパ腫	血管内悪性リンパ腫
4	中信松本病院 神経内科	2010年9月	脳性麻痺 頸椎症	頸椎症性頸髄症、右線条体-黒質形成不全
5	中信松本病院 神経内科	2010年11月	古典型筋萎縮性側索硬化症	検索中

6	伊那中央病院 神経内科	2010年11月	進行性多巣性白質脳 症疑い	進行性多巣性白質脳 症
7	伊那中央病院 神経内科	2010年11月	筋萎縮性側索硬化症	古典型筋萎縮性側索 硬化症
8	長野市民病院 病理	2010年11月	脊髄小脳変性症	検索中
9	長野市民病院 病理	2010年11月	認知症	検索中
10	佐久総合病院 神経内科	2010年12月	ビンズワングー型白 質脳症、進行性多巣性 白質脳症疑い	ビンズワングー型白 質脳症、進行性多巣性 白質脳症
11	伊那中央病院 神経内科	2010年12月	オリブ橋小脳萎縮 症	検索中
12	富士見高原病 院神経内科	2011年3月	橋本脳症疑い、菌血症	検索中

2. 信州ブレインリソースネットの構築



「信州ブレインリソースネット」は、信州大学第三内科（脳神経内科、リウマチ・

膠原病内科) 関連病院の剖検症例をまずリストアップし、関係医師に公開して情報を共有し、剖検材料を相互に活用し合うことによる**共同研究の推進**と、下記する**信州 NeuroCPC への症例呈示**をして頂くためのデータベースである。2011年3月31日時点での登録症例は合計 640 例で、今後更に数病院がご登録予定である。

このうち 孤発性筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 59 症例、
 家族性 ALS 8 症例、
 脊髄小脳変性症 (多系統萎縮症を除き) 16 症例 である。

登録剖検例を用いた、2010年7月1日から2011年3月31日までの間の共同研究。

共同研究施設	研究テーマ	発表/現況
長野赤十字病院 - 信大神経難病学	視神経脊髄炎	投稿中
佐久総合病院 - 信大神経難病学	脊髄小脳変性症	継続中
信大病理学 - 信大神経難病学	血管内リンパ腫	神経病理学会 (2011年)
伊那中央病院 - 信大神経難病学	進行性多巣性白質脳症	神経学会 (2011年)、投稿準備中
健和会病院-長野赤十字病院-飯田市立病院-信大神経難病学	家族性筋萎縮性側索硬化症	神経学会 (2011年)
中信松本病院 - 信大神経難病学	脳性麻痺	上信越神経病理 (2010年)、投稿準備中

3. 信州 NeuroCPC の実施

神経内科や脳神経外科などの診療において、臨床症状や発症機序を脳の形態変化を基盤として考えることは極めて重要である。それはとりもなおさず、変性疾患であれ感染症であれ血管障害であれ、神経系の病変は形態に基盤を置いて (解剖学を知って) 発症することによる。「信州 NeuroCPC」を通して神経内科医や脳神経外科医が形態に基盤を置いた物の考え方を習得し、診療に結びつけ、研究活動の基盤ともなるよう、信大脳神経内科、リウマチ・膠原病内科との共催で開始した。

信州 NeuroCPC の記録は下記「信州医学雑誌」に掲載。

第 1 回信州 NeuroCPC 記録---信州医誌 第 58 巻 6 号 347~360, 2010

第 2 回信州 NeuroCPC 記録---信州医誌 第 59 巻 2 号 113~129, 2011 印刷中

第 3 回信州 NeuroCPC 記録---信州医誌 第 59 巻 3 号, 2010 予定

第1回

信州NeuroCPC

症例1 臨床診断：脳血管内悪性リンパ腫

(症例：70歳、男性)

主治医：東城加奈 (信大・脳神経内科・リウマチ膠原病内科)
剖検：中山 淳 (信大・分子病理学) (脳のみ解剖)
神経病理：小柳清光 (信大・神経難病学)
司会：吉田邦広 (信大・神経難病学)

症例2 臨床診断：血管内悪性リンパ腫

(症例：58歳、男性)

主治医：東城加奈 (信大・脳神経内科・リウマチ膠原病内科)
一般病理：上原 剛 (信大・病態解析診断学)
神経病理：小柳清光 (信大・神経難病学)
司会：橋本隆男 (相澤病院・神経疾患研究センター)

Mini-Review: 血管内悪性リンパ腫

レビューアー：石田文宏 (信大・血液内科)
司会：池田修一 (信大・脳神経内科・リウマチ膠原病内科)

日時：2010年7月6日(火) 午後5時から

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。

問い合わせ：信州大学医学部 神経難病学講座 小柳 (おやなぎ) 清光
電話：0263-37-3185 (内線 5731)
電子メール：k123ysm@shinshu-u.ac.jp

第2回

信州NeuroCPC

症例1 臨床診断：頸椎症性頸髄症・脳性麻痺

(症例：48歳、男性)

主治医：武井洋一（まつもと医療センター中信松本病院・神経内科）

一般病理：青柳大樹（現 佐久総合病院・臨床病理部）

神経病理：小柳清光（信大・神経難病学）

司会：中山 淳（信大・分子病理学）

症例2 臨床診断：感染後脳脊髄炎疑い

(症例：84歳、男性)

主治医：佐藤俊一（長野赤十字病院・神経内科）

一般病理：渡辺正秀（長野赤十字病院・病理部）（紙上報告）

神経病理：日根野晃代（信大・脳神経内科、リウマチ・膠原病内科）

小柳清光（信大・神経難病学）

司会：矢彦沢 裕之（長野赤十字病院・神経内科）

特別講演：視神経脊髄炎（NMO）：その新たな疾患概念と病理形態

レビューアー：藤原一男（東北大・多発性硬化症治療学）

司会：池田修一（信大・脳神経内科、リウマチ・膠原病内科）

日時：2010年11月9日（火）午後5時から

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。症例の光顕標本を開示しております。観察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（おやなぎ）清光

電話：0263-37-3185（内線 5731）

電子メール：k123ysm@shinshu-u.ac.jp

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

第3回

信州NeuroCPC

症例1 臨床診断：悪性リンパ腫

(症例：70歳、男性)

主治医：永松清志郎（伊那中央病院・神経内科）
一般病理：藤原 正之（伊那中央病院・病理検査）（紙上報告）
神経病理：木下 通亨（信大・脳神経内科、リウマチ・膠原病内科）
 小柳 清光（信大・神経難病学）
司 会：松田 正之（信大・脳神経内科、リウマチ・膠原病内科）

症例2 臨床診断：白質脳症・呼吸不全

(症例：81歳、女性)

主治医：田畑 賢一（佐久総合病院・神経内科）
剖 検：塩澤 哲（佐久総合病院・臨床病理部）（紙上報告）
神経病理：日根野晃代（信大・脳神経内科、リウマチ・膠原病内科）
 小柳 清光（信大・神経難病学）
司 会：井上 敦（木曽病院・神経内科）

特別講演：進行性多巣性白質脳症（PML）の 原因ウイルスであるJCウイルスの細胞内動態

演 者：澤 洋文（北大・人獣共通感染症リサーチセンター）
司 会：高 昌星（信大・生体情報検査学）

日時：2011年3月8日（火）午後5時から

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。症例の顕微鏡標本を展示しております。観察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（おやなぎ）清光
電話：0263-37-3185（内線 5731）
電子メール：k123ysm@shinshu-u.ac.jp

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

4. 研究活動

(1) 内容

1. 筋萎縮性側索硬化症（ALS）とパーキンソン認知症の発症メカニズムに関する研究（新潟大学脳研究所、東京都立神経病院、グアム記念病院など多施設と共同）を推進中。
2. パーキンソン病の新規治療法開発に関する研究（京都大学神経内科、東京都医学研究機構と共同予定）を継続推進中。
3. 虚血性脳障害の発症機構に関する共同研究（東京都神経研等と推進中）。
4. 長野県の家族性 ALS 及び脊髄小脳変性症に関する共同研究（信州大学脳神経内科等と推進中）。

(2) 研究論文など

原著論文

1. Survival motor (SMN) protein in the spinal anterior horn cells of patient with sporadic amyotrophic lateral sclerosis. Piao, Y., Hashimoto, T., Takahama, S., Kakita, A., Komori, T., Morita, T., Takahashi, H., Mizutani, T., Oyanagi, K. (2011) *Brain Research* 1372: 152-159
2. Temporary focal cerebral ischemia results in swollen astrocytic end-feet that compress microvessels and lead to focal cortical infarction. Ito, U., Hakamata, Y., Kawakami, E., Oyanagi, K. (2011) *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* 31:328-338
3. Radiologic and neuropathologic findings in patients in a pedigree with dentatorubralpallidolusian atrophy. Sunami, Y., Koide, R., Arai, N., Yamada, M., Mizutani, T., Oyanagi, K. (2011) *American Journal of Neuroradiology* 32:109-114

総説等

1. TDP-43 と筋萎縮性側索硬化症（ALS）・前頭側頭葉変性症（FTLD）の神経細胞死. 小柳清光, 橋本智代 (2011 in press) *信州医学雑誌*
2. Magnesium in Parkinson's Disease: an update in clinical and basic aspects. In: *Magnesium in the Central Nervous System* (Eds: Vink B, Nechifor M) Oyanagi, K., Hashimoto, T. (2011 in press) University of Adelaide Press, Adelaide
3. Parkinsonism-dementia complex. In: *Neurodegeneration: The Molecular Pathology of Dementia and Movement Disorders* (Eds: Weller RO, Dickson DW) Oyanagi, K., Hashimoto, T., Yamazaki, M. (2011 in press) Springer, Oxford

4. グアム島の筋萎縮性側索硬化症 (ALS) – TDP-43 と神経原線維変化から見るパーキンソン認知症、古典型 ALS、前頭側頭葉変性症との異同。小柳清光、橋本智代、山崎峰雄 (2010) *最新医学* 65:1632-164

(3) 特別講演・招待講演など

1. 筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の原因と発症メカニズムについて。信州大学医学部神経難病学講座 (寄附講座) 開講記念式典。小柳清光 2010 年 4 月 13 日、松本市
2. 筋萎縮性側索硬化症とパーキンソン認知症・パーキンソン病：発症機序の解明と新規治療法開発にむけた取り組み。キッセイ薬品-信大神経難病学 第一回交流会議。小柳清光 2010 年 5 月 25 日、安曇野市
3. 医学における神経病理学の役割。信州大学医学部附属病院難病訪問診療センター開設 1 周年・信州大学医学部神経難病学講座 (寄附講座) 開設記念講演会。小柳清光 2010 年 6 月 19 日、松本市
4. ALS 病変の定量的解析と分子病理学基盤の解析。シンポジウム：機器と人との融合をめざす取り組み。小柳清光 2010 年 8 月 30 日、府中市
5. グアム島の ALS とパーキンソン認知症から学ぶこと。第 18 回京都内科神経懇話会。小柳清光 2010 年 9 月 4 日、京都市
6. ヒト脊髄の障害パターンと病変進展機序について：脊髄出血・横断性脊髄症・空洞症・椎骨癌転移・頸椎症。第 9 回信州脳神経外科・神経内科懇話会。小柳清光 2010 年 10 月 23 日、松本市
7. 筋萎縮性側索硬化症の本体：これまでに解き明かされた事と今後に残された事。第 22 回信州脳神経シンポジウム。小柳清光 2010 年 10 月 30 日、松本市
8. 筋萎縮性側索硬化症：これまでに明らかにされた事柄と今後に残された問題点。第 2 回 Kyoto Neuropathology Conference。小柳清光 2010 年 11 月 25 日、京都市

(4) 競争的外部資金

「異常 TDP-43 特異抗体によるグアム島 ALS の本体と運動ニューロン変性機序の解明」(代表：橋本智代、分担：小柳) (基盤研究 (C) 平成 20～22 年度)

「筋萎縮性側索硬化症の運動ニューロン死：リボゾーム RNA 遺伝子転写活性と TDP-43」(代表：小柳) (基盤研究 (B) 平成 22～24 年度)

「筋萎縮性側索硬化症療養者の病態生理に基づく革新的な意志伝達手段開発に関する研究」(代表：中山優希、分担：小柳) (基盤研究 (B) 平成 22～24 年度)

「TDP-34、FUS、リボゾーム RNA 遺伝子転写活性から見る筋萎縮性側索硬化症とパーキンソン認知症の発症機構の解明」(代表：小柳) (新潟大学脳研究所共同研究費、平成 22 年度)

「マグネシウムによるパーキンソン病の予防・治療効果に関する研究：モデルマウスへの投与を通して」（代表：小柳）（財団法人ソルトサイエンス研究財団、平成22～23年度）

5. 学会活動・学術雑誌編集（小柳清光）

(1) 学会の役職

日本神経病理学会	理事、広報委員会委員長、国際交流委員会委員 編集委員会委員
日本神経学会	代議員
日本病理学会	学術評議員

(2) 学術雑誌編集

Neuropathology	Editorial Board
Pathology International	Editorial Board
信州医学雑誌	編集委員

6. 教育・講義（小柳清光）

(1) 信州大学医学部 6 年生

ユニット講義「神経変性疾患をどう捉えるか」 2010年4月28日

(2) 信州大学医学部 5 年生

臨床実習「神経病理学とは」 5人グループへ計20回

(3) 信州大学医学部 4 年生

ユニット講義「中枢神経変性疾患の病理」 2010年10月27日

(4) 信州大学医学部 3 年生

第二生理学「自律神経系の構造と機能」 2010年10月26日

7. 社会・啓蒙活動（小柳清光）

(1) 信州大学関連

信州大学模擬講義「スポーツと脳・脳の病気」伊那北高等学校
2010年7月22日

(2) 兼任

新潟大学脳研究所	非常勤講師
(財)東京都医学総合研究所	客員研究員
(財)すかいらくフードサイエンス研究所	評議員

II. 分子遺伝（神経遺伝）学部門

1. 神経疾患の遺伝子診断サービス（2010年4月～2011年3月）

2010年4月～2011年3月の期間に信州大学病院をはじめとする県内の医療機関、および県外の医療機関から遺伝子検査を依頼された32名に対して118件の遺伝子検査を行った。このうち18名が確定診断に至った。その内訳は下表の通りである。

疾患	検査件数	診断確定例（名）
脊髄小脳変性症（SCA）		
SCA1	12	0
SCA2	12	2
SCA3	12	1
SCA6	14	2
SCA7	12	0
SCA12	12	0
SCA17	12	0
DRPLA	12	0
SCA31	6	4
ハンチントン病（HD）	4	2
球脊髄性筋萎縮症（SBMA）	7	5
筋強直性ジストロフィー（DM1）	2	2
遺伝性ジストニア1型（DYT1）	1	0
その他	0	0
計	118	18

2. 研究活動

(1) 内容

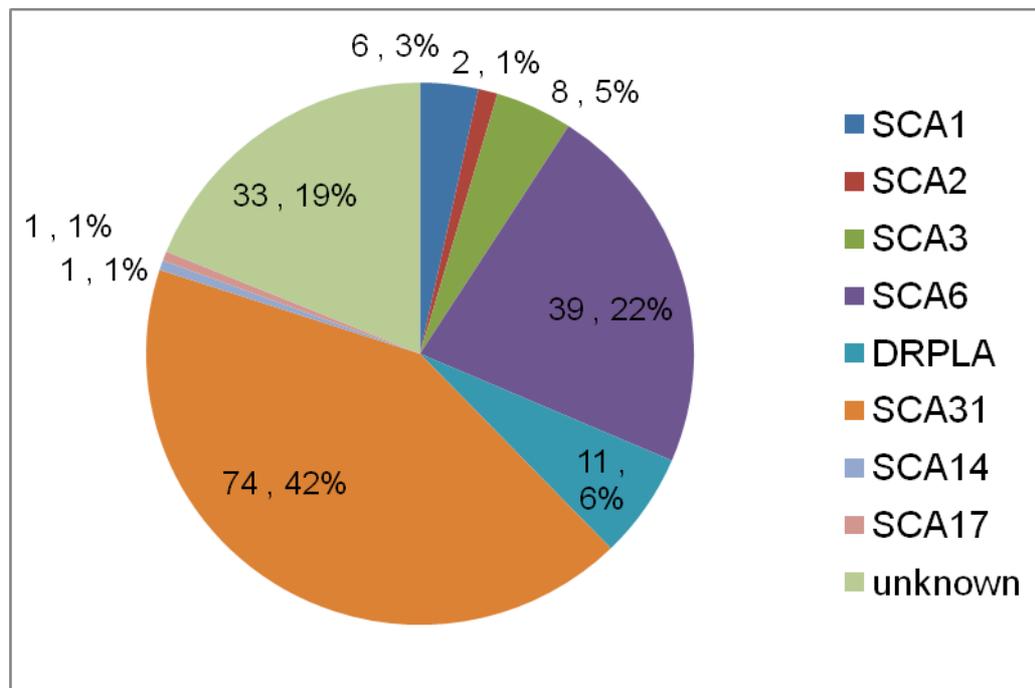
研究課題として、大きく2つのテーマを掲げている。

- I. 遺伝性脊髄小脳失調症の分子病態に関する研究
- II. 鉄代謝異常と神経変性に関する研究 —無セルロプラスミン血症を疾患モデルとして—

I. 遺伝性脊髄小脳失調症の分子病態に関する研究

I-1. 長野県における常染色体優性遺伝性脊髄小脳失調症の病型頻度の調査

これまでに集積した長野県在住の常染色体優性遺伝性脊髄小脳失調症（ADCA）174家系の病型頻度は下図に示す通りである（2011年3月27日現在）。



I-2. 原因遺伝子未同定の遺伝性脊髄小脳失調症の病因探索（横浜市立大学大学院環境分子医科学 松本直通教授との共同研究）

現在、常染色体優性遺伝性脊髄小脳失調症（ADCA）1家系と常染色体劣性遺伝性脊髄小脳失調症（ARCA）2家系において原因遺伝子の探索を目指している。具体的には、家系検体を用いた全ゲノム SNP 解析→次世代シーケンサーによるエクソーム解析により候補遺伝子変異を同定する。他の脊髄小脳失調症家系における同一の候補遺伝子の変異解析、候補遺伝子産物の機能解析、候補遺伝子の文献的検索を通して、真の原因遺伝子の同定を目指している。現在までに ARCA1 家系において、原因遺伝子を見出し、論文準備中である。

I-3. 脊髄小脳失調症 31 型（SCA31）の病態解析（神経病理学部門との共同研究）

上図のように長野県においては、SCA31 は ADCA の約 42% を占める最頻の病型である。SCA31 の病因は第 16 染色体長腕（16q22.1）領域に存在する挿入変異であるが、その挿入変異内には TGGAA の 5 塩基繰り返し配列が存在する。現在までに当科で集積した 74 家系の SCA31 患者すべてでこの挿入変異が確認されている。この挿入はイントロン内に存在することから、特定の蛋白の構造変化をきたすものではないと考えられる。この挿入がいかなる機序で小脳変性をきたすのか、が本研究課題である。

蛋白非翻訳領域内の繰り返し配列が過剰伸長する病気として、筋強直性ジストロフ

イー (DM1) が知られているが、DM1 では伸長した CUG repeat を有する pre-mRNA が核内に蓄積することによる RNA toxic gain-of-function (異常 RNA による新規の細胞毒性の獲得) 機序が想定されている。

SCA31 でも同様の機序を想定し、いくつかのアプローチを進めている。

a) マイクロアレイを用いた網羅的な遺伝子発現解析 (末梢血白血球)

SCA31 患者群で発現変化の見られる候補遺伝子を選別し、個別に定量的 PCR により発現解析を行う。

b) レーザーマイクロダイセクション法→LC/MS 解析

小脳プルキンエ細胞、およびその周囲の halo をレーザーマイクロダイセクションにより切り出し、患者組織で増加している候補蛋白を抽出する。さらにウエスタン・ブロット法や免疫組織染色により候補蛋白の挙動を見る。なお現在までに SCA31 患者剖検脳は信州ブレインリソース・ネットを介して 1 例、さらに大阪赤十字病院病理部新宅雅幸先生から 1 例、の計 2 例集積し、それら剖検組織の神経病理学的、免疫組織学的検討も併行して進めている。

I-4. 脊髄小脳失調症 31 型 (SCA31) の自然史調査 (信州大学病院脳神経内科、リウマチ・膠原病内科および県内関連病院神経内科との共同研究)

厚生労働省の「運動失調症の病態解明と治療法開発に関する研究」班では、従来から本邦に多い病型である脊髄小脳失調症 6 型 (SCA6) と Machado-Joseph 病

(MJD/SCA3) の患者を対象に SARA (Scale for Assessment and Rating for Ataxia) を用いた自然史調査を実施している。信州大学でも SCA6 (12 名)、MJD/SCA3 (4 名) の 2 疾患で計 16 名を登録し、毎年 SARA 評価をしている (吉田邦広)。同様に SCA31 についても SARA の評価を行ってきたが、今年度から関連病院の神経内科医に協力を頂き、全県的に SCA31 患者の自然史調査を始めることとした (信州大学医学部倫理委員会承認番号 1672)。現在までの予備調査で 34 名の患者が登録予定であり、今後 5 年間の前向き調査を行い、SCA6 や MJD/SCA3 と比較検討する。

II. 鉄代謝異常と神経変性に関する研究 —無セルロプラスミン血症を疾患モデルとして— (内科学第三講座との共同研究)

無セルロプラスミン血症はセルロプラスミン (CP) 遺伝子の変異により、脳をはじめ全身諸臓器に鉄の過剰沈着をきたす常染色体劣性遺伝性の鉄代謝異常症である。内科学第三講座で本症の世界で初めての剖検例を経験し、CP 遺伝子変異を同定して以来、本症を疾患モデルとして、鉄代謝異常と神経変性の関連について研究を続けてきた。具体的には、患者剖検脳を用いた神経病理学的検討、酸化的ストレスマーカーの解析、CP 欠損マウスの作製と解析、などである。さらに CP 欠損マウスにミトコンド

リア複合体 I 阻害剤であるロテノン投与実験を進めた。

(2) 研究論文・学会発表

学会発表

1. 玉井真理子, 山下浩美, 吉田邦広, 古庄知己, 福嶋義光. エンゲルマン病家系例との10年間のかかわりについて—臨床心理士の立場から— 第34回日本遺伝カウンセリング学会学術集会. 2010.5.29. (28-30). 東京.
2. 吉田邦広, 池田修一, 堺温哉, 松本直通. 脊髄小脳失調症 31 型 (SCA31) の挿入変異の解析. 第 51 回日本神経学会総会. 2010.5.21. (20-22), 東京.
3. 兼子一真, 日根野晃代, 吉田邦広, 大原慎司, 池田修一. 無セルロプラスミン血症剖検 6 例の脳皮質変化と臨床経過との関連. 第 51 回日本神経学会総会. 2010.5.20. (20-22), 東京.
4. 日根野晃代, 兼子一真, 吉田邦広, 池田修一. セルロプラスミンによる, 神経細胞へのロテノン誘導酸化ストレスの抑制に関する検討. 第 51 回日本神経学会総会. 2010.5.21. (20-22), 東京.
5. 宮崎大吾, 福島和広, 中村昭則, 吉田邦広, 武田伸一, 池田修一. Matrix metalloproteinase (MMP)-2 の dystrophin 欠損骨格筋再生への影響. 第 51 回日本神経学会総会. 2010.5.21. (20-22), 東京.
6. 玉井真理子, 山下浩美, 吉田邦広, 古庄知己, 福嶋義光. エンゲルマン病家系例との10年間のかかわりについて —臨床心理士の立場から—. 第34回日本遺伝カウンセリング学会学術集会. 2010.5.29. (28-30), 東京.
7. 堺温哉, 吉田邦広, 池田修一, 松本直通. 長野県における優性遺伝性脊髄小脳失調症 31 型患者における(TGGAA)_n リピート挿入解析. 日本人類遺伝学会第 55 回大会. 2010. 10. 28. (27-30), 大宮.

原著論文

1. Sakai H, Yoshida K, Shimizu Y, Morita H, Ikeda S, Matsumoto N. Analysis of an insertion mutation in a cohort of 94 patients with spinocerebellar ataxia type 31 from Nagano, Japan. *Neurogenetics* 11: 409-415. 2010.
2. Nakamura K, Yoshida K, Yoshinaga T, Kodaira M, Shimojima Y, Takei Y, Morita H, Kayanuma K, Ikeda S. Adult or late-onset triple A syndrome: case report and literature review. *J Neurol Sci* 297: 85-8, 2010.
3. Miyazaki D, Nakamura A, Fukushima K, Yoshida K, Takeda S, Ikeda S. Matrix metalloproteinase-2 ablation in dystrophin-deficient *mdx* muscles reduces angiogenesis

resulting in impaired growth of regenerated muscle fibers. *Hum Molec Genet* 1-13, 2011.
doi:10.1093/hmg/ddr062

4. Kaneko K, Hineno A, Yoshida K, Ohara S, Morita H, Ikeda S. Extensive brain pathology in an aceruloplasminemia patient with a prolonged duration of illness. *Hum Pathol* (in press).

総説

1. 吉田邦広. 中枢神経系の鉄沈着. *神経内科* 73: 105-109, 2010.
2. 吉田邦広. 神経疾患の遺伝子診断—神経内科医の果たす役割— *難病と在宅ケア* 16: 50-53, 2011.
3. 吉田邦広. ハンチントン病. *検査と技術* 39: 6-10, 2011.

(3) 特別講演・招待講演など

1. 吉田邦広. 脊髄小脳変性症—これまでの研究の歩みと展望— *キッセイ薬品-信大神経難病学 第一回交流会議*. 2010年5月25日、安曇野市
2. 吉田邦広. 難病訪問診療センターから神経難病学講座へ. *信州大学医学部附属病院難病訪問診療センター開設1周年・信州大学医学部神経難病学講座（寄附講座）開設記念講演会*. 2010年6月19日、松本市
3. 吉田邦広. 脊髄小脳変性症と多系統萎縮症の治療に関する最近の話題. *SCD・MSA患者・家族の交流会*（公立八鹿病院） 2010年10月22日、養父市

(4) 競争的外部資金

「ジストロフィン異常症におけるエクソン・スキッピング療法の臨床・分子基盤研究」
（代表 吉田邦広）（基盤研究(C) 平成22年度A 評価者研究費支援制度）

3. 教育・講義

- (1) 信州大学医学部5年生

ユニット講義「神経」「脊髄小脳変性症と多系統萎縮症」 2010年9月29日

- (2) 信州大学医学部4年生

臨床実習「中枢神経系の神経変性疾患」 4-5人グループへ計20回

III. 名簿 (2011年3月)

1. 分子病理（神経病理）学部門

スタッフ

教授	小柳 清光
技術補佐員	浅川 美果
事務補佐員（科研費による）	山崎 恭子

研修

内科学第三講座院生	日根野 晃代 (2010年6月～11月)
内科学第三講座院生	木下 通亨 (2010年12月～2011年3月)

2. 分子遺伝（神経遺伝）学部門

スタッフ

教授	吉田 邦広
----	-------

信州大学 神経難病学講座 年度報

第 1 号

平成 22 年度

(2010 年 4 月～2011 年 3 月)

発行

信州大学医学部神経難病学講座

分子病理学（神経病理学）部門、分子遺伝学（神経遺伝学）部門

390-8621 長野県松本市旭 3-1-1

電話：分子病理学部門 0263-37-3185 分子遺伝学部門 0263-37-2672
