

200731014AB

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

運動失調症に関する調査研究

平成 17 年度～ 19 年度総合 総括・分担研究報告書

Annual Report of the Research Committee on Ataxic Diseases
Research on Measures for Intractable Diseases

Health and Labour Sciences Research Grants
The Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan

主任研究者 西澤正豊

平成20(2008)年3月

目次

| | |
|--|--|
| I. 総括研究報告書 | |
| 運動失調症に関する調査研究 | 主任研究者 西澤正豊…………… 1 |
| II. 分担研究報告 | |
| 1) 臨床調査個人票等に基づく脊髄小脳変性症 SCD、多系統萎縮症 MSA の自然歴研究 | |
| 1. 自然史に関する研究 Machado-Joseph 病、脊髄小脳失調症 6 型の自然史に関する多施設共同研究…………… 11 | |
| 多系統萎縮症の RBD 症状の検討 | |
| 分担研究者 | 中島 健二 (鳥取大学脳神経内科) |
| 研究協力者 | 安井 建一、野村 哲志(鳥取大学脳神経内科) 足立 芳樹(国立病院機構松江病院神経内科) |
| 2. 多系統萎縮症の療養に関連する因子の自然史とその治療介入の効果に関する retrospective 解析…………… 14 | |
| 分担研究者 | 服部 孝道 (千葉大学大学院医学研究院神経病態学) |
| 共同研究者 | 金井 数明、新井 公人、朝比奈 正人、内山 智之、榊原 隆次、平野 成樹、山口 美香、山本 達也、桑原 聡 |
| 3. 多系統萎縮症の睡眠呼吸障害と突然死に関する検討…………… 16 | |
| および 脊髄小脳失調症 15 型 Spinocerebellar Ataxia Type 15 (SCA15) の原因遺伝子の同定 | |
| 分担研究者 | 西澤正豊 (新潟大学脳研究所神経内科) |
| 研究協力者 | 小澤鉄太郎, 下畑享良, 志賀篤, 原賢寿, 野崎洋明(新潟大学大学院医歯学総合研究科 神経内科学分野) 中山秀章 (新潟大学第二内科), 富田雅彦(新潟大学耳鼻咽喉科), 石黒英明(秋田赤十字病院神経内科), 栗崎博司, 四茂野はるみ(東京病院神経内科) 高橋祐二, 三井純, 後藤順, 辻省次(東京大学大学院医学系研究科 神経内科学分野), 池内健, 小野寺理(新潟大学脳研究所生命科学リソース研究センター) |
| 2) 病態の進行抑制治療に関する臨床研究および基礎研究 | |
| (1) 臨床研究 | |
| 4. 多系統萎縮症における頸動脈小体の研究並びに人工声帯による実験…………… 18 | |
| 分担研究者 | 磯崎英治(京都立神経病院 脳神経内科) |
| 研究協力者 | 飛澤晋介、神田武政、林 秀明(京都立神経病院 脳神経内科) 水谷俊雄(東京都立神経病院病理) 高西淳夫、福井孝太郎(早稲田大学理工学術院) |
| 5. I. Scale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA) の有用性、…………… 20 | |
| II. 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 | |
| III. MSA 疾患感受性候補遺伝子の関連解析 | |
| 分担研究者 | 佐々木秀直 北海道大学医学研究科神経内科学分野 |
| 共同研究者 | 佐藤和則、相馬広幸、矢部一郎(北海道大学医学研究科神経内科学分野) 寺江 聡(北海道大学医学研究科神経内科学分野) 沖田孝一(北翔大学健康プランニング学科) 安井建一、中島健二(鳥取大学医学部附属脳幹性疾患研究施設脳神経内科部門) 伊藤瑞規、祖父江 元(名古屋大学医学研究科神経内科学分野) 下畑享良、小野寺 理、西澤正豊(新潟大学脳研究所臨床神経科学部門神経内科学分野) |
| 6. 神経変性疾患に於ける血中核酸・及び核酸修飾物量の変化 : LC/ESI-MS/MS を用いた検討…………… 23 | |
| 分担研究者 | 糸山泰人 (東北大学大学院医学系研究科神経・感覚器病態学講座神経内科学分野) |
| 研究協力者 | 武田 篤, 菊池昭夫(東北大学病院神経内科) 齋藤昌良, 菱沼隆則, 後藤順一(東北大学病院薬剤部) |

| | |
|-------------------------------------|---|
| 7. パソコンソフトを用いた運動失調症状の定量的評価 | 25 |
| 分担研究者 | 黒岩義之(横浜市立大学大学院医学研究科・医学部神経内科学講座) |
| 研究協力者 | 波木井靖人, 鈴木ゆめ, 児矢野 繁, 西山毅彦, 馬場泰尚, 釘本千春, 岸田日帯, 木村活生, 黒川隆史, 岩橋幸子, 関口健志, 東山雄一, 山本良央(同医学部神経内科) |
| 8. 脊髄小脳変性症の治療研究 | 27 |
| 分担研究者 | 湯浅龍彦(国立精神・神経センター国府台病院神経内科) |
| 9. 多系統委縮症におけるバイオマーカーの開発 | 33 |
| 分担研究者 | 祖父江元(名古屋大学大学院医学系研究科 神経内科) |
| 10. 脳失調症に対するリハビリテーションに関する研究 | 35 |
| 分担研究者 | 宮井一郎(特定医療法人大道会森之宮病院院長代理) 祖父江元(名古屋大学神経内科) |
| 研究協力者 | 服部憲明, 矢倉一, 畠中めぐみ, 田中尚(森之宮病院神経リハ研), 伊藤瑞規(名古屋大学神経内科) |
| (2) 基礎研究 | |
| 11. 脊髄小脳変性症の治療を目的とした基礎的研究 | 37 |
| 分担研究者 | 矢澤 生(国立長寿医療センター 研究資源有効利用室) |
| 研究協力者 | 鈴木康予, 中山貴美子(国立長寿医療センター 研究資源有効利用室) |
| 12. SCA10の病態機構・ATXN1遺伝子のCAGリピート分子進化 | 39 |
| 分担研究者 | 松浦 徹(名古屋大学大学院医学系研究科神経遺伝情報学講座) |
| 研究協力者 | 黒崎 辰昭, 大野 欽司(名古屋大学大学院医学系研究科神経遺伝情報学講座) 芦澤哲夫(Dept Neurol, University of Texas Medical Branch) 植田 信太郎(東京大学大学院理学系研究科生物科学専攻) |
| 13. 増大ポリグルタミン鎖の細胞障害性をもつ構造の探索 | 41 |
| 分担研究者 | 小野寺理(新潟大学脳研究所生命科学リソース研究センター) |
| 研究協力者 | 菊地信矢, 堅田慎一, 西澤正豊(新潟大学脳研究所神経内科学分野), 高橋俊昭(新潟大学医学部生体情報学講座) |
| 14. ポリグルタミン病の治療を目的とした基礎研究 | 43 |
| 分担研究者 | 永井 義隆(大阪大学大学院医学系研究科臨床遺伝学) |
| 研究協力者 | ポピエル明子, 藤掛伸宏, 岡本佑馬, 戸田達史(大阪大学大学院医学系研究科臨床遺伝学), 乾 隆(大阪府立大学大学院環境生命科学研究所蛋白質科学), 高橋保夫(株オリンパス研究開発センター, 北海道大学), 金城政孝(北海道大学電子科学研究所超分子分光研究分野), 後藤祐児(大阪大学蛋白質研究所蛋白質構造形成), 内木宏延(福井大学医学部分子病理学) |
| 15. ポリグルタミン病の予防および治療に関する基礎研究 | 45 |
| 分担研究者 | 和田 圭司(国立精神・神経センター神経研究所疾病研究第四部) |
| 16. ポリグルタミン病の治療を目的とした基礎的研究 | 49 |
| 分担研究者 | 貫名 信行(独立行政法人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) |

3) 大規模ゲノム解析による遺伝子未同定 SCD の病態解明

(1) MSA 研究

17. 多系統萎縮症の臨床および分子遺伝学研究 51
分担研究者 辻 省次 (東京大学大学院医学系研究科脳神経医学専攻神経内科)
研究協力者 松川 敬志・中原 康雄・百瀬 義雄・福田 陽子・石浦 浩之・出岡 顕・伊達 英俊・高橋 祐二・後藤 順 (東京大学大学院医学系研究科脳神経医学専攻神経内科) 西田 奈央 徳永 勝士 (東京大学大学院医学系研究科人類遺伝学) 鈴木 康之 (岐阜大学医学部医学教育研究センター) 下澤 伸行 (生命科学総合実験センターゲノム研究分野) 原 賢寿・高野 弘基・西澤 正豊 (新潟大学脳研究所神経内科分野) 小野寺 理 (新潟大学脳研究所脳疾患リソース解析分野) 中村 英二・安達 宏紀 (ダイナコム)

(2) 家族性痙性対麻痺 FSP 研究

18. ベルギーARSACS2家系における新規遺伝子変異の同定 53
分担研究者 瀧山嘉久
研究協力者 嶋崎晴雄, 迫江公己, 欧陽 崑, 滑川道人, 中野今治 (自治医科大学内科学講座神経内科学部門)

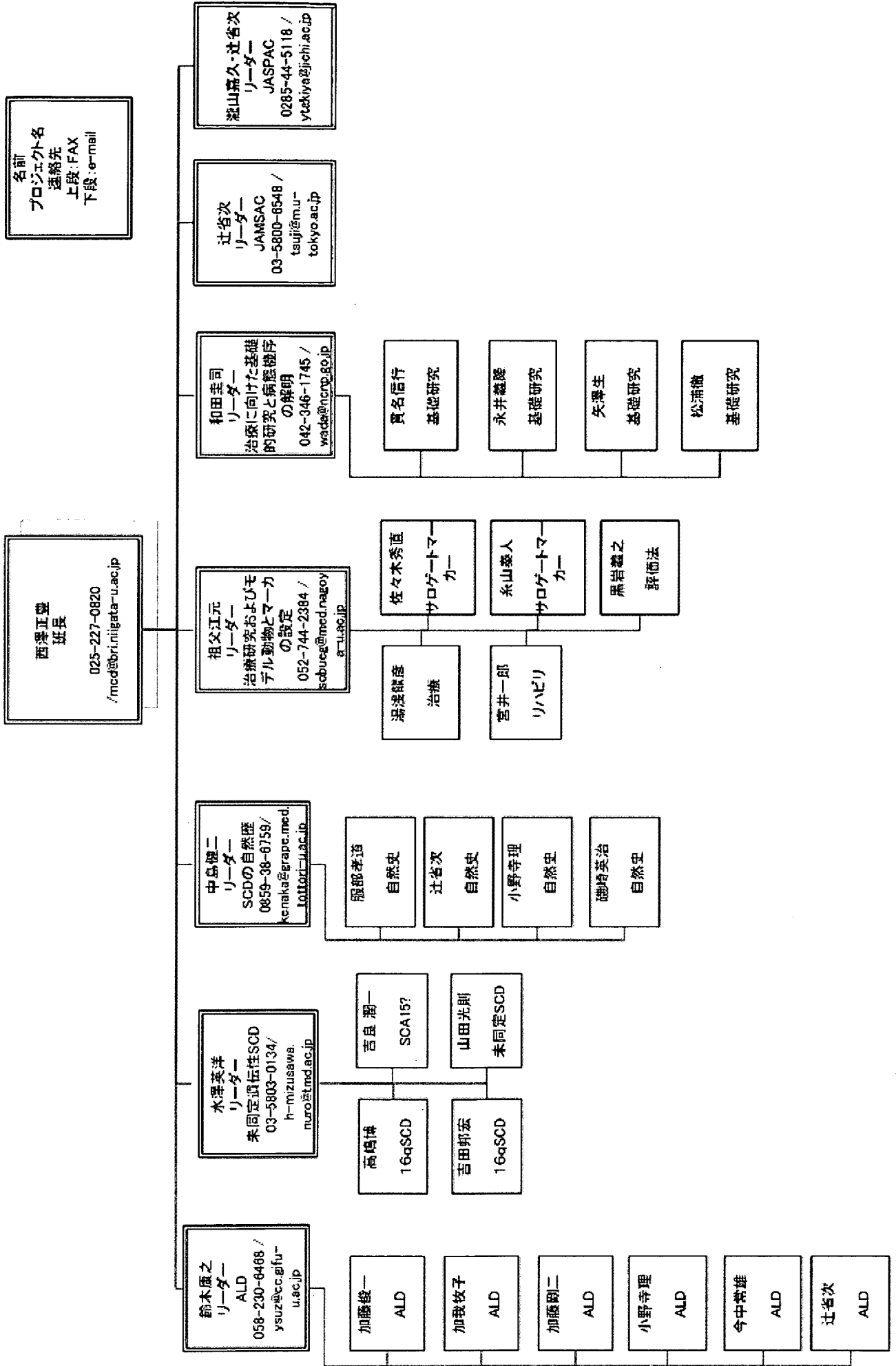
(3) 遺伝子未同定 SCD の原因遺伝子同定

19. 原因遺伝子未同定の脊髄小脳変性症に関する臨床病理学的研究 55
分担研究者 山田 光則 (新潟大学脳研究所病理学分野)
研究協力者 豊島 靖子 (新潟大学脳研究所病理学分野) 西澤 正豊 (新潟大学脳研究所神経内科学分野) 高橋 均 (新潟大学脳研究所病理学分野)
20. 脊髄小脳失調症 16 型の病因遺伝子同定に関する研究 57
分担研究者 吉良潤一 九州大学大学院医学研究院脳神経病研究施設神経内科学
研究協力者 河野祐治, 岩城明子, 松瀬大, 李魏, 三浦史郎, 柴田弘紀, 古谷博和, 三好安, 小副川学 (九州大学大学院医学研究院脳神経病研究施設神経内科学) 松永宏美, 大八木保政, 柴田篤志, 松本直樹, 谷脇考恭, 山田猛, 服巻保幸 (大学生体防御医学研究所遺伝実験情報センターゲノム機能学分野)
21. 南九州地方の脊髄小脳変性症の臨床的遺伝学的研究 59
-16 番染色体に連鎖する常染色体優性脊髄小脳変性症の原因同定の試み
分担研究者 高嶋 博 (鹿児島大学歯学総合研究科 神経内科・老年病学)
研究協力者 平野隆城, 大窪隆一, 岡本裕嗣, 荒田 仁, 有里敬代, 池田賢一, 東 桂子, 中村友紀, 納 光弘, 有村公良 (鹿児島大学歯学総合研究科 神経内科・老年病学)
22. 16 番染色体長腕(16q22.1)に連鎖する優性遺伝性脊髄小脳変性症(16q-ADCA)の臨床的・分子遺伝学的検討 61
分担研究者 吉田邦広 (信州大学医学部脳神経内科、リウマチ・膠原病内科)
23. 第 16 番染色体長腕連鎖型優性遺伝性小脳失調症(16q22.1-linked ADCA)の原因遺伝子の探索 63
分担研究者 水澤 英洋 (東京医科歯科大学大学院脳神経病態学 神経内科)

4) 副腎白質ジストロフィーALDの臨床研究とペルオキシソーム病の病態解明

24. ALDの分子病態解析 69
分担研究者 今中 常雄 (富山大学大学院医学薬学研究部)
研究協力者 守田 雅志 (富山大学大学院医学薬学研究部)
25. 小児大脳型副腎白質ジストロフィーの初発部位による神経心理・生理学的検査の特徴 : 72
極早期発症診断への応用と造血幹細胞移植後の長期経過
分担研究者 加我牧子 (国立精神・神経センター 精神保健研究所 知的障害部)
研究協力者 稲垣真澄、古島わかな、軍司敦子、井上祐紀 (国立精神・神経センター
精神保健研究所知的障害部) 山崎広子(国立精神・神経センター国府台病院眼科)
中村雅子(東京大学医学部附属病院耳鼻咽喉科)
26. 東海大学における副腎白質ジストロフィー (ALD) に対する造血幹細胞移植 74
分担研究者 加藤俊一 (東海大学医学部基盤診療学系再生医療科学・教授)
研究協力者 矢部普正、矢部みはる (東海大学医学部基盤診療学系)、高倉広充、森本 克、清水崇史、小池
隆志 (同小児科)、柳町徳春 (同放射線科)、松本正栄、井上裕靖、浜之上聡 (現神奈川県立こども
医療センター)、加我牧子 (国立精神神経センター)
27. 国内の副腎白質ジストロフィー症に対する造血細胞移植成績 77
分担研究者 加藤剛二 (名古屋第一赤十字病院 小児血液腫瘍科) 加藤俊一 (東海大学医学部 基盤診療学系
再生医療科学)
研究協力者 矢部普正 (東海大学医学部 基盤診療学系 再生医療科学)
28. 副腎白質ジストロフィーの早期診断治療と家族のメンタルヘルス 79
分担研究者 鈴木康之 (岐阜大学医学部医学教育開発研究センター)
研究協力者 下澤伸行 (岐阜大学生命科学総合研究支援センター) 倉坪和泉 (岐阜大学大学院医学系研究科
小児病態学)

平成19年度 運動失調班 組織図



I 総括研究報告

総括研究報告書

運動失調症に関する調査研究班

西澤 正豊（新潟大学脳研究所臨床神経科学部門神経内科学分野）

【研究目的】

本研究班は、臨床的に運動失調症を共通の主症状とする脊髄小脳変性症 SCD、多系統萎縮症 MSA、家族性痙性対麻痺 FSP、副腎白質ジストロフィーALD、およびペルオキシソーム病を対象として、その病態を解明し、病態の進行を阻止できる治療法を確立することにより、これらの神経難病を克服することを目的とした。

運動失調症の分野でも、神経細胞内における異常蛋白質の蓄積機序など、その分子病態に関する基礎的研究が進歩し、運動失調症の病態の進行阻止を目的とする治療法の有効性を、培養細胞系や動物モデルで検証出来るようになってきている。このため、この分野で残された最大の課題は、これらの治療法を臨床の現場に応用することである。

本研究班は、全国レベルで運動失調症を対象とした臨床治療研究を行うことが出来る体制を構築するとともに、十年を超える臨床経過を先取りする代理バイオマーカーを選定し、適切なエンドポイントを設定することにより、SCD のような難治性神経変性疾患の進行抑制を目的とする治験の方法論を確立し、現状では一医師、一製薬企業の能力を遙に超える治験の経費負担を軽減することも併せて目標とした。

患者数が全国で併せて2万人を超える難治性、進行性の運動失調症を克服することは、厚生行政上の重要課題と位置付けられる。これら神経難病の分子病態が解明され、病態の進行阻止に基づく新たな治療法が開発できれば、未だ有効な治療法がない患者にとって大きな福音となるばかりでなく、介護負担の軽減などを通じて、広く国民の保健医療福祉の向上に貢献することが期待される。さらに、臨床上エンドポイントの到達まで十年以上を要すると想定される慢性進行性の神経変性疾患に対する治験の新たな方法論が確立できれば、その応用範囲は広く、極めて有意義であると考えられる。

【研究方法】

本研究班は、班員が有機的に連携して共同研究を行うことにより、運動失調症の克服という目的を達成するために、各リーダーの下に以下の研究プロジェクトチームを構築し、班員はいずれかのプロジェクトに所属して研究を推進する体制を採用した。

1) 臨床調査個人票等に基づく SCD、MSA の自然歴研究

現行の臨床調査個人票は、SCD の自然歴を前向きに研究するためのデータベースとして設計されており、世界的にも貴重なリソースとなり得る。SCD の臨床治験に際して、個人票を用いて臨床経過を的確に把握できるか否か、その問題点を検討する。

一方、わが国における遺伝性 SCD では最も頻度が高い Machado-Joseph 病 MJD と脊髄小脳失調症 6 型 SCA6 については、臨床治験に向けた高精度の臨床情報データベースを構築するため、新たに調査票を作成する。

2) 病態の進行抑制治療に関する臨床研究および基礎研究

SCD の分子病態に関する基礎研究としては、ポリグルタミン蛋白モノマーが重合して生じる蛋白オリゴマーの細胞障害性について詳細な検討を行う。また熱ショック蛋白の発現誘導やオートファジー系の制御により細胞変性の抑制が可能か否かについて、モデル細胞系を用いて基礎的検討を行う。

臨床試験の実施に向けて、全国レベルで多施設共同研究チームを組織し、SCD、MSA を対象とした治験に適したプロトコールのデザイン、エンドポイントの設定、適切な代理バイオマーカーの設定等について検討する。特に、進行度の指標となり得る新たなバイオマーカーの開発に重点を置き、MRI による拡散テンソル解析、筋の MR スペクトロスコピー、指鼻試験軌跡のコンピューター解析などの評価指標の有用性について検討する。

さらに平成 18 年度に運動失調症の新たな評価スケールとして提唱された Scale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA) について、ICARS に替わる臨床指標として利用するために、本研究班として和訳を統一し、validation を行う。

運動失調症に対するリハビリテーションの有効性に関して、運動機能の回復に寄与する課題指向型練習の繰り返しが、運動学習の中枢である小脳が変性する SCD においても use-dependent plasticity を促進するかを検証することを目的として、世界で初めての無作為短期集中的介入試験を実施する。

3) 大規模ゲノム解析による遺伝子未同定 SCD の病態解明

(1) MSA 研究

Japan MSA Research Consortium (JAMSAC) は、大規模ゲノム関連解析による MSA の疾患感受性遺伝子同定と、家族性 MSA の連鎖解析による MSA の原因遺伝子同定を目標とする全国共同研究組織として構築され、既に平成 17 年度から症例登録を開始している。本研究班も引き続き JAMSAC をサポートし、症例登録を推進する。

(2) FSP 研究

MSA に対する JAMSAC と同様に、FSP に関してわが国で初めての全国実態調査とゲノム解析をリンクさせたプロジェクト研究を行うことを目的として Japan Spastic Paraplegia Research Consortium (JASPAC) を本研究班内に立ち上げる。自治医科大学神経内科と東京大学神経内科に事務局を置き、自治医科大学倫理委員会の承認を得て、全国の主要施設を対象とした FSP に関する初めてのアンケート調査を実施し、症例の登録とゲノム情報の収集を開始する。

(3) 遺伝子未同定 SCD の原因遺伝子同定

puratrophin 遺伝子の 5' 非翻訳領域に 1 塩基変異が同定された第 16 染色体に連鎖する優性遺伝性純粋小脳型失調症 (16q-ADCA) について、この変異が真の責任変異であるか否かを検証するとともに、その分子病態を明らかにする。

同じく優性遺伝性で純粋小脳型を示す SCA15、および九州から報告された SCA16 の原因遺伝子同定を目指す。

4) ALD の臨床研究とペルオキシソーム病の病態解明

小児大脳型 ALD に対する造血幹細胞移植治療 HSCT の有効性が、これまでの研究から明らかになっているので、本研究班としても引き続き、ALD の早期診断と HSCT が速やかに施行できる診療体制の整備、およびより生着率の高い HSCT の方法論について検討する。

他のペルオキシソーム病についても、診断・予後追跡システムを構築する。

(倫理面への配慮)

臨床調査個人票を用いた解析は、本人の同意を得た場合に限り行う。臨床研究は十分なインフォームド・コンセントに基づき、倫理面には常に最大限配慮しつつ、3省合同の倫理指針に従い、各施設の倫理委員会の許可の下に遂行することとする。

【研究結果及び考察】

1) 臨床調査個人票等に基づく SCD の自然歴研究

現行の臨床調査個人票は、小脳性運動失調症状の評価スケールとして国際的に広く用いられてきた ICARS を基に、わが国で実施される臨床治験においても評価スケールとして用いることを前提として、年度を超えた連結調査にも対応できるように設計されたものである。しかしながら、実際の運用面では入力率が非常に低い自治体があり、また評価者によるばらつきが非常に大きいことが判明したため、現行の個人票をそのまま治験において運動失調症の評価スケールとして用いるのは困難と結論した。現行の個人票は、日常生活動作の経時的な変化を総合的に捉えるには有効であり、利用可能と判断された。

わが国で最も頻度が高い遺伝性 SCD である MJD と SCA6 については、臨床治験の実施に向けてより高精度の臨床情報データベースを構築する必要があると判断し、新たに調査票を作成した。鳥取大学倫理委員会の承認を得て、平成 19 年度より班員の所属施設を対象として症例の登録を開始し、これらの調査票を用いた自然歴研究を継続している。平成 19 年の年末までで MJD22 例、SCA637 例が登録されている。

2) 病態の進行抑制治療に関する臨床研究および基礎研究

SCD の分子病態に関する基礎研究としては、ポリグルタミン病の病態に関して、ポリグルタミン蛋白モノマーや細胞内凝集体よりも、ポリグルタミン蛋白オリゴマーが細胞にとってより有害であることが証明され、国際的にも高く評価された。また熱ショック蛋白の発現誘導やオートファジー系の制御によっても、細胞変性の進行を抑制できることが示された。RNA 干渉の技術をポリグルタミン病の治療に応用するための基礎研究も高い評価を受けた。

臨床試験の実施に向けては、全国レベルで多施設共同研究チームを組織した。SCD、MSA の新たなバイオマーカーとして、MRI 拡散テンソル解析による神経変性の定量的評価、筋肉組織の MR スペクトロスコピー、指鼻試験軌跡のコンピューター解析など、新たな評価指標の有用性について、経時的な観察を開始した。

運動失調症の新たな評価スケールとして導入された SARA については、本研究班として和訳と実施方法を統一し、開発者の同意を得てわが国における validation も終了した。その結果、ICARS よりも簡便に小脳性運動失調を評価できることが明らかになったので、今

後の臨床研究において、小脳性運動失調の評価スケールとして用いることとした。

運動失調症に対するリハビリテーションの有効性に関しては、課題指向型練習の繰り返しが、運動学習の中枢である小脳が変性する SCD においても use-dependent plasticity を促進するか否かを検証することを目的として、短期集中的な日常生活動作訓練を行う世界初の無作為試験を計画した。プロトコールは森之宮病院と名古屋大学を中心に作成し、4 週間の無作為試験の後、6 ヶ月まで効果判定を行うこととした。本プロトコールは名古屋大学倫理委員会の承認を得、近畿地方の多施設と患者会の協力により、平成 19 年 10 月から症例のエントリーを開始した。今後 2 年間本研究を継続し、小脳性運動失調に対するリハビリテーション効果に関する世界初のエビデンスの確立を目指している。

3) 大規模ゲノム解析による遺伝子未同定 SCD の病態解明

(1) MSA 研究

JAMSAC は国内 15 施設の協力を得て、既に MSA230 例、対照 294 例について解析を終了し、両群間で有意差が認められる塩基置換 SNP を多数同定することができた。現在これらの SNP について関連解析を進めており、MSA 疾患感受性遺伝子の同定を目指している。

また家族性 MSA 家系に関する連鎖解析も、ハイスループットな連鎖解析システムを構築しながら進化した。未だ候補遺伝子座を同定するには至っておらず、解析精度を高めるために、更なる家系症例の蓄積が必要であると考えられる。

(2) FSP 研究

FSP に関するわが国初の実態調査を実施するための全国共同研究組織として、本研究班内に JAMSAC に習って JASPAC を構築した。調査項目を選定してプロトコールを定め、自治医科大学倫理委員会の承認を得て、平成 18 年度にゲノム情報の収集ともリンクさせた全国実態調査を実施した。その結果、209 家系 321 例の家族例と 370 例の孤発例が確認され、わが国における FSP の実態を初めて明らかにすることができた。遺伝性 FSP 群に関しては、責任遺伝子変異を同定できる DNA 診断チップが東京大学で開発され、変異の同定が進められた結果、優性遺伝性 FSP のの中では SPG4 が 16% を占めることが判明した。

(3) 遺伝子未同定 SCD の原因遺伝子同定

16q-ADCA の puratrophin 遺伝子変異については、この変異の陽性者と陰性者の混在する家系がさらに見出された。候補遺伝子座は約 900 キロベースの領域まで絞り込まれ、真の責任変異が精力的に探索されたが、未だ原因遺伝子変異の同定には至っていない。

SCA15 については、わが国で確認された 1 家系において inositol triphosphate receptor type 1 (ITPR1) 遺伝子の欠失変異が見出された。SCA15 に関してはオーストラリアの 1 家系、英国の 2 家系でも ITPR1 の部分欠失が平成 19 年に報告されたが、これらの家系例は部分欠失であり、わが国の家系は全欠失であった。さらに、わが国のもう 1 家系では、世界で初めて ITPR1 に点変異を同定し、引き続き変異体の機能解析を進めている。以上の結果から、SCA15 は ITPR1 の遺伝子変異により生ずる病型であることを明らかにできたと考える。

九州大学から報告された SCA16 も、その後の検索の結果、ITPR1 遺伝子の部分欠失が確認され、SCA15 と同一疾患であることが判明した。

4) ALD の臨床研究とペルオキシソーム病の病態解明

小児大脳型 ALD に対する早期診断が実施でき、HSCT が速やかに施行できる診療体制が整備できるよう、パンフレットを作成する等、関係各分野で啓発活動を続けてきた。同時に、より生着率の高い HSCT の方法論についても検討を加えた。また DNA マイクロアレイを用いた ALD 遺伝子診断システムが東京大学で確立され、新たな ALD 遺伝子変異が見出された。

他のペルオキシソーム病を対象とした診断・予後追跡システムが岐阜大学で構築され、倫理委員会の承認を得て、平成 18 年度より運用を開始した。

【評価：達成度について】

(1) 臨床調査個人票等に基づく SCD の自然歴研究

臨床調査個人票を、臨床治療研究における運動失調症の評価スケールとして用いるための課題の検証は終了した。今後、個人票を改訂する機会には、これらの課題を踏まえて、臨床疫学調査のためにより有効な個人票の作成を目指す。

また MJD と SCA6 については、今後数年間にわたり症例登録と臨床自然歴を把握する研究を継続できる体制を整えた。この目標はほぼ達成されたと考える。

(2) 病態の進行抑制治療に関する臨床研究および基礎研究

SCD の分子病態に関する基礎研究としては、ポリグルタミン蛋白オリゴマーの細胞毒性について国際的に高く評価される新知見を得ることができた。熱ショック蛋白の発現誘導、オートファジー系の制御、RNA 干渉等による SCD の進行抑制治療に関する基礎的検討もほぼ予定通り進行したが、基礎研究の成果を具体的に臨床応用するには至らなかった。

臨床試験の実施に向けては、新たなバイオマーカーの確立が急務であるが、MRI による拡散テンソル解析などの評価指標の有用性について、経時的な検討を開始した。しかし、これらが真に有効な指標となり得るかは今後の検討課題であり、代理マーカーの設定と神経変性疾患に対する治験の方法論の確立に対する達成度は道半ばである。

運動失調症に対するリハビリテーションの効果に関しては、これまで全くエビデンスが得られていない中で、本研究班が開始した短期集中型介入試験によるリハビリテーション効果の検証は、世界的にも初めての試みであり、その結果が注目される。本プロジェクトはプロトコルの作成から、症例登録の開始に至り、目標を予定通り達成したと考える。

(3) 大規模ゲノム解析による遺伝子未同定 SCD の病態解明

JAMSAC も JASPAC もいずれも全国レベルで症例登録が継続されており、わが国における実態が初めて明らかになりつつある。実態調査とゲノム解析をリンクさせて、数年後には班研究として更に大きな成果が上ると期待している。これらのプロジェクトは計画通り進行しており、当初の目標を達成したと考えている。

遺伝子未同定の SCD については、優性遺伝性で純粋小脳型の表現型を呈する SCA15 の責任変異を同定することができたのは大きな成果である。16q ADCA の原因遺伝子同定も

着実に進捗しており、達成度はほぼ予定通りと考えられる。

(4) ALD の臨床研究とペルオキシソーム病の病態解明

ALD の早期診断と HSCT を速やかに施行できる診療体制の整備を進めるとともに、啓蒙普及のためのパンフレットを作成した。患者家族の心理に対するチームアプローチも開始した。他のペルオキシソーム病を対象とした診断・予後追跡システムも計画通り運用を開始し、全体としてほぼ予定通りの達成度と考える。

(5) 班研究全体としての達成度

本研究班はプロジェクトチーム制を採用したことにより、MJD、SCA6、MSA、FSP などの全国疫学調査や ALD の治療研究が班員相互の緊密な連携により、極めて効率よく実施できたと考える。一方、基礎研究に関しては、班員相互の共同研究に発展して臨床治験に向けて具体的な提案を行うまでには至らなかった。

最終目標である運動失調症の進行抑制治療法の開発に向けて、有効な代理バイオマーカーを確定し、慢性進行性の神経変性疾患に対する臨床治験の方法論を確立するという究極の目標は、残念ながらこの3年間の研究では達成できず、今後の課題として残された。しかし、運動失調症に対するリハビリテーションの効果を検証する世界初の臨床研究を開始することができたので、エビデンスを得ることができれば、分子病態に基づく治療法に加えて、運動失調症の進行抑制に有効な方法を確立できると考えている。

【研究成果の学術的・国際的・社会的意義について】

本班の研究成果は英文の原著論文として発表し、特にポリグルタミン蛋白オリゴマーの細胞障害性に関する研究は国際的に高い評価を受けた。RNA 干渉によるポリグルタミン病治療の試みも、英文専門誌の優秀論文賞を獲得した。

SCD や MSA のような慢性進行性神経変性疾患に対する進行抑制治療を確立するには、急性疾患を対象とする治験とは異なるパラダイムを作り上げた上で、治験基準をクリアする必要があり、国際的な検討課題となっている。十年以上に及ぶ臨床経過を先取りする代理バイオマーカーを見出し、治験の方法論を確立しなければ、この課題は解決できない。難治性疾患克服研究事業の対象となる神経変性疾患は依然数多く残されており、この課題が解決できた場合の社会的意義は極めて大きい。

【今後の展望について】

最も重要な課題は、上記の通り SCD、MSA の進行を反映する代理バイオマーカーを確定し、慢性進行性の神経変性疾患に対する臨床治験の方法論を確立して、最終的な目標である運動失調症の進行抑制治療法を開発することである。この目標に向けて最大限努力することが難治性疾患克服研究事業の目標であり、その成果は社会のニーズに応えることに直結している。大変困難な研究課題ではあるが、神経変性疾患の中でも球脊髄性筋萎縮症のような治療成功例も現れてきており、運動失調症に対しても同様の成果を期待できる環境は整ってきていると考える。次の研究班では、有用なバイオマーカーの有力候補として、

超高磁場 MRI を用いて伸長ポリグルタミン鎖やリン酸化 α -シヌクレインなどが細胞内に形成する凝集体そのものを直接画像化することを目標とする研究に取り組む。

一方、進行抑制療法の開発と同時に、運動失調症の進行を抑制するためにリハビリテーションが有効か否かを検証し、有効である場合にはどのような方法論が最も効果的であるかを明らかにすることは、患者さんの期待も大きく、実地臨床でも極めて大きな意義がある。今後もリハビリテーションの有効性に関する検証を続けるとともに、小脳機能を維持する上で最も効果的な方法を確立することを目標に、研究を継続する。次の研究班では、運動失調症に対して、筑波大学の山海教授が開発した装着型ロボットであるロボットスーツ HAL の臨床応用にも取り組む。

臨床応用を目指した基礎研究として、次の研究班では、小脳プルキニエ細胞への選択的遺伝子導入技術を用いて、細胞にとって有害な蛋白オリゴマーの形成を抑制する蛋白質をプルキニエ細胞に発現させることによる進行抑制治療法の開発に取り組む。

【研究内容の効率性について】

班員が各自関連する研究テーマを自由に選択する班研究に比べ、プロジェクト研究方式は班員が研究班を組織して、共同して共通する研究課題に取り組むことに対する目的意識を明確にする効果がある。その結果として、全国実態調査や共同研究組織への症例登録を極めて効率よく実施することができたと考える。

【結論】

運動失調症の克服を目的とした研究班を組織し、SCD の臨床調査個人票を用いた自然歴把握、病態進行抑制治療のための基礎研究・代理バイオマーカーの探索・臨床治療研究のための体制構築、大規模遺伝子解析による遺伝子未同定 SCD の責任遺伝子同定、ALD の治療・ペルオキシソーム病の診断体制の確立に関するプロジェクト研究を班員が協力して推進した。MSA、FSP、MJD、SCA6 に関する全国的な実態調査と遺伝子解析を行う共同研究組織を構築するとともに、ポリグルタミン病の発症における蛋白オリゴマーの細胞障害性を解明する成果を挙げた。

適切な代理バイオマーカーを選定して、運動失調症の進行抑制治療を実現することが残された課題である。

6. 研究発表

1) 国内発表件数

| | | | | |
|---------|----|----|----|----|
| プロジェクト | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 口頭発表 | 26 | 82 | 51 | 27 |
| 原著論文発表 | 0 | 3 | 0 | 7 |
| それ以外の発表 | 12 | 25 | 6 | 14 |

そのうち主なものは別紙の通り

2) 海外発表件数

| | | | | |
|---------|----|----|----|----|
| プロジェクト | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 口頭発表 | 5 | 50 | 20 | 15 |
| 原著論文発表 | 15 | 84 | 41 | 10 |
| それ以外の発表 | 1 | 6 | 12 | 2 |

そのうち主なものは別紙の通り

7. 知的所有権の出願・取得状況

1) 特許取得：1件（特願 2007-60829）

発明者：貫名信行・王漢傑、発明の名称：神経変性疾患の予防・治療剤、出願人：独立行政法人理化学研究所、出願日：2007年3月9日

2) 実用新案登録：該当なし

3) その他：該当なし

Ⅱ 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)

分担研究年度終了報告書

運動失調症に関する調査研究班

自然史に関する研究

Machado-Joseph 病、脊髄小脳失調症 6 型の自然史に関する多施設共同研究
多系統萎縮症の RBD 症状の検討

| | | |
|-------|-------|----------------|
| 分担研究者 | 中島 健二 | 鳥取大学脳神経内科 |
| 研究協力者 | 安井 建一 | 鳥取大学脳神経内科 |
| | 野村 哲志 | 鳥取大学脳神経内科 |
| | 足立 芳樹 | 国立病院機構松江病院神経内科 |

研究要旨

H17-H19 年度では、プロジェクト研究として、Machado-Joseph 病 (MJD)、脊髄小脳失調症 6 型 (SCA6) 自然史の多施設共同調査を開始した。遺伝性脊髄小脳失調症の代表的疾患である MJD と SCA6 の自然史を把握することを目的に特定疾患調査個人票 (個票) を有効利用し、多施設共同で自然史調査研究を開始した。H17 年度に調査法の検討、H18 年度より予備調査を開始し、H19 年度特定疾患申請にあわせて調査を開始した。登録症例が予定数に満たない状況ではあったが、失調症状と日常生活動作の関連、個票から得られる臨床情報の評価、随伴症状などの情報が得られた。後ろ向き調査では、縦断研究としての運動失調症状の経年的変化が得られた。今後、前向き調査を継続していく予定である。また、個別研究として、多系統萎縮症の随伴症状として認められる RBD 症状をアンケート方式および PSG にて検討を行った。

[MJD・SCA6 自然史の多施設共同研究]

A. 研究目的

脊髄小脳変性症 (SCD) の新規治療、新薬開発を見据えて、SCD の現状と運動失調症状、日常生活動作を中心とした自然経過 (自然史) を把握する。本邦で頻度が高い Machado -Joseph 病 (MJD) と純粋小脳型である脊髄小脳失調症 6 型 (SCA6) を対象に多施設共同によって、MJD、SCA6 の自然史を調査する。

B. 研究方法

調査デザインは、厚生労働省特定疾患研究事業の特定疾患調査個人票 (個票) を最大限利用する形をとり、個票に症状調査票を加えた調査とした。H17 年度に調査方法を決定、H18 年度より予備調査を開始、H19 年度の特定疾患申請にあわせて第一回調査を行った。第一調査は、過去 5 年 (H15 年～H19 年) の個票を集計して解析する後ろ向き調査であり、第二調査は個票に加えて、Scale for the assessment and rating of ataxia (SARA)、International cooperative ataxia rating

scale (ICARS) などを含む症状調査票を用いた調査で、現状の SCD の重症度や症状の特徴を把握する年 1 回の前向き研究である。

主な抽出データは、登録時に ICARS (SCA6 では SARA)、Barthel index (BI)、後ろ向き研究においては個票内の ICARS 主要 5 項目 (個票 ICARS)、排せつ機能を除く BI 部分 7 項目 (個票 BI) とした。(倫理面への配慮)

調査は匿名符号化を用いて個人情報を削除したデータを管理している。事務局である鳥取大学医学部の倫理委員会の承認を得たのち、各共同研究施設での倫理委員会承認を経て研究を実施している。

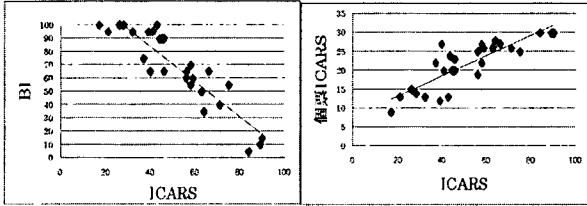
C. 研究結果

[MJD]

(1) 登録時評価

男性 12 例、女性 15 例の 27 例。経過年数 15.2 ± 6.2 年 (6～28 年)、登録時年齢 55.6 ± 13.7 歳 (26～76 歳)、発症年齢 40.4 ± 11.9 歳 (15～59 歳) であった。後ろ向き研究の follow 期間は 5 年間 12 例、4 年間 8 例、3 年間 5 例、2 年間 1 例であった。リピート数は既知のもの

が 21 例で 58~76 であった。登録時点での機能スコアは、ICARS 51.6 ± 19.7 (17-90)、BI 68.1 ± 28.7 (5-100)、個票 ICARS 21.7 ± 6.3 (9-30) 個票 BI 34.4 ± 16.7 (0-55) であり、それぞれのスコアは相関係数 0.8 を超えた負または正の相関関係が認められた。

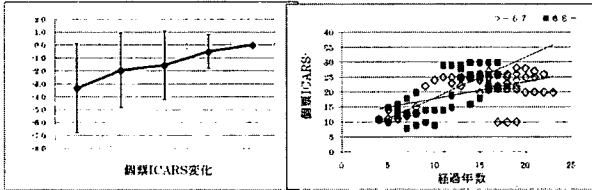


随伴症状の調査で、頻度の高いものとして、複視、末梢神経障害、嚥下障害、びくつき眼、排尿障害が挙げられた。

(2) 後ろ向き研究

後ろ向き調査では 5 年間追跡可能な 12 例と全症例を対象とした解析を各々行ったが、ほぼ同様の結果が得られた。個票 ICARS スコアは、2 年、20 例以上の観察を持って有意な変化 (Wilcoxon $p < 0.05$) を捕らえる傾向があった。個票 BI は、今回の検討では有意な変化を捉えられなかった。

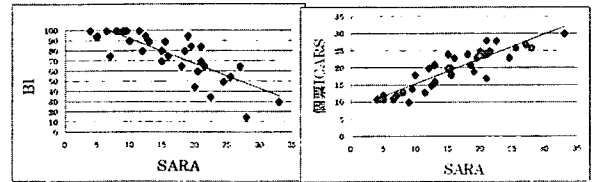
リピート数と各スコアの関連を検討したところ、リピート数で 2 群に分けると、長いリピート群のほうが、より進行が早い傾向が見られ、今後の重要な検討課題と考えられた。



[SCA6]

(1) 登録時評価

男性 18 例、女性 17 例の 35 例。経過年数 14.2 ± 7.5 年 (3~32 年)、登録時年齢 63.0 ± 9.8 歳 (41~78 歳)、発症年齢 48.8 ± 9.6 歳 (31~66 歳) であった。後ろ向き研究の follow 期間は 5 年間 22 例、4 年間 5 例、3 年間 3 例、2 年間 1 例であった。リピート数は既知のものが 28 例で 21~27 であった。登録時点での機能スコアは、SARA 16.1 ± 7.2 (4-33)、BI 77.1 ± 22.6 (15-100)、個票 ICARS 19.8 ± 5.8 (10-30) 個票 BI 36.3 ± 14.6 (10-55) であり、それぞれのスコアは相関係数 0.8 前後の負または正の相関関係が認められた。



(2) 後ろ向き研究

後ろ向き調査では 5 年間追跡可能な 22 例と全症例を対象とした解析を各々行ったが、どちらもほぼ同様の結果が得られた。個票 ICARS、個票 BI とも、2 年、20 例以上の観察を持って有意な変化 (Wilcoxon $p < 0.05$) を捕らえる傾向があった。項目別で個票 ICARS 内では、歩行、立位項目が、個票 BI では歩行、階段項目が大きく変化していた。

[まとめ]

H19 年度までの調査で、ある程度の傾向はあらわれたが、登録症例数が少ないため、登録追加、追跡症例の維持が重要であると考えます。

[MJD の RBD 症状の検討]

A. 研究目的

レム睡眠行動異常症 (RBD) は夜間不快な夢体験に一致して、暴力的な異常行動を示す病態であり、ポリソムノグラフィ (PSG) で筋放電の抑制を欠く REM 睡眠 (REM sleep without atonia ; RWA) が出現する。二次性 RBD として MSA があり、MSA で高率に RWA の出現が多いとの報告もある。また、RBD が MSA に先行する可能性が示唆されているため、MSA 患者の過去、現在を含めた RBD 症状の確認と共に PSG での RWA を含めた睡眠パラメーターを検討した。

B. 研究方法

対象は MSA 患者 14 人と PD 患者 26 人で、MSA 患者、および家族に過去を含め RBD 関連の夜間症状についてアンケートおよび聞き取り調査を行い、PSG 検査を施行した。アンケート結果と RWA の有無の関連を検討した。また、PSG の比較対象として 26 人の PD 患者の PSG 検査所見を比較した。

PSG 記録は、おとがい筋電図、両前脛骨筋 (EMG)、眼電図、C3, C4, O1, O2 に脳波、胸腹部の呼吸運動、いびき音、air flow の電極より導出した。睡眠段階は国際分類に準拠したが、RWA は REM 睡眠時に 1 エポックの 50% 以上で EMG での筋放電が得られるものとした。RWA の出現の有無、その全睡眠での割合と REM 睡眠内での割合、その他の睡眠パラメーターとの関連について

評価した。

C. 研究結果

MSA14人のうち12人にRWAを認め、アンケートとPSGの比較ではRWAを有する12例の内、現在行動化を伴ったRBD症状を有する例は1例のみ(8%)であった。過去に認めたRBD症状も含めると4例(33%)に増加した。しかし、今までに行動化を伴わないが寝言、叫び等を認めた例は10例(83%)となった。

PDと比較したPSG所見の検討では、RWAの出現頻度は両群とも差はないものの高率に認めた。全睡眠中のRWAの割合は、MSAで $3.0 \pm 3.7\%$ 、PDでは $0.6 \pm 1.0\%$ 、REM睡眠中のRWAの割合はMSAで $26.2 \pm 28.7\%$ 、PDで $12 \pm 23.6\%$ とMSAが有意に多かった。周期性四肢運動指数(PLMI)がMSAで高率あり(MSA: 54.9 ± 90.2 、PD: 6.3 ± 14.8)、AHIもMSAで高率であった(MSA: 27.6 ± 26 、PD: 10.2 ± 14.6)。その他のパラメーターは変化が無かった。

MSA7症例では、 17.3 ± 7.8 ヶ月でPSGの再検比較を行った。AHIが 11.6 ± 12.9 から 26.7 ± 22 に有意に増加した。全睡眠中のRWAの割合が 1.3 ± 1.6 から 3.0 ± 5.1 に増大する傾向があり、レム睡眠中のRWAの割合も 9.9 ± 11.7 から 18.9 ± 25 に増大する傾向があった。PLMIは 65.6 ± 91.5 から 30.2 ± 53.4 に減弱傾向があった。

[まとめ]

MSAのRBDの特徴としては睡眠中の行動化を伴わない症状が一過性に出現する。症状とは乖離して高率にRWAの出現があり、経過と共に増加する傾向があった。これは特発性RBDと比較してsub-clinical RBDと言われるが、MSAでの特徴と考えられる。同様にPDでもRWAの出現はあるが、MSAの方がRWAの割合が多く、PLMIがMSAで高率であることより睡眠機構の障害の程度の違いと共に変性過程の違いがあると考えられる。睡眠中の寝言、叫びはsub-clinical RBDと考え、MSAでの前段階の可能性があり、検査の上対処が必要である。

D. 研究発表

1. 論文発表

Hayashi M, Adachi Y, Mori M, Nakano T, Nakashima K. Clinical and genetic epidemiological study of 16q22.1-linked autosomal dominant cerebellar ataxia in western Japan. *Acta Neurol*

Scand. 2007;116(2):123-7.

佐久間研司ほか、Triple stimulation techniqueを用いた脊髄小脳変性症、パーキンソン類縁疾患での皮質脊髄路機能の検討。臨床脳波 50(1):27-31,2008.

2. 学会発表

佐久間研司ほか、SCA6における錐体路機能の評価。神経学会総会。2006.5; 鹿児島。

周藤豊ほか、心臓MIBG集積低下を認めた多系統萎縮症の2例。日本老年医学会中国地方会。2005.10; 山口。

足立芳樹ほか、CACNA1A遺伝子CAG20リピートとpurotorphin-1上流多型を合併した脊髄小脳変性症の1例。日本神経学会中国・四国地方会。2006.6; 岡山。

周藤豊ほか、発症早期より認知機能障害を認め多系統萎縮症の検討。日本認知症学会。2007.10; 広島。

佐久間研司ほか、Triple stimulation techniqueを用いた脊髄小脳変性症、パーキンソン類縁疾患での皮質脊髄路機能の検討。日本臨床神経生理学会。2006.11; 横浜。

林美和ほか、16q22.1に連鎖する小脳失調症の遺伝疫学的検討。日本神経学会総会。2007.5; 名古屋。

Nomura,T et al. Clinical manifestation and disease course of REM sleep behavior disorder in multiple system atrophy. *World Sleep* 2007. 2007.9; Australia.

北山通朗ほか、認知症を合併した多系統萎縮症の検討。MDSJ. 2007.10; 東京。

Yasui,K et al. CSF orexin levels in patients with neurodegenerative diseases. *IPA*. 2007.10; Osaka.

E. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

なし

F. 健康危険情報

なし

厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

総括研究報告書

多系統萎縮症の療養に関連する因子の自然史とその治療介入の効果に関する
retrospective 解析

分担研究者 服部 孝道 千葉大学大学院医学研究院神経病態学 教授

共同研究者 金井 数明、新井 公人、朝比奈 正人、内山 智之、

榊原 隆次、平野 成樹、山口 美香、山本 達也、桑原 聡

研究要旨：多系統萎縮症（MSA）の自然史研究に関連し、主に自律神経障害や誤嚥性肺炎・尿路感染症などの合併症などに着目しその自然史について当科入院例を中心に retrospective な解析を行った。初年度は Gilman らによる consensus criteria（Gilman 分類）の自律神経障害に関する項目が不十分である可能性に着目し、自律神経障害の自然史について解析を行うと共に、Gilman 分類の妥当性の検討を行った。二年度は MSA の死因として重要と考えられる突然死や誤嚥性肺炎に対する対処法である持続性陽圧換気・気管切開や胃瘻造設が生命予後に与える影響について、三年度は MSA の療養で重要な問題となる尿路感染症の自然経過と導尿を中心とした治療介入の効果について、検討を行った。

A. 研究目的

多系統萎縮症（MSA）は広範な自律神経障害を伴うことが知られている一方、頻用される診断基準（Gilman 分類）ではその一部のみしか扱っていない。また MSA の療養や生命予後に関連のある誤嚥性肺炎や尿路感染症などの自然史も明らかでなく、これらに対する治療介入の効果も明らかでない。そこで、MSA の自然史研究に関連し、主に自律神経障害や誤嚥性肺炎・尿路感染症などの合併症などに着目しその自然史と治療介入の影響についてについて当科入院例を中心に retrospective な解析を行った。

B. 研究方法

千葉大学神経内科（及び一部千葉東病院）に過去に入院し、MSA（ないし OPCA・SND・SDS）と臨床診断された患者に対して以下の retrospective な検討を行った。

初年度は自律神経障害の自然史の横断的検討を行い、あわせて Gilman 分類の妥当性の検討を行った。二年度は MSA の死因として重要と考えられる突然死や誤嚥性肺炎に対する対処法である持続性陽圧換気（CPAP）・気管切開や胃瘻造設が生命予後に与える影響について検討を行い、あわせてこれまで報告のない MSA における誤嚥性肺炎の自然史について解析を行った。三年度は MSA の療養上問題となる尿路感染症について、その自然史及び導尿を伴う治療介入の効果について検討を行った。

C. 研究結果

初年度の研究では、MSA の初発症状としては排尿障害が多く認められ、蓄尿障害の他、排出障害が初発となる症例もかなりあることが示された。臨床経過中、長期にわたり自律神経症状のみが先行する症例も相