

神 経 学 シ リ ー ズ

2. 運動失調症：診断のポイント

脊髄小脳変性症（その2）

湯 浅 龍 彦

（キーワード：遺伝性オリブ橋小脳萎縮症，歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症，フリードライヒ失調症）

SERIES OF ILLUSTRATED NEUROLOGY

2. DIAGNOSIS OF ATAXIC DISEASES: SPINOCEREBELLAR DEGENERATION (PART 2)

Tatsuhiko YUASA

（Key Words : hereditary OPCA, SCA-1, SCA-2, Dentatorubular-pallidolulsian atrophy, Friedreich's ataxia）

今回は、前編²⁾に引き続き脊髄小脳変性症（SCD）のいくつかの疾患について画像診断のポイント、ならびに最新の分子遺伝学的知見を紹介する。

1. SCD 各疾患の特徴と画像診断（その2）

ここでは、歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症（DRPLA）、ならびに低アルブミン血症を伴う Friedreich 失調症様疾患をとりあげる。

1) 歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症（DRPLA）：
DRPLA²⁾³⁾は、内藤・小柳によって確立された疾患単位で、進行性ミオクロヌスてんかんの中から分離独立したもので、本邦に比較的多い疾患である。臨床的には、優性遺伝をなし、発症年齢の違いによって臨床病型が異なる。小児期に発症する例は、進行性ミオクロヌスてんかんと精神知能発達遅滞をきたす。また、若年成人発症例は、てんかん、運動失調、知能障害を現す。晩期発症例では、てんかんや知能障害はなく純粋に運動失調のみを現すものもある。

本症を疑った場合、画像診断は有力である。といっても通常よくみられる小脳萎縮と軽度の脳幹萎縮だけでは他の疾患との鑑別は難しく、より重要なのは大脳半球の

所見である。ことに大脳白質に着目すると、MRI では明瞭に時にX線CTでも白質病変を指摘できるのである。

Fig. 1 は若年成人例（30歳代）の頭部MRIである

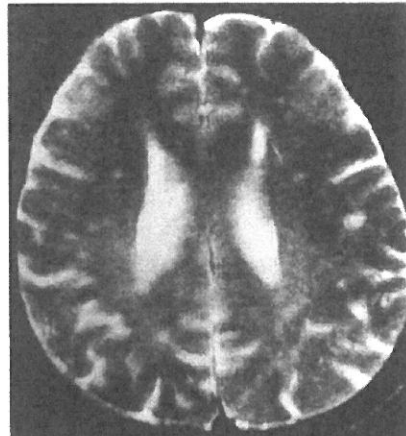


Fig. 1 A T₂ weighted MRI of the brain of a young adult DRPLA patient showing multiple lacune like lesions scattered at the cerebral white matter bilaterally.

国立精神・神経センター国府台病院 National Center of Neurology & Psychiatry, Kohnodai Hospital 神経内科

Address for reprints : Tatsuhiko Yuasa, Department of Neurology, National Center of Neurology & Psychiatry, Kohnodai Hospital, 1-7-1 Kohnodai, Ichikawa Chiba 272 JAPAN

Received May 23, 1996

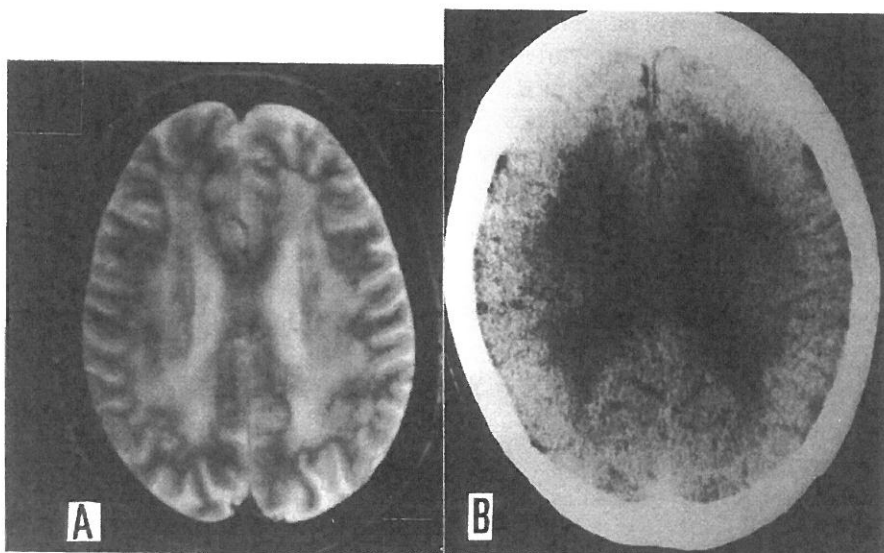


Fig. 2 MRI (A) and X-CT (B) of another elder DRPLA patient showing diffuse white matter lesions throughout the bilateral cerebral hemisphere.

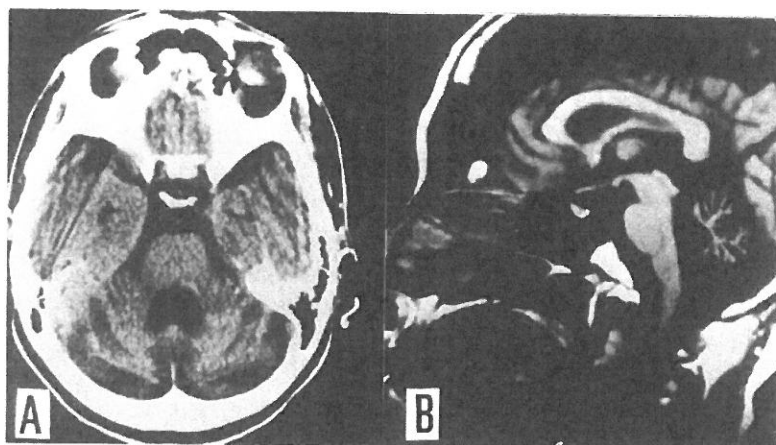


Fig. 3 X-CT (A) and MRI (B) of the brain showing marked atrophy of the cerebellum with dilatation of the IVth ventricle.

が、大脳半球白質に小さなラクナ様の病変が散在している。このような病変がこのように若くしてみられることは一般の健康人ではほとんどみられないことである。さらに高齢(47歳)の症例ではMRIでもあるいはX-CTにも、大脳深部白質を侵す病変が認められることがある(Fig. 2-A & B)。この時皮質下の u-fiber は保たれ、一見して Binswanger 病の病変に類似する。

この白質病変の発生機序についてはいまだ結論は出されていない。たとえ血管障害を介するものがあったとしても一般的なリスクファクターによるものではなく、本症

の背景に存在する遺伝子異常とそれに基づくより本質的な代謝異常に関連して発現したものと考えるべきである。というのもこの所見は、上に示したように比較的年齢の若い症例からも既に認められるからである。

2) 低アルブミン血症を伴う Friedreich 失調症様疾患 (FHH) :

Friedreich 失調症 (F病) はいわば古典的疾患であるが、現在我が国ではこの疾患を巡って論議が巻き起こっている。というのは本邦でF病と呼んでいた疾患の中から低アルブミン血症と二次性の高脂血

症を伴う疾患 (Friedreich's type of ataxia with hypoalbuminemia and hyperlipidemia : FHH) が発見され、最近では、臨床的にも分子遺伝学的にも両者は異なった疾患であろうということになりつつあるからである。FHH の発見の経緯と臨床の特徴は他で詳しく解説してある¹¹⁾ので参照されたい。

この低アルブミン血症を伴う Friedreich 失調症様疾患 (FHH) の脳の画像所見にはある特徴があるが、それは、欧米の F 病に比べて小脳萎縮が強い (Fig. 3) ということである。このような画像の特徴と臨床的にも F 病足変形や心筋症の合併がないということ、そして低アルブミン血症や高脂血症などの特徴を認める時には FHH を疑う。Vitamin E 欠乏を伴う Friedreich 失調症様疾患と FHH の鑑別は、小脳萎縮の程度において FHH の方が圧倒的に強いということにある。

2. 脊髄小脳変性症の分子遺伝学的最新情報

脊髄小脳変性症は、遺伝的背景を有することも多く、今日では、これらの疾患の分子遺伝学的特徴が明らかになりつつある。疾患遺伝子座、疾患遺伝子がコードしている蛋白の特質と機能の解明が急務である。その中で CAG リピート数が異常に増加する一群の疾患があり、それらは CAG リピート病と呼ばれるが、SCD では、Machado-Joseph 病 (MJD)、SCA-1、DRPLA などがそれである。

現在までに明らかにされた SCD 各疾患の遺伝子座と遺伝子異常を Table 1 にあげた。これらについて以下に概説するが、MJD と SCA-3 に関しては前編で触れたのでここでは省略する。

1) いわゆる遺伝性 OPCA :

CSA-1,^{53,61)} は、Yakura らが HLA と連鎖する運動失調症として最初に報告し、遺伝子マーカー D6S89 との連鎖が指摘された疾患である。古典型としては、Menzel 病との関連が想定されている。本症では、CAG の繰り返し数が増加し、正常者のリピート数が19~38であるのに対して患者では40~81である。その疾患遺伝子は450 kb の genomic DNA からなり、その蛋白は ataxin-1 と命名され、小脳や脊椎に発現することが知られている。最近になってこれを遺伝子導入したマウスでは小脳の Purkinje 細胞が変性する⁷¹⁾ことが明らかにされている。

SCA-2⁸²⁾ は、キューバの大家系で知られており、Boller-Segarra が古典型と考えられている。HLA との連鎖はなく、D12S58 や phospholipaseA2 と連鎖する。150 KD の蛋白が候補と考えられて検索されている。

SCA-4⁸³⁾ は、D16S422 と連鎖し運動失調と感覚ニューロパチーを特徴とする。

SCA-5¹⁰⁾ は、ほとんど小脳失調のみを呈し、長い経過をとる。この疾患はリンカーン大統領につながる家系に認められ、その疾患遺伝子座は、第11染色体にマップされる。

SCA-6¹¹⁾ の遺伝子座は未定である。優性遺伝の運動失調に前頭葉徴候と痴呆を伴う。

SCA-7¹²⁾ は、外眼筋麻痺と網膜変性症を伴う運動失調症で、脳 X-CT では小脳と橋の萎縮が示される。その病理所見では、小脳萎縮、橋底部、下オリブ核の変性、網膜神経細胞の変性が認められる。本疾患の遺伝子は D3S1285 と連鎖する。

2) 歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症 (DRPLA) :

本症の疾患遺伝子は第12染色体に存在する。この遺伝子は、CAG リピート数の増大を伴う。正常者が24以下であるに対して、患者では49~75と増加する。本遺伝子がコードする蛋白とその機能に関しては、その遺伝子の C 末端に対する抗体が作成され、190 kD と 205 kD の DRPLA 蛋白が同定され、正常者と患者の違いが現在検索中である¹³⁾。

3) 発作性運動失調 :

episodic ataxia-1 (EA-1)^{14,15)} は、小児に発症する急性発作性の数分間持続する運動失調であり、それは体位変換や感情的刺激などによって引き起こされる。顔面や四肢に myokymia がみられる。本症の疾患遺伝子は第12染色体短腕に存在し、カリウムチャンネル遺伝子の異常が特定された。

4) 遺伝性痙攣性対麻痺 :

本症は、下肢優位の錐体路症状と痙攣性麻痺を特徴とする一群の疾患で、臨床的にも、また、遺伝的にも異なるいくつかの疾患よりなる。遺伝的には、優性遺伝症例と、劣性遺伝例が存在する。優性遺伝症例は染色体14番 (SPG3)¹⁶⁾、染色体2番 (SPG4)¹⁷⁾、染色体15番 (SPG6)¹⁸⁾ にそれぞれ遺伝子座を有するものに分かれる。劣性遺伝症例は、染色体8番 (SPG5A)¹⁹⁾、性染色体 q28 (SPG1)^{20,21)}、性染色体 q21 (SPG2)^{22,23)} に遺伝子座を有するものがある。SPG-1 の遺伝子は、L1 cell adhesion molecule をコードし、SPG-2 は proteolipid protien の遺伝子の異常が原因となる。

5) Friedreich 失調症と関連疾患 :

Friedreich 失調症は、いわば古典的な疾患である。その典型的な臨床症状の特徴は、若年に発症し、四肢の運動失調、構音障害、眼振、腱反射の低下、Babinski 徴候、感覚障害、脊柱側湾、Friedreich 足、拡張型心

Table 1 Genetical informations of spinocerebellar degeneration
(May, 1996)

| diseases | chromosome (DNA marker) | gene/protein/function |
|----------------------------------|----------------------------|----------------------------------|
| 1) autosomal dominant : | | |
| a) MJD type : | | |
| • MJD | chromosome 14(14q32.1) | CAG RPT expansion /66-82 RPTs |
| • SCA-3 | chromosome 14(14q32.1) | CAG RPT expansion |
| b) hereditary OPCA : | | |
| • SCA-1 | chromosome 6(6p23) | CAG RPT/ataxin-1 : |
| • SCA-2 | chromosome 12(12q23) | |
| • SCA-4 | chromosome 16(16q24) | |
| • SCA-5 | chromosome 11(11p12-q12) | |
| • SCA-7 | chromosome 3(3p12-p21.7) | |
| c) DRPLA : | | |
| • DRPLA | chromosome 12(12pter-p12) | CAG RPT/49-75 RPTs |
| d) paroxysmal ataxia : | | |
| • EA-1 | chromosome 12(12p13) | KCNA |
| • EA-2 | chromosome 19(19p13) | |
| e) Familial spastic paraplegia : | | |
| • SPG-3 | chromosome 14(14q) | |
| • SPG-4 | chromosome 2(2p24-p21) | |
| • SPG-6 | chromosome 15(15q) | |
| 2) Recessive : | | |
| a) Familial spastic paraplegia : | | |
| • RFSP | chromosome 8(8q) | |
| • SPG-1 | X-chromosome(Xq28) | LICAM |
| • SPG-2 | X-chromosome(Xq21) | PLP |
| b) Friedreich type : | | |
| • FRDA | chromosome 9(9q13-q21.1) | FTX |
| • AVED | chromosome 8(8q13.1-13.3) | α TTP |
| c) others : | | |
| • IOSCA(SCA-8) | chromosome 10(q23.3-q24.1) | |
| • XASA | X-chromosome(Xp) | |

(MJD : Machado-Joseph disease ; SCA : spinocerebellar atrophy ; CAG : tandem repeat of cytosine, adenine, and guanine ; RPTs : repeats ; OPCA : olivopontocerebellar atrophy ; GAPDH : glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase ; DRPLA : dentatorubral pallidolusian atrophy ; EA : episodic ataxia ; EA-1 : episodic ataxia and myokimia syndrome ; EA-2 : ataxia provoked by physical or emotional stress ; SPG : spastic paraplegia ; KCNA : potassium channel gene ; RFSP : recessive familial spastic paraplegia ; L₁ CAM : L₁ cell adhesion molecule ; PLP : proteolipid protein ; FRDA : Friedreich's ataxia ; FTX : frataxin ; AVED : ataxia with isolated vitamin E deficiency ; α TTP : α -tocopherol transfer protein ; IOSCA : infantile-onset spinocerebellar ataxia ; XASA : X-linked ataxia with sideroblastic anemia)

筋症、糖尿病などとして広く知られている。本症の疾患遺伝子は第9染色体(9q13領域)に存在することが明らかとなり、この150 kDには、210個のアミノ酸からなる蛋白がコードされていて、このものは、心臓、脊髄に多く、小脳に少量発現することも判明した。この蛋白は frataxin であり Friedreich 患者ではほぼ全例に、この frataxin 遺伝子の第一イントロンに点変異が存在することも判った²⁴⁾。

Friedreich 失調症様の臨床症状を呈し、しかしそれとは別の疾患に家族性 Vitamin E 欠損症がある²⁵⁾。これは、小脳性運動失調と末梢性ニューロパチーを呈し、Friedreich 失調症に類似するが、 α -tocopherol transfer protein の異常が疾患の本態である。

文 献

- 1) 湯浅龍彦：脊髄小脳変性症（前編）。医療，50：402，1996
- 2) Naito H & Oyanagi S：Familial myoclonus epilepsy and choreoatetosis：hereditary dentatorubular-pallidolusian atrophy. Neurology, 32：798, 1982
- 3) Koide R, Ikeuchi T, Onodera O et al：Unstable expansion of CAG repeat in hereditary dentatorubular-pallidolusian atrophy (DRPLA). Nature Genet, 6：9, 1994
- 4) 湯浅龍彦：Friedreich 失調症：とくに低アルブミン血症と高脂血症を伴う Friedreich 型変性症 (FHH)。医のあゆみ, 170：636, 1994
- 5) Yakura H, Wakisaka A, Fujimoto S et al：Hereditary ataxia and HLA-genotypes. New Engl J Med, 291：154, 1974
- 6) Zoghbi HY, Jodice C, Sandkuiji LA et al：The gene for autosomal dominant spinocerebellar ataxia (SCA1) maps telomeric to the HLA complex and its closely linked to the D6S89 locus in three large kindreds. Am J Hum Genet, 49：23, 1991
- 7) Burrigh EN, Clark HB, Servadio A et al：SCA1 transgenic mice：a model for neurodegeneration caused by an expanded CAG trinucleotide repeat. Cell, 82：937, 1995
- 8) Gispert S, Twells R, Orozoco G et al：Chromosomal assignment of the second locus for autosomal dominant cerebellar ataxia (SCA2) to chromosome 12q 23-24. 1. Nature Genet, 4：259, 1993
- 9) Gardner K, Alderson K, Galster B et al：Autosomal dominant spinocerebellar ataxia：clinical description of a distinct hereditary ataxia to chromosome-16 (SCA4) in a Utah Kindred. Neurol, 44：A361, 1994
- 10) Ranum LP, Schut LJ, Lundgren JK et al：Spinocerebellar ataxia type 5 in a family descended from the grandparents of President Lincoln maps to chromosome 11. Nature Genet, 8：280, 1994
- 11) Twells R, Yenchitsomanus C, Sirinavin R et al：Autosomal dominant cerebellar ataxia with dementia：evidence for a fourth disease locus. Hum Molec Genet, 3：177, 1994
- 12) Benomar A, Krols L, Stevanin G et al：The gene for autosomal dominant ataxia with pigmentary macular dystrophy maps to chromosome 3p12-p21. 1. Nature Genet, 10：84, 1995
- 13) Yazawa I, Nukina N, Hashida H et al：Abnormal gene product identified in hereditary dentatorubular-pallidolusian atrophy (DRPLA) brain. Nature Genet, 10：99, 1995
- 14) Van Dyke DH, Griggs RC, Murphy MJ et al：Hereditary myokymia and periodic ataxia. J Neurol Sci, 25：109, 1975
- 15) Browne DL, Gancher ST, Nutt JG et al：Episodic ataxia/myokymia syndrome is associated with point mutations in the human potassium channel gene, KCNA1. Nature Genet, 8：136, 1994
- 16) Hazan J, Lamy C, Melki J et al：Autosomal dominant familial spastic paraplegia is genetically heterogenous and one locus maps to chromosome 14q. Nature Genet, 5：163, 1993
- 17) Hazan J, Fontaine B, Bruyn RPM et al：Linkage of a new locus for autosomal dominant familial spastic paraplegia to chromosome 2p. Hum Molec Genet, 3：1569, 1994
- 18) Fink JK, Wu CB, Jones SM et al：Autosomal dominant familial spastic paraplegia：tight linkage to chromosome 15q. Am J Hum Genet, 56：188, 1995
- 19) Hentati A, Pericak-Vance MA, Hung WY et al：

- Linkage of pure autosomal recessive familial spastic paraplegia to chromosome 8 markers and evidence of genetic locus heterogeneity. *Hum Molec Genet*, **3** : 1263, 1994
- 20) Bianchine JW & Lewis RC jr : The MASA syndrome : a new heritable mental retardation syndrome. *Clin Genet*, **5** : 298, 1974
- 21) Jounet M, Rosenthal A, Armstrong G et al : X linked spastic paraplegia (SPG-1) MASA syndrome and X-linked hydrocephalus results from mutations in the L1 gene. *Nature Genet*, **7** : 402, 1974
- 22) Kappen LD, Leppert MF, O'Connell P et al : Etiological heterogeneity in X-linked spastic paraplegia. *Am J Hum Genet*, **41** : 993, 1997
- 23) Saugier-veber P, Munnich A, Bonneau D et al : X-linked spastic paraplegia and Pelizaeus-Merzbacher disease are allelic disorders at the proteolipid protein locus. *Nature Genet*, **6** : 257, 1994
- 24) Campuzano V, Montermini L, Molto MD et al : Friedreich's ataxia : autosomal recessive disease caused by an intronic GAA triplet repeat expansion. *Science*, **271** : 1423, 1996
- 25) Ben Hamida C, Doerflinger N, Belal S et al : Localization of Friedreich's ataxia phenotype with selective vitamin E deficiency to chromosome 8q by homozygosity mapping. *Nature Genet*, **5** : 195, 1993

(平成 8 年 5 月 23 日受付)