

200834029A

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

運動失調症の病態解明と
治療法開発に関する研究班

平成 20 年度 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21(2009)年3月

目次

I. 総括研究報告書

- 運動失調症の病態解明と治療法開発に関する研究 主任研究者 西澤正豊…………… 1

II. 分担研究報告

1) 臨床治療研究グループ

1. グループ総括報告 祖父江元 (名古屋大学大学院医学系研究科 神経内科)…………… 7
2. 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…………… 8
分担研究者 佐々木秀直 (北海道大学大学院医学研究科神経内科学分野)
研究協力者 矢部一郎, 佐藤和則, 相馬広幸 (北海道大学大学院医学研究科神経内科学分野), 寺江 聡 (北海道大学大学院医学研究科放射線医学分野), 沖田孝一 (北翔大学健康プランニング学科)
3. 多系統萎縮症における脳内 α -シヌクレイン蛋白凝集体の非侵襲的 PET 計測…………… 11
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)
研究協力者 武田 篤, 菊池昭夫 (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), 岡村信行, 谷内一彦 (東北大学大学院医学系研究科生体機能学講座 機能薬理学分野), 工藤幸司 (東北大学先進医工学研究機構 高度情報通信分野), 古本祥三 (東北大学先進医工学研究機構 高度情報通信分野), 田代 学 (東北大学サイクロトロン核医学研究部)
4. パソコンソフトを用いた小脳性運動失調の評価 (第4報)…………… 14
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 上田 直久 (横浜市立大学医学部神経内科), 波木井 靖人 (済生会横浜南部病院神経内科)
5. 多系統萎縮症における経時的な volmetry・拡散テンソル像の検討…………… 17
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)
研究協力者 伊藤瑞規, 渡辺宏久, 熱田直樹, 千田 謙, 加賀友継, 加藤重典 (名古屋大学大学院医学系研究科 神経内科), 長縄慎二, 深津 博 (名古屋大学大学院医学系研究科 放射線科)

6. 日本語版 Scale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA)を用いた多系統萎縮症の経時的評価について	20
分担研究者 佐々木秀直 (北海道大学大学院医学研究科神経内科学分野)	
研究協力者 佐藤和則, 相馬広幸, 矢部一郎 (北海道大学大学院医学研究科神経内科)	
7. 運動失調症(脊髄小脳変性症・多系統萎縮症)患者の実態調査	23
～近畿SCD友の会会員へのアンケートを通じて～	
分担研究者 二村直伸 (国立病院機構 兵庫中央病院 神経内科)	
研究協力者 松村隆介 (国立病院機構 奈良医療センター 神経内科), 中馬孝容 (滋賀県立成人病センター リハビリテーション科), 高柳哲也 (奈良県立医科大学 名誉教授)	
8. 脊髄小脳失調症6型(SCA6)に対するガバペンチン療法	26
分担研究者 吉田邦広 (信州大学脳神経内科 リウマチ・膠原病内科)	
研究協力者 中村勝哉, 宮崎大吾, 森田 洋, 池田修一 (信州大学脳神経内科 リウマチ・膠原病内科)	
9. 小脳失調症に対する短期集中リハビリテーションの効果に関する無作為比較研究	29
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 兼 神経リハビリテーション研究部長), 祖父江元 (名古屋大学神経内科教授)	
研究協力者 服部憲明, 三原雅史, 畠中めぐみ, 矢倉一 (森之宮病院神経リハ研), 伊藤瑞規 (名古屋大学神経内科)	
10. 運動失調症に対するCybernetics(サイバニクス)技術の展開	32
分担研究者 山海嘉之 (筑波大学大学院 システム情報工学研究科 教授)	
2) 基礎研究グループ	
1. グループ総括報告 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)	34
2. SCA8 リピートの生物学的特性と病原性に関する研究	35
分担研究者 池田佳生 (岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 脳神経内科学)	
研究協力者 宮崎一徳, 森本展年, 倉田智子, 永井真貴子, 永田哲也, 武久康, 阿部康二 (岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 脳神経内科学)	

3. 神経軸索変性を示す *gad* マウスの原因遺伝子 UCH-L1 の機能解析 に関する研究 38
 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)
 研究協力者 長嶺 聖史 (国立精神・神経センター 神経研究所 疾病研究第四部)
4. 運動失調症の病態機序における細胞内輸送機能に関する研究 41
 分担研究者 吉良潤一 (九州大学大学院医学系研究院神経内科)
 研究協力者 栄信孝, 副島直子, 大八木保政 (九州大学大学院医学系研究院神経内科)
 洲崎悦生, 押川清孝, 中山敬一 (九州大学生体防御医学研究所 分子発現制御学分野)
5. ポリグルタミン病の核機能病態に基づく治療開発 に関する研究 44
 分担研究者 岡澤 均 (東京医科歯科大学難治疾患研究所神経病理学分野)
 研究協力者 田村拓也, 榎戸 靖, 伊藤日加瑠 (東京医科歯科大学難治疾患研究所神経病理学分野)
6. 伸長ポリグルタミン蛋白は重合により細胞毒性を獲得する 47
 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センター)
 研究協力者 高橋 俊昭 (新潟大学医学部保健学科),
 堅田 慎一, 西澤 正豊 (新潟大学脳研究所神経内科)
7. 表面プラズモン共鳴法を用いた異常伸長ポリグルタミン鎖特異的凝集阻害化合物のスクリーニング系の樹立 50
 分担研究者 永井 義隆 (国立精神・神経センター 神経研究所 疾病研究第四部)
 研究協力者 岡本 佑馬, 藤掛 伸宏, ポビエル 明子 (国立精神・神経センター 神経研究所 疾病研究第四部), 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系研究科 蛋白質科学), 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)
8. 脊髄小脳変性症遺伝子治療用ウイルスベクターの開発 53
 分担研究者 平井 宏和 (群馬大学大学院医学系研究科)
 研究協力者 寅嶋 崇, 大上 美穂, 飯塚 朗, 山口 晴保 (群馬大学大学院医学系研究科)

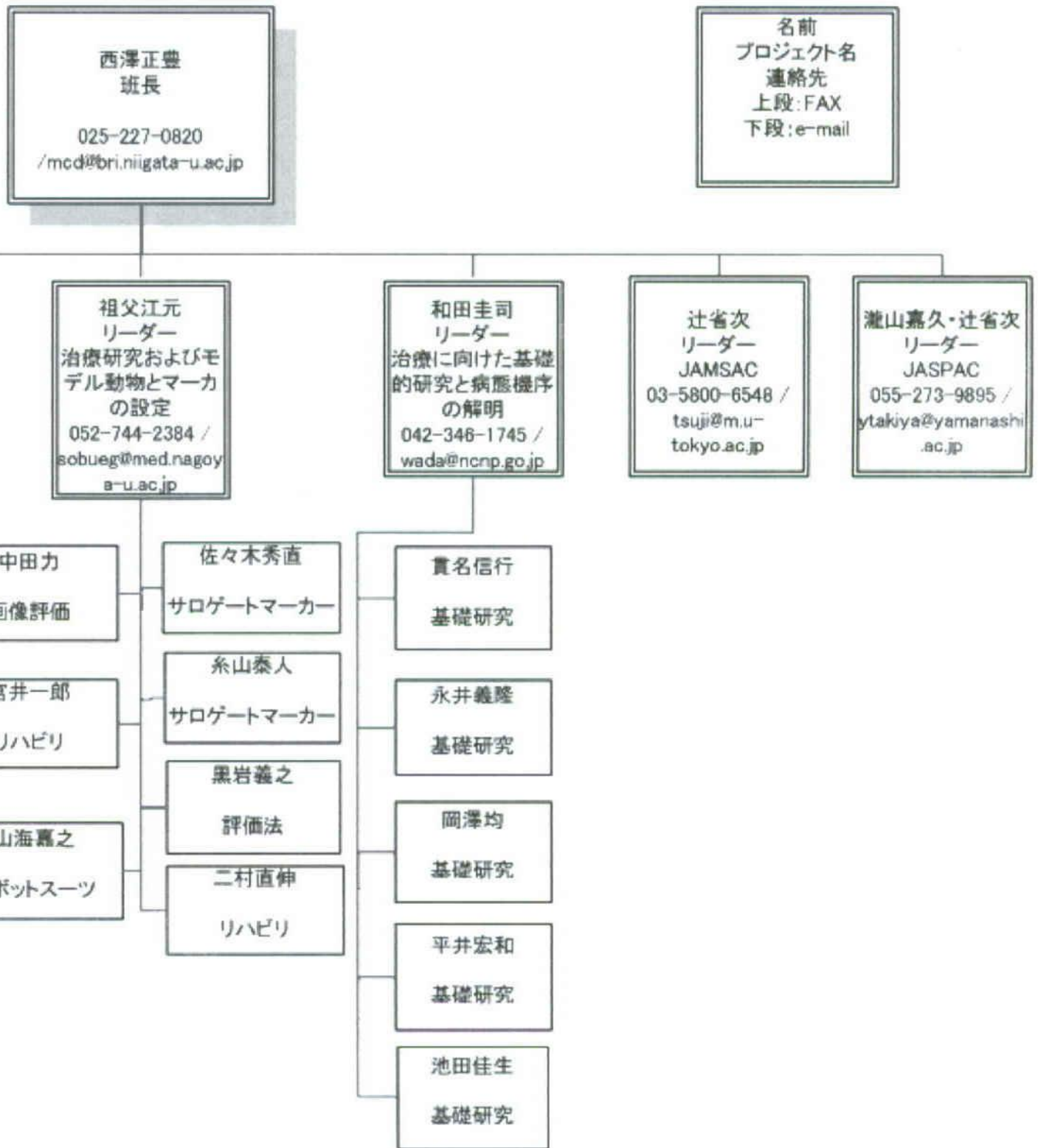
9. ポリグルタミン病の治療ターゲット探索のためのトランスジェニックマウスの開発・解析に関する研究	56
分担研究者 貴名信行 (独立行政法人理化学研究所脳科学総合研究センター構造神経病理研究チーム)	
研究協力者 小山文隆, 宮崎晴子, 山田みず樹, 黒沢大 (独立行政法人理化学研究所脳科学総合研究センター構造神経病理研究チーム)	
3) 自然史研究グループ	
1. グループ総括報告 中島健二 (鳥取大学医学部脳神経内科)	59
2. 認知症を合併した多系統萎縮症の検討	60
分担研究者 中島健二 (鳥取大学医学部脳神経内科)	
共同研究者 北山通朗, 和田健二, 安井建一 (鳥取大学医学部脳神経内科)	
3. 歯状核赤核・淡蒼球ルイ体萎縮症 (DRPLA) の臨床経過に及ぼす要因についての検討	63
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 長谷川有香, 小池亮子 (西新潟中央病院神経内科), 池内健, 小野寺理 (新潟大学医学部生命科学リソース研究センター)	
4. 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	66
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), 足立芳樹 (国立病院機構松江病院神経内科), 矢部一郎, 佐々木秀直 (北海道大学神経内科), 新井公人 (千葉東病院神経内科), 金井数明, 服部孝道 (千葉大学神経内科), 吉田邦広 (信州大学第三内科), 磯崎英治 (都立神経病院神経内科), 伊藤瑞規, 祖父江元 (名古屋大学神経内科), 小野寺理, 西澤正豊 (新潟大学神経内科)	
4) JAMSAC・JASPAC グループ	
1. グループ総括報告 瀧山嘉久 (山梨大学神経内科)	68
2. 遺伝性痙攣性対麻痺の原因遺伝子の網羅的解析システムの構築	69
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 石浦 浩之, 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), JASPAC Japan Spastic Paraplegia Research Consortium	
3. 本邦の優性遺伝性痙攣性対麻痺における large deletion による SPG4 の発症頻度	72

分担研究者	佐々木秀直 (北海道大学大学院医学研究科神経内科学分野)	
研究協力者	相馬広幸, 佐藤和則, 矢部一郎 (北海道大学大学院医学研究科神経内科)	
	松浦 徹 (名古屋大学医学系研究科神経遺伝情報学)	
4. <i>Seipin</i> 遺伝子のナンセンス変異をホモ接合で認めた痙性対麻痺の1家系		75
分担研究者	瀧山嘉久 (山梨大学神経内科)	
研究協力者	嶋崎晴雄, 太田京子, 本多純子, 滑川道人, 中野今治 (自治医科大学神経内科), 石浦浩之, 高橋祐二, 後藤順, 辻省次 (東京大学神経内科), 矢崎正英, 池田修一 (信州大学第三内科学)	
5. 多系統萎縮症の全ゲノム関連解析		78
分担研究者	中原 康雄 (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	百瀬 義雄 (北原脳神経外科病院神経内科), 市川 弥生子, 福田 陽子, 高橋 祐二 (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), 山本 健 (九州大学生体防御医学研究所ゲノム機能制御学部門), 後藤 順, 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)	
6. 多系統萎縮症の臨床的特徴に関する多施設共同研究		80
分担研究者	辻 省次 (東京大学神経内科)	
研究協力者	JAMSAC Japan MSA research consortium, 市川弥生子, 中原康雄, 後藤 順 (東京大学神経内科)	
5) 責任遺伝子同定研究グループ		
1. グループ総括報告 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)		82
2. Machado-Joseph 病における TDP-43 の異常発現		83
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	譚 春鳳, 豊島 靖子, 三木 ゆかり, 星 康浩, 高橋 均 (新潟大学脳研究所病理学分野), 横関 明男, 金子 博之 (新潟大学脳研究所神経内科), 池内 健, 小野寺 理 (新潟大学脳研究所分子神経疾患資源解析学分野), 柿田 明美 (新潟大学脳研究所脳疾患標本解析学分野)	

3. 常染色体劣性遺伝性脊髄小脳変性症 9 家系 10 例の臨床的・分子遺伝学的検討…………… 86
- 分担研究者 吉田邦広 (信州大学脳神経内科, リウマチ・膠原病内科)
- 研究協力者 中村勝哉, 森田 洋, 池田修一 (信州大学脳神経内科, リウマチ・膠原病内科), 牧下英夫 (北信総合病院神経内科), 大原慎司 (NHQ まつもと医療センター 中信松本病院神経内科), 牛山雅夫 (健和会病院神経内科), 露崎淳 (小諸厚生総合病院神経内科), 清水雄策 (伊那中央病院神経内科), 堺 温哉, 松本直通 (横浜市立大学大学院環境分子医科学)
4. 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…………… 88
- 分担研究者 高嶋 博 (鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 神経病学, 神経内科・老年病学)
- 研究協力者 平野隆城, 岡本裕嗣, 大窪隆一, 有村公良 (鹿児島大学神経内科), 要 匡 (琉球大学医科遺伝学), 吉田邦広 (信州大学神経内科)
5. 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 …… 91
- 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)
- 研究協力者 網野猛志, 石黒太郎, 佐藤望 (東京医科歯科大学大学院脳神経病態学 神経内科), 小林千浩, 戸田達史 (大阪大学大学院臨床遺伝), 石川欽也 (東京医科歯科大学大学院脳神経病態学 神経内科)
- 6) 副腎白質ジストロフィー治療研究グループ
1. グループ総括報告 鈴木康之 (岐阜大学医学教育開発研究センター)…………… 95
2. ABCD1 ノックアウトマウスの中樞神経系における極長鎖脂肪酸代謝に関する研究…………… 96
- 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)
3. 聴覚症状で気づかれた小児/思春期大脳型 ALD の検討…………… 99
- 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)
- 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), 中村雅子 (国立精神・神経センター精神保健研究所知的障害部・東京大学医学部耳鼻咽喉科)

4. 思春期発症の脳型 ALD に対する造血幹細胞移植の臨床的効果についての検討 102
 分担研究者 辻 省次 (東京大学医学部附属病院神経内科)
 研究協力者 松川 敬志, 高橋 祐二, 後藤 順 (東京大学医学部附属病院神経内科),
 片岡 圭亮, 熊野 恵城, 瀬尾 幸子, 高橋 強志, 黒川 峰夫 (東京大
 学医学部附属病院血液・腫瘍内科)
5. 副腎白質ジストロフィー症に対する骨髄非破壊的造血細胞移植 104
 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)
 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)
6. 副腎白質ジストロフィー (ALD) における造血幹細胞移植に関する研究 107
 分担研究者 加藤 俊一 (東海大学医学部基盤診療学系)
 研究協力者 矢部 普正, 矢部 みはる, 柳町 徳春 (東海大学医学部基盤診療学系),
 森本 克, 清水 崇史, 高倉 広充 (東海大学医学部専門診療学系)
7. 副腎白質ジストロフィー克服への取組みに関する研究-発症前診断に関するガイドライン作
 成に向けて 111
 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ゲノム研究分野)
8. 小児脳型副腎白質ジストロフィー患者脳の経時的評価:高磁場 MRI 装置を用いた拡散テン
 ソル画像法と ^1H -MR スペクトロスコピー画像法解析 114
 分担研究者 中田 力 (新潟大学脳研究所 統合脳機能研究センター)
 研究協力者 五十嵐 博中, 松澤 等, 鈴木 雄治, 山田 謙一 (新潟大学脳研究所統
 合脳機能研究センター), 大久保 真樹 (新潟大学医学部 保健学科)

平成20年度 運動失調班 組織図



名前
プロジェクト名
連絡先
上段:FAX
下段:e-mail

I 総括研究報告

総括研究報告書

運動失調症の病態解明と治療法開発に関する研究

主任研究者 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)

1. 本研究班の目的

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、多系統萎縮症および副腎白質ジストロフィーを対象として、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ている。

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、分子病態に関する基礎的研究が著しく進歩したことに伴い、運動失調症の進行阻止を目的とする治療法の有効性が培養細胞系や動物モデルで確認出来るようになってきている。こうした現状に鑑み、残された最大の課題はこれらの治療法を臨床に応用することにある。本研究班はこれまでの3年間、最新の基礎的研究の成果を臨床に還元することを目的として、全国レベルで臨床治療研究を行うことが出来る体制を構築してきた。しかし、脊髄小脳変性症のような神経変性疾患の進行抑制を目的とした治験の方法論は未だ確立されたとはいえず、臨床経過を先取りする代理バイオマーカーも十分には設定できていない。従って、治験の実施に向けた方法論を早急に整備する必要がある、これは広く神経変性疾患の治療法を確立するために必要不可欠な手続きである。

脊髄小脳変性症、多系統萎縮症、副腎白質ジストロフィーなど運動失調症を呈し、患者数が2万人に及ぶ難治性神経疾患を克服することは、厚生行政上の重要課題と位置付けられる。当研究の長期的な成果としては、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されて、未だ有効な治療法がないこれら疾患に苦しむ患者に大きな福音となり、さらに身体介護の負担を軽減することを通じて、広く国民の保健医療福祉の向上に繋がり、社会に対して貢献することが期待される。また、研究終了時に期待される目標としては、分子病態の理解が進むことにより、適切な代理バイオマーカーが設定でき、病態の進行阻止を目指した新たな治療法の開発に繋がり、また運動失調症に対する有効なリハビリテーションの方法論が確立できて、根治的な治療法が未確立であっても、小脳変性に対抗して運動機能を長く維持することが可能となることなどが挙げられる。

2. 研究の体制

本研究班は、平成 17 年度から 19 年度までの 3 年間にわたる「運動失調症に関する調査研究」の実績を継承しながら、新たに以下の 7 つの研究課題を設定し、3 カ年計画で研究に取り組む。いずれの課題も運動失調症に関する臨床症状、画像所見、代理バイオマーカーなどの継続的なフォローを必要とするものであるため、3 年目に成果をまとめることを目標としている。

臨床治療研究、基礎研究、自然歴研究、リハビリテーション研究、多系統萎縮症研究、家族性痙性対麻痺研究、責任遺伝子同定研究、副腎白質ジストロフィー治療研究のプロジェクトリーダーは、祖父江元教授、和田圭司部長、中島健二教授、祖父江教授（宮井一郎院長代理）、辻省次教授、滝山嘉久教授、水澤英洋教授、鈴木康一教授がそれぞれ務め、5 名前後の研究分担者による研究チームを組織して研究を推進している。

3. 研究計画および方法

1) 臨床治療研究

運動失調症に関する病態の理解に基づいた進行阻止治療の臨床応用を、多施設共同研究として推進するために、治験の実施に不可欠な、臨床経過を適切に反映する代理バイオマーカーの開発に取り組む。特に、神経細胞に蓄積する異常蛋白質を標的としたイメージング技術の開発を目指す。

2) リハビリテーション研究

運動失調症に対して最も有効なリハビリテーションの手法を確立する。まず、運動学習の主座である小脳が変性しても、繰り返し練習による短期集中リハビリテーションが有効であるか否か、また、どのような訓練プログラムが小脳の機能維持に有効であるかを検証し、この分野で初めてのエビデンスを得ることを目指す。さらに、ロボットスーツの運動失調症に対する臨床応用を試みる。

3) 基礎研究

蛋白質合成の品質管理機構の研究から、異常蛋白質の蓄積を阻止するための熱ショック蛋白質の発現誘導、トレハロースなどの蛋白質凝集抑制活性を有する物質の系統的な探索、RNA 干渉やオートファジー機構の誘導などによるさまざまな治療法に関する基礎的検討を行う。動物モデル系での治療実験により効果が確認された手法については、順次臨床応用を目指す。

4) 自然史研究

臨床調査個人票に基づく脊髄小脳変性症の自然歴に関する前向き研究を継続し、このデータベースを臨床治療研究の基盤として利用できるようにする。より詳細な調査を必要とする MJD と脊髄小脳失調症 6 型については、新たに作成した調査票に基づく症例登録作業を継続する。

5) JAMSAC・JASPAC

本研究班を母体として組織されている全国共同研究組織である多系統萎縮症を対象とした JAMSAC、および家族性痙性対麻痺を対象とした JASPAC を引き続き班研究としてサポートし、症例登録と追跡調査を継続する。昨年度に初めて第一次全国アンケート調査を実施した家族性痙性対麻痺については、引き続き臨床像の把握と原因遺伝子解析を行い、病態に基づいた治療法の開発を目指す。

6) 責任遺伝子同定研究

原因遺伝子が未同定である優性および劣性遺伝性の脊髄小脳変性症に関して、家系を有する多施設共同のプロジェクトチームにより、大規模ゲノム解析の手法により原因遺伝子の同定を目指す。特にわが国に多い 16 染色体長腕に連鎖する優性遺伝性小脳失調症の原因遺伝子の確定を目指す。平成 21 年度の夏期には同様の症例を集積して、原因遺伝子同定を進めるためのワークショップを計画している。

7) 副腎白質ジストロフィー治療研究

副腎白質ジストロフィーを早期診断し、造血幹細胞移植治療を速やかに実施できる診療体制を確立するとともに、移植治療の効果に関する前向き研究を前研究班から継続する。

4. 1 年目の成果の概要

1 年目の各プロジェクトの進捗状況の詳細は各リーダーによるまとめと分担研究者による報告書を参照されたい。本研究班では特に、一般にも分かり易い報告書を目指して 4 年前から各班員による報告書の要点を 1 枚のポンチ絵にまとめて掲載しているので、併せてご覧いただきたい。

要約すると、臨床治療研究チームは、臨床経過を先取りできる代理バイオマーカーの探索を続けており、中でも MRI を用いて小脳の変性を直接画像化する方法論などの確立に取り組んでいる。

基礎研究チームは、細胞内での蛋白質凝集を阻止するために、ユビキチン・プロテアソ

ーム系、およびオートファジー系の制御によるポリグルタミン病の治療法開発、および治療効果判定のためのモデル動物の作成などの研究を継続している。

自然歴研究、および多系統萎縮症の JAMSAC と家族性痙性対麻痺の JASPAC 研究チームは、それぞれ症例の登録と解析を順調に継続している。

リハビリテーション研究チームは、短期集中リハの有効性を確立するための世界初の介入研究に取り組んでおり、近畿地区に在住する患者さんの協力を得て、今年度中に成果をまとめることを目指している。これまでの経過では、運動学習の首座である小脳の変性疾患においても、短期集中リハの効果が確認されつつあり、今後の進展が大いに期待される。

遺伝子未同定の遺伝性脊髄小脳変性症研究チームは、わが国に多発することが判明した第 16 染色体長腕に連鎖する優性遺伝性純粋小脳萎縮症、および遺伝子未同定の遺伝性脊髄小脳変性症の原因遺伝子同定に取り組んでいる。

副腎白質ジストロフィー治療研究チームは、小児大脳型に対する造血幹細胞移植療法の普及に向けた活動に取り組んでいる。

バイオマーカーの探索は大変困難な課題であり、必ずしも予定通りには進捗していないが、これ以外の研究は概ね計画の通りに進行していると判断している。

Ⅱ 分担研究報告

臨床治療研究グループ 総括報告

プロジェクトリーダー 祖父江 元 (名古屋大学 神経内科)

臨床応用グループでは、主に脊髄小脳変性症におけるバイオマーカーの開発、並びに脊髄小脳変性症に対するリハビリテーションの効果に関する無作為比較研究を行っている。バイオマーカーの開発においては、渦巻き図などの図表を用いたパソコン解析による定量的な評価、筋MRSを用いた筋エネルギー代謝による評価、 α -シヌクレイン蛋白凝集体に結合するプローブを使用したPETによる評価、頭部MRIの新しい指標であるVBM、FA、MDを用いた評価などを経時的に行い、その変化やバイオマーカーとしての有用性を検討している。リハビリテーションの効果に関する無作為比較研究では、現在までに脊髄小脳変性症患者28名の協力を得ており、順調に登録が進んでいる。また、中間解析ではあるが、4週間の短期リハビリ入院前後で、日常生活動作の障害を示す指標であるFIMの改善を認めたのみならず、小脳失調そのものを示す指標であるSARAの改善まで認めることができた。さらにリハビリテーションを施行することによる患者の満足度が非常に高かったことは印象的であった。

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

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

分担研究者 佐々木秀直 北海道大学大学院医学研究科神経内科学分野
研究協力者 矢部一郎、佐藤和則、相馬広幸（北海道大学大学院医学研究科神経内科学分野）
寺江 聡（北海道大学大学院医学研究科放射線医学分野）
沖田孝一（北翔大学健康プランニング学科）

研究要旨

ポリグルタミン病の病態機序は未解明であるが、発症に関する分子機構の解明により、近い将来、新規薬物療法の開発も期待されている。しかしながら、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ている。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。そのような指標の候補として、我々は昨年度までにポリグルタミン病における筋エネルギー代謝異常に注目し、汎用機である 1.5T MRI を用いた ^{31}P -MRS による筋エネルギー代謝測定を安定して行う方法を見出した。今回はその測定方法を用い、ポリグルタミン病である Machado-Joseph 病 (MJD) にて筋エネルギー代謝測定を行った。患者群と健常者群で安静時 $\text{PCr}/(\text{PCr}+\text{Pi})$ および V_{max} を比較検討した結果、患者群において低値な傾向ではあったが、有意な差は得られなかった [$\text{PCr}/(\text{PCr}+\text{Pi})$; $p = 0.3810$, V_{max} ; $p = 0.3862$]。しかしながら、 V_{max} 値は Scale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA) 総点数と有意に逆相関していた ($r = -0.58$, $P = 0.042$)。一年間の V_{max} 値変化については、患者群において健常群と比較して有意に減少していたが ($n = 5$, $P = 0.021$)、二年間の変化では、患者群で減少傾向ではあるが、統計学的有意差は認めなかった ($n = 4$, $P = 0.051$)。今後症例数の蓄積や測定値と病態との関連も含め、更なる検討が必要であるが、これらの結果は、 V_{max} 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。

A. 研究目的と背景

背景 ポリグルタミン病の病態機序はまだ十分には解明されていないが、ユビキチンプロテアソーム系の障害や蛋白相互作用の異常により発症すると推定されている。発症に関連する分子機構の解明により、近い将来、新規薬物療法の開発も期待されている。しかしながら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。こうした現状において、ポリグルタミン病であるハンチントン病や歯状核赤核ルイ体萎縮症などでは、骨格筋での安静時および運動負荷時におけるミトコンドリアでの ATP 産生能が低下していること、即ち筋エネルギー代謝が障害されている可能性があることが報告されている。また、フリードライヒ失調症においても同様の所見が示され、その筋エネルギー代謝を有効性判定の生化学的指標として用いて抗酸化療法が試みられ、その薬物治療効果としてミトコンドリアでの ATP 産生能が増加していることが確認されてい

る。我々は昨年度までに、ポリグルタミン病における生化学的指標の候補として MRS を用いた筋エネルギー代謝を検討し、汎用機である 1.5T MRI を用いた ^{31}P -MRS による筋エネルギー代謝測定を安定して行う方法を見出した。今回、本方法を用い、ポリグルタミン病、特に Machado-Joseph 病 (MJD) における筋エネルギー代謝を測定を試みた。

目的 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。

B. 研究方法および対象

測定は磁気共鳴装置 (MRI シーメンス社製、1.5T) を用い ^{31}P -MRS にて行った。測定は仰臥位で右腓腹筋を対象とした。測定は安静時と足関節屈曲運動時および運動後に行った。まず安静時に 64 スキャンを行った。次に体重の 10% 程度の重り負荷を足底に加えて、足関節屈曲運動を動的に約 5 分間行い、その運動中に 16 スキャンと運動終了間際に 8 スキャン測定した。運動終了後、8 スキャンを 4 回、16 スキャンを 4 回、32 スキャンを 3 回、64 スキ

ランを2回行った。測定データとして inorganic phosphate (Pi), phosphodiesterases, phospho-creatin (PCr), ATP, α ATP + NAD(H) と NADP(H), β ATP を得た後、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。今回は、健常男性8名(32~67歳)、MJD男性患者8名(32~71歳)を対象に測定した。

(倫理面での配慮)

本研究については、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。

C. 研究結果及び考察

PCr/(Pi+PCr) および Vmax については健常群で低値であったが、統計学的有意差は得られなかった [PCr/(Pi + PCr); MJD 群 0.88 ± 0.02 S.D., 健常者群 0.89 ± 0.02 S.D.; $p = 0.38$, Vmax; MJD 群 20.53 ± 8.39 S.D., 健常者群 28.00 ± 21.78 S.D.; $p = 0.38$]。

一年間の Vmax 値変化については、患者群において健常群と比較して有意に減少していたが ($n = 5$, $p = 0.021$) (図1)、二年間の変化では、患者群で減少傾向ではあるが、統計学的有意差は認めなかった ($n = 4$, $p = 0.051$)。また、Vmax 値は SARA 総点数と有意に逆相関していた ($n = 13$, $r = -0.58$, $p = 0.042$) (図2)。

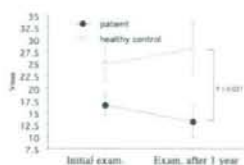


図1 Vmaxの一年間の推移(MJD 5名, control 5名)

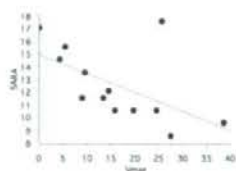


図2 Vmax と SARA の相関

D. 結論

今後症例数の蓄積や測定値と病態の関連性も含め、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。

E. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Soma, H., Yabe, I., Takei, A., Fujiki, N., Yanagihara, T., Sasaki, H.: Associations between Multiple System Atrophy and Polymorphisms of SLC1A4, SQSTM1, and EIF4EBP1 Genes. *Mov Disord* 23, 1161-1167, 2008
- 2) Yabe, I., Kitagawa, M., Suzuki, Y., Fujiwara, K., Wada, T., Tsubuku, T., Takeichi, N., Sakushima, K., Soma, H., Tsuji, S., Niino, M., Saitoh, S., Sasaki, H.: Downbeat positioning nystagmus is a common clinical feature despite variable phenotypes in an FHM1 family. *J Neurol* 255, 1541-1544, 2008
- 3) 佐藤和則、矢部一郎、相馬広幸、安井建一、中島健二、伊藤瑞規、祖父江元、下畑享良、小野寺理、西澤正豊、佐々木秀直：新しい小脳性運動失調の重症度評価スケール Scale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA) 日本語版の信頼性に関する検討, *BRAIN and NERVE* (印刷中)

2. 学会発表

- 1) Yabe, I., Tha, K. K., Terae, S., Okita, K., Sasaki, H.: Skeletal muscle energy metabolism in Machado-Joseph disease, 12th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Hilton Chicago, Chicago, IL, USA, 6/22-6/26 2008
- 2) 佐藤和則、矢部一郎、相馬広幸、安井建一、中島健二、伊藤瑞規、祖父江元、下畑享良、小野寺理、西澤正豊、佐々木秀直：日本語版 Scale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA) の信頼性、第 49 回日本神経学会総会、横浜、2008
- 3) 相馬広幸、矢部一郎、パスリレハナ、武井麻子、藤木直人、柳原哲郎、佐々木秀直：多系統萎縮症疾患感受性候補遺伝子の関連解析、第 49 回日本神経学会総会、横浜、2008

F. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

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)、佐藤和則1)、相馬広幸1)、寺江 聡2)、沖田孝一3)

1) 北海道大学大学院医学研究科神経内科学分野

2) 北海道大学大学院医学研究科放射線医学分野

3) 北翔大学健康プランニング学科

ポリグルタミン病研究の進歩により新規薬剤が開発される可能性

症状の評価のみでは、治療効果判定に時間がかかる

簡便な判定指標の開発が必要

例； ^{31}P -MRSによる筋エネルギー代謝測定

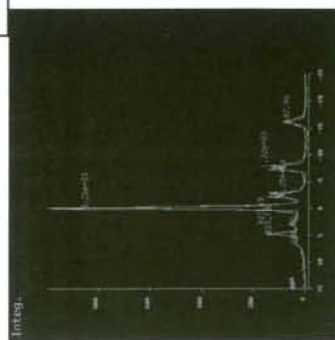


測定法の継続的改良により、 $\text{PCr}/(\text{Pi}+\text{PCr})$ 比と V_{max} が安定して測定可能

ポリグルタミン病であるMJD患者にて測定

V_{max} はMJD群で経時的に低くなり、かつSARAと逆相関

V_{max} が有効性判定の生化学的指標になり得る可能性あり



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脳内 α -シヌクレイン蛋白凝集体の非侵襲的 PET 計測

分担研究者 研究協力者	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
	武田 篤	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
	菊池昭夫	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
	岡村信行	東北大学大学院医学系研究科	生体機能学講座	機能薬理学分野
	谷内一彦	東北大学大学院医学系研究科	生体機能学講座	機能薬理学分野
	工藤幸司	東北大学先進医工学研究機構	高度情報通信分野	
	古本祥三	東北大学先進医工学研究機構	高度情報通信分野	
	田代 学	東北大学サイクロトロン核医学研究部		

研究要旨

多系統萎縮症において、グリア細胞質内封入体の構成成分である α -シヌクレイン蛋白凝集体は病態を理解する上で重要なマーカーのひとつであるが、今までに生体内での存在を可視化することはできていない。In vitro で α -シヌクレイン蛋白凝集体に結合することが判明しているプローブ(コード名 BF-227)を用いて多系統萎縮症患者に PET を施行し、正常健常者と比較して基底核、視床、大脳皮質運動野で ^{11}C BF-227 の高い結合能を検出した。 α -シヌクレイン蛋白凝集体の可視化・画像化は多系統萎縮症を始めとする α -シヌクレイン病の病態解明の一助となり、多系統萎縮症の早期診断(発症前診断)や治療効果の判定に応用できる可能性がある。

A. 研究目的

α -シヌクレインの変性・凝集は神経細胞の機能障害と細胞死に強く相関することから、 α -シヌクレイン蛋白凝集は多系統萎縮症などの α -シヌクレイン病の病態を理解する上で重要なマーカーのひとつである。

本研究の目的は、今まで不可能だった生体内での α -シヌクレイン蛋白凝集体の可視化を PET によって可能にすることである。

ック撮像を行った。スキャン中に動脈採血、血中代謝物の解析を行い、代謝物補正された採血データを入力関数とした。Logan らの graphical 解析により、 ^{11}C BF-227 の Distribution volume (DV) を算出した。各個人の MRI 画像を参照して小脳(皮質、白質)、尾状核、被殻、淡蒼球、視床、橋、中脳、海馬、大脳皮質運動野に関心領域を設定し、各領域の平均カウントを算出した。解析には PMOD Version 2.9 を使用した。

(倫理面への配慮)

本研究はヘルシンキ宣言及び臨床研究に関する倫理指針(厚生労働省)に従って実施された。本研究は東北大学医学部・医学系研究科倫理委員会にて承認されている。

B. 研究方法

α -シヌクレイン蛋白凝集体に結合するプローブ(コード名 BF-227)を多系統萎縮症患者に投与し、PET にて検出する。6名の多系統萎縮症患者(年齢 58.8 ± 10.9 歳)と年齢一致させた8名の正常健常人に ^{11}C BF-227 投与後60分間の PET ダイナミ

C. 研究結果

正常健常群と比較して、多系統萎縮症患者