

201024014B

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

平成 20 年度～ 22 年度

総合研究報告書

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23(2011)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) ALD

1. 副腎白質ジストロフィーの早期診断・治療に関する研究…………… 11

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）

2. 副腎白質ジストロフィー 造血細胞移植による治療方法の確立…………… 15

分担研究者 矢部普正（東海大学医学部基盤診療学系再生医療科学）

研究協力者 加藤俊一（東海大学医学部基盤診療学系再生医療科学）

矢部みはる（東海大学医学部基盤診療学系臨床検査学）

森本 克、清水崇史、高倉広充（東海大学医学部専門診療学系小児科学）

3. 小児大脳型 ALD 児の高次脳機能評価による診断ならびに治療効果判定に関する研究…………… 20

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、後藤隆章、崎原ことえ

佐久間隆介（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. 副腎白質ジストロフィー症に対する造血細胞移植…………… 23

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）

5. ALD 分子病態の解析…………… 26

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）

2) 未同定遺伝性SCD

6. 脊髄小脳失調症 31 型(SCA31)の原因同定と残る「原因未同定」SCD の臨床像 …… 30

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 石川欽也、網野猛志、佐藤望、石黒太郎、新美祐介、高橋真  
大林正人 (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 (神戸大学大学院医学系研究科神経内科)  
浅川修一 (慶応義塾大学医学部分子生物学(現東京大学大学院  
農学生命科学研究科水圏生物工学))

7. 南九州地域の常染色体優性脊髄小脳変性症の分子疫学、病態および新規疾患の確立に  
関する研究 …… 38

分担研究者 高嶋 博 (鹿児島大学大学院 神経病学講座)  
研究協力者 岡本裕嗣、西郷隆二、崎山祐介 (鹿児島大学大学院 神経病学講座)  
平野隆城 (藤元早鈴病院 神経内科)  
大窪隆一 (鹿児島大学大学院 神経病学講座)  
要 匡 (琉球大学医学部 医科遺伝学分野)

8. 脊髄小脳失調症 31 型 (SCA31) の挿入変異の解析と病態機序の解明 …… 41

分担研究者 吉田邦広 (信州大学神経難病学講座分子遺伝学部門)  
研究協力者 宮崎大吾、日根野晃代、池田修一 (信州大学脳神経内科、リウマチ・  
膠原病内科)  
涌井敬子 (信州大学遺伝学・予防医学)  
小柳清光 (信州大学神経難病学講座分子病理学部門)  
堺 温哉、松本直通 (横浜市立大学環境分子医科学 (遺伝学))

9. 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 …… 44

分担研究者 山田光則 (国立病院機構さいがた病院臨床研究部)  
研究協力者 譚 春鳳、豊島靖子、清水 宏 (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)  
三木ゆかり、星 康浩、高橋 均 (新潟大学脳研究所病理学分野)  
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)  
横山照夫、長谷川一子 (国立病院機構相模原病院)  
内原俊記 (東京都神経科学総合研究所)  
柳下三郎 (神奈川県リハビリテーションセンター)



3) SCDの自然歴

10. 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 …… 47

- 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)  
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)  
伊藤瑞規、祖父江元 (名古屋大学神経内科)  
磯崎英治 (都立神経病院神経内科)  
児矢野繁、黒岩義之 (横浜市立大学神経内科)  
足立芳樹 (NHO 松江病院神経内科)  
小野寺理、西澤正豊 (新潟大学神経内科)

11. Machado-Joseph 病において CAG リピート数は疾患進行速度と相関する …… 50

- 分担研究者 桑原聡 (千葉大学医学研究院 神経内科)  
研究協力者 金井数明 (千葉大学医学研究院 神経内科)  
新井公人 (国立病院機構千葉東病院)  
平野成樹 (千葉大学医学研究院 神経内科)  
安井健一、中嶋健二 (鳥取大学神経内科)

4) 治療研究およびモデル動物とマーカーの設定

12. 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 …… 53

- 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)

13. 運動失調症のバイオマーカーとしての高磁場磁気共鳴スペクトロスコピー …… 55

- 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、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)  
高堂裕平、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)



14. 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・・・ 58  
 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）
15. 運動失調症に対する Cybernics の応用・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 61  
 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）
16. 運動失調症の重症度評価、サロゲートマーカー、発病素因解明に関する研究・・・・・・・・ 64  
 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）
17. 多系統萎縮症における脳内 $\alpha$ -シヌクレイン蛋白凝集体の PET による画像化・・・・・・・・ 67  
 分担研究者 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）  
 研究協力者 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（東北大学未来医工学治療開発センター）  
 古本祥三、田代 学（東北大学サイクロトロン核医学研究部）  
 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）
18. パソコンソフトを用いた小脳性運動失調の評価・・・・・・・・・・・・・・・・ 70  
 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（横浜市立大学大学院医学研究科・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）

19. 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…………… 73

～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 本郷眼科・神経内科）

20. 多系統萎縮症における消化管蠕動障害の病態に関する研究…………… 76

- 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、佐治越爾、矢島隆二、徳永 純、荒川武蔵、竹内亮子  
（新潟大学脳研究所神経内科）  
小野寺理（新潟大学脳研究所生命科学リソースセンター）

5) 治療に向けた基礎的研究と病態機序の解明

21. 神経変性関連蛋白質UCH-L1の機能解明とMachado-Joseph病の治療薬開発に関する研究…………… 79

- 分担研究者 和田圭司（国立精神・神経医療研究センター神経研究所疾病研究第四部）  
研究協力者 株田智弘、長嶺聖史、藤原悠紀、藤掛伸宏（国立精神・神経医療研究センター神経研究所疾病研究第四部）  
内田健康（早稲田大学大学院先進理工学研究科）  
永井義隆（国立精神・神経医療研究センター神経研究所疾病研究第四部）  
吉澤利弘（NTT 東日本関東病院神経内科）

22. ポリグルタミン病の治療ターゲット探索に関する研究…………… 82

- 分担研究者 貫名信行（（独）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）

23. ポリグルタミン病の病態解明・治療法開発…………… 85
- 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（H20.9まで）  
国立精神・神経医療研究センター神経研究所疾病研究第四部  
（H20.10以降））
- 研究協力者 ポピエル明子<sup>1,2</sup>、岡本佑馬<sup>2</sup>、藤掛伸宏<sup>1,2</sup>、乾 隆<sup>3</sup>、村松慎一<sup>4</sup>、  
戸田達史<sup>2,5</sup>、和田圭司<sup>1</sup>
- （<sup>1</sup>国立精神・神経医療研究センター神経研究所疾病研究第四部）  
（<sup>2</sup>大阪大学大学院医学系研究科臨床遺伝学）  
（<sup>3</sup>大阪府立大学大学院環境生命科学研究所蛋白質科学）  
（<sup>4</sup>自治医科大学神経内科）（<sup>5</sup>神戸大学神経内科/分子脳科学）
24. 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…………… 88
- 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）
25. 脊髄小脳変性症の病態解明と治療法開発に関する研究…………… 91
- 分担研究者 平井宏和（群馬大学大学院医学系研究科神経生理学分野）
- 研究協力者 飯塚 朗、高山清彦、Anton N. Shuvae（群馬大学大学院医学系  
研究科神経生理学分野）
26. I SCA8 リピートの生物学的特性と病原性に関する研究  
II SCA10 AUUCU RNA foci の解析  
III 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…………… 94
- 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）  
黒崎辰昭（名古屋大学神経遺伝情報学、University of Rochester）  
大野欽司（名古屋大学神経遺伝情報学）  
松浦 徹、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）
27. 運動失調症の病態機序における細胞内輸送機能の検討…………… 97
- 分担研究者 吉良潤一（九州大学大学院医学研究院神経内科学）
- 研究協力者 栄 信孝、大八木保政（九州大学大学院医学研究院神経内科学）



28. ポリグルタミン病の新規治療法の開発……………100

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 他田正義(新潟大学脳研究所神経内科)

高橋俊昭(新潟大学医学部保健学科)

堅田慎一(新潟大学脳研究所神経内科)

西澤正豊(新潟大学脳研究所神経内科)

Henry L. Paulson(ミシガン大学神経内科)

6) J A S P A C

29. 3年間の研究のまとめ……………104

分担研究者 瀧山嘉久(山梨大学医学部神経内科学講座)

研究協力者 嶋崎晴雄、迫江公己、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)

石浦浩之、後藤 順、辻 省次(東京大学医学部神経内科学講座)

JASPAC

7) 横断的研究

30. 脊髄小脳変性症の分子遺伝学的研究……………107

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 石浦浩之、市川弥生子、後藤 順、高橋祐二、伊達英俊、福田陽子  
松川敬志、三井 純、BudrulAhsan(東京大学医学部附属病院神経内科)

中原康雄(東京大学医学部附属病院神経内科 現、リハビリテーション部)

下澤伸行(岐阜大学生命総合研究支援センター)

徳永勝士(東京大学医学系研究科人類遺伝学)

山本 健(九州大学生態防御医学研究所ゲノム機能制御学部門)

酒井徹雄(姫野病院神経内科)

Japan Multiple System Atrophy research Consortium (JAMSAC)

Japan Spastic Paraplegia Research Consortium (JASPAC)



# I 総括研究報告



## 運動失調症の病態解明と治療法開発に関する研究

研究代表者 西澤 正豊 新潟大学脳研究所教授

### 研究要旨:

本研究班は以下に掲げる多面的アプローチを通じて、運動失調症を呈する諸疾患を克服することを目標とした。

まず、運動失調症を呈する代表的な病型について、全国レベルで症例登録を行い、ゲノムリソースを収集して、前向き臨床介入研究が行える体制を構築した。MRI、MRS の指標が代理バイオマーカーとして有用であることを明らかにし、さらに $^{11}\text{C}$ BF-227 PET が多系統萎縮症で蓄積する $\alpha$ -シヌクレインを検出できることを示した。

運動失調症の病態に関する基礎研究からは、異常タンパク質の分解、凝集体形成の抑制が運動失調の進行抑制に有効であることを示した。モデル動物系で運動失調の進行抑制作用を有する既存化合物の大規模スクリーニングを開始し、複数の候補化合物を同定することができた。また小脳に選択的に遺伝子導入を行うことができるシステムを確立し、将来の遺伝子導入治療に向けた基盤を整えた。

原因遺伝子が不明であったSCA15、およびSCA31の原因遺伝子を同定し、分子病態を解明した。

小脳性運動失調症に対して、短期集中リハビリテーションの効果を検証する二重盲検試験を実施し、その有効性を初めて証明した。またリハビリテーションの効果は6ヶ月持続することを確認した。また装着型ロボットスーツHALを運動失調症に臨床応用する研究を進めた。

最後に、小児大脳型ALDに対する造血幹細胞移植の普及に取り組んだ。

### 研究分担者氏名・所属・職名

辻省次・東京大学医学部教授  
佐々木秀直・北海道大学医学部教授  
貫和信行・理研脳科学総合研究センターグループディレクター  
鈴木康之・岐阜大医学部教授  
祖父江元・名大医学部教授  
小野寺理・新潟大学脳研究所准教授  
山田光則・さいがた病院部長  
黒岩義之・横浜市大医学部教授  
武田篤・東北大医学部准教授  
和田圭司・国立精神神経センター部長  
吉田邦広・信州大医学部特任教授  
高嶋博・鹿児島大医学部教授

中島健二・鳥取大医学部教授  
永井義隆・国立精神神経センター室長  
吉良潤一・九州大医学部教授  
滝山嘉久・山梨大医学部教授  
水澤英洋・東京医歯大医学部教授  
矢部普正・東海大医学部教授  
加我牧子・国立精神神経センター部長  
加藤剛二・名古屋第一赤十字病院部長  
今中常雄・富山大薬学部教授  
宮井一郎・森之宮病院院長代理  
中田力・新潟大脳研究所教授  
平井宏和・群馬大医学部教授  
岡澤均・東京医歯科大医学部教授  
二村直伸・兵庫県立中央病院医員

池田佳生・岡山大学医学部講師  
山海嘉之・筑波大教授  
桑原聡・千葉大医学部教授

班友

中島孝・国立病院機構新潟病院副院長  
湯浅龍彦・鎌ヶ谷総合病院神経難病センタ  
ー長

#### A. 研究目的

本研究は、臨床的に運動失調症を共通の  
主症状とする難治性神経疾患である脊髄小  
脳変性症 SCD、多系統萎縮症 MSA および  
副腎白質ジストロフィーALD 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。

#### B. 研究方法

上記の目的を達成するため、本班は5つの  
プロジェクトを選定し、班員はプロジェクトリー  
ダーの下に、いずれかのプロジェクトに参加し  
て有機的な共同研究を行うこととした。

1. 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  
に不可欠であり、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を開発する。

また、異常蛋白質の凝集抑制活性を有  
する物質の系統的な探索、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。併せて小脳に選  
択的に遺伝子導入を行うことができる方法  
を確立し、モデル系での治療実験により効  
果が確認された候補薬剤を速やかに臨床  
応用できるよう、体制を確立する。

2. 臨床調査個人票に基づく SCD の自然歴  
に関する前向き研究を継続し、このデー  
タベースを臨床介入研究の基盤として活用す  
る。より詳細な臨床情報を必要とする  
Machado-Joseph 病MJD(SCA3)と脊髄  
小脳失調症6型 SCA6については、新たな  
調査票に基き症例登録を行う。

本研究班を母体として組織された全国共  
同研究組織である MSA を対象とした  
JAMSAC、および遺伝性痙性対麻痺 HSP  
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  
続し、ゲノム情報を集積する。

3. 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、その効果はどの程度持続  
するか、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す  
る二重盲検試験を実施する。また装着型ロ  
ボットスーツ HAL の運動失調症に対する  
臨床応用を試みる。

4. 原因遺伝子が未同定である優性および劣  
性遺伝性の SCD に関して、家系を保有す  
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。特にわが国に多い第 16  
染色体に連鎖する優性遺伝性小脳失調症  
(SCA31)について、原因遺伝子の同定と  
病態の解明を目指す。

5. ALD を早期診断し、骨髄移植を速やかに  
実施できる診療体制を確立するとともに、骨  
髄移植治療の効果に関する前向き研究を  
継続する。

以上の臨床治療研究、基礎研究、自然歴

研究、リハビリテーション研究、MSA 研究、HSP 研究、遺伝子同定研究、ALD 治療研究のプロジェクトリーダーは、祖父江元、和田圭司、中島健二、祖父江元(宮井一郎)、辻省次、滝山嘉久、水澤英洋、鈴木康一がそれぞれ務め、別掲の組織図の通り、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た。

(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。新潟大学倫理委員会の承認は既に得ている。リハビリテーションに関する調査研究は名古屋大学倫理委員会の承認を得た。

### C. 研究結果

各プロジェクトによる主な研究結果を以下に列記する。

#### 1. 代理バイオマーカーの開発

祖父江らは、MRI 拡散テンソル画像について検討した結果、MSA では脳幹・小脳の容積が減少しており、前頭葉に萎縮が拡大すること、mean diffusivity (MD) は同部位で上昇し、fractional anisotropy (FA) は同部位で低下することを示した。特に錐体路の MD と FA の経時的変化はバイオマーカーとして有用と考えられた。中田らは、3テスラ MRI を用いて MSA-C の橋、延髄における single voxel MRS を経時的に観察した結果、グリオーシスのマーカーとされる myoinositol/ creatine 比の上昇と、神経細胞・軸索のマーカーとされる N-acetyl- aspartate/ creatine 比の低下が臨床スケールとして頻用される unified MSA rating scale と相関することを示した。黒岩ら

は、パソコン画面上で簡易に施行できる検査法として渦巻き画像の軌跡と打点を SCD と健常者で比較し、軌跡のずれ面積と打点のずれが同じく臨床スケールとして頻用される SARA と相関することを示した。

#### 2. $\alpha$ -シヌクレインの可視化・画像化

武田らは、benzoxazole 誘導体の BF-227 が MSA で蓄積する  $\alpha$ -シヌクレインの凝集体とよく結合することをから、 $[^{11}\text{C}]$ BF-227 PET を用いて MSA 患者で蓄積する  $\alpha$ -シヌクレインが可視化、画像化できることを世界で初めて示した (Brain, 2010)。現在、経時的な変化を追跡し、バイオマーカーとしての有用性を検討している。

#### 3. ポリグルタミン病モデルマウスにおける治療介入研究

貫名らは、ポリグルタミン病で蓄積する伸長ポリグルタミン鎖を含む凝集体を、シャペロン介在性 autophagy により特異的に分解させる方法を開発した (Nat Biotech, 2010)。永井らは、伸長ポリグルタミン鎖に特異的に結合するペプチド QBP1 を HSV、あるいは AAV5 型ベクターに組み込み、マウス脳に直接投与することにより、ポリグルタミンによる凝集体形成が抑制され、表現型が改善されることを示した。小野寺らは、protein-fragment complementation assay 法を応用し、わが国で最も多い MJD (SCA3) の原因蛋白 ataxin-3 による二量体形成をモニタリングできる細胞系を確立した。この方法を用いて、FDA 承認済み化合物ライブラリーの大規模スクリーニングを行い、二量体形成阻害効果を示す候補化合物を複数選定することができた。辻らも、DRPLA モデルマウスを用いて、DRPLA 蛋白の局在を細胞核外に移行させることを指標として大規模スクリーニングを行い、22 種の治療候補化合物を同定した。これらの化合物の中から、進行抑制治療薬が見出されると期待



される。岡澤らは、ショウジョウバエで新規に SCA1 モデルを作成し、DNA 二重鎖切断の修復機構に関与する Ku70 の過剰発現がその表現型を改善させることを示した。

平井らは、レンチウイルスベクターを用いて小脳プルキニエ細胞選択的に遺伝子導入が可能なシステムを開発した (Neurobiol Dis, 2009)。Staggerer マウスは転写因子 ROR $\alpha$  のリガンド結合ドメイン欠損が原因で失調症を自然発症し、また SCA1 の原因蛋白 ataxin-1 は Tip60 を介して ROR $\alpha$  と結合するため、変異 ataxin-1 は Tip60、ROR $\alpha$  と複合体を形成できず、ROR $\alpha$  を介する転写障害を引き起こす。そこで、ROR $\alpha$  の発現をプルキニエ細胞で回復させることによる治療効果を検証中である。

#### 4. SCD 自然史の解析

中島らは MJD と SCA6 に関する前向き調査の3年間の結果をまとめた。MJD については 44 例を登録し、3年間の前向き調査を実施できた。さらに臨床調査個人票から過去5年間の臨床情報を収集した。その結果、臨床スケール ICARS、SARA の変化率を求めることができた。重回帰分析では ICARS を規定する因子はなく、ICARS の変化率はリピート数、年齢と相関を認めた。また SCA6 についても 50 例を登録し、3年間の前向き調査と過去5年間の後ろ向き調査を行った結果、ICARS と SARA は線形の進行を示し、経年の変化率を明らかにすることができた。重回帰分析ではリピート数と年齢が ICARS の規定因子であった。桑原らは MJD21 例について、進行の早さと CAG リピート長が有意の正の相関を示すことを明らかにした。水澤らは、MSA17 例について ICARS、6分間歩行距離などの指標を用いて経年変化を追跡するとともに、リファンピシンの治療効果を6ヶ月間にわたり検討した。その結果、治療効果には症例によるばらつきが大きいことが明らかになった。

#### 5. JMSAC と JASPAC

2003 年に開始され、多施設共同体制にて MSA の臨床情報およびゲノムリソースの収集を行う Japan MSA Research Consortium (JAMSAC) を本研究班は継続して支援してきた。現在 216 例が登録され、臨床スケール UMSARS を用いた横断的評価では、経過年数とともに評価点数が増加(機能は低下)していくことが明らかとなっている。

佐々木らは、一卵性双生児の一方のみが発症している MSA 家系について、ゲノムコピー数の異常をゲノムワイドに解析した結果、MSA の発症者でのみゲノムコピー数が欠失する領域を同定し、さらに MSA 症例の約半数においてヘテロ性のゲノム欠失が認められることを明らかにした。今後、MSA の発症に関与する遺伝因子の同定や疾患特異的分子マーカーの開発に繋がる成果であり、今後の発展が期待される。

また JAMSAC に倣って 2008 年に開始された Japan Spastic Paraplegia Research Consortium (JASPAC) も本研究班は継続して支援しており、315 例の HSP の臨床情報およびゲノムリソースの収集が行われた。その結果、わが国に存在する HSP の実態が初めて明らかになった。優性遺伝性群では SPG4 が最多(47%)であり、SPG3A、31、8、10 において遺伝子変異が同定された。遺伝子未同定群が約4割残っている。

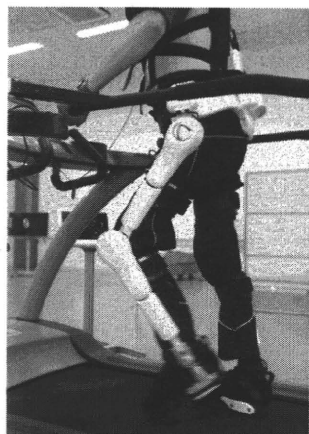
#### 6. 運動失調症に対するリハビリテーションの効果

宮井らは、短期集中型入院リハビリが小脳失調や日常生活動作能力の改善に有効か否かを検証した。小脳失調を主徴候とする SCD (SCA6、SCA31、CCA) 42 例を対象とし、1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うものとした。①4 週間のリハ後、経過観察をおこなう群 (Immediate

group: IG)と4週間の経過観察を対照期間とし、その後4週間のリハを行う群(Delayed group)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カ月までの長期効果(キャリアオーバー)を検証した。評価の主要項目はSARA、Functional Independence Measure:(FIM)、副次項目は歩行速度(10m)、ケーデンス(1分間の歩数)等を設定した。短期効果については、対照群に比してケーデンス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、同様にケーデンスを除くすべての項目で有意に改善が見られ、その効果は最大24週間持続した。

人間・機械・情報系を融合複合した新技術領域「サイバニクス」を駆使してロボットスーツHALの研究開発を行ってきた山海らは、運動失調症にこの

技術を展開するための技術改良を進めた。その結果、新たにHALによる歩行支援中の運動失調による立位・歩行時のふらつきを防止する機能として、装着者の重心位置のモニタリング機能、および立位姿勢保持を促進する視覚フィードバックシステムを開発した(図)。

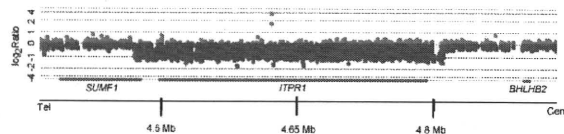


## 7. 遺伝子未同定群の原因遺伝子解析

遺伝子未同定群における原因遺伝子同定を進めるために、本研究班は2009年夏にワークショップを開催し、家系例を有する施設に協力を呼びかけた。遺伝性運動失調症の診断基準を標準化し、同様の臨床症状を有する家系例に関する情報交換を行った。

小野寺ら、および吉良らは、純粋小脳失調症の一型であるSCA15の原因遺伝子変異

が、タイプ1イノシトール3リン酸受容体遺伝子(ITPR1)の大欠失であることを家系例の遺伝子解析から明らかにした(Neurology、2008:挿入図は custom high definition CGH microarray により、SCA15ではITPR1遺伝子の全域が欠失していることを示している)。



水澤らは、わが国に多い第16染色体長腕に連鎖する優性遺伝性小脳失調症(SCA31)の原因遺伝子検索を進めた。その結果、TK2とBEAN遺伝子の中間領域に2.5~3.8kbのペンタリピートTGGAAが患者でのみ挿入されていることを初めて証明した(Am J Hum Genet、2009)。またこの転写産物はsplicing factorであるSFRS1、およびSFRS9と結合することも明らかにした。

## 8. ALDの治療研究

大脳型ALDの唯一の治療法は発症早期の造血幹細胞移植であることが確立されているが、実際に移植に至る症例は半数にも満たない現状があることから、本研究班ではALD患者の迅速な診断を目指すとともに、発端者からの家系解析により、発症前患者を診断して早期治療を実現するシステムの確立を目指してきた。その結果、ABCD1遺伝子解析では日本人69家系、60種類の変異を同定した。また家系解析により56名の女性保因者と12名の発症前男性患者を診断し、長期にわたるフォローアップを開始している。

## D. 考察

本研究班は運動失調症の分子病態解明と病態に基づいた進行抑制治療の開発を目指してきた。このためには臨床指標の変化を先取りする代理バイオマーカーを確立することが

不可欠である。同時に SCD の諸病型の自然史を明らかにしておくことも、近い将来、基礎研究で明らかになった候補物質の治療効果を臨床治験で検証するために欠かせない。またわが国で長年集積されてきた臨床調査個人票の情報を有効利用することも極めて重要であり、本研究班では前向き症例登録を推進するとともに、臨床調査個人票による後ろ向き調査を併用してきた。その結果、MJD や SCA6 の自然歴を明らかにすることが可能になった。

また MSA と HSP については、JAMSAC、JASPAC による症例登録と遺伝子解析が順調に進行しており、大規模なデータベースが構築されつつある。これらの成果は次期運動失調班に引き継がれる。

代理バイオマーカーとしては、MRI の拡散テンソル画像や MRS が臨床スケールとして繁用される ICARS や SARA と相関することが明らかになり、今後の臨床治験においても利用できる可能性が示された。また、 $[^{11}\text{C}]\text{BF}\cdot 227$  PET により  $\alpha$ -シヌクレインの画像化が可能になったことは大きな成果である。BF $\cdot$ 227 はアミロイドイメージングのために開発されたものであるが、PIB などによりアミロイドの蓄積による影響を排除することが出来れば、BF $\cdot$ 227 は MSA における  $\alpha$ -シヌクレインの蓄積量を評価するための有力な指標となると期待される。

また、本研究班では原因遺伝子未同定の遺伝性 SCD の分子病態解明に積極的に取り組んできた結果、SCA15 および SCA31 の原因遺伝子を同定し、その病態を明らかにすることができた。優性遺伝性の SCA では未だ 10~20% が原因不明であり、今後も原因遺伝子の同定と分子病態の解明を目指した研究を継続する必要がある。

運動失調症の分子病態に関する基礎研究は、異常ポリグルタミンタンパク質を分解させる選択的 autophagy や凝集体形成の抑制

が、その分子病態を改善させる意義があることを明らかにした。さらにモデルマウスにおける治療効果の検証も着実に進捗しており、既存の化合物ライブラリーを用いた大規模スクリーニングによる治療候補薬の探索が始まったことは特筆すべき成果である。さらに小脳プルキニエ細胞に選択的に遺伝子導入を行うことも可能になった。こうしたアプローチから今後、運動失調症の治療薬が同定され、臨床応用に繋がる可能性が現実のものになったと実感している。

こうした中でも、既に運動失調症を発症している当事者の進行を抑制し、ADL を維持拡大することも極めて重要なアプローチである。このため本研究班では、これまで確立されていなかったリハビリテーションの有効性について、新たにデザインした二重盲検試験により検証し、その有効性を明確に証明することができた。1日2時間の1ヶ月間の短期集中訓練は小脳性運動失調症状を有意に改善させたが、その効果は既存の治療薬を明らかに上回っていることから、今後、こうしたリハビリテーションプログラムを全国に普及させることが重要な課題となる。

一方、装着型ロボットスーツ HAL を運動失調症に応用するためには、歩行失調を安定化させるためのデバイスが必要であった。今後も技術革新を続け、ロボットスーツの薬事承認取得を目指す。

ALD に関する研究では、小児大脳型の造血幹細胞移植治療を普及させることに全力を挙げた。発症者の周囲のハイリスク群から、発症前に遺伝子診断を行うことも可能になってきたが、その発症時期を予測することは困難であり、長期的なフォローアップにより速やかに治療介入が行えるように体制を整えておくことが肝要である。

ALD については今後、ペルオキシソーム病の研究班において対応することが望ましいと考える。

## E. 結論

運動失調症に属する諸疾患の自然歴を把握するため、症例登録とゲノムリソースの収集を行った。分子病態の解明に基づいた疾患特異的な治療法の開発に向けて、代用バイオマーカーを複数開発した。基礎研究から運動失調症の進行抑制に有効な治療候補化合物

を複数同定し、モデル系を利用してその治療効果の検証を行った。遺伝性 SCD の新たな原因遺伝子を2つ同定した。小脳性運動失調に対する短期集中リハビリテーションの有効性を実証し、ロボットスーツHALの運動失調症への応用を試みた。小児大脳型 ALD に対する造血幹細胞移植の普及に取り組んだ。

## 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

運動失調症の病態解明と治療法開発に関する研究

副腎白質ジストロフィーの早期診断・治療に関する研究 (平成 20~22 年度)

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

研究要旨

副腎白質ジストロフィーの早期診断・治療システムの構築について研究を推進した。極長鎖脂肪酸および遺伝子解析により、国内日本人 60 家系の診断を行い、54 種類の変異を同定するとともに、患者・家族・主治医に対して診療支援を行った。小児例の解析から、3 歳で発症する例が複数存在することを明らかにした。日本国内で施行された造血幹細胞移植例 46 例を解析し、発症前の移植例はすべて経過良好で、2005 年以降の移植例は進行停止例が多く、死亡例は 1 例もないことが明らかとなった。これは ALD 研究班の啓発活動による、早期診断と移植法の改善に因るところが大きいと考えられた。

A. 研究目的

副腎白質ジストロフィー (ALD) の小児・思春期大脳型に対し、現在、唯一期待が持てる治療法は発症早期の造血幹細胞移植である。本研究では ALD の早期診断体制の確立と治療効果の検討を行った。

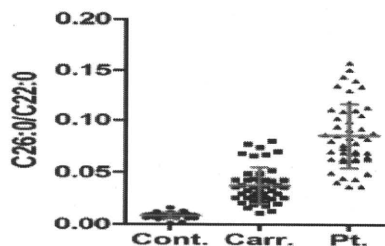
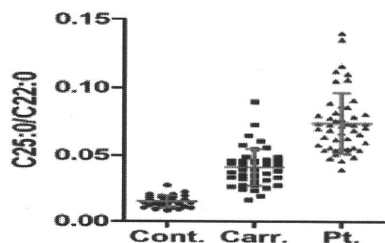
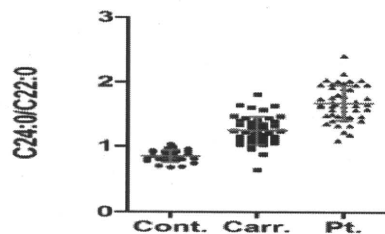
B. 研究方法

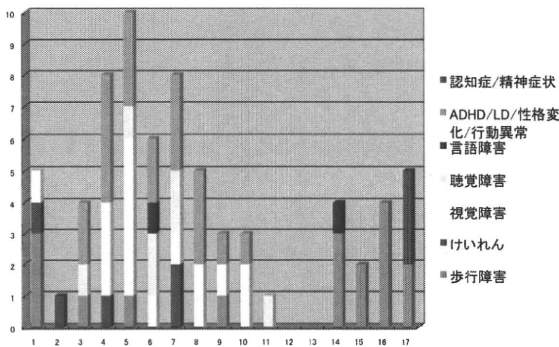
- 1) 極長鎖脂肪酸分析：岐阜大学に依頼のあった患者、保因者の極長鎖脂肪酸分析結果を解析した。
- 2) 遺伝変異解析：極長鎖脂肪酸分析で診断された発症者の ABCD1 遺伝子解析を行い、十分な遺伝カウンセリングのもと、家系分析を実施した。
- 3) 造血幹細胞移植例の解析：国内で施行された ALD 症例に対する移植例 46 例の解析を行った。倫理委員会の承認のもと、匿名化されたデータを解析した。

C. 研究結果

1) 極長鎖脂肪酸分析：C24:0/C22:0、C25:0/C22:0、C26:0/C22:0 値について、コントロール、保因者、患者で比較を行い、診断に有用であることを明らかにした。特に C26:0/C22:0 は、オーバーラップも少なかった。

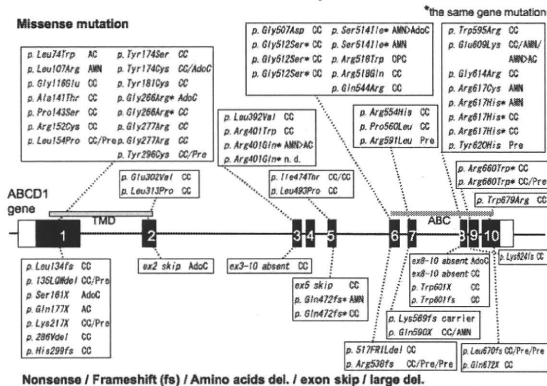
また 3 歳での発症例が 5 例あり、その多くが歩行障害を主訴とすることが明らかとなった。





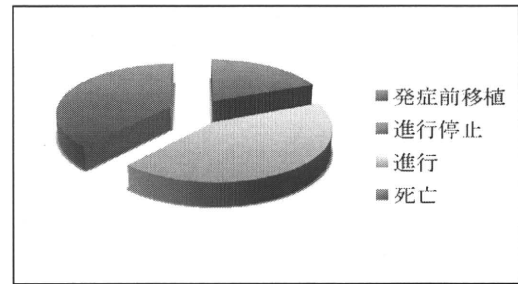
2) 遺伝子変異解析: 60 家系、54 種類の遺伝子変異を同定した。ミスセンス変異 35 種類, ナンセンス変異 5 種類, 欠失等が 14 種類で, 変異集積傾向はなく、臨床型との関連も認めなかった。家系解析では 3 年間で発端者 28 名、保因者 37 名、発症前 ALD 患者 11 名を診断し、発症前患者のフォローアップ・チャートを作成して、主治医に提供した。

Fig.2 60 ABCD1 mutations in 69 Japanese ALD families

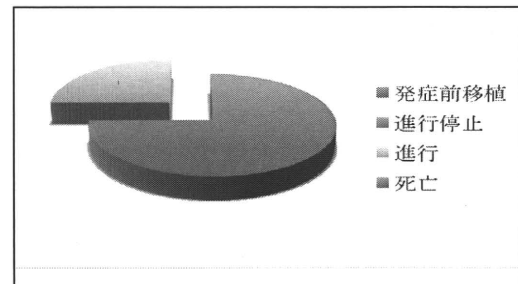


3) 移植例の検討: 主要な移植施設の治療医と研究班員が検討会を行い、46 例の効果について検討した結果、死亡例 9、進行例 12、進行停止例 8、発症前移植例 7、判定保留例 10 となった。発症前の移植例はすべて経過良好で、2005 年以降の移植例は進行停止例が多く、死亡例は 1 例もなかった。これは ALD 研究班の啓発活動による、早期診断と移植法の改善に因るところが大きいと考えられた。

2004 年以前



2005 年以降



	発症前移植例 n=7	進行停止 n=8	進行 n=12	死亡 n=9
移植時月齢	84 か月	109	99	106
移植年平均	1997 年	2001	2001	1998
2005 年以降	0/5	3/7	1/10	0/8
BU 使用例	3/7	4/8	4/9	4/5

D. 研究発表

1. 論文発表

Kuratsubo I, Suzuki Y, Shimozawa N, Kondo N. Parents of Childhood X-linked Adrenoleukodystrophy: High Risk for Depression and Neurosis. Brain & Development 30:477-482, 2008

Morita M, Kanai M, Mizuno S, Iwashima M, Hayashi T, Shimozawa N, Suzuki Y, Imanaka T. Baicalein 5,6,7-trimethyl ether activates peroxisomal but not mitochondrial fatty acid beta-oxidation. J Inherit Metab Dis. 2008;31:442-9

Al-Darbashi OY, Shaheen R, Al-Sayed M, Al-Dosari M, Makhseed N, Safieh LA, Santa T, Meyer BF, Shimozawa N, Alkuraya FS. Zellweger syndrome caused by PEX13 deficiency: Report of two novel mutations. Am J Med Genet 149A. 1219-1223, 2009.