

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7号

平成28年度

(2016年4月 ~ 2017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

2017年5月

目次

平成 28 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	3
2. 信州ブレインリソースネット	4
3. 信州 NeuroCPC	6
4. 研究活動	7
5. 競争的外部資金	12
6. 学会活動・学術雑誌編集	13
7. 教育・講義	13
8. 社会活動	13
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	14
2. 研究活動	14
3. 教育・講義	21
III. 名簿	22

平成 28 年度の活動の概要

当講座は平成 22 年（2010 年）4 月 1 日にキッセイ薬品工業（株）の寄附講座として発足し、平成 27 年 4 月 1 日から 5 年間の予定で第 2 期がスタートしました。ここに平成 28 年度の活動概要をお届けいたします。

分子病理学（神経病理学）部門では、脊髄小脳変性症の研究を推進しており、特に多系統萎縮症の剖検例を対象にグリア胞体内封入体を指標とする病期ステージ分類の確立を目指しています。ヒト脳神経疾患の病理診断は、信州大学ならびに関連施設から生検例・剖検例の検索依頼を受け、病理診断報告書を発行すると共に臨床病理検討会を行い、若手臨床医の育成に携わっています。信州ブレインリソースネット（発足 2010 年）の登録症例は 859 と順調に増加しており、脊髄小脳変性症、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、軸索ジストロフィーなどの共同研究が行われています。平成 28 年 4 月から、阿部隆太が大学員生として神経病理学的研究を始めており、今後の活躍が期待されます。

分子遺伝学（神経遺伝学）部門（吉田邦広）では、信州大学脳神経内科、リウマチ・膠原病内科および遺伝医学講座、信州大学繊維学部、他大学（横浜市立大学、など）と共同で主として脊髄小脳変性症の臨床・分子遺伝学的な研究を進めています。中でも、日常的に診ることの多い脊髄小脳失調症 31 型 (SCA31) は、小柳清光先生にその際立った神経病理所見をご指導頂いて以来、ずっと気にかかっています。定説となった RNA toxic gain-of-function が特徴的な SCA31 のプルキンエ細胞病理にどう結びつくのか、個人的には興味が尽きません。遺伝学的検査は脊髄小脳変性症、白質脳症を中心に県内外から年間 44 名の依頼がありました。ご支援頂いた第三内科の長崎園望さん、野村絵水さんにはこの場を借りて深謝申し上げます。

根津美鈴、水落千賀子は講座スタッフとして元気に業務へ取り組んでおり、期待以上の働きをしております。

ご関連の皆様におかれましては平成 28 年度の当講座の活動業績を厳しくご批評頂き、今後のご指導とご協力をよろしくお願い申し上げます。

平成 29（2017）年 5 月 山田 光則，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	長野赤十字病院 神経内科	2016年4月	多発脳炎 ヘルペス脳炎疑い	非化膿性壊死・出血性 髄膜脳炎

(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	信州大学 脳神経内科	2016年4月	筋萎縮性側索硬化症	筋萎縮性側索硬化症 (CPC 済み)
2	相澤病院 神経内科	2016年6月	抗 NMDAR 抗体脳炎	痙攣重積による脳障 害 非ヘルペス性辺縁系 脳炎痕跡疑い
3	相澤病院 神経内科	2016年6月	パーキンソン病 認知症	神経原線維変化型認 知症 (CPC 済み)
4	あかはね内科 神経内科医院 信州大学脳神 経内科	2016年10月	アルツハイマー病	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。信州大学医学部の倫理審査を経て、2010年7月に発足した。2015年8月、信州大学医学部倫理審査委員会へ研究継続を申請し、承認された（承認番号3223）。2017年3月31日時点での登録症例は合計859例である。

これには	孤発性筋萎縮性側索硬化症（ALS）	75 症例、
	家族性 ALS	9 症例、
	パーキンソン病	40 症例
	脊髄小脳変性症（多系統萎縮症を除く）	19 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

	共同研究施設	テーマ	発表/現況
1	新潟大学脳研究所-さいがた医療センター- 信大神経難病学	多系統萎縮症のステージ分類確立：グリア封入体を基盤とする分子病理学的解析	研究継続中
2	新潟大学脳研究所-さいがた医療センター- 信大神経難病学	Machado-Joseph 病と Parkinson 病との疾患関連性	研究継続中
3	信大脳神経内科-さいがた医療センター-信 大神経難病学	Parkinson 病ならびに多系統萎縮症における鉄代謝	研究継続中
4	信大脳神経内科-さいがた医療センター-信 大神経難病学	アミロイド脳血管症における“double barrel” artery の形性機序	Neurology 87: 773-781, 2016, 研究継続中
5	佐久総合病院-信大神経難病学 - 国内諸研究機関	脊髄小脳変性症	研究継続中
6	信大脳神経内科-信大神経難病学- 国内諸研究機関	軸索ジストロフィー	Brain Pathol 2017 (印刷中), 研究継続中
7	信大脳神経内科-中信松本病院 - 長野赤十字病院 - 北信総合病院 - 健和会病院 - 松代総合病院 - 諏訪赤十字病院 - 信大神経難病学- 国内諸研究機関	筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 運動ニューロンのリボゾーム RNA とリン酸化 TDP-43	研究継続中
8	信大脳神経内科-中信松本病院 - 長野赤十字病院 - 北信総合病院 - 健和会病院 - 松代総合病院 - 諏訪赤十字病院 - 信大神経難病学- 国内諸研究機関	ALS 運動ニューロンの mTOR について	日本神経病理学会発表 (2014 年), 研究継続中
9	信大脳神経内科-伊那中央病院 - 北信総合病院 - 中信松本病院 - 相澤病院 - 長野赤十字病院 - 松代総合病院 - 諏訪赤十字病院 - 諏訪中央病院- 信大神経難病学- 国内諸研究機関	ALS 運動ニューロンの軸索中のリン酸化 TDP-43	日本神経病理学会発表 (2014 年), Neuropathol Appl Neurobiol 42: 561-572, 2016, 研究継続中
10	信大病理 - 信大神経難病学 - キッセイ薬品工業	ALS の包括的遺伝子発現解析	研究継続中
11	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	L106V 遺伝子変異家族性 ALS の臨床病理学的検討	臨床神経学 56: 69-76, 2016, 研究継続中
12	信大脳神経内科-佐久総合病院 -長野赤十字病院 - 信大神経難病学	パーキンソン徴候と認知症を来した症例の病理所見	研究継続中

13	北信総合病院-中信松本病院-信大脳神経内科-信大神経難病学	アルツハイマー病脳の老人斑におけるミクログリア	研究継続中
14	相澤病院-信大神経難病学	脊髄死：脳死脳に対応する病態について	第40回上信越神経病理懇談会発表(2014年), 研究継続中
15	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	信州医誌 60:55-56, 2012, 研究継続中
16	信大脳神経内科-信大神経難病学	ポリオ後症候群	日本神経病理学会発表(2013年), 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（解剖学や細胞生物学）に基盤を置き、特徴的な局在と形態を示して発症することによる。病理解剖例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考え方を習得し、病理所見を診療に還元し、また共同研究活動を推進できるよう、信大脳神経内科、リウマチ・膠原病内科との共催で「信州 NeuroCPC」を開催している。毎回、長野県一円から神経内科医や研修医、大学院生など多数が参加しており、通算15回開催した。

これまでの「信州 NeuroCPC」により代表的な神経疾患が概ね網羅されたことより、今後は剖検例に順次対応した症例提示を行うこと、また準備の負担をより軽減することを計画している。

4. 研究活動

(1) 内容

1. **多系統萎縮症のステージ分類確立：グリア封入体を基盤とする分子病理学的解析**（信州大脳神経内科、新潟大学脳研究所、さいがた医療センターと共同）

多系統萎縮症（Multiple system atrophy, MSA）は孤発性脊髄小脳変性症のなかで最多の疾患であり、グリア細胞に形成される封入体（glial cytoplasmic inclusion, GCI）が診断価値の高い病理学的分子マーカーとして認識されている。近年、MSA 症例で GCI のイメージングが成功し、GCI による MSA の画像診断法が開発中であるが、その精度や感度の検証に必要な GCI の分子病態マップは剖検脳で確立されていない。本研究は病期の異なる剖検脳を対象に GCI の空間的・量的変化を解析し、GCI を基盤とする MSA のステージ分類を確立することを目的とする。

予備的研究では、線条体黒質変性症と臨床診断される症例群の GCI は、臨床経過を通じて下図のような変遷パターンをとることが示唆された（第 52 回日本神経学会学術大会、教育講演で発表、2011、名古屋）。この結果は、GCI が高精度に画像描出された場合、GCI による MSA の確定診断、病型分類、臨床経過の予測、治療効果の判定などが可能になることを示している。本研究では、各施設に保管・管理されている MSA 剖検例を大規模に検索することで GCI の変遷パターンをより正確に同定し、これを基盤に MSA の各病型（線条体黒質変性症、オリーブ橋小脳萎縮症、Shy-Drager 症候群）について、ステージ分類を病理学的に確立する。

2. **Machado-Joseph 病と Parkinson 病との疾患関連性**（新潟大学脳研究所、さいがた医療センターと共同）

Machado-Joseph 病/spinocerebellar ataxia type 3 (MJD/SCA3) はポリグルタミン病の 1 種であり、本邦における常染色体優性遺伝形式をとる脊髄小脳変性症の中で最多の病型である。これまで、20 例余りの MJD 剖検例の検索過程で、黒質・青斑核に Lewy 小体が出現している症例を 4 例経験し、Parkinson 病の合併が考えられた。両疾患の有病率を考慮した場合、この頻度は両疾患が偶然合併する確率を遙かに凌駕しており、両疾患の間に何らかの因果関係が存在している可能性を示唆している。MJD は遺伝子疾患であり、その病態は胎児あるいは生後早くから神経系に影響を及ぼしていると考えられることから、MJD の病態が Parkinson 病の誘因あるいは危険因子になっている可能性がある。Lewy 小体の認められない他の MJD 剖検例について、 α -synuclein 免疫染色による解析を行うと共に、共存した Parkinson 病の病理学的特徴を解析している。

3. **Parkinson 病ならびに多系統萎縮症における鉄代謝**（信州大脳神経内科、さいがた医療センターと共同）

神経疾患の病態に鉄の代謝異常が様々な形で関連していることが報告されている。本研究ではまず剖検例を対象に、Parkinson 病の知見と対比しつつ、多系統萎縮症の変性部位における鉄代謝の病態を解析中である。

4. アミロイド脳血管症における“double barrel” artery の形性機序（信州大脳神経内科、さいがた医療センターと共同）

アミロイドβの沈着によるアミロイド脳血管症では、血管壁が二重化した動脈（“double barrel” artery）の出現が知られている。これは、中膜～外膜へのアミロイドβの沈着により中膜が変性し空隙が生じることによる。一方、家族性アミロイドーシスでも原因蛋白であるトランスサイレチンが髄膜血管へ沈着し、double barrel artery が形性される。後者の形性機序は未解明であることから、剖検例を対象に病理学的解析を進めている。

5. 筋萎縮性側索硬化症（ALS）における金属代謝（岐阜薬科大学、新潟大学脳研究所、さいがた医療センターと共同）

ALS では神経細胞変性に様々な金属の代謝異常が明らかになってきている。ALS 剖検例ならびにモデル動物の解析で、亜鉛のトランスポーターに異常が生じていることを明らかにし報告した（Kaneko M, et al. J Neurosci Res 93:370-379, 2015）。

6. ファール病の病態解析（岐阜薬科大学、新潟大学脳研究所、さいがた医療センターと共同）

ファール病の病態解析の関連で、リン酸トランスポーターの正常脳における分布を明らかにした（Inden M, et al. Brain Res 1637:128-136, 2016）。

7. 視神経脊髄炎の病態解析（新潟大学脳研究所と共同）

視神経脊髄炎の病態解析を進めている。今回、視神経脊髄炎における網膜と視神経病変について、多発性硬化症と比較しその臨床病理学的な特徴を解析した（Hokari M, et al. Ann Neurol 79: 605-624, 2016）。

8. アルツハイマー病の病態解析（さいがた医療センター、鳥取医療センターと共同）

アルツハイマー病脳におけるベータ・セクレターゼの発現に関して、米国 Caucasian と日本人との比較検討を行っている。

9. アルツハイマー病脳におけるガングリオシド変化（国立シンガポール大学、さいがた医療センターと共同）

コリン作動性神経細胞のマーカーである Chol-1αガングリオシドがアルツハイマー病脳において発現が増加していることを明らかにした（Fumai Y. et al. Curr Alzheimer Res. 14: 1-6, 2017）。

10. 筋萎縮性側索硬化症（ALS）とグアム島および紀伊半島のパーキンソン認知症（PDC）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、

日本医科大学、産業医科大学など多施設と共同)を推進中：私達は 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。現在、蛋白合成能と深く関連する リン酸化(p)TDP-43が ALS の脊髄運動ニューロンなどの 軸索に異常に沈着していることを見出し、発現例では経過が短い事などを報告した (Onozato T, et al. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2016)。外眼筋麻痺が早期に生じる ALS 患者は「完全閉じ込め症候群」に陥りやすい事を報告した (Nakayama Y, et al. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2016)。

11. **家族性 ALS およ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)：SOD1 遺伝子 L106V 変異を示す家族性 ALSでは早期から排尿機能異常が生じ、それは人工呼吸器使用とほぼ同時期に発現することを報告した (日根野ら. *臨床神経学* 2016)。脊髄小脳失調症 31 型 (SCA31) の病態解析を分子遺伝学部門と共同で推進中である。
12. **腫大軸索 (スフェロイド) を来す遺伝性大脳白質変性症の研究** (信州大学医学部脳神経内科、信州大学神経難病学分子遺伝学、その他国内多数機関との共同研究)：優性遺伝性の HDLS と劣性遺伝性の Nasu-Hakola 病の脳神経系病変には、4 段階の明瞭なステージがあること、ステージ毎のミクログリアのダイナミックな変化について報告した (Oyanagi K, et al. *Brain Pathol* [Epub ahead of print])。
13. **パーキンソン徴候と認知症を併せ来す患者の背景病理に関する研究** (信州 Brain Resource Net の多施設と共同)：本研究では、「信州ブレインリソースネット」登録 841 剖検例の、パーキンソン徴候と認知症状を併せ来した多くの症例で、パーキンソン兆候と黒質病変、認知症状と大脳病変とが関連していることを確認した。しかし大脳病変を有しないパーキンソン病症例では黒質自体の認知症状への関与の可能性を指摘し、黒質病変を呈しないアルツハイマー病症例では線条体の大型介在神経細胞脱落によるパーキンソニズムの可能性を指摘した (財団法人精神・神経科学振興財団、平成 28 年度報告書)。
14. **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と共同)を継続中：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への Mg-L-スレオネート投与、および神経毒 MPTP 注射マウスへの Mg 投与による予防・治療実験を推進中である。

(2) 研究論文、学会発表など (*：責任著者)

【原著論文】

1. Yamada M, Toyoshima Y, Makifuchi T, Kakita A, Takahashi H. Spinocerebellar degeneration: Discrepancies between clinical and pathological diagnoses. *Neuropathology*. 36: 405-410, 2016.

2. Sekijima Y, Yazaki M, Oguchi K, Ezawa N, Yoshinaga T, Yamada M, Yahikozawa H, Watanabe M, Kametani F, Ikeda S. Cerebral amyloid angiopathy in post-transplant patients with hereditary ATTR amyloidosis. *Neurology*. 87(8): 773-781, 2016.
3. Fukami Y, Ariga T, Yamada M, Yuki N. Brain gangliosides in Alzheimer's disease: Increased expression of cholinergic neuron-specific gangliosides. *Curr Alzheimer Res*. 14: 1-6, 2017.
4. Kano Y, Kodaira M, Ushiki A, Kosaka M, Yamada M, Shingu K, Nishihara H, Hanaoka M, Sekijima Y. Complete remission of isolated central nervous system lymphomatoid granulomatosis associated with acquired immunodeficiency syndrome: a case report and literature review. *Int Med*. In press
5. Oyanagi K*, Kinoshita M, Suzuki-Kouyama E, Inoue T, Nakahara A, Tokiwai M, Arai N, Satoh J, Aoki N, Jinnai K, Yazawa I, Arai K, Ishihara K, Kawamura M, Ishizawa K, Hasegawa K, Yagisita S, Amano N, Yoshida K, Terada S, Yoshida M, Akiyama H, Mitsuyama Y, Ikeda S: Adult onset leukoencephalopathy with axonal spheroids and pigmented glia (ALSP) and Nasu-Hakola disease: Lesion staging and dynamic changes of axons and microglial subset. *Brain Pathol* 2017 [Epub ahead of print]
6. Onozato T, Nakahara A, Suzuki-Kouyama E, Hineno A, Yasude T, Nakamura T, Yahikozawa H, Watanabe M, Kayanuma K, Makishita H, Ohara S, Hashimoto T, Higuchi K, Sakai T, Asano K, Hashimoto T, Kanno H, Nakayama J, Oyanagi K*: Axonal TDP-43 aggregates in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Neuropathol Appl Neurobiol* 42: 561-572, 2016
7. Nakayama Y, Shimizu T, Mochizuki Y, Hayashi K, Matsuda C, Nagao M, Watabe K, Kawata A, Oyanagi K, Isozaki E, Nakano I: Predictors of impaired communication in amyotrophic lateral sclerosis patients with tracheostomy-invasive ventilation. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 17: 38-46, 2016
8. 日根野晃代、小柳清光、中村昭則、下島吉雄、吉田邦広、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下部尿路機能障害の発現時期と排尿神経機構の病理所見. *臨床神経学* 56: 69-76, 2016

【総説・著書等】

1. Oyanagi K*, Yamada M, Hineno A, Yahikozawa H, Ushiyama M, Miki J, Kanno H, Nakayama J, Makishita H, Inoue K, Ohara S, Hayashida K, Kayanuma K, Yamamoto K, Yasude T, Hashimoto T, Yoshida K, Ikeda S: Shinshu Brain Resource Net. *Neuropathology* 36: 600-601, 2016

2. 笠貫浩史, 植村直人, 柳川まどか, 唐木千穂, 小柳清光, 山崎峰雄, 梅垣宏行, 繁田雅弘: アルツハイマー病診療のスキルアップを考える. 老年精神医学雑誌 27: 増刊号-I, 7-30, 2016

【学会発表等】

1. 小柳清光, 山田光則, 日根野晃代, 木下通亨, 中原亜紗, 井上憲昭, 矢澤正信, 矢彦沢裕之, 三木淳, 安出卓司, 石亀廣樹, 中村智次, 渡辺正秀, 中山淳, 管野祐幸. パーキンソニスム-認知症合併剖検例の臨床病理学的共同研究. 第 57 回日本神経病理学会総会, 平成 28 年 6 月 2 日, 弘前
2. 山田光則, 矢彦沢裕之, 牛山雅夫, 三木淳, 中山淳, 管野祐幸, 牧下英夫, 井上憲昭, 大原慎司, 林田研介, 栢沼勝彦, 山本寛二, 安出卓司, 橋本隆男, 日根野晃代, 吉田邦広, 小柳清光, 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: 2016 年. 第 57 回日本神経病理学会総会, 平成 28 年 6 月 3 日, 弘前
3. 斎藤理恵, 豊島靖子, 小柳清光, 田中一, 盛岡哲夫, 津畑豊, 堀川楊, 森田俊, 根本啓一, 野崎洋明, 西澤正豊, 高橋均, 小野寺理, 柿田明美. 腎症・網膜症で発症し脳偽腫瘍を呈した遺伝性小血管病: RVCL の一部検例. 第 57 回日本神経病理学会総会, 平成 28 年 6 月 2 日, 弘前
4. 小柳清光, 木下通亨, 鈴木絵美, 井上輝彦, 中原亜紗, 新井信隆, 佐藤準一, 青木直哉, 陣内研二, 矢澤生, 新井公人, 石原健司, 河村満. 腫大軸索を伴う優性遺伝性白質脳症 (HDLS) と那須-ハコラ病の病理学的ステージとミクログリアの変化. 第 57 回日本神経病理学会総会, 平成 28 年 6 月 2 日, 弘前
5. 宮平鷹揚, 小口賢哉, 武井洋一, 大原慎司, 管野祐幸, 小柳清光, 柿田明美. 大脳中心灰白質に壊死性病変を伴った NMOSD の一部検例. 第 57 回日本神経病理学会総会, 平成 28 年 6 月 2 日, 弘前
6. 武井洋一, 小口賢哉, 大原慎司, 小柳清光. アテトーゼ型脳性麻痺に伴った頸椎症性頸髄症の一部検例. 第 57 回日本神経病理学会総会, 平成 28 年 6 月 2 日, 弘前
7. 木下通亨, 近藤恭史, 石澤圭介, 石原健司, 吉田眞理, 吉田邦広, 井上輝彦, 三山吉夫, 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) の脳梁病変. 平成 28 年 6 月 2 日, 弘前
8. 阿部隆太, 若林允甫, 山田光則. 小脳失調を呈し, 主としてアストロサイト胞体内に褐色顆粒を認めた遅発性進行性ミオクローヌステんかんの一部検例. 第 42 回上信越神経病理懇談会, 平成 28 年 10 月 29 日, 新潟
9. 大原慎司, 宮平鷹揚, 武井洋一, 小口賢哉, 中村昭則, 唐木千恵, 吉田邦広,

山田光則. 失調症状で発症し, 安静時振戦, ジストニア, 認知障害を呈し, 剖検で大脳と脳幹にリン酸化 TDP43 陽性構造の広汎な出現を認めた経過 20 年の SCA2 の一例. 第 42 回上信越神経病理懇談会, 平成 28 年 10 月 29 日, 新潟

(3) 特別講演・招待講演など

1. 山田光則. パーキンソン病: 確かなこと, 分からないこと. キッセイ薬品工業 講演. 平成 28 年 11 月 11 日, 松本
2. 山田光則. パーキンソン病. 富士見高原病院 講演. 平成 28 年 12 月 9 日, 富士見
3. 山田光則. タウオパチー. 相澤病院 講演. 平成 29 年 1 月 20 日, 松本
4. 山田光則. 脳の病気はどのように進行するのか. いわてパーキンソン病勉強会 特別講演. 平成 29 年 2 月 18 日, 盛岡
5. 小柳清光. 認知症とどう向き合うか: 脳の病態とケアホーム初石での取り組み. 柏市地域包括支援センター職員研修講演 2017 年 1 月 27 日 柏市 ウェルネス柏
6. 小柳清光. 若年性認知症と大脳白質変性: HDLS (ALSP) と那須-ハコラ病の臨床と病理. 第 2 回北総ニューロロジー倶楽部 特別講演 2017 年 1 月 19 日 佐倉市 ウィシュトンホテルユーカリ
7. 小柳清光. ALS に関する私共の研究: コミュニケーション障害への挑戦, 消えたグアム島の ALS, 病変の拡大と TDP-43. 第 12 回 ALS 自立支援東葛ネットワーク会議 特別講演 2016 年 11 月 3 日 鎌ヶ谷市 鎌ヶ谷総合病院
8. 小柳清光. HDLS (ALSP) と那須-ハコラ病: 腫大軸索を伴う脳白質変性症の臨床と病理. 産業医科大学大学院講義 2016 年 10 月 21 日 北九州市 産業医科大学

5. 競争的外部資金

「多系統萎縮症のステージ分類確立: グリア封入体を基盤とする分子病理学的解析」
(代表: 山田) (新潟大学脳研究所共同研究費, 平成 28 年度)

「多系統萎縮症のステージ分類確立: グリア封入体を基盤とする分子病理学的解析」
(代表: 山田) (科学研究費補助金 基盤研究 (B), 平成 28~30 年度)

「神経変性疾患: 特異的異常蛋白はシナプスを越えるのか (代表: 小柳) (新潟大学脳研究所共同研究費, 平成 28 年度)

「神経変性疾患: 特異的異常蛋白はシナプスを越えるのか」(代表: 小柳) (科学研究費補助金 基盤研究 (C), 平成 27~29 年度)

「病態生理に基づく革新的な意思伝達手段の開発と長期経過追跡による適応評価研究」(代表: 中山優希, 分担: 小柳) (科学研究費補助金 基盤研究 (B) 平成 28 年度)

「パーキンソニズムと認知症を惹起する脳神経病変の神経病理学的特徴」(代表：小柳) (財団法人精神・神経科学振興財団，平成 28 年度)

6. 学会活動・学術雑誌編集

(1) 学会の役職

山田光則

日本神経病理学会：監事，ブレインバンク委員会委員

小柳清光

日本神経病理学会：広報委員会委員，将来計画委員会委員

(2) 学術雑誌編集

山田光則

信州医学雑誌 編集委員

小柳清光

信州医学雑誌 編集委員

The Scientific World Journal Editorial Board

7. 教育・講義

(1) 信州大学医学部 3 年生 (山田光則)

病理学演習・実習病理学各論「神経病理学」 2016 年 10 月 26 日

(2) 信州大学医学部 5 年生 (山田光則)

臨床実習「神経病理学」 4-5 人グループへ隔週計 17 回

(3) 信州大学医学部 4 年生 (山田光則)

ユニット講義 (神経) 2016 年 4 月 19 日

8. 社会活動

(1) 兼任

山田光則

国立病院機構さいがた医療センター 客員臨床研究員

新潟大学脳研究所 非常勤講師

小柳清光

日本神経病理学会 名誉会員

(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（神経遺伝）学部門

1. 神経疾患の遺伝子診断サービス（2016年4月～2017年3月）

2016年4月～2017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44名に対して188件の遺伝子検査を行った。このうち13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）	170（26名）	9
SCA1	17	0
SCA2	17	1
SCA3/MJD	18	1
SCA6	23	2
SCA7	17	0
SCA12	17	0
SCA17	17	0
DRPLA	18	1
SCA31	10	4
SCA8	16	0
Hereditary diffuse leukoencephalopathy with axonal spheroids (HDLS)	17（17名）	3
ハンチントン病	1（1名）	1
計	188（44名）	13

2. 研究活動

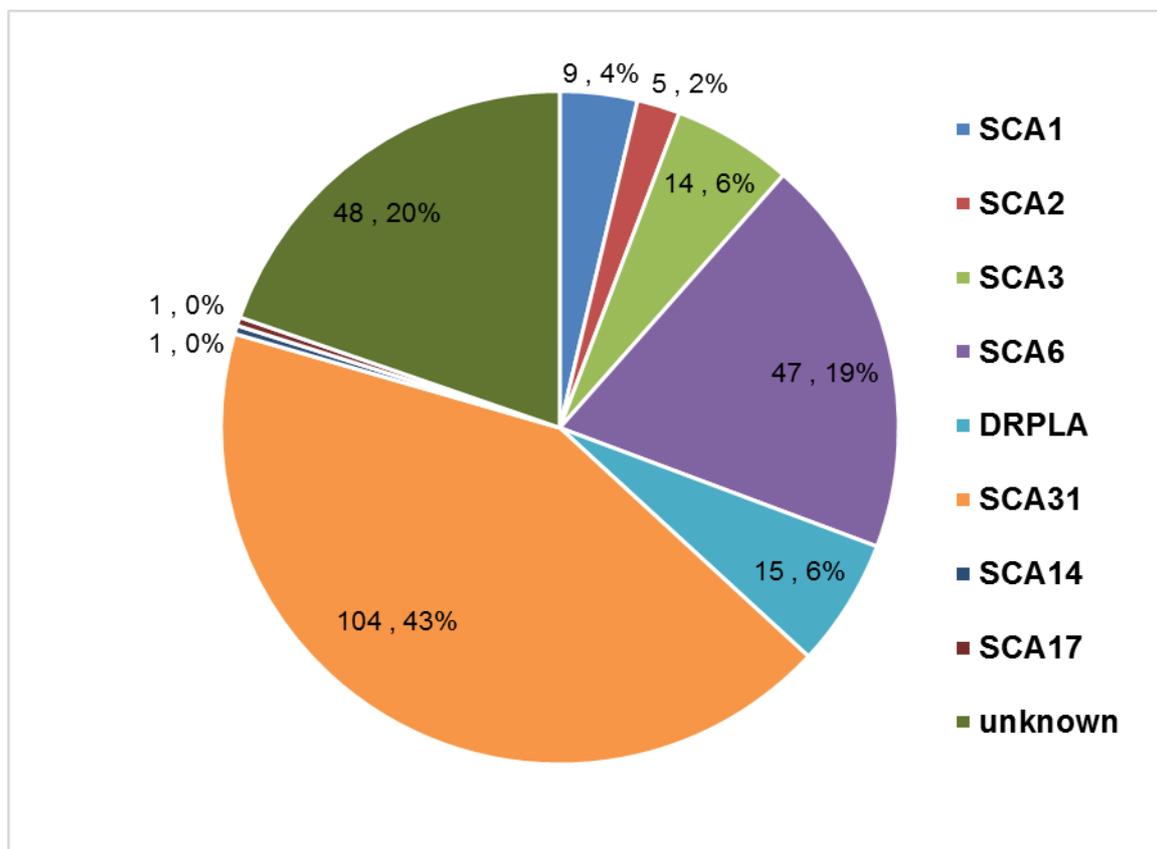
(1) 研究課題

- I. 脊髄小脳失調症
- 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）
- III. 遺伝性代謝異常症

I. 脊髄小脳失調症

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) 244 家系の病型頻度は下図に示す通りである (2017 年 3 月 31 日現在)。



また、平成 26 年度から「運動失調症の医療基盤に関する調査研究班」において、千葉大学神経内科 桑原聡教授らとともに孤発性の皮質性小脳萎縮症 (cortical cerebellar ataxia、CCA) の実態調査を行い、診断基準案を策定した。過去の診療録から診断基準案に基づいて、主要 3 項目を満たす孤発性失調症の 339 名 (2 大学) を抽出し、除外基準に沿って多系統萎縮症、遺伝性失調症、続発性失調症を除外すると最終的に 60 名 (17.7%) が CCA を含む特発性小脳失調症 (idiopathic cerebellar ataxia、IDCA) が見出された。なお、この診断基準案は IDCA の診断基準として、「脊髄小脳変性症・多系統萎縮症診療ガイドライン」(日本神経学会編) に盛り込む予定である。

なお、信州大学で孤発性失調症として遺伝学的検査の依頼を受けた患者 (小児を含む) はこれまでに 110 名であるが、その中で既知の遺伝性失調症と判明したのは 18 名 (16.4%) であった。その内訳は SCA31 : 8 名、SCA6 : 4 名、Machado-Joseph 病 (SCA3) : 3 名、SCA2 : 1 名であった。

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

従来から長野県内の原因遺伝子未同定家系（優性遺伝性家系では上記の図のように約 20%が未同定）について、横浜市立大学遺伝学教室（松本直通教授）、信州大学医学部遺伝医学・予防医学講座、遺伝子診療部（福嶋義光教授）との共同研究として原因遺伝子の探索に当たっている。

この過程でいくつかの患者・家系において、稀少な原因遺伝子変異が見つかった（*SYT14*、*DDHD2*、*SPG7*、*ANO10*、などはすでに論文報告済み）。最近、本邦では 2、3 家系目と思われる *SCA23*（*PDYN* 変異）の 2 家系を見出した。現在、野生型、変異型 *PDYN* の発現実験により、その病原性を確認している。

I-3. 脊髄小脳失調症 31 型（SCA31）の神経病理学的研究（小柳清光先生との共同研究）

2014 年に *SCA31* の神経病理学的な特徴を報告したが（Yoshida K, et al. *Neuropathology* 34: 261-267, 2014）、その後は小柳先生の退職もあり中断していた。最近になり、当時の未発表データを含めて、続報をまとめるべく再始動した。

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）

2011 年度から行ってきた *SCA31* の自然史調査は 2015 年度末で当初予定した 5 年間の調査が完了した。開始時点に登録した *SCA31* 患者 44 名（登録時年齢 73.6 ± 8.5 歳）のうち、5 名が調査期間中に死亡、2 名が施設入所により脱落した。*SARA* の年間悪化率は 0.8 ± 0.1 、*Barthel index* の年間悪化率は -2.3 ± 0.4 であった。今回のデータから *SCA31* の平均的な臨床経過は、 58.5 ± 10.3 歳で発症、 79.4 ± 1.7 歳で車椅子生活、 88.5 ± 0.7 歳で死亡と推察された（Nakamura K, et al. *Cerebellum* 16: 518-524, 2017）。

I-5 脊髄小脳変性症患者における小脳失調の重症度評価に関する研究（キッセイコムテック社との共同研究）

従来からキッセイコムテック社（源野広和さん）との共同研究として、3 軸加速度計（熟大メイト）を用いて、脊髄小脳変性症・多系統萎縮症患者の起立・歩行障害の客観的、定量的な解析に取り組んできた。これまでに健常対照者 57 名、脊髄小脳失調症・*MSA-C* 患者 64 名の加速度データを集積した。加速度データから算出された平面上での動揺の大きさは、いずれの立位保持タスク（開眼・開脚、開眼・閉脚、閉眼・開脚、閉眼・閉脚）においても患者群と健常対照群（以下、健常群）では有意な差異が見られた。患者の主要症状である歩行時のふらつきに関しては、歩行速度、cadence

(1 分間の歩数)、ステップ長、規則性 (前後軸、上下軸)、対称性 (前後軸、上下軸)、動揺性 (左右軸、前後軸、上下軸) はいずれも患者群で有意な変化が見られた

(Matsushima A, *Cerebellum & Ataxias* 2: 9, 2015)。ただ、これら 10 項目に及ぶ歩行パラメーターを個別に見ることは実用的ではないため、これらのデータを縮約した、より簡便な新指標の創出を目指して、主成分分析を行った。その結果、健常群では既報に準じて 4 つの主成分に分離されたが、患者群では 2 つの主成分が抽出された。特に患者群の第 2 主成分得点値は臨床評価で汎用される SARA (歩行) 値とよく相関すること、MSA における 6 ヶ月間の経時的悪化を捉え得る可能性があること、から、失調性歩行を総合的に評価する優れた手法になることが期待された (Matsushima A, et al. 投稿中)。

2015 年 10 月から信州大学病院の「平成 27 年度 教育・研究・診療推進プロジェクト経費」を得て、3 軸加速度計を用いた入院患者の転倒・転落リスク評価を行っている。2016 年 12 月までの 1 年 3 ヶ月の間に、信州大学医学部附属病院脳神経内科、リウマチ・膠原病内科に入院し、自力歩行可能で研究協力に同意が得られた患者を対象にした。入院時の FIM スコアも同時に計測した。得られたデータから各被験者の歩行速度、ステップ長、cadence、歩行規則性 (前後ならびに上下軸)、歩行対称性 (前後ならびに上下軸)、歩行動揺性 (前後、上下ならびに左右軸) の全 10 パラメーターを算出した。入院日から過去 1 年間のうちに転倒・転落歴のある患者を転倒群、転倒・転落歴のない患者を非転倒群として両群間の歩行パラメーターの分布を比較検討した。上記の期間において、重複を除いた結果転倒群として 31 名、非転倒群として 116 名分の歩行パラメーターが得られた。歩行速度、ステップ長、cadence、歩行規則性 (前後ならびに上下軸)、歩行動揺性 (前後ならびに上下軸) の 7 つの歩行パラメーターにおいて両群間に有意差が認められた。このうち、歩行速度を揃えた被験者間で比較すると、両群間で歩行動揺性 (前後ならびに上下軸) のみに有意差があり、本質的な転倒・転落リスクとしては歩行動揺性が関与していることを見出した。

I-6 神経疾患に対する移動支援ロボティックウェアの医療応用に向けた研究 (信州大学大学院生命機能・ファイバー工学専攻感性システム工学講座 (繊維学部) 橋本稔教授、信州大学バイオメディカル研究所、鹿教湯病院との共同研究)

2014 年 1 月から信州大学繊維学部 橋本稔教授との共同研究として非外骨格型ロボティックウェア curara®の医療応用を目指した取り組みを始めた。この研究は「神経難病患者の移動支援ロボティック・ウェアの開発」(研究代表者 吉田邦広) として平成 27 年度の科学研究費助成事業の基盤研究 (B) に採択された (平成 29 年度までの 3 年間)。また、本研究は「歩行アシストサイボーグプロジェクト」として信州大学バイオメディカル研究所を中心とした信州大学学部間・産学連携プロジェクトに位

置づけられた。現在までに脳卒中（鹿教湯病院）約 30 名、脊髄小脳変性症（信州大学旭総合研究棟）約 15 名の予備実験（単回装着）を行い、歩行速度や harmonic ratio などの指標に改善効果を見出した（現在、論文作成中）。今後は、脳卒中、脊髄小脳変性症患者を対象に一定のリハビリテーション・プログラムに curara®の活用を盛り込んで、その有用性、安全性を検証する予定である。

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 spheroids、HDLS）

2012 年 1 月～現在までに国内外からの依頼を受け、112 名の白質異常症の患者において、本症の原因遺伝子コロニー刺激因子 1 受容体 (colony stimulating factor 1 receptor) 遺伝子 (*CSF1R*) の解析を行い、24 名に変異を見出した。共同研究者である新潟大学の今野らは過去に報告された *CSF1R* 変異陽性 HDLS 90 家系 122 名の臨床・分子遺伝学的所見について review を行ったが (Konno T, et al. *Eur J Neurol* 24 (1): 37-45, 2017)、この中に当院で解析した 16 名が含まれている。当院で見出した変異のうち、9 つについて変異 *CSF1R* 蛋白の細胞生物学的な検討を進めている。

IV. 遺伝性代謝異常症

愛知学院大学薬学部 林久男先生との共同研究により無セルロプラスミン血症 3 例の剖検脳を材料にして、透過型電子顕微鏡と電子プローブ X 線マイクロアナライザを用いて細胞内鉄顆粒の形態および組成分析を行った。その結果、リソソーム内の鉄沈着顆粒には鉄依存性に有意な銅沈着が確認された。このことは脳内鉄沈着に伴って銅含有蛋白の需要が増加することを示唆するものと思われた (Yoshida K, et al. *Biol Trace Ele Res* 175(1):79-86, 2017)。

(2) 研究論文・学会発表

【学会発表】

1. 近藤恭史, 木下通亨, 長崎園望, 吉田邦広, 池田修一. *CSF1R* 検査を施行した白質異常症における HDLS 診断基準の精度に関する検討. 第 57 回日本神経学会学術大会. 2016.5.19, 神戸 (神戸国際会議場) .
2. Matsushima A, Yoshida K, Genno H, Matsuzawa S, Ikeda S. Measuring the severity of ataxia using a triaxial accelerometer. A new assessment method. 第 57 回日本神経学会学術大会. 2016.5.20, 神戸 (神戸国際会議場) .

3. 重政遼太, 小出凌司, 湧澤伸哉, 加藤文子, 巽 康彰, 加藤宏一, 林 久男, 吉田邦広, 池田修一. 無セルロプラスミン血症の脳内高電子密度封入体の形態観察第 40 回日本鉄バイオサイエンス学会学術集会. 2016.9.11, 名古屋 (名古屋大学豊田講堂).
4. 大原慎司, 宮平鷹揚, 武井洋一, 小口賢哉, 中村昭則, 唐木千恵, 吉田邦広, 山田光則. 失調症状で発症し, 安静時振戦, ジストニア, 認知障害を呈し, 剖検で大脳と脳幹にリン酸化 TDP43 陽性構造の広汎な出現を認めた経過 20 年の SCA2 の一例. 第 42 回上信越神経病理懇話会. 2016.10.29, 新潟 (新潟大学医学部旭町キャンパス).
5. 松嶋聡, 吉田邦広, 源野広和, 江澤直樹, 池田修一. 3軸加速度計を用いた失調性歩行の定量的な解析と評価法への応用. 第 34 回日本神経治療学会総会. 2016. 11. 4, 米子 (米子コンベンションセンターBiG SHiP, 米子市文化ホール).
6. 水上憲明, 竹内志津江, 鉄矢美紀雄, 塚原淳, 橋本稔, 吉田邦広, 松嶋聡, 丸山陽一, 田幸健司. 片麻痺患者のリハビリ訓練におけるロボティックウェア curara® の同調制御法の効果. 第 6 回日本ロボットリハビリテーション・ケア研究会 in HYOGO. 2016.11.12-13, 神戸 (兵庫県立総合リハビリテーションセンター).

【原著論文】

1. Miyazaki D, Nakamura A, Hineno A, Kobayashi C, Kinoshita T, Yoshida K, Ikeda S. Elevation of serum heat-shock protein levels in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurol Sci* 37(8): 1277-81, 2016.
2. Yoshida K, Hayashi H, Wakusawa S, Shigemasa R, Koide R, Ishikawa T, Tatsumi Y, Kato K, Ohara S, Ikeda S. Coexistence of copper in the iron-rich particles of aceruloplasminemia brain. *Biol Trace Ele Res* 175(1):79-86, 2017.
3. Konno T, Yoshida K, Mizuno T, Kawarai T, Tada M, Nozaki N, Ikeda S, Nishizawa M, Onodera O, Wszolek ZK, Ikeuchi T. Clinical and genetic characterization of adult-onset leukoencephalopathy with axonal spheroids and pigmented glia associated with CSF1R mutation. *Eur J Neurol* 24 (1): 37-45, 2017.
4. Oyanagi K, Kinoshita M, Suzuki-Kouyana E, Inoue T, Nakahara A, Tokiwai M, Arai N,

Satoh J, Aoki N, Jinnai K, Yazawa I, Arai K, Ishihara K, Kawamura M, Ishizawa K, Hasegawa K, Yagisita S, Amano N, Yoshida K, Terada S, Yoshida M, Akiyama H, Mitsuyama Y, Ikeda S. Adult onset leukoencephalopathy with axonal spheroids and pigmented glia (ALSP) and Nasu-Hakola disease: Lesion staging and dynamic changes of axons and microglial subsets. *Brain Pathol* 2016. Sep 8.

5. Nakamura K, Yoshida K, Matsushima A, Shimizu Y, Sato S, Yahikozawa H, Ohara S, Yazawa m, Ushiyama M, Sato M, Morita H, Inoue A, Ikeda S. Natural History of Spinocerebellar Ataxia Type 31: a 4-Year Prospective Study. *Cerebellum* 16: 518-524, 2017.
6. Satake T, Yamashita K, Kenji Hayashi K, Miyatake S, Tamura-Nakano M, Doi H, Furuta Y, Shioi G, Miura E, Takeo YH, Yoshida K, Yahikozawa H, Matsumoto N, Yuzaki M, Suzuki A. MTCL1 plays an essential role in maintaining Purkinje neuron axon initial segment. *EMBO J* 2017 (published online: March 10, 2017)
7. 日根野晃代, 小柳清光, 中村昭則, 下島吉雄, 吉田邦広, 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下部尿路機能障害の発現時期と排尿神経機構の病理所見. *臨床神経* 56: 69-76, 2016.

【総説・著書】

1. 吉田邦広. 鉄蓄積と神経疾患 (特集: 微量元素の生体機能と疾患). *日本臨床* 74 (7): 1161-1167, 2016.
2. 吉田邦広. CCA と CCA 型の遺伝性病型 (SCA6、SCA31) (特集: SCD・MSA 病型の新研究). *難病と在宅ケア* 22 (4): 10-13, 2016.
3. 吉田邦広, 橋本稔. ロボティックウェア curara®の実用化に向けた取り組み. *メディカル・サイエンス・ダイジェスト* 42 (13): 647-651, 2016.
4. 吉田邦広. Wilson 病, Menkes 病. ポケット版 カラー内科学. 門脇 孝, 永井良三 (総編集). Pp1708-1711, 西村書店, 東京, 2016.
5. 吉田邦広. 神経疾患. ハンチントン病. 遺伝カウンセリングマニュアル (改訂第3版). 福嶋義光, 監, 櫻井晃洋, 編. p.62-63. 南江堂, 東京, 2016.

6. 吉田邦広. 神経疾患. 脊髄小脳変性症 (マシヤド・ジョセフ病/脊髄小脳失調症 3 型, 脊髄小脳失調症 6 型, 脊髄小脳失調症 31 型, 歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症, 常染色体劣性遺伝性脊髄小脳変性症). 遺伝カウンセリングマニュアル (改訂第 3 版). 福嶋義光, 監, 櫻井晃洋, 編. p.63-68. 南江堂, 東京, 2016.
7. 吉田邦広. 神経疾患. 軸索腫大を伴う遺伝性白質脳症. 遺伝カウンセリングマニュアル (改訂第 3 版). 福嶋義光, 監, 櫻井晃洋, 編. p.74-75. 南江堂, 東京, 2016.

(3) 特別講演・招待講演など

1. 吉田邦広. 神経疾患の発症前診断 (教育コース 19 (生涯教育)). 第 57 回日本神経学会学術大会. 2016.5.19, 神戸 (神戸国際会議場).
2. 吉田邦広. 脊髄小脳変性症と多系統萎縮症の最近の話題. 第 25 回長野県脊髄小脳変性症・多系統萎縮症友の会交流会. 2016.5.29, 伊那 (伊那市社会福祉協議会福祉まちづくりセンター「ふれあい〜な」).
3. 吉田邦広. 脊髄小脳変性症: 診療と研究のクロストーク. 第 13 回阪神 SCD セミナー. 2017.2.3, 尼崎 (都ホテルニューアルカイク).

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」 2016 年 4 月 19 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 (平成 29 (2017) 年 3 月現在)

1. 分子病理学 (神経病理学) 部門

スタッフ

特任教授	山田 光則
特任教授 (非常勤)	小柳 清光
大学院博士課程	阿部 隆太 (一年次)
委嘱講師	高橋 均 (新潟大学)
委嘱講師	渡部 和彦 (杏林大学)
委嘱講師	小野里 知哉 (キッセイ薬品工業)

2. 分子遺伝学 (神経遺伝学) 部門

スタッフ

特任教授	吉田 邦広
------	-------

3. 神経難病学講座

スタッフ

技能補佐員	根津 美鈴
事務補佐員	水落 千賀子

信州大学 神経難病学講座 年度報

第7号

平成28年度

(2016年4月～2017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：0263-37-3185
