

多施設共同研究体性(JAMSAC)を基盤とする多系統萎縮症の自然歴 および分子遺伝学に関する共同研究

JAMSAC 事務局（辻 省次, 百瀬義雄, 中原康雄, 後藤順）
東京大学医学部附属病院 神経内科

研究要旨 遺伝性脊髄小脳変性症については病因遺伝子の解明が進んでいるが、孤発性脊髄小脳変性症の病因は依然として不明である。孤発性脊髄小脳変性症の中では、多系統萎縮症が最も頻度の高いものである。多系統萎縮症の病因解明へのアプローチとしては、1. まれに見られる家族性多系統萎縮症に焦点を絞ったアプローチ, 2. 孤発性多系統萎縮症および健常対照者の大規模ゲノム解析 (association study), という2つのアプローチを統合して進めることが効果的であると考えられる。また、このようなゲノム解析には、高精度の臨床情報に裏付けられたゲノムリソースが必須である。一方、将来、臨床治験が実現する時には、多系統萎縮症の高精度の自然歴が必要となる。

A. 研究目的

多系統萎縮症は孤発性疾患と考えられてきたが、近年病理学的に確認された家族発症例が見出され、発症における遺伝因子の存在が示唆されている。本研究の目的は多系統萎縮症の原因遺伝子ないしは疾患関連遺伝子を明らかにすることである。

また、現時点の治療は対症療法が主である。将来、薬剤が開発された際に、MSA の自然歴を把握しておくことが非常に重要と思われる。本研究では経年的に患者臨床情報を収集し、多系統萎縮症の自然歴を明らかにすることも目的としている。

B. 研究方法

多施設共同研究体制を構築し、1. 孤発性多系統萎縮症, 2. 家族性多系統萎縮症, 3. 健常対照者, について大規模ゲノムリソースを収集する。また、高精度の縦断的臨床情報のデータベースを構築する。得られたリソースを共有す

ることにより、多系統萎縮症の研究を推進する。

C. 研究結果

Japan MSA Research Consortium (JAMSAC) としての組織構築が完了し、本年度検体収集を開始した。

現在までに JAMSAC の多系統萎縮症患者検体を 21 例 (内訳は MSA-C: 11 例, MSA-P: 10 例。Gilman 分類 [Consensus Statement] では probable: 14 例, possible 症例: 5 例, また MRI 所見による補助基準を満たすもの: 2 例), コントロール検体を 11 例収集してきた。

これらに既存 MSA 検体 150 例と既存コントロール検体 88 例を合わせ、全ゲノムスキャンを開始した (合計で MSA 検体 171 例, コントロール検体 99 例)。全ゲノムスキャンによる一次スクリーニングは今年度中に結果を出すことを目標としている。

D. 考察

現在, MSA 症例の収集は順調に進んでいるが, control の収集の方が遅れており, control の収集を強力進める必要がある.

E. 結論

収集したリソースをより有効に活用していくために, バイオバンクとしての構想をより強化していく必要がある.

また, 縦断的自然歴の収集については開始されたばかりであるが, 情報収集をより効率よく進めるためにシステムをさらに改善していく必要がある.

F. 健康危険情報

特になし

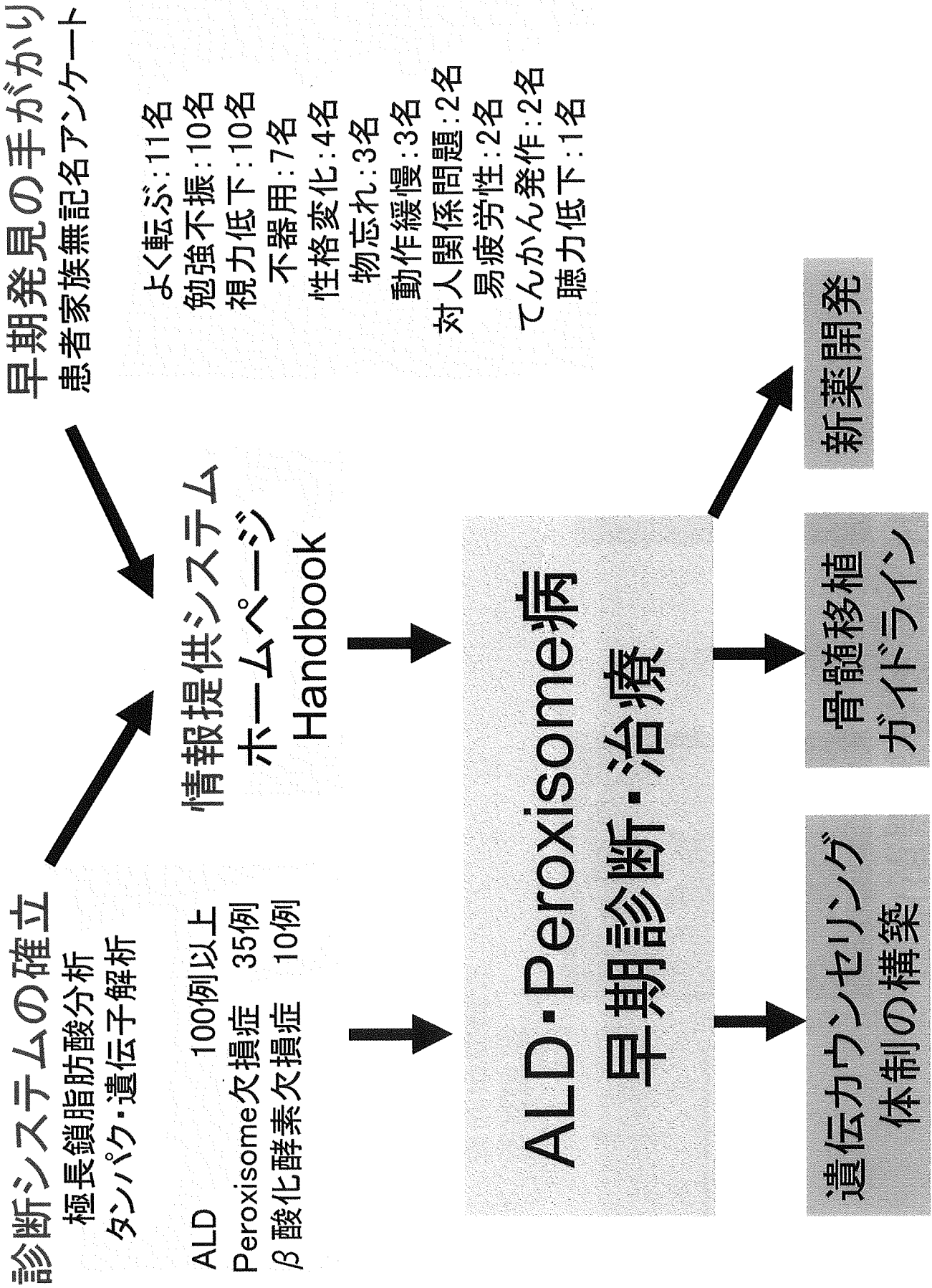
G. 研究発表

特になし

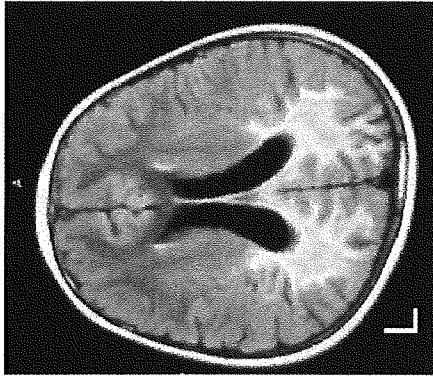
H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

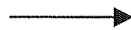
IV 分担研究ポンチ絵



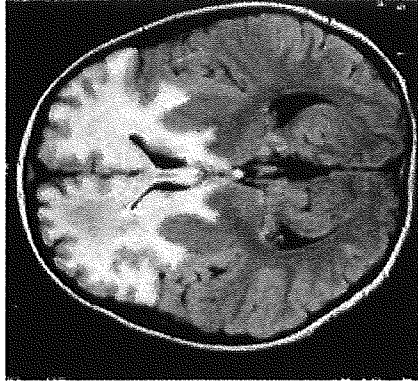
小児副腎白質ジストロフィー症



後頭型



視覚障害
運動機能障害
成績低下などで発症



前頭型



落ち着きがなくなる・多動
注意力欠如
異常行動などで発症

稀少難病であり診断がつきにくい

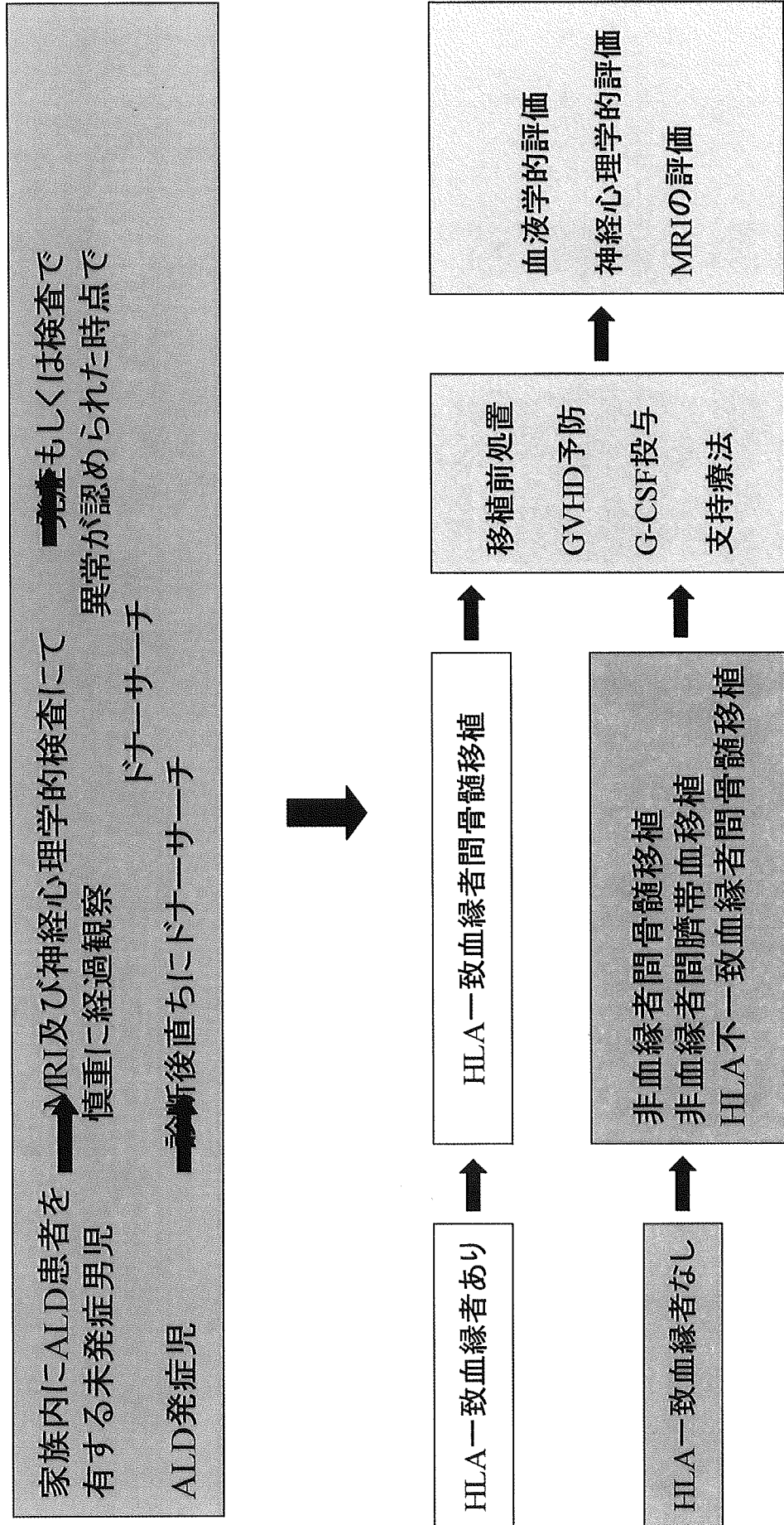
AD/HDなどとまちがわかれて
心理指導を受けてしまうなど

診断の遅れ→治療の遅れに直結
X 寝たきり・重症化・死へ

前頭型は、さらに診断
が遅れがち

微細な症状の早期発見とフォローアップの重要性

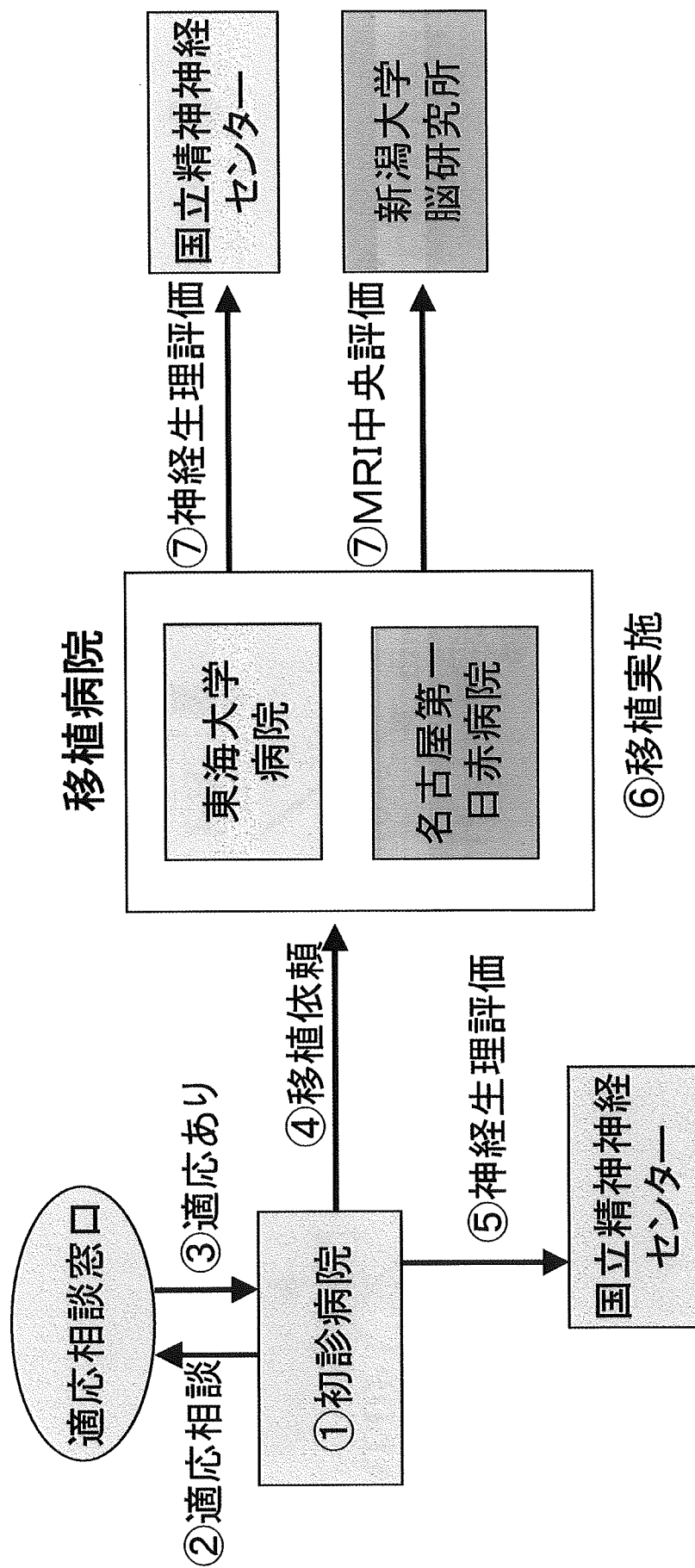
ALDに対する造血幹細胞移植



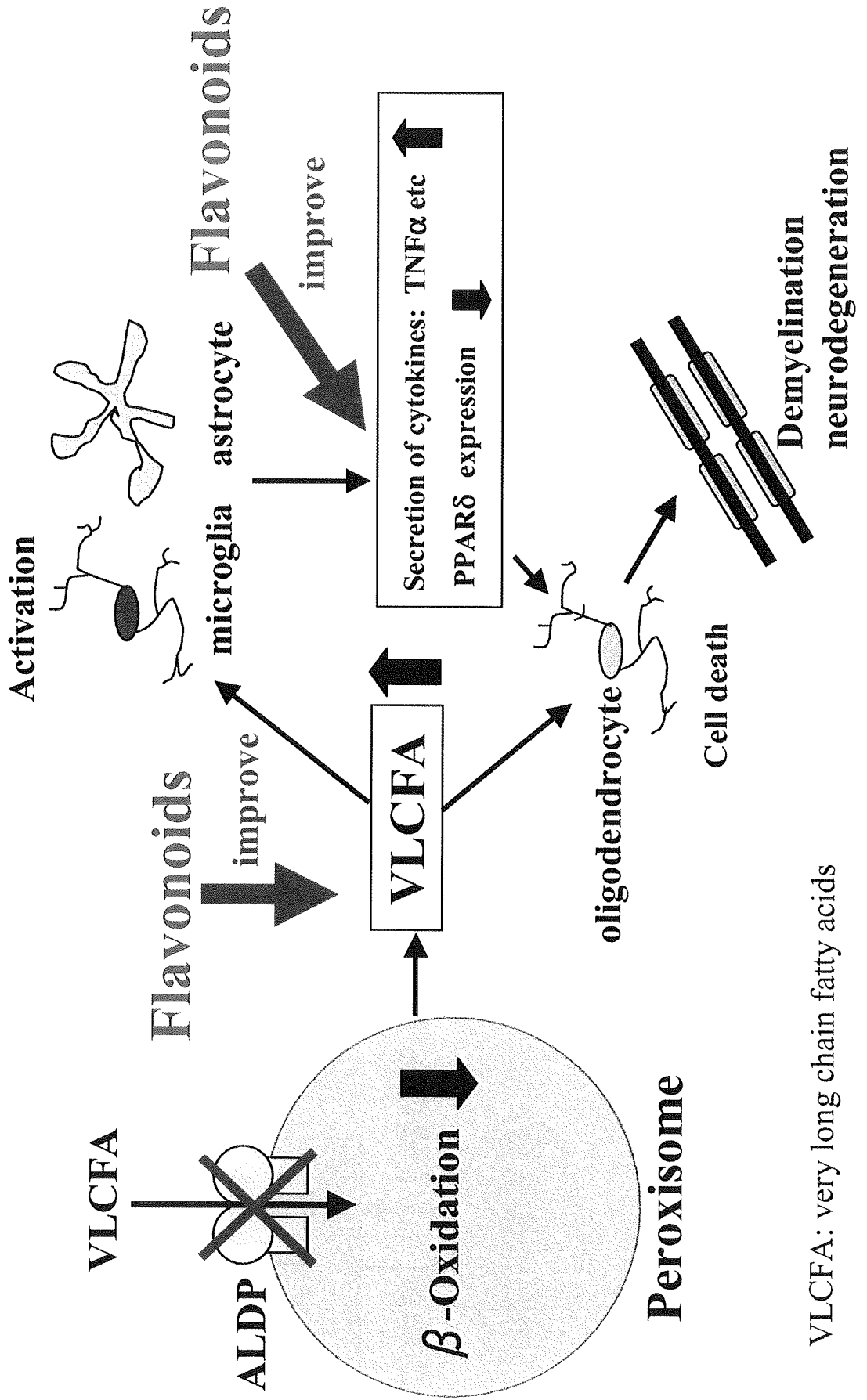
ALD造血幹細胞移植のネットワーク (西澤班)

- 適応相談
加藤俊一班員、加藤剛二班員
- 移植前評価
加我牧子班員、小野寺理班員
- 造血幹細胞移植
東海大学病院、名古屋第一日赤病院
- 移植後評価
加我牧子班員、小野寺理班員

ALD造血幹細胞移植のネットワーク



ALD治療薬開発の基礎研究

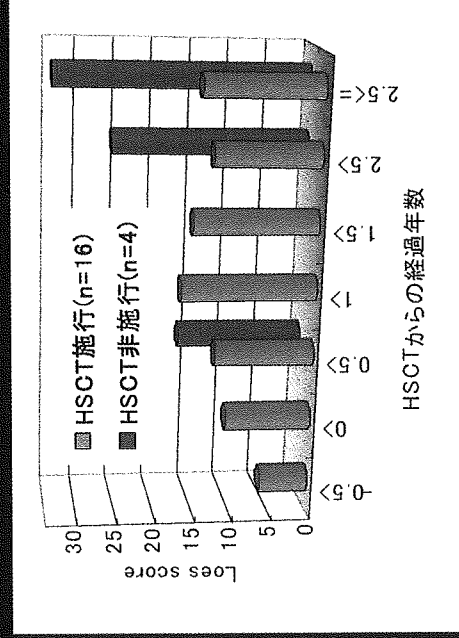
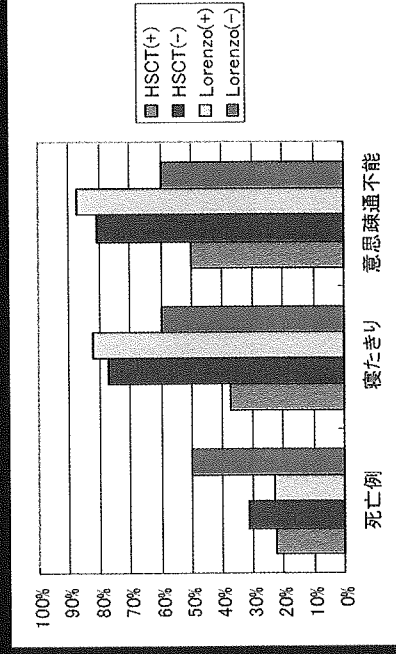


VLCFA: very long chain fatty acids

小児大脳型ALD患児の治療のために

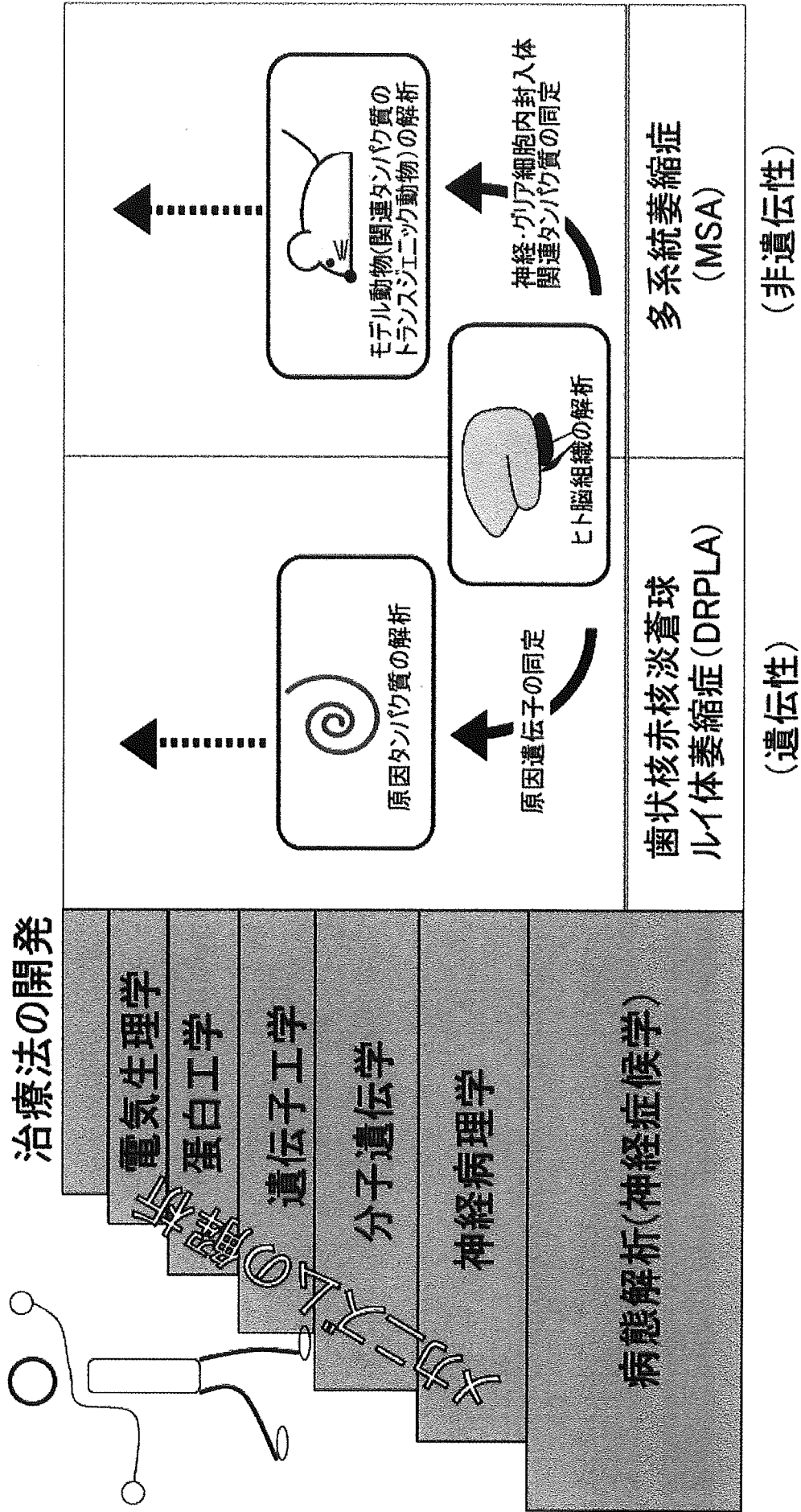
HSCT施行例の予後, MRI
所見共に非施行例よりも良
好である

効果的なHSCT導入のため
に, ALD発症児, 未発症児
に関して解決すべき事

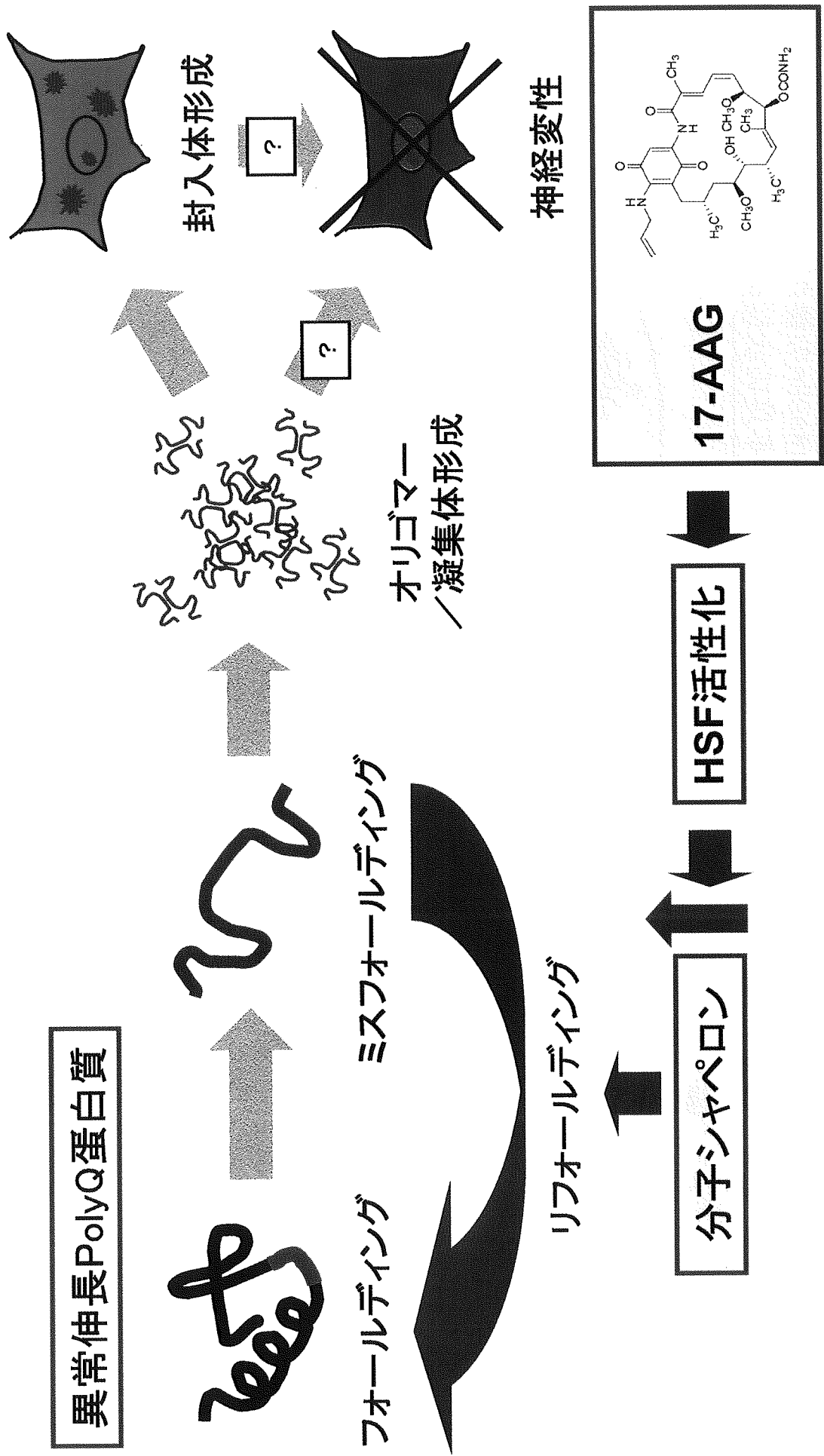


- 発症児に対していかに早くHSCTを施行するか
 - 発症から専門医療機関への受診機関を短縮する
 - 発症者からの遺伝相談
 - 緊急にHSCTを必要とする認識
- 未発症時に対して
 - Lorenzo's oilの是非
 - 半年に一度のMRI, 神経心理検査

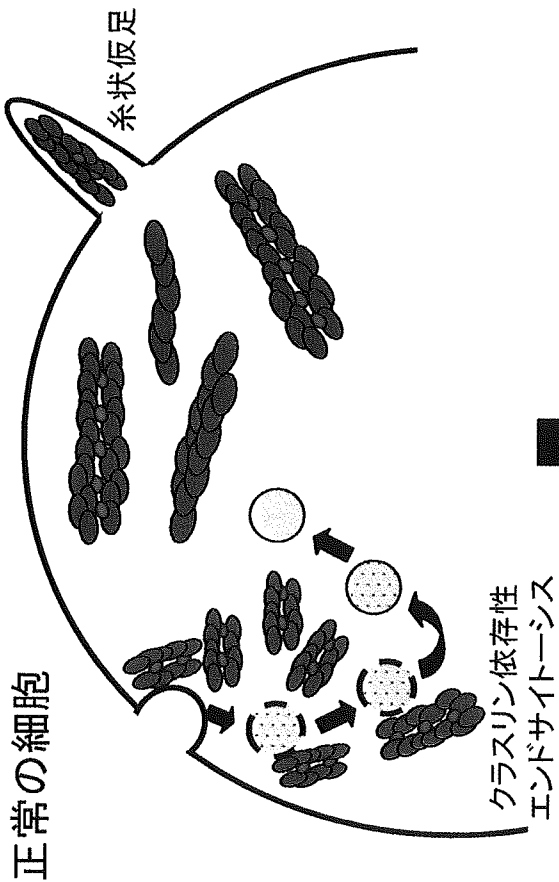
脊髄小脳変性症の治療を目的とした基礎研究



分子シヤペロン誘導剤17-AAG投与による
ポリグルタミン病に対する治療法



代償的に増加したL-plastinの量が、actinとの関係において、過剰・適切・不足の状態の場合が考えられる



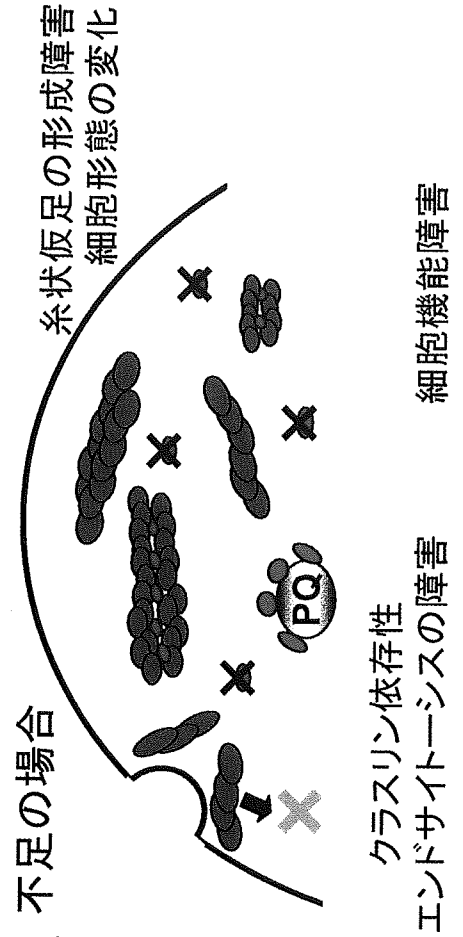
伸長ポリグルタミン鎖発現

伸長ポリグルタミン鎖発現蛋白と
L-plastinの結合

L-plastinの量的不足に対する、
代償・反応性増加



適切な場合：細胞機能は維持される



F-actin filament

plastin

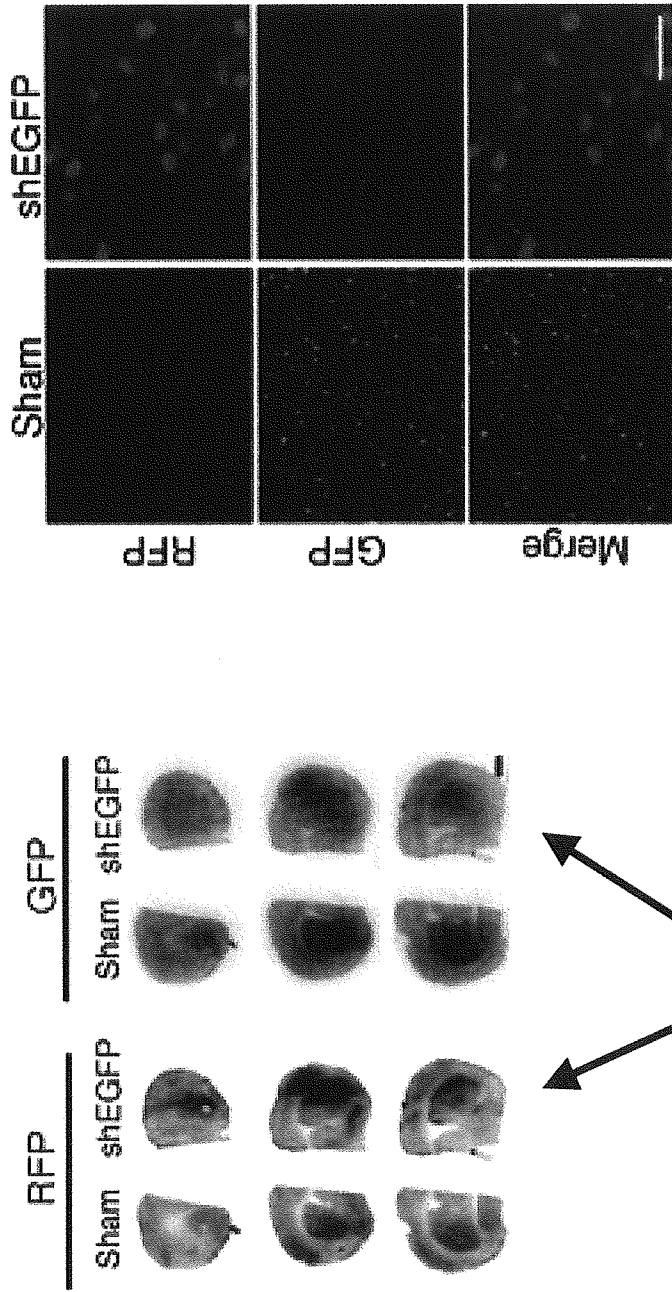
伸長ポリグルタミン蛋白

クラスリン被覆小胞

アデノ随伴ウイルス(AAV)をもちいたshRNA導入による
ポリグルタミン病モデルマウス治療の試み

貫名 信行

独)理化学研究所 脳科学総合研究センター・構造神経病理研究チーム

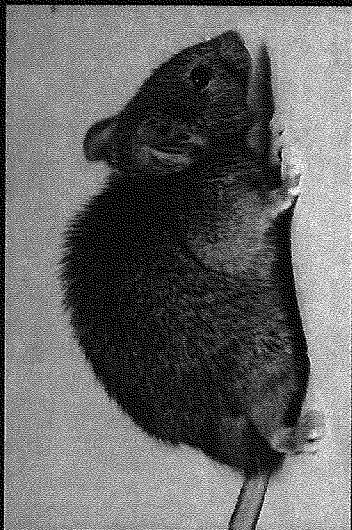


AAV-shRNA導入側で凝集体が減少した。

病変が可逆的なことがわかった。

ポリグルタミン病の根本的治療の実現を目指して

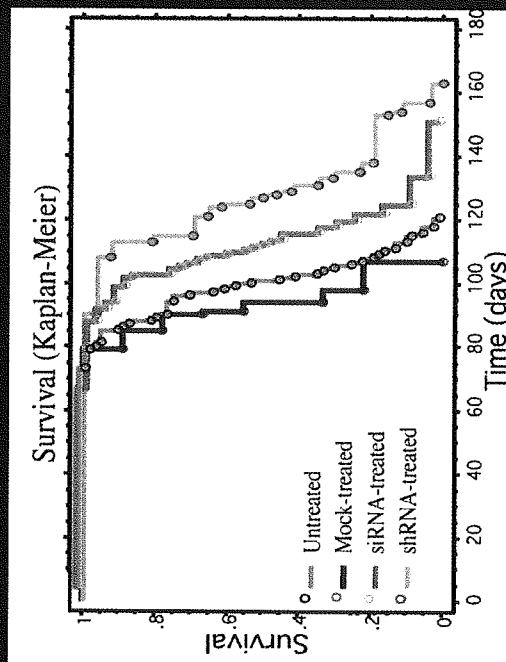
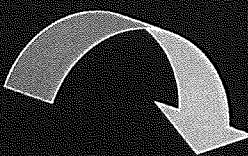
ポリグルタミン病の一つである
ハンチントン病モデルマウス



症状の進行の抑制には原因遺伝子産物の
除去が要求される

除去を可能にする治療薬剤として
今回小さな核酸を開発した

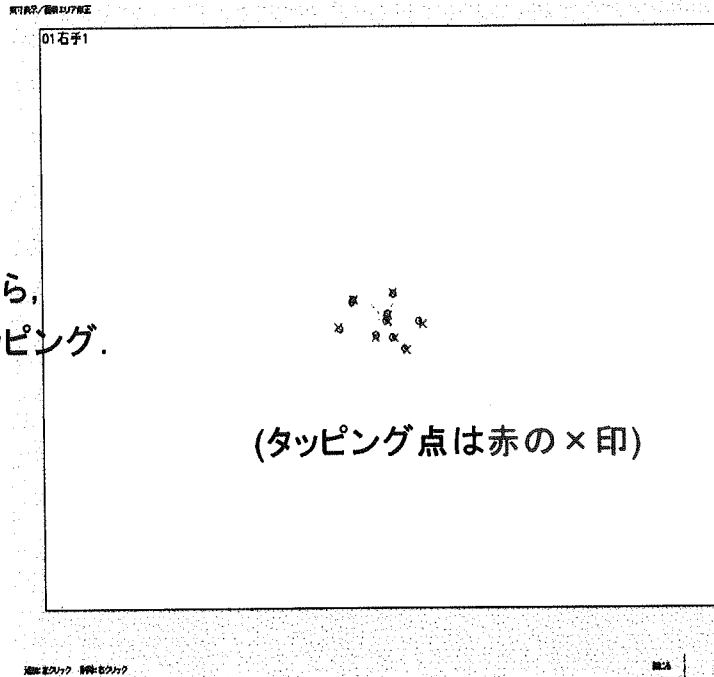
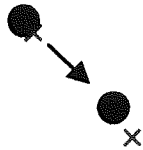
(RNAiという方法)



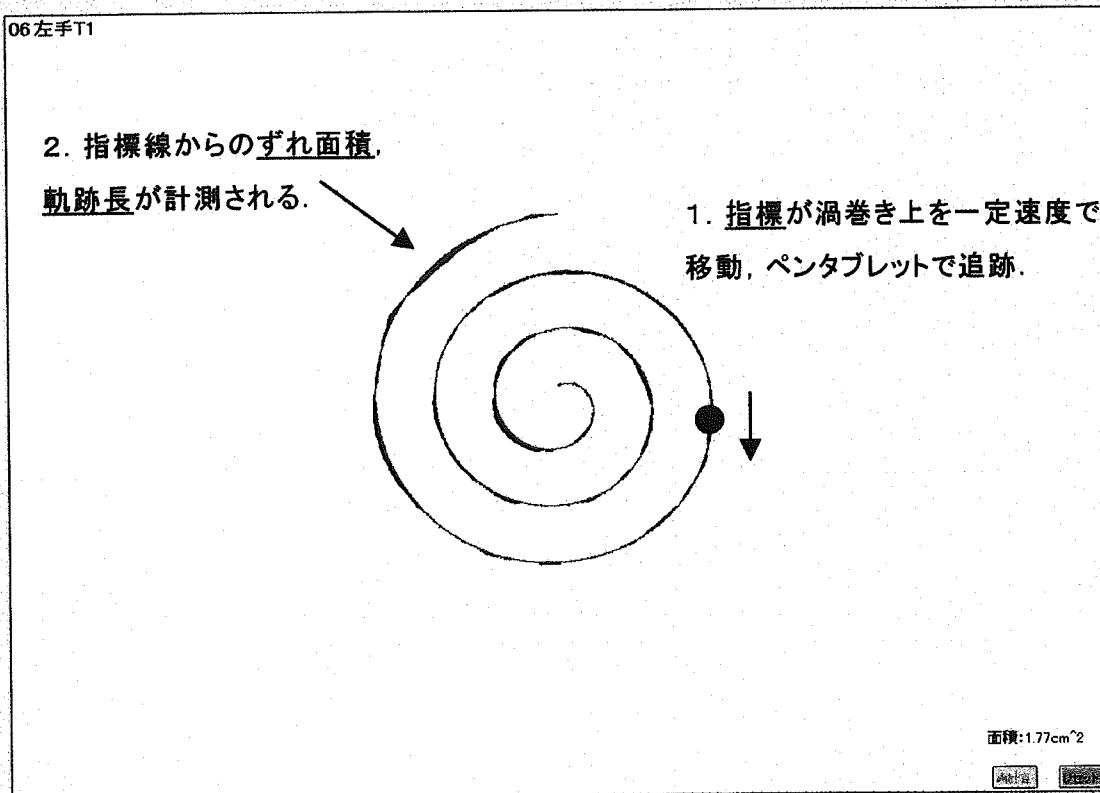
核酸の投与によりモデルマウスの
寿命が延長した

RNAiは極めて有望な治療法候補

拡大図：指標が点滅しながら、移動する。これを追跡してタッピング。ずれを計測。



表示/面積のリア校正



追加:左クリック 削除:右クリック

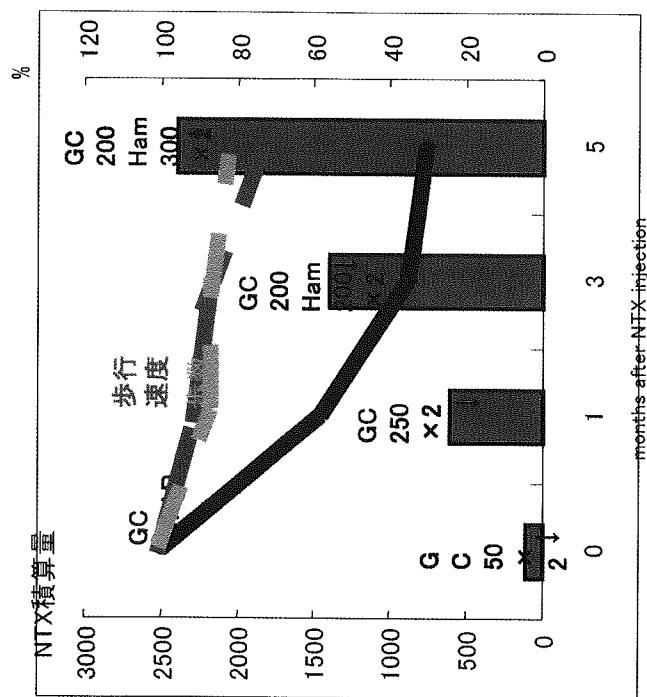
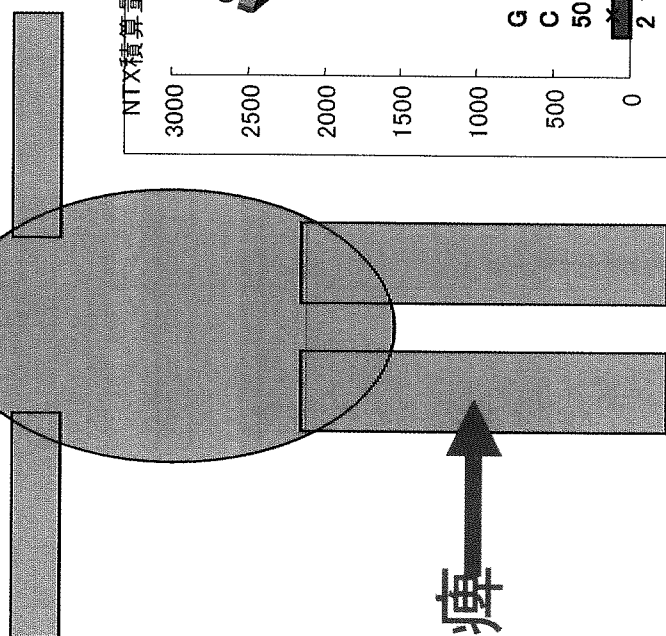
終了

脊髄小脳変性症のボツリ又ス治療

眼振
眼瞼痙攣

↑ BTX

声帯筋麻痺
痙性斜頸



ポリグルタミン病における筋エネルギー代謝測定の試み

佐々木秀直1)、矢部一郎1)、相馬広幸1)、寺江 聡2)

1) 北海道大学医学研究科神経内科学分野

2) 北海道大学医学研究科放射線医学分野

ポリグルタミン病研究の進歩による新規薬剤の開発

しかし、症状を観察するのみでは、効果判定に時間がかかる

新しい臨床効果判定指標が必要！！

31P-MRSによる筋エネルギー代謝測定が新たな指標になり得るか？

今回、健常者にて測定方法の妥当性と再現性を検討

PCr/Pi比は測定可能、しかしVmaxの測定方法に問題あり

Vmax測定を中心に更なる方法論の検討が必要

16. 糸山泰人

経頭蓋磁気刺激時の脳糖代謝変化： 正常人での検討

○志賀裕正¹、宮澤康一²、清水 洋³、丹
治宏明³、武田 篤¹、糸山泰人¹

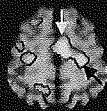
- 1 東北大神経内科
- 2 東北厚生年金病院神経内科
- 3 仙台市立病院神経内科

はじめに

脊髄小脳変性症(SCD)への経頭蓋磁気
刺激療法(TMS)の有効性が論じられ、平
成15、16年度に「脊髄小脳変性症の画
期的診断・治療法に関する研究班(辻貞
俊班長)」でも検討

目的

パーキンソン病では両側手運動野と補足運
動野で糖代謝亢進がTMS治療効果と関連



TMSのSCDへの治療効果の機序解明のため
TMS時の糖代謝変化を検討

実験1：運動野刺激時の糖代謝変化

対象：右利き健常成人男性7名
(平均年齢 25.4歳)

1：安静時検査

1 mCiの¹⁸F]FDGを静脈内投与後目隠
しをして30分安静 PET撮影

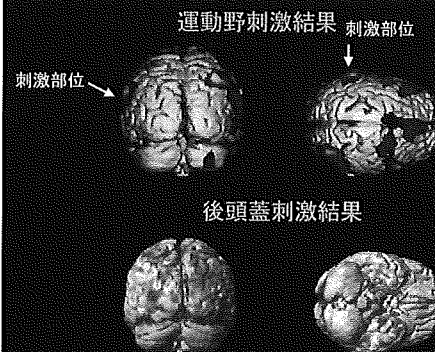
2：運動野刺激時検査

1 mCiの¹⁸F]FDGを静脈内投与後目隠
しをして30分右手運動野刺激 →
PET撮影

運動野刺激法

磁気刺激装置 Magstim 200に直径14 cm
の円形コイルを接続し、刺激強度 70%、0.3
Hzにて30分間右手運動野を刺激

刺激時糖代謝率から安静時糖代謝率を引
き(2-1)、SPM手法を用い、糖代謝変化を
標準化脳上に表示



実験2:後頭蓋刺激時の糖代謝変化

対象:右利き健常成人男性5名
(平均年齢 33.4歳)

1:安静時検査

1 mCiの ^{18}F FDGを静脈内投与後目隠しをして30分安静 PET撮影

2:後頭蓋刺激時検査

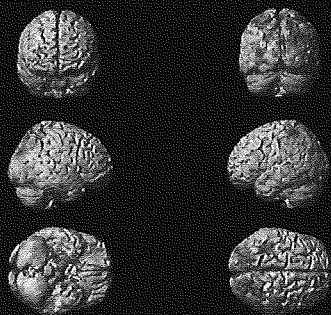
1 mCiの ^{18}F FDGを静脈内投与後目隠しをして30分右手運動野刺激 →
PET撮影

後頭蓋刺激法

磁気刺激装置 Magstim 200に直径14 cmの円形コイルを接続し、刺激強度 100%、0.2 Hzにて後頭隆起、左右 4 cmの3カ所を30分間刺激

刺激時糖代謝率から安静時糖代謝率を引き(2-1)、SPM手法を用い、糖代謝変化を標準化脳上に表示

後頭蓋磁気刺激結果



辻貞俊研究班での結果

対象:CCA 48名、SCA6 51名
運動野刺激:33名、後頭蓋刺激:38名、
Sham刺激:28名
評価はICARS

患者全体では運動野刺激が有効である傾向はあったが、統計的に各刺激間で有意差はなかった

SCA6では運動野刺激がSham刺激に比べて有意に小脳失調症状を改善

まとめ

- 後頭蓋刺激では小脳に有意な糖代謝変化を認めなかった
- 運動野刺激で対側小脳に糖代謝亢進を認めた
- 運動野刺激がSCD患者の運動機能改善傾向を認めたことと一致