

MDSJ *Letters*

Founded in 2001

会員数：839名（2019年11月25日現在）

Controversy

ご執筆に際しては、「現時点で結論が出ていない命題」について読者の皆様に深く考察して頂くことを目的として、YesあるいはNoの立場で一貫して論理を構築するようお願いしております。執筆者ご自身の研究仮説やお考えとは一致しない、あるいは対立する場合もあることをご理解頂きますようお願いいたします。

MSA-PとMSA-Cは同じ疾患か？

Yes の立場から

小澤 鉄太郎

新潟大学医歯学総合病院魚沼地域医療教育センター
神経内科

多系統萎縮症（multiple system atrophy：MSA）はアルファシヌクレイン陽性のオリゴデンドログリア細胞質封入体を病理学的hallmarkとする成人発症の神経変性疾患であり¹⁾、臨床的に自律神経症候、小脳性運動失調、パーキンソン症状、錐体路徴候などを呈する²⁾。現在、広く用いられている国際診断基準²⁾では、臨床的に小脳性運動失調が病初期から目立つMSA-Cと、パーキンソン症状が病初期から目立つMSA-P、これら二つの臨床病型が提唱されている。

「MSA-PとMSA-Cは同じ疾患か？」を議論するためには、MSA疾患概念の成立の経緯³⁾に立ち戻る必要がある。その経緯で主な標石となった報告は、1900年のDejerineとThomasによるオリブ橋小脳萎縮症（olivopontocerebellar atrophy：OPCA）、1960年のShyとDragerによるShy-Drager症候群、1964年のAdamsらによる線条体黒質変性症（striatonigral degeneration：SND）の報告である。そして1969年、GrahamとOppenheimerによって、OPCA、SDS、SNDは臨床病理学的共通点が多いことから同一疾患とみなされ、三者を包含する疾患名としてMSAが提唱された⁴⁾。

MSA-CとMSA-P、この二つの臨床病型と、古典的OPCAとSNDとの対応を考えると、MSA-Cの小脳性運

No の立場から

三井 純

東京大学大学院医学系研究科 分子神経学

MSA-PとMSA-Cは、明瞭に区別できる臨床的な病型であり、歴史的にも異なる疾患として記載されてきた。その後の研究の発展により、病理学的な病変分布の共通性、 α -synuclein陽性のglial cytoplasmic inclusion (GCI)の共通性から、同じ病態・疾患単位として包括されるようになった。この2つの病型は、はたして同じ病態機序から生じた連続的なスペクトラムなのだろうか。あるいは、異なる病態機序が背景にあるのだろうか。MSAの病態機序そのものが、まだわかっていないが、2つの病型の疫学、遺伝学に関連した知見を紹介したい。

人種によって頻度が異なる

日本、韓国などの東アジアではMSA-Cの頻度が高く（67～84%）^{7,8)}、ヨーロッパ、北米ではMSA-Pの頻度が高く（62～68%）^{9,10)}、両集団間ではMSA-PとMSA-Cの分布に明らかな違いがあることは、よく知られている。興味深いことに、ラテンアメリカでは、ヨーロッパ系でMSA-Pの頻度が67%と高く、欧州、北米の報告と同様なのに対して、ヨーロッパ系とラテンアメリカの先住民の混血であるメスティーソではMSA-Cの頻度が52%と、東アジアと欧州のちょうど中間に位置する¹¹⁾。これら集団間の病型頻度の違いは、環境因子だけでは十分な説明がつかず、何らかの遺伝的な背景の違いを反映しているものと思われる。

動失調の背景にはOPCA型の病変があり、MSA-Pのパーキンソンニズムの背景にはSND型の病変がメインに存在すると考えてよい。すなわち、MSA-CはOPCAに、MSA-PはSNDに概ね該当すると考えて良い。古典的SDSに該当する、自律神経症候が前景に立つ臨床病型の名称については今後の課題である。病初期の臨床像のみを見ればMSA-CとMSA-Pは異なる疾患のように見える。しかし、前記のように病理学的所見を踏まえた疾患概念成立の経緯からは、OPCAとSNDは同一疾患とみなされている。この観点からMSA-CとMSA-Pは同じ疾患と考えるのが妥当である。

実際、終末病理像から見ると、MSA-C患者とMSA-P患者の中樞神経系の病変に大きな違いが生じるとは考えにくい。その根拠として、著者らが行った英国Queen Square Brain Bankと新潟大学脳研究所のMSA剖検例（通算150例）における病理学的検討の結果を提示したい^{5, 6)}。これら一連の研究では同一の半定量的手法を用いている。具体的には、一例ずつ丹念に中樞神経系の各病変の神経細胞脱落を、軽度（1）、中度（2）、重度（3）に評価し、そのデータをもとにSND病変とOPCA病変の重症度を3段階に評価してその組み合わせを表記した。例えば、SND病変の重症度が1でOPCA病変の重症度が3であれば、「SND1-OPCA3」と表記し分類した。この著者らの検討では、純粋なOPCAやSNDを見出すことはできず、150例全てはOPCAとSNDの病変を合わせ持っており、およそ4割の症例ではOPCAとSNDの病変が同じ重症度で混在（SND3-OPCA3あるいはSND2-OPCA2）していた（表）。この結果から、MSAの個々の患者は、生前の臨床像によってMSA-CあるいはMSA-Pに分類されたとしても、病理学的にはいずれもOPCAとSNDのハ

家系例では病型の一致率が高い

原則としてMSAは孤発性であるが、極めてまれな多発家系の存在が知られている。日本国内で6家系（すべて同胞発症で発症者2例ずつ）の多発家系の報告があり¹²⁾、興味深いことに6家系中5家系で、臨床病型が家系内で一致している。偶然にしては一致率が高く、多発家系を形成するような影響度の強い遺伝因子が、病型を規定しているのではないかと推測される。

COQ2遺伝子変異の関与が異なる

COQ2遺伝子は、多発MSA家系の家系解析から原因遺伝子として同定された。さらに孤発性MSAにおいても、COQ2遺伝子の機能障害性変異V393A変異のキャリアーが、発症リスクになることが知られている¹²⁾。病型別にキャリアー頻度を検討すると、MSA-C患者259例中29例（11.2%）、MSA-P患者85例中4例（4.7%）、健常対照者520例中17例（3.3%）と両病型で大きな違いがある¹²⁾。COQ2遺伝子変異と関連する病態は、比較的MSA-Cに特異的で、両病型の機序の違いを反映している可能性がある。

CoQ10低下の関与が異なる

COQ2遺伝子は、体内でコエンザイムQ10（CoQ10）を生合成する酵素をコードしている。そのため、MSA患者ではCoQ10量が低下しているのではないかとということが注目された。これまでに血液、脳脊髄液、線維芽細胞において、患者群のCoQ10量が健常対照者と比べて低下していることが報告されている。部位別の剖検脳を使った検討では、後頭葉や線条体において患者群のCoQ10量は健常対照者と比べて差がないものの、小脳においては患者群のCoQ10量が大きく低下していることが報告されている¹³⁾。さらに、小脳におけるCoQ10量の低

表 MSA剖検例（日英通算150例）におけるSND病変とOPCA病変の混在様式

	SND3- OPCA1	SND3- OPCA2	SND2- OPCA1	SND2- OPCA3	SND1- OPCA3	SND3- OPCA3	SND2- OPCA2
日本人50例 (%)	0	16	2	30	10	40	2
英国人100例 (%)	1	32	1	16	1	38	11

イブリッドになることが理解できる。

すなわち、MSA-CとMSA-Pは、終末期においてOPCAとSNDの病理所見が様々な比率で混在し、スペクトラムを形成する同一疾患であると考えられる。

下は、MSA-C患者群で顕著であり、MSA-P患者群では軽いことが示されている¹⁴⁾。このことは、小脳病変と線条体病変の病態の背景が異なること、さらにそれがMSA-CとMSA-Pの病型の違いを反映している可能性を示唆している。

結論

MSA-PとMSA-Cにおいて遺伝的背景の違いがあること、MSA-Cにおける小脳のCoQ10量低下は特異的な病態である可能性があることから、病型の違いは、発症機序そのものの違いを反映しているのではないだろうか。

文献

- 1) Wakabayashi K, Yoshimoto M, Tsuji S, et al. Alpha-synuclein immunoreactivity in glial cytoplasmic inclusions in multiple system atrophy. *Neurosci Lett* 1998 ; 249 : 180-182.
- 2) Gilman S, Wenning GK, Low PA, et al. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Neurology* 2008 ; 71 : 670-676.
- 3) 高橋昭. Shy-Drager 症候群と多系統萎縮症. *自律神経* 2015 ; 52 : 88-92.
- 4) Graham JG, Oppenheimer DR. Orthostatic hypotension and nicotine sensitivity in a case of multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1969 ; 32 : 28-34.
- 5) Ozawa T, Paviour D, Quinn NP, et al. The spectrum of pathological involvement of the striatonigral and olivopontocerebellar systems in multiple system atrophy : clinicopathological correlations. *Brain* 2004 ; 127 : 2657-2671.
- 6) Ozawa T, Tada M, Kakita A, et al. The phenotype spectrum of Japanese multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010 ; 81 : 1253-1255.
- 7) Watanabe H, Saito Y, Terao S, et al. Progression and prognosis in multiple system atrophy: an analysis of 230 Japanese patients. *Brain*. 2002 ; 125 : 1070-1083.
- 8) Seo JH, Yong SW, Song SK, et al. A case-control study of multiple system atrophy in Korean patients. *Mov Disord*. 2010 ; 25 : 1953-1959.
- 9) Wenning GK, Geser F, Krismer F, et al. The natural history of multiple system atrophy: a prospective European cohort study. *Lancet Neurol*. 2013 ; 12 : 264-274.
- 10) Low PA, Reich SG, Jankovic J, et al. Natural history of multiple system atrophy in the USA : a prospective cohort study. *Lancet Neurol*. 2015 ; 14 : 710-719.
- 11) Gatto E, Rodriguez-Violante M, Cosentino C, et al. Pan-American Consortium of Multiple System Atrophy (PANMSA). A Pan-American multicentre cohort study of multiple system atrophy. *J Park Dis*. 2014 ; 4 : 693-698.
- 12) The Multiple-System Atrophy Research Collaboration. Mutations in COQ2 in familial and sporadic multiple-system atrophy. *N Engl J Med*. 2013 ; 369 : 233-244.
- 13) Barca E, Kleiner G, Tang G, et al. Decreased Coenzyme Q10 Levels in Multiple System Atrophy Cerebellum. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2016 ; 75 : 663-672.
- 14) Schottlaender LV, Bettencourt C, Kiely AP, et al. Coenzyme Q10 Levels Are Decreased in the Cerebellum of Multiple-System Atrophy Patients. *PLoS One*. 2016 ; 11 : e0149557.



Better Health, Brighter Future

タケダから、世界中の人々へ。
より健やかで輝かしい明日を。

武田薬品工業株式会社
www.takeda.com/jp



神経有棘赤血球症の遺伝子変異と分子病態

中村 雅之

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科精神機能病学分野

Keywords : 有棘赤血球舞踏病, McLeod症候群, *VPS13A*, *XK*, chorein

はじめに

神経有棘赤血球症 (Neuroacanthocytosis) は神経症状と有棘赤血球症を併せ持つ病態に対して包括的に使用される用語である。神経有棘赤血球症は百万人に1~5人の頻度と言われている。神経有棘赤血球症は臨床的な神経症候において舞踏運動などのいわゆる movement disorder を呈する群と呈さない2群に大別される。movement disorder が現れる中核群の多くは、有棘赤血球舞踏病 (chorea-acanthocytosis ; ChAc) と McLeod症候群 (McLeod syndrome ; MLS) で占められ、いずれも尾状核や被殻など大脳基底核の神経変性を生じ、舞踏運動などの不随意運動を呈する。少数例としてハンチントン病類縁疾患2型 (Huntington disease-like 2 ; HDL2) やパントテン酸キナーゼ関連神経変性 (pantothenate kinase associated neurodegeneration ; PKAN) も時折有棘赤血球症を呈することがあるためこの群に含まれる。movement disorder を呈さない群として、リポ蛋白の低下に伴う脂質の吸収不全から神経障害と有棘赤血球症を来す無 β リポ蛋白血症 (abetalipoproteinemia ; ABL) (Bassen-Kornzweig syndrome)、低 β リポ蛋白血症 (hypobetalipoproteinemia) がある。これらは脊髄後索、末梢神経、網膜の障害を生じ、失調症状は認めるが movement disorder は呈さない。

本稿では神経有棘赤血球症の中でも中核群の代表疾患であるChAcとMLSについて、臨床症状、遺伝子変異の分布と分子病態について概説する。

1. 有棘赤血球舞踏病 (chorea-acanthocytosis ; ChAc) とMcLeod症候群 (McLeod syndrome ; MLS) の臨床的特徴

神経有棘赤血球症の中核群であるChAcとMLSはともに、成人期に発症する舞踏運動を中心とする不随意運動と、末梢血有棘赤血球症を特徴とする遺伝性神経

変性疾患である。症例数は世界中でChAcは1,000人、MLSは数百人程度と言われている¹⁾。ChAcは世界中で200例ほどの報告中、100例以上が本邦からのものであり、国際的には日本人に比較的多い疾患と言われている²⁾。ChAcは常染色体潜性 (劣性) 遺伝形式であり男女例ともに存在する。一方、MLSは伴性潜性遺伝形式であるため男性患者がほとんどを占めるが、症状を呈した保因者女性症例の報告も存在する。両疾患の臨床症状は酷似しており、Huntington病類似の精神神経症状を呈する。尾状核・被殻に選択的な神経細胞の変性脱落を認め、頭部MRI検査で尾状核頭部の萎縮がみられる。不随意運動としては顔面や体幹四肢の舞踏運動やチックを認め、特に口舌ジストニアはChAcに特徴的な症状である。ChAcでは口舌のジストニア、口部ジスキネジアによる影響で自咬症を認めることが多く嚥下障害も多い。一方、MLSでは口周囲不随意運動による自咬症は稀である。両疾患ともにしばしば運動症状が出現する前に精神症状やてんかん発作を呈することがある。両疾患ともに精神症状は多彩であり、強迫症状、抑うつ、脱抑制、幻覚妄想などを呈することがあり、認知機能障害として皮質下認知症を呈する。

2. 神経有棘赤血球症の分子遺伝

ChAcは常染色体潜性遺伝形式をとる遺伝性疾患であり、9番染色体長腕21に存在する*VPS13A* (Vacuolar Protein Sorting 13 homolog A) 遺伝子の機能喪失型変異が病因であり、変異はホモ接合性もしくは複合ヘテロ接合性にみつかると報告されている^{3,4)}。*VPS13A* 遺伝子産物であるchorein蛋白質は、3,174個のアミノ酸で構成され、その分子量は約360kDaと予想される^{3,4)}。ChAc患者の赤血球膜分画を用いたウエスタンブロットでは健常者でみられるchoreinバンドはほとんど検出されず、赤血球膜分画におけるchoreinの検出は遺伝子解析とともに分子診断に応用される^{5,6)}。病的遺伝子変異は

VPS13A遺伝子の5'末端から3'末端にかけて翻訳領域やエクソン・イントロン接合部に幅広く分布し、ナンセンスおよびミスセンス点変異、挿入や欠失によるフレームシフト変異、スプライシング異常、巨大欠失もしくは挿入を認めるコピー数変異などと多岐に及ぶ^{5, 6)}。日本人のVPS13A遺伝子変異のアリル頻度を表1に示した。日本人ではエクソン60-61欠失変異とc.4411C>T変異が東京と西日本に多く存在し、両者合わせて半数を超え、部分的に創始者効果を認め、他の患者は個々で異なる多種の変異を有しており沖縄を除く全国に分布していた⁵⁾。

MLSは、X染色体短腕21に存在するXK (X-Linked Kx Blood Group) 遺伝子の変異により発症し、伴性潜性遺伝形式をとる⁷⁾。XK遺伝子がコードするXK蛋白質は444個のアミノ酸で構成される膜タンパクであり、赤血球のKx抗原を輸送する。XK遺伝子変異は機能喪失型変異であり、変異によってXK蛋白質の機能が喪失し、赤血球膜表面に存在するXK蛋白質と共有結合して複合体を形成しているKell抗原の発現が著明に低下する。XK遺伝子変異の分布を図1に示した。5'側から3'側にわたり広く分布し、変異の種類もChAc同様に多彩である。

表1 VPS13A遺伝子変異の対立遺伝子頻度

位置	遺伝子変異	変異による変化	頻度
Exon 37	4411C>T	R1471X	22 (28.2%)
Exon 60_61	EX60_EX61del	CNV	21 (26.9%)
Exon 9	622C>T	R208X	2 (2.6%)
Exon 11	799C>T	R267X	2 (2.6%)
Exon 26	2824+1G>T	splicing異常	2 (2.6%)
Exon 33	3562C>T	Q1182X	2 (2.6%)
Exon 34	3889C>T	R1297X	2 (2.6%)
Exon 36_45	EX36_EX45dup	CNV	2 (2.6%)
Exon 45	5881C>T	R1961X	2 (2.6%)
Exon 53	7411C>T	Q2471X	2 (2.6%)
Exon 55	7675_7676del	2559KfsX16	2 (2.6%)
Exon 60	8325G>A	K2775K	2 (2.6%)
Exon 3	145-2A>T	splicing異常	1 (1.3%)
Exon 12	928C>T	Q310X	1 (1.3%)
Exon 15	1287del	429GfsX29	1 (1.3%)
Exon 15	1305G>A	W435X	1 (1.3%)
Exon 24_45	EX24_EX45dup	CNV	1 (1.3%)
Exon 25	2532dupT	D845X	1 (1.3%)
Exon 25	2593C>T	R825X	1 (1.3%)
Exon 32	3419_3420del	1140TfsX5	1 (1.3%)
Exon 35	3970_3973del	1324SfsX3	1 (1.3%)
Exon 57	8035G>A	splicing異常	1 (1.3%)
Exon 63	8667+3A>T	splicing異常	1 (1.3%)
Exon 63	8653dupT	Y2885X	1 (1.3%)
Exon 65	8848_8860del	2950NfsX13	1 (1.3%)
Exon 72	9403C>T	R3134X	1 (1.3%)
Intron 20	2037+2T>G	splicing異常	1 (1.3%)
計			78

文献5), 6) より作成

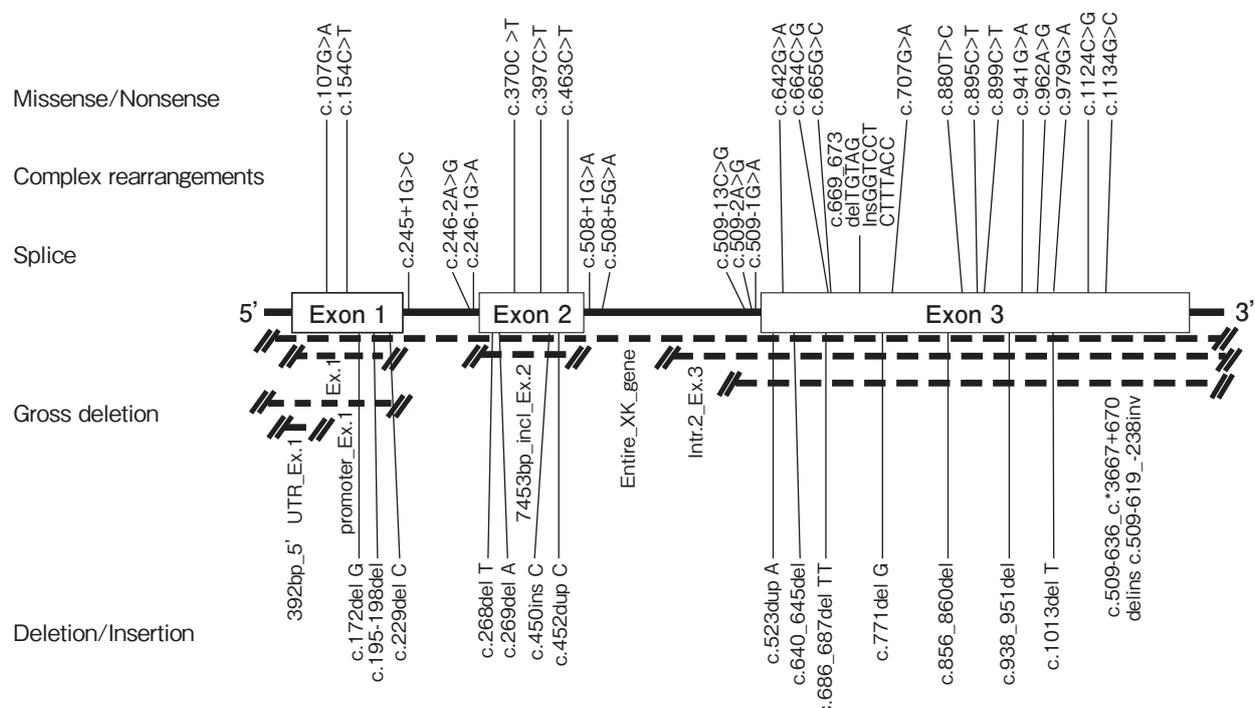


図1 XK遺伝子変異の分布

XK遺伝子の変異はXK遺伝子全体に分布しており、ナンセンス変異、ミスセンス変異、コピー数バリエーション (巨大欠失)、スプライシング異常を引き起こすスプライスサイト変異、フレームシフトを生じる欠失/挿入変異、再構成を含む複合変異など多岐にわたる。

3. 神経有棘赤血球症の分子病態

choreinは、ドメイン構造としてN端に核酸との相互作用が考えられるcoiled coil regionを2カ所、N端からC端にかけてタンパク相互作用にかかわるとされるTPR (tetratricopeptide repeat) ドメインを10カ所有し、ややC端よりに小胞体輸送関連タンパク質の共通構造VPSAP (vacuolar protein sorting associated protein)、さらにC端にオートファジーと関連するATG_Cドメインをもつ。choreinは、マウスでは脳、精巣、腎などで他臓器に比し強い発現を認め、脳の細胞下分画ではシナプトソーム、ミクロソーム分画に最も豊富である⁸⁾。遺伝子改変ChAcモデルマウスが開発されており、マイクロアレイを用いた研究ではモデルマウスにおける線条体でgephyrinやGABA_A受容体 $\gamma 2$ subunitの発現増加が示され、GABA受容体関連タンパク質との関連が示されている⁹⁾。また神経細胞においてchoreinはゴルジ体やシナプス小胞のdense core vesicleと共局在し、dopamine放出能との関連も示されている¹⁰⁾。さらに免疫沈降によってchoreinは細胞骨格である β -actinや β -adducinと相互作用していることが示され¹¹⁾、actinの安定化にも関与することが報告されている。 α -tubulinやHDAC6と共沈し、chorein強発現細胞では細胞飢餓誘発性細胞死からの生存が有意に高く、choreinは α -tubulinやHDAC6と相互作用することによって微小管の安定化に関与し、choreinがオートファジーを誘発し飢餓誘発性細胞死から細胞をrescueしている可能性が示唆されている¹²⁾。有棘赤血球舞踏病赤血球では活性型Lynが集積しており、赤血球分化に必要なオートファジー機構を妨げていることが示唆されている。細胞内でmembrane contact siteに局在し、lipidの輸送やミトコンドリアの品質維持に関与しているとも言われている。PeikertらはChAcの分子病態の主体はLynキナーゼのリン酸化の活性化とPI3キナーゼを介したシグナル伝達障害の2つであると述べている¹³⁾。マウス精子ではミトコンドリアが豊富な中片部に局在し、choreinが欠失しているChAcモデルマウスでは精子ミトコンドリアの微細構造異常を伴う精子無力症による雄性不妊を示した¹⁴⁾。有棘赤血球舞踏病患者由来のiPS細胞が作成され、中型有棘GABA作動性神経細胞に分化させ

ると、神経突起伸長と枝分かれが強まり、病理学的にシナプス活性が上昇していた。F-actin安定化剤やSrcキナーゼ阻害薬を投与することでシナプス電流が正常化しており、今後の治療への応用が期待されている¹³⁾。

XK遺伝子がコードするXKタンパクは、444個のアミノ酸で構成される膜タンパクであり、10個の膜貫通領域をもっており、赤血球のKx抗原を輸送する。赤血球においては、XK遺伝子産物であるXK蛋白質はKell糖蛋白質と複合体を形成しており、MLS患者ではKellの発現が著明に低下することが知られている⁷⁾。しかしKellは中枢神経系での発現に乏しく神経変性との関与は不明である。XKはアポトーシスの制御に関係している可能性も指摘されているが、ヒトでのXK蛋白質の機能はまだ不明な点が多い。

4. 神経有棘赤血球症の共通分子機構

前述のようにChAcとMLSは両疾患とも、末梢血有棘赤血球症を来し、脳神経系では尾状核の萎縮を伴い、舞踏運動などの不随意運動を呈し、てんかんを含め多彩な精神神経症状を呈する事が多いなどと、臨床症状は極めて類似しており、分子的診断を行わない限り鑑別は困難である。両疾患の臨床症状が酷似していることから、共通の分子病態の存在が示唆される。ChAc患者の赤血球膜では、健常と比較して、チロシンリン酸化の活性が増加しており、膜骨格や膜タンパク結合に影響を与えていると言われている。MLS患者の赤血球膜でも、チロシンリン酸化活性の差異が指摘されており、さらに、*in silico*解析においてChAcとMLSに共通するリン酸化経路の障害が明らかにされ、両疾患の有棘赤血球症において、共通する分子病態であることが示唆されている。私たちは両疾患の分子診断を行なっている中、MLS患者由来の赤血球膜蛋白質のウエスタンブロット解析において、ChAcの責任蛋白質であるchoreinの免疫反応が健常者由来のものと比較して有意に低下していることを偶然発見した¹⁵⁾。培養細胞を用いた免疫沈降法によりXK蛋白質とchoreinの共沈が双方向に確認され、両疾患の責任蛋白質であるXK蛋白質とchoreinの蛋白相互作用を有していることが示唆された。一方で、choreinが欠如もしくは著減しているChAcにおいてはXK蛋白質の発現は正常であった。発症年齢はChAcが平均30 \pm 7歳、

MLSが平均 51 ± 12 歳であり、ChAcと比較してMLSは発症が遅く緩徐に進行すると言われている。これらの点からも、chorein発現量の低下がMLSの分子病態に深く関与している可能性が示唆される。さらに、ChAcの赤血球膜におけるXK蛋白質の発現量は健常と同等であったことから、分子的カスケードとしてchoreinの上流にXK蛋白質が位置すると推察している。これらは赤血球膜分画や培養細胞での解析結果であり、中枢での共通病態を明らかにするためには、神経系におけるさらなる解析が必要である。

5. おわりに

神経有棘赤血球症の中核群の代表疾患であるChAcとMLSはともに有棘赤血球症とHuntington病類似の精神神経症状を呈するなど臨床症状が酷似しており、確かな鑑別のためには分子診断を要する。遺伝子変異はそれぞれVPS13AとXK遺伝子に広く分布してお

り、日本人ChAcでは一部の創始者効果が示唆される変異の偏りを認めた。Choreinが細胞骨格系蛋白質と相互作用していること、オートファジーに関与すること、細胞分画のコンタクトサイトに存在し液泡輸送や開口分泌などに関わること、ミトコンドリアの品質維持に関与すること、チロシンリン酸化に関与することなどが示されており、それらの機構の破綻がChAcの分子病態となる可能性があり、今後治療法の開発に向けてさらなる研究が必要である。XK蛋白質の中枢における機能は明らかでないが、両疾患の共通分子機構に、choreinの発現低下による機能低下が病態に関与している可能性がある。

(著者の所属する研究室ではChAcとMLSの分子診断を行っています。分子診断についてのお問い合わせについてはseishin@m3.kufm.kagoshima-u.ac.jpまでe-mailでお願いいたします。)

文献

- 1) Jung HH, Danek A, Walker RH. Neuroacanthocytosis syndromes. *Orphanet J Rare Dis.* 2011 ; 6 : 68.
- 2) 中村雅之, 佐野輝. 神経症候群 (第2版)-その他の神経疾患を含めて-変性疾患 錐体外路系疾患 不随意運動を主とする疾患 舞蹈運動症候群 有棘赤血球舞蹈病 (Chorea-acanthocytosis). *日本臨床.* 2014 ; 173-177.
- 3) Ueno S, Maruki Y, Nakamura M, et al. The gene encoding a newly discovered protein, chorein, is mutated in chorea-acanthocytosis. *Nat Genet.* 2001 ; 28 : 121-122.
- 4) Rampoldi L, Dobson-Stone C, Rubio JP, et al. A conserved sorting-associated protein is mutant in chorea-acanthocytosis. *Nat Genet.* 2001; 28 : 119-120.
- 5) Nishida Y, Nakamura M, Urata Y, et al. Novel pathogenic VPS13A gene mutations in Japanese patients with chorea-acanthocytosis. *Neurol Genet.* 2019 ; 5 : e332.
- 6) Tomiyasu A, Nakamura M, Ichiba M, et al. Novel pathogenic mutations and copy number variations in the VPS13A gene in patients with chorea-acanthocytosis. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2011 ; 156B : 620-631.
- 7) Ho M, Chelly J, Carter N, et al. Isolation of the gene for McLeod syndrome that encodes a novel membrane transport protein. *Cell.* 1994 ; 77 : 869-880.
- 8) Kurano Y, Nakamura M, Ichiba M, et al. Chorein deficiency leads to upregulation of gephyrin and GABA (A) receptor. *Biochem Biophys Res Commun.* 2006 ; 351 : 438-442.
- 9) Kurano Y, Nakamura M, Ichiba M, et al. In vivo distribution and localization of chorein. *Biochem Biophys Res Commun.* 2007 ; 353 : 431-435.
- 10) Hayashi T, Kishida M, Nishizawa Y, et al. Subcellular localization and putative role of VPS13A/chorein in dopaminergic neuronal cells. *Biochem. Biophys Res Commun.* 2012 ; 419 : 511-516.
- 11) Shiokawa N, Nakamura M, Sameshima M, et al. Chorein, the protein responsible for chorea-acanthocytosis, interacts with β -adducin and β -actin. *Biochem Biophys Res Commun.* 2013 ; 441 : 96-101.
- 12) Sasaki N, Nakamura M, Kodama A, et al. Chorein interacts with α -tubulin and histone deacetylase 6, and overexpression preserves cell viability during nutrient deprivation in human embryonic kidney 293 cells. *FASEB J.* 2016 ; 30 : 3236-3732.
- 13) Peikert K, Danek A, Hermann A. Current state of knowledge in Chorea-Acanthocytosis as core Neuroacanthocytosis syndrome. *Eur J Med Genet.* 2018 ; 61 : 699-705.
- 14) Nagata O, Nakamura M, Sakimoto H, et al. Mouse model of chorea-acanthocytosis exhibits male infertility caused by impaired sperm motility as a result of ultrastructural morphological abnormalities in the mitochondrial sheath in the sperm midpiece. *Biochem Biophys Res Commun.* 2018 ; 503 : 915-920.
- 15) Urata Y, Nakamura M, Sasaki N, et al. Novel pathogenic XK mutations in McLeod syndrome and interaction between XK protein and chorein. *Neurol Genet.* 2019 ; 5 : e328.

Message

第13回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres (MDSJ-13)を終えて

第13回パーキンソン病・運動障害疾患 (MDSJ) コンgresが2018年7月25日 (木) から27日 (土) まで東京は浜松町コンベンションホールにて開催されました。

今回は6月4日から7日まで京都国際会館で第5回World Parkinson Congress (WPC) が開催され約1カ月半での関連学会であり参加者が減る可能性が案じられていました。日程も7月上旬からWPC開催から可能な限り会期の間隔を空けるために急遽下旬に変更したこともあり会場確保がスムーズにいきませんでした。2019年にオープンする浜松町コンベンションホールで開催致しました。このような状況でしたが、事前登録472名、当日参加457名、招待150名の計1,079名もの参加者に恵まれました。皆様に心より感謝申し上げます。

今年は、WPCが直前の6月に開催される影響も考慮して、ポスター演題が減少する可能性すらあったのですが188題ものポスター演題を登録していただき、活気のある大会となりました。今大会のテーマは「疾患克服のための横綱相撲を目指して—すべて受けて立ち、克つ—」とし、“パーキンソン病の治癒可能な時代を目指して”の意味合いでこのテーマとさせて頂きました。

前回の高橋良輔会長から推進している国際化を継承し、韓国から3名の講演者を招聘し、スポンサーセミナーを開催しました。多くの方が熱心に聴講されました。一方、シンポジウムでは、舞蹈病、ジストニア、自己免疫疾患における不随意運動を取り上げ、錐体外路疾患を幅広く取り上げました。シンポジウム2では、clinical biomarkerとしてのプロドローマルPDをテーマに早期治療介入の可能性を議論させて頂きました。発

症時には既にドパミン神経細胞が50%まで減少していることを考えるとプロドローマルPDの重要性は益々増していくものと考えます。また、前回企画された「症例検討とディスカッション」という少人数の若手医師で症例をディスカッションするセッションを設け、若手の医師が議論に参加しました。同じく最終日に開催したパーキンソン病入門編といえる東京場所・京都場所と銘打った「パーキンソン病道場」では、進行期PDや不随意運動に関する治療についてレクチャーをお願いしました。両セッションにも多くの聴衆が集まり発熱した議論が繰り広げられました。また最終日に企画した第11回「PDナース研修会」でも充実した症例提示があり、チーム医療の重要性が強調されました。

本大会の特徴として昨年逝去された村田美穂先生の業績を称え村田美穂記念講演を企画させて頂き、基礎から花鳥律子先生、臨床からは大江田知子先生が講演をされました。村田美穂先生のトランスレーショナルリサーチの先駆的業績を再認識出来た講演会でした。

末筆ながら、はじめて福岡で開催される2020年の第14回コンgres (坪井義夫大会長) のご成功を祈念いたします。

第13回パーキンソン病・運動障害疾患
コンgres大会長
順天堂大学医学部脳神経内科
服部信孝



命のために、
できること
すべてを。

 大日本住友製薬

Innovation today, healthier tomorrows

第13回MDSJコンgres優秀賞受賞者

2019年のMDSJコンgresにおいて、以下の方々が優秀賞を受賞されました。

該当賞名	受賞者名	所属	演題名
優秀演題発表賞 基礎部門	笹澤 有紀子	順天堂大学大学院医学研究科 老人性 疾患病態・治療研究治療センター	ポリアミンのオートファジー誘導機構解析
優秀演題発表賞 臨床部門（ジュニア）	松山 裕文	三重大学医学部附属病院 脳神経内科	パーキンソン病患者におけるレボドパ投与 が血清亜鉛値に与える影響について
優秀演題発表賞 臨床部門（シニア）	馬場 徹	独立行政法人 国立病院機構 仙台西多 賀病院 脳神経内科/東北大学大学院 医学系研究科 高次機能障害学	マイネルト基底核萎縮を伴うパーキンソン 病の臨床・画像的特徴に関する研究
イブニングビデオ セッション 優秀賞	代田 健祐	順天堂大学医学部神経学講座	亜急性にパーキンソニズムとPisa症状をき たした66歳女性例

会務報告

織茂 智之 総務

前回のMDSJレターから現在までの学会事務報告を致します。

1. MDSJ年次集会

第13回パーキンソン病・運動障害疾患コンgresは会長：服部信孝先生のもと、2019年7月25日（木）～27日（土）に東京都：浜松町コンベンションホールにて開催され、出席者数1,079人と大変盛況であった。

第14回パーキンソン病・運動障害疾患コンgresは会長：坪井義夫先生のもと、2020年7月2日（木）～4日（土）に福岡県：ホテル日航福岡にて開催予定である。

2. MDSJ教育研修会

第9回教育研修会は2020年2月22日（土）に、大阪府：大阪市中央公会堂において望月秀樹先生をオーガナイザーとして開催予定である。

3. PDナース研修会

第11回PDナース研修会は服部信孝先生をオーガナイザーとして第13回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres会期中の2019年7月27日（土）に東京都：浜松町コンベンションホールにて開催され、出席者数54人と盛況であった。

第12回PDナース研修会は下畑享良先生をオーガナイザーとして2019年9月14日（土）に愛知県：ウイン

クあいちにて開催され、参加者57名と盛況であった。

第13回PDナース研修会は菊地誠志先生をオーガナイザーとして2019年11月24日（日）に北海道：TKP札幌ビジネスセンター赤れんが前「はまなす」にて開催され参加者85名と盛況であった。

4. MDSJビデオフォーラム

第6回ビデオフォーラムは渡辺宏久先生をオーガナイザーとして2019年3月3日（日）に「平成30年度 日本神経学会東海北陸地区生涯教育講演会」に共催として開催された（参加者212名）。

第7回ビデオフォーラムは下 泰司先生をオーガナイザーとして2019年12月8日（日）に東京：フクラシア東京ステーションにて開催予定である。

5. 国際MDSコンgres

第23回国際MDSコンgresは2019年9月22日～26日にフランスのニースにて開催され、日本からも多くの参加者があった。

次回の第24回国際MDSコンgresは2020年9月13日～17日に米国：フィラデルフィアで開催予定である。

Message

第14回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres (MDSJ-14) へのお誘い

この度第14回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres (MDSJ) の会長を務めることを光栄に思います。またこの会はこれまでのMDSJが東京と京都交互に開催していた枠を超えて初めて福岡で開催する点でも、記念すべき大会であると感じます。このMDSJ福岡は来る2020年7月2日から4日まで、会場はホテル日航福岡でJR博多駅から雨にぬれずに歩ける距離にあります。その博多駅は福岡空港から地下鉄で2駅というアクセスのよい場所です。

今日、パーキンソン病・運動障害疾患の領域はガイドライン、新規治療の開発等の話題が豊富ですが、診療にかかわる医師のみならず、様々な職種が連携することで多角的アプローチが可能になり、患者のQOLを高めることが可能となります。したがって今回のテーマは「チームでの挑む難病克服！オイサ！」としました。福岡を主張しつつ、多職種連携で難病を克服するという点を強調しました。オイサ！は山笠で山をかつぐ男衆がスピードを上げる時に出す掛け声で、連携とスピードアップを意味します。MDSJ福岡では標準的診療の教育から、unmet needs、最新の疾患修飾療法、再生医療、デバイス補助療、PDナース、リハビリテーションなど多職種がよりパーキンソン病・運動障害疾患に向き合い、これからの治療方向性を議論します。

また今回初の試みとしてePosterの導入を行います。これはいつも混雑するポスターセッションをより効率よく議論できる場とすることを目的とします。一つ

一つのブロックの中央にモニターをおいて、演者はパソコンを操作しながらのプレゼンテーションを行います。これによりこれまで前方の一部の参加者の間でのみ行われていた議論を、ブース全体で共有することが可能になります。もう一つの試みとして託児所を設けることで女性医師にもより参加しやすい環境を整えます。

また2年前に高橋会長からうたわれてきたMDSJの国際化の一環として、特にアジア諸国のMDS関連の友人たちを招いてそれぞれの国の状況を共有し、交流と連携を深める場にもしたいと思います。

学びの場として、交流の場としてそして若いスタッフの教育の場として最適な福岡に医師のみならず広く医療従事者の参加がこのコンgresの成功のカギとなります。福岡は美味しい街でもあり、美味食事、お酒の店のパンフも用意してお待ちしております。また7月、博多は祭りの季節であり今回も勇壮な山笠をポスターデザインとしました。2020年7月2日-4日福岡でお会いしましょう！

第14回パーキンソン病・運動障害疾患
コンgres大会長
福岡大学医学部脳神経内科学
坪井義夫

坪井義夫



患者さんのために
信頼と愛がいつばいつまった

Fujimoto 藤本製薬グループ | **エフピー株式会社**

【お問い合わせ先】 〒580-0011 大阪府松原市西大塚1丁目3番40号
TEL:0120-545-427 FAX:0120-728-093
URL: <http://www.fp-pharm.co.jp/>

Otsuka-people creating new products
for better health worldwide



新しい発想で医療に貢献します

ノバルティス ファーマ株式会社
<http://www.novartis.co.jp/>



患者様の想いを見つめて、薬は生まれる。
ヒューマン・ヘルスケア企業 エーザイ

エーザイはWHOのリンパ系フィラリア病制圧活動を支援しています。

私たちができる全てを、
待っている人のために

アッヴィ合同会社
<http://www.abbvie.co.jp/>





MDSJ役員

代表理事 (President)

服部 信孝 N. Hattori

総務 (Secretary)

織茂 智之 S. Orimo

財務 (Treasurer)

花鳥 律子 R. Hanajima

次期代表 (President-elect)

武田 篤 A. Takeda

次期総務 (Secretary-elect)

高橋 一司 K. Takahashi

次期財務 (Treasurer-elect)

富山 誠彦 M. Tomiyama

前代表 (Past president)

高橋 良輔 R. Takahashi

実行委員 (Executive committee)

熊田 聡子 S. Kumada

深谷 親 C. Fukaya

村松 慎一 S. Muramatsu

戸田 達史 T. Toda

前田 哲也 T. Maeda

永井 将弘 M. Nagai

監事 (Auditor)

野元 正弘 M. Nomoto

宇川 義一 Y. Ugawa

広報委員会

谷口 真 M. Taniguchi

西川 典子 N. Nishikawa

前田 哲也 T. Maeda

大江田 知子 T. Oeda

編集委員会

高橋 一司 K. Takahashi (2015-2019)

武田 篤 A. Takeda (2015-2019)

花鳥 律子 R. Hanajima (2015-2019)

斎木 英資 H. Saiki (2015-2019)

波田野 琢 T. Hatano (2015-2019)

永井 将弘 M. Nagai (2015-2019)

坪井 義夫 Y. Tsuboi (2017-2021)

ホームページ作成委員会

委員長 (編集長)

花鳥 律子 R. Hanajima

次期委員長 (次期編集長)

熊田 聡子 S. Kumada

MDSJ Letters

Co-Editors 高橋 一司 K. Takahashi

斎木 英資 H. Saiki

発行 2019年12月1日

発行者 MDSJ©

Contents

1. Controversy : MSA-PとMSA-Cは同じ疾患か? Yesの立場から : 小澤 鉄太郎/Noの立場から : 三井 純	1
2. Review : 神経有棘赤血球症の遺伝子変異と分子病態 中村 雅之	4
3. Message : 第13回パーキンソン病・運動障害疾患コンgress (MDSJ-13) を終えて 服部 信孝	8
4. 第13回MDSJコンgress優秀賞受賞者	9
5. 会務報告 : 織茂 智之	9
6. Message : 第14回パーキンソン病・運動障害疾患コンgress (MDSJ-14) へのお誘い 坪井 義夫	10