

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^[11C]BF-227 PET の経時的変化

分担研究者 研究協力者	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	東北大学未来医工学治療開発センター
	古本祥三	東北大学サイクロトロン核医学研究部
	田代 学	東北大学サイクロトロン核医学研究部
	三木康生	弘前大学大学院医学研究科 脳神経病理学講座
	森 文秋	弘前大学大学院医学研究科 脳神経病理学講座
	若林孝一	弘前大学大学院医学研究科 脳神経病理学講座
	糸山泰人	国立精神・神経医療研究センター病院

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・画像化することはできていなかった。今までに我々は β シート構造を認識する BF-227 に着目し、^[11C]BF-227 PET を用いて多系統萎縮症の生体脳内 α -シヌクレイン蛋白凝集体を可視化・画像化することに成功した。今回さらに、4 名の多系統萎縮症患者について約 2 年の期間において^[11C]BF-227 PET を再度施行し、経時的変化について検討をした。被殻や前頭葉白質などで劇的に α -シヌクレイン蛋白凝集体量が変化していることが示唆された。今後、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考えられた。

A. 研究目的

多系統萎縮症(MSA)においてグリア細胞質内封入体(GCI)の主たる構成成分である α -シヌクレイン(α S)蛋白凝集体は病態を理解する上で重要なマーカーであるが、これまでに生体脳内での存在を可視化・画像化することはできていなかった。我々は β シート構造を認識する 2-[2-(2-dimethylaminothiazol-5-yl)ethenyl]-6-[2-(fluoro)ethoxy]benzoxazole (BF-227)に着目し α S 蛋白凝集体への結合性について剖検脳を用いて確認するとともに、MSA 患者に^[11C]BF-227 PET を施行し正常健常者と比較することにより、MSA の生体脳内 α S 蛋白凝集体の可視化・画像化することに成功した。今回、MSA 患者において

^[11C]BF-227 PET の経時的変化について検討する。

B. 研究方法

MSA 患者 4 人に約 2 年の間隔において^[11C]BF-227 の PET を再度施行した。前回と同様に^[11C]BF-227 投与後 60 分間の PET ダイナミック撮像を行った。各個人の MRI 画像を参照して被殻、尾状核、淡蒼球、視床、橋、黒質、前帯状回、後帯状回、前頭葉皮質、側頭葉皮質、頭頂葉皮質、後頭葉皮質、大脳白質、後頭葉白質に関心領域を設定後に各領域の平均カウントを算出し、後頭葉白質を参照領域として各領域との比を算出した。

(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。

C. 研究結果

被殻/後頭葉白質比は、症例 1(44 歳女性)が 1.271 から 1.364、症例 2(67 歳女性)が 1.308 から 1.207、症例 3(53 歳男性)が 1.202 から 1.216、症例 4(53 歳女性)が 1.159 から 1.172 へと変化していた。4 例の結果をまとめると、発症約 30 ヶ月目をピークに上に凸を示していた。同様な傾向が橋（発症約 15 ヶ月目にピーク）、尾状核・前帯状回・大脳白質（発症約 30 ヶ月目にピーク）と視床・前頭葉皮質・頭頂葉皮質（発症約 40 ヶ月目にピーク）にみられていた。このことは各領域においてピークの違いがあるものの、劇的に α S 蛋白の蓄積量が増減している可能性が考えられた。すなわち、各領域において神経細胞死とそれを取り巻くグリア細胞死が比較的急速に生じていることが示唆された。

このように生体脳内の α S 蛋白凝集体の蓄積量を測定することは早期診断や治療効果の判定としてのサロゲートマーカーに応用できる可能性がある。 $[^{11}\text{C}]\text{BF-227}$ PET は MSA の病態解明と根源的治療法の開発に極めて有力なツールとなることが期待される。

D. 研究発表

1. 論文発表

- Hasegawa T, Baba T, Kobayashi M, Konno M, Sugeno N, Kikuchi A, Itoyama Y, Takeda A. Role of TPPP/p25 on α -synuclein-mediated oligodendroglial degeneration and the protective effect of SIRT2 inhibition in a cellular model of multiple system atrophy. *Neurochem Int.* 57: 857-66, 2010.
- Kikuchi A, Takeda A, Okamura N, Tashiro M, Hasegawa T, Furumoto S, Kobayashi M, Sugeno N, Baba T, Miki Y, Mori F, Wakabayashi K, Funaki Y, Iwata R, Takahashi S, Fukuda H, Arai H, Kudo Y, Yanai K, Itoyama Y. In vivo visualization of alpha-synuclein deposition by

carbon-11-labelled

2-[2-(2-dimethylaminothiazol-5-yl)ethenyl]-6-[2-(fluoro)ethoxy]benzoxazole positron emission tomography in multiple system atrophy. *Brain.* 133: 1772-8, 2010.

2. 学会発表

- 菊池昭夫、武田篤、長谷川隆文、小林理子、菅野直人、馬場徹、岡村信行、古本祥三、谷内一彦、田代学、工藤幸司、糸山泰人. 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 PET による画像化. 第 51 回日本神経学会総会（東京：2010 年 5 月 21 日）
- 長谷川隆文、馬場徹、菅野直人、菊池昭夫、今野昌俊、武田篤、糸山泰人. 細胞内への α -シヌクレイン取り込み機構の解析. 第 51 回日本神経学会総会（東京：2010 年 5 月 21 日）
- 長谷川隆文、馬場徹、菅野直人、菊池昭夫、今野昌俊、武田篤、糸山泰人. α -シヌクレイン分泌・ライソゾーム移行を制御する細胞内膜輸送系の探索. 第 4 回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres（京都：2010 年 10 月 9 日）

（発表誌名・巻号・頁・発行年等も記入）

E. 知的財産権の出願・登録状況（予定含む）

（特許取得・実用新案登録・その他）

なし

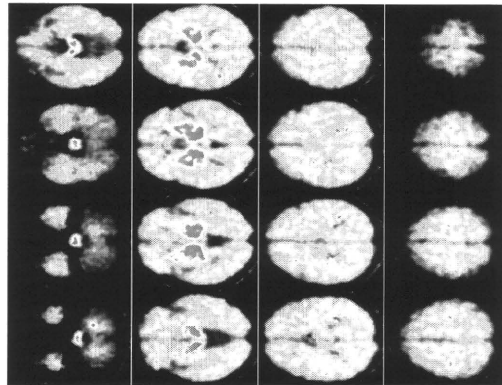
F. 健康危険情報

（国民の生命・健康に重大な影響を及ぼす情報として厚生労働省に報告すべきものについて把握した過程、内容、理由を記載する。またその情報源の詳細。）

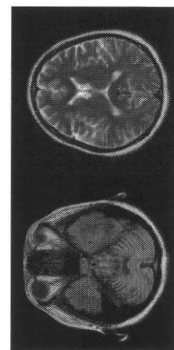
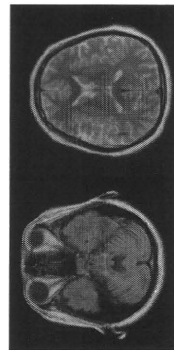
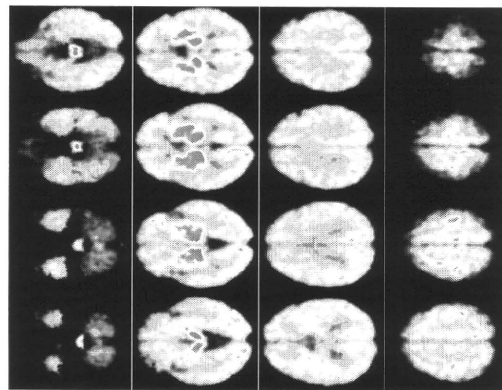
なし

**多系統萎縮症患者 (44歳女性) の
[¹¹C]BF-227 PETの経時的変化**

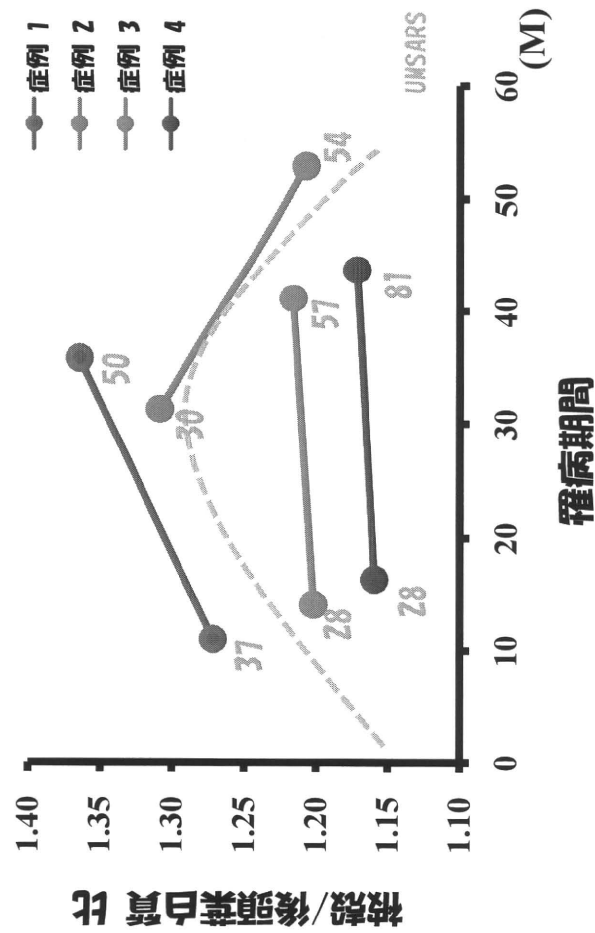
1回目
(罹病期間 11ヶ月)
(UMSARS 37点)



2回目
(罹病期間 36ヶ月)
(UMSARS 50点)



**多系統萎縮症患者4名の被殻での
[¹¹C]BF-227 PETの経時的変化**



被殻、尾状核、大脳皮質などで[¹¹C]BF-227の集積亢進がみられる

発症約30ヶ月目をピーク以上に凸の[¹¹C]BF-227の集積亢進が示唆された

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

MSA-C における 3 T 磁気共鳴スペクトロスコピーを用いた脳幹代謝物評価

II. 同一症例における follow up study を中心とした解析

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	新潟大学脳研究所	統合脳機能研究センター
	鈴木 雄治	新潟大学脳研究所	統合脳機能研究センター
	山田 謙一	新潟大学脳研究所	統合脳機能研究センター
	高堂 裕平	新潟大学脳研究所	神経内科
	眞島 卓弥	新潟大学脳研究所	神経内科
	大久保 真樹	新潟大学医学部	保健学科

研究要旨

Multiple System Atrophy of Cerebellar Type (MSA-C)は、病状の進行に伴いグリオーシスの程度が増大し、神経細胞障害が悪化することが知られており、病状の進行に対する客観的な評価方法として神経細胞の障害やグリオーシスなどの病理変化を反映する N-Acetylaspartate(NAA), Choline-containing compounds(Cho), Myoinositol(MI)が、優れたバイオマーカーに成りうることを示してきた。さらに今回、同一症例の経時的変化及び罹病期間との関係を観察することにより、上記マーカーが MSA-C の病状の進行を判定・推測できる可能性をもつことを示す。

A.研究目的

磁気共鳴スペクトロスコピー(MRS)は、神経細胞の障害やグリオーシスといった病理変化を、非侵襲的に検討することができる手段である。N-Acetylaspartate(NAA), Choline-containing compounds(Cho), Myoinositol(MI)はそれぞれ、神経細胞及び軸索のマーカー、細胞膜の turnover のマーカー、グリオーシスのマーカーと考えられている。MSA における病理組織の検討により、病状の進行に伴いグリオーシスの程度が増大し、神経細胞障害が悪化することが知られている(Brain 2004;127:2657-71)。こ

の知見をもとに、前年の班会議に於いて、MSA-C 患者の橋及び延髄の MI/Cr は、正常対照に比して有意に上昇しており、橋及び延髄の NAA/Cr, Cho/Cr は正常対照に比して有意に低下していること、さらに橋の MI/Cr および NAA/Cr は、UMSARS との相関を示し、運動異常のバイオマーカーとして臨床の場面においても有効に使える可能性があることを報告した。今回、我々は病期の進行に伴い、MRS で測定可能な代謝物がどのように変化するのかを、同一症例での follow up study を行い、これまでのデータと併せて検討した。

B. 研究方法

(対象) 前回までの対象患者のうち、MSA-C 患者 5 名(男性 3 名, 女性 2 名, 年齢 64.4 ± 8.7 歳(初回 study 時の平均年齢 \pm SD))を対象とし、 17.4 ± 1.3 ヶ月(平均 \pm SD)の間隔をおいて測定した。

(方法) 橋及び延髄におけるシングルボクセル MRS を再度撮像した。撮像により得られた代謝物 NAA, Cho, MI の Cr 比を、代謝物解析ソフト LCModel を用いて解析し、同一症例における時間的変化を検討するとともに、前回までのデータと併せ、罹病期間との関連を検討した。

C. 研究結果

follow up を行った患者 5 名について、橋および延髄におけるいずれの代謝物も、study の間で有意な変動を認めなかった。しかしながら、follow up を行った患者の 2 回分のデータに、one point のみの 10 例のデータを併せ、罹病期間との関連を検討したところ、橋の NAA/Cr は罹病期間に相関して低下し、また橋および延髄の MI/Cr は罹病期間に相関して上昇した。橋における NAA/Cr は病初期からの健常対照と比較して低下しており、発症以前の段階から低下が始まっていることが示唆された。橋および延髄の MI/Cr は同時期より罹病期間に相関して上昇を始め、一方、経過が長期になるにつれ上昇が頭打ちになる傾向が示唆された。

以上より、発症前の段階での NAA/Cr の低下に関しては、GCI(Glial cytoplasmic inclusion) や NCI(Neuronal cytoplasmic inclusion)といった α -synuclein を主体とする封入体形成による軸索や樹状突起、シナプスの変性や機能障害を反映している可能

性がある。また発症後、さらなる NAA/Cr の低下・発症後からの MI/Cr の上昇に関しては、神経細胞自体の減少や、それに伴うグリオーシスを反映していると考えられる。

以上より、MRS による橋の MI/Cr および NAA/Cr の経時的変化の違いは、それぞれの代謝物の持つ病的・機能的な意義を反映していると考えられ、この 2 つのバイオマーカーを併せ検討することにより、MSA-C の進行を判定・推測できる可能性が示唆された。

D. 研究発表

1. 論文発表

1, Takado Y, Igarashi H, Terajima K, Shimohata T, Ozawa T, Okamoto K, Nishizawa M, Nakada T. Brainstem metabolites in multiple system atrophy of cerebellar type: 3.0-T magnetic resonance spectroscopy study. *Mov Disord.* 2011 In Press.

2, 高堂 裕平, 3.0 T H1-Magnetic Resonance Spectroscopy を用いた多系統萎縮症における脳幹部 myo-inositol の解析, *新潟医学会雑誌.* 2010. 124(7) . 377-85

2. 学会発表

1, 第 52 回日本小児神経学会総会 (2010.5.20-22, 福岡)

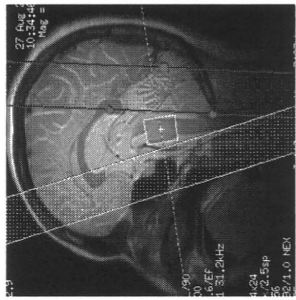
小児大脳型副腎白質ジストロフィー患者の発症の極早期からの経時的評価—3.0 テスラ MR 装置による拡散テンソル画像法と 1H-MRSI 解析—

E. 知的財産権の出願・登録状況

なし

F. 健康危険情報

なし



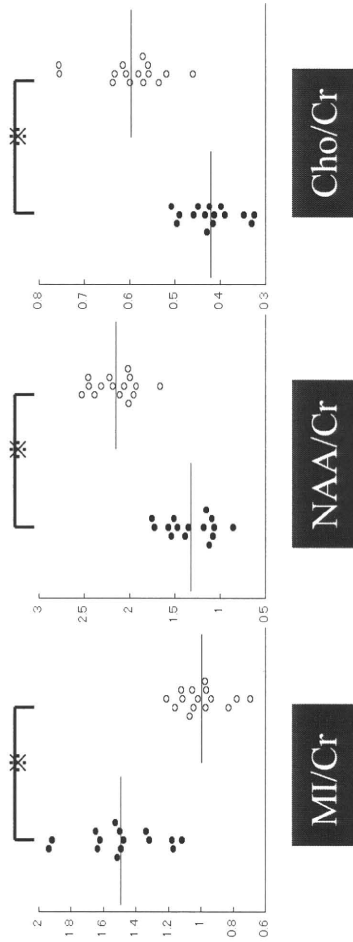
橋

MSA-C

橋・延髄におけるMRS所見

有意差あり

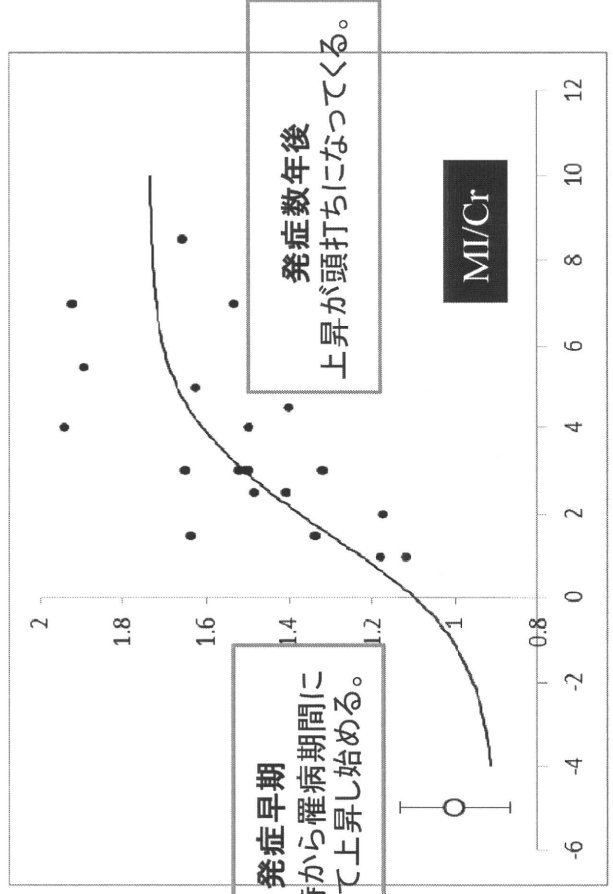
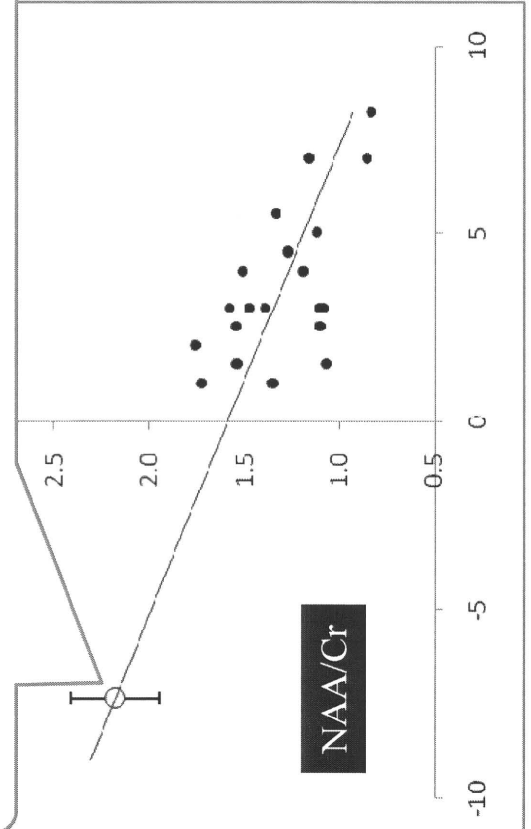
- MSA-C
- Normal



MI/Cr↑ NAA/Cr↓ Cho/Cr↓
発症早期からMI/Cr↑
発症以前よりNAA/Cr↓

運動障害のみならず、病状の進行を
推測するBiomarkerとして有効

発症約7年前の時点で回帰直線が対照の平均値と交差する
→発症前からNAA/Crの低下は始まっている。



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

パソコンソフトを用いた小脳性運動失調の評価(第 6 報)

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 上田 直久(同医学部神経内科), 波木井 靖人(済生会横浜南部病院神経内科)

研究要旨

- 1) これまで我々は運動失調を有する患者に渦巻きをなぞらせたり打点をさせて線や点のずれを定量的に評価し, 正常コントロールや対照疾患との有意差があることを報告してきた。
- 2) 今回は脊髄小脳変性症にて渦巻きのずれ面積, 渦巻きの長さのずれ, 打点のずれでどれが最も失調重症度と相関するか検討した。また小脳萎縮の度合いの関連の有無についても検討した。
- 3) 渦巻きのずれ面積が最も SARA と相関した。小脳の萎縮度も渦巻きのずれ面積と最も逆相関を示した。
- 4) これまでの SARA, ICARS に加え, 渦巻きのずれ面積で運動失調の評価が出来る则认为る。

A. 研究目的

これまで我々は運動失調を有する患者に渦巻きをなぞらせたり打点をさせ線や点のずれを定量的に評価し, 正常コントロールや対照疾患との有意差があることを報告してきた。今回は脊髄小脳変性症(MSA-C, 孤発性小脳萎縮症, 遺伝性小脳萎縮症)にて渦巻きのずれ面積, 渦巻きの長さのずれ, 打点のずれでどれが最も失調重症度と相関するか検討した。また小脳萎縮の度合いの関連の有無についても検討した。

B. 研究方法

対象は脊髄小脳変性症(SCD) 36 例(MSA-C11 例、孤発性小脳萎縮症 10 例、遺伝性小脳萎縮症 15 例)。

a) 線軌跡: 渦巻き(全長 82.15cm)が印刷された検査紙上をサインペンで線をなぞる。b) 打点: 10 個の点が印刷された検査紙上をサインペンで打点

する。我々が開発ソフトでデータ処理した。a)では渦巻きの基準線からのずれ面積と線軌跡の長さのずれを, b)では打点のずれの合計を計算した。a)と b)の検査を行うのと同じ日に SARA(Scale for assessment and rating of ataxia)による評価も行った。上記の検査前後 6 ヶ月以内に脳 MRI を施行した患者については正中矢状断における後頭蓋窩における小脳の占める面積の割合を計算し, 小脳萎縮の度合いとした(小脳/後頭蓋窩% = 小脳面積比)。小脳面積比と検査で得られた各パラメータや SARA との相関関係を検討した。

C. 研究結果

今回の研究に参加した SCD 患者全体では渦巻きでのずれ面積と打点のずれが SARA と有意に相関していた(相関係数はそれぞれ 0.616、0.581)。疾患別にみても、MSA-C では渦巻きの長さのずれで SARA と相関していた。孤発性小脳萎縮症では渦巻きのずれ面積と SARA が相関しており、

遺伝性小脳萎縮症ではうず巻きのずれ面積と打点のずれで SARA と相関していた。総合的には渦巻のずれ面積が最も SARA と相関していると考えられた。

脳 MRI を施行したのは 24 例であった。小脳面積比と各パラメーターの関係は、渦巻きずれ面積とのみ有意な逆相関がみられた(相関係数 0.439)。

以上をまとめると、渦巻きのずれ面積がもっとも安定し、信頼できる運動失調の客観的・定量的評価法として優れていることがわかった。また、小脳萎縮の予測因子のひとつにもなる可能性もあることがわかった。今後も症例数を蓄積し、短期的な経過での評価に用いることができるか(例:タルチレリンでの治療評価)などを検討していきたい。

D. 研究発表

パソコンソフトを用いた運動失調症状の定量的評価(第 47 回・第 48 回・第 49 回・第 50 回・第 51 回 本神経学会総会)

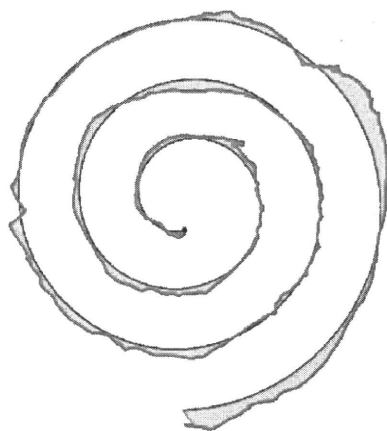
E. 知的財産権の出願・登録状況(予定含む)

なし

F. 健康危険情報

なし

パソコンソフトを用いた小脳性運動失調の評価



渦巻きを赤のサインペンでなぞる

10個の点の指標を赤のサインペンで打点



小脳面積比(小脳/後頭蓋窩)を測定

スキャナーで取り込み、開発したソフトでデータ処理(渦巻きのみ面積、軌跡線長のずれ、打点のずれ)

SCD36例(MSA-C11例、孤発性小脳萎縮症11例、遺伝性小脳萎縮症15例)での結果
1) SARAともとも相関したのは渦巻きのみ面積であった。
2) 小脳面積比ともとも逆相関したのも渦巻きのみ面積であった。

渦巻きのみ面積により運動失調を客観的・定量的に評価できる

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服事業)

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経時的な volumetry・拡散テンソル像の検討(第3報)

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 教授

研究協力者 伊藤瑞規、渡辺宏久、熱田直樹、千田 譲、加藤重典、中村亮一

名古屋大学大学院医学系研究科 神経内科

長縄慎二

名古屋大学大学院医学系研究科 放射線科

研究要旨

多系統萎縮症(MSA)において volumetry、拡散テンソル像を経時的に検討した。対象は MSA10 例、コントロール 10 例。コントロールでは登録時、MSA では登録時、半年後、1年後、2年後に頭部 MRI を撮影し、SPM5/VBM5 を用い、それぞれを比較した。また、ROI 法を用い、錐体路および中小脳脚を関心領域として Fractional Anisotropy (FA)および Mean Diffusivity (MD)を測定した。MSA ではコントロールと比較し、すべての方法で小脳、脳幹を中心とした異常を認めたが、前頭葉から側頭葉にかけて広範囲に異常を示した。さらに、MSA における半年後、1年後、2年後と経時的な変化では、登録時から変性が強く認められる小脳、脳幹での変化は乏しく、前頭葉を中心に広範な変性の広がりを認めた。ROI 法を用いた検討では、中小脳脚と錐体路において半年後、1年後、2年後ともに経時的に変性の増悪をきたしていた。Volumetry、MD、FA はいずれも MSA における病変を明確にとらえることができた。特に錐体路 FA、MDは経時的な変化を認め、MSA のバイオマーカーになりうる可能性があると考えられた。

A. 研究目的

多系統萎縮症(MSA)において、現在病期を正確に、客観的に評価できる指標(バイオマーカー)は存在しない。しかしながら、今後の診療方針の決定や生活設計、治験などに際し、正確な病期、進行の程度を把握することは、極めて重要である。

頭部 MRI を用いた、volumetry、MD、FA は、新しく開発された頭部 MRI の指標で、数値で表示される客観的な指標であり、これらを経時的に評価することで、MSA 診断の補助、病

期の進行に関するバイオマーカーになりうる可能性がある。そこで、MSA における上記指標を経時的に評価することを計画した。

B. 研究方法

対象は MSA10 例、コントロール 10 例。

全例 3.0T MRI(Siemens、Germany)を用い、T1 強調画像(TR/TE:1570/2.15)、拡散強調画像(EPI、TR/TE:7700/75、b 値:1000s/mm²、MPG:12 方向)を撮影した。Volumetry の解析には SPM5/VBM5 を用い、標準化を行い、灰白質・白質を分離、平滑化を行い、コントロー

ル、MSA の登録時、半年後、1年後、2年後を比較した。FA、MD の解析は SPM5 を用い、標準化、平滑化を行いコントロール、MSA の登録時、半年後、1年後、2年後を比較した。ROI 法による、FA と MD の測定には dTV II (東京大学放射線科開発フリーウェア) を用い中小脳脚と、錐体路として内包後脚、放線冠、錐体路全体に関心領域を設定した。

(倫理面への配慮)

3.0T MRI は、名古屋大学倫理委員会で承認されたプロトコールに準拠して施行した。全例文書による十分な説明を行い、文書による同意を得た。

C. 研究結果

follow up 中に1名死亡したため、9名で解析を行った。

Volumetry の白質レベルでは、コントロールと登録時の比較で、脳幹、小脳の一部に萎縮を認め、経時的に前頭葉を中心に萎縮の広がりを認めた。

Volumetry の灰白質レベルでは、コントロールと登録時の比較で、脳幹および小脳に萎縮を認め、経時的に前頭葉から側頭葉に広範な萎縮の広がりを認めた。

MD では、コントロールと登録時の比較で、脳幹、小脳および前頭葉の一部に変性を認め、経時的に前頭葉から側頭葉、頭頂葉へかけて広範な変性の広がりを認めた。

FA では、コントロールと登録時の比較で、脳幹および小脳に変性を認め、経時的に前頭葉から側頭葉、頭頂葉にかけて広範な変性の広がりを認めた。

ROI 法を用いた FA と MD は、中小脳脚と錐体路で半年後、1年後、2年後と経時的な増悪をきたしていた。

今回の検討で volumetry、MD、FA は、いず

れも MSA における変性を鋭敏にとらえることが可能であった。特筆すべきは小脳や脳幹など MSA において当初から強く変性をきたしている部位では、短期間での変化が乏しいことであり、この部位をバイオマーカーとして用いるには不向きであると考えられる。そこで、錐体路の FA と MD を測定したところ、いずれも経時的に有意な変化をきたしていた。

以上より、短期間に MSA の変性をとらえるためには、適切な部位と方法を選択する必要があるとあり、錐体路 FA は MSA のバイオマーカーの1つとなりうる可能性があると考えられた。

D. 研究発表

1. 論文発表

Ito M, et al. Fractional anisotropy values detect pyramidal tract involvement in multiple system atrophy. *J NeurolSci*, 271: 40-46, 2008.

Ito M, et al. Usefulness of combined fractional anisotropy and apparent diffusion coefficient values for detection of involvement in multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 78: 722-728, 2007

2. 学会発表

伊藤瑞規、渡邊宏久、熱田直樹他：
多系統萎縮症における経時的な volumetry・
拡散テンソル像の検討(第3報)

日本神経学会総会 5月 2010 東京

伊藤瑞規、渡邊宏久、熱田直樹他：
多系統萎縮症における経時的な volumetry・
拡散テンソル像の検討(第2報)

日本神経学会総会 5月 2009 仙台

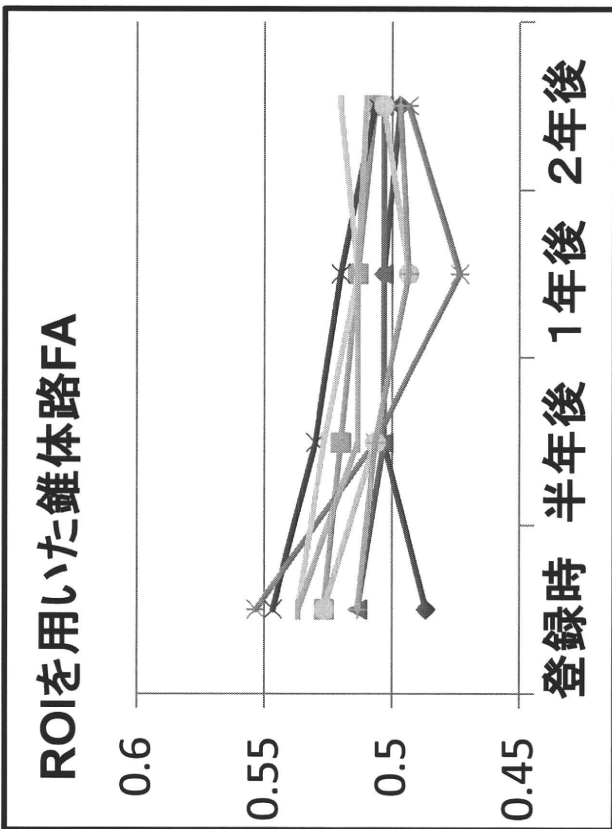
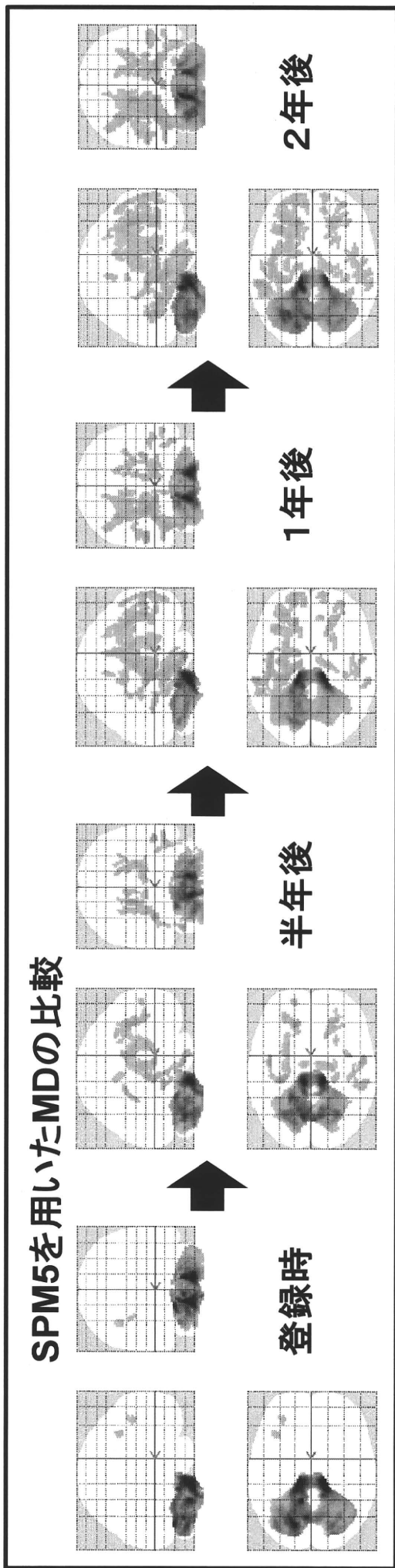
E. 知的財産権の出願・登録状況

特になし。

F. 健康危険情報

特になし。

多系統萎縮症(MSA)は病期の進行を客観的に捉えにくい
 → 今後の治療などのために客観的指標(バイオマーカー)が必要



MSA患者では、小脳・脳幹に強い変性が認められるが、
 短期間ではこれら変性の強い部位での変化は乏しく、
 前頭葉・側頭葉に変性の広範な広がりを認める

錐体路は、短期間でも
 病期の進行とともに
 変性が強くなる

錐体路FA、MD
 は短期間でも変化をきた
 しており、バイオマーカー
 となり得る可能性がある

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

運動失調症の病態解明と治療法開発に関する研究

多系統萎縮症の診断におけるアルギニン負荷試験の有用性について

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	出口健太郎	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科	脳神経内科学
	松浦 徹	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科	脳神経内科学
	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

研究要旨

多系統萎縮症(MSA)ではその視床下部障害を反映し、アルギニン負荷試験における成長ホルモン(GH)分泌反応異常が報告されている。MSA と他の神経変性疾患との鑑別診断における、アルギニン負荷試験の surrogate marker としての臨床的有用性について検討した。結果的に、パーキンソン病と比べて MSA においてアルギニン負荷試験での GH 分泌低反応を認めたが、海外での報告ほど顕著ではなく、MSA の鑑別診断におけるアルギニン負荷試験の有用性については疑問があると思われた。

A. 研究目的

多系統萎縮症(MSA)は小脳性運動失調、パーキンソニズム、自律神経障害を中核症状とする神経変性疾患であり、臨床的には小脳性運動失調を主体とする MSA-C とパーキンソニズムを主体とする MSA-P に分類される。その診断は臨床症候および神経放射線学的所見等に基づいて検討されるが、他の神経変性疾患との鑑別に苦慮することもある。しかしながら、MSA 診断に臨床上有用な surrogate marker は少ない現状がある。近年、MSA 患者におけるアルギニン負荷試験での成長ホルモン(GH)分泌低反応とその診断上の有用性が海外より報告された。

本研究では MSA 診断における surrogate marker としてのアルギニン負荷試験の有用性を検討した。

B. 研究方法

1) 対象

2007 年から 2010 年に岡山大学病院神経内科に入院した MSA およびパーキンソン病関連疾患で、MSA の診断は Gilman らの診断基準

(2008)に従い、probable MSA を対象とした。疾患群の内訳は MSA-C 28 例、MSA-P 15 例、パーキンソン病 (PD) 18 例、進行性核上性麻痺 (PSP) 19 例の計 80 例。

2) アルギニン負荷試験の実施方法

30 分間の安静臥床後、負荷前の採血を行い、10% L-アルギニン HCL 溶液 5ml/kg 体重(最大 300ml)を 30 分間かけて経静脈投与後 30 分、60 分、90 分で採血を施行し、血清 GH 濃度を測定した。

3) 解析方法

経時的な GH 分泌反応およびそのピーク値を疾患群ごとに比較し、本試験施行時の年齢、罹病期間、臨床症候、臨床的重症度との関連についても検討を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は 3 省指針を遵守し、同意を得て行われている。

C. 研究結果

疾患群の比較では PD 群と比べて、MSA-C 群と PSP 群においてアルギニン負荷後 30 分での有意な GH 分泌低反応を認めた。MSA-P 群

においても統計学的に有意では無いもののPD群に比べて低反応を示した。アルギニン負荷後の GH ピーク値の比較では、PD 群と比べて PSP 群において統計学的に有意な低値を示した。MSA-C 群および MSA-P 群においては PD 群よりも低値を示したが有意な差ではなかった。また、アルギニン負荷試験に伴う有害事象は認めなかった。

本研究では、PD 患者に比べ、MSA 患者においてアルギニン負荷後 30 分で有意な GH 分泌低反応を認めたが、海外からの報告にあったほどの低反応ではなかった。しかしながら、MSA の罹病期間や重症度と GH 刺激反応との間に相関を認めない点は海外での報告と一致していた。また、MSA 群よりも PSP 群においてより高度の低反応を認めた。

D. 結論

MSA においてアルギニン負荷試験における GH 分泌低反応は認められたが、海外での報告ほど顕著ではなく、本研究の結果からは MSA の鑑別診断における surrogate marker としてのアルギニン負荷試験の有用性については疑問があると思われた。また、GH 分泌低反応は MSA よりも PSP においてより顕著に認められた。

E. 研究発表

1. 論文発表

Prevalence of autosomal dominant cerebellar ataxia in Aomori, the northernmost prefecture of Honshu, Japan. Yamamoto-Watanabe Y, Watanabe M, Hikichi M, Ikeda Y, Jackson M, Wakasaya Y, Matsubara E, Kawarabayashi T, Kannari K, Shoji M. *Intern Med.* 2010; 49: 2409-2414.

2. 学会発表

池田佳生ら. 運動失調症の治療開発研究への応用をめざした上肢協調運動障害の数量化測定装置の開発. 第 28 回日本神経治療学会総会, 2010 年 7 月 16 日, 横浜.

F. 知的財産権の出願・登録状況(予定含む)

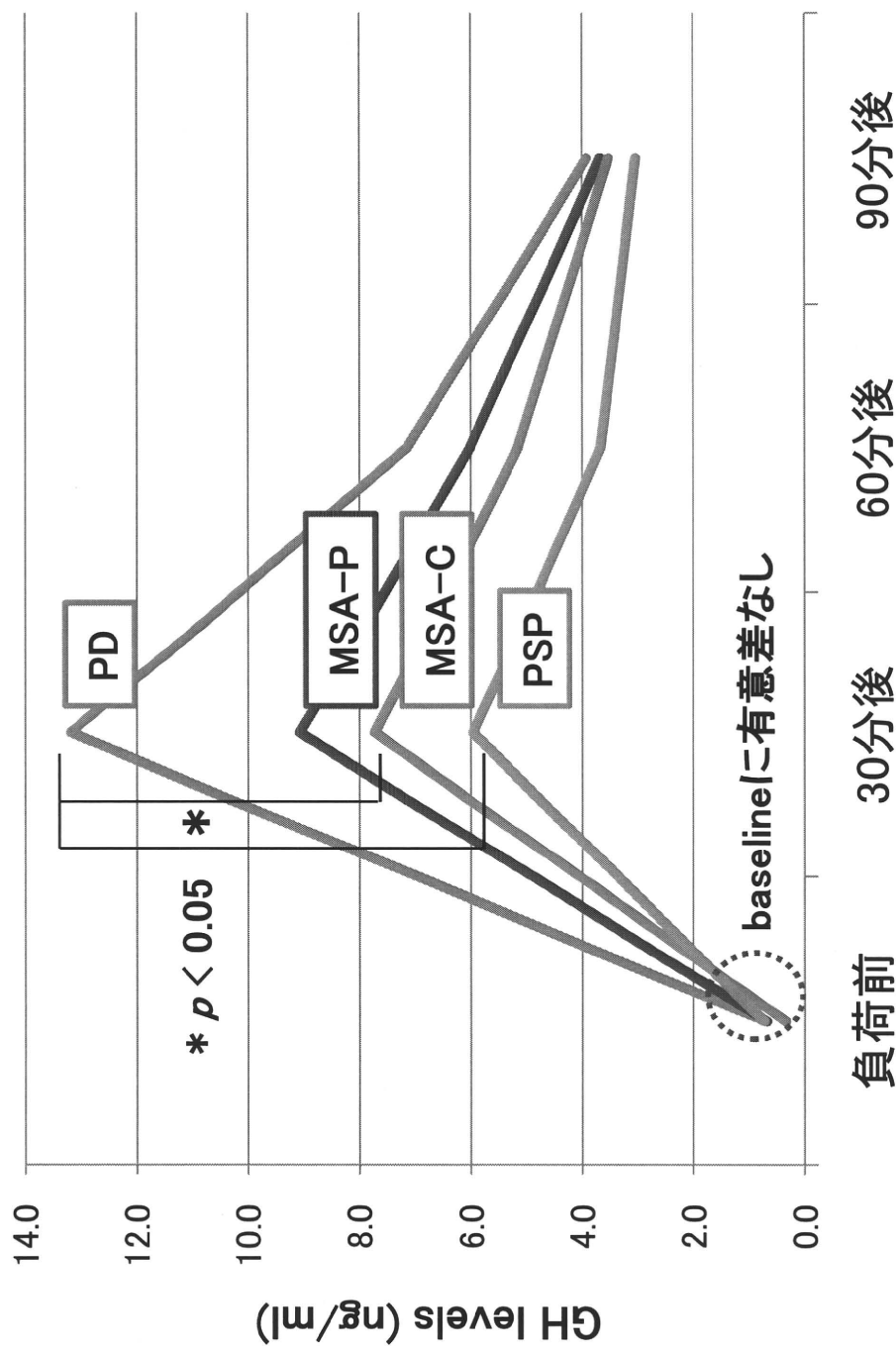
なし

G. 健康危険情報

なし

多系統萎縮症の診断におけるアルギニン負荷試験の有用性について

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
 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 脳神経内科学 池田佳生



多系統萎縮症(MSA)ではアルギニン負荷試験における成長ホルモン(GH)分泌低反応を認めたとが、海外での報告ほど顕著ではなく、MSAの鑑別診断におけるアルギニン負荷試験の surrogate markerとしての有用性については疑問があると思われた。

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

運動失調症の病態解明と治療法開発に関する研究

多系統萎縮症におけるグレリン分泌異常に関する研究

<p>分担研究者 研究協力者</p>	<p>西澤正豊 小澤鉄太郎 徳永純 荒川武蔵 竹内亮子 小野寺 理</p>	<p>新潟大学脳研究所神経内科 新潟大学脳研究所神経内科 新潟大学脳研究所神経内科 新潟大学脳研究所神経内科 新潟大学脳研究所神経内科 新潟大学脳研究所生命科学リソースセンター</p>
--------------------------------------	---	--

研究要旨

臨床的に消化管蠕動の低下が問題となる多系統萎縮症 (MSA) の患者において、消化管蠕動ホルモン「グレリン」の分泌動態を検討した。MSA (n=13)、進行性核上性麻痺/大脳皮質基底核変性症 (PSP/CBD) (n=6)、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) (n=5)、コントロール (n=8) において、早朝空腹時の血漿アクティブグレリンとデスアシルグレリンをサンドイッチ ELISA 法にて定量し、アクティブグレリン/総グレリン比 (%) をグループ間で比較した。MSA 患者のアクティブグレリン/総グレリン比は、PSP/CBD、ALS、コントロールと比較し明らかに低下していた。アクティブグレリンは消化管蠕動促進作用を有し、一方でデスアシルグレリンは消化管蠕動を抑制するため、アクティブグレリン/総グレリン比の低下は、MSA 患者の消化管蠕動を減弱させる可能性がある。MSA におけるグレリン分泌異常のメカニズムをさらに検討し、消化管-中枢神経系クロストークの病的変化を明らかにする必要がある。

A. 研究目的

多系統萎縮症 (MSA) の患者では、消化管蠕動障害が臨床的に問題となり、腸音発生頻度はパーキンソン病と並んで低下することが報告されている (平成 21 年度運動失調症に関する調査研究会議、論文は *Clinical Autonomic Research* に印刷中)。グレリンは、主に胃体部に分布する内分泌細胞 (X/A-like 細胞) で産生され循環血液中に放出されるアミノ酸 28 個からなるペプチドホルモンで、3 番目のセリン残基が脂肪酸 (n-オクタン酸) でアシル化修飾された構造を持つアクティブグレリンは、消化管の蠕動促進作用と食欲増進などの生理活性を示す。一方、循環血液中のグレリンの多くはアシル化修飾のないデスアシルグレリンであり、これは消化管蠕動を抑制する。本研究では MSA 患者においてグレリンの分泌異常があるかを検討する。

B. 研究方法

MSA13 例 (probable MSA-C: 10 例, probable MSA-P: 3 例)、進行性核上性麻痺/大脳皮質基底核変性症 (PSP/CBD) 6 例、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 5 例、コントロール 8 例 (健康人 6 例、非変性疾患 2 例) において、早朝空腹時採血にて血漿中のアクティブグレリンとデスアシルグレリンをサンドイッチ ELISA 法にて定量した。アクティブグレリン値 (fmol/ml) とデスアシルグレリン値 (fmol/ml) の和 (総グレリン値) に対するアクティブグレリン値の比率 (アクティブグレリン/総グレリン比) を用いて検討した。グレリンの分泌機能に影響を与える因子として血清レプチン値 (ng/ml) と body mass index の測定を合わせて行った。統計

学的処理は分散分析と Bonferroni の多重比較にて行った。

(倫理面への配慮)

この研究は新潟大学医学部倫理委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

MSA におけるアクティブグレリン/総グレリン比は $7.0 \pm 1.4\%$ であり, PSP/CBD ($15.4 \pm 2.3\%$), ALS ($14.7 \pm 1.8\%$), コントロール ($13.6 \pm 1.3\%$) よりも明らかに低下していた ($P < 0.05$)。血清レプチン値と body mass index は全てのグループ間で有意差は無かった。アクティブグレリンは迷走神経求心路を介して自律神経中枢に作用し消化管蠕動を強力に促進するホルモンであり, 一方でデスアシルグレリンは血流を介して視床下部に到達し消化管蠕動を抑制することが知られている。我々の研究で発見された MSA でのアクティブグレリン/総グレリン比の低下は, MSA における消化管蠕動低下に強く関与する因子であると考えられた。今後は, MSA におけるグレリン分泌異常のメカニズムをさらに検討し, 消化管-中枢神経系クロストークの病的変化を明らかにする必要がある。

D. 研究発表

1. 論文発表

未発表。

2. 学会発表

未発表。

E. 知的財産権の出願・登録状況(予定含む)

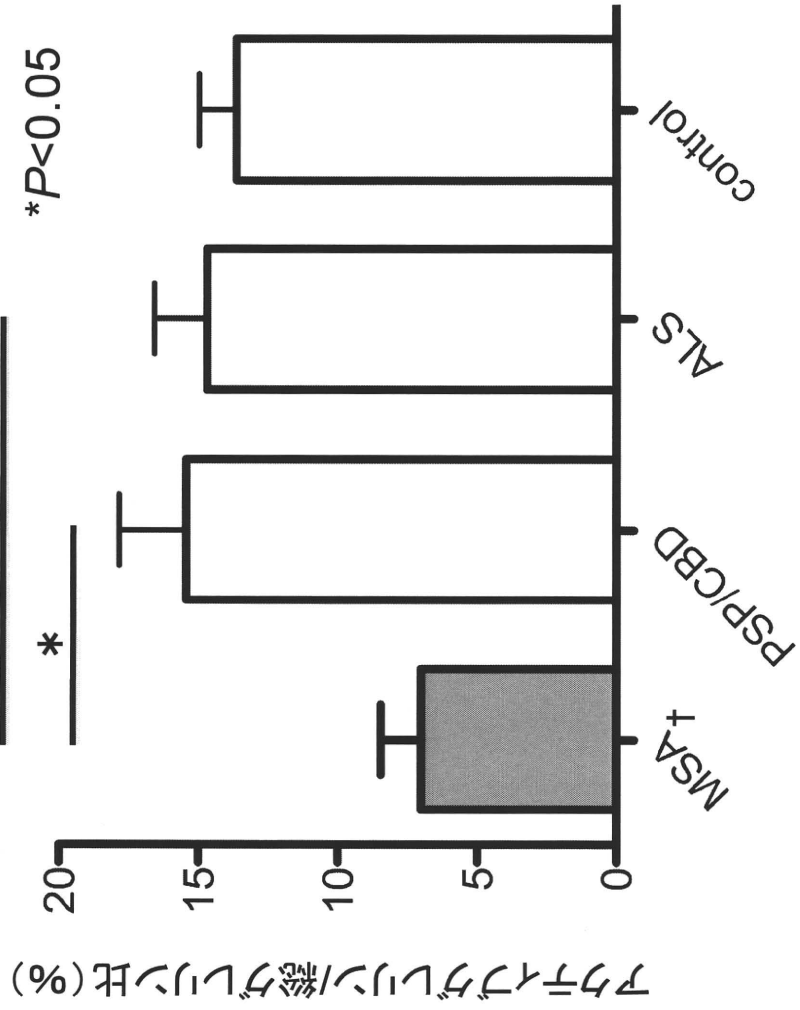
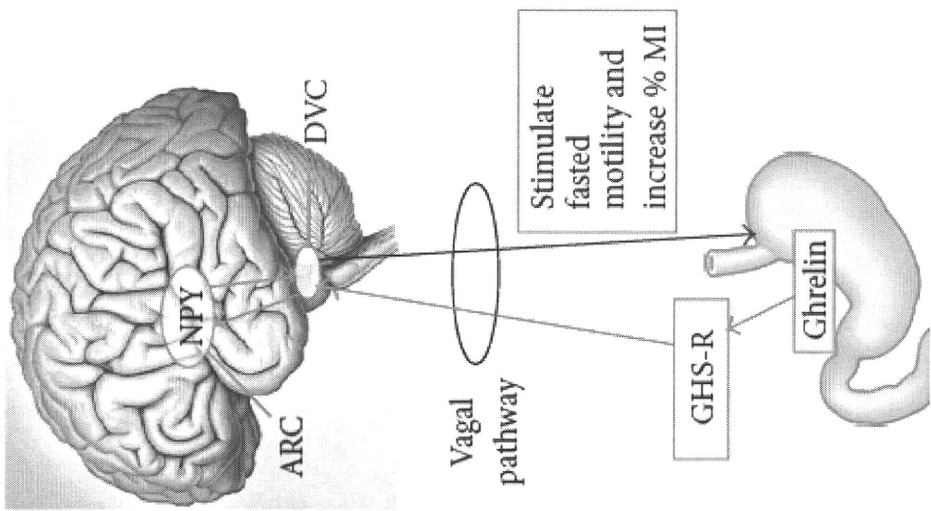
(特許取得・実用新案登録・その他)

特記事項無し。

F. 健康危険情報

特記事項無し。

多系統萎縮症患者に見られるアクティブグレリン/総グレリン比の低下： 消化管—中枢神経系クロストークの破綻か？



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

Trial for Cerebellar Ataxia Rehabilitation (CAR trial) 試験 ID/公開日 UMIN000000824 2007/09/12

分担研究者 宮井一郎 社会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

研究要旨 変性疾患により小脳失調を呈する患者に対する短期集中型の入院リハビリテーション(リハ)が、小脳失調や日常生活動作(ADL)の改善に有効であるかを検証するために多施設無作為比較研究を行った。対象は小脳失調を徴候とする脊髄小脳変性症患者42例。一日に60分の理学療法および60分の作業療法による基本動作、ADL練習を4週間行い、短期効果はクロスオーバー-RCT。その後は両群で介入終了後6カ月までのキャリーオーバーを検証する観察研究とした。短期効果では、小脳失調、ADL、歩行で有意に改善が見られた。長期効果として12週まで改善が有意だったのは小脳失調と歩行速度のみで、これらも24週ではベースラインとの差はなくなった。しかし、41例中22例において、24週後のいずれかの転帰項目がベースラインより良好であった。介入に関連した有害事象はみられなかった。

A. 研究目的

課題指向型練習の繰り返しが運動機能回復や運動学習成立に寄与すること、脳卒中などの単相性の脳損傷後の機能回復がリハビリテーション(リハ)介入量に依存することが明らかになってきた。一方、運動学習の首座である小脳が障害された脊髄小脳変性症(SCD)では、このような原則が成立するかは不明で、介入による機能改善と病変の拡大や病状の進行による機能低下とのトレードの上に成立することにも留意する必要がある。そこでSCDに対する短期集中型の入院リハが、小脳失調や日常生活動作(ADL)の改善に有効であるかを検証する多施設無作為比較研究を開始した。

B. 研究方法

対象は小脳失調を主徴候とするSCD(SCA6,16qADCAおよびLCCA)のうち、介助者が1人以下で歩行可能で、認知機能障害がない患者。リハ介入として一日に60分の理学療

法および60分の作業療法による基本動作、ADL練習を4週間入院しておこなった。①4週間の経過観察後、4週間のリハを行う群と4週間のリハ後、経過観察をおこなう群に無作為に割り付けをして短期効果を検証し、②その後は両群で介入終了後6カ月までのキャリーオーバーを検証するデザインとした。

主要アウトカムとしてSARA(Scale for the Assessment and Rating of Ataxia)、FIM(Functional Independence Measure)、副次項目として歩行速度、ケーデンス、Functional Ambulation Category(FAC)、転倒回数を評価した。

(倫理面への配慮)

近畿、中部、中国18施設の倫理委員会で承認後、患者に介入・評価方法や安全性について説明し、書面でInformed consentを得た。

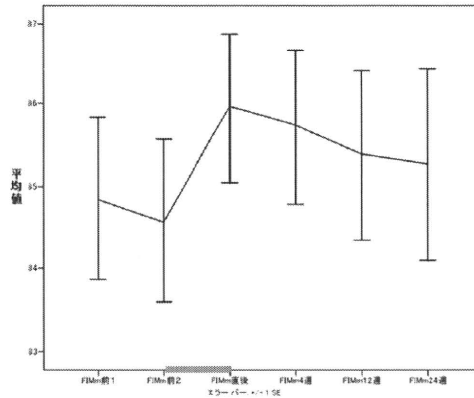
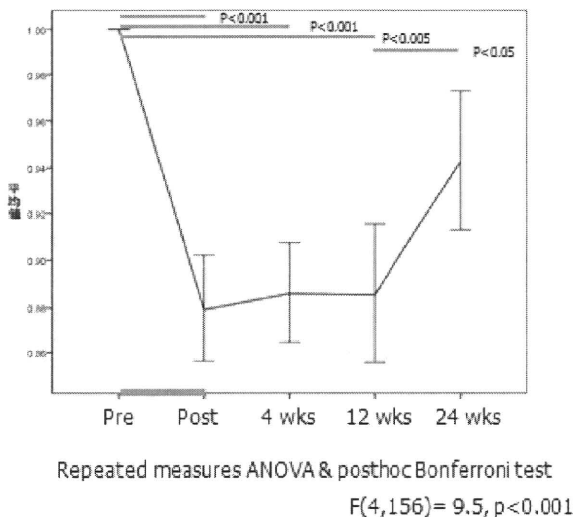
C. 研究結果

本研究に対し、近畿・中国・東海地区の神経学会認定施設から42例(名古屋大4、京都大1、

京都府立医大1、近畿大1、近畿大堺6、関西医大5、兵庫中央病院8、兵庫医大2、天理よろづ相談所病院2、奈良医大2、和歌山医大2、岡山大4、南岡山医療センター2、鳥取大2、順不同)の登録をいただいた。内訳はSCA6 20例、16qADCA 6例、LCCA 16例、男22女20例である。登録時の平均年齢±SDは62.5±8.0才、罹病期間9.8±6.2年、ベースラインのSARA 11.3±3.8、FIM119.8±5.2(運動85.6±4.5、認知34.2±1.7)、歩行速度15.4±15.0秒/10m、ケーデンス108.3±26.7歩/分、FAC 3.9±1.0、転倒1.6±3.2回/4週であった。一例がリハ終了後19週に脳出血で死亡した。

短期効果については、IGでは対照に比しケーデンスとFIM認知項目を除くすべての項目で有意に改善が見られた。長期効果についても、同様にケーデンスとFIM認知項目を除くすべての項目で有意に改善が見られた(repeated measure ANOVA, $p < .05$)が、posthoc testでは、12週まで改善が有意だったのはSARAと歩行速度のみで、これらも24週ではベースラインとの差はなくなった(図)。なお41例中22例において、24週後のいずれかの転帰項目がベースラインより良好であった。介入に関連した有害事象発生はなかった。

図 歩行速度の経時変化



ADLは4週集中リハ(横棒)により改善し24週にかけてベースラインに近づく傾向があった。 $F(3,125) = 2.65, P < 0.05$ 。

D. 研究発表

1. 論文発表

1. Harada T, Miyai I, Suzuki M, Kubota K. Gait capacity affects cortical activation patterns related to speed control in the elderly. *Exp Brain Res* 2009;193:445-454
2. Dobkin BH, Plummer-D'Amato P, Elashoff R, Lee J; SIRROWS Group. International Randomized Clinical Trial, Stroke Inpatient Rehabilitation With Reinforcement of Walking Speed (SIRROWS), Improves Outcomes. *Neurorehab and Neural Repair*, 2010; 24(3), 235-24
3. Miyai I, Sonoda S, Nagai S, Takayama Y, Inoue Y, Kakehi A, Kurihara M, Ishikawa M. Results of new policies for inpatient rehabilitation coverage in Japan. *Neurorehab Neural Rep*, in press.
4. 村上理子, 矢倉一, 畠中めぐみ, 三原雅史, 田中尚, 服部憲明, 宮井一郎. 肩関節痛を有する脳卒中片麻痺患者の肩関節MRI所見. *リハ医学* 46, 787-792, 2009
5. 原口真, 菊池武士, 三原雅史, 畠中めぐみ, 宮井一郎, 古荘純次. 3次元上肢機能回復訓練支援装置EMULと脳機能計測法NIRSを用いた追従訓練評価システム. *日本機械学会論文集(C編)*. 2010; 76(764):942-948
6. 宮井一郎. 脊髄小脳変性症のリハビリテーション. *難病と在宅ケア* 15(10), 46-49, 2010
7. 服部憲明, 宮井一郎. 神経画像からみた脳の可塑性. *総合リハ* 38(2):121-127, 2010
8. 三原雅史, 矢倉一, 畠中めぐみ, 服部憲明, 宮井一郎. 近赤外光スペクトロスコピーを用いたニューロリハビリテーションの評価. *Brain and Nerve* 62(2), 125-132, 2010
9. 宮井一郎. *Stroke Rehabilitation* のトピック