

神経変性疾患

α シヌクレイノパチーとタウオパチー

大阪大学大学院連合小児発達学研究所
子どもの中の分子統御機構研究センター
ブレインバンク・バイオリソース部門・
医学系研究科神経内科学

東京都健康長寿医療センター
高齢者ブレインバンク

村山 繁雄

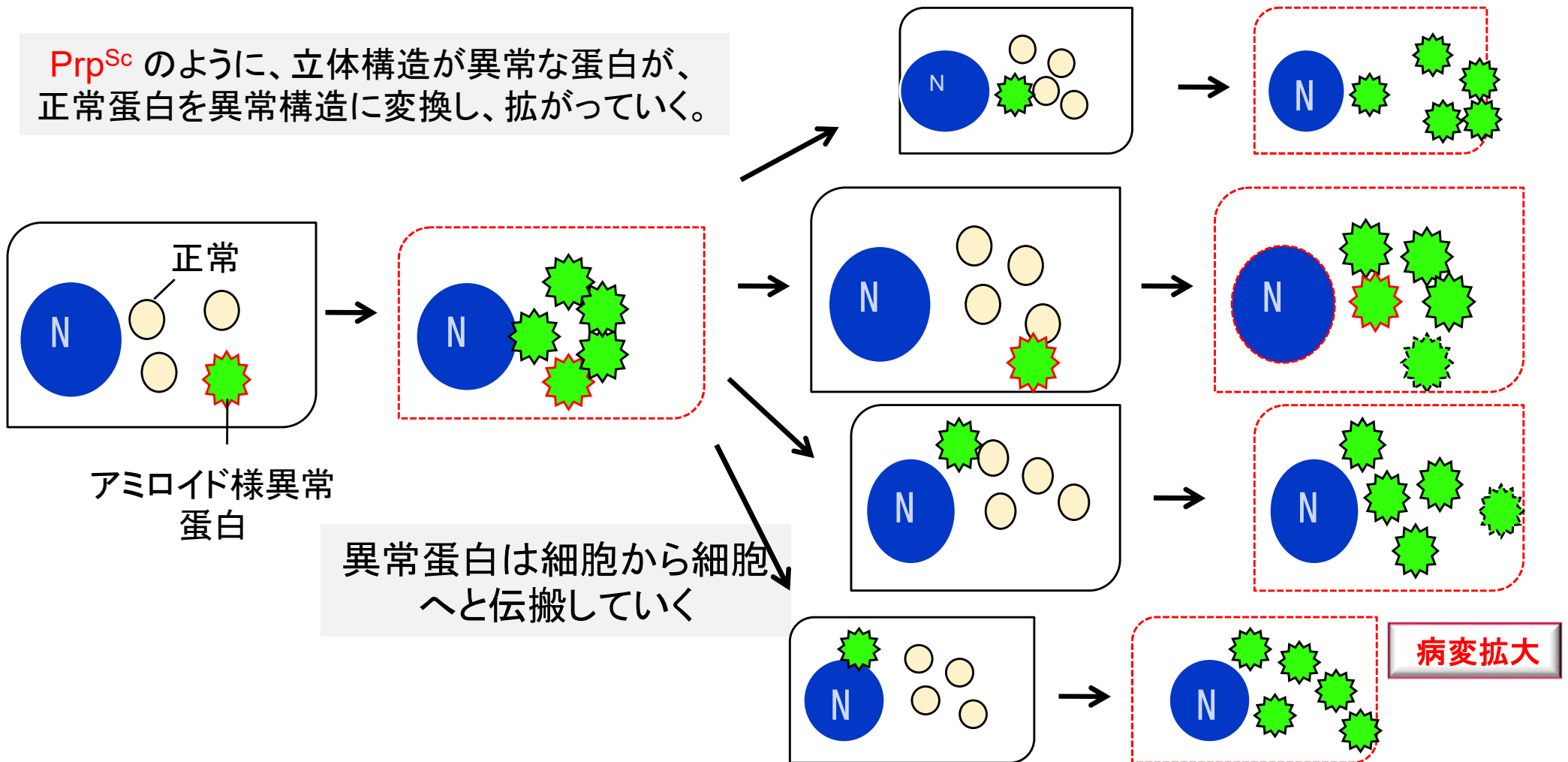
神経変性疾患

- 原因が分からず神経細胞が脱落していく疾患の総称で、神経内科と精神科の分離の根拠となった疾患群。
- 分子病理学的手法で病因解明が進んでいる。
- 翻訳後異常蛋白蓄積が病因である症例が多くを占め、プリオン病と類似する。
- 原因解明に、ブレインバンクプロジェクトで収集された、死後脳リソースが大きな役割を果たしている。

蛋白伝搬仮説

プリオン病のように、異常蛋白が神経回路網に沿って進展していくことが、神経変性疾患の基本

Prp^{Sc} のように、立体構造が異常な蛋白が、正常蛋白を異常構造に変換し、広がっていく。



伝搬を防御出来れば、病変の進行を食い止められる

パーキンソン病・ レビー小体型認知症

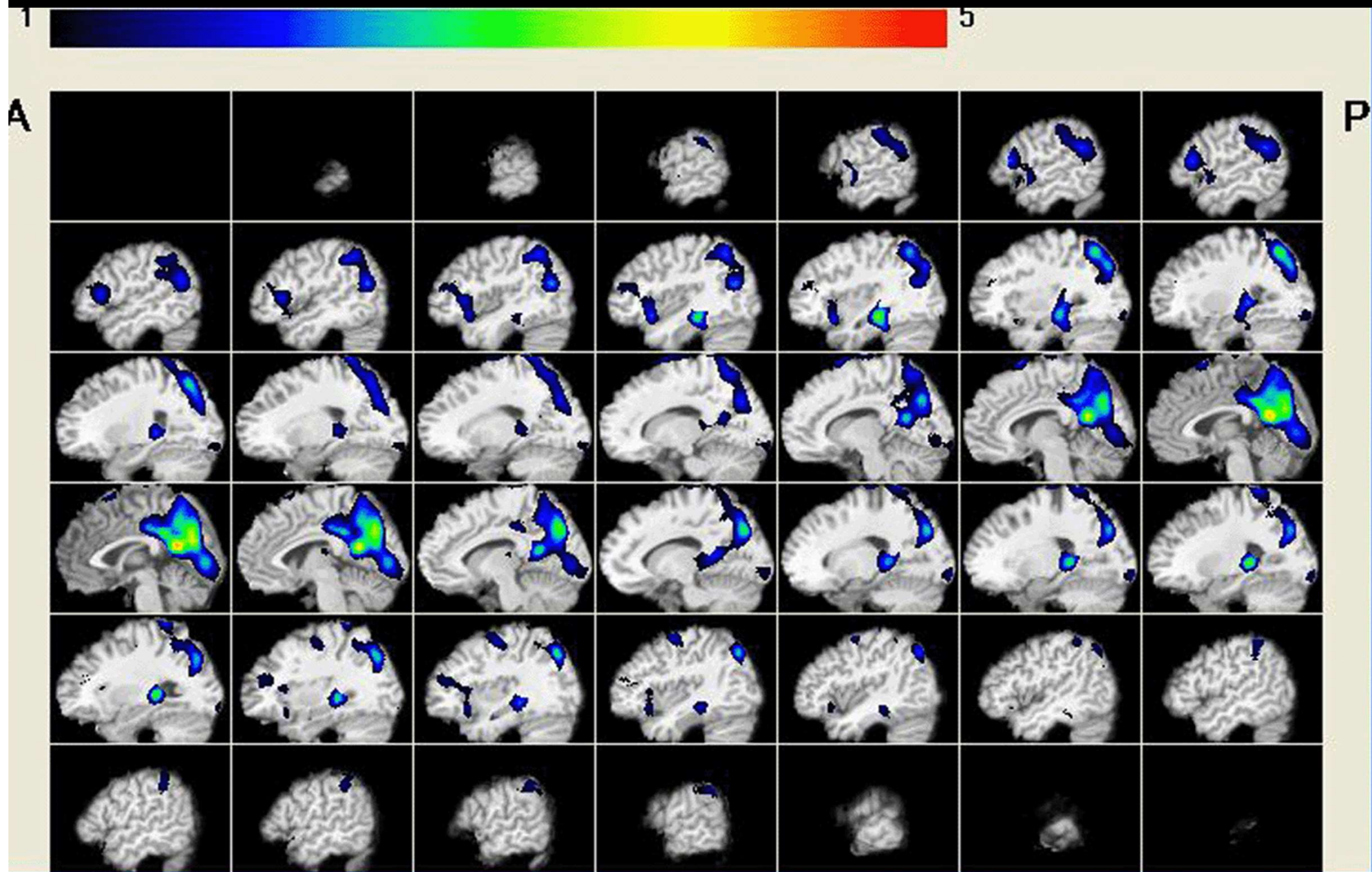
パーキンソン病

- 神経病理学的黒質変性と、抗パーキンソン病薬が効果を持つことが必須事項。
- レビー小体の出現が、遺伝性の一部を除き必須事項。
- 中枢・末梢神経系両方に病態が存在する全身疾患である。
- 欠乏トランスミッター前駆体補充療法で、予後が劇的に改善した。
- 蛋白伝搬仮説に基づく抗体治療法開発が現在脚光を浴びている。

レビー小体病プロジェクト

- 神経所見 (UPDRS)
- 髄液バイオマーカー: 5HIAA、HVA、タウ、リン酸化タウ、 $A\beta$
- MRI: VBMによる中脳被蓋面積
- MIBG心筋シンチ
- DAT scan
- Tilt test
- 認知機能: MMSE、HDS-R、RBMT、FAB、GDS
- リハビリ科診察
- 新患回診
- コンセンサスカンファで、PET適用決定 (FDG/ PIB/ CFT- P2I/ Raclopride)
- 不慮の転帰をとった時は極力剖検許可を得る

SPECT in DLB



Normal

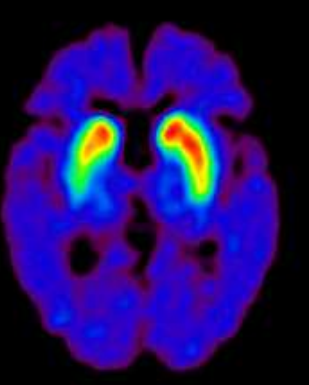
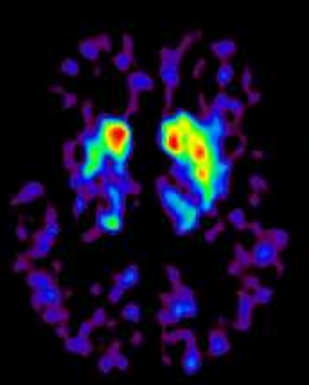
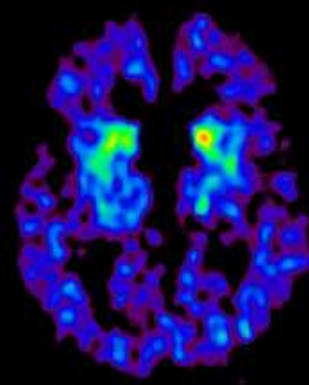
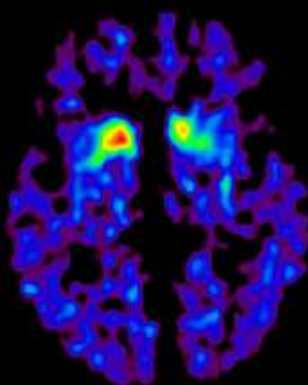
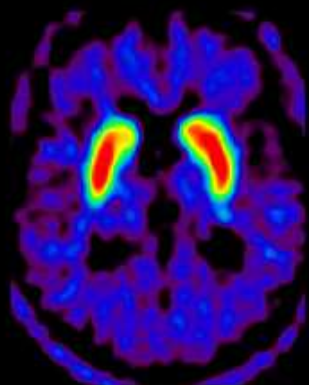
PD

PSP

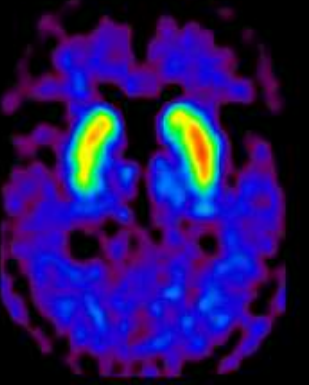
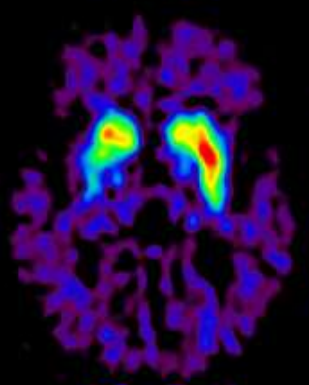
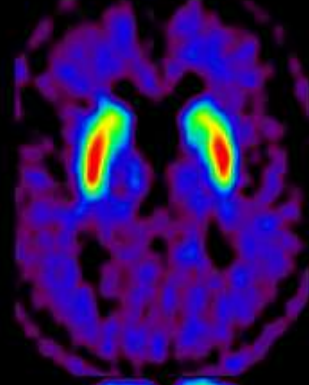
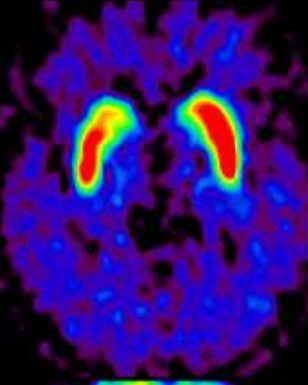
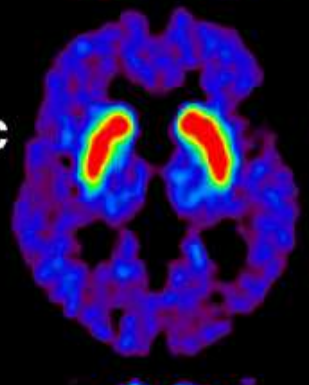
MSA

CBD

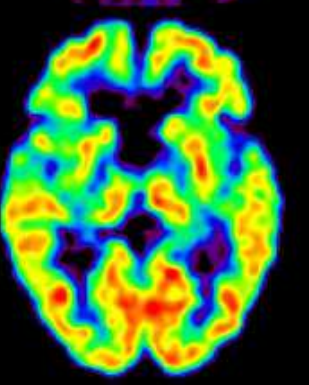
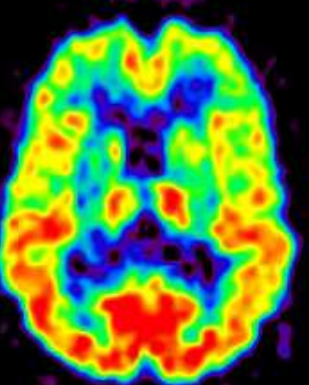
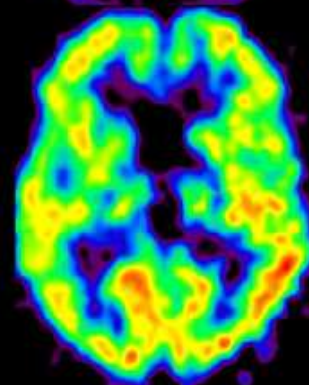
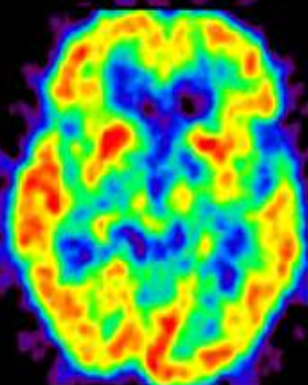
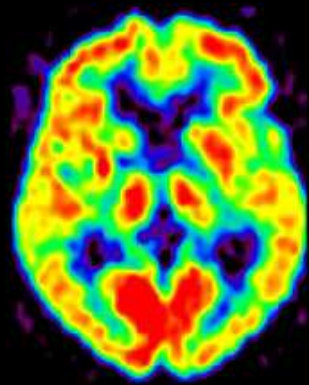
**Pre-synaptic
DA Function
¹¹C-CFT**

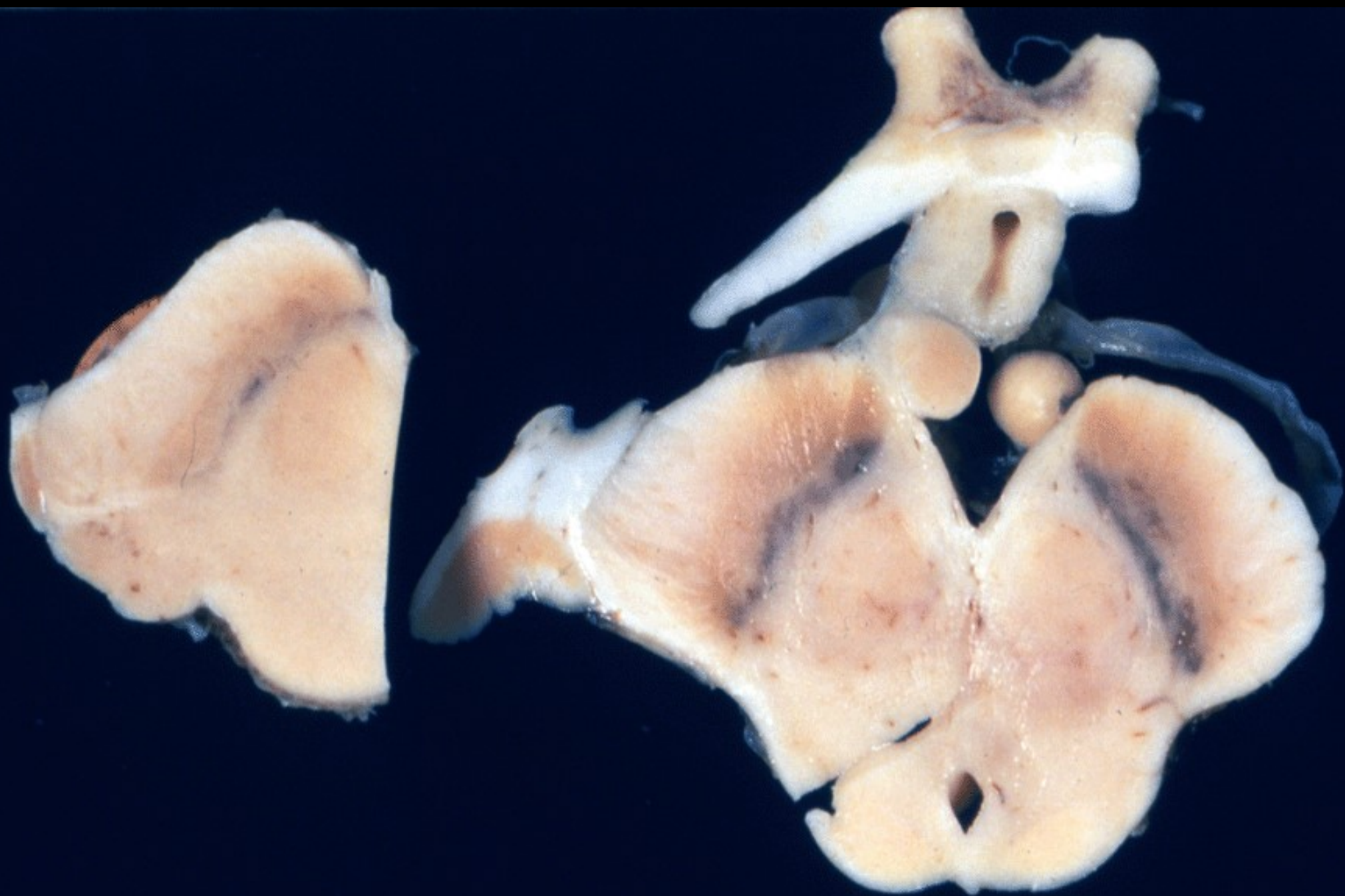


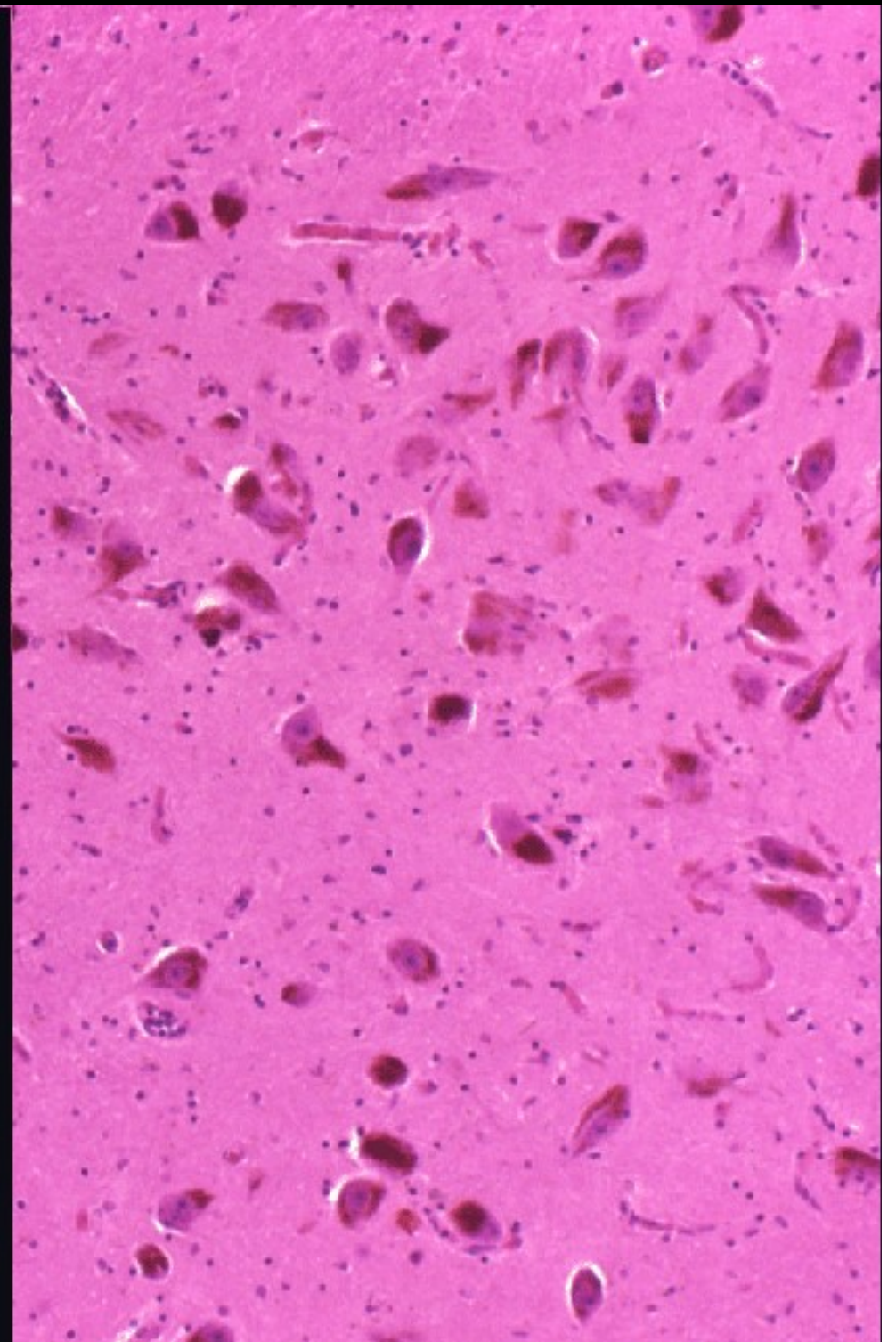
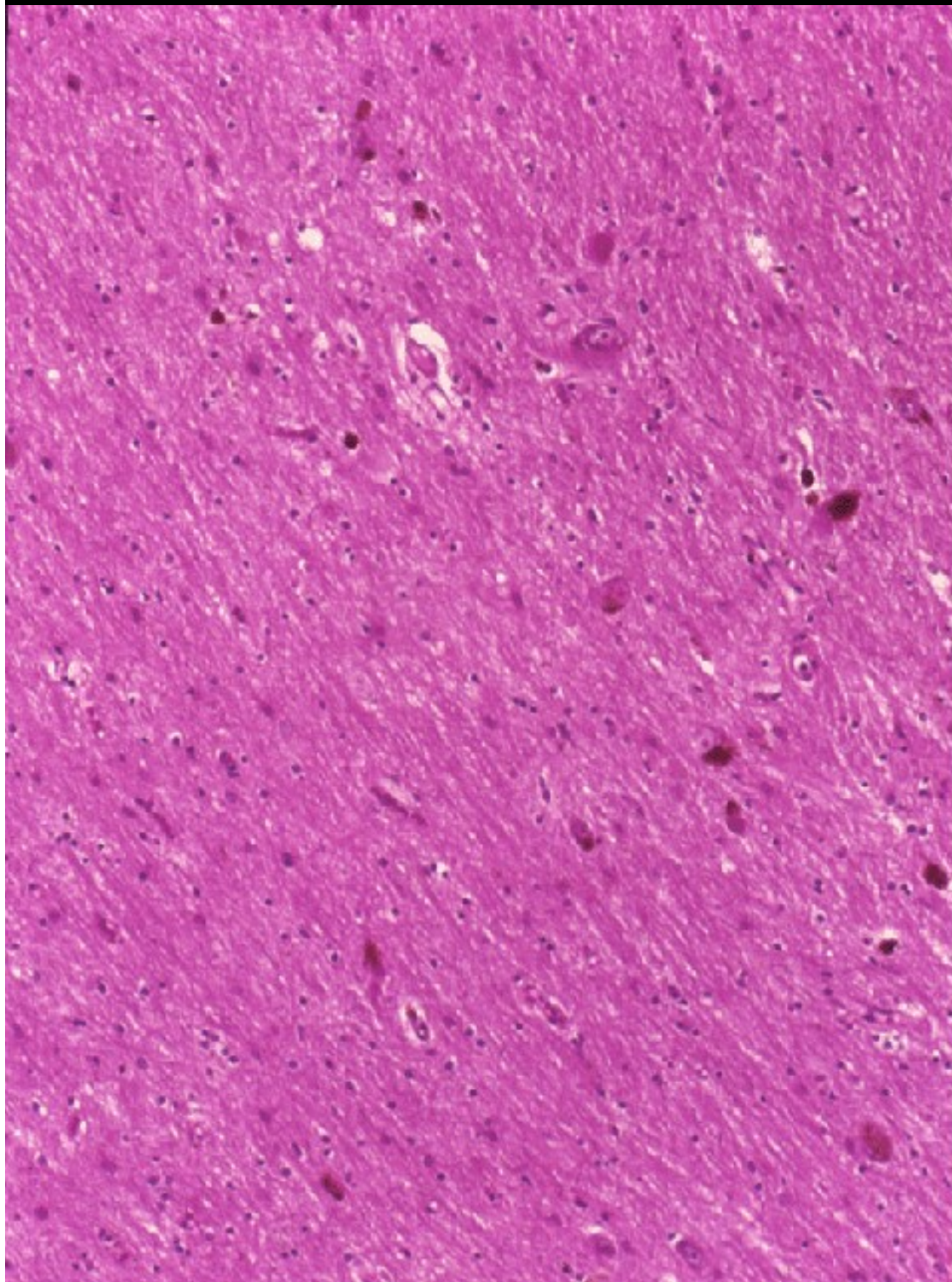
**Post-synaptic
DA Function
¹¹C-RAC**

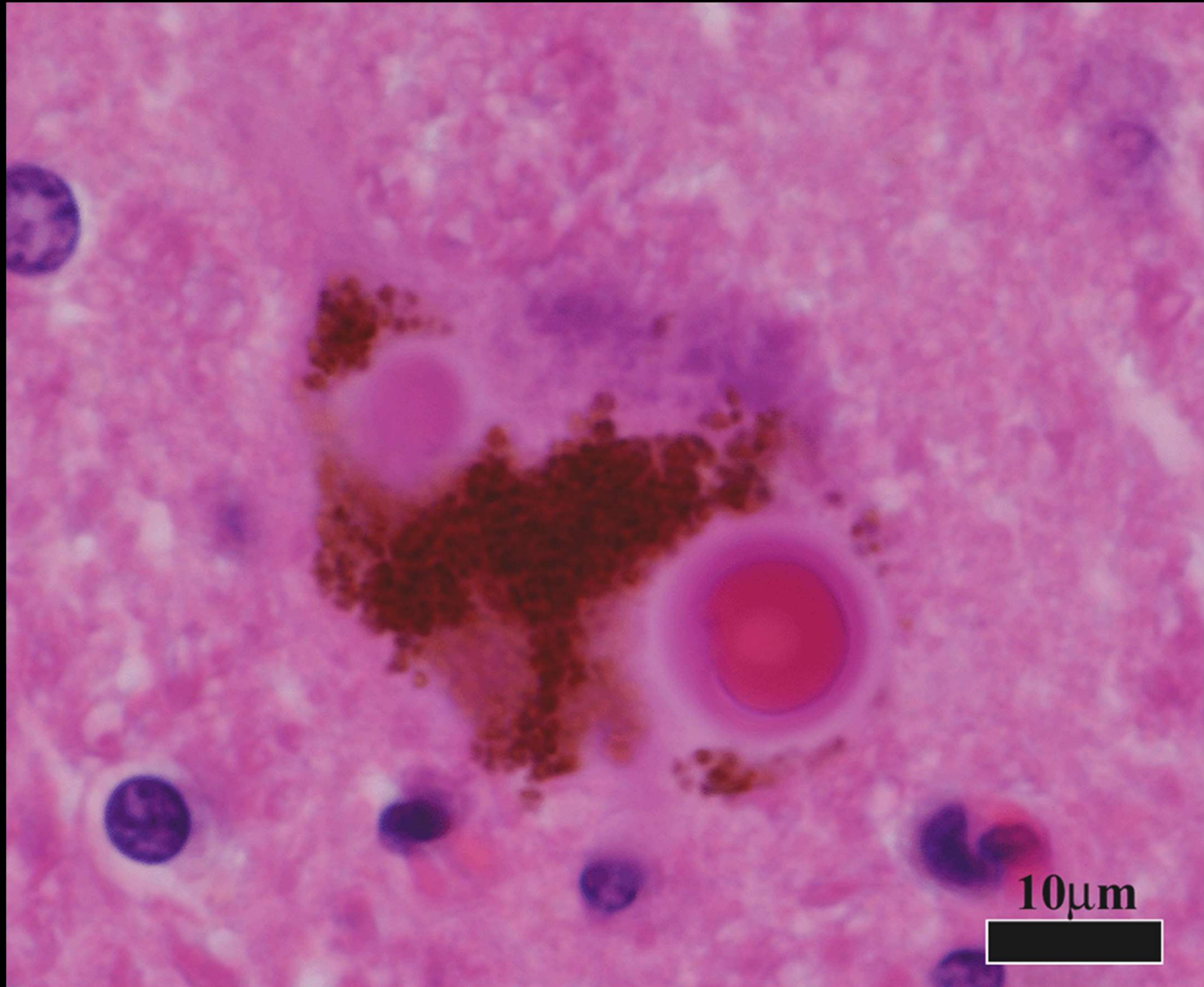


**Nonspecific
Neuronal
Activity
¹⁸F- FDG**

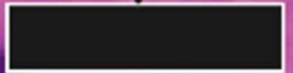


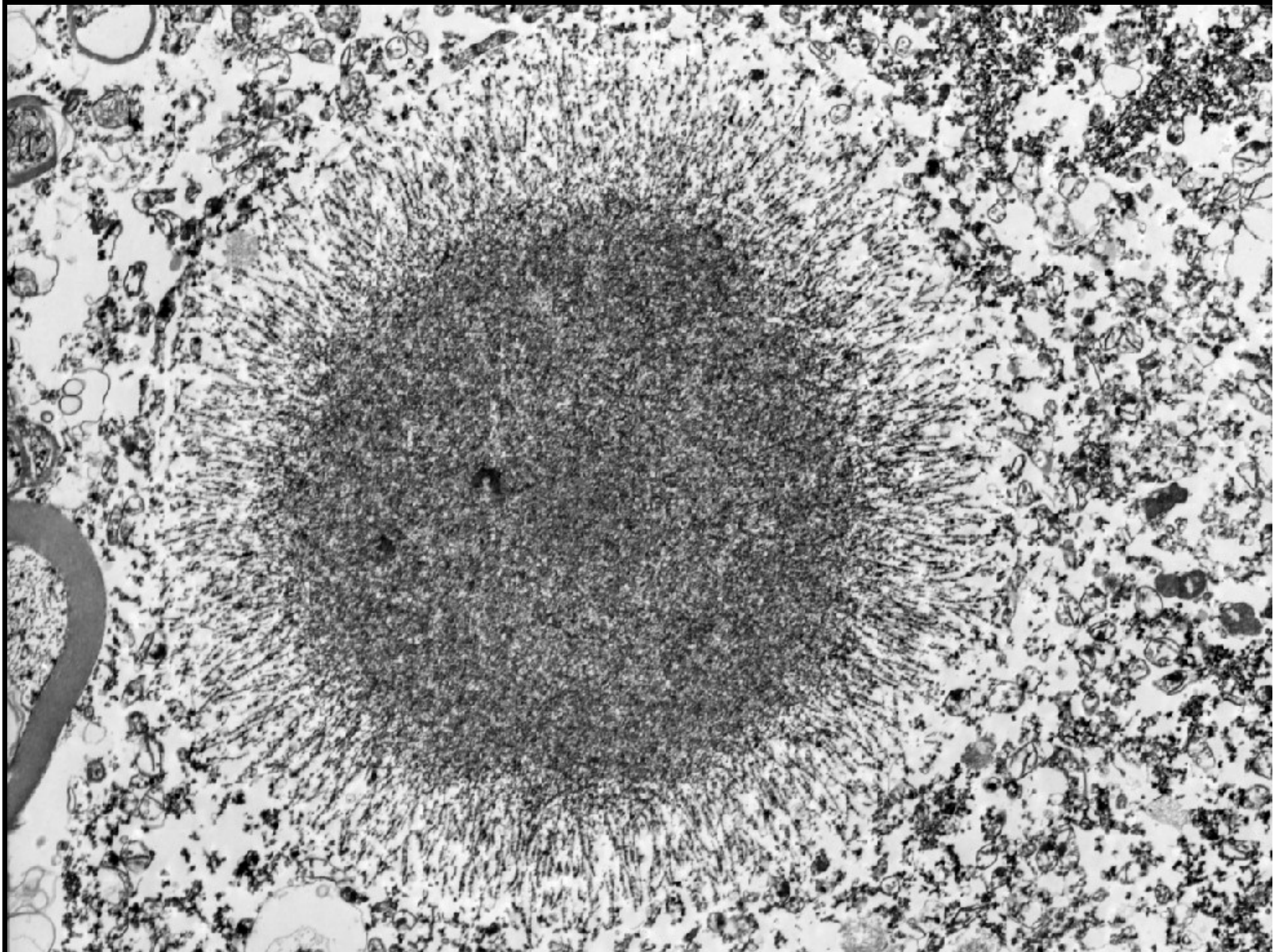




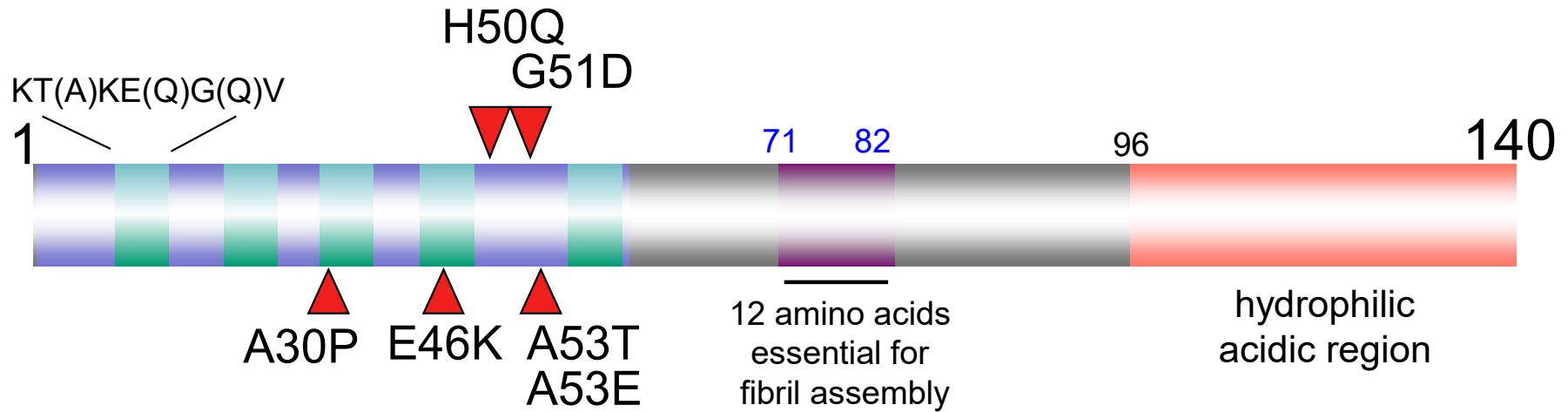


10μm



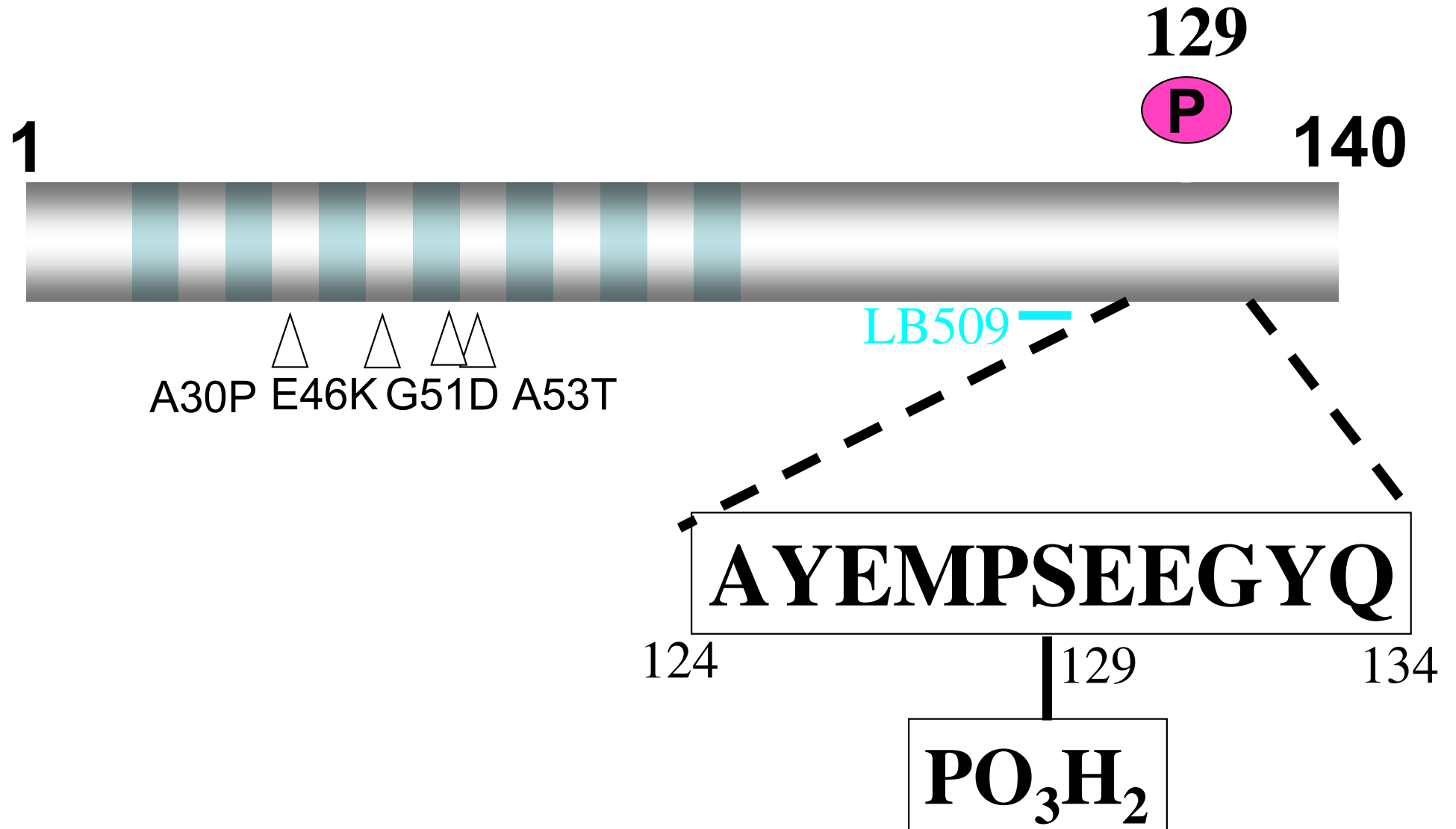


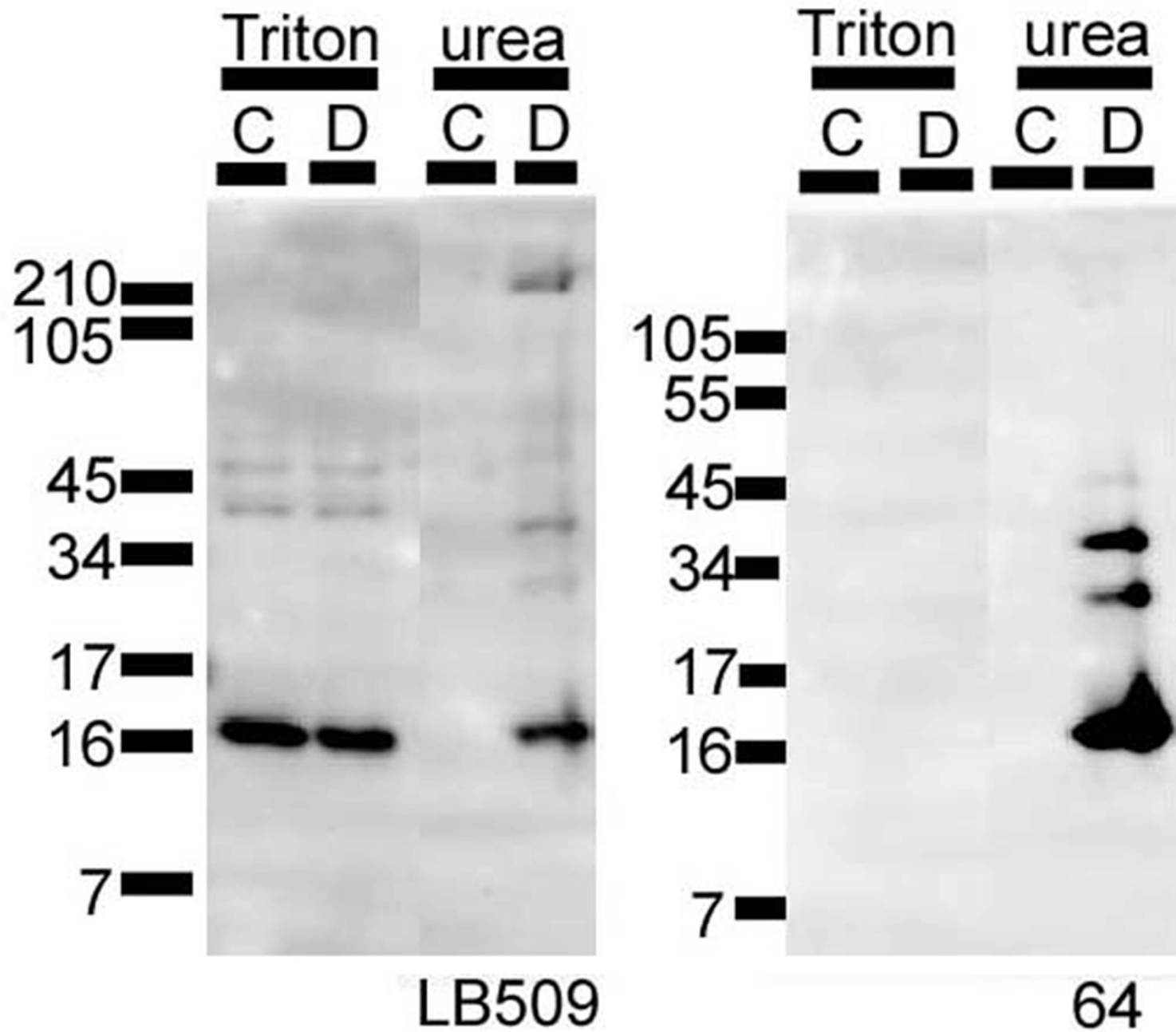
α-Synuclein



Hasegawa M et al. Cold Spring Harbor Lab Press, in press.

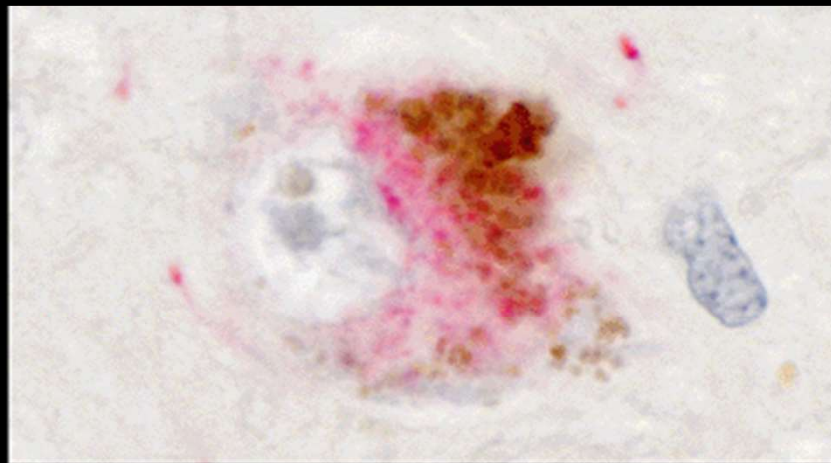
Ser129 リン酸化 α シヌクレイン特異抗体 (#64)



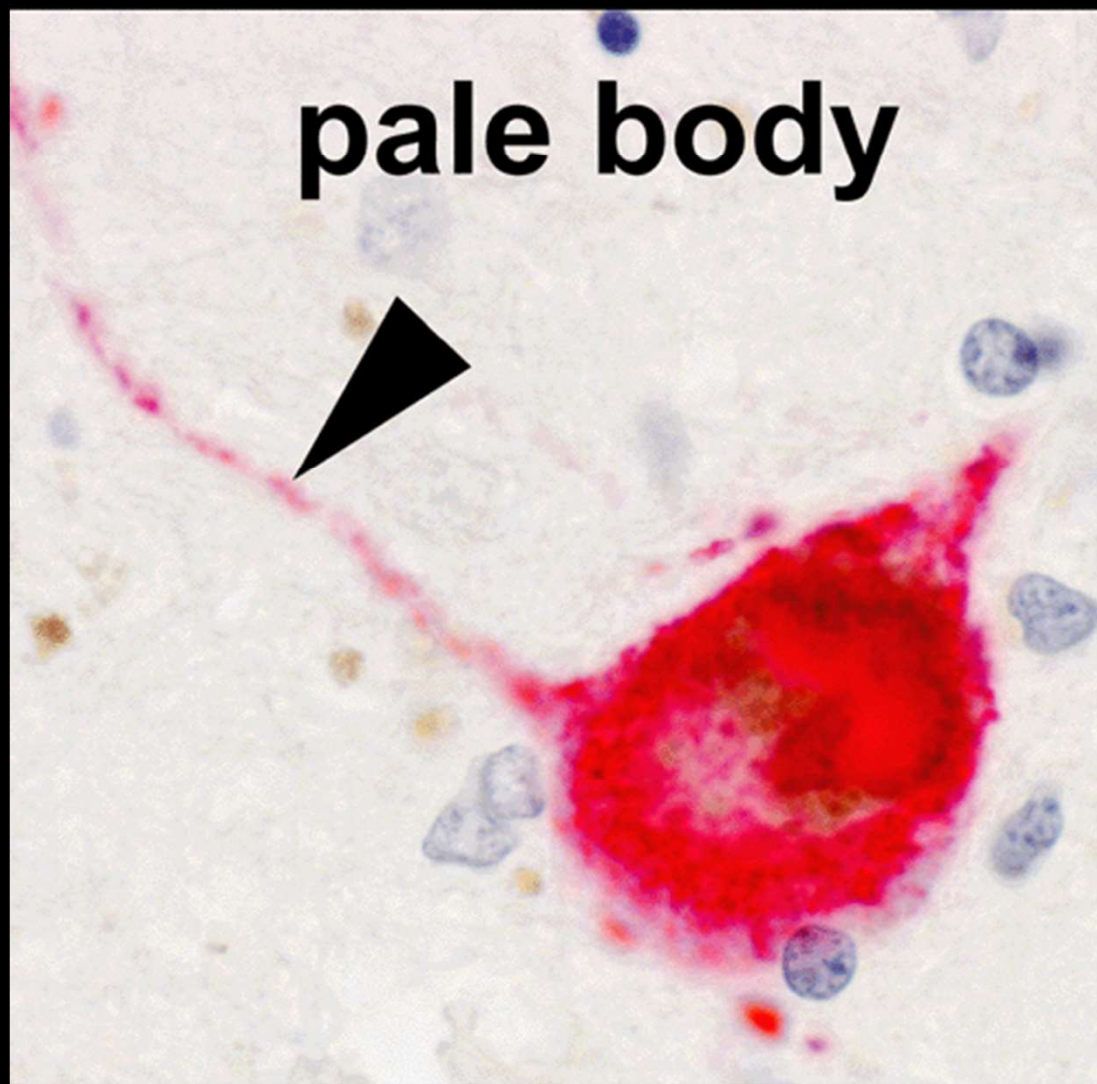


C; Control
D; DLB

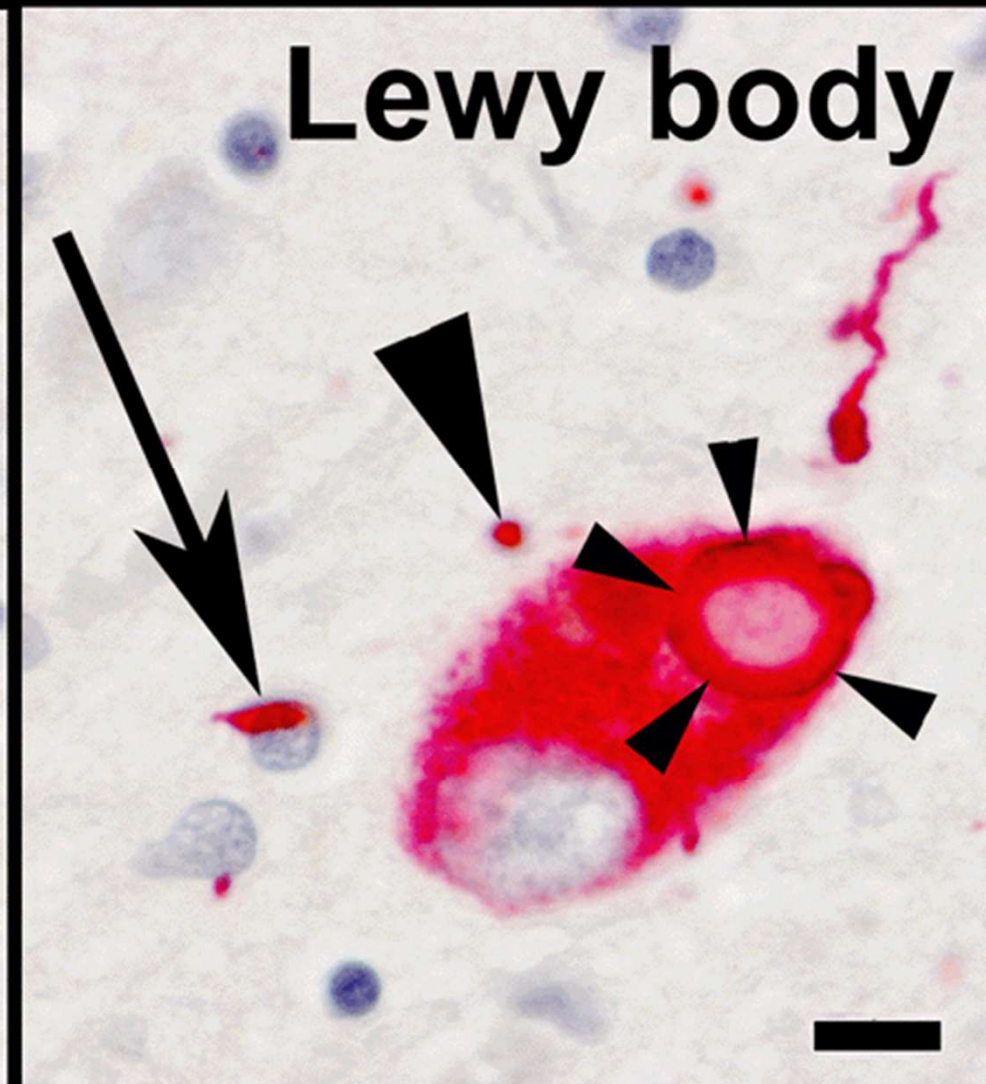
**Pre-
Lewy**



pale body



Lewy body



BBAR Lewy body disease resource

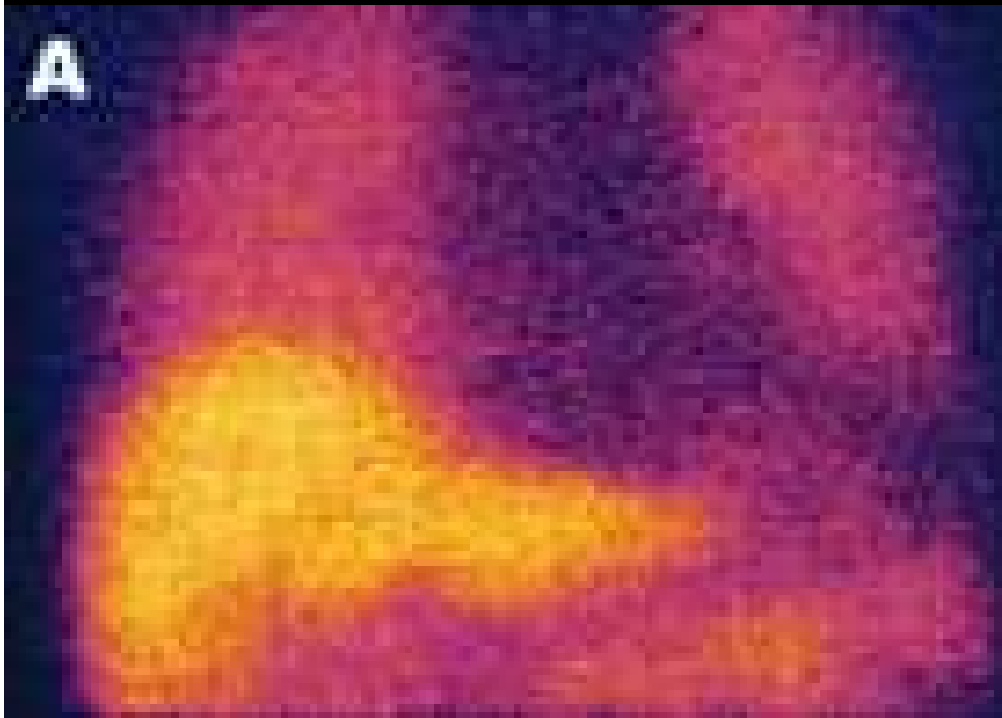
Stage	SN	LB			Dement	PA	2013	HB	DNA
	Loss of pigment	ANS (preG)	SN/ Stri	Limb./ NeoCx.					
0	-	-	-	-	0				26 414 1285
0.5	-	+/-	+/-	+/-	0				10 45 86
I	-	+/-	+/-	+/-	0-10				8 73 177
II	+	+/-	+	+/-	0-10	-	-		1 68 60
III	+	+	+	+	0-2(10)	-	+		0 2 14
IV	+	+	+	+	3-6	+	+/-		1 23 43
V	+	+	+	+	7-10	+	+/-		1 23 40

Saito Y et al: J Neuropath Exp Neurol (2003, 2004)

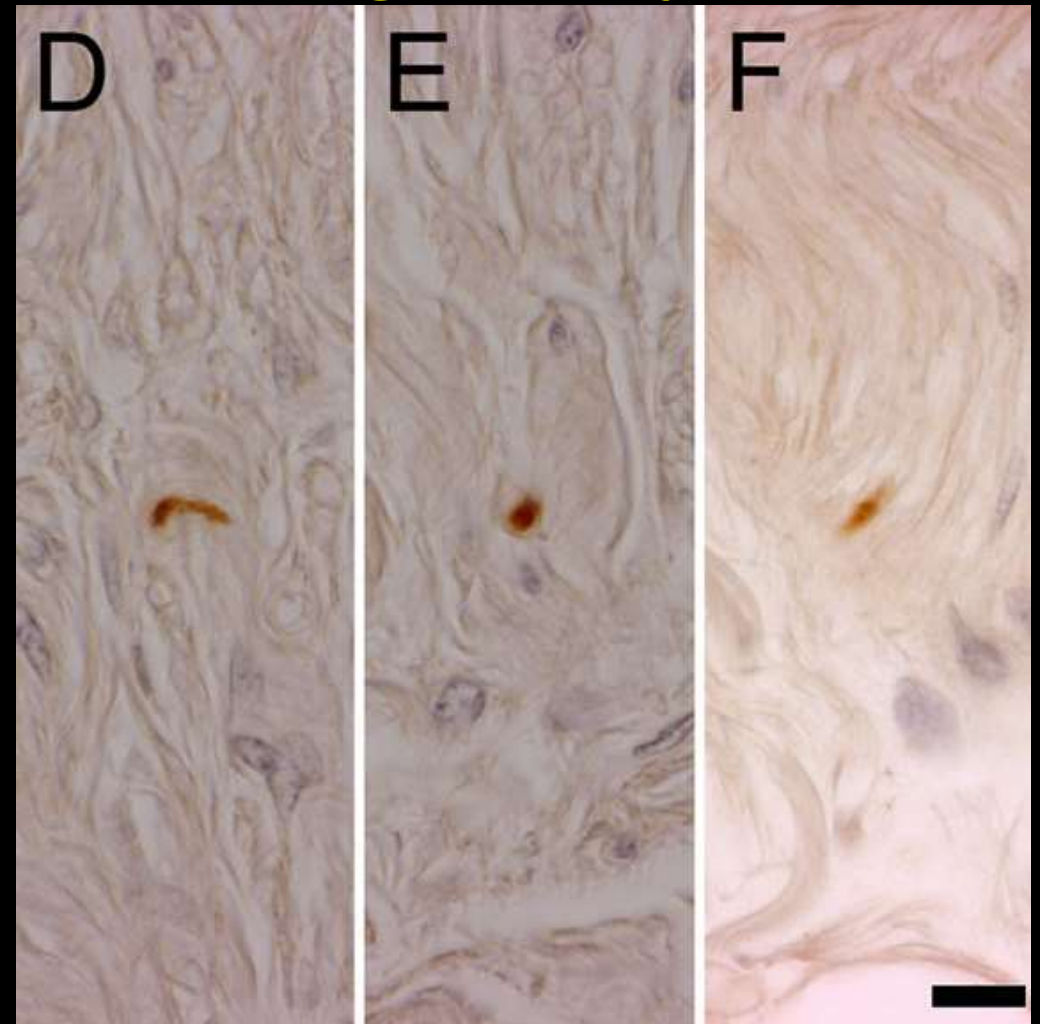
47 600 1723

MIBG Cardiac Scintigraphy

Early phase



$H/M=1.58$



psyn #64 immunohistochemistry

PD/ PDD/ DLB 5/6, PSP : 0/1例, MSA : 0/1

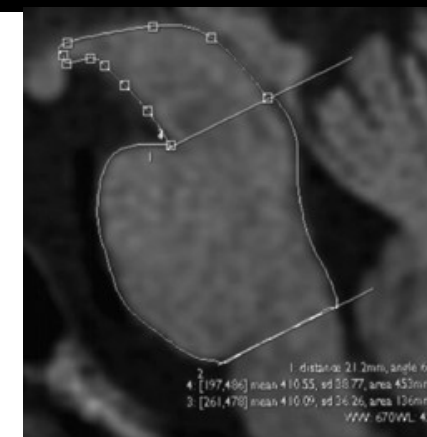
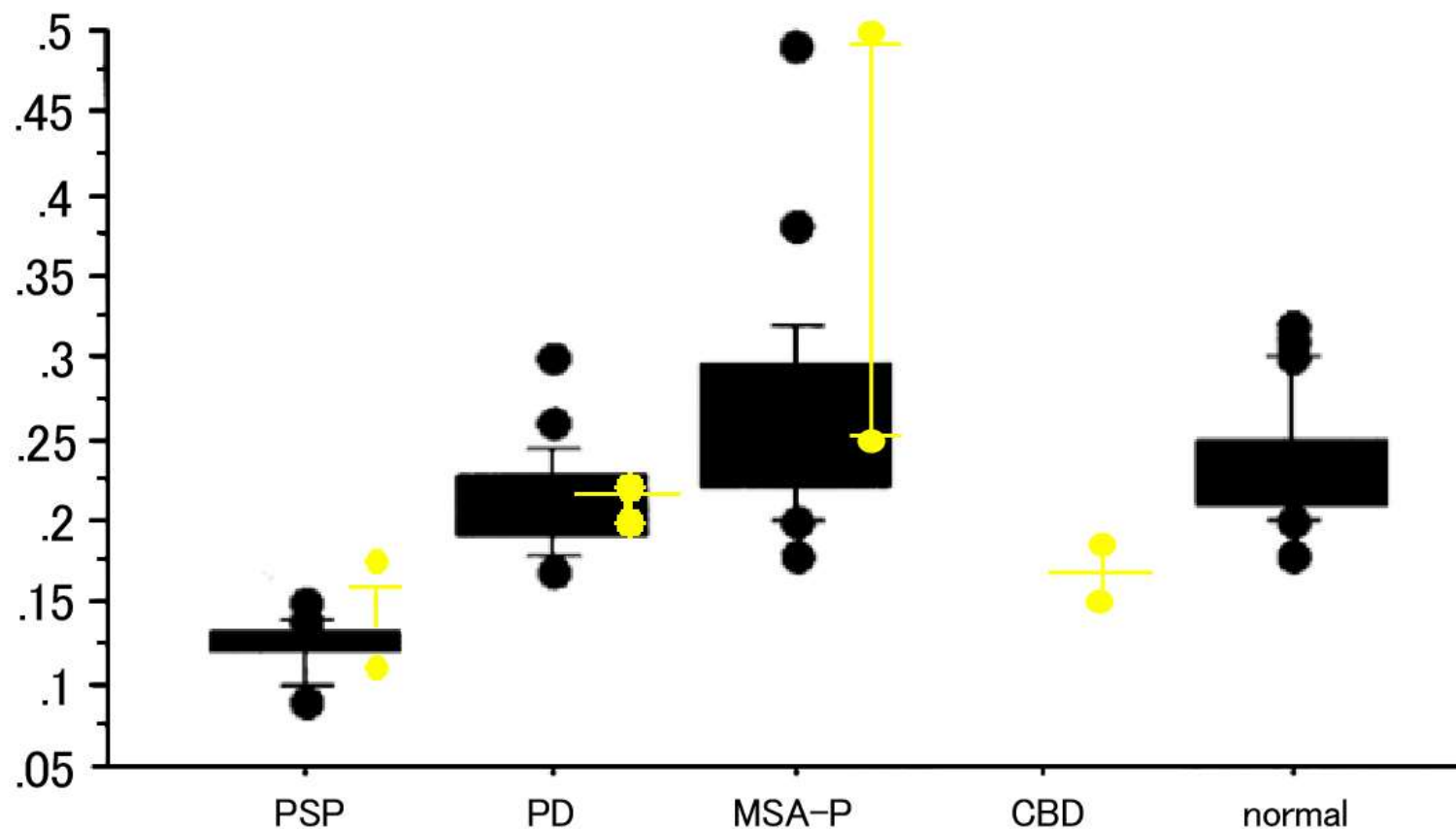
Mitsui et al J Neurol Sci 2006

CSF: HVA, 5HIAA (ng/ml) (autopsy confirmed)

	n	HVA	5HIAA
AD	4	19.6 ± 6.4	14.1 ± 5.7
PD	1	6.3	2.9
PDD/DLB	6	11.2 ± 4.8	7.3 ± 4.2
PSP	3	20.5 ± 11.8	19.2 ± 5.5
CBD	1	29.0	15.9
DG	2	27.2 ± 18.2	22.6 ± 18.2
MND	4	30.6 ± 14.5	30.7 ± 16.0
SCD	1	24.7	14.9
Pick	1	43.5	17.1
Others	2	21.0 ± 2.3	21.0 ± 4.8

中脳被蓋・橋 面積比

担当: 徳丸阿耶
センター放射線科部長



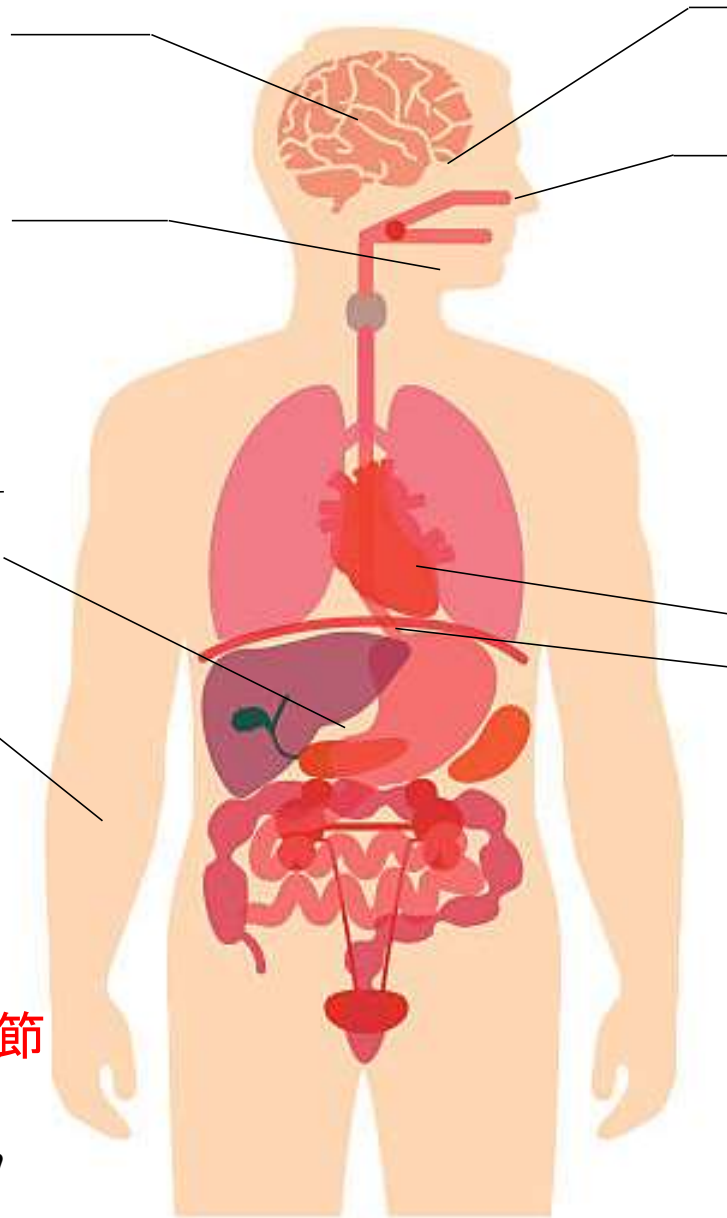
高齡者脳
Saito, 2003, 2004
JNEN

顎下腺
Sakashita, 2021
Neuropathology

胃腸・胆道
(外科材料)
Ito, 2014
Int. J. C.E.P

皮膚(剖検・生検)
Ikemura, 2008
JNEN
Shishido 2010
Neurology

脊髓後根/後根神経節
Sumikura, 2015
Acta Neuropath Com



嗅球
Sengoku, 2008
JNEN (表紙、)
(米国神経病理学会賞)

嗅上皮
Funabe, 2013
Neuropathology
(日本神経病理学会賞)
Saito 2020
Movement Disorders (表紙)

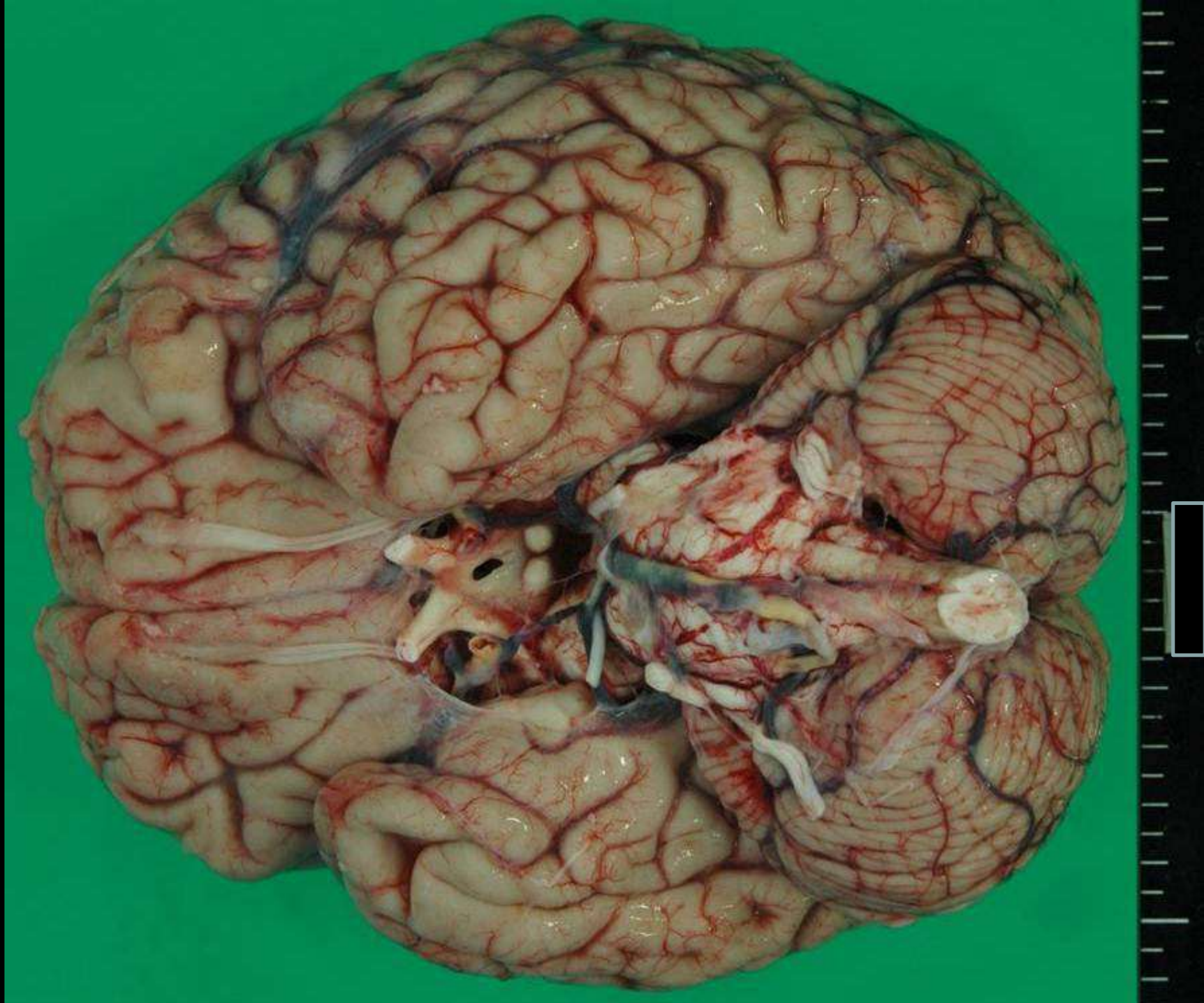
心臓(左室前壁)
Mitsui, 2006
JNS

Matsubara in press
Neurology

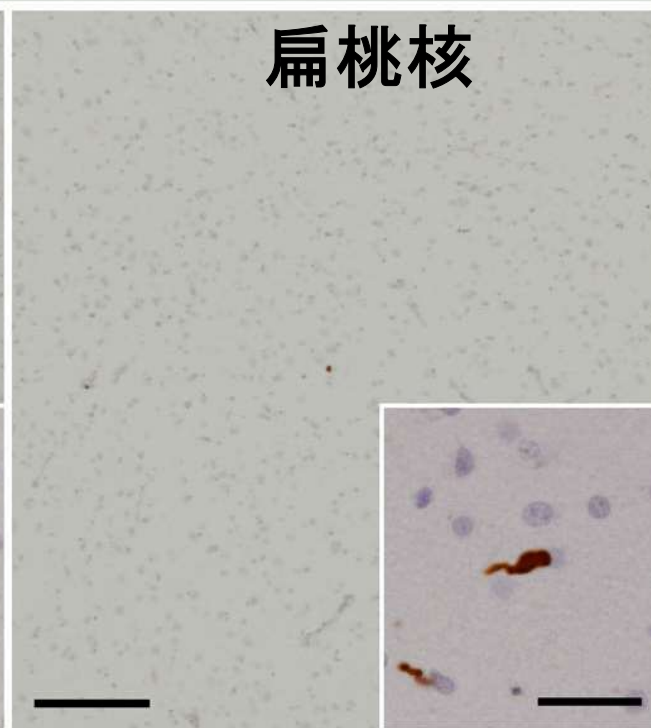
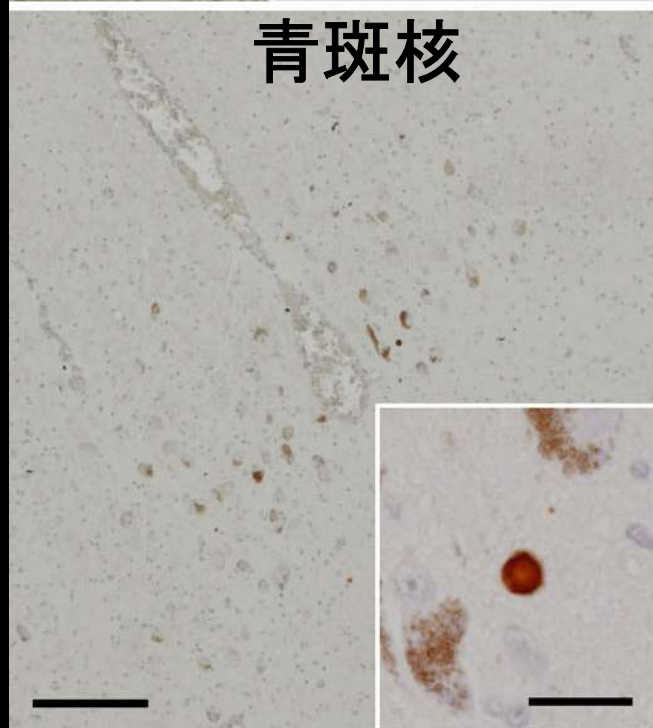
食道
Tanei, 2021
Acta Neuropath

副腎
Fumimura, 2007
JNEN

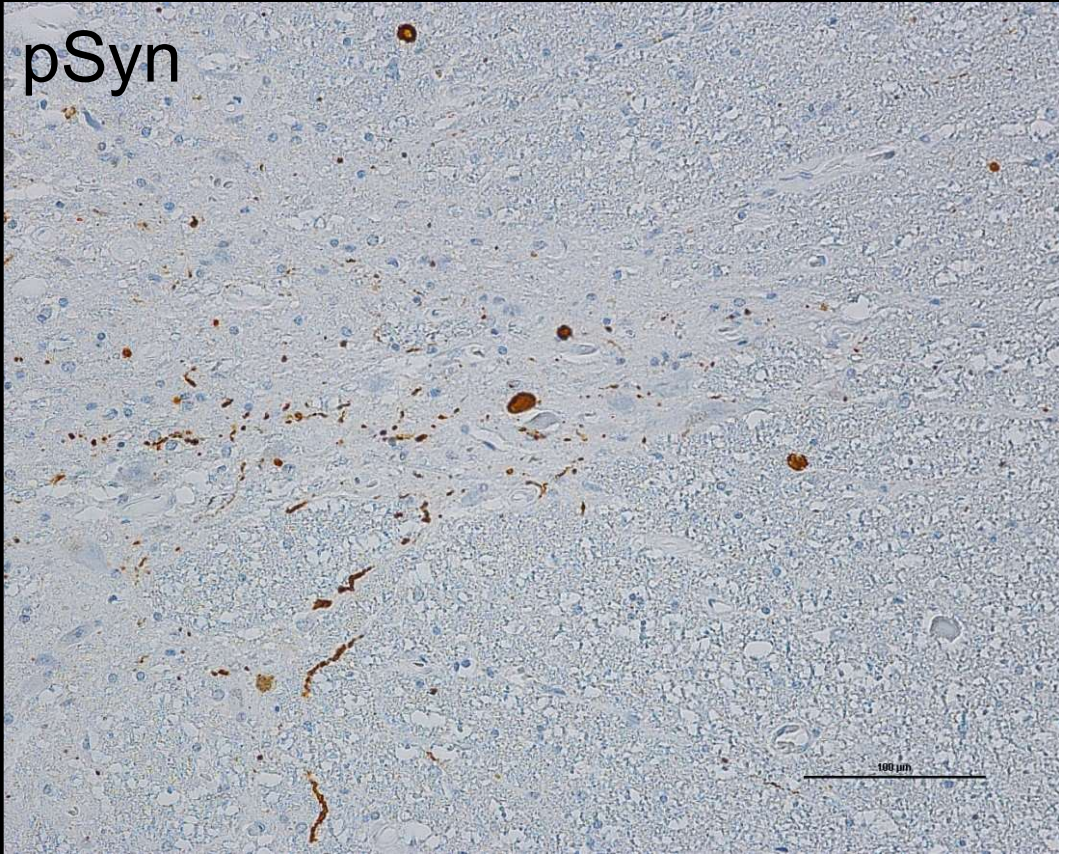
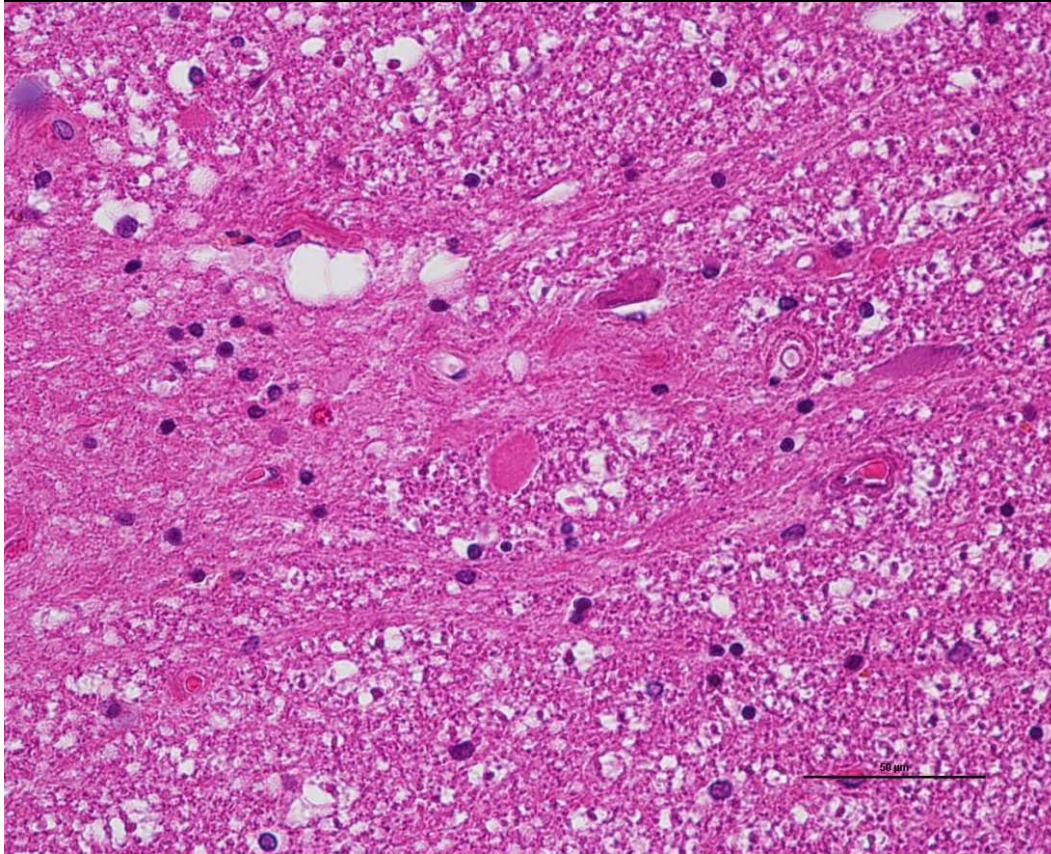
脊髓前根/中間外側核
Hatsuta, 2016
J Park Dis



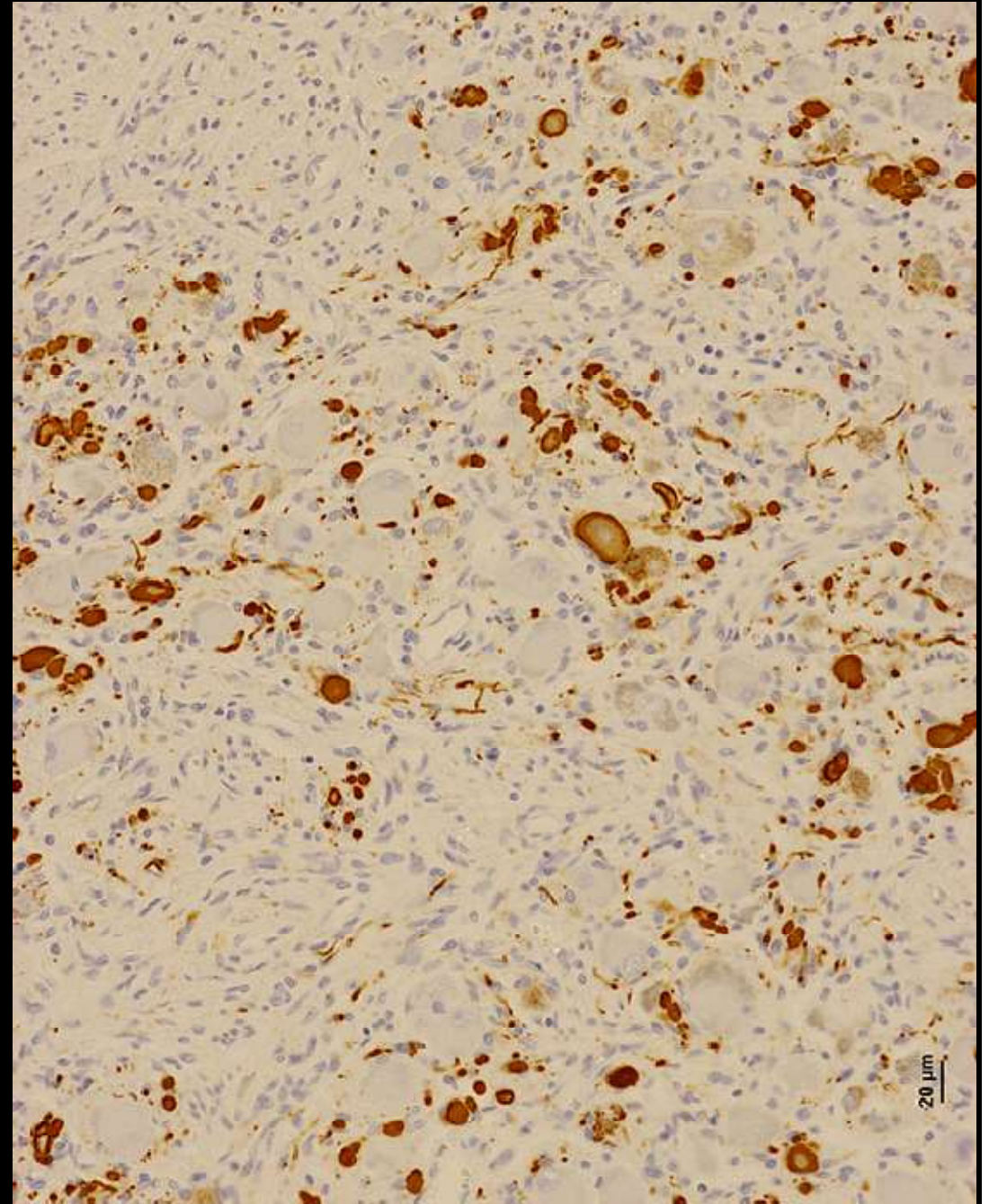
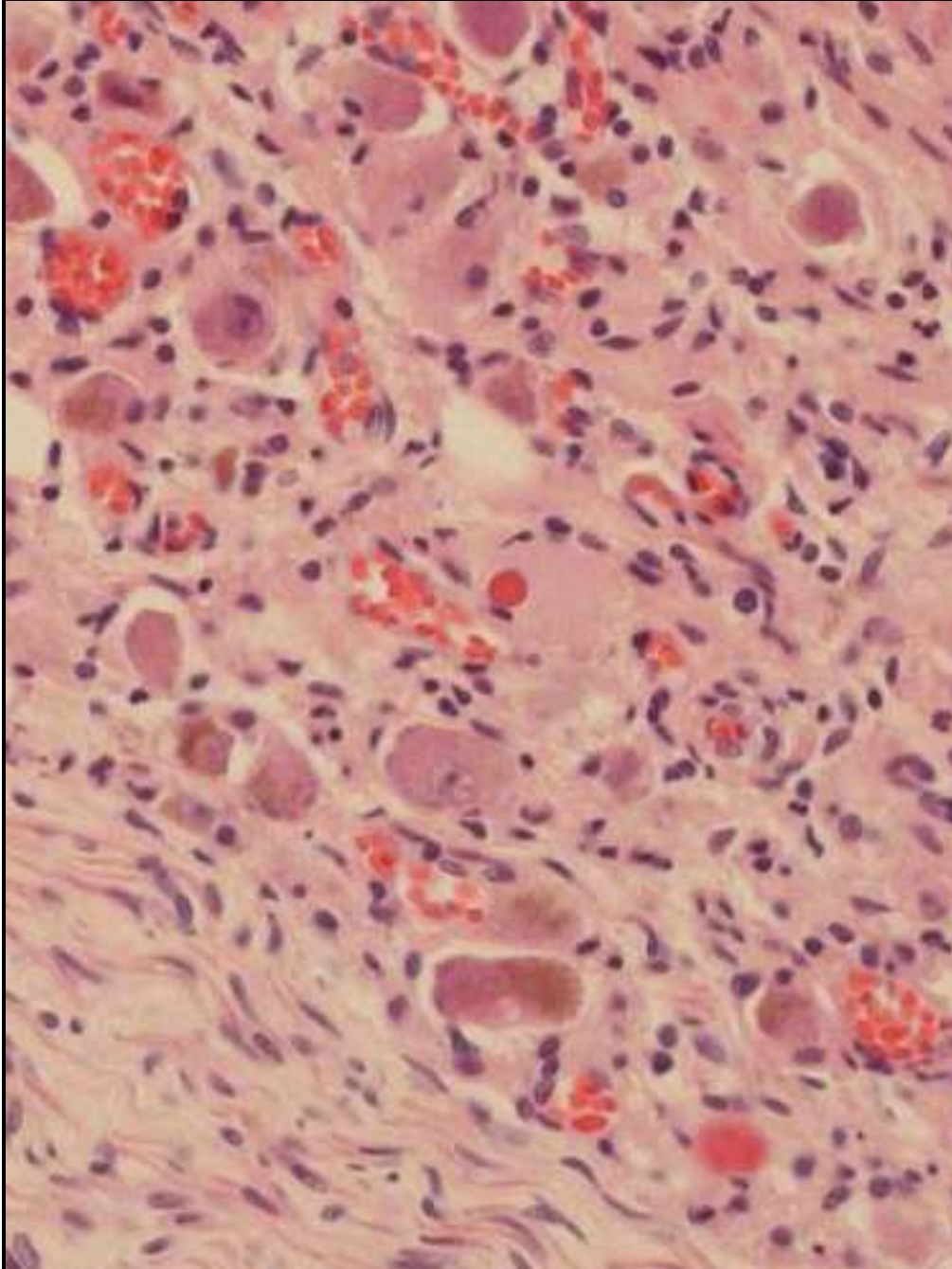
嗅球にのみレビー小体を認めた純粋例＝他の老年性変化僅少



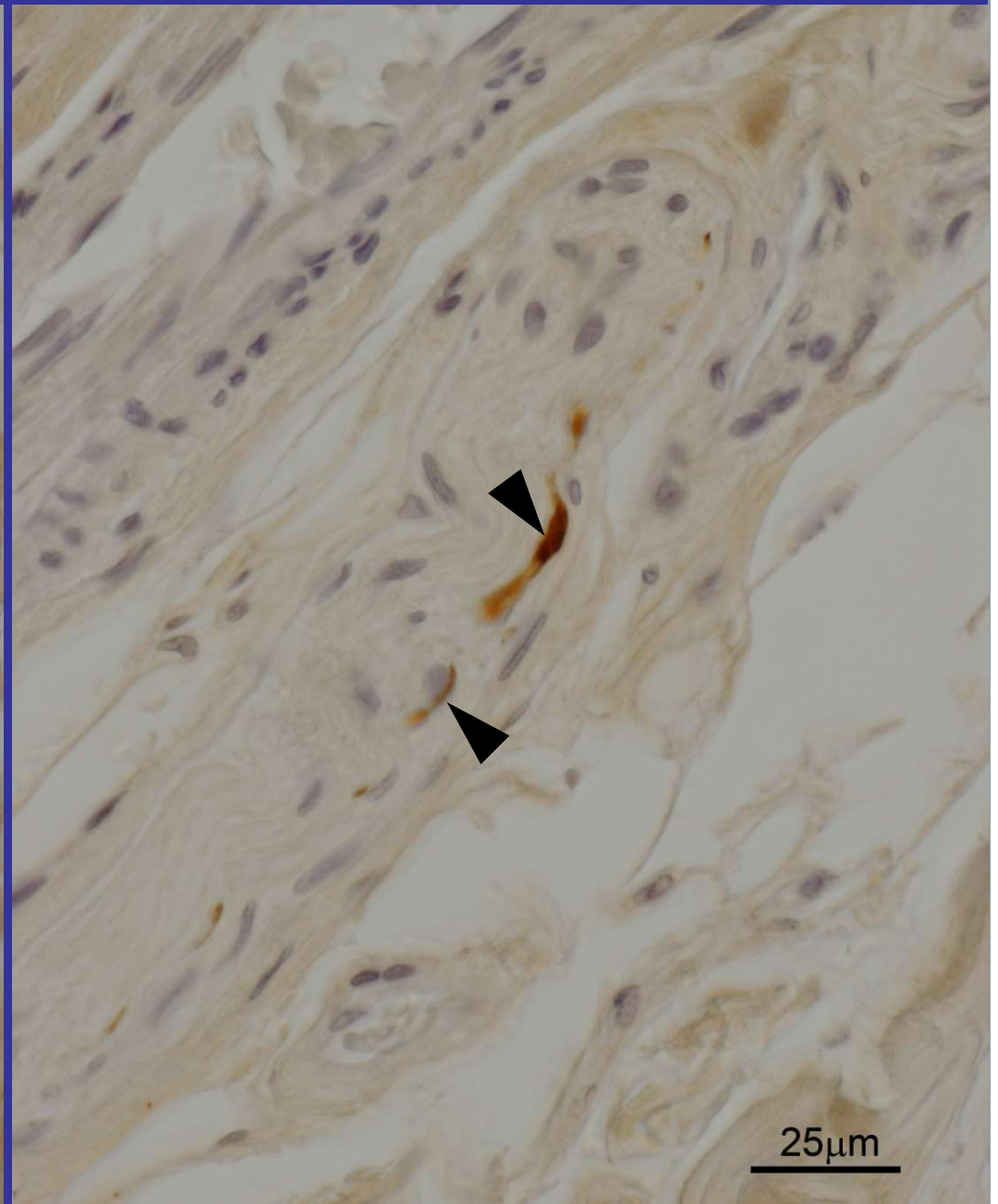
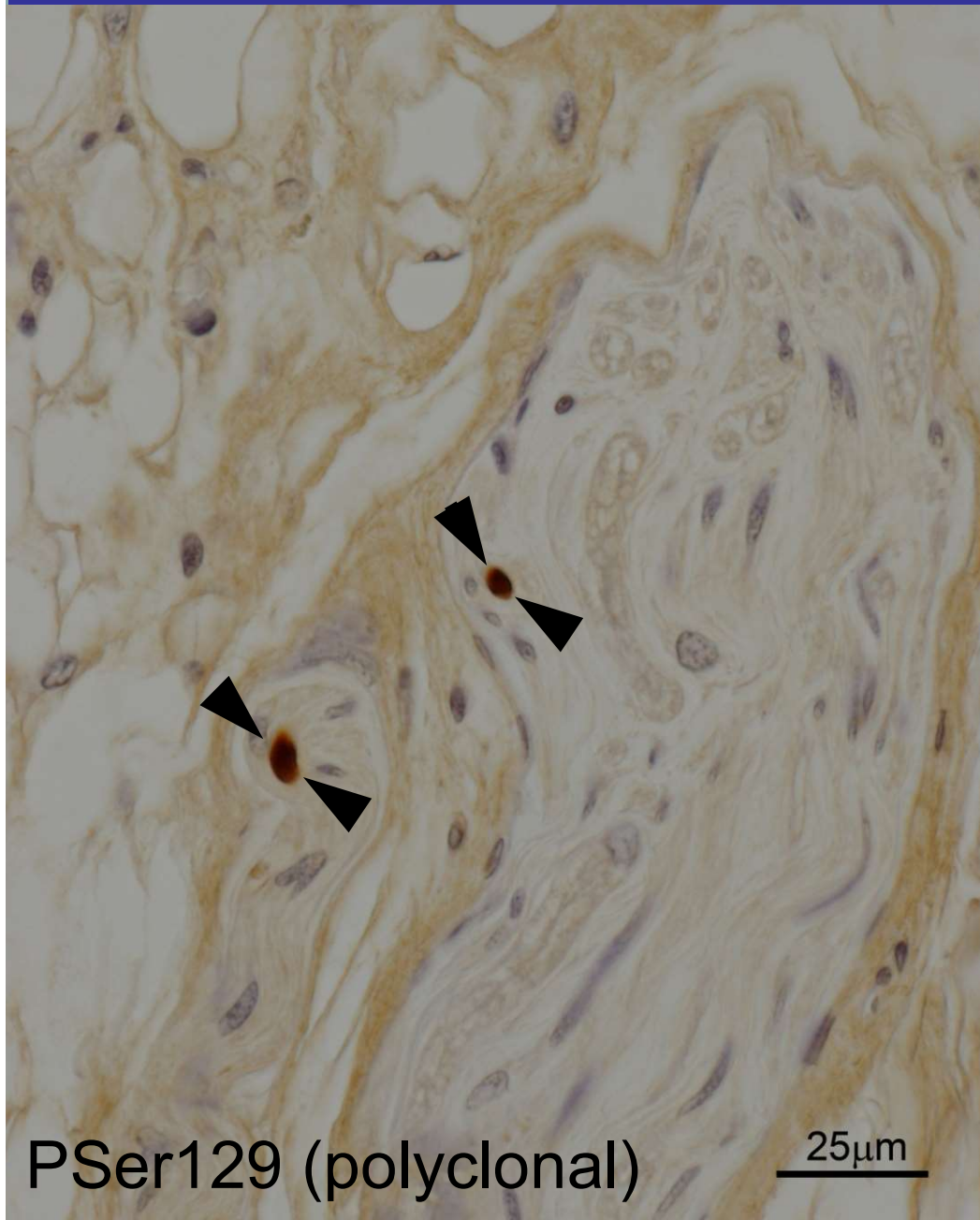
Th8 胸髓中間外側核



交感神經節

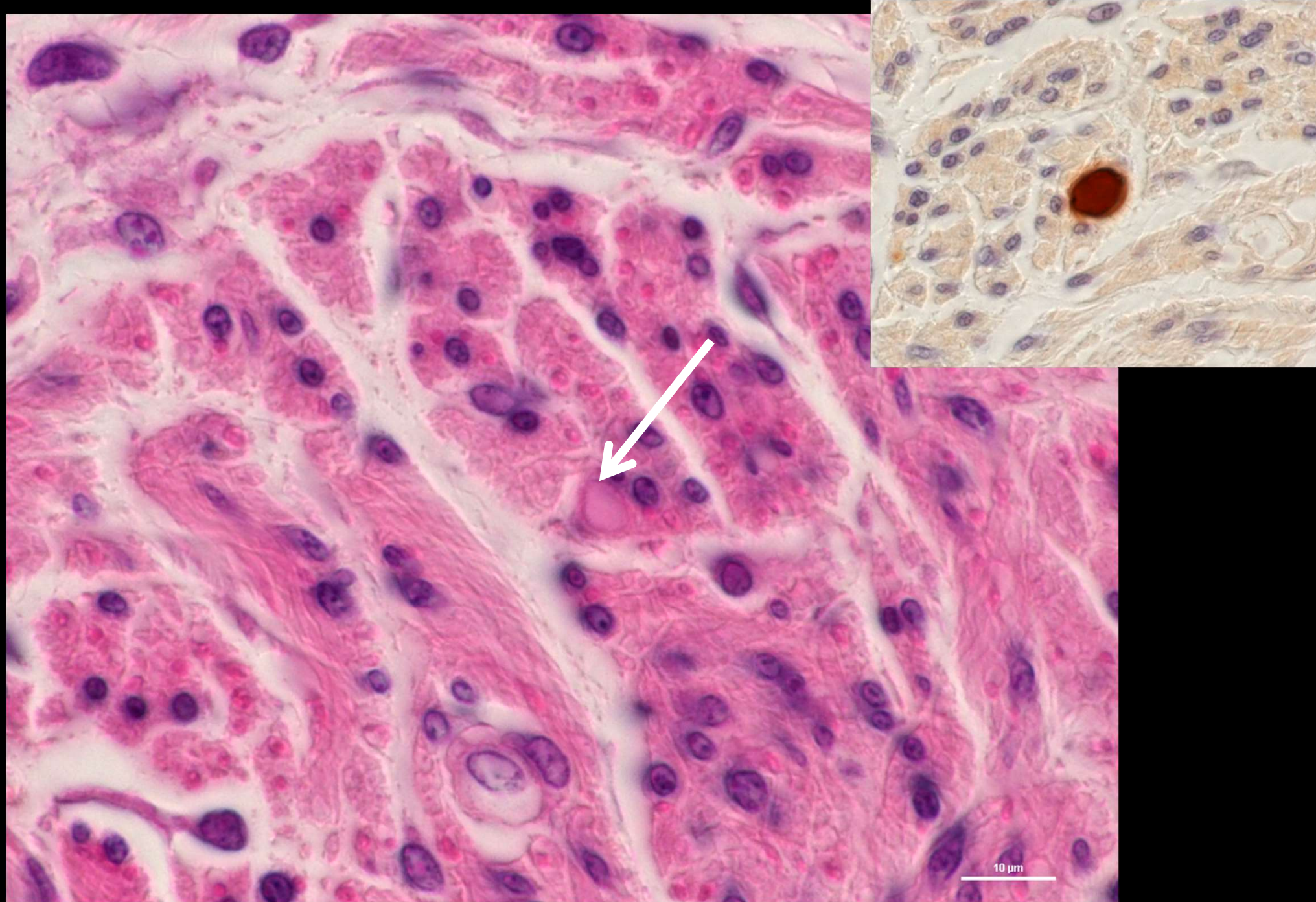


皮膚に認められる抗リン酸化 α シヌクレイン抗体陽性所見



レビー小体病では、皮膚真皮・皮下組織に分布する神経束に抗リン酸化 α -シヌクレイン抗体陽性となる類円形、線状の陽性構造を認める。

全身で左室前壁神経線維束内でのみ、レビー小体を認めた症例



レビー小体病 (LBD)

レビー小体の出現に関連した神経変性を原因とする疾患の総称

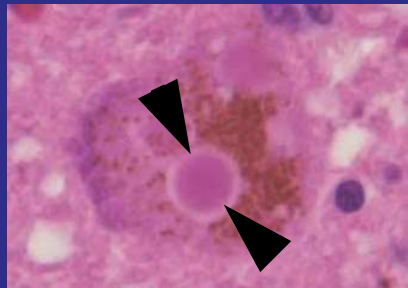
(Kosaka K. 1984)

パーキンソン病

線条体

黒質

青斑核



レビー小体型認知症

大脳新皮質

海馬・嗅内野

扁桃核

島回

Meynert
基底核

視床下部

嗅球

迷走神経
背側核

嗅粘膜

脊髄中間
外側核

末梢自律神経系

交感神経節

副腎

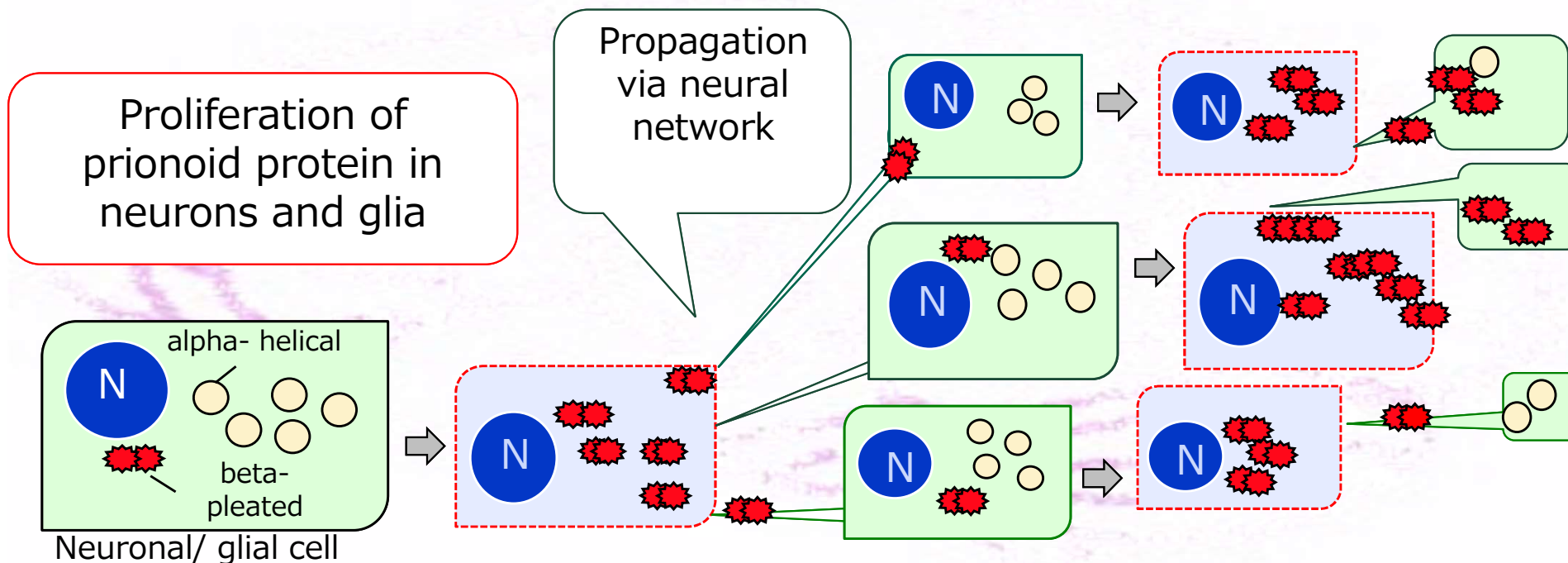
腸管

心臓神経束

皮膚

純粋自律神経不全症

Protein propagation hypothesis



Evidence of experimental animals

Prion-like spreading of pathological α -synuclein in brain

Brain, 2013

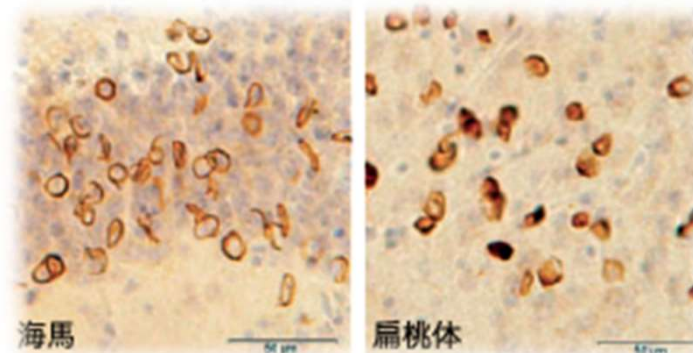
Masami Masuda-Suzukake,¹ Takashi Nonaka,¹ Masato Hosokawa,² Takayuki Oikawa,¹ Tetsuaki Arai,³ Haruhiko Akiyama,² David M. A. Mann⁴ and Masato Hasegawa¹

Brain homogenates from human tauopathies induce tau inclusions in mouse brain

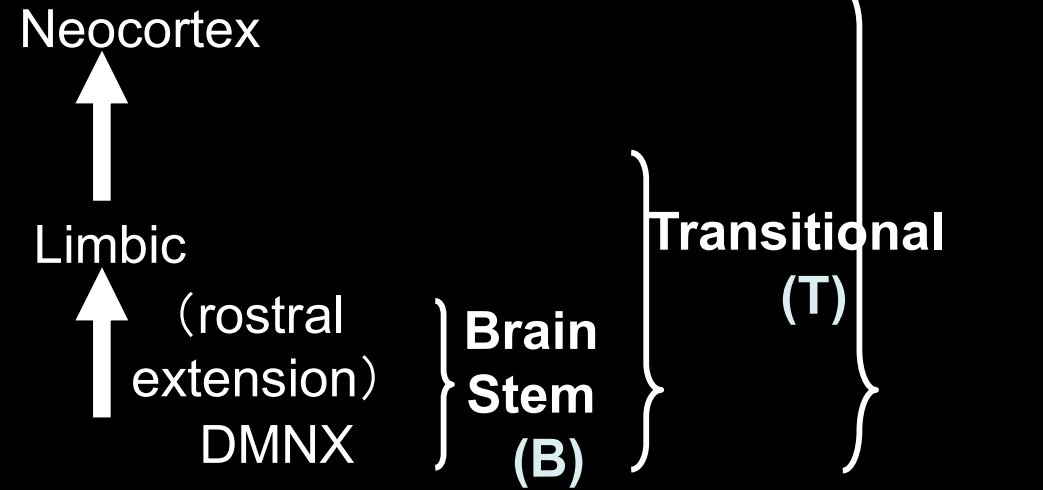
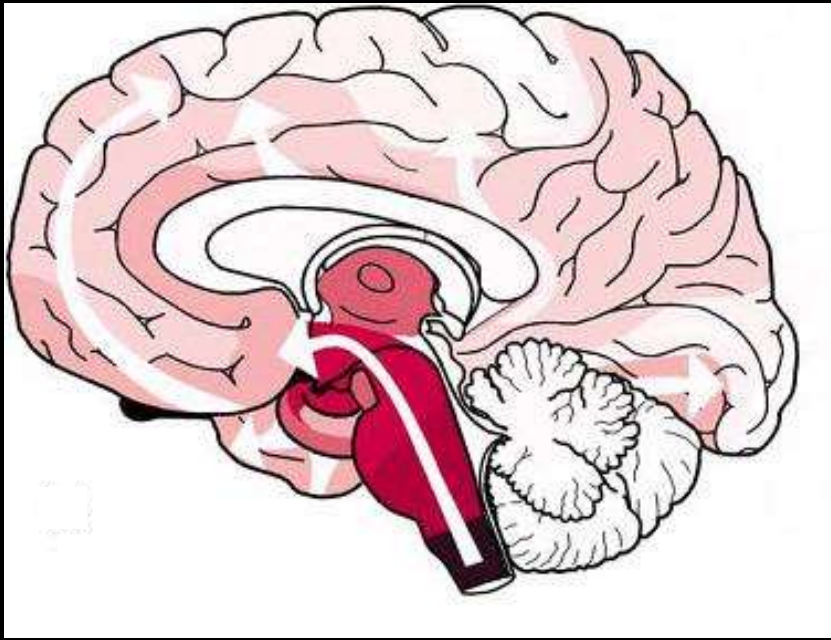
PNAS, 2013

Florence Clavaguera^a, Hiroyasu Akatsu^b, Graham Fraser^c, R. Anthony Crowther^c, Stephan Frank^a, Jürgen Hench^a, Alphonse Probst^a, David T. Winkler^{a,d}, Julia Reichwald^e, Matthias Staufenbiel^e, Bernardino Ghetti^f, Michel Goedert^{c,1,2}, and Markus Tolnay^{a,1,2}

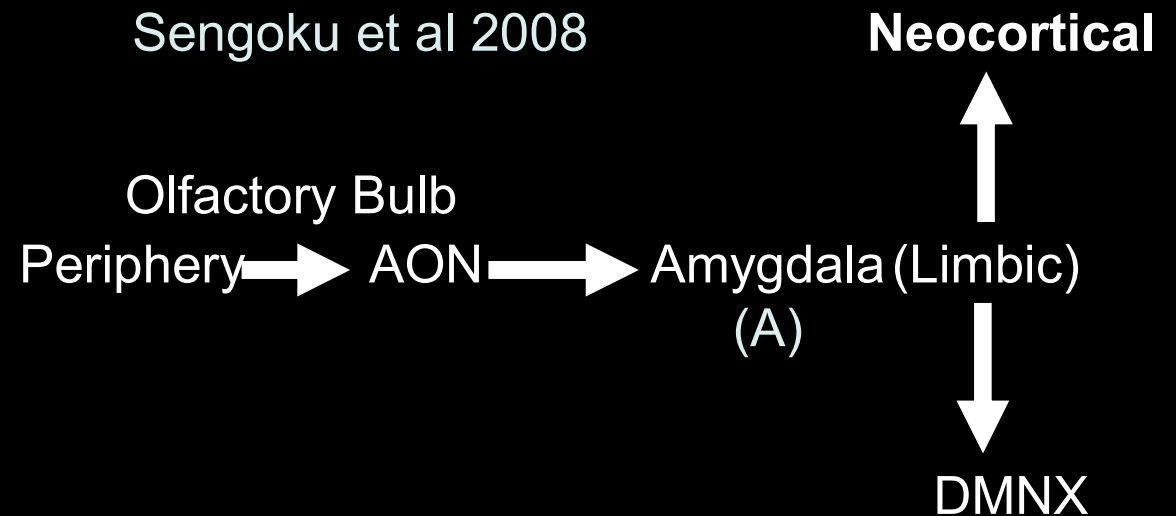
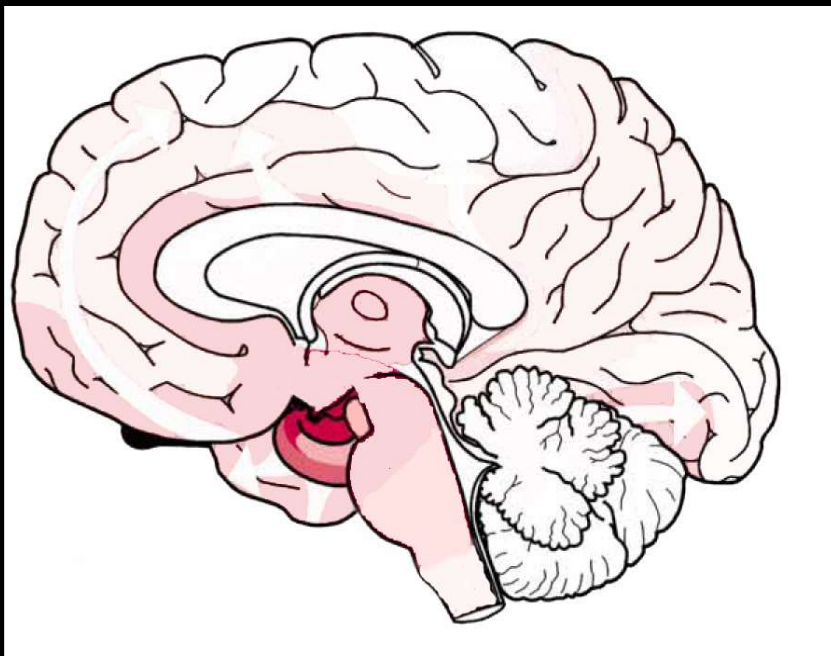
Pathology of α Syn- inoculated mouse
hippocampus *amygdala*



Braak's Rostral Extension Paradigm of Lewy body pathology



Olfactory- Amygdala Extension of Lewy body pathology



American Association of Neuropathologists

Moore Award

Presented to

R. Sengoku, Y. Saito, M. Ikemura, H. Hatsuta, Y. Sakiyama, M. Sawabe,
K. Inoue, H. Mochizuki and S. Murayama

For the Best Paper on Clinico-Pathological Correlation


Incidence and Extent of Lewy Body-Related α -synucleinopathy in
Human Aging Olfactory Bulb

San Diego, California


7 April 2008



Ronald L. Hamilton
Awards Committee Chair



Jeffrey A. Golden
President



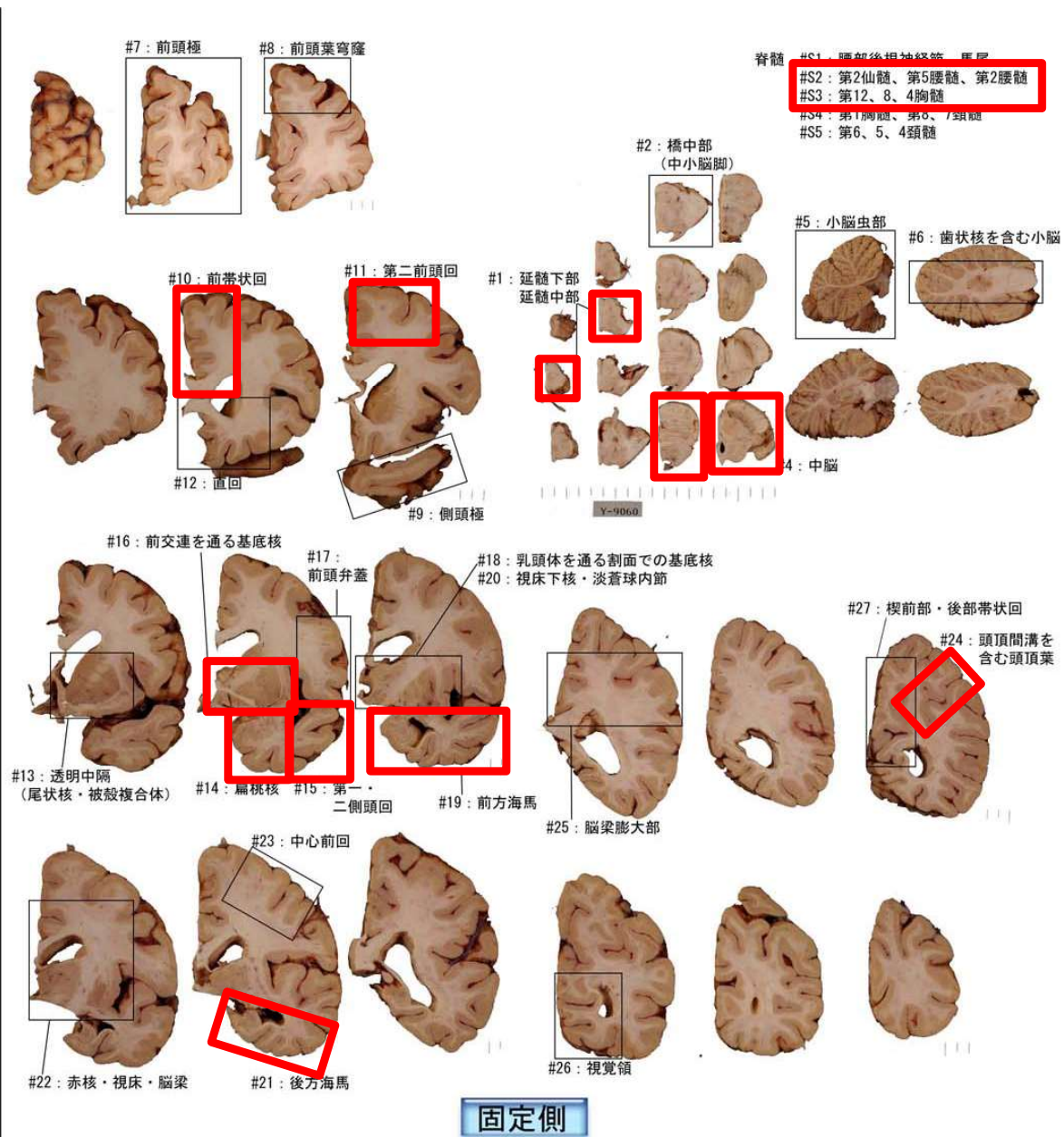
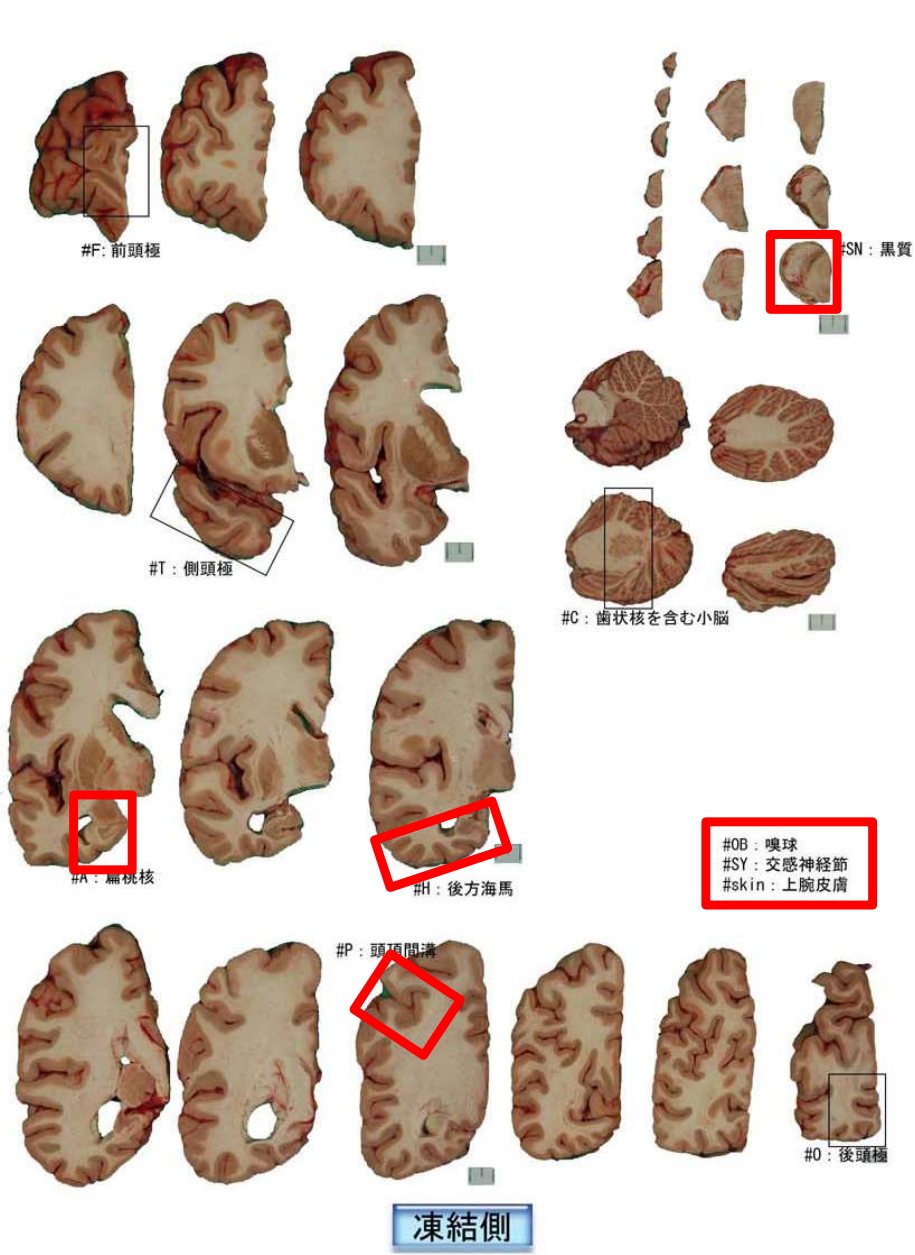
George Perry
Secretary-Treasurer

Lewy pathology of the esophagus correlates with the progression of Lewy body disease: a Japanese cohort study of autopsy cases

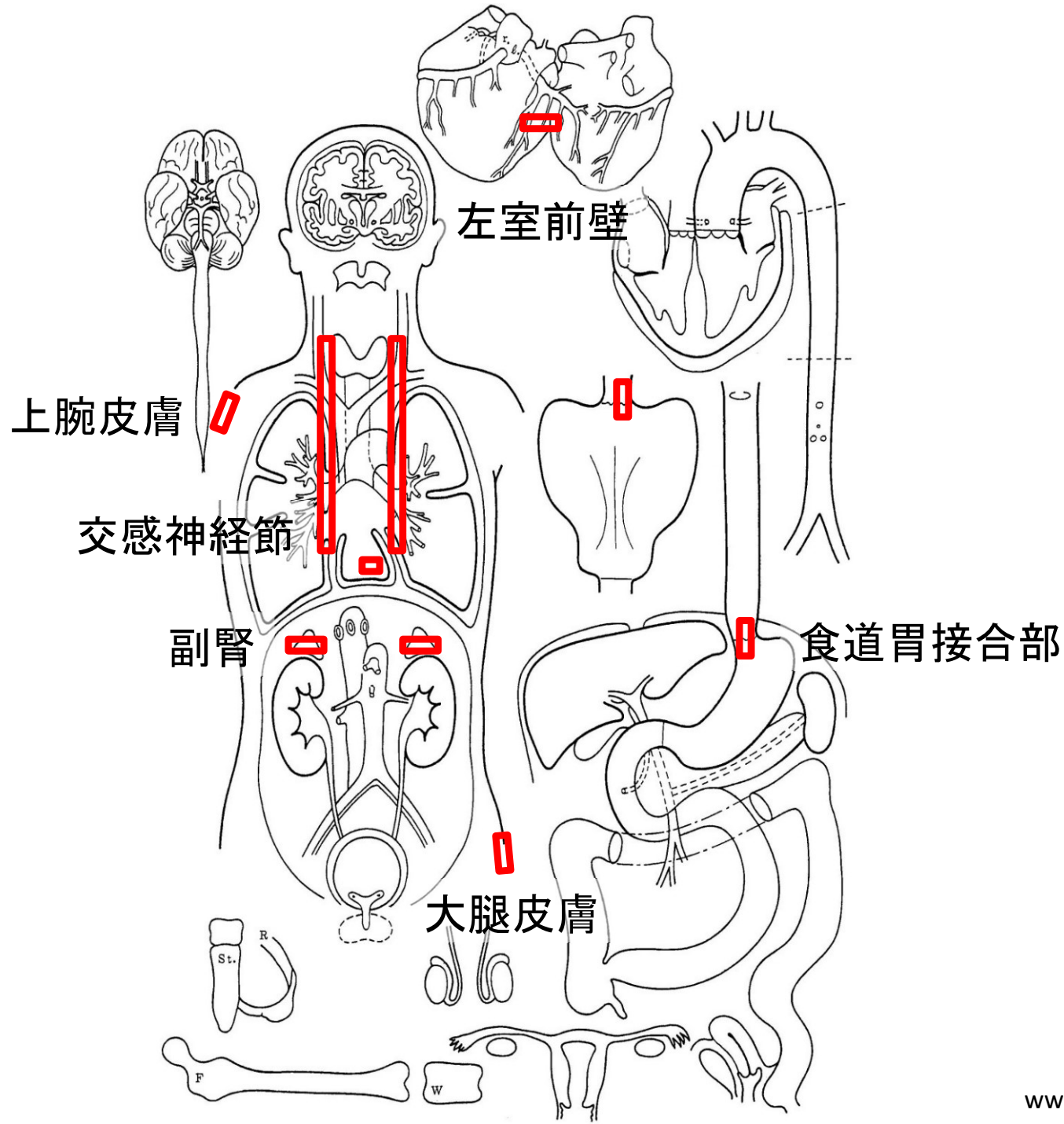
Zen-ichi Tanei 1,2 , Yuko Saito 1 , Shinji Ito 3 , Tomoyasu Matsubara 1,4 , Atsuko Motoda 1,4 , Mikihiro Yamazaki 1,5 , Yasuhiro Sakashita 1,6 , Ito Kawakami 1,7 , Masako Ikemura 8 , Shinya Tanaka 2 , Renpei Sengoku 1,5 , Tomio Arai 9 , Shigeo Murayama

Acta Neuropathologica 2021

中枢神経系の評価部位



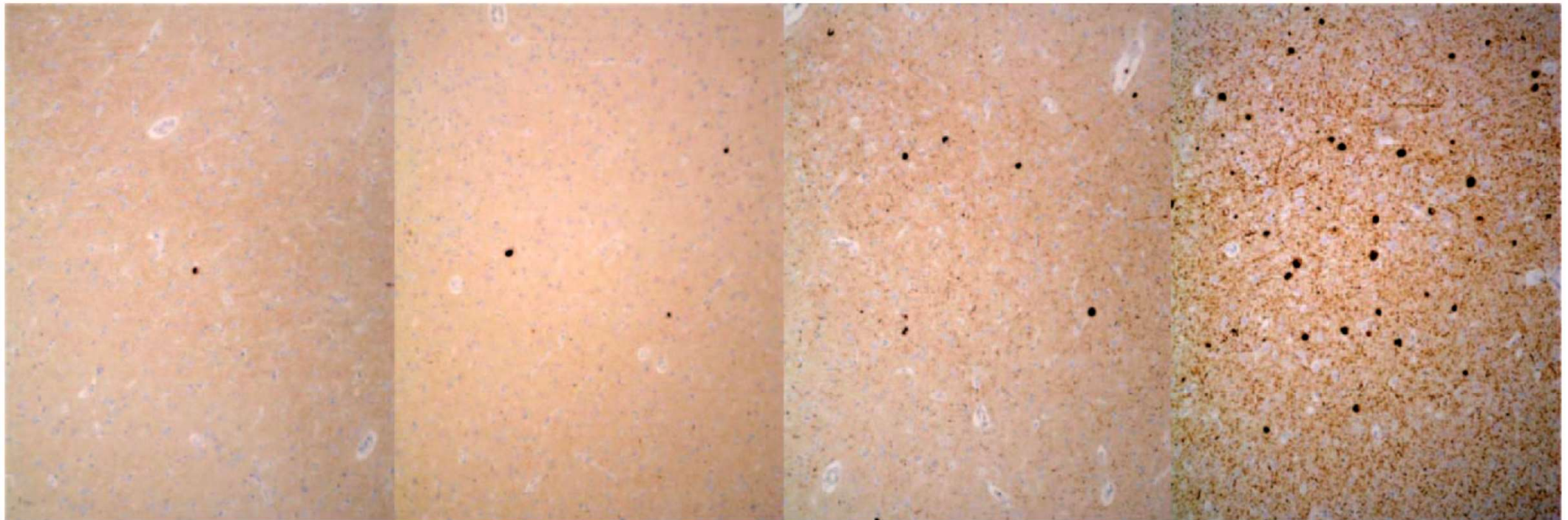
末梢神経系の評価部位



リン酸化 α シヌクレイン蓄積の半定量的評価

Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies

Third report of the DLB consortium



1 (mild)

2 (moderate)

3 (severe)

4 (very severe)

BBAR Lewy body Stage

Stage	Psyn-IR	LB	黒質/青斑核 脱色素	パーキンソン ニズム	認知症	LB Score	診断
0	-	-	-			0	
0.5	+	-	-			0	
1	+	+	-			0-10	Preclinical LBD
2	+	+	+	-	-	0-10	Prodromal LBD
3	+	+	+	+	-	0-10	PD
4	+	+	+	+/-	+	3-6	PDD/DLBT
5	+	+	+	+/-	+	7-10	PDD/DLBN

BBAR: Brain Bank for Aging Research

Psyn-IR: phosphorylated alpha-synuclein immunoreactivity

LB: Lewy body

LBD: Lewy body disease

PD: Parkinson's disease

PDD: Parkinson's disease with dementia

DLBT: Dementia with Lewy bodies, transitional form

DLBN: Dementia with Lewy bodies, neocortical form

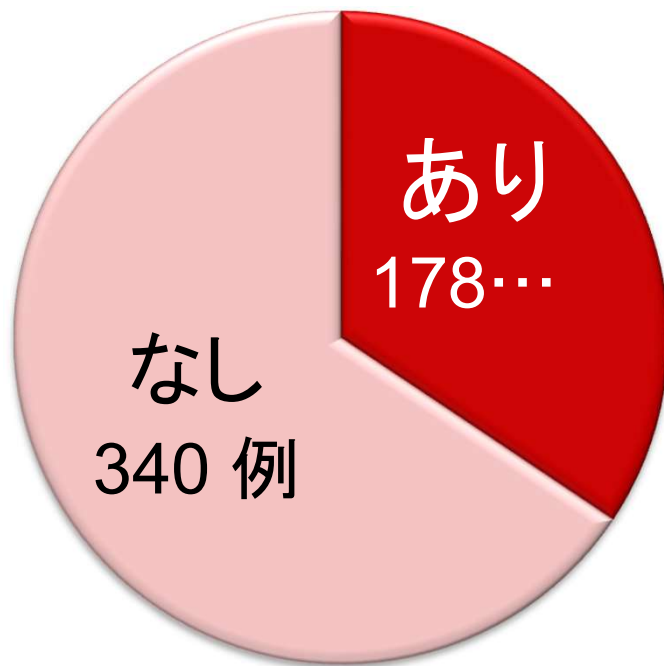
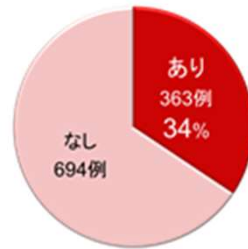
J Neuropath Exp Neurol 2004; 63(7): 742-749 を
一部改変

レビー小体病全身リソース構築

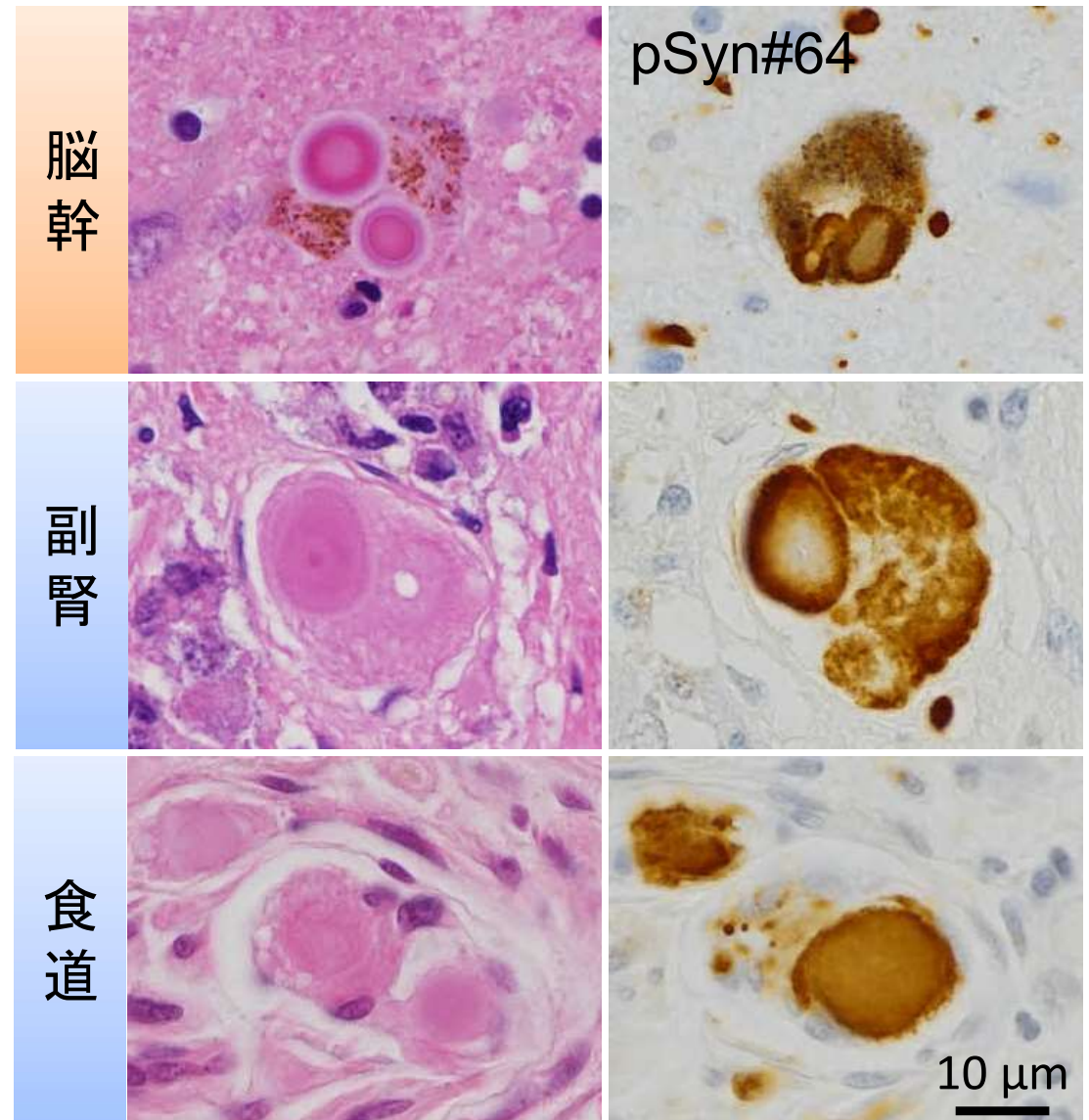
高齢者の 1/3 にリン酸化 α シヌクレインが体のどこかに蓄積し、フレールの一因となる

Acta Neuropathologica in press

東京都健康長寿医療センター
連続開頭剖検 1,057 例
(2003～2018)



518 例
(2008 年 ~ 2018 年)
消化管を詳細に検討





食道胃接合部を含み吻側3cmを採取。



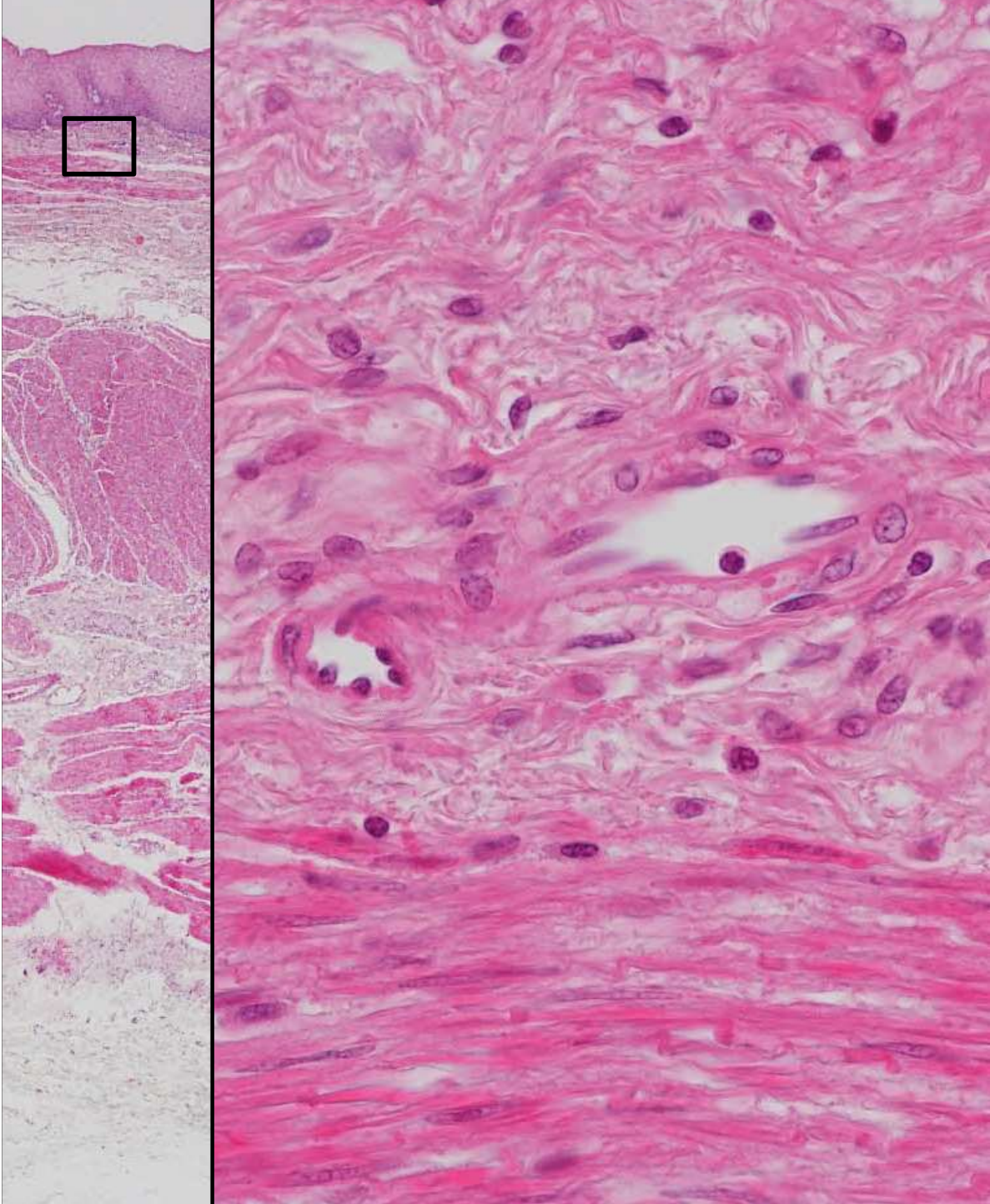
Meissner 粘膜下
神經叢

This histological section shows the layers of the gastrointestinal tract wall. At the top is the mucosa, followed by the submucosa. The submucosa contains the Meissner plexus, a network of nerve fibers. Below the submucosa is the muscularis layer, which consists of two layers of smooth muscle. The inner layer is the circular muscle, and the outer layer is the longitudinal muscle. The Auerbach plexus is located between these two muscle layers. The bottom layer shown is the serosa, which is a layer of connective tissue.

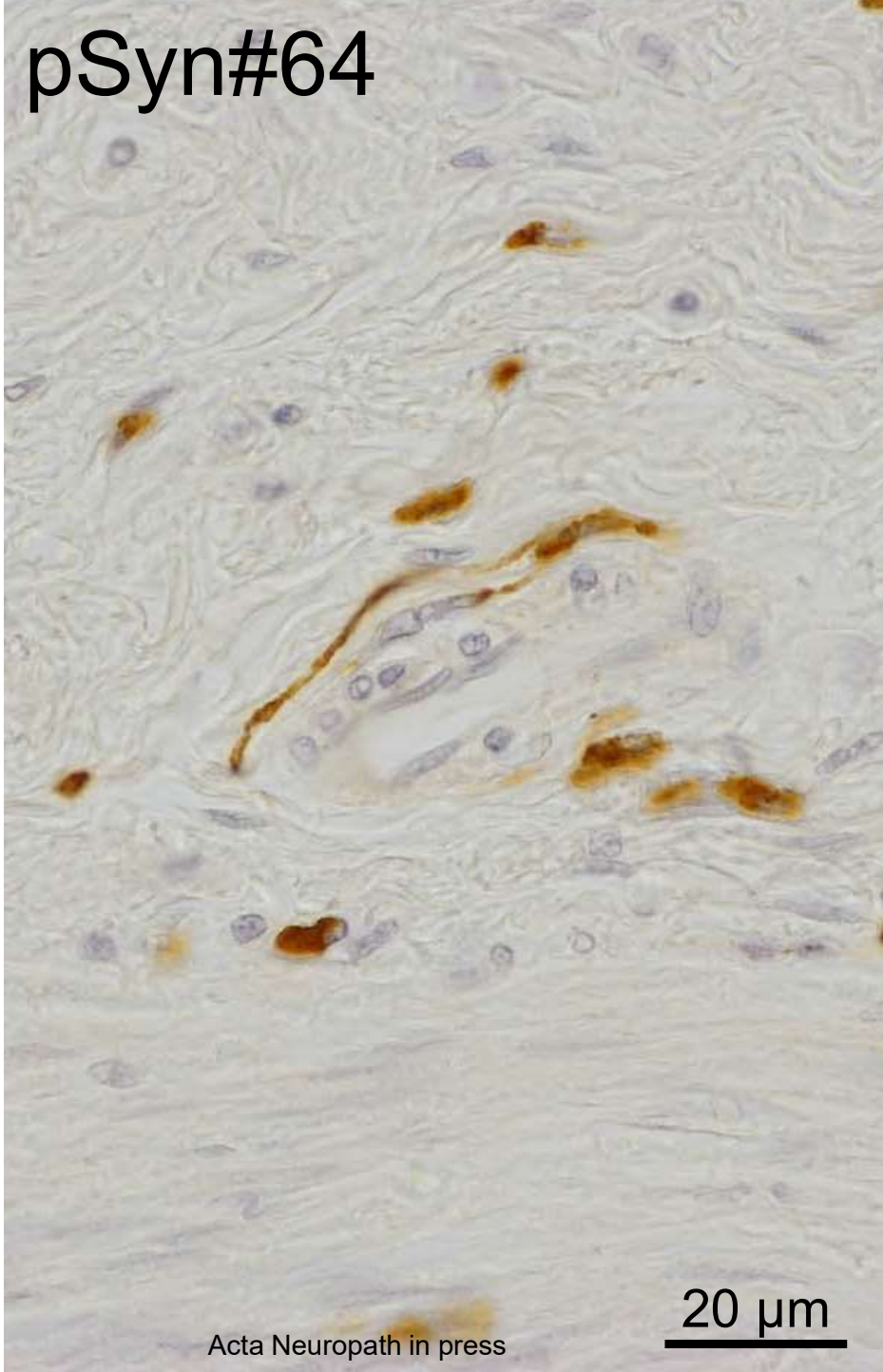
Auerbach
筋間神經叢

500um

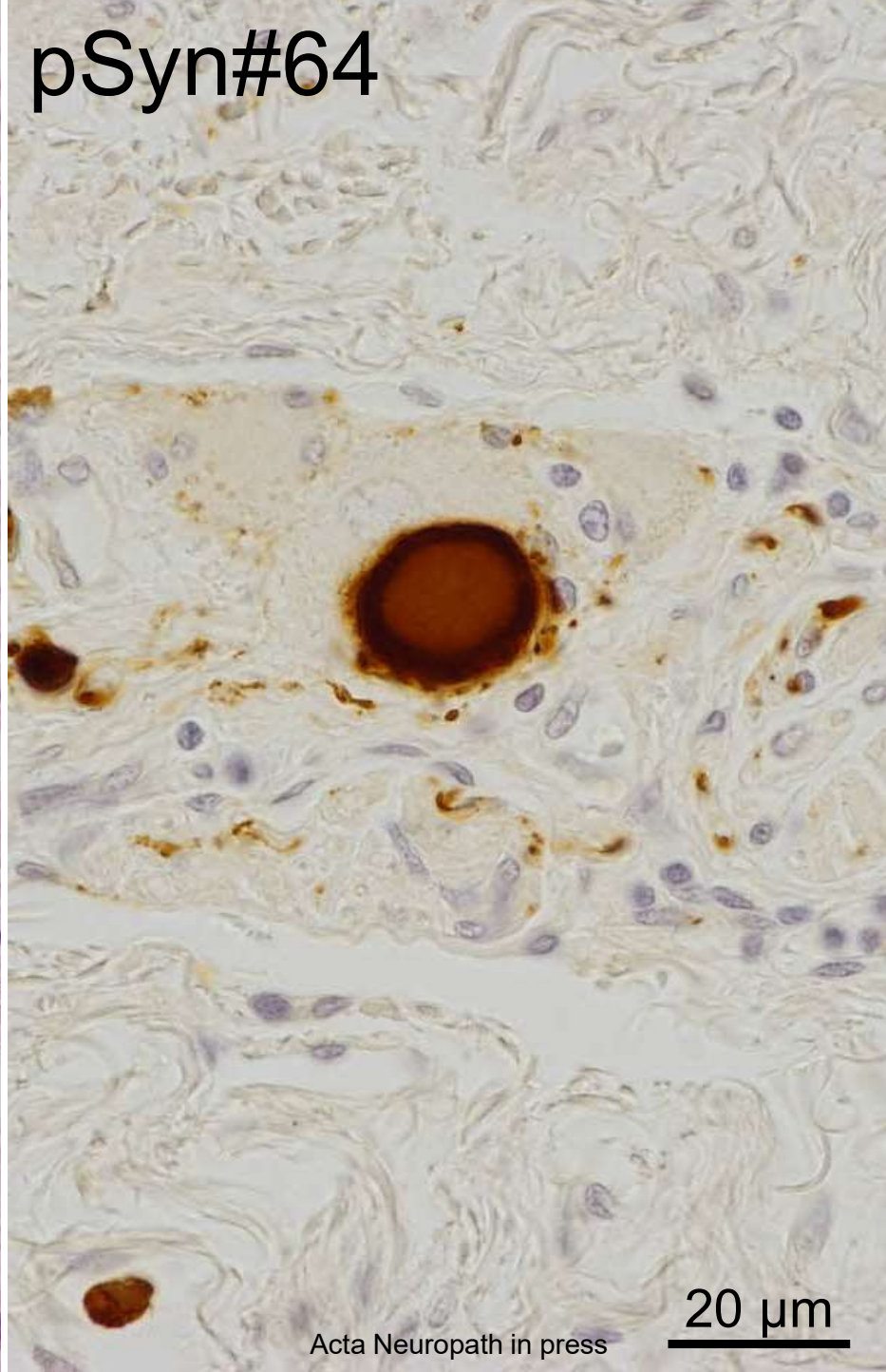
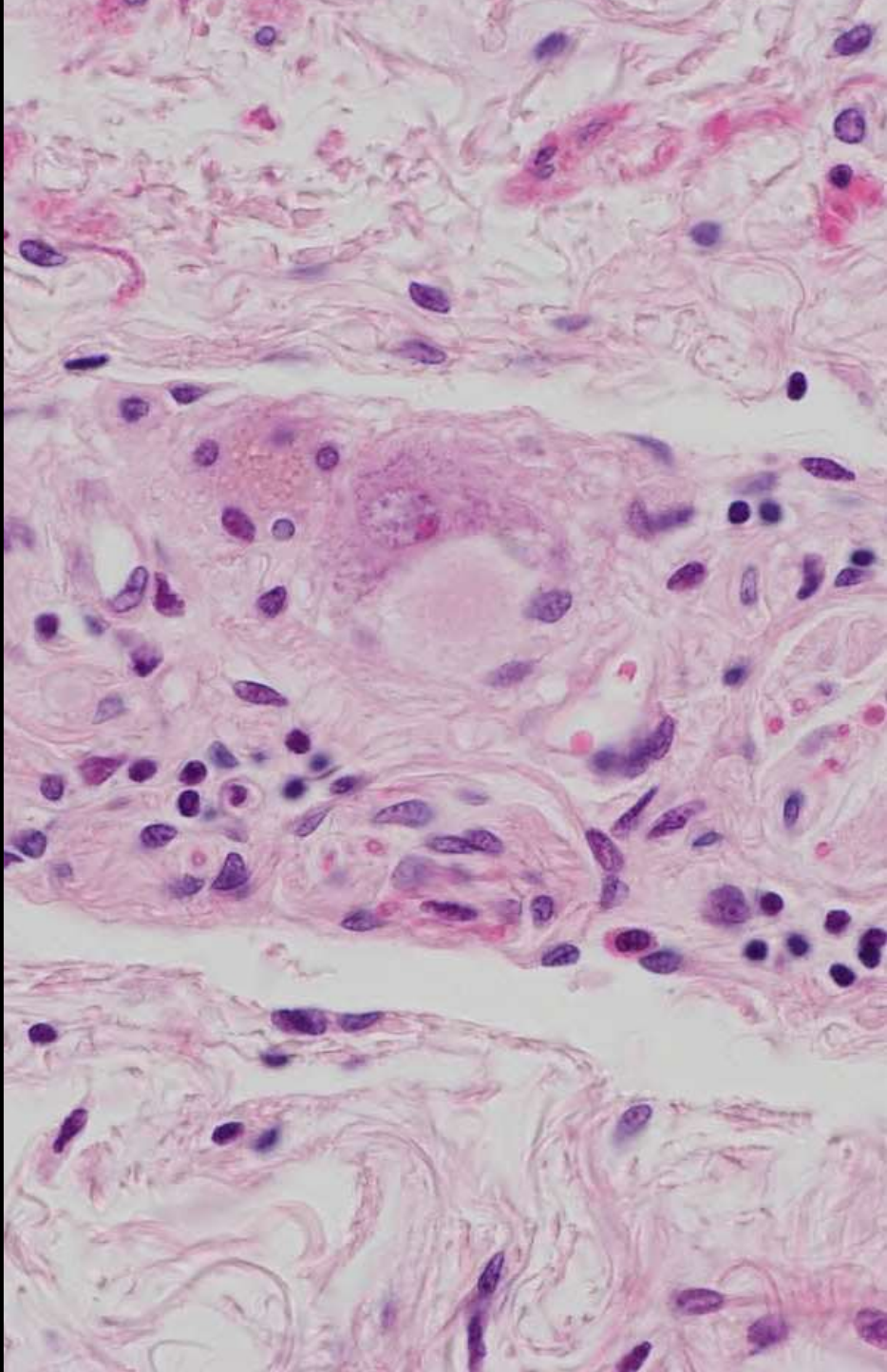
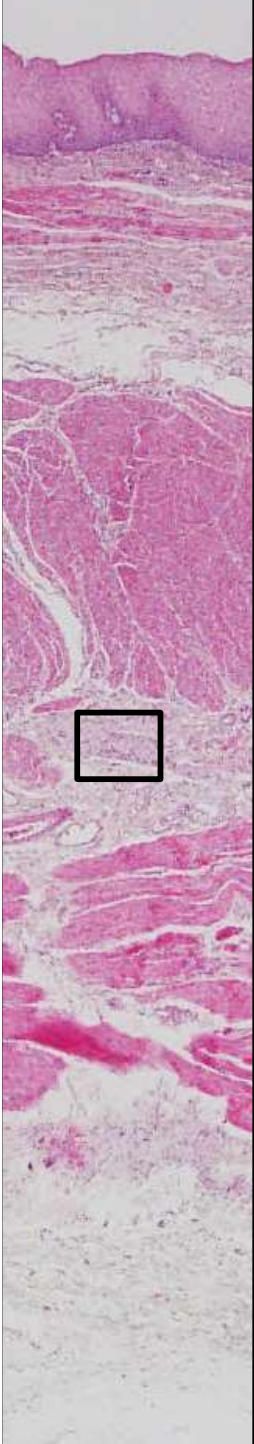
Mucosa (M)



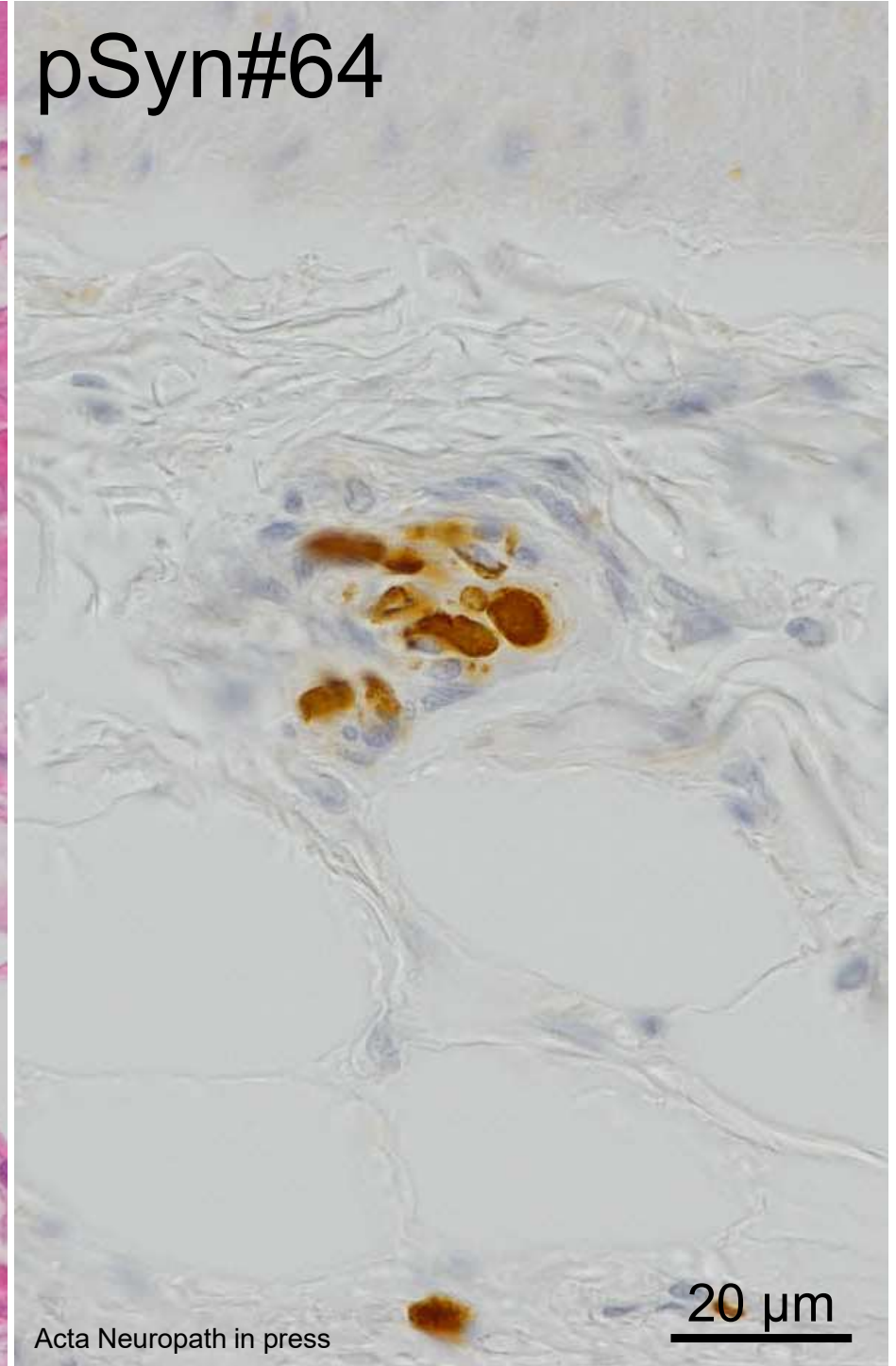
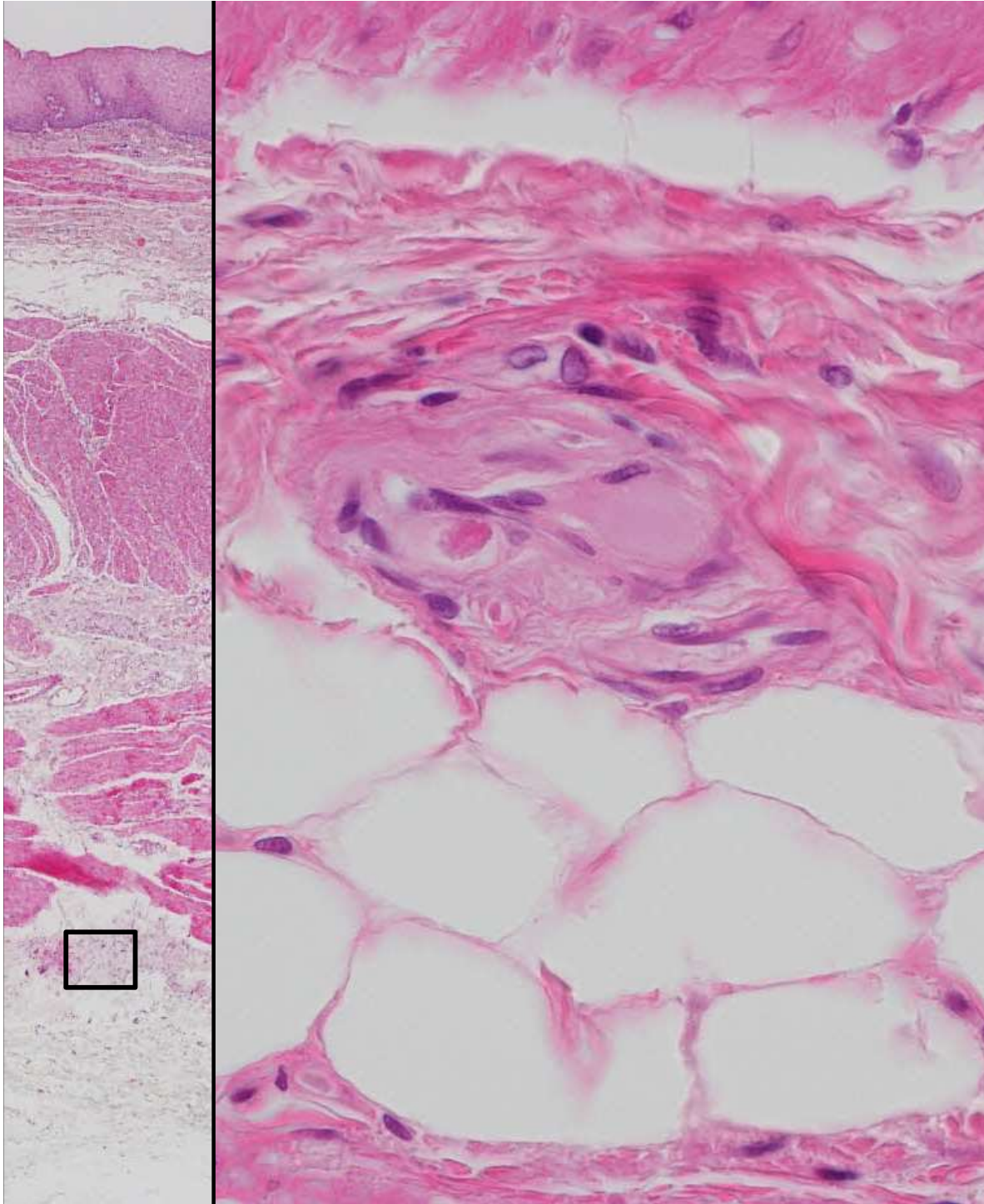
pSyn#64



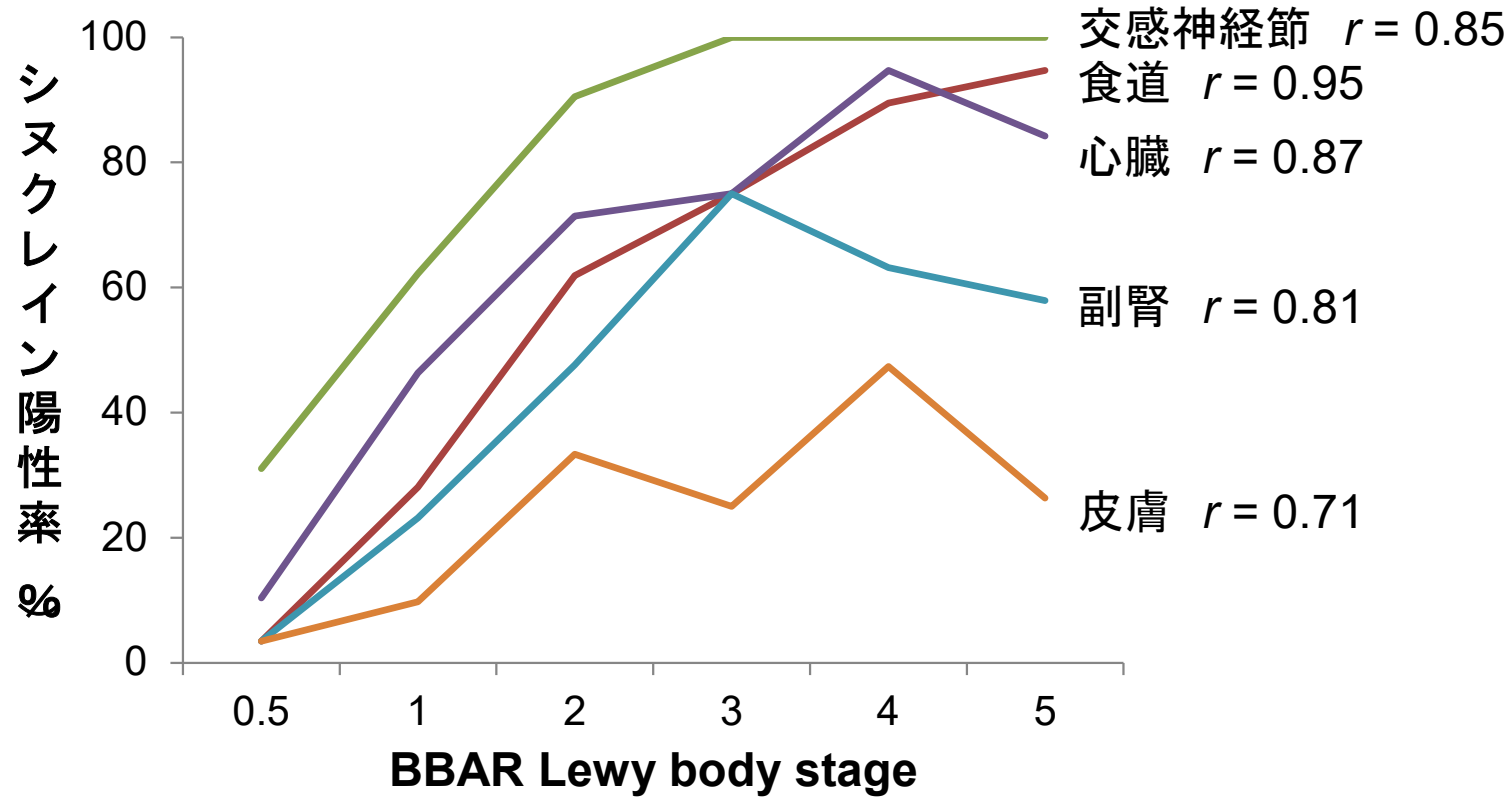
Muscularis propria (MP)



Adventitia (ADV)



末梢シヌクレイン蓄積と BBAR Lewy body stage

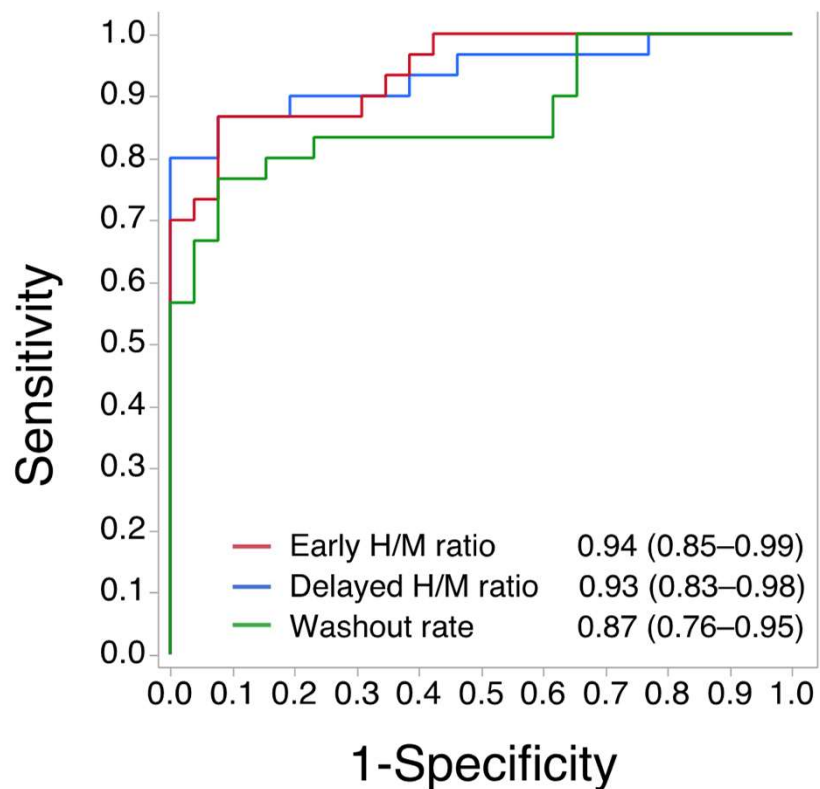


BBAR Lewy body stage	Number of cases (Mean Age at death±SD)	Esophagus	Sympathetic ganglion	Heart	Adrenal gland	Skin
0.5	29 (81.2±9.6)	3.4	31.0	10.3	3.4	3.4
1	83 (82.9±10.1)	28.0	62.2	46.3	23.2	9.8
2	20 (83.8±9.5)	61.9	90.5	71.4	47.6	33.3
3	8 (84.0±6.8)	75.0	100	75.0	75.0	25.0
4	19 (85.2±8.2)	89.5	100	94.7	63.2	47.4
5	19 (86.9±7.6)	94.7	100	84.2	57.9	26.3
Total	178	43.8	70.2	55.1	33.7	18.0

患者背景 (n = 56)

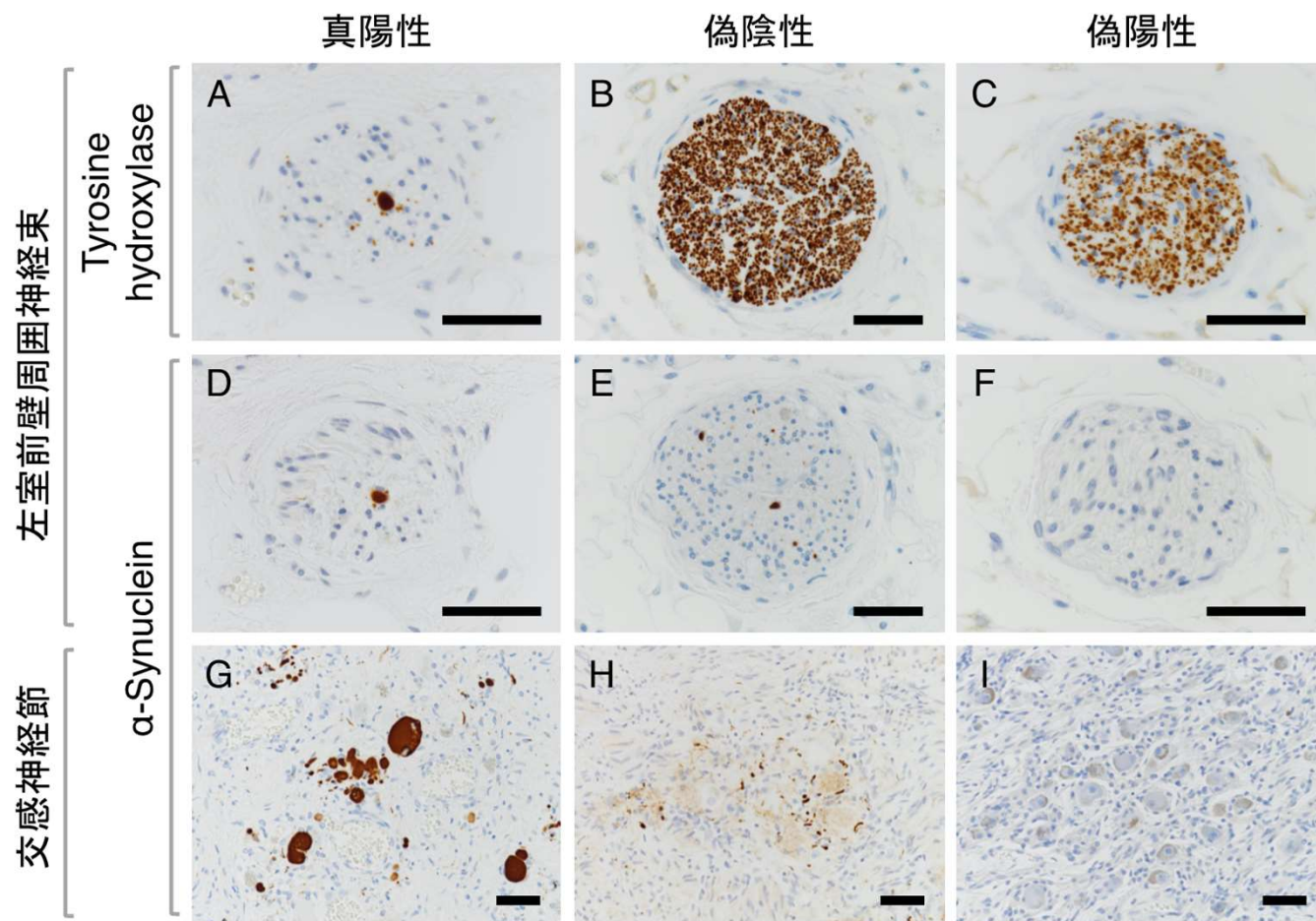
	全体 (n=56)	LBD (n=30)	Non-LBD (n=26)
男女比, M:F	29:27	17:13	12:14
死亡時年齢 (year), mean \pm SD (range)	82.2 \pm 9.3 (41–99)	84.9 \pm 7.5 (68–99)	79.0 \pm 10.2 (41–91)
発症–剖検間隔 (year), mean \pm SD (range)	5.0 \pm 4.2 (0.1–16.2)	5.0 \pm 4.7 (0.2–16.2)	5.0 \pm 3.6 (0.1–12.3)
シンチ–剖検間隔 (year), mean \pm SD (range)	3.9 \pm 3.0 (0.1–12.8)	4.1 \pm 3.2 (0.1–12.8)	3.8 \pm 2.8 (0.3–8.6)
罹病期間 (year), mean \pm SD (range)	8.9 \pm 4.8 (0.5–19.0)	9.1 \pm 5.0 (2.4–19.0)	8.8 \pm 4.6 (0.5–18.5)
初発症状			
運動症状, n (%)	37 (66.1)	18 (60.0)	19 (73.1)
認知機能障害, n (%)	17 (30.4)	10 (33.3)	7 (26.9)
自律神経障害, n (%)	2 (3.6)	2 (6.7)	0 (0)
既往歴			
糖尿病, n (%)	10 (17.9)	4 (13.3)	6 (23.1)
高血圧, n (%)	23 (41.1)	13 (43.3)	10 (38.5)
(シンチ以前の)虚血性心疾患, n (%)	1 (1.8)	0 (0)	1 (3.9)
高度腎不全, n (%)	1 (1.8)	0 (0)	1 (3.9)

シンチグラフィの特異度は病理学的診断と比しても十分に高値



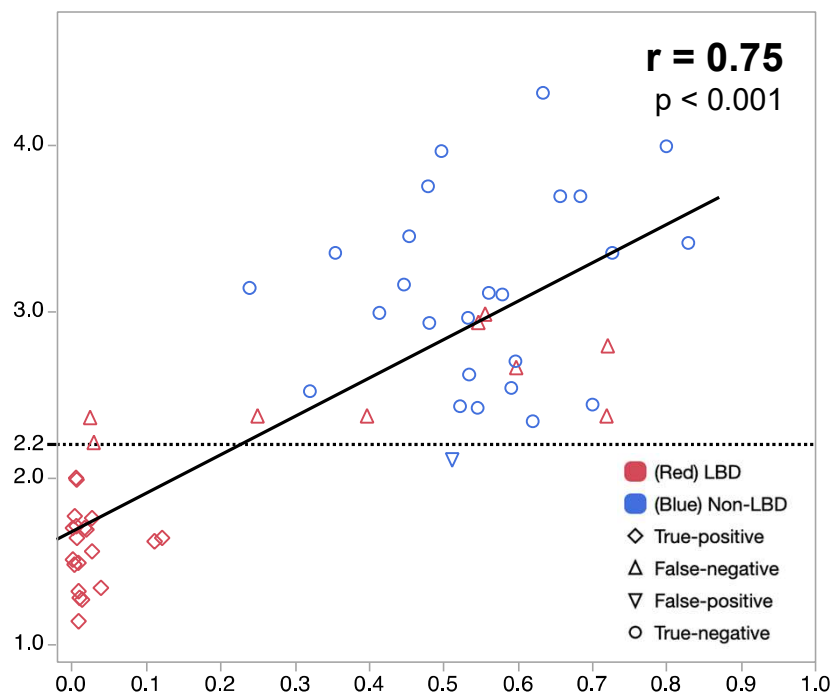
¹²³ I-MIBG 心筋シンチグラフィ	TP	FN	FP	TN	感度 (95% CI)	特異度 (95% CI)
Early H/M ratio (cut off: 2.20)	21	9	1	25	70.0 (50.6–85.3)	96.2 (80.4–99.9)
Delayed H/M ratio (cut off: 2.20)	24	6	2	24	80.0 (61.4–92.3)	92.3 (74.9–99.1)
Delayed H/M ratio (cut off: 1.81)	24	6	0	26	80.0 (61.4–92.3)	100.0 (86.8– 100.0)
Washout rate (cut off: 34%)	24	6	4	22	80.0 (61.4–92.3)	84.6 (65.1–95.6)

代表的病理写真



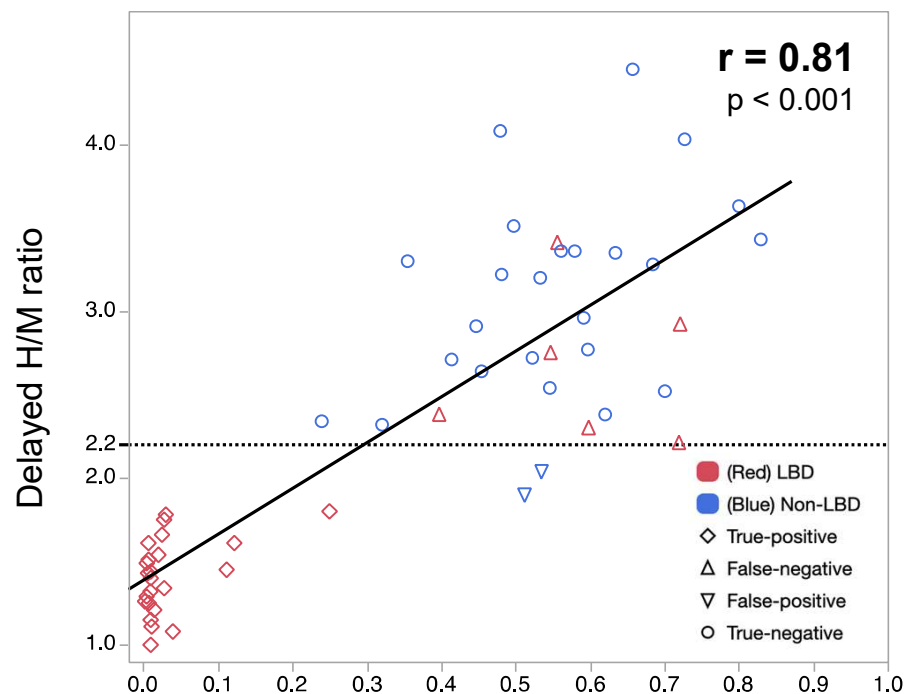
心縦隔比は心臓交感神経密度と強く相関する

早期相



残存交感神経面積/神経束面積比

後期相



残存交感神経面積/神経束面積比

少数ながら 偽陰性(6例)・偽陽性(2例)がある

偽陰性の内訳

末梢Lewy病理は軽度 (n = 4)

–PD (DAT SPECT低下)

(発症から検査まで1年; 経過6年で胃癌で死亡)

–DLB + AD (DAT SPECT低下)

–DLB + AD (5HIAA・HVA低下)

–DLB + AD

末梢Lewy病理なし (n = 2)

–AD + preclinical LBD

(5HIAA・HVA低下)

–NFTD + preclinical LBD

偽陽性の内訳

–嗜銀顆粒性認知症

–FTLD-TDP

偽陰性PD例:発症から検査まで1年、その後胃癌による早期死亡例(Yahr II度)
⇒早期段階例は感度が低いという臨床観察を支持する

偽陰性DLB+AD3例:いずれもAlzheimer病理を合併しており、Lewy病理は末梢組織には軽度であった
⇒¹²³I-MIBGシンチ陰性DLBの鑑別には中枢神経系を起源とするバイオマーカー(DATや髄液5-HIAAなど)の併用が重要

Morimoto S, et al. PLoS One. 2017.

Lewy病理は中枢のみで、末梢にはLewy病理がないMIBGシンチ陰性2例:
⇒¹²³I-MIBGシンチは末梢Lewy病理の存在を正確に評価しているとも言える

標準カットオフ値は若～中年人口より作成されており、加齢で心臓縦隔比は低下する(特に後期相)

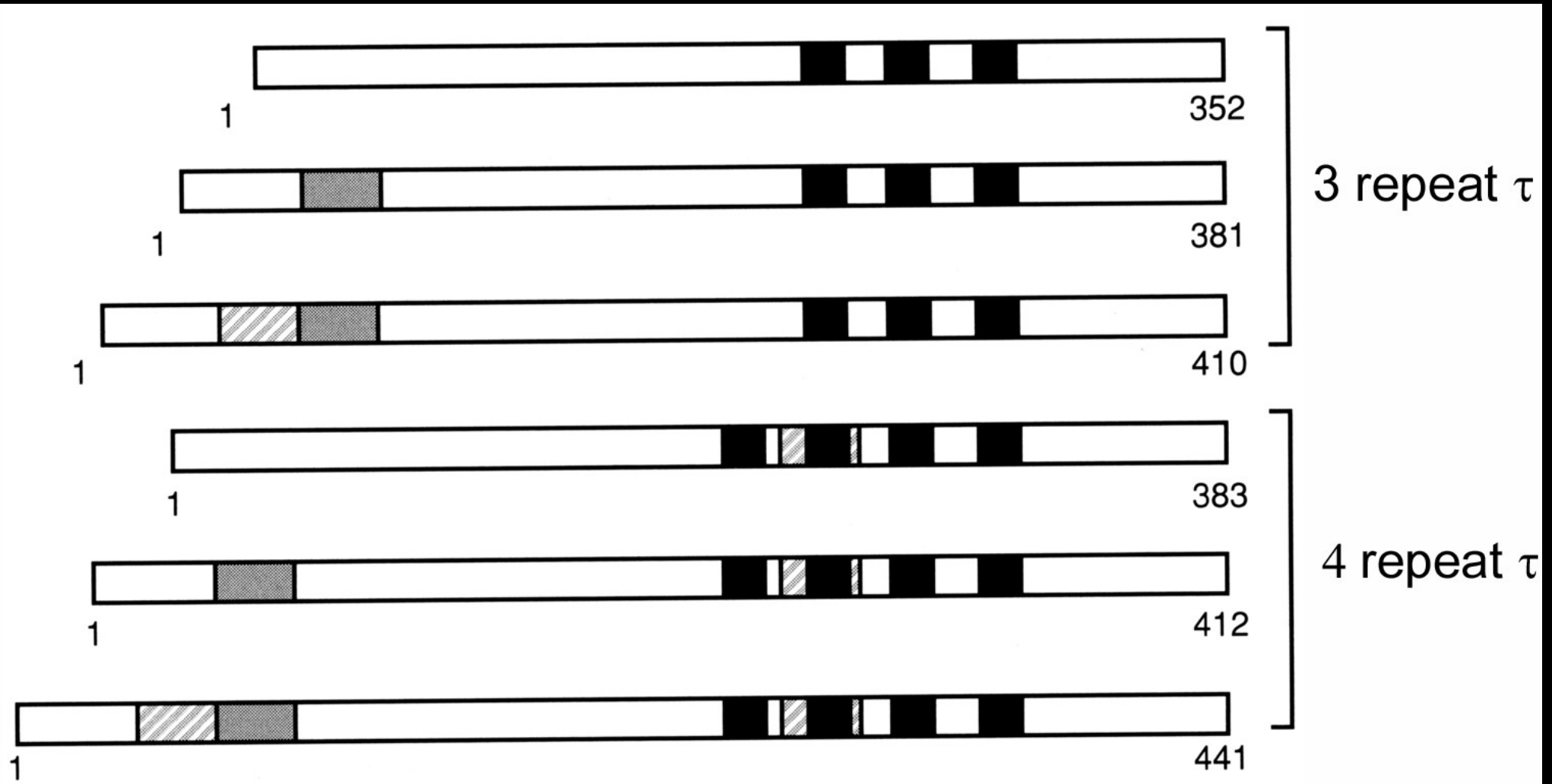
Nakajima K, et al. Ann Nucl Med. 2018.

⇒今回の偽陽性2例は、検査時年齢84歳および78歳と高齢であり、標準カットオフをわずかに下回ったのみ

⇒後期相カットオフを2.2から1.8に下げることによって、この偽陽性2例をキャンセルでき、特異度は100%となる

Tauopathy

Six Isoforms of τ protein



前頭側頭型認知症

- アルツハイマー病：頭頂葉＞側頭葉＞前頭葉
- PD/ PDD/ DLB：後頭・頭頂葉＞

これらに対し、前頭・側頭葉優位の症状を示すものの総称

代表がPick病 (FTLD- tau)

臨床的名称

Frontotemporal dementia (FTD)

病理的名称

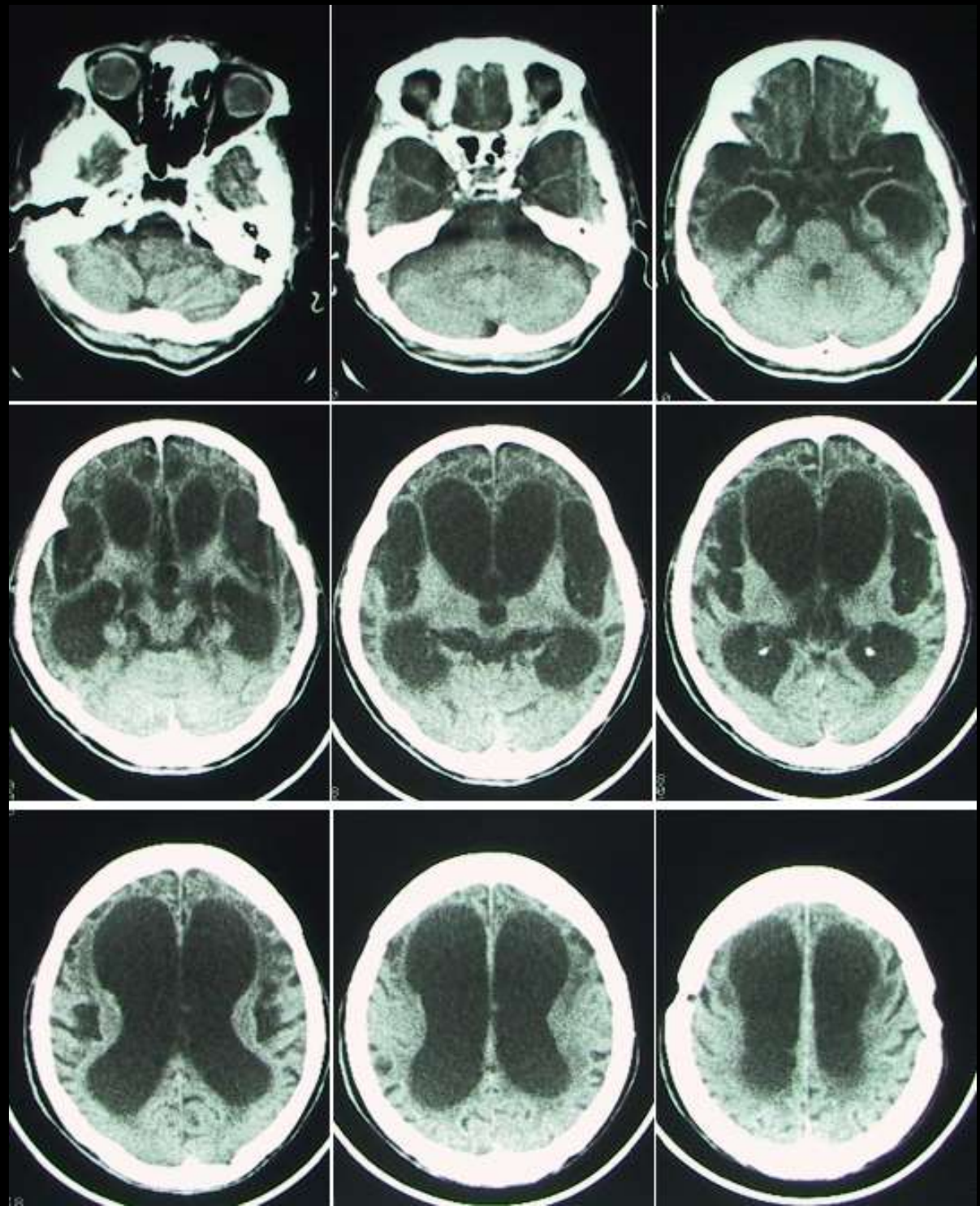
Frontotemporal lobar degeneration (FTLD)

蓄積蛋白 tau, TDP43, FUS

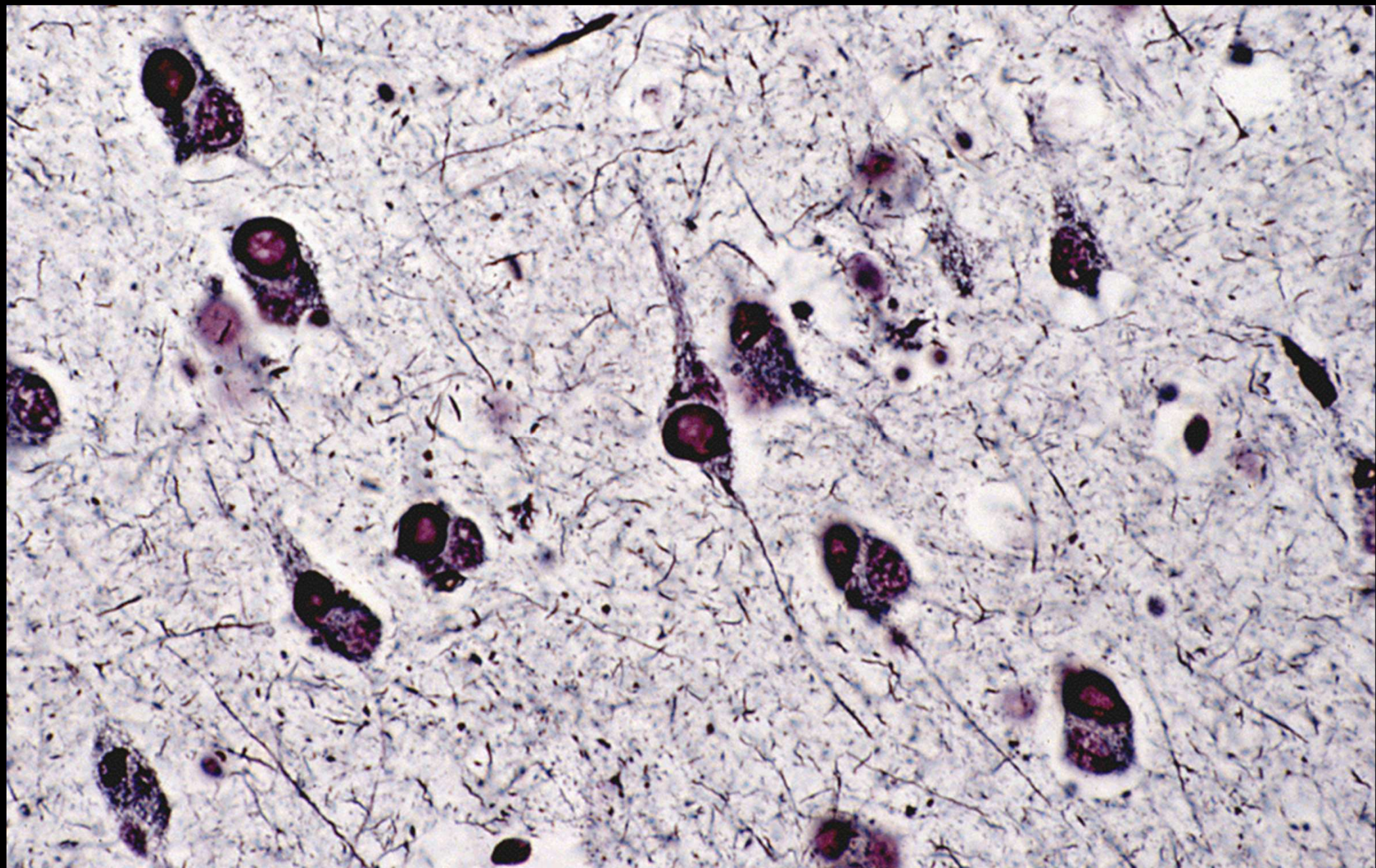
Pick病

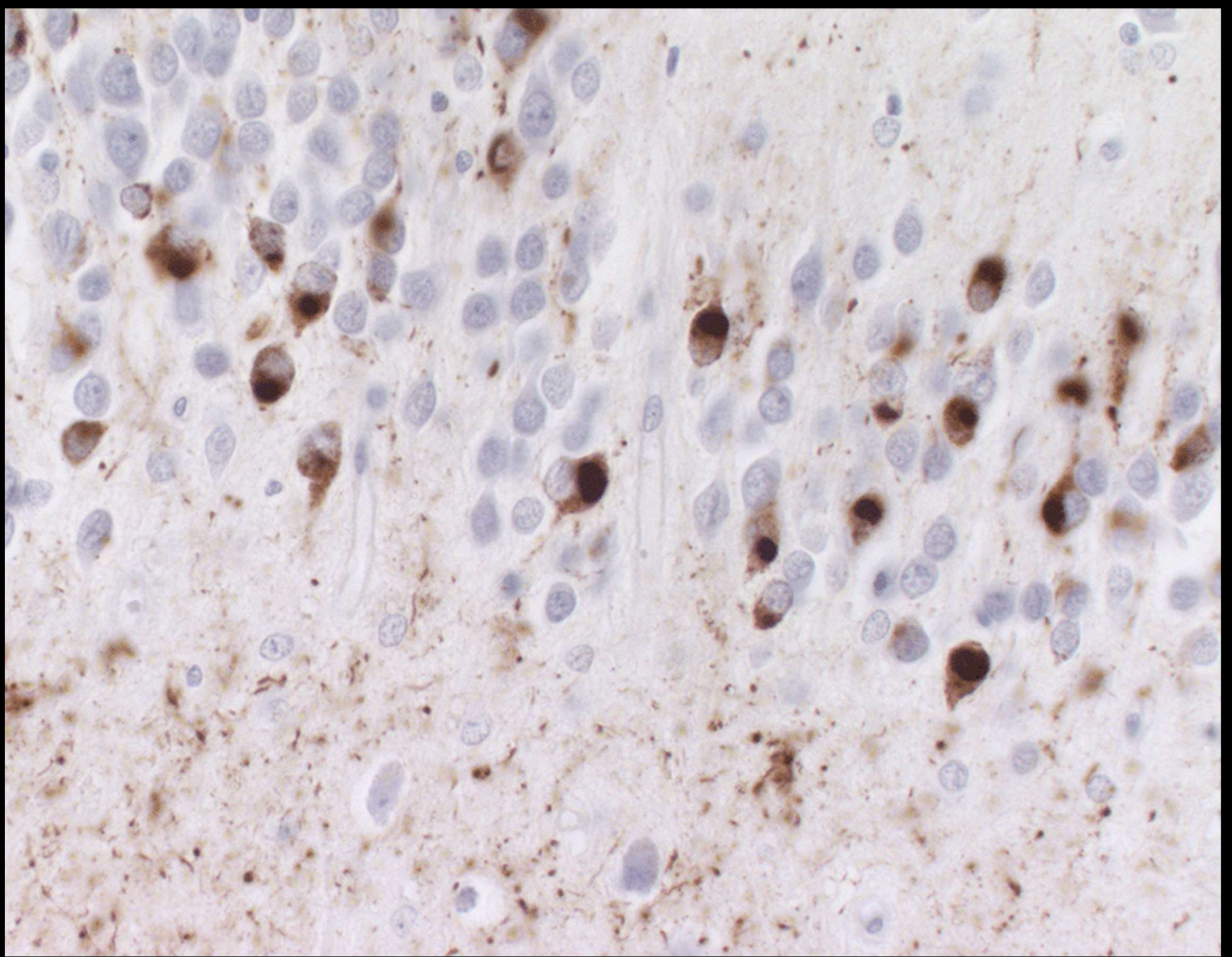
- ・ 前頭側葉変性症、前頭側頭型認知症の運動亜型の原型。
- ・ 頻度的にADの1%程度。
- ・ 純粋タウオパチー（3リピート）。
- ・ 葉型萎縮を呈する。
- ・ 現在は、Pick球を有するものを呼ぶのが国際標準。

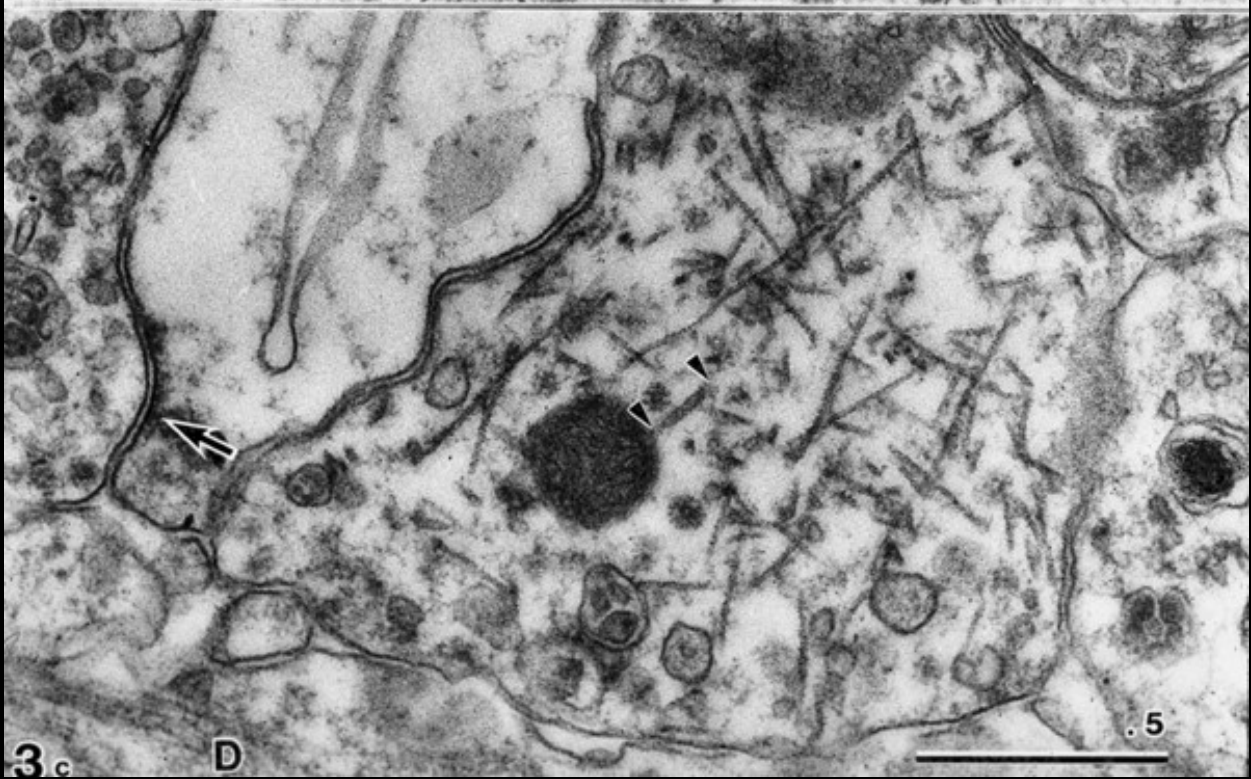
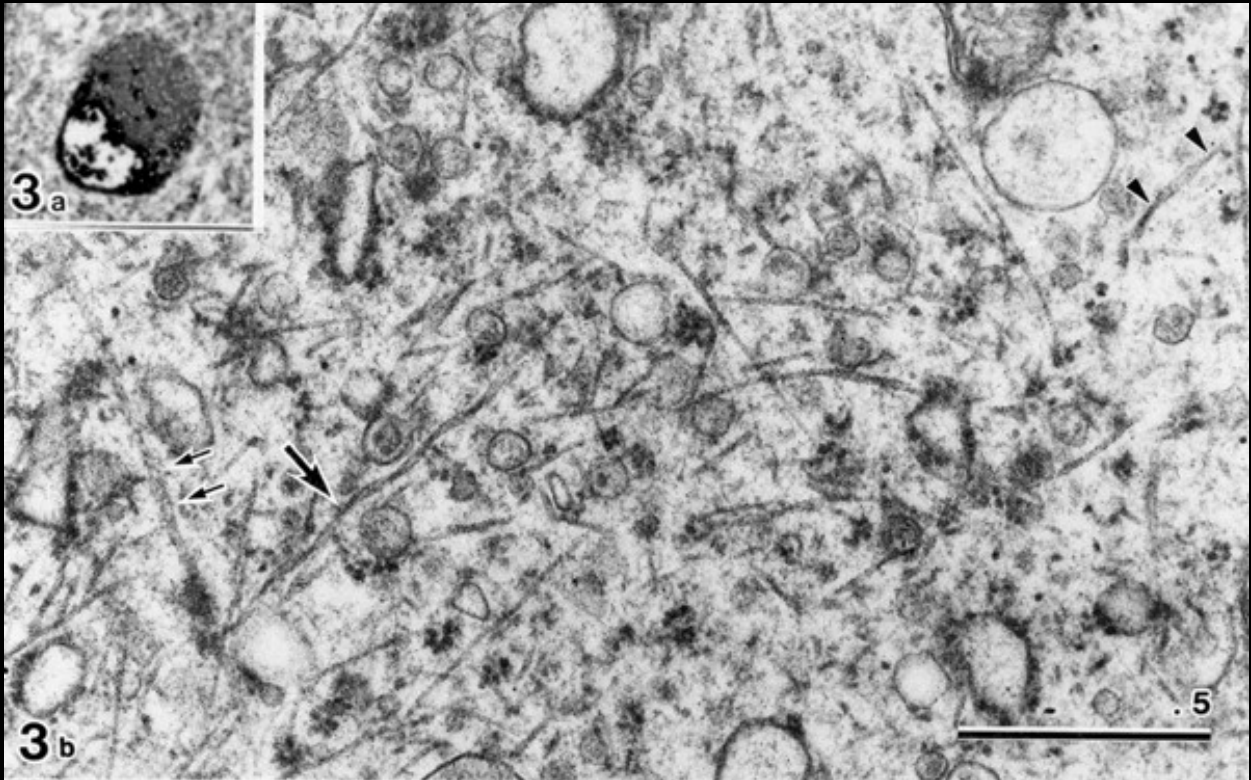
66M Pick







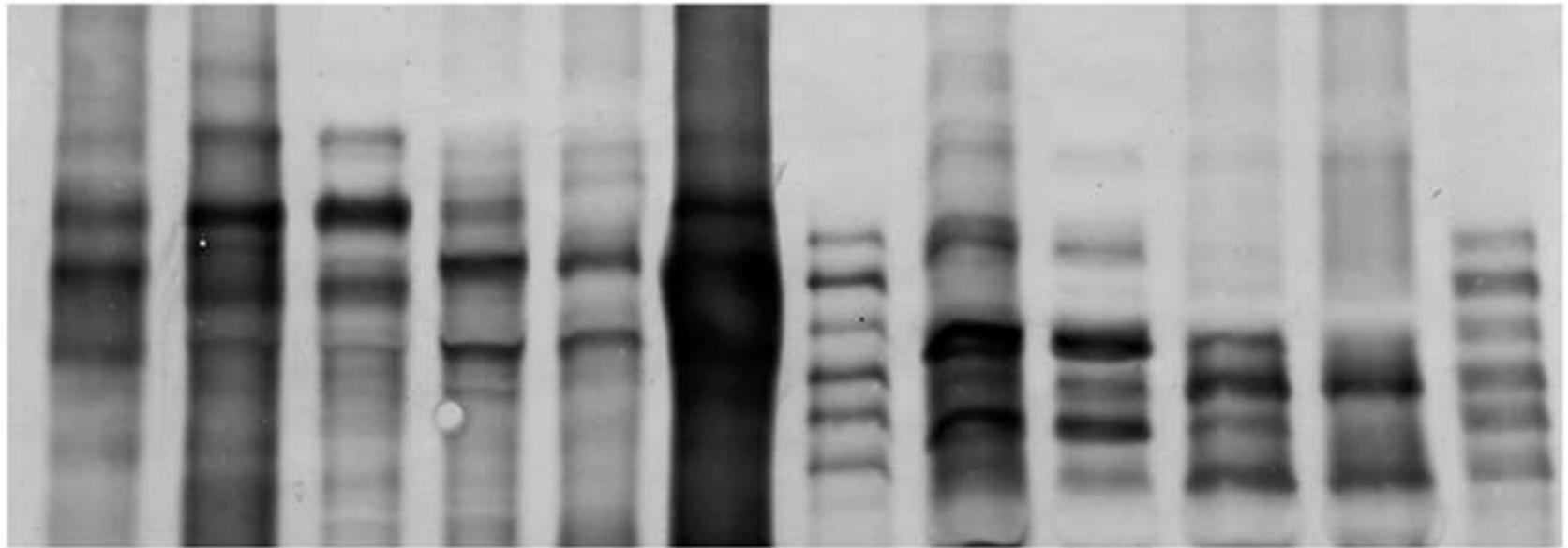




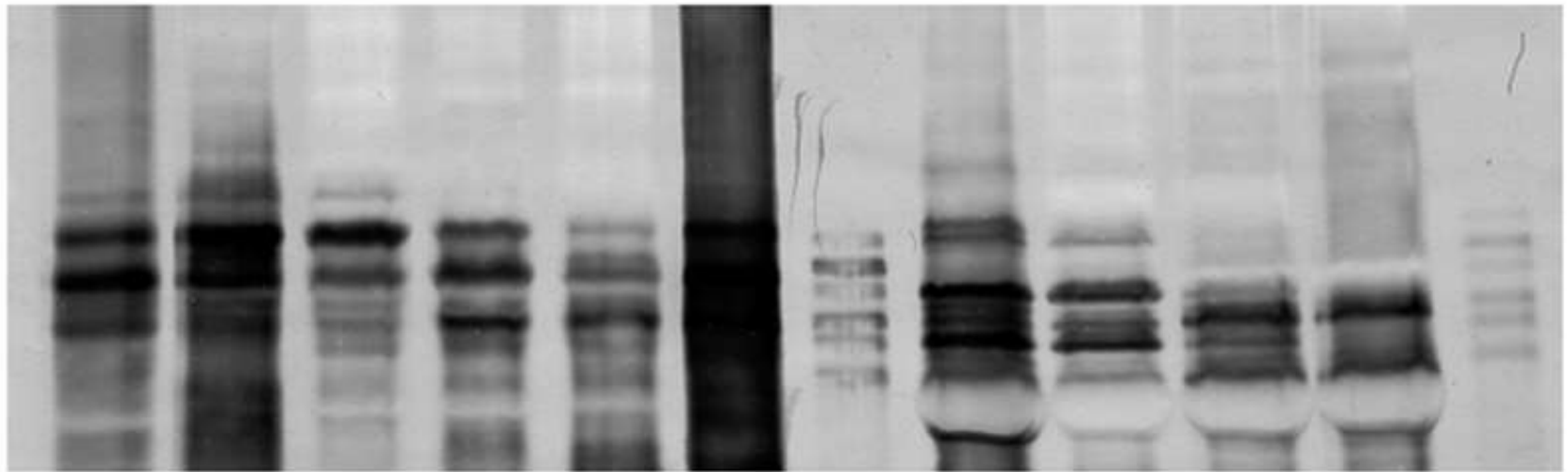
Sarkosyl-insoluble tau (A68, ALP -) Sarkosyl-insoluble tau (ALP+)

DLB/AD Y8398 Y8520 Y8508 Y8801 AD rec Y8398 Y8520 Y8508 Y8801 rec

7.5%
gel

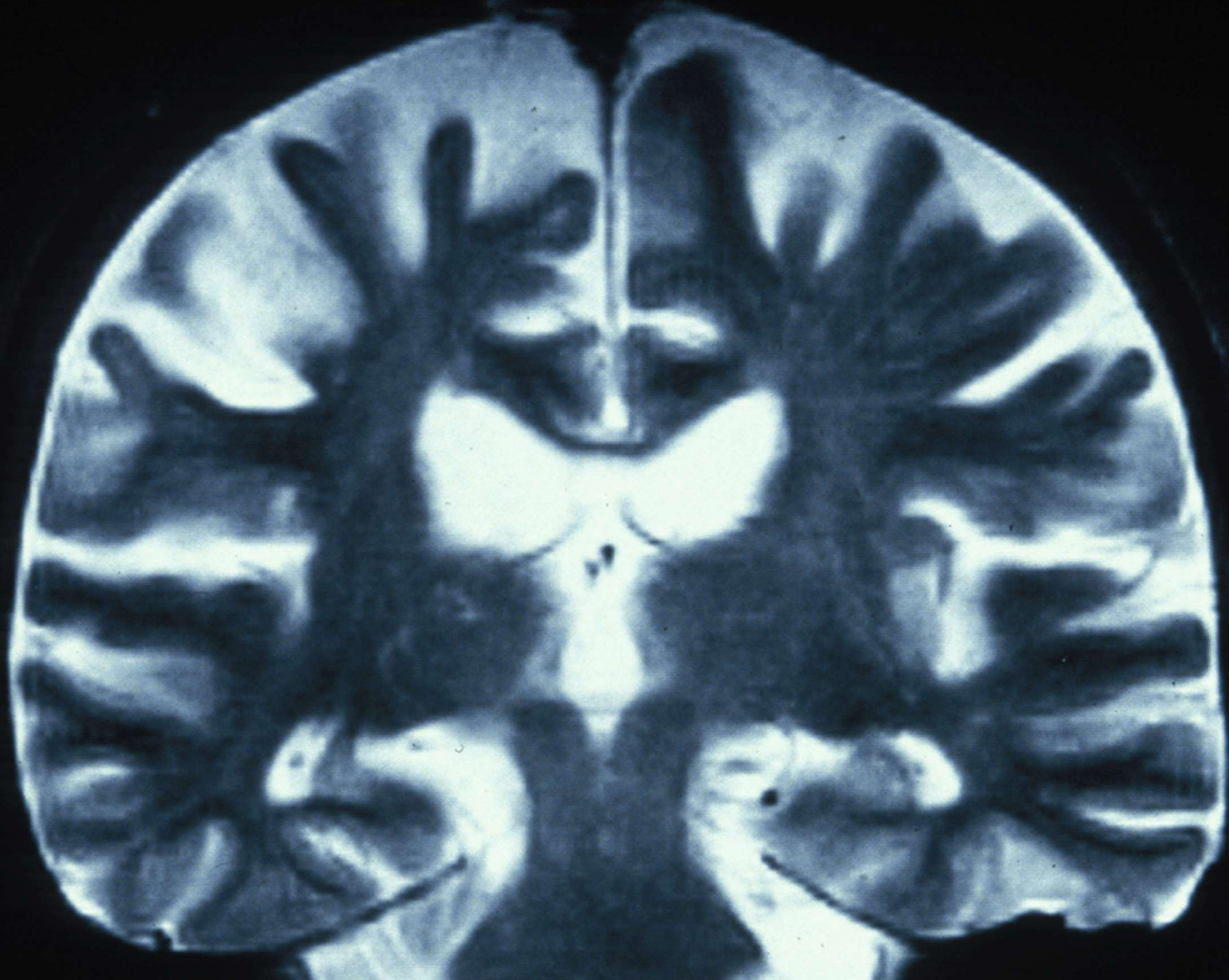


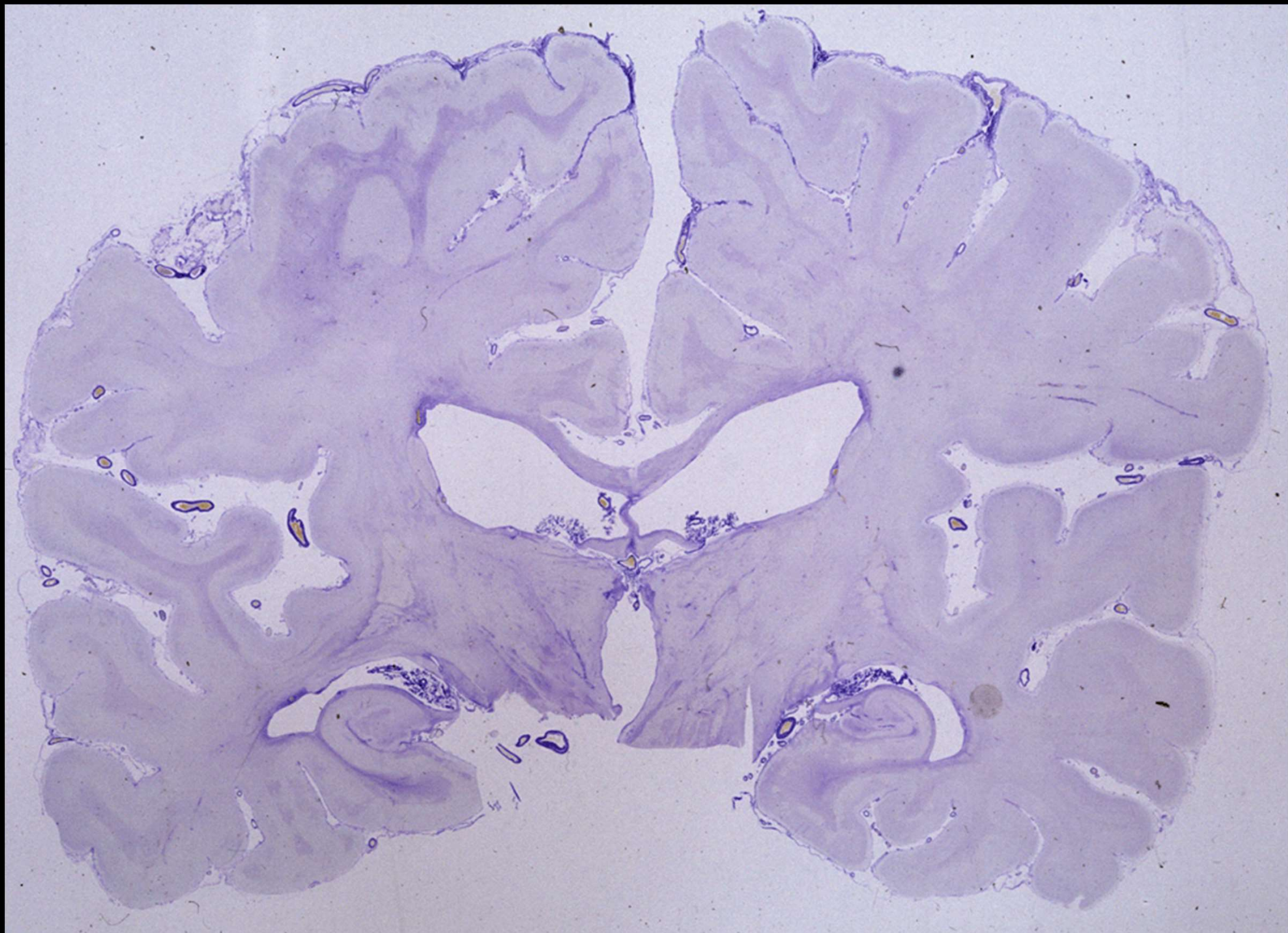
10%
gel

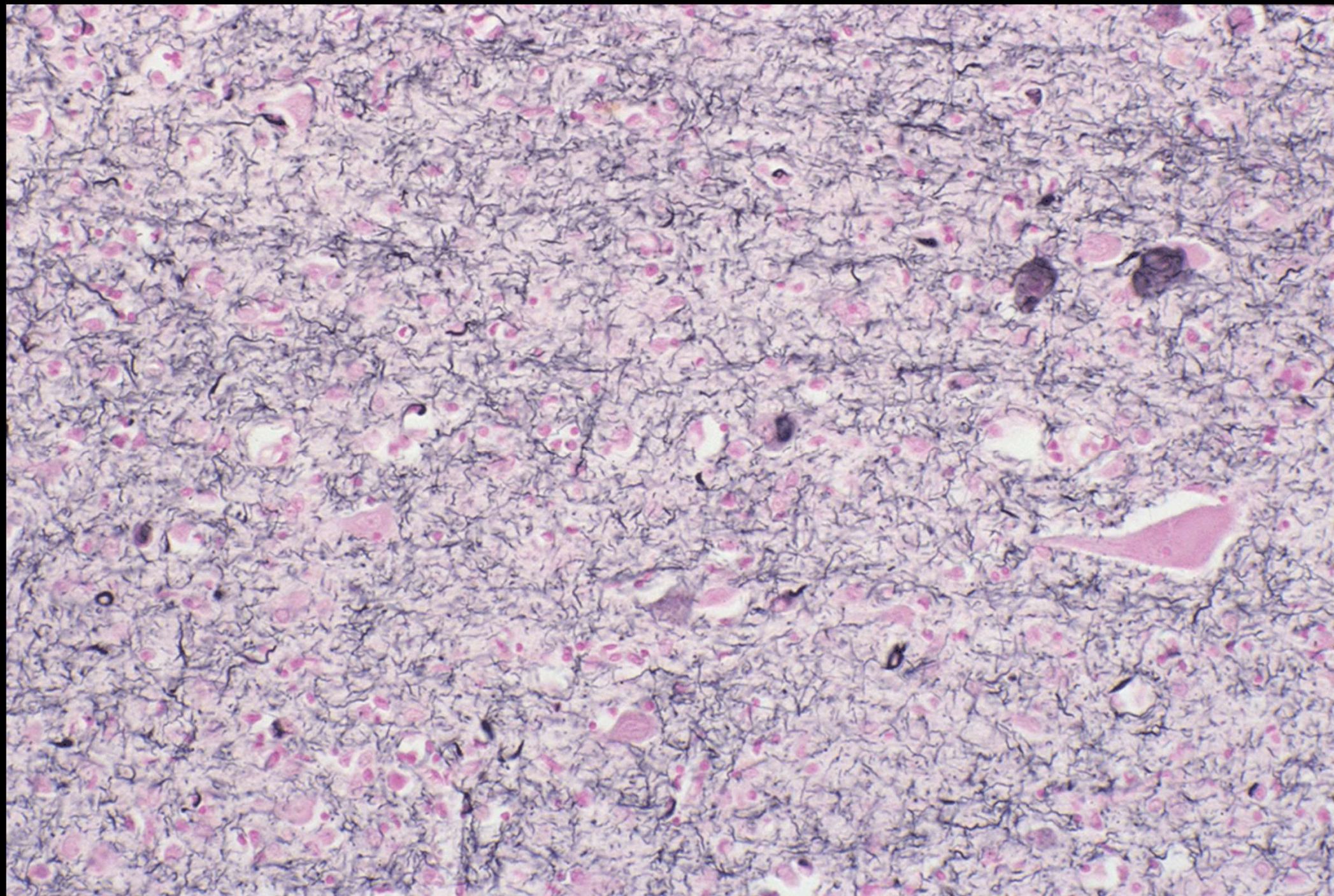


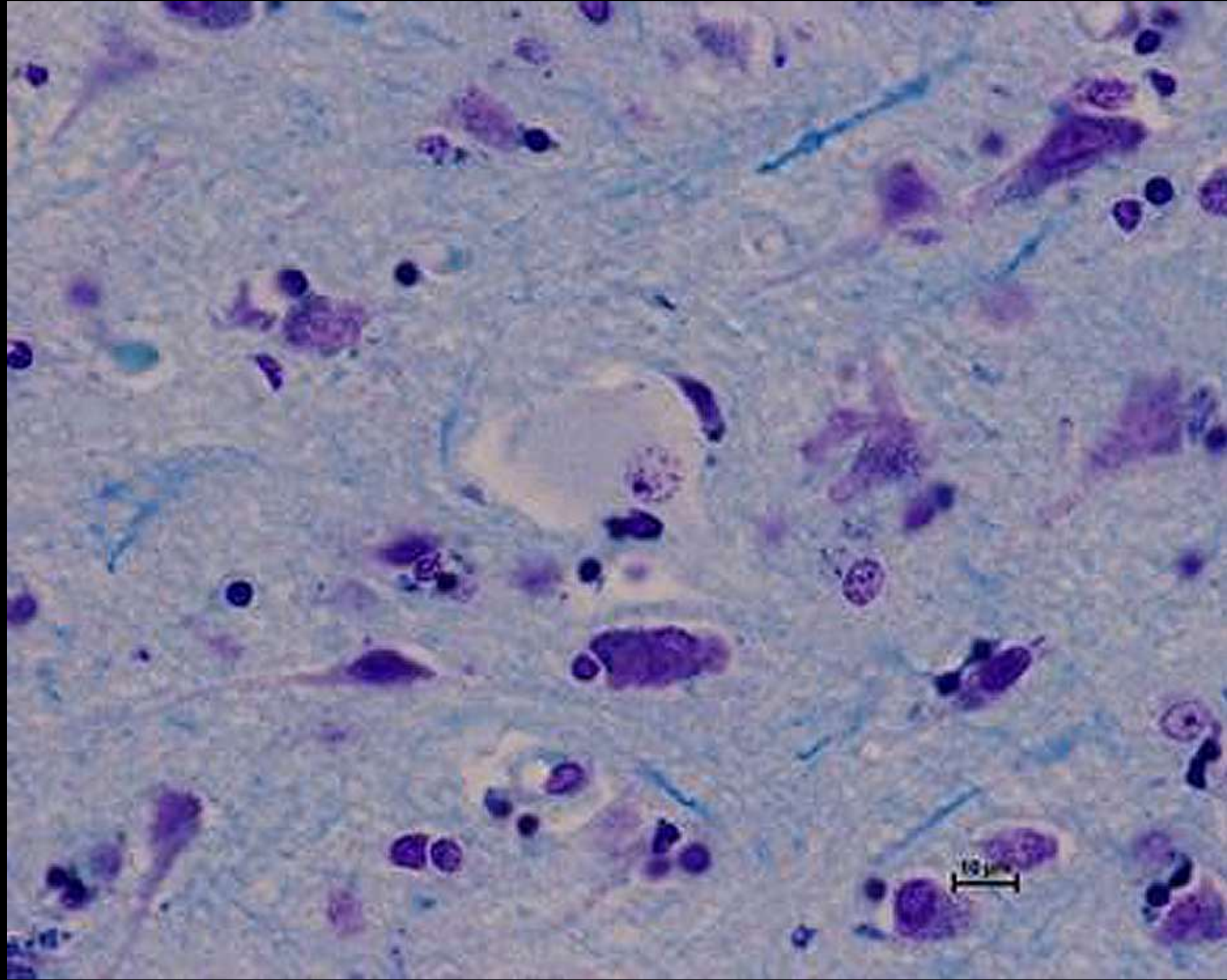
皮質基底核変性症

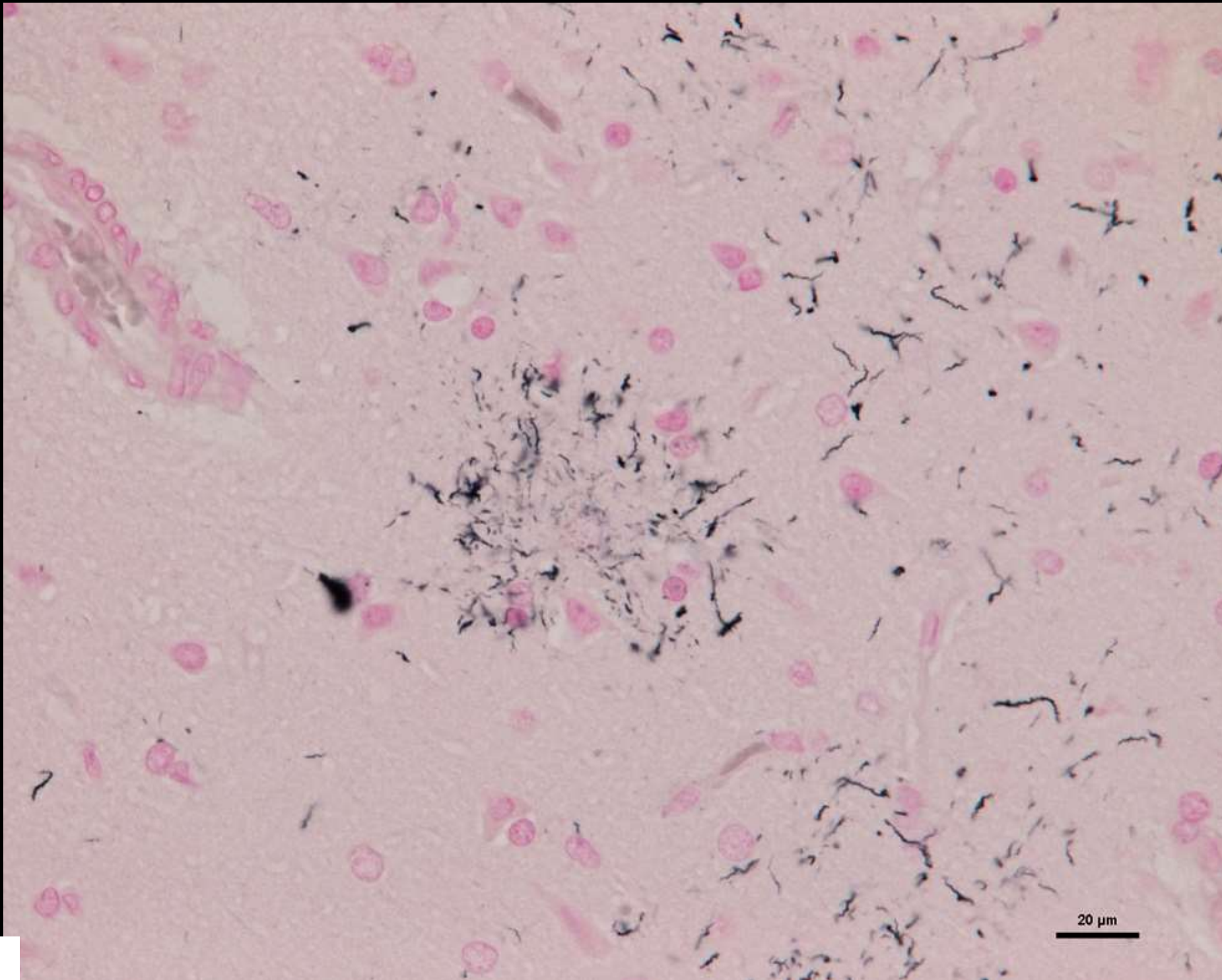
- Rebeitzにより、パーキンソン病関連疾患として神経内科領域より報告。
- 精神科領域では、Pick病のII型として既に報告されていた。
- 言語領域では、進行性非流暢性失語として報告されていた。
- タウの免疫染色で、全てが同じ病理を呈する症例の、障害部位の違いであることが判明した。
- 皮質病変が同じであると類似症状を呈し、皮質基底核変性症候群の呼び名が生まれ、その背景病理として頻度が最も高いことが明らかとなった。











GB

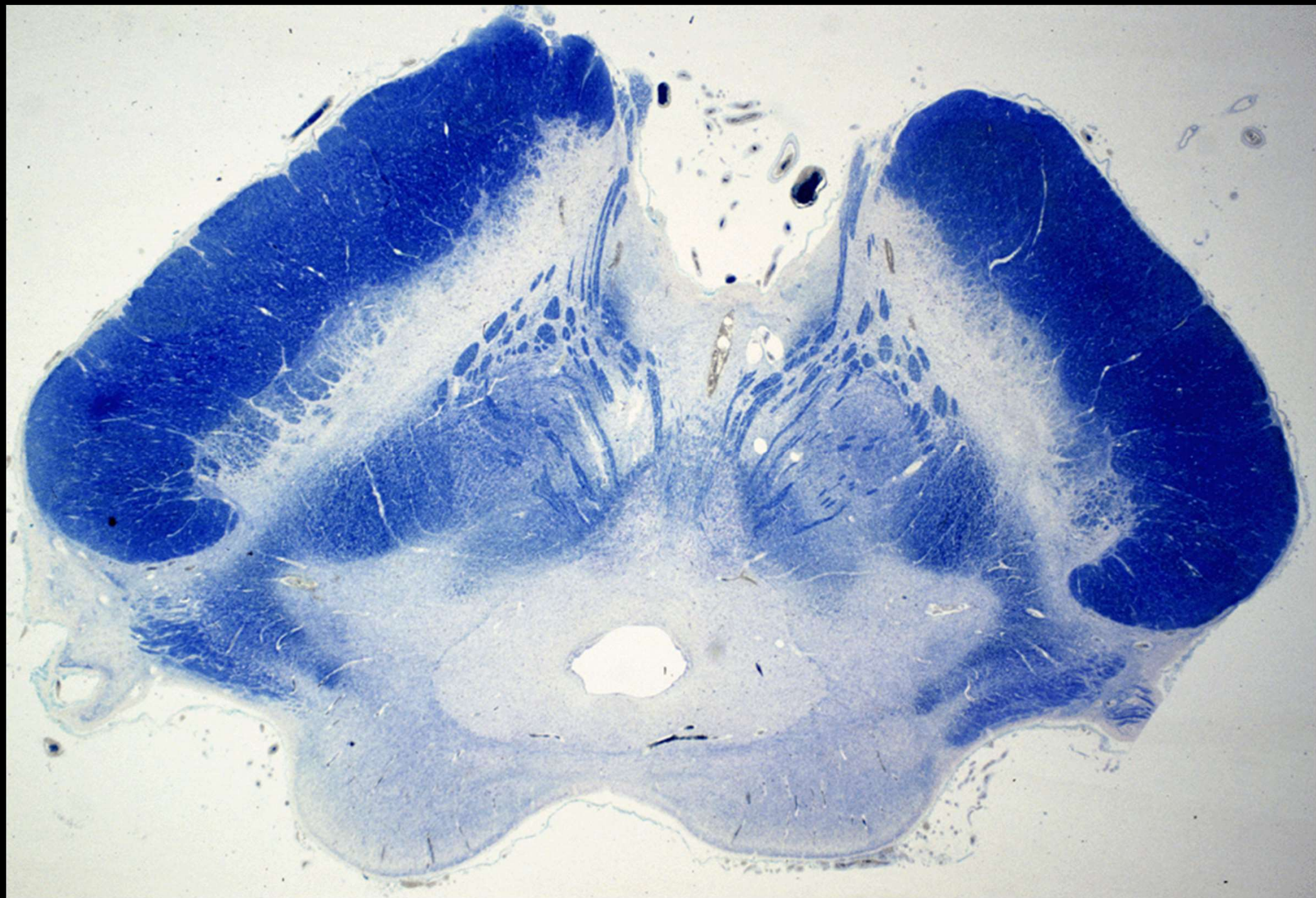
Astrocytic Plaque

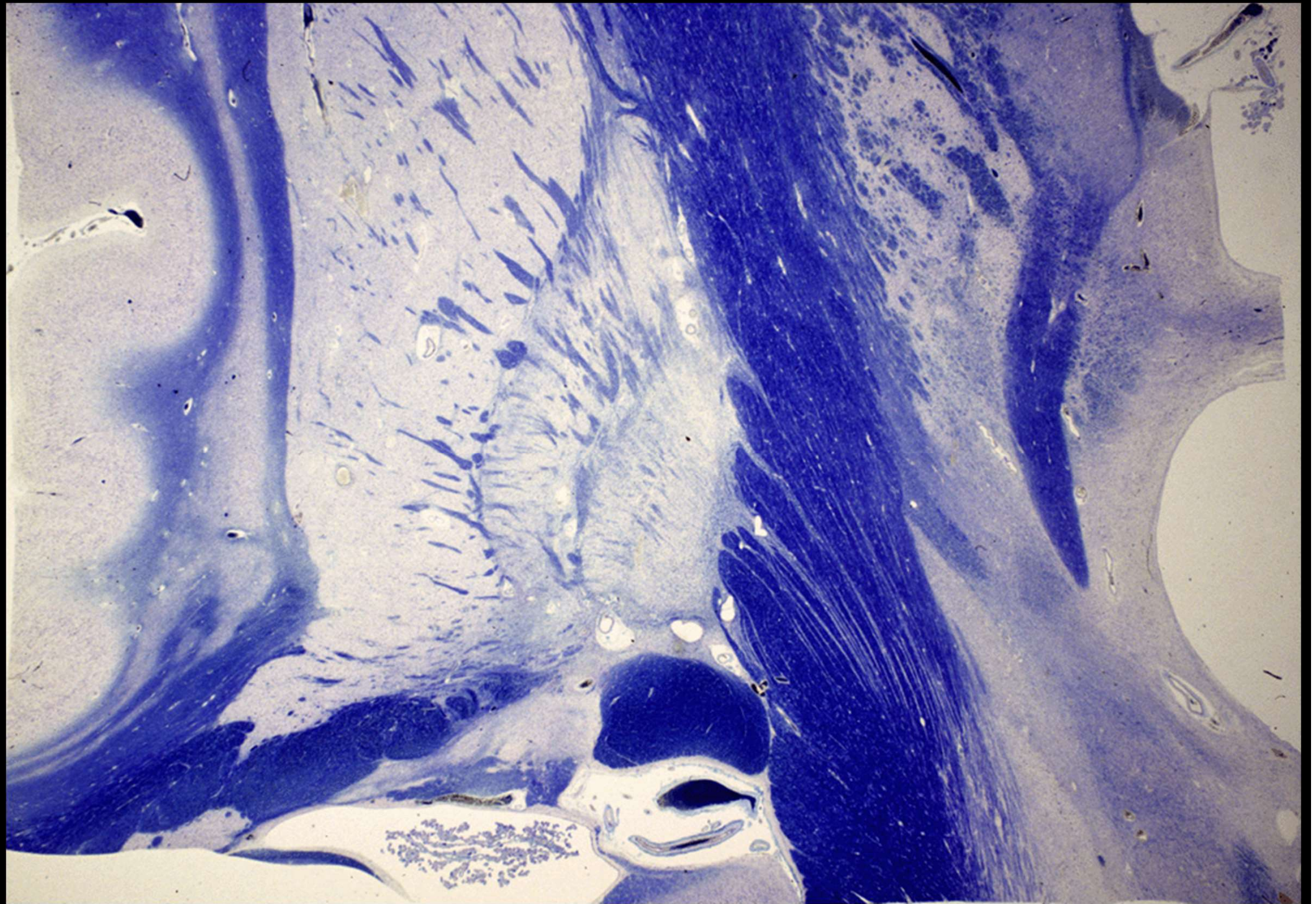
進行性核上性麻痺

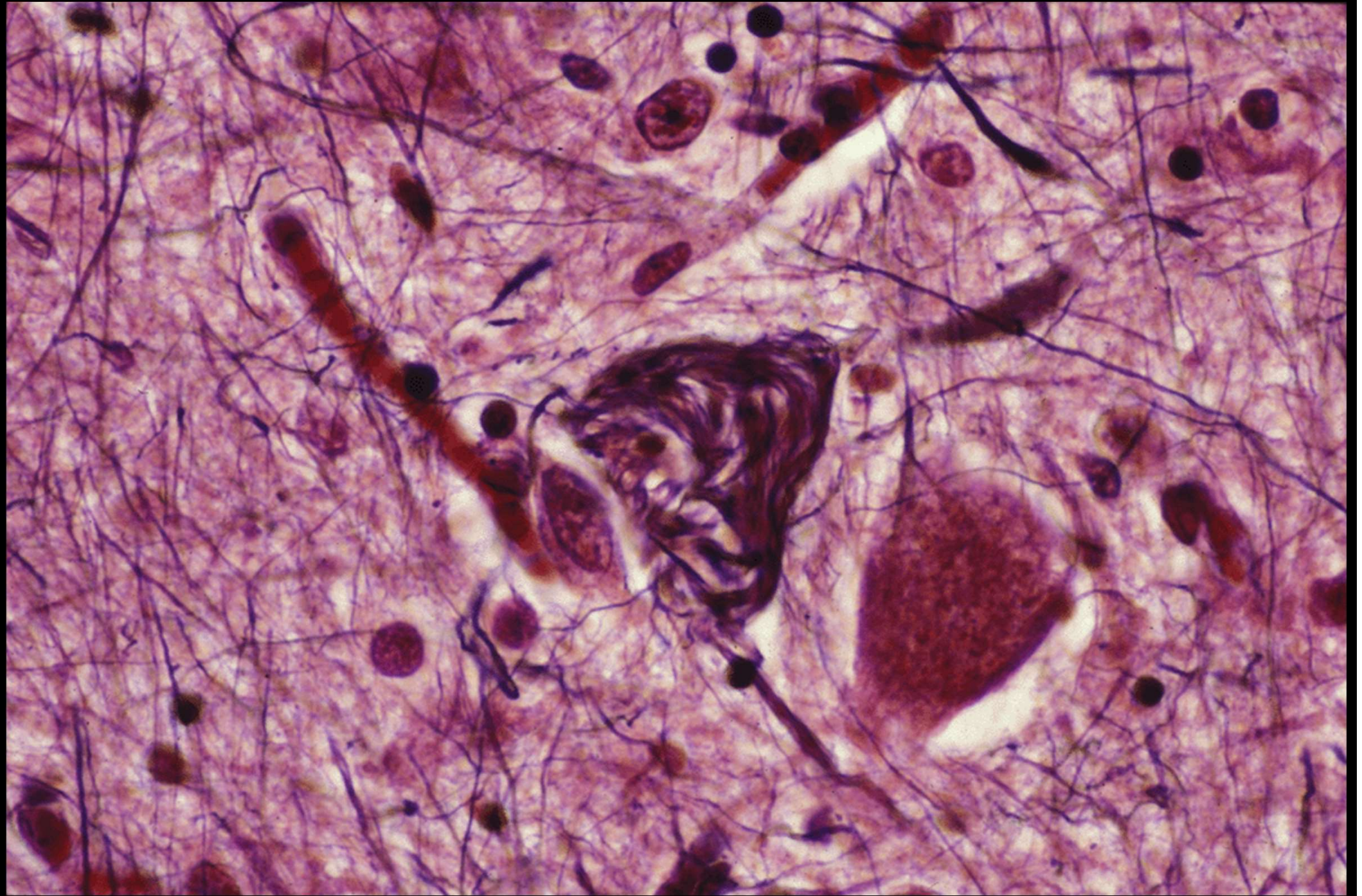
- パーキンソン関連疾患としてRichardsonらにより記載 = PSP- Richardson
- 今井らにより、純粹無動を呈するものの病理が同様であることが記載 = PSP- PAGF
- Queens Square Brain BankではPDと診断された症例が一定数存在する = PSP- P
- 前頭側頭型認知症を呈するものの中に同一病理を呈するものの存在が判明 = PSP- FTD
- CBSを呈するものにも同一病理が判明 = PSP- CBS
- 進行性非流暢性失語例にも存在 = PSP- PNFA
- 小脳症状が前景に立つ群がある = PSP- C

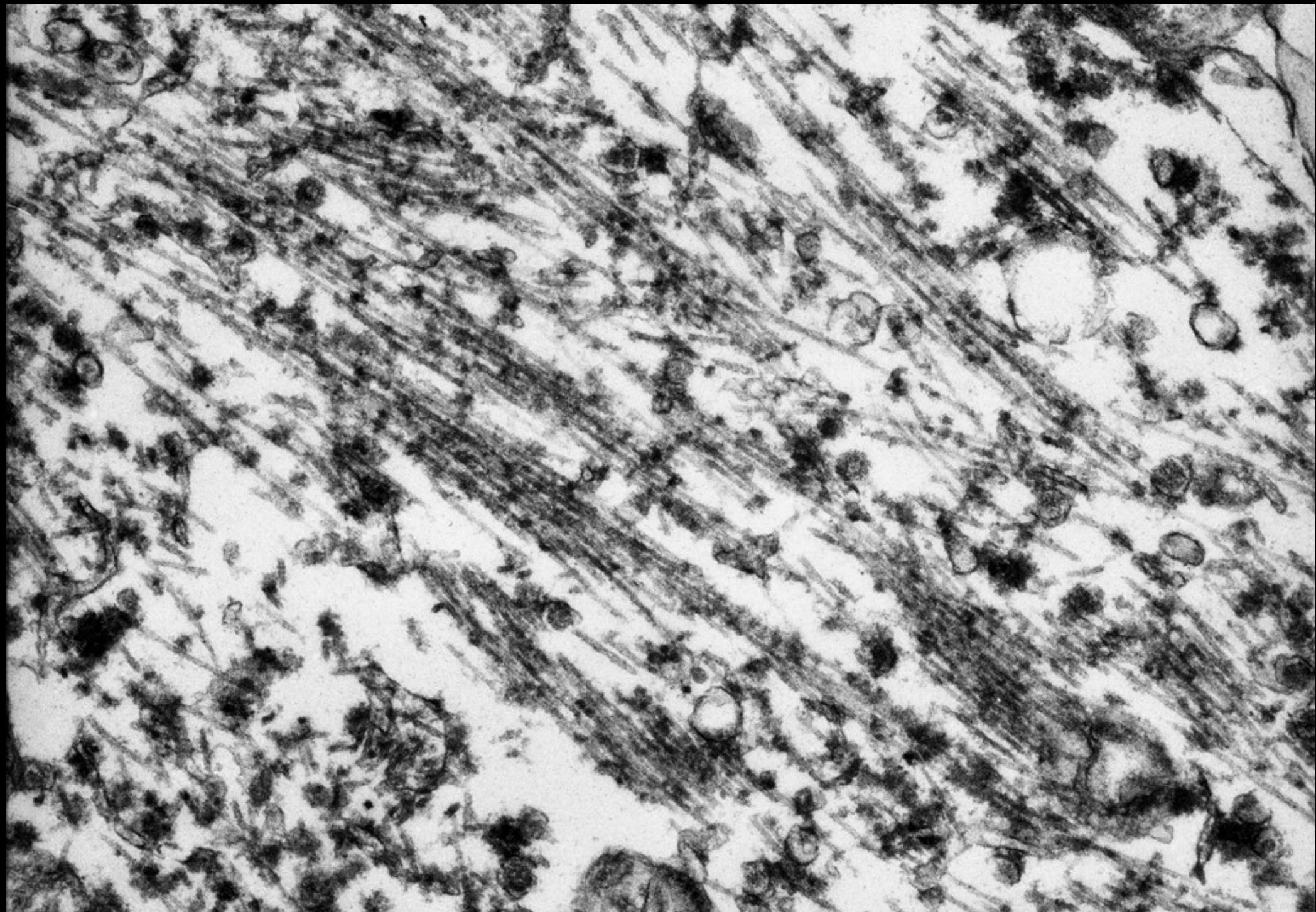
進行性核上性麻痺

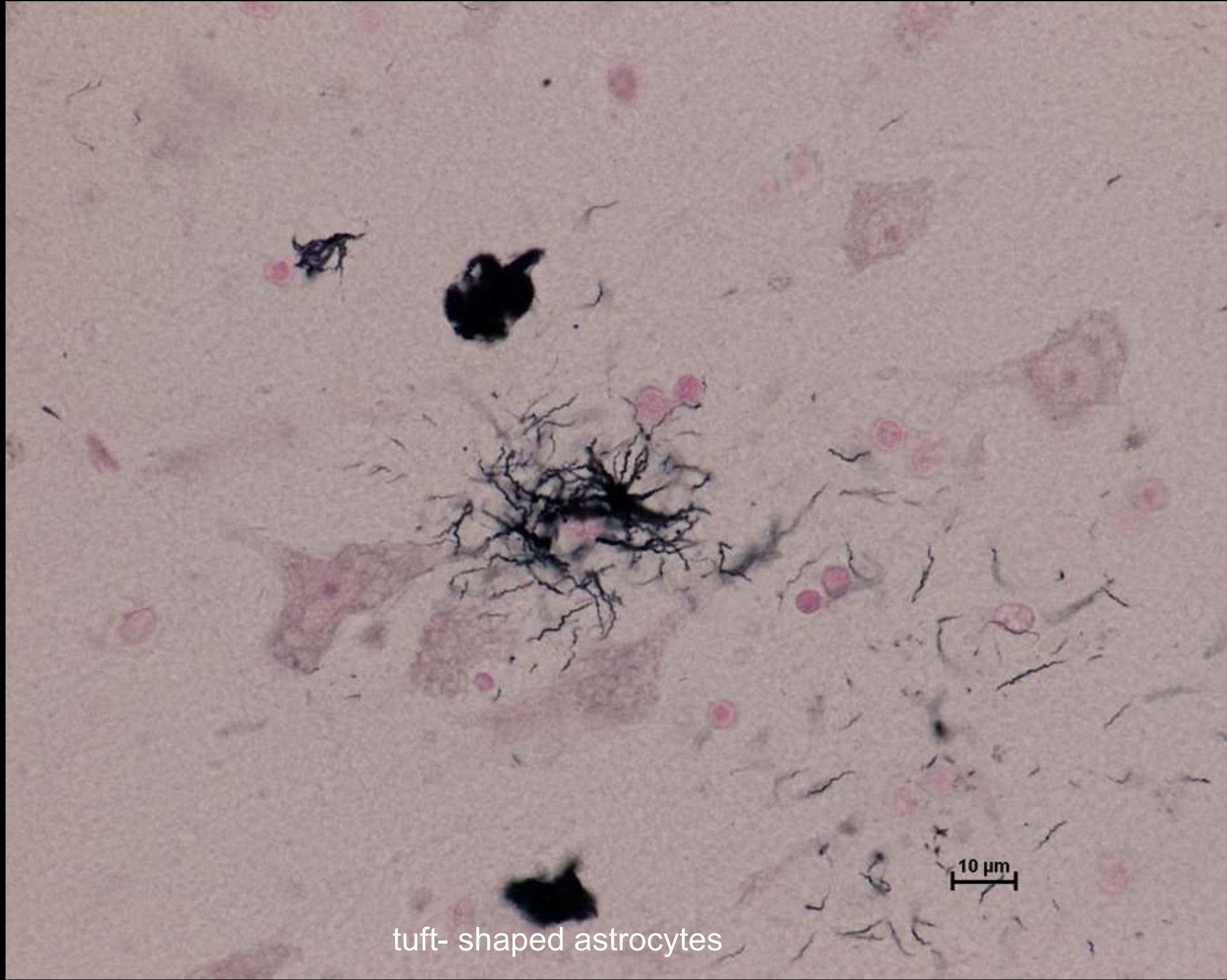
- 当施設6,689連続剖検例中73例(1.09%)が該当病理を呈する(合併例あり)
- 4リピートタウオパチー
- 臨床診断では、PSP: 17例、PD: 14例、CBD: 1例、脊髄小脳変性症1例、老年期認知症: 22例、血管痴呆5例、記載なし18例
- ADとの鑑別にはFDG-PET、アミロイドPET、髄液バイオマーカーが有用
- PDとの鑑別にはMIBG心筋シンチグラフィが有用
- タウPETが有用である可能性がある。









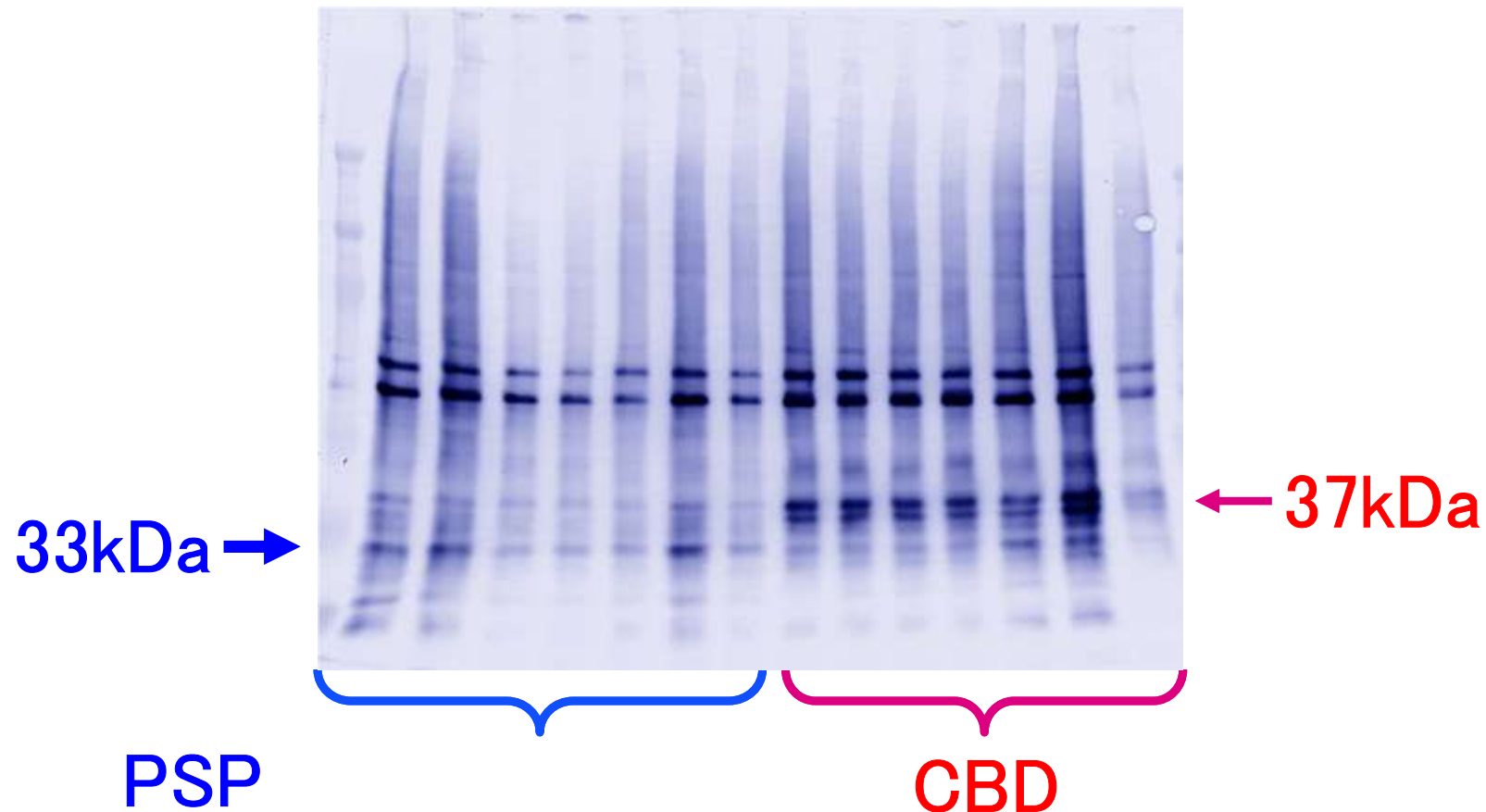


tuft- shaped astrocytes

10 μm

リン酸化タウのC末側断片のband patternは
PSPとCBDの臨床病理病型と対応する。

Tau fragment patternsによるPSPとCBDの識別



PSPとCBDはどちらも4R-tauが蓄積する疾患であるが、
PSPには33kDa, CBDには37kDaの断片バンドが検出される。

PSP/ CBD

- PSP
 - RS (Richardson)
 - Pa (Parkinsonism)
 - PA (pure akinesia)
 - CBS (corticobasal syndrome)
 - PNFA (prog. non- fluent aphasia)
 - FTD bv
 - C (cerebellar type)
- CBD
 - CBS
 - RS
 - PNFA
 - FTD bv
 - D (dementia)

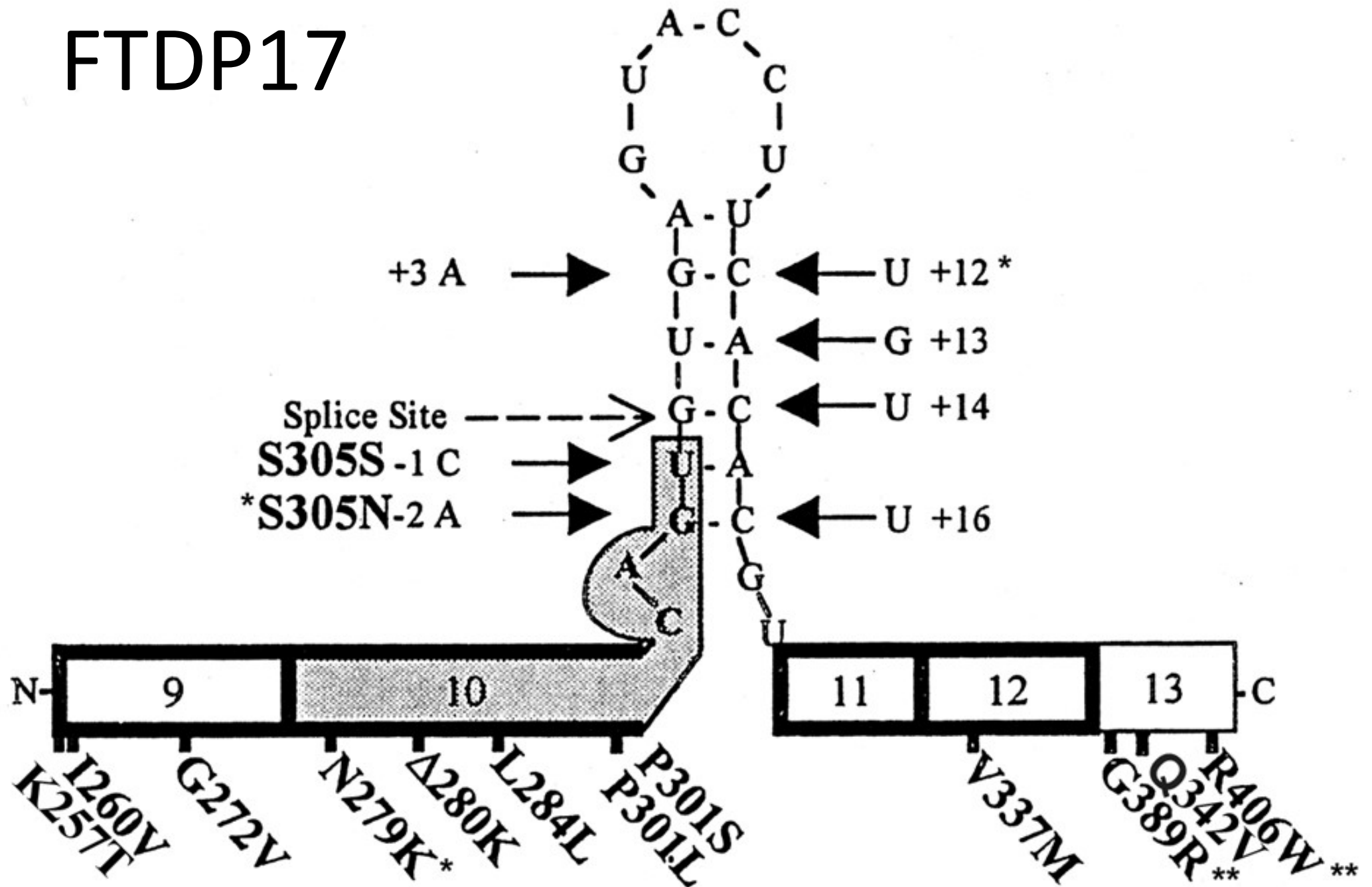
FTDP- 17

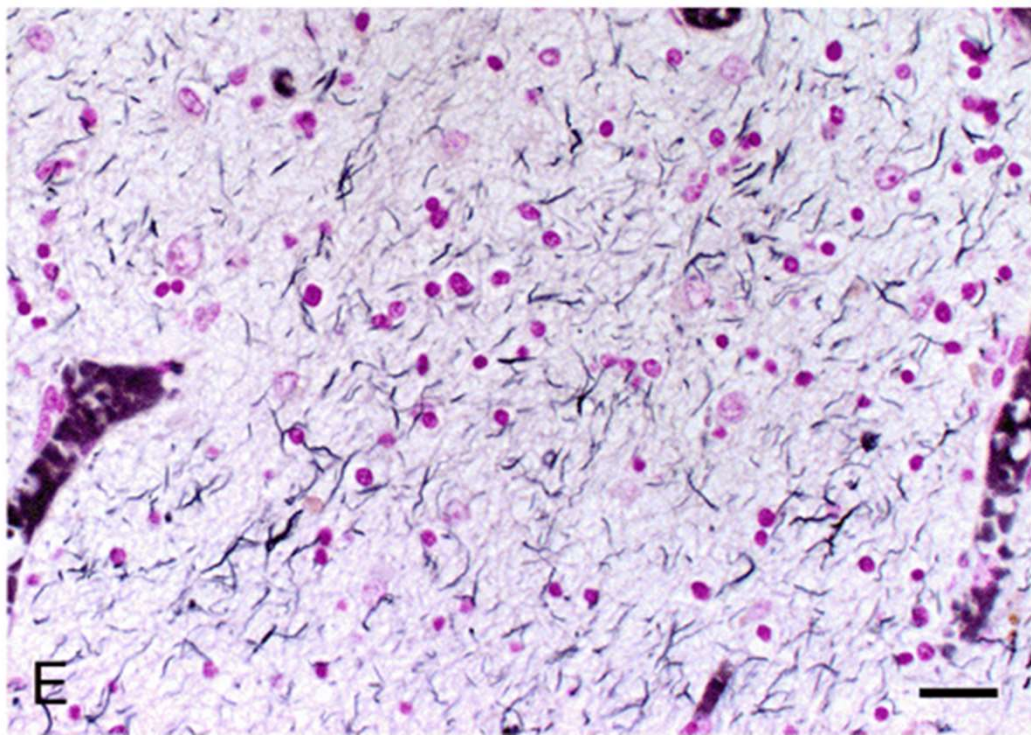
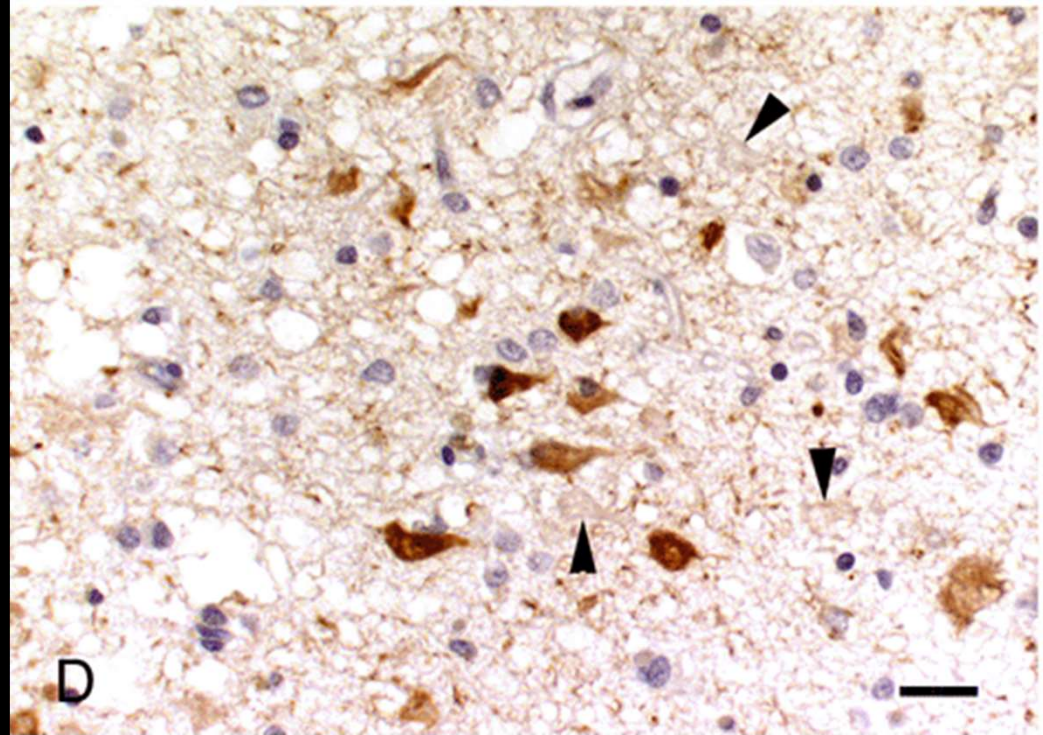
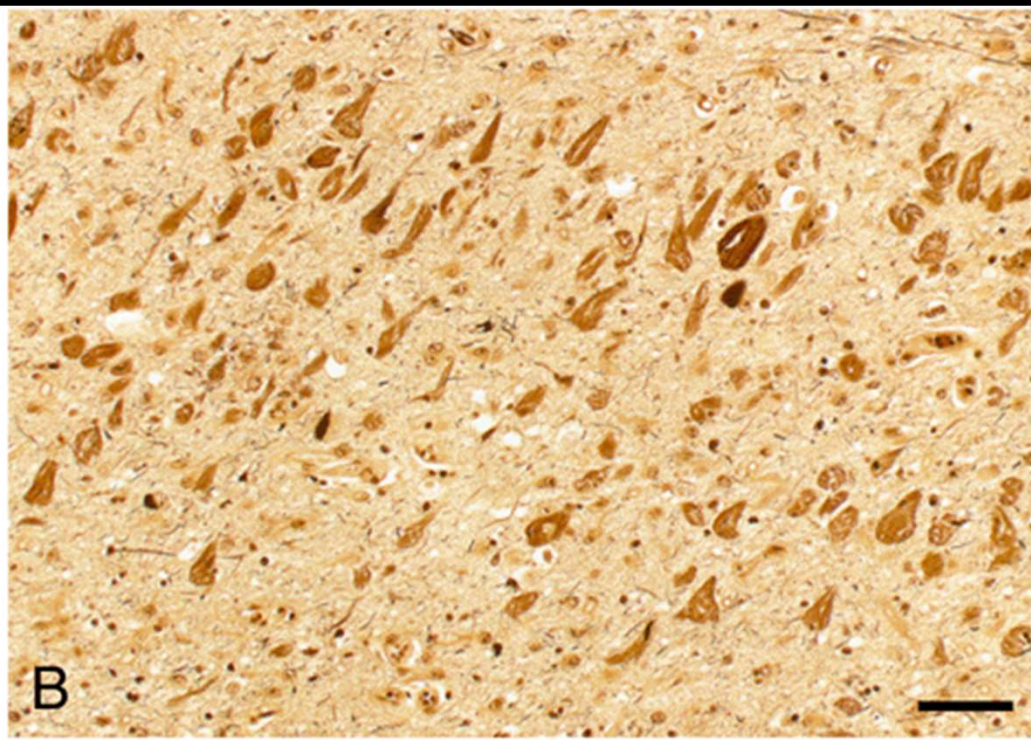
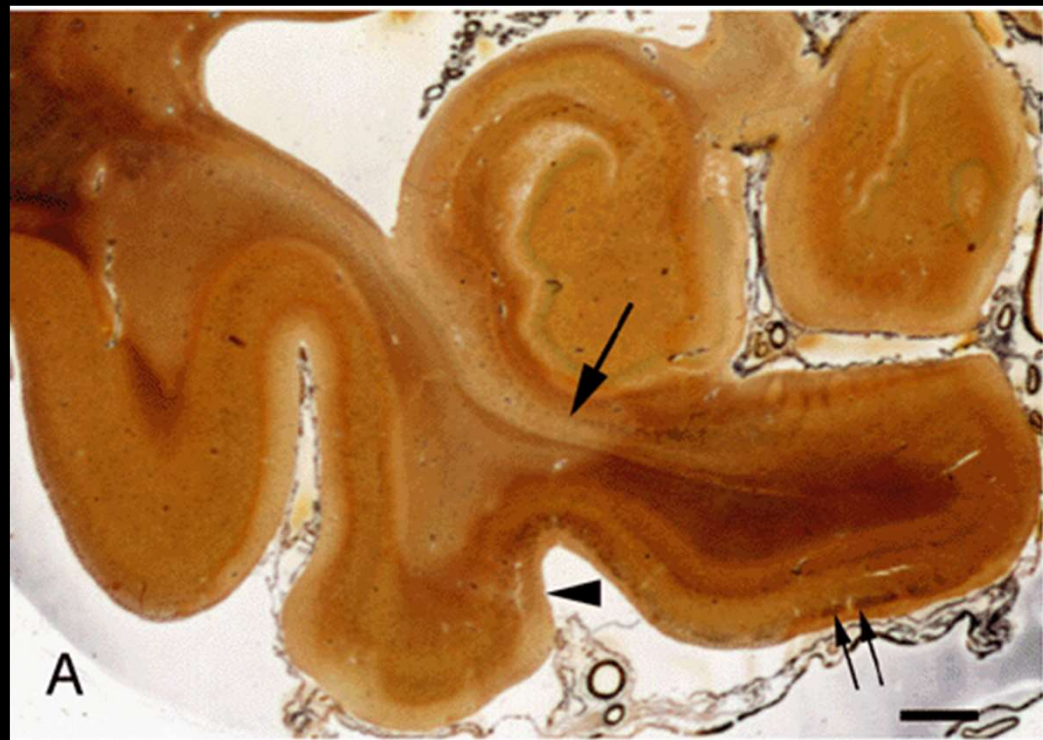
- Tau遺伝子変異により、神経細胞脱落を示した総体。
- 認知症の型としては、AD型とFTD型の双方を示す。
- Tau 変異がmajorだが、progranulin変異がその後分離された。
- Progranulin変異はTDP43 type Aを示す。

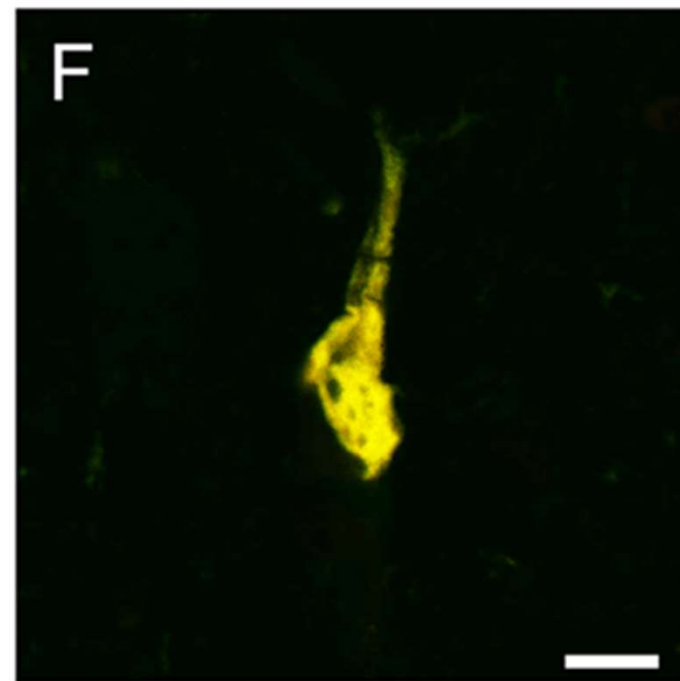
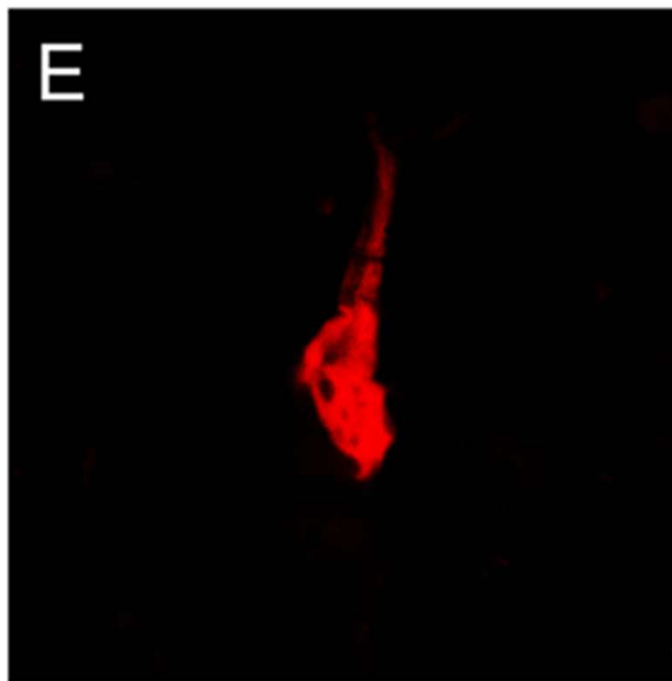
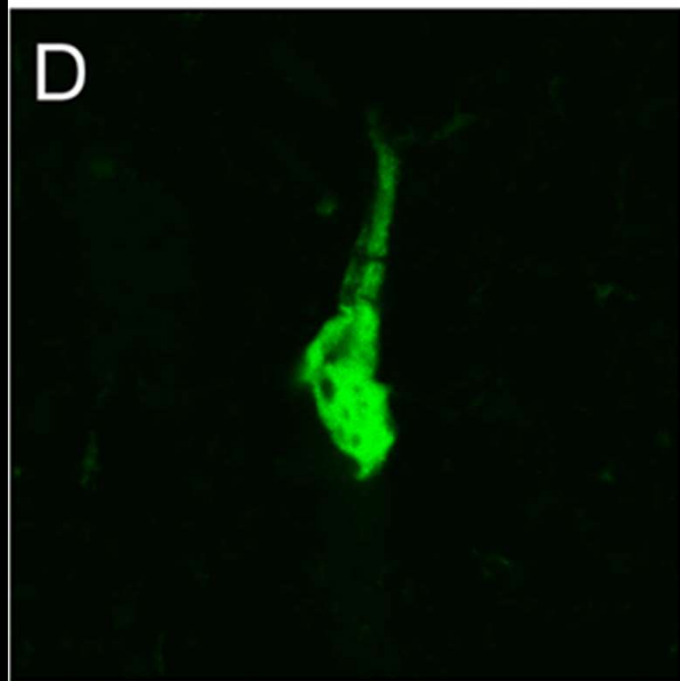
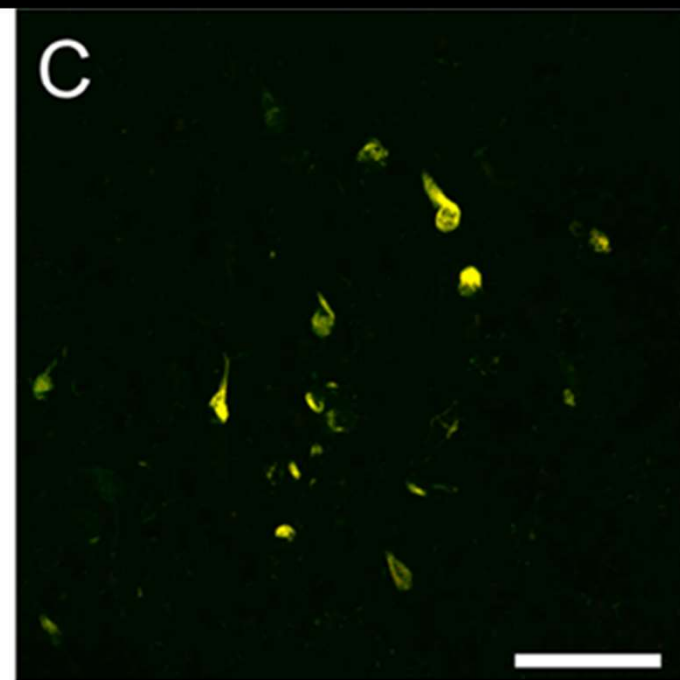
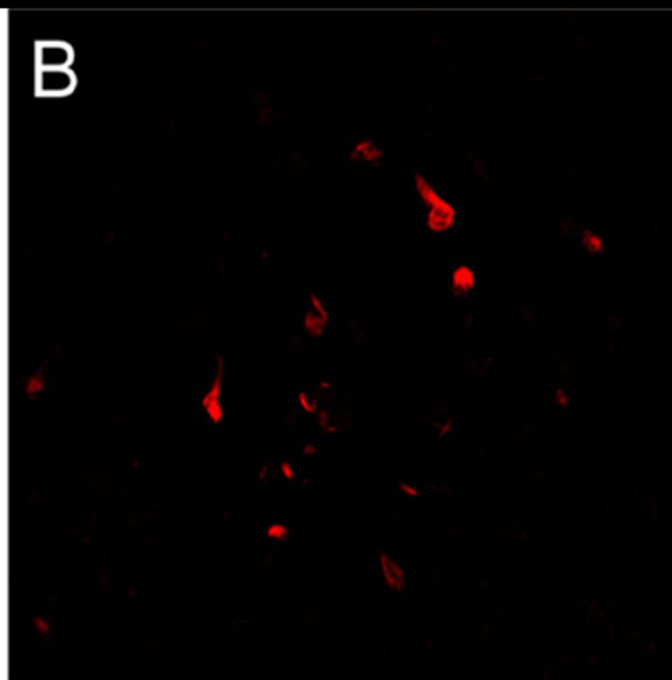
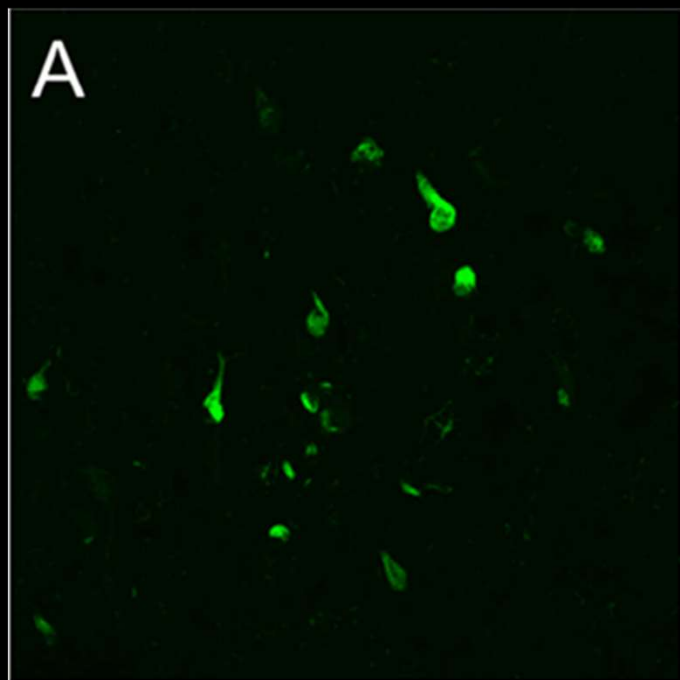
R406W

- Neurofibrillary tangle predominant form of dementia (神経原線維変化優位型認知症) の病理像を示す

FTDP17







脊髓小脑变性症

表 8-3 失調症の分類

原発性小脳変性症と脊髄小脳変性症

遺伝性

常染色体劣性遺伝

常染色体優性遺伝

伴性遺伝

孤発性

多系統萎縮症

特発性小脳変性症

続発性小脳変性症と脊髄小脳変性症

神経代謝疾患

プリオン病

中毒

感染

血管障害

傍腫瘍性小脳変性症

表 8-4 遺伝性脊髄小脳萎縮症と小脳失調症の分類

常染色体劣性遺伝小脳失調症

フリードライヒ運動失調症

反射の保たれた若年発症小脳失調症 (early onset cerebellar ataxia with retained reflexes ; EOCA)

ビタミン E 欠乏による脊髄小脳萎縮症

血管拡張性失調症

血管拡張性失調症類似疾患 (ATLD)

他のまれな常染色体劣性遺伝失調症

X 染色体連鎖性小脳失調症

いくつかのまれな原因

常染色体優性遺伝小脳失調症

脊髄小脳変性症 (SCA1~SCA17)

歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症 (DRPLA)

発作性失調症 (EA1 と EA2)

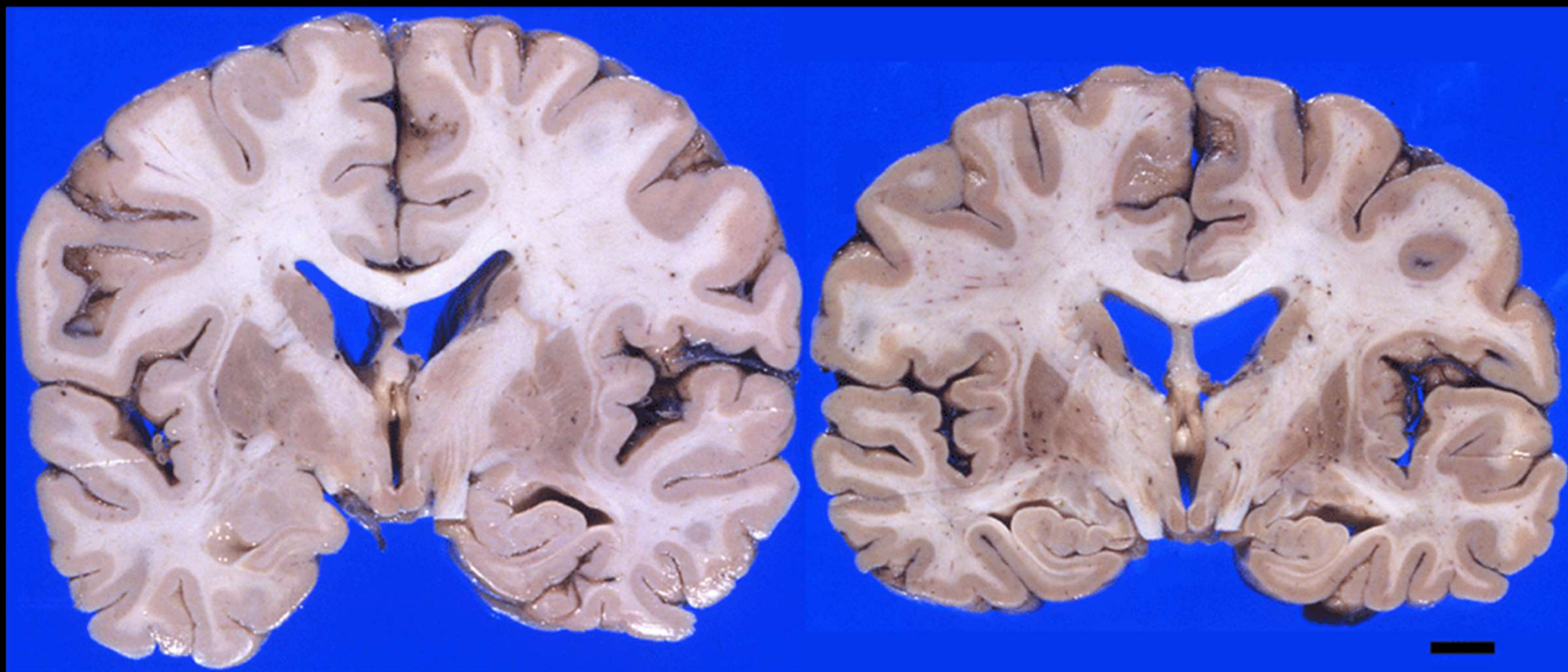
表 8-5 常染色体優性遺伝小脳失調症

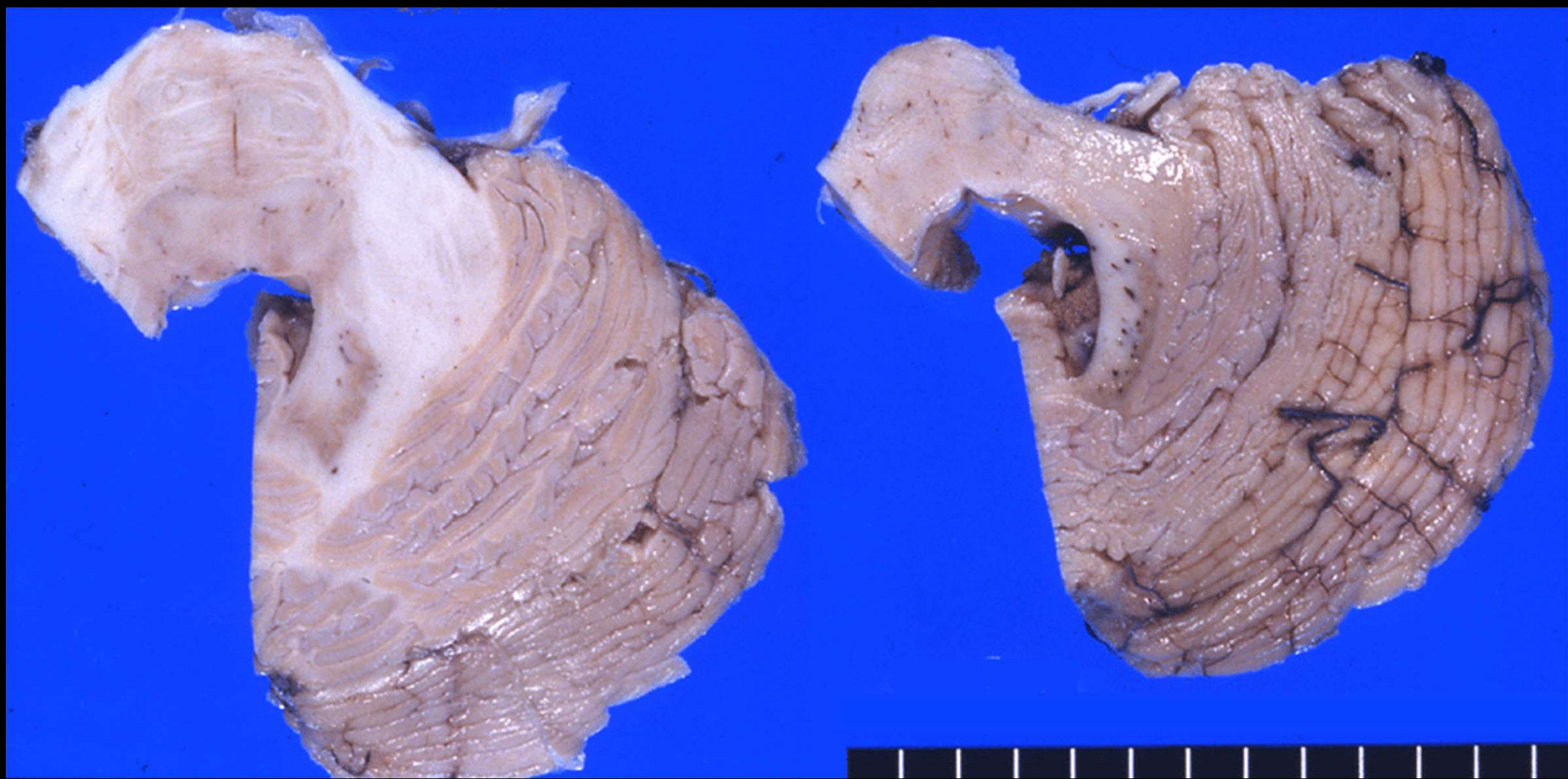
疾患	染色体	産物	標準的な病的リピート数	標準的な正常リピート数
SCA1	6p23	ataxin-1	42-81(CAG)	16-36
SCA2	12q24	ataxin-2	35-64(CAG)	15-24
SCA3/MJD	14q	ataxin-3	68-79(CAG)	13-36
SCA4	16q22.1	不明	—	—
SCA5	11p12-q12	不明	—	—
SCA6	19p	CACNA1A	21-30(CAG)	6-17
SCA7	3p21	ataxin-7	38-130(CAG)	7-17
SCA8	13q21	転写されているが、 翻訳されていない	16-37(CTG)	107-127
SCA10	22q13	転写されているが、 翻訳されていない	800-4500(ATTCT)	10-22
SCA11	15q14-21.3	不明	—	—
SCA12	5q31	PPP2R2B	66-93	<29
SCA13	19q13.3	不明	—	—
SCA14	19q13.4	不明	—	—
SCA15	連鎖性なし	不明	—	—
SCA16	8q23-24	不明	—	—
SCA17	6q27	TBP	63(CAG)	25-42

MJD=Machado-Joseph 病

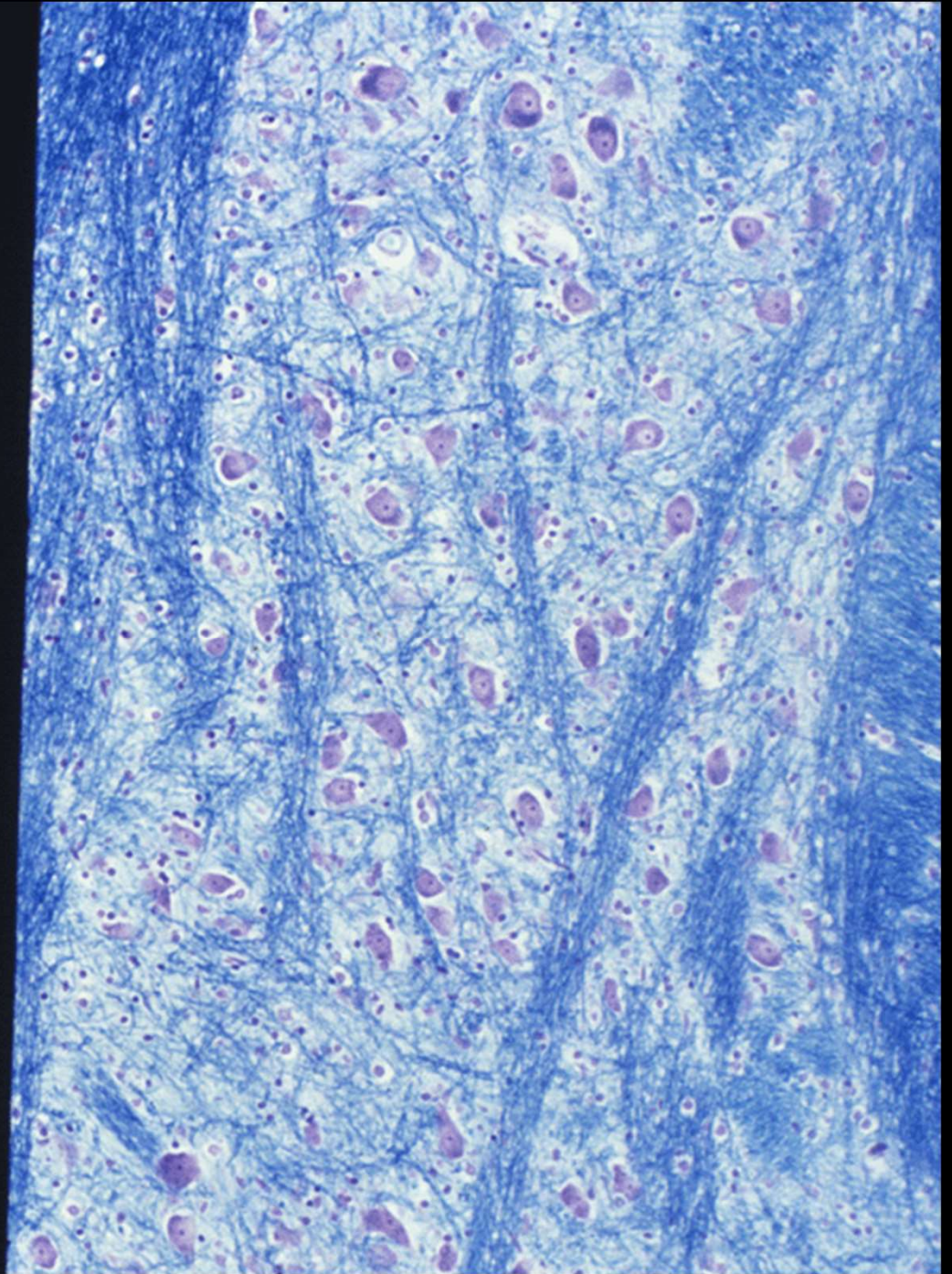
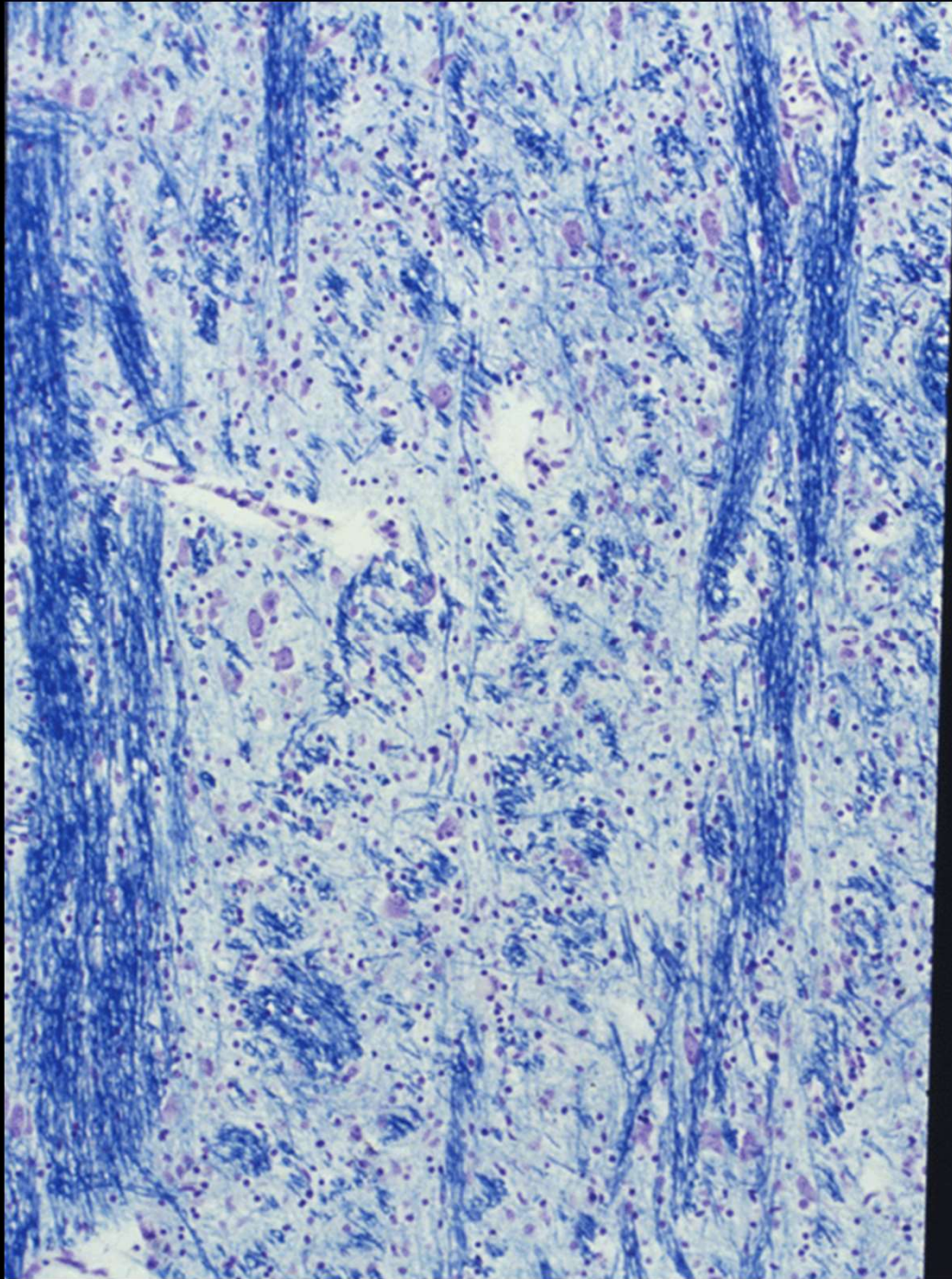
Multiple system atrophy

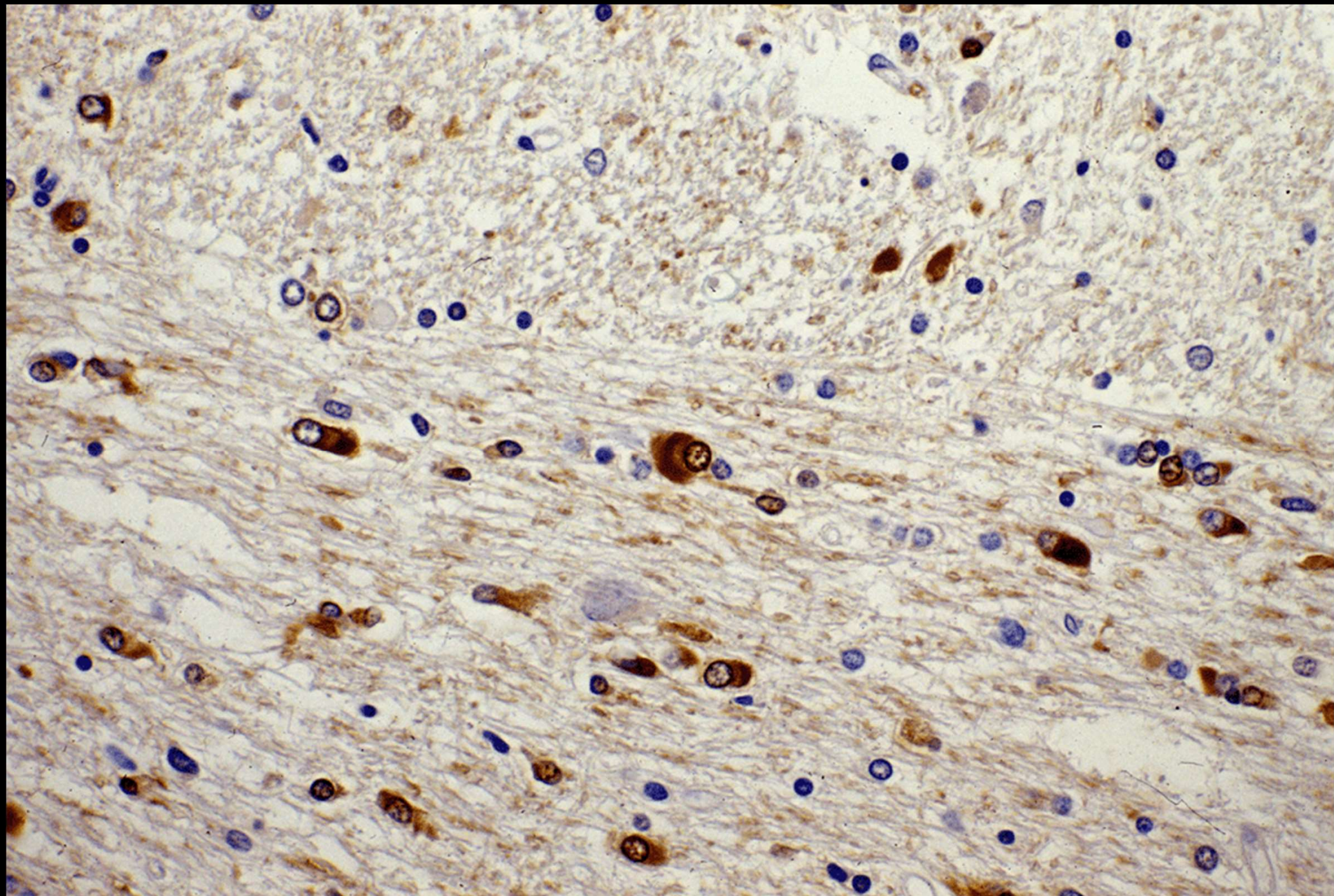
- 1. Sporadic neuroglial synucleinopathy
- 2. Most common cause of spinocerebellar degeneration
- 3. Two clinical phenotypes
 - MSA- P
 - MSA- C
 - (Olivo-ponto-cerebellar atrophy
 - Striato-nigral degeneration
 - Shy- Drager)







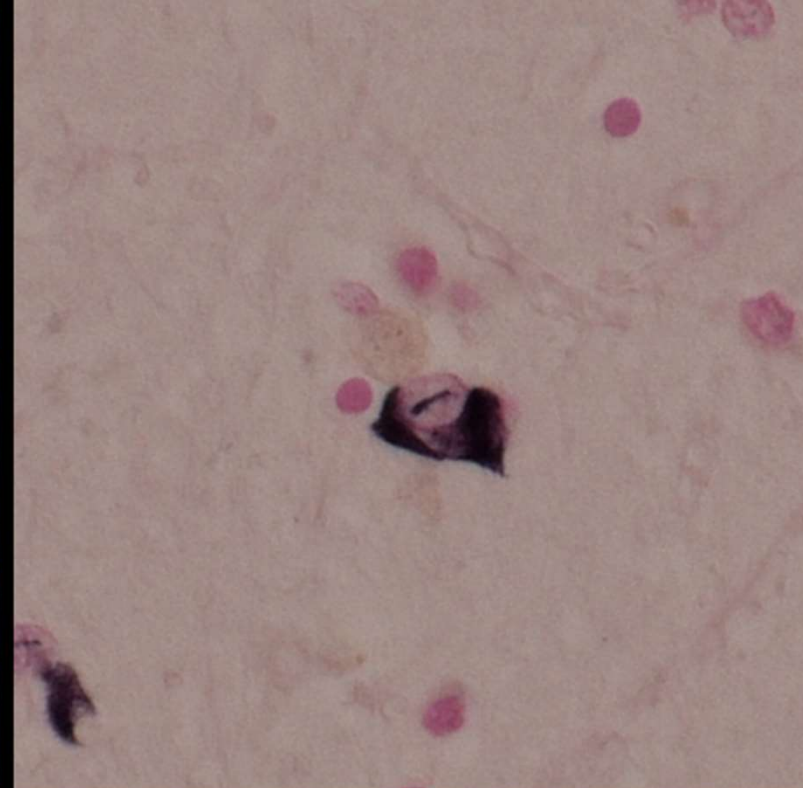




GCI
pSyn

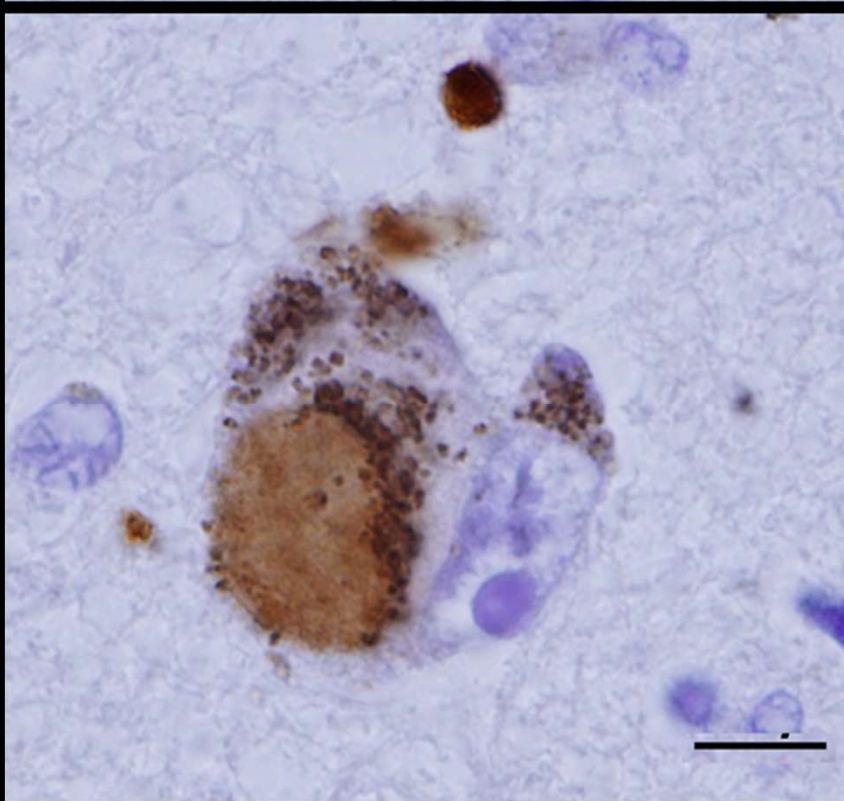


GCI
GNI

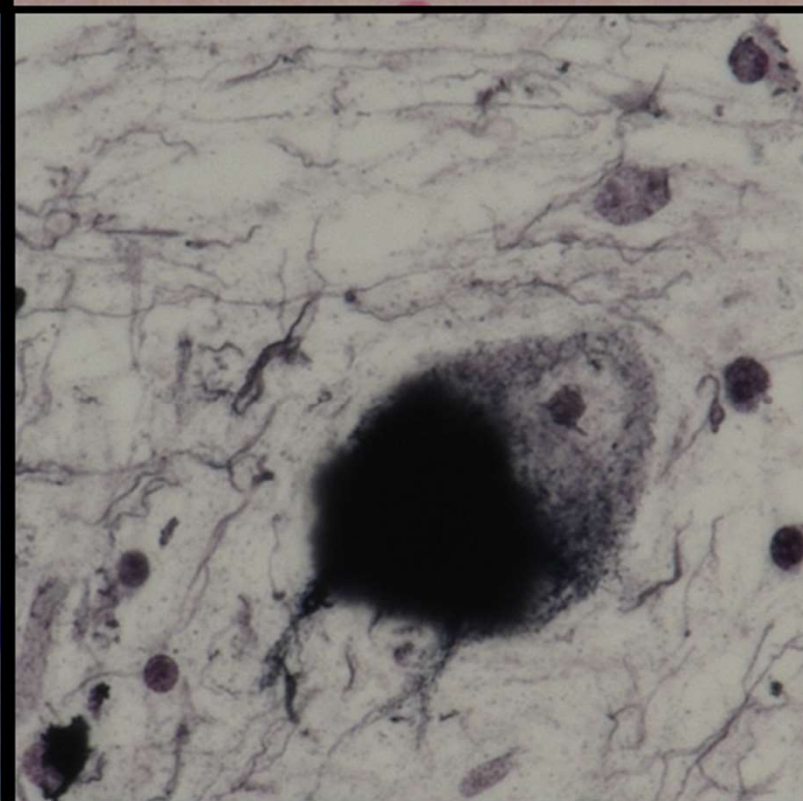


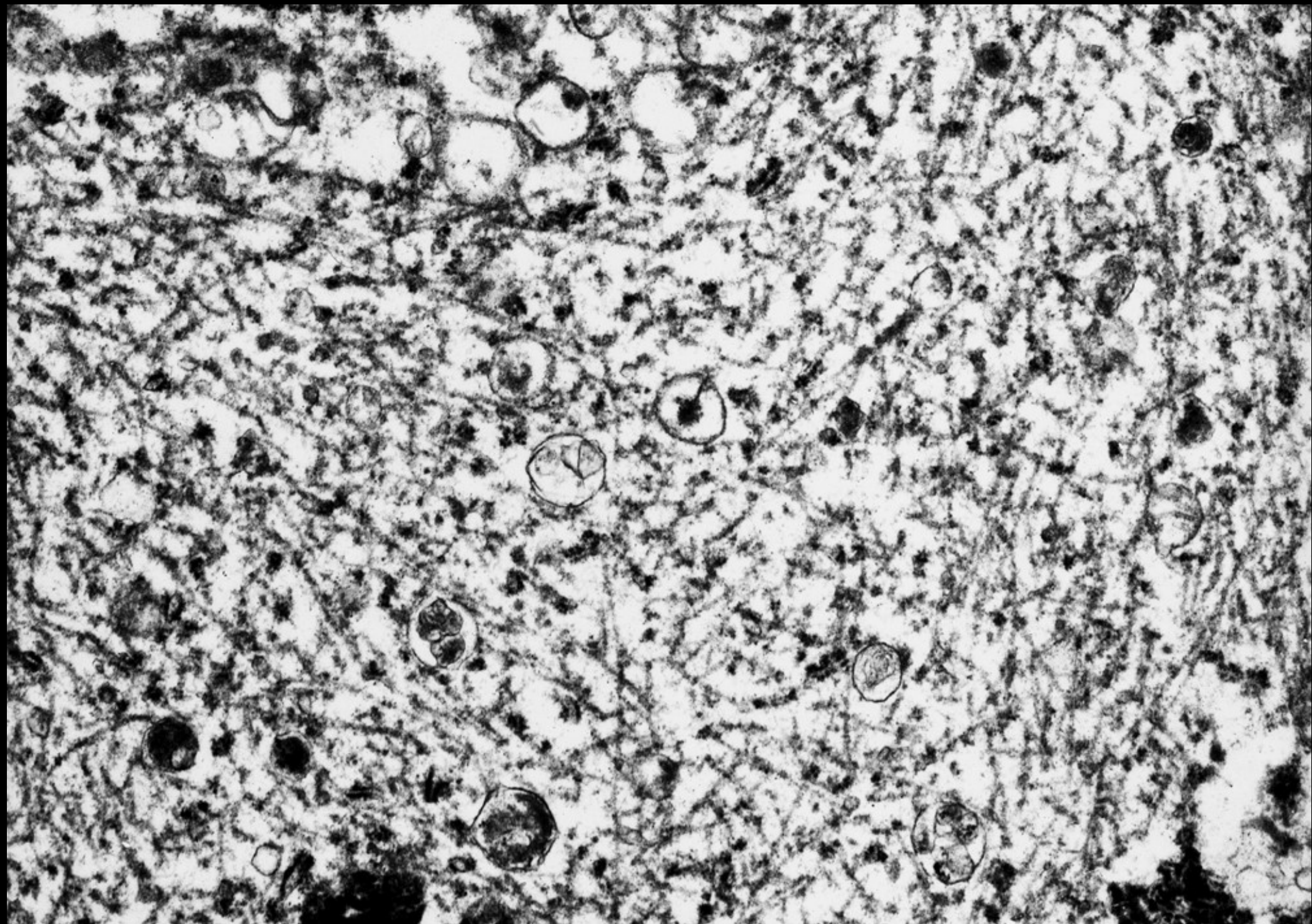
Gallyas

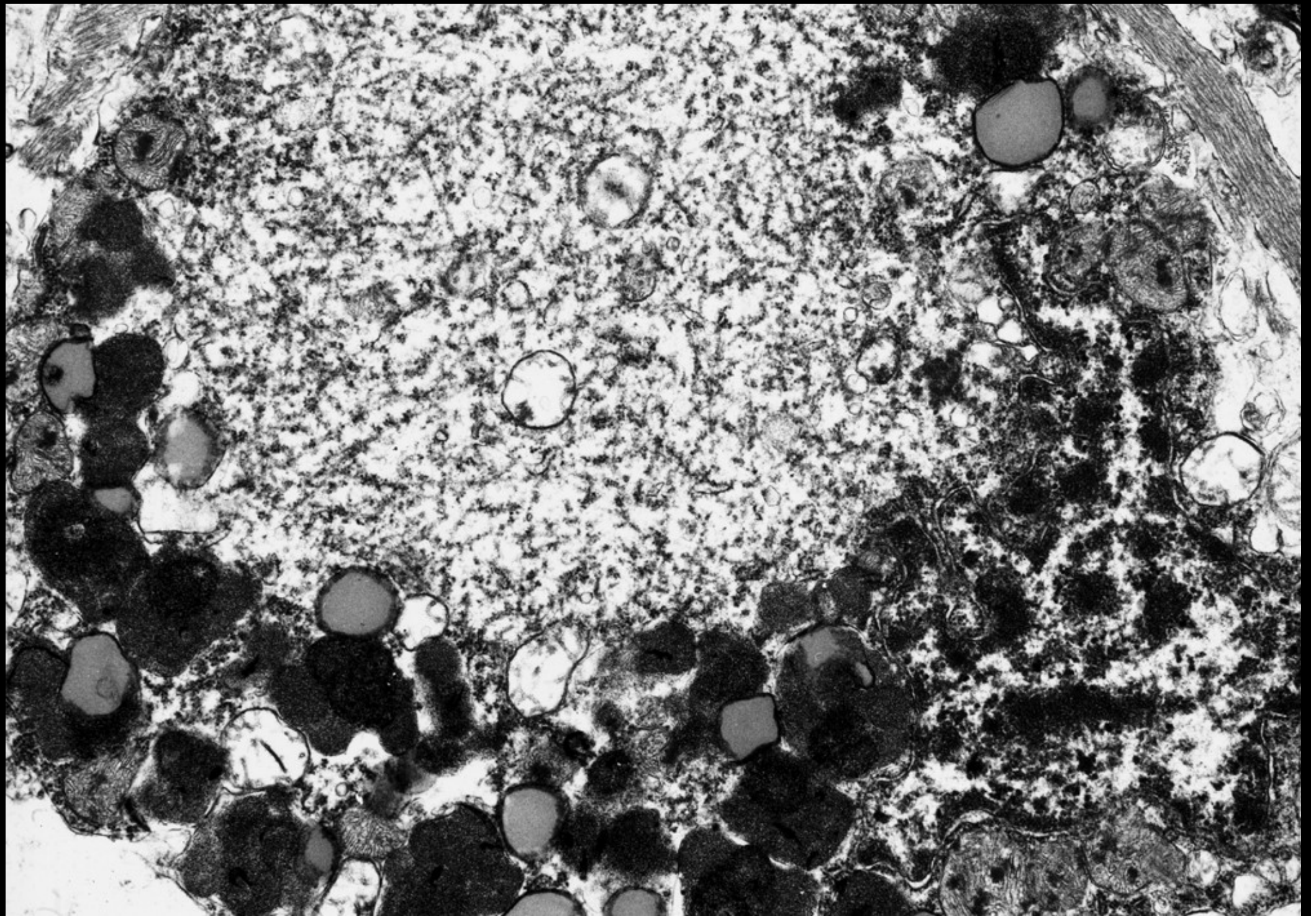
NCI
pSyn

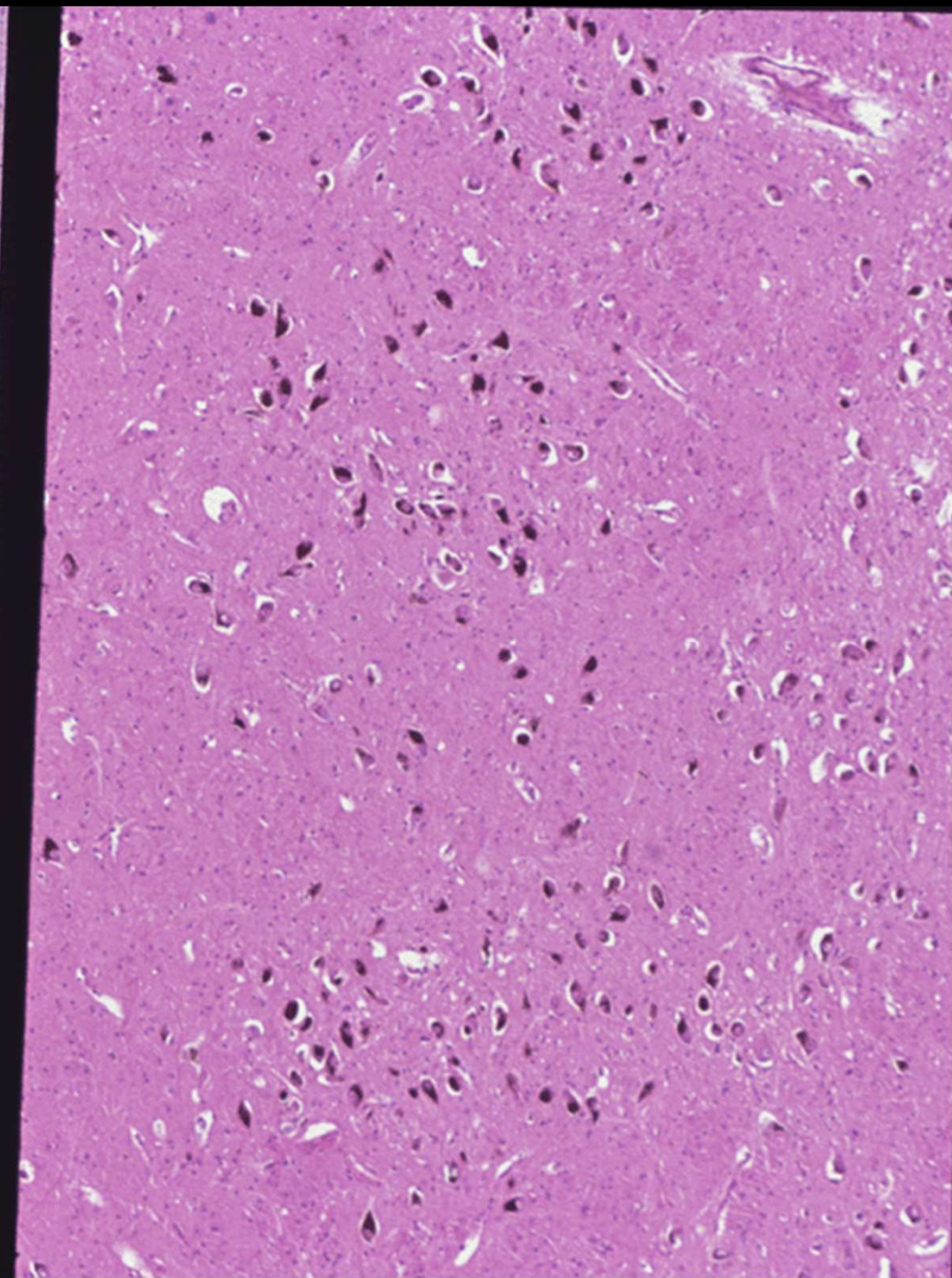
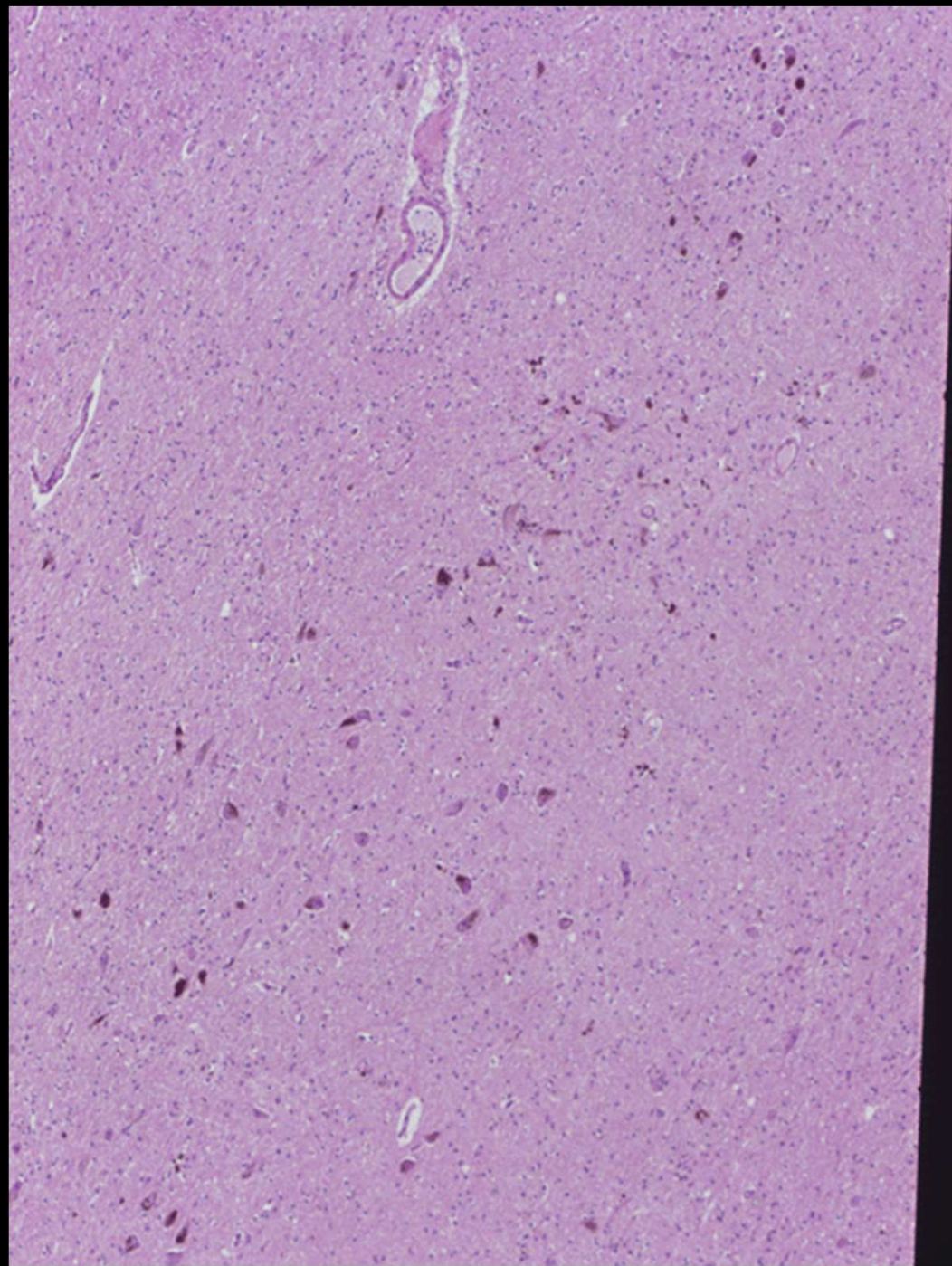


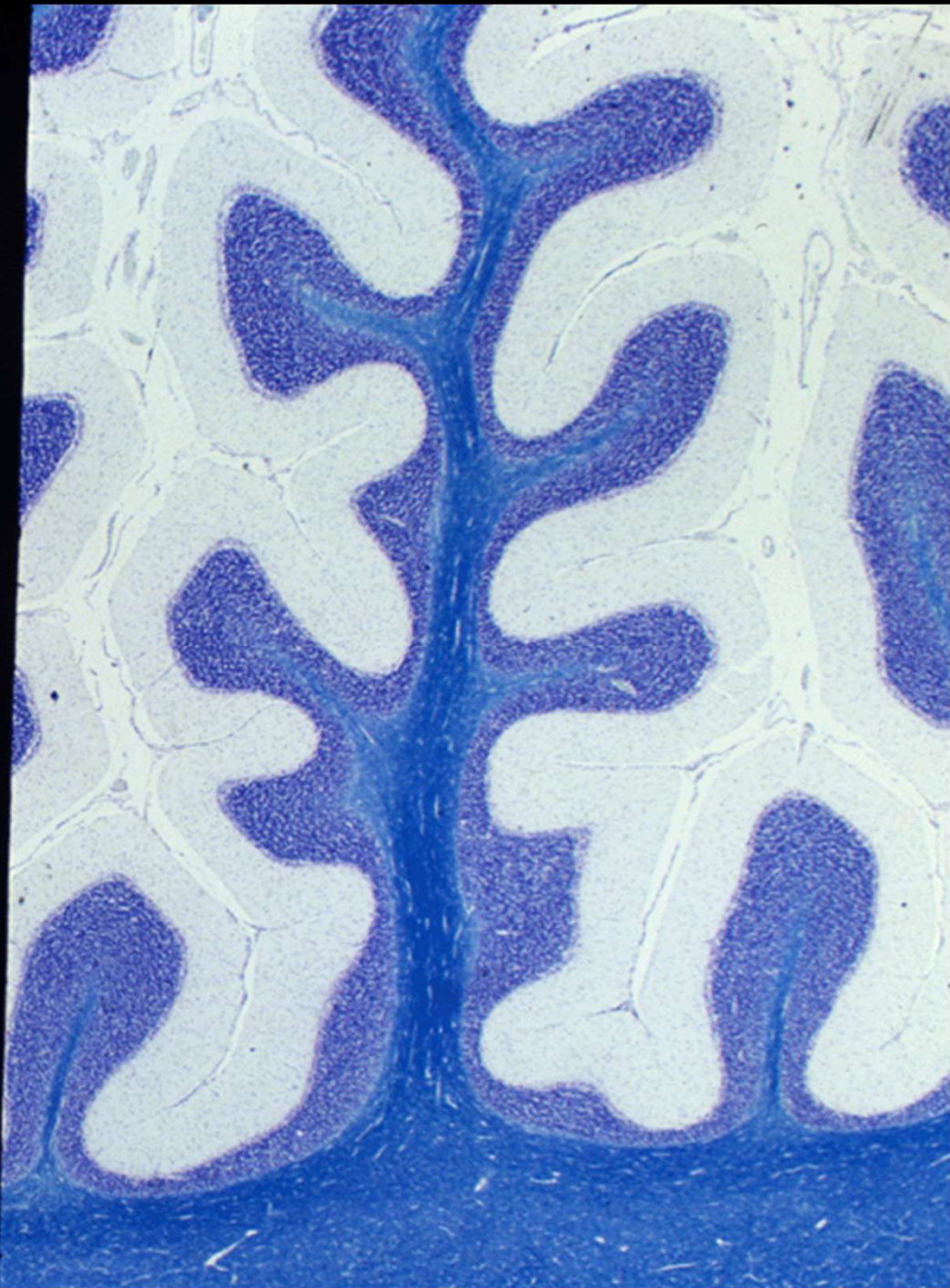
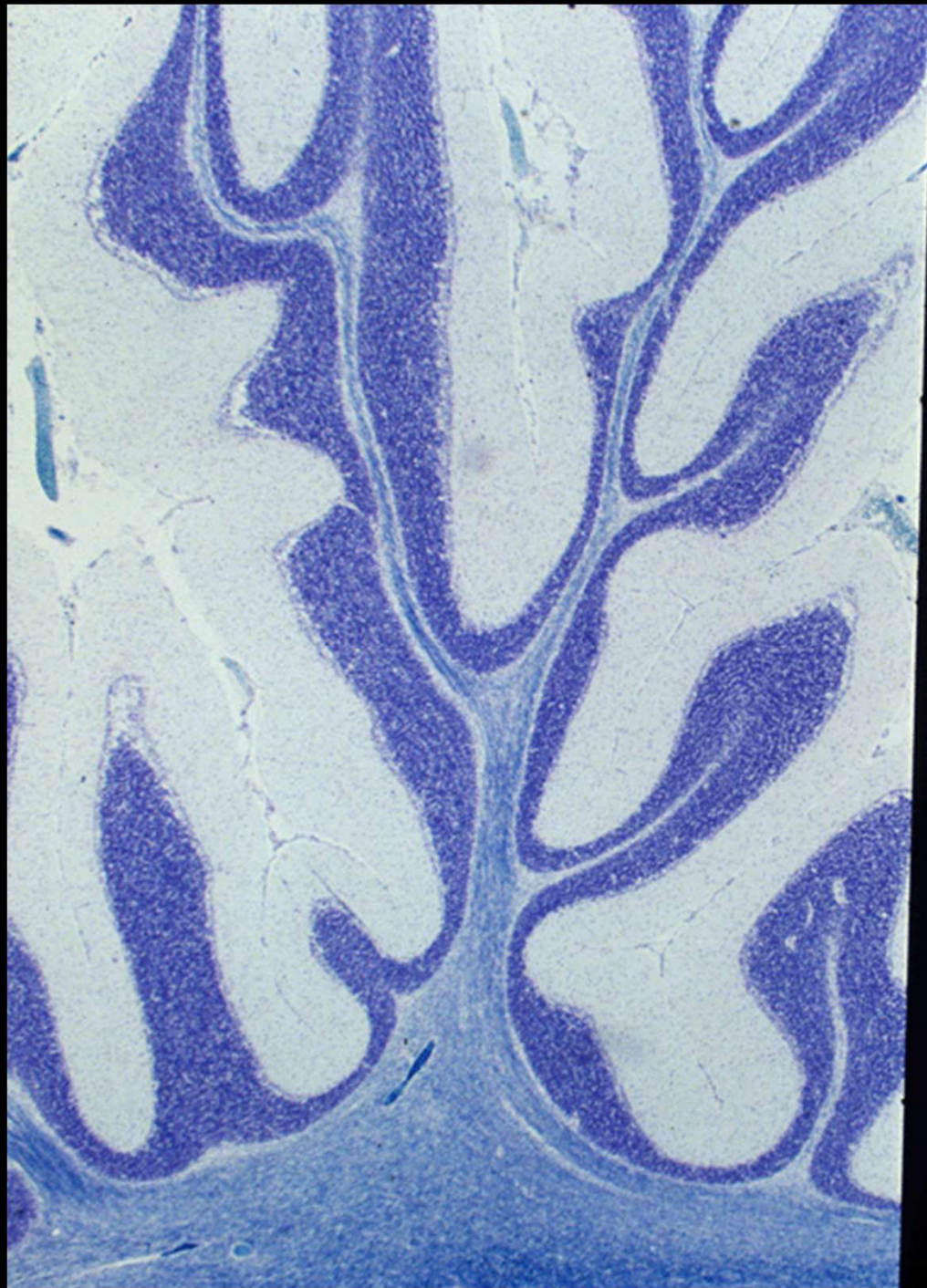
NCI
Gallyas

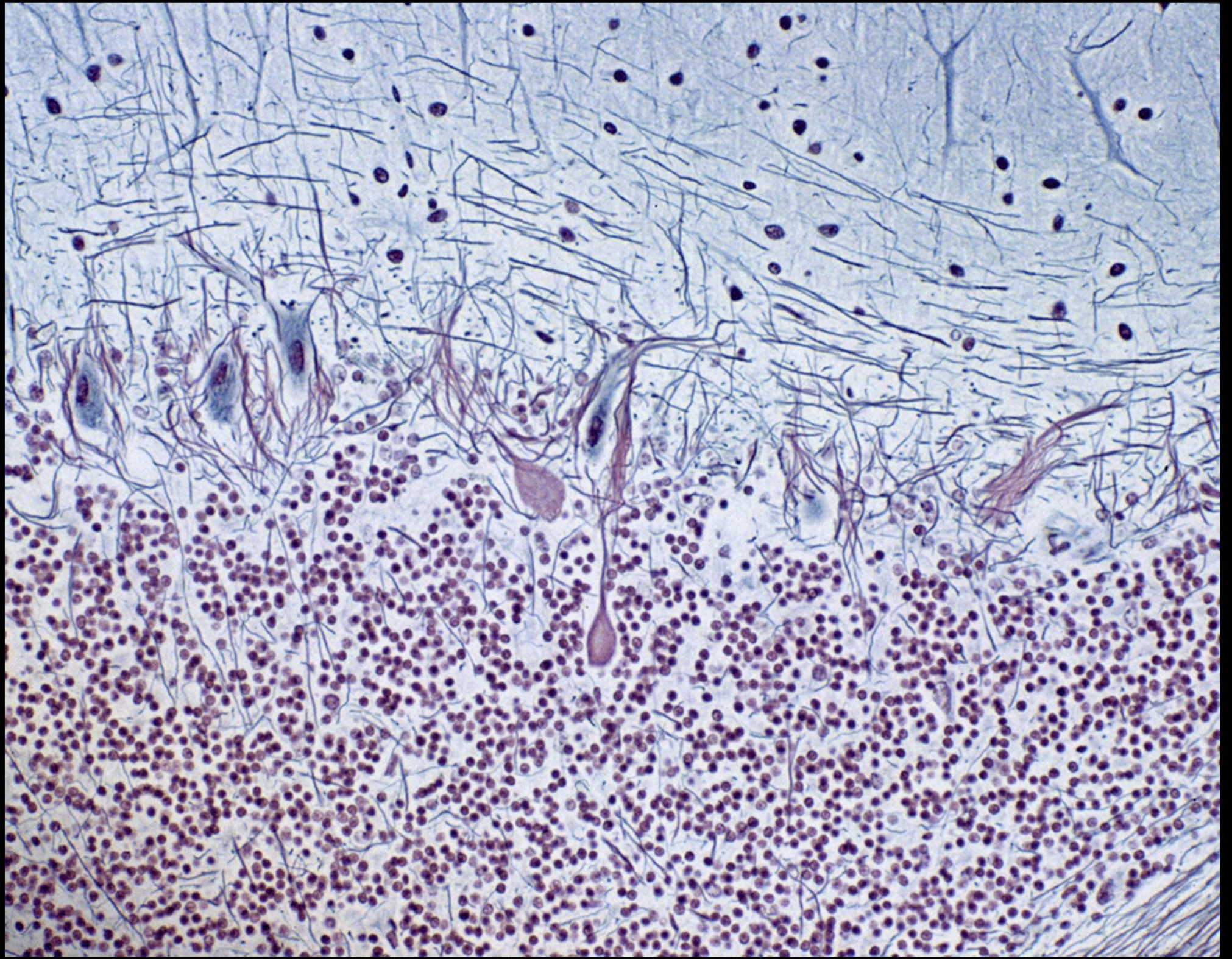


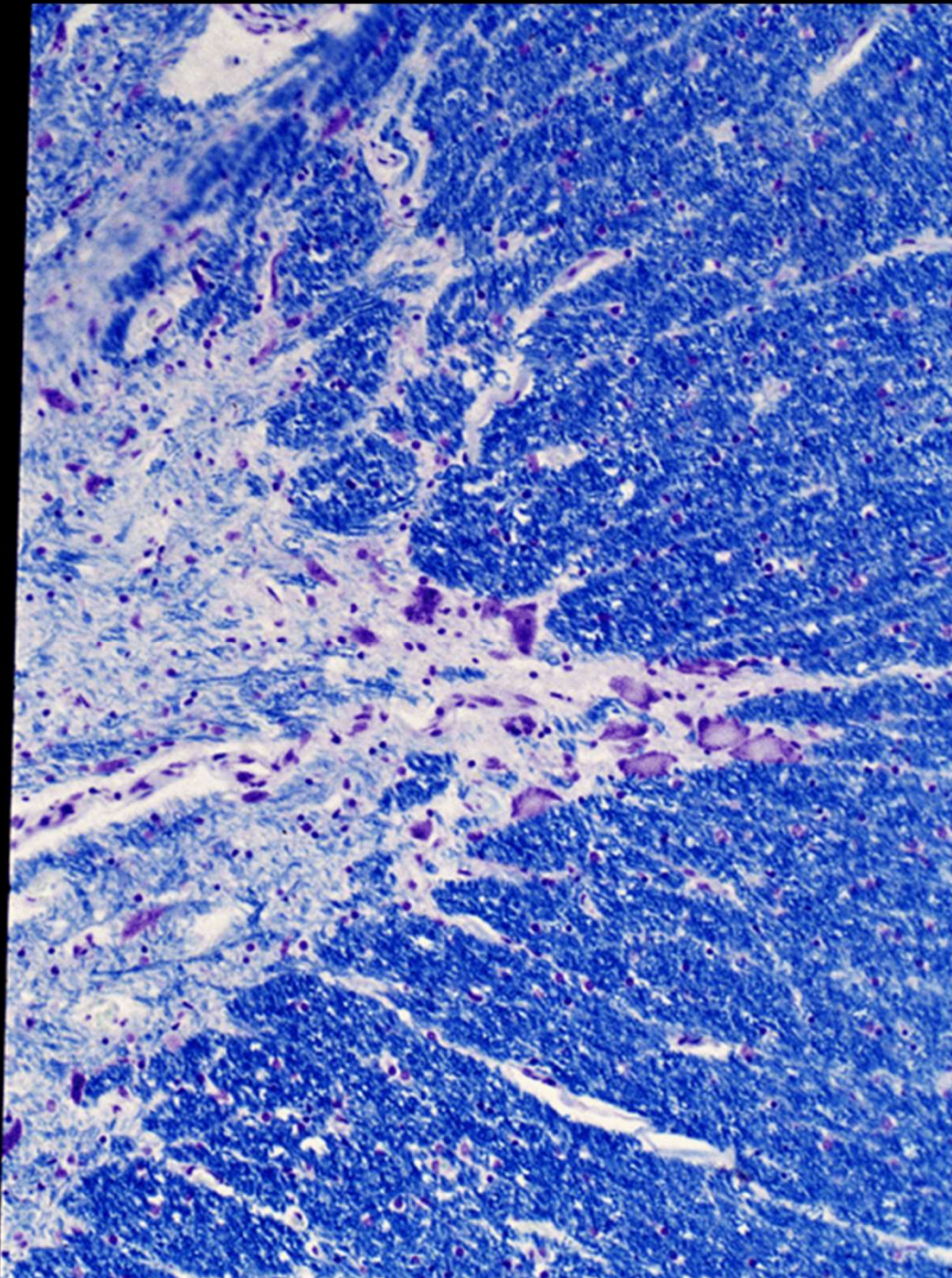
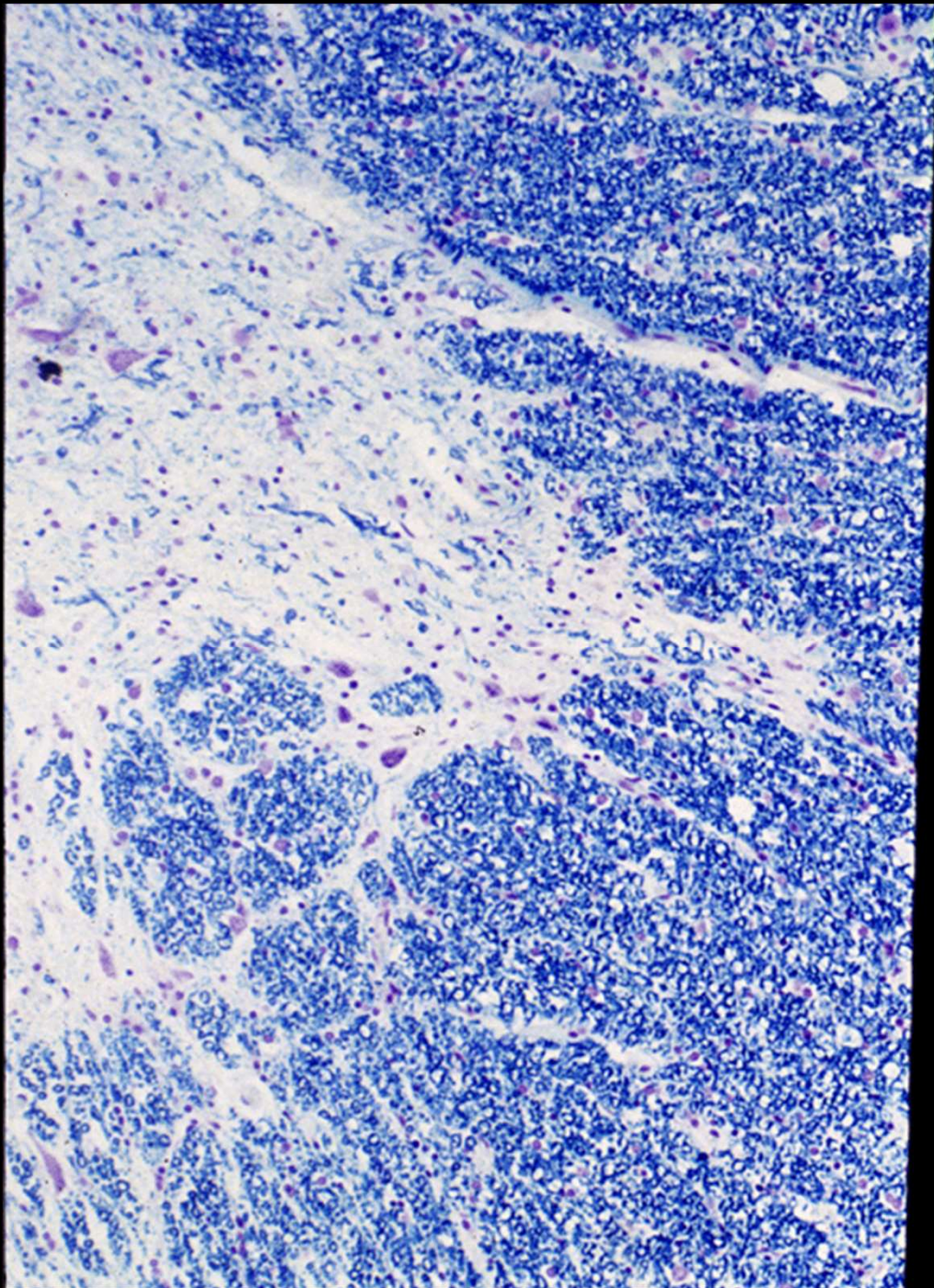


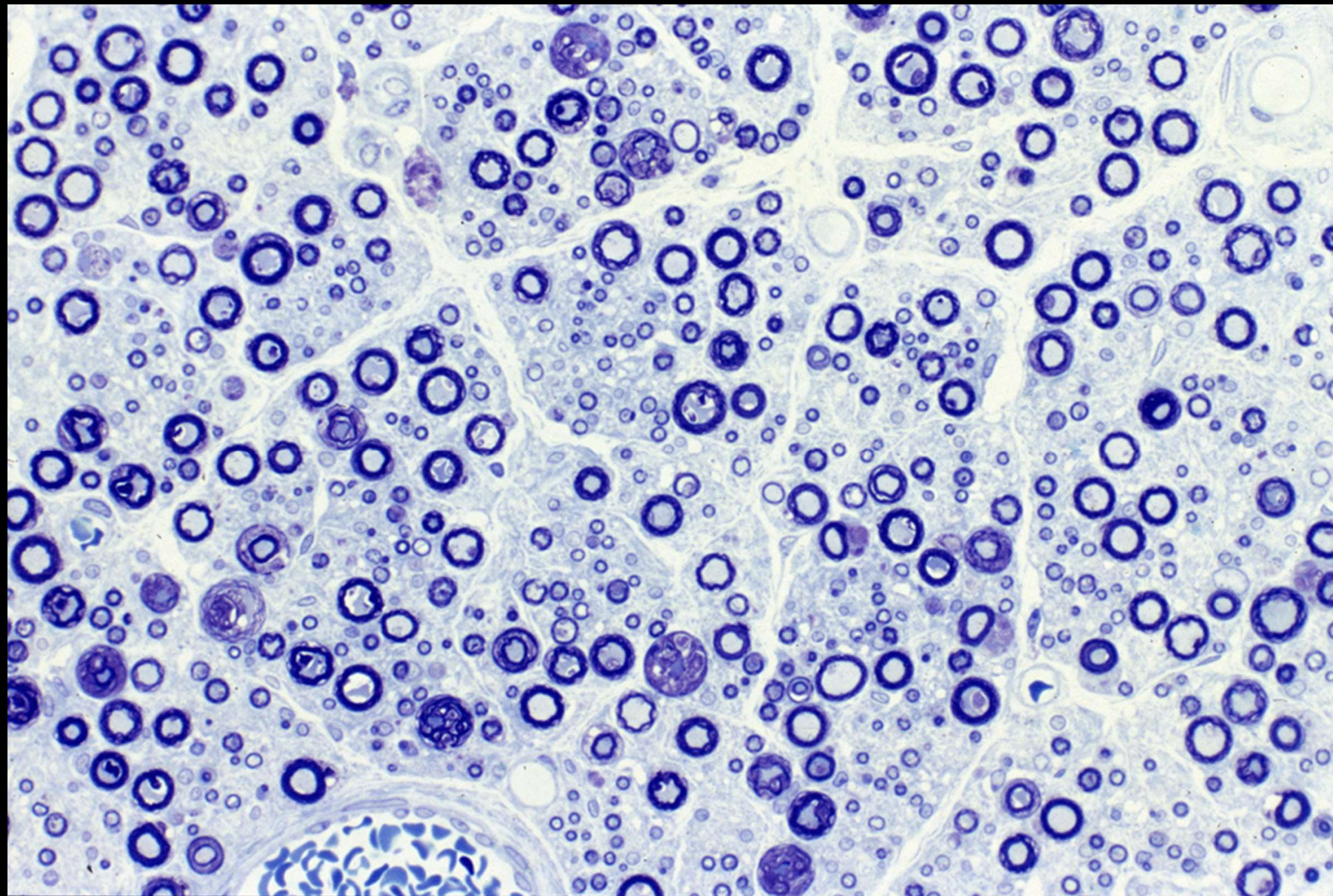


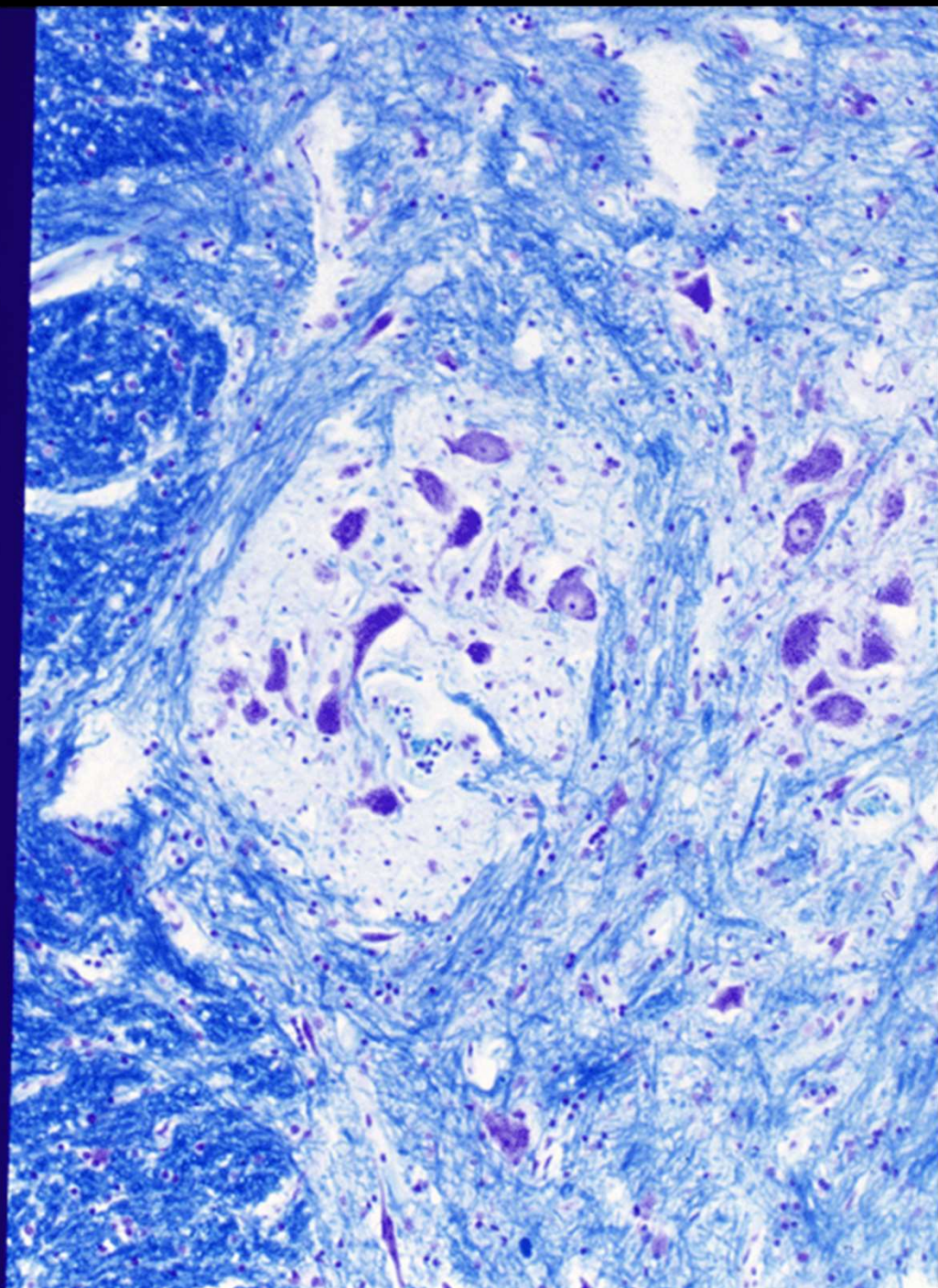
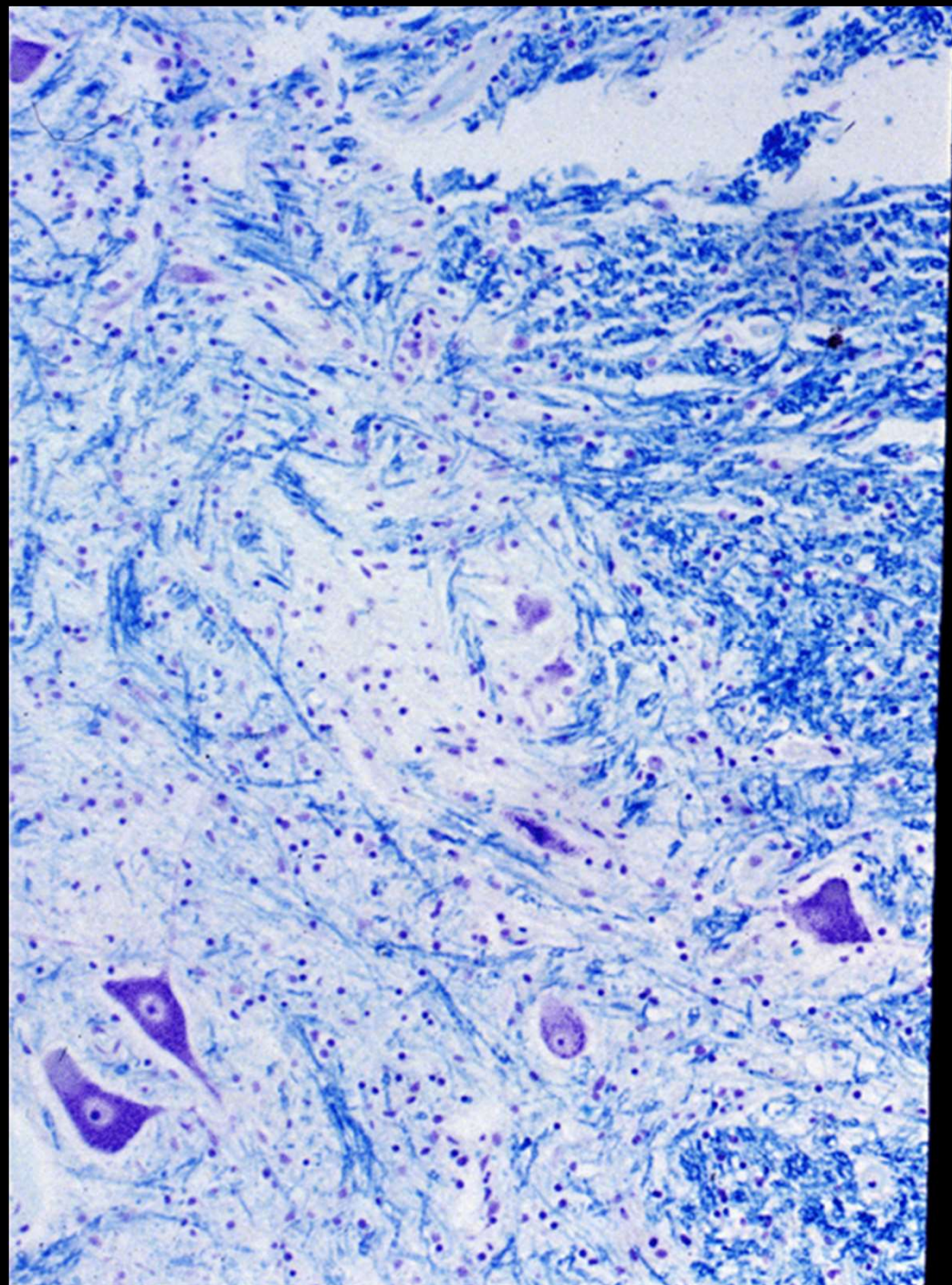












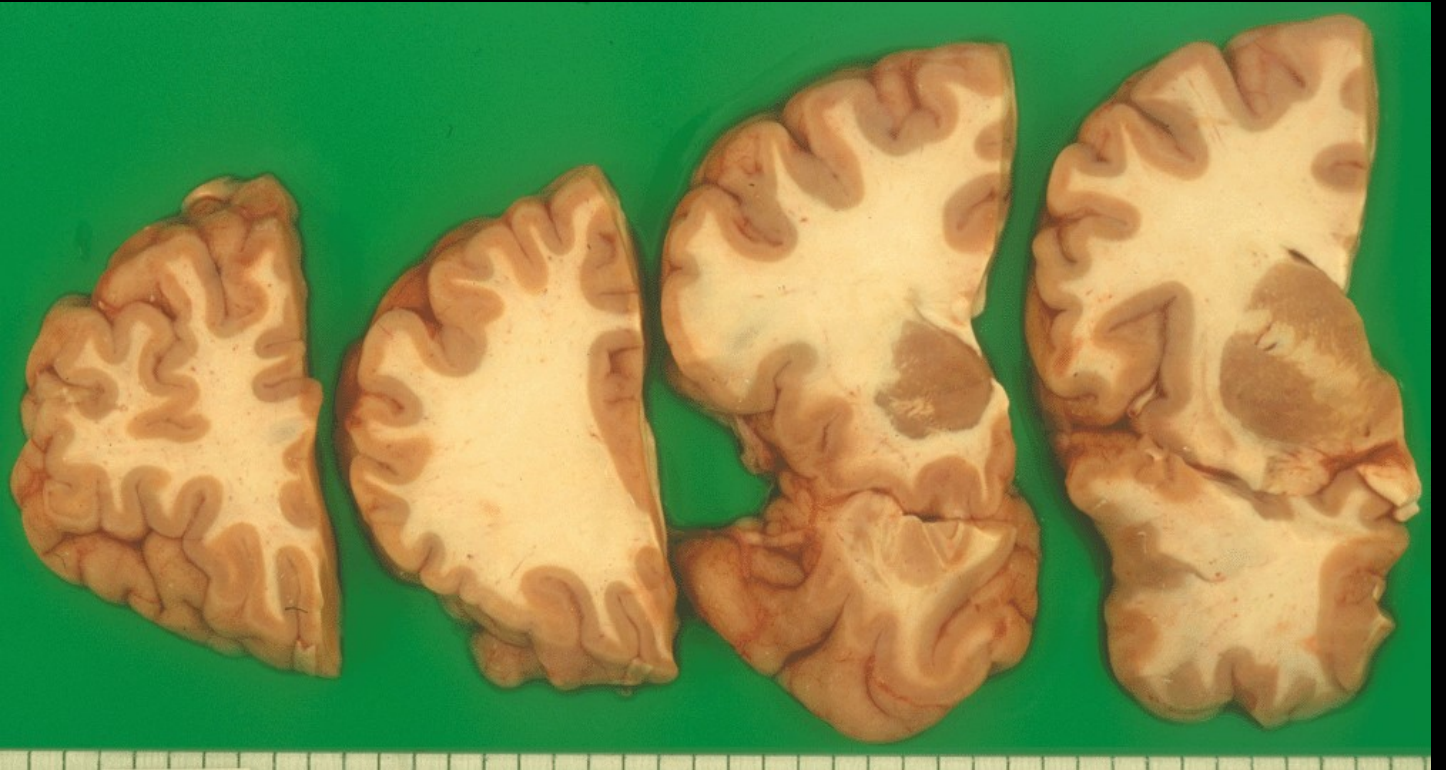
Triplet repeat disease

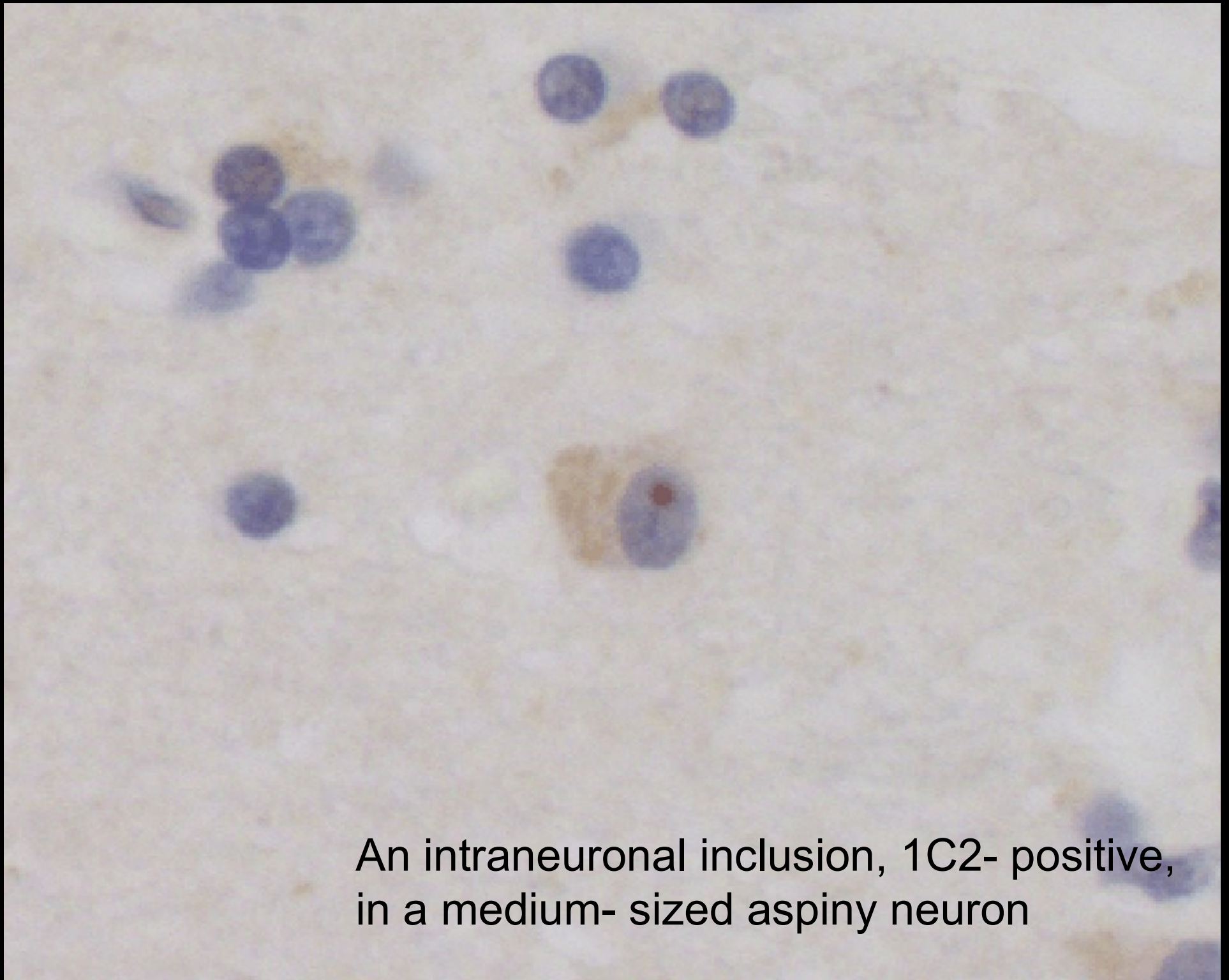
- 1. Abnormal expansion of CAG repeat in the exons of the responsible gene, translating into polyglutamine
- 2. Accumulation of polyglutamine in the nucleus and cytoplasm
- 3. Selective neuronal degeneration
 - Huntington** disease: caudate nucleus
 - MJD/ SCA3**: pons, cerebellum
spinal cord, basal ganglia
 - DRPLA**: dentate-rubillo-pallido-luysian atrophy

This case



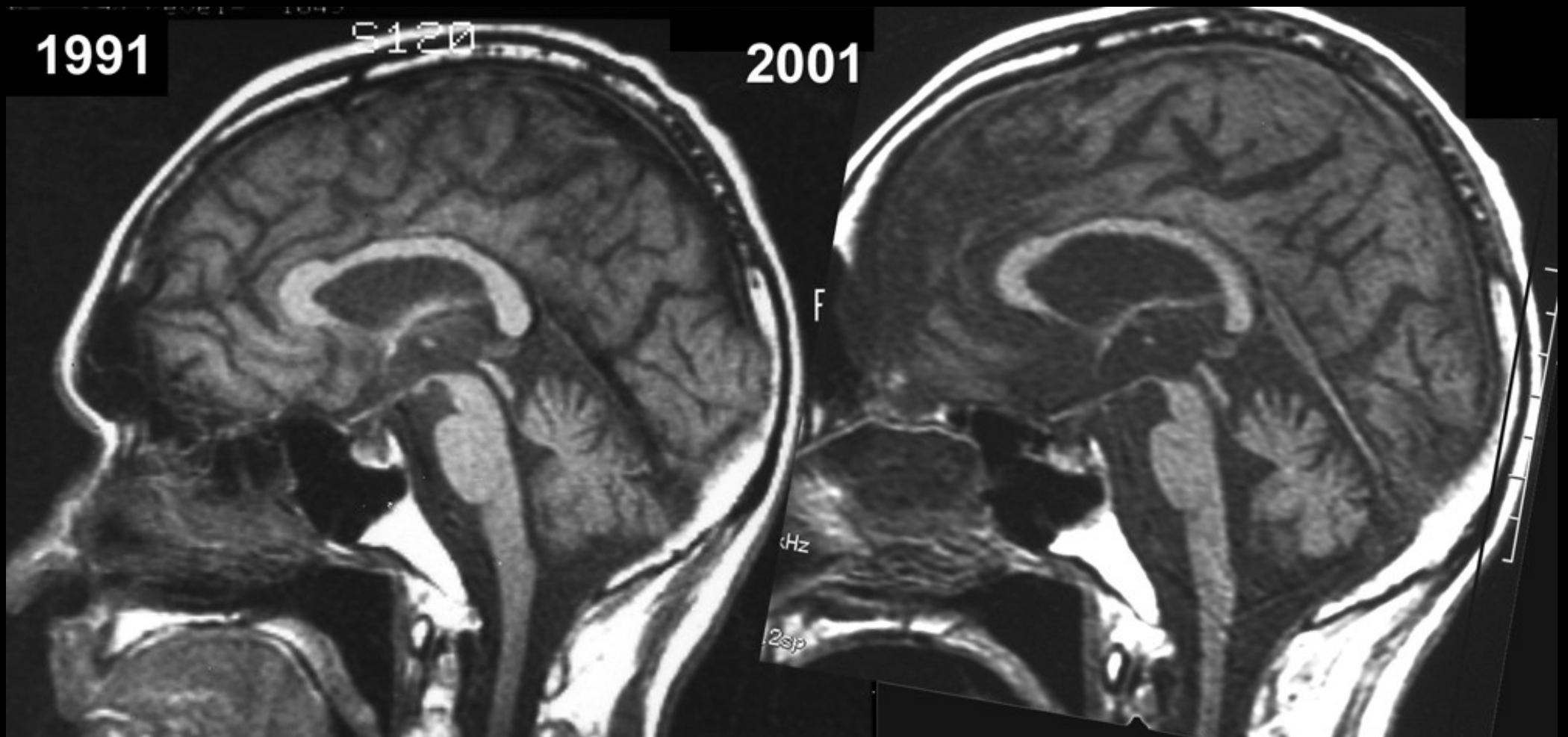
Control



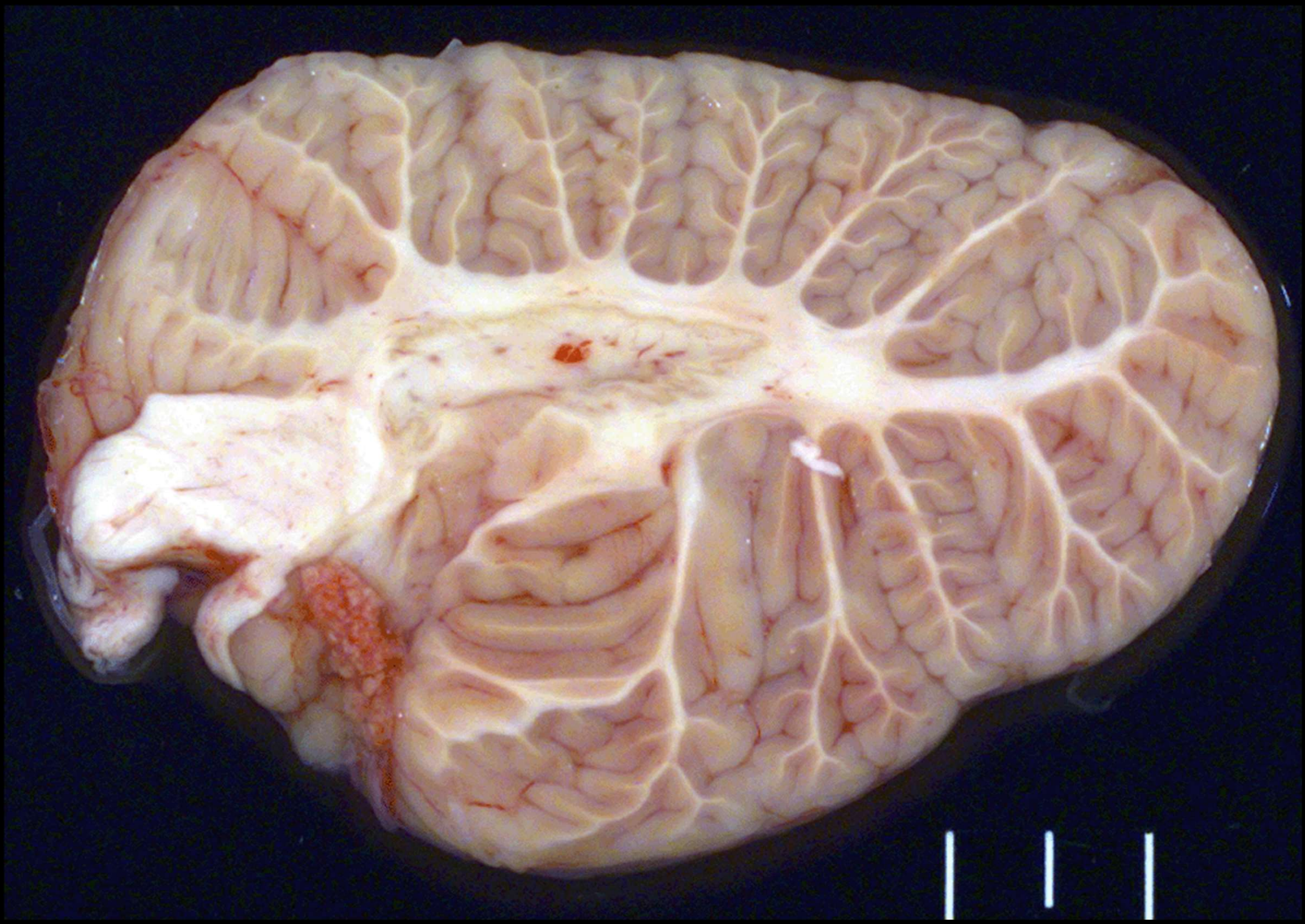


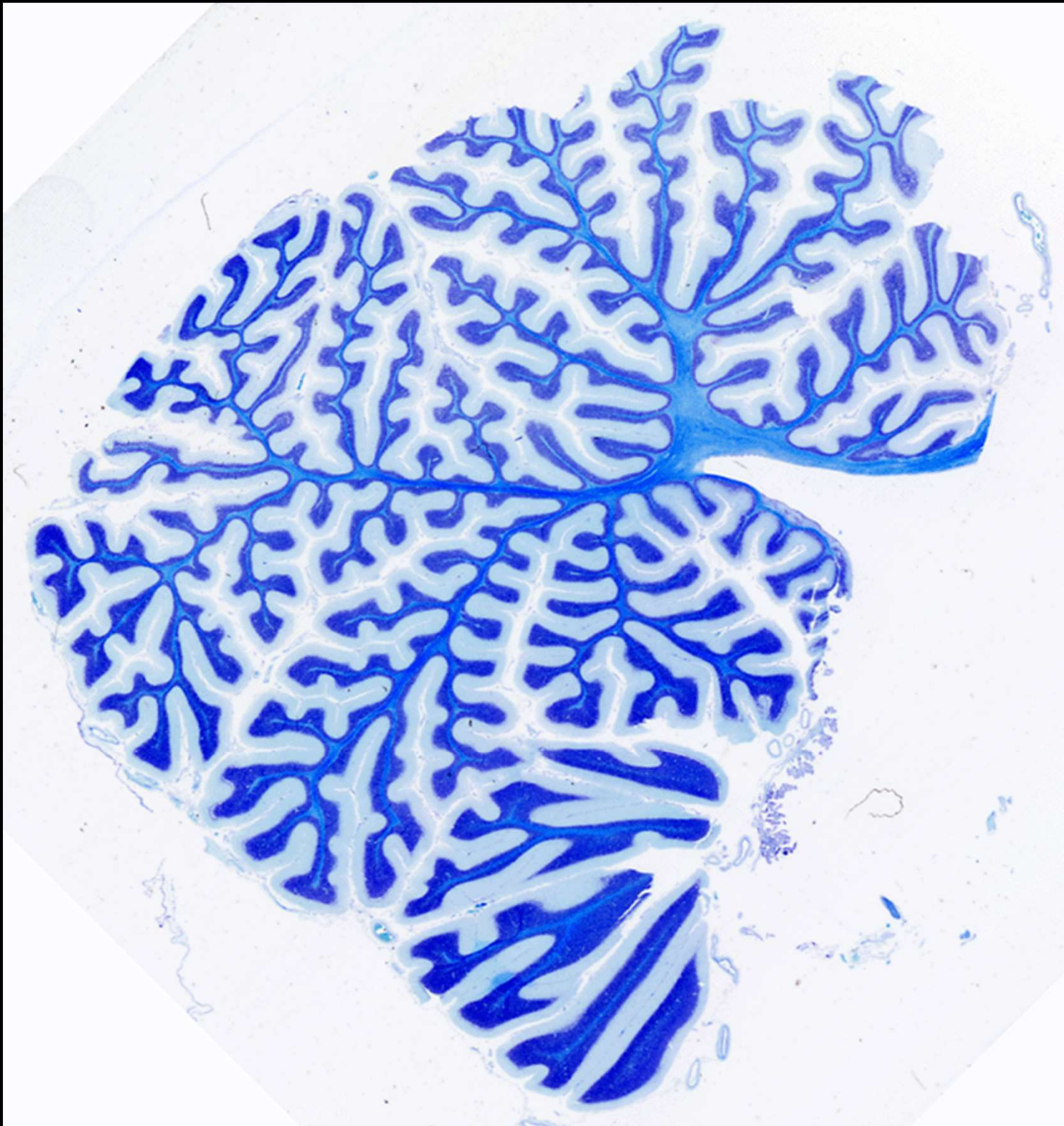
An intraneuronal inclusion, 1C2- positive,
in a medium- sized aspiny neuron

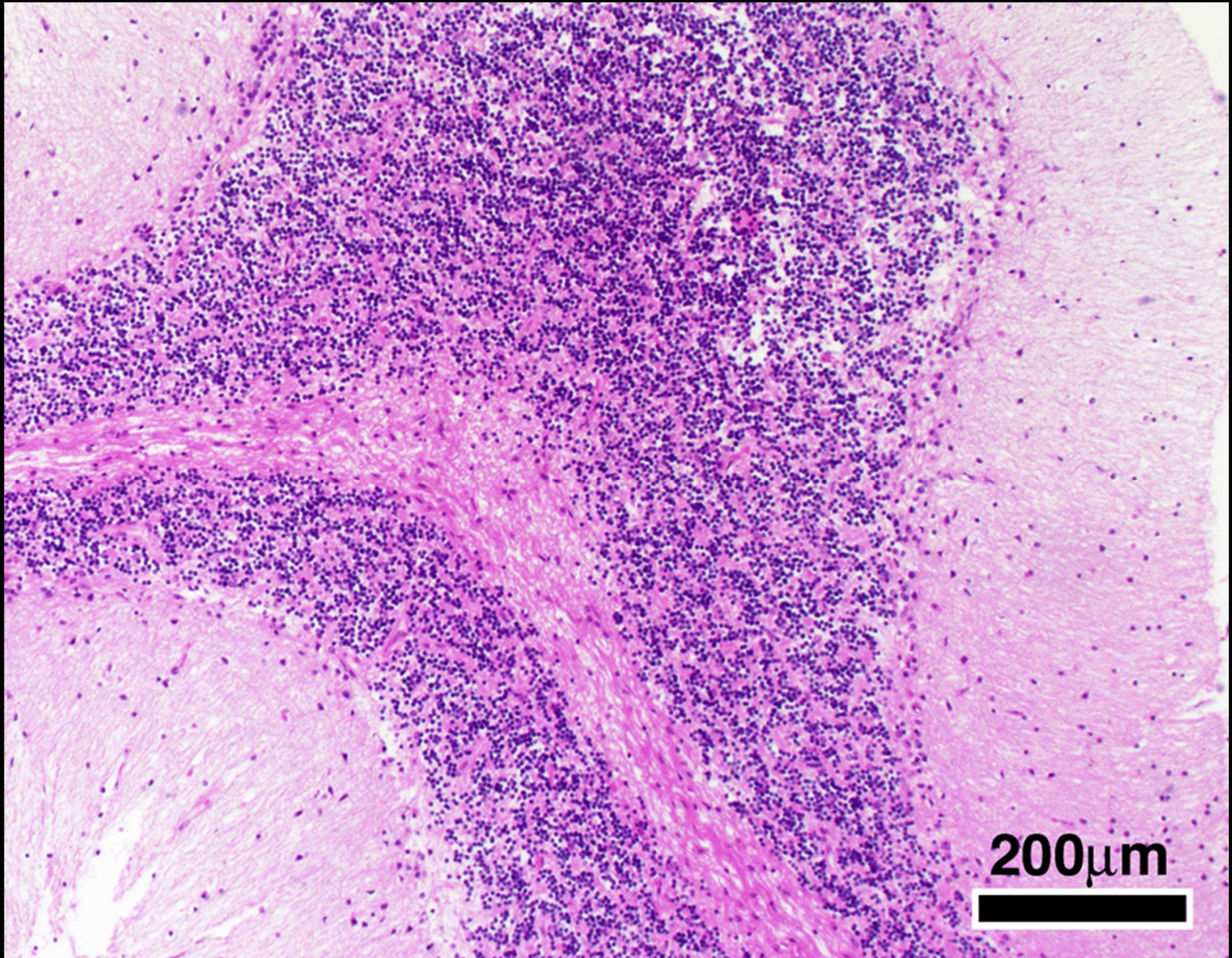
Machado-Joseph disease (MJD)/ Spinocerebellar ataxia 3 (SCA3)



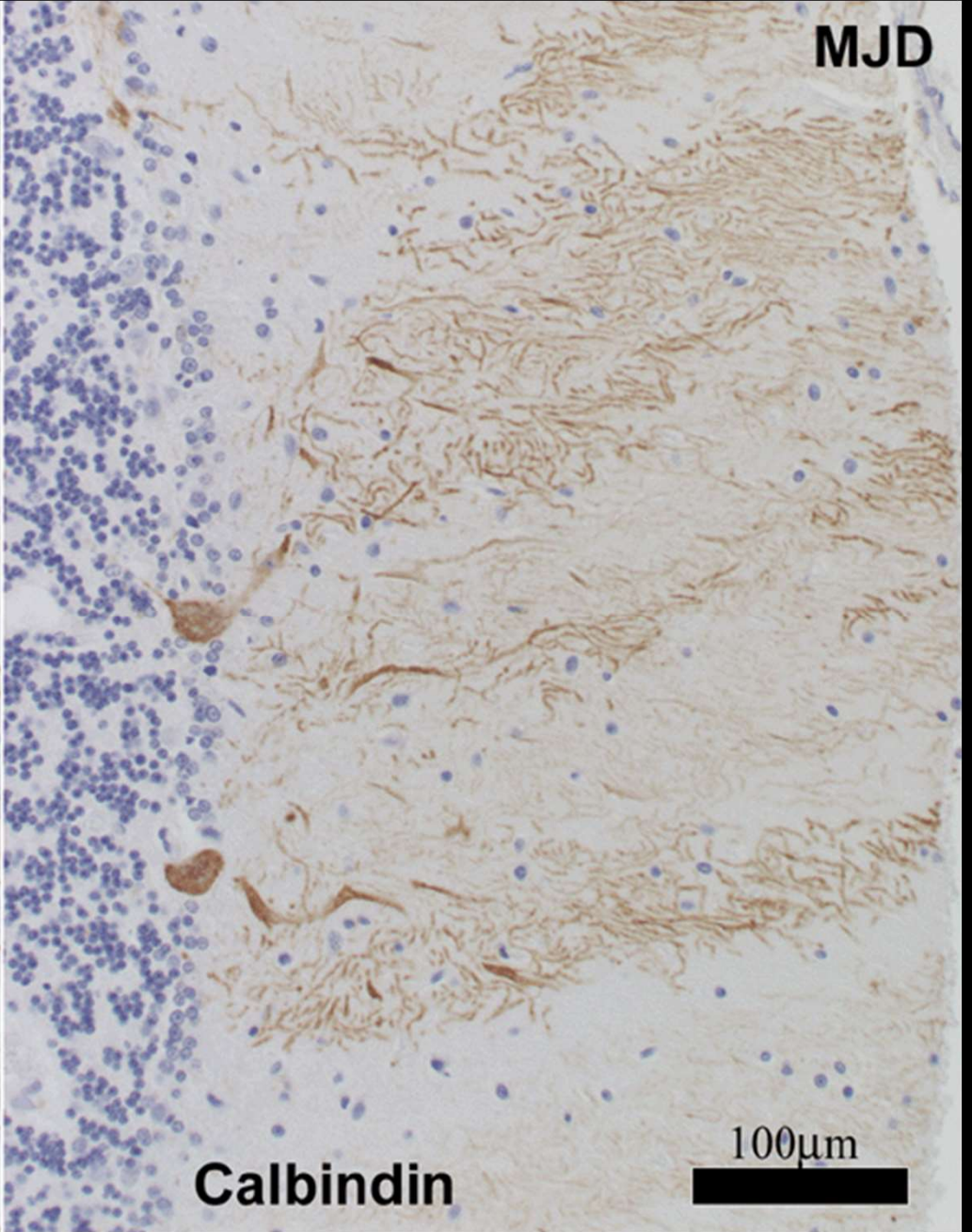
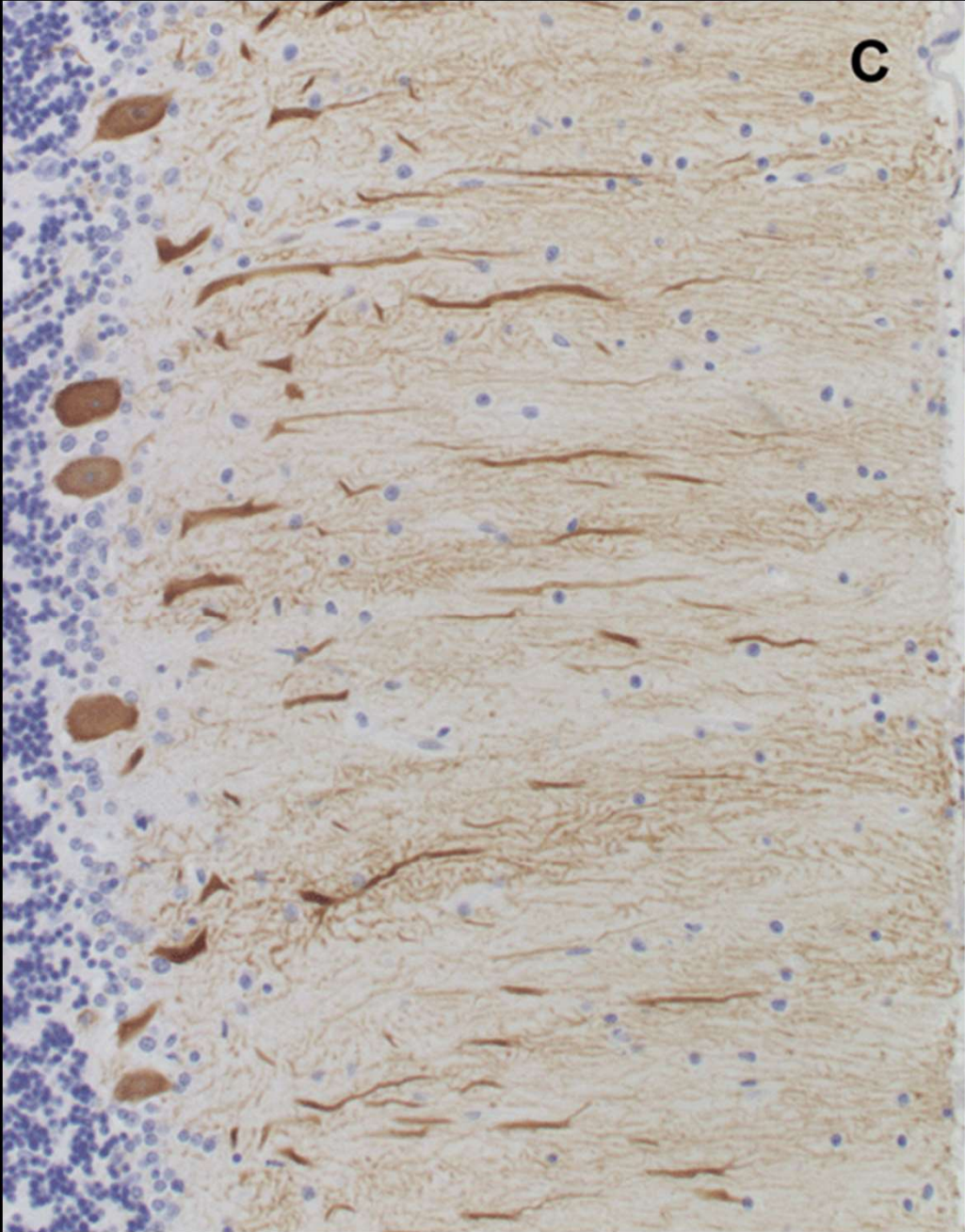


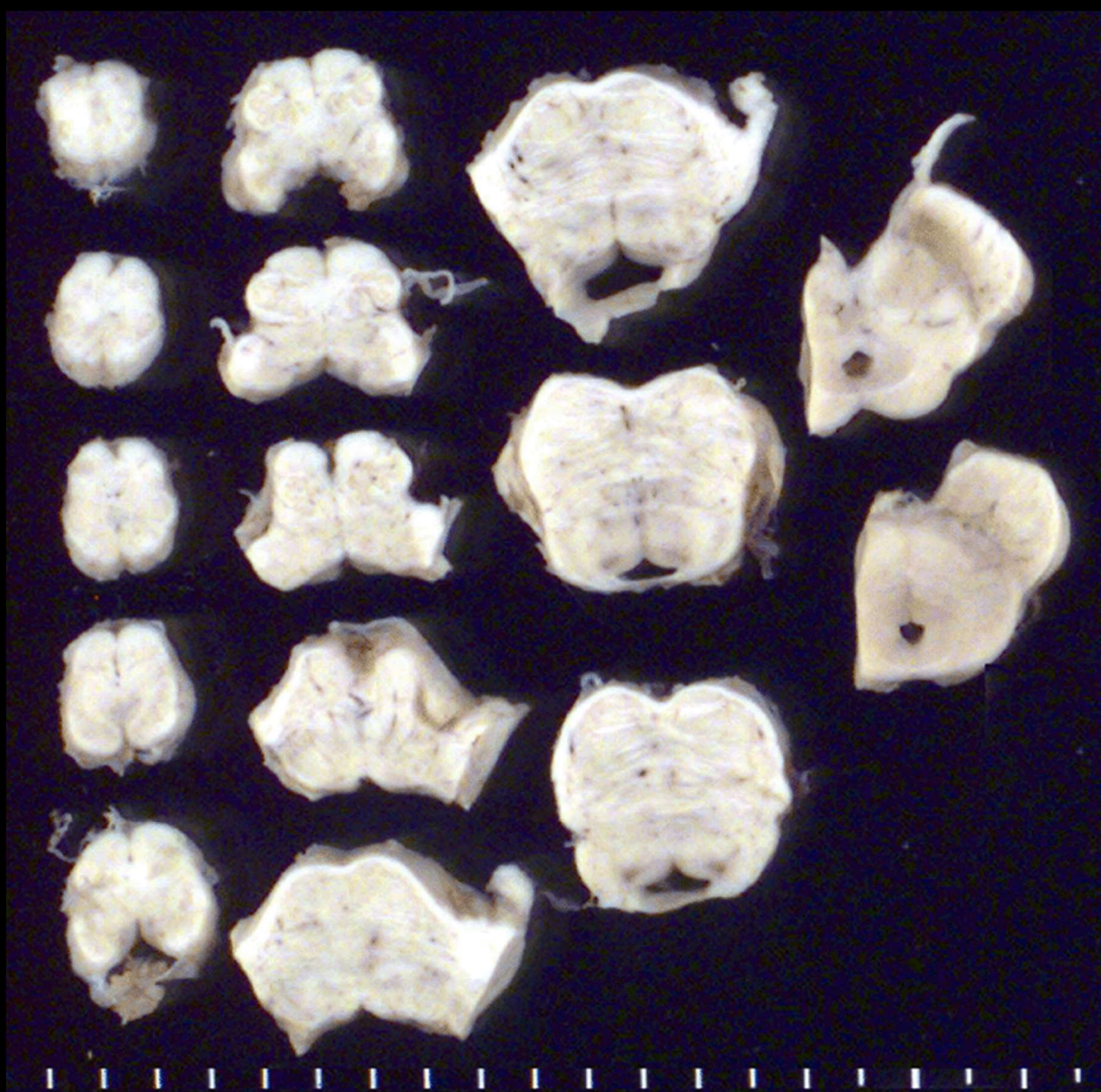


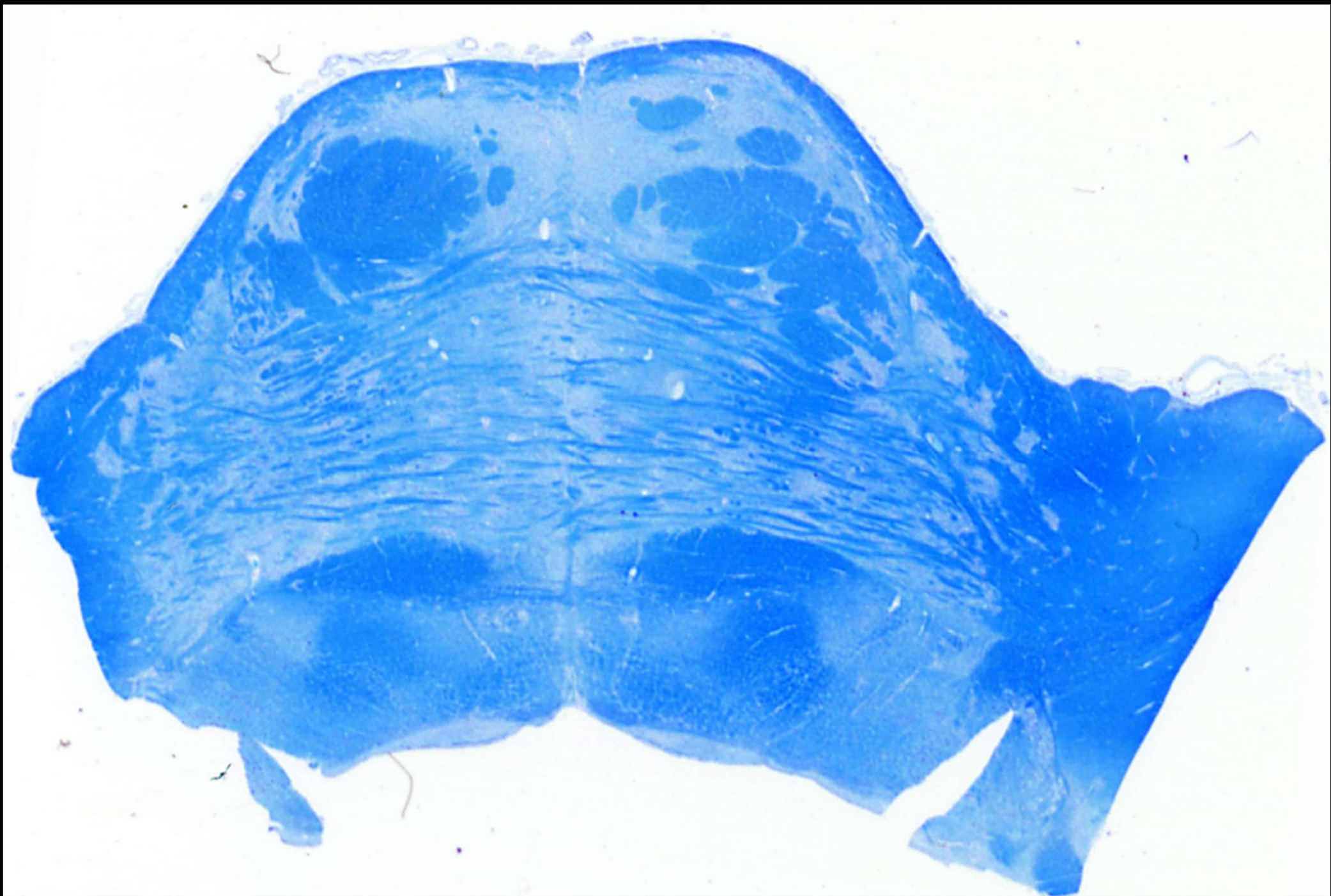




200 μ m



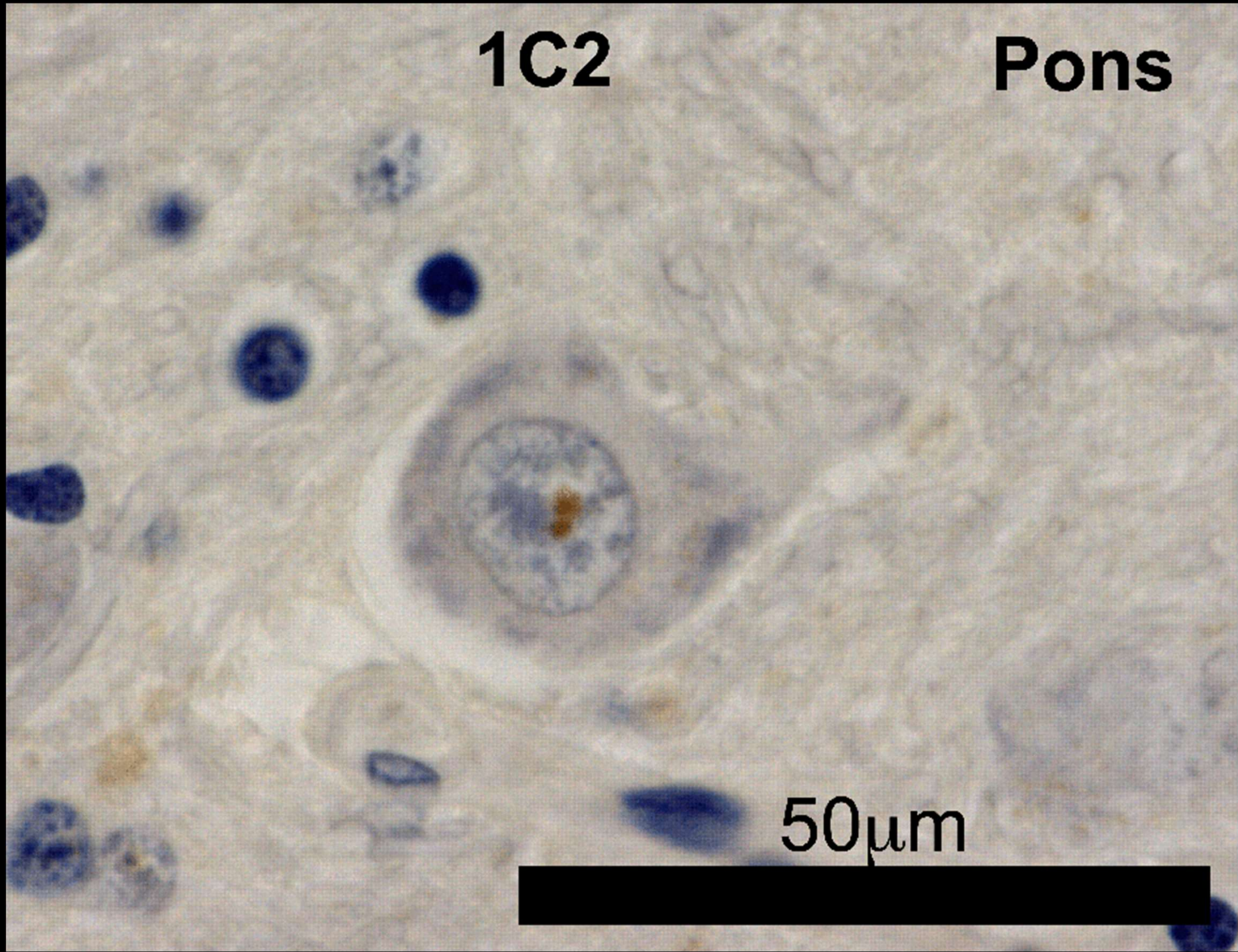
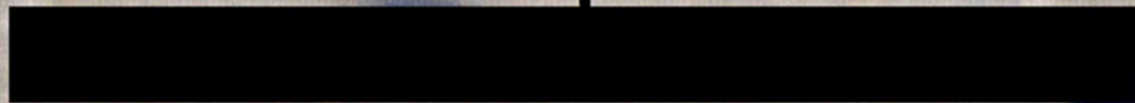




1C2

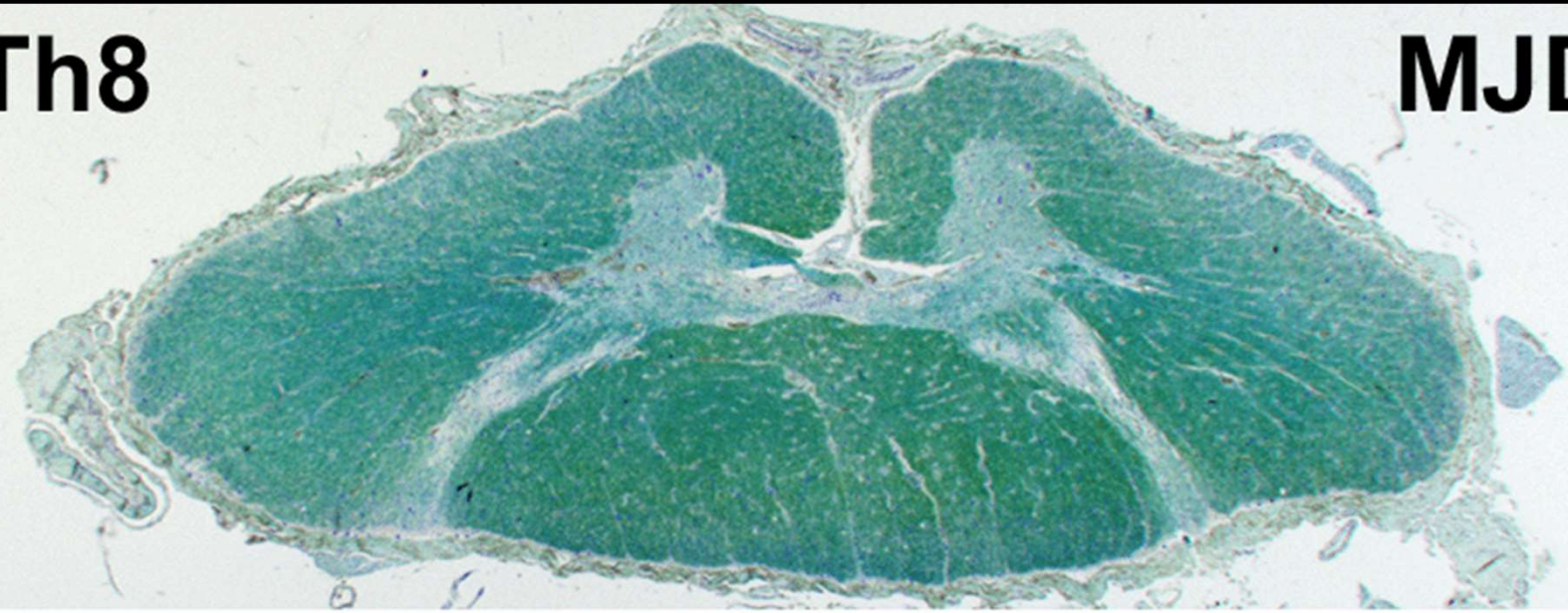
Pons

50 μm

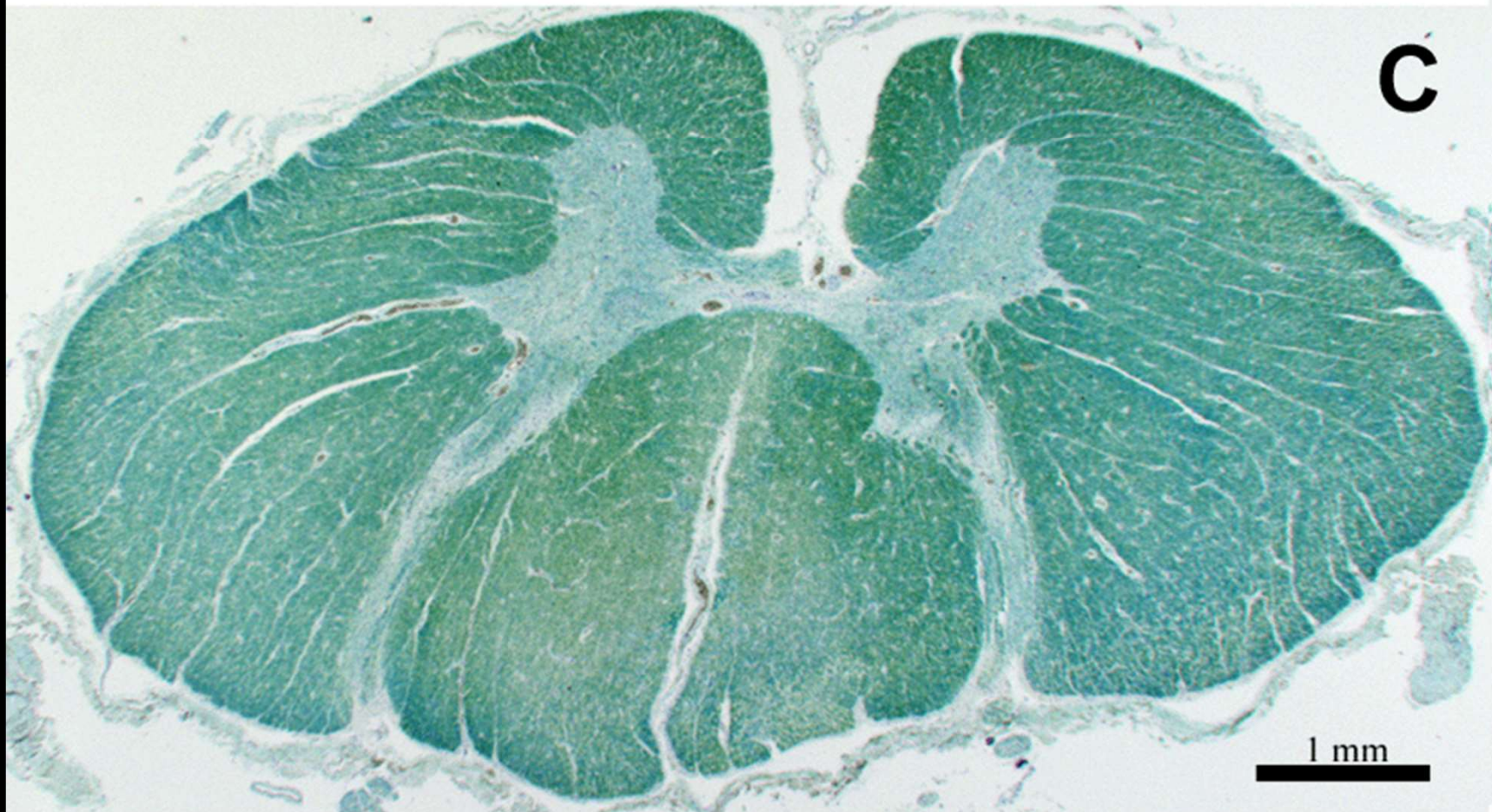


Th8

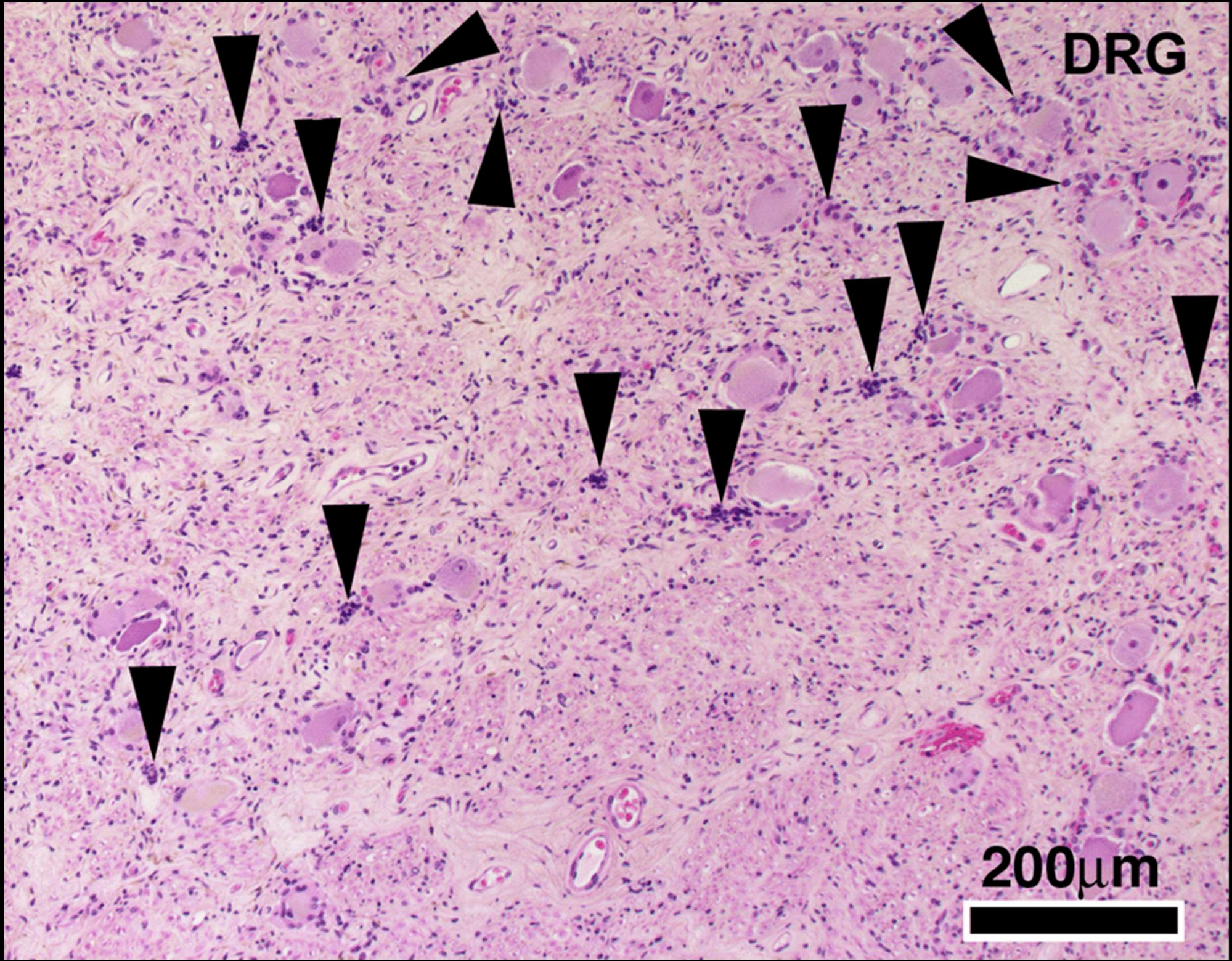
MJD



C



DRG



200μm



DRPLA

1. 日本では遺伝性脊髄性小脳変性症中MJD, SCA6, SCA31に継ぐ頻度だが、欧米にはほとんどない
3. SCA numberは辻先生が拒否
4. anticipation、伸長と臨床型が非常によく相関

