

日本における amyotrophic lateral sclerosis (ALS) 関連疾患の 初期論文とその今日的展開

阿部 康二^{1)*}

要旨：日本における進んだ amyotrophic lateral sclerosis (ALS) 研究の今後のさらなる発展を期するために、日本において初期に ALS 関連疾患がどのように見出され、その原因や病態がどのように解明され展開して来たかについて今日的視点で纏めておくことは重要である。本稿では認知症を伴う ALS や、紀伊半島を中心とした地域で見られる ALS/PDC、遺伝性 ALS (FALS)、球脊髄性筋萎縮症 (SBMA)、小脳性運動失調など多系統に及ぶ ALS の5項目に焦点を当てて、それらの初期論文とその今日的展開について海外論文とも比較検証しつつ主要論文を中心に論じた。5項目ともに日本からの論文が極めて重要な貢献を果たし、初期から120年以上に渡って大きな今日的展開を継続していることを示した。

(臨床神経 2018;58:141-165)

Key words : ALS, ALS/PDC, FALS, SBMA, Asidan

はじめに

原因病態研究においても、治療研究においても、また医療行政施策においても世界をリードしている日本の amyotrophic lateral sclerosis (ALS) 研究のさらなる発展を期するために、日本において初期に ALS およびその関連疾患がどのように見出され、その原因や病態がどのように解明され展開して来たかについて今日的視点で纏めておくことは重要である。この目的のために、前報では ALS の初期歴史について、主として過去文献の再吟味と今日的意義について考察した¹⁾。しかし ALS 研究は、多数の遺伝性 ALS (FALS) 遺伝子の解明や新しい病理診断マーカー TDP-43 の発見、ALS/PDC (Parkinsonism dementia complex) の病型変化、新しい ALS/SCA (spinocerebellar ataxia) crossroad mutation Asidan 病の発見など枚挙に暇がないほどの進展を示しており、認知症を伴う ALS や、紀伊半島を中心とした地域で見られる ALS/PDC、FALS、球脊髄性筋萎縮症 (SBMA)、小脳失調など多系統に及ぶ ALS については、前報では十分論じることが出来なかった。そこで今報では ALS 関連疾患として上記5項目に焦点を当てて、それらの初期論文とその今日的展開について主要論文を中心に論ずる。なお前報同様に引用部分や一部地文の医学用語については、当時の表現を尊重するため敢えてそのまま引用し、旧漢字体は読み易さのために現代漢字体に改めている。

認知症を伴う ALS の初期論文とその今日的展開

Charcot JM と Joffroy A (仏国) が ALS を明確に記載した 1869 (明治2) 年²⁾ から 23 年後の 1892 (明治25) 年に第三高等学校医科 (今日の岡山大学医学部) を卒業したばかりの新人医局員である渡邊榮吉は、「筋萎縮性側索硬化症ノ実験」として本邦での完結された ALS 論文として第3報目を報告している³⁾ が、翌 1893 (明治26) 年に本邦における ALS + 認知症合併の嚆矢論文とされる「皮質運動性失語症ト延髄球麻痺及進行性筋萎縮ヲ合併セル一患者ニ就テ」を発表した⁴⁾ (Fig. 1)。この論文の中では、岡山県中庄村の男性が1年の経過で進行性に言語不明、右手で箸を取れず、嚥下困難となり41歳で受診した。患者は常に笑い表情を呈し、口笛は吹けず、指で鼻腔を閉鎖して灯火を吹き消し、舌は動きが悪く萎縮が認められた。固体よりも液体での嚥下障害が強いが、舌の fasciculation の記載はない。両上肢共に拇指球と小指球、骨間筋の甚だしい萎縮が見られ、次いで上腕、前腕、および肩甲筋萎縮が認められた。上肢の腱反射についての記載はない。一方、下肢については異常なく、腱反射も亢進していなかった (筆者注：正常) としている。また自発言語が不能で、書字障害が特徴的であり、漢字より仮名の障害を強く認めるが、読字や言語理解そのものは異常なかったとしている。記載はないが、復唱は著明な球麻痺のため不可能であったろう。書字と書き取りにおいてはパラグラフィー (筆者注：paraphraphy, 錯書) としている。

*Corresponding author: 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科脳神経内科学 [〒700-8558 岡山市鹿田町2-5-1]

¹⁾ 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科脳神経内科学

(Received August 28, 2017; Accepted January 19, 2018; Published online in J-STAGE on February 28, 2018)

doi: 10.5692/clinicalneurology-001095

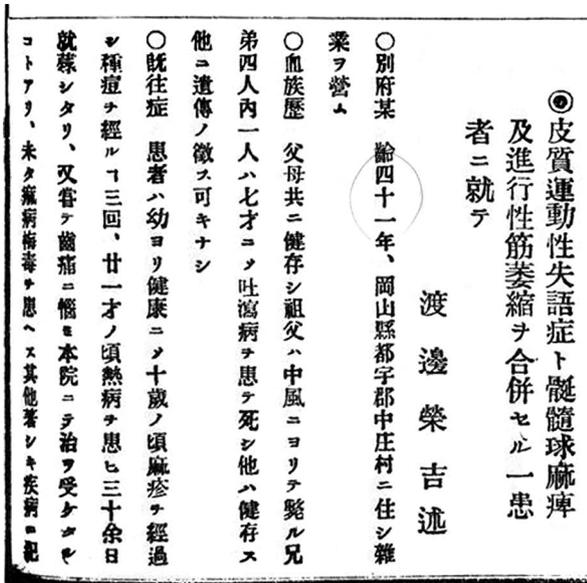


Fig. 1 The first report of ALS + dementia by Eikichi Watanabe (Ref. 4).

本症例で興味深い点は、漢数字を見せてその数だけ検者の手を指で圧するように命じると、正解のことも有り不正解のことも有り、特に患者にとって平素見慣れない文字の時に不正解が多いという。ここで渡邊は、もし患者が単に球麻痺のみによって発語が出来ないとするならば、この語数検査で不正解を示すことはない（ので、この患者は単なる球麻痺の為だけではなく、運動性失語症を呈しているのだ）と保証を取っている。本症例を今日の意味での厳密な失語症ではないとする説はあるものの^{5)~9)}、上述を鑑みれば少なくとも ALS + 書字障害 (paragraphy と漢字仮名乖離現象) であることは間違いないものであろう。この渡邊論文は 1861 (文久元年) 年に Broca PP (仏国) が aphasia (本人は死ぬまで aphémie を使用した) を呈した 2 例の連続報告¹⁰⁾¹¹⁾ をしてから 32 年後のことであり、Wernicke C (独国) が感覚性失語を発表した 1874 (明治 7 年)¹²⁾¹³⁾ から 19 年後のことである。Broca 失語における漢字仮名乖離症状については、国内において三浦謹之助の臨床講義録 (1901 = 明治 34 年) で紹介された脳卒中 2 例が嚙矢とされている⁵⁾¹⁴⁾ が、もしこの渡邊症例を Broca 失語とすれば、三浦の講義録より 8 年先んじていたことになる。また渡邊症例はこれまで日本における失語症の嚙矢論文であるとされて来たが⁶⁾、ALS + 認知症合併という点では (日本語論文ではあるが) 世界での嚙矢論文に相当するという点で、Ichikawa H・Kawamura M らが英文で広く世界に存在を知らしめた功績は大きい^{7)~9)}。本例の神経心理学的詳細については、既報に詳しいのでそちらを参考にされたい^{5)~9)}。なお Ishihara K・Kawamura M らは ALS + 認知症合併における失書の責任病巣が、左中前頭回脚部 (Exner's area) である可能性を指摘した初めての剖検例も報告している¹⁵⁾。

渡邊論文の 2 年後の 1895 (明治 28 年) に、川原汎は「筋萎縮性側索硬化結患者ノ供覧」のタイトルで 39 歳男性患者を報告

している¹⁶⁾。尾張国東春日井郡在住で、父親が 2~3 年前より老人性震顫あり。37 歳時より鼻声で発症し、次第に言語障害、感情易変を来して来院した。診察上は、愁哀と驚愕を合併した顔貌、舌は皺襞多く繊維性攣縮あり、液体嚥下に障害あり、両上肢萎縮あり、下肢は膝蓋腱反射が非常に亢進していた以外は特変ない。項末で「唯言語ノ末梢的運動部麻痺ノ為メニ障害アルノミナラス、言談ヲ為スニ非常ニ勞スル、発汗淋漓タリ」であるが、筆談は外来流暢であろうが震顫のため平安ならずと記載している¹⁶⁾。本論文当時とて痴呆症や失語症などといった明確な記載はないが、前述の渡邊論文⁴⁾ に続いて本邦第 2 番目に ALS + 高次機能障害の存在を示唆した意義がある¹⁶⁾。

ALS + 認知症合併という観点では、Table 1 中段以下に示すようにその後幾つも報告がなされて来たが、基本的には ALS に精神症状を合併した症例、あるいは逆に認知機能低下に ALS を合併した症例という報告のされ方である。先ず日本においては、古川唯幸が「筋萎縮性側索硬化症の臨床的疫学的研究」において近畿地方在住の ALS 患者多数例を調査し、既に 1959 (昭和 34) 年の段階で 7% の ALS 患者に物忘れや計算困難、強迫笑などを認めたと報告しているが¹⁷⁾、同調査には ALS/PDC 多発地域である和歌山県の患者が多く混在していることを考慮しなければならない。一方、症例報告としては渡邊論文から実に 70 年後の 1963 (昭和 38) 年になり、久留米大学の小鳥居建らが第 3 報として「高度痴呆を伴う筋萎縮性側索硬化症の 1 例」を発表した¹⁸⁾¹⁹⁾。本報告は 6 人兄妹中の長男・次男 (記載症例)・三男に類症あり、両親が従妹婚ということで常染色体劣性遺伝性も考えられる¹⁹⁾。翌 1964 (昭和 39) 年には湯浅亮一が第 4 報として「Dementia を伴う ALS」を²⁰⁾²¹⁾、また 1965 (昭和 40) 年に三山吉夫と高松勇雄が第 5 報として「筋萎縮を伴う高度痴呆」²²⁾ をという如く、その後は陸続として同様の報告がされた^{23)~32)}。この中で竹迫らの家族性 ALS + 知的低下 2 例報告²³⁾ については、常染色体劣性小児例であり、本項の趣旨からやや外れる。それにしても渡邊ならびに川原論文以降の約 70 年間になぜこのような合併例報告の空白が生じたかという点は不思議である。筆者が推定するに、1963 (昭和 38) 年頃までは認知症自体が日本社会の中で余り注目されていなかったものの、高度経済成長に伴う長寿社会の到来と相俟って、両疾患の合併を臨床医が改めて認識するに至ったものと考えられる。

次に、欧米においては既に Marie P (仏国) が 1892 (明治 25) 年に ALS においてはしばしば知的活動性の低下を認め、情動障害に拡大すると指摘しており³³⁾、1907 (明治 40) 年には Fragnito O (伊国) が精神症状を伴う ALS 3 例のうち 1 例は物忘れを呈している (dementia = 伊語動詞 dimenticare の 3 人称単数現在形) と初めて報告した³⁴⁾。その後独国を中心とした 1922~1932 年の一連論文^{35)~37)} に引き続いて、米国の Wechsler IS と Davison C 論文³⁸⁾ のあと、報告は途切れがちに続き、1977 (昭和 52) 年の米国 Case Western Reserve University の Ferguson JH と Boller F による agraphia を伴った bulbar type ALS の 2 例に引き継がれた³⁹⁾。このように断続的ながらも

Table 1 Major publications for ALS with dementia in Japan and the world.

報告年		著者名	概要	文献
西暦年	元号年			
1861	文久元	Broca PP (仏)	運動性失語を報告	Bulletins Société anatomique p. 330-357
1869	明治 2	Charcot JM, Joffroy A (仏)	ALS 初記載	Arch Physiol Norm Pathol 2:354-369, 629-649, 744-760
1874	明治 7	Wernicke C (独)	感覚性失語を報告	Breslau, Max Cohn & Weigert (1 冊)
1892	明治 25	Marie P (仏)	ALS に知的低下と情動障害あると指摘	Leçons maladies moelle pp. 461-472
1893	明治 26	渡邊榮吉 (paragraphy)	ALS + 運動性失語合併 (41 歳男) 本邦初	岡山医学会雑誌 5:138-144
1895	明治 28	川原 汎	ALS + 高次機能合併 (39 歳男) 本邦 2 報目	愛知医学会雑誌 6 号 :14-17
1901	明治 34	三浦謹之助 (講), 岡田榮吉 (記)	脳卒中後の失語症 2 例	医事新聞 584:249-256
1907	明治 40	Fraglioni O (伊)	ALS + 認知症例初報告	Ann Nevrol (Napoli) 25:273-287
1929	昭和 4	Meyer A (独)	ALS の精神障害例を記載, 剖検写真あり	Z Ges Neurol Psychiat 121:107-138
1932	昭和 7	Braunmühl Av (独)	ALS + Pick 様認知障害症例, 剖検記載のみあり	Allg Z Psychiatr 96:364-366
		Wechsler IS, Davison C (米)	精神症状を伴う ALS 6 例報告, 剖検 3 例	Arch Neurol Psychiat 27:859-880
1959	昭和 34	古川唯幸 (阪大精神科)	近畿地方の ALS 調査で 7% に痴呆症状あり	阪大医誌 11:4087-4099
1963	昭和 38	小島居建ら (渡邊の 70 年後)	高度痴呆を伴う ALS の 1 例 (本邦 3 報目)	臨床神経 3:410 (抄録 1 p)
1964	昭和 39	湯浅亮一 (大阪警察病院)	Dementia を伴う ALS (47 歳男) 4 報目剖検後日と記載	臨床神経 4:529-534
1965	昭和 40	三山吉夫, 高松勇雄	筋萎縮を伴った高度痴呆 (60 歳女) 5 報目	九州神経精神医学 11:217-222
1966	昭和 41	原田憲一, 平山恵造ら	日本初病理	神経進歩 10:804 (抄録 1 p)
1971	昭和 46	三山吉夫, 高松勇雄	日本 5 報目症例の剖検報告, 8 既報と比較表	脳と神経 23:409-416
1977	昭和 52	Ferguson JH, Boller F (米)	Agraphia 2 例 + ALS	Brain and Language 4:382-389
2008	平成 20	Sreedharan J ら	TDP-43 遺伝子変異発見	Science 319:1668-1672
2011	平成 23	Ichikawa H, Kawamura M ら	渡邊榮吉論文の海外紹介と評価 (3 月)	Eur Neurol 65:144-149
		DeJesus-Hernandez M ら	C9orf72 (G4C2) n 遺伝子変異発見 (9 月)	Neuron 72:245-256
		Renton AE ら	同上	Neuron 72:257-268
2012	平成 24	Abe K ら	Asidan (G4C2) n の前頭葉機能低下報告	Eur J Neurol 19:1070-1078
2015	平成 27	Chew J ら	C9orf72 Tg マウスで TDP-43 病理再現	Science 348:1151-1154

(ALS/PDC は別項目で扱う) 1977 年以降は国際化が進んだので海外国名は記せず

一貫して継続されて来た臨床病理学的関連性の洞察は、2006 年に Neumann M ら⁴⁰⁾と日本の Arai T ら⁴¹⁾からの transacting response (TAR) DNA-binding protein 43 kDa (TDP-43) が FTD/ALS で認められる ubiquitin 陽性/tau 陰性封入体の重要な構成成分であるという報告によって急展開した。続く 2008 (平成 20) 年には、ロンドンからこの TDP-43 遺伝子変異が一部の孤発性ならびに遺伝性 ALS の原因であるという breaking news によって遺伝子レベルでの確証を得た⁴²⁾。TDP-43 は不均一核リボ核酸蛋白 (heterogeneous nuclear ribonucleoprotein; hnRNP) で、構造的には二つの RNA 認識モチーフ (RRM1, RRM2) と核移行シグナル (NLS), 核排出シグナル (NES) を有し、機能的には核内と細胞質を往来している。この TDP-43 は諸臓器に ubiquitous に発現しており、生理的には RNA 認識モチーフを用いた RNA 安定化や splicing などの転写調節, microRNA 形成, apoptosis, 細胞分裂, また NLS と NES を用いた核細胞質間の物質輸送など多彩な細胞過程に関与している。この TDP-43 遺伝子変異は世界中から同年にさらに

5 施設から報告され^{43)~47)}、その後も次々に確認されるに及んで^{48)~50)}、変異 TDP-43 や異常リン酸化された TDP-43 が ALS やユビキチン封入体を伴う前頭側頭型認知症 (FTLD-U), Kii-Guam ALS/PDC などに関与しており、所謂「TDP-43 proteinopathy」という疾患概念の一つのスペクトラム内に ALS と FTD が位置づけられる画期的な展開を示した。

その 3 年後の 2011 (平成 23) 年になると、今度は新しく C9orf72 遺伝子異常が北欧の ALS-FTD 大家系の研究で発見された⁵¹⁾⁵²⁾。この家系では ALS だけではなく、ALS-FTD, FTD, パーキンソン症状など広範な臨床スペクトラムを呈するのが特徴である。C9orf72 変異は白人の FALS の原因として最も頻度が高いが⁵³⁾、孤発性 ALS や孤発性 FTLD でも同遺伝子変異が発見されており、ALS + 前頭型認知症状を来すことが最大の臨床的特徴となっている。この C9orf72 遺伝子変異は、日本ではごく稀なケースとして FALS の 2.8%, SALS の 0.4% 程度に認められ⁵⁴⁾⁵⁵⁾、紀州古座川・串本 2 町から 3 例が報告されている⁵⁶⁾⁵⁷⁾。C9orf72 遺伝子変異は同遺伝子 intron 1 上の

hexanucleotide (G4C2)n expansion であって、後述する Asidan 病が NOP53 遺伝子 intron 1 上の hexanucleotide (G4C2)n expansion として、小脳失調 + ALS + 前頭型認知症状を来す点と類似性があり病態の共通基盤を考えるうえで重要である^{58)~60)}。逆に C9orf72 症例では僅か 11.1% に小脳失調が見られたが⁶¹⁾、別の研究では小脳症状は見られないものの脳 MRI 上の voxel-based morphometry (VBM) 解析で小脳後部の灰白質に萎縮が認められたという⁶²⁾。従って C9orf72 患者で小脳失調がめだたないのは、ALS 症状が前景に立つためにマスクされて臨床的に観察しづらい可能性もある。実際剖検上は、C9orf72 患者脳では少数例で Purkinje 細胞の著明な脱落があり⁶¹⁾、TDP-43 陽性封入体より p62 陽性封入体の数が非常に多く存在し、特に小脳顆粒細胞では TDP-43 陰性 + p62 陽性の神経細胞内封入体 (NCIs) が全例で認められた⁶²⁾。また C9orf72 変異 ALS 患者において、伸長した G4C2 配列から開始コドンをかさない翻訳産物 (repeat-associated non-ATG = RAN translation) の神経細胞内凝集体が小脳、大脳皮質、海馬、脊髄前角などに認められた⁶³⁾⁶⁴⁾。同様に筆者らの検討により Asidan 病でも TDP-43 は染色されず⁵⁹⁾、ubiquitin (Ub) と p62 陽性封入体が下オリブ核神経細胞に認められ、特に巨大な (G4C2)n RNA foci が本病の主病巣である小脳 Purkinje 細胞や脊髄運動ニューロン、下オリブ核に認められたことは注目に値する⁶⁵⁾。

C9orf72 の病態については、2014 年以降 G-quadruplex (グアニン四量体) を形成して核内ストレスを惹起すること⁶⁶⁾や、核細胞質輸送 (nuclear cytoplasmic transport; NCT) 異常⁶⁷⁾⁶⁸⁾、ミトコンドリア酸化ストレスの増大⁶⁹⁾、核小体や NPC (nuclear pore complex)、stress granule などの膜成分に乏しい細胞内オルガネラの構造・機能の障害^{70)~74)}、細胞内 autophagy への関与⁷⁵⁾、TDP-43 蛋白の核内への輸送障害⁷⁶⁾、マウスでの TDP-43 病理にも関与している⁷⁷⁾⁷⁸⁾ ことなどが次々と解明されるなど、ALS 症状と認知症状双方の共通基盤病態が解明されつつある。さらに Urushitani らは ALS の non-cell autonomic な運動神経細胞死の病態や免疫療法の可能性を追求して来た手法⁷⁹⁾⁸⁰⁾ を発展させて、核内の生理的 TDP-43 とは結合せず異所性局在型あるいは凝集体形成した異常な TDP-43 とのみ結合する分解型細胞内モノクローナル抗体を開発して ALS 治療に新しい可能性を導き出している⁸¹⁾。このように ALS + 認知症合併については、ALS 自体の発症年齢高齢化だけではなく、臨床経過の長期化とも相まって今後ますます重要な研究テーマとして展開して来ている。

Kii-Guam ALS/PDC の初期論文とその今日的展開

本邦では古くから「牟婁病」として知られた地域偏在性 ALS が⁸²⁾、その後グアム島でも発見され、パーキンソン症状や認知症を伴う Kii-Guam ALS/PDC として国際的にも広く知られている⁸³⁾。そもそも「牟婁」とは「周りを囲まれた所」を意味する「室」に由来した古代紀伊国牟婁郡のことであり、これは現在の和歌山県西牟婁郡・東牟婁郡と三重県南牟婁郡・北牟婁郡を中心とした紀伊半島南部から三重県南西部に跨る

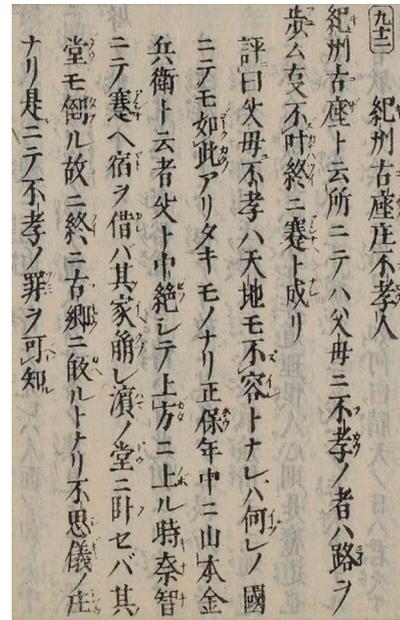


Fig. 2 The first record of “Muro disease” shown in Honchō Koji In’nen Shū published in 1689 later known as Kii-Guam ALS/PDC (Ref. 82).

広大な地域に相当する。1689 (元禄 2) 年に出版された本朝故事因縁集に「紀州古座庄不孝人」の表題で、「父母二不孝ノ者ハ路ヲ歩ムコト叶ハズ終ニ蹇 (筆者注: 足萎え) ト成レリ」とあり、正保年間 (1645~1648 年) に古座の山本金兵衛が父親と中絶して上方に上ろうとしたが、奈智で足が萎えてしまい、泊まった旅宿が崩れ、代わりに泊まった寺堂も倒れたので、遂に古郷に帰らざるを得なかった不孝の罪を知るべきであるという教訓的な説話の中に登場してくるものである⁸²⁾ (Fig. 2)。なおこの故事は 2018 年に Kuzuhara S と Yase Y によって、実に 329 年を経て英文で世界に向けて発信される⁸⁴⁾。

海外では 1875 (明治 8) 年にスペイン陸軍工兵大佐であった de la Corte RCF がマリアナ諸島の記録として発表したものが嚆矢とされている^{85)~87)}。一方我が国では、川原汎が 1896 (明治 29) 年に愛知医学会雑誌の本会記事として「筋萎縮性側索硬給 (筆者注: 結の誤植) ノ二例」を報告している⁸⁸⁾。この 2 症例についての詳細は、既に筆者前報で考察しているが¹⁾、要点としては当時とて牟婁病や痴呆症などといった明確な記載はないものの、1 例目の 40 歳 ALS 女性も 2 例目の 32 歳 ALS 男性も共に南牟婁郡在住者であり、特に 1 例目の右上肢が運動緩慢というのはパーキンソン症状との関連も否定しきれないことである⁸⁹⁾。なお川原汎著「内科彙講」にある「定型的経過ノ稍速ナル一例」⁹⁰⁾ は、上記文献 88 の 2 例目 32 歳男性患者と同症例である。本邦で初めて論文上で紀州尾鷲地域に ALS が多いことを指摘したのは、1911 (明治 44) 年の三浦謹之助による臨床講義録であり、その中で本症原因究明の重要性を指摘したことは、今日的展開への端緒として極めて重要なものである⁹¹⁾。この三浦の指摘は、その後 1925 (大正 14) 年の平田梅治による東大三浦内科から島蘭内科に

渡る ALS 入院患者 80 例の解析でも、住所が明らかな 56 例中東京市 8 例に次いで三重県 7 例、和歌山県・千葉県各 4 例、以下 17 府県で各 3~1 例と三重・和歌山に多いことで確認された⁹²⁾。

第 2 次世界大戦直前の 1936 (昭和 11) 年になり、南洋庁サイパン医院の南洋庁医官岡谷昇が「米領ガム島々民チャモロ族 (ミクロネシア人) に於ける震顫麻痺症例」として東京医事新誌に貴重な報告をした⁹³⁾ (Table 2)。サイパン医院では神経系統の疾患は比較的少数であるが、脳卒中や顔面神経麻痺、癲癇、進行性球麻痺、脳膜炎、側索硬化症 (ALS) などを経験した。米領ガム島から岡谷のサイパン医院に来院したマルセル・ウジョアという男性は、青年時代には野球のピッチャーとして有名な選手であったが、40 歳時に左前腕の筋痛と退力感ならびに下腿の倦怠と震顫で発症し、46 歳時に受診した。診察中左手足が大きく震顫し、頭部と頤部にも軽度震顫あり、顔貌は無表情・仮面状で運動緩徐である。記憶障害はないが、言語は抑揚を欠き比較的低音である。起立歩行時は前屈位で左手の震顫を伴い、後方からの衝突によって比較的早く前進する。四肢は他動的に強剛と抵抗があり、膝蓋腱反射は両側共に亢進しているが、ババンスキー氏現象は認めず、チャモロ族島民で最初の震顫麻痺 (パーキンソン病) として報告している。この報告では父母および同胞 7 人中家族歴はなく、認知機能も正常範囲であり、両側膝蓋腱反射は亢進しているが、明らかな筋萎縮や舌萎縮、fasciculation などの

記載はないので ALS 様の症候は乏しかったものと推定される。従って本症例は、この時点では岡谷の報告した如くパーキンソン病と診断して差支えないと思われる。第 2 次大戦後の混乱が一段落した 1969 (昭和 44) 年になり、和歌山医大の八瀬と Brody JA は千葉県佐倉市に帰国在住していた岡谷医師を訪問して当時の状況を詳しく調査した⁹⁴⁾。次いで 1975 (昭和 50) 年になり八瀬と Chen KM はグアム島に往診し、マルセル・ウジョアが 52 歳で亡くなったこと、4 人の同胞 (妹、3 兄弟) とともに神経疾患は見られないが、長兄 (マルセル甥) が若年発症 PD であることが判明した。またマルセル自身の 4 娘と 4 息子共にパーキンソン症状はなく、癲癇であった息子 1 人が 40 歳で Schizophrenia を発症したことなどを突き止め 1978 (昭和 53) 年に報告をした⁹⁴⁾。このマルセルが、後年の所謂 Guam ALS/PDC に相当するかについてはなお議論を要するところではあるが、少なくとも約 350 例の全グアム島 PD 患者に於いて、当時このマルセルの如く 10 年以上生存した者はほんの 10 例 (2.9%) と珍しいこと、半側パーキンソン症状で発症すること、認知症がないこと、腱反射の全般の亢進があることなどの臨床的特徴を明らかにした功績は重要である⁹⁴⁾。

一方、第 2 次世界大戦後半の 1944 (昭和 19) 年 7 月に 2 年 7 ヶ月ぶりに日本軍から奪還して以来、米国医療調査チームはその後継ぎ早にグアム島における本症の家族性や病理学的特徴について世界に向けて発信した^{95)~101)}。中でも Hirano

Table 2 Major publications for ALS/PDC I Japan and the world.

報告年		著者名	概要	文献
西暦年	元号年			
1689	元禄 2	本朝故事因縁集	説話集 古座の蹇 (足萎え)	本朝故事因縁集 第 92 話
1875	明治 8	de la Corte RCF (西)	マリアナ諸島の疾患を記録	Boletin Ministerio Ultramar
1896	明治 29	川原 汎	ALS 症例報告 (40 歳女, 32 歳男) 南牟婁郡	愛知医学会雑誌 14 号 :38-40
1911	明治 44	三浦謹之助 (講), 及能謙一 (記)	PBP 症例, 尾鷲町付近の ALS 多発に初言及	神経学雑誌 10:366-369
1925	大正 14	平田梅治	東大 ALS 80 例統計, 三重・和歌山出身多いと	精神神経誌 25:418-424
1936	昭和 11	岡谷 昇 (南洋庁医官)	ガム島チャモロ族の振戦麻痺	東京医事新誌 2997 号 :2517-2518
1945	昭和 20	Zimmerman HM	ガム島の ALS 報告	米軍月例報告書 6 月 1 日号
1952	昭和 27	Koerner DR	マリアナ諸島の ALS を報告, 家族性指摘	Ann Int Med 37:1204-1220
1954	昭和 29	Kurland LT & Mulder DW	マリアナ諸島の ALS 病理	Neurology 4:355-378, 438-448
1959	昭和 34	古川唯幸 (阪大精神科)	近畿地方の ALS 調査で和歌山に多い	阪大医誌 11:4087-4099
1961	昭和 36	Hirano A ら Kimura K, Yase Y, Yata Y ら	グアム島の ALS/PDC 報告 牟婁の ALS 報告 (三尾川村, 電解質言及)	Brain 84:642-661, 662-679 Proc Jpn Acad 37:417-420
1972	昭和 47	Yase Y	Pathogenesis of ALS (電解質異常指摘)	Lancet 300:292-296
1982	昭和 57	Gajdusek DC & Salazar AM	西ニューギニアでも同様症例発見	Neurology 32:107-126
1994	平成 6	吉田宗平, 紀平為子ら	Migration study	神経内科 41:369-376
1995	平成 7	吉田宗平, 八瀬善郎ら	飲料水 Ca/Mg 低と ALS 死亡率高の相関	臨床環境 4:12-18
2000	平成 12	Kokubo Y ら	三重県穂原地区 ALS の再調査報告	J Neurol 415:850-852
2001	平成 13	Kuzuhara S ら	臨床病理と tau 解析	Ann Neurol 49:501-511
2011	平成 23	葛原茂樹 (総説)	全戸調査, tau, TDP43, 遺伝子総まとめ	Brain & Nerve 63:119-129
2017	平成 29	角田慶一郎, 山下 徹ら	Migration case 報告, タウ PET image	J Clin Neurosci 46:64-67

A らの報告は同島における ALS/PDC の疾患単位確立に大きく貢献した^{99)~101)}。他方、本邦に於いても牟婁病を中心に検討が進み、前述した古川唯幸は 1959 (昭和 34) 年に近畿地方を中心に広く中国四国や三重、九州も含めたデータとして、ALS 患者の現住所別では和歌山県 > 九州 > 中部 > 四国の順に多いが、本籍地別では和歌山県 > 京都 = 三重 > その他の地域という如く圧倒的に和歌山県本籍地が多く、和歌山県内でもとりわけ牟婁郡在住と牟婁郡本籍地が多いと重要な報告をしている¹⁷⁾。その後の研究はむしろ米国より本邦からの方が進捗し、1962 (昭和 37) 年には東大第三内科の沖中重雄は和医大第二内科の楠井賢造教授と現地共同調査を実施した¹⁰²⁾。また 1961~1995 年にかけて Kimura K ら¹⁰³⁾¹⁰⁴⁾ や Yase Y¹⁰⁵⁾、吉田宗平ら¹⁰⁶⁾ による古座川地域の電解質異常が指摘された。この間海外からは 1982 年に、Gajdusek DC と Salazar AM は西ニューギニアでも同様症例が多発しており、電解質異常との関連を指摘した¹⁰⁷⁾。また一時期提唱されたソテツ実毒については今日でも因果関係が不明のままである¹⁰⁸⁾¹⁰⁹⁾。吉田宗平らは 1994 (平成 6) 年に牟婁地域出身者の別地域での ALS/PDC 発症 (migration study) について報告した¹¹⁰⁾。この中で 1987~1991 年に紀伊半島東西牟婁郡での新規発症 ALS 患者は 15 例で、そのうち 8 例は同地方外移住後発症者 (emigrant) であり、さらにそのうち 4 例は古座川流域出身者であった。この 8 例中、移住年齢が判明している 6 名では、牟婁地方在住期間は 4~55 歳で、この間全員が川水か井戸水を飲料水としており、その 17~58 年後に発症している。一方 Guam 島から米国 California への移民 (Chamorro emigrant) の調査では、Guam 島と同等の高有病率 (1.2%) であり、Guam 島での最小暴露期間は 18 年で、その 1~34 年後に発症している^{111)~113)}、最小暴露期間は牟婁地方が短く、incubation time は牟婁地方が長いということになる。興味深いことに Muro emigrant も Chamorro emigrant も、第 2 世代には発症が認められないことから、遺伝因子に加えて環境因子の重要性も指摘された¹¹⁰⁾。

2000 年に入り、Kokubo Y らや Kuzuhara S らは三重県穂原地区の詳細な検討によって、この牟婁病が消滅したわけではなく、理由不明のまま発症率は下げ止まっていること、1969 年の調査と比較して 1997 年の全戸調査を含めた 1996~1999 年の検討では発症者が約 10 歳高齢化したこと、男性よりも女性発症者が増加していること、ALS では初発症状が下肢脱力から球麻痺が多くなり、臨床病型も ALS から PDC にシフトして来ていることなど重要な報告を次々に行った^{114)~122)}。フィリピン人が Guam 島へ移民してから 20 年以上を経て ALS/PDC を発症した報告¹²³⁾ もある一方、小長谷陽子らは第 2 次大戦後 28 年間グアム島南部に潜伏し続けて帰国した元日本兵が、その後パーキンソン病を発症したが剖検上は Lewy 小体を伴う通常の PD であって、ALS/PDC 病理は呈さなかった興味深い報告をしている¹²⁴⁾。また Konagaya M らは、2 歳まで南勢町穂原村に育ち、その後 10 歳まで同町別地区に育った女性が 60 歳時に左上肢振戦で PD を発症し、65 歳から記憶障害や鬱症状と遠位優位の筋萎縮を示し始め、68 歳で剖検された症例を報告している¹²⁵⁾。発端者は 4 人姉兄の 4 番目で

あるが、長姉、次姉、兄ともに幼少時を穂原村で過ごし、60 歳以降にパーキンソン症状と認知症状を来した。しかし両親は中年の一時期に同地区に移り住んだが、その後同病を発症することなく 72 歳と 76 歳にて胃癌と白血病で其々死亡していることから、幼少期における一定条件の環境暴露に脆弱な遺伝的要因が後年の発症に関与しているものと洞察している¹²⁵⁾。筆者らは 3 歳まで旧高池町 (三尾川下流で古座川左岸、合併後現在の古座川町) に生まれ育ったのち、両親の死亡に伴って一時期大阪市内に移り、それからさらに 5 歳時に岡山県に移住した emigrant が古座川を離れてから実に 73 年を経た 76 歳になり ALD/PDC を発症した男性を 2015 年に経験した¹²⁶⁾。この症例は頻発地在住が最短の 3 年であり、その後の incubation time が実に 73 年と最長である極めて稀なケースである。この症例はタウ imaging を撮影することが出来、脳内の広範なタウ沈着が生前に確認出来たことも貴重である。前述の Konagaya M ら¹²⁵⁾ の報告と筆者らの症例を総合して考察すれば、やはり何らかの遺伝的脆弱性が背景にあって、その遺伝的要因に関連する幼少時の環境暴露の双方の存在が後年における本症発症の機序であろうと推定される。いずれにしても本症は今日の日本でもまだ発症を続けて今日的展開を示している on going 病であり、その遺伝的脆弱性の本態も環境要因も特定されないまま発症は下げ止まっている。また生活環境の改善や高齢化社会の進行に伴って病型も男女比もシフトを続けており^{116)~122)}、今後も引き続き本症の原因解明が求められるところである。

FALS の初期論文とその今日的展開

海外における FALS の嚆矢論文は、1850 (嘉永 3) 年の Aran FA (仏国) による臨床報告とされている (Table 3)¹²⁷⁾。即ち進行性筋萎縮症を纏めたこの症例報告集にある 11 例中の第 7 例目は「遺伝性」として取り上げられ、父母についての記載はなく、母方叔父 2 名と妹 1 名が同病で死亡しているが、他の 3 兄弟と 2 姉妹は正常であると記載されている。遠洋航海船長である 45 歳男性発端者は怒りっぽい性格であるが梅毒はない。2 年前から上肢特に前腕筋の突張り (crampe) と痙攣 (secousse) で発症し、萎縮脱力と進展し、家系に同病者が居たので受診したものである。全身は筋萎縮のため骨ばっており、寝返りや仰臥位からの起座は出来ないが、立位は可能で支持によって歩行も可能であった。拇指対立は不可で、右足指の屈曲も不可であった。通電療法 (galvanisation) により脱力は少し改善したが、軽い気管支炎なのに喀痰排出出来ず、自宅へ希望退院して数時間後に死亡した。本家系はやや浸透率の低い常染色体優性遺伝性 (AD) 進行性筋萎縮症であり、1869 (明治 2) 年の Charcot JM による ALS の疾患概念確立²⁾ に先立つ 19 年前のことであり、剖検も得られなかったため、当時としては成人発症型進行性筋萎縮症としか記載出来なかったのではあるが、AD 遺伝形式や症状進行を鑑みれば今日的には FALS といって差し支えないものと考えられている^{128)~130)}。

Table 3 Major publications for familial ALS (FALS) in Japan and the world.

報告年		著者名	概要	文献
西暦年	元号年			
1850	嘉永 3	Aran FA (仏)	遺伝性筋萎縮症初記載 (45 歳男, 剖検なし)	Arch Gén de Méd 24:5-35, 172-214
1869	明治 2	Charcot JM, Joffroy A (仏)	ALS 初記載	Arch Physiol Norm Pathol 2:354-369, 629-649, 744-760
1884	明治 17	Schultze (独) (姓のみ名記載なし)	小児 FALS 3 例を初報告 (3, 5, 8 歳)	Berl Klin Wochenschr No. 41, p. 1-3
1889	明治 22	Bernardt M (独)	FALS 3 例報告 (32~40 歳男, 剖検なし)	Arch Pathol Anat 115:197-216
1904	明治 37	Bruining J (蘭)	FALS 父子例 (慢性ポリオと報告, 父 FALS 初剖検)	Deut Ztschr f Nerfenh 27:269-290
1918	大正 7	Hamilton AS (米)	過去文献と自剖検写真提示 (脊髄末梢神経筋)	J Nerv Ment Dis 48:127-150
1932	昭和 7	佐野梅太郎 (京大小児科)	FALS 日本初記載 (京大小児科) 常劣 4 姉弟兄	乳児学雑誌 12:121-158
1934	昭和 9	霞 春海 (東大二内)	FALS 同胞 3 例 (東大呉内科) 常劣 3 兄弟兄	日内会誌 22:1017-1031
1949	昭和 24	岡本重一 (京大精神科)	FALS 成人 AD 4 例 (京大精神科) 48~65 歳発症	精神経誌 51:25-29
1955	昭和 30	Kurland LT, Mulder DW (米)	過去文献と自験 6 家系 34 例, 成人のみ	Neurology 5:182-196, 249-268
1963	昭和 38	五島雄一郎, 富田 稔ら 椿 忠雄, 中村晴臣ら	FALS 成人 AD1 家系 6 例 (慶大内科, 日本初剖検) FALS 成人 AD1 家系 4 例 (東大脳研中尾内科)	脳と神経 15:1011-1015 脳と神経 15:1137-1141
1993	平成 5	Rosen DR, Siddique T ら (米) Deng HX, Hentati A ら (米) Aoki M, Abe K ら (日)	FALS/SOD1 遺伝子変異発見 (ボストン) FALS/SOD1 遺伝子変異発見 (シカゴ) 日本 FALS/SOD1 遺伝子変異発見 (仙台)	Nature 362:59-62 Science 261:1047-1051 Nature Genetics 5:323-324
2008	平成 20	Sreedharan J ら (英 London)	TDP-43 遺伝子変異発見	Science 319:1668-1672
2009	平成 21	Kwiatkowski TJ Jr ら (米 MGH) Vance C ら (英 London)	FUS/TLS 遺伝子変異発見 同上	Science 323:1205-1208 Science 323:1208-1211
2010	平成 22	Maruyama H, Kawakami H ら (日)	Optineurin 遺伝子変異発見	Nature 465:223-226
2011	平成 23	DeJesus-Hernandez M ら (米) Renton AE ら (米 NIH)	C9orf72 (G4C2) n 遺伝子変異発見 同上	Neuron 72:245-256 Neuron 72:257-268

(遺伝性なので国名などを入れている), AD (autosomal dominant)

Aran FA から約 40 年を経た 1889 (明治 22) 年になり, 独国の Bernhardt M は FALS1 家系について臨床報告をしている¹³¹⁾. この報告では 32 歳, 37 歳, 40 歳発症のいずれも男性患者 3 例が, 頸肩部から始まる進行性脊髄性筋萎縮症に舌の萎縮と fasciculation を伴う球麻痺があるが, 精神は 3 例とも正常であり剖検は得られなかったとある. 進行性筋 dystrophy や慢性 polio 脊髄炎との鑑別についても論じている. 続いて 1904 (明治 37) 年には蘭国ライデン大学の Bruining J が「慢性 polio 脊髄炎の父子例」として独医学誌に報告している¹³²⁾. この父親は 43 歳時に右下肢萎縮で初発し, 全身筋萎縮と fasciculation あり, 腱反射は上下肢共に弱く, Babinski 反射も陰性であった. 次第に球麻痺へと進展し, 発症 18 ヶ月後に肺炎で死亡した. 一方, 息子は 22 歳で頸部脱力から発症し, 次第に上半身に広がり呼吸障害のため 24 歳で死亡した. この父子例では 45 歳父親から脊髄のみ取り出せた世界初の貴重な FALS 剖検所見記載があり, 脊髄前角細胞数の減少と錐体路 (Pyramidenbahn) 変性もあり, ALS として良いと述べている¹³²⁾.

次いで 1918 (大正 7) 年に米国の Hamilton AS は FALS に関する多くの過去文献 15 報の簡単な論考を行った上で, 自験 1 家系の臨床記載と共にその剖検 1 例について脊髄, 末梢神経, 筋組織の光顕所見を写真入りで初めて報告した¹²⁸⁾. この

自験 1 家系では進行性筋脱力のため 55 歳で死亡した母方祖母と, その子 4 男 5 女のうち乳児死した 3 名を除いて成人した 3 男 3 女のうち, 発端者の母親を含む 3 女とも 40 歳代に下肢脱力で発症し, 次第に上行し上半身麻痺, 球麻痺へと進行した. 発端者は Wiscosin 生まれの 30 歳消防士 (男) で, 母親と同じく下肢に始まり上肢に広がる筋萎縮を示し, 腱反射は全般的に低下していた. 発症 1 年 1 ヶ月後に呼吸筋麻痺で死亡したこの発端者の剖検所見は, 先ず脊髄では前角細胞数の著しい減少と側索の変性が確認されたが, 後索障害は軽度であった. 末梢神経は変性が強く, 筋組織も強い変性が認められた. 脊髄前裂と脊髄内前根部並びに筋組織内血管周囲に炎症性リンパ球浸潤が認められ, 側索に血管増生が認められたことは ALS における免疫学的関与という点で今日的にも興味深い¹²⁸⁾. 1955 (昭和 30) 年には同じ米国から Kurland LT と Mulder DW が, 不連続 2 報において欧米での過去 100 年間における FALS18 家系既報 (米, 仏, 独, スペイン, スコットランド, スウェーデン) の詳細な臨床総括を行い¹²⁹⁾, 続いて米国中西部の自験 6 家系 34 症例について詳細な臨床解析をし, 3 剖検所見についても報告し, このうち 1 家系分については脊髄と筋の病理写真を提示している¹³⁰⁾. ここで注意すべき点は, この自験 6 家系の発端者は平均 47.8 歳 (34~57

歳)の発症で、家族も含めて全て成人発症AD型FALSである。因みに欧米での小児期(juvenile)発症FALSは、1884(明治17)年に独国ハイデルベルグ大学のSchultze(論文中名不記載)が報告した3歳、5歳、8歳発症の3姉弟妹例とされている¹³³⁾。

上述のような欧米からの報告に対して、本邦におけるFALSの嚆矢論文は、上述したAran FAから82年後に京大小児科の佐野梅太郎が1932(昭和7)年に乳児学雑誌に報告した1家系4症例であり¹³⁴⁾(Fig. 3a)、第2報は東大第二内科(入沢達吉教授の後を襲った2代目呉健教授)の霞春海が2年後の1934(昭和9)年に日内会誌に報告した1家系3症例である¹³⁵⁾(Fig. 3b)。しかしこの2報とも常染色体劣性遺伝性(AR)でそれぞれ同胞4姉弟児と同胞3兄弟児のjuvenile FALSである。「家族性二現レタル小児筋萎縮性側索硬化症ノ一例」と題する佐野の4姉弟児は血族婚ではない無症状両親の4患児共に台湾基隆市で出生生育し、いずれも処女歩行が1歳2ヶ月~2歳6ヶ月と遅延し、1歳4ヶ月~5歳に強硬性歩行あるいは爪先歩行で発症し、進行性に四肢筋萎縮と構音障害、知的障害が顕在化して来たものである(Fig. 3a)。診察上、球麻痺があり、腱反射は亢進が正常で、fasciculationは認めず、Babinskiなど病的反射は陰性である。従って確かに臨床的には上下位運動ニューロン共に障害されているが、明らかな知的障害が存在している¹³⁴⁾。本報告の冒頭で佐野が「家族性二現レタルモノハ至ツテ鮮シ、殊ニ本邦ニテハ未ダソノ報告ニ接スルニ至ラズ」とした点は正しいが、考按及び総括の項で「本症ハ成人ニテハ家族性ニアラワル、コトナク、少年期ニ発病スルモノニ於テノミ家族性ナルコトアリ」とした点は、今日的に振り返れば欧米論文について成人患者家系を見逃し小児患者家系のみを認識していたということになるが、当時の医学文献検索状況を鑑みれば致仕方ないであろう。

霞の同胞3兄弟児も血族婚ではない無症状両親の6兄妹中で3男児(17歳、13歳、7歳)のみが発症し、3女児(15歳、9歳、3歳)は無症状である。これらの3患男児は6~11歳発症で進行性に四肢筋萎縮を呈し、舌萎縮あり、四肢腱反射は

著しく亢進し、繊維性攣縮を認めBabinski反射も陽性である。処女歩行と知的機能についての記載はない¹³⁵⁾(Fig. 3b)。因みに本論文の末尾には「呉教授ノ御指導ニ満腔ノ謝意ヲ表ス、尚当教室ノ沖中博士ノ御助力ヲ感謝ス」と記しており、これは沖中重雄が1946年に第二内科(3代目佐々貫之教授)から第三内科の坂口康蔵教授の後任(4代目教授)として就任する12年前のことである。同様の小児FALSについては、30年後の1963~1964(昭和38~39)年に小島居らや竹迫らも報告している¹⁸⁾¹⁹⁾²³⁾。本邦における上述の佐野や霞、小島居ら、竹迫らの家系は今日的にはjuvenile AR-FALSと考えられ、Table 4に示すFLAS一覧の中ではFALS2, 5, 16などが該当する可能性がある。また小児ALSという点ではAD遺伝形式ではあるがsenataxin遺伝子変異を伴うFALS4や、ALS様に筋萎縮と反射亢進を伴い遺伝性運動感覚neuropathy5型(HMSN-V)に分類される所謂「極直を伴うCharcot-Marie-Tooth(CMT)症候群」のなかで、seipinopathy(BSCL2遺伝子変異関連神経障害)¹³⁶⁾¹³⁷⁾、Troyer症候群(spartin遺伝子変異関連SPG20)¹³⁸⁾などが鑑別疾患に挙げられるものの(Table 5)、2016~2017年現在でこれら家系の原因遺伝子が解明されたかどうかは不明とされている(岡山大学小児神経科小林勝弘教授2016年1月、東京女子医大小児科大澤真木子名誉教授2016年9月、京大小児科平家俊男教授・吉田健司助教2017年3月、東大神経内科辻省次名誉教授2017年4月いずれも私信)。

一方、本邦における成人FALSの嚆矢論文は第2次大戦後の1949(昭和24)年に、京大精神科の岡本重一が精神神経誌に報告した「筋萎縮性脊髄側索硬化症の遺伝性に就いて」である¹³⁹⁾。本報告では2世代4名の男性患者が48~66歳に下肢硬直で発症し、四肢筋萎縮、繊維性攣縮、四肢腱反射亢進、Babinski反射陽性などの所見を呈しながら、14~19年の経過で緩徐に進行していくと記載している。続いて1963(昭和38)年に五島雄一郎らと椿忠雄らが相次いで成人FALS家系を報告した¹⁴⁰⁾¹⁴¹⁾。慶應義塾大学内科の五島らの報告は1家系3世代6例の臨床特徴をまとめ、平均32.3歳発症で死亡まで平均2.7年という急速進行性であるが、本邦初のFALS剖検報

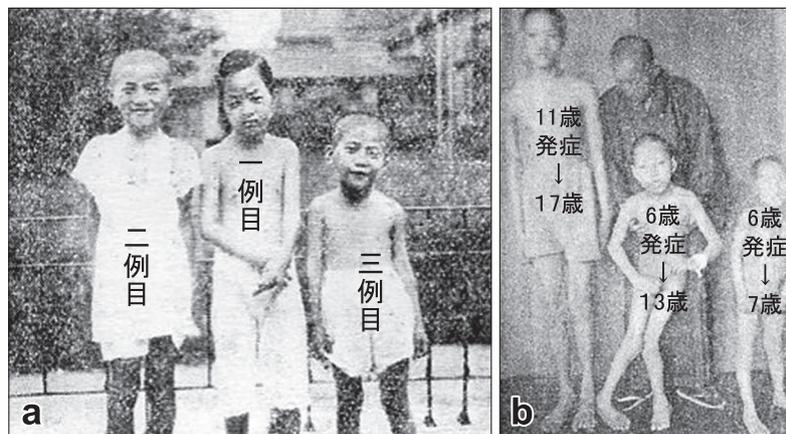


Fig. 3 The first familial ALS (FALS) reports in Japan.

(a) Three ALS patients of the four brothers (Ref. 134), and (b) three ALS patients of the six brothers (Ref. 135).

Table 4 Lists of familial ALS (FALS).

疾患	遺伝子	遺伝形式	遺伝子産物	蛋白生理機能	特記事項
FALS 1	SOD1	AD, AR (D90A)	Cu/ZnSOD	抗酸化	日本人 FALS の 30~45%
FALS 2	ALS2	AR	alsin	蛋白輸送	Juvenile-onset, チュニジア, 中東
FALS 3	(18q21)	AD	?	?	仏 1 家系のみ
FALS 4	SETX	AD	senataxin	DNA-RNA helicase	英国, 日本でも稀に
FALS 5	SPG11	AR	spatacsin	膜結合蛋白	Juvenile-onset, 本邦 SSP に多い
FALS 6	FUS/TLS	AD, AR	fused in sarcoma/translocated in liposarcoma	RNA 代謝調節	日本人 FALS の 7~15%, SALS でも
FALS 7	(20q13)	AD	?	?	1 家系のみ
FALS 8	VAPB	AD	vesicular-associated membrane p.B	小胞体輸送	ブラジル 7 家系のみ
FALS 9	ANG	AD, sporadic	angiogenin	血管新生, 神経保護	アイルランド・スコットランド, 日本でも稀に
FALS 10	TARDBP	AD	TDP-43	RNA 代謝調節	日本人 FALS の 2~14%, SALS でも
FALS 11	FIG4	AD	PI5-phosphate	小胞体輸送	10 患者のみ
FALS 12	OPTN	AD, AR	optineurin	NFκB 制御	日本人 FALS の 1~7%
FALS 13	ATXN2	AD	ataxin 2	遺伝子制御	小脳失調症 SCA 2, SALS 危険因子
FALS 14	VCP	AD	p97 (valosin-containing p.)	蛋白分解	MSA にも関与
FALS 15	UBQLN2	XD	ubiquilin 2	蛋白分解	1 家系のみ
FALS 16	SIGMAR1	AR	s intranuclear receptor 1	分子シャペロン	Juvenile-onset, サウジ 1 家系のみ
FALS 17	CHMP2B	AD	charged multivesicular p. 2B	蛋白輸送分解, オートファジー	ALS の 1%, SPMA の 10%
FALS 18	PFN1	AD	profilin 1	細胞骨格	極めて稀, 中国人のみ
FALS 19	ErbB4	AD	avian oncogene homolog 4	受容体型チロシンリン酸化	極めて稀, 4 患者のみ
FALS 20	hnRNPA1	?	heterogeneous NRP	TDP-43 と結合	極めて稀, 2 患者のみ
FALS 21	MATR3	AD	matrin3	TDP-43 と相互作用	極めて稀, distal myopathy や喉頭異常, distal myopathy
FALS 22	TUBA4A	AD	tubulin α 4A	細胞骨格	FTD 合併することあり
FTD-FALS 1	C9orf72	AD	G4C2 expansion	核細胞質輸送, オートファジー	白人に多い, 台湾以外アジア稀
FTD-FALS 2	CHCHD10	AD	CHCHD10	酸化了的リン酸化に関与	認知症, 小脳失調合併
FTD-FALS 3	SQSTM1	AD	p62 (sequestosome)	オートファジー	認知症合併, 骨 Paget 病
FTD-FALS 4	TBK1	AD	TANK 結合キナーゼ 1	OPTN をリン酸化	認知症合併
IBM-PFD 2	hnRNPA2B1	AD	heterogeneous NRP	TDP-43 と結合	極めて稀, 2 患者のみ, IBM と Paget 病, 認知症

AD (autosomal dominant), AR (autosomal recessive), IBM (inclusion body myopathy)

Table 5 Lists of juvenile familial ALS (FALS) and related diseases.

疾患	筋萎縮	反射亢進	球麻痺	遺伝子形式	特記事項
FALS 2	+	+	+	AR	チュニジア・中東, 日本でも稀に
FALS 4	+	+	-/+	AD	英国多い, 日本少し
FALS 5	+	+		AR	10 家系のみ
FALS 16	+	+		AR	サウジアラビア
Seipinopathy	+	++	-?	AD	SPG17 (Silver synd.), dHMN-V (CMT), ER stress
Troyer syndrome	+	++	構音障害	AR	SPG20

告として脳および脊髄の病理写真を提示している点は貴重である¹⁴⁰⁾。この家系の第 III 世代同胞 6 名のうち剖検のない長男については関東通信病院の加瀬と吉益が日本神経学会関東地方会で報告し¹⁴²⁾、剖検された次男と 3 男はそれぞれ順天堂大学の佐久間と赤松¹⁴³⁾、ならびに慶應義塾大学の五島ら¹⁴⁴⁾によって同じ地方会で並んで口頭発表されている。五島らの報告した 3 男は、30 歳発症で 1 年 5 ヶ月で死亡した秋田県出身の男性患者で、剖検所見として脊髄前角細胞の強い脱落と前側索変性に加えて、血管周囲のリンパ球浸潤が認められたことは上述の Hamilton 論文¹²⁸⁾との共通性があり、免疫機序や血管性因子との観点で今日的にも意義深い。東大脳研と第三内科 (5 代目中尾喜久教授) の椿らによる報告¹⁴¹⁾では、1 家系で父、姉、発端者 (41 歳男)、弟の 2 世代 4 名の臨床的特徴を纏め、24~40 歳に発症し 3~5 年で死亡している。この 4 患者はいずれも下肢から発症し、次第に上肢に広がり、錐体路徴候や fasciculation を認め、発端者の左 gastrocnemius 生検で小線維群の出現を特徴とする神経原性筋萎縮を呈していたが、脳脊髄の剖検までは得られていない¹⁴¹⁾。

それから丁度 30 年を経た 1993 (平成 5) 年になり、米国ボストン (MGH) とシカゴ、日本 (仙台) の 3 グループから相次いでこれら FALS の原因遺伝子として Cu/ZnSOD (SOD1) の変異が報告されたことは、Charcot JM 以来 120 年以上に渡る ALS 研究史上の一大 breakthrough となった^{145)~147)}。その後は遺伝子解析技術の進歩と共に、坂道を駆け落ちる雪だるまのように次々と新しい原因遺伝子が解明されてきており、2008 (平成 20) 年の TDP-43 遺伝子変異の発見^{42)~47)}に続いて、2009 (平成 21) 年には FUS/TLS (fused in sarcoma, translated in liposarcoma) 遺伝子に missense や deletion/insertion 変異が報告された¹⁴⁸⁾¹⁴⁹⁾。この FUS/TLS 遺伝子は元々癌関連遺伝子として知られており、通常は主として核内における RNA 処理に関与しているが、FUS 変異を持った ALS 患者の脊髄前角細胞内には好塩基性封入体を認め、これは同時に FUS/Ub 陽

性かつ TDP-43 陰性で¹⁵⁰⁾、核内 RNA 処理機構の破綻と核細胞質輸送 (NCT) 障害が病態として考えられている。この FUS/TLS 変異はイタリアでは FALS の 4.4%、SALS の 0.7% を占めたが¹⁵¹⁾、日本 ALS コンソーシアム (JaCALS) の 2016 年データでは、39 名の本邦 FALS 患者の原因遺伝子として SOD1 が 35.9%、次いで FUS 7.7%、TDP-43 2.6%、VCP 2.6% の順となっており、469 名の SALS 患者でも SOD1 が 2.3%、次いで FUS 0.4%、TDP-43 が 0.2% に認められた¹⁵²⁾。一方、次世代 sequencer による本邦 FALS111 家系の解析では、SOD1 変異が 32%、次いで FUS 変異 11%、TDP-43 が 2%、SETX 2%、angiogenin (ANG) 1%、optineurin (OPTN) 1%、ALS2 が 1% の順番となっている¹⁵³⁾。また岡山大学の motor neuron disease (MND) 406 名の解析では、ALS が 96.0%、SBMA 2.2%、SPMA 1.8% の順となっており、この ALS 390 名のうち SALS が 95.6% で FALS は 14 家系 17 名で 4.4% である。この FALS 17 名のうち、SOD1 変異患者数は 52.9%、FUS 11.8%、TDP-43 が 11.8%、OPTN 5.9%、未同定 17.6% となっており、家系数で換算すれば SOD1 が 42.9%、FUS 14.3%、TDP-43 が 14.3%、OPTN 7.1%、未同定 21.4% となる¹⁵⁴⁾。従って施設による多少の差異はあるにせよ、本邦においては SOD1 >> FUS > TDP-43 というのが FALS ならびに SALS の一般的頻度であると考えて構わない (Fig. 4)。いずれにしろこの FUS/TLS 変異を持つ FLAS 患者の臨床的特徴は、40 歳代で発症し、下位運動神経 (LMN) 優位で進行が速いためか上位運動神経 (UMN) 徴候はめだたず、多くは 3 年程度で球麻痺か呼吸筋麻痺で死亡する。

FUS/TLS 以降の特筆すべき展開としては、2010 (平成 22) 年に Maruyama H や Kawakami H らが発見した OPTN 遺伝子異常¹⁵⁵⁾と、翌 2011 (平成 23) 年に発見された上述の C9orf72 遺伝子異常⁵¹⁾⁵²⁾であろう。OPTN はもともと広隅角緑内障の責任遺伝子として見つかったが、本邦で FALS の原因遺伝子にもなることが解明されたものである¹⁵⁵⁾。即ち同一遺伝子の別

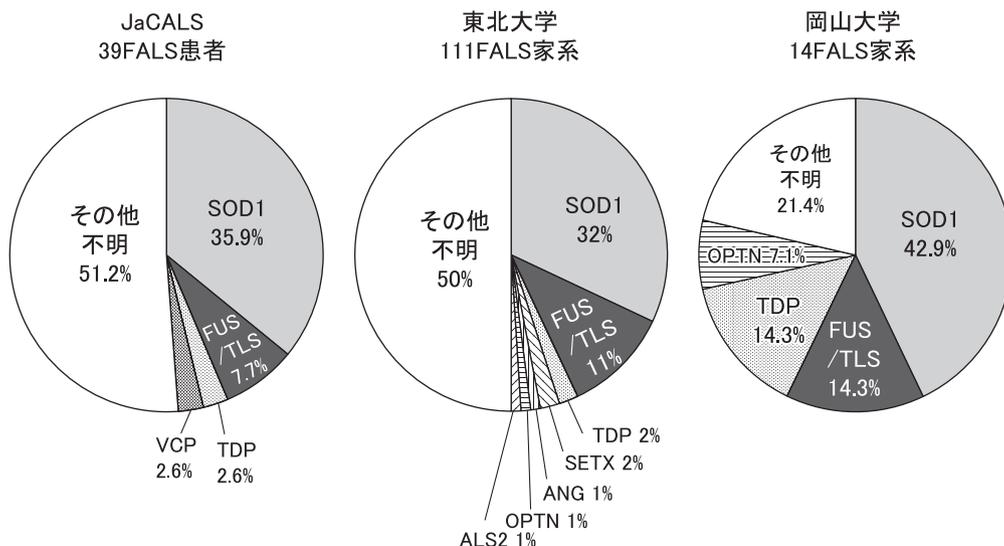


Fig. 4 Subtype frequencies of Japanese FALS among JaCALS, Tohoku University and Okayama University.

部位の変異により緑内障あるいは ALS を発症することになるので、FUS/TLS との類似性も考えられて重要である¹⁴⁸⁾¹⁴⁹⁾。その後欧米の FALS 解析では、OPTN は FALS の 1.2%、SALS の 3.5% に認められる稀な変異であり、民族間頻度差の高い ALS 関連遺伝子であることも分かった¹⁵⁶⁾。一方 C9orf72 遺伝子変異は白人 FALS の約 35%、白人 SALS の約 7% を占めるなど白人に多いが、アジアでは台湾 (FALS の 20%) を除いて数%以下と低い⁵³⁾。また C9orf72 変異は ALS や ALS-FTD、FTD、一部の孤発性 FTLD など広範な臨床スペクトラムを呈することが特徴であるが⁵³⁾、前述した如く本邦では FALS の 2.8%、SALS の 0.4% 程度に過ぎず^{54)~57)}、唯一紀州古座川・串本 2 町のみ 20% と高率に認めた⁵⁶⁾⁵⁷⁾。

Table 4 に示すように今日では FALS の原因遺伝子は 22 以上に及び、その生理的機能は多岐に渡るといえるが、主として抗酸化機能や神経保護機能、細胞内での蛋白・小胞体輸送、NCT 機能、RNA 代謝調節機能、蛋白分解と処理機構 (autophagy など) などに関与している遺伝子異常であると総括することが出来よう。1993 年以降の 18 年間に渡る相次ぐ FALS 遺伝子異常の発見は、確かに飛躍的な ALS の病態解明へと展開した^{51)~57)145)~156)}。しかし一方、その同じ 25 年間で ALS の治療法で唯一臨床効果が認められたのは、1994 年の興奮毒性 + 酸化ストレス抑制薬である riluzole¹⁵⁷⁾ と、2017 年の酸化ストレス抑制薬 edaravone^{158)~160)} のみである。しかしこの両薬ともその臨床効果は極めて modest であって、未だ病態修飾療法 (disease modifying therapy; DMT) には至っていないのが遺伝子発見から今日に至る 25 年間の展開である。一方、幾つかの遺伝子変異については遺伝子改変実験モデルも作成されて来ており^{161)~164)}、また FALS 患者や SALS 患者からの iPS 細胞樹立も進捗して来ているので¹⁶⁵⁾¹⁶⁷⁾、autophagy-mitophagy 異常¹⁶⁸⁾¹⁶⁹⁾ や他疾患でも認められる細胞間伝播メカニズム¹⁷⁰⁾ など詳細な病態解明と、より高効率な薬剤スクリーニング法¹⁷¹⁾ や幹細胞治療^{172)~174)} などによって、DMT が実現される日が待たれている。実際、脊髄性筋萎縮症 (spinal muscular atrophy; SMA) については、SMA2 遺伝子の異常 splicing を是正する新しい anti-sense oligonucleotide (ASO) が、核酸医薬品 nusinersen の髄注療法として 2017 年 8 月に認可され、乳児型 (Werdnig-Hoffmann 病) のみならず主として神経内科が担当する Kugelberg-Welander 病 (SMAIII 型) の治療上画期的な DMT が実現されたことは特筆に値する^{175)~177)}。

球脊髄性筋萎縮症の初期論文とその今日的展開

球脊髄性筋萎縮症 (bulbo-spinal muscular atrophy; BSMA) は日本では川原病、川原・向井病、あるいは Kennedy-Alter-Sung (KAS) 病とも呼ばれて来た。本症の嚙矢論文は 1897 (明治 30) 年 1 月愛知医学会雑誌に発表した川原汎による「進行性延髄麻痺ノ血族的発生ノ一例」である¹⁷⁸⁾ (Fig. 5)。この論文で川原は愛知県知多郡の兄弟 2 例を報告しており、44 歳の兄は 2 年前に生命保険の審査を受けた際に本疾患のため謝絶されたので受診したものである。顔面下半部が異常に

平沢しており、顔面諸部に繊維性攣縮あり、また口唇で吹くなどが不完全で、特に舌は軽度萎縮し、表面皺襞多数で繊維性攣縮を盛んに呈した。しかし言語自体はやや不明瞭な程度であり、四肢所見の記載はない。一方、38 歳の弟は 30 歳頃より上肢強剛し、35 歳より下肢と喉頭に絞搾感あり、繊維性攣縮は顔面に認めず舌のみ活発に認めた。上下肢筋は全く弛緩しているが (四肢筋萎縮所見は記載なく)、腱反射は正常であった。従って両例とも単純な進行性延髄麻痺であって、「猶未夕筋萎縮性側索硬化ト做ス事能ハス」として、ALS と一線を画している。また本症の遺伝及び血族的発生は稀有なので一実験ながら報告の価値ありとし、続いて 13 疾患に及ぶ鑑別診断を示している。この報告では母方伯父に歩行踉蹌 (筆者注：踉蹌 = ろうそう = よろめき走る意、の誤植) があつたと記載しているだけで、遺伝形式にまでは言及していない。

川原汎は愛知医学校 (現在の名古屋大学医学部) の在職中に様々な症例報告をしているが、本報告は 1896 (明治 29) 年 12 月の愛知医学会常会で演説した 4 例を、「実験一束」として翌 1897 (明治 30) 年 1 月号の愛知医学会雑誌に掲載した第 2 例目である。因みに第 1 例目は糞便臭息に悩む 53 歳女性糖尿病患者について述べ、第 3 例目は左前額部の顔面神経枝麻痺の 18 歳患者、第 4 例目は閃雷性舞蹈病の 53 歳女性患者について記載している¹⁷⁸⁾。従ってこの時点で川原は、この遺伝性と思われる進行性延髄麻痺だけを特別扱いして報告していた訳ではなかったものであり、後に本症が一疾患単位とされ本報告がその嚙矢論文となることは想像していなかったに違いない。実際、同年 6 月発行の有名な教科書「内科彙講」の慢性進行性延髄麻痺の項目には、「男女ノ差ハ甚シカラス、遺伝作用は詳ナラス」とのみ記している¹⁷⁹⁾。この論文は日本語で書かれており剖検所見の記載もないが、一線を画した ALS との相違と (伴性劣性も推定される) 遺伝性を指摘した 2 点は、嚙矢論文とするに値する重要なポイントであった (Table 6)。

高橋昭の詳細な調査によれば、長崎県大村市出身の川原汎は東京帝大在籍中に von Baelz E に内科学と病理学を学んだが、学生生活の後半は肺結核の闘病生活となり、一時期入院した東大病院では Baelz 指導の治療を賜わったという¹⁸⁰⁾。1883 (明治 16) 年に東大を卒業した川原は、同年 10 月 15 日に愛知医学校の一等教諭 (教授) として赴任し、14 年間奉職して、1897 (明治 30) 年 2 月 7 日に肺疾治療のため退職した。即ち本報告は川原が持病悪化によって、止むなく愛知医学校を退職せざるを得なかった直前の状態で演説し (明治 29 年 12 月)、執筆し、公表 (明治 30 年 1 月号) された貴重なものであることが分かる。2 月に愛知医学校を退職した川原はそのまま名古屋市内で療院を開業し、同年 6 月 14 日には「内科彙講」を出版している^{179)~181)}。その後、川原療院で自らの療養と患者の診療を行い、1918 (大正 7) 年に死亡するまで 21 年間地域医療に貢献した。病身の生命を削るようにひたすら後世に残る貴重な論文を書き続け、日本初の神経内科教科書を出版した川原の姿は、東大生時代の恩師であり主治医でもあつた Baelz を通してその高祖師である Hufeland CW (Berlin 大学)¹⁸⁰⁾ の有名な遺訓「毎日夜間に方て更に昼間の病按を再

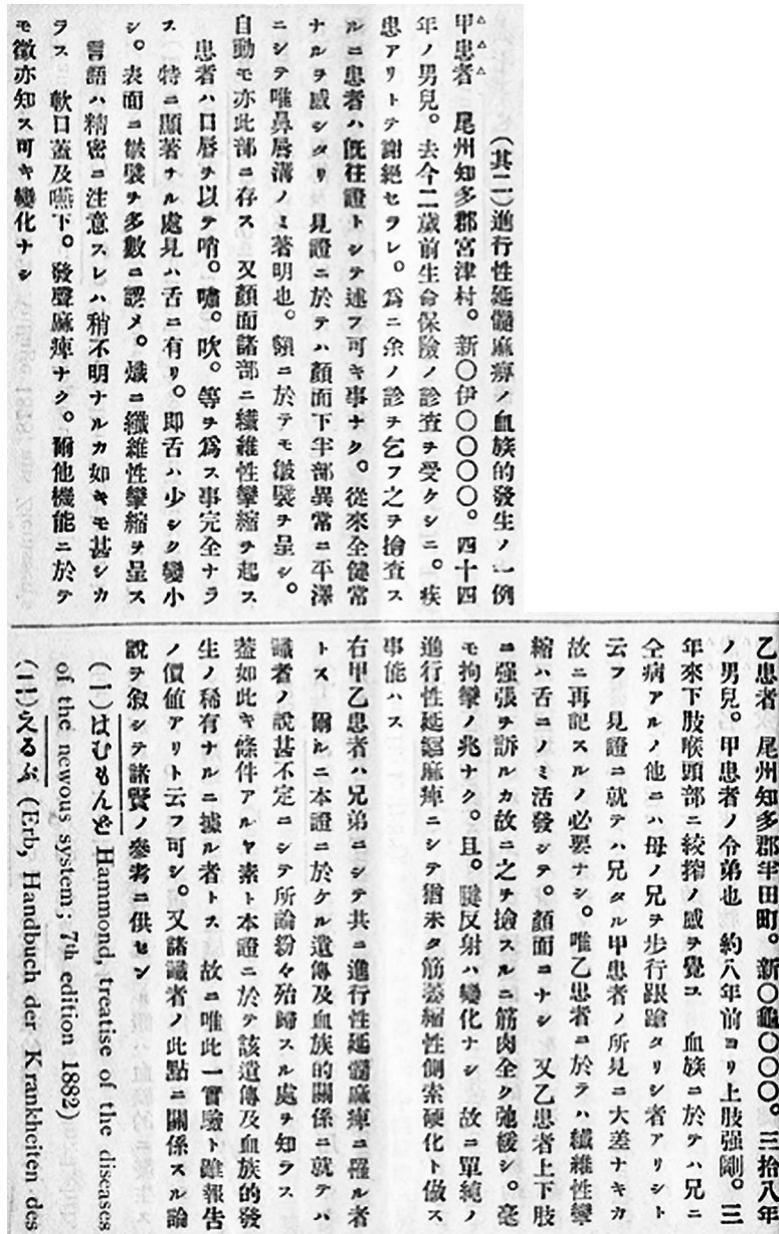


Fig. 5 The first paper on SBMA in Japan and the world.

考し、詳に筆記するを課定とすべし。積て一書を成せば、自己の爲にも病者の爲にも広大な裨益あり。(扶氏医戒第5条)¹⁸²⁾を忠実に継承したものといえよう。また本邦初の神経内科教科書であるにも関わらず、殆ど忘れ去られ掛けたこの「内科彙講」を、発刊100年記念として1997(平成9)年に復刻版を出版した名古屋大学神経内科の高橋昭教授の日本ならびに世界の神経内科学に与えた功績は計り知れないものがある¹⁷⁹⁾。2001年以降もTakahashi Aは海外に向けて川原汎の業績を発信し続けている¹⁸³⁾¹⁸⁴⁾。

確かにひとり進行性球麻痺だけを取り上げてみれば、「進行性球麻痺兼進行性筋萎縮ノ実験」として寺尾國平が、川原論文の9年前にあたる1888(明治21)年8月18日号の東京医

事新誌に既に報告している¹⁸⁵⁾。この論文で寺尾は、本邦での報告を聞いたことがないのに、神田にあった山龍堂病院クリニーキ(筆者注：外来)で僅か1年の間に2例を経験したのでその1例を読者に供するとしている。東京在住のこの37歳男性患者は、3年前より夜間睡眠中や歩行中に四肢震動し時々左半あるいは全頭痛あり、言語渋滞を発症した。2年前の11月に雲州松江へ出張途中の山中で2日間風雨寒湿に遭遇した際に構音障害が悪化し左手も運動不随となった。この出張から帰京後に嚥下困難や右手足麻痺も強くなったので受診したものである。現症としては、「容貌痴呆ノ如ク」であり、閉れない口から常に流涎し、舌は震動して口外に提出出来ず、言語渋滞と嚥下困難が著しい。顔面筋は著しく刺激性

Table 6 Major publications for SBMA in Japan and the world.

報告年		著者名 (病名など)	概要	文献
西暦年	元号年			
1897	明治 30	川原 汎 (知多半島患者) (進行性延髄麻痺)	1 月号: 兄弟 2 例, 世界初記載, ALS と一線画す 2 月 7 日: 愛知医学校退職 (肺疾療養のため) 6 月 14 日: 内科彙講出版	愛知医学会雑誌 16 号 :3-4 内科彙講 pp. 243-246
1953	昭和 28	滝川晃一 (知多半島患者) (進行性球麻痺)	一大家系で伴性劣性遺伝形式を証明, 剖検なし (名大環境研, 1 内)(後の Kurland 診察 1 例目家系)	遺伝学雑誌 28:116-125
1957	昭和 32	Murakami U ら (知多半島患者) (進行性球麻痺) Kurland LT (非定型 MND かと)	家系図・臨床写真など 208 点報告 (名大環境研, 一内) 剖検なし (巨大総説) Addendum で日本人 2 家系 2 例を報告, 村上・日 比野両教授から他 4 例有りとする, 伴劣で良い	Folia Psychiat Neurol Jpn 1 (suppl. 1):pp. 1-209 Mayo Clinic Proc 32:449-462
1960	昭和 35	Magee KR (BSMA)	3 兄弟臨床, 世界初剖検報告 1 例	Neurology 10:295-305
1965	昭和 40	Tsukagoshi H ら (東大三内) (神経原性近位筋萎縮)	4 家系 5 男性患者, Muscle biopsy + EMG も, 剖 検なし, 遅発性 KW 病と指摘 (1970 年でも KW と再報告)	Arch Neurol 12:597-603
1966	昭和 41	荒木淑郎, 杉本亘邦 (九大) Becker von PE (独, Bulbärparalyse)	九州から 1 家系 5 名報告 独語で川原・滝川・村上・Kurland 報告を紹介	臨床神経 6:13-19 Humangenetik pp. 398-399
1968	昭和 43	Kennedy WR, Alter M, Sun JH (近位筋 SBMA)	2 家系 11 例報告, 伴劣と明記, SBMA と初呼称, 剖検 1 例あり	Neurology 18:671-680
1976	昭和 51	飯田光男ら (SBMA)	SBMA1 家系 2 兄弟(前の Kurland 診察 2 例目家系)	臨床神経 16:794 (抄録 1 p)
1979	昭和 54	向井栄一郎ら (BSMA)	川原・滝川・Kurland・飯田家系を総まとめ	神経内科 11:252-258
1980	昭和 55	向井栄一郎 (BSMA)	自験 31 症例の臨床特徴まとめ	臨床神経 20:255-263
1981	昭和 56	向井栄一郎ら (BSMA)	BSMA 本邦初剖検 1 例報告	臨床神経 21:228-233
1991	平成 3	La Spada AR, Fischbeck KH ら	Androgen receptor 遺伝子変異を発見	Nature 352:77-79
1992	平成 4	Doyu M, Sobue G, Takahashi A ら	異常伸長 CAG リピート数が重症度を規定	Ann Neurol 32:707-710
1993	平成 5	Doyu M ら (X-BSNP)	最高齢 84 歳患者報告 (CAG 数 40)	JNNP 56:832-833
1996	平成 8	Tanaka F, Sobue G ら	日本人で founder あり	Hum Mol Genet 5:1253-1257
1997	平成 9	高橋 昭, 川原哲夫	内科彙講 復刻版発行 (100 年振り)	
1998	平成 10	Li M, Sobue G ら	Androgen receptor の核内凝集体を発見	Ann Neurol 44:249-254
2003	平成 15	Katsuno M, Sobue G ら	モデルマウスで AR 抑制薬の効果を証明	Nature Med 9:768-773
2006	平成 18	Atsuta N, Watanabe H, Sobue G ら	SBMA の自然歴を明らかにした	Brain 129:1446-1455
2010	平成 22	Katsuno M, Sobue G ら	SBMA 患者で AR 抑制薬の嚥下改善効果を示唆	Lancet Neurol 9:875-884
2013	平成 25	Morimoto N, Yamashita T ら	インピーダンス喉頭計で喉頭機能保持を実証	J Neuro Sci 324:149-155
2016	平成 28	Hijikata Y, Katsuno M ら	neuromuscular degeneration であると病態解明	Ann Clin Transl Neurol 3:537-546

で、僅かな刺激で攣縮する。全身は羸瘦し、手筋も下肢も著しく萎縮し、膝蓋腱反射は亢進し、歩行は蹣跚(筆者注: まんさん=よろめき歩く意)であった。しかし「血族中遺伝ノ疾病ナシ」とあるので、本例は今日的診断としては PBP 型 ALS であり、川原のケースとは異なるとして良いであろう。

その川原論文から 56 年を経た 1953 (昭和 28) 年に、滝川晃一は川原とは別の知多郡一大家系を以って、「進行性球麻痺」として本症が伴性劣性遺伝形式であることを日本語論文で初めて証明した¹⁸⁶⁾。次いで 1957 (昭和 32) 年の Murakami U は、滝川と同一家系について世界で初めて英語で家系図と臨床写真など多数掲載した一大家系総説を発表した¹⁸⁷⁾。この Murakami U と同年に米国 NIH の Kurland LT は、遺伝性 ALS に関する論文の末尾 addendum において名古屋訪問の際に診

察した日本人 2 家系 2 例を「非定型 MND」として補追記録し、他にも 4 例居ると名古屋大学の村上氏広・日比野進両教授から聞き、遺伝形式は伴性劣性で良いとしている¹⁸⁸⁾。一方、1960 (昭和 35) 年に米国ミシガン大学の Magee KR は、BSMA として本症の世界初病理所見を報告した¹⁸⁹⁾。この Magee KR の論文では、1 家系 5 兄妹中のうち 3 兄弟が進行性に遠位筋萎縮と球麻痺を呈した詳細な臨床記録によって ALS とは臨床的に区別され、遺伝形式も常染色体劣性か伴性劣性が推定されるとした。また 40 歳で発症し 55 歳で死亡した末弟の剖検所見では、脳幹脊髓の運動ニューロン脱落が著明だが索索は保たれているとし、本症の lower motor neuron 障害を病理学的に確認して ALS と異なる一つの疾患単位確立に大きく貢献した¹⁸⁹⁾。因みにこの Magee KR に続く剖検報告は

海外では、後述する 1968 (昭和 43) 年の Kennedy WR ら¹⁹⁰⁾、続いて 1980 (昭和 55) 年の Paulson GW ら¹⁹¹⁾ である。日本における剖検報告は、1981 (昭和 56) 年の向井栄一郎ら (名古屋大学) の 1 例報告¹⁹²⁾ を嚆矢として、1988 (昭和 63) 年の Nagashima T (都立神経病院) からの兄弟 2 剖検報告¹⁹³⁾、1989 (平成元) 年の Sobue G からの 3 剖検 + 6 sural nerve biopsy 報告¹⁹⁴⁾ と続く。

Magee KR に続いて 1965 (昭和 40) 年に日本の Tsukagoshi H らは東京から遺伝性神経原性近位筋萎縮症として 4 家系 5 男性患者について英文で報告した¹⁹⁵⁾。本報告では針筋電図で神経原性所見があり、筋生検でも神経原性萎縮を示し、4 家系とも各 2 発症者あるので遺伝性の可能性は有るが、遺伝形式までは特定出来ないと記載している。しかし家族歴も含めた全 8 例のうち case 4 男性患者の母親を除いた 7 例が男性患者であり、この case 4 の残りの同胞 5 名全ての女性が未発症であることから、伴性劣性で一部女性 (case 4 の母) に症状発現する場合か、浸透率の低い常染色体優性遺伝性の可能性が指摘出来るはずである。本論文では下肢脱力で発症し、数年後に上肢脱力に進展する経過を辿り、四肢に fasciculation は認めるものの、球麻痺は 5 例中 3 例のみに観察されたこともあってか、「球麻痺の存在が非典型的ではあるものの、Magee KR らの遠位筋萎縮とも異なるので、遅発性 Kugelberg-Welander (KW) 病の可能性があると結んでおり、剖検は得られていない¹⁹⁵⁾。この Tsukagoshi H らは 1970 (昭和 45) 年の段階でも同様の結論を報告しており¹⁹⁶⁾、先行していた川原¹⁷⁸⁾・滝川¹⁸⁶⁾・Murakami U¹⁸⁷⁾ 報告との関連については言及していない一方で、Kurland LT¹⁸⁸⁾・Magee KR¹⁸⁹⁾・Kennedy WR ら¹⁹⁰⁾ の論文は引用論究して「似ている (resemble)」としている。しかしそれでも、発症年齢が 15~38 歳と若いのでそれらとは異なるのであって、伴性劣性で球麻痺を伴う遅発性 KW 病型であろうと結論したのは、恐らく神経原性であるにも関わらず近位筋萎縮しているという点に拘泥したためであろう¹⁹⁶⁾。因みにその後も本邦では山本耕平らが 1975 (昭和 50) 年の時点で「稀な徴候を伴った KW 病」として報告しており¹⁹⁷⁾、海外でも前述のオハイオ州 Paulson GW らが 1980 (昭和 55) 年時点で同様に「伴性劣性遅発性 KW 病」としている¹⁹¹⁾。Tsukagoshi H らに続いて 1966 (昭和 41) 年に荒木淑郎と杉本亘邦は、九州から 1 家系 5 名の男性患者を報告した¹⁹⁸⁾。この報告では臨床写真、針筋電図、腓腹筋生検写真、舌写真、症状表など貴重な所見が多数掲載されており、遺伝形式についても詳細な家系図を元に伴性劣性 probable として差支えないとしている。また筋萎縮に近位軀幹側と四肢末端部の二つの異なった型を示すこと、ならびに瞳孔左右不同症と pes cavus が 2 例に認められたことも併せて指摘している¹⁹⁸⁾。

この荒木・杉本論文と同じ 1966 (昭和 41) 年に独国 Göttingen の von Becker PE は前述した Kawahara H, Takikawa K, Murakami U, Kurland LT の報告を「Chita-Halbinsel (知多半島)」とまで言及して世界に向けて紹介してくれた¹⁹⁹⁾。しかし惜しむらくは独語だったことと人類遺伝学に関するハンドブックの 1 節記述であったために広く英語圏の神経内科世界

には流布しなかった¹⁸⁰⁾¹⁹⁹⁾。このことは初期の貴重な日本発 original 論文の国際的認知という点で、今日的にも極めて惜しまれる。案の定それから 2 年後の 1968 (昭和 43) 年に、米国ミネソタ大学の Kennedy WR と Alter M, Sung JH の 3 人は進行性近位性脊髄球筋萎縮症 (SBMA) として剖検 1 例を含めた 2 家系 11 例を纏めて報告した¹⁹⁰⁾。この Kennedy WR らが、論文中で顔面下半部の脱力と fasciculation が特徴的であると記しているのは奇しくも川原の原著¹⁷⁸⁾ と一致しており、また 11 年前の Kurland LT 論文¹⁸⁸⁾ 中に記載された日本人 2 男性患者は自験例と類似している (similar) と記している¹⁹⁰⁾。この論文は表題上も伴性劣性遺伝と明記し、またこれまで BSMA として記載されて来た本症について初めて SBMA と表現を改めたもので、本症の疾患単位としての確立ならびにその後の国際的通用病名の嚆矢となった¹⁹⁰⁾ (Table 6)。

それから 23 年を経た 1991 (平成 3) 年に La Spada AR や Fischbeck KH らは本症の原因として androgen receptor (AR) 遺伝子の第 1 exon 内の CAG リピート数の異常増大であることを発見した²⁰⁰⁾。即ち本症は川原の初報告から 94 年を経て遂に遺伝子が特定されたのである。この遺伝子変異はその後全世界で追認され、2017 年現在では正常では 10~36 リピートであるが、SBMA 患者では 38~62 リピートとされている²⁰¹⁾。その後本症は名古屋大学の祖父江元らの研究グループによって、先ず Doyu M らから 1992 (平成 4) 年に異常伸長した CAG リピート数が重症度や発症年齢を規定し²⁰²⁾、翌 1993 (平成 5) 年には 70 歳代半ばに昇段困難で発症した最高齢 84 歳患者の CAG リピート数は病的下限の 40 と報告された²⁰³⁾。次いで Tanaka F らから日本人において遺伝的 founder が存在すること²⁰⁴⁾、さらに Li M らから核内凝集体の発見²⁰⁵⁾、Katsuno M らからモデルマウスにおいてテストステロン抑制薬の臨床効果を証明したこと²⁰⁶⁾、Katsuno M らから同病患者においてテストステロン抑制薬の効果も検証されたこと²⁰⁷⁾ などの報告が相次いだ。この間 Atsuta N らは本症の自然歴も明らかにして来た²⁰⁸⁾。このように本症は日本で初めて発見記載され、遺伝子の特定こそ米国に譲ったが、その後の病態解明や治療法開発など基礎的ならびに臨床的研究については一貫して名古屋大学グループが国際的にリードして来た分野である。このような祖父江元・勝野雅央らのグループによる動物モデルの開発と解析 (前臨床)、三つの医師主導治験、7 年間の投与群と自然歴群の長期比較試験など継続的研究が実って、2017 年 8 月にテストステロン抑制薬 (leuprorelin) が本疾患への効能追加を世界で初めて日本で認可され、本疾患における画期的な展開を示した。

ここで本病名の歴史の変遷について考察してみると、当初川原は進行性延髄麻痺とし¹⁷⁸⁾、滝川は進行性球麻痺とし¹⁸⁶⁾、Murakami U も同様に進行性球麻痺とし¹⁸⁷⁾、Magee KR も BSMA と報告している¹⁸⁹⁾。名古屋大学からは Kennedy WR 報告¹⁹⁰⁾ の 8 年後である 1976 (昭和 51) 年の飯田らの報告のみが例外的に SBMA と呼称している²⁰⁹⁾。実際その後においても名古屋大学の向井栄一郎らは 1979 (昭和 54) 年において BSMA として報告しており²¹⁰⁾、1989 (平成元) 年の Sobue G らや 1993 (平

成5)年の Doyu M らの報告でも同様に bulbospondular neuropathy としている¹⁹⁴⁾²⁰³⁾。上述の向井らは、川原家系¹⁷⁸⁾、滝川家系¹⁸⁶⁾、Kurland 症例¹⁸⁸⁾、飯田らの家系²⁰⁹⁾を追跡して纏め上げ、また Kurland LT が名古屋で診察した2例が滝川家系と飯田家系の各1例であったことも突き止めた²¹⁰⁾。また自験31症例の臨床特徴を纏め²¹¹⁾、国内初剖検1例も報告する¹⁹²⁾など、本症が川原・向井病とも呼ばれるまで詳細に解明した功績は大きい。一方、米国では当初 Magee KR¹⁸⁹⁾の BSMA から呼称が変化し、1968 (昭和43)年の Kennedy WR らの報告¹⁹⁰⁾以降は SBMA 名が主流となっている²¹²⁾。しかし今日でも本病については、他にも Kennedy disease や Kennedy spinal and bulbar muscular atrophy, BSMA, Bulbospondular neuropathy などと様々な呼称が並行使用されて統一されていない²⁰¹⁾。川原¹⁷⁸⁾や滝川¹⁸⁶⁾報告では球麻痺が強調されたが、その後日本においても四肢優位のケースが稀ならず存在し¹⁹⁵⁾¹⁹⁸⁾²¹¹⁾、Kennedy WR らの報告ではむしろ四肢麻痺が先行して球麻痺が後続するかあるいは軽症であるために SBMA としたものであろう¹⁹⁰⁾。従って球麻痺先行型も四肢麻痺先行型も、今日的には共に一疾患の clinical variation と考え、本病名を SBMA としても BSMA としても構わないと考えられる²⁰¹⁾。

本症の病態については祖父江元の総説²¹³⁾に既に詳しく述べられている通り、今後ますます解明が進んで本病の根本的な治療法確立も間近いものと期待される²⁰⁷⁾。また舌萎縮がめだつ割に、ALS と比較して誤嚥性肺炎が少なく余命が長い点については、Morimoto N らの研究により本症では ALS 同様舌圧は低下しているものの、インピーダンス喉頭計によって ALS よりも喉頭機能が保持されているためであることも明らかになった²¹⁴⁾。平山正昭らは1988年に1剖検例において薄束変性を指摘し、本症が純粋な運動ニューロン疾患ではないことを臨床的・神経病理学的に立証した²¹⁵⁾。その後、末梢感覚神経において電気生理学的な活動電位低下と F 波出現率低下を認め²¹⁶⁾、病理学上も腓腹神経障害が確認される¹⁹³⁾¹⁹⁴⁾など運動ニューロン以外の病変の広がりも確認され、発症以前から筋組織自体も障害されることも解明され、今日では neuromuscular degeneration という疾患概念に展開している²¹⁷⁾²¹⁸⁾。ただ本病の遺伝子異常によってなぜ下位運動ニューロンが障害されるのかという病態は著しく解明されて来たが、逆に ALS と異なり本病ではなぜ上位運動ニューロンが障害されないのかという点についてはまだ充分解明されていないといえる。この点の解明は ALS との病態異同とも関連して、治療法確立の観点からも今後の研究の進展が期待される。

ALS の多系統障害性

～小脳系障害を中心とした初期論文とその今日的展開～

ALS は motor system 内の clinical variation は有るものの²¹⁹⁾²²⁰⁾、臨床的にはほぼ motor neuron selective な変性疾患であるといつて良い。しかし病理学的にあるいは人工呼吸器による長期生存例では motor system 以外に病変の広がりを見出すことが出来るので²²¹⁾²²²⁾、本質的には motor neuron predominant な

多系統障害性疾患であるというべきである。実際例えば中脳黒質は ALS 患者でも遺伝子導入 ALS モデルマウスでもしばしば病理学的には障害されるが²²³⁾²²⁴⁾、ALS 患者が臨床的にパーキンソン症状を来すことは上述の ALS/PDC⁷⁹⁾を除いて一般的ではない²²⁵⁾²²⁶⁾。また多系統萎縮症 (multisystem atrophy; MSA) は小脳症状とパーキンソン症状、自律神経症状の3要素が異なる割合で混在しつつ進行して行くが、motor system が腱反射亢進以外で4番目の主要臨床要素となることも通常ない。これら ALS における motor system 以外の多系統障害性については既に ALS-Plus syndrome などとして多数報告されており²²⁷⁾²²⁸⁾、認知症合併についても上述した通りである。

しかしながら ALS あるいは MND における小脳障害性や末梢知覚神経障害性については、これまで十分検討されて来たとはいえない²²⁷⁾²²⁸⁾。このうち ALS 剖検例において、日本で初めて小脳系の異常に着目したのは1902 (明治35)年の三浦謹之助論文「筋萎縮性側索硬化症ニ就テ」である¹⁾²²⁹⁾ (Table 7)。ALS と小脳性運動失調の臨床的合併については、1940 (昭和15)年に東インド会社管轄で蘭国植民地だったジャワ島から Verhaart WJC による報告が嚆矢とされている²³⁰⁾。下肢脱力で発症し後に小脳性運動失調を呈して10年の経過で45歳で死亡した原住民男性患者の剖検所見は、ALS 病理に加えて淡蒼球視床下核黒質系と小脳歯状核の障害を認めた²³⁰⁾。それに続いて日本から1956 (昭和31)年に東大の中村・黒岩らは OPCA (olivoponto cerebellar atrophy, 今日でいう MSA-C) 症例の2剖検で motor system の障害を確認した²³¹⁾。次いで1958 (昭和33)年に東北大学精神科の萱場・前田が球麻痺で発症し経過14ヶ月で死亡した ALS + 小脳性運動失調患者の剖検で ALS 病理に加えて OPCA の定型的病理所見を合併した1例を報告した²³²⁾。1986 (昭和61)年には東大の Hayashi Y・Iwata M らは、52歳時に小脳性運動失調で発症し ALS 症状を続発して58歳で死亡した男性剖検例を報告し、典型的な ALS 病理に加えて spino-ponto-cerebellar system の障害を指摘した²³³⁾。その後も日本からは、名古屋から村上・吉田・橋詰・高橋²³⁴⁾が、福岡から堀内・古谷・小林・楠²³⁵⁾が、また岡山から Manabe Y・Abe K ら²³⁶⁾が同様の報告を重ねて来た。しかしこれらはいずれも孤発例であり、遺伝性の症例ではない。

一方、遺伝性 SCA における motor system を含んだ多系統障害性については、古く1891 (明治23)年の Menzel P²³⁷⁾まで遡ることが出来、その後も1950 (昭和25)年の Schut JW²³⁸⁾、1977 (昭和52)年の倉知ら²³⁹⁾、1982 (昭和57)年の Sachdev HS ら²⁴⁰⁾、1983 (昭和58)年の Mizutani T ら²⁴¹⁾が続いた。特に1982 (昭和57)年の米国 Stanford 大学 Sachdev HS らはポルトガル移民の遺伝性家系で、当時まだ遺伝子が同定される以前であった Joseph 病 (今日でいう Machado-Joseph 病 = MJD, SCA3) の2剖検で脊髄小脳路 (spinocerebellar tract; SCT) や脊髄前角細胞、黒質障害を報告し、MJD/SCA3 は単一疾患であるとしその多系統障害性も指摘した²⁴⁰⁾。その後遺伝性 SCA の遺伝子が続々と同定された前後には、SCA1-3 それぞ

Table 7 Major publications for ALS + cerebellar ataxia in Japan and the world.

報告年		著者名	概要	文献
西暦年	元号年			
1891	明治 24	Menzel P (独)	遺伝性 SCA で多系統障害を初指摘	Arch Psychiatr Nervenkr 22:160-190
1902	明治 35	三浦謹之助	ALS 剖検例で初めて小脳系異常を指摘	神経学雑誌 1:1-5
1940	昭和 15	Verhaart WJC (ジャワ島)	孤発 1 例報告	Arch Neurol Psychiatr 44:1262-1270.
1950	昭和 25	Schut JW (米)	遺伝性 SCA で多系統障害第 2 報	Arch Neurol Psychiatr 63:535-568
1956	昭和 31	中村, 黒岩ら (東大)	OPCA2 剖検で多系統障害報告	神経進歩 1:207-218
1958	昭和 33	萱場, 前田 (東北大精神科)	孤発性 ALS + OPCA, 症状と病理も	内科の領域 6:404-409
1977	昭和 52	倉知ら (金沢大精神科)	遺伝性 SCA で多系統障害第 3 報	精神神経誌 79:1-25
1982	昭和 57	Sachdev HS ら (米)	SCA3 での多系統障害報告	Neurology 32:192-195
1983	昭和 58	Mizutani T ら	遺伝性 SCA で多系統障害第 4 報	Clin Neuropathol 2:147-155
1986	昭和 61	Hayashi Y, Iwata M ら (東大)	SCA + ALS 孤発 1 例剖検例	Acta Neuropathol (Berl) 70:82-85
1989	平成 1	村上, 吉田, 橋詰, 高橋ら (名大)	SCA + ALS 孤発 1 例剖検例	臨床神経 29:1116-1121
1992	平成 4	Spadaro M ら (伊)	SCA1 剖検で錐体路障害指摘	Acta Neurol Scand 85:257-265
1995	平成 7	Kameya T, Abe K ら	SCA1 での筋萎縮	Neurology 45:1587-1594
1996	平成 8	Abe K, Tobita M ら	SCA1 での舌萎縮	Muscle & Nerve 19:900-902
		Watanabe M, Abe K ら	SCA3 での筋萎縮と舌萎縮	J Neurol Sci 136:101-107
1997	平成 9	堀内, 古谷, 小林, 楠ら (九大)	SCA + ALS 孤発 1 例報告	臨床神経 37:123-126
2000	平成 12	Manabe Y, Abe K ら	SCA + ALS 孤発 1 例報告	Neurol Res 22:567-570
2007	平成 19	Ohta Y, Abe K ら	遺伝性 SCA + ALS1 家系報告 (後の Asidan)	Intern Med 46:751-755
2011	平成 23	Kobayashi H, Abe K ら	Asidan (SCA36) の遺伝子発見	Am J Hum Genet 89:121-130
2012	平成 24	Ikeda Y, Abe K ら	Asidan (SCA36) の臨床特徴報告	Neurology 79:333-341
		Abe K, Ikeda Y ら	Asidan (SCA36) の認知能低下報告	Eur J Neurol 19:1070-1078
		Garcia-Murias M, Sobrido MJ ら (西)	スペインでも Asidan (SCA36) ありと報告	Brain 135:1423-1435
2013	平成 25	Morimoto N, Yamashita T, Abe K ら	Asidan (SCA36) の嚥下障害特徴報告	J Neurol Sci 324:149-155
2014	平成 26	Liu W, Ikeda Y, Abe K ら	Asidan (SCA36) の初病理 Giant RNA foci	Eur J Neurol 21:1377-1386
2016	平成 28	Lee YC, Soong BW ら	台湾でも Asidan (SCA36) ありと報告	Neurol Genet (ePub) 2:e68
		Zeng S, Wang J ら	中国本土でも Asidan (SCA36) ありと報告	Clin Genet 90:141-148
2017	平成 29	Ohta Y, Yamashita T, Abe K ら	Asidan (SCA36) の多系統障害報告	J Neurol Sci 373:216-222

INTERNAL MEDICINE

CASE REPORT

Two Cases of Spinocerebellar Ataxia Accompanied by Involvement of the Skeletal Motor Neuron System and Bulbar Palsy

Yasuyuki Ohta, Takeshi Hayashi, Makiko Nagai, Miyuki Okamoto, Shoko Nagotani, Isao Nagano, Nobuhiko Ohmori, Yasushi Takehisa, Tetsuro Murakami, Mikio Shoji, Tatsushi Kamiya and Koji Abe

Abstract

We report two patients with spinocerebellar ataxia (SCA) with cranial and spinal motor neuron involvement. They initially presented with cerebellar ataxia, followed by bulbar palsy and limb motor neuron signs. One of the patients had a brother with allied disorder. SCA type 1 (SCA1), SCA3 and SCA6 have been reported to involve the motor neuron system, but they were excluded by DNA analyses in the present two patients. These two patients may form a distinct disease entity among SCAs.

Key words: spinocerebellar ataxia, motor neuron disease, bulbar palsy, tongue atrophy, MRI

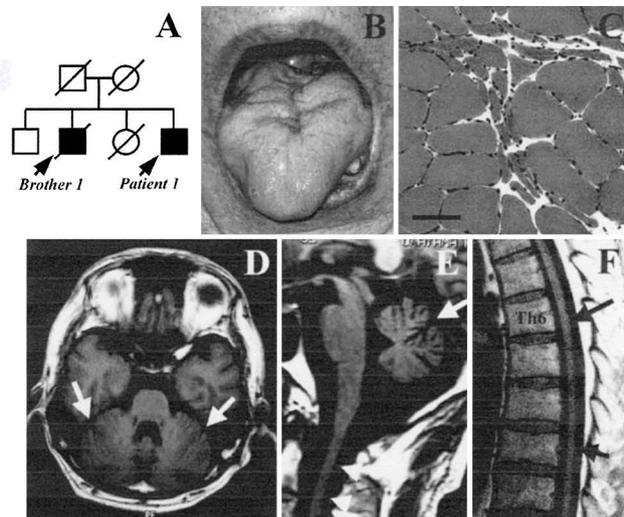


Fig. 6 The first paper of Asidan in Japan and the world.

れで錐体路障害を中心に多系統障害性が指摘された^{242)~246)}。それらに続いて家族性 SCA + ALS としては、日本で 2007 (平成 19)年に岡山大学神経内科から初症例報告され²⁴⁷⁾ (Fig. 6), 患者多発地域の地名 (広島県芦田川) に因んで筆者が Asidan 病と命名し, 2011 (平成 23) 年に同研究グループによって遺伝子異常が発見された疾患が嚙矢である^{58)~60)}。この Asidan 病は小脳性運動失調を初発として, 初期から腱反射は亢進しているが, SCA1 や MJD/SCA3 と比べても小脳症状進行と共に舌萎縮や四肢萎縮 fasciculation が高頻度で顕在化してくる極めてユニークな症状を呈するのが臨床的特徴である⁵⁹⁾ (Table 8)。その翌 2012 (平成 24)年にスペインから長く Costa da Morte (死の海岸) と呼ばれていた疾患が同じ遺伝子異常であったこと²⁴⁸⁾、さらに 2016 (平成 28) 年になり台湾と中国からも少数例の報告²⁴⁹⁾²⁵⁰⁾との今日的展開を示し, 民族を越えた症状の共通性と共に本疾患の創始者効果への関心が高まっている。

Asidan 病ではこの主要 2 症状以外に, 聴力低下や前頭葉機能軽度低下, 特徴的嚙下機能障害などを来し, 病理学的には小脳 Purkinje 細胞や歯状核, 舌下神経核, 脊髄運動神経の脱落が見られ, 神経細胞内封入体と巨大 RNA foci も認められた⁶⁰⁾⁶⁵⁾²⁵¹⁾²⁵²⁾。この Asidan 病は NOP53 遺伝子 intron 1 上の hexanucleotide (G4C2)n expansion であり⁵⁸⁾⁵⁹⁾、様々な意味で類似性の認められる C9orf72 遺伝子変異が同遺伝子 intron 1 上の hexanucleotide (G4C2)n expansion である点⁵¹⁾⁵²⁾は両疾患の多系統障害性という観点から極めて興味深い。同様に C9orf72 遺伝子異常を伴う ALS で認められる RAN translation⁶³⁾⁶⁴⁾が本疾患でも認められるかどうかという点について症状と病態の類似性という観点から注目されている²⁵³⁾。また一般に Asidan 病では殆どパーキンソン症状を来さないが⁵⁹⁾、一部の症例で脳基底核における dopamine transporter (DAT scan) が低下することがある²⁵⁴⁾²⁵⁵⁾。これはパーキンソン症状が有るにも関わらず DAT scan が低下していない所謂 SWEDD (scans without evidence of dopaminergic deficit²⁵⁶⁾²⁵⁷⁾) と全く反対の現象であり, 筆者は DWEP (decreased DAT without evident parkinsonism) と命名した²⁵⁴⁾²⁵⁵⁾。Asidan 病では DAT scan の SBR (specific binding ratio) 値が正常範囲の 30% 以下になってもパーキンソ

ン症状を来さず²⁵⁵⁾、この現象については SCA2 や MJD/SCA3 剖検で顕著な黒質障害が有るにもかかわらず生前全くパーキンソン症状を呈していなかったのは, 視床下核の障害が存在していたためだとする報告もあり²⁵⁸⁾、今後の研究展開が期待されている。

次いで ALS あるいは MND における末梢知覚神経障害性については, 近位筋萎縮に始まり末梢知覚障害に広がっていく臨床症状を特徴とする hereditary motor and sensory neuropathy with proximal dominant involvement (HMSN-P) が本邦で臨床報告もされ原因遺伝子も特定されたことは特筆に値する²⁵⁹⁾²⁶⁰⁾。この疾患は, 病理学的には FALS 類似の脊髄前角に強い障害と後索や側索, 脊髄小脳路障害を来し, 原因遺伝子として Kaji R + Tuji S らのグループが 2012 年に TRK-fused gene (TFG) 遺伝子異常 (P285L) を発見したものである²⁵⁹⁾。この HMSN-P 患者から作成した iPSC 細胞を用いた研究により, TFG-P285L 変異細胞が細胞内変性蛋白処理機構である ubiquitin-proteasome 系 (UPS) の障害を示し, 同様機序が想定されているプリオン病や TDP-43, タウ蛋白異常などと関連して多系統変性機序の共通性も示唆していて今後の展開が期待されている²⁶⁰⁾。

終わりに

本稿では ALS 関連疾患の 5 テーマについて, それらの初期論文とその今日的展開について主要論文を中心に論じたが, この 5 テーマとも 120 年以上に渡る ALS 研究の着実な進歩として確認することが出来た。これらの研究が今後ますます進展し, ALS がなぜ発症し, なぜ進行し, なぜ多系統に拡大していくのが解明され, 治療法確立に資するような将来的展開を期待するものである。

謝辞: 本稿を執筆するに当たり, ご指導ならびにご校閲を賜りました (年齢順に) 平山恵造先生, 萬年徹先生, 高橋昭先生, 岩田誠先生, 葛原茂樹先生に心より深謝申し上げます。また執筆に際してご教示を賜りました (記載順に), 昭和大学河村満教授, 三重大学小久保康昌教授, 岡山大学小児神経科小林勝弘教授, 東京女子医大小児科大澤真木子名誉教授, 京大小児科平家俊男教授・吉田健司助教, 東大

Table 8 Major clinical comparisons among SCA1, MJD/SCA3, and Asidan (SCA36).

	SCA1	MJD/SCA3	Asidan (SCA36)
Number of patients	20	20	25
Onset age	39.4 ± 10.7	35.4 ± 11.0	53.0 ± 4.7
Repeat number	47.3 ± 4.4	72.2 ± 3.1	
Disease duration (y)	11.9 ± 5.4	11.4 ± 5.4	14.0 ± 8.0
Gender	M14/F6	M7/F13	M/F
Muscle atrophy	45%	45%	44%
Hyperreflexia	75%	80%	64%
Tongue atrophy	15%	35%	80%
fasciculation	20%	35%	68%

神経内科辻省次名誉教授, 名古屋大学の祖父江元教授, 勝野雅史教授, 渡辺宏久教授, 愛知医科大学道勇学教授, 徳島大学梶龍兒教授に感謝申し上げます。最後に本項執筆に当たり多数の貴重な原著検索にご協力を頂いた岡山大学医学同窓会(鶴翔会)事務局長の妹尾行恭氏, 岡山大学附属図書館鹿田分館の藤井香子さんに深謝申し上げます。

※本論文に関連し, 開示すべき COI 状態にある企業, 組織, 団体はいずれも有りません。

文 献

ALS + dementia 文献

- 阿部康二. 日本における amyotrophic lateral sclerosis (ALS) の初期論文とその今日の考察. 臨床神経 2017;57:153-162.
- Charcot JM, Joffroy A. Deux cas d'atrophie musculaire progressive avec lésions de la substance grise et des faisceaux antéro-latéraux de la moelle épinière. Arch Physiol Norm Pathol 1869;2:354-369, 629-649, 744-760. (孫引き文献: 平山恵造著. 《古典を顧みる》Jean-Martin Charcot. 筋萎縮性側索硬化症 (1). 内科 1961;8:178-186 より)
- 渡邊榮吉. 筋萎縮性側索硬化症ノ実験. 岡山医学会雑誌 1892;4:223-231.
- 渡邊榮吉. 皮質運動性失語症ト延髄球麻痺及進行性筋萎縮ヲ合併セル一患者ニ就テ. 岡山医学会雑誌 1893;5:138-144.
- 山鳥 重. 漢字仮名問題の歴史的展開. 岩田 誠, 河村 満編著. 神経文字学. 東京: 医学書院; 2007. pp. 24-26.
- 河村 満. 日本語の読み書きと漢字仮名問題. 岩田 誠, 河村 満編著. 神経文字学. 東京: 医学書院; 2007. pp. 45-46.
- Ichikawa H, Miller MW, Kawamura M. Amyotrophic lateral sclerosis and language dysfunction: kana, kanji and a prescient report in Japanese by Watanabe (1893). Eur Neurol 2011;65: 144-149.
- Ichikawa H, Hieda S, Ohno H, et al. Language impairment in amyotrophic lateral sclerosis from an historical review: kana and kanji versus alphabetical languages. In Strong MJ ed. Amyotrophic Lateral Sclerosis and the Frontotemporal Dementia. London: Oxford University Press; 2012. Chapter 6, pp. 93-106.
- Kawamura M, Ichikawa H. Amyotrophic lateral sclerosis with dementia: neuropsychological aspects. In Strong MJ ed. Amyotrophic Lateral Sclerosis and the Frontotemporal Dementia. London: Oxford University Press; 2012. Chapter 7, pp. 107-121.
- Broca PP. Remarques sur le siège de la faculté du langage articulé suivies d'une observation d'aphémie. Paris: Bull Soc Anat. 2e série, t, VI, 1861 p. 330-357. (孫引き文献: 萬年 甫, 岩田 誠編訳. 神経学の源流 3. プロカ. 東京大学出版会; 1992. p. 63 より)
- Broca PP. Nouvelle observation d'aphémie produite par une lesion de la troisième circonvolution frontale. Paris: Bull Soc Anat. 2e série, t, VI, 1861 p. 398-407. (孫引き文献: 萬年 甫・岩田 誠編訳. 神経学の源流 3. プロカ. 東京大学出版会; 1992. p. 90 より)
- Wernicke C. Der aphasische Symptomen complex. Eine psychologische Studie auf anatomischer Basis [The aphasic symptom complex: a psychological study from an anatomical basis]. Breslau, Max Cohn & Weigert, 1874. (孫引き文献: Boston Studies in the philosophy of Science. 1934; p. 34 より)
- Wernicke C. The symptom complex of aphasia. In Church A ed. Diseases of the Nervous System. New York: D. Appleton and Co; 1908. pp. 265-324. (孫引き文献: Boston Studies in the philosophy of Science; 1969. pp. 34-97 より)
- 三浦謙之助 (講義), 岡田榮吉 (筆記). 臨床講義. 医事新聞 1901;584:249-256.
- Ishihara K, Ichikawa H, Suzuki Y, et al. Is lesion of Exner's area linked to progressive agraphia in amyotrophic lateral sclerosis with dementia? An autopsy case report. Behav Neurol 2010; 23:153-158.
- 川原 汎. 筋萎縮性側索硬化症患者ノ供覧. 愛知医学会雑誌 1895;6 号 :14-17.
- 古川唯幸. 筋萎縮性側索硬化症の臨床的疫学的研究. 阪大医誌 1959;11:4087-4099.
- 小島居建, 久原一男, 松岡正二. 高度痴呆を伴う筋萎縮性側索硬化症の 1 例. 臨床神経 1963;3:410 (抄録 1 p).
- 小島居建, 長森 敬, 広瀬就信. 高度痴呆を伴う筋萎縮性側索硬化症の 1 例. 九神精医 1964;10:89-92.
- 湯浅亮一, 蔭山 登, 小池 淳ら. Dementia を伴う amyotrophic lateral sclerosis について. 臨床神経 1964;4:218 (抄録 1 p). 47 男 1 例報告
- 湯浅亮一. 痴呆を伴う筋萎縮性側索硬化症について. 臨床神経 1964;4:529-534.
- 三山吉夫, 高松勇雄. 筋萎縮を伴った高度痴呆の一症例. 九神精医 1965;11:217-222.
- 竹迫三也, 山下昌洋, 岡田高明. 家族性 ALS の 2 例. 臨床神経 1964;4:219 (抄録 1 p).
- 原田憲一, 小坂井昇, 平山恵造ら. 脊髄性筋萎縮を伴う従来の分類の範疇に属せしめがたい初老期痴呆の 1 剖検例. 神経進歩 1966;10:804 (抄録 1 p).
- 辻山義光, 茂田 優, 工藤みゆきら. 非定型 Pick 病の 1 例. 脳と神経 1967;19:927-931.
- 大森 勇, 洲崎日出一, 森吉利弘. 痴呆その他の精神症状を伴う脊髄性進行性筋萎縮症の 1 症例. 精神経誌 1968;70:252 (抄録 1 p).
- 木村進巨, 武市裕雄, 児玉 久ら. 痴呆のある筋萎縮性側索硬化症の疑われる 1 症例. 臨床神経 1969;9:108 (抄録 1 p).
- 貝谷久宣. 痴呆を伴った進行性脊髄性筋萎縮症の 1 例. 精神経誌 1969;71:1010 (抄録 1 p).
- 湯浅亮一. 痴呆を伴う筋萎縮性側索硬化症. 臨床神経 1970; 10:569-577.
- 三山吉夫, 高松勇雄. 筋萎縮を伴った高度痴呆の 1 剖検例. 脳と神経 1971;23:409-416.
- 貝谷久宣. ALS 様症状を伴った初老期痴呆の臨床と病理解剖. 精神経誌 1972;74:381-398.
- 由利和雄, 岩村 久, 村田 章ら. 運動ニューロン疾患を伴う初老期痴呆の一剖検例. 関西医大誌 1990;42:155-162.
- Marie P. Sclérose Latérale Amyotrophique. In Masson G ed. Leçons sur les maladies de la moelle. Paris: Libraire de l'Académie de Médecine de Paris; 1892. pp. 461-472.
- Fragno O. I disturbi psichici nella sclerosi laterale amiotrofica. Ann Nevrol (Napoli) 1907;25:273-287.
- Büscher J. Zur Symptomatologie der sog. amyotrophischen Lateralsklerose. Arch F Psychiatr 1922;66:61-145.

- 36) Meyer A. Über eine der amyotrophischen Lateralsklerose nahestehende Erkrankung mit psychischen Störungen. *Z Gesamte Neurol Psychiatr* 1929;121:107-138.
- 37) Braunnühl Av. Picksche Krankheit und amyotrophische Lateralsklerose. *Allg Z Psychiatr* 1932;96:364-366.
- 38) Wechsler IS, Davison C. Amyotrophic lateral sclerosis with mental symptoms: A clinicopathological study. *Arch Neurol Psychiatr* 1932;27:859-880.
- 39) Ferguson JH, Boller F. A different form of agraphia: Syntactic writing errors in patients with motor speech and movement disorders. *Brain Lang* 1977;4:382-389.
- 40) Neumann M, Sampathu DM, Kwong LK, et al. Ubiquitinated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Science* 2006;314:130-133.
- 41) Arai T, Hasegawa M, Akiyama H, et al. TDP-43 is a component of ubiquitin-positive tau-negative inclusions in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Biochem Biophys Res Commun* 2006;351:602-611.
- 42) Sreedharan J, Blair IP, Tripathi VB, et al. TDP-43 mutations in familial and sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Science* 2008;319:1668-1672.
- 43) Gitcho MA, Baloh RH, Chakraverty S, et al. TDP-43 A315T mutation in familial motor neuron disease. *Ann Neurol* 2008; 63:535-538.
- 44) Yokoseki A, Shiga A, Tan CF, et al. TDP-43 mutation in familial amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol* 2008;63:538-542.
- 45) Kabashi E, Valdmanis PN, Dion P, et al. TARDBP mutations in individuals with sporadic and familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Genet* 2008;40:572-574.
- 46) Van Deerlin VM, Leverenz JB, Bekris LM, et al. TARDBP mutations in amyotrophic lateral sclerosis with TDP-43 neuropathology: a genetic and histopathological analysis. *Lancet Neurol* 2008;7:409-416.
- 47) Kühnlein P, Sperfeld AD, Vanmassenhove B, et al. Two German kindreds with familial amyotrophic lateral sclerosis due to TARDBP mutations. *Arch Neurol* 2008;65:1185-1189.
- 48) Corrado L, Ratti A, Gellera C, et al. High frequency of TARDBP gene mutations in Italian patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Hum Mutat* 2009;30:688-694.
- 49) Chiò A, Calvo A, Moglia C, et al. Amyotrophic lateral sclerosis-frontotemporal lobar dementia in 3 families with p.Ala382Thr TARDBP mutations. *Arch Neurol* 2010;67:1002-1009.
- 50) Chiò A, Borghero G, Pugliatti M, et al. Italian amyotrophic lateral sclerosis genetic (ITALSGEN) consortium. Large proportion of amyotrophic lateral sclerosis cases in Sardinia due to a single founder mutation of the TARDBP gene. *Arch Neurol* 2011;68:594-598.
- 51) DeJesus-Hernandez M, Mackenzie IR, Boeve BF, et al. Expanded GGGGCC hexanucleotide repeat in noncoding region of C9ORF72 causes chromosome 9p-linked FTD and ALS. *Neuron* 2011;72: 245-256.
- 52) Renton AE, Majounie E, Waite A, et al. A hexanucleotide repeat expansion in C9ORF72 is the cause of chromosome 9p21-linked ALS-FTD. *Neuron* 2011;72:257-268.
- 53) Rademakers R, van Blitterswijk M. Motor neuron disease in 2012: Novel causal genes and disease modifiers. *Nat Rev Neurol* 2013;9:63-64.
- 54) Ogaki K, Li Y, Atsuta N, et al. Japanese Consortium for Amyotrophic Lateral Sclerosis research (JaCALS). Analysis of C9orf72 repeat expansion in 563 Japanese patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiol Aging* 2012;33:2527.e11-e16.
- 55) Konno T, Shiga A, Tsujino A, et al. Japanese amyotrophic lateral sclerosis patients with GGGGCC hexanucleotide repeat expansion in C9ORF72. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84:398-401.
- 56) Ishiura H, Takahashi Y, Mitsui J, et al. C9ORF72 repeat expansion in amyotrophic lateral sclerosis in the Kii peninsula of Japan. *Arch Neurol* 2012;69:1154-1158.
- 57) 富山弘幸. わが国の ALS における C9ORF72. *臨床神経* 2013;53:1074-1076.
- 58) Kobayashi H, Abe K, Matsuura T, et al. Expansion of intronic GGCCGTG hexanucleotide repeat in NOP56 causes SCA36, a type of spinocerebellar ataxia accompanied by motor neuron involvement. *Am J Hum Genet* 2011;89:121-130.
- 59) Ikeda Y, Ohta Y, Kobayashi H, et al. Clinical features of SCA36: a novel spinocerebellar ataxia with motor neuron involvement (Asidan). *Neurology* 2012;79:333-341.
- 60) Abe K, Ikeda Y, Kurata T, et al. Cognitive and affective impairments of a novel SCA/MND crossroad mutation Asidan. *Eur J Neurol* 2012;19:1070-1078.
- 61) Pearson JP, Williams NM, Majounie E, et al. Familial frontotemporal dementia with amyotrophic lateral sclerosis and a shared haplotype on chromosome 9p. *J Neurol* 2011;258: 647-655.
- 62) Mahoney CJ, Beck J, Rohrer JD, et al. Frontotemporal dementia with the C9ORF72 hexanucleotide repeat expansion: clinical, neuroanatomical and neuropathological features. *Brain* 2012; 135:736-750.
- 63) Ash PE, Bieniek KF, Gendron TF, et al. Unconventional translation of C9ORF72 GGGGCC expansion generates insoluble polypeptides specific to c9FTD/ALS. *Neuron* 2013;77:639-646.
- 64) Mori K, Weng SM, Arzberger T, et al. The C9orf72 GGGGCC repeat is translated into aggregating dipeptide-repeat proteins in FTL/ALS. *Science* 2013;339:1335-1338.
- 65) Liu W, Ikeda Y, Hishikawa N, et al. Characteristic RNA foci of the abnormal hexanucleotide GGCCUG repeat expansion in spinocerebellar ataxia type 36 (Asidan). *Eur J Neurol* 2014;21: 1377-1386.
- 66) Haeusler AR, Donnelly CJ, Periz G, et al. C9orf72 nucleotide repeat structures initiate molecular cascades of disease. *Nature* 2014;507:195-200.
- 67) Zhang K, Donnelly CJ, Haeusler AR, et al. The C9orf72 repeat expansion disrupts nucleocytoplasmic transport. *Nature* 2015; 525:56-61.
- 68) Freibaum BD, Lu Y, Lopez-Gonzalez R, et al. GGGGCC repeat expansion in C9orf72 compromises nucleocytoplasmic transport. *Nature* 2015;525:129-133.
- 69) Lopez-Gonzalez R, Lu Y, Gendron TF, et al. Poly(GR) in C9ORF72-Related ALS/FTD compromises mitochondrial function and increases oxidative stress and DNA damage in iPSC-derived motor neurons. *Neuron* 2016;92:383-391.

- 70) Lee KH, Zhang P, Kim HJ, et al. C9orf72 dipeptide repeats impair the assembly, dynamics, and function of membrane-less organelles. *Cell* 2016;167:774-788.
- 71) Monahan Z, Shewmaker F, Pandey UB. Stress granules at the intersection of autophagy and ALS. *Brain Res* 2016;1649(Pt B):189-200.
- 72) Molliex A, Temirov J, Lee J, et al. Phase separation by low complexity domains promotes stress granule assembly and drives pathological fibrillization. *Cell* 2015;163:123-133.
- 73) Maharjan N, Künzli C, Buthey K, et al. C9ORF72 regulates stress granule formation and its deficiency impairs stress granule assembly, hypersensitizing cells to stress. *Mol Neurobiol* 2017;54:3062-3077.
- 74) Dafinca R, Scaber J, Ababneh N, et al. C9orf72 hexanucleotide expansions are associated with altered endoplasmic reticulum calcium homeostasis and stress granule formation in induced pluripotent stem cell-derived neurons from patients with amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia. *Stem Cells* 2016;34:2063-2078.
- 75) Corbier C, Sellier C. C9ORF72 is a GDP/GTP exchange factor for Rab8 and Rab39 and regulates autophagy. *Small GTPases* 2016;ePub (Aug 5):1-6.
- 76) Khosravi B, Hartmann H, May S, et al. Cytoplasmic poly-GA aggregates impair nuclear import of TDP-43 in C9orf72 ALS/FTLD. *Hum Mol Genet* 2017;26:790-800.
- 77) Chew J, Gendron TF, Prudencio M, et al. C9ORF72 repeat expansions in mice cause TDP-43 pathology, neuronal loss, and behavioral deficits. *Science* 2015;348:1151-1154.
- 78) Liu Y, Pattamatta A, Zu T, et al. C9orf72 BAC mouse model with motor deficits and neurodegenerative features of ALS/FTD. *Neuron* 2016;90:521-534.
- 79) Urushitani M, Sik A, Sakurai T, et al. Chromogranin-mediated secretion of mutant superoxide dismutase proteins linked to amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Neurosci* 2006;1:108-118.
- 80) Urushitani M, Abou Ezzi S, Julien JP. Therapeutic effects of immunization with mutant superoxide dismutase in mice models of ALS. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:2495-2500.
- 81) Shodai A, Ido A, Fujiwara N, et al. Conserved acidic amino acid residues in a second RNA recognition motif regulate assembly and function of TDP-43. *PLoS ONE* 2012;7:e52776.
- ALS/PDC 文献
- 82) 本朝故事因縁集. 紀州古座庄不孝人. 1689, 第 92 話.
- 83) 葛原茂樹, 小久保康昌, 成田有吾. パーキンソンニズム痴呆複合—グアム, 西ニューギニア, 紀伊半島の地域性神経変性痴呆症候群—. *Dementia* 1996;10:378-390.
- 84) Kuzuhara S, Yase Y. The earliest article on ALS of Kii Peninsula of Japan in Honchō Koji In'nen Shū published in 1689. *Neurology* 2018 (in submission)
- 85) de la Corte RCF. Memoria descriptiva é histórica de las Islas Marianas, in Boletín del Ministerio de Ultramar. Spain: National Printing Office; 1875.
- 86) Rogers RF. A history of Guam. *Destiny's Landfall* (Revised edition). Honolulu: U. Hawaii Press; 1996. pp. 87-96.
- 87) Garruto RM. Lessons from the study of natural experiments of hyperendemic foci of neurodegeneration. In Strong MJ ed. ALS and FTD. 2012. pp. 1-26.
- 88) 川原 汎. 筋萎縮性側索硬化 (筆者注: 結の誤植) ノ二例 (本会記事). *愛知医学会雑誌* 1896;14 号 :38-40.
- 89) 川原 汎. 震盪麻痺. 内科彙講, 神経系統編 完. 東京: 半田屋醫籍商店; 1897. 高橋 昭, 川原哲夫. 復刻版. 刈谷市: (株) クイックス社発行; 1997. pp. 201-204.
- 90) 川原 汎. 定型的経過ノ稍速ナル一例. 内科彙講, 神経系統編 完, 東京: 半田屋醫籍商店; 1897. 高橋 昭, 川原哲夫. 復刻版, 刈谷市: (株) クイックス社発行; 1997. pp. 314-315 (上段部).
- 91) 三浦謙之助 (講), 及能謙一 (記). 筋萎縮性側索硬化症にして所謂延髄球麻痺を呈するもの (臨床講義). *神経学雑誌* 1911;10:366-369.
- 92) 平田梅治. 筋萎縮性側索硬化症ノ統計的觀察. *精神誌* 1925;25:418-424.
- 93) 岡谷 昇. 米領ガム島々民チャモロ族 (ミクロネシア人) に於ける震盪麻痺症例. *東京医事新誌* 1936;2997 号 :2517-2518.
- 94) Yase Y, Chen KM, Brody JA, et al. An historical note on the Parkinsonism-dementia complex of Guam. *神経内科* 1978;8: 583-589.
- 95) Zimmerman HM. Monthly report to medical officer in command. USN Medical Research Unit No. 2, June 1, 1945 (米軍月例報告書) Zimmerman, Lt. Cmdr. H.M. (1 June 1945). "Progress Report of Work in the Laboratory of Pathology During May 1945" (Letter). Letter to Medical Officer in Command. (孫引き文献: 後掲文献 103 Hirano A, Malamud N, Kurland LT, et al. 1965. pp. 51-60 より)
- 96) Koerner DR. Amyotrophic lateral sclerosis on Guam: A clinical study and review of the literature. *Ann Int Med* 1952;37: 1204-1220.
- 97) Kurland LT, Mulder DW. Epidemiologic investigations of amyotrophic lateral sclerosis, I. Preliminary report on geographic distribution, with special reference to the Mariana islands, including clinical and pathologic observations. *Neurology* 1954; 4:355-378.
- 98) Kurland LT, Mulder DW. Epidemiologic investigations of amyotrophic lateral sclerosis, I. Preliminary report on geographic distribution, with special reference to the Mariana islands, including clinical and pathologic observations. *Neurology* 1954; 4:438-448.
- 99) Hirano A, Kurland LT, Krooth RS, et al. Parkinsonism-dementia complex, an endemic disease on the island of Guam, I. Clinical features. *Brain* 1961;84:642-661.
- 100) Hirano A, Malamud N, Kurland LT. Parkinsonism-dementia complex, an endemic disease on the island of Guam, II. Pathological features. *Brain* 1961;84:662-679.
- 101) Hirano A, Malamud N, Kurland LT, et al. A review of the pathologic findings. In Norris FH ed. *Amyotrophic lateral sclerosis*. NY and London: Grune & Stratton; 1965. pp. 51-60.
- 102) 沖中重雄, 平山恵造, 楠井賢造ら. 紀伊半島における筋萎縮性側索硬化症およびその類症の疫学的研究. *臨床神経* 1962; 2:295 (抄録 1 p).
- 103) Kimura K, Yase Y, Higashi Y, et al. Epidemiological and geomedical studies on ALS and allied diseases in Kii peninsula (Japan), Preliminary report. *Proc Japan Acad* 1961;37:417-420.
- 104) 木村 潔, 八瀬善郎, 半田順俊. ALS の臨床遺伝学的研究.

- 臨床神経 1964;4:218 (抄録 1 p).
- 105) Yase Y. The pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet* 1972;300:292-296.
- 106) 吉田宗平, 上林雄史郎, 松本宣光ら. 筋萎縮性側索硬化症 (ALS) —紀伊半島河川の Ca, Mg 含有量と死亡率の関連について. *臨床環境* 1995;4:12-18.
- 107) Gajdusek DC, Salazar AM. Amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonian syndromes in high incidence among the Auyu and Jakai people of West New Guinea. *Neurology* 1982;32:107-126.
- 108) Vega A, Bell EA. Alpha-amino-beta-methylaminopropionic acid, a new amino acid from seeds of *cycas circinalis*. *Phytochemistry* 1967;16:759-762.
- 109) Spencer PS, Nunn PB, Hugon J, et al. Guam amyotrophic lateral sclerosis-parkinsonism-dementia linked to a plant excitant neurotoxin. *Science* 1987;237:517-522.
- 110) 吉田宗平, 紀平為子, 河本純子ら. 紀伊半島筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の最近の疫学像—Migration study を中心として—*神経内科* 1994;41:369-376.
- 111) Torres J, Iriarte LLG, Kurland LT. Amyotrophic lateral sclerosis among Guamanians in California. *Calif Med* 1957;86:385-388.
- 112) Eldridge R, Ryan E, Rosario J, et al. Amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism dementia in a migrant population from Guam. *Neurology* 1969;19:1029-1037.
- 113) Garruto RM, Gajdusek DC, Chen KM. Amyotrophic lateral sclerosis among chamorro migrants from guam. *Ann Neurol* 1980;8:612-619.
- 114) Kokubo Y, Kuzuhara S, Narita Y. Geographical distribution of amyotrophic lateral sclerosis with neurofibrillary tangles in the Kii Peninsula of Japan. *J Neurol* 2000;415:850-852.
- 115) Kuzuhara S, Kokubo Y, Sasaki R, et al. Familial amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia complex of the Kii peninsula of Japan: clinical and neuropathological study and tau analysis. *Ann Neurol* 2001;49:501-511.
- 116) 小久保康昌, 葛原茂樹. 紀伊半島多発地域の筋萎縮性側索硬化症とパーキンソン痴呆複合の臨床神経学および神経病理学的検討. *臨床神経* 2001;41:769-774.
- 117) Kuzuhara S, Sasaki R, Kokubo Y, et al. Amyotrophic lateral sclerosis/parkinsonism-dementia complex of the Kii peninsula of Japan (Kii ALS/PDC) may be a familial tauopathy. *Epidemiological trends, clinical features, neuropathology and molecular genetics*. In Tanaka C, McGeer PL Ihara Y, eds. *Neuroscientific Basis of Dementia*. Basel; Birkhäuser: 2001. pp. 85-93.
- 118) Kuzuhara S, Kokubo Y. Atypical parkinsonism of Japan: Amyotrophic lateral sclerosis-parkinsonism-dementia complex of the Kii peninsula of Japan (Muro disease): An update. *Mov Disord* 2005;20(suppl. 12):s108-s113.
- 119) 葛原茂樹. 紀伊 ALS 再訪—ALS-parkinsonism-dementia complex としての新しい概念, 疫学, 原因についての考察. *Brain Nerve* 2007;59:1065-1074.
- 120) 葛原茂樹 (インタビュー—村田美穂). パーキンソン病研究と紀伊の牟婁病. *PD today* 2008;23:3-11.
- 121) 葛原茂樹. 紀伊半島の風土病—ALS・Parkinsonism/Dementia 症候群. *老年期認知症研究会誌* 2010;16:1-6.
- 122) 葛原茂樹. 牟婁病—紀伊 ALS・パーキンソン認知症複合. *Brain Nerve* 2011;63:119-129.
- 123) Garruto RM, Yanagihara R, Gajdusek DC. Disappearance of high-incidence amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia on Guam. *Neurology* 1985;35:193-198.
- 124) 小長谷陽子, 吉田真理, 橋詰良夫ら. グアム島密林に 28 年間孤独生活を送り 20 年後にパーキンソンニズムを呈した一剖検例. *脳神経* 2000;52:167-171.
- 125) Konagaya M, Kato T, Sakai M, et al. A clinical and pathological study of a Japanese case of amyotrophic lateral sclerosis/parkinsonism-dementia complex with family history. *J Neurol* 2003;250:164-170.
- 126) Tsunoda K, Yamashita T, Shimada H, et al. A migration case of Kii amyotrophic lateral sclerosis/parkinsonism dementia complex with the shortest stay in the endemic area and the longest incubation to develop the disease. *J Clin Neurosci* 2017;46:64-67.
- FALS の文献
- 127) Aran FA. Recherches sur une maladie non encore décrite du système musculaire (Atrophie Musculaire Progressive), *Archives Générales de Médecine* 1850;24:5-35, 172-214.
- 128) Hamilton AS. Familial progressive muscular atrophy in adults, *J Nerv Ment Dis* 1918;48:127-150.
- 129) Kurland LT, Mulder DW. Epidemiologic investigations of amyotrophic lateral sclerosis (Part I), *Neurology* 1955;5:182-196.
- 130) Kurland LT, Mulder DW. Epidemiologic investigations of amyotrophic lateral sclerosis (Part II), *Neurology* 1955;5:249-268.
- 131) Bernhardt M. Über eine hereditäre Form der progressiven spinalen mit Bulbärparalyse complicirten Muskelatrophie. *Arch Pathol Anat Physiol Med* 1889;115:197-216.
- 132) Bruining J. Zwei Fälle von sog. Poliomyelitis anterior chronica bei Vater und Sohn, *Deutsch Z Nervenheilkd* 1904;27:269-290.
- 133) Schultze (姓のみ記載あり, 名無し). Über eine eigenthümliche progressive atrophische Paralyse bei mehreren Kindern derselben Familie. *Berl Klin Wochenschr* 1884;No. 41:1-3.
- 134) 佐野梅太郎. 家族性二現レタル小児筋萎縮性側索硬化症ノ一例. *乳児学雑誌* 1932;12:121-158.
- 135) 霞 春海. 同胞三人ニ現ハレタル筋萎縮性側索硬化症ニ就キテ. *日内会誌* 1934;22:1017-1031.
- 136) 伊東大介, 八木拓也, 鈴木則宏. Seipinopathy/Seipin/BSCL2 関連運動ニューロン疾患—神経変性における小胞体ストレスの重要性—. *臨床神経* 2011;51:1186-1188.
- 137) Ito D, Suzuki N. Seipinopathy: a novel endoplasmic reticulum stress-associated disease. *Brain* 2009;132:69-75.
- 138) Patel H, Cross H, Proukakakis C, et al. SPG20 is mutated in Troyer syndrome, an hereditary spastic paraplegia. *Nat Genet* 2002;31:347-348.
- 139) 岡本重一. 筋萎縮性脊髄側索硬化症の遺伝性に就いて. *精神神経誌* 1949;51:25-29.
- 140) 五島雄一郎, 斎藤佳雄, 富田 稔ら. 家族性筋萎縮性側索硬化症の 1 家系. *脳と神経* 1963;15:1011-1015.
- 141) 椿 忠雄, 梶沼 宏, 中村晴臣. 遺伝性筋萎縮性側索硬化症の 1 例. *脳と神経* 1963;15:1137-1141.
- 142) 加瀬正夫, 吉益暢夫. 家族性に発現した特異な筋萎縮症の 1 例. *臨床神経* 1963;3:157 (抄録 1 p).
- 143) 佐久間勝美, 赤松孝之. 兄弟に見られた Motor neuron disease の 1 剖検例. *臨床神経* 1963;3:156-157 (抄録 2 p).
- 144) 五島雄一郎, 富田 稔, 斎藤佳雄ら. 家族性筋萎縮性側索硬

- 化症とおもわれる1剖検例. 臨床神経 1963;3:157 (抄録1p).
- 145) Rosen DR, Siddique T, Patterson D, et al. Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nature* 1993;362:59-62.
- 146) Deng HX, Hentati A, Tainer JA, et al. Amyotrophic lateral sclerosis and structural defects in Cu,Zn superoxide dismutase. *Science* 1993;261:1047-1051.
- 147) Aoki M, Ogasawara M, Matsubara Y, et al. Mild ALS in Japan associated with novel SOD mutation. *Nature Genet* 1993;5:323-324.
- 148) Kwiatkowski TJ Jr, Bosco DA, Leclerc AL, et al. Mutations in the FUS/TLS gene on chromosome 16 cause familial amyotrophic lateral sclerosis. *Science* 2009;323:1205-1208.
- 149) Vance C, Rogelj B, Hortobágyi T, et al. Mutations in FUS, an RNA processing protein, cause familial amyotrophic lateral sclerosis type 6. *Science* 2009;323:1208-1211.
- 150) 青木正志. FUS 変異による ALS 臨床病理と病態. 臨床神経 2013;53:1080-1083.
- 151) Corrado L, Del Bo R, Castellotti B, et al. Mutations of FUS gene in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *J Med Genet* 2010;47:190-194.
- 152) Nakamura R, Sone J, Atsuta N, et al. Japanese Consortium for Amyotrophic Lateral Sclerosis Research (JaCALS). Next-generation sequencing of 28 ALS-related genes in a Japanese ALS cohort. *Neurobiol Aging* 2016;39:219.e1-8.
- 153) Nishiyama A, Niihori T, Warita H, et al. Comprehensive targeted next-generation sequencing in Japanese familial amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiol Aging* 2017 ePub (Jan 10). doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2017.01.004.
- 154) Abe K. Mechanism of ALS and the clinical neuroprotection in Japan. International Education Session 06, 第 57 回日本神経学会学術大会プログラム, p. 106.
- 155) Maruyama H, Morino H, Ito H, et al. Mutations of optineurin in amyotrophic lateral sclerosis. *Nature* 2010;465:223-226.
- 156) Del Bo R, Tiloca C, Pensato V, et al. SLAGEN Consortium. Novel optineurin mutations in patients with familial and sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82:1239-1243.
- 157) Bensimon G, Lacomblez L, Meininger V. A controlled trial of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. ALS/Riluzole Study Group. *N Engl J Med* 1994;330:585-591.
- 158) Abe K, Yuki S, Kogure K. Strong attenuation of ischemic and postischemic brain edema in rats by a novel free radical scavenger. *Stroke* 1988;19:480-485.
- 159) Abe K, Itoyama Y, Sobue G, et al. Confirmatory double-blind, parallel-group, placebo-controlled study of efficacy and safety of edaravone (MCI-186) in amyotrophic lateral sclerosis patients. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2014;15:610-617.
- 160) The Writing Group on behalf of the Edaravone (MCI-186) ALS 17 Study Group (Abe K, Itoyama Y, Tsuji S et al.). Safety and efficacy of edaravone in well defined patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2017;16:505-512.
- 161) Ikenaka K, Kawai K, Katsuno M, et al. Dnc-1/dynactin 1 knockdown disrupts transport of autophagosomes and induces motor neuron degeneration. *PLoS One* 2013;8:e54511.
- 162) Gurney ME, Pu H, Chiu AY, et al. Motor neuron degeneration in mice that express a human Cu,Zn superoxide dismutase mutation. *Science* 1994;264:1772-1775.
- 163) Yamashita T, Chai HL, Teramoto S, et al. Rescue of amyotrophic lateral sclerosis phenotype in a mouse model by intravenous AAV9-ADAR2 delivery to motor neurons. *EMBO Mol Med* 2013;5:1710-1719.
- 164) Shiihashi G, Ito D, Yagi T, et al. Mislocated FUS is sufficient for gain-of-toxic-function amyotrophic lateral sclerosis phenotypes in mice. *Brain* 2016;139:2380-2394.
- 165) Higelin J, Demestre M, Putz S, et al. FUS mislocalization and vulnerability to DNA damage in ALS patients derived hiPSCs and aging motoneurons. *Front Cell Neurosci* 2016;10:e290.
- 166) Kondo T, Funayama M, Tsukita K, et al. Focal transplantation of human iPSC-derived glial-rich neural progenitors improves lifespan of ALS mice. *Stem Cell Reports* 2014;3:242-249.
- 167) Egawa N, Kitaoka S, Tsukita K, et al. Response to comment on "Drug screening for ALS using patient-specific induced pluripotent stem cells". *Sci Transl Med* 2013;5:1881r2.
- 168) Tian F, Morimoto N, Liu W, et al. In vivo optical imaging of motor neuron autophagy in a mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *Autophagy* 2011;7:985-992.
- 169) Matsuda N, Tanaka K. Cell biology: Tagged tags engage disposal. *Nature* 2015;524:294-295.
- 170) Takeda S, Wegmann S, Cho H, et al. Neuronal uptake and propagation of a rare phosphorylated high-molecular-weight tau derived from Alzheimer's disease brain. *Nat Commun* 2015;6:8490 (本文 1 p).
- 171) Egawa N, Kitaoka S, Tsukita K, et al. Drug screening for ALS using patient-specific induced pluripotent stem cells. *Sci Transl Med* 2012;4:145 ra104.
- 172) Shakhbazov A, Potapnev M. Autologous mesenchymal stromal cells as a therapeutic in ALS and epilepsy patients: Treatment modalities and ex vivo neural differentiation. *Cytherapy* 2016; 18:1245-1255.
- 173) Alsuliman A, Appel SH, Beers DR, et al. A robust, good manufacturing practice-compliant, clinical-scale procedure to generate regulatory T cells from patients with amyotrophic lateral sclerosis for adoptive cell therapy. *Cytherapy* 2016; 18:1312-1324.
- 174) Czarzasta J, Habich A, Siwek T, et al. Stem cells for ALS: An overview of possible therapeutic approaches. *Int J Dev Neurosci* 2017;57:46-55.
- 175) Hua Y, Sahashi K, Rigo F, et al. Peripheral SMN restoration is essential for long-term rescue of a severe spinal muscular atrophy mouse model. *Nature* 2011;478:123-126.
- 176) Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, et al. Nusinersen versus sham control in infantile-onset spinal muscular atrophy. *N Engl J Med* 2017;377:1723-1732.
- 177) Mercuri E, Finkel R, Kirschner J, et al. Efficacy and safety of nusinersen in children with later-onset spinal muscular atrophy (SMA): end of study results from the phase 3 CHERISH study. *Neuromus Disord* 2017;27 (suppl 2):s210 (1 p abstract).

球脊髄性筋萎縮症の文献

- 178) 川原 汎. 進行性延髄麻痺ノ血族的發生ノ一例. 愛知医学会雑誌 1897;16号 :3-4.
- 179) 高橋 昭, 川原哲夫. 復刻版「内科彙講」. 東京: 半田屋医籍商店発行; 1897. 復刻版. 刈谷市: (株) クイックス発行; 1997. pp. 243-246.
- 180) 高橋 昭. 神経学の祖—Romberg と川原汎. 臨床神経 1995;35:1313-1322.
- 181) 高橋 昭. 日本の神経学—過去・現在・未来—. Brain Medical 2014;26:315-334.
- 182) 緒方洪庵. 適塾「扶氏医戒之略」全 12ヶ条. 1857年.
- 183) Takahashi A, Hiroshi Kawahara (1858-1918). J Neurol 2001; 248:241-242.
- 184) Takahashi A. Chapter 47: History of clinical neurology in Japan. Handb Clin Neurol 2010;95:769-779.
- 185) 寺尾國平. 進行性球麻痺兼進行性筋萎縮ノ実験. 東京医事新誌 1888;542号 :118-120.
- 186) 滝川晃一. 伴性潜性遺伝の様式で発現した進行性球麻痺の 1 家系. 遺伝学雑誌 1953;28:116-125.
- 187) Murakami U. Clinico-genetic study of hereditary disorders of the nervous system, especially on problems of phenogenesis. Folia Psychiatri Neurol Jpn 1957;1(Suppl. 1):1-209.
- 188) Kurland LT. Epidemiologic investigations of amyotrophic lateral sclerosis, III. A genetic interpretation of incidence and geographic distribution. Mayo Clinic Proc 1957;32:449-462.
- 189) Magee KR. Familial progressive bulbar-spinal muscular atrophy. Neurology 1960;10:295-305.
- 190) Kennedy WR, Alter M, Sung JH. Progressive proximal spinal and bulbar muscular atrophy of late onset: A sex-linked recessive trait. Neurology 1968;18:671-680.
- 191) Paulson GW, Liss L, Sweeney PJ. Late onset spinal muscle atrophy—a sex linked variant of Kugelberg-Welander. Acta Neurol Scand 1980;61:49-55.
- 192) 向井栄一郎, 石原好弘, 祖父江元ら. 成人男子にみられる球脊髄性筋萎縮症の 1 剖検例. 臨床神経 1981;21:228-233.
- 193) Nagashima T, Seko K, Hirose K, et al. Familial bulbo-spinal muscular atrophy associated with testicular atrophy and sensory neuropathy (Kennedy-Alter-Sung syndrome): autopsy case report of two brothers. J Neurol Sci 1988;87:141-152.
- 194) Sobue G, Hashizume Y, Mukai E, et al. X-linked recessive bulbospinal neuronopathy: a clinicopathological study. Brain 1989;112:209-232.
- 195) Tsukagoshi H, Nakanishi T, Kondo K, et al. Hereditary proximal neurogenic muscular atrophy in adult. Arch Neurol 1965;12: 597-603.
- 196) Tsukagoshi H, Shoji H, Furukawa T. Proximal neurogenic muscular atrophy in adolescence and adulthood with X-linked recessive inheritance: Kugelberg-Welander disease and its variant of late onset in one pedigree. Neurology 1970;20:1188-1193.
- 197) 山本耕平, 武上俊彦, 伊藤不二夫ら. Kugelberg-Welander Syndrome の 2 症例にみられた, いくつかの稀な徴候について. 神経進歩 1975;19:172-181.
- 198) 荒木淑郎, 杉本亘邦. 遺伝性進行性球脊髄性筋萎縮症の一家系. 臨床神経 1966;6:13-19.
- 199) von Becker PE. Humangenetik. Ein kurzes Handbuch in fünf Bänden. Stuttgart; Georg Thieme: 1966. pp. 398-399.
- 200) La Spada AR, Wilson EM, Lubahn DB, et al. Androgen receptor gene mutations in X-linked spinal and bulbar muscular atrophy. Nature 1991;352:77-79.
- 201) OMIM® (Online Mendelian Inheritance in Man), OMIM entry #313200 by Victor A. McKusick at <https://www.omim.org/about>.
- 202) Doyu M, Sobue G, Mukai E, et al. Severity of X-linked recessive bulbospinal neuronopathy correlates with size of the tandem CAG repeat in androgen receptor gene. Ann Neurol 1992;32: 707-710.
- 203) Doyu M, Sobue G, Mitsuma T, et al. Very late onset X-linked bulbospinal neuronopathy: mild clinical features and a mild increase in the size of tandem CAG repeat in androgen receptor gene. J Neurol Neurosurg Psychiat 1993;56:832-833.
- 204) Tanaka F, Doyu M, Ito Y, et al. Founder effect in spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA). Hum Mol Genet 1996;5: 1253-1257.
- 205) Li M, Miwa S, Kobayashi Y, et al. Nuclear inclusions of the androgen receptor protein in spinal and bulbar muscular atrophy. Ann Neurol 1998;44:249-254.
- 206) Katsuno M, Adachi H, Doyu M, et al. Leuprorelin rescues polyglutamine-dependent phenotypes in a transgenic mouse model of spinal and bulbar muscular atrophy. Nat Med 2003;9: 768-773.
- 207) Katsuno M, Banno H, Suzuki K, et al. Japan SBMA Interventional Trial for TAP-144-SR (JASMITT) study group. Efficacy and safety of leuprorelin in patients with spinal and bulbar muscular atrophy (JASMITT study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Neurol 2010;9:875-884.
- 208) Atsuta N, Watanabe H, Ito M, et al. Natural history of spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA): a study of 223 Japanese patients. Brain 2006;129:1446-1455.
- 209) 飯田光男, 向山昌邦, 祖父江逸郎ら. Progressive proximal spinal and bulbar muscular atrophy of late onset の一家系. 臨床神経 1976;16:794 (抄録 1 p).
- 210) 向井栄一郎, 飯田光男, 祖父江逸郎. 球脊髄性筋萎縮症に関する川原, 滝川および Kurland の報告の紹介とその報告症例の追跡調査. 神経内科 1979;11:252-258.
- 211) 向井栄一郎. 球脊髄性筋萎縮症—自験 31 症例の臨床特徴. 臨床神経 1980;20:255-263.
- 212) Kennedy's Disease Association [Internet] Coarsegold (CA): Kennedy's Disease Association: [Cited 2018 Feb 21]. Available from: <http://www.kennedysdisease.org/index.php/about-kennedys-disease/what-is-kennedys-disease>
- 213) 祖父江元. 運動ニューロン病研究の進歩と治療への展望. 日内会誌 2012;101:2479-2487.
- 214) Morimoto N, Yamashita T, Sato K, et al. Assessment of swallowing in motor neuron disease and Asidan/SCA36 patients with new methods. J Neurol Sci 2013;324:149-155.
- 215) 平山正昭, 橋詰良夫, 高木維治ら. 球脊髄性筋萎縮症の 1 剖検例—特に薄束変性との関連に関して—. 臨床神経 1988;28: 1131-1136.
- 216) Suzuki K, Katsuno M, Banno H, et al. CAG repeat size correlates to electrophysiological motor and sensory phenotypes in SBMA. Brain 2008;131:229-239.

- 217) Iida M, Katsuno M, Nakatsuji H, et al. Pioglitazone suppresses neuronal and muscular degeneration caused by polyglutamine-expanded androgen receptors. *Hum Mol Genet* 2015;24:314-329.
- 218) Hijikata Y, Katsuno M, Suzuki K, et al. Impaired muscle uptake of creatine in spinal and bulbar muscular atrophy. *Ann Clin Transl Neurol* 2016;3:537-546.
- ALS の多系統の文献
- 219) Sasaki S, Iwata M. Atypical form of amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;66:581-585.
- 220) Rajabally YA, Hbabbih M, Abbott RJ. Hemiplegic ALS: Mills syndrome. *Neurology* 2005;64:1984-1985.
- 221) Hayashi H, Kato S. Total manifestations of amyotrophic lateral sclerosis: ALS in the totally locked-in state. *J Neurol Sci* 1989;93:19-35.
- 222) Sasaki S, Tsutsumi Y, Yamane K, et al. Sporadic amyotrophic lateral sclerosis with extensive neurological involvement. *Acta Neuropathol* 1992;84:211-215.
- 223) Takeda S, Yamada M, Kawasaki K, et al. Motor neuron disease with multi-system involvement presenting as tetraparesis, ophthalmoplegia and sensori-autonomic dysfunction. *Acta Neuropathol* 1994;88:193-200.
- 224) Kostic V, Gurney ME, Deng HX, et al. Midbrain dopaminergic neuronal degeneration in a transgenic mouse model of familial amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol* 1997;41:497-504.
- 225) Guillain MMG, Alajouanine T. Sclérose latérale amyotrophique avec contracture intense du type extrapyramidal (hypertonie plastique et exagération des réflexes de posture). Discussion de son étiologie encéphalitique. *Rev Neurol (Paris)* 1926;33:337-342.
- 226) 西中哲也, 黒田重利, 林 泰明ら. パーキンソン病を合併した Motor neuron disease の 1 剖検例. *臨床神経* 1990;30:1252-1255.
- 227) Schimke N, Krampfl K, Petri S, et al. Cerebellar symptoms in motor neuron diseases: Special form of amyotrophic lateral sclerosis plus syndrome. *Nervenarzt* 2002;73:751-753.
- 228) McCluskey L, Vandriel S, Elman L, et al. ALS-Plus syndrome: non-pyramidal features in a large ALS cohort. *J Neurol Sci* 2014;345:118-124.
- 229) 三浦謹之助. 筋萎縮性側索硬化症ニ就テ. *神経学雑誌* 1902;1:1-15.
- 230) Verhaart WJC. An unclassified degenerative disease of the central nervous system. *Arch Neurol Psychiatr* 1940;44:1262-1270.
- 231) 中村晴臣, 黒岩義五郎, 椿 忠雄ら. オリーブ・橋・小脳萎縮症の二剖検例. *神経進歩* 1956;1:207-218.
- 232) 萱場徳子, 前田 進. 筋萎縮性側索硬化症に合併せるオリーブ・橋・小脳萎縮症の 1 剖検例. *内科の領域* 1958;6:404-409.
- 233) Hayashi Y, Nagashima K, Urano Y, et al. Spinocerebellar degeneration with prominent involvement of the motor neuron system: autopsy report of a sporadic case. *Acta Neuropathol (Berl)* 1986;70:82-85.
- 234) 村上信之, 吉田真理, 橋詰良夫ら. 小脳性運動失調を初発とし, 筋萎縮性側索硬化症類似の病像を呈する症例に関する検討. *臨床神経* 1989;29:1116-1121.
- 235) 堀内 泉, 古谷博和, 由村健夫ら. 著明な運動ニューロンの障害を伴った脊髄小脳変性症の 1 例. *臨床神経* 1997;37:123-125.
- 236) Manabe Y, Shiro Y, Takahashi K, et al. A case of spinocerebellar ataxia accompanied by severe involvement of the motor neuron system. *Neurol Res* 2000;22:567-570.
- 237) Menzel P. Beitrag zur Kenntniss der hereditären Ataxie und Kleinhirnatrophie. *Arch Psychiatr Nervenkr* 1891;22:160-190.
- 238) Schut JW. Hereditary ataxia: Clinical study through six generations. *Arch Neurol Psychiatry* 1950;63:535-568.
- 239) 倉知正佳, 柴田 樹, 小山善子ら. 核性外眼筋麻痺と下肢筋萎縮を伴った Marie 失調症の 1 剖検例とその家系. *精神誌* 1977;79:1-25.
- 240) Sachdev HS, Forno LS, Kane CA. Joseph disease: a multisystem degenerative disorder of the nervous system. *Neurology* 1982;32:192-195.
- 241) Mizutani T, Oda M, Abe H, et al. Hereditary multisystemic degeneration with unusual combination of cerebellar, dentato-rubral, and nigro-subthalamo-pallidal degenerations. *Clin Neuropathol* 1983;2:147-155.
- 242) Spadaro M, Giunti P, Lulli P, et al. HLA-linked spinocerebellar ataxia: a clinical and genetic study of large Italian kindreds. *Acta Neurol Scand* 1992;85:257-265. (SCA1 で pyramidal)
- 243) Kameya T, Abe K, Aoki M, et al. Analysis of spinocerebellar ataxia type 1 (SCA1)-related CAG trinucleotide expansion in Japan. *Neurology* 1995;45:1587-1594.
- 244) Abe K, Kameya T, Tobita M, et al. Molecular and clinical analysis on muscle wasting in patients with spinocerebellar ataxia type 1. *Muscle Nerve* 1996;19:900-902.
- 245) Furtado S, Payami H, Lockhart PJ, et al. Profile of families with parkinsonism-predominant spinocerebellar ataxia type 2 (SCA2). *Mov Disord* 2004;19:622-629.
- 246) Watanabe M, Abe K, Aoki M, et al. Analysis of CAG trinucleotide expansion associated with Machado-Joseph disease. *J Neurol Sci* 1996;136:101-107.
- 247) Ohta Y, Hayashi T, Nagai M, et al. Two cases of spinocerebellar ataxia accompanied by involvement of the skeletal motor neuron system and bulbar palsy. *Intern Med* 2007;46:751-755.
- 248) García-Murias M, Quintáns B, Arias M, et al. 'Costa da Morte' ataxia is spinocerebellar ataxia 36: clinical and genetic characterization. *Brain* 2012;135:1423-1435.
- 249) Lee YC, Tsai PC, Guo YC, et al. Spinocerebellar ataxia type 36 in the Han Chinese. *Neurol Genet* 2016;2:e68.
- 250) Zeng S, Zeng J, He M, et al. Genetic and clinical analysis of spinocerebellar ataxia type 36 in Mainland China. *Clin Genet* 2016;90:141-148.
- 251) Ikeda Y, Ohta Y, Kurata T, et al. Acoustic impairment is a distinguishable clinical feature of Asidan/SCA36. *J Neurol Sci* 2013;324:109-112.
- 252) Morimoto N, Yamashita T, Sato K, et al. Assessment of swallowing in motor neuron disease and Asidan/SCA36 patients with new methods. *J Neurol Sci* 2013;324:149-155.
- 253) Loureiro JR, Oliveira CL, Silveira I. Unstable repeat expansions in neurodegenerative diseases: nucleocytoplasmic transport emerges on the scene. *Neurobiol Aging* 2016;39:174-183.
- 254) Abe K. Discovery of Asidan/SCA36 and potential multisystem involvement with DWEP. *Proceeding of the 1 st International*

- Asidan Symposium on Asida River/Japan. Okayama: Asahi Press; 2016. p. 8.
- 255) Ohta Y, Yamashita T, Hishikawa N, et al. Potential multisystem degeneration in Asidan patients. *J Neurol Sci* 2017;373:216-222.
- 256) Marshall VL, Reiningner CB, Marquardt M, et al. Parkinson's disease is overdiagnosed clinically at baseline in diagnostically uncertain cases: A 3-year European multicenter study with repeat (^{123}I) FP-CIT SPECT. *Mov Disord* 2009;24:500-508.
- 257) Marek K, Seibyl J, Eberly S, et al. Longitudinal follow-up of SWEDD subjects in the PRECEPT Study. *Neurology* 2014;82;1791-1797.
- 258) Schöls L, Reimold M, Seidel K, et al. No parkinsonism in SCA2 and SCA3 despite severe neurodegeneration of the dopaminergic substantia nigra. *Brain* 2015;138:3316-3326.
- 259) Ishiura H, Sako W, Yoshida M, et al. The TRK-fused gene is mutated in hereditary motor and sensory neuropathy with proximal dominant involvement. *Am J Hum Genet* 2012;91:320-329.
- 260) Murakami N, Imamura K, Izumi Y, et al. Proteasome impairment in neural cells derived from HMSN-P patient iPSCs. *Mol Brain* 2017;10:7.

Abstract

An early history of Japanese amyotrophic lateral sclerosis (ALS)-related diseases and the current development

Koji Abe, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Okayama University Medical School

The present review focuses an early history of Japanese amyotrophic lateral sclerosis (ALS)-related diseases and the current development. In relation to foreign previous reports, five topics are introduced and discussed on ALS with dementia, ALS/Parkinsonism dementia complex (ALS/PDC), familial ALS (FALS), spinal bulbar muscular atrophy (SBMA), and multisystem involvement especially in cerebellar system of ALS including ALS/SCA (spinocerebellar ataxia) crossroad mutation Asidan. This review found the great contribution of Japanese reports on the above five topics, and confirmed the great development of ALS-related diseases over the past 120 years.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2018;58:141-165)

Key words: ALS, ALS/PDC, FALS, SBMA, Asidan
