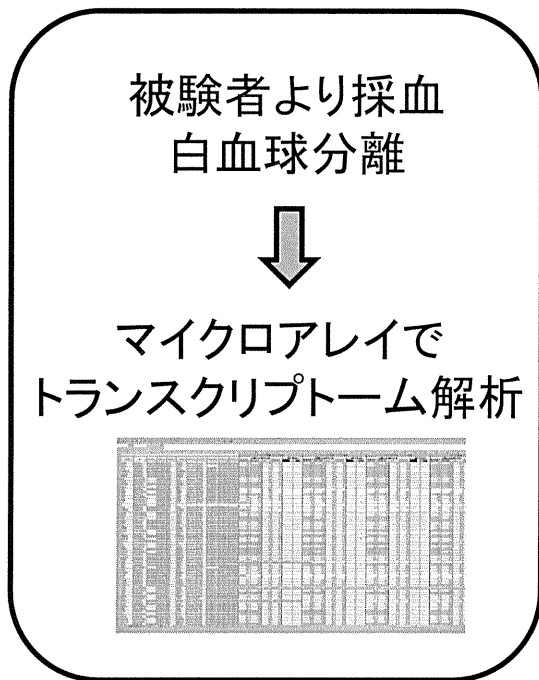
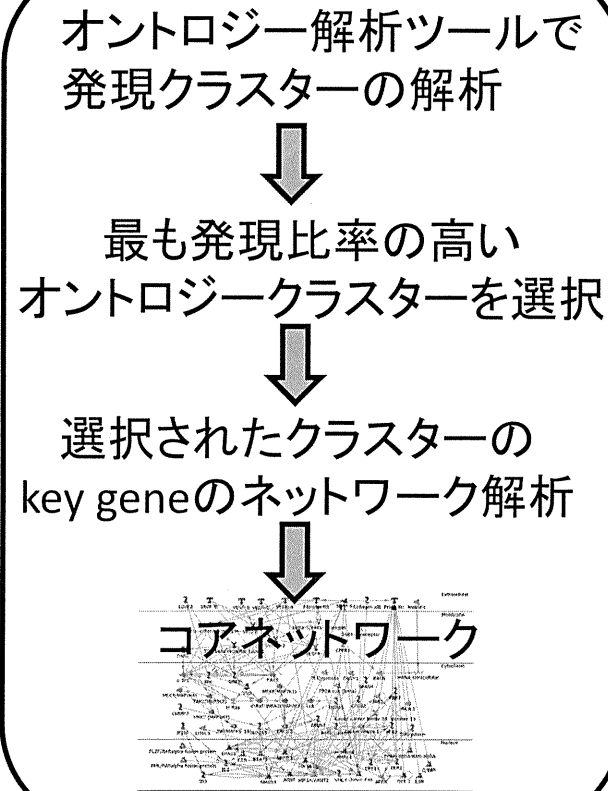


# MSA患者白血球トランスクリプトーム解析による 疾患関連遺伝子発現のプロファイリング

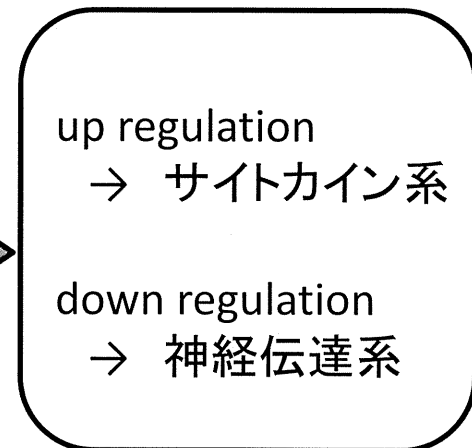
## 材料と方法



## 材料と方法 (バイオインフォマティクス解析)



## 結果



厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)  
運動失調症の病態解明と治療法開発に関する研究  
分担研究報告

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)  
転帰のマーカとなるか?

研究分担者 宮井一郎 (森之宮病院院長代理)  
祖父江 元 (名古屋大学神経内科教授)  
共同研究者 畠中めぐみ、服部憲明、三原雅史  
(森之宮病院神経リハ部)  
伊藤瑞規 (名古屋大学神経内科)

### 研究要旨

自己ペース手指タップ運動の変動が小脳性運動失調の重症度やリハ転帰のマーカとなりうるか検討した。小脳症状を主徴とした脊髄小脳変性症 42 名を対象に、入院時に自己ペース下で 30 秒間の母指-示指タッピング課題を実施した。4 週間の集中リハ入院前後の失調重症度 (SARA) とは非利き手の周波数変動係数 (CV) が相関した。またリハ直後の SARA とは有意相関を示す指標が増加した。SARA 改善率のリハ後 24 週までの長期経過とは非利き手の振幅 CV が有意に相関した。以上より指タッピングの時間的・空間的変動は小脳性運動失調の重症度やリハ転帰と関連していた。しかし、タップの難易度や解析指標によってバイオマーカとしての意義は変動することも示唆された。

#### A. 研究目的

我々は脊髄小脳変性症 (SCD) に対する短期集中リハ効果が約半年持続することを報告した。その対象症例において連続手指タップ運動における変動が小脳失調の重症度やリハ転帰のバイオマーカとなりうるか検討した。

#### B. 研究方法

小脳症状を主徴とした脊髄小脳変性症 42 名 (SCA6/SCA31/ICA =20/6/16, 女性 20 名, 平均 63±11 歳, 平均罹病期間 10±6 年, 全例右利き)。入院時にタッピング計測装置を用いて、30 秒間の利き手、非利き手の手指(母指-示指)タップ

運動をそれぞれ目視下、非目視下、暗算負荷条件下で測定した。タッピングは安定坐位で両手を膝上におき自己ペース下でなるべく速く大きく施行するよう指示した。1 日 2 時間×4 週間の入院リハ前後および 4, 12, 24 週間後に、小脳性運動失調重症度として Scale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA)、能力障害として Functional Independence Measure 運動スコア (mFIM) を測定した。タップ周波数と振幅の各変動係数 (CV) を求め、これらの転帰指標との相関を解析した。

(倫理面への配慮)

CAR trial 参加にあたっては近畿, 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。タッピング計測装置による検査は院内倫理委員会の承認を受け、目的・評価方法・安全性やデータの取り扱いについて説明し書面で Informed consent を得た。

### C. 研究結果

振幅 CV は、施行側 { $F(1, 39) = 22.3$  ( $p < 0.001$ )} および条件 { $F(1, 39) = 14.6$  ( $p < 0.001$ )} に主効果を認めたが、交互作用は認めなかった。周波数 CV は条件に主効果を認めたが { $F(1, 38) = 39.2$  ( $p < 0.001$ )}、施行側の主効果や交互作用は有意でなかった。

リハ前の SARA ( $r = 0.389$ ,  $p < 0.05$ ) および mFIM ( $r = -0.381$ ,  $p < 0.05$ ) と有意な相関を認めたのは、目視下の非利き手タップ周波数 CV であった。4 週間のリハ直後 SARA とは有意相関を示す指標が多かった。リハ介入後の SARA 改善率 (%gain/baseline) は  $19.0 \pm 21.3\%$  であり、介入後 24 週の経過で徐々にリハ前のレベル近くまで低下した { $F(1, 40) = 9.44$ ,  $p < 0.005$ }。非目視下の非利き手タップ振幅 CV がリハ後 ( $r = -0.409$ ,  $p < 0.01$ ) 12 週 ( $r = -0.332$ ,  $p < 0.05$ ) および 24 週 ( $r = -0.321$ ,  $p < 0.05$ ) の SARA 改善率と有意な相関を示した。

### D. 考察

利き手より非利き手タッピングのほうが重症度やリハ転帰と相関し、難度が高く異常が検出しやすかった一方、暗算負荷下では難度が高すぎて全般に相関が乏しかった。リハ前 SARA よりリハ終了後 SARA とのほうが、多くのタッピング指標が相関した。タッピングは代償や経験による修飾が少ないと考えられ、日常生活経験に左右されるリハ前より、リハ後の引き出さ

れた患者本来の小脳性運動失調の程度をより反映することが示唆された。

指タッピングの時間的（周波数）変動は重症度とリハビリ短期効果、空間的（振幅）変動はリハビリ長期効果と相関がみられた。タッピングのような多関節の協調を伴わないような運動でも、タスク内容によっては空間的変動も指標として有用な可能性がある。特に今回は自己ペースでのタッピング課題であったため、他の条件での検討の余地がある。

### E. 結論

指タッピングの時間的・空間的変動は小脳性運動失調の重症度やリハ転帰と関連していた。しかし、タップの難易度や解析指標によってバイオマーカーとしての意義は変動することも示唆された。

### F. 健康危険情報

特になし

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

- 1) 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. Neurorehabil Neural Repair, 2011; 25: 540-547
- 2) Higashimoto Y, Honda N, Yamagata T, Matsuoka T, Maeda K, Satoh R, Nishiyama O, Sano H, Iwanaga T, Miyara T, Muraki M, Tomita K, Kume H, Miyai I, Tohda Y, Fukuda K: Activation of the prefrontal cortex is associated with exertional dyspnea in chronic obstructive pulmonary disease.

- Respiration; international review of thoracic diseases, 2011; 82: 492-500
- 3) Hatakenaka M, Miyai I, Mihara M, Yagura H, Hattori N. Impaired motor learning by a pursuit rotor test reduces functional outcomes during rehabilitation of poststroke ataxia. *Neurorehabil Neural Repair*, 2012; 26(3): 293-300
  - 4) Miyai I, Ito M, Hattori N, Mihara M, Hatakenaka M, Yagura H, Sobue G, Nishizawa M: Cerebellar ataxia rehabilitation trial in degenerative cerebellar diseases. *Neurorehabil Neural Repair*, 2011, in press
  - 5) Miyai I: Challenge of neurorehabilitation for cerebellar degenerative diseases. *Cerebellum*, 2012, in press
  - 6) Mihara M, Miyai I, Hattori N, Hatakenaka M, Yagura H, Kawano T, Kubota K: Cortical control of postural balance in patients with hemiplegic stroke. *NeuroReport*, 2012, in press
  - 7) Mihara M, Miyai I, Hattori N, Hatakenaka M, Yagura H, Kawano T, Okibayashi M, Danjo N, Ishikawa A, Inoue Y, Kubota K: Neurofeedback using real-time near-infrared spectroscopy enhances motor imagery-related cortical activation. *PLoS One*, 2012, in press
  - 8) 河野悌司, 畠中めぐみ, 三原雅史, 矢倉 一, 服部憲明, 宮井一郎: 内科医のための脳卒中 Up date 脳卒中のリハビリテーション. *診断と治療*, 2011;99(1):87-92
  - 9) 宮井一郎: 運動失調に対するリハビリテーション. *神経治療学*, 2011;28(1):49-51
  - 10) 宮井一郎: 小脳性運動失調のリハビリテーション. *神経内科*, 2011;74(3):275-280
  - 11) 宮井一郎: リハビリテーション療法の有効性のエビデンス. *日本医師会雑誌*, 2011; 140(1):72
  - 12) 服部憲明, 宮井一郎. 機能回復と可塑性. *Clinical Neuroscience*, 2011; 29(7) :839-841
  - 13) 河野悌司, 畠中めぐみ, 三原雅史, 服部憲明, 日野太郎, 矢倉 一, 宮井一郎: 神経リハビリテーション. *総合リハビリテーション*, 2011;39(12):1151-1156
- ## 2. 学会発表
- 1) Miyai I: fNIRS monitoring of neurorehabilitation. *International Neurorehabilitation Symposium*, 2011.6.27 - 7.1, Zurich
  - 2) Miyai I: Challenge of neurorehabilitation for cerebellar degenerative diseases. *4th International Symposium of Society for Research on the Cerebellum*, 2011.9.8, Tokyo
  - 3) Hattori N, Mihara M, Hatakenaka M, Kawano T, Hino T, Yagura H, Miyai I: Different characteristics of activation in the motor areas associated with hemiparetic hand movement in stroke patients. *41th meeting of Society for Neuroscience*, 2011.11.15, Washington, D.C.
  - 4) Mihara M, Miyai I, Hattori N, Hatakenaka M, Yagura H, Kawano T, Ishikawa A, Inoue Y, Kubota K: Neurofeedback using real-time near-infrared spectroscopy enhances motor imagery and related cortical activation. *41th meeting of Society for Neuroscience*, 2011.11.15, Washington, D.C
  - 5) Mihara M, Hattori N, M. Hatakenaka M,

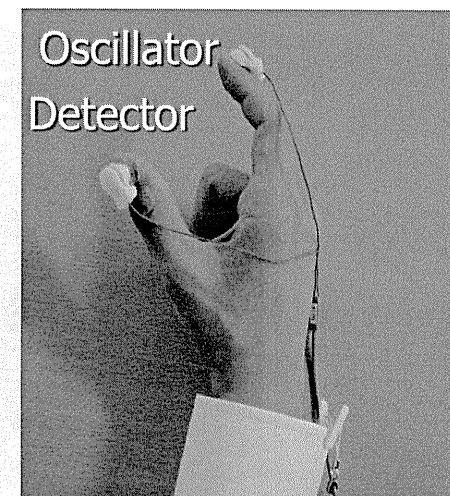
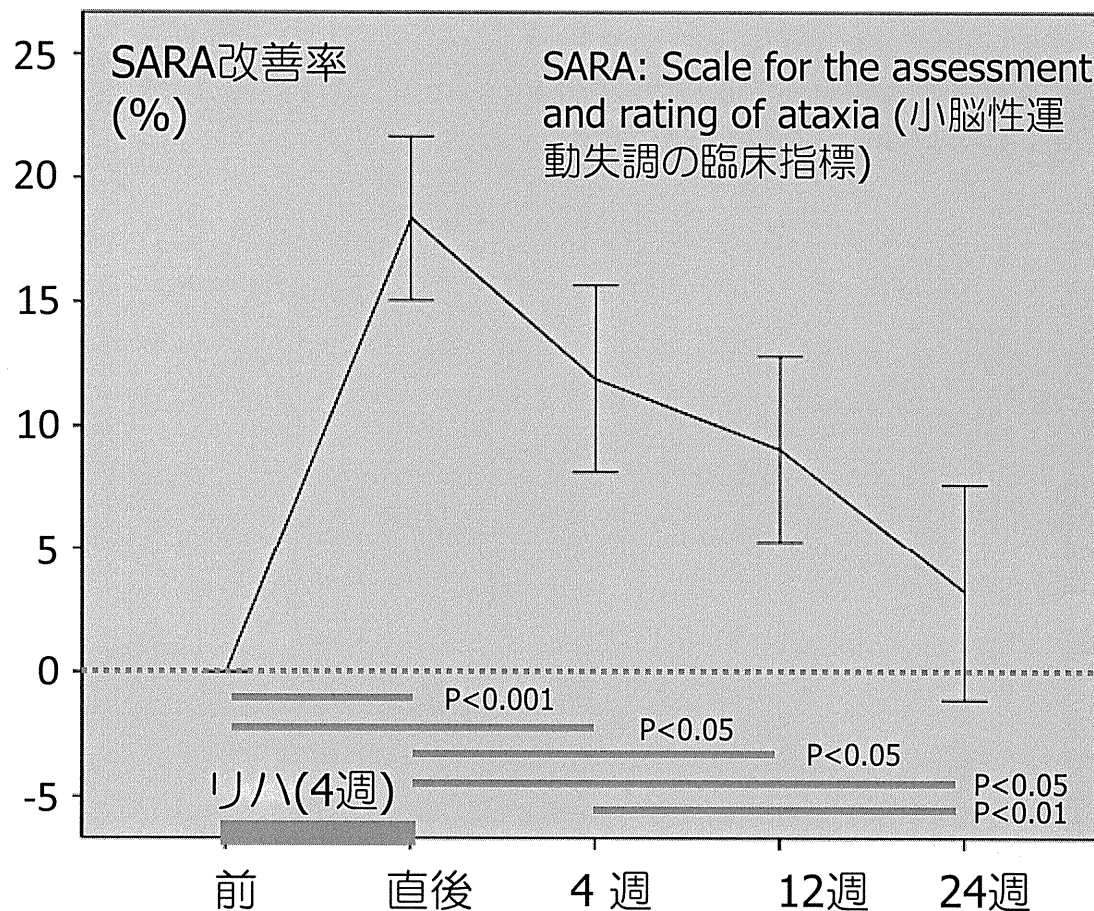
Yagura H, Kawano T, Hino T, Miyai I:  
Neurofeedback enhances the efficacy of  
mental practice with motor imagery in  
post-acute stroke victims: A pilot study.  
AHA International Stroke Conference 2012,  
2012.2.1 - 2.3, New Orleans.

- 6) Miyai I: Functional NIRS as a tool for  
neurorehabilitation. 2012 UK-Japan  
Workshop in Multimodal Imaging of the  
Brain, 2012.2.27 - 2.29, Kavli Centre, UK

H. 知的財産権の出願・登録状況  
なし

|            | リハ直後 | 4週 | 12週 | 24週 |
|------------|------|----|-----|-----|
| 左非目視振幅CV   | ○    | ×  | ○   | ○   |
| 右非目視振幅CV   | ○    | ×  | ×   | ×   |
| 左右非目視周波数CV | ○    | ×  | ×   | ×   |
| 左目視周波数CV   | ○    | ×  | ×   | ×   |

## タッピング指標と集中リハ後のSARA改善率の相関 (n=41, 全例右利き)



リハ前のタッピング振幅/周波数の変動係数(CV)のうち,集中リハ後のSARA改善率と有意な相関を認めた指標を○で示した。

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  
分担研究報告

## 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

研究分担者 宇川義一 (福島県立医大神経内科)  
共同研究者 榎本博之 (福島県立医大神経内科)  
花島律子、大南伸也、代田悠一郎、堤 涼介 (東大神経内科)

### 研究要旨

ヒト小脳の運動適応・学習機能を評価する方法は充分ではないため、臨床現場で簡単に使用できる検査法の開発を目指した。ボール投げのタスク時のプリズム適応を今回は用いた。SCA9 人の適応曲線を健常ボランティアのものと比較した。SCA ではプリズム適応の遅延と、after effect の減少が検出された。このことから、SCA において環境に適応する速さ及び固定が悪いことが示唆された。プリズム適応には小脳入力系の機能が重要といわれている。このことから、プリズム適応で評価することにより、小脳入力系が関与した feedforward な運動調節機能が SCA において障害されることを示すことができると考えられる。

### A. 研究目的

ヒトにおいて、小脳の機能を客観的に評価する方法は充分ではなく、現在、臨床的に運動遂行の拙劣さを観察し診断することが殆どである。実際には、小脳には環境に適応し学習しながら適切な運動を遂行するために重要な、feedforward な調節機能や、環境に応じた運動のプランを形成する能力があると動物実験では知られている。これには小脳への誤差情報の入力が必要であり、小脳入力系の機能が重要となる。

本研究は、このような運動適応・学習における小脳機能を臨床の場で評価する方法の開発を目指すのが目的である。

### B. 研究方法

環境への適応能力を評価する方法として、視

覚誤差を与えた環境下での運動適応が適切である。今回は、プリズムメガネ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を用いて、小脳入力系機能を脊髄変性症で検出できないか試みる。まず、30 回プリズムなしで 1.5 m 先の標的に向かってボールを投げる課題を行い、その後 15 度のプリズムメガネをかけた状態で 30 回施行する。その後、プリズムメガネを外した後に、再び 30 回ボール投げを施行する。

標的と実際にボールが当たった部位の距離のずれを測定し、プリズム装着時の視野の偏倚によるずれの拡大からその後の適応によるずれの縮小のカーブ、及び、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) の程度を指標とする。

正常ボランティアと、SCA6 などの小脳型の脊髄

小脳変性症患者9人での結果を比較し小脳機能障害を客観的に捕えられるか検討した。倫理委員会で承認を得て行い、書面でインドームドコンセントを得た。

### C. 研究結果

正常者において、プリズムメガネ装着直後にはボールと標的の位置はずれがみられるが、施行を繰り返していると徐々に距離は縮まり標的の位置にボールを投げられるようになり、プリズム適応が起こっていた。その後プリズムを外すと、ボールの位置はプリズムで偏倚したのを逆方向へ偏倚するという適応の after effect が検出できた。

これに対して、SCA 患者ではプリズム装着後に標的からの距離の縮小する程度が少なく完全に標的に行きつくようにならない例もみられた。また、プリズムを外したあとの after effect も正常者よりも程度が少なかった。また、四肢失調が強い場合でも問題なく施行でき、プリズム装着前のボール投げ施行も安定して行えた。

### D. 考察

SCA ではプリズム適応が遅延しており、環境への適応能力が落ちていると考えられる。また、after effect が減少していることから、適応の形成が充分ではないことが示唆された。プリズム適応はこれまでの動物実験や脳梗塞患者における検討の報告から、小脳入力系による feedforward な調節機能に関係するものと考えられている。SCA 患者で、プリズム適応に遅延があったことは、小脳の入力系を介する環境適応能力の低下が起きていることを示していると考えられた。SCA で運動失調症が臨床的に強い場合でも本検

査の遂行は可能であったことから、比較的簡便に臨床の場でも用いることができると思われる。

今後、SCA 患者の検査の一環として本検査を用いることで、SCA のタイプごとの病態の特性の解明や、病期との対応が明らかになると期待される。

### E. 結論

ボール投げタスク時のプリズム適応を用いてSCAの小脳の入力系を介した運動適応・学習における小脳機能の障害を検出できる可能性が示唆された。

比較的簡便に施行できたことから臨床現場での病態把握などにも今後用いることができると期待される。

### F. 健康危険情報

特記すべきことなし

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

- 1) Tsutsumi R, Hanajima R, Hamada M, Shirota Y, Matsumoto H, Terao Y, Ohminami S, Yamagawa Y, Shimada H, Tsuji S, Ugawa Y: Reduced Interhemispheric Inhibition in Mild Cognitive Impairment. *Exp Brain Res*, in press
- 2) Hanajima R, Terao Y, Shirota Y, Ohminami S, Nakatani-Enomoto S, Okabe S, Matsumoto H, Tsutsumi R, Ugawa Y: Short interval intracortical inhibition in Parkinson's disease using anterior-posterior directed currents. *Exp Brain Res*, 2011; 214: 317-321
- 3) Kikuchi S, Mochizuki H, Moriya A,



- Nkatani-Enomoto S, Nakamura K, Hanajima R, Ugawa Y: Ataxic hemiparesis: neurophysiological analysis by cerebellar transcranial magnetic stimulation. *Cerebellum*, in press
- 4) Shirota Y, Hanajima R, Hamada M, Terao Y, Matsumoto H, Tsutsumi R, Ohminami S, Furubayashi T, Ugawa Y: Inter-individual variation in the efficient stimulation site for magnetic brainstem stimulation. *Clin Neurophysiol*, 2011; 122: 2044-2048
- 5) Terao Y, Fukuda H, Yugeta A, Hikosaka O, Nomure Y, Segawa M, Hanajima R, Ugawa Y: Initiation and Inhibitory Control of Saccades with the Progression of Parkinson's Disease -Changes in three major drives converging on the superior colliculus. *Neuropsychologia*, 2011; 49: 1794-1806
- 6) Matsumoto H, Terao Y, Furubayashi T, Yugeta A, Fukuda H, Emoto M, Hanajima R, Ugawa Y: Small saccades restrict visual scanning area in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2011; 26: 1619-1626
2. 学会発表
- 1) Shirota Y, Hanajima R, Terao Y, Tsuji S, Ugawa Y: Transcranial magnetic stimulation over the cerebellum in ataxic and non-ataxic patients with progressive supranuclear palsy. 4th International Symposium of the Society for Research on the Cerebellum, September 18, 2011, Tokyo
- 2) Hanajima R, Terao Y, Shirota Y, Ohminami S, Nakatani-Enomoto S, Okabe S, Matsumoto H, Tsutsumi R, Ugawa Y: Normal SICI in Parkinson's disease: SICI using anterior-posterior directed induced currents in the brain. 14th European Congress on Clinical Neurophysiology, 2011.6.21-25, Rome, Italy
- 3) Ohminami S, Terao Y, Shirota Y, Tsutsumi R, Goto J, Ichikawa Y, Tsuji S, Ugawa Y, Hanajima R: Long term effects induced by quadripulse stimulation in Huntington's disease. 14th European Congress on Clinical Neurophysiology, 2011.6.21-25, Rome, Italy
- 4) Shirota Y, Hanajima R, Hamada M, Terao Y, Matsumoto H, Ohminami S, Tsutsumi R, Furubayashi T, Ugawa Y: Inter-individual variation in the efficient stimulation site for magnetic brainstem stimulation. 14th European Congress on Clinical Neurophysiology, 2011.6.21-25, Rome, Italy
- 5) Tsutsumi R, Hanajima R, Hamada M, Shirota Y, Matsumoto H, Terao Y, Ohminami S, Yamakawa H, Shimada H, Tsuji S, Ugawa Y: Abnormal motor cortex inhibitory circuits in mild cognitive impairment. 14th European Congress on Clinical Neurophysiology, 2011.6.21-25, Rome, Italy
- 6) Hanajima R, Terao Y, Nakatani-Enomoto S, Okabe S, Shirota Y, Ohminami S, Matsumoto H, Tsutsumi R, Tsuji S, Ugawa Y: Intrinsic rhythm of the primary motor cortex in cortical myoclonus. 15th International Congress of Parkinson's Disease and movement disorders, 2011.6.5-9, Toronto
- H. 知的財産権の出願・登録状況  
なし

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  
分担研究報告

小脳機能の神経心理学的・生理学的評価法の検討

研究分担者 田中 真樹 (北海道大学認知行動学分野)  
共同研究者 松嶋 藻乃 (北海道大学認知行動学分野)  
Sergey Kurkin (北海道大学認知行動学分野)  
伊藤 さやか (北海道大学神経内科学分野)  
矢部 一郎 (北海道大学神経内科学分野)  
佐々木 秀直 (北海道大学神経内科学分野)

研究要旨

小脳変性症に種々の心理物理検査を行うことで高次脳機能の障害を抽出し、類似の行動課題を訓練したサルを用いてそのメカニズムを調べることを目的に研究を進めている。本年度は、北大病院神経内科外来に検査用の PC を設置し、多数の課題の開発を行った。検査課題はいずれも Windows 上で走る独立したソフトウェアとして作成し、少数のボランティアの協力を得ながらパラメータの調整をしている。また、先に行った心理物理検査では、繰り返し提示する視聴覚刺激の欠落を検出させるオドボール課題を用い、SCA6 では刺激出現のタイミング予測に障害があることを見出した。同様の課題を訓練したサルの小脳核から繰り返し刺激で応答を増大させるニューロンを発見し、同部の不活化で SCA6 でみられたのと同様の行動変化を見出した。今後も開発中の検査課題を用い、症例から学び、動物実験によってそのメカニズムを明らかにする研究を進める。

A. 研究目的

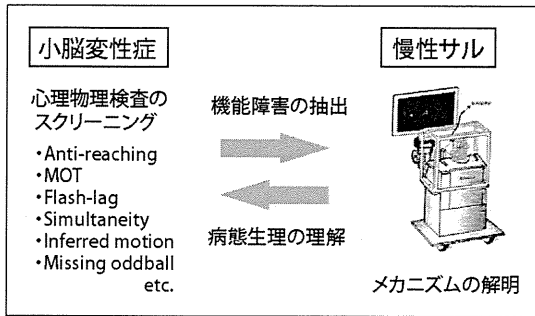
小脳はヒトを含む霊長類で著しく発達し、大脳前頭・頭頂葉の連合野を含む広い領域と視床および橋核を介して双方向性に結合している。小脳疾患では眼振や歩行・構音障害、運動失調などが日常生活上の大きな問題であり、高次脳機能の障害はあまり注目されてこなかった。しかし近年、詳細な神経心理学研究により、運動を伴わない高次脳機能の障害が報告されているし、機能画像研究では運動の予測制御や適応学習のみならず、様々な実験条件下での小脳の

血流変化が報告されている。本研究では、病型診断が確定した脊髄小脳変性症を対象に、これまで主として大脳皮質機能の指標とされてきた様々な心理物理検査を行い、小脳変性症における高次脳機能の評価を試みる。また、類似の課題を訓練したサルをモデルに神経生理学・薬理学実験を行うことで、そのメカニズムを探る。

B. 研究方法

北大神経内科外来に PC を設置し、心理物理検査を行う。今年度、自主臨床研究としての申

請をし、認可を得ることができた。すでに検査用のプログラムを多数開発しており、いくつかの課題についてはボランティアの協力を得ながらパラメータの調整を行っている。



また、これまでに行ってきた研究では、オドボール課題での反応時間を調べている。この課題では、一定の時間間隔で提示される視聴覚刺激の不意の欠落または変化を検出するように要求される。欠落を検出するためには、刺激の現れる時間を学習し、次の刺激が現れるタイミングを予測する必要がある。また、類似の行動課題をサルに訓練し、小脳の関与を調べている。

(倫理面への配慮) 小脳変性症の心理物理検査に関しては、北海道大学病院自主臨床研究審査委員会の承認を、サルを用いた実験は、北海道大学動物委員会の承認を得て行っている。

### C. 研究結果

開発中の心理物理検査バッテリーでは、予備的な試行によって健常高齢者から良好なデータが得られているとともに、小脳変性症の易疲労性を考慮にいたしたパラメータの設定を模索している。

先に行ったオドボール課題を用いた研究では、SCA6において刺激欠落の検出時間が延長していた。また、サルを用いた実験では、小脳歯状核に視聴覚刺激の提示間隔に応じて活動を変化させるニューロンを見出し、それらの不活性化によって SCA6 でみられたのと同様の欠落条

件での潜時延長を再現することができた。

### D. 考察

今後、開発中の心理物理検査を多くの小脳変性症で行い、その機能障害を抽出する必要がある。また、オドボール課題を用いた研究では、脊髄小脳変性症に時間予測の障害がある可能性が示唆された。これはサルを用いた実験によって裏付けられたが、その神経機構についてはさらに解析を進めていく必要がある、今後は小脳核と連絡している視床と小脳皮質の信号を探索する。

### E. 結論

先に行ったオドボール課題を用いた研究から、症例に学び、動物実験によってメカニズムを解明する一連の研究例が示されつつある。今後は同様の手法によって、脊髄小脳変性症における高次脳機能の障害と原因を探索することができる。

### F. 健康危険情報

該当なし

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

- 1) Tanaka M and Kunimatsu J: Contribution of the central thalamus to the generation of volitional saccades. *Eur Neurosci*, 2011; 22: 2046-2057
- 2) 國松 淳, 田中真樹: 眼球運動制御からみた視床大脳経路の機能解析. *脳と神経 (Brain and Nerve)*, 2011; 63:871-877
- 3) Tanaka M and Kunimatsu J: Thalamic roles in eye movements. *Oxford Handbook on Eye Movements* (SP Liversedge, ID Glichrist,

S Everling, Eds), 2011; Oxford University Press, UK: 235-256

## 2. 学会発表

- 1) 田中真樹：小脳機能の生理学的解析。「脊髓小脳変性症：update」, 第52回日本神経学会学術大会 シンポジウム, 2011年5月20日, 名古屋
- 2) 田中真樹：時間感覚の脳内表現. 第185回つくば脳科学セミナー, 2011年9月13日, 筑波
- 3) Tanaka M: Neural mechanism of timing: a role for the cerebellum. Columbia University David Mahoney Center Laboratory Seminar, 2011年11月17日, New York
- 4) Kunimatsu J, Tanaka M: Electrical microstimulation in the primate dorsomedial frontal cortex alters the timing of self-initiated saccades. Comparative Physiology and Biochemistry, 2011年5月6日, 名古屋
- 5) 松嶋藻乃, 田中 真樹：サル前頭眼野の電気刺激による物体選択の操作. 日本生理学会北海道地方会, 2011年8月27日, 札幌
- 6) 植松明子, 大前彰吾, 田中 真樹：サル小脳歯状核の電気刺激による欠落オドボール検出の促進. 日本生理学会北海道地方会, 2011年8月27日, 札幌
- 7) Matsushima A and Tanaka M: Manipulation of top-down signals for covert object tracking by electrical stimulation in the primate prefrontal cortex. 第34回日本神経科学大会, 2011年9月17日, 横浜
- 8) Ohmae A and Tanaka M: Detection of single omission in isochronous repetitive stimuli relies on two distinct mechanisms. 第34回日本神経科学大会, 2011年9月17日, 横浜
- 9) Matsushima A and Tanaka M: Manipulation of target choice for covert tracking by electrical microstimulation in the primate frontal eye fields. 第41回北米神経科学学会, 2011年11月13日, Washington DC
- 10) Ohmae A, Uematsu A and Tanaka M: Encoding of repetitive event timing by sensory gain modulation in the primate deep cerebellar nuclei. 第41回北米神経科学学会, 2011年11月15日, Washington DC
- 11) 田中真樹：小脳による時間表現. 第9回北大脳科学センターシンポジウム「高次脳機能のメカニズム」, 2011年12月2日, 札幌

## H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

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  
分担研究報告

脊髄小脳変性症 1 4 型変異PKCによる小脳シナプス機能変化に関する研究

研究分担者 中村 和裕 (群馬大学大学院医学系研究科神経生理学)  
共同研究者 平井 宏和 (群馬大学大学院医学系研究科神経生理学)

研究要旨

脊髄小脳変性症 1 4 型はPKC $\gamma$ の変異を持ち、常染色体優性遺伝形式を示す。本研究では、脊髄小脳変性症 1 4 型でみられるPKC $\gamma$ の変異が小脳シナプスの発達、機能に及ぼす影響を解析することを目的とした。S119P変異を持つPKC $\gamma$ を発達期に導入したマウスでは電気生理学的に小脳登上線維-プルキンエニューロン間シナプスで多重支配が見られた。また、長期抑圧の発現が起これず、遅い興奮性後シナプス電流の振幅が増大していた。形態上、S119P変異を持つPKC $\gamma$ は小脳プルキンエ細胞で凝集体を形成したが、変性は見られなかった。興味深いことに変異PKC $\gamma$ は正常型PKC $\gamma$ と共局在していたが、正常型PKC $\alpha$ とは共局在していなかった。したがって、脊髄小脳変性症 1 4 型の変異PKC $\gamma$ は正常型PKC $\gamma$ とPKC $\alpha$ の機能を異なるメカニズムで抑制し、結果として小脳におけるシナプス形成、シナプス伝達、シナプス可塑性の障害をもたらす可能性が示唆された。

A. 研究目的

脊髄小脳変性症 (Spinocerebellar ataxia: SCA) は根治療法がない難病であり、現在日本には23,500人あまりの登録患者がいる。そのうち約3割が遺伝性である。遺伝性のSCAは約31種類知られているが、本研究では14型 (SCA14) の病態の一端を解明した。

小脳失調 (運動失調)、構音障害、眼球運動障害を主徴とするSCA14は常染色体優性遺伝性疾患で、遺伝子の変異によりタンパク質リン酸化酵素C $\gamma$ (プロテインキナーゼC; PKC $\gamma$ ) の一つのアミノ酸が他のアミノ酸に置き換わることが原因である。両親のどちらかから変異遺伝子を受け継いだ患者は、半分のPKC $\gamma$ は正常で、残りの半分が変異型である。マウスの実験では半分の量のPKC $\gamma$ があれば全く症状

がなく、PKC $\gamma$ が全部なくなってもわずかな運動失調を示すのみだということがわかっている。そのようなことから、なぜPKC $\gamma$ の1つのアミノ酸が置き換わるだけで、しかも全てのPKC $\gamma$ ではなく、半分の量のPKC $\gamma$ の変異だけで病気になるのかがわかっていなかった。

PKC $\gamma$ は脳に特異的なPKCのタイプで、小脳プルキンエ細胞 (SCA14で主に障害される小脳の神経細胞) にとくに豊富に存在し、プルキンエ細胞の不要なシナプスを除去する役割をもつことが知られている。プルキンエ細胞にはPKC $\gamma$ 以外にPKC $\alpha$ も存在するが、PKC $\alpha$ は小脳が司る運動学習に不可欠であることが報告されている。

## B. 研究方法

今回、HIV由来のレンチウイルスベクターを用いて生後6日あるいは生後4週の野生型マウスの小脳プルキンエ細胞に変異型PKC $\gamma$  (S119P、119番目のセリンがプロリンに変異したもの)を発現させて形態および電気生理学的解析を行った。

## C. 研究結果

変異型PKC $\gamma$ 発現1か月後にマウスは運動失調を示した。電気生理学的にプルキンエ細胞の機能を調べたところ、PKCが関与する代謝型グルタミン酸受容体を介したslow EPSC電流の制御と長期抑圧現象に障害が見られた。生後6日で変異型PKC $\gamma$ を発現させたマウスでは、やはりPKCが関与する登上線維-プルキンエ細胞シナプスの除去に障害が見られた。その後、小脳切片を免疫染色してプルキンエ細胞を調べたところ、変異型PKC $\gamma$ は凝集体を作っていた。変異型PKC $\gamma$ とマウスがもともと持っている正常のPKC $\gamma$ 及びPKC $\alpha$ との関係を調べたところ、変異型PKC $\gamma$ が正常のPKC $\gamma$ を巻き込んで凝集体を作っていることが明らかになった。凝集体を作ってしまうとPKCは細胞内を移動できないため他のタンパク質をリン酸化できない。

他方、PKC $\alpha$ は変異型PKC $\gamma$ が作る凝集体に巻き込まれていなかった。そこでさらに研究を進めた。PKC $\alpha$ は通常、細胞質に存在し、刺激が入ると細胞膜に移動してタンパク質をリン酸化することが知られている。ところが、変異型PKC $\gamma$ が存在する場合、PKC $\alpha$ は細胞膜に移動してもすぐに細胞質に戻って来ることが明

らかとなった。細胞質に十分な時間、留まることができないと、細胞膜に存在するタンパク質をリン酸化できず、PKC $\alpha$ の効果が失われることがわかった。

## D. 考察

このように、変異型PKC $\gamma$ が存在すると正常のPKC $\gamma$ だけでなく、正常のPKC $\alpha$ の機能も障害、すなわち、小脳プルキンエ細胞のPKC機能が大きく損なわれる。これによりPKCが司るシナプスの調節や運動学習が障害され、その結果、運動失調を引き起こすようになったと考えられた。SCA14の患者でも同様の病態が考えられ、今後、治療法を考える上で重要な成果であると考えられた。

## E. 結論

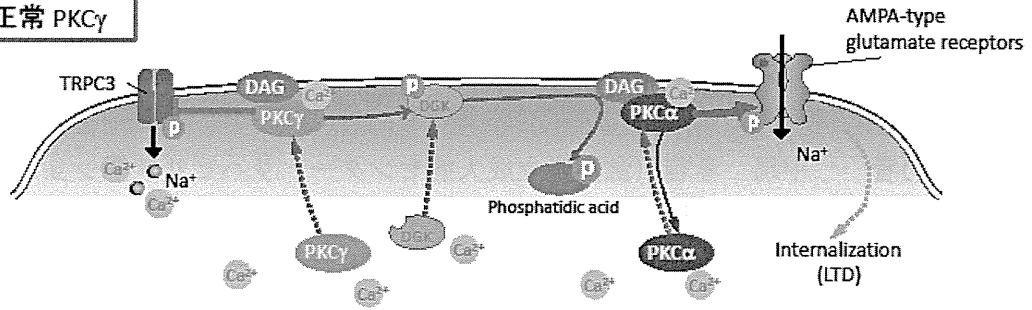
脊髄小脳変性症14型患者さんの変異PKC $\gamma$ は正常型PKC $\gamma$ とPKC $\alpha$ の機能を異なるメカニズムで抑制し、結果として小脳におけるシナプス形成、シナプス伝達、シナプス可塑性の障害をもたらす可能性が示唆された。

## F. 研究発表

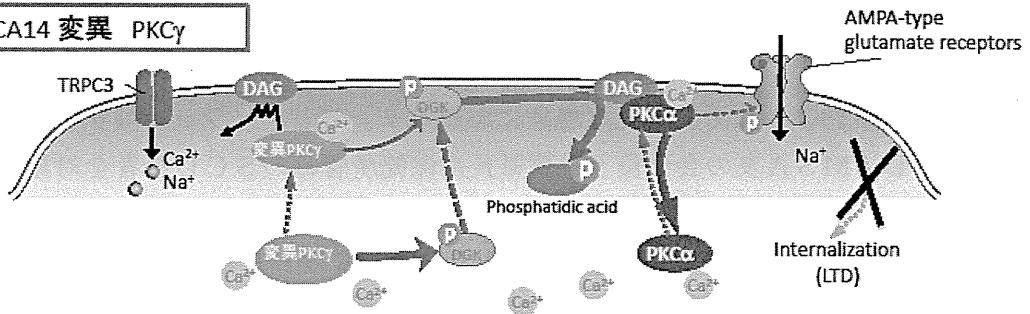
### 1. 論文発表

- 1) Shuvaev AN, Horiuchi H, Seki T, Goenawan H, Irie T, Iizuka A, Sakai N, Hirai H: Mutant PKC $\gamma$  in spinocerebellar ataxia type 14 disrupts synapse elimination and long-term depression in Purkinje cells in vivo. *J Neurosci*, 2011; 31(40): 14324-14334

正常 PKC $\gamma$



SCA14 変異 PKC $\gamma$



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  
分担研究報告

## 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

研究協力者 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)  
共同研究者 二村 直伸 (国立病院機構兵庫中央病院 神経内科)  
松村 隆介 (国立病院機構奈良医療センター 神経内科)  
高柳 哲也 (奈良県立医科大学名誉教授)

### 研究要旨

脊髄小脳変性症患者および多系統萎縮症患者におけるリハビリテーション(リハ)の実態調査を行った。近畿SCD・MSA友の会会員と滋賀県長浜保健所管轄のSCD患者を対象に、性別・年齢・罹病期間・現在の介助状況・歩行状態・困っている症状・運動/リハの頻度や内容・自覚的な効果について、無記名でアンケートに返答をしてもらった。普段より83%の者が運動やリハを行って入ると回答し、自覚的な効果としては、筋力増強、転倒の減少等がみられたが、一方では効果を実感できないとの回答もあった。訪問リハなど利用している者も多いが、実際には週に1~2回と答えている者が最も多く、日々の生活の中に訓練・リハが組みこまれているようにし、運動が毎日の習慣化になるようにリハ専門家は指導することが重要であると推測された。

#### A. 研究目的

脊髄小脳変性症(SCD)および多系統萎縮症(MSA)において、リハビリテーション(リハ)は重要な治療法の一つと位置づけられている。ふだんよりリハや運動をどの程度行っているのか等、現状についてアンケート調査を行った。

患者が困っている症状、運動・リハの頻度・場所・内容および自覚的な効果等とした。

今回の調査について、当院の倫理委員会にて検討したところ、附議不要との審査結果報告であった。

#### B. 研究方法

調査対象は、近畿SCD・MSA友の会の会員の皆さんと滋賀県長浜保健所管轄のSCD患者とし、アンケート用紙を郵送もしくは手渡しで渡し、患者の協力が得られる場合は無記名でアンケートに答えていただいた。項目は、性別、年齢、罹病期間、現在の介助状況、歩行状態、

#### C. 研究結果

回答者は220名で男性102名、女性118名であった。平均年齢は $61.9 \pm 13.7$ 歳で、罹病期間はおよそ10年であった。患者が困っていることは、歩行障害に対する訴えが多いのだが、最も多かった項目は話しづらさであり、その他として疲れやすい、排泄の問題、食事中のむせ等があった(図1)。ふだんより、運動やリハを



行っていると答えた者は175名おり、運動・リハの内容で最も回答が多かったものは、筋力訓練・歩行訓練・ストレッチ・言語訓練の順であった(図2)。また、運動・リハの効果については、153名が実感していると答え、筋力がついた、転倒回数が減った、外出することがおっくうでなくなった等について実感しているようであった(図3)。一方、リハに対する質問や要望では、運動効果について実感できない、どのような効果があるのか具体的に知りたい、現在必要なリハ内容を知りたいといった意見がみられた(図4)。

#### D. 考察

ほとんどの者はリハ・運動の効果を実感していた。筋力強化や転倒回数減少を自覚しており、廃用症候群の予防や転倒による二次的な合併症を防ぐことはできている可能性が高いと推測された。ただし、一方では訓練効果を実感できず、具体的なリハ効果を知りたい、必要なリハ内容を知りたいという声もみられ、定期的なリハ専門家の評価および訓練指導・生活指導の必要があると推測された。

また、ADL(日常生活動作)訓練をしているとの自覚はあまりないようであったが、在宅におけるADLの評価および指導がなされていないかについて、今回のアンケート調査だけでは結論づけることは困難であると考え。ただ、今回の調査対象者の自覚としては、あまりないようであった。

#### E. 結論

患者の困っている内容は多岐にわたり、包括的な指導が必要であると推測された。また、進行性の疾患であるため、症状について定期的にリハ評価を行い、病期に応じ、必要な所見に対して適切な指導を行う必要があると考える。

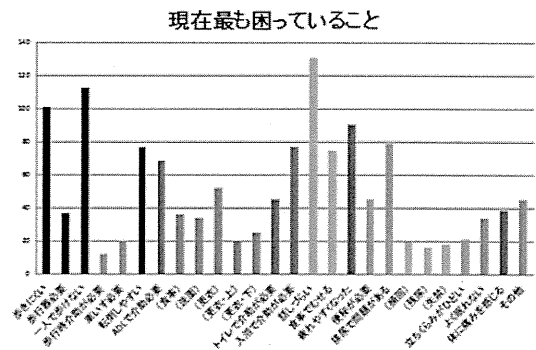


図1 最も困っていることについて

自覚症状では、歩行障害に関することが多いが、会話の困難さに関する訴えが最も高かった。

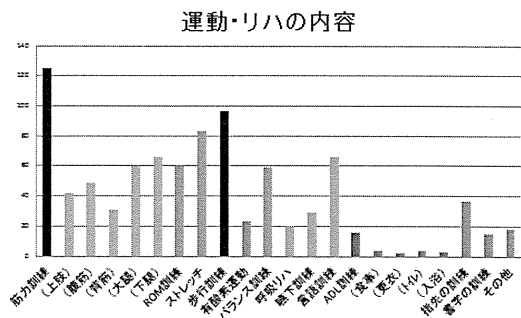


図2 運動・リハの内容について

筋力訓練・歩行訓練・ストレッチの項目が高かった。次いで、言語訓練を行っている者が目立った。また、ADL訓練の項目は高くはない。

訓練の効果の内容

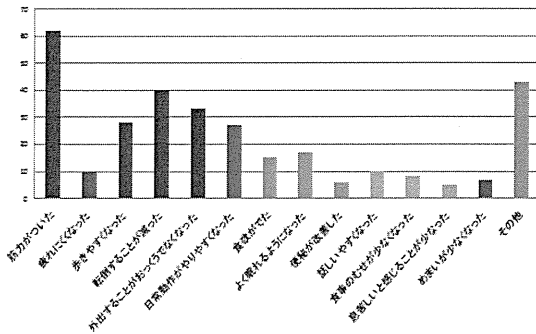


図 3 自覚的な訓練効果について

筋力増強を自覚している者が最も多かった。また、転倒が減ったと自覚している者も多かった。

ハ・運動を行いたいという項目は明らかに高かった。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

特になし

2. 学会発表

特になし。

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定含）

特になし

運動・リハについて質問・要望は？

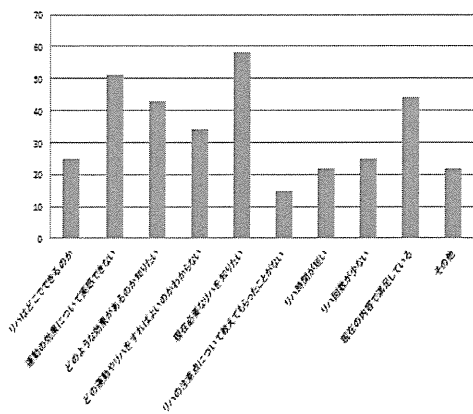


図 4 運動・リハに対する質問・要望の有無について

現在のリハに対して満足しているという項目の回答は、リハ効果の実感がないという項目の回答よりも多いが、必要なリハを知りたい・リハ効果について知りたい・どのようなリハを選択すべきかなど、現在の自分に合ったり

# SCD・MSA

所見は・・・  
小脳失調・  
自律神経障害・  
錐体路症状・錐  
体外路症状等

患者が困っていること。  
⇒生活の場面

これをきちんと把握できて  
いるか？

## アンケート 調査

困っていること

歩けない・転倒・  
ADLで介助要・  
話しづらい・  
むせる・便秘・  
体の痛み・  
眠れない等

多岐にわたる。

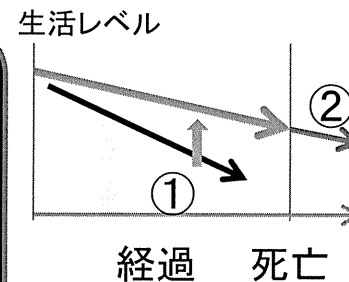
実感としての  
リハビリの効果  
(アンケート調査)

筋力増強  
転倒減少  
ADL向上  
外出  
歩行改善  
食欲増強  
睡眠良好

多職種からなる  
チームで対応。  
リハビリ  
生活指導  
環境整備

リハビリ・自主訓練  
定期的な評価・指導が重要

適切なリハビリ  
↓  
①廃用・合併症を予防  
(転倒・誤嚥性肺炎の予防等)  
②予後に影響



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  
分担研究報告

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)

研究分担者 中島 健二 (鳥取大学脳神経内科)  
共同研究者 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 (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)  
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)  
西澤 正豊 (新潟大学神経内科)

## 研究要旨

遺伝性脊髄小脳失調症の代表的疾患である Machado-Joseph 病、脊髄小脳失調症 6 型の自然史を把握することを目的に特定疾患調査個人票を有効利用し、多施設共同で自然史調査研究を行った。前研究班からの継続研究であり、H15 年以降の過去の現行個票を集計した後ろ向き調査を解析し、H19 年度特定疾患申請にあわせて前向き調査を 5 年間行った。その調査結果をまとめ疾患自然史として報告し、進行に関わる因子を検討した。

### A. 研究目的

脊髄小脳変性症 (SCD) の新規治療、新薬開発を見据えて、SCD の現状と運動失調症状、日常生活動作を中心とした自然経過 (自然史) を把握する。本邦で頻度が高い Machado-Joseph 病 (MJD) と純粋小脳型である脊髄小脳失調症 6 型 (SCA6) を対象に多施設共同で自然史を調査する。

### B. 研究方法

厚生労働省特定疾患研究事業の特定疾患調査個人票 (個票) を利用する形で、個票に調査票を加え、H19 年度の特定疾患申請にあわせて調査を

開始。調査は、H15 年以降の個票集計解析 (後ろ向き調査) と個票に加え、Scale for the assessment and rating of ataxia (SARA)、International cooperative ataxia rating scale (ICARS) などを含む調査票を用いた前向き調査である。主な抽出データは、前向き調査として、ICARS (SCA6 では SARA)、バーテルスコア (BI)、後ろ向き調査では個票内の部分 ICARS (pICARS : 0-26)、部分バーテルスコア (pBI:0-55) とした。

#### (倫理面への配慮)

調査は匿名符号化を用いて個人情報 を削除したデータを解析し、事務局である鳥取大学医