

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3号

平成24年度

(2012年4月 ~ 2013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

2013年4月

目次

当講座の設置と平成 24 年度の活動の概要 2

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 4
2. 信州ブレインリソースネット 6
3. 信州 NeuroCPC 8
4. 脳の病理標本作製実習 12
5. 信州大学 神経病理学セミナー 13
6. 研究活動 14
7. 学会活動・学術雑誌編集 17
8. 教育・講義 17
9. 社会活動 17

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 18
2. 研究活動 19
3. 教育・講義 25

III. 名簿 27

当講座の設置と平成 24 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。

平成 24 年度、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など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した。また長野県に「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 7、8、9 回を開催しました。NeuroCPC の実行と共同研究の推進を目的として平成 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、25 年 3 月 31 日時点で長野県内 11 基幹病院から計 751 症例のご登録を頂き、活発に活用されています。更に長野県の神経病理の発展の為に標本作製技術員を育成する事を期待して 9 月に「脳の病理標本作製実習」を開催しました。本学医学科の学生が実行委員を務める「信州大学 神経病理学セミナー」を開始し、将来神経科学に取り組む医師が育つ事を期待している所です。

分子遺伝学（神経遺伝学）部門教授の吉田邦広は分子病理学部門の全面的な協力を得て、遺伝性脊髄小脳変性症である脊髄小脳失調症 31 型（SCA31）の分子病態の解明に取り組みました。また横浜市立大学、東京大学との共同研究の成果として、常染色体劣性遺伝性の瘧性失調症の 1 家系の原因が *DDHD2* 変異であることを見出しました（SPG54 としては本邦第 1 家系です）。臨床においては、他施設共同研究として、SCA6、SCA3/MJD、SCA31 の自然史調査を進めました。

本年度のトピックとして、2012 年に小柳が脳生検診断し、吉田が遺伝子診断した症例を、本学脳神経内科、リウマチ・膠原病内科の木下通亨医師が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（HDLS）」として報告した（Kinoshita M, et al. *J Neurol Sci* 318: 115-118, 2012）ことが挙げられます。これを機に、その後、全国から *CSFIR* 遺伝子、および下記の *Nasu-Hakola* 病の原因遺伝子である *TYROBP*、*TREM2* 遺伝子の解析依頼が続いています。結果的にこれまでに 6 家系 8 名の HDLS 患者を確定診断致しました。平成 25 年 2 月 21 日には「HDLS に関する国際シンポジウム」を新潟大学脳研究所と信大脳神経内科、リウマチ・膠原病内科池田修一教授が共同開催し、吉田が自験例に基づいた

HDLS の臨床的、分子遺伝学的知見について、小柳が神経病理学的知見について発表致しました。これまでに HDLS の類縁疾患である Nasu-Hakola 病を含む多数症例の剖検脳神経標本が日本全国から寄せられ、世界屈指の研究拠点となりました。現在この疾患の発症機構に関する精力的な研究を続けています。

ご関連の皆様におかれましては平成 24 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 25 (2013) 年 4 月 小柳 清光、吉田 邦広

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	信州大学 保健学科	2012年5月	悪性リンパ腫	脳炎疑い
2	信州大学 脳神経内科	2012年6月	脳リンパ腫疑い	1. 脳炎疑い 2. JC ウィルス感染
3	信州大学 保健学科	2012年6月	脳腫瘍	大脳白質変性
4	信州大学 病理組織学	2012年7月	PML、HIV、血友病	JC ウィルス感染大脳
5	信州大学 脳神経内科	2012年8月	脳リンパ腫疑い	多発性硬化症疑い
6	信州大学 脳神経内科	2012年8月	脳悪性リンパ腫	1. T リンパ球浸潤を 伴う血管増生 2. JC ウィルス感染

(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	長野赤十字病 院 神経内科	2012年4月	前頭側頭葉型認知症 (MND型)	検索中
2	相澤病院 神経内科	2012年4月	脳血管内悪性リンパ 腫	検索中
3	相澤病院 神経内科	2012年5月	クリプトコッカス脳 髄膜炎	1. クリプトコッカス 髄膜脳炎 2. 水頭症
4	中信松本病院 神経内科	2012年5月	アルツハイマー病	ピック小体病
5	長野市民病院 神経内科	2012年6月	副腎白質ジストロフ イー	検索中
6	信州大学 脳神経内科	2012年6月	ポリオ後症候群	検索中
7	相澤病院 神経内科	2012年6月	ALS（筋萎縮性側索硬 化症）	検索中
8	安曇総合病院	2012年6月	多発性骨髄腫	検索中

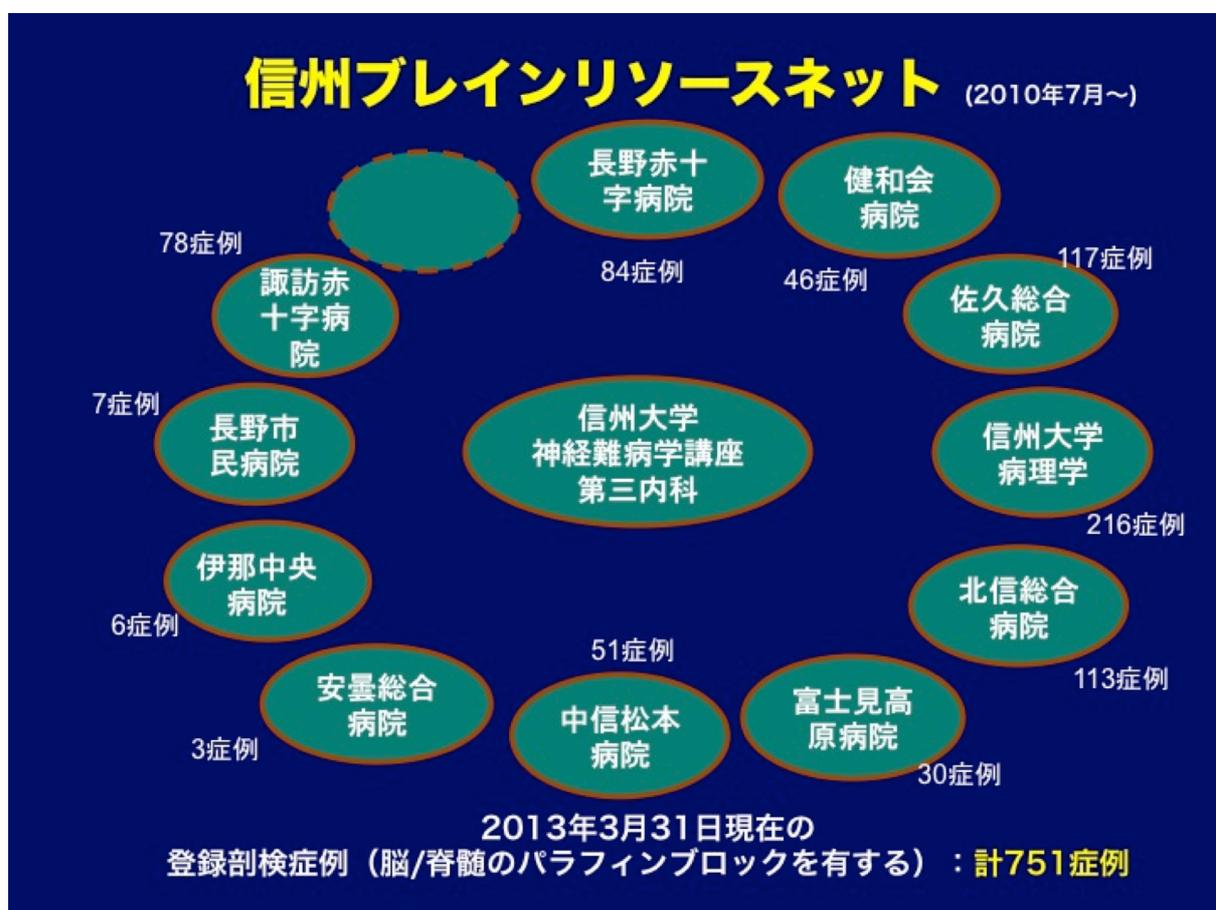
9	富士見高原病院 神経内科	2012年7月	多系統萎縮症	検索中
10	北信総合病院 神経内科	2012年7月	ALS（筋萎縮性側索硬化症）	検索中
11	信州大学医学 脳神経内科	2012年7月	1. 成人スティル病 2. 真菌・サイトメガロウイルス感染	検索中
12	松代総合病院 臨床検査部	2012年8月	脊髄小脳失調症 6 型（SCA6）	検索中
13	長野赤十字病院 病理部	2012年8月	1. パーキンソン病 2. レビー小体型認知症	検索中
14	長野赤十字病院 病理部	2012年8月	進行性核上性麻痺	検索中
15	諏訪赤十字病院 神経内科	2012年10月	1. 意識障害 2. 播種性血管内凝固	検索中
16	諏訪赤十字病院 神経内科	2012年10月	筋萎縮性側索硬化症	検索中
17	信州大学 脳神経内科	2012年11月	軸索ジストロフィーを伴う遺伝性白質脳症（HDLS）	検索中
18	信州大学 脳神経内科	2013年1月	多系統萎縮症	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することと、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。2013年3月31日時点までの登録症例は合計751例で、今後更に数病院がご登録予定である。

これには	孤発性筋萎縮性側索硬化症（ALS）	52 症例、
	家族性 ALS	9 症例、
	パーキンソン病	32 症例
	脊髄小脳変性症（多系統萎縮症を除き）	16 症例、
	シトルリン血症	4 症例、
	無セルロプラスミン血症	2 症例、

などが含まれる。



「信州ブレインリソースネット」登録剖検症例を用いた共同研究

2013年3月31日時点で推進中の研究。

共同研究施設	テーマ	発表/現況
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
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	<i>J Neurological Sciences</i> 319:63-74, 2012, 更に研究継続中
佐久総合病院 - 信大脳神経内科 - 伊那中央病院 - 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)、 <i>信州医誌</i> 60:55-56, 2012, 研究継続中
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)、 <i>信州医誌</i> 60:57-58, 2012
信大脳神経内科 - 信大神経難病学	軸索ジストロフィー	<i>J Neurological Sciences</i> 318:115-118, 2012 <i>神経内科</i> 78: 378-387, 2013、更に研究継続中
信大脳神経内科 - 信大神経難病学	ポリオ後症候群	日本神経病理学会 (2013年) 発表予定
信大脳神経内科 - 信大神経難病学	シトルリン血症脳	日本神経病理学会 (2013年) 発表予定
信大脳神経内科 - 中信松本病院 - 信大神経難病学	無セルロプラスミン血症脳	日本神経病理学会 (2013年) 発表予定
富士見高原病院内科 - 信大神経難病学	小脳・脳幹に主座を置く膠腫症	日本神経病理学会 (2013年) 発表予定
信大脳神経内科 - 中信松本病院 - 長野赤十字病院 - 信大神経難病学	筋萎縮性側索硬化症運動ニューロンの変性機序	研究継続中
信大脳神経内科 - 佐久総合病院 - 富士見高原病院 - 長野赤十字病院 - 信大神経難病学	パーキンソン病発症のきっかけと増悪機序	研究継続中
信大病理 - 信大神経難病学 - キッセイ薬品工業	筋萎縮性側索硬化症の包括的遺伝子発現解析	研究継続中

3. 信州 NeuroCPC

神経内科、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7回、第8回、第9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7回信州 NeuroCPC 記録----	信州医誌	第60巻6号	395~418,	2012
第8回信州 NeuroCPC 記録----	信州医誌	第61巻2号	89~116,	2013
第9回信州 NeuroCPC 記録----	信州医誌	第61巻3号,	2013	掲載予定

第7回 信州NeuroCPC

症例1 臨床診断：前頭側頭葉型認知症

(症例：81歳、女性)

主治医：大原 慎司 (中信松本病院・神経内科)

一般病理：石井 恵子 (信大：臨床検査部、現：岡谷市民病院・病理診断科)
(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：山本 寛二 (長野市民病院・神経内科)

症例2 臨床診断：前頭側頭葉型認知症

(症例：64歳、男性)

主治医：武井 洋一 (中信松本病院・神経内科)

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：関島 良樹 (信大・遺伝子診療部)

特別講演：タウオパチーの臨床と病理

演者：池田 研二 (香川大・炎症病理学)

司会：天野 直二 (信大・精神医学)

症例1、側頭葉海馬傍回
リン酸化タウ免疫染色

日時：2012年7月31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 8 回 信州NeuroCPC

日本医師会生涯教育講座

症例 1 臨床診断：無セルロプラスミン血症

(症例：55 歳、男性)

主治医：腰原 啓史 (まつもと医療センター・中信松本病院・神経内科)
一般病理：石井 恵子 (信大・臨床検査部、現：岡谷市民病院・病理診断科) (紙上報告)
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：菅野 祐幸 (信大・病理組織学)

症例 2 臨床診断：成人型シトルリン血症、 肝臓癌

(症例：56 歳、男性)

主治医：矢崎 正英 (信大・脳神経内科、リウマチ・膠原病内科)
一般病理：下条 久志 (信大・病理組織学)
神経病理：木下 朋実 (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：武井 洋一 (中信松本病院・神経内科)

講演：代謝性疾患研究の進歩

1. 無セルロプラスミン血症
2. シトルリン血症

司会 森田 洋 (信大・卒研センター)
兼子 一真 (諏訪赤十字病院・神経内科)
矢崎 正英 (信大・脳神経内科)

特別講演：肝脳疾患研究の歴史的背景： 新しい発展への基礎として (化石の一言)

演者：小田 雅也 (聖徳大学、元都立神経病院副院長)
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 12 月 11 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

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 (直通) (信大内線 5731)
電子メール：k123ysm@shinshu-u.ac.jp

日本医師会生涯教育制度 (2 単位) カリキュラムコード：19、29

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9回

信州NeuroCPC

日本医師会生涯教育講座

症例 1 臨床診断：悪性神経膠腫

(症例：69歳、男性)

臨床：小林 辰也 (信大・脳神経外科)
一般病理：上原 剛 (信大・臨床検査部)
神経病理：上原 剛 (信大・臨床検査部)
小柳 清光 (信大・神経難病学)
司会：柿澤 幸成 (信大・脳神経外科)

症例 2：腫瘍細胞の
小脳皮質軟膜下浸潤

症例 2 臨床診断：脳神経膠腫 (脳幹・小脳)

(症例：80歳、女性)

主治医：吉田 敏一、矢澤 正信 (富士見高原病院・内科)
一般病理：江原 孝史 (信大・病理組織学、現：松本大学)
神経病理：小柳 清光 (信大・神経難病学)
中原 亜紗 (信大・医学部医学科)
司会：多田 剛 (信大・医学教育センター)

特別講演：脳腫瘍病理診断の基礎

演者：中里 洋一 (群大・病態病理学)
司会：池田 修一 (信大・脳神経内科、リウマチ・膠原病内科)

日時：2013年3月5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。症例の顕微鏡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

日本医師会生涯教育制度 (2単位) カリキュラムコード：19、30、32、51

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. 脳の病理標本作製実習

脳の病理標本は一般内臓器標本より大型標本となる事が多く、特殊染色も多い。技術者の養成と神経病理学発展を願って2日間に亘る実習を行った。

信州大学医学部神経難病学講座

脳の病理標本作製実習

- 内容: 1. 大切片ブロックの作成と薄切のコツ
2. クリューパー-バレラ染色
3. 診断の為の免疫染色
(1) $A\beta$: アルツハイマー病
(2) リン酸化タウ : タウオパチー、アルツハイマー病
(3) リン酸化 α -シヌクレイン : パーキンソン病、
多系統萎縮症
(4) リン酸化 TDP-43 : 筋萎縮性側索硬化症、
前頭側頭葉型認知症

日時: 2012年9月13日午後1時～午後5時
9月14日午前9時～午後4時
(2日間連続で出席出来る方)

場所: 信州大学医学部神経難病学講座 分子病理学部門
松本市旭3-1-1 旭総合研究棟7階

定員: 3名

参加費: 5000円

下図は、当部門で作成した脳幹と小脳のクリューパー-バレラ染色標本

指導: 浅川美果 (信州大学医学部神経難病学講座分子病理学部門)

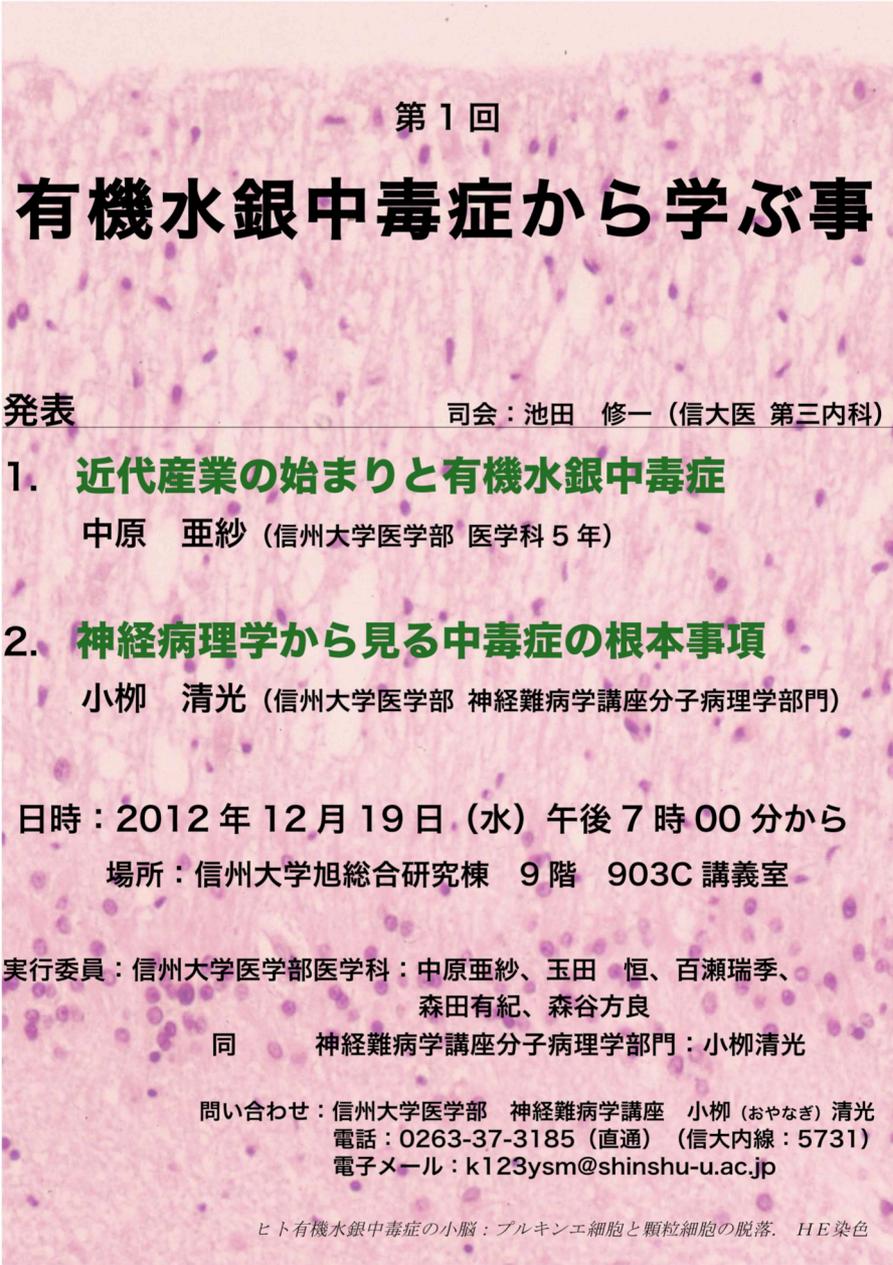
お問合せ/お申込み: 信州大学医学部神経難病学講座分子病理学部門

小柳 (おやなぎ) 清光

電話: 0263-37-3185 ファクス: 0263-37-3186

5. 信州大学 神経病理学セミナー

信大医学科の学生が集まって「実行委員会」が組織され、「信州 NeuroCPC」とは異なるテーマでセミナーを年数回開催する事が決まった。下記は第1回のポスターである。第2回は「プリオン病」をテーマとし2013年5月10日に開催予定である。



信州大学
神経病理学セミナー

第1回

有機水銀中毒症から学ぶ事

発表 司会：池田 修一（信大医 第三内科）

- 1. 近代産業の始まりと有機水銀中毒症**
中原 亜紗（信州大学医学部 医学科 5年）
- 2. 神経病理学から見る中毒症の根本事項**
小柳 清光（信州大学医学部 神経難病学講座分子病理学部門）

日時：2012年12月19日（水）午後7時00分から
場所：信州大学旭総合研究棟 9階 903C 講義室

実行委員：信州大学医学部医学科：中原亜紗、玉田 恒、百瀬瑞季、
森田有紀、森谷方良
同 神経難病学講座分子病理学部門：小柳清光

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（直通）（信大内線：5731）
電子メール：k123ysm@shinshu-u.ac.jp

ヒト有機水銀中毒症の小脳：プルキンエ細胞と顆粒細胞の脱落。HE染色

6. 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、産業医科大学など多施設と共同) を推進中: 私共は ALS の運動ニューロン死が蛋白合成能の低下と深く関連していることに注目して研究を続けてきた。これまでに ALS 脊髄前角細胞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見出し報告した (*Brain Res* 2011)。現在、前角細胞の蛋白合成能減少に関連し、リボゾーム(r)RNA 遺伝子転写活性の減少、rRNA 遺伝子転写活性因子であるヌクレオリン、それとリン酸化 TDP-43 との関連を追及している (平成 25 年度「神経変性疾患班会議夏期ワークショップ」で発表予定)。また ALS の運動ニューロンにほぼ選択的に出現するプニナ小体の形成機序と分子シャペロン変化との関連を検索中である (平成 25 年度「日本神経病理学会」で発表予定)。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 を解析中である。
2. 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、都立神経病院、信州大学神経難病学分子遺伝学等との共同研究): 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 (*Journal of the Neurological Sciences* 2012)、*FUS* 遺伝子変異を伴う家族性 ALS (*Journal of the Neurological Sciences* 2012) の神経病理学的解析を進めている。脊髄小脳失調症 31 型 (SCA31) の病態解析を推進中である。
3. 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) 孤発性 ALS 剖検症例のホルマリン固定脊髄のパラフィン切片から microdissection によって前角細胞を採取し RNA の抽出に成功した。現在発現遺伝子を解析中である。
4. 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。
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プラではア

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 (*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、ジャービルを用いた実験で、虚血数時間後という短時間でマンニトールを投与するとアストロサイトの突起の腫脹を防ぎ、通常生じる梗塞巣の発生を予防出来ることを見出し、ヒト脳虚血においても短時間以内にマンニトールを投与すべきという提言を行った (投稿中)。

6. 人工硬膜に関する研究 (信州大学脳神経外科と共同)。

ヒトの脳、脊髄等の手術で硬膜の欠損が生じた場合、硬膜を閉鎖する為に用いられているフィブリンとシーラントの利点と欠点を実験的に検証した (投稿中)。

(2) 研究論文など

原著論文

1. 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* 318:115-118, 2012
2. Familial ALS with *FUS* P525L mutation: two Japanese sisters with multiple system involvement. Mochizuki Y, Isozaki E, Takao M, Hashimoto T, Shibuya M, Arai M, Hosokawa M, Kawata A, Oyanagi K., Mihara B, Mizutani T. *Journal of the Neurological Sciences* 323: 85-92, 2012
3. Distinctive clinicopathological features of 2 large families with amyotrophic lateral sclerosis having L106V mutation in *SOD1* gene. Hineno A, Nakamura A, Shimojima Y, Yoshida K, Oyanagi K., Ikeda S. *Journal of the Neurological Sciences* 319: 63-74, 2012
4. 臨床診断で苦慮した、マンソン孤虫症の1例. 中川道隆, 大野和幸, 田澤浩一, 池田修一, 小柳清光, 後藤哲哉, 高本雅哉, 吉澤明彦. *信州医学会雑誌*. 60 : 57-58, 2012
5. 構音障害, 運動失調, 認知症状を示し, 胸髄クラーク柱神経細胞脱落と脳幹に多数のレビー小体とを呈したポリグルタミン免疫染色陽性 85 歳剖検例. 小柳清光, 山本寛二, 保坂典子. *信州医学会雑誌*. 60 : 52, 2012
6. 白質に強い組織崩壊を呈し, 皮質にも病変が及んだ進行性多巣性白質脳症 (PML) の1例. 木下通亨, 永松清志郎, 宍戸-原由紀子, 池田修一, 小柳清光. *信州医学会雑誌*. 60 : 55-56, 2012

総説・著書等

1. 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* 30:149-157, 2012

2. 視神経脊髄炎 (NMO) . 佐藤俊一, 日根野晃代, 小柳清光. *Brain Medical* 24: 303-306, 2012

(3) 特別講演・招待講演など

1. 脳の検索と標本採取：解剖からブレインカッティングまで. 第 53 回日本神経病理学会. 小柳清光, 橋本智代 2012 年 6 月 28 日, 新潟市 朱鷺メッセ
2. ALS 患者さんとのコミュニケーション；完全閉じ込め状態でも保たれる神経経路の活用を考える. 都立神経病院第 1 回剖検症例臨床病理検討会. 小柳清光 2012 年 9 月 28 日, 東京都府中市 東京都立神経病院
3. 神経変性疾患の基礎病理. 長野赤十字病院カンファレンス. 小柳清光 2012 年 10 月 18 日 長野市 長野赤十字病院
4. 神経病理学から見る中毒症の根本事項. 信州大学 神経病理学セミナー 第 1 回有機水銀中毒症から学ぶ事. 小柳清光 2012 年 12 月 19 日 信州大学 旭総合研究棟
5. アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症など：異常な蛋白が引き起こす脳神経の病気. 富士見高原病院講演会. 小柳清光 2012 年 12 月 21 日 長野県富士見町 富士見高原病院
6. On the axonal spheroids and leukodystrophies in humans. *International Symposium on hereditary diffuse leukoencephalopathy with axonal spheroids*. Oyanagi K 2013 年 2 月 21 日 東京都千代田区 KKR ホテル東京

(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)
- 「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 24 年度)
- 「パーキンソン病の進行に関する研究」(代表：小柳) (財団法人精神・神経科学振興財団、平成 24～27 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)
- 「脊髄小脳失調症 31 型の RNA 病因説に対するプロテオーム解析」(代表：吉田邦広、分担：小柳) (基盤研究 (C) 平成 24～26 年度)
- 「パーキンソン病の発症の切っ掛けと増悪の場としてのリンパ組織の可能性」(代表：鈴木絵美) (信州大学若手研究者萌芽研究支援事業、平成 24 年度)

7. 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

8. 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」 5-6 人グループへ隔週計 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」 2012 年 11 月 5 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」 2012 年 11 月 29 日、12 月 5 日

(4) 信州大学医学部 1 年生

医学概論「神経病理学」 2012 年 11 月 5 日

9. 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（2012年4月～2013年3月）

2012年4月～2013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46名に対して128件の遺伝子検査を行った。このうち12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）	90	6
SCA1	12	4
SCA2	11	0
SCA3	11	1
SCA6	11	0
SCA7	10	0
SCA12	11	0
SCA17	11	0
DRPLA	11	1
SCA31	2	0
無セルロプラスミン血症	1	0
球脊髄性筋萎縮症（SBMA）	1	0
Camurati-Engelmann 病	1	1
遺伝性ジストニア（DYT1）	2	0
眼咽頭型筋ジストロフィー	1	0
Hereditary diffuse leukodystrophy with axonal spheroids (HDLS)	28	3
Nasu-Hakola 病	2	0
家族性アルツハイマー病	2	2
計	128	12

2. 研究活動

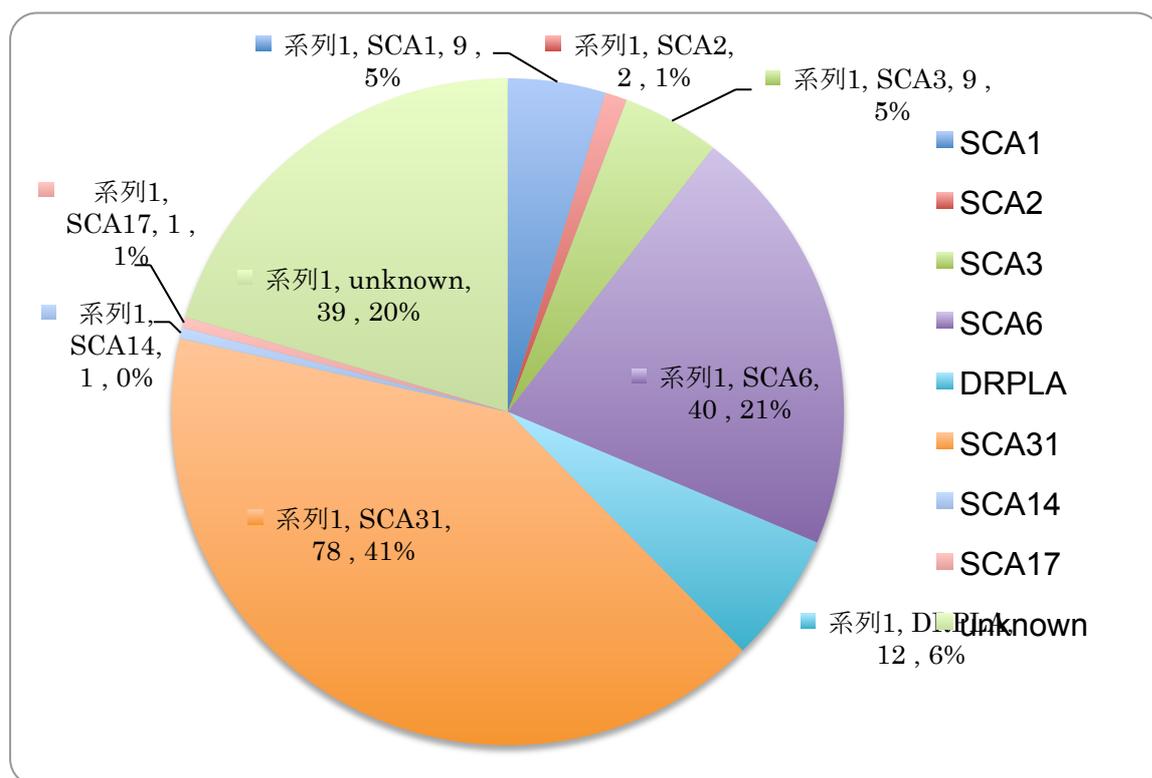
(1) 研究課題

- I. 遺伝性脊髄小脳失調症の分子病態に関する研究
- II. 神経軸索腫大（スフェロイド）を伴う遺伝性びまん性白質脳症（hereditary diffuse leukoencephalopathy with axonal spheroid、HDLS）に関する研究

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）191家系の病型頻度は下図に示す通りである（2013年3月22日現在）。例年提示している通り、長野県内ではSCA31がADCA全体の約40%強と圧倒的に多く、次いでSCA6が20%程度、次いでDRPLA、SCA1、SCA3と続く。現時点でも未同定家系が約20%を占める。



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。昨年度の SCAR11 (MIM #614229) に続いて、今年度は常染色体劣性遺伝性の痙性失調症を呈する一家系において、*DDHD2* の変異を見出した。この遺伝子は 2012 年に複合型遺伝性痙性対麻痺の原因遺伝子として報告されていたが (SPG54)、本家系はオリジナルの報告例とは画像所見は酷似するものの、発症年齢や臨床症状がかなり異なっており、本症の臨床的多様性を示唆するものと思われた (投稿中)。

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

これまでに神経病理学部門の全面的な協力を得て、SCA31 の 2 例の剖検脳を用いて、神経病理学的な解析を行ってきた。本症では変性したプルキンエ細胞周囲の coat-like 構造物が特徴的であるが、この成因として、プルキンエ細胞体からの somatic sprouting が関与することを免疫組織化学、共焦点レーザー法により確認した。また coat-like 構造物の形成と並行して、プルキンエ細胞核の経時的な形態変化が見られることを「運動失調症の病態解明と治療法開発に関する研究班」の班会議などで報告した (投稿準備中)。

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、鳥取大学脳神経内科が中心となって、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) の患者を対象に自然史調査を実施してきた (信州大学でも SCA6 患者 12 名、MJD/SCA3 患者 4 名を登録)。5 年間の前向き調査がほぼ終了した (投稿準備中)。

平成 23 年度からは長野県に高頻度に見られる SCA31 について県内の関連病院の神経内科医に協力を頂き、SARA、Barthel index (BI) 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)。現時点で 5 年間の前向き調査の 2 年目までが終了した。1 年間の前向き研究により (対象 44 名)、SCA31 患者では 1 年間に平均 SARA score で 1.2 ポイント ($16.7 \pm 6.8 \rightarrow 17.9 \pm 7.5$)、平均 BI で 2.7 ポイント ($82.5 \pm 21.4 \rightarrow 79.8 \pm 22.1$) 増悪していた。引き続き調査を継続する。

II. 神経軸索腫大（スフェロイド）を伴う遺伝性びまん性白質脳症（hereditary diffuse leukoencephalopathy with axonal spheroid、HDLS）に関する研究

2011 年末に本症の原因遺伝子がコロニー刺激因子 1 受容体 (colony stimulating factor 1 receptor) 遺伝子 (*CSF1R*) であることが判明したが、ちょうどその頃に当院脳神経内科、リウマチ・膠原病内科で経過観察中の本症患者を遺伝学的検査で確定診断したことを機に本症に関わるようになった。その縁で「遺伝性脳小血管病およびその類縁疾患の診断基準の確立と治療法の研究班（HSVD および類縁疾患班）」の分担研究者にもして頂いた。その後、当科ではさらに 2 家系 4 名の患者を見出し、かつ他施設からの検査依頼も含めて計 5 家系において 5 つの異なる変異を同定した。本症患者 7 名における脳画像を詳細に検討し、脳梁の信号異常、脳梁萎縮が病初期から見られることを指摘した（投稿中）。

平成 25 年 2 月 21 日には上記研究班と共同して「HDLS に関する国際シンポジウム」を開催し、*CSF1R* の発見者である Wszolek 教授、*CSF1R* 機能の解析では世界的な権威である Stanly 教授を招聘した。現在、HDLS と類似した脳病理所見を呈する Nasu-Hakola 病を合わせて、これらの病態解明を目指して、剖検脳を用いた細胞内シグナル伝達分子の解析を進めている（本講座分子病理部門、埼玉医科大学病理学、新潟大学脳研究所との共同研究）。また、九州大学神経内科との共同研究として、一次進行型多発性硬化症の患者計 21 名において、*CSF1R* の解析を行っている。

(2) 研究論文・学会発表

学会発表

1. 吉田邦広, 鈴木佳代, 石川えり, 小柳清光, 池田修一. 脊髄小脳失調症 31 型における $(TGGAA)_n \cdot (UGGAA)_n$ 結合蛋白の探索. 第 53 回日本神経学会学術大会. 2012. 5. 25. (23-25), 東京.
2. 日根野晃代, 中村昭則, 下島吉雄, 吉田邦広, 小柳清光, 池田修一. ALS の神経因性膀胱 頻発する *SOD1* 遺伝子 L106V 変異家系における責任病巣. 第 53 回日本神経学会学術大会. 2012. 5. 23. (23-25), 東京.
3. 中村勝哉, 関島良樹, 永松清志郎, 吉田邦広, 池田修一. 新規 TITF-1 遺伝子変異を認めた良性家族性舞蹈病の家系の臨床的および分子生物学的検討. 第 53 回日本神経学会学術大会. 2012. 5. 23. (23-25), 東京.

4. 関島良樹, 田中敬子, 吉田邦広, 水内麻子, 山下浩美, 玉井真理子, 福嶋義光, 池田修一. 当院における遺伝性神経疾患の発症前診断の現状. 第 53 回日本神経学会学術大会. 2012. 5. 23. (23-25), 東京.
5. 中村昭則, 日根野晃代, 吉田邦広, 関島良樹, 立花直子, 武井洋一, 大原慎司, 池田修一. *SOD1* 遺伝子 C111Y 変異を有する家系内発症者の表現型の多様性. 第 53 回日本神経学会学術大会. 2012. 5. 25. (23-25), 東京.
6. 柴田佳奈, 木下久慈, 荻原朋美, 鷲塚伸介, 天野直二, 吉田邦広. 精神病症状を伴ったハンチントン病の一例. 第 108 回日本精神神経学会学術大会, 2012. 5.24-26, 札幌.
7. 田中敬子, 関島良樹, 吉田邦広, 福嶋義光. 全国の医療機関における遺伝性神経筋疾患に対する発症前診断の現状. 第 36 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会. 2012. 6.9. (8-10), 松本.
8. 関島良樹, 田中敬子, 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. 信州大学における遺伝性神経疾患の発症前診断の現状. 第 36 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会. 2012. 6.9. (8-10), 松本.
9. 小柳清光, 矢彦沢裕之, 牛山雅夫, 三木淳, 中山淳, 牧下英夫, 井上憲昭, 大原慎司, 中川真一, 栢沼勝彦, 浅川美果, 日根野晃代, 吉田邦広, 池田修一. 「信州ブレインリソースネット」活動状況年次報告:2012 年. 第 53 回日本神経病理学会総会. 2012. 6.29 (28-30). 新潟.
10. 日根野晃代, 浅川美果, 中村昭則, 吉田邦広, 小柳清光, 池田修一. *SOD1* 遺伝子 L106V 変異家族性筋萎縮性側索硬化症におけるユビキチン関連蛋白の免疫組織化学的検討. 第 53 回日本神経病理学会総会. 2012. 6.30 (28-30). 新潟.
11. 小柳清光, 吉田邦広, 山田光則, 山本寛二, 保坂典子. 構音障害、運動失調、認知症状を示し、クラーク柱神経細胞脱落とレビー小体とを呈したポリグルタミン封入体陽性 85 歳例. 第 53 回日本神経病理学会総会. 2012. 6.30 (28-30). 新潟.
12. 近藤恭史, 木下通亨, 吉田邦広, 池田修一. *CSF1R* 遺伝子の *de novo* 変異が見い出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脳症 (HDLS) の 41 歳男

性例. 第 202 回日本神経学会関東地方会. 2012.9.1. 東京.

13. Hashimoto T, Muralidharan A, Yoshida K, Goto T, Baker KB, Vitek JL. Neuronal activity of human thalamus underlying ataxia in spinocerebellar ataxia. *Neuroscience* 2012, 2012.10.13. New Orleans.
14. 吉田邦広, 木下通亨, 福島和広, 星研一, 小柳清光, 池田修一. 神経軸索スフェロイドを伴う遺伝性びまん性白質脳症 (HDLS) の 3 家系 4 症例の臨床的・脳画像的検討. 日本人類遺伝学会第 57 回大会.2012. 10. 24-27 (25), 東京.
15. 櫻井晃洋, 関島良樹, 古庄知己, 鳴海洋子, 涌井敬子, 玉井真理子, 水内麻子, 山下浩美, 吉田邦広, 福嶋義光. 電子カルテにおける遺伝情報の取り扱いについて: 信州大学医学部附属病院の対応. 日本人類遺伝学会第 57 回大会.2012. 10. 24-27 (25), 東京.
16. 関島良樹, 田中敬子, 吉田邦広, 福嶋義光. 本邦における遺伝性神経筋疾患に対する発症前診断の現状と課題. 日本人類遺伝学会第 57 回大会.2012. 10. 24-27 (27), 東京.
17. 橋本隆男, 吉田邦広, 後藤哲哉, Muralidharan A, Baker KB, Vitek JL. 脊髄小脳変性症の失調の背景にある視床ニューロン活動. 第 42 回日本臨床神経生理学会, 2012. 11. 10, 東京.
18. 木下通亨, 吉田邦広, 小柳清光, 星研一, 池田修一. 神経軸索スフェロイドを伴う遺伝性白質脳症 (HDLS) の 2 家系 3 症例の検討. 第 31 回日本認知症学会学術集会. 2012.10.26-28 (26). つくば.

原著論文

1. 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, 2012.
2. 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* 43: 451-456, 2012.

3. 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* 2012.
4. 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* 318: 115-118, 2012.
5. Hineno A, Nakamura A, Shimojima Y, Yoshida K, Oyanagi K, Ikeda S. Distinctive clinicopathological features of 2 large families with amyotrophic lateral sclerosis carrying L106V mutation in *SOD1* gene. *J Neurol Sci* 319: 63-74, 2012.
6. Kondo Y, Kinoshita M, Fukushima K, Yoshida K, Ikeda S. Early involvement of the corpus callosum in a patient with hereditary diffuse leukoencephalopathy with spheroids carrying the *de novo* K793T mutation of *CSF1R*. *Intern Med* 52: 503-506, 2013.
7. 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* 53: 193-204, 2013.

総説・著書

1. 吉田邦広. 皮質性小脳萎縮症 (CCA) (脊髄小脳変性症 (SCD) の Up-To-Date) . *最新医学* 67 (5): 1071-1076, 2012.
2. 吉田邦広, 樋口京一, 池田修一. 神経変性疾患は個体間伝播するか? —アミロイドーシス・モデルからの推論—. *Brain & Nerve* 64 (6): 665-674, 2012.
3. 吉田邦広. 遺伝子検査. ジェネラル診療シリーズ すべての内科医が知っておきたい神経疾患の診かた、考え方とその対応. 大生定義, 編. pp 359-363, 羊土社, 東京, 2013.

(3) 特別講演・招待講演など

1. 吉田邦広. 中枢神経系における鉄代謝. 鉄と神経疾患. 第 53 回日本神経学会学術大会. 2012. 5. 23. (23-25), 東京.

2. Kunihiro Yoshida. Lessons from genetically-determined patients with HDLS.
International Symposium on Hereditary Diffuse Leukoencephalopathy with Axonal
Spheroids (HDLS). 2013. 2. 21., Tokyo.

3. 教育・講義

- (1) 信州大学医学部 4 年生

ユニット講義「神経」「脊髄小脳変性症と多系統萎縮症」 2012 年 9 月 26 日

- (2) 信州大学医学部 5 年生

臨床実習「中枢神経系の神経変性疾患」 4-5 人グループへ隔週 1 回

III. 名簿 (2013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
技能補佐員	上原 弥生
非常勤研究員 (科研費による)	鈴木 絵美
大学院博士課程	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・実習

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
内科学第三講座院生	木下 朋実
信州大学医学部医学科	中原 亜紗

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 3 号

平成 24 年度

(2012 年 4 月～2013 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
