
総説

アレキサンダー病の臨床と病態

吉田 誠 克*

京都府立医科大学大学院医学研究科神経内科学

Alexander Disease: Clinical Features and Pathophysiology

Tomokatsu Yoshida

*Department of Neurology, Kyoto Prefectural University of Medicine
Graduate School of Medical Science*

抄録

アレキサンダー病 (Alexander disease: AxD) はアストロサイトのエンドフィートにローゼンタル線維を認めることを病理学的特徴とする神経変性疾患である。臨床的には乳児期発症の予後不良の進行性大脳白質疾患と認知されてきたが、2001年に*GFAP*変異が報告されて以降、乳児期発症例とは大きく異なる臨床像と緩徐進行性の経過を呈する成人症例が相次いで報告され、幅広い年齢層で多様な臨床像を呈することが明らかとなった。筆者らは神経学的所見および神経放射線学的所見から大脳優位型 (1型) および延髄・脊髄優位型 (2型) に大別し、1型と2型の両者の特徴を有する中間型 (3型) を加えた分類を提唱した。

AxDの病態として変異*GFAP*によるアストロサイトの機能異常が推測されるが、モデルマウスの解析から臨床表現型を示すには変異*GFAP*のみでは十分でなく、その過剰発現が必要条件と考えられている。このことから変異*GFAP*の発現抑制を治療標的とした報告が散見される。AxDは非常に稀な疾患であるが、一次性アストロサイト疾患としてその病態解明はアストロサイト機能障害が病態に関与する他の神経疾患の病態解明や治療標的探索にも貢献する可能性がある。

キーワード：アレキサンダー病，アストロサイト，*GFAP*。

Abstract

Alexander disease (AxD) is a rare neurodegenerative disorder characterized by the formation of cytoplasmic inclusions, Rosenthal fibers, in the end-feet of astrocytes. AxD is clinically recognized as an infantile-onset cerebral white matter disease associated with a poor prognosis. Since 2001, when the *GFAP* mutation was reported as the causative gene, reports on mild-progressing adult cases with medulla oblongata and spinal cord lesions, with characteristics differing from those of infantile-onset, have been increasing. We conducted a nationwide survey and classified AxD into 3 distinct types based on neurological and MRI findings:

平成30年11月8日受付 平成30年12月5日受理

*連絡先 吉田誠克 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路上路梶井町465番地
toyoshid@koto.kpu-m.ac.jp

cerebral AxD (type 1), bulbo-spinal AxD (type 2), and intermediate type (type 3). Dysfunction of astrocytes caused by *GFAP* mutation is considered to be the pathomechanism of AxD. However, research using model mice suggests that *GFAP* mutation alone is insufficient to replicate the clinical phenotype and its over-expression is a necessary condition. Several studies on suppressing the expression of mutant GFAP as a therapeutic strategy were reported based on this idea. AxD is also a primary astrocyte disease, and so elucidation of its pathomechanism may help to clarify the pathomechanism and identify therapeutic targets of other common neurological diseases associated with astrocyte dysfunction.

Key Words: Alexander disease, Astrocyte, GFAP.

はじめに

アレキサンダー病 (Alexander disease: AxD) は1949年にAlexanderが難治性けいれん、水頭症、精神遅滞を呈し、15か月で死亡した乳児剖検例を報告したのが最初である¹⁾。この報告では大脳白質、上衣下および軟膜下のグリア細胞内に多数のフィブリノイド変性を認めたことが記載されており、これはのちにローゼンタル線維と同一であることが判明し²⁾、AxDの病理学的ホールマークとなった。ローゼンタル線維は主にアストロサイトのエンドフィートにみられ、アストロサイトに発現する中間径フィラメントのglial fibrillary acidic protein (GFAP)、シャペロンタンパクの α Bクリスタリンや熱ショックタンパク27などから構成される。

Alexanderの報告から約50年間、AxDは病理学的にしか診断できず、乳児期発症の予後不良の進行性大脳白質疾患とされてきた。しかし、2001年にBrennerらは病理学的に診断された小児期発症AxD患者において*GFAP*変異を報告して以降³⁾、乳児期発症例とは全く異なる臨床像と緩徐進行性の経過を呈する成人症例において*GFAP*変異が相次いで報告され^{4,6)}、AxDは幅広い年齢層で多様な神経症状や画像所見を呈することが明らかとなった。

GFAPはアストロサイト特異的に発現する中間径フィラメントであり、AxDの病態として*GFAP*変異によるアストロサイトの機能異常が推定されている。アストロサイトは中枢神経系においてシナプス機能維持、栄養、代謝輸送、血流制御に重要な役割を果たしていることが知

られ、これらの機能障害は病態生理的な変化をもたらすと考えられる。AxDは有病率1/270万人と推定される非常に稀な疾患であるが⁷⁾、一次性にアストロサイト機能障害をきたす疾患(primary astrocytic disorder)としての観点から⁸⁾、その病態解明はアルツハイマー病、パーキンソン病、てんかんなどアストロサイト機能障害が病態に関与する他の神経疾患の病態解明や治療標的探索にも貢献する可能性がある。

アレキサンダー病の臨床的特徴

AxDは発症年齢により乳児型(2歳未満の発症)、若年型(2-12歳未満の発症)、成人型(12歳以上の発症)に分類されてきたが、われわれは本邦における全国疫学調査をもとに神経学的所見および神経放射線学的所見から大脳優位型(1型)および延髄・脊髄優位型(2型)に大別し、1型と2型の両者の特徴を有する中間型(3型)を加えた分類を提唱した。臨床的にいずれかの型に該当する症例に遭遇した場合に本病を疑い、病理学的検査および遺伝子検査により確定診断を行う⁷⁾。

AxDは常染色体優性遺伝形式を示すが、1型症例は知られている範囲ではすべて*de novo*変異である。

1. 大脳優位型(1型)

主に乳幼児期に発症する。頭圍拡大、けいれん、精神運動発達遅滞が主な症状である。経過とともに痙性麻痺、構音障害、発声障害、嚥下障害など延髄・脊髄症状が加わる。新生児期に発症する症例は水頭症、頭蓋内圧亢進、難治性けいれんを認め、生命予後不良である。

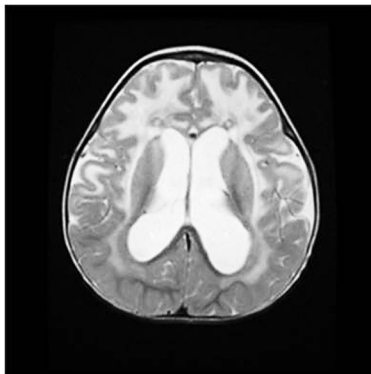
MRI所見はvan der Knaapらが提唱した診断基準が有用である。彼らは白質脳症患者217名に対する頭部MRIの多施設後ろ向き研究にて、①前頭部優位の広範な大脳白質異常、②T2強調画像で低信号、T1強調画像で高信号を示す脳室周囲の縁取り、③基底核と視床の異常、④脳幹の異常、特に中脳と延髄、⑤造影効果（脳室周囲、前頭葉白質、視交叉、脳弓、基底核、視床、小脳歯状核、脳幹の1か所以上）の5項目の基準のうち4項目を満たす症例は、AxDの病理学的特徴との一致率が高いことを報告した⁹⁾。この5項目のうち「前頭部優位の広範な大脳白質異常」はAxDを疑う特に重要な所見と思われる。

2. 延髄・脊髄優位型（2型）

主に成人期に発症するが、発症年齢は10～70歳代まで幅広い。遺伝子異常を有しながらも全く症状のない無症候性キャリアも存在する。神経学的には四肢筋力低下、痙性麻痺、四肢・体幹失調、構音障害、発声障害、嚥下障害など延髄・脊髄症状が主体である。運動症状にしばしば左右差を認める。また、口蓋振戦は約15%程

度（自施設の解析）であるが、家族歴のある症例で認めた場合はAxDを強く疑う。その他、起立性低血圧、膀胱直腸障害などの自律神経障害、睡眠時無呼吸様の睡眠異常などを認めることがある。1型の臨床的特徴である大頭症、けいれん、精神遅滞を通常伴わないが、学業成績がふるわなかったというエピソードをもつ症例を少なからず経験する。

MRI所見は、延髄・頸髄の著明な萎縮あるいは異常信号が特徴的である。延髄・頸髄の著明な萎縮を呈する症例では、橋底部の膨らみは保たれており、あたかもオタマジャクシのように見えることから“tadpole” appearanceと形容される¹⁰⁾。また、高齢者や軽症例など萎縮が軽度な症例では延髄錐体の異常信号を認めることが多い。この所見は延髄外側と最後野付近の萎縮を伴い、水平断ではその形状がメダマチョウの眼状紋（eye spot）様であることから“eye spot sign”と形容される¹¹⁾。頸髄に錐体路からの連絡路障害を反映する異常信号がみられることが多い。大脳、中脳、橋の錐体路には異常信号を



A



B

図 アレキサンダー病のMRI所見

A: 大脳優位型（1型）の頭部MRI（T2強調画像）。1歳男児（GFAP R239H）。前頭葉優位の
大脳白質異常を認める。

B: 延髄・脊髄型（2型）の頭部MRI（T2強調画像）。65歳男性。（GFAP R70W）。延髄およ
び頸髄の著明な萎縮を認める。

通常認めない。10代前半から20歳代の若年例では延髄の結節・腫瘍様異常がみられることがある¹²⁾。

小脳歯状核門の信号異常¹³⁾やFLAIR像にてみられる中脳の縁取り (midbrain periventricular rim)¹⁴⁾も高率にみられる所見である。またT2強調画像にてventricular garlandsと形容される側脳室壁に沿った花弁状の高信号が認められる¹⁵⁾。この病変は造影効果を示すことがあり、ローゼンタル線維が多いとされる。大脳白質病変は側脳室前角周囲に軽度のcap状病変にとどまることが多い。

3. 中間型 (3型)

1型と2型の両者の特徴を有する型で、発症時期は幼児期から青年期までさまざまである。臨床的には、進行がやや緩徐な軽症の1型、重症1型の長期生存例、乳幼児期にけいれんの既往や精神遅滞を伴うが2型の症状が顕在化して初めて診断される症例が含まれる。

MRI所見は1型と2型の両者の特徴をもつ型と定義した通り、比較的広範な白質病変を認め、成人症例は程度の差はあれ、嚢胞化を伴う傾向がある。嚢胞化はMegalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cystsやvanishing white matter diseaseでもみられるが、AxDでは延髄・頸髄の信号異常・萎縮が必発であることから鑑別は難しくない。

アレキサンダー病の病態機序

Gfap ノックアウトマウスでは異常な表現型を示さず、ヒトGFAPを過剰発現させたトランスジェニックマウスにおいてローゼンタル線維の出現およびGFAPの発現量増加に伴う寿命の短縮が認められたことからAxDの病態機序に関してはGFAP機能獲得性変異が考えられている¹⁶⁾。これは他の中間径フィラメントにおける遺伝学的に優性な変異が主に機能喪失を引き起こすドミナントネガティブとして作用する病態とは異なる。

現時点で提唱されている病態機序は以下の通りである¹⁷⁾。①46分子の変異GFAPのcoiled-coil重合体からなる“GFAP oligomer”がtoxic

oligomerとして、プロテアソーム系の機能障害とJNKストレス経路の活性化をもたらす¹⁸⁾¹⁹⁾。

②JNKがプロテアソーム系の機能障害をさらに進行させる一方で、熱ショックタンパクの役割をもつ α B crystallinは変異GFAPの凝集を抑制し、プロテアソーム系の機能を回復する方向に働く²⁰⁾。③しかし、プロテアソーム障害がさらに進行すると毒性閾値を超えて変異GFAPが蓄積し、グルタミン酸トランスポーターの異常などのアストロサイトの機能が障害されるとともに α B crystallinの消費亢進により病態がさらに進行する¹⁷⁾。ローゼンタル線維は進行期に形成されると推定されるが、詳細な機序は実験的に解明されていない。単コピーの変異GFAPを導入したトランスジェニックおよびノックインマウスモデルはAxDの臨床表現型を適切に表現することはできず²¹⁾²²⁾、GFAPの過剰発現が発症の必要条件であることが示唆されている。GFAP発現増加の機序として α B crystallinの枯渇や反応性アストロサイトの増加が想定されるが十分には解明されていない。また、AxD患者においてGFAPのmultiplicationを認めた報告はなく、変異GFAPの発現量に影響を与える関連因子の存在が示唆される。*in vitro*の研究からプロモーター遺伝子多型がGFAPの転写活性に影響することが示されており²³⁾、われわれは10例と少数ではあるがAxD患者のGFAPプロモーター遺伝子多型と歩行機能障害の関連を報告した²⁴⁾。

ローゼンタル線維はアストロサイトに対して保護的に働くのか毒性を示すのか、変異GFAPがニューロンやオリゴデンドロサイトなどの神経系の細胞にどのような影響を及ぼすか、多彩な表現型を決定する因子は何か、など未解明の問題が残されている。

アレキサンダー病の予後および治療の現状と展望

1型の生命予後は約14年とされるが²⁵⁾、症例差が大きい。新生児期発症例は生後数週から数か月で死亡することが多い。乳児期発症例は難治性けいれんや栄養障害、感染症などのため学童期までに死亡する症例が多いとされるが、学

童期までにけいれんなどが消失するなど大脳症状が安定化する症例もある。2型は緩徐進行性で生命予後は約25年²⁵⁾と1型と比較して良好であるが経過は多彩である。運動麻痺・球症状・呼吸症状が急激に増悪する症例²⁶⁾がある一方で、無症候あるいは非常に軽微な症状のみでMRIにより偶発的に診断される症例もある²⁷⁾。発症および重症度を規定する*GFAP*以外の遺伝子あるいは環境要因の存在が示唆される。

治療是对症療法にとどまる。けいれんに対する抗てんかん薬の投与、栄養管理、併発する感染症に対する抗生物質の投与、痙性麻痺に対して抗痙縮薬、学習障害や認知機能障害に対する療育・ケアが行われる。

治療薬に関しては、変異*GFAP*の発現抑制を治療標的とした研究がいくつか報告されているが^{28,31)}、臨床応用にあたっては、症例数が非常に少ないこと、自然史が十分明らかになっていないこと、評価に用いるバイオマーカーが確立されていないことなど希少疾患共通の克服すべき課題がある。今後の更なる基礎研究および臨床研究の進展が待たれる。

ま と め

AxDの臨床的特徴、病態機序、予後、治療の現状について概説した。ヒト脳ではグリア細胞系、特にアストロサイトが非常に発達しており、グリア細胞数の神経細胞数に対する存在比は他種のそれを圧倒している。また、アストロサイトはそれぞれの脳部位で特化した機能をもつことが明らかにされている³²⁾。大脳優位型はヒトで最も発達している前頭葉に病変の主座があることや、多様な発症年齢や臨床症状を示すというAxDの臨床表現型はヒトアストロサイトの機能を解明するうえでも興味深い。

謝 辞

本研究は平成30年度厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）「遺伝性白質疾患・知的障害をきたす疾患の診断・治療・研究システム構築（H30-難治等（難）-一般-008）」研究代表者：小坂仁（自治医科大学小児科学）の助成を受けて実施した研究成果である。

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

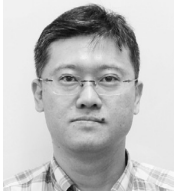
文 献

- 1) Alexander WS. Progressive fibrinoid degeneration of fibrillary astrocytes associated with mental retardation in a hydrocephalic infant. *Brain* 2014; 72: 373-381.
- 2) Rosenthal W. Über eine eigenthümliche, mit Sylingomyelie complicirte Geschwulst des Rückenmarks. *Beiträge zur pathologischen Anatomie und zur allgemeinen Pathologie* 1898; 23: 111-143.
- 3) Brenner M, Johnson AB, Boespflug-Tanguy O, Rodriguez D, Goldman JE, Messing A. Mutations in *GFAP*, encoding glial fibrillary acidic protein, are associated with Alexander disease. *Nat Genet* 2001; 27: 117-120.
- 4) Namekawa M, Takiyama Y, Aoki Y, Takayashiki N, Sakoe K, Shimazaki H, Taguchi T, Tanaka Y, Nishizawa M, Saito K, Matsubara Y, Nakano I. Identification of *GFAP* gene mutation in hereditary adult-onset Alexander's disease. *Ann Neurol* 2002; 52: 779-785.
- 5) Okamoto Y, Mitsuyama H, Jonosono M, Hirata K, Arimura K, Osame M, Nakagawa M. Autosomal dominant palatal myoclonus and spinal cord atrophy. *J Neurol Sci* 2002; 19: 71-76.
- 6) van der Knaap MS, Salomons GS, Li R, Franzoni E, Gutierrez-Solana LG, Smit LME, Robinson R, Ferrie CD, Cree B, Reddy A, Thomas N, Banwell B, Barkhof F, Jakobs C, Johnson A, Messing A, Brenner M. Unusual variants of Alexander's disease. *Ann Neurol* 2005; 57: 327-338.
- 7) Yoshida T, Sasaki M, Yoshida M, Namekawa M, Okamoto Y, Tsujino S, Sasayama H, Mizuta I, Nakagawa M. Nationwide survey of Alexander disease in Japan and proposed new guidelines for diagnosis. *J Neurol* 2011; 258: 1998-2008.
- 8) Rodriguez D. Leukodystrophies with astrocytic dysfunction. *Handb Clin Neurol* 2013; 113: 1619-1628.
- 9) van der Knaap MS, Naidu S, Breiter SN, Blaser S,

- Stroink H, Springer S, Begger JC, van Coster R, Barth PG, Thomas NH, Valk J, Powers JM. Alexander disease: diagnosis with MR imaging. *Am J Neuroradiol* 2001; 22: 541-552.
- 10) Namekawa M, Takiyama Y, Honda J, Shimazaki H, Sakoe K, Nakano I. Adult-onset Alexander disease with typical “ tadpole ” brainstem atrophy and unusual bilateral basal ganglia involvement: a case report and review of the literature. *BMC Neurol* 2010; 10: 21.
- 11) Yoshida T, Mizuta I, Saito K, Kimura Y, Park K, Ito Y, Haji S, Nakagawa M, Mizuno T. Characteristic abnormal signals in medulla oblongata- ‘eye spot’ sign: four cases of elderly-onset Alexander disease. *Neurology clinical practice* 2015; 5: 259-262.
- 12) Probst EN, Hagel C, Weisz V, Nagel S, Wittkugel O, Zeumer H, Kohlschütter A. Atypical focal MRI lesions in a case of juvenile Alexander’s disease. *Ann Neurol* 2003; 53: 118-120.
- 13) Graff-Radford J, Schwartz K, Gavriloa RH, Lachance DH, Kumar N. Neuroimaging and clinical features in type II (late-onset) Alexander disease. *Neurology* 2014; 82: 49-56.
- 14) Farina L, Pareyson D, Minati L, Ceccherini I, Chiapparini L, Romano S, Gambaro P, Fancellu R, Savoirdo M. Can MR imaging diagnose adult-onset Alexander disease? *Am J Neuroradiology* 2008; 29: 1190-1196.
- 15) van der Knaap MS, Ramesh V, Schiffmann R, Blaser S, Kyllerman M, Gholkar A, Ellison DW, van der Voorn JP, van Dooren SJM, Jakobs C, Barkhof F, Salomons GS. Alexander disease. Ventricular garlands and abnormalities of the medulla and spinal cord. *Neurology* 2006; 66: 494-498.
- 16) Messing A, Head MW, Galles K, Galbreath EJ, Goldman JE, Brenner M. Fatal encephalopathy with astrocyte inclusions in GFAP transgenic mice. *Am J Pathol* 1998; 152: 391-398.
- 17) Messing A and Brenner M. Genetic disorders affecting astrocytes. In: Ransom BR, Kettenmann H. *Neuroglia* 3rd edition. New York, Oxford University Press 2012: 884-895.
- 18) Tang G, Xu Z, Goldman JE. Synergistic effects of the SAPK/JNK and the proteasome pathway on glial fibrillary acidic protein (GFAP) accumulation in Alexander disease. *J Biol Chem* 2006; 281: 38634-38643.
- 19) Tang G, Perng MD, Wilk S, Quinlan R, Goldman JE. Oligomers of mutant glial fibrillary acidic protein (GFAP) inhibit the proteasome system in Alexander disease astrocytes, and the small heat shock protein α B-crystallin reverses the inhibition. *J Biol Chem* 2010; 285: 10527-10537.
- 20) Hagemann TL, Boelens WC, Wawrousek EF, Messing A. Suppression of GFAP toxicity by α B-crystallin in mouse models of Alexander disease. *Hum Mol Genet* 2009; 18: 1190-1199.
- 21) Hagemann TL, Connor JX, Messing A. Alexander disease-associated glial fibrillary acidic protein mutations in mice induce Rosenthal fiber formation and white matter stress response. *J Neurosci* 2006; 26: 11162-11173.
- 22) Tanaka FK, Takebayashi H, Yamazaki Y, Ono K, Naruse M, Iwasato T, Itohara S, Kato H, Ikenaka K. Murine model of Alexander disease: analysis of GFAP aggregate formation and its pathological significance. *GLIA* 2007; 55: 617-631.
- 23) Bachetti T, Zanni ED, Lantieri F, et al. A novel polymorphic AP-1 binding element of the GFAP promoter is associated with different allelic transcriptional activities. *Ann Hum Genet* 2010; 74: 506-515.
- 24) Yoshida T, Mizuta I, Saito K, Ohara R, Kurisaki H, Ohnari K, Riku Y, Hayashi Y, Suzuki H, Shii H, Fujiwara Y, Yonezu T, Nagaishi A, Nakagawa M. Effects of a polymorphism in the GFAP promoter on the age of onset and ambulatory disability in late-onset Alexander disease. *J Hum Genet* 2013; 58: 635-638.
- 25) Prust M, Wang J, Morizono H, Messing A, Brenner M, Gordon E, Hartka T, Sokohl A, Schiffmann R, Gordish-Dressman H, Albin R, Amartino H, Brockman K, Dinopoulos A, Dotti MT, Fain D, Fernandez R, Ferreira J, Fleming J, Gill D, Griebel M, Heilstedt H, Kaplan P, Lewis D, Nakagawa M, Pedersen R, Reddy A, Sawaishi Y, Schneider M, Sherr E, Takiyama Y, Wakabayashi K, Gorospe JR, Vanderver A. GFAP mutations, age at onset, and clinical subtypes in Alexander disease. *Neurology* 2011; 77: 1287-1294.
- 26) Ayaki T, Shinohara M, Tatsumi S, Namekawa M, Yamamoto T. A case of sporadic adult Alexander disease presenting with acute onset, remission and relapse. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81: 1292-1293.
- 27) Sugiyama A, Sawai S, Ito S, Mukai H, Beppu M, Yoshida T, Kuwabara S. Incidental diagnosis of an asymptomatic adult-onset Alexander disease by brain magnetic resonance imaging for preoperative evaluation. *J Neurol Sci* 2015; 354: 131-132.
- 28) Bachetti T, Zanni ED, Balbi P, Bocca P, Prigione I,

- Deiana GA, Rezzani A, Ceccherini I, Sechi GP. In vitro treatments with ceftriaxone promote elimination of mutant glial fibrillary acidic protein and transcription down-regulation. *Exp Cell Res* 2010; 316: 2152-2165.
- 29) Bachetti T, Di Zanni E, Balbi P, Ravazzolo R, Sechi GP, Ceccherini I. Beneficial effects of curcumin on GFAP filament organization and down-regulation of GFAP expression in an in vitro model of Alexander disease. *Exp Cell Res* 2012; 318: 1844-1854.
- 30) LaPash Daniels CM, Paffenroth E, Austin EV, Glebov K, Lewis D, Walter J, Messing A. Lithium decreases glial fibrillary acidic protein in a mouse model of Alexander disease. *PLoS One* 2015; 10: e0138132.
- 31) Hagemann TL, Powers B, Mazur C, Kim A, Wheeler S, Hung G, Swayze E, Messing A. Antisense suppression of glial fibrillary acidic protein as a treatment for Alexander disease. *Ann Neurol* 2018; 83: 27-39.
- 32) Gourine AV, Kasymov V, Marina N, Tang F, Figueiredo MF, Lane S, Teschemacher AG, Spyer KM, Deisseroth K, Kasparov S. Astrocytes control breathing through pH-dependent release of ATP. *Science* 2010; 329: 571-575.

著者プロフィール



吉田 誠克 Tomokatsu Yoshida

所属・職：京都府立医科大学大学院医学研究科神経内科・准教授

略歴：1997年3月 京都府立医科大学医学部 卒業

1997年4月 京都府立医科大学神経内科

2008年10月 京都府立医科大学神経内科 助教

2013年1月 京都府立医科大学神経内科 講師

2016年10月～現職

専門分野：神経内科学，臨床遺伝学

- 主な業績：1. Saito K, Yoshida T, et al. Aberrant astrocyte Ca²⁺ signals “AxCa signals” exacerbate pathological alterations in an Alexander disease model. *GLIA*, **66**: 1053-1067, 2018.
2. Yoshida T, et al. Quantitative evaluation of brain stem atrophy using MRI in adult patients with Alexander disease. *Eur Neurol*, **77**: 296-302, 2017.
3. Yasuda R, Yoshida T, et al. A novel three-base duplication E243dup of GFAP identified in a patient with Alexander disease. *Hum Genome Var*, **4**: 17028, 2017.
4. Yoshida T, et al. Characteristic abnormal signals in medulla oblongata- ‘eye spot’ sign: four cases of elderly-onset Alexander disease. *Neurol clin pract*, **5**: 259-262, 2015.
5. Yoshida T, et al. Effects of a polymorphism in the GFAP promoter on age of onset and ambulatory disability in late-onset Alexander disease. *J Hum Genet*, **58**: 635-638, 2013.
6. Yoshida T, Nakagawa M. Clinical aspects and pathology of Alexander disease, and morphological and functional alteration of astrocyte induced by GFAP mutation. *Neuropathology*, **32**: 440-446, 2012.
7. Yoshida T, et al. Nationwide survey of Alexander disease in Japan and proposed new guidelines for diagnosis. *J Neurol*, **258**: 1998-2008, 2011.
8. Yoshida T, et al. Glial fibrillary acidic protein mutations in adult-onset Alexander disease: Clinical features observed in 12 Japanese cases. *Acta Neurol Scand*, **124**: 104-108, 2011.
9. Yoshida T, et al. The process of inducing GFAP aggregates in astrocytoma-derived cells is different between R239C and R416W mutant GFAP. A time-lapse recording study. *Neurosci Lett*, **458**: 11-14, 2009.
10. Yoshida T, et al. The functional alteration of mutant GFAP depends on the location of the domain: morphological and functional studies using astrocytoma-derived cells. *J Hum Genet*, **52**: 362-369, 2007.