

当数認められた。頻度の高さから、100ml以上の残尿や著明な頻尿はMSA臨床診断の際の自律神経障害基準として考慮する必要が考えられた。

二年度の研究では、自然経過の中で誤嚥性肺炎が生じる頻度は27.2%であり、発症後経過4年以上の群では33.3%に認め、発症率は経過と共に増加した。治療介入の効果に関しては、CPAPや気管切開などの呼吸系治療介入および胃瘻造設などの栄養系治療介入は、それぞれ単独で行っただけでは予後を改善しない一方で、その両者を共に行った場合には予後を有意に改善する効果があることが示された。呼吸系+栄養系治療介入の双方を行うことによる予後改善効果は、少なくとも部分的には誤嚥性肺炎に対する治療効果によることが示された。

三年度の研究では、MSAでは導尿を伴う治療介入により尿路感染症の発症率が有意に低下することが示され、治療介入により尿路感染症初発までの期間を延期する可能性が示された。これによりMSAにおける導尿を伴う治療介入の有効性が示された。

D. 考察

初年度に関しては、MSAに関する自律神経障害については、Gilman分類の基準では不十分である可能性が示され、症状の頻度の高さなどから、現在の基準に加え著明な頻尿はMSAの臨床診断の際に自律神経障害の“Feature”として、間欠自己導尿を要するほどの著明な頻尿は自律神経障害の“Criterion”として考慮すべきと考えられた。二年度に関しては、呼吸系と栄養系治療介入の双方を行うことによって予後改善効果があり、単独では無効であることが示されたが、これは呼吸系治療介入（気管切

開/CPAP）単独では誤嚥性肺炎を防げないことと関連があると考えられ、また栄養系治療介入（胃瘻造設）単独では喉頭の機能障害による声帯外転麻痺やそれに伴う突然死を排除できないことが考えられた。三年度に関しては、排尿障害に対する尿流動態検査等に基づいた早期の治療介入が難治性尿路感染症の発症率を低下させ死因にも影響を与える可能性が示された。

E. 結論

MSAにおいては自律神経障害、特に排尿障害は頻度が高い重要な症状であり、その内容についてより注目すべきである。

気管切開やCPAP、胃瘻などの治療介入はそのを組み合わせによりMSAの予後を有意に改善する。

導尿などの尿路系の治療介入はMSAにおける尿路感染症の発症率を低下させる。

F. 健康危険情報

特に得られていない。

G. 研究発表

1. 論文発表

原著（含短報）（英文）：20

総説（和文）：2

2. 学会発表

国内10件 国外5件

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

特になし

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班 平成 17~19 年度報告書

多系統萎縮症の睡眠呼吸障害と突然死に関する検討
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)

研究要旨 MSA の睡眠呼吸障害と突然死の病態機序を明らかにする目的で, 呼吸機能と夜間睡眠呼吸障害の評価, および予後調査を行った。この結果, MSA では日中の AaDO₂ 開大を伴う低酸素血症を認めること, さまざまな部位に上気道閉塞が生ずることを示した。また高率に睡眠中における突然死を認め, 気管切開術や NPPV では阻止できなかったことから, 上気道閉塞以外の要因が突然死に関わっていることを明らかにした。

SCA15 の 1 家系において ITPR1 遺伝子の全領域およびその近傍遺伝子 SUMF1 遺伝子の exon1 の欠失を見いだした。本症は ITPR1 のハプロ不全により引き起こされる疾患であると考え。また, もう 1 家系において ITPR1 のミスセンス変異を認めた。この意義については更なる検討が必要であるが, ITPR1 のミスセンス変異がヒトで失調を示す可能性を示唆した。

A. 研究目的

多系統萎縮症(MSA)では, 睡眠中における呼吸障害がしばしば認められ, 突然死に関与する可能性が示唆されている。本研究では①MSA の睡眠呼吸障害や上気道閉塞の特徴を明らかにすること, ②呼吸機能や睡眠呼吸障害に関して, 罹病期間とともに増悪する因子を明らかにすること, ③突然死の頻度や特徴を明らかにすること, ④治療介入が生存期間の延長に有効であるのか検討することを目的とした。

また, 常染色体優性遺伝性形式をとり, 小脳に局限した萎縮を示し, 緩徐な経過を取る純粋小脳失調症, 脊髄小脳失調症 15 型(Spinocerebellar Ataxia Type 15, SCA15)の原因遺伝子同定を目的とした。

B.C. 研究方法および結果

多系統萎縮症の睡眠呼吸障害と突然死に関する検討

Part I(睡眠呼吸障害の検討)は, 2001 年 5 月から 2004 年 4 月までの 3 年間において, Gilman の consensus criteria における probable MSA に合致した 21 名(MSA-C;18 名, MSA-P;3 名)に対し, 血液ガス, 呼吸機能検査, ポリソムノグラフィー(PSG), 覚醒時およびプロポフォール麻酔下における喉頭内視鏡を施行した。Part II(突然死および治療介入の影響の検討)は, 2001 年 5 月から 2006 年 4 月まで

の 5 年間において 47 名(MSA-C 34 名;MSA-P 13 名)の probable MSA 症例に対し予後の調査を行った。Part Iにおける覚醒時における呼吸機能の検討では, 低酸素血症(PaO₂ < 80 mmHg)や AdDo₂ の開大(> 20 mmHg)がそれぞれ 70%(14/20 名), 55%(11/20 名)の症例に認められた。ポリソムノグラフィーでは apnea-hypopnea index(AHI)の軽度上昇(20.1±19.9 /hour)と, slow-wave sleep や REM sleep の割合の減少が認められた(それぞれ 13.3±13.8%および 8.2±7.6%)。Cheyne-Stokes 様呼吸パターンを示した症例が 15%(3/20 例)に認められた。罹病期間と関連した因子として, 覚醒時の PaO₂ は負の相関を($r=-0.398$, $p=0.045$), AaDO₂ は正の相関を示した($r=0.407$, $p=0.046$)。PSG ではいずれの検査値も罹病期間とは関連しなかった。麻酔下の喉頭内視鏡では声帯以外にも舌根部, 軟口蓋, 喉頭蓋, 披裂部など多彩な部位に狭窄を認めた。覚醒時に披裂部の振戦様運動を呈する症例は, 全例, 麻酔下にて声帯開大不全を呈し(6/6 例), 逆に麻酔下にて声帯開大不全を呈した症例の 2/3 で, 覚醒時の披裂部の振戦様運動を呈した(6/9 例)。

Part II では 47 例中 25 例に対し治療介入を行い(NPPV 15 例, NPPV ののち気管切開術 8 例, 気管切開術 7 例), うち 45 例が追跡可能であった。経過観察中の死亡例は 10 名であったが, うち 7 名が突然死であり, 気管切開術を施行されていた症例が 2 名,

CPAP マスク装着中に突然死した症例が 2 名含まれていた。

脊髄小脳失調症 15 型 Spinocerebellar Ataxia Type 15 (SCA15) の原因遺伝子の同定

founder haplotype の有無を確認するため、D3S1620-D3S1304 間の 7.9cM 内に、多型の認められる 17 個の高密度マイクロサテライト多型マーカーを作成し(平均 200kb 間隔)、詳細なハプロタイプ解析を行った。しかし、共通する haplotype は認められなかった。興味深いことに A 家系のすべての発症者のみにおいて、M4439-M4919 間の 480kb 領域にヘテロ接合性の消失を見出した。

欠失領域には 2 つの遺伝子、イノシール 3 燐酸 1 型受容体遺伝子(ITPR1)と SUMF1 (sulfatase modifying factor 1)とが存在した。発症者におけるこの領域の遺伝子量をリアルタイム定量 PCR を用い解析した。家系内いずれの発症者において、ITPR1 遺伝子の全領域、および SUMF1 (sulfatase modifying factor 1)遺伝子の Exon1 においてヘテロ接合性の遺伝子欠失が示された。この領域の欠失は B 家系、及び CAG 繰り返し配列が除外された遺伝子未同定の脊髄小脳失調症 54 家系では認められなかった。B家系においてITPR1 およびSUMF1 の全翻訳領域につき変異解析を行った。結果、C8581→T(P1059→L)のミスセンス変異を認めた。この変異は正常の 234 chromosome において認めなかった。また、この部位は種を越えて高度に保存されていた。

D.E 考察と結論

多系統萎縮症の睡眠呼吸障害と突然死に関する検討

MSA では日中の低酸素血症を認めるが、AaDO2 開大の機序について今後検討する必要がある。麻酔下喉頭内視鏡は睡眠中の所見を正確に反映する検査であるか不明であるが、MSA ではさまざまな部位に上気道閉塞が生じる可能性が示唆された。また予後調査の結果、高率に睡眠中における突然死を認め、気管切開術や NPPV では阻止できなかったことから、上気道閉塞以外の要因が突然死に関わっている可能性が示唆された。今後、気管切開術や NPPV が生命予後の改善に与える影響についてさらに検討を進める必要がある。

脊髄小脳失調症 15 型 Spinocerebellar Ataxia Type 15 (SCA15) の原因遺伝子の同定

SCA15 の A 家系において ITPR1 遺伝子の全領域およびその近傍遺伝子 SUMF1 遺伝子の exon1 の欠失を見いだした。このことから SCA15 の原因として ITPR1 遺伝子の関与が強く示唆される。本年、オーストラリア家系においても ITPR1 と SUMF1 のいずれもの部分欠失が報告された。また SCA16 として当初報告された九州の家系でも ITPR1 単独の部分欠失が報告された。これらはいずれも臨床症状が類似しており ITPR1 のハプロ不全により引き起こされる同一疾患であると考えられる。また、B 家系において ITPR1 のミスセンス変異を認めた。この意義については更なる検討が必要であるが、ITPR1 のミスセンス変異がヒトで失調を示す可能性を示唆する。本例のような micro-deletion は、通常の sequence や southern blotting などによる解析では同定することが困難である。今回の発見は、高密度多型マーカーによる詳細なハプロタイプ解析が遺伝子同定において重要であることをあらためて示した。今後このような copy number variation(CNV)を対象とした高密度 SNP 解析、aCGH 解析も遺伝性疾患の解明において積極的に考慮する必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

Shimohata T, Shinoda H, Nakayama H, Ozawa T, Terajima K, Yoshizawa H, Matsuzawa Y, Onodera O, Naruse S, Tanaka K, Takahashi S, Gejyo F and Nishizawa M. Daytime hypoxemia, sleep - disordered breathing and laryngopharyngeal findings in multiple system atrophy. Archives Neurol 2007, in press

Shimohata T, Nakayama H, Shinoda H, Tsukada H, Takahashi S, Gejo F and Nishizawa M. Multiple system atrophy with progressive nocturnal hypoxemia: case report with polysomnography and CPAP treatment. Eur Neurol 56: 258-260, 2006

Hara et al. Total deletion and a missense mutation of ITPR1 in Japanese SCA15 families. Neurology 2008 (in press).

2. 学会発表

Hara et al. Total-deletion and a missense mutation of ITPR1 gene in Japanese SCA15 families. 132nd Annual Meeting for American Neurological Association. Washington, DC, Oct 7-10, 2007

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

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

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

分担研究者	磯崎英治	東京都立神経病院 脳神経内科
研究協力者	飛澤晋介、神田武政、林 秀明	東京都立神経病院 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

研究要旨

多系統萎縮症(MSA)ではまれならず突然死をきたすが、その原因はまだ十分には明らかにはなっていない。この問題について我々は、頸動脈小体の関与および声帯外転麻痺の関与の二つの側面からのアプローチを行った。前者については、剖検例における morphometric study を行った結果、MSA では「ほぼ真円に近い丸い核をもった細胞」が少なく、「比較的大型の核をもった細胞」が多く出現する傾向を示した。こうした変化は、原疾患に直接関連した一次性変化と、低酸素血症などに対する二次的変化の両者が混在していると思われる。一方、後者については人工声帯を用いた上気道モデルを作製し、様々な陽圧下での声帯運動を観察した。その結果、人工声帯においても MSA 患者の場合と同様な声帯奇異性運動を再現することができ、またこうした奇異性運動を抑制(阻止)するためには、EPAP をある閾値以上に設定する必要があることを明らかにした。

A 研究目的

我々は、多系統萎縮症(MSA)における突然死の原因のひとつに頸動脈小体の機能異常が関与しているという仮説をたて、それを病理形態学的手法にて検証することを目的のひとつとした。次に、人工声帯を用いた上気道モデルを作製し、様々な陽圧下での声帯運動を観察することにより、鼻マスクによる非侵襲的陽圧換気療法(NPPV)の安全な導入について検討することが二番目の目的である。

B. 研究方法

1) 剖検 MSA 4 例および剖検疾患対照 3 例におけるホルマリン固定後の頸動脈小体の連続切片を作製した。アザン染色にて赤く染色される細胞成分の中でもとくに light cell と思われる細胞成分を画像解析ソフトで抜き出し、その占める割合を算出した。つぎに、個々の細胞の特徴を明らかにするため、タブレットペンで一つひとつの細胞核の周囲をなぞり、核の面積と円度(Circularity: 丸さを表す指標で、1.0 が真円)を画像解析ソフト(Image J)で算出し、グラフ化した。2) 人工声帯(図: 早稲田大学高西研究室にて開発)およびストロ

一弁(斜めに切ったチューブに薄いゴム膜(弁)を貼りあわせた笛)を入れたカプセルを作製し、その尾側には人工肺を、また吻側には治療としての NPPV を装着した。種々な NPPV 条件下で、

人工声帯やストロー弁がどのような開閉運動を行うのかを内視鏡下で観察した。

(倫理面への配慮)

剖検検体については、予め病理解剖の許可を得ているため、倫理面での問題は生じない。

C 研究結果

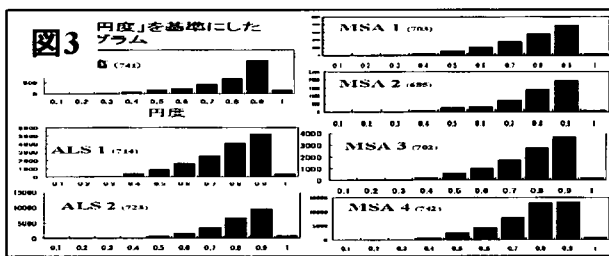
1) 頸動脈小体について: Light cell の占める割合は、罹病期間の長い例で低下しており、4 例中 2 例で、「真円に近い丸い核(円度>0.9)をもった細胞」の減少および



図 1. 人工声帯

び「比較的大型の核($40\mu^2$ 以上)をもった細胞」が多く出現した(下図)。前者については、こうした形態学的特徴を有する頸動脈小体の構成細胞のひとつである progenitor cell に相当すると考えられ、これは Type 1 や Type 2 細胞に分化する前段階の未熟な細胞であるとされている。乳幼児突然死症候群ではこの progenitor cell が増加する(すなわち頸動脈小体が immature である)ことが報告されているが、その減少についての報告は見当たらない。一方、後者の「比較的大型の核($40\mu^2$ 以上)をもった細胞」が増加していた所見であるが、少なくともこの細胞の一部は腫大した血管内皮細胞であった。ただし、これらの変化は MSA の罹病期間とは必ずしも関連しなかった。このように MSA の頸動脈小体は、何らかの形態学的変化をきたすが、それが原疾患に直接関連した変化なのか、低酸素血症など何らかの外因に基づく二次的変化なのかは不明である。

罹病期間	より丸い核 (円度0.9以上)	より細長い核 (円度0.6以下)	より大型の核 ($40\mu^2$ 以上)
ALS 1	1.5年	2.6 %	20.2 %
ALS 2	2.2年	3.8	12.4
脳腫瘍	5ヶ月	5.5	7.4
MSA 1	4年	2.3	19.1
MSA 2	9年	2.4	14.7
MSA 3	18年	1.9	19.1
MSA 4	6年	1.8	18.9



2)人工声帯について:上気道モデルによる実験では、声帯外転麻痺の特徴である奇異性運動を容易に再現することができ、かつ NPPV に対する有効性も確認することができた。EPAP と声門幅との関係を見ると、呼気圧の上昇とともに声門幅も徐々に開大した(圧依存性)。一方、IPAP と声門幅との関係についても、基本的には圧依存性であったが、声門幅を著明に狭くした人工声帯モデルを用いた場合には、次図上(図 4)に示したような特徴ある変化を示した。すなわち、EPAP が低値(4 あるいは 5cm 水柱)のときは IPAP を十分に上げても奇異性運動は解除されず、EPAP を 7cm 水柱

以上に上げて初めて奇異性運動は解除された。そこで、奇異性運動の有無と陽圧の強さ(X 軸は IPAP、Y 軸は EPAP)という観点から捉え直してみると(次図下、図 6)、EPAP を 7cm 水柱以上に上げれば IPAP の設定値にかかわらず常に奇異性運動は解除(阻止)されることがわかる。このことは、奇異性運動解除のためには「EPAP に閾値がある」ことを示している。ただし、この閾値は、声帯への緊張のかかり方などで異なると思われる、したがってモデル毎(つまり患者毎)に異なる設定を必要とする。臨床的に重要なことは、声帯外転麻痺に対して NPPV を導入する場合、こうした現象が起こりうることを念頭におき、安全で確実な至適圧を設定することである。一方、実験的 floppy epiglottis にみたてたストロー弁においては、ゴム弁に小孔をあけた

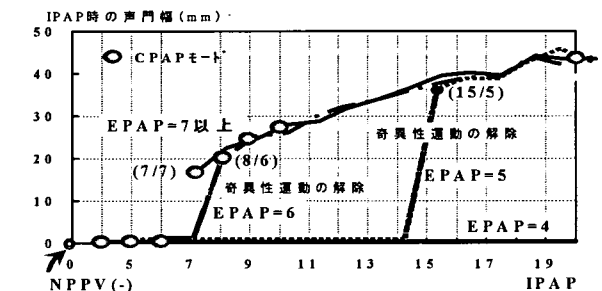


図 4. 声門幅(吸気時)に与える NPPV の効果

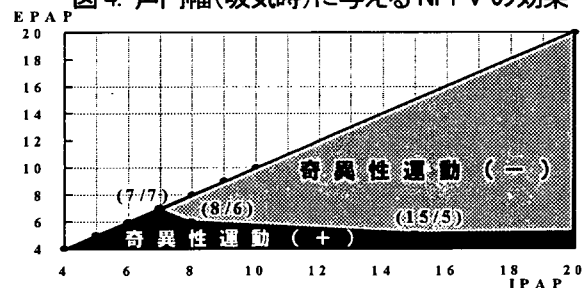


図 6. 声帯奇異性運動の有無と NPPV の設定圧との関連

だけで吸着現象が著明に抑制され、今後治療法の開発の上で示唆に富む所見と思われた。

D 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表

磯崎英治ほか. 多系統萎縮症における頸動脈小体. 神経学会総会 5月 2006 東京

磯崎英治ほか. 多系統萎縮症における頸動脈小体(続報). 神経学会総会 5月 2007 東京

E 知的財産権の出願・登録状況

なし

F. 健康危険情報

なし

厚生科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）
分担研究報告書

I. Scale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA) の有用性、

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 1)、相馬広幸 1)、矢部一郎 1)、寺江 聡 2)、沖田孝一 3)、
安井建一 4)、中島健二 4)、伊藤瑞規 5)、祖父江 元 5)、下畑享良 6)、
小野寺 理 6)、西澤正豊 6)

所 属 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神経内科学分野
3) 北翔大学健康プランニング学科
4) 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
5) 名古屋大学医学研究科神経内科学分野
6) 新潟大学脳研究所臨床神経科学部門神経内科学分野

研究要旨：3年間3つの研究テーマに取り組んだ。第1のテーマは小脳性運動失調評価スケールの研究であり、従来用いられてきた International Cooperative Ataxia Rating Scale (ICARS) に代わる新しい評価指標である Scale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA) の有用性について検討した。まず SARA 原著版により有用性を検討した結果、その有用性及び信頼性は高いものであった。その後、本研究班により SARA 日本語訳が固定されたことを踏まえ、日本語版 SARA においても信頼性を評価した。その結果、日本語版 SARA においても信頼性が高いことが証明された。第2のテーマとして、有効性判定の生化学的指標候補として Machado-Joseph 病における筋エネルギー代謝を検討した。その結果、汎用機である 1.5T MRI において ^{31}P -MRS 施行が可能であり、 V_{max} が患者群で低下しており、かつ V_{max} は小脳性運動失調症の評価スケールである SARA 総点数と逆相関していた。このことは V_{max} が生化学的指標になることを示している。第3のテーマとして、MSA を対象に、酸化ストレス反応との関連が疑われる遺伝子の関連解析を行った。その結果、SLC1A4, SQSTM1, EIF4EBP1 の SNP 及び haplotype は MSA と有意な相関を示した。今後独立した cohort での再現が必要であるが、これらの遺伝子多型は MSA の発症に影響を及ぼしている可能性がある。

I. SARA の信頼性について

A. 研究目的と背景

背景：小脳性運動失調の重症度や治療効果を評価する指標として、これまで International Cooperative Ataxia Rating Scale (ICARS) が広く用いられてきた。しかし、ICARS は評価項目が多く、忙しい日常診察の中で使用するには困難であることが

多かった。2006年に新しい評価方法として Scale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA) が提唱された。SARA は全8項目と ICARS に比べて評価項目が少ない。平成19年度、本邦における SARA 使用にあたり、運動失調班事務局において日本語訳が固定された。

目的：SARA 原著版および日本語版 SARA の

信頼性について検討すること目的とした。

B. 研究方法および対象

まず北大神経内科通院中の脊髄小脳変性症患者 22 名を対象に原著版 SARA を解析し、次いで日本語版 SARA を用い国内 3 施設の脊髄小脳変性症患者 60 名を対象として、信頼性を検討した

C. 結果

SARA 原著版での検討では Barthel index (相関係数 0.620, $P < 0.0016$; Pearson 相関解析) や ICARS (相関係数 0.921, $P < 0.0001$; Pearson 相関解析) の評価結果とも有意な相関を認めた。SARA は ICARS に比べて、その診察時間は 3 分の 1 程度 (約 4 分) であった。

SARA 日本語版での検討では、評価者内では、全項目にて ICC は 0.8 を上回った。一方、評価者間での ICC は、指追試験 (0.784)、手の回内回外試験 (0.789) を除き、0.8 を上回った。また、Cronbach の α 係数は、評価者内、評価者間とも全項目にて 0.8 を上回った。これらの結果は、日本語版 SARA の評価者内、評価者間ともに高い信頼性と内的整合性を示すものと考えられた。

D 結論

SARA 原著版においては、ICARS に比べて簡便であり、かつ信頼性も高いことが明らかとなった。本研究事務局により固定された日本語版 SARA においても高い信頼性が認められた。

II. ポリグルタミン病における筋エネルギー代謝について

A. 研究目的と背景

ポリグルタミン病においては、新規薬剤が開発されたとしても、疾病の性質上、症候と重症度による効果の判定には年単位の時間がかかることが予想される。そのため、短期間で効果を評価できる指標の開発が急務である。本研究の目的は、ポリグルタミン病の筋エネルギー代謝を MRS にて測定し、有効性判定の生化学的指標としての可能性を検証することである。

B. 研究方法

測定は磁気共鳴装置 (MRI シーメンス社製、1.5T) を用い右腓腹筋にて ^{31}P -MRS にて行った。安静時の PCr/(PCr+Pi) 比や、ミトコン

ドリアにおける最大 ATP 産生能を示す Vmax を指標として評価した。Vmax の算出にはソフト IGOR pro[®] (HULINKS) にて推定される時定数を用いた。患者データと対照データについて、統計学的手法を用いて比較検討した。対象は Machado-Joseph 病 (MJD) 男性患者とした。

C. 結果

筋エネルギー代謝は汎用機である 1.5T MRI で測定可能であった。結果として Vmax は患者群で低下しており ($P = 0.019$)、かつまた Vmax は小脳性運動失調症の評価スケールである SARA 総点数と逆相関していた ($r = -0.67$, $P = 0.044$)。

D. 結論

今後症例数の蓄積も含め、更なる検討が必要であるが、これらの結果は、Vmax が MJD において有効性判定の生化学的指標になり得ることを示唆している。

III. MSA 疾患感受性候補遺伝子関連解析

A. 研究目的と背景

α -synucleinopathy の発症や進行に酸化ストレスが関与することが推測されている。そのため酸化ストレス反応に関与する遺伝子は、MSA の発症や進行に影響を及ぼす可能性がある。本研究の目的は、その候補遺伝子である SLC1A4, SQSTM1, EIF4EBP1 遺伝子の SNP や haplotype が MSA の発症に及ぼす影響を患者-対照比較研究により検討することである。

B. 研究方法

対象患者群は 119 (男性 59, 女性 60) 名、平均発症年齢 59.4 ± 8.5 (41-79) 歳、MSA-C 93 名、MSA-P 26 名。診断基準では 75 名が probable、44 名が possible に該当した。正常対照群は 123 (男性 61, 女性 62) 名、平均年齢 58.7 ± 8.9 (41-83) 歳。SLC1A4 では 14、SQSTM1 では 12、EIF4EBP1 では 4 SNP を解析した。加えて LD map の作成や haplotype の推定を行った。 $|D' | > 0.9$ 又は $r\text{-square} > 0.5$ を tight linkage とみなした。統計学的検定には Bonferroni 補正 (P_c : 補正後 p 値) を用いた。

C. 結果

SLC1A4 では、ほぼ tight な LD block を認めた。SNP -1793、+6992、+26627、

+28833 を tag-SNP に選定し haplotype 解析を行い、haplotype “T-C-G-C” 及び “T-C-T-A” に有意な相関を認めた。また、SNP +28833 は解析した全 14 SNP で Bonferroni 補正を行った後も有意性を保った (genotype: $P_c=0.0186$ 、allele: $P_c=0.0303$)。

SQSTM1 では、ほぼ tight な LD block を SNP +2508 から +16847 に認め、SNP +890 と +12643 はこの block とは独立して LD structure を示した。遺伝子全体や block 内の haplotype は有意な相関を示さなかったため、SNP +890 と +12643 による haplotype 解析を行い、haplotype “C-T” 及び “A-T” に有意な相関を認めた ($P_c=0.0136$ 、 0.0369)。

EIF4EBP1 では、SNP -606、+14426、+20787、+29758 から構成される haplotype “C-T-G-C” に有意な相関を認めた ($P_c=0.0480$)。

D. 結論

SLC1A4, SQSTM1 及び EIF4EBP1 の遺伝子多型及び haplotype は MSA と有意な相関を示した。

(倫理面での配慮)

I ~ III 全ての研究において、北海道大学医学研究科医の倫理委員会の承認を得た。対象者には研究の趣旨を文書で説明し、文書にて同意を得た。

E. 研究発表

論文発表

- 1) Yabe I, Matsushima M, Soma H, Basri R, Sasaki H. Usefulness of the Scale for Assessment and Rating of Ataxia (SARA). J Neurol Sci 2007 (in press)
- 2) Basri R, Yabe I, Soma H, Sasaki H. Spectrum and prevalence of autosomal dominant spino-cerebellar ataxia in Hokkaido, the northern island of Japan: a study of 113 Japanese families. J Hum Genet 2007; 52(10): 848-855
- 3) Soma H, Yabe I, Takei A, Fujiki N, Yanagihara T, Sasaki H. Heredity in multiple system atrophy. J Neurol Sci 2006; 240: 107-110.

4) Basri R, Yabe I, Soma H, Takei A, Nishimura H, Machino Y, Kokubo Y, Kosugi M, Okada R, Yukitake M, Tachibana H, Kuroda Y, Kuzuhara S, Sasaki H. Four mutations of the *spastin* gene in Japanese families with spastic paraplegia. J Hum Genet 2006; 51: 711-715.

5) Yabe I, Soma H, Takei A, Fujiki N, Yanagihara T, Sasaki H. MSA-C is the predominant clinical phenotype of MSA in Japan: Analysis of 142 patients with probable MSA. J Neurol Sci 2006; 249: 115-121.

6) Chen DH, Cimino PJ, Ranum LPW, Zoghbi HY, Yabe I, Schut L, Margolis RL, Lipe HP, Feleke A, Matsushita M, Wolff J, Morgan C, Lau D, Fernandez M, Sasaki H, Raskind WH, Bird, TD. The clinical and genetic spectrum of spino-cerebellar ataxia 14. Neurology 2005; 64: 1258-1260.

7) Takei A, Hamada T, Yabe I, Sasaki H. Treatment of cerebellar ataxia with 5-HT1A agonist. Cerebellum. 2005; 4: 211-215.

学会発表

- 1) Soma H, Yabe I, Takei A, et al: Associations between Multiple System Atrophy and Polymorphisms of *SLC1A4*, *SQSTM1*, and *EIF4EBP1* Genes, 17th WFN World Congress on Parkinson's Disease and Related Disorders, Amsterdam RAI, Amsterdam, The Netherlands, 12/10 2007
- 2) Yabe I, Matsushima M, Soma H, Sasaki H: Usefulness of the scale for assessment and rating of ataxia (SARA), 11th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Istanbul Convention and Exhibition Centre, Istanbul, Turkey, 6/5 2007

F. 知的所有権の取得状況

該当なし

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班

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

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	東北大学病院神経内科
	菊池昭夫	東北大学病院神経内科
	齋藤昌良	東北大学病院薬剤部
	菱沼隆則	東北大学病院薬剤部
	後藤順一	東北大学病院薬剤部

研究要旨

脊髄小脳変性症を含む神経変性疾患のバイオマーカー候補として血中、および髄液中の核酸修飾物定量を質量分析計にて行った。パーキンソン病患者検体を用いて行った preliminary な結果では、guanosine が患者群で有意に上昇していることが示唆されが、その後の検討で guanosine は血清分離の手技による影響を大きく受けることが判明されたため、測定方法を再検討し精度の向上を図った結果、8-hydroxy guanosine (8-OHG) や 8-hydroxy deoxyguanosine (8-OHdG) などの核酸酸化物が、他の疾患コントロールに比し多系統萎縮症 (MSA) 患者血清中で上昇していることを示唆する結果を得た。今後はさらにより多くの検体を検討し、新しい MSA の診断・治療マーカーとして応用することを目指したい。

A. 研究目的

本研究は神経変性疾患の診断マーカーとしての血中核酸および核酸修飾物定量値の有用性を検討することを目的とする。

8-hydroxy deoxyguanosine (8-OHdG) と 8-hydroxy guanosine (8-OHG) は酸化ストレスマーカーとして知られている。これまでにアルツハイマー病、パーキンソン病 (PD)、多系統萎縮症 (MSA) などの神経変性疾患患者の脳組織、髄液や血液中などで増加することが我々を含めた複数グループから報告されて来た (*Neurobiol. Dis.* 9:244, 2002、他)。

これまで報告された定量値は、定量法の

違いによりまちまちであり、その正確な定量値は不明であった。今回我々は、質量分析計による正確な定量システムを確立し、生体試料中の guanosine およびその酸化物の微量同時定量を目指した。

B. 研究方法

検体は C18 カラム処理後、LC/ESI-MS/MS による新しい guanosine 関連物質定量法により分析した。

MSA 患者 3 人、パーキンソン病 (PD) 患者 8 人、対象疾患として陳旧性脳梗塞 (CVD) 患者 5 人において早朝空腹時に採血を施行し、直ちに血清を分離後解析まで -70°C

にて保存した。いずれの患者も血糖値は正常範囲内、コレステロールや中性脂肪も正常値だった。

C. 研究結果

今回確立した定量系は guanosine とその修飾物である 8-OHG、8-OHdG を同一検体から分離定量することを可能とした。

血清の 8-OHdG 値は CVD (24 ± 25 pg/ml) に比較して MSA (2468 ± 3947 pg/ml) や PD (138 ± 117 pg/ml) において上昇していた。また、8-OHG 値は CVD (24 ± 55 pg/ml) や PD (42 ± 112 pg/ml) に比較して MSA (1314 ± 1995 pg/ml) において上昇していた。

D. 考察

血清の 8-OHdG 値、8-OHG 値ともに MSA 患者において上昇の傾向を示していたが、値のバラツキが大きかった。値のバラツキの原因について現在検討中である。今後、さらに MSA の症例数を増やすとともに、髄液サンプルにおける比較検討をする予定である。

E. 結論

preliminary な定量結果ではあるが、血中 8-OHdG と 8-OHG が神経変性疾患患者群、中でも MSA に於いて上昇していることが示唆された。

これまでの報告から、血中核酸修飾物は生体内酸化ストレスの総和を反映すると考えられており、変性疾患に於いては特に神経変性スピードの速い病初期に顕著な上昇を示すことが示唆されている。このためその定量値は病態の進行スピードを反映する可能性があり、今後の根治的治療法の評価に於いて良い治療効果判定マーカーとなり得るものと考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Jin, K., Takeda, A., Shiga, Y., Sato, S., Ohnuma, A., Nomura, H., Arai, H., Kusunoki, S., keda, M. Itoyama, Y., *Neurology* 67(8):1470-2, 2006.
- 2) Onodera, Y., Aoki, M., Mizuno, H., Warita, H., Shiga, Y., Itoyama, Y., *Neurology* 67(7):1300-2, 2006.
- 3) Shiga Y., Wakabayashi H., Miyazawa K., Kido H., Itoyama Y. *Journal of Clinical Neuroscience* 13(6):661-5, 2006.
- 4) Furukawa K., Matsuzaki-Kobayashi M., Hasegawa T., Kikuchi A., Sugeno N., Itoyama Y., Wang Y., Yao P.J., Bushlin I., Takeda A. *Journal of Neurochemistry* 97(4):1071-7, 2006.
- 5) Hasegawa T., Matsuzaki-Kobayashi M., Takeda A., Sugeno N., Kikuchi A., Furukawa K., Perry G., Smith MA., Itoyama Y. *FEBS Letters* 580(8):2147-52, 2006.
- 6) Hasegawa T., Sugeno N., Takeda A., Matsuzaki-Kobayashi M., Kikuchi A., Furukawa K., Miyagi T., Itoyama Y., *FEBS Lett.* 581: 406-412, 2007.
- 7) Satake W, Mizuta I, Suzuki S, Nakabayashi Y, Ito C, Watanabe M, Takeda A, Hasegawa K, Sakoda S, Yamamoto M, Hattori N, Murata M, Toda T., *Neuroreport* 18:937-940, 2007
- 8) Takeda A., Kikuchi A., Itoyama Y., *J. Neurol.* IV/2-7, 2007.

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
3年間 分担研究年度終了報告書
運動失調症に関する調査研究

パソコンソフトを用いた運動失調症状の定量的評価

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主任教授）

研究協力者：波木井靖人（同医学部神経内科），鈴木ゆめ（同医学部神経内科）

児矢野 繁（同医学部神経内科），西山毅彦（同医学部神経内科），馬場泰尚（同医学部神経内科）

釘本千春（同医学部神経内科），岸田日帯（同医学部神経内科），木村活生（同医学部神経内科）

黒川隆史（同医学部神経内科），岩橋幸子（同医学部神経内科），関口健志（同医学部神経内科）

東山雄一（同医学部神経内科），山本良央（同医学部神経内科）

【研究要旨】

渦巻きなどをなぞらせて、線の揺れや基線からのずれにより、運動失調の程度を評価する場合、検査者の主観的判断に評価がゆだねられることが多い。運動失調症患者による手の運動障害を定量的・客観的に評価できるパソコン・プログラムを作成、臨床症状・経過の客観的な追跡を試みた。平成16年度：ペンタブレット・パソコン(PC)解析ソフト 平成17年度：タッチパネル・PC 解析ソフト 平成18年度：サインペン/紙ベース・PC 解析ソフトと進展し、より簡便な評価法を目指した。

A. 研究目的：

渦巻きなどをなぞらせて、線の揺れや基線からのずれにより、運動失調の程度を評価する場合、検査者の主観的判断に評価がゆだねられることが多い。運動失調症患者による手の運動障害を定量的・客観的に評価できるパソコン・プログラムを作成、臨床症状・経過の客観的な追跡を試みた。

B. 研究方法：

1. 平成16年度：ペンタブレットを使用し、描画ボード上の指標をなぞり、PCに入力、解析するソフトを開発。

2. 平成17年度：タッチパネル上にペンタブレットで描画可能な描画ボードを使用、移動する指標を追跡し、ずれ面積や軌跡長を解析するソフトを開発。

3. 平成18年度：検査紙の指標（黒）をサインペン（赤）でなぞった点・線軌跡を、スキャナーでPC入力、解析。

あらかじめA3用紙に無作為に印刷した10個の点を被験者がペンで打点する。

同様にあらかじめ印刷された円・渦巻きなどの指標図形を被験者が肘を浮かしてペンでなぞる。

検査用紙の図をスキャナーでパソコンに取りこみ、画像ファイルにbit.map形式で保存し、開発したソフトで処理することにより、指標点からの打点のずれ・指標図形からのずれ面積を算出。

平成16年度は、パソコンモニター上の指標を、被験者が各個人の速度でなぞるため、被験者間で技術的な差が生じる可能性があった。また、被験者自

身のなぞった線の軌跡は描画しているボード上には表示されないため、視覚による軌跡修正が困難であったと考えられた。平成17年度はこの点を改良すべく、タブレット入力方式描画ボードとパソコンを利用し、標的図形から実際の運動軌跡がどれだけ外れたかを、自動計算させる解析ソフトを作成した。いずれも描画ボードが必要なため、さらに簡易化を目指し、平成18年度以降は、あらかじめ用紙に印刷された指標を打点、図形をなぞり、スキャナーでコンピューターに取り込み、ずれ面積や軌跡長を計測するソフトを開発。

対象は、正常群(NC群)、パーキンソン病群(PD群)、脊髄小脳変性症群(SCD群)とした。

各群間で、①打点のずれ平均、②円の面積ずれ・軌跡長差、③渦の面積ずれ・軌跡長差、④四角の面積ずれ・軌跡長差を比較した。

C. 研究結果：

平成16年度、17年度の総合結果は、①打点のずれ、②円のずれ面積、④渦巻き軌跡長などが、NC群やPD群よりもSCD群で大きくなり、失調による手の運動障害評価に有用と考えられた。

平成18年度以降の研究でも、打点のずれで、 $NC < PD < SCD$ と各群間で有意差を認めた。また、ずれ面積・軌跡長では、円・渦巻き・四角のいずれにおいても $NC \cong PD < SCD$ とNC群、PD群とSCD群との間に有意差を認めた。また、渦の面積ずれは、MRIの第4脳室面積と正の相関を示し、脳幹・小脳系の萎縮と相関すると考えられた。SCD群で、渦の面積ずれは臨床経過とともに増加し、進行過程の評価に有用と考えられた。運動失調症患者における手の運動障害の進行過程を評価するのに有用と考えられる。

D. 研究発表

1. 論文発表

Omoto S, Kuroiwa Y, Wang C, Li M, Mizuki N, Hakii Y:
The effect of attended color on the P1/N1
component of visual event-related potentials.
Neuroscience Letters429: 22-27, 2007

Johmura Y, Takahashi T, Kuroiwa Y: Acute mountain
Sickness with reversible Vasospasm. Journal of the
Neurological Sciences263: 174-176, 2007.

Rino Y, Suzuki Y, Kuroiwa Y, Yukawa N,
Saeki, H, Kanari M, Wada H, Ino, H, Takanash Y,
Imada T: Vitamin E malabsorption and Neurological
Consequences after Gastrectomy for Gastric
Cancer. Hepato-Gastroenterology54:1858-1861,
2007.

西山毅彦, 黒岩義之:モノグラフ「臨床脳波を基礎から
学ぶ人のために」No.14 てんかん重積. 臨床神経
生理学 35(1):63-70, 2007

2. 学会発表

パソコンソフトを用いた運動失調症状の定量的評価
(第二報:第47回日本神経学会総会, 第三報:第48
回日本神経学会総会)

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班分担研究報告書

総合報告書（H17-H19）

脊髄小脳変性症の治療研究

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 部長

研究要旨

脊髄小脳変性症(SCD)は、運動失調を主症状とし、痙縮や錐体外路症状、各種の自律神経症状などを伴う。本分担研究ではSCDの治療、特に薬物療法に関して検討を加えた。対象となる薬剤は、既存承認薬剤、既存未承認薬剤、新規開発薬剤に分けられる。本研究では、既存薬剤の可能性をレビューし、また、未承認薬に関しては、一定の手続きを経て、少数例の困難症候の治療を試みた。既承認薬剤では、より有効な疾患病型を検討した。その例は、SCA6に対する定期的繰り返し維持療法がそれである。既存薬剤をSCDに応用する例としては、ボツリヌスSCDのジストニア、重症眼振、或は痙縮への応用を紹介した。また、運動失調そのものの治療として有用性が期待できる薬剤としては、抗てんかん薬であるガバペンチンが一つの候補になると考えられ、これに関しては次期の研究班における検討課題である。

研究協力者 坂本 崇 国立精神・神経センター国府台病院神経内科 医長

岩村晃秀 国立精神・神経センター国府台病院神経内科

山崎広子 国立精神・神経センター国府台病院眼科

三好 出 国立精神神経センター武蔵病院・治験管理室長

A. 研究目的

脊髄小脳変性症(SCD)は、運動失調を主症状とする神経変性疾患である。これには運動失調以外に錐体路症状、錐体外路症状そして自律神経症状など多彩な症状を伴う。これらの諸症状に対して過去多くの治療開発が積み重ねられて来た。しかし、現状ではSCDの治療

法は対症療法に留まり、根治療法には至っていない。後者は近未来に発展が予測される遺伝子治療や再生医療を待たねばならない状況にある。

3年前に改組されて、新組織としてスターとした本究班では、SCDの治療を大きな課題に掲げた。ここには、新たな視点からSCDのリハビリテーションを見直し、新たな技術を構築することと、新規の薬物療法を模索して治験まで発展させること、そして、現代医療の最先端技術である再生医療をSCDに拡大するという3つの大きな課題が含まれる。本分担研究は、その中で新規薬物療法の可能性を追求することを担うものである。

B. 研究方法

上記の目的を達するために、以下の戦略を建てた。(a)過去の薬物療法のレビュー、即ち、長い歴史を有する厚生労働省特定疾患研究事業の運動失調症研究班に於てこれまでになされた薬物治療の歴史を整理し、その中から今後も可能性のある薬剤や治療法の更なる工夫を模索する。(b)既存の薬剤の中から、SCDに応用の可能性のある薬剤を拾い出し、適応拡大を図る。そして、(c)新規薬剤の可能性については論理的に弁証し、仮説をたてて検証することである。

C. 3年間の結果

(a) 厚労省 SCD 研究班における報告書関連業績のレビュー

本研究班の前身である厚生省(当時)SCD研究班は、昭和50年度、名古屋大学医学部祖父江逸朗教授を班長としてスタートした。治療に関しては直後からモデル動物 rolling mouse Nagoya を用いて TRH の基礎研究が開始された。TRH はその後、武田製薬よりヒルトニンとして認可され、上梓された。TRH に関しては、祖父江、高柳らにより290例の二重盲験試験がなされ報告されているが、海外ではイタリアで14例という少数例の二重盲験試験がなされた以外は大規模な検討はなされていない。即ち本剤は、海外で広く流布するところまでには達していない。

次いで、平成3年 TRH アナログで経口薬の TA0910 製剤が、高柳らを中心に開発され、治験が実施された。その結果、平成12年には薬剤として認可された(商品名セレジスト)。昭和62年度当時大阪大学の鈴木は、Shy-Drager 症候群を対象とした起立性低血圧に対する薬剤として、L-threo DOPS を検討し、SCD にしばしば合併する起立性低血圧に対する適応が承認された。

この間、分岐鎖アミノ酸(BCAA)二重盲験交差試験、更にクエン酸タンドスピロンが検討されたが、治療薬までには発展しなかった。また、個別の疾患で、特に Machado-Joseph 病(MJD)に対する trimethoprim-sulfamethoxazole、或は、同じく MJD に対してテトラヒドロ

ビオプテリン(BH4)の二重盲験試験が実施されたが認可には至らなかった。MJDの有痛性ジストニアに estazolam、同じく MJD 有痛性筋攣縮に塩酸メキシチールが検討された。これらは検討例数も少なく未だ結論に達せず今後の検討課題である。

以上のように、SCDの薬剤開発の現状は、TRHあるいは Selegirinの上梓以降、SCDに有効な薬剤というものの開発は進んでいない。

(b) 治療法の工夫、適応拡大に向けて

運動失調を改善できる画期的な薬剤の開発は未だ途上である。ここでは、SCDの治療薬がより有効に作用する病型の特定であるとか、他の疾患に対して使用の認められている薬剤をSCDに応用する適応拡大の試みが含まれる。

(1) SCA6に対するTRHの繰り返し療法

これはすでにSCDの治療薬として認可されているTRHのより有効な使い方の工夫である。脊髄小脳変性症に対するTRHによる加療は、臨床の場において同症の歩行障害、呂律不良を改善するほぼ唯一の治療として広く認知されている。しかし各遺伝子型における同治療法の効果程度や予後についての研究は、世界的にほぼ日本と一部の国々による報告に限られており、長期的見通しを含めた考察はあまり深められていない感がある。我々は、当院神経内科でTRH点滴目的の定期的入院をくりかえしつつ経過をみている各遺伝子型のSCD患者について、その治療成績を提示し評価を試みた。その結果、SCA6にはTRHの著効例が多く、8例中5例で著効、2例で有効、他の病型を凌駕した。今後は各病型毎にきめ細かく得治療成績を評価して行く必要があると思われる。

(2) ボツリヌスによる対症療法(適応拡大に向けての試み)

(イ) ADLを障害する眼振に対するボツリヌス治療

SCDの患者にはしばしば眼振が伴う。従来この眼振に対しては、有効な治療はなかった。本研究では、少数例であるが、66歳男性、SCA6との診断を受けた患者における眼振をボツリヌスで治療し、有用性が認められた。経過：第一眼位で眼振を認めプリズム治療を行ったが症状改善なく、本人希望もありボツリヌス治療を行う。千葉県血清性のボツリヌス神経毒素製剤を左眼外直筋に5単位、右眼内直筋に5単位注入した。ボツリヌス治療の効果はENGによっても確認され、眼振の軽減をみた。日常生活の向上も顕著で、患者の満足度も高かった。効果は3ヶ月持続した。

(ロ) 痙性に対するボツリヌスの応用

親子例の家族性痙性対麻痺患者(33歳男性と64歳女性)、特発性痙性対麻痺患者(59歳男性)に神経毒素成分のみを抽出・精製した低分子量ボツリヌス神経毒素製剤を注射し治

療した。注射部位・注射量は当初下肢膝以遠筋・最高100単位とするが、1ヶ月後以降は下腿筋まで含めて2ヶ月おきに繰り返し注射を行った。3例ともに歩行速度の上昇があり、第三者による評価でも歩行安定性の向上が認められた。特に特発性痙性対麻痺患者では腓腹筋への反復投与で足関節の十分な底屈が得られるようになり、日常生活の利便性が増し、患者の強い満足が得られた。注射総量は数千単位に及んだが副作用は認められず、抗体産生もなかった。

(ハ) SCA6 のジストニアに対するボツリヌスの適応

SCA6 は一般的には純粋小脳型とされ、錐体外路症状や自律神経症状は稀である。我々は、遺伝子診断で確定された SCA6 の3例に下肢一足のジストニアを来した例を経験した。この SCA6 の運動失調症状に TRH を投与して最初は有効であったが、次第に下肢の突っ張りやジストニアを来して歩行が困難になった為に大腿四頭筋に対してリドカイン、次いでボツリヌスを使用して症状の緩和を得た。

(3) ガバペンチンによる小脳性運動失調の治療

ガバペンチンは、Voltage dependentのP/Q-type Ca^{++} チャネル $\alpha 2\delta$ subunit に結合して GABAニューロンを賦活する働きを有する薬剤である。

我々の例は、てんかんに運動失調を合併例である。病型は不明であるが、ほぼ純粋小脳性の運動失調症を呈した症例である。本例にガバペンチンを200mg/日より開始し、400mg/日までの少量を試みた。使用開始早々に自覚的にも、また、評価スケール(SARA)上も改善が見られた。勿論、この効果にはプラセボ効果を差し引かなければならないであろうが、少なくともてんかん発作は生じていないし、歩行が楽になって、患者のQOL向上には役立ったと思われる。今後は同様にてんかん発作と ataxia の両方を合併するこのような症例には本剤を検討して行く前向きな結果であったと考えたい。

文献的には、スペインのGazullaらは、ガバペンチンが脊髄小脳変性症の運動失調に有効の可能性を示唆した。彼らは純粋小脳失調症例10例に対して投与し、良好な結果を得、その後、同様にOPCAに試み有効性であったとした。また、2007年には、SCA6に対する有効性の可能性を論じている。

D. 考察

SCD 治療薬開発に向けて当班としてどう取り組むべきであろうか SCD の治療法、就中治療薬の開発は焦眉の急であるが、しかし、容易ではない。一步一步着実に進めるしかなかろうと考える。ここでは、短期的目標、中期的目標、長期的目標に分けて以下に考察する。

短期的な目標：これは既存の薬剤が存在することが大前提である。その意味から、SCD患

者の様々な症候に合わせた対症療法が主体となる。いわばSCDの主症状である運動失調が最大の治療対象となる症候である。その他、痙縮であれ、ジストニアであれ、パーキンソン症候であれ、自律神経症状などが治療の対症となる。そしてそれらに対して既存の薬剤を使用する分けであるので、薬剤の側から言えば、ある場合は適応拡大ということになり、ここにはある一定の医療制度上の手続きを要することになる。

そうすると研究班でどこまで取り組めばよいのかという問題が生じるが、研究班としては、evidence level の強化が一つの目標となるであろう。

これに該当するものとしては、(1)TRHの病型毎の効能を検証して行く作業は有意義な研究となろう。例えばSCA6を対象とした繰り返しTRHの大規模試験がSCA6の自然史にどのような効果を与えるものかなどの共同研究は有意義である。

次に、既存薬剤の適応拡大という意味を含めて効果を検証する作業がある。その例としては、MJDの有痛性攣縮に対する塩酸メキシチールの効果（千葉大）、眼振や痙縮に対するボツリヌスの治験（国府台病院）、CCAや中でもSCA6に対するガバペンチンの治験は期待できるかもしれない。班研究を通して大規模に実施する価値のある研究となろう。まれな病型であるが、グルテン感受性失調症に対する、IVIg療法も一つの検討課題である。

中期的な構えでじっくり研究をしなければならない薬剤開発：

これは既存の薬剤（または試薬）が存在するものの臨床治験の実績がなくて、基礎研究から十分時間をかけて検討する必要のあるものである。

Memantine、熱ショック転写因子を調整する薬剤（試薬）Teprenone (Selbex®)、17-allylamino-17-demethoxy geldanamycin (17-AAG)などである。更に、食品添加試薬として使用されているトレハロースなどである。

最後に長期的目標について：

これは言うまでもなく、疾患の根本から治療に進む道であり、疾患の本質そのものの治療である。つまり、神経細胞の変性をストップし、機能障害に陥った細胞をレスキューする治療である。再生医療の根幹をなすもので、現在分子生物学的な知見が深まりつつある、その発展に期する所大である。

E. 結論

SCDの薬剤治療に関して、過去、現在、未来を見据えて考察した。既存の薬剤を用いての治療の可能性を示した。次年度以降、ガバペンチンによる運動失調の治験、ボツリヌスを用いた痙縮治療、SCA6に対する繰り返しTRH維持療法の検討が重要な課題になる。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

特になし。

H. 知的財産の出願・登録状況

特になし。

研究課題：運動失調症に関する調査研究

課題番号：

主任研究者：西澤正豊 新潟大学

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

0. 分担研究者研究課題

多系統萎縮症におけるバイオマーカーの
開発

1. 研究目的

多系統萎縮症(MSA)は日本全国に約7000人前後の患者が存在するとされている神経難病である。現在のところ、病因は不明で根本的治療法は存在しない。近年、MSA患者脳内のグリア細胞にglial cytoplasmic inclusion (GCI)が特異的に出現することが発見され、MSAの病理学的診断に対する明確なマーカーとなっているが、MSAはその臨床診断が難しく、病気の進行も個々の症例により様々であるため、進行を客観的に評価できる臨床的なバイオマーカーの確立が望まれている。

今回、新しい頭部MRIの指標である、apparent diffusion coefficient (ADC)値、fractional anisotropy (FA)値や脳SPECTなどを経時的に測定することにより、MSAの臨床的なバイオマーカーの確立を目指すことを目的とした。

2. 研究方法

MSA患者および正常コントロールに3T MRIを用い拡散強調画像(single-shot spin-echo-type EPI、TR/TE: 7700/75、b値: 700s/mm²、MPG: 6方向、GRAPPAを用い補正)を撮影した。得られたデータから、dTV 11(東京大学放射線科開発フリーウェ

ア)を用い、脳内各部位のADC値、FA値を測定した。また脳血流SPECTを、トレーサとして99mTc-ECDを用い撮像した。SPECTデータはMATLAB 6.5.1で動作するSPM2にて解析を行い、Z値を算出、三次元脳上に投影図として表示した。

(倫理面への配慮)

事前に名古屋大学大学院医学系研究科倫理委員会により承認を得た。全例に文書による十分な説明を行い、文書による同意を得て行った。

C. 研究結果及び考察

橋、小脳半球、線条体においてコントロール群に比しMSA群で、ADC値は有意に上昇し、FA値は低下していた。また、内包後脚、放線冠など錐体路ではFA値がコントロール群に比しMSA群で有意に低下していた。

脳SPECTでは、MSA群でコントロール群に比較し、小脳や前頭葉の一部において、有意な血流低下が認められた。

これらの異常を示した部位は、病理学的にMSAで高頻度に障害を認める部位であり、ADC値、FA値や脳SPECTはこれらの障害を鋭敏にとらえたものと考えられる。特に錐体路では、既存の中樞神経伝導速度検査などの電気生理学的検査では異常を検出しにくいことが指摘されており、FA値の有用性が高いことを示している。

これらの指標は鋭敏に変性を検出できる

ことに加え、客観性にすぐれ、バイオマーカーとしての可能性が高いと考えられた。

4. 評価

1) 達成度について

ADC 値、FA 値や脳 SPECT を解析することにより、それぞれが MSA における障害を鋭敏に捉えることができることを証明し、MSA のバイオマーカーとして有用である可能性を示すことができ、十分に本研究の目的を達成することができた。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

現在のところ MSA において進行を客観的に評価できる指標はなく、主治医の主観で評価しているのが現状であり、客観的なバイオマーカーの開発が強く望まれている。また、今後開発されるであろう新薬の効果を評価するうえでも必要であるため、バイオマーカーの重要性は高い。本研究は、ADC 値、FA 値や脳 SPECT がバイオマーカーとなりうる可能性を、世界に先駆けて示しており、今後の MSA 診療、治験などに有用なツールを与える研究であると考えられる。

3) 今後の展望について

これらの指標を経時的に測定することで、病期の悪化と並行して悪化していくかを評価し、真のバイオマーカーと成り得るかを検討中である。また、MRI などの技術の進歩は目覚ましく、今後新しい指標が開発された際には、新規にバイオマーカーとしての可能性を探っていく。

4) 研究の効率性について

多数の MSA 症例の頭部 MRI、脳 SPECT を撮影することにより、様々な方法、部位を用いたバイオマーカーの可能性を示してきた。国際的にも高い評価を受けている論文も多数

発表しており、極めて効率的に広範囲にわたる研究を行うことができた。

5. 結論

ADC 値、FA 値や脳 SPECT は MSA の障害を鋭敏に捉えることが可能であり、バイオマーカーとして有望であると考えられた。

6. 研究発表

1) 国内

口頭発表	5 件
原著論文による発表	2 件
それ以外 (レビュー等) の発表	0 件

2) 海外

口頭発表	2 件
原著論文による発表	10 件
それ以外 (レビュー等) の発表	0 件

そのうち主なもの

論文発表

- 1) Suenaga M et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2007 Aug 6; [Epub ahead of print]
- 2) Ito M, et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry. Jul; 78: 722-8, 2007.
- 3) Kawai Y, et al. Neurology (in press).
- 4) Suzuiki K, et al. Brain 131: 51-61, 2008.
- 5) Oki Y, et al. Neurology 69: 564-72, 2007
- 6) Niwa J, et al. J Biol Chem 282: 28087-28095, 2007
- 7) Tanaka K, et al. J Biol Chem 282: 23240-23252, 2007

7. 知的所有権の出願・取得状況 (予定を含む)

1. 特許取得：特になし。
2. 実用新案登録：特になし。
3. その他：特になし。