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 2 号

平成 23 年度

（2011 年 4 月　～　2012 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

2012 年 4 月

目次

当講座の設置と平成 23 年度の活動の概要・・・・・・・・・・・・・・2
分子病理学（神経病理学）部門：ヒト脳神経系病理標本診断・・・・・3
信州ブレインリソースネット・・・・4
信州 NeuroCPC・・・・・・・・・・・6
研究活動・・・・・・・・・・・・・10
学会活動・学術雑誌編集・・・・・11
教育・講義・・・・・・・・・・・・12
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・・・・・・・・・・・・18
名簿・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・19

当講座の設置と平成 23 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て平成 21 年に承認され、平成 22（2010）年 4 月 1 日に発足しました。

23 年度、分子遺伝学（神経遺伝学）部門教授吉田邦広は前年度に引き続き長野県に好発する遺伝性脊髄小脳変性症である SCA31 の分子病態の解明，および無セルロプラスミン血症の疾患モデルの解析に取り組みました。また横浜市立大学，東京大学との共同研究の成果として、長野県の 1 家系をもとに新しい常染色体劣性遺伝性脊髄小脳変性症の病型を確立しました（SCAR11 と命名されました）。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、県内一円から依頼された生検脳、剖検脳の診断に取り組み、また、信州大学に「形態に基盤を置いた神経学」が根付くことと若い医師の教育と啓蒙のために始めた「信州 NeuroCPC」（脳神経系に力点をおいた臨床病理検討会）の第 4、5、6 回を開催しました。NeuroCPC と共同研究の推進のため平成 22 年 7 月に立ち上げた「信州ブレインリソースネット」には、24 年 3 月 31 日時点で長野県内 10 病院から計 655 症例のご登録を頂き、活発に活用されております。

23 年度の当講座のトピックスとして、「信州ブレインリソースネット」登録症例の中から、生前には孤発性の脊髄小脳変性症と思われていた患者さんが免疫病理組織学的に脊髄小脳失調症 3 型（Machado-Joseph 病）と診断されました。また上記脳神経内科、リウマチ・膠原病内科に入院中の若年性認知症の患者さんに対し、池田教授の指導のもとで施行された生検脳で小柳が「軸索ジストロフィー」と病理診断し、吉田が原因遺伝子である *CSF1R* の変異を同定しました。この症例は本邦で初めて分子遺伝学的に確定診断された「神経軸索スフェロイドを伴う遺伝性びまん性白質ジストロフィー」として論文に報告されました（J Neurol Sci 印刷中）。あらためて原因や病態が不明な患者さんに対しては、長期的な興味や関心を持ち続け、かつ折にふれ最新の知識、技術を持って再検討、再評価することの重要性を学びました。

ご関連の皆様におかれましては平成 23 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 24（2012）年 4 月　吉田　邦広、小柳　清光

I. 分子病理学（神経病理学）部門

1. ヒト脳神経系病理標本診断

(1) 生検診断

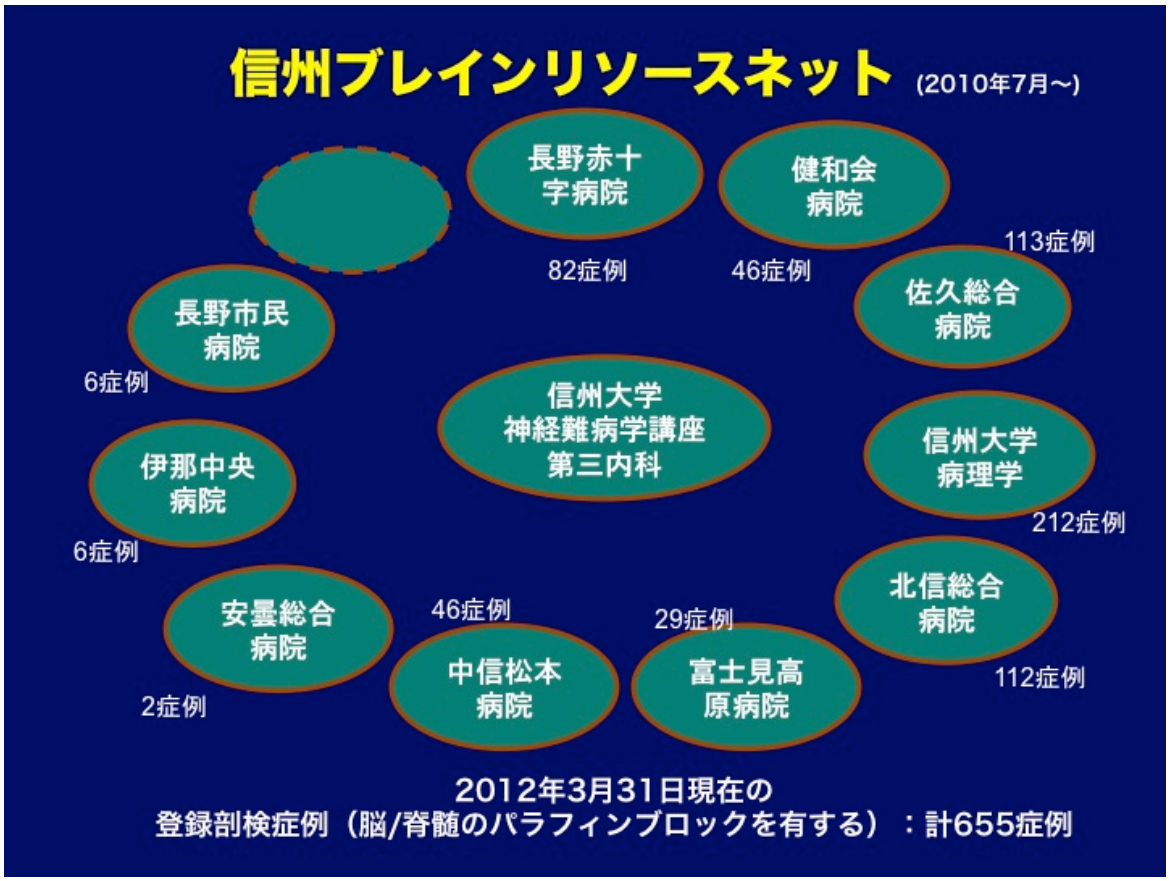
	依頼元施設	期日	臨床診断	神経病理学的診断
1	長野赤十字病院 神経内科	2011 年 5 月	視神経脊髄炎	白質変性症
2	信州大学 小児科	2011 年 6 月	セロイドリポフスチノーシス	大脳肥厚クモ膜
3	信州大学 臨床検査部	2011 年 6 月	膠芽腫疑い	白質変性症
4	信州大学 脳神経内科	2011 年 8 月	症候性てんかん	非特異的硬膜炎
5	信州大学 脳神経内科	2011 年 9 月	脳腫瘍疑い	脳病巣周辺部疑い
6	信州大学 脳神経内科	2011 年 9 月	アミロイド血管症	1. アルツハイマー病 2. アミロイド血管症 3. 微慢性レビー小体病
7	信州大学 脳神経内科	2011 年 10 月	白質脳症	非特異的脳炎
8	信州大学 脳神経内科	2011 年 11 月	1. Motor dominant neuropathy 2. 脊柱管狭窄症	1.末梢神経（異常無し）
9	信州大学 脳神経内科	2012 年 2 月	脊髄症	検索中

(2) ブレインカッティング／剖検標本診断

	依頼元施設	期日	臨床診断	神経病理学的診断
1	相澤病院 神経内科	2011 年 4 月	1. 脳炎後痙攣 2. 脳幹出血	検索中
2	相澤病院 神経内科	2011 年 5 月	パーキンソン病	1. パーキンソン病 2. 前頭側頭葉変性症
3	中信松本病院 神経内科	2011 年 7 月	前頭側頭葉型認知症	検索中

4	松代総合病院 神経内科	2011 年 9 月	筋萎縮性側索硬化症	検索中
5	相澤病院 神経内科	2011 年 9 月	筋萎縮性側索硬化症	検索中
6	富士見高原病院 神経内科	2011 年 11 月	1. 肺癌 2. 脳梗塞	検索中
7	富士見高原病院 神経内科	2012 年 1 月	脳神経膠腫	検索中

2. 信州ブレインリソースネット



「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リストアップし、関係医師に公開して情報を共有して、剖検材料を相互に活用し合うことによる**共同研究を推進**し、下記する**信州 NeuroCPC への症例呈示**をして頂くことを目的として設立した。2010 年 7 月に発足。2012 年 3 月 31 日時点までの登録症例は合計 655 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）　52 症例、
家族性 ALS　9 症例、
脊髄小脳変性症（多系統萎縮症を除き）　16 症例、　である。

「信州ブレインリソースネット」登録剖検例を用いた、2010 年 7 月 1 日発足時から 2012 年 3 月 31 日までの研究発表と現況。

共同研究施設	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	***臨床神経 51 : 583-589, 2011***
佐久総合病院 - 信大神経難病学	脊髄小脳変性症	研究継続中
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
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）投稿準備中
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、上信越神経病理（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、アジア神経病理学会（2011 年）、投稿中
佐久総合病院 - 信大脳神経内科 - 信大神経難病学	進行性多巣性白質脳症	アジア神経病理学会（2011 年）、投稿準備中
信大脳神経外科 - 信大脳神経内科 - 信大神経難病学	脳マンソン孤虫	上信越神経病理（2011 年）、投稿準備中
長野市民病院 - 信大神経難病学	ジョセフ病（SCA3）	上信越神経病理（2011 年）、投稿準備中
信大脳神経内科 - 信大神経難病学	軸索ジストロフィー	***J Neurological Sciences 印刷中***

3. 信州 NeuroCPC

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（特徴的な局在を示して）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、また共同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「信州 NeuroCPC」第 4 回、第 5 回、第 6 回を開催した。

信州 NeuroCPC の記録は下記「信州医学雑誌」に掲載。

第４回信州 NeuroCPC 記録----信州医誌　第 59 巻 6 号 449～466, 2011
第５回信州 NeuroCPC 記録----信州医誌　第 60 巻 2 号 101～118, 2012　印刷中
第６回信州 NeuroCPC 記録----信州医誌　第 60 巻 3 号, 2012　掲載予定

次ページ以降は第 4 回～第 6 回信州 NeuroCPC のポスター。

第４回

信州NeuroCPC

症例１　臨床診断：孤発性筋萎縮性側索硬化症

（症例：86 歳、男性）

主　治　医：永松清志郎（伊那中央病院、現:信大・脳神経内科、リウマチ･膠原病内科）
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：小柳　清光（信大・神経難病学）
司　　会：羽生　憲直（飯田市立病院・神経内科）

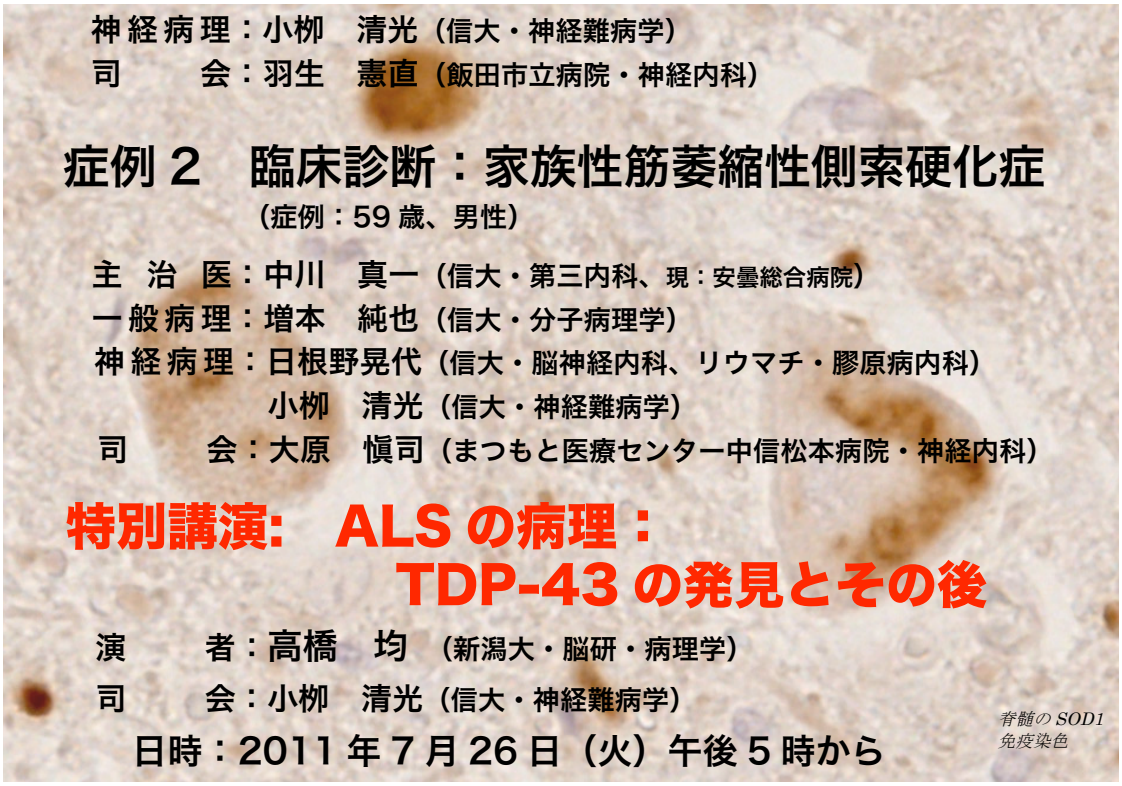
症例２　臨床診断：家族性筋萎縮性側索硬化症

（症例：59 歳、男性）

主　治　医：中川　真一（信大・第三内科、現：安曇総合病院）
一般病理：増本　純也（信大・分子病理学）
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：大原　慎司（まつもと医療センター中信松本病院・神経内科）

特別講演:　ALS の病理：TDP-43 の発見とその後

演　　者：高橋　均　（新潟大・脳研・病理学）
司　　会：小柳　清光（信大・神経難病学）


脊髄の SOD1
免疫染色

日時：2011 年 7 月 26 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５回

信州NeuroCPC

症例１　臨床診断：パーキンソン病、肺炎

（症例：85 歳、男性）

主　治　医：橋本　隆男（相澤病院・脳卒中・脳神経センター）
一般病理：山ノ井一裕（相澤病院・病理科/慶應大・病理学）
神経病理：山ノ井一裕（相澤病院・病理科/慶應大・病理学）
　　小柳　清光（信大・神経難病学）
司　　会：森田　　洋（信大・卒後臨床研修センター）

症例２　臨床診断：レビー小体型認知症、肺炎

（症例：72 歳、女性）

主　治　医：中村　勝哉（信大・脳神経内科、リウマチ・膠原病内科、現:諏訪赤十字病院）
一般病理：佐野　健司（信大・臨床検査）
神経病理：小柳　清光（信大・神経難病学）
司　　会：山嵜　正志（北信総合病院・神経内科）

特別講演: レビー小体病の病理—タンパク癌仮説、dual hit 仮説（外因説）の検証の試みを中心に

演　　者：齊藤　祐子（(独)国立精神・神経医療研究センター病院 臨床検査部 ）
司　　会：池田　修一（信大・脳神経内科、リウマチ・膠原病内科）

日時：2011 年 11 月 29 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６回

信州NeuroCPC

症例１　臨床診断：オリーブ橋小脳萎縮症

（症例：58 歳、女性）

主　治　医：栢沼　勝彦（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：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：吉田　邦広（信大・神経難病学）

症例２　臨床診断：認知症、脊髄小脳変性症疑い

（症例：85 歳、男性）

主　治　医：山本　寛二（長野市民病院・神経内科）
一般病理：保坂　典子（長野市民病院・病理診断科）
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: 分子病理からみた脊髄小脳変性症
-早期臨床診断へ向けての取り組み-

演　　者：山田　光則（(独)国立病院機構 さいがた病院 臨床研究部）
司　　会：池田　修一（信大・脳神経内科、リウマチ・膠原病内科）

日時：2012 年 2 月 28 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

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、日本医科大学など多施設と共同）を推進中：ALS 運動ニューロンでは粗面小胞体が変性し（***Neuropathol Appl Neurobiol 2008***）、survival motor neuron protein が二次的に減少することを報告した（***Brain Res 2011***）。グアム島のパーキンソン認知症（PDC）は脳にリン酸化タウとリン酸化 TDP-43 が共に多量に蓄積する特異な疾患であることを報告した（***Brain 2007***）。現在は同じくグアム島に多発した ALS の脳と脊髄におけるリン酸化 TDP-43 の特徴を解析中である。グアム島 PDC、ALS のゲノムスキャンを行い、17 番染色体 12p D12S1617、12q D12S79 が発症と関連していることを報告した（***Hum Mol Genet 2009***）。
2. **パーキンソン病の新規治療法開発に関する研究**（東京都医学総合研究所、東京都健康安全研究センターと共同）を継続中：in vitro パーキンソン病モデルである培養ラット黒質神経細胞への神経毒 MPP^+添加に対し、マグネシウム（Mg）が神経保護作用を有することを報告した（***Brain Res 2008***）。この所見に基づき、現在、in vivo パーキンソン病モデルであるアルファシヌクレイン遺伝子組換えマウスおよび神経毒 MPTP 注射マウスへの Mg 投与治療実験を推進中である。
3. **家族性 ALS 及び脊髄小脳失調症に関する研究**（信州大学脳神経内科、信州大学神経難病学分子遺伝学等との共同研究）：SOD1 遺伝子 G93S 変異を示す家族性 ALS の神経病理学的特徴を報告した（***J Neurol Sci 2008***）。長野県に大家系が報告されている SOD1 遺伝子 L106V 変異を示す家族性 ALS の神経学的、神経病理学的解析を進めている。歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症（DRPLA）父子例の MRI 所見と神経病理所見の特徴を報告した（***Am J Neuroradiol 2011***）。脊髄小脳失調症 31 型（SCA31）の病態解析を推進中である。
4. **ALS の遺伝子変異に関する網羅的研究**（キッセイ薬品との共同研究）
5. **虚血性脳障害の発症機構に関する研究**（東京都医学総合研究所等と推進中）：ジャービルの脳虚血モデルを用いて実験を進め、虚血巣周辺のペナンブラではアストロサイトの突起の変性と神経細胞死が関連していることを見出した（***Stroke 2009***）。アストロサイトの突起の腫脹が亢進すると脳微小血管を押しつぶすことにより、小型の多発脳梗塞を生ずる事を報告した（***J Cereb Blood Flow Metab 2011***）。この所見に基づき、現在、脳虚血巣のアストロサイトの突起の腫脹を防ぐことによる梗塞病変の進展阻止実験を進めている。
6. **人工硬膜に関する研究**（信州大学脳神経外科と推進中）。

(2) 研究論文など

原著論文

1. 先行感染後に発症した抗 AQP4 抗体陽性の視神経脊髄炎 84 歳男性剖検例. 佐藤俊一, 星　研一, 渡辺正秀, 日根野晃代, 小柳清光, 矢彦沢裕之. ***臨床神経学*** 51: 583-589, 2011
2. Hereditary diffuse leukoencephalopathy with axonal spheroids caused by R782H mutation in CSF1R: Case report. Kinoshita, M., Yoshida, K., Oyanagi, K., Hashimoto, T., Ikeda, S. ***Journal of the Neurological Sciences*** 印刷中

総説・著書等

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. ***信州医学雑誌*** 59:63-73, 2011
2. 神経病理入門　1.　基本的な脳標本の作り方. 橋本智代, 小柳清光. ***Medical Technology*** 39:939-946, 2011
3. 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) Unversity of Adelaide Press, Adelaide. 2011, pp229-236
4. Parkinsonism-dementia complex. In: ***Neurodegeneration: The Molecular Pathology of Dementia and Movement Disorders*** 2nd Ed. (Eds: Weller RO, Dickson DW) Oyanagi, K., Hashimoto, T., Yamazaki, M. Springer, Oxford. 2011, pp171-178
5. Astrocytic involvement in the maturation phenomenon after temporary cerebral ischemia. Ito, U., Hakamata, Y., Watabe, K., Oyangai, K.: ***Acta Neurochir Suppl*** 印刷中
6. 中枢神経の所見の取り方　1. 一般的な見方、切り出し. 橋本智代, 小柳清光. ***病理と臨床***　印刷中

(3) 特別講演・招待講演など

1. マクロ検索法-これだけはおさえておきたい検索法. ***第 52 回日本神経病理学会.*** 小柳清光, 橋本智代 2011 年 6 月 2 日、京都市
2. Magnesium: as the pathogenesis and potential therapeutics of the parkinsonism in humans. ***桂林医学院学術交流講演会***. 小柳清光 2011 年 11 月 9 日, 中国広西省桂林市　桂林医学院

(4) 競争的外部資金

「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 23 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、教育委員会委員
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
TheScientificWorldJOURNAL	Editorial Board

6. 教育・講義（小柳清光）

(1) 信州大学医学部 5 年生

臨床実習「神経病理学とは」　4-5 人グループへ計 20 回

(2) 信州大学医学部 4 年生

ユニット講義「神経変性疾患の病理」　2011 年 10 月 25 日

(3) 信州大学医学部 3 年生

病理学演習・実習病理学各論「神経病理学」　2011 年 12 月 21、22 日

7. 社会活動（小柳清光）

(1) 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) すかいらーくフードサイエンス研究所	評議員

II. 分子遺伝学（神経遺伝学）部門

1. 神経疾患の遺伝子診断サービス (2011 年 4 月～2012 年 3 月)

2011 年 4 月～2012 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 31 名に対して 150 件の遺伝子検査を行った。このうち 14 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	16	1
SCA2	16	0
SCA3	16	0
SCA6	18	3
SCA7	16	0
SCA12	16	0
SCA17	16	0
DRPLA	18	0
SCA31	10	5
ハンチントン病（HD）	2	2
球脊髄性筋萎縮症（SBMA）	3	1
家族性周期性四肢麻痺	1	1
neuroferritinopathy	1	0
Hereditary diffuse leukodystrophy with axonal spheroids (HDLS)*	1	1
計	150	14

*大学院生の木下通亨が解析を行った。

2. 研究活動

(1) 研究課題

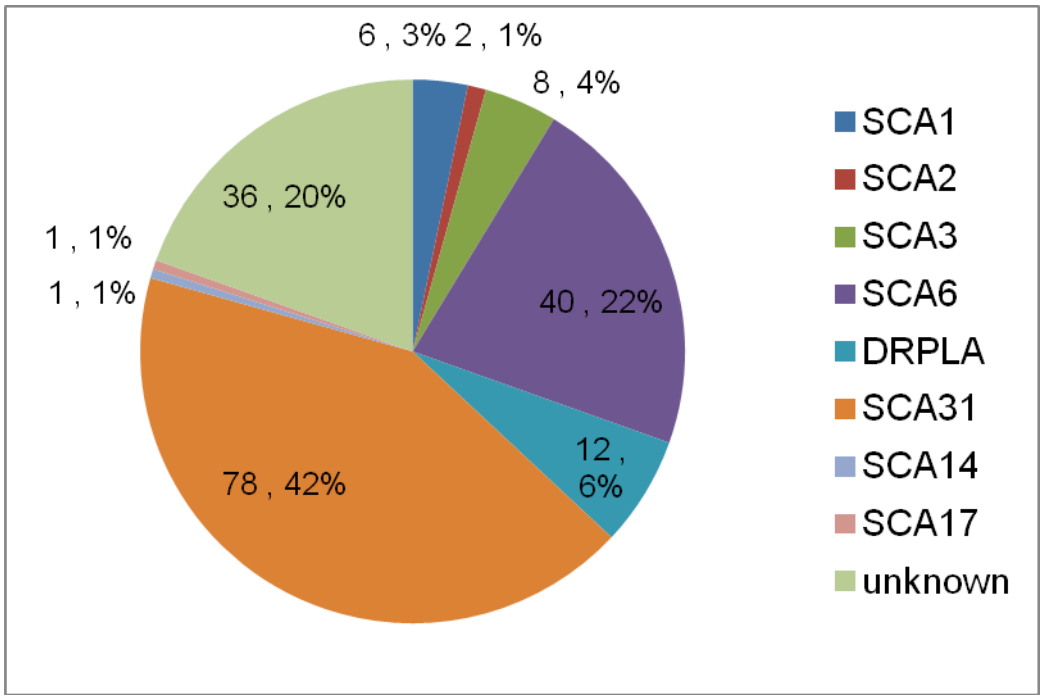
I. 遺伝性脊髄小脳失調症の分子病態に関する研究

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）184 家系の病型頻度は下図に示す通りである（2012 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）

従来から長野県内で見出した原因遺伝子未同定の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 家系を対象にして、原因遺伝子を探索してきた。方法は、家系検体を用いた全ゲノム SNP 解析→次世代シークエ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し、その中から候補遺伝子産物の局在・機能解析、他の脊髄小脳失調症家系における変異解析、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す、というものである。現在までに ARCA1 家系において、*SYT14*（synaptotagmin 14）のホモ接合性のミスセンス変異を見出した（Doi H, et al. ***Am J Hum Genet*** 89: 320-327, 2011）。本病型は新たに SCAR11（MIM #614229）と命名された。SYT14 は小脳プルキンエ細胞に高発現する蛋白で、機能的にはシナプス小胞からのエクソサイトーシス（exocytosis）に関与する。*SYT14* 変異による小脳変性症は神経細胞変性の一つの機序として、シナプス分泌能の異常の重要性を示唆するものと考えられる。

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

SCA31 の分子病態の解明を目指して、大きく 2 つのアプローチを進めている。
①遺伝子変異はイントロン内への挿入変異であるが、その挿入変異内に存在する TGGAA の 5 塩基繰り返し配列（(TGGAA)n）の病因的意義が大きいと推察されている。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ィー（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 でも同様の機序を考え、(TGGAA)n/(UGGAA)n に結合する蛋白を探索している。ビオチン、あるいはジゴキシゲニンで標識した(TGGAA)5、(UGGAA)5 を用いた South-western 法、North-western 法により候補となる蛋白を検出し、二次元ゲルから蛋白スポットを切り出して、nanoLC-MS/MS 解析により同定する手法である。これまでにいくつか候補蛋白が取れているが、現在、これらが真の(TGGAA)n/(UGGAA)n 結合蛋白かどうかの検証を進めている。
②SCA31 は小脳プルキンエ細胞の変性、脱落とともに、その周囲を取り巻く halo 構造が特徴的である。この所見は他の脊髄小脳変性症では一般には見られないものであり、SCA31 の病態に深く関与するものと思われる。現在、「信州ブレインリソースネット」を通して集積した 1 例を含む、計 2 例の剖検脳を用いて、この halo を免疫組織化学的、電子顕微鏡的に解明する試みを続けている。

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）

臨床的に有用な surrogate marker がない脊髄小脳変性症では、その自然史の把握は、薬効を評価する上でもきわめて重要である。このような観点から厚生労働省の「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 of 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）。平成 23 年度から長野県に高頻度に見られる SCA31 についても県内の関連病院の神経内科医に協力を頂き、SARA、Barthel index を用いた自然史調査を始めた（信州大学医学部倫理委員会承認番号 1672）。昨年度に調査を行った登録患者は 43 名であった。この 43 名は平均年齢 73.2 歳（平均発症年齢 58.3 歳）、SARA 平均 16.7、Barthel index 平均 82.2 の集団である。平成 24 年 7-9 月には 2

年目の調査を行う予定である。

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。従来から CP 欠損マウス（$CP^{-/-}$マウス）の解析を行ってきたが、このマウスでは一見明らかな神経症状、脳内への鉄沈着は示さなかった。そこで 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負荷実験を進めた。ロテノン非投与群では対照マウス（$CP^{+/+}$マウス）に比べて、$CP^{-/-}$マウスでは若干の運動障害が見られたが、2 群で酸化的ストレスマーカーには有意な変化がなかった。一方、低用量ロテノン投与 $CP^{-/-}$マウスでは、同 $CP^{+/+}$マウスやロテノン非投与 $CP^{-/-}$マウスに比べて、運動障害や酸化的ストレスマーカーの上昇が有意に見られた（Hineno A, et al. ***Neurochem Res*** 36, 2127-2135, 2011）。これらの結果は、CP がロテノン負荷による神経細胞傷害に対し、防御的に働くことを示すものであり、かつ、この機能が CP の ferroxidase 機能に起因するものではない可能性を呈示するものである。

(2) 研究論文・学会発表

学会発表

1. 日根野晃代, 中村昭則, 下島吉雄, 矢彦沢裕之, 牛山雅夫, 羽生憲直, 吉田邦広, 小柳清光, 池田修一. *SOD1* 遺伝子 L106V 変異を有する家族性筋萎縮性側索硬化症大家系の臨床病理所見. 第 52 回日本神経学会学術大会. 2011. 5. 20. (18-20), 名古屋.
2. 吉田邦広, 宮崎大吾, 日根野晃代, 涌井敬子, 小柳清光, 松本直通, 池田修一. 脊髄小脳失調症 31 型（SCA31）患者の末梢血白血球を用いた網羅的遺伝子発現解析. 第 52 回日本神経学会学術大会. 2011. 5. 18. (18-20), 名古屋.
3. 土井宏, 吉田邦広, 三宅紀子, 鶴崎美徳, 黒岩義之, 松本直通. 次世代シークエンサーを用いた常染色体劣性遺伝性脊髄小脳変性症責任遺伝子の単離研究. 第52回日本神経学会学術大会. 2011. 5. 19. (18-20), 名古屋.
4. 安井建一, 矢部一郎, 佐々木秀直, 新井公人, 金井数明, 桑原聡, 吉田邦広, 伊藤瑞規, 祖父江元, 児矢野繁, 小野寺理, 西澤正豊, 中島健二. 特定疾患臨床調査個人票を用いた脊髄小脳変性症 6 型の自然史調査. 第 52 回日本神経学会学術大会. 2011. 5. 18. (18-20), 名古屋.
5. 宮崎大吾, 中村昭則, 福島和広, 吉田邦広, 武田伸一, 池田修一. Matrix

metalloproteinase (MMP)-2 欠損による骨格筋再生障害とそのメカニズムの解明. 第 52 回日本神経学会学術大会. 2011. 5. 19. (18-20), 名古屋.

6. 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, 福嶋義光. 信州大学病院遺伝子診療部における遺伝性神経疾患の発症前診断の現状. 日本人類遺伝学会第 56 回大会. 2011. 11. 11. (9-12), 千葉.
7. 土井宏, 吉田邦広, 三宅紀子, 鶴崎美徳, 黒岩義之, 松本直通. 次世代シークエンサーを用いた常染色体劣性遺伝性脊髄小脳変性症の責任遺伝子単離. 日本人類遺伝学会第 56 回大会. 2011. 11. 10. (9-12), 千葉.

原著論文

1. Ogimoto M, Anzai K, Takenoshita H, Kogawa K, Akehi Y, Yoshida R, Nakano M, Yoshida K, Ono J. Criteria for early identification of aceruloplasminemia. ***Intern Med*** 50: 1415-1418, 2011.
2. Hineno A, Kaneko K, Yoshida K, Ikeda S. Ceruloplasmin protects against rotenone-induced oxidative stress and neurotoxicity. ***Neurochem Res*** 36, 2127-2135, 2011.
3. Doi H, Yoshida K, Yasuda T, Fukuda M, Fukuda Y, Morita H, Ikeda S, Kato R, Tsurusaki Y, Miyake N, Saitsu H, Sakai H, Miyatake S, Shiina M, Nukina N, Koyano S, Tsuji S, Kuroiwa Y, Matsumoto N. Exome sequencing reveals a homozygous SYT14 mutation in adult-onset, autosomal-recessive spinocerebellar ataxia with psychomotor retardation. ***Am J Hum Genet*** 89: 320-327, 2011.
4. Nakamura K, Sekijima Y, Nagamatsu K, Yoshida K, Ikeda S. A novel nonsense mutation in the TITF-1 gene in a Japanese family with benign hereditary chorea. ***J Neurol Sci*** 313: 189-192, 2011.
5. Kaneko K, HinenoA, Yoshida K, Ohara S, Morita H, Ikeda S. Extensive brain pathology in an aceruloplasminemia patient with a prolonged duration of illness. ***Hum Pathol*** 43: 451-456, 2012.
6. Nakamura A, Hineno A, Yoshida K, Sekijima Y, Hanaoka-Tachibana N, Takei Y, Ohara S, Ikeda S. Marked intrafamilial phenotypic variation in a family with SOD1 C111Y mutation. ***Amyotroph Lateral Scler*** (in press).
7. Kinoshita M, Yoshida K, Oyanagi K, Hashimoto T, Ikeda S. Hereditary diffuse leukoencephalopathy with axonal spheroids caused by R782H mutation in *CSF1R*: Case report. ***J Neurol Sci*** (in press).

総説・著著

1. 吉田邦広. アスパルチルグルコサミン尿症. ムコ多糖症 UPDATE. 折居忠夫 編. Pp 172-174, イーエヌメディックス, 東京, 2011.
2. 吉田邦広. リピート伸長病（repeat expansion disease）―トリプレットリピート病を中心に―. ***SRL 宝函*** 32 (4): 20-29, 2012.
3. Sekijima Y, Yoshida K, Tokuda T, Ikeda S. (last updated, January 26, 2012) Transthyretin Amyloidosis in: GeneReviews at GeneTests: Medical Genetics Information Resource [database online]. Copyright, University of Washington, Seattle. 1997-2012. Available at http://www.genetests.org.

(3) 特別講演・招待講演など

1. 吉田邦広. 神経内科医に必要な遺伝カウンセリング. 第 52 回日本神経学会学術大会 教育講演 13. 2011. 5. 20. 名古屋.
2. 吉田邦広. 遺伝と神経難病. 遺伝と神経難病講演会（横須賀市保健所） 2011. 9. 10. 横須賀.
3. 吉田邦広. 神経内科医の立場から遺伝カウンセリングを考える. 日本人類遺伝学会第 56 回大会 シンポジウム 6 遺伝学的検査と遺伝カウンセリング. 2011.11. 9-12 (11). 千葉.

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」 2011 年 10 月 4 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　（2012 年 3 月）

1. 分子病理学（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
非常勤研究員（科研費による）	鈴木　絵美
研究生	小野里知哉
委嘱講師	伊藤　梅男（希哲堂伊藤医院）
委嘱講師	橋本　智代（産業医科大学）

研修・共同研究

内科学第三講座助教	日根野　晃代
内科学第三講座院生	木下　通亨

2. 分子遺伝学（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 2 号

平成 23 年度

（2011 年 4 月～2012 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