

論文の内容の要旨

論文題目 Clinico-Pathological and Molecular Genetic Analysis of
Spinocerebellar Ataxia in Sri Lanka

和訳 スリランカにおける脊髄小脳変性症の臨床病理学的及び分子遺伝
学的解析

指導教官 辻省次教授

東京大学大学院医学系研究科

平成 11 年 4 月入学

医学博士課程

脳神経医学専攻

氏名 Ruberu Tantirige Ravi Parashara

序論

脊髄小脳変性症(SCA)は異なる疾患群からなる神経変性疾患であり、臨床的特徴のオーバーラップを認める。臨床的には拡がりを持った疾患群で、純粋な小脳失調症から、小脳症状に脳幹症状を伴うもの、小脳や基底核、脊髄、末梢神経の障害を伴うものまで多彩な所見を呈する。遺伝性の小脳失調の家系においても、罹患者における臨床的な多様性が存在する。遺伝的な修飾因子や遺伝的な異質性が、このような多様性の説明として考えられている。これらの

疾患の診断は最近までは表現型に基づくものであった。SCA の発症年齢、遺伝形式、重症度は多様である。これらを考慮に入れたハーディングの遺伝性失調症の分類は、遺伝子による分類が登場するまでは有用な臨床的分類として広く受け入れられていた。

臨床的な分類は、発症年齢、進行の速度、様々な臨床所見の存在(例えば、腱反射の亢進や消失、眼科的所見)などを含んでいる。そのような臨床的分類は臨床家にとっては魅力的であるが、それらは解剖学的な正確性を欠いており、病理学的に異質でありながら臨床的に類似している疾患群の区別が困難である。

従って、病理学的な検索は病気の進行過程や、SCA のように複数の組織に様々な形で病態が及ぶ疾患を理解することに大きく寄与する。

我々はスリランカにおいて最初で唯一の SCA の研究を行い、SCA の臨床像を呈する 4 家系を同定した。そのうち 3 家系においては常染色体優性の遺伝形式を呈し、表現促進現象を認めた。1 家系においては、病理学的及び分子遺伝学的検討を行った。

結果及び考察

臨床的特徴 最初の 3 家系においては、5 世代にわたる家系が得られ、4 番目の家系においては 6 世代の家系が得られた。第一家系では、80 人の構成員の中で 14 人の罹患者が認められた。死亡者の中には 8 人の罹患者が含まれ、最初の 2 世代の罹患者全員が含まれていた。第二家系は 101 人の構成員からなり、25 人の罹患者を認め、うち 5 人が死亡していた。第三家系は 73 人の構成員からなり、罹患者は 8 人でうち 2 人が死亡していた。第四家系は 37 人の構成

員、7人の罹患者を認めた。

我々の診察し得なかった過去の世代においては、少なくとも協調運動障害、平衡障害及び構音障害を認めていたことが知られていた。上の世代の罹患者は60歳以上まで生存していた。臨床的には、歩行障害から発症し、早期に構音障害が伴って緩徐に進行した。上肢の失調症はその後2-3年して出現しており、書字困難で気付かれることが多かった。また筋クランプの症状も同時期に認められた。嚥下障害は、より高齢で、より重症例に多かった。緩徐眼球運動を認め、衝動的眼球運動の速度に著明な低下が認められ、滑動的眼球運動にも障害が認められた。しかし、眼球運動制限や眼振、視力障害は認められなかった。重症例においては、対称性の、全身的な筋萎縮が認められた。神経心理学的に異常は認められず、痴呆も認めなかった。全ての罹患者において、筋トーンの上昇、腱反射の亢進、クローヌス、両側バビンスキー反射陽性を認めた。錐体外路系の症状や自律神経症状は認めなかった。

病理学的特徴 死後6時間の剖検脳では、肉眼的に大脳、小脳、脳幹の対称性の萎縮が明らかであった。組織所見では、馬尾は神経線維の変性と、後索の有髄線維の脱落が認められた。前角の神経細胞の脱落は中等度であり、いくつかの神経細胞は萎縮していた。クラーク柱の細胞脱落は高度であった。脊髄小脳路の変性及び皮質脊髄路の有髄線維の脱落を認めた。下オリブ核は著明な神経細胞の脱落とグリオシスを認めたが、副オリブ核は保たれていた。舌下神経核と網様体では軽度の神経脱落が認められた。橋核では神経細胞の高度の脱落とグリオシスを認め、ユビキチン及び1C2抗体陽性の核内封入体が認められた。橋の横走線維の脱落も高度であった。小脳において著明なのは、白質の減少を伴う小脳回の萎縮であった。プルキニエ細胞の中等

度の脱落と、バーグマングリアの増加、小脳皮質のグリオーススが認められた。歯状核の神経細胞脱落、萎縮、軽度のグリオーススが認められた。小脳と比較して大脳は特記すべき所見は認められなかった。

分子遺伝学的解析 4 人の罹患者において分子遺伝学的解析が行われた。SCA1, SCA2, SCA3(MJD), SCA6, SCA7, SCA12, SCA17, DRPLA, ERDA1, KCNN3, MAB21L, SEF2-1 の各ローカスにおいて CAG 伸張は認められなかった。Repeat expansion detection によって、これらの罹患者において CAG 伸張が認められた。

以上の結果より、これらの家系は CAG 伸張を伴う新規の SCA の家系である可能性が強く示唆された。