

グラフ 2:RC 法(ALS27 例:赤点線、NC23 例:黒実線)

家族性 ALS 30 例中 1 例において c.1055A>G、p.N352S のミスセンス変異を認めた。孤発性 ALS の例において病的変異を認めなかった。optineurin 遺伝子の exon12 に Q398X ホモ接合体変異を認めた死亡時 61 歳女性例の神経病理学的所見は以下の通りであった。1) 細胞脱落と gliosis(高度: 大脳皮質運動野、被殻; 中等度: 脊髓前角・舌下神経核・顔面神経核、淡蒼球; 軽度: 黒質)、2) 錐体路変性、3) 大脳皮質へのミクログリアの浸潤、4) 脊髓前角細胞細胞質内へのリン酸化 neurofilament の蓄積、5) 扁桃体・迂回回における grain と ballooned neuron、6) Braak tangle stage III を認めた。Bunina 小体は認めなかった。JaCALS から提供していただいた 267 例(254 例は孤発性、そのうち 3 例は両親が血族結婚、13 例は家族性)にて optineurin 遺伝子を解析した。すべての例において既報告の変異は認めなかった。

#### D. 考察

Bostock らは SOD1<sup>G93A</sup> モデルマウス群では、WT 群と比較して、TE 法の脱分極側での下方変位や、RC 法の supernormality での上方変位といった脱分極性変化を示すことを報告した。臨床的な発症を SOD1 群と WT 群での CMAP の差を認める 11 週以降とすると、RC 法での変化は発症早期の 11 週以降から、TE 法での変化は発症前の 8 週以

降から認められた。これは、早期(8-10 週)の病理変化(axonal transport abnormality, mitochondrial dysfunction)を認める時期と一致するため、mitochondrial dysfunction による ATP 欠損や mitochondria の axonal transport 減少が脱分極性変化の原因となっている可能性がある。病因に関しては、TARDBP や optineurin 遺伝子の変異による ALS の頻度はそれほど高くないと考えられた。

#### E. 結論

TE 法によって ALS の早期に変化がとらえられる可能性がある。最近発見された ALS の原因遺伝子の頻度はそれほど高くないと予想される。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

Maruyama H, Kaji R, 他 25 名: Mutations of optineurin in amyotrophic lateral sclerosis. Nature 465: 223-226, 2010

Okita T, Kaji R, 他 7 名: Can Awaji ALS criteria provide earlier diagnosis than the revised El Escorial criteria? J Neurological Sci in press

Shibuta Y, Kaji R, 他 5 名: Utility of recovery cycle with two conditioning pulses for detection of impaired axonal slow potassium current in ALS. Clin Neurophysiol 121: 2117-2120, 2010

Kamada M, Kaji R, 他 11 名: Screening for TARDBP mutations in Japanese familial amyotrophic lateral sclerosis. J Neurological Sci 282: 69-71, 2009

#### G. 知的所有権の取得状況

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし

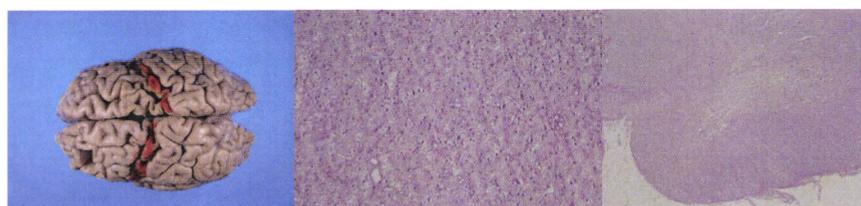
## <筋萎縮性側索硬化症の原因遺伝子同定>

難治性疾患克服研究事業  
神経変性疾患に関する調査研究班

氏名 梶 龍兒

所属 徳島大学医学部臨床神経科学

筋萎縮性側索硬化症(ALS)の原因遺伝子 optineurin(OPTN)を同定した(Maruyama et al, Nature 2010)。発症者の病理所見は、1)細胞脱落と gliosis(高度：大脳皮質運動野、被殻；中等度：脊髓前角・舌下神経核・顔面神経核、淡蒼球；軽度：黒質)、2)錐体路変性、3)大脳皮質へのミクログリアの浸潤、4)脊髓前角細胞細胞質内へのリン酸化 neurofilament の蓄積、5)扁桃体・迂回回における grain と ballooned neuron、6) Braak tangle stage III を認めた。孤発性 ALS で特徴的な Bunina 小体は認めなかった。OPTN は炎症や免疫に関与する NF $\kappa$ B に影響すると想定されているため難治性疾患である



ALS の新しい治療法の開発につながる可能性がある。

### (解説)

われわれのグループは筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の新しい原因遺伝子を同定した。発症者のひとりの病理所見を得た。病理学的にも ALS と確定できるが孤発性 (非遺伝性) のものとは異なる所見であった。OPTN は炎症や免疫に関与する NF $\kappa$ B に影響すると想定されているため難治性疾患である ALS の新しい治療法開発につながる可能性がある。

神経変性疾患に関する調査研究

研究代表者 中野 今治 自治医科大学内科学講座神経内科学部門

研究要旨

筋萎縮性側索硬化症（ALS）では母指球側の筋が小指球側の筋に較べて強く萎縮し“split hand syndrome”として知られている。同じ個体内で病態進行度が異なることは環境・遺伝要因によらない病態因子の存在を意味している。軸索興奮性測定法により萎縮の強い筋の支配軸索では持続性 Na 電流の増大、K 電流の低下を認め、軸索興奮性の高い運動ニューロンほど障害されやすいことを示した。さらに正中神経の持続性 Na 電流の増大と膜電位の脱分極側への偏移が、有意に生存期間を短縮させることを見出した（Hazard ratio：3.1）。ALS では過剰興奮性を示す神経ほど変性の進行が早いことが示され、軸索の過剰興奮性を抑制する薬剤、特に Na チャネル阻害剤は ALS に対する新規治療オプションになり得ると考えられる。

研究分担者：桑原 聡

所属機関名：千葉大学大学院医学研究院

神経内科

A.研究目的

筋萎縮性側索硬化症（ALS）では、母指球側が小指球側の筋に較べて強く萎縮するという“split hand”を呈する。我々は運動神経の内部環境（特に軸索興奮性）が変性の進行に影響を及ぼすことをこれまでに示してきた。

イオンチャネル作動薬による神経保護的新規治療法の理論的基盤となる疫学的データを得ることを目的に、軸索興奮性測定を実施した患者の予後調査を行い、軸索興奮性が生存期間に与える影響を検討する。

B.研究方法

1. ALS における軸索興奮性の検討

ALS 患者 79 名および健常対照者 36 名を対象とし、軸索興奮性測定システムを用いて正中神経及び尺骨神経運動軸索の持続性 Na 電流、K 電流推定を行った。

2. 予後調査（軸索興奮性と生存期間）

ALS 患者 79 名において一次エンドポイントとして死亡、気管切開を設定し、予後調査を行った。

（倫理面への配慮）

本研究に際しては、千葉大学大学院医学研究院の倫理規定を遵守して行った。個人の情報は決して表に出ることがないように細心の注意を払い、プライバシーの保護には十分に配慮した。

C.研究結果

1. ALS における軸索興奮性の検討

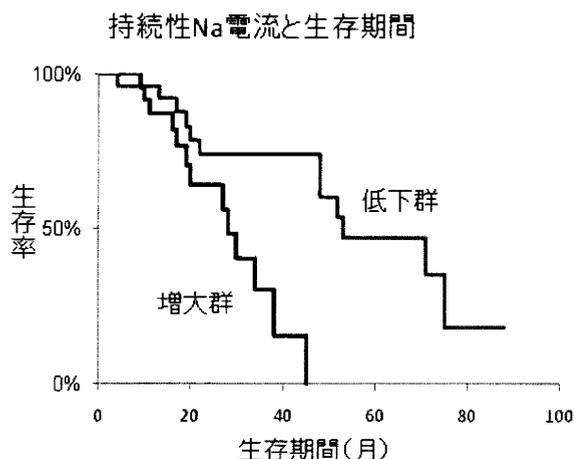
正中および尺骨神経において ALS 群で持続性 Na 電流は増大し、K 電流は低下していた。

2. 予後因子の検討

(1) 単変量解析において生存期間短縮に有意な影響が認められた高齢（65 歳以上；Hazard ratio[HR]：1.73、 $p=0.036$ ）、肺活量低下（HR：2.47、 $p=0.02$ ）、持続性 Na 電流増加（HR：3.97、 $p=0.004$ ）であった。

(2) 多変量解析では、球麻痺発症（HR：1.73、 $p=0.027$ ）、持続性 Na 電流増大（HR：3.1、 $p=0.004$ 、図 1）が早期死亡と関連していた。上記の様に持続性電流増加は、単変量・多変量解析において最大の予後規定因子であった。また膜電位が脱分極側にシフトしている場合に生存期間の短縮が認められた。

図1. 持続性 Na 電流増加群では著明に生存期間が短縮している (Kaplan-Myer 法). Hazard ratio : 3.1、p=0.004.



#### D. 考察

今回の検討により軸索持続性 Na 電流の増大は ALS 患者における最大の独立した予後規定因子であることが明らかとなった。正中神経単一の所見が著明に生存期間に影響していたことは、驚くべき結果であったが、複数の軸索興奮性パラメータにおいて膜電位の脱分極側へのシフトが生存期間に影響していることが示されており、脱分極は運動ニューロン死に直前の状態を反映していることがうかがわれた。

広範な線維束性収縮 (fasciculation) は ALS に特異的に認められ、運動ニューロン死に関わっている可能性は高い。線維束性収縮は軸索興奮性増大による自発発射により生じることから、Na チャネル阻害剤は ALS に対する新規治療オプションとなり得るものと考えられる。現在、この臨床試験の準備中である。

#### E. 結論

1. 軸索持続性 Na 電流は強力な ALS の予後規定因子であり、運動ニューロン死に深く関わっている可能性が高い。
2. Na チャネル阻害剤による ALS の進行抑制を目指す臨床試験に際して、基礎となるデータが得られた。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Noto YI, Shibuya K, Kuwabara S, et al. Elevated CSF TDP-43 levels in amyotrophic lateral sclerosis: Specificity, sensitivity, and a possible prognostic value. Amyotroph Lateral Scler 2010 (in press)
2. Sonoo M, Kuwabara S, Shimizu T, et al. Utility of trapezius EMG for diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. Muscle Nerve. 2009; 39: 63-70.
3. Kanai K, Kuwabara S. Motor nerve hyperexcitability and muscle cramps in Machado-Joseph disease. Arch Neurol 2009; 66: 139
4. Bae JS, Sawai S, Misawa S, Kanai K, Iose S, Kuwabara S. Differences in excitability properties of FDI and ADM motor axons. Muscle Nerve. 2009; 39: 350-4.
5. Kanai K, Yoshida S, Hirose S, Oguni H, Kuwabara S, et al. Physicochemical property changes of amino acid residues that accompany missense mutations in SCN1A affect epilepsy phenotype severity. J Med Genet. 2009; 46: 671-9.

##### 2. 学会発表

1. Kanai K, Bae JS, Sawai S, Misawa S, Iose S, Kuwabara S. The physiological basis of the split hand syndrome in ALS: an axonal excitability study. 2009 Asian and Oceanian Congress of Clinical Neurophysiology, Seoul.
2. Kanai K, Yoshida S, Hirose S, Oguni H, Kuwabara S, et al. Physicochemical property changes of amino acid residues that accompany missense mutations in SCN1A affect epilepsy phenotype severity. 19th World Congress of Neurology, Thai.

#### G. 知的所有権の取得状況

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

特記事項なし

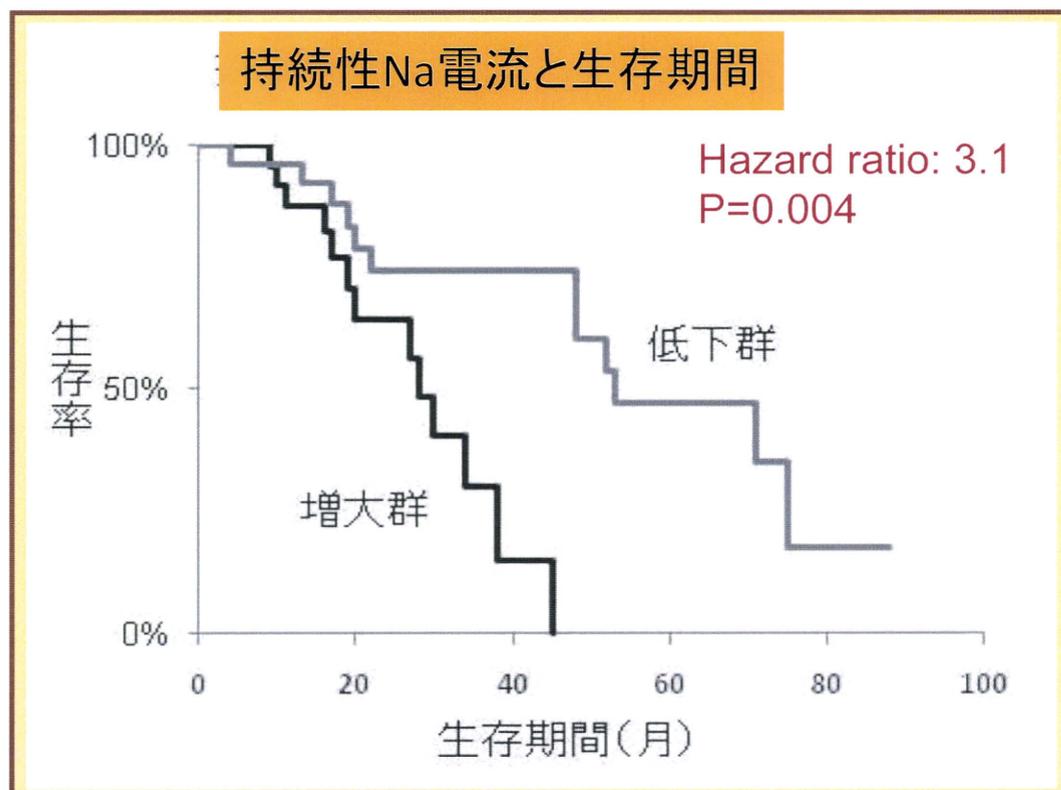
# 軸索興奮性特性は筋萎縮性側索硬化症の強力な予後規定因子である

難治性疾患克服研究事業

神経変性疾患に関する調査研究班

氏名 桑原 聡

所属 千葉大学大学院医学研究院・神経内科学



1. 筋萎縮性側索硬化症 (ALS) における運動神経軸索興奮性は持続性Na電流増加、K電流低下により特徴づけられる。
2. 軸索興奮性測定を施行した79名における予後調査を行い生存期間との関連を検討した。
3. 持続性Na電流を含めた軸索興奮性増大はALSにおいて独立した強力な予後規定因子であり、運動ニューロン死の病態に関与している可能性が高い。
4. Naチャネル阻害剤による軸索興奮性の調節はALSにおける新規治療オプションとして有力である。

神経変性疾患に関する調査研究

研究代表者 中野 今治 自治医科大学内科学講座神経内科学部門

研究要旨

紀伊 ALS の一部で MMSE 低得点を認める例が存在した。紀伊 PDC では見当識障害と思考時間延長と意欲低下を認め、前頭葉機能障害を主体とした皮質下性認知症を呈した。ALS/frontotemporal lobar degeneration (FTLD) 関連遺伝子、タウオパチー関連遺伝子、パーキンソニズム関連の、計 19 の候補遺伝子解析を行ったが、病的変異は特定できなかった。またグアム ALS/PDC で報告された *TRPM7* 遺伝子の関与は否定的であった。尿中 8-OHdG の解析から、紀伊 ALS/PDC の病態に酸化ストレスの関与が認められた。紀伊 ALS/PDC の髄液中リン酸化タウは、上昇していなかった。

研究分担者：小久保 康昌

所属機関名：三重大学大学院医学系研究科  
神経病態内科学講座

A.研究目的

紀伊半島南部に多発する筋萎縮性側索硬化症/パーキンソン認知症複合（紀伊 ALS/PDC）の病態解明と発症要因の探索。

B.研究方法

1. 高次機能評価：対象は、紀伊 ALS/PDC 14 例とそれ以外の認知症を来す神経変性疾患 42 例。方法は、MMSE、レーブン色彩マトリシス検査、語想起を施行し、臨床症候から幻覚、失語、意欲低下や性格変化(易興奮性)の有無について検討した。
2. 発症関連遺伝子検索 1) 候補遺伝子解析：19 の候補遺伝子について直接塩基配列決定法によって遺伝子解析を行った。欠損や重複の有無について TaqMan 法を用いて解析した。
- 2) TRPM-7：グアム島の ALS/PDC 患者で報告された *TRPM7* 遺伝子変異について検討した。
3. 酸化ストレス：紀伊 ALS/PDC 11 例と対照 8 例について、尿中 8-OHdG を測定した。
4. 髄液バイオマーカー：紀伊 ALS/PDC 12 例と対照疾患 37 例について、CSF 中の p-tau 値を測定した。

(倫理面への配慮)

本研究は三重大学倫理委員会の承認に基づき施行した。研究対象者もしくは家族には十分なイン

フォームドコンセントを行い、文書による同意を得た。人権擁護に配慮し、研究方法による研究対象者に対する不利益や危険性を排除した上で研究を行った。

C.研究結果（図表を 1～2 点添付）

1. 高次機能評価：語想起低下、見当識障害、三単語遅延再生、施行時間延長、意欲低下を認めた。
2. 発症関連遺伝子検索 1) 候補遺伝子解析：19 候補遺伝子に病的変異は認めなかった。
- 2) TRPM-7：*TRPM7* locus に連鎖せず、全コーディング領域のリシークエンスで、原因となる変異を認めなかった。
3. 酸化ストレス：対照に比べて尿中 8-OHdG/creatinine 比が著明に高値であった。尿中 8-OHdG/creatinine 比は、重症度に相関して上昇する傾向があった。（図 1）
4. 髄液バイオマーカー：紀伊 ALS/PDC では、p-tau 値の上昇を認めなかった。（図 2）

D.考察

紀伊 ALS、PDC の共通点としては MMSE における三単語遅延再生の低下と語想起の低下傾向があげられた。紀伊 PDC は画像所見上 FTD と類似するが、臨床症候および高次脳機能検査では、意欲低下と見当識障害、思考時間の延長を中心とした皮質下性認知症を呈した。

19 候補遺伝子および TRPM-7 遺伝子には、病因

となる変異を認めなかった。

紀伊 ALS/PDC における酸化ストレスは主に中期以降の病勢進行に関与している可能性があることがわかった。

CSF 中の p-tau 値は紀伊 ALS/PDC のバイオマーカーとは言えないが、ALS/PDC を AD から区別することはできる可能性がある。

### E. 結論

紀伊 ALS の一部に MMSE と語想起で低得点を認める例が存在した。紀伊 PDC では見当識障害と思考時間の延長を認め、意欲低下が目立ち、前頭葉機能障害を主体とした皮質下性認知症を呈した。

今後、グアム島や西ニューギニアの ALS/PDC ともあわせた、大規模な多型解析やゲノムワイドの連鎖解析による疾患感受性遺伝子検索が必要である。

紀伊 ALS/PDC の病態に酸化ストレスの関与が認められた。紀伊 ALS/PDC の髄液中リン酸化タウは、上昇していなかった。

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

1. Hara K, et al. Am J Med Genet Part B. 153B:310-3, 2010.
2. Morimoto S, et al. Mov Disord. 24;123-126, 2009.
3. Tomiyama H, et al. Mov disord. 23;2344-2348, 2008.

#### 2. 学会発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

1. Kokubo Y, et al. 7th International Conference on FTD, Indianapolis, USA, 2010.
2. Kokubo Y, et al. 20th International Symposium on ALS/MND. Berlin, Germany, 2009.
3. Kokubo Y, et al. 第2回 Movement disease society, Japan, 2008.

### G. 知的所有権の取得状況

#### 1. 特許取得 なし

2. 実用新案登録 なし

3. その他 なし

図 1

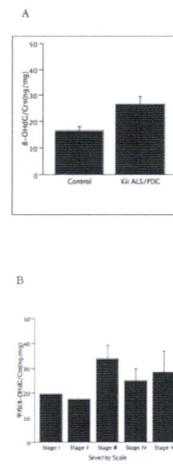
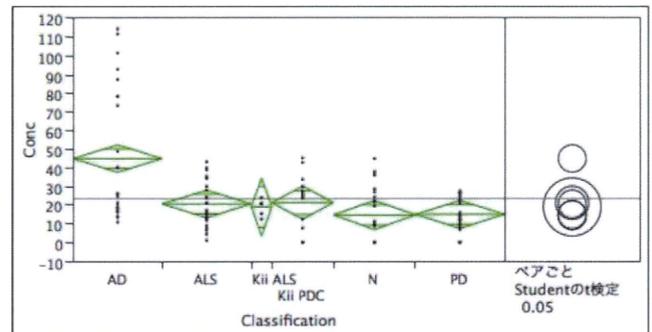


Figure 1. (A) The mean urinary 8-OHdG/creatinine ratio in Kii ALS/PDC and in age-matched controls. (B) The mean urinary 8-OHdG/creatinine ratio in each severity stage of Kii ALS/PDC. Data are mean±SEM. \*p<0.05.

図 2

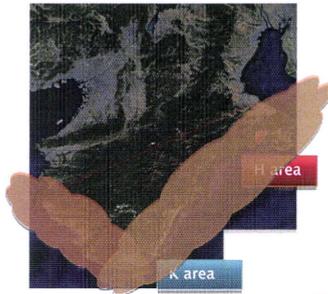


## 紀伊半島の筋萎縮性側索硬化症/パーキンソン認知症複合(ALS/PDC)

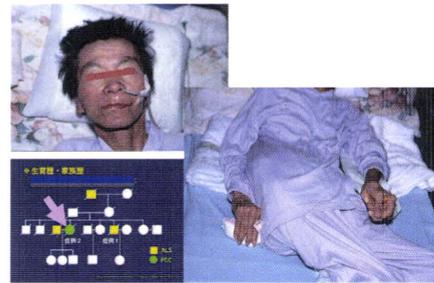
世界の3大多発地域



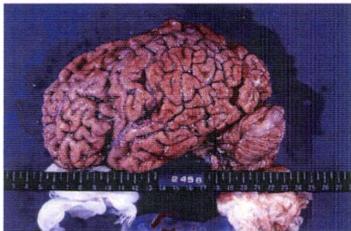
紀伊半島の多発地帯と2大集積地



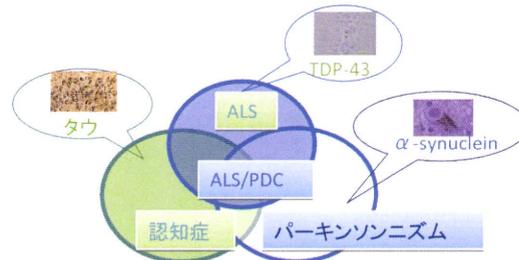
紀伊 ALS/PDC 67歳 女性



高度の前頭側頭葉変性



紀伊ALS/PDCの分子病態



難治性疾患克服研究事業神経変性疾患に関する調査研究班 三重大学神経内科 小久保康昌

ALS/PDCの世界の3大多発地域は、紀伊半島、グアム島、インドネシア国パプア州である。我が国では、紀伊半島南部の沿岸に多発地帯があり、その中に2大集積地が存在する。紀伊ALS/PDCでは、認知症、パーキンソン症状、運動ニューロン症状を様々な程度に合併する。大脳は、前頭葉と側頭葉が高度に萎縮し、前頭側頭型脳葉変性症に属する。中枢神経系内には、タウを主体として $\alpha$ -synuclein、TDP-43が蓄積する。

### 高次機能評価

紀伊ALS

認知症を伴う例と、伴わない例がある。

ALS-DではMMSEの三単語遅延再生で低下を認める。

紀伊PDC

意欲低下を特徴とし、失語、性格変化(易興奮性)は認めない

MMSEは低得点で特に見当識障害と三単語遅延再生が障害

思考時間の延長

→ 前頭 皮質下性認知症が主体

### 候補遺伝子解析

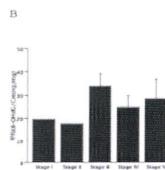
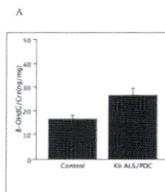
紀伊 ALS/PDC では、

- ① *TRPM7* locus には連鎖しなかった。
- ② 発症者25名、三重県コントロール27名、HapMap-JPTにおいて、T1482I variant の頻度に有意差を認めなかった。
- ③ 発症者の*TRPM7* 全コーディング領域のリシークエンスで、原因となる変異を認めなかった。

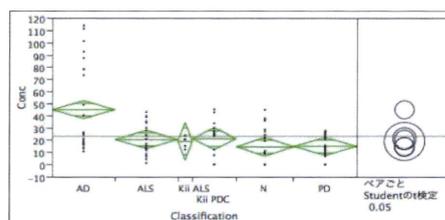
→ 紀伊 ALS/PDC において、*TRPM7* 遺伝子の関与は、否定的。

ALS/FTLD 関連遺伝子 (*SOD1*, *SOD2*, *SOD3*, *ALS2/alsin*, *SMN1*, *PGRN*, *ANG*, *VEGF*, *VCP*, *VAPB*, *DCTN1*, *CHMP2B*, and *TARDBP/TDP-43*), tauopathy 関連遺伝子 (tau, *GSK3β*), パーキンソン関連遺伝子 (*α-synuclein*, *LRRK2*, *parkin*, *DJ-1*, *PINK1*, and *ATP13A2*) は、全て **negative**

### 尿中酸化ストレス



### 髄液 リン酸化タウ



難治性疾患克服研究事業神経変性疾患に関する調査研究班 三重大学神経内科 小久保康昌

- 1.高次機能評価:前頭葉を主体とした皮質下性認知症を呈する。
- 2.尿中酸化ストレス:ALS/PDCでは、尿中酸化ストレスの高値を認め、特に中期以降の病態進展との関与が考えられた。
- 3.候補遺伝子解析:グアム島のALS/PDCで関与が報告されたTRPM-7遺伝子や19の候補遺伝子ともに、原因となる変異はなかった。
- 4.髄液バイオマーカー:リン酸化タウは、高値を示さなかった。

神経変性疾患に関する調査研究

研究代表者 中野 今治 自治医科大学内科学講座神経内科学部門

脊髄性筋萎縮症（SMA）は発症年齢と経過に基づき、分類されていたが、我が国ではその疾患概念は診療科によりやや隔たりがあり、臨床分類も混沌としていた。本研究により、小児期発症の I～III 型の臨床実態と成人発症の IV 型の概念を示すことができた。平成 21 年に特定疾患治療研究事業対象疾患として認定され、認定基準と臨床個人調査票を作成した。本年の臨床情報の管理するデータベースの作成により、今後、SMA に関する臨床情報の解析と社会へのフィードバックを進め、SMA を取り巻く医療環境の整備に役立つことが期待できる。

研究分担者：斎藤 加代子

所属機関名：東京女子医科大学

附属遺伝子医療センター

### A. 研究目的

脊髄性筋萎縮症(spinal muscular atrophy; SMA)は、脊髄前角細胞と脳神経核の変性・脱落により、進行性の神経原性筋萎縮を示す遺伝性疾患である。しかし、その疾患概念は日本では診療科によりやや隔たりがあり、臨床分類も混沌としていた。小児科領域では、乳児期発症の I 型から幼児期以降発症の III 型を SMA として捉えている。診断確定のために遺伝子検査も実施され、遺伝カウンセリング加算をと共に保険収載された。それに対して、神経内科領域では、小児期発症の SMA の他に、SPMA や SBMA、また ALS の一部も下位運動ニューロンが障害される共通の病態として認識されていた。疾患概念が曖昧であることが、罹患者本人にも不利益をもたらしている可能性もあり、本研究班では、平成 21 年の SMA の認定診断基準の策定の際に、その概念と分類を明確に定め、国際的に使われず、わが国のみで呼んでいる SPMA の呼称を廃止し、成人発症の SMA を SMA の IV 型と定めた。本研究では、SMA を取り巻く医療環境がより良くなることを目的として、臨床と遺伝子解析結果など、現時点で蓄積されている臨床情報の分析を行った。また、個人情報保護に留意した上での、臨床情報の客観的な管理・運用を実現させるために、データベースの作成を試みた。

### B. 研究方法

1) 全国の大学病院、国立病院機構の各病院、都内主要病院の神経内科（内科）、及び本研究班班員の所属施設、合計 226 施設を対象として調査用紙を郵送した。まず、該当患者の有無を尋ね、患者がいる場合、さらに詳しい個人調査用紙への記入を依頼し、返送された結果を分析した。調査用紙は、各主治医のもとで連結可能匿名化されており、我々が個人の特定をすることはできないので、プライバシーは守られる。

2) また、1998 年から 2003 年にかけて我々の研究室で SMN(survival motor neuron)遺伝子検査

を実施した際に施行した郵送によるアンケート調査の対象患者 258 名について得られた臨床症状と遺伝子解析結果などを分析した。質問項目は、臨床型、性別、年齢、診断方法、遺伝子診断結果、発症年齢、最高到達運動機能、現在の運動機能、筋力低下の状態、中枢神経障害、感覚障害、関節拘縮、他臓器障害、各種検査所見などである。

3) ID とパスワードを使用し、情報の漏洩を防ぎ、個人を特定できる項目は入力しない、などの点に留意し、データベースを作成した。

（倫理面への配慮）本研究は、2003 年の本学倫理委員会の承認のもとに施行した疫学調査を発展させたものとして実施した。また、「脊髄性筋萎縮症の遺伝学的解析研究」は本学倫理審査委員会において承認されている。

### C. 研究結果

1) 226 施設のうち 88 施設から返信を得て回収率は 39%であった。成人の SMA 患者がいる施設は 27 で該当患者総数は 68 例（男性 38、女性 30）であった。発症時期による分類（生後 6 ヶ月までの発症を I 型、7～18 ヶ月発症を II 型、18 ヶ月～3 歳発症を IIIa 型、3 歳以降発症を IIIb 型、30 歳以降発症を IV 型）に基づいて 68 例を分類すると、III 型は 25 例で 37%、IV 型は 35 例で全体のほぼ半分を占めた。家族内発症は 16 家系 18 例で全体の 26%であった。国際的な診断基準を満たしていなかった例は 68 例中 34 例で全体の半数となった。診断方法は、臨床症状と電気生理学的検査で診断した例が 21 例、臨床症状のみで診断した例が 16 例であった。遺伝子検査の施行は 4 例のみであった。

2) 対象患者 258 名の臨床型の内訳は、I 型 87 例（34%）、II 型 65 例（25%）、III 型 84 例（33%）、IV 型 22 例（9%）であった。その中でアンケート返答のあった全 147 例（SMN 遺伝子欠失のない例も含む）についての分析を行った。遺伝子欠失の有無と臨床症状の関係は、欠失があっても国際的な診断基準と合致しない症状を有する例が存在することが明らかとなった（遠位筋優位の筋力低下を示す例、中枢神経障害のある例など）。また、血清 CK 値に関しては、I、II 型では正常が多いのに

対し、III、IV型では、CK高値の例の割合が多いことがわかった。SMN遺伝子欠失があっても血清CK高値の例も存在した。

3) データベースに入力した情報を解析し、成人型の発症年齢は20歳以上とすることが妥当と考えられた。

#### D. 考察

臨床的に SMAI、II型と診断された例は、SMN遺伝子欠失の割合が高く遺伝子的にも確定診断が可能である。I型で遺伝子欠失のない例については、SMA周縁疾患を含めた別の疾患の可能性も考慮する必要がある。III、IV型では、SMN遺伝子エクソン7、8欠失の割合は低い。この欠失のないIII、IV型においては、エクソン7、8欠失以外のSMN遺伝子変異、または、それ以外の遺伝子変異が原因であるといえる。そのため、家族歴や臨床経過も含めた臨床情報の分析が診断に不可欠となる。

国際的な診断基準を満たさない例が全体の半数を占めていたことより、成人でSMAと診断されている下位運動ニューロン障害症候を示す患者では、多様な病態や成因の存在が考えられることが示唆された。成人のSMAでは遺伝子検査の施行率が低いことが明らかとなったが、今後、診断(除外診断も含めて)を行う過程でのひとつの手段として、SMN遺伝子検査の必要性は高まると考えられる。

#### E. 結論

成人のSMAには、狭義のSMAも含まれるが、その臨床所見には幅があり、疾患の成因の多様性を示している。下位運動ニューロン障害を示す疾患の診断を進める際には、臨床症候を確実に見極めることの他に、家族歴の詳細な聴取が必須であり、遺伝子検査の施行も考慮する必要があることが示唆された。今後もSMAと周縁疾患の臨床像の分析を継続していきたい。

I、II型はSMN遺伝子変異によるものが多いが、III、IV型は遺伝子的にも臨床的にもheterogeneousである。正確な診断のもと、SMAの病因病態の解明と治療研究をすすめていくことが重要である。

SMAの臨床分類は、国際SMA協会<sup>1)</sup>により、発症年齢と臨床経過に基づいて提唱されていたが、本研究により、IV型の発症年齢を20歳以降とできる根拠のひとつを示すことができた。

我が国では平成21年、特定疾患治療研究事業の対象疾患として認定され、本研究班が認定基準と臨床調査個人票を作成した。本年、難治性疾患克服研究事業の研究班も発足し、臨床情報を管理するデータベースも作成したことにより、これから

のSMAを取り巻く医療環境の改善が期待できる。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Abe A, Numakura C, Saito K et al. Neurofilament light chain polypeptide gene mutations in Charcot-Marie-Tooth disease: nonsense mutation probably causes a recessive phenotype Journal of Human Genetics. 2009;54:94-97
2. Kuru S, Motoko Sakai M, Konagaya M, Yoshida M, Hashizume Y, Saito K. An autopsy case of spinal muscular atrophy type III (Kugelberg-Welander disease) Neuropathology 2009;29:63-67
3. Ito Y, Shibata N, Saito K, Kobayashi M, Osawa M. New insights into the pathogenesis of spinal muscular atrophy. Brain Dev. 2010 Jul 3. [Epub ahead of print]
4. 斎藤加代子、伊藤万由里、荒川玲子. 脊髄性筋萎縮症. J Clinical Rehabilitation. 2010;19:601-606
5. Kawamichi Y, Cui CH, Toyoda M, Makino H, Horie A, Takahashi Y, Matsumoto K, Saito H, Ohta H, Saito K, Umezawa A. Cells of extraembryonic mesodermal origin confer human dystrophin in the mdx model of Duchenne muscular dystrophy. J Cell Physiol. 2010;223(3):695-702
6. 斎藤加代子. 脊髄性筋萎縮症(SMA)の遺伝子診断法. 難病と在宅ケア. 2010;16(6):13-15
7. 斎藤加代子. 保因者診断と遺伝カウンセリング. 日本臨牀 68(増刊号8) 遺伝子診療学(第2版) 2010:183-188
8. 斎藤加代子. 日常診療に必要な臨床遺伝学と遺伝カウンセリング. 日本医師会雑誌. 2010;139(3):573-576

##### 2. 学会発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)  
なし

#### G. 知的所有権の取得状況

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし

# 脊髄性筋萎縮症の臨床遺伝学的研究

難治性疾患克服研究事業  
神経変性疾患に関する調査研究班

氏名 斎藤 加代子

所属 東京女子医科大学附属遺伝子医療センター

研究総括

- 1) 認定診断基準の作成 → 特定疾患治療研究事業対象疾患として認定された
- 2) 臨床情報データベースの作成 → 発症年齢が20歳以降のSMAをIV型とする
- 3) SMAの臨床概念を確立し、遺伝子変異との関係を明らかにした

型	病名	発症経過	最高到達運動機能	遺伝
I	Werdnig-Hoffmann 病	発症<6か月 死亡<2歳	Never sit	常劣
II	Dubowitz病	発症<1歳 経過<10歳(>90%)	Never stand	常劣
III	Kugelberg-Welander 病	経過：緩徐 寿命：短くない	Stand & walk alone	常劣 まれに 常優
IV	成人型SMA	発症>20歳 重症度：多彩 寿命：正常	Normal	多くは孤発 常優か常劣

図1. SMAの型別分類と特徴

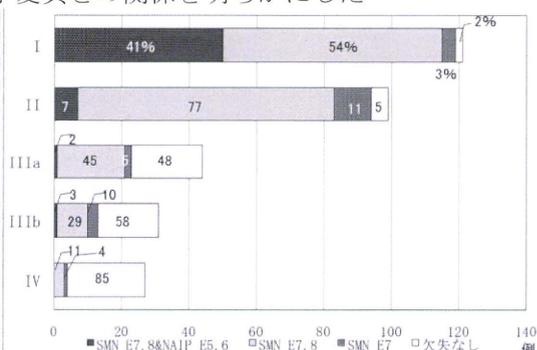


図2. SMA型別のSMN、NAIP遺伝子変異の割合

脊髄性筋萎縮症(spinal muscular atrophy;SMA)は、脊髄前角細胞と脳神経核の変性・脱落により、進行性の神経原性筋萎縮を示す遺伝性疾患である。その疾患概念は診療科により隔たりがあり、臨床分類も明確でなかった。

我々は

- 1) 認定診断基準を作成し、平成21年よりSMAは特定疾患治療研究事業の対象疾患として認定された。
- 2) 臨床情報データベースを作成し、図1のように、各型の発症年齢を明確に規定する事が出来た。
- 3) SMAの臨床概念を確立し、図2のように、遺伝子変異との関係を明らかにした。

図1：SMAの分類は最高到達運動機能でなされているが、各型の発症年齢を明確に規定する事が出来た。

図2：SMN、NAIP遺伝子変異はI型、II型では90%を超えているが、III型、IV型ではその割合が低く、原因遺伝子がheterogeneousである事を示唆していた。

神経変性疾患に関する調査研究

研究代表者 中野 今治 自治医科大学内科学講座神経内科学部門

研究要旨

筋萎縮性側索硬化症（ALS）の書字機能について解析を行った。年齢、教育歴をマッチさせた対照群と比べ、ALS 群では漢字書き取りなどで有意に障害が見られ、特に絵画配列や課題作文の誤記率で顕著な差がみられた。ALS 患者では明確な認知障害が無くても書字機能に障害を来たすことがあり、脱字や錯書は ALS の症状のひとつである可能性が示された。次いで、<sup>11</sup>C-フルマゼニル(FMZ)-PET を用いて、ALS 患者における書字機能障害の大脳皮質責任病巣について検討した。その結果、ALS 患者に認められる誤記全体の重症度と前部帯状回における BZ 結合能に逆相関を認めた。病的意義の解釈は困難ではあるが、前部帯状回が書字機能に対する何らかの機能を担っている可能性がある。

研究分担者：佐々木 秀直

所属機関名：北海道大学医学研究科 神経内科学

A.研究目的

筋萎縮性側索硬化症(ALS)の書字機能について検討し、次いで、<sup>11</sup>C-フルマゼニル(FMZ)-PET を用い、その大脳皮質責任病巣について検討することを目的とした。

B.研究方法

1)ALS 患者の書字機能障害スクリーニング

孤発性 ALS 18名と健常コントロール16名を検査した。ALS 患者のうち、認知症や呼吸器症状が明らかな症例は解析から除外した。検査項目は前頭葉機能と失語症、書字検査のスクリーニングを念頭に、日常診療で簡便に行えるものを中心に選定した。書字の障害を量的に評価するために、誤字・脱字・文法的誤りなどの総数を語数で除して誤記率として算出した。

2) <sup>11</sup>C-FMZ-PET 検査

FMZ はベンゾジアゼピン(BZ)受容体と結合する競合的薬剤として市販されており、<sup>11</sup>C 標識 FMZ を用いることで、大脳皮質神経細胞の密度を明らかにすることが可能である。PET は Siemens EXACT HR+を用い <sup>11</sup>C FMZ 370MBq を静注後、60 分間ダイナミック収集し、

結合能を reference tissue method で算出した。対象は脳血管障害や脳炎など、他の神経疾患が否定された ALS 10 例 {偽性球麻痺 4 例、全例レーブン色彩マトリックステスト(RCPM)±2SD 以下以内}であり、先述の書字機能障害スクリーニングの対象に含まれる。

解析ソフト SPM2 または SPM5 を用い、大脳皮質領域の BZ 受容体結合能 と該当評価項目の重症度との相関につき統計学的に検討した。

(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.D.研究結果および考察

1)ALS 患者の書字機能障害スクリーニング

漢字書き取りなどで ALS 群は有意に障害が見られ、特に絵画配列や課題作文での誤記率で顕著だった。誤記の内容は脱字が多く、その他、音韻性錯書、濁点の誤りや、主語と述語の不对応、助詞の間違いなどの文法的な間違いがみられた。誤記率は ALS-FRS-R とは全く相関せず、罹病期間とも強い相関はみられなかった。高次脳機能障害による病型

分類は今後 ALS の多因子疾患説を考える上で重要な所見となり得ると考えられた。

## 2) <sup>11</sup>C-FMZ-PET 検査

対象 ALS 全例で側頭葉内側の BZ 受容体結合能が低下していた。BZ 受容体結合能と書字障害の重症度との相関については、誤記全体において、その重症度と前部帯状回における BZ 結合能に逆相関を認めた ( $p < 0.01$  corrected)。文法の誤りについては、その誤る率と右中前頭回の BZ 受容体結合能結合能が弱く逆相関していた ( $p < 0.05$  uncorrected)。また、文字の誤りについては、その誤る率が左中前頭回と前部帯状回の BZ 受容体結合能と弱く逆相関していた ( $p < 0.05$  uncorrected)。

誤記全体の重症度と前部帯状回の BZ 受容体結合能低下が逆相関していたが、前部帯状回については病理学のおよび機能画像的に ALS で障害を認める領域であることは既に報告されている。しかし、大脳生理学的に病的意義の解釈が困難であり、なおかつ、統計学的にはまだ弱い相関である。今後、解析症例数増も含め、確定的な結論を得るためには今後更なる検討が必要である。

## E. 結論

錯書・作文の障害は ALS の症状の一つと考えられた。この責任病巣として、前部帯状回が関与している可能性がある。

## F. 健康危険情報 なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Maita C, et al: Secretion of DJ-1 into the serum of patients with Parkinson's disease. *Neurosci Lett* 2008; 431(1): 86-89
- 2) Tsuji-Akimoto S et al: Writing errors as a result of frontal dysfunction in Japanese patients with amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol* [Epub ahead of print]

## 2. 学会発表

- 1) 田代 淳ら: パーキンソン病(PD)および類縁疾患の MIBG 心筋シンチグラフィ。第 49 回日本神経学会総会, 横浜, 2008
- 2) 辻 幸子ら: 筋萎縮性側索硬化症患者における髄液シスタチン C の検討。第 49 回日本神経学会総会, 横浜, 2008
- 3) 大槻美佳ら: Slowly progressive Foix-Chavany-Marie syndrome と進行性非流暢性失語の症候。第 32 回日本神経心理学学会総会, 東京, 2008
- 4) Otsuki M, et al: Slowly progressive Foix-Chavany-Marie syndrome. 18<sup>th</sup> Meeting of the European Neurological Society, Nice, France, 2008
- 5) 秋本幸子ら: 筋萎縮性側索硬化症の高次脳機能クリーニング, 第 50 回日本神経学会総会, 仙台, 2009
- 6) Akimoto S, et al. Writing errors in Japanese ALS, 20th International Symposium on ALS/MND, Berlin, 2009
- 7) Yabe I, et al. <sup>11</sup>C-FMZ PET study in ALS. 19<sup>th</sup> World Congress of Neurology, Bangkok, Thailand, 2009

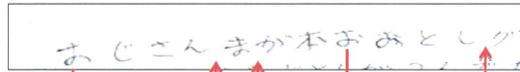
## H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

## 筋萎縮性側索硬化症における書字機能

難治性疾患克服研究事業  
神経変性疾患に関する調査研究班  
佐々木 秀直  
北海道大学医学研究科神経内科学

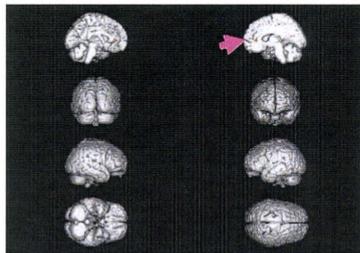
1. ALS患者の書字機能障害についてスクリーニングを行った。



① お      ② ③ が ん      ④ を      ⑤ た

ALS患者では書き誤りが頻回であることが明らかとなった。左記は書字障害の例  
①と④は誤字  
②,③と⑤は脱字

2.  $^{11}\text{C}$ -FMZ-PET検査にてALSにおける書字機能障害の大脳皮質責任病巣を検索。



ALSの書字機能障害には前部帯状回(左図矢印)などの神経変性が関与している可能性あり

1. 我々は筋萎縮性側索硬化症(ALS)の書字機能障害について研究を行った。

### その結果

ALS患者では明確な認知障害が無くても書字機能障害を来たすことがあり、脱字や錯字はALSの症状のひとつである可能性が示された。

2. 次に、 $^{11}\text{C}$ -フルマゼニル(FMZ)-PETを用いて、ALS患者における書字機能障害の大脳皮質責任病巣について検討を行った。

### その結果、

ALS患者に認められる誤記の重症度と前部帯状回におけるBZ結合能に逆相関を認めた。

ALS患者の書字障害は、意思伝達を困難とする要因の一つであり、QOLに直結する重要な問題である。今後コミュニケーション手段を含む療養体制構築の際に、考慮すべき問題である。

神経変性疾患に関する調査研究

研究代表者 中野 今治 自治医科大学内科学講座神経内科学部門

研究要旨

脊髄空洞症の全国調査を行い、全国の病院から層化無作為抽出された脳神経外科、神経内科、整形外科、小児科より男女別の患者数を集計した。対象はMRIまたはCTミエログラフィーにて空洞が確認された脊髄空洞症患者とした。抽出された2937診療科からの回収率は73%(2133診療科)で、報告症例数は1215症例(男性543名、女性672名)であった。この結果により推計された脊髄空洞症により定期通院している患者数は2475名(95%信頼区間:2133-2937)、有病率は1.94/人口10万人となった。二次調査で詳細が報告された症例数は708例、うち無症候性空洞症は160例(22.7%)であった。病因はキアリI型奇形が340症例(48.3%)と最も多く、次いで特発性が111例(15.8%)であった。

研究分担者: 佐々木 秀直

所属機関名: 北海道大学医学研究科神経内科学

A. 研究目的

脊髄空洞症は脊髄内部に脳脊髄液が貯留した空洞により感覚障害、疼痛、筋萎縮呈する疾患で、Chiari奇形、脊髄損傷、脊髄感染症、腫瘍などに関連して生じることが多い。MRIにより診断は容易となった。本邦における全国疫学調査では、「脊髄空洞症とその関連疾患の病態と治療に関する研究班の報告」(平成3-4年度)があり、1982年から1991年の10年間の経験症例として、一次調査で2191例、二次調査で1243例が報告されている。また、外国からの報告では、8.2人/10万人の推定有病率が報告されている。これらに加えて、MRIの普及に伴いslitlike syrinxと呼ばれる症状を呈さない脊髄の空洞形成や、presyrinxと呼ばれる可逆性の病態も報告されるようになり、疾患概念も変化しつつある。日本は対人口比のMRI保有台数が世界第一位で、典型的症状を呈した脊髄空洞症に加え無症候性または非典型的症状の脊髄空洞症が診断されやすい環境にある。このような環境において、脊髄空洞症の疫学調査を行うことで今までより正確な有病率が明らかになるとも

に、それに基づいた症状及び徴候について新たな知見が得られることが期待される。今回の全国疫学調査では、日本における脊髄空洞症の推計患者数と有病率を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法および対象

対象は、神経内科、脳神経外科、整形外科及び小児科を標榜する全国の病院で、各診療科について病床数毎の層化無作為抽出を行った。抽出率は20-99床から5%、100-199床から10%、200-299床から20%、300-399床から40%、400-499床から80%、500床以上は100%、及び全ての大学病院とした。調査対象期間は2008年8月1日から2009年7月31日までの12カ月間に診療した脊髄空洞症患者とした。例数と性別について、各診療科宛に調査票を送付して返送を依頼し(一次調査)、一次調査で報告された症例について調査票を送付し詳細を調査(二次調査)した。診断の定義は、画像診断で1)MRIで脊髄内に偏在性あるいは中心性の空洞を認めるもの(隔壁様構造物はあってもよい)、2)体内金属等によりMRI検査が施行できない例では水溶性造影剤によるCTミエログラフィーにより空洞を確認できるものとし、臨床的に脊髄空洞症と診断されている患者とした。

(倫理面での配慮)

本研究は、北海道大学病院自主臨床研究審査委員会の承認を得て行った。

### C. 研究結果

抽出された 2937 診療科からの回収率は 73%(2133 診療科)で、報告症例数は 1215 症例(男性 543 名、女性 672 名)であった。この結果により推計された脊髄空洞症により定期通院している患者数は 2475 名(95%信頼区間: 2133-2937)、有病率は 1.94/人口 10 万人となった。二次調査で詳細が報告された症例数は 708 症例で、無症候性空洞症は 160 例(22.7%)であった。病因はキアリ I 型奇形が 340 症例(48.3%)と最も多く、次いで特発性が 111 例(15.8%)と多かった(図)。

本邦における脊髄空洞症の疫学が明らかとなった。定期通院患者を基にした有病率は 1.94/人口 10 万人であった。病因はキアリ I 型奇形、特発性が多かった。

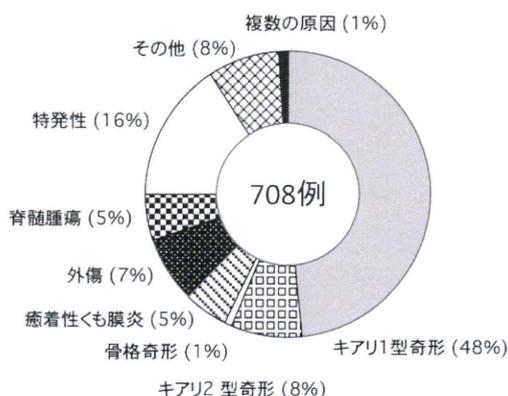
### F. 研究発表

1. 論文発表
  2. 学会発表
- いずれも該当無し

### G. 知的財産の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得
  2. 実用新案登録
  3. その他
- いずれも該当なし

図. 二次調査による病因別頻度



### D. 考察

本研究により本邦の脊髄空洞症の疫学が明らかとなった。今回の有病率推定は調査方法の特性から、定期通院している患者を基に推定されている。診断されても定期通院していない潜在患者が推定に含まれていないことから、脊髄空洞症を有している患者としての有病率は 1.94/人口 10 万人より多いことが考えられる。また、無症候性脊髄空洞症が 22.7%を占めたこと、キアリ I 型奇形に継いで特発性が多いことは、MRI の普及が寄与していると考えられた。

### E. 結論

# 脊髄空洞症の全国疫学調査

推計患者数：2,475名（95%信頼区間 2,050-2,900）

図1. 報告症例数の男女比

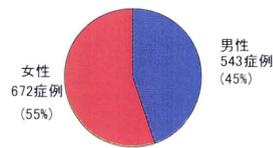


図2. 症候の有無

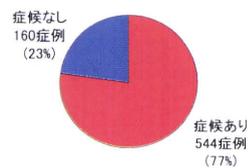


図3. 年齢分布

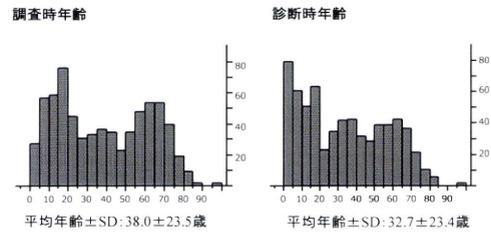
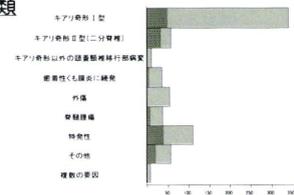


図4. 病因分類



## 脊髄空洞症の全国疫学調査

ハガキによる症例数調査では男性543例、女性672例が報告され、推計患者数は2475名でした。

症例調査票による二次調査では無症候性脊髄空洞症が160例:23%を占めていました。

年齢分布は10歳代と60-70歳代にピークがあり二峰性を示していました。

病因分類ではキアリ1型奇形が一番でしたが、二番目に特発性が多かった

神経変性疾患に関する調査研究

研究代表者 中野 今治 自治医科大学内科学講座神経内科学部門

研究要旨

3年間を通じて、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、球脊髄性筋萎縮症（SBMA）の電気生理学的診断手法の改良のための研究を行った。2008年はALSの針筋電図における、脳神経・頸部領域の各筋の有用性を比較し、従来用いられている舌の針筋電図の価値が少なく、僧帽筋が有用であることを示した。2009年はALSにおいても反復神経刺激試験（RNS）で特に近位筋に高頻度に漸減現象（decrement）がみられ、診断に有用な可能性を示唆した。2010年は分担者らの開発した表面筋電図の定量解析法がSBMAの異常を高感度に検出できることを示し、非侵襲的な検査法として同疾患の治験の surrogate marker などとして有用な可能性を示した。

研究分担者：園生 雅弘

所属機関名：帝京大学医学部 神経内科

研究協力者：桑原聡<sup>2</sup>、清水俊夫<sup>3</sup>、小森哲夫<sup>4</sup>、平島富美子<sup>5</sup>、稲葉彰<sup>6</sup>、岩波知子<sup>1</sup>、畑中裕己<sup>1</sup>、大石知瑞子<sup>7</sup>、清水輝夫<sup>1</sup>、東原真奈<sup>8</sup>、山本知孝<sup>8</sup>、長島優<sup>8</sup>、寺尾安生<sup>8</sup>、宇川義一<sup>9</sup>、Erik Stålberg<sup>10</sup>、辻省次<sup>8</sup>

1) 帝京大学神経内科, 2) 千葉大学神経内科, 3) 東京都立神経病院神経内科, 4) 埼玉医科大学神経内科, 5) 埼玉リハビリテーションセンター神経内科, 6) 横須賀共済病院神経内科, 7) 杏林大学神経内科, 8) 東京大学神経内科, 9) 福島県立医科大学神経内科  
10) ウプサラ大学臨床神経生理学部門

A.研究目的

ALS・SBMAの電気生理学的診断的手法を改良し、より正確な診断、正確で簡便な経過フォローの指標を提供することを目的とする。

B.研究方法

研究1) ALSにおける舌・胸鎖乳突筋（SCM）・僧帽筋（Trap）の針筋電図の有用性の比較

帝京大学、千葉大学、都立神経病院、埼玉医科大学、埼玉県立リハビリテーションセンター、横須賀共済病院などでの多施設共同前向き研究を行った。104名のALS患者では舌・SCM・Trapの3筋、32例のCS患者ではSCM、Trapの2筋において針筋電図を施行し、実現できた安静度、線維自発電位・陽性鋭波、線維束自発電位の出現の有無を記載した。

研究2) 筋萎縮性側索硬化症（MND）における神経反復刺激試験（RNS）似ついでの研究

MND 48例、全身型MG 39例、眼筋型MG 19例を対象に後ろ向き研究を施行した。MND及び

MG患者で、短母指外転筋（APB）、小指外転筋（ADM）、総指伸筋（EDC）、僧帽筋（Trap）、三角筋（Del）、鼻筋（Nas）の6筋で、3Hz、6～10回刺激を行い、decrement陽性率、RNS異常の筋別分布、複合筋活動電位（CMAP）振幅とdecrementの相関、U-shapeの有無、運動賦活の効果、刺激頻度別のdecrementの程度の違いを解析した。

研究3) 新しい表面筋電図解析法、Clustering Index (CI)法による、SBMAの下位運動ニューロン障害の評価

対象は東京大学・帝京大学で前向きに集められた、CAGレポート解析により確定診断されたSBMA患者29名、正常対照者27名。ADMを被検筋とし、表面筋電図でのCI法、CMAP振幅、多点刺激法による運動単位数推定（MUNE）を施行し、それぞれの異常検出感度を比較した。CI法については、異なる検者間の再現性についても検討した。（倫理面への配慮）

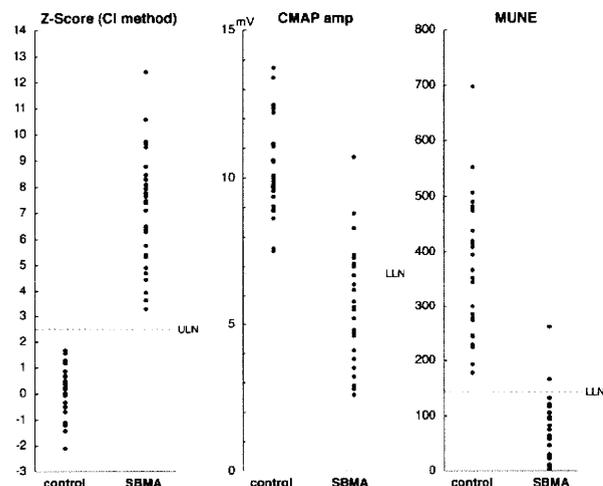
それぞれの研究において、当該施設での倫理委員会の承認を得た。各被検者には検査の目的と方法を説明して同意を得た。

### C.研究結果と D.考察

研究1) ALS患者で、完全な安静は舌、SCM、Trapの順に、6%、43%、85%の症例で実現された。何らかの安静時活動は、順に9%、17%、63%の症例で見られた。診断カテゴリーが clinically suspected (進行性筋萎縮症:PMA) の患者でも僧帽筋での安静時活動出現率は72%に達した。臨床的舌萎縮が明らかでない例で舌の安静時活動が認められたのは5%、舌萎縮が明らかな例でも15%にとどまった。CS患者のSCM、Trapでは安静時活動は1例も見られなかった。舌は安静とり難く異常検出率も低くて、臨床的舌萎縮以上の情報を与えず、有用性は限られた。

研究2) Decrement 陽性率は眼筋型MG 47%、全身型MG 74%に比してMNDは83%と高値だった。MGだけでなくMNDも近位筋優位に decrement を認め顔面筋が障害を免れるパターンが特徴的であった。Decrement と進行速度に相関は見られなかった。U shapeの有無、運動賦活の効果、刺激頻度との関係などの decrement の性質に関して、一般的にMNDとMGの差は少なかった。

研究3) CI法、CMAP振幅、MUNEの異常検出感度はそれぞれ100%、72%、93%であった(図)。



CMAP振幅とCIはADMの筋力と相関したが、MUNEでは相関を認めなかった。CI法は検者間

の再現性にも優れており、多施設共同研究にも向いた評価法であった。

### E.結論

研究1) 僧帽筋は安静をとるのも容易であり、ALSでの安静時活動出現率も高い。CSとの比較での特異性も高く、早期診断を含むALS診断に有用である。

研究2) RNS異常はMND(ALS)の診断を示唆する所見、あるいはMNDの下位運動ニューロン障害を証明する手段として有用な可能性がある。

研究3) CI法は、非侵襲的かつ簡便な定量表面筋電図解析法であり、SBMAにおけるLMN障害の検出感度が高く、再現性にも優れており、SBMAの電気生理マーカーとして期待できる。

### F.研究発表

#### 1.論文発表

1) Sonoo M, Kuwabara S, Shimizu T, et al. Utility of trapezius EMG for diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. Muscle Nerve 2009; 39: 63-70.

2) Uesugi H, Sonoo M, Stalberg E, et al. "Clustering index method": a new technique for differentiation between neurogenic and myopathic changes using surface EMG. Clin Neurophysiol 2010; [Epub ahead of print]

3) Iwanami T, Sonoo M, Hatanaka Y, et al. Decremental responses to repetitive nerve stimulation (RNS) in motor neuron disease. Clin Neurophysiol in revision.

4) Higashihara M, Sonoo M, Yamamoto T, et al. Evaluation of spinal and bulbar muscular atrophy using the Clustering Index method. in submission.

#### 2.学会発表

多数あり、割愛。

### G.知的所有権の取得状況

特になし