

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 8 号

平成 29 年度

(2017 年 4 月 ～ 2018 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

2018 年 5 月

目 次

平成 29 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	11
6. 学会活動・学術雑誌編集	11
7. 教育・講義	11
8. 社会活動	12
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	13
2. 研究活動	13
3. 教育・講義	21
III. 名簿	22

平成 29 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 29 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、信州大学ならびにその関連施設、および県外施設から生検例・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。近年、こうした検索依頼が増加しており、当部門の重要性が増していることが実感されます。信州ブレインリソースネット（発足 2010 年）の登録症例は 865 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。

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。これまでに集積した長野県内の遺伝性脊髄小脳変性症家系は約 300 家系に達し、最新のゲノム解析技術により、稀少な病型も次々と見つかっています。また、本年度から AMED の支援を受けて、信州大学繊維学部で開発されたロボティック・ウェア curara[®]を用いた本症に対するリハビリテーション介入研究を始めました。この研究にはキッセイコムテック(株)にも多大なご協力を頂いています。本研究では実際の患者さんのエントリーを平成 30 年 6 月から始める予定ですが、その計画立案、準備を通して、あらためて本症の臨床評価の重要性、困難さを痛感しています。従来から進めてきた 3 軸加速度計を用いた客観的、定量的な評価法の確立も加速したいと考えています。

根津美鈴、水落千賀子は当講座にとって必須の重要なスタッフとして成長し、日々元気に業務へ取り組んでおります。

ご関連の皆様におかれましては平成 29 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 30（2018）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. ヒト脳神経系病理診断：

(1) 生検標本診断

	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	2017 年 9 月	神経核内封入体病	神経核内封入体病
2	長野赤十字病院 神経内科	2017 年 9 月	神経核内封入体病	神経核内封入体病
3	相澤病院 神経内科	2017 年 12 月	神経核内封入体病	神経核内封入体病
4	信州大学 神経内科	2018 年 1 月	神経核内封入体病	神経核内封入体病

(2) 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	2017 年 7 月	球脊髄性筋萎縮症	球脊髄性筋萎縮症 (CPC 済)
2	信州大学 脳神経内科	2017 年 7 月	Binswanger 病疑い	Binswanger 病 脳アミロイド血管症 アルツハイマー病 (CPC 済)
3	富士見高原病院 内科	2017 年 8 月	急性心筋炎？	検索中
4	富士見高原病院 内科	2017 年 8 月	多系統萎縮症	びまん性レビー小体 病 (報告済)
5	相澤病院 神経内科	2017 年 11 月	前頭側頭型認知症	Pick 病 (CPC 済)
6	諏訪赤十字病院	2017 年 12 月	多発性脳梗塞 抗リン脂質抗体症候 群	多発性脳梗塞 (多発性脳血栓症) (報告済)

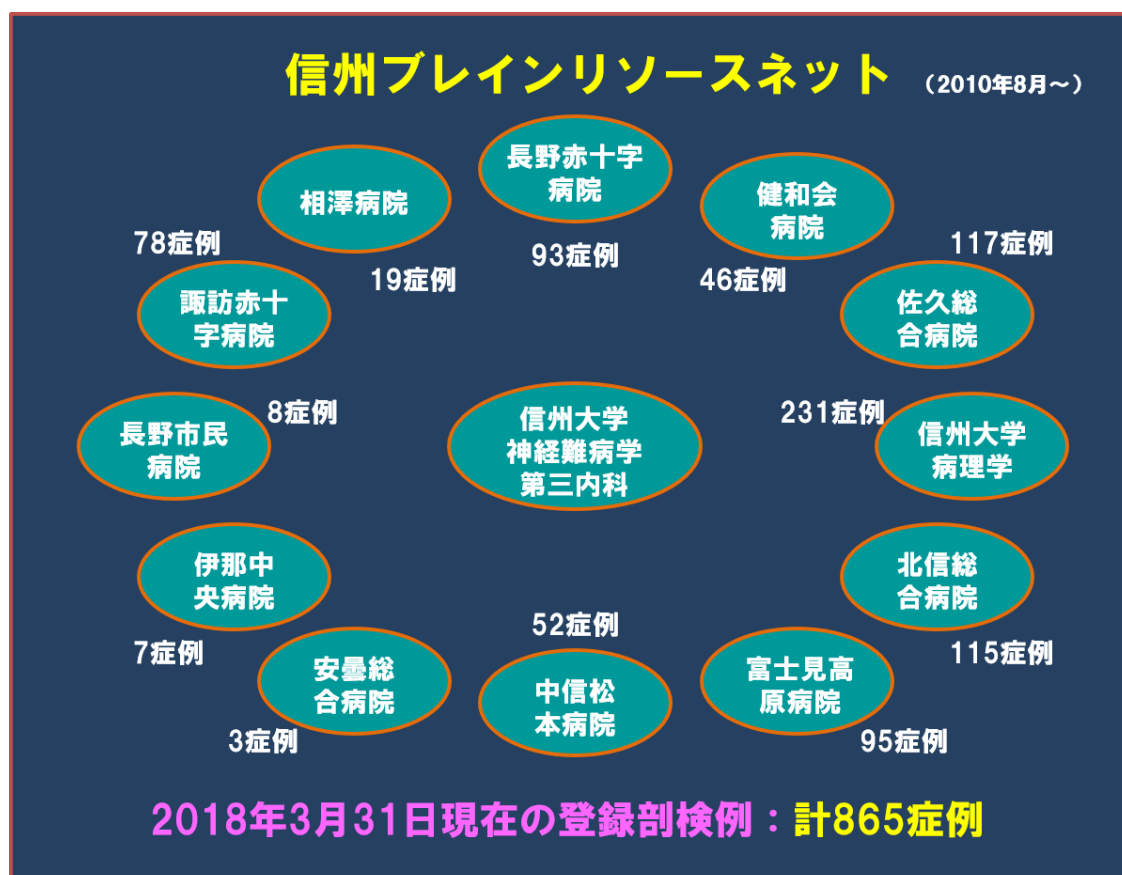
(3) 生検例，剖検例，末梢神経・筋コンサルテーション等：15 件程度

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）。2018 年 3 月 31 日時点での登録症例は合計 **865 例**である。

登録症例：

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



「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	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 27: 748-769, 2017 研究継続中
6	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
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	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
8	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
9	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
10	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
11	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
12	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

13	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
14	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

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, これまでに通算15回開催した。

代表的な神経疾患の提示が概ね終了したことより, 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。

第15回 信州 NeuroCPC

特別企画
 平成28(2016)年2月23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 臨床診断: 腫大軸索を伴う遺伝性びまん性白質脳症 (HDLS)

- ・臨 床: 近藤恭史 (信大・脳神経内科, リウマチ・膠原病内科)
- ・一 般 病 理: 的場久典 (信大・臨床検査部, 現: 信大・分子病理学)
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: 吉田邦広 (信大・神経難病学)
- ・質問/コメント: 天野直二 (岡谷市民病院)
山田光則 (信大・神経難病学)
関島良樹 (信大・脳神経内科, リウマチ・膠原病内科)
浅野功治 (諏訪中央病院病理診断科)

信州医誌 66: 75-99, 2018

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（信州大学脳神経内科，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. 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）。

6. 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-1 α 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）。

7. 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，日本医科大学，産業医科大学などと共同）を推進中：私達は ALS の運動ニューロン死のメカニズムに関する研究を続けてきた。2017 年度，孤発性 ALS の脊髄前角細胞に疾患特異的蛋白であるリン酸化 TDP43 と疾患特異的封入体の構成要素であるシスタチン C が橋局在する新規の封入体を報告した（Shintaku M, Oyangi K et al. *Neuropathology* 2017）。細胞内の蛋白合成の場である粗面小胞体（ニッスル物質）が異常に増生した脊髄前角細胞を ALS 剖検例に認め報告した（Shintaku M, Oyangi K et al. *Clinical Neuropathology* 2018）。

8. 脊髄小脳失調症に関する研究（信州大学神経難病学分子遺伝学等との共同研究）

脊髄小脳失調症 31 型（SCA31）の小脳プルキンエ細胞の変性機序に関し，その病態解析を分子遺伝学部門と共同で推進中である。

9. 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ングがあること、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 Pathology* 2017)。

10. 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. 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
2. 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. *Intern Med.* 56: 2497-2501, 2017
3. 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 Pathology* 27: 748-769, 2017
4. Kobayashi M, Sakai Y, Kariya S, Sakai H, Hineno A, Oyanagi K, Kanno Y: First pathological report of a denovo CD5-positive diffuse large B-cell lymphoma patient presenting with Guillain-Barré syndrome-like neuropathy due to neurolymphomatosis. *Neuropathology* [epub ahead of print] doi:10.1111/neup.12470
5. Shintaku M, Kaneda D, Oyanagi K: Novel intracytoplasmic inclusions immunoreactive for phosphorylated-TDP43 and cystatin C in anterior horn cells in a case of sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Neuropathology* 37: 526-534, 2017
6. Shintaku M, Kaneda D, Oyanagi K: Atypical lower motor neuron disease with enlargement of Nissl substance: report of an autopsy case. *Clinical Neuropathology* 37: 74-81, 2018

【総説・著書等】

1. 山田光則. 脊髄小脳変性症における神経病理の変遷：ポリグルタミン病を巡る 20 年. 信州医誌, 65: 249-257, 2017

【学会発表等】

1. 山田光則, 矢彦沢裕之, 牛山雅夫, 三木淳, 中山淳, 菅野祐幸, 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：2017 年. 第 58 回日本神経病理学会総会, 平成 29 年 6 月 3 日, 東京
2. 中原亜紗, 清水 宏, 山田光則, 一萬田正二郎, 米持洋介, 中島 孝, 吉田敏一, 矢澤正信, 後藤 敏, 吉田邦広, 小野寺理, 菅野祐幸, 高橋 均, 柿田明美. Oculopharyngeal muscular dystrophy : 2 剖検例の臨床病理像. 第 58 回日本神経病理学会総会, 平成 29 年 6 月 3 日, 東京
3. 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ヌスてんかんの一例. 第 58 回日本神経病理学会総会, 平成 29 年 6 月 3 日, 東京
4. 小平 農, 関島良樹, 牛木淳人, 新宮邦彦, 山田光則. 後天性免疫不全症候群に併発した中枢神経原発リンパ腫様肉芽腫症の一例. 第 43 回上信越神経病理懇談会, 平成 29 年 10 月 28 日, 松本
5. 阿部隆太, 唐木千穂, 山田光則. 両側下オリーブ核背側に変性を認めた長期経過アルツハイマー型認知症の一例. 第 43 回上信越神経病理懇談会, 平成 29 年 10 月 28 日, 松本

(3) 特別講演・招待講演など

1. 山田光則. 「生体の中の神経病理」を再認識しよう. 日本神経学会 第 9 回専門医育成教育セミナー 2017 年 5 月 21 日 東京
2. 山田光則. 神経疾患に共通する組織変化：病態を病理学的に理解するために. 国立病院機構「良質の神経内科医を育てる中級研修」平成 29 年 9 月 30 日 松本
3. 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. 第 20 回日本臨床脳神経外科学会 シンポジウム 2017 年 7 月 16 日 広島市 広島国際会議場
4. 小柳清光 : 遺伝性白質脳症の疾患概念形成とその病理組織学的研究 : HDLS versus Nasu-Hakola disease in Shinshu. 信州大学医学部第三内科同窓会特別賞 受賞講演 2017 年 6 月 17 日 中野市 北信総合病院

5. 小柳清光：若年性認知症と大脳白質変性：HDLS (ALSP)と那須-ハコラ病から. 第39回 Neuroradiology Club 特別講演 2017年5月27日 東京都 新宿住友ビル

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29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29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)

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，
国際神経病理学会 2018 学術企画委員

小柳清光

日本神経病理学会：国際神経病理学会 2018 実行委員会委員

(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」 2017年11月8日

(2) 信州大学医学部4年生 (山田光則)

ユニット講義 (神経) 2017年4月18日

(3) 信州大学医学部5年生 (山田光則)

内科学第三講座臨床実習「神経病理学」 4-5人グループへ隔週計18回

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)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（2017年4月～2018年3月）

2017年4月～2018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51名に対して212件の遺伝子検査を行った。このうち21名が確定診断に至った。その内訳は表1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）	184（23名）	16
SCA1	20	0
SCA2	20	1
MJD/SCA3	20	1
SCA6	20	8
SCA7	18	0
SCA12	20	0
SCA17	20	0
DRPLA	20	1
SCA31	13	5
SCA8	13	0
Hereditary diffuse leukoencephalopathy with axonal spheroids (HDLS)	26（26名）	4
無セルロプラスミン血症	1（1名）	1
遺伝性ジストニア（DYT1）	1（1名）	0
計	212（51名）	21

表1 遺伝学的検査のまとめ

2. 研究活動

(1) 研究課題

以下の2疾患を主たる研究対象としている。

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 spheroids, HDLS)

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）259家系の病型頻度は下図に示す通りである（2018年3月31日現在）。「運動失調症の医療基盤に関する調査研究班」により Japan Consortium of ATaxias (J-CAT)が立ち上がり、全国から脊髄小脳失調症患者を登録して遺伝学的検査と前向きな自然歴調査を行なう仕組みが稼動し始めた。今後は当科で引き受けていた検査もできるだけ J-CAT に依頼する方向で考えている（J-CAT での検査結果も随時、本病型頻度調査には追加して行く）。

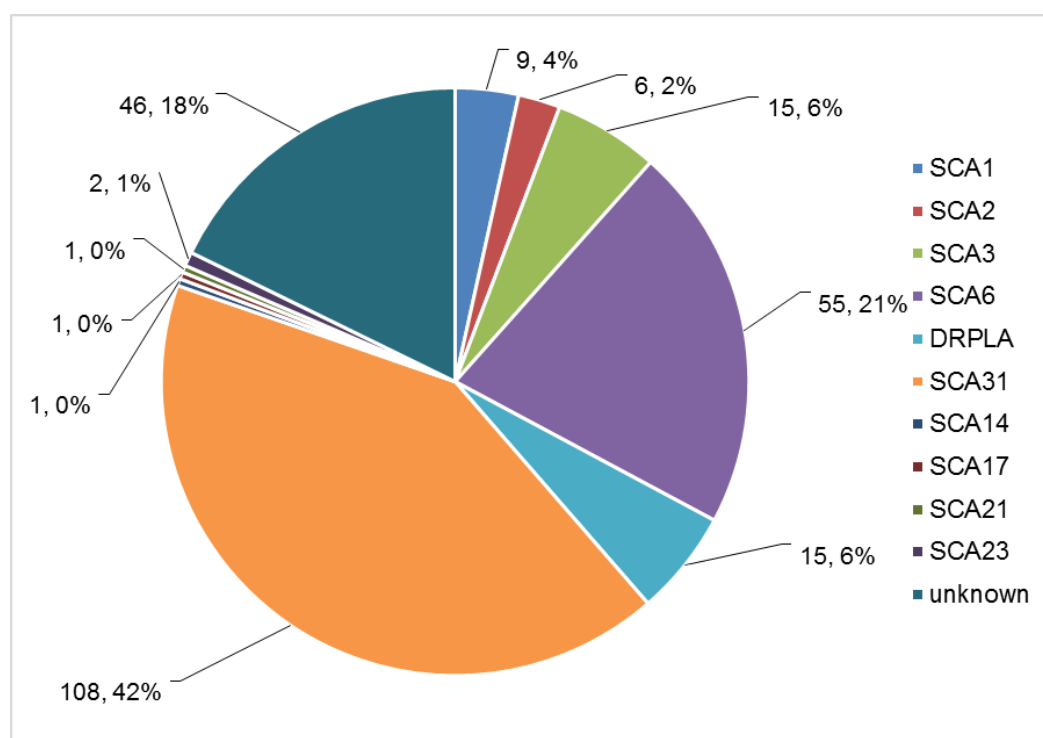


図 1 長野県の常染色体優性遺伝性脊髄小脳失調症の病型頻度 (n = 259)

I-2. 特発性小脳失調症 (idiopathic cerebellar ataxia, IDCA) の臨床調査

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 atrophy, 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%) の CCA を含む特発性小脳失調症 (idiopathic cerebellar ataxia, IDCA) が見

出された (Yoshida K, et al. *J Neurol Sci* 384;30-35,2018)。なお、この診断基準は 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。現在、この診断基準に基づいて、probable IDCA の基準を満たす患者に対して、本研究班を中心に全国的な臨床調査を計画している。

I-3. 原因遺伝子未同定の遺伝性脊髄小脳失調症の病因探索 (信州大学病院脳神経内科, リウマチ・膠原病内科, 横浜市立大学大学院医学研究科遺伝学教室, 信州大学医学部遺伝医学教室, 遺伝子医療研究センターとの共同研究)

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%弱が未同定) について, 横浜市立大学 (松本直通教授), 信州大学医学部遺伝医学教室, 遺伝子医療研究センター (福嶋義光前教授, 古庄知己教授) 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 ARCA8 (SYNE1 変異, Yoshinaga T, et al. *Hum Genome Variat* 4:17052,2017), SCA21 (TREM240 変異, Yahikozawa H, et al. *Cerebellum* in press), SCA23 (PDYN 変異) を見出した。SCA23 については現在, 野生型, 変異型 PDYN の発現実験により, その病原性の確認, 分子病態の検討を行っている。

I-4. SCAR11 (SYT14 異常症, MIM #614229) の分子病態の解明 (信州大学病院脳神経内科, リウマチ・膠原病内科, 信州大学基盤研究センターとの共同研究)

以前に長野県の劣性遺伝性家系において SYT14 変異を見出した (Doi H, et al. *Am J Hum Genet* 89:320-327,2011)。SYT14 がコードするシナプトタグミン 14 は小脳プルキンエ細胞に高発現し, 分泌顆粒からの神経伝達物質の放出に関連する蛋白であるが, シナプトタグミン family の遺伝子異常が原因となる小脳失調症は他に報告がない。その後, SCAR11 は報告がなく, 現時点では我々の報告した 1 家系のみに留まっている。SYT14 変異が小脳失調症の真の病因となり得るのか, という疑問に答えるために信州大学基盤研究センター吉沢隆浩先生の協力を得て CRISPR-Cas9 によるゲノム編集技術を用いて SCAR11 モデルマウスの作出を試みている。

I-5. 脊髄小脳失調症の 3 軸加速度計を用いた自然史調査 (信州大学病院脳神経内科, リウマチ・膠原病内科, および JA 厚生連鹿教湯病院神経内科, キッセイコムテック(株)との共同研究)

従来から JA 厚生連鹿教湯病院神経内科 松嶋聡先生, キッセイコムテック(株) (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 (Matsushima A et al. *Cerebellum & Ataxias* 2:9,2015; Matsushima A et al. *J NeuroEng*

Rehabili 14:37,2017)。これまでの成果に基づいて、現在は加速度データから得られる主成分得点値を用いた経時変化につき検討を進めている。すなわち比較的疾患頻度の高い SCA6, SCA31, 多系統萎縮症 (MSA-C) に焦点を絞って、経時的に主成分得点値の変化を見ることにより、病型ごとの進行速度や悪化する歩行パラメータの違いを検討している。これにより加速度データが臨床現場での客観的な予後予測の指標として使えるかどうかを見極めたいと考えている。

I-6. 神経疾患に対する移動支援ロボティックウェア curara[®]の医療応用に向けた研究 (信州大学繊維学部, AssistMotion(株), 信州大学バイオメディカル研究所, 信州大学医学部附属病院臨床研究支援センター, JA 厚生連鹿教湯病院, キッセイコムテック(株)との共同研究)

科学研究費助成事業の基盤研究 (B) に採択された「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) (平成 27~29 年度) が終了した。

脳卒中、(片麻痺) 患者 15 名に対して、着用時の歩行アシストによる歩行・歩容の改善効果を評価した。具体的には、表 2 に示す歩行アシスト条件で、歩行試験を行い歩行速度、歩幅、ケイデンス、左右関節角度比を検討した (Mizukami N, et al. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng* 26;1011-1016,2018)。

表 2 歩行アシスト条件

Assist	Gait cycle	Amplitude of joints angle		Synchronization gain	
Condition A	100 %	Hips: 130 %	Knees: 100 %	$C_h = 0.3$	$C_k = 0.4$
Condition B	90 %	Hips: 100 %	Knees: 100 %	$C_h = 0.3$	$C_k = 0.4$

歩行試験では、まず着用時で歩行アシストなしによる歩行で患者の歩行周期と関節振幅角度を取得して、この基本データを 100%とした。基本データに対して、アシスト条件 A は、歩行周期 100%, 股関節振幅角度を 30%増加の 130%とし (振幅増大設定), アシスト条件 B は、歩行周期を 10%減少の 90%, 股関節と膝関節の振幅角度は 100%とし (周期短縮設定), 同調ゲインは、両アシスト条件ともに中程度の股関節 $C_h = 0.3$, 膝関節 $C_k = 0.4$ とした。

図 2 は、アシストなしに対する 2 つのアシスト条件における歩行速度、歩幅、ケイデンスの平均変化率を示す。100%の横線はアシストなしを示す。条件 A では、歩行速度 19%, 歩幅 11%, ケイデンス 7%増加した。また、条件 B では、歩行速度 27%, 歩幅 14%, ケイデンス 11%増加した。アシストにより歩行速度、歩幅、ケイデンスが改善する結果を得た。また、図 3, 図 4 に股関節と膝関節の左右関節角度比を示す。

角度比は麻痺側の振幅角度と非麻痺側の振幅角度の比で、両方の関節角度が等しい場合角度比は1になる。アシストにより角度比が1に近づいていることから、左右の非対称が改善したと考えた。

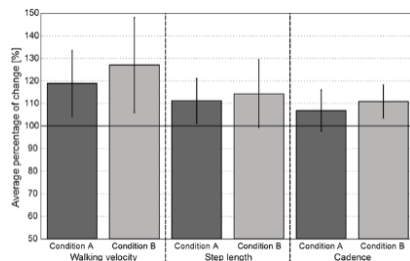


図2 歩行速度，歩幅，
ケイデンスの変化率

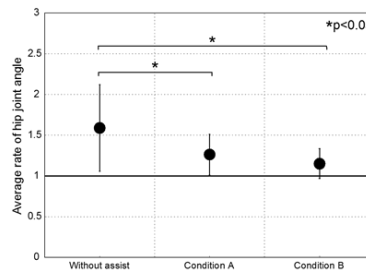


図3 股関節左右角度比

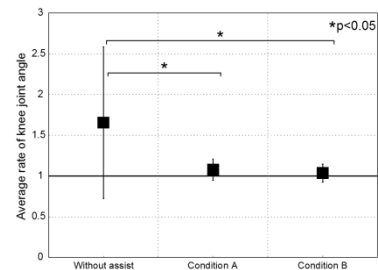


図4 膝関節左右角度比

脊髄小脳変性症患者の失調性歩行に対する着用時の歩行アシスト効果を見るために、これまでに10名（男性4名，女性6名，平均年齢59.5歳，平均罹病期間14.8年）の患者に対して歩行試験を行った。試験方法は，3次元動作解析システム環境下において，腰部付近に加速度センサを取り付けた患者の自然歩行（未装着）ならびにアシスト時の直線歩行（6m）を行った。同調ゲインについて，3パターンの条件を選定した。歩行の滑らかさを評価する指標として，harmonic ratio（HR）を用いた。HRは，腰部の加速度センサからの計測値を，フーリエ変換することによって算出することが可能であり，通常，HR値が高いほど滑らかで安定した歩行であることが知られている（正常では2.0以上）。図5には，アシストなしの自然歩行と3パターンのアシスト条件（a, b, c）を用いた歩行アシスト時におけるHRの結果を，軸成分毎（左右方向，前後方向，上下方向）に示す。これらの結果から，歩行アシストによって各軸成分のHRが増加傾向にあることが分かる。特に，アシスト条件cパターン（股関節 $C_h = 0.4$ ，膝関節 $C_k = 0.5$ ）での歩行アシストでは，アシストなしと比較して，左右方向に11.1%，前後方向に23.4%，上下方向に23.3%のHR増加率を確認することができた。

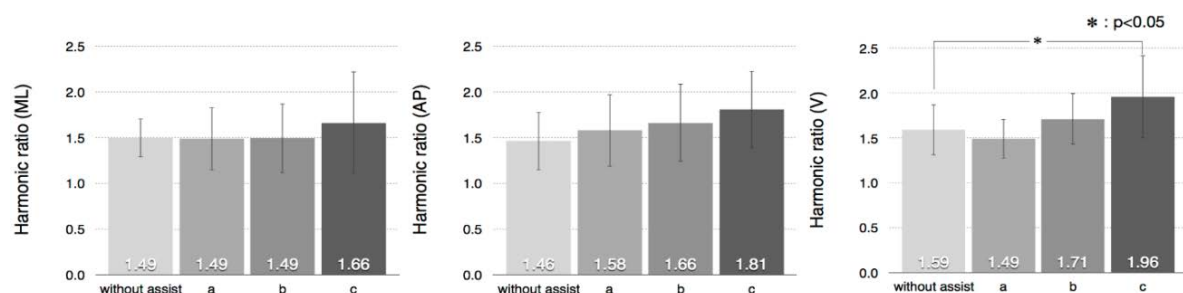


図5 自然歩行・アシスト時における harmonic ratio（左図：左右，中央図：前後，右図：上下）

これらの基礎的な検討を踏まえて、平成 30 年 6 月から脳卒中、脊髄小脳変性症に対する curara®を用いたリハビリテーション介入研究（探索的臨床研究）を開始すべく準備中である。この研究は平成 29 年度の日本医療研究開発機構（AMED）の平成 29 年度 医療機器開発推進研究事業の二次公募に採択された「脳卒中、神経難病患者に対するロボティックウェア（衣服一体型）curara®の実用化研究」の一部として行う。

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）（信州大学病院脳神経内科，リウマチ・膠原病内科，および JA 厚生連鹿教湯病院神経内科 松嶋聡先生との共同研究）

2012 年 1 月～現在までに国内外からの依頼を受け、140 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、27 名に変異を見出した。このうち、所定の情報提供書をもとに臨床情報が把握できた 111 名（CSF1R 変異陽性 24 名，変異陰性 87 名）をもとにロジスティック回帰分析を行なった。その結果，CSF1R 変異陽性に寄与度の大きい臨床的な要因として発症年齢，MRI での脳梁信号異常の有無，小脳失調の有無，運動麻痺の有無，精神症状の有無，脳幹・小脳萎縮の有無が抽出された。

(2) 研究論文・学会発表

【学会発表】

1. 山田光則，矢彦沢裕之，牛山雅夫，三木淳，中山淳，菅野祐幸，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：2017 年．第 58 回日本神経病理学会総会学術研究会．2017.6.2 (1-3)，東京（学術総合センター）．
2. 中原亜紗，清水宏，山田光則，一萬田正二郎，米持洋介，中島孝，吉田敏一，矢澤正信，後藤敏，吉田邦広，小野寺理，菅野祐幸，高橋均，柿田明美．Oculopharyngeal muscular dystrophy: 2 剖検例の臨床病理像．第 58 回日本神経病理学会総会学術研究会．2017.6.2 (1-3)，東京（学術総合センター）．
3. Hashimoto T, Yoshida K, Goto T, Yako T, Muralidharan A, Baker KB, Vitek JL. Comparison of the effect of thalamic DBS/coagulation on tremor and thalamic neuronal activity in spinocerebellar ataxia and essential tremor. 21st INTERNATIONAL CONGRESS OF PARKINSON'S DISEASE AND MOVEMENT DISORDERS. 2017.6.7 (4-8), Vancouver, BC.
4. Matsushima A, Yoshida K, Genno H, Ikeda S. Gait analysis in SCA6 and SCA31 with a triaxial accelerometer. XXIII World Congress of Neurology. 2017.9.17 (16-21), Kyoto

(KYOTO INTERNATIONAL CONFERENCE CENTER).

5. Kondo Y, Miyazaki D, Nakamura K, Sato S, Ohara S, Yamaguchi T, Ishikawa M, Wakui K, Kosho T, Fukushima Y, Sekijima Y, Yoshida K. Clinical and molecular analyses on two Japanese families with spinocerebellar ataxia type 23. XXIII World Congress of Neurology. 2017.9.17 (16-21), Kyoto (KYOTO INTERNATIONAL CONFERENCE CENTER).
6. Kinoshita M, Oyanagi K, Kondo Y, Ishizawa K, Ishihara K, Yoshida M, Yoshida K, Inoue T, Mitsuyama Y, Ikeda S. Dynamic changes of axons and microglial subsets in corpus callosum in patients with adult onset leukoencephalopathy with axonal spheroids and pigmented glia (ALSP). XXIII World Congress of Neurology. 2017.9.17 (16-21), Kyoto (KYOTO INTERNATIONAL CONFERENCE CENTER).
7. Yoshinaga T, Hineno A, Nakamura K, Yamaguchi T, Yoshida K, Kosho T, Sekijima Y. The broad symptoms with genetically identified episodic ataxia type 2 in a family. XXIII World Congress of Neurology. 2017.9.17 (16-21), Kyoto (KYOTO INTERNATIONAL CONFERENCE CENTER).
8. Takahashi Y, Ishikawa K, Ugawa Y, Onodera O, Kira J, Kuwabara S, Sasaki H, Sobue G, Takashima H, Takiyama Y, Takeda A, Tsuji S, Nakashima K, Miyai I, Yoshida K, Mizusawa H. Japan Consortium of Ataxias (J-CAT): a cloud -based national registry for degenerative ataxias providing framework for genetic diagnosis and prospective natural history researches. XXIII World Congress of Neurology. 2017.9.17 (16-21), Kyoto (KYOTO INTERNATIONAL CONFERENCE CENTER).
9. 増子真嗣, 近藤恭史, 佐藤充人, 田澤浩一, 加藤修明, 吉田邦広, 松浦潤, 水田依久子, 吉田誠克, 関島良樹. 新規 GFAP 遺伝子変異を認めた成人 Alexander 病の 2 家系. 第 25 回 Nagano Neurology Conference, 2018.2.24, 松本 (ピレネビル) .
10. 阿部隆太, 佐藤充人, 吉田邦広, 才田謙, 三宅紀子, 松本直通, 関島良樹. 出生時胎児仮死, 小脳失調, ミオクロノス, てんかん, 末梢神経障害, 網膜色素変性症を呈し, IRUD による全エクソーム解析で neuropathy, ataxia and retinitis pigmentosa (NARP)と診断した 28 歳女性例. 第 25 回 Nagano Neurology Conference, 2018.2.24, 松本 (ピレネビル) .
11. 沼波仁, 佐藤充人, 小平農, 吉田邦広, 関島良樹. 味覚異常と顔面の異常感覚で発症した FOSMN の 56 歳 男性例. 第 224 回日本神経学会関東・甲信越地方会, 2018.3.3. 東京.

【原著論文】

1. 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. (doi: 10.1007/s12011-016-0744-x).
2. 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. (doi: 10.1111/ene.13125)
 3. 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* 27(6):748-769, 2017. (doi: 10.1111/bpa.12443).
 4. 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 (doi:10.1007/s12311-016-0833-6)
 5. Satake T, Yamashita K, 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* 36(9):1227-1242, 2017. (doi: 10.15252/embj.201695630)
 6. Matsushima A, Yoshida K, Genno H, Ikeda S. Principal component analysis for ataxic gait using a triaxial accelerometer. *J NeuroEng Rehabil* 14: 37, 2017. (doi: 10.1186/s12984-017-0249-7)
 7. Yoshida K, Matsushima A, Nakamura K. Inter-generational instability of inserted repeats during transmission in spinocerebellar ataxia type 31. *J Hum Genet* 62(10):923-925, 2017. (doi: 10.1038/jhg.2017.63).
 8. Yoshinaga T, Nakamura K, Ishikawa M, Yamaguchi T, Takano K, Wakui K, Kosho T, Yoshida K, Fukushima Y, Sekijima Y. A novel frameshift mutation of *SYNE1* in a Japanese family with autosomal recessive cerebellar ataxia type 8. *Hum Genome Variat* 4: 17052, 2017. (doi:10.1038/hgv.2017.52)
 9. Yoshida K, Kuwabara S, Nakamura K, Abe R, Matsushima A, Beppu M, Yamanaka Y, Takahashi Y, Sasaki H, Mizusawa H, on behalf of The Research Group on Ataxic Disorders. Idiopathic cerebellar ataxia (IDCA): diagnostic criteria and clinical analyses of

- 63 Japanese patients. *J Neurol Sci* 384: 30-35, 2018. (doi.org/10.1016/j.jns.2017.11.008)
10. Hashimoto T, Muralidharan A, Yoshida K, Goto T, Yako T, Baker KB, Vitek JL. Neuronal activity and outcomes from thalamic surgery for spinocerebellar ataxia. *Ann Clin Translation Neurol* 5(1): 52-63, 2018. (doi: 10.1002/acn3.508)
11. Konno T, Yoshida K, Mizuta I, Mizuno T, Kawai T, Tada M, Nozaki H, Ikeda S-I, Onodera O, Wssolek ZK, Ikeuchi T. Diagnostic Criteria for Adult-onset Leukoencephalopathy With Axonal Spheroids and Pigmented Glia Due to CSF1R mutation. *Eur J Neurol* 25: 142-147, 2018. (doi: 10.1111/ene.13464)

【総説・著書】

1. 吉田邦広. 精神神経遺伝カウンセリングの実際（ケーススタディ）ハンチントン病. 最新 精神・神経遺伝医学研究と遺伝カウンセリング. 戸田達史, 編. p.236-241. メディカルドゥ, 大阪, 2017.
2. 吉田邦広. 孤発性 SCD とはなにか. 運動失調のみかた, 考えかた—小脳と脊髄小脳変性症—. 宇川義一, 編. p.242-250. 中外医学社, 東京, 2017.
3. 吉田邦広. 皮質性小脳萎縮症. *CLINICAL NEUROSCIENCE* 35 (9): 1062-1065, 2017.

(3) 特別講演・招待講演など

1. Kunihiro Yoshida. Japan Agency for Medical Research and Development (AMED): its role in dementia research. 25th Management Board (MB) meeting of the EU Joint Programme on neurodegenerative diseases. 2017.5.30, Zurich (Switzerland) (Renaissance Zurich Tower Hotel).
2. 吉田邦広. 皮質性小脳萎縮症とは何か. 第35回日本神経治療学会総会. 2017.11.16, 大宮（ソニックシティ）.
3. 吉田邦広. 小脳失調症と遺伝子: これまでに判ったこと, 依然判らないこと. 第6回東北信神経変性疾患治療研究会. 2017.12.1, 長野（ホテルメトロポリタン長野）.

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」 2017 年 4 月 18 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 30 (2018) 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 (二年次)
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 8 号

平成 29 年度

(2017 年 4 月～2018 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
