

201128170A

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23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 佐々木 秀直

平成24（2012年）年3月

目 次

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 ----- 1
研究代表者：佐々木秀直（北海道大学医学研究科神経内科学）

II. ワークショップ報告

- ワークショッププログラム ----- 7

【MSA 自然歴】

1. 欧米での取り組み ----- 8
辻 省次（東京大学医学部附属病院神経内科）

2. 日本での取り組み～後方視的研究について～ ----- 10
渡辺宏久（名古屋大学神経内科）

3. 日本での取り組み 前向き研究 ----- 12
市川弥生子（東京大学神経内科）

【遺伝性 SCD の自然史研究】

1. 米国の取り組み ----- 15
水澤英洋（東京医科歯科大学大学院脳神経病態学）

2. ヨーロッパと日本の取り組み ----- 17
安井建一（鳥取大学脳神経内科）

【これからの自然史研究へ向けて】

1. 治験を目指す自然歴研究の経験から ----- 19
祖父江 元（名古屋大学神経内科）

2. 運動失調の臨床評価スケールー治験を目指した評価スケールに必要な物ー ----- 21
小野寺 理（新潟大学脳研究所生命科学リソース研究センター）

3. 運動失調症のバイオマーカー・サロゲートマーカー ----- 23
矢部一郎（北海道大学医学研究科神経内科学）

【特別講演】

1. トランスレーショナル・リサーチ、方法と実践 ----- 25
福島雅典（財団法人先端医療振興財団臨床研究情報センター）

III. 分担研究報告

- 班会議プログラム ----- 29

1. 未同定 SCA の家系集積と原因遺伝子探索 ----- 37
水澤英洋（東京医科歯科大学大学院脳神経病態学）

2. 脊髄小脳変性症および遺伝性痙性対麻痺の病態解明に向けたシーケンス拠点の整備 ----- 41
辻 省次（東京大学医学部附属病院神経内科）

3. 南九州地域の遺伝性小脳失調症の遺伝子学的研究および
次世代シーケンス法による遺伝子診断の試み ----- 45
高嶋 博（鹿児島大学大学院 神経内科・老年病学講座）

4. CNV 解析による MSA 素因遺伝子の探索 ----- 49
佐々木秀直（北海道大学医学研究科神経内科学）

5. 家族性 MSA および MSA・PD 多発家系の全ゲノム解析 ----- 53
辻 省次（東京大学医学部附属病院神経内科）

6. MIBG 心筋シンチグラフィと嗅覚テストによるパーキンソン病と多系統萎縮症の鑑別 ----- 55
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）

7. 多系統萎縮症における Voxel-based morphometry と拡散テンソル像の
バイオマーカーとしての可能性 ----- 59
祖父江 元（名古屋大学大学院医学系研究科 神経内科）

8. 脊髄小脳変性症・多系統萎縮症の髄液サイトカイン・ケモカイン分析 ----- 63
吉良潤一（九州大学大学院医学研究院神経内科学）

9. MSA における血中 MMP3 と TIMP1 の意義 ----- 66
佐々木秀直（北海道大学医学研究科神経内科学）

10.	MSA 発症／非発症の一卵性双生児におけるトランスクリプトーム解析による疾患関連因子の探索 -----	71
	内海 潤 (京都大学大学院薬学研究科)	
11.	指タッピング変動は脊髄小脳変性症における小脳性運動失調やリハビリテーション (リハ) 転帰のマーカーとなるか? -----	74
	宮井一郎 (森之宮病院)、祖父江 元 (名古屋大学神経内科)	
12.	プリズム適応の応用によるヒト小脳入力系機能障害の検出 -----	79
	宇川義一 (福島県立医大神経内科)	
13.	小脳機能の神経心理学的・生理学的評価法の検討 -----	82
	田中真樹 (北海道大学認知行動学分野)	
14.	脊髄小脳変性症 14 型変異 PKC による小脳シナプス機能変化に関する研究 -----	85
	中村和裕 (群馬大学大学院医学系研究科神経生理学)	
15.	脊髄小脳変性症および多系統萎縮症患者のリハビリテーションに関するアンケート調査 ----	88
	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)	
16.	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 (まとめ) -----	92
	中島健二 (鳥取大学脳神経内科)	
17.	Machado-Joseph 病におけるライフイベントの自然史 -----	97
	金井数明 (千葉大学医学研究院 神経内科)	
18.	ロシア・ヤクート人との比較による SCA1 発症に関わる環境・遺伝学的要因の検討 -----	101
	西澤正豊 (新潟大学脳研究所 神経内科)	
19.	Ataxin-7 は微小管に結合し、細胞骨格を安定化する -----	106
	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)	
20.	Hsp40 はエクソソーム分泌を介してポリグルタミン病モデルに対する non-cell autonomous な治療効果を発揮する -----	112
	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)	

21.	ヒト疾患脳におけるポリグルタミン病重合体の検出 -----	117
	小野寺 理 (新潟大学脳研究所生命科学リソース研究センター)	
22.	レビー小体病および多系統萎縮症におけるオートファゴソーム関連タンパク質の変化 -----	122
	若林孝一 (弘前大学医学研究科脳神経病理学講座)	
23.	異常タンパク質蓄積をオートファジーによって制御するための標的探索 -----	126
	貫名信行 ((独) 理化学研究所 構造神経病理研究チーム)	
24.	脊髄小脳失調症 31 型における (TGGAA) _n ・(UGGAA) _n 結合蛋白の探索 -----	130
	吉田邦広 (信州大学神経難病学講座分子遺伝学部門)	
25.	細胞モデルを用いた脊髄小脳失調症 31 型 (SCA31) の分子病態探索 -----	134
	水澤英洋 (東京医科歯科大学大学院脳神経病態学)	
26.	新しい SCA/ALS crossroad mutation Asidan -----	139
	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.	Exome 解析にて同定された SCAR1 (AOA2) の本邦一家系に関する研究 -----	143
	辻 省次 (東京大学神経内科)	
28.	視神経萎縮, 末梢神経障害を伴う遺伝性痙性対麻痺家系の原因遺伝子同定 -----	147
	嶋崎晴雄 (自治医科大学内科学講座神経内科学部門)	
29.	視神経萎縮と末梢神経障害を伴った ARHSP の新規原因遺伝子の機能解析 -----	152
	瀧山嘉久 (山梨大学医学工学総合研究部神経内科学講座)	
IV.	小脳研究会 -----	157
V.	研究成果の刊行に関する一覧表 -----	159
VI.	班員名簿 -----	169

I. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)

運動失調症の病態解明と治療法開発に関する研究

総括研究報告

研究代表者 佐々木秀直 北海道大学大学院医学研究科神経病態学講座神経内科学分野

A. 本研究班の目的

遺伝性脊髄小脳変性症 (SCD) の多くは遺伝子異常が特定されたが、20%程度は原因不明として残されている。SCD や多系統萎縮症 (MSA) には、根治的治療法や予防法は確立していない。当研究班では、従来成果を踏まえて、目標を三つ設定した。すなわち、1) 原因の解明されていない疾患の病因解明、2) 病態機序解明と創薬候補の探索、3) 重症度・治療評価系の開発、の三項目である。

B. 研究方法と方針

単一遺伝子病の起因変異、及び孤発性疾患の素因遺伝子の探索には、近年進歩の著しい次世代シーケンサやDNAマイクロアレイの解析技術を積極的に活用する。起因変異未同定の遺伝性疾患については罹患者系を集積して分子遺伝学的研究を継続する。一方、非遺伝性疾患では、MSAの発病素因解明に重点的に取り組む。当研究班の対象とする疾患で、MSAは最も多い疾患であるので、その意義は大きいものがある。既に前研究班より、SNPによる全ゲノム網羅的関連解析(GWAS)が進行している。これに、アレイCGHによるゲノムコピー数多型(CNV)解析も行い、素因遺伝子を特定することを目標としている。これには、第二世代、第三世代の次世代シーケンサと、ゲノムインフォマティクスの

導入が必要となる。

ポリグルタミン病、SCA31など頻度の高い疾患について分子レベルの病態機序、モデル動物作成、治療に有効な化合物のスクリーニング、遺伝子治療など、治療法開発の可能性を多方面から検討した。前研究班より取り組んできたMSA、SCA6とMJDの自然歴調査を継承するが、そのありかたについてはワークショップを開催して論議したところである。痙性対麻痺の臨床・分子疫学研究は、全国多施設共同研究(JASPAC)体制を継続する。

SCDは慢性疾患であるので、薬物治療と同じく、リハビリテーションは欠くことできない分野である。リハビリテーションが有効であるとの医学的検証に加えて、療養において適切なリハビリテーション指導のあり方などについて検討する。重症度・治療評価系は臨床治験において欠くことのできないものとしては、定量評価が可能な手段が必要となる。現在は症候や日常生活の障害度にもとづいたスケールが開発されて利用されている。これに画像診断及び生化学的分子マーカーの探索研究を継続する。それとともに、運動失調の重症度評価法については、小脳・大脳皮質に関する神経生理学領域の最近の進歩を踏まえて、神経生理検査法の開発・応用を目指している。その開発を促進するために、自然歴研究のワークショップはその一

環として企画したものである。さらに分担研究者と基礎系研究者と交流の場として、小脳研究会を共催させて頂いた。

(倫理面への配慮) 倫理指針を遵守して研究を行った。

C. 結果

1) 起因変異未定 SCD の遺伝子異常解明に関する基盤整備

遺伝子診断を施行した SCD の 20.5%が原因未同定であることを報告した。若年発症の純粋小脳型の家系について連鎖解析と候補遺伝子特定を進めている(水澤)。検討対象の均一性をもとに、最新技術を活用して遺伝子解析を進めることにより新規当該遺伝子の同定が期待される。次世代シーケンサを駆使した大規模ゲノム配列解析拠点の整備が進められている(辻)。この体制を活用することにより、原因不明の遺伝性 SCD の起因変異、孤発性 SCD の素因遺伝子の解明に威力を発揮することが期待される。

次世代シーケンサを用いたスクリーニング法が報告された(高嶋)。この解析により南九州地域の優性遺伝性 SCD の中で、起因変異未同定の一群には、小脳性運動失調、パーキンソニズム、自律神経障害、軽度の認知機能障害を臨床的特徴とする家系の存在が明らかになった。今後の検討結果に期待したい。

2) 新規当該遺伝子の同定と病態の分子機構

小脳性運動失調で発症し、経過中に運動ニューロン障害が併発する、従来には知られていない優性遺伝性疾患家系について連鎖解析を行い、遺伝子座を常染色体 20p13 領域に特定し、

当該遺伝子が NOP56 であること、その第一イントロンに存在する (GGCCTG)_n の異常伸張が起因変異であることを明らかにした。この疾患は SCA36 として登録された。患者リンパ球には RNA-FISH 法で (GGCCUG)_n の伸長した RNA 凝集体を認めることから toxic RNA gain of function を基盤とした分子病態が想定される(阿部)。

視神経萎縮、末梢神経障害を伴う遺伝性痙性対麻痺(HSP)について連鎖解析で複数の候補領域を特定し、次世代シーケンサによるエクソーム解析を行い、C12orf65 のナンセンス変異を同定した。この遺伝子は核ゲノムにコードされているミトコンドリア関係遺伝子の一つ RF-1 とされているものであった。既に COXPD7 として知られているミトコンドリア病の当該遺伝子でもあるが変異部位は異なっていた。今回同定した新規変異によりミトコンドリア機能不全をきたし、稀ではあるが対麻痺をきたすものと推定された(島崎)。そこで、実際に患者細胞を用いてミトコンドリア機能解析を行った。その結果、mtDNA の翻訳活性は対照の 16%まで低下し、電子伝達系複合体の各ミトコンドリアタンパクも 10-30%程度に低下していた。以上より、C12orf65 遺伝子のナンセンス変異がミトコンドリア DNA 翻訳異常と機能障害を来すことが証明された(滝山)。

脊髄小脳失調症 31 型(SCA31)はイントロン領域における (TGGA)_n 異常伸張に起因する疾患である。日本人に頻度が高く、遺伝子座と起因変異も日本から報告された疾患である。SCA31 のゲノム遺伝子は両方向に転写されて各々 BEAN と TK2 として転写される。これを踏まえて、(TGGA)_n もしくは (UGGA)_n 配列に高親和

性を有するタンパク質を検討した。その結果、候補として(TGGAA)_nに結合するもの6つ、(UGGAA)_nに結合するものを1つ同定した(吉田)。同じく、プラズミドベクターを用いてSCA31の(TGGAA)_n異常伸張配列を遺伝子導入した *in vitro* 細胞モデル系を作成した。その解析結果、(UGGAA)_nからなるRNA凝集体が形成され、SFRS1と共局在示した。すなわち、(UGGAA)_n配列のみが細胞毒性を示すことから、このモデル系を用いて発症の分子機構解明が可能であることを示した(水澤)。

SCA14の当該遺伝子であるPKC γ の変異が小脳シナプスは発達と機能に及ぼす影響を解析した。その結果、S119P変異を発達期に導入したマウスでは、電気生理学的に小脳登場線維-ブルキニエ細胞間シナプスでの多重支配、長期抑圧の発現欠如、遅い興奮性後シナプス電流の振幅増大が認められた。導入した変異PKC γ は凝集体を形成したが細胞の変性を来さなかった。PKC γ 変異型は野生型とは共局在したが、PKC α 共局在しなかった。これらこれらの結果は、変異PKC γ によるSCA14の分子機構を解明する手がかりとして期待されるものである(中村)。

3) ポリグルタミン病の病態機構と治療法に関する研究

ポリグルタミン病の一つであるataxin-7タンパク質の生理機能についてはよくわかっていない。蛍光タンパク質と結合したataxin-7タンパクの分子イメージング、免疫染色と免疫沈降を用いたataxin-7タンパク質と微小管との結合、重合阻害剤処理やsiRNAによるataxin-7遺伝子のノックダウン、ataxin-7遺伝子導入に

よる強発現など、様々な技術を用いて、ataxin-7が微小管に結合し、微小管の安定化に関与していることを明らかにした。伸張した変異ataxin-7タンパク質が凝集体に取り込まれると、細胞内ataxin-7が不足して本来の機能低下することが、SCA7の病態に関与していると推定された(岡澤)。

ポリグルタミン病は異常タンパク質のミスフォールディング、凝集、重合体形成が共通している、これが神経変性を来すと推定されている。このミスフォールディングは内在性防御因子である分子シャペロンHsp40により阻止される。AAV5ベクターを用いた遺伝子導入によりHsp40を過剰発現させた細胞では治療効果のあること、Hsp40はエクソゾームにより細胞外に分泌されること、それが別の細胞に取り込まれて治療効果を発揮すること、などを明らかにした。この分泌機構は、個体レベルでのプロテオスタシス維持に寄与している可能性があり、新たな治療戦略としての可能性を示唆している(永井)。

ポリグルタミン重合体の細胞障害性は培養細胞では推定されているが、組織レベルでの報告は乏しい。この重合体はDRPLAヒト剖検脳組織を用いて解析で検出に成功した。重合体の蓄積程度と組織変性は相関していた。この結果は、重合体蓄積をヒト組織で証明した点で重要な成果である。そして重合体形成阻止が治療法開発に繋がる可能性を示唆している点でも重要である(小野寺)。

ポリグルタミン病の病態制御には異常伸張ポリグルタミン産物の量を減少させる必要が有る。選択的オートファジーの制御分子p62の

S403 のリン酸化により、ユビキチン化タンパク質との結合が増して、その分解が亢進し、結果として異常伸張ポリグルタミン凝集体も減少することを明らかにした。これらの結果は p62 が治療法開発の標的分子となることを示している(貫名)。

4)MSA に関する研究

オートファジー機構は、細胞の機能維持に必要なタンパク質や細胞内小器官の分解に関与している。MSA とレビー小体病(LBD)についてオートファゴソーム膜の形成に必須な Atg8 ホモログ(LC3, GABARAP, GABARAPL1, GATE-16)を、剖検脳組織を用いて検討した。免疫染色では、これらの関連タンパク質は正常では胞体に瀰漫性に染まるが、LBD や MSA ではレビー小体や GCI の多くが染色された。凍結組織による定量では、いくつかの成分は正常より減少していた。このことから、LBD や MSA の封入体形成にはオートファジー機能の障害のあることが示唆された(若林)。

MSA のコピー数多型(CNV)解析により、常染色体 19p13.3 領域にコードされている SHC2 を含む領域が MSA33 例中 11 例で認められたが、対照群 25 例では欠失例の無いことが報告された。SHC2 は複数の神経栄養因子受容体のアダプター分子である。Odd 比の解析から、これ以外にも素因遺伝子の存在が疑われる複数の候補領域の有ることが報告された(佐々木)。

家族内にパーキンソン病もしくは MSA の多発する家系複数をもとに連鎖解析を行い、候補領域を特定し、全ゲノム配、疾患に頻度の高いと SNP/indel 領域を複数特定した。これをもとに

孤発性 MSA の検索を進めることにより MSA 素因遺伝子の同定が期待される(辻)。

5)バイオマーカー開発

パーキンソン病と MSA の鑑別は、特にパーキンソニズを主徴とする MSA-P の場合は容易でないことがある。両群共に MIBG 心筋シンチグラフィは異常を示し、二群間比較では有意差を認めなかったが、嗅覚テスト(OSIT-J)では有意差あり、特異度 85.7%と MSA-P において高かったことから、嗅覚テストが鑑別に有用であることが示された(武田)。

MSA 患者の血漿について、matrix metalloproteinase-3(MMP-3)とその抑制因子である tissue inhibitor of metalloproteinase 1(TIMP-1)を測定し、重症度である SARA や UMSARS との相関解析を行った。その結果、対照群において TIMP-1 には性差はないが、MMP-3 は男性では女性の二倍以上の差があること、MSA 群では MMP3 が男性患者で低下していること、TIMP-1 は重症度スケールと正の相関を示し、MMP-3 は負の相関を示すこと。この相関性は女性患者では弱い欠如するが、男性群では明瞭であり、MMP-3/TIMP-1 比で示すと相関性が強くなることを示した。これは男性患者において重症度を示す分子マーカー候補として有望であることを示唆している(佐々木)。

MSA の MRI を半年ごとに撮影し2年間追跡して、voxel-based morphometry (VBM), mean diffusivity (NB), fractional anisotropy (FA) を検討した。MSA では登録時の初期より脳間と小脳に異常を認め、経過とともに前頭葉、側頭葉、頭頂葉、最後に後頭葉へと変性の広がりを追跡できた。

すなわち、これらの指標は病変の分布と広がりを追跡できる指標となると考えられるが、機種・設置場所などの相違を考慮しても安定的な指標となることが求められるので課題を検討中である(祖父江)。

非血縁のMSA患者4人と非血縁の対照群4人、片方のみMSAに罹患している一卵性双生児2組を多少に、末梢血白血球のトランスクリプトーム解析を行った。その結果をバイオインフォマティクスの手技を用いて疾患関連因子を探索した。その結果、患者群でup regulationしていた因子群はimmune responseであり、down regulationしていた群はtransmission of nerve impulseとneurological system process、血管新生系とイオン輸送系であった。バイオインフォマティクス手技により検出された因子は文献的にもMSAの病態に関わっているものの多いことから、これらの研究手法の有用性が示唆された(内海)。

MSA患者の髄液をもとに、27種類のサイトカイン・ケモカインを解析した。その結果MSAでは、IL-8/CXCL-8、IP-10/CXCL10の高い傾向をみと認めた。この結果は、MSAの病態機序にneuroinflammationが関与していることを示唆している(吉良)。

6) 自然歴とそれに影響する因子に関する研究

ポリグルタミン病において伸長CAGリピート数は発症年齢を規定する最重因子ではあるが、その寄与率は環境や遺伝的要因により左右されることが、ヤクート人と日本人SCA1患者の比較により明らかにされた。発病年齢を修飾する因子の解明は治療と予防法の解明につながるため今後の展開が期待される(西澤)。

MJDの自然史におけるイベントの調査がなされた。それによると、尿路感染や誤嚥肺炎はMJDの後期に認められるイベントであるが、病期を問わず外傷性骨折の多いことが特徴として挙げられた。MJDの治療・併発症予防において注意すべきことと云える(金井)。

MJD/SCA6に関する自然史研究のまとめが報告された。この研究は前半より継続されているものでも平成15年以降の過去の調査票の後ろ向き解析と、平成19年以降の前向き研究である。SCA6においては、SARAは平均して1.3点/年、MJDではICARSは4.2点/年の悪化を認めることが報告された。個人調査票をもとにしたpartial ICARSではMJDは0.9-1.0/年、SCA6では0.65-0.75/年のスコア変化が認められた。すなわち、SCA6よりMJDの方が進行の早いことを示している(中島)。

7) リハビリテーションと生理学的指標の開発

指のタッピング運動について、小脳失調の重症度やリハビリテーション転帰のマーカーとなるか検討した。42名の入院リハビリテーションの前後でも比較したところ、SARA改善率と非利き手の周波数変動係数や振幅が相関することが示された。今後は試験の難易度や解析方法により有効な指標となるか検討を継続する(宮井)。

プリズム眼鏡で視野を水平方向に偏倚させた場合の手の動きの適応能に着目して、小脳入力系機能を評価する試みがなされた。ボール投げのタスク時のプリズム適応と、プリズムを外した後に適応状態が残存することによる反対側へのずれ(after effect)の程度を指標とした。

その結果、SCA では対照群と比較して、ブリズム適応の遅延と after effect の減少が認められた。ブリズム適応は小脳入力系の機能を反映していると云われるので、小脳機能障害を反映する新たな運動指標としての期待が持たれる(宇川)。

小脳疾患では運動を伴わない高次脳機能の障害、特に運動の予測制御や適応学習といった高次脳機能の障害が知られるようになった。そこで、課題を複数開発し検討したところ、SCA6 では刺激出現のタイミング予測に障害のあることを見いだした。従来は大脳皮質機能の指標とされてきた様々な真の物理検査を用いて、SCA のあらたな機能障害の評価が可能であることを示している(田中)。

SCA 及び MSA 患者の療養におけるリハビリテーションの実態調査が近畿地区で行われた。それによると、83%の患者が何らかのリハ～運動を行っていること、自覚的に筋力の増強や転倒減少などの効果を認めたもの、効果を実感できとの回答も寄せられた。さらに、患者からの具体的なリハ効果、必要なリハの内容を知りたいとの要望が寄せられた。このことは、状態に応じた適切なリハプログラムと生活指導が必要であることを示唆している(中馬)。

D & E. 考察と結論

SCD は多様な疾患から構成されているので、全体として総合的研究アプローチの難しい疾患群である。ここにまとめたのは、この研究班の初年度の成果であるが、遺伝子解析の最新技術の導入と基盤整備、新規当該遺伝子と起変異を複数同定したこと、SCA32, SCA36, 新規 SPG

の分子病態解明への手がかりとなる成果など、着実な研究の進歩が報告された。

ポリグルタミン病の分子病態も新展開があり、治療法開発への展開に期待したい。MSA の素因遺伝子の解明が進んでいること、病態にオートファジー機構の障害があること、分子バイオマーカーの開発や重症度を反映する生理学的指標の開発にも興味ある手がかりが報告された。特に neuro-inflammation が MSA の病態基盤に関与している報告が複数あったことが注目される。分子マーカーについては今後の検証と共に、新規マーカーの開発への可能性を示した報告といえよう。

病因解明、病態の分子機構、病態指標としての分子マーカー、画像解析、生理学的指標、自然歴研究は、各々が個別の領域ではなく、分子疫学、診断にととまらず、治療法と有効性の評価に必要とされている課題であることを協調したい。今後の展開が期待される。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究成果発表

巻末にまとめて記載

H. 知的財産権の出願・登録状況

各分担研究報告書参照

Ⅱ. ワークショップ報告

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業
「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23年度ワークショップ

日程 平成23年9月4日（日）10:00~15:00
会場 都市センターホテル7階 701号室
東京都千代田区平河町2-4-1 TEL: 03-3265-5211

10:00~11:20

挨拶

■MSA自然歴

欧米での取り組み

辻 省次 先生（東京大学神経内科）

日本での取り組み 後ろ向き研究

渡辺 宏久 先生（名古屋大学神経内科）

日本での取り組み 前向き研究

市川 弥生子 先生（東京大学神経内科）

11:20~12:00

■遺伝性SCDの自然史研究

米国の取り組み

水澤 英洋 先生（東京医科歯科大学神経内科）

ヨーロッパと日本の取り組み

安井 建一 先生（鳥取大学脳神経内科）

12:00~12:50 昼食

12:50~14:00

■これからの自然史研究へ向けて

治験を目指す自然歴研究の経験から

祖父江 元 先生（名古屋大学神経内科）

運動失調の臨床評価スケール

小野寺 理 先生（新潟大学神経内科）

運動失調症のバイオマーカー・サロゲートマーカー

矢部 一郎 先生（北海道大学神経内科）

14:00~15:00

■特別講演

トランスレーショナル・リサーチ、その方法論と実践

福島 雅典 先生（（財）先端医療振興財団臨床研究情報センター）

事務局
北海道大学大学院医学研究科神経病態学講座神経内科学
研究代表者 佐々木秀直
〒060-8638 札幌市北区北15条西7丁目
TEL: 011-706-6028 FAX: 011-700-5356
Email: info_ataxia@pop.med.hokudai.ac.jp

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 23 年度ワークショップ報告書

【演題名】MSA 自然歴 -欧米での取り組み-

【演 者】辻 省次

【所 属】東京大学医学部附属病院神経内科

要旨

多系統萎縮症 (Multiple system atrophy (MSA)) の研究について、欧米の取り組みを中心に紹介した。北米、欧州でそれぞれ、いくつかのコンソーシアムが組織され、自然歴に関する研究成果が報告されている。特に、北米の取り組みでは、MSA の臨床評価スケールを用いた臨床治験のデザインに関する検討が発表されており、今後の臨床治験を立案していく上で重要な示唆を与えている。

はじめに

国際的に見て、多系統萎縮症の研究は活発に行われるようになってきており、米国 (NAMSA)、欧州 (EMSA-SG)、などのコンソーシアムが活動している。この他、関連領域では、欧州の EuroSCA、NNIPPS などのコンソーシアムも活動している。本ワークショップでは、これらのコンソーシアムの活動を中心に、各国の状況を紹介し、今後、わが国の取り組むべき課題について検討した。

北米の取り組み

北米では、The North American Multiple System Atrophy (MSA) Study Group (NAMSASG) と呼ばれるコンソーシアムが、UCSD の Dr. Clifford W. Shults, を中心に 2003 年に組織された。これは、NIH から財政的なサポートがされたプログラムで、次の 4 つのプロジェクトが含まれている。すなわち、1. Risk factors for MSA, 2. Mechanisms of synuclein pathologies in MSA, 3. Alpha-synuclein in transgenic models of MSA, 4. Clinical and laboratory indices that differentiate and predict outcome in MSA and Parkinson's disease with autonomic failure の 4 プロジェクトである。さらに、このプログラムでは、Core A. Administrative and Clinical: University of Michigan, Core B: Data: R. Thomas and S. May, University of California San Diego, Core C: Neuropathology: J. Trojanowski, University of Pennsylvania, Core D: Genetics: L. Ozelius Albert Einstein College of Medicine and Tatiana Foroud, Indiana University の 4 つの Core を設定している。このプログラムは、研究代表者の Clifford W. Shultz が 2007 年に逝去したことや、NIH からの Grant の更新ができていないことなどで、その後の活動がやや足踏み状態になっているようであるが、MSA の自然歴については、Susan May らにより、優れた前向き研究が発表されている (S. May, S. Gilman, *et al.* Potential outcome measures

and trial design issues for multiple system atrophy. *Mov Disord* 22: 2371-2377, 2007.). この論文では、臨床評価スケールに基づいた、MSA の臨床治験のデザインについて、具体的な提案をしており、今後の前向き研究、臨床治験のデザインについて、大変示唆に富む内容である。

欧州の取り組み

欧州では、Dr. Wenning が率いる、European Multiple System Atrophy Study Group (EMSA-SG) が活動している。EMSA-SG には、24 の研究機関から主立った研究者が参加している。臨床的な観点からの研究が中心であるが、このグループからは、MSA の自然歴についての優れた報告がある (Geser, F., G. K. Wenning, *et al.* Progression of multiple system atrophy (MSA): a prospective natural history study by the European MSA Study Group (EMSA SG). *Mov Disord* 21: 179-186, 2006.)。

欧州では、EMSA-SG 以外にも、関連する領域のコンソーシアムとして、EuroSCA と呼ばれるコンソーシアムや、NNIPPS (Neuroprotection and Natural History in Parkinson Plus Syndromes) がある。EuroSCA は、脊髄小脳変性症の研究推進を目的に、2004 年-2008 年の期間、European Union の財政支援で設立された。その後、財政支援は完了しているが、この期間に整備されたシステムが、その後も継続的に研究を支援している。例えば、Web を利用した、臨床情報の登録システムなどは、疫学研究、自然歴研究に役立っている。NNIPPS は、MSA と PSP に焦点を置いたユニークなプロジェクトで、主として、MSA-P の症例蓄積が行われている。

中国の取り組み

中国では、北京にある中日友好医院 (JICA の援助で設立された大規模な病院) の王国相先生が失調症症例の診療で中核的な役割を果たしている。その門下の、Gu Weihong (顾卫红) が、CNMSA-SG (Chinese MSA Study Group) を組織して、MSA の研究を開始している。

MSA のゲノム研究の動向

MSA のゲノム研究は、ゲノム関連解析の研究結果が発表されている。Thomas Gasser らのグループが、 α -synuclein 遺伝子 (SNCA) が MSA 発症に関連すると報告されているが、英国の Queen Square の Hardy らのグループは、関連が見られないと報告しており、さらなる検討が必要な状況である。

まとめ

MSA-C は、頻度の高い孤発性脊髄小脳変性症の中でも、最も頻度の高い疾患であり、その病因、病態機序の解明が待たれている。これまでの研究から、わが国では、MSA-C の頻度が高く、一方で、欧州、北米では、MSA-P の頻度が高いなど、民族間でその疫学に特徴があることが知られている。病因、病態機序の解明では、今後、大規模なゲノム解析研究、特に、次世代シーケンサーを活用した、rare variants に着目した研究の発展が期待されているが、このような分子遺伝学的研究において、国際的な共同研究の展後発展することが期待される。

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 23 年度ワークショップ報告書

【演題名】多系統萎縮症自然歴 日本での取り組み～後方視的研究について～

【演者】渡辺宏久、伊藤瑞規、熱田直樹、千田 譲、渡辺はづき、中村亮一、原 一洋、坪井 崇、
祖父江 元

【所属】名古屋大学神経内科

【要約】

1989年に Glial cytoplasmic inclusion が発見された結果、オリブ橋小脳萎縮症 (OPCA)、線条体黒質変性症 (SND)、Shy-Drager 症候群 (SDS) の3疾患は多系統萎縮症 (MSA) としてまとめられることとなり、1998年には臨床診断基準として Consensus statement が提唱され、MSA に対する国際的な共通指針が完成した。これ以降、本邦における MSA の自然歴研究結果も数多く世界的に認識されるようになった。名古屋大学では、Consensus statement 以前から、陸らが 1985年に SDS の自然歴を¹、1994年に Saito らが OPCA、SND、SDS の自然歴を報告し²、2002年に我々は 230例の MSA の自然歴を報告した³。他施設からは、2006年に北海道大学から Yabe らが 142例の検討結果を⁴、2007年には新潟大学の Tada らが連続剖検 49例の検討結果を報告している⁵。これらの後方視的検討結果から、1) 我が国では MSA-C の比率が高い、2) 早期に自律神経不全と運動機能異常を呈する症例は予後が悪い、3) MSA の生命予後の中央値は約 9年、4) MSA-C でも進行するとパーキンソニズムが重なり MSA-P タイプへ臨床像が移行する例がある一定の比率で存在するといった事実が明らかになった。MSA における MSA-C と MSA-P の比率の違いは、欧米と本邦における最も大きな違いで、近年の European MSA study group による多数例の検討でも MSA-P が MSA-C よりも高頻度であり、我が国における JAMSAC の検討でも MSA-C が MSA-P よりも高頻度であることが示され、病理学的にも確認されている⁶。MSA-C は本邦で最多の脊髄小脳変性症でもある⁷。また、Konagaya⁸や Horimoto ら⁹は MSA において進行性の脳萎縮が生ずることを、MRI を用いて世界に先駆けて報告し、Kawai ら¹⁰は、より早期から前頭葉機能異常を中心とした高次脳機能障害を認めることを明らかにし、Mabuchi ら¹¹は MSA と Pure autonomic failure の自律神経不全の出現パターンの違いを示すなど、我が国における後方視的研究は MSA の予後や病態の自然歴研究において大きな役割を果たしてきた。

このように後方視的研究によっても重要な研究成果は得られるが、進行の指標の観点からすれば、後方視的研究で比較的大きな臨床指標 (死亡、寝たきり、車いす乗車、歩行に介助が必要など) の

結果を得ることは出来ても、Unified MSA rating scale による進行評価は不可能である。また、Second consensus statement で提唱された Red flags sign の有無や新しい画像指標を用いた大脳病変の進行評価などを評価することは出来ない。前方向視的研究は、こうした指標を取り入れていくことが可能であるのみならず、より正確な死因の特定や予後評価、さらには、血液、尿、遺伝子サンプル、画像などを用いてバイオマーカー、サロゲートマーカーの探索も可能となる。

今後、後方視的な自然歴検討により蓄積された知見を前方向視的検討にいかに関結びつけていくのが、さらなる研究発展に重要と考える。

【引用文献】

1. Riku S, et al. No To Shinkei. 1985;37:647-54.
2. Saito Y, et al. Intern Med. 1994;33:321-5.
3. Watanabe H, et al. Brain 2002;125:1070-83.
4. Yabe I, et al. J Neurol Sci 2006;249:115-21.
5. Tada M, et al. Arch Neurol. 2007;64:256-60.
6. Ozawa T, et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2010;81:1253-5.
7. Tsuji S, et al. Cerebellum 2008;7:189-97.
8. Horimoto Y, et al. J Neurol 2002;249:847-54.
9. Konagaya M, et al. J Neurol Sci 2002;195:123-7.
10. Kawai Y, et al. Neurology 2008;70:1390-6.
11. Mabuchi N, et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005;76:947-52.

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 23 年度ワークショップ報告書

【演題名】MSA 自然歴 日本での取り組み 前向き研究

【演 者】市川弥生子、中原康雄、三井 純、後藤 順、辻 省次

【所 属】東京大学神経内科

【要 約】

神経変性疾患の治療においては、これまで L-DOPA など一時的に症状を改善させるような補充療法にとどまっていた。ゲノム医学の進歩により、今後、孤発性神経変性疾患の病態機序の解明が飛躍的に進むと考えられ、近い症例、病態機序に基づく病態抑止型の治療が実現すると期待されている。前向き自然研究を行い、疾患の進行をどれだけ抑制できるかという点を反映する適切なエンドポイントを見出すことは、治験を設計する上で重要なことである。MSA の前向き研究においては、①診断基準・登録基準、②適切なエンドポイントとなりうる評価項目の整備(臨床評価スケール、surrogate marker、画像所見)が検討すべき課題となっている。

多系統萎縮症(Multiple system atrophy: MSA)においては Gilman らによる診断基準(consensus statement)¹⁾、MSA の臨床評価スケール: Unified MSA rating scale (UMSARS)²⁾が策定され、欧米において多施設共同体制における前向き自然歴研究がスタートしている(European MSA: EMSA, North American MSA: NAMSA)^{3, 4)}。2003 年、本班を母体として、本邦においても、MSA の臨床的特徴、自然歴を明らかにし、大規模ゲノム解析による MSA の病因解明を目的とした JAMSAC(MSA research consortium)が構築された。2005 年から多施設共同体制による臨床情報収集と DNA 検体の収集を行っている。

JAMSAC における前向き自然歴研究では 5 年間で 225 名を対象に横断的解析研究を行った。JAMSAC の特徴としては、早期患者を取り込むために、登録基準において、Gilman の診断基準¹⁾に加えて独自に MRI 補助基準を設けたことである。登録時のカテゴリー別の割合は、probable MSA: 64%, possible MSA: 29%, MRI 基準: 7%であった。欧米の前向きコホート研究に比べて、①MSA-C の割合が MSA-P に比して多い(MSA-C 71%, MSA-P 27%、分類困難 2%)、②possible MSA の割合が多い、③登録時までの罹病期間が短い(JAMSAC: 4.2 ± 2.7 年、EMSA: 5.3 ± 3.5 年、NAMSA: 4.6 ± 3.3 年)という所見が得られた。MRI 基準で登録した 16 名のうち、転医した 2 名を除いた 14 名では、2010 年末で 13 名が possible MSA 以上に以降していた(definite MSA: 1 名, probable MSA: 9 名, possible MSA: 3 名)。MRI 基準にとどまっていた 1 名は経過 2 年以内の早期症例であった。MRI 補助基準は、早期症

例を取り込む基準として有用な可能性が示された。

治験をデザインする上で重要な、治療効果を反映するエンドポイント、治療効果の有意差を検出できる必要症例数について検討する必要がある。NAMSA の May らが行った前向き自然歴縦断的研究では、共分散分析に基づく必要症例数を検討し、どの臨床評価スケールが感度が高いか、治験を1年で行う場合に有意差を検出するにはどれだけの症例数を集める必要があるのかを検討している⁴⁾。UMSARS の中では運動機能スコア (UMSARS-ME) が最も感度が高かった。それでも、May らの現状分析からは、現状の評価スケール (UMSARS-ME) では、1年間でその進行を評価した場合、20%程度の改善を証明しようとする、約600名のMSA患者を集める必要があり、感度が十分でない可能性がある (表1)。

早期患者を的確に診断できる登録基準、評価項目を整えた上で、縦断的研究を行い、臨床治験デザインの基盤となるデータを構築することが喫緊の課題である。

【参考資料】

1. Gilman S, Low PA, Quinn N, et al., Consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. J Neurol Sci, 1999; 163: 94-8.
2. Wenning GK, Tison F, Seppi K, et al., Development and validation of the Unified Multiple System Atrophy Rating Scale (UMSARS). Mov Disord, 2004; 19: 1391-402.
3. Geser F, Wenning GK, Seppi K, et al., Progression of multiple system atrophy (MSA): a prospective natural history study by the European MSA Study Group (EMSA SG). Mov Disord, 2006; 21: 179-86.
4. May S, Gilman S, Sowell BB, et al., Potential outcome measures and trial design issues for multiple system atrophy. Mov Disord, 2007; 22: 2371-7.