

200996073A

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患克服研究事業

球脊髄性筋萎縮症のデータベースおよび生体試料バンク構築

平成21年度 総括研究報告書  
(H21 - 難治 - 一般 - 018)

研究代表者 田中 章景  
(名古屋大学大学院医学系研究科准教授)

平成22(2010)年3月

# 目 次

I. 総括研究年度終了報告	
球脊髄性筋萎縮症のデータベースおよび生体試料バンク構築 .....	1
田中 章景	
II. 分担研究年度終了報告	
1. 球脊髄性筋萎縮症のバイオマーカー開発 .....	5
田中章景	
2. 球脊髄性筋萎縮症の生体試料保管・管理体制の構築 .....	7
祖父江 元	
3. 球脊髄性筋萎縮症の臨床情報データベースの構築 .....	9
勝野雅央	
4. 球脊髄性筋萎縮症の遺伝子バンクの構築 .....	11
森田光哉	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表 .....	13
IV. 研究成果の刊行物・別刷 .....	15

# I . 総括研究年度終了報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

総括研究年度終了報告

球脊髄性筋萎縮症のデータベースおよび生体試料バンク構築

研究代表者 田中 章景

名古屋大学大学院医学系研究科神経内科学・准教授

### 研究要旨

球脊髄性筋萎縮症（SBMA）の治療法開発の一助とすることを目的に、臨床情報と各種サンプルを前向きに収集した。文書による同意を得た SBMA 患者の血液から DNA を抽出し、遺伝子検査を実施するとともに、得られたサンプルは連結可能匿名化した上で保存した。各種倫理指針が遵守され、被験者のプライバシーが損なわれないよう適切な保管・管理が実施できたと考えられる。また、各種臨床情報についても個人情報損なわれないよう適切に管理された。これら 34 例の臨床情報の解析から、広範な四肢の運動機能障害や嚥下機能障害が客観的に評価された。いまだ SBMA の自然歴には不明な点が多く、これらの症状の縦断的な解析が今後重要になると考える。さらに、臨床情報とサンプルの解析から、尿中 8-OHdG の上昇と運動機能との相関が確認された。尿中 8-OHdG は SBMA の重症度を反映するバイオマーカーの候補と考えられる。

### 研究分担者

祖父江 元 名古屋大学大学院医学系研究科神経内科学・教授

勝野 雅央 名古屋大学高等研究院・特任講師

森田 光哉 自治医科大学神経内科学・講師

### A. 研究目的

球脊髄性筋萎縮症（SBMA）は緩徐進行性の四肢筋力低下・筋萎縮および球麻痺を主症状とする神経変性疾患である。SBMA を含む神経変性疾患には根本的治療は存在せず、治療法開発が急務であるが、症例数が少なく、症状の進行が緩徐で、治療判定に用いる客観的指標が確立されていないという疾患の特徴のため、臨床試験のデザインが困難であり、治療法開発が難航している。

我々がこれまで本疾患に対する一貫し

たトランスレーショナルリサーチの中で明らかにしてきたことの一つが、病勢および薬効判定の客観的指標としてのバイオマーカーの重要性である。SBMA のバイオマーカーとしていくつかの候補があげられているが、いまだ探索中の段階であり、有効性が確立されたものは乏しい。本研究は、臨床情報と各種サンプルを前向きに収集・解析することで SBMA のバイオマーカーを探索・同定し、SBMA の治療法開発を迅速化することを目的とした。

SBMA は全国での推計患者数が数千人と

される稀少疾患であり、単独施設での症例収集には限界があるため、研究代表者が所属する名古屋大学に加え、自治医科大学においても、臨床情報と各種サンプルの収集を実施した。

## B. 研究方法

過去に治療介入試験に参加していない SBMA 患者を対象とし、文書による十分な説明を行い同意が得られた 34 症例を対象に採血を行い、血液から DNA を抽出した。その DNA を用いてアンドロゲン受容体 (AR) 遺伝子第 1 エクソンの CAG 繰り返し配列 (CAG リピート) 数を計測する遺伝子検査を実施し、SBMA の診断を再確認した。

これら 34 症例を対象に、以下の臨床情報を 6 ヶ月 (24 週間) ごとに収集した。1) 運動機能評価 (ALSFRS-R、6 分間歩行、QMG スコア、握力等)、2) 嚥下機能評価 (嚥下造影における咽頭部バリウム残留率、食道入口部開大時間等)、3) QOL 評価 (ALSAQ-5)、4) 血液検査 (血清 CK、テストステロン等)・尿検査 (尿糖等)、5) その他の自他覚的随伴症状

同意を得た SBMA 患者から定期的に収集される臨床データおよび血清・尿・髄液などのサンプルは必要な検査を実施した後に残りの検体について凍結保存を行った。また患者の血液から抽出された DNA・RNA は、個人情報管理者による番号付与の形で連結可能匿名化した上で、凍結保存された。

本研究で得られた SBMA 患者の尿のサンプルを利用し、酸化ストレスのマーカーとしてハンチントン病やアルツハイマ

ー病などの神経疾患や、動脈硬化・糖尿病・癌などの領域に幅広く応用されている 8-hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG) を ELISA 法によって計測した。

研究期間終了後は、本研究で収集されたデータを基礎に SBMA データバンクを創設し、連結不可能匿名化された形で、あらかじめ同意を得ることのできた検体を提供する。

(倫理面への配慮)

患者検体を用いた研究については、臨床研究に関する倫理指針およびヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針を遵守して行った。また、遺伝子検査を含む本研究の実施に当たっては、IRB ならびに倫理委員会の承認のもと、文書による説明・同意を得た上で、被験者の自由意志およびプライバシーを損なうことのないよう配慮した。

## C. 研究結果

文書による同意を得ることができた SBMA 患者 34 例において遺伝子検査を実施し、いずれの症例でもアンドロゲン受容体 (AR) 遺伝子第 1 エクソンの CAG 繰り返し配列 (CAG リピート) 数が異常延長していることを確認した。その上で、臨床情報と各種サンプルの前向きな収集を開始した。

収集開始時のデータを用いて横断的な解析を実施したところ、SBMA 患者では四肢の運動機能障害を認め、6 分間歩行での歩行距離は健常者と比べ著明に低下していた。また、嚥下造影での咽頭部バリウム残留率や嚥下回数は健常者と比べ大幅に増加しており、嚥下機能が広範に障害

されていることが客観的に評価された。

また、SBMA 患者における尿中 8-OHdG は正常値よりも上昇していた。また 6 分間歩行での歩行距離および握力と尿中 8-OHdG との間に有意な負の相関関係が確認された。

本研究では 6 ヶ月 (24 週間) ごとにデータを収集するため、2 回目のデータ収集は一部の症例のみでしか行うことができず、運動機能や嚥下機能、尿中 8-OHdG の縦断的なデータ解析には至らなかった。

収集された臨床データおよび各種サンプルは被験者のプライバシーが損なわれないよう適切に保管・管理されたが、SBMA データバンクの創設には至らなかった。

#### D. 考察

SBMA 患者において広範な運動機能障害および嚥下機能障害を認めたが、これらの症状がどのように進行していくのか前向きにみた研究はなく、SBMA の自然歴はいまだ明確でない。今後も SBMA 患者の診察を続行し、客観的な指標を用いて臨床症状の推移をみるのが重要と思われる。

尿中 8-OHdG が SBMA 患者において上昇していたことから、SBMA 患者では酸化ストレスが病態に何らかの影響を与えている可能性が示唆される。また、尿中 8-OHdG と運動機能との間に有意な相関関係が確認されたことから、尿中 8-OHdG は SBMA の重症度を反映するバイオマーカーの候補であると考えられる。今後、疾患の進行に伴い尿中 8-OHdG がどのように変化していくか観察を続けることも重要と思われる。

患者の血液から抽出された DNA・RNA に

は多くの個人情報が含まれるため、個人情報管理者によって番号が付与され、連結可能匿名化した上で凍結保存された。その他のサンプルならびに臨床データに関して匿名化していないが、鍵付きの保管庫に保管することで、個人情報を保護した。本研究では、臨床研究に関する倫理指針およびヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針を遵守し、被験者のプライバシーに配慮することができたと考える。

#### E. 結論

遺伝子検査にて診断が確定した SBMA 患者において臨床情報と生体資料を収集する体制の構築に着手した。前向きに収集した SBMA 患者における臨床情報および嚥下造影画像を解析した。今後の更なる情報の集積が重要である。また、前向きに収集した SBMA 患者における臨床情報と各種サンプルを解析し、尿中 8-OHdG が SBMA の重症度を反映するバイオマーカーの有効な候補であるとの結論を得た。臨床研究に関する倫理指針およびヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針を遵守し、被験者のプライバシーが損なわれない形式で、SBMA 患者における臨床情報と各種サンプルの収集と保管・管理を適切に実施した。

#### F. 健康危険情報

無し

#### G. 研究発表

1) Banno H, Katsuno M, Suzuki K, Tanaka F, Sobue G. Neuropathology and therapeutic

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

intervention in spinal and bulbar muscular atrophy. *Int. J. Mol. Sci.* 10:1000-12, 2009

他の研究発表は別掲

**H. 知的財産権の出願・登録状況**

1. 特許取得

無し

2. 実用新案登録

無し

3. その他

無し

## Ⅱ. 分担研究年度終了報告



厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
球脊髄性筋萎縮症のデータベースおよび生体試料バンク構築  
（分担）研究年度終了報告書

球脊髄性筋萎縮症のバイオマーカー開発

研究分担者 田中章景 名古屋大学大学院医学系研究科神経内科学・准教授

**研究要旨**

球脊髄性筋萎縮症（SBMA）の治療法開発の一助とすることを目的に、臨床情報と各種サンプルを前向きに収集し、バイオマーカーを探索した。文書による同意を得た SBMA 34 例の臨床情報とサンプルの解析から、尿中 8-OHdG の上昇と運動機能との相関が確認された。尿中 8-OHdG は SBMA の重症度を反映するバイオマーカーの候補と考えられる。

**A. 研究目的**

球脊髄性筋萎縮症（SBMA）は緩徐進行性の四肢筋力低下・筋萎縮および球麻痺を主症状とする神経変性疾患である。SBMA を含む神経変性疾患には根本的治療は存在せず、治療法開発が急務であるが、症例数が少なく、症状の進行が緩徐で、治療判定に用いる客観的指標が確立されていないという疾患の特徴のため、臨床試験のデザインが困難であり、治療法開発が難航している。我々がこれまで本疾患に対する一貫したトランスレーショナルリサーチの中で明らかにしてきたことの一つが、病勢および薬効判定の客観的指標としてのバイオマーカーの重要性である。SBMA のバイオマーカーとしていくつかの候補があげられているが、いまだ探索中の段階であり、有効性が確立されたものは乏しい。本研究は、臨床情報と各種サンプルを前向きに収集・解析することで SBMA のバイオマーカーを探索・同定し、SBMA の治療法開発を迅速化することを目的とした。

**B. 研究方法**

遺伝子検査において診断が確定し、過

去に治療介入試験に参加していない SBMA 患者を対象とし、文書による十分な説明を行い同意が得られた 34 例を本研究の対象とした。

以下の臨床情報を 6 ヶ月（24 週間）ごとに収集した。1) 運動機能評価（ALSFRS-R、6 分間歩行、QMG スコア、握力等）、2) 嚥下機能評価（嚥下造影における咽頭部バリウム残留率、食道入口部開大時間等）、3) QOL 評価（ALSAQ-5）、4) 血液検査（血清 CK、テストステロン等）・尿検査（尿糖等）、5) その他の自他覚的随伴症状。臨床データの収集と並行して血清・尿などのサンプルを定期的に採取し、一部については凍結保存を行った。

本研究で得られた SBMA 患者の尿のサンプルを利用し、酸化ストレスのマーカーとしてハンチントン病やアルツハイマー病などの神経疾患や、動脈硬化・糖尿病・癌などの領域に幅広く応用されている 8-hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG) を ELISA 法によって計測した。

（倫理面への配慮）

患者検体を用いた研究については、臨床研究に関する倫理指針を遵守して行った。また、本研究を行うに当たっては、

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
球脊髄性筋萎縮症のデータベースおよび生体試料バンク構築  
（分担）研究年度終了報告書

名古屋大学医学部附属病院 IRB ならびに名古屋大学大学院医学系研究科倫理委員会の承認のもと、文書による説明・同意を得た上で、被験者の自由意志およびプライバシーを損なうことのないよう配慮した。

### C. 研究結果

文書による同意を得ることができた SBMA 患者 34 例において臨床情報と各種サンプルの前向きな収集を開始した。

SBMA 患者における尿中 8-OHdG は正常値よりも上昇していた。また 6 分間歩行での歩行距離および握力と尿中 8-OHdG との間に有意な負の相関関係が確認された。

本研究では 6 ヶ月（24 週間）ごとにデータを収集するため、2 回目のデータ収集は一部の症例のみでしか行うことができず、尿中 8-OHdG の縦断的なデータ解析には至らなかった。

### D. 考察

尿中 8-OHdG が SBMA 患者において上昇していたことから、SBMA 患者では酸化ストレスが病態に何らかの影響を与えている可能性が示唆される。また、尿中 8-OHdG と運動機能との間に有意な相関関係が確認されたことから、尿中 8-OHdG は SBMA の重症度を反映するバイオマーカーの候補であると考えられる。今後、疾患の進行に伴い尿中 8-OHdG がどのように変化していくか観察を続けることも重要と思われる。

### E. 結論

前向きに収集した SBMA 患者における臨

床情報と各種サンプルを解析し、尿中 8-OHdG が SBMA の重症度を反映するバイオマーカーの有力な候補であるとの結論を得た。

### F. 健康危険情報

無し

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

1) Banno H, Katsuno M, Suzuki K, Tanaka F, Sobue G. Neuropathology and therapeutic intervention in spinal and bulbar muscular atrophy. *Int. J. Mol. Sci.* 10:1000-12, 2009

2) Suzuki K, Katsuno M, Banno H, Takeuchi Y, Kawashima M, Suga N, Hashizume A, Hama T, Uchida K, Yamashita F, Nakamura T, Hirayama M, Tanaka F, Sobue G. The profile of motor unit number estimation (MUNE) in spinal and bulbar muscular atrophy. *J. Neurol Neurosurg Psychiatry*. [in press]

#### 2. 学会発表

無し

### H. 知的財産権の出願・登録状況

#### 1. 特許取得

無し

#### 2. 実用新案登録

無し

#### 3. その他

無し

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
球脊髄性筋萎縮症のデータベースおよび生体試料バンク構築  
（分担）研究年度終了報告書

球脊髄性筋萎縮症の生体試料保管・管理体制の構築

研究分担者 祖父江 元 名古屋大学大学院医学系研究科神経内科学・教授

**研究要旨**

球脊髄性筋萎縮症（SBMA）の治療法開発の一助とすることを目的に、前向きに収集した臨床情報と各種サンプルの保管・管理を行った。特に多くの個人情報が含まれる DNA・RNA は連結可能匿名化の上、凍結保存した。各種倫理指針が遵守され、被験者のプライバシーが損なわれないよう適切な保管・管理が実施できたと考えられる。

**A. 研究目的**

球脊髄性筋萎縮症（SBMA）は緩徐進行性の四肢筋力低下・筋萎縮および球麻痺を主症状とする神経変性疾患である。SBMA を含む神経変性疾患には根本的治療は存在せず、治療法開発が急務であるが、症例数が少なく、症状の進行が緩徐で、治療判定に用いる客観的指標が確立されていないという疾患の特徴のため、臨床試験のデザインが困難であり、治療法開発が難航している。我々がこれまで本疾患に対する一貫したトランスレーショナルリサーチの中で明らかにしてきたことの 하나가、病勢および薬効判定の客観的指標としてのバイオマーカーの重要性である。SBMA のバイオマーカーとしていくつかの候補があげられているが、いまだ探索中の段階であり、有効性が確立されたものは乏しい。本研究は、臨床情報と各種サンプルを前向きに収集・解析することで SBMA のバイオマーカーを探索・同定し、SBMA の治療法開発を迅速化することを目的とした。

**B. 研究方法**

同意を得た SBMA 患者から定期的に収集

される臨床データおよび血清・尿などのサンプルの保管・管理を行った。

血清・尿・髄液のサンプルは必要な検査を実施した後に残りの検体について凍結保存を行った。また患者の血液から抽出された DNA・RNA は、個人情報管理者による番号付与の形で連結可能匿名化した上で、凍結保存された。

所定の研究期間が終了した後は、本研究で収集されたデータを基礎に SBMA データバンクを創設し、連結不可能匿名化された形で、あらかじめ同意を得ることのできた検体を提供する。

（倫理面への配慮）

患者検体を用いた研究については、臨床研究に関する倫理指針およびヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針を遵守して行った。また、本研究を行うに当たっては、名古屋大学医学部附属病院 IRB ならびに名古屋大学大学院医学系研究科倫理委員会の承認のもと、文書による説明・同意を得た上で、被験者の自由意志およびプライバシーを損なうことのないよう配慮した。

**C. 研究結果**

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
球脊髄性筋萎縮症のデータベースおよび生体試料バンク構築  
（分担）研究年度終了報告書

文書による同意を得ることができた SBMA 患者 34 例において臨床情報と各種サンプルの前向きな収集を開始した。収集された臨床データおよび各種サンプルは被験者のプライバシーが損なわれないよう適切に保管・管理されたが、SBMA データバンクの創設には至らなかった。

#### D. 考察

患者の血液から抽出された DNA・RNA には多くの個人情報が含まれるため、個人情報管理者によって番号が付与され、連結可能匿名化した上で凍結保存された。その他のサンプルならびに臨床データに関して匿名化していないが、鍵付きの保管庫に保管することで、個人情報を保護した。本研究では、臨床研究に関する倫理指針およびヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針を遵守し、被験者のプライバシーに配慮することができたと考える。

#### E. 結論

臨床研究に関する倫理指針およびヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針を遵守し、被験者のプライバシーが損なわれない形式で、SBMA 患者における臨床情報と各種サンプルの収集と保管・管理を適切に実施した。

#### F. 健康危険情報

無し

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Banno H, Katsuno M, Suzuki K, Tanaka F,

Sobue G. Neuropathology and therapeutic intervention in spinal and bulbar muscular atrophy. *Int. J. Mol. Sci.* 10:1000-12, 2009

2) Suzuki K, Katsuno M, Banno H, Sobue G. Pathogenesis-targeting Therapeutics for Spinal and Bulbar Muscular Atrophy (SBMA). *Neuropathology* 29: 509-16, 2009.

3) Suzuki K, Katsuno M, Banno H, Takeuchi Y, Kawashima M, Suga N, Hashizume A, Hama T, Uchida K, Yamashita F, Nakamura T, Hirayama M, Tanaka F, Sobue G. The profile of motor unit number estimation (MUNE) in spinal and bulbar muscular atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. [in press]

##### 2. 学会発表

1) 鈴木啓介、勝野雅央、坂野晴彦、竹内優、川島 基、須賀徳明、祖父江 元. 球脊髄性筋萎縮症患者における自然歴の検討. 第 50 回日本神経学会総会. 仙台. 2009 年 5 月 21 日

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

無し

##### 2. 実用新案登録

無し

##### 3. その他

無し

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
球脊髄性筋萎縮症のデータベースおよび生体試料バンク構築  
（分担）研究年度終了報告書

球脊髄性筋萎縮症の臨床情報データベースの構築

研究分担者 勝野雅央 名古屋大学高等研究院・特任講師

**研究要旨**

球脊髄性筋萎縮症（SBMA）の治療法開発の一助とすることを目的に、臨床情報と各種サンプルを前向きに収集した。文書による同意を得た SBMA 34 例の臨床情報の解析から、広範な四肢の運動機能障害や嚥下機能障害が客観的に評価された。いまだ SBMA の自然歴には不明な点が多く、これらの症状の縦断的な解析が今後重要になると考える。

**A. 研究目的**

球脊髄性筋萎縮症（SBMA）は緩徐進行性の四肢筋力低下・筋萎縮および球麻痺を主症状とする神経変性疾患である。SBMA を含む神経変性疾患には根本的治療は存在せず、治療法開発が急務であるが、症例数が少なく、症状の進行が緩徐で、治療判定に用いる客観的指標が確立されていないという疾患の特徴のため、臨床試験のデザインが困難であり、治療法開発が難航している。我々がこれまで本疾患に対する一貫したトランスレーショナルリサーチの中で明らかにしてきたことの一つが、病勢および薬効判定の客観的指標としてのバイオマーカーの重要性である。SBMA のバイオマーカーとしていくつかの候補があげられているが、いまだ探索中の段階であり、有効性が確立されたものは乏しい。本研究は、臨床情報と各種サンプルを前向きに収集・解析することで SBMA のバイオマーカーを探索・同定し、SBMA の治療法開発を迅速化することを目的とした。

**B. 研究方法**

遺伝子検査において診断が確定し、過

去に治療介入試験に参加していない SBMA 患者を対象とし、文書による十分な説明を行い同意が得られた 34 例を本研究の対象とした。

6 ヶ月（24 週間）ごとに被験者の診察を実施し、ALSFRS-R、6 分間歩行、QMG スコア、握力等を用いた運動機能の評価とともに、SBMA で重要な臨床症状の一つである球麻痺を評価するため、嚥下造影を施行し嚥下機能を評価した。

嚥下造影で得られた画像を解析し、咽頭部バリウム残留率や嚥下回数などの測定を実施した。

（倫理面への配慮）

患者検体を用いた研究については、臨床研究に関する倫理指針を遵守して行った。また、本研究を行うに当たっては、名古屋大学医学部附属病院 IRB ならびに名古屋大学大学院医学系研究科倫理委員会の承認のもと、文書による説明・同意を得た上で、被験者の自由意志およびプライバシーを損なうことのないよう配慮した。

**C. 研究結果**

文書による同意を得ることができた

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
球脊髄性筋萎縮症のデータベースおよび生体試料バンク構築  
（分担）研究年度終了報告書

SBMA 患者 34 例において臨床情報と各種サンプルの前向きな収集を開始した。収集開始時のデータを用いて横断的な解析を実施したところ、SBMA 患者では四肢の運動機能障害を認め、6 分間歩行での歩行距離は健常者と比べ著明に低下していた。また、嚥下造影での咽頭部バリウム残留率や嚥下回数は健常者と比べ大幅に増加しており、嚥下機能が広範に障害されていることが客観的に評価された。

本研究では 6 ヶ月（24 週間）ごとにデータを収集するため、研究期間内に 2 回目のデータ収集が行えた症例は一部に留まったため、運動機能や嚥下機能の縦断的なデータ解析には着手できなかった。

#### D. 考察

SBMA 患者において広範な運動機能障害および嚥下機能障害を認めたが、これらの症状がどのように進行していくのか前向きにみた研究はなく、SBMA の自然歴はいまだ明確でない。今後も SBMA 患者の診察を続行し、客観的な指標を用いて臨床症状の推移をみるのが重要と思われる。

#### E. 結論

前向きに収集した SBMA 患者における臨床情報および嚥下造影画像を解析した。今後の更なる情報の集積が重要である。

#### F. 健康危険情報

無し

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Banno H, Katsuno M, Suzuki K, Tanaka F,

Sobue G. Neuropathology and therapeutic intervention in spinal and bulbar muscular atrophy. *Int. J. Mol. Sci.* 10:1000-12, 2009

2) Suzuki K, Katsuno M, Banno H, Sobue G. Pathogenesis-targeting Therapeutics for Spinal and Bulbar Muscular Atrophy (SBMA). *Neuropathology* 29: 509-16, 2009.

3) Suzuki K, Katsuno M, Banno H, Takeuchi Y, Kawashima M, Suga N, Hashizume A, Hama T, Uchida K, Yamashita F, Nakamura T, Hirayama M, Tanaka F, Sobue G. The profile of motor unit number estimation (MUNE) in spinal and bulbar muscular atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. [in press]

##### 2. 学会発表

1) 鈴木啓介、勝野雅央、坂野晴彦、竹内優、川島 基、須賀徳明、祖父江 元. 球脊髄性筋萎縮症患者における自然歴の検討. 第 50 回日本神経学会総会. 仙台. 2009 年 5 月 21 日

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

無し

##### 2. 実用新案登録

無し

##### 3. その他

無し

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
球脊髄性筋萎縮症のデータベースおよび生体試料バンク構築  
（分担）研究年度終了報告書

球脊髄性筋萎縮症の遺伝子バンクの構築

研究分担者 森田光哉 自治医科大学神経内科学・講師

**研究要旨**

球脊髄性筋萎縮症（SBMA）の治療法開発の一助とすることを目的に、臨床情報と各種サンプルを前向きに収集する体制の構築に着手した。文書による同意を得た SBMA 患者の血液から DNA を抽出し、遺伝子検査を実施するとともに、得られたサンプルは連結可能匿名化した上で保存した。また、各種臨床情報についても個人情報が増やされないよう適切に管理された。

**A. 研究目的**

球脊髄性筋萎縮症（SBMA）は緩徐進行性の四肢筋力低下・筋萎縮および球麻痺を主症状とする神経変性疾患である。SBMA を含む神経変性疾患には根本的治療は存在せず、治療法開発が急務であるが、症例数が少なく、症状の進行が緩徐で、治療判定に用いる客観的指標が確立されていないという疾患の特徴のため、臨床試験のデザインが困難であり、治療法開発が難航している。研究代表者らがこれまで本疾患に対する一貫したトランスレーショナルリサーチの中で明らかにしてきたことの一つが、病勢および薬効判定の客観的指標としてのバイオマーカーの重要性である。SBMA のバイオマーカーとしていくつかの候補があげられているが、いまだ探索中の段階であり、有効性が確立されたものは乏しい。本研究は、臨床情報と各種サンプルを前向きに収集・解析することで SBMA のバイオマーカーを探索・同定し、SBMA の治療法開発を迅速化することを目的とした。

SBMA は全国での推計患者数が数千人とされる稀少疾患であり、単独施設での症

例収集には限界があるため、研究代表者が所属する名古屋大学に加え、本施設でも臨床情報と各種サンプルの収集を実施することになった。

**B. 研究方法**

過去に治療介入試験に参加していない SBMA 患者を対象とし、文書による十分な説明を行い同意が得られた症例を対象に採血を行い、血液から DNA を抽出した。その DNA を用いてアンドロゲン受容体（AR）遺伝子第 1 エクソンの CAG 繰り返し配列（CAG リピート）数を計測する遺伝子検査を実施し、SBMA の診断を確定させ、残りの DNA をサンプルとして保管・管理を行った。

一部の患者については以下のような臨床情報を収集した。1) 運動機能評価（ALSFRS-R、6 分間歩行、QMG スコア、握力等）、2) 血液検査（血清 CK、テストステロン等）、3) 尿検査（尿糖等）、4) その他の自他覚的随伴症状（倫理面への配慮）

患者検体を用いた研究については、臨床研究に関する倫理指針およびヒトゲノ

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
球脊髄性筋萎縮症のデータベースおよび生体試料バンク構築  
（分担）研究年度終了報告書

ム・遺伝子解析研究に関する倫理指針を遵守して行った。また、遺伝子検査を含む本研究の実施に当たっては、倫理委員会承認のもと、文書による説明・同意を得た上で、被験者の自由意志およびプライバシーを損なうことのないよう配慮した。

### C. 研究結果

文書による同意を得ることができた SBMA 患者において遺伝子検査を実施し、いずれの症例でもアンドロゲン受容体（AR）遺伝子第 1 エクソンの CAG 繰り返し配列（CAG リピート）数が異常延長していることを確認した。

収集した臨床データおよび DNA サンプルは被験者のプライバシーが損なわれないよう適切に保管・管理された。

### D. 考察

患者の血液から抽出された DNA には多くの個人情報が含まれるため、連結可能匿名化した上で凍結保存された。その他の臨床データに関して匿名化していないが、鍵付きの保管庫に保管することで、個人情報を保護し、被験者のプライバシーに配慮することができたと考える。

### E. 結論

遺伝子検査にて診断が確定した SBMA 患者において臨床情報と生体資料を収集する体制の構築に着手した。

### F. 健康危険情報

無し

### G. 研究発表

1. 論文発表  
無し
2. 学会発表  
無し

### H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
無し
2. 実用新案登録  
無し
3. その他  
無し



### Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

田中 章景 祖父江 元(名古屋大学大学院医学系研究科神経内科学) 勝野 雅央(名古屋大学高等研究院)

発表者名	論文タイトル名	発表誌名	巻/号	ページ	出版年
Banno H, <u>Katsuno M</u> , Suzuki K, <u>Tanaka F</u> , <u>Sobue G</u>	Neuropathology and therapeutic intervention in spinal and bulbar muscular atrophy	J Mol Sci	10	1000-1012	2009
Suzuki K, <u>Katsuno M</u> , Banno H, <u>Sobue G</u>	Pathogenesis-targeting therapeutics for spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA)	Neuropathology	29	509-516	2009
Suzuki K, <u>Katsuno M</u> , Banno H, Takeuchi Y, Kawashima M, Suga N, Hashizume A, Hama T, Uchida K, Yamashita F, Nakamura T, Hirayama M, <u>Tanaka F</u> , <u>Sobue G</u>	The profile of motor unit number estimation (MUNE) in spinal and bulbar muscular atrophy	J Neurol Neurosurg Psychiatry			in press

#### IV. 研究成果の刊行物・別刷

Review

## Neuropathology and Therapeutic Intervention in Spinal and Bulbar Muscular Atrophy

Haruhiko Banno <sup>1</sup>, Masahisa Katsuno <sup>1,2,\*</sup>, Keisuke Suzuki <sup>1</sup>, Fumiaki Tanaka <sup>1</sup> and Gen Sobue <sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup> Department of Neurology, Nagoya University Graduate School of Medicine / 65 Tsurumai-cho, Showa-ku, Nagoya 466-8550, Japan; E-Mails: banno@med.nagoya-u.ac.jp (H.B.); keisuke@med.nagoya-u.ac.jp (K.S.); ftanaka@med.nagoya-u.ac.jp (F.T.)

<sup>2</sup> Institute for Advanced Research, Nagoya University / Furo-cho, Chikusa-ku, Nagoya 464-8601, Japan

\* Author to whom correspondence should be addressed; E-Mails: ka2no@med.nagoya-u.ac.jp (M.K.); sobueg@med.nagoya-u.ac.jp (G.S.); Tel. +81-52-744-2385; Fax: +81-52-744-2384

Received: 26 January 2009; in revised form: 6 March 2009 / Accepted: 9 March 2009 /

Published: 10 March 2009

---

**Abstract:** Spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA) is a hereditary motor neuron disease caused by the expansion of a polyglutamine tract in the androgen receptor (AR). The histopathological finding in SBMA is loss of lower motor neurons in the anterior horn of the spinal cord as well as in the brainstem motor nuclei. Animal studies have revealed that the pathogenesis of SBMA depends on the level of serum testosterone, and that androgen deprivation mitigates neurodegeneration through inhibition of nuclear accumulation of the pathogenic AR. Heat shock proteins, ubiquitin-proteasome system and transcriptional regulation are also potential targets of therapy development for SBMA.

**Keywords:** Spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA); polyglutamine; androgen receptor (AR); leuprorelin acetate.

---

### 1. Introduction

Polyglutamine diseases are hereditary neurodegenerative disorders caused by an abnormal expansion of a trinucleotide CAG repeat, which encodes a polyglutamine tract. To date, nine polyglutamine diseases are known: Huntington's disease (HD), spinal and bulbar muscular atrophy