

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等克服研究事業（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 24 年度ワークショップ報告書

【演題名】新しい SCA/ALS crossroad mutation Asidan の臨床的特徴

【演 者】阿部康二、池田佳生、山下徹、佐藤恒太、倉田智子、出口健太郎

【所 属】岡山大学脳神経内科

【要 約】

脊髄小脳失調症 (SCA) と筋萎縮性側索硬化症 (ALS) はそれぞれ独立した神経疾患であり、遺伝性の場合の原因遺伝子も異なっている。しかし当科では 2000 年からこの SCA と ALS が合併する神経疾患を症例報告として公開してきた。これまでに広島県福山市内を流れる芦田川流域と岡山市内を中心に 11 家系を把握しており、優性遺伝性神経疾患として「Asidan」と命名し原因遺伝子同定を試みてきた。2011 年に至りこの Asidan 遺伝子を同定することに成功し、報告公開した。次いで 2012 年にこれらの症例の臨床的特徴をまとめて報告公開した。

この Asidan は平均 53 歳で体幹失調か小脳性構音障害で発症し、緩徐に進行しながら次第に四肢失調を呈しつつ、全経過 35 年程度と基本的には良性の経過を辿り、いわゆる Holmes 型遺伝性小脳性運動失調症に分類される。しかし発症 5 年目頃から運動ニューロン障害も出現し始め、主として舌の fasciculation と萎縮から始まり、これも緩徐に進行しながら次第に上下肢の筋萎縮と fasciculation というふうに症状が拡大してゆく。殆どの Asidan 患者は腱反射も亢進し

ており、運動ニューロンとしては下位のみでなく上位も障害されているものと臨床的に考えている。

また本症は ALS との関連もあり、認知機能を検討したところ、一般的な MMSE や HDS-R では殆どの症例で正常範囲内であったが、前頭葉の機能を反映すると言われていた MoCA や FAB 検査では正常対照者と比較して明らかに低下していることが判明し、これも 2012 年に報告公開した。同患者の脳 MRI では症状の進行とともに前頭葉萎縮が明らかとなり、脳血流 SPECT 検査では、ALS とも SCA とも異なる脳血流低下部位が主として前頭葉に見られることも明らかにした。

本症では所謂球麻痺があるにもかかわらず、ALS と異なり発症 30 年間ぐらいは誤飲少なく経口摂取可能であることが臨床的に明らかとなったので、本患者の嚥下機能を悪性の ALS と良性の Kennedy 病と比較しつつ検討した。その結果、舌に萎縮と fasciculation があるものの、舌力が比較的保たれていることが初めて明らかになり、本症の良性嚥下機能の原因も特定できたので、これは現在論文が in press の状態で報告公開予定である。

さらに本症では聴力障害も疑われたので、他のSCAや正常対照者と比較検討したところ、本患者では明らかに低音から高音まで聴力低下が存在することも明らかにすることができたので、これも現在論文が in press の状態で報告公開予定である。

本疾患のSCAとALSとの合併についての病態解明のために、ALSモデルマウスを用いてAsidan蛋白(NOP56)を染色したところ、このALSモデルマウスの発症以前からNOP56蛋白発現が脊髄運動ニューロンで低下していることが明らかとなり、これは現在論文が in press の状態で報告公開予定である。また逆にこのAsidan患者で運動ニューロン疾患の原因遺伝子であるFUSやTDP-43、ataxin2を染色したところ、興味深いことにこれらはAsidan患者で低下していなかった。

以上よりAsidanは新しいSCA/ALS crossroad mutationとして位置付けられるが、Asidan特異的病態の存在も明らかとなっており、本疾患の病態解明は神経変性疾患の代表でもあるSCAとALS両疾患の病態解明ならびに治療法開発に大きく貢献しうるものと考えられる。

【参考文献】 Asidanに関するこれまでの公開(予定含む)論文リスト

1. Case reports: Manabe Y et al: A case of spinocerebellar ataxia accompanied by severe involvement of the motor neuron system. *Neurol Res*, 2000; 22(6): 567-70
2. Ohta Y et al: Two cases of spinocerebellar ataxia accompanied by involvement of the skeletal motor neuron system and bulbar palsy. *Intern Med*, 2007; 46(11): 751-5
3. Gene identify: Kobayashi H, Abe K, et al: Expansion of intronic GGCCTG hexanucleotide repeat in NOP56 causes SCA36, a type of spinocerebellar ataxia accompanied by motor neuron involvement. *Am J Hum Genet*, 2011; 89(1): 121-30
4. Clinical summary: Ikeda et al: Clinical features of SCA36: a novel spinocerebellar ataxia with motor neuron involvement (Asidan). *Neurology*, 2012; 79(4): 333-41
5. Cognitive & affectives: Abe K et al: Cognitive and affective impairments of a novel SCA/MND crossroad mutation Asidan. *Eur J Neurol*, 2012; 19(8): 1070-8
6. Swallowing disturbance: Morimoto et al: Assessment of swallowing in motor neuron disease and Asidan/SCA36 patients with new methods. *J Neurol Sci*, 2013; 324(1-2): 149-55
7. Hearing disturbance: Ikeda et al: Acoustic impairment is a distinguishable clinical feature of Asidan/SCA36. *J Neurol Sci*, 2013; 324(1-2): 109-12
8. Asidan and MND: Miyazaki K et al: Early and selective reduction of NOP56 (Asidan) and RNA processing proteins in the motor neuron of ALS model mice, *Neurol Res*, in press

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等克服研究事業（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 24 年度ワークショップ報告書

【演題名】 ゲノム構造多型と神経変性疾患

【演 者】 佐々木秀直

【所 属】 北海道大学大学院医学研究科神経内科学分野

【要 約】

個体の表現型は遺伝要因と環境要因の相互作用によると考えられている。疾患もしくりで、遺伝要因には単一遺伝子に起因すると複数の素因遺伝子の関与するものがあり、それらと環境因子との相互作用により発症に至ると想定されている。その理論として、寄与率の大きな rare variant を想定した common disease- rare variant 仮説が提唱されている (Bodmer & Bonilla 2008)。素因遺伝子を同定する多型としては一塩基多型 (SNP) やコピー数多型 (CNV) がある。素因遺伝子や起因遺伝子を同定する手法として、メンデル遺伝をきたす疾患としては家族・家系の連鎖解析が基本である。孤発性疾患の素因遺伝子は通常は多数例の SNP 関連解析により連鎖平衡ブロックを検出する手法が用いられる。これらの手法による素因遺伝子探索は、ゲノム構造の安定している、メンデル遺伝の法則に従う領域において威力を発揮する。この領域の素因遺伝子による疾患は、通常、劣性遺伝としての遺伝様式を呈することは稀である。その理由として、各々の素因遺伝子の寄与率が低いと説明されている。この “missing heritability” を説明する新たな仮説として、最近では copy

number variation (CNV) などに関心が集まっている (Manolio et al 2009)。

CNV とは 1Kb-Mb サイズのゲノム重複と重複単位における配列の個体差を表す概念であり、構造多型とも称される。CNV は全ゲノムの十数%を占めている。反復配列と規模の大きさから、実用化されている次世代シーケンサ第二世代の機器でも判読できない規模の長い領域である。CNV の検出は通常、SNP もしくは CNV probe を用いたマイクロアレイにより検出される。アレイ基盤により分解能が異なるので、シーケンサとアレイ、異なったアレイ解析など2つの原理的に異なる解析方法を併用して、結果を確認する事が世界標準となりつつある。

特に染色体の末端側と動原体周辺は、それ以外の領域に比べてアレル頻度の高い CNV に富んでいる。CNV の主な形成機序としては染色体の組み換え現象がある。組み換えには相同配列を含む、相同染色体間で生じやすく、同一染色体の異なった部位、さらには異なる染色体間で生じることもある。CNV の形成に主に関与するのは前二者である。CNV の変異率は SNP より 10^2 ~ 10^4 倍と高率であり、その変化率の高さから伺えるように SNP と連鎖不平衡す

るとは限らない。このように変化率の高さから、近年 CNV は非遺伝性疾患の発症素因とし注目を集め、研究報告も増加している。生物統樹における CNV 領域のコピー数増加は霊長類の進化と密接に関係し、CNV genotype も人種により異なることが明らかにされている。

近年明らかにされた CNV の特徴をまとめると、CNV は本来、同一ゲノムを共有するとみなされてきた一卵性双生児の間においても相違していること (Bruder et al 2009)、個体は CNV のモザイクであること、モザイクの程度は年齢と共に増加すること、などである。このように CNV のモザイク程度が大きいと疾患との関係を解析することは容易ではない。最近の研究では、減数分裂の過程、特に精子形成過程、受精後の胚野ある時期に CNV モザイクを生じやすい時期のある事、三胚葉形成後の臓器分化の過程では比較的安定している事などが明らかにされつつある。

CNV が関与するヒトの疾患は既に幾つか明らかにされている。発達や形成障害に関連する遺伝子群によるものとしては、autism spectrum disorder (ASD)、統合失調症、種々の奇形などがある。単一遺伝子の CNV に起因するものとしては、脊髄性筋萎縮症 (SMA)、顔面肩甲上腕型筋萎縮症 (FSH)、魚鱗癬、多嚢胞腎、シャルコー・マリー・トゥース病 1A 型 (CMT1A)、神経線維腫症 1 型 (NF1)、パーキンソン病の一部などがある。孤発性疾患としては、加齢黄斑変性、クローン病、SLE など、ガンでは AML などに CNV の関与が報告されている。CNV と病態機序との関係は一部が解明され始めたばかりであるが、単純なものではない。単一遺伝子の CNV では、機能喪失、あるいは

遺伝子量 効果によるものがある。AML では、体細胞に生じた LOH の修復過程で生じた uniparental disomy が病態に関与している。後者の病態機序を総称して、“genome maintenance syndrome” なる概念が提唱されている。最近、CNV をきたす領域ではその領域にコードされている遺伝子のみならず、その周辺も含めて広範囲に転写活性の変化をきたす現象が注目されている。その機序として mRNA の splicing や転写調節を担う snRNA やマイクロ RNA の結合部位とゲノム構造の関係があると想定されている。変性疾患の新たな分子病態機序として関心のもたれている領域である。

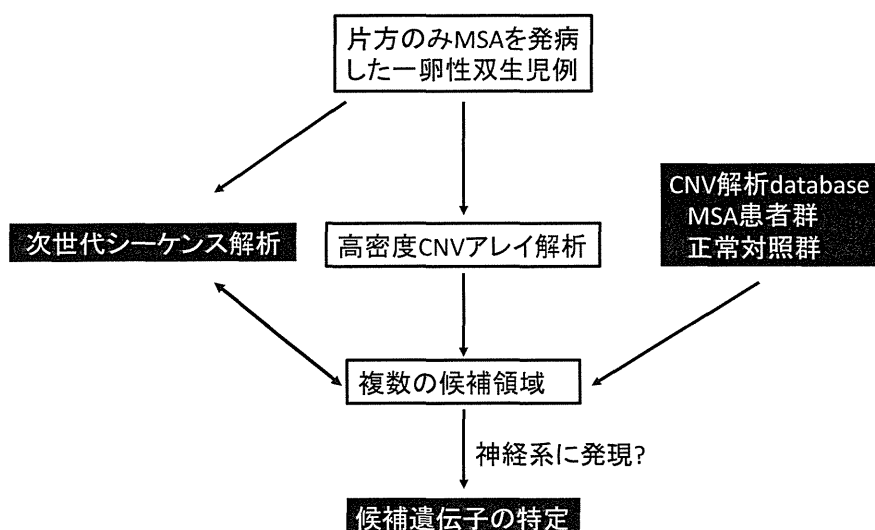
CNV を含めてゲノム構造多型に起因する疾患は genomic disorder と総称されている。我々は多系統萎縮症 (MSA) について、CNV を検討しその結果の一部を報告した (Sasaki 2011)。現在進めている解析計画を図に示した。第一世代の 57K bead chip によるスクリーニングでは、対照群に比して MSA 群ではコピー数ロスの多い領域が複数あることを明らかにした (詳細は未発表)。そのいずれの部位が MSA の発症に最も寄与しているのか、明らかにするための方法として、片方のみ MSA に罹患している ‘discordant monozygotic twin (DMZT)’ 例をもとに、非血縁患者群との間で CNV の共通部分を検討した。この研究手法では、DMZT 例で認められた CNV が必ずしも MSA の病態に関与しているとは限らない可能性が残る。結論を検証するためには、特定された候補領域についてコピー数を定量して、多数例の対照群と MSA 群で比較検証する必要がある。

【参考資料】

1. Bodmer W, Bonilla C.: Common and rare variants in multifactorial susceptibility to common diseases. Nature Genet 2008;40: 695-701.
2. Manolio TA, Collins FS, Cox NJ, et al.: Finding the missing heritability of complex diseases. Nature 2009; 461(7265): 747-53
3. Bruder CEG, Piotrowski A, Gijsbers AACJ, et al.: Phenotypically concordant and discordant monozygotic twins display different DNA copy-number-variation profiles. Am J Hum Genet 2008; 82: 763-771. 2009;461:747-753
4. Sasaki H, Emi M, Iijima H, et al: Copy number loss of (src homology 2 domain containing)-transforming protein 2 (SHC2) gene: discordant loss in monozygotic twins and frequent loss in patients with multiple system atrophy. Mol Brain 2011;4:24

図

CNV解析によるMSA素因遺伝子の探索



厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等克服研究事業（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 24 年度ワークショップ報告書

【演題名】 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

【演 者】 辻 省次

【所 属】 東京大学医学部附属病院 神経内科・ゲノム医学センター

【要 約】

東京大学医学部附属病院では、次世代シーケンサーを駆使した大規模ゲノム研究の展開が今後必須になると考え、平成 23 年度に、ゲノム医学センターを開設した。平成 23 年度から、5 疾患群（神経系、遺伝性、循環器系、内科系、小児科系）を対象として、疾患群毎の集中的な遺伝子解析及び原因究明に関する研究（拠点研究）と、拠点研究の次世代遺伝子解析装置を共同利用した様々な希少難治性疾患の原因究明に関する研究（一般研究）事業が開始された。私達の研究室からの提案が、この事業の中で、神経系を対象とした拠点研究として採択され、次世代シーケンサーを駆使した大規模ゲノム研究の拠点の整備を進めてきている。

これまでに、次世代シーケンサー（Illumina HiSeq2000 2 台、Life Technologies 5500xl 1 台など）、ライブラリー調製のための roboticsなどを整備し、1 ヶ月で最大 3,000Gb 程度のゲノム配列を取得することができるようになっている。次世代シーケンサーを用いた解析では、得られる情報が膨大な量となり、ゲノムインフォマティクスが課題となるが、十分な処理能力のパイプラインが整備され、稼働してい

る。

当拠点では、1. 遺伝性神経疾患の病因遺伝子の解明、2. 孤発性神経疾患の疾患感受性遺伝子の解明、3. 診断未確定の難病の診断の確立、4. 分子標的治療法研究に対するシーズの提供、5. 日本人ゲノムの参照配列の整備、variation database の整備、の 5 項目を目的として研究を進めている。

当拠点の重要な役割の一つは、希少難治性疾患の原因究明に関する研究（一般研究）班、特定疾患の調査研究班と連携して、次世代シーケンサーを有効に共同利用することにより、それぞれの研究班の研究の発展に貢献することにある。現在、解析パイプラインが整備され、提供いただいた検体の解析を速やかに実施し、その結果を、依頼側に提供して、それぞれの研究班の研究に役立たせていただくことができるようになっている。

次世代シーケンサーを用いた解析方法として、現在、全ゲノム配列解析、全エクソン配列解析の 2 つを提供している。全ゲノム配列解析は、ゲノム全域にわたって、99%以上の領域について十分な被覆度で配列が得られており、限られた数の検体についてできるだけ高

精度に解析したいという場合に適している。一方、全エクソン配列解析では、コスト的には、全ゲノム配列解析よりもはるかに安価であるものの、現在の技術では、10X以上の被覆度で得られる領域が90%程度に限られ、10%程度のGC含有率の高い領域の解析が困難であるなどの課題があり、目的に応じて使い分ける必要がある。

これまでの実績として、遺伝子診断への応用、新たな病因遺伝子の探索研究などにおいて、成果が得られてきている。遺伝性痙性対麻痺、遺伝性脊髄小脳変性症のように、臨床所見だけから診断を十分に絞り込むことが困難であることが少なくない疾患では、診断確定のために多数の遺伝子を同時に解析する必要があり、その点で次世代シーケンサーの有用性が高いことが示されている(1,2)。研究面では、遺伝性神経疾患の病因遺伝子の探索、さらには、孤発性神経疾患の発症に関わる疾患感受性遺伝子の探索を進めている。遺伝性神経疾患の探索では、Hereditary motor and sensory neuropathy with proximal dominant involvement (HMSN-P)の病因遺伝子の発見(3)などで成果が得られている。

次世代シーケンサーを用いたゲノム解析研究については、開発当初は、error readが少し含まれることが課題となっていたが、解析精度が向上してきており、ゲノム医学研究への応用が十分可能になっている(4)。その解析のスループットは非常に大きく、次世代シーケンサーの能力を十分に生かした研究を進めるためには、高精度の臨床情報にもとづいて収集された症例の大規模蓄積が必須であり、研究の成果を決定づけるのは、臨床側が提供するリソースに全面的に依存している。その点

で、特定疾患の調査研究班との積極的な連携が何よりも望まれる。

参考文献

1. Ishiura H, Fukuda Y, Mitsui J, Nakahara Y, Ahsan B, Takahashi Y, Ichikawa Y, Goto J, Sakai T, Tsuji S. Posterior column ataxia with retinitis pigmentosa in a Japanese family with a novel mutation in FLVCR1. *Neurogenet* 2011; 12: 117-21
2. Mitsui J, Matsukawa T, Ishiura H, Higasa K, Yoshimura J, Saito TL, Ahsan B, Takahashi Y, Goto J, Iwata A, Niimi Y, Riku Y, Goto Y, Mano K, Yoshida M, Morishita M, and Tsuji S. CSF1R mutations identified in three families with autosomal dominantly inherited leukoencephalopathy. *Am J Med Genet Neuropsychiatr Genet* 2012; 159B(8): 951-7
3. Ishiura H, Sako W, Yoshida M, Kawarai T, Tanabe O, Goto J, Takahashi Y, Date H, Mitsui J, Ahsan B, Ichikawa Y, Iwata A, Yoshino H, Izumi Y, Fujita K, Maeda K, Goto S, Koizumi H, Morigaki R, Ikemura M, Yamauchi N, Murayama S, Nicholson GA, Ito H, Sobue G, Nakagawa N, Kaji R and Tsuji S. The TRK-Fused Gene Is Mutated in Hereditary Motor and Sensory Neuropathy with Proximal Dominant Involvement. *Am J Hum Genet* 2012; 91: 320-329
4. Tsuji S. Neurogenomics view of neurological diseases. *Arch Neurol* (in press)

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等克服研究事業（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 24 年度ワークショップ報告書

【演題名】 神経変性疾患の創薬に向けて—知財戦略と薬事戦略の考え方—

【演者】 内海 潤

【所属】 (公財) がん研究会 がん研究所

文部科学省 次世代がん研究シーズ戦略的育成プログラム・知財戦略支援ユニット長

【要約】

医療分野の研究成果の実用化には「知財」と「薬事」が必須である。製薬企業の多くは知財機能と薬事機能を設置しているが、多くの大学では知財部門の設置だけが多かった。2003 年からアカデミアの医師主導治験も可能となり、ようやく橋渡し研究を端緒として薬事機能が整備されだした。薬事関係講座は大学でもレギュラトリーサイエンス（評価科学）という名で設置が始まった。

知財戦略と薬事戦略は一見、関係がないようにも見えるが、実は大いに関連しており、それを理解すると創薬研究が効率よくできる。そのポイントは、戦略策定のためには研究目的を「出口」から見据えることで、出口となる「どのような疾患の、どのような症状を治療する医薬品とするか」という具体的なイメージを持つことである。これはすなわち、医療ニーズそのもので、臨床医の経験や情報が大変重要な意味を持つ。

次のポイントは、「物質」とその「使い方」という視点である。知財戦略とは医薬品としての特許を取ることであるが、「物質特許」が基本であり、次に「使い方」の「用途特許」が必要とされる。一方、薬事戦略では、医薬

品の有効成分となる「物質」の構造と物性の品質・規格がまず必須であり、そのうえで「使い方」である効能・効果をいかに設定するかが必須となる。このように、「物質」と「使い方」の視点が両方の戦略に共通している。そして、根拠となるデータを信頼性と再現性が確保された状態で取得することが、知財戦略と薬事戦略の共通的基本事項と言える。これらをきちんと認識すると、知財と薬事の理解が容易になろう。たまた、GLP、GMP、GCP などの Good Practice 規制(GXP)を薬事戦略と捉える方がいるが、GXP は信頼性保証のための方法論と手続きであり戦略ではない。

神経変性疾患の創薬を考えると、適当な疾患モデル系が少なく、原因不明で慢性的に進展する疾患であることから、臨床所見や診察結果からの症状の改善策や病気の進行阻止法など、臨床医の発想が非常に期待される。世界ではアカデミア発創薬である Academic Drug Discovery が本格化しだした¹⁾。神経変性疾患のような難治性疾患の創薬研究にこそ、臨床的な着眼点やヒントが有益である。ぜひ、神経内科医も創薬研究へ参画してほしい。

【文献】 1) Stevens *et al.*, *N Engl J Med*, 364:6, 2011

Ⅲ. 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等克服研究事業（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 24 年度班会議プログラム・抄録集

日時：平成 25 年 1 月 9 日（水）13:00～15:50

1 月 10 日（木）9:00～16:20

会場：都市センターホテル 6 階 606 号室

東京都千代田区平河町 2-4-1

TEL: 03-3265-8211

研究代表者 佐々木 秀直

（事務局） 〒060-8638

札幌市北区北 15 条西 7 丁目

北海道大学大学院医学研究科 神経内科学

TEL: 011-706-6028、FAX: 011-700-5356

E-mail: info_ataxia@pop.med.hokudai.ac.jp

13:00 開会の挨拶

研究代表者 佐々木秀直

13:05 来賓ご挨拶

13:10-13:55 セッション I

座長：中島 健二（鳥取大学脳神経内科）

13:10-13:25

1. 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 (2012 年度報告)

中島健二¹、○安井建一¹、矢部一郎²、佐々木秀直²、新井公人³、澤井 摂⁴、桑原 聡⁴、吉田邦広⁵、伊藤瑞規⁶、祖父江 元⁶、小野寺 理⁷、西澤正豊⁷

鳥取大学神経内科¹、北海道大学神経内科²、千葉東病院神経内科³、千葉大学神経内科⁴、信州大学第三内科⁵、名古屋大学神経内科⁶、新潟大学神経内科⁷、

13:25-13:40

2. MSA-P の自然史

○金井数明、城 崇之、高梨雅史、服部信孝
順天堂大学脳神経内科

13:40-13:55

3. 多系統萎縮症における症状評価スケールの比較

○松島理明¹、矢部一郎¹、佐久嶋 研¹、大庭幸治²、水戸泰紀³、武井麻子⁴、保前英希⁵、津坂和文⁶、吉田一人⁷、丸尾泰則⁸、佐々木秀直¹

北海道大学医学研究科神経内科学¹、北海道大学病院高度先進医療支援センター²、市立札幌病院神経内科³、北祐会神経内科病院⁴、帯広厚生病院神経内科⁵、釧路労災病院神経内科⁶、旭川赤十字病院神経内科⁷、市立函館病院神経内科⁸

13:55-14:25 セッション II

座長：宮井一郎（森之宮病院）

13:55-14:10

4. 脊髄小脳変性症に対する集中リハビリテーションによる運動機能改善と小脳萎縮との関連についての検討

○服部憲明¹、宮井一郎¹、畠中めぐみ¹、三原雅史²、矢倉 一¹、伊藤瑞規³、祖父江 元³

森之宮病院神経リハビリテーション研究部¹、大阪大学神経内科²、名古屋大学神経内科³

14:10-14:25

5. 脊髄小脳変性症に対するホームエクササイズ用パンフレットの検討

○中馬孝容¹、二村直伸²、松村隆介³、高柳哲也⁴

滋賀県立成人病センターリハビリテーション科¹、国立病院機構兵庫中央病院神経内科²、
国立病院機構奈良医療センター神経内科³、奈良県立医科大学名誉教授⁴

14:25-14:35

【休憩】

14:35-15:50 セッションⅢ

座長：宇川義一（福島県立医科大学神経内科）

14:35-14:50

6. ボイスレコーダーを用いた失調症のリズム解析評価の試み

○中島健二、○安井建一

鳥取大学神経内科

14:50-15:05

7. 小脳機能の評価のための新しい心理物理検査法の検討

○松嶋藻乃¹、伊藤さやか²、吉田篤司¹、Sergey Kurkin¹、矢部一郎²、佐々木秀直²、
田中真樹¹

北海道大学医学研究科 神経生理学分野¹、同 神経内科学分野²

15:05-15:20

8. 等速反復運動の速度変動に着目した小脳性運動失調の新たな定量評価法

○徳永 純¹、他田正義²、永井貴大¹、小野寺 理²、西澤正豊¹

新潟大学脳研究所 神経内科¹、同 分子神経疾患資源解析学分野²

15:20-15:35

9. 脊髄小脳変性症の失調の背景にある視床ニューロン活動－生理学的機序に基づく失調治療への展望－

○橋本隆男¹、吉田邦広²、後藤哲哉³、Abirami Muralidharan⁴、Kenneth B. Baker⁴、
Jerrold L. Vitek⁴

相澤病院神経疾患研究センター¹、信州大学神経難病学講座²、信州大学脳神経外科³、
Neuromodulation Research Center, Department of Neurology, University of
Minnesota⁴

15:35-15:50

10. 純粋小脳型脊髄小脳変性症における外乱導入法の違いによるプリズム順応の変化

○花島律子¹、大南伸也¹、代田悠一郎¹、堤 涼介¹、宇川義一²

東京大学医学部附属病院神経内科¹、福島県立医大神経内科²

15:50-16:10

【coffee break】

16時10分より2012年度小脳研究会が予定されています。

9:00-10:00 セッションIV 座長：貫名信行（理化学研究所構造神経病理研究チーム／
順天堂大学大学院医学研究科 神経変性疾患病態治療探索講座）

9:00-9:15

11. 運動機能障害を認めない多系統萎縮症の臨床病理学的検討

○伊藤瑞規¹、渡辺宏久¹、陸 雄一¹、熱田直樹¹、千田 譲¹、中村亮一¹、渡辺はづき¹、
原 一洋¹、坪井 崇¹、岩崎 靖²、辰己新水²、三室マヤ²、吉田眞理²、祖父江 元¹
名古屋大学 神経内科¹、愛知医科大学 加齢医科学研究所²

9:15-9:30

12. α シヌクレイン細胞内取り込みはダイナミン阻害により抑制される

○長谷川隆文、今野昌俊、菅野直人、三浦永美子、菊池昭夫、青木正志、武田 篤
東北大学大学院医学系研究科 神経内科学分野

9:30-9:45

13. 神経変性疾患における autophagic adapter protein (NBR1)の免疫組織化学的・ 生化学的検討

○丹治邦和¹、小田桐沙織¹、森 文秋¹、柿田明美²、高橋 均³、若林孝一¹
弘前大学医学研究科脳神経病理学講座¹、新潟大学脳研究所生命科学リソース研究センター²、
新潟大学脳研究所病理学分野³

9:45-10:00

14. 神経変性疾患における家族性 ALS 関連蛋白の免疫組織化学的検討

○森 文秋¹、丹治邦和¹、豊島靖子²、佐々木秀直³、吉田眞理⁴、柿田明美⁵、高橋 均²、
若林孝一¹
弘前大学医学研究科 脳神経病理学講座¹、新潟大学脳研究所 病理学分野²、
北海道大学医学研究科 神経内科学分野³、愛知医科大学加齢医科学研究所 神経病理部門⁴、
新潟大学脳研究所 脳疾患標本資源解析学分野⁵

10:00-10:10

【休憩】

10:10-11:10 セッションV

座長：祖父江 元（名古屋大学神経内科）

10:10-10:25

15. Machado-Joseph 病における $^1\text{H-MRS}$ および $^{31}\text{P-MRS}$ 所見

○矢部一郎¹、Khin Khin Tha²、濱口裕行²、佐久嶋 研¹、加納崇裕¹、寺江 聡²、
佐々木秀直¹

北海道大学大学院医学研究科神経内科¹、北海道大学大学院医学研究科放射線科²

10:25-10:40

16. 脊髄小脳変性症における髄液サイトカインのサロゲートマーカーとしての意義

吉良潤一¹、○山崎 亮²

九州大学大学院医学研究院 神経内科学¹、同 神経治療学²

10:40-10:55

17. 6種の神経変性疾患患者脳脊髄液における共通の変動因子と個別の変動因子の探索的プロテオーム解析

○内海 潤^{1,4}、藤井清永²、東海林幹夫³、矢部一郎¹、佐久嶋 研¹、廣谷 真¹、
加納崇裕¹、堀内正隆²、佐々木秀直¹

北海道大学大学院医学研究科神経内科学¹、
北海道大学大学院薬学研究院構造生物学²、
弘前大学大学院医学研究科脳神経内科学講座³、
がん研究会がん研究所⁴

10:55-11:10

18. MSA と ALS における患者試料由来の microRNA 解析ー共通性と個別性ー

○佐々木秀直¹、内海 潤^{1,3}、廣谷 真¹、加納崇裕¹、矢部一郎¹、濱 結香¹、
若林孝一²

北海道大学大学院医学研究科神経内科学¹、
弘前大学大学院医学研究科脳神経病理学講座²、がん研究会がん研究所³

11:10-11:20

【休憩】

11:20-12:20 セッションVI

座長：水澤英洋（東京医科歯科大学神経内科）

11:20-11:35

19. 本邦の SCA22/19 症例の臨床遺伝学的検討。－海外の報告例との比較－

○市川弥生子¹、後藤 順¹、増田直樹²、三浦義治³、辻 省次¹
東京大学 神経内科¹、東京共済病院 神経内科²、
がん・感染症センター 都立駒込病院 脳神経内科³

11:35-11:50

20. 脊髄小脳失調症 31 型小脳病変の神経病理学的再検討

○吉田邦広¹、浅川美果¹、鈴木絵美¹、田畑賢一²、新宅雅幸³、池田修一⁴、小柳清光¹
信州大学神経難病学講座¹、佐久総合病院神経内科（現、田畑クリニック）²、
大阪赤十字病院病理部³、信州大学脳神経内科、リウマチ・膠原病内科⁴

11:50-12:05

21. 新しい SCA/ALS crossroad mutation Asidan の臨床的特徴と病態

○池田佳生¹、小林 果²、松浦 徹¹、小泉昭夫²、阿部康二¹
岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 脳神経内科学¹、
京都大学大学院医学研究科環境衛生学分野²

12:05-12:20

22. Action Myoclonus-Renal Failure syndrome (AMRF) とライソゾーム異常：新規 *SCARB2* 遺伝子変異を認めた 2 剖検例の臨床・病理・遺伝学的解析

○他田正義²、付永娟³、会田 泉⁴、他田真理³、武田茂樹⁵、豊島靖子³、中島 孝⁴、
内藤明彦⁶、高橋 均³、西澤正豊¹、小野寺 理²
新潟大学脳研究所 神経内科¹、同 分子神経疾患資源解析学分野²、同 病理学分野³、
国立病院機構新潟病院 神経内科⁴、新潟脳外科病院 病理部門⁵、松浜病院 精神科⁶

12:20-12:25

【事務連絡】

12:25-13:15

【昼食】

13:15-14:30 セッションVII 座長：岡澤 均（東京医科歯科大学神経病理学分野）

13:15-13:30

23. カロリー制限によりプロテオスターシスが改善し、ポリグルタミン病モデルの神経変性は抑制される

○永井義隆、鈴木マリ、藤掛伸宏、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

13:30-13:45

24. 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

○貫名信行^{1,2}、黒沢 大¹、松本 弦¹

理化学研究所構造神経病理研究チーム¹

順天堂大学大学院医学研究科 神経変性疾患病態治療探索講座²

13:45-14:00

25. 脊髄小脳変性症 1 型ノックインマウスの末梢神経機能解析

○中村和裕、平井宏和

群馬大学大学院医学系研究科神経生理学分野

14:00-14:15

26. HMGB1 を用いた脊髄小脳変性症 1 型モデルマウス治療

○伊藤日加瑠、岡澤 均

東京医科歯科大学 神経病理学分野

14:15-14:30

27. SCA3 モデルマウスの電気生理学的解析と AAV9 経静脈投与による神経機能回復の検討

○平井宏和¹、中村和裕¹、今野 歩¹、Anton N Shuvaev¹、三宅紀子²、三宅弘一²

群馬大学大学院医学系研究科神経生理学分野¹、

日本医科大学大学院医学研究科 生化学・分子生物学（分子遺伝学）²

14:30-14:40

【休憩】

14:40-15:25 セッションVIII

座長：辻 省次（東京大学神経内科）

14:40-14:55

28. Exome 解析による多系統萎縮症の疾患関連遺伝子の探索

三井 純¹、○松川敬志¹、Budrul Ahsan¹、吉村 淳²、土井晃一郎²、市川弥生子¹、
後藤 順¹、森下真一²、辻 省次¹

東京大学神経内科¹、東京大学大学院新領域創成科学²

14:55-15:10

29. 南九州地域の脊髄小脳変性症－臨床的、遺伝学的検討－

○平野隆城¹、西郷隆二²、樋口雄二郎¹、崎山佑介¹、大窪隆一¹、岡本裕嗣¹、
高嶋 博¹

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 神経内科・老年病学¹、藤元早鈴病院 神経内科²

15:10-15:25

30. 原因未同定 SCA の遺伝子探索

水澤英洋¹、○石川欽也¹、尾崎 心¹、太田浄文¹、佐藤 望¹、三井 純²、石浦浩之²、
辻 省次²

東京医科歯科大学神経内科¹、東京大学神経内科²

15:25-15:35

【休憩】

15:35-16:20 セッションIX

座長：西澤正豊（新潟大学脳研究所神経内科）

15:35-15:50

31. トリオのエクソーム解析によって *ATL1* の新規 *de novo* 変異が見出された、 家族性痙性対麻痺症例

○高 紀信¹、石浦浩之²、三井 純²、森下真一³、後藤 順²、辻 省次²、
瀧山嘉久¹

山梨大学神経内科講座¹、東京大学神経内科講座²、東京大学新領域創成科学研究科³

15:50-16:05

32. 劣性遺伝性パーキンソニズム－痙性対麻痺家系の新規原因遺伝子探索

瀧山嘉久¹、○船山 学^{2,3}、李 元哲²、久保紳一郎³、富山弘幸⁴、服部信孝^{2,3,4}

山梨大学医学部神経内科学講座¹、順天堂大学老人性疾患病態・治療研究センター²、
順天堂大学医学部脳神経内科³、順天堂大学神経変性疾患病態治療探索講座⁴

16:05-16:20

33. 小脳失調，末梢神経障害を伴った遺伝性痙性対麻痺家系の遺伝子解析

○嶋崎晴雄¹、本多純子¹、直井為任¹、滑川道人¹、石浦浩之²、福田陽子²、高橋祐二²、
後藤 順²、辻 省次²、矢崎正英³、中村勝哉³、吉田邦広³、池田修一³、瀧山嘉久⁴、
中野今治¹

自治医科大学 神経内科¹、東京大学 神経内科²、
信州大学 脳神経内科 リウマチ・膠原病内科³、山梨大学 神経内科⁴

16:20 閉会の挨拶

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
(2012 年度報告)

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
（北海道大学大学院医学研究科神経内科学分野）
新井 公人（千葉東病院神経内科）
澤井 摂、桑原 聡（千葉大学神経内科）
吉田 邦広（信州大学医学部神経難病学講座）
伊藤 瑞規、祖父江 元（名古屋大学大学院医学系研究科神経内科）
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）
西澤 正豊（新潟大学脳研究所 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ている。2003 年以降の現行個票を集計した個票研究と 2007 年度特定疾患申請にあわせて開始した前向き調査を継続している。本年度までの登録状況と 3 年間の追跡結果をまとめ自然史および進行に関わる因子を明らかとした。SCA6 は SARA で 1.4 ポイント/年、MJD は ICARS で 3.8 ポイント/年変化した。

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史を把握する。本邦で頻度の高い Machado-Joseph 病（MJD）と脊髄小脳失調症 6 型（SCA6）を対象に多施設共同研究で自然史を明らかにする。

B. 研究方法

共同研究施設に通院または入院中で本

研究に同意が得られた MJD、SCA6 患者を対象とし、連結可能匿名化で臨床情報を年一回収集した。前向き研究では、難治性疾患克服研究事業（Intractable Diseases Research: IDR）の特定疾患調査個人票（個票）、運動失調スケール（SCA6 では SARA、MJD では ICARS を用いた）、Barthel-index（BI）で評価した。IDR 個票からは部分的 ICARS（IDR-ICARS、0-26）、部分的 BI（IDR-BI、0-55）を抽出した。調査開始時に後ろ向き研究として、過去の