

## 綜 説

# 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

山 田 光 則

信州大学医学部神経難病学講座

## Neuropathology of Polyglutamine Diseases

Mitsunori YAMADA

Department of Brain Disease Research, Shinshu University School of Medicine

**Key words**: Spinocerebellar degeneration, polyglutamine disease, intranuclear inclusion, neuropathology  
脊髄小脳変性症, ポリグルタミン病, 核内封入体, 神経病理

### I はじめに

一昔前の神経学の教科書には、優性遺伝形式をとる「マリー型失調症」なる疾患が記載されていた。よく知られた疾患名であり、脊髄小脳変性症の診断を行ううえで、鑑別診断に必ず挙げられた。その臨床症状や病理所見を覚えようと何度も試みたが、いつしか内容が頭から消え去り、なかなかうまくいかなかった。症状や所見がすっきり当てはまる症例に出会わなかったからかもしれない。そうこうしている内にいつしかこの疾患名は教科書から消えた。どうも複数の異なる疾患が混在して認識されていたためらしい。しかし、歴史的にはひとつの疾患名を得た状況にあったことから、骨子となる症例が存在していたに違いない。「マリー型失調症」はいかなる病気であったのか。2000年代初頭、厚生労働省運動失調症班の班会議で、岩淵（神奈川県ハビリテーション病院）らがサルペトリエール病院（フランス）に現存する最も古い Marie 病剖検例の再検討結果を報告した。会場で一枚の胸髄髄鞘染色標本の全体像が映し出された瞬間、その特徴的な変性像から「マリー型失調症」の本質が理解できた。「マチャド・ジョセフ（Machado-Joseph）病」である、と。

「マリー型失調症」に代表されるように、神経変性疾患は症状の多様性、病変分布の複雑さから、理解が

難しい病気として敬遠されがちであったように思う。しかしながら、各疾患の原因蛋白質が解明されるにつれ、病態理解が飛躍的に進展した。アルツハイマーにおけるタウ、アミロイドβの発見、パーキンソン病におけるα-シヌクレインの発見などがその典型例である。脊髄小脳変性症も鑑別診断が困難な疾患群として長く認識されていたが、原因遺伝子とその変異が同定され、的確な診断が可能となった。これと同時に変異蛋白質に関連した病態研究が進められ、多くの臨床病理学的問題点が解明されてきた。本稿では、こうした経緯で確立されたポリグルタミン病を紹介し、新たに確立された神経病理学的所見を概説する。

### II ポリグルタミン病

#### A ポリグルタミン病とは

ポリグルタミン病は神経変性疾患の原因遺伝子の相次ぐ発見に伴い1990年代に確立された疾患名であり、これにはハンチントン病、歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症（dentatorubral-pallidoluytian atrophy, DRPLA）、脊髄小脳失調症1型（spinocerebellar ataxia type 1, SCA1）など、9疾患が含まれる（表1）<sup>1)</sup>。ハンチントン病は認知症と舞踏症状を主体とする疾患であり、Machado-Joseph病/SCA3は本邦で最多の優性遺伝性脊髄小脳変性症として知られている。これらは全く異なる疾患であるが、全て優性遺伝形式をとり、それぞれの原因遺伝子における翻訳領域内 cytosine-adenine-guanine (CAG) 三塩基リピート（繰り返し配列）の異常伸長を共通の病因としている。正常なヒ

別刷請求先：山田光則 〒390-8621

松本市旭3-1-1 信州大学医学部神経難病学講座

E-mail: nori@shinshu-u.ac.jp

表1 ポリグルタミン病に含まれる疾患と原因遺伝子から生成される蛋白質

疾患	原因蛋白質
ハンチントン病	Huntingtin
歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症	Atrophin-1
脊髄小脳失調症1型 (SCA1)	Ataxin-1
SCA2	Ataxin-2
Machado-Joseph 病 /SCA3	Ataxin-3
SCA6	Calcium channel $\alpha 1A$
SCA7	Ataxin-7
SCA17	TATA-binding protein
球脊髄性筋萎縮症	Androgen receptor

SCA1, spinocerebellar ataxia type 1

トでは各遺伝子内の CAG リピート数は概ね40以下であるが、このリピート数が40を大きく越えて伸長することで各疾患が発症するとされている。遺伝子の三塩基 CAG は蛋白質合成の際にアミノ酸のグルタミンに翻訳されることから、異常遺伝子から生成される変異蛋白質内に異常伸長したグルタミン鎖（ポリグルタミン鎖）が含まれることになるため、ポリグルタミン病と総称されるに至った。

これまで遺伝子の異常はその生成蛋白質の機能不全に帰結する（loss of function）と一般に考えられていたが、異常伸長したポリグルタミン鎖自体が細胞毒性を獲得する（gain of toxic function）ことが示唆されたことから、異なる疾患間における共通の発病メカニズムの存在、さらにはそれを基盤とする共通の治療法の開発などが期待され、ポリグルタミン病研究が一躍推進されるに至った。実際、CAG リピート数（ポリグルタミン鎖長）と各疾患の重症度とが相関すること、リピート数の増大に伴い発症が低年齢化するなど、CAG リピート数と臨床との関連性が強く示されたことから<sup>2)</sup>、ポリグルタミン病における分子病態の解明が切望された。

## B ポリグルタミン病における歴史的な臨床病理学的問題点

ポリグルタミン病に属する疾患には以前より臨床症状と病理所見の間に説明困難な問題点が指摘されていた。その代表的な例は DRPLA にみられる。DRPLA は発症年齢に応じて、若年型（20歳以下の発症）、早期成人型（20～40歳の発症）、遅発成人型（40歳以降の発症）の3型に分類される<sup>3)</sup>。臨床症状は、若年型がミオクロオス、てんかん、精神発達遅滞など、早期成人型が小脳失調、舞蹈病アテトーゼ、認知症など、遅発成人型は小脳失調、舞蹈病アテトーゼなどを主体

とする。異なる病型を示す症例が同一家系内に認められる理由が従来不明であったが、CAG リピート数によって病型が左右されること、リピート数が多いほど若年発症であること、世代を経るに従って家系内のリピート数が増加し発症が低年齢化することなどが明らかにされ、多くの臨床的疑問点が遺伝子異常により説明された<sup>4)</sup>。一方、こうした多彩な臨床病型の存在に対して、DRPLA の神経病理所見は驚くほど均一であり、神経細胞の変性・脱落は歯状核・赤核系、淡蒼球（特に外節）・ルイ体（視床下核）系にほぼ限局するとされた<sup>5)</sup>。多彩な臨床症状を均一な病理所見でどのように説明するのか、精神発達遅滞や認知症の責任病巣はどこなのか、DRPLA を取り巻く臨床病理学的問題点は疾患概念が確立されて以降も長期にわたり未解明の状態が続いていた。同様の問題点として、ハンチントン病では認知症の程度と大脳皮質（前頭葉）の変性の程度が必ずしも相関しないことが報告されていた<sup>6)</sup>。

ポリグルタミン病の神経病理所見に限ってもさらに未解明な問題があった。中枢神経系の「小造り」と表現される所見である。これも DRPLA でよく知られている変化であり、上述したように神経細胞脱落が極めて限局しているにもかかわらず、剖検例の大脳・脳幹・小脳が全体に小さく、脊髄が全長にわたって細いという状態を表現している。歯状核・赤核系と淡蒼球・ルイ体系以外では神経細胞脱落を指摘することは困難であるが、多くの領域で神経細胞が小さく、かつ神経細胞の密度が増加してみえる。神経変性疾患で脳が萎縮するという現象は一般的に神経細胞脱落が背景に存在することを示唆しているが、DRPLA の中枢神経に認められるこの所見は従来の病理所見の解釈では理解しがたく、「小造り」と表現されたのである。この所見が、神経細胞の発達異常に起因しているのか、

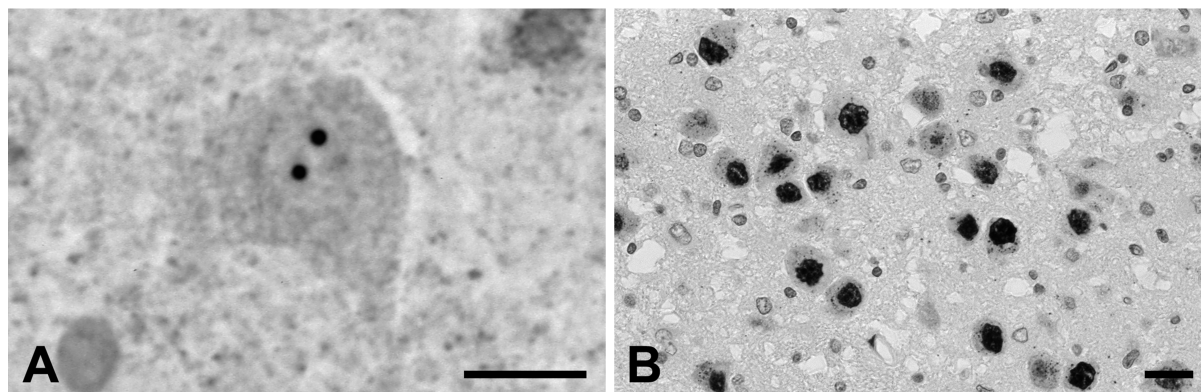


図1 歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症の橋核

A: 2個の封入体が橋核神経細胞の核内に認められる。B: 伸長ポリグルタミン鎖の抗原性が、多数の橋核神経細胞の核内にびまん性に認められる。ユビキチン免疫組織化学 (A), 1C2モノクローナル抗体を用いた免疫組織化学 (B)。スケールバー=20  $\mu\text{m}$ 。

あるいは何らかの原因による後天的な萎縮であるのか、病態の解明は進んでいなかった。

### C 神経病理学の転機：核内封入体の発見

以前にはポリグルタミン病各疾患の変性部位に特徴的な病理所見が見いだされておらず、神経細胞が縮小し次第に脱落していくことから単純萎縮とのみ表現されていた。こうした状況に大きな転機が訪れたのは、ハンチントン病モデルマウスの神経細胞に核内封入体が発見されたことによる<sup>7)</sup>。このマウスの封入体は核内に単一に存在し、平均1.65  $\mu\text{m}$ の大きさを呈し、線維状構造を混在する微細顆粒状構造物から成っていた。封入体はハンチントン病の原因蛋白質 huntingtin のN端に対する抗体で免疫染色され、発症した遺伝子導入モデルマウスの大脳皮質、線条体、小脳、脊髄などに多数観察された。この発見以降、ハンチントン病<sup>8)</sup>、DRPLA<sup>9)</sup>、SCA1<sup>10)</sup>、マチャド・ジョセフ病<sup>11)</sup>、SCA7<sup>12)</sup>などのヒト剖検脳においても核内封入体が相次いで発見され、神経細胞における核内封入体形成がポリグルタミン病に共通する病理所見と認識されるに至った。

ポリグルタミン病の核内封入体は、球状でヘマトキシリン・エオジン (HE) 染色で淡赤色に染まり、好酸性を示す<sup>13)</sup>。封入体は伸長ポリグルタミン鎖を含む各疾患の原因蛋白質から成り、それに加えて転写因子など種々の蛋白質を含み、ユビキチン化されていることから HE 染色で見逃すような小さなものでユビキチンに対する免疫組織化学で容易に認識される (図1 A)。DRPLA およびマチャド・ジョセフ病脳を対象としたユビキチン免疫染色による検討では、封入体は径数  $\mu\text{m}$  までの種々の大きさを有し、単一とは限ら

ず、核内に二個以上存在することもしばしば観察された。後者の場合、大小の封入体が雪だるま状に隣接する像を頻回に見る。電子顕微鏡による観察では、核内封入体は膜に包まれておらず、12~15 nm 径の直線あるいは軽度湾曲した線維成分と電子密度のやや高い無構造な物質から構成されている。

封入体が核内のどこに、どのように形成されるのかは不明な点が多い。これまでの研究で、封入体と核内構造が関連していることが分かってきた。その一つが、promyelocytic leukemia protein (PML) nuclear body である。この構造体は細胞核の生理機能に重要な機能を担っており、転写やユビキチン・プロテアソーム系などへの関与が示唆されている<sup>14)</sup>。正常細胞核には、0.3~1.0  $\mu\text{m}$  の小構造物として10~20個ほど散在しているが、ウイルス感染などある種の病的状態下で PML nuclear bodies が集合して巨大な1個の PML nuclear body を形成することも知られており、極めてダイナミックに形態変化を示す構造物である。PML nuclear bodies の構成蛋白質は複数知られているが、その一つである PML 蛋白質がポリグルタミン病では核内封入体を包み込むように存在していることが明らかにされた<sup>15)</sup>。また、PML nuclear bodies の別の構成蛋白質である small ubiquitin-related modifier (SUMO-1) は、PML 蛋白質と異なり封入体内にびまん性に分布していた<sup>15)</sup>。核内封入体に関与する他の核内構造として、coiled body が知られている<sup>15)</sup>。この小体は0.15~1.5  $\mu\text{m}$  の小構造であり、核内に複数個 (1~10数個) 存在する。この構造は核小体と核質間を極めてダイナミックに移動し、RNA 合成などへ関与していることが推測されているが<sup>16)</sup>、ポリグルタミ

ン病では核内封入体と結合して存在していることが明らかにされた<sup>15)</sup>。この他、核内封入体にはユビキチン・プロテアソーム系、分子シャペロン、転写因子など多くの蛋白質の存在が報告されている<sup>13)</sup>。

核内封入体が発見された当初は、封入体がポリグルタミン病における神経変性の元凶と目され、実験的にその細胞毒性が検討された。実際、培養細胞に伸長ポリグルタミン鎖を含む変異蛋白質を発現させると、細胞質や核内に凝集体(封入体)が形成され、細胞のアポトーシスが観察された<sup>17)</sup>。しかしながらその後、より巧妙な実験系が考案され検討された結果、凝集体形成は変異蛋白質の細胞毒性をむしろ軽減させる細胞反応である可能性が報告された<sup>18)-20)</sup>。ヒト剖検脳の研究では、DRPLA 脳をユビキチン免疫染色によって詳細に検索した結果、従来の変性部位に核内封入体の形成を認めることができた<sup>9)</sup>。しかしながら、その形成頻度は1~2%と極めて低いものであり、やはり封入体形成が神経細胞死にどの程度関与しているのか疑問を残す結果となった。この解析でむしろ注目されたのは、封入体が非変性部位にも低頻度ながら広範に認められた点にあり、DRPLA には未知の病変が広範に潜在している可能性が示されたのである。

#### D 新たな病理所見の発見：変異蛋白質の核内びまん性集積

ユビキチン免疫染色による解析では新たな病変の検出に限界があったため、異常伸長したポリグルタミン鎖を認識する1C2モノクローナル抗体を用いた免疫組織化学的解析が進められた。この結果、DRPLA の神経細胞核内には封入体形成に加え、伸長ポリグルタミン鎖を含む変異蛋白質がびまん性に蓄積していることが明らかになり(図1B)<sup>21)</sup>、後者がポリグルタミン病の病態理解に極めて重要であることが示唆された。その理由の第1は、この病変が従来の変性部位(歯状核・赤核系、淡蒼球・ルイ体系)に加え、大脳皮質、視床、基底核、脳幹諸核、脊髄など広範な領域に観察されたこと、第2は封入体の低い形成頻度と異なり、この病変が各神経領域の神経細胞に極めて高頻度に認められたこと、第3はこの病態の分布と頻度がCAGリピート数に応じて極めてダイナミックに変化したことにある(図2)。多数例のDRPLA 剖検脳をこの病理所見から再検討した結果、神経細胞脱落が生じる歯状核・赤核系と淡蒼球・ルイ体系は、病型に左右されず常に60%以上の神経細胞が異常を有する高頻度領域であることが分かった。他方、遅発成人型と若年型

で異常神経細胞の割合が大きく異なる部位は、大脳皮質、海馬などであり、前頭葉皮質における異常神経細胞の割合は、遅発成人型(76歳、女性、CAGリピート数60)と若年型(18歳、男性、CAGリピート数68)で、それぞれ1%未満、80%以上と著しい差を呈していた。こうした結果は、DRPLA における多彩な臨床症状の病理学的背景、精神発達遅滞や認知症の責任病巣など、これまで未解決であった臨床病理学的問題点を変異蛋白質の蓄積という観点から解析すべき必要性を強く示している。

伸長ポリグルタミン鎖の神経細胞核内への蓄積(びまん性蓄積、封入体形成の両者を含む)は他のポリグルタミン病脳でも共通して認められ、いずれの疾患でもこの病態による病変分布は神経細胞脱落を指標とする従来の病変分布を大きく超える結果が得られた。ハンチントン病では神経細胞脱落は主に前頭葉皮質、線条体など認められるが、変異蛋白質の核内蓄積はさらに海馬、視床、橋核、延髄網様体、小脳歯状核、脊髄前角などに観察された(図3)<sup>22)</sup>。また、マチャド・ジョセフ病では神経細胞脱落部位に加え、大脳皮質、視床、後根神経節、交感神経節などにも変異蛋白質の蓄積が生じていることが判明した(図4)<sup>23)</sup>。マチャド・ジョセフ病では従来認知症が認められないとされていたが、詳細な検討から認知症や譫妄を呈する症例の存在が明らかとなり、変異蛋白質の大脳皮質への蓄積がこうした症状に関連している可能性が報告された<sup>24)</sup>。神経細胞核内への伸長ポリグルタミン鎖のびまん性蓄積と封入体形成は、共存することもあれば、それぞれが単独に認められることもある。それぞれの頻度はポリグルタミン病の各疾患で異なり、DRPLA ではびまん性蓄積が極めて多いが、マチャド・ジョセフ病では封入体形成が比較的多く観察される。この違いは各疾患の原因蛋白質が持つ本来の生化学的性質などに影響されているのであろう。神経細胞に加えグリア細胞にも変異蛋白質の核内蓄積が認められ、DRPLA における白質変性との関連が報告された<sup>25)</sup>。

#### E モデル動物

DRPLA の分子病態解析を目的として、ヒトDRPLA 遺伝子を導入したモデルマウスが作成された<sup>26)</sup>。CAGリピート数129(Q129)のマウスは生後3週頃にミオクロヌスおよび失調を発症、11週頃からてんかんが加わり、しだいに重積状態となって16週までに死亡した。出生時にはQ129マウスと対照マウス間に明かな形態学的差異は認められなかった。モデルマウス

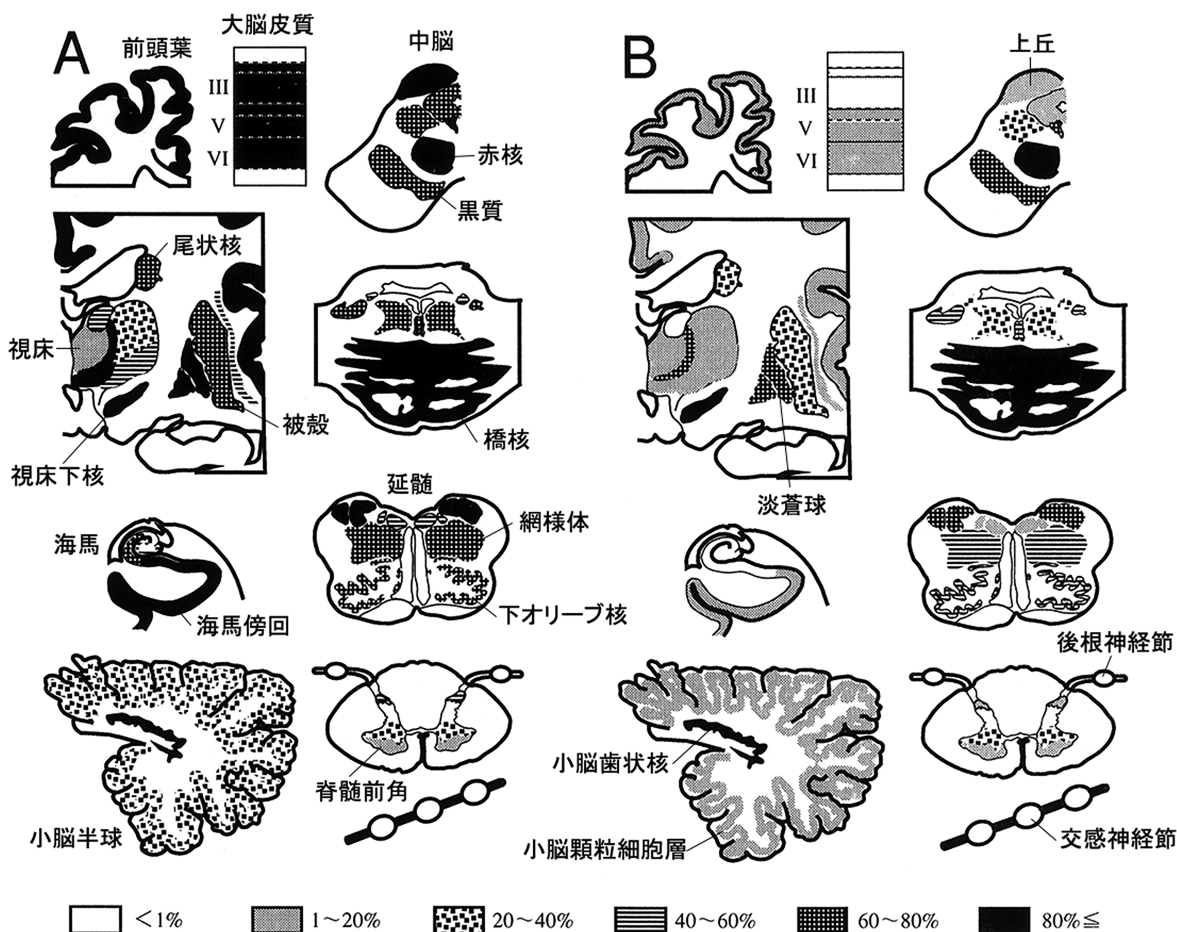


図2 DRPLA 剖検脳における伸長ポリグルタミン鎖の核内びまん性蓄積を呈する神経細胞の分布と頻度  
 A：若年型 DRPLA (CAG リピート数68), B：遅発成人型 DRPLA (CAG リピート数60)。核内病変を有する神経細胞は神経系内に広範に存在し、CAG リピート数が多い症例ほどその頻度は高い傾向にある。小脳皮質の所見は顆粒細胞の病変を示す。プルキンエ細胞は陰性であった。各領域における頻度を6段階(%)で表示。1C2抗体を用いた免疫組織化学。Ⅲ, V, VI：大脳皮質第3層, 5層, 6層。(文献<sup>21)</sup>より引用, 一部改変)

脳は生後4週頃から進行性の萎縮を呈したが、神経細胞脱落はいずれの領域にも認められなかった。変異DRPLA蛋白質は生後2週頃には中枢神経系の広範な領域における神経細胞核にびまん性に蓄積し、その量は次第に増加した。核内封入体はこうした核内に生後9週以降次第に形成された。こうした解析結果から、DRPLAでは変異蛋白質の核内びまん性蓄積が先行病変であり、核内封入体はこうした核内に遅れて形成されること、さらに、臨床症状の発現は変異蛋白質の核内びまん性蓄積に関連している可能性が高いことなどが示された。すなわち、DRPLAマウスの発症ならびに脳萎縮が神経細胞死あるいは核内封入体形成に関連したとは考えにくく、変異蛋白質の核内蓄積に伴う神経細胞の機能異常がその主要因であるものと示唆されたのである。他方、Q76のマウスは明かな表現型を示さず、寿命の短縮、脳萎縮も認められなかった。変異

DRPLA蛋白質の核内蓄積はQ129マウス同様広範な領域に認められたが、蓄積時期は遅れ、その程度も軽く、核内封入体も形成されなかった。この結果は、疾患が成立するためには変異蛋白質の蓄積量に閾値が存在している可能性を示している。

Q129DRPLAモデルマウスにおける進行性脳萎縮の形態基盤を明らかにするため、大脳皮質神経細胞について形態計測が行われた<sup>27)</sup>。15週齢では大脳皮質のほぼ全ての神経細胞核に変異蛋白質が蓄積し、核内封入体が高頻度に形成されていた。細胞核は変形し、核内への核膜陥入像が認められた。しかしながら、細胞核や胞体の濃縮像など神経細胞が死につつあることを示唆する所見はいずれにも認められず、大脳皮質内にグリア細胞の反応・増殖も認められなかった。大脳皮質第5層における錐体神経細胞は対照に比べて、胞体面積が81.3%に、先端樹状突起(胞体から50μmの

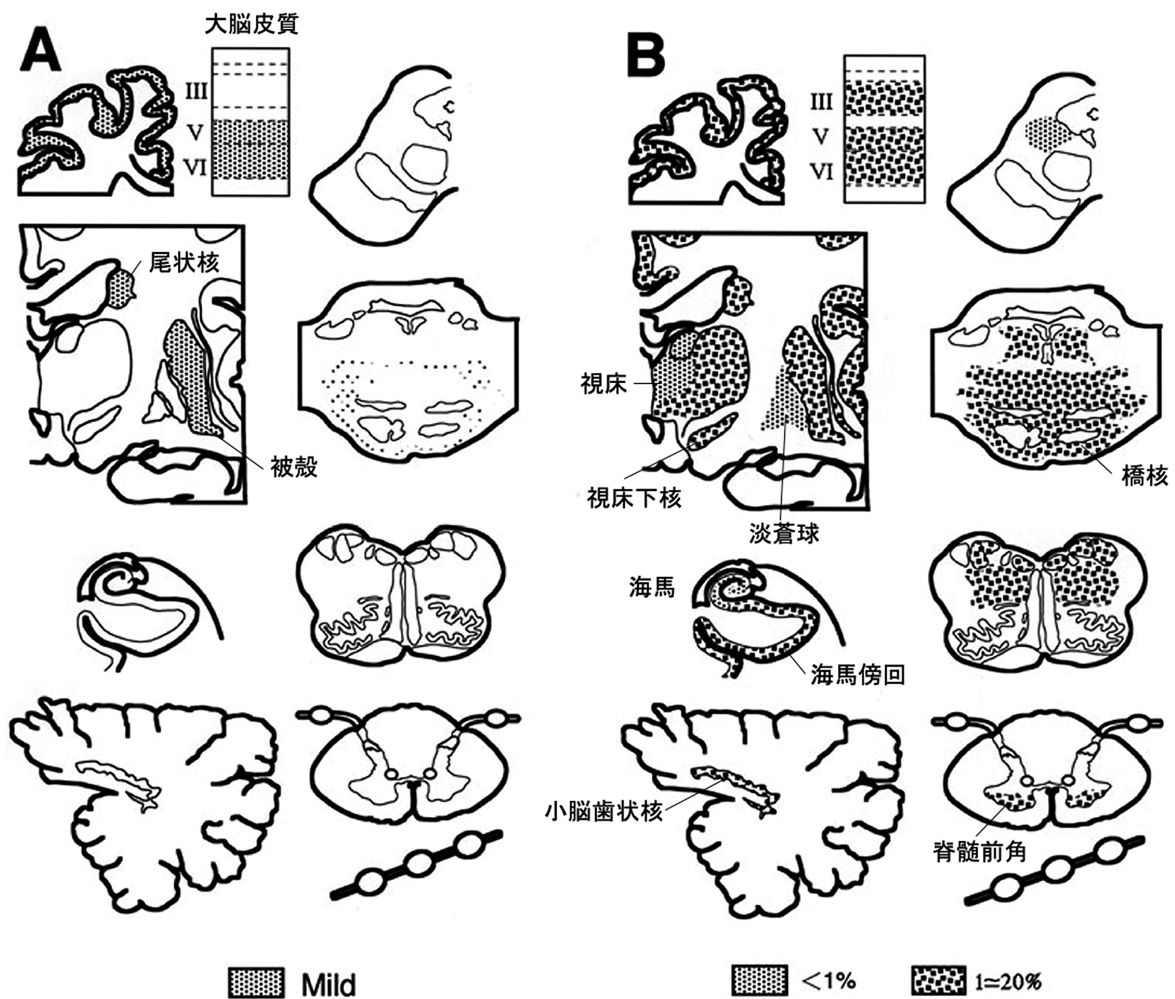


図3 ハンチントン病 (CAGリピート数46) 症例の病変分布

A：神経細胞脱落は大脳皮質，線条体に軽度認められる。B：伸長ポリグルタミン鎖の神経細胞核内蓄積を指標にすると，病態は大脳皮質，線条体のみならず，海馬，視床，橋核，小脳歯状核，脊髓前角など広範囲に及んでいることが分かる。各領域における頻度を2段階（%）で表示。1C2抗体を用いた免疫組織化学。（文献<sup>22)</sup>より引用，一部改変)

位置)の直径が79.5%にそれぞれ縮小していた。樹状突起上の棘(スパイン:シナプス構造の一部)の数は65.7%にまで減少し，個々の棘は縮小していた。棘の減少に伴い，そのタイプ別の割合に変化が生じ，stubby typeと呼ばれる棘が相対的に増加していた。こうした神経細胞の胞体，樹状突起の萎縮に対して，樹状突起の分岐数に変化は認められなかった。軸索の径は延髄錐体路および脳梁で計測され，それぞれの領域で92.1%，90.9%と縮小していた。こうした結果は，変異蛋白質の核内蓄積に伴い，神経細胞が胞体から突起まで全般的に萎縮することを示している。DRPLAでは広範な領域における多数の神経細胞がそれぞれ萎縮することによって，脳全体の萎縮(小造り脳)が引き起こされているものと推測された。

延髄錐体路の軸索に関して，さらに微小管の解析が行われた。軸索の萎縮に対して，微小管の数には明かな変化が認められず，このため軸索断面における単位面積当たりの微小管の密度が増加する結果となった。ここで興味深いことに，微小管相互の距離(spacing)が82.9%にまで短縮していることが判明し，萎縮した軸索内で微小管が互いに接近して存在していることが明らかにされた。微小管のspacingは微小管結合蛋白質によって調整されていることから，DRPLAでは神経細胞萎縮の病態基盤に細胞骨格の分子構築変異が存在している可能性がある。微小管の変異は細胞内の物質輸送に異常が生じていることを示唆しており，ハンチントン病では細胞内物質輸送の障害が報告されていることから<sup>28)29)</sup>，今後こうした観点からのポリグルタ

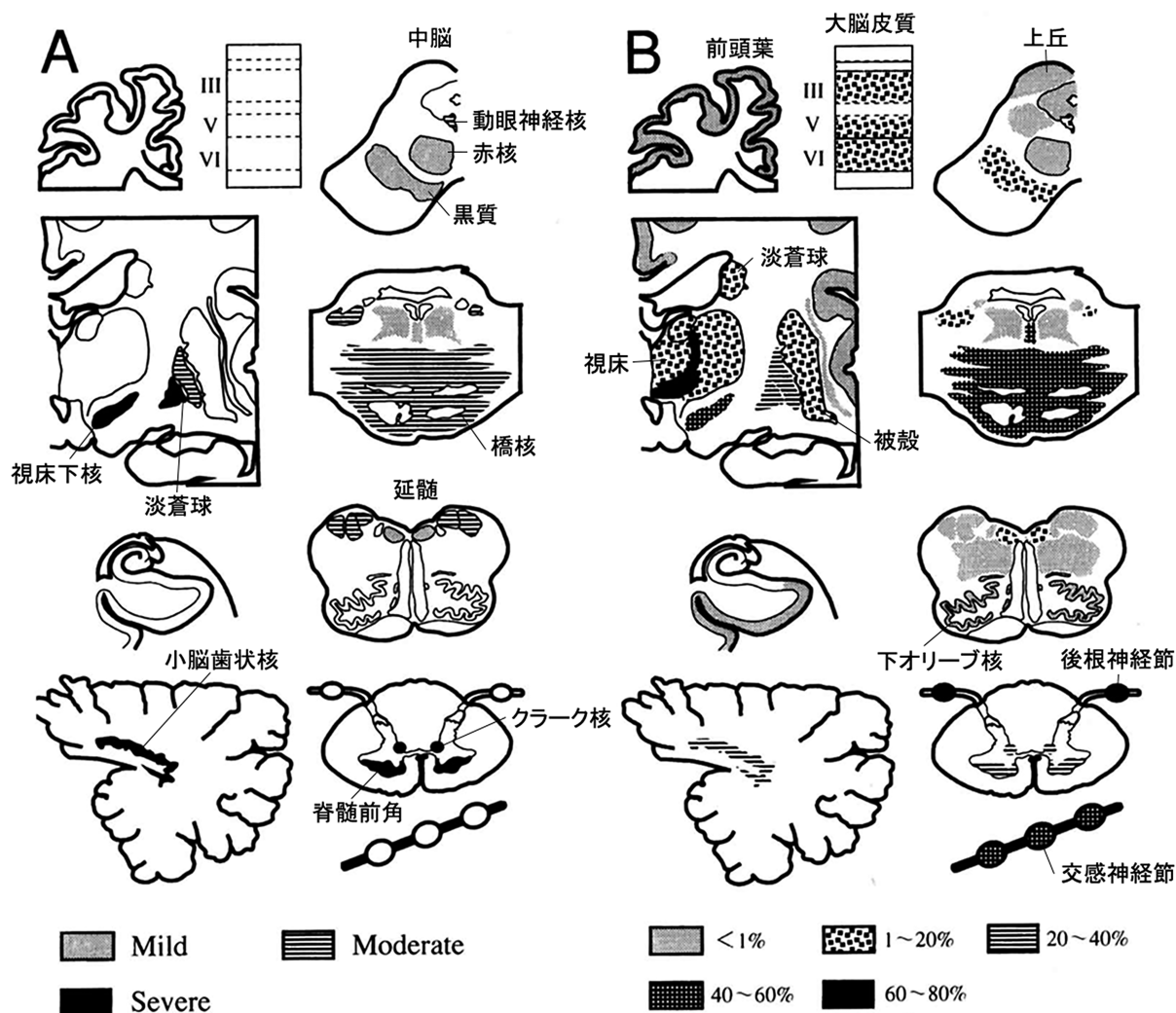


図4 マチャド・ジョセフ病 (CAGリピート数83) 症例の病変分布

A：神経細胞脱落は淡蒼球（内節）、視床下核、黒質、橋核、小脳歯状核、脊髓前角、クラーク核などに認められる。神経細胞脱落を軽度、中等度、高度の3段階で表示。B：伸長ポリグルタミン鎖の神経細胞核内蓄積を指標にすると、病態は神経細胞脱落の領域に加え、大脳皮質、視床、後根神経節、交感神経節などにまで及んでいる。各領域における頻度を5段階（％）で表示。1C2抗体を用いた免疫組織化学。（文献<sup>23</sup>より引用、一部改変）

ミン病研究がいつそう望まれる。また、Q129DRPLAマウスでは、大脳皮質第2および3層におけるシナプスボタンの面積が84.5％に縮小、シナプス後膜肥厚の長さが88.2％に短縮し、シナプス領域にも形態変化が生じていることが明らかにされた。こうした結果は、DRPLAにおいて神経細胞間の情報伝達にも異常が生じている可能性を示すものである。

### Ⅲ おわりに：未解明の課題（系統変性について）

ポリグルタミン病に関する様々な分子モデル、動物モデルが考案・開発され、同病の病態解析が進められると共に、ヒト剖検脳との類似点、相違点が検討された<sup>30)31)</sup>。この結果、① 変異蛋白質の少数分子集合体

(オリゴマーなど)が細胞毒性を示すこと、② 核内封入体はそれ自体強い細胞毒性を有さず、その形成は変異蛋白質に対する細胞の防御反応である可能性が高いこと、③ 動物への変異遺伝子の人為的導入のみではヒト疾患脳に特徴的な神経細胞脱落パターン（系統変性）を再現できないこと、などが示された。すなわち、核内封入体は病理学的診断価値が高いものの、ポリグルタミン病の病態の本質は可溶性変異蛋白質のびまん性蓄積が重要であること、一方で変異蛋白質の蓄積は選択的な神経細胞変性を引き起こす十分条件ではないことが示されたのである。ヒト剖検脳の解析結果も、変異蛋白質の蓄積分布と神経細胞の脱落分布が必ずしも一致していないことを示している。ポリグルタミン

病のどの疾患でも神経細胞脱落部位は変異蛋白質の蓄積部位に含まれているので、変異蛋白質の蓄積が細胞脱落の必要条件であることは間違いがないようである。変異蛋白質が蓄積しながら神経細胞脱落がなかなか生

じない部位が存在する事実は、神経細胞死に別の因子（原因蛋白質の機能喪失、他の蛋白質の関与など）も関与している可能性を示しており、選択的細胞変性に関する機序の解明が待ち望まれる。

## 文 献

- 1) Orr HT, Zoghbi HY: Trinucleotide repeat disorders. *Annu Rev Neurosci* 30: 575-621, 2007
- 2) Koshy BT, Zoghbi HY: The CAG/Polyglutamine tract diseases: gene product and molecular pathogenesis. *Brain Pathol* 7: 927-942, 1997
- 3) 内藤明彦: 歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症 (DRPLA) の臨床像と分類. *神経内科* 32: 450-456, 1990
- 4) 西澤正豊: ポリグルタミン病の臨床および遺伝学. *神経進歩* 46: 619-626, 2002
- 5) 武田茂樹, 高橋 均, 生田房弘: 歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症 (DRPLA): 臨床型 (若年型, 早期成人型および遅発成人型) に関する病理形態学的比較. *脳神経* 44: 111-116, 1992
- 6) 土谷邦秋: ハンチントン舞踏病の痴呆—12自験例 (4 臨床例と 8 剖検例) を中心に一. 柳澤勝彦, 宮武 正 (編), 痴呆: その責任病巣を求めて, pp 87-123, 科学評論社, 東京, 1992
- 7) Davies SW, Turmaine M, Cozens BA, DiFiglia M, Sharp AH, Ross CA, Scherzinger E, Wanker EE, Mangiarini L, Bates GP: Formation of intranuclear inclusions underlies the neurological dysfunction in mice transgenic for the HD mutation. *Cell* 90: 537-548, 1997
- 8) DiFiglia M, Sapp E, Chase KO, Davies SW, Bates GP, Von-sattel JP, Aronin N: Aggregation of huntingtin in neuronal intranuclear inclusions and dystrophic neurites in brain. *Science* 277: 1990-1993, 1997
- 9) Hayashi Y, Kakita A, Yamada M, Koide R, Igarashi S, Takano H, Ikeuchi T, Wakabayashi K, Egawa S, Tsuji S, Takahashi H: Hereditary dentatorubral-pallidoluyian atrophy: detection of widespread ubiquitinated neuronal and glial intranuclear inclusions in the brain. *Acta Neuropathol* 96: 547-552, 1998
- 10) Skinner PJ, Koshy BT, Cummings CJ, Klement IA, Helin K, Servadio A, Zoghbi HY, Orr HT: Ataxin-1 with an expanded glutamine tract alters nuclear matrix-associated structures. *Nature* 389: 971-974, 1997
- 11) Paulson HL, Perez MK, Trottier Y, Trojanowski JQ, Subramony SH, Das SS, Vig P, Mandel J-L, Fischbeck KH, Pittman RN: Intranuclear inclusions of expanded polyglutamine protein in spinocerebellar ataxia type 3. *Neuron* 19: 333-344, 1997
- 12) Holmberg M, Duyckaerts C, Dürr A, Cancel G, Gourfinkel-An I, Damier P, Faucheux B, Trottier Y, Hirsch EC, Agid Y, Brice A: Spinocerebellar ataxia type 7 (SCA7): a neurodegenerative disorder with neuronal intranuclear inclusions. *Hum Mol Genet* 7: 913-918, 1998
- 13) 山田光則, 高橋 均: ポリグルタミン病の神経病理. *脳神経* 55: 921-930, 2003
- 14) Lallemand-Breitenbach V, de Thé H: PML nuclear bodies. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2: a000661, 2010
- 15) Yamada M, Sato T, Shimohata T, Hayashi S, Igarashi S, Tsuji S, Takahashi H: Interaction between Neuronal Intranuclear Inclusions and Promyelocytic Leukemia Protein Nuclear and Coiled Bodies in CAG Repeat Diseases. *Am J Pathol* 159: 1785-1795, 2001
- 16) Morris GE: The Cajal body. *Biochimica et Biophysica Acta* 1783: 2108-2115, 2008
- 17) Igarashi S, Koide R, Shimohata T, Yamada M, Hayashi Y, Takano H, Date H, Oyake M, Sato T, Egawa S, Ikeuchi T, Tanaka H, Nakano R, Tanaka K, Hozumi I, Inuzuka T, Takahashi H, Tsuji S: Suppression of aggregate formation and apoptosis by transglutaminase inhibitions in cells expressing truncated DRPLA protein with an expanded polyglutamine stretch. *Nat Genet* 18: 111-117, 1998
- 18) Cummings CJ, Reinstein E, Sun Y, Antalffy B, Jiang Y, Ciechanover A, Orr HT, Beaudet AL, Zoghbi HY: Mutation of the E6-AP ubiquitin ligase reduces nuclear inclusion frequency while accelerating polyglutamine-induced pathology in SCA1 mice. *Neuron* 24: 879-892, 1999



- 19) Klement IA, Skinner PJ, Kaytor MD, Yi H, Hersch SM, Clark HB, Zoghbi HY, Orr HT : Ataxin-1 nuclear localization and aggregation : role in polyglutamine-induced disease in SCA1 transgenic mice. *Cell* 95 : 41-53, 1998
- 20) Saudou F, Finkbeiner S, Devys D, Greenberg ME : Huntingtin acts in the nucleus to induce apoptosis but death does not correlate with the formation of intranuclear inclusions. *Cell* 95 : 55-66, 1998
- 21) Yamada M, Wood JD, Shimohata T, Hayashi S, Tsuji S, Ross CA, Takahashi H : Widespread occurrence of intranuclear atrophin-1 accumulation in the central nervous system neurons of patients with dentatorubral-pallidoluysian atrophy. *Ann Neurol* 49 : 14-23, 2001
- 22) Yamada M, Shimohata M, Sato T, Tsuji S, Takahashi H : Polyglutamine disease : Recent advances in the neuropathology of dentatorubral-pallidoluysian atrophy. *Neuropathology* 26 : 346-351, 2006
- 23) Yamada M, Hayashi S, Tsuji S, Takahashi H : Involvement of the cerebral cortex and autonomic ganglia in Machado-Joseph disease. *Acta Neuropathol* 101 : 140-144, 2001
- 24) Ishikawa A, Yamada M, Makino K, Aida I, Idezuka J, Ikeuchi T, Soma Y, Takahashi H, Tsuji S : Dementia and delirium in 4 patients with Machado-Joseph disease. *Arch Neurol* 59 : 1804-1808, 2002
- 25) Yamada M, Sato T, Tsuji S, Takahashi H : Oligodendrocytic polyglutamine pathology in dentatorubral-pallidoluysian atrophy. *Ann Neurol* 52 : 670-674, 2002
- 26) Sato T, Miura M, Yamada M, Yoshida T, Wood JD, Yazawa I, Masuda M, Suzuki S, Shin R-M, Yau H-J, Liu F-C, Shimohata T, Onodera O, Ross CA, Katsuki M, Takahashi H, Kano M, Aosaki T, Tsuji S : Severe neurological phenotypes of Q129 DRPLA transgenic mice serendipitously created by en masse expansion of CAG repeats in Q76 DRPLA mice. *Hum Mol Genet* 18 : 723-736, 2009
- 27) Sakai K, Yamada M, Sato T, Yamada M, Tsuji S, Takahashi H : Neuronal atrophy and synaptic alterations in a mouse model of dentatorubral-pallidoluysian atrophy. *Brain* 129 : 2353-2362, 2006
- 28) Truant R, Atwal R, Burtnik A : Hypothesis : Huntingtin may function in membrane association and vesicular trafficking. *Biochem Cell Biol* 84 : 912-917, 2006
- 29) Fan MM, Fernandes HB, Zhang LY, Hayden MR, Raymond LA : Altered NMDA receptor trafficking in a yeast artificial chromosome transgenic mouse model of Huntington's disease. *J Neurosci* 27 : 3768-3779, 2007
- 30) Takahashi T, Kikuchi S, Katada S, Nagai Y, Nishizawa M, Onodera O : Soluble polyglutamine oligomers formed prior to inclusion body formation are cytotoxic. *Hum Mol Genet* 17 : 345-356, 2008
- 31) Yamada M, Sato T, Tsuji S, Takahashi H : CAG repeat disorder models and human neuropathology : similarities and differences. *Acta Neuropathol* 115 : 71-86, 2008

(H 29. 5. 18 受稿)