

201324017A

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

平成25年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 佐々木 秀直

平成26（2014）年3月

運動失調症に関する調査研究班 変遷一覧

年度	班 名	研究代表者	所 属	
1975 (昭和50)	脊髄小脳変性症調査研究班	祖父江逸郎	名古屋大学医学部第一内科	教授
1976 (昭和51)				
1977 (昭和52)				
1978 (昭和53)	脊髄小脳変性症調査研究班	祖父江逸郎	名古屋大学医学部第一内科	教授
1979 (昭和54)				
1980 (昭和55)				
1981 (昭和56)	運動失調症調査研究班	飯塚 禮二	順天堂大学医学部精神神経科	教授
1982 (昭和57)				
1983 (昭和58)				
1984 (昭和59)	運動失調症調査研究班	飯塚 禮二	順天堂大学医学部精神神経科	教授
1985 (昭和60)				
1986 (昭和61)				
1987 (昭和62)	運動失調症調査研究班	平山 恵造	千葉大学医学部神経内科	教授
1988 (昭和63)				
1989 (平成元)				
1990 (平成2)	運動失調症調査研究班	平山 恵造	千葉大学医学部神経内科	教授
1991 (平成3)				
1992 (平成4)	運動失調症調査研究班	金澤 一郎	東京大学医学部神経内科	教授
1993 (平成5)				
1994 (平成6)				
1995 (平成7)	運動失調症調査研究班	金澤 一郎	東京大学医学部神経内科	教授
1996 (平成8)				
1997 (平成9)				
1998 (平成10)				
1999 (平成11)	運動失調症に関する調査及び病態機序に関する研究班	辻 省次	新潟大学脳研究所神経内科	教授
2000 (平成12)				
2001 (平成13)				
2002 (平成14)	運動失調症に関する調査及び病態機序に関する研究班	辻 省次	東京大学医学系研究科神経内科	教授
2003 (平成15)				
2004 (平成16)				
2005 (平成17)	運動失調に関する調査研究班	西澤 正豊	新潟大学脳研究所神経内科	教授
2006 (平成18)				
2007 (平成19)				
2008 (平成20)	運動失調症の病態解明と治療法開発に関する研究班	西澤 正豊	新潟大学脳研究所神経内科	教授
2009 (平成21)				
2010 (平成22)				
2011 (平成23)	運動失調症の病態解明と治療法開発に関する研究班	佐々木秀直	北海道大学医学研究科神経内科	教授

運動失調症の病態解明と治療法開発に関する研究

区 分	氏 名	所 属 等	職 名
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内科学分野	教授
研究分担者	宇川義一	福島県立医科大学医学部神経内科学講座	教授
	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	教授
	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分子神経疾患資源解析学分野	教授
	吉良潤一	九州大学大学院医学研究院神経内科	教授
	佐々木真理	岩手医科大学医歯薬総合研究所超高磁場MRI診断・病態研究部門	教授
	祖父江 元	名古屋大学大学院医学系研究科神経内科	教授
	高嶋 博	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 神経内科・老年病学	教授
	瀧山嘉久	山梨大学医学部神経内科学	教授
	武田 篤	東北大学大学院医学系研究科 神経内科学分野	准教授
	田中真樹	北海道大学大学院医学研究科 神経生理学分野	教授
	辻 省次	東京大学医学部附属病院神経内科	教授
	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	室長
	中島健二	鳥取大学医学部医学科脳神経医科学講座脳神経内科学分野	教授
	中村和裕	群馬大学大学院医学系研究科脳神経病態制御学講座神経生理学	准教授
	西澤正豊	新潟大学脳研究所臨床神経科学部門神経内科学分野	教授
	貫名信行	独立行政法人理化学研究所視床発生研究チーム（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）	客員主管研究員 （客員教授）
	水澤英洋	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科脳神経病態学（神経内科学）分野	教授
	宮井一郎	社会医療法人大道会森之宮病院神経リハビリテーション研究部	院長代理
吉田邦広	信州大学医学部神経難病学講座	教授	
若林孝一	弘前大学大学院医学研究科脳神経病理学講座	教授	
研究協力者	阿部康二	岡山大学大学院医歯学総合研究科脳神経内科学	教授
	内海 潤	（公財）がん研究会 研究本部	知財戦略担当部長
	金井数明	順天堂大学医学部附属順天堂医院脳神経内科	助教
	桑原 聡	千葉大学神経内科	教授
	嶋崎晴雄	自治医科大学神経内科	講師
	中馬孝容	滋賀県立成人病センターリハビリテーションセンター医療部リハビリテーション科	部長
	湯浅龍彦	鎌ヶ谷総合病院千葉神経難病医療センター難病脳内科	センター長
班 友	岡野栄之	慶応義塾大学医学部生理学教室	教授
	平井宏和	群馬大学大学院医学系研究科神経生理学	教授
	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	部長
事 務 局	矢部一郎	北海道大学大学院医学研究科神経内科学 〒060-8638 札幌市北区北15条西7丁目 TEL 011-706-6028 FAX 011-700-5356	准教授
		北海道大学医学系事務部会計課外部資金担当 TEL 011-706-5008 FAX 011-706-7873	
経理事務担 当者	田澤雅人		

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（北海道大学大学院医学研究科神経内科学分野）

II. ワークショップ報告

- ワークショッププログラム ----- 13

【CCA とは何か】

1. Cortical cerebellar atrophy (CCA) とは何か—CCA の疾患概念に関する文献的考証---- 14
水澤英洋（東京医科歯科大学神経内科）
2. 皮質性小脳萎縮症の病理組織学的所見 ----- 19
豊島靖子（新潟大学脳研究所病理学）
3. 孤発性 CCA の臨床的多様性 ----- 21
桑原 聡（千葉大学神経内科）
4. 特定疾患新規申請時に CCA と診断された患者の追跡調査から見えるもの ----- 22
吉田邦広（信州大学神経難病学）

【特別講演 1】

1. 免疫介在性機序による小脳失調症 ----- 24
田中恵子（金沢医科大学神経内科）

【MSA 病態研究の新展開】

1. MSA の病態機序 最近の進歩 ----- 26
武田 篤（東北大学神経内科）
2. MSA の素因遺伝子—治療への新展開 ----- 28
辻 省次（東京大学神経内科）

【MSA の臨床治験にむけて】

1. MSA の診断基準を考える：臨床治験に向けて----- 30
祖父江 元（名古屋大学神経内科）
2. 前向き研究を目的とした MSA コホート構築の試み
—特定疾患制度を利用したシステム構築の課題— ----- 33
佐久嶋 研（北海道大学神経内科）

【特別講演 2】

1. エピジェネティクス～神経変性疾患の新しいメカニズムの可能性～ ----- 35
久保田 健夫 (山梨大学環境遺伝学)

Ⅲ. 分担研究報告

- 班会議プログラム ----- 39

1. 進行性病態を有す神経難病、特に SCD に対するリハビリテーション再考：複雑系の視点で -- 49
湯浅龍彦 (鎌ヶ谷総合病院千葉神経難病医療センター)
2. 重症 SCD 患者に対する免荷式リフト (POPO:REH-100®) の使用経験 ----- 53
湯浅龍彦 (鎌ヶ谷総合病院千葉神経難病医療センター)
3. 脊髄小脳変性症のホームエクササイズの効果について ----- 56
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)
4. 脊髄小脳変性症に対する間歇的集中リハビリテーションの転帰 ----- 73
宮井一郎 (社会医療法人大道会 森之宮病院)
5. 常染色体劣性遺伝性痙性対麻痺の新規原因遺伝子探索 ----- 78
嶋崎晴雄 (自治医科大学内科学講座神経内科学部門)
6. 常染色体劣性遺伝が疑われた遺伝性痙性対麻痺 88 例の exome 解析 ----- 83
辻 省次 (東京大学神経内科)
7. 痙性対麻痺の診断基準の提案 ----- 87
瀧山嘉久 (山梨大学大学院医学工学総合研究部神経内科学講座)
8. Boucher-Neuhäuser 症候群の原因遺伝子探索 ----- 91
瀧山嘉久 (山梨大学大学院医学工学総合研究部神経内科学講座)
9. 南九州地域における小脳失調症の多様な原因とその治療 ----- 96
高嶋 博 (鹿児島大学大学院 神経内科・老年病学講座)
10. 脊髄小脳失調症 36 型 (Asidan) の神経病理学的検討 ----- 100
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)

11.	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(2013 年度報告) --	104
	中島健二 (鳥取大学脳神経内科)	
12.	脊髄小脳失調症 31 型の自然史 多施設共同前向き調査 -----	108
	吉田邦広 (信州大学医学部神経難病学講座)	
13.	北海道における多系統萎縮症の疫学的実態：HoRC-MSA プロジェクト -----	112
	佐々木秀直 (北海道大学神経内科)	
14.	多系統萎縮症における症状評価スケールの比較 (第 2 報) -----	116
	佐々木秀直 (北海道大学神経内科)	
15.	多系統萎縮症と脊髄小脳変性症の鑑別における髄液サイトカインの意義 -----	120
	吉良潤一 (九州大学大学院医学研究院 神経内科学)	
16.	神経画像と自律神経機能検査を用いた MSA の早期診断 -----	124
	桑原 聡 (千葉大学神経内科)	
17.	新しい拡散強調画像を用いた多系統萎縮症における上下脳脚病変の検討 ～多系統萎縮症と脊髄小脳変性症を中心に～ -----	130
	祖父江 元 (名古屋大学大学院医学系研究科 神経内科学)	
18.	多系統萎縮症及び脊髄小脳変性症鑑別診断のための MRI 画像撮像法の開発 -----	135
	佐々木真理 (岩手医科大学医歯薬総合研究所超高磁場 MRI 診断・病態研究部門)	
19.	パーキンソン病の家族歴を有する多系統萎縮症患者における <i>COQ2</i> 変異解析 -----	139
	金井数明 (順天堂大学医学部 脳神経内科)	
20.	多系統萎縮症の疾患関連遺伝子の探索 -----	143
	辻 省次 (東京大学神経内科)	
21.	ゲノムコピー数多型による多系統萎縮症発症素因の解析 -----	149
	佐々木秀直 (北海道大学神経内科)	
22.	小脳失調症のリズム解析評価の試み (第 2 報) -----	155
	中島健二 (鳥取大学脳神経内科)	

23.	iPatax : 小脳性運動失調の新たな定量評価法～第 2 報～ -----	158
	西澤正豊 (新潟大学脳研究所 神経内科)	
24.	プリズム適応を用いた小脳機能の定量評価法の開発とその臨床的応用 -----	163
	水澤英洋 (東京医科歯科大学大学院脳神経病態学 (神経内科))	
25.	従来の小脳症状とプリズム順応の関係 -----	168
	宇川義一 (福島県立医科大学神経内科)	
26.	大脳小脳連関の生理学的解析 -----	170
	田中真樹 (北海道大学神経生理学分野)	
27.	多系統萎縮症における tublin polymerization promoting protein (TPPP/p25 α) の 細胞内局在変化 -----	175
	水澤英洋 (東京医科歯科大学大学院脳神経病態学 (神経内科))	
28.	小胞輸送系 ESCRT 障害と脳内異常蛋白蓄積・神経変性の関連 -----	179
	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/ 国立病院機構仙台西多賀病院神経内科)	
29.	Sigma-1 receptor の蓄積は種々の神経変性疾患の核内封入体に共通する -----	185
	若林孝一 (弘前大学大学院医学研究科脳神経病理学講座)	
30.	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 -----	190
	貫名信行 (順天堂大学大学院医学研究科/理化学研究所視床発生研究チーム)	
31.	『ポリグルタミン病の核機能病態に基づく治療開発』に関する研究 -----	195
	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)	
32.	SCA1 ノックインマウスでは発症前からシナプス成熟が遅滞している -----	202
	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)	
33.	脊髄小脳変性症 1 型モデルマウス神経障害に対する間葉系幹細胞の治療効果 -----	208
	中村和裕 (群馬大学大学院医学系研究科神経生理学)	
34.	疾患モデル線虫を用いたポリグルタミン病の新規治療薬の開発 -----	212
	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)	

35. 脊髄小脳変性症 13 型 (SCA13) の病態解明 -----	217
中村和裕 (群馬大学大学院医学系研究科神経生理学)	
IV. 小脳研究会 -----	221
V. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----	223

I. 総括研究報告

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
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内科学）

A. 研究目的

当研究班の対象疾患は多系統萎縮症と脊髄小脳変性症である。研究班の目的は、1) 病因究明、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、である。当研究班は平成 23 年度に組織して研究活動を行なってきた。以下、本年度の概要である。

B. 研究方法

病因究明

MSA の発病素因解明は、次世代シーケンサとゲノムインフォマティクスによる全エクソーム解析により網羅的な関連解析を行なう。さらに、アレイ CGH によるゲノムコピー数多型 (CNV) 解析により MSA 発病素因としての構造多型解析の関与について検討する。遺伝性 SCA や家族性痙性対麻痺の起因変異の探索については、罹患者系を収集し、次世代シーケンサと各種データベースを用いて起因変異を探索する。新規変異の同定された疾患については、その疾患の疾患臨床病理所見を検討する。

病態機序・創薬候補

ポリグルタミン病、SCA31 など頻度の高い疾患について分子病態機序、モデル動物作成、治療標的分子の探索、遺伝子治療や細胞治療など、治療法開発の可能性を多方面から検討する。

調査研究

SCA6 とジョセフ病 (MJD/SCA3) の自然歴調査を継続する。また頻度の高い他の疾患について調査研究を企画する。皮質性小脳萎縮症 (CCA) の実態調査：孤発性疾患で CCA と診断されている原因不明の一群について、実態調査を行なう。今年度はワークショップの課題として取り上げ、疾患概念の文献的考証、CCA の神経病理、CCA と臨床診断された疾患群の後ろ向き調査を 2 施設で行った。MSA については、連続剖検例をもとに病理所見と症候との対比を検討し、国際的に用いられている診断基準の妥当性を検討した。MSA については前向き自然歴研究を開始するに先立って、特定疾患データによる診断と更新の実態把握に関して疫学的調査を行なった。

生体試料の収集

多施設共同研究組織として取り組んできた MSA のゲノム収集組織 (JAMSAC) 及び痙性対麻痺の臨床・分子疫学研究組織 (JASPAC) を継続する。

重症度・治療評価系

治療の有効性評価には定量可能なバイオマーカーが必要とされている。MSA の早期鑑別診断を目標に、鑑別診断と進行度評価の指標となる MRI 撮像法を開発する。末梢血や髄液で定量可能な、疾患特異的もしくは重症度と相関する分子マーカー

を探索する。運動失調の重症度評価法として、様々な負荷試験を試み、重症度と相関する定量可能な神経生理検査法を開発する。

リハビリテーション

入院による短期集中リハビリテーションの効果、在宅療養中の患者の ADL 低下を予防するための在宅リハビリテーション指導パンフレットを作成し、その効果を検証する。

(倫理面への配慮)

ヒトを対象とした研究においては、対象者の個人情報の保護などに十分に配慮し、対象者に対する不利益・危険性について予め十分に説明を行い、インフォームドコンセントを得て研究を行った。ヒトゲノム、血液等の生体試料を用いる研究、および疫学研究においてはヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針、臨床研究に関する倫理指針及び、疫学研究に関する倫理指針を遵守した。臨床情報を用いた研究についてはヘルシンキ宣言及び臨床研究に関する倫理指針に従って進めた。その他、各種倫理指針を遵守して研究を行なった。

C. 今年度の研究成果

1) MSA 関係

a. 診断基準再検討: MSA の早期例には運動機能異常もしくは自律神経障害のみを呈する例が多いが、既存の診断基準ではこれらの例は基準を満たさないことが課題である。そこで、102 例の MSA 連続剖検例を検討したところ、6 例に脊髄と延髄の自律神経諸核に限局した病変を認めた。4 例は突然死した例である。小脳症候やパ

ーキンソニズムを呈さない、自律神経障害のみの MSA 例も考慮した診断基準の改訂が必要である。

b. 特定疾患個人調査票による実態調査:

北海道で平成 18 年～23 年までに MSA として申請された 1092 例について、申請担当医を対象に疫学調査を行なった。885 例(回収率 81%)について解析した結果、89%が神経内科専門医により診断されていること、平均発症年齢は 62.1 ± 10.4 であるが、一部に 30 歳未満の若年発症例や 80 歳以上の高齢発症例のいること、80 歳以上の高齢発症例はパーキンソニズムで初発するものが 40%を超えていること、自律神経症状で初発する例の 70%が男性であること、などを明らかにした。以上より、一部 MSA 以外の疾患が含まれている可能性がある。この疫学調査を発端として北海道内の MSA 患者の local registry 体制構築の取り組み (HoRC-MSA) が報告された。

c. 症状評価スケールの感度比較:

MSA 早期例において進行度の評価に適した評価スケールが必要とされている。そこで、UMSARS、Scale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA)、Berg Balance scales (BBS)、MSA-QoL、SCOPA-AUT について、85 名の MSA 患者を 6 ヶ月毎に評価し、6 ヶ月と 12 ヶ月の変化を Standardized Response Mean (SRM: 評価点の平均の差/標準偏差の差) を指標として比較検討した。その結果、UMSARS part 2 & part 4, SARA, BBS が症状変化を鋭敏に反映すること、特にバランスや ADL に関わる項目は SRM が大きかった。さらに若年発症例では進行が早い傾向にあり、BBS の SRM は発症年齢と相関すること ($p=0.03$) など

も報告された。

d. 素因遺伝子: ①JAMSAC では平成 26 年 1 月 9 日現在までに MSA589 検体、コントロール 133 検体を収集した。②MSA 素因遺伝子の関連解析は最初に家族性 MSA についてゲノムワイド関連解析を行い、候補領域を絞り込み、孤発例での検討により最終的に COQ2 遺伝子の V343A 変異を同定した。日本人ではこの変異を有する MSA 症例は全体の 9.3%であった。この変異は coenzyme Q10 の合成に必須である para-hydroxybenzoate-poly-prenyltransferase をコードしており、ホモ接合変異を有する剖検脳組織では coenzyme Q10 が顕著に低下していた。③片方のみ MSA を発病した一卵性双生児例の全国調査を 2 回行ない、4 組の報告あり、うち 3 組を確認した。ゲノム構造解析 (CNV) はアレイ CGH 法により Agilent 400K アレイを用いて質の高い日本人コントロールデータを確保した上で、MSA-C 患者 21 名の解析を行った。MSA に特異的な CNV 領域は見いだされていないが、頻度に偏りのある領域が複数抽出された。

2) SCD の自然歴

a. MJD/SCA3、SCA6: 多施設共同自然史研究は個人調査票を用いたて 2008 年より開始し、本年で 7 年目を迎えて、登録遅れの症例を含め 5 年間の追跡を終了した。5 年間の前向き研究では、MJD の ICARS は 3.5 ポイント/年、SCA6 の SARA は 1.15 ポイント/年変化した。

b. SCA31: 遺伝子診断により確定診断された 44 例について、前向き自然歴調査を行なった。評価スケールは SARA と Barthel index (BI) を用いた。2 年間の調査による

と、SARA score で平均 1.2 ポイント/年、BI で 2.1 ポイント/年の低下が認められた。上記の SARA の低下率は SCA6 と同程度であった。

3) 皮質性小脳萎縮症

a. 平成 25 年度夏のワークショップでの報告: 2008~2012 年の 5 年間に脊髄小脳変性症を疑われて千葉大学神経内科を受診した 220 名において臨床情報、画像診断、自律神経機能検査、自己抗体測定 (抗甲状腺、GAD、グリアジン)、遺伝子検査 (SCA1、2、3、6、7、8、12、17、31、DRPLA) を施行した。臨床的に純粋小脳型であり CCA が疑われたのは 33 名 (27%) であった。このうち 18 名が脳 MRI・自律神経検査所見から MSA、2 名が遺伝子検査で SCA6/31、1 名が抗甲状腺抗体陽性と副腎皮質ステロイド治療に反応して橋本脳症と診断された。12 名が CCA と臨床診断とされた。

b. 長野県での疫学調査: 平成 25 年 3 月の時点で特定疾患個人調査票を有する“脊髄小脳変性症”患者 726 例、MSA226 例をもとに CCA に関する疫学調査を行なった。その結果、SCD の孤発例 285 例、CCA は 260 例を占めた。孤発性 SCD を対象に神経症候、画像所見を調査して 119 例について検討した結果、OPCA や遺伝性 SCA を除外診断して残ったものが 55 例であった。以上より、個人調査票で CCA として申請されている一群には、MSA 早期例や遺伝性 SCA が混在していることを示した。

4) 遺伝性脊髄小脳失調症の病態解析

a. SCA36 (Asidan): 当該遺伝子は常染色体 20p13 に位置する nucleolar protein 56 (NOP56) であること、その病原性変異は (GGCCTG)_n 異常伸張であることを同定し

た。発病は50歳代に小脳性運動失調で発病し、画像検査では小脳に限局した萎縮を認める。発病して10年以降に舌、四肢骨格筋の萎縮、線維束性収縮、腱反射亢進などの運動ニューロン徴候を併発する。剖検例の病理学的検討ではプルキンエ細胞、歯状核、舌下神経核、脊髄前角の神経細胞が脱落し、神経細胞核内には(GGCCUG)リピート転写産物の凝集体であるRNA-fociが中枢神経系に広範に出現していた。さらに下オリーブ核の神経細胞質内にはユビキチン陽性の封入体を認めた。

b. その他のSCA: ①小脳性運動失調に性腺機能不全を伴う疾患はGordon-Holmes症候群とし知られている。その概念に含まれる疾患として性腺機能異常と網脈絡膜変性症を伴う小脳失調症(Boucher-Neuhauser症候群)の1家系について全エクソーム解析を行い、候補遺伝子を同定した。②若年発症で、緩徐進行性の小脳失調にミオクロヌスを呈し、MSA類似の小脳と脳幹萎縮をきたす優性遺伝性SCA家系を集積し、患者特有の遺伝子変化を発見し、原因遺伝子単離に近づいた。

5) 特定地域のSCD疫学

南九州地域と東九州地域における常染色体優性遺伝性SCAの小脳失調の分子疫学を検討した。優性遺伝性小脳失調症について、次世代シーケンス法を用いた網羅的な遺伝子スクリーニングシステムを開発した。傍脊柱筋萎縮症小脳失調、脳症を呈する新しいミトコンドリア病や感覚性ニューロパチーに小脳失調を伴うDNMT1遺伝子異常症を報告した。宮崎県の

SCA36の2家系をもとに臨床的多様性を示した。大学病院に入院歴のある小脳失調症患者について後方視的に調査し、その臨床像、原因、治療について臨床的解析を行い、治療反応性の小脳失調症の頻度、原因、治療及びその効果が報告された。

6) 家族性痙性対麻痺

a. JASPAC: 痙性対麻痺はSCDの約3%を占める疾患で進行性の歩行障害を呈する。本研究班では平成17年度より全国多施設共同研究体制であるJASPACを構築し、全国の患者に最新の網羅的遺伝子診断サービスを提供している(平成26年1月9日現在、全国47都道府県、198施設から556家系が登録、429例の患者検体を集積)。
b. 痙性対麻痺の診断基準試案を作成した。
c. 分子疫学: JASPACで収集した370例の中で、常染色体劣性遺伝が疑われる88症例について、次世代シーケンサを用いてエクソーム解析を行なった。その結果88例中32例(36%)で病原性変異を同定した。その内訳は劣性遺伝性疾患27例、優性遺伝性疾患5例であった。

7) 画像マーカーに関する検討

a. MSAの早期鑑別診断: T2WIとT1WIによるMSAに特徴的な橋と被殻のMRI画像所見に、head-up tilt試験と残尿量(>100ml)の組み合わせにより、発症後2年以内のMSA鑑別診断の精度が、画像診断単独より10%良くなることを示した。
b. 上小脳脚交叉の描出: 小脳失調を来す疾患には上小脳脚が障害される疾患と障害の軽い疾患があり、上小脳脚病変の有無が鑑別診断や病態把握に有用である可能性がある。そこで小脳失調を来す疾患

において RESOLVE を用いて上小脳脚交叉を評価した。上小脳脚が障害されにくい SCA6、SCA31、MSA、パーキンソン病およびコントロールでは上小脳脚交叉は全て描出されたが、上小脳脚が障害されやすい MJD、DRPLA では上小脳脚交叉は描出されず、進行性核上性麻痺 (PSP) 群では上小脳脚交叉が半数で描出されなかった。

c. 新規撮像法の開発: 運動失調症の早期鑑別診断を目指して、最新の機能画像である拡散尖度画像 (DKI)・定量的磁化率画像 (QSM) と自動 ROI 解析法を用いて、発症早期における基底核・脳幹・小脳の微細構造変化の検出および鑑別診断の可能性について検討した。DKI では、PSP において被殻・中脳などの拡散尖度異常、上小脳脚などの拡散異方性異常を、MSA-C において橋横走線維・中小脳脚の拡散異常を認めた。QSM では、MSA-P において被殻後部の、PSP において線条体・淡蒼球全体の鉄沈着増加を認めた。DKI・QSM 解析によって発症早期の運動失調症の早期鑑別診断の可能性が示唆された。

8) 神経生理学的検査による定量評価

a. 運動失調におけるリズム形成障害: 運動失調症のリズム障害に注目して、単音発語 (パ音)、上肢の反復運動 (手掌で大腿を叩く運動)、下肢で床を踏みならす運動について、左右、各 20 回行ない、運動単位の速度、音量、運動速度の変動係数 (CV)、などの各種指標を算出し、同時に SARA を評価して、リズム解析結果との関連性を 6 ヶ月毎に追跡して検討した。その結果、各 CV は SARA と高い相関性を示した。

b. 指標追跡課題による上肢運動機能の評

価: タスクとして指による指標追跡を等速直線反復運動と等速曲線運動で評価する簡便な検査プログラム “iPatax” を開発した。いずれも追跡速度の変動係数と重症度は高い相関性を示した。学習効率が重症例程低いことを明らかにした。

c. プリズム順応: プリズム眼鏡装着により視野の偏移を与えたときの順応を用いて、小脳の順応機能の評価法を開発中である。25cm は離れた指標に向かって指を当てるタスクをもとに、SCD 患者において、どのパラメーターが変化し、四肢運動失調とどのような関係にあるかを分析した。また、視野の偏移を急激に与える場合と、少しずつ与えた場合での違いも解析した。結果、脊髄小脳変性症患者ではプリズム順応の aftereffect が減少していることが示された。プリズム順応の障害は運動失調とは相関はせず、独立の小脳機能障害を表している、小脳の順応機能を表す良い検査法になることを示した。同じくプリズム適応について、プリズム眼鏡の装着、およびその前後でタッチパネルを用いて評価した別のグループの検討では、適応指数を既存の重症度評価スケール SARA や 9-Hole Peg Test (9HPT) と比較する負の相関を認めた。適応指数による評価では小脳失調症患者には運動学習障害のあることを示す結果であった。

d. 心理物理検査と構造画像の相関解析: 本研究では、SCD を対象に小脳の高次機能への関与を調査し、小脳機能の新たな評価法の開発を目指している。また、類似の行動課題を訓練したサルを用いてその脳内メカニズムを調べるとともに、大脳小脳連関に関わる脳各部への薬理的操

作によって小脳変性症と同様の障害を生じさせることを試みている。今年度は、患者で8種類の心理物理実験課題を行い、感覚予測を必要とする一部の課題で重症度スコア (SARA/BBS) との相関を見出した。また、脳画像解析では、小脳外側部の萎縮と一部の課題成績との間に相関を認めた。

9) 分子マーカー

髄液の解析: 遺伝性 SCD と MSA-C を明確に区別できるバイオマーカーおよび疾患進行と相関する代用マーカーとしての髄液サイトカインを検討した。遺伝性 SCD と比較し、MSA-C では髄液中の炎症性サイトカインレベルの上昇を認めた。一部のサイトカインレベルは罹病期間や橋のサイズと逆相関していた。MSA-C における炎症性サイトカインの高値と疾患進行に伴う減少は、疾患初期における炎症性機序の関与を示唆する。疾患の早期診断と抗炎症治療は、本疾患の予後を改善する可能性が高い。

10) 分子病態機序、創薬候補、モデル系

a. MSA 分子病態解析: ①乏突起膠細胞(オリゴ)には、通常、 α シヌクレインの発現は極めて低い。MSA に蓄積するリン酸化 α シヌクレイン α シヌクレインは細胞外に由来する可能性があり、それには最近注目されている α シヌクレインの細胞外輸送系が関与している可能性がある。昨年までに、tubulin polymerization promoting protein (TPPP/p25 α) が α シヌクレインと特異的に結合して凝集体形成を促進すること、 α シヌクレインの細胞外放出には Rab11A の関与する小胞間輸送の関与していること、細胞内への取り

込みの主な経路はダイナミン依存性のエンドサイトーシスであること、抗うつ薬であるセルトラリンがこのダイナミンの機能を抑制することにより α シヌクレインの細胞内取り込みを低下させることを明らかにした。この背景を基にして今年度は、ユビキチン化蛋白を識別して輸送する小胞内輸送システムのマスターレギュレーターである ESCRT 複合体 (Endosomal Sorting Complex Required for Transport) の異常が α シヌクレインの蓄積を誘発し、マイトファジー障害の起きることを明らかにした。②TPPP/p25 α とリン酸化 α シヌクレインを認識する特異抗体を用いて、両者の局在を正常と MSA 剖検例を用いて検討した。その結果、正常において TPPP はオリゴの細胞質、核、ミトコンドリア外膜に局在していた。MSA において、GCI 陽性オリゴではこの核内局在が消失し、その減少は α シヌクレイン蓄積に先行して生じること、GGI には TPPP と共にミトコンドリアマーカーも凝集することを明らかにした。

b. オートファジー系の障害: Sigma-1 receptor (SIGMAR1) は小胞体分子シャペロンの 1 つで、新生された蛋白の折り畳みだけでなく、異常蛋白を小胞体関連分解へ運ぶことにも関与している。今回、種々の神経変性疾患における SIGMAR1 の局在と機能について検討した。ポリグルタミン病 (Huntington 病、DRPLA、SCA1-3)、核内封入体病、TDP-43 proteinopathy の核内封入体が SIGMAR1 陽性であった。SIGMAR1 は細胞質と核を行き来しており、小胞体関連分解を介して核内異常蛋白の分解に関与している可能性のあることを

明らかにした。

c. ポリグルタミン病の病態機序: ポリグルタミン封入体の結合タンパク質 p62 について、選択的オートファジー制御メカニズムの解析を行い、p62 S403 のリン酸化が選択的オートファジーを促進することを報告した。本年度は p62 のノックアウトの影響についてポリグルタミン病モデルマウスを用いて検討した。これらのマウスでは細胞質での異常タンパク質の分解が阻害され、凝集を促進し、核内移行が減少したために、paradoxical な病態改善をみた。核内封入体を細胞質封入体形成促進によって減少させ、症状改善が可能であることを示した。

d. SCA1 モデル動物: ポリグルタミン病における神経機能障害のメカニズム解明を目的として、2光子レーザー顕微鏡を用いて SCA1 ノックインマウスにおけるシナプス形態・動態異常の解析を行った。その結果、発症前のシナプス発達期(4週齢)からシナプス足場蛋白質である Homer1b/c、Shank などの発現が有意に減少し、シナプスの形態異常は認めないものの、ターンオーバー率が有意に亢進していることを明らかにした。さらに、シナプスターンオーバー率の亢進は、シナプス成熟期でも持続することから、ポリグルタミン病などの晩発性神経変性疾患の神経機能障害の根底に発達期のシナプス成熟障害が寄与する可能性があることを示した。

e. 間葉系幹細胞治療の試み: 同じく、SCA1 ノックインモデルマウス用いて間葉系幹細胞髄腔内投与の有用性を検討した。生後1か月の脊髄小脳変性症1型ノック

インマウスおよびプルキンエ細胞特異的トランスジェニックマウス髄腔内に3000個のマウス骨髄由来間葉系幹細胞を移植したところ、脊髄前根運動神経軸索の変性、運動神経伝導遅延が部分的に改善された。同様に、小脳プルキンエ細胞の配列の乱れ、樹状突起退縮および運動失調が改善された。この改善効果は間葉系幹細胞培養上清髄腔内投与でも再現されたため、間葉系幹細胞からの神経栄養因子の傍分泌が改善効果に寄与している可能性が示唆された。

f. 線虫モデルの作成と創薬候補の探索: ポリグルタミン(polyQ)病など蛋白の重合体形成を阻害する新規治療薬を開発することを目的として、培養細胞を用いて変異ポリグルタミン蛋白の重合体形成を検出するシステムを樹立し、アメリカ食品医薬品局認可の小化合物ライブラリーを用いてスクリーニングを行っている。本年度は、既に見いだされた候補薬の中から臨床使用されている薬剤トップ25を抽出し、ポリグルタミン病モデル線虫を用いて治療効果を検討した。6薬剤にてQ40線虫の封入体面積の減少を認めた。この6候補薬の中で PolyQ Aggregation Inhibitor 39095 (QAI-39095) が封入体数・面積の減少、運動能の改善、寿命の延長、重合体量の減少をもたらすことを見出した。

g. SCA1 ショウジョウバエモデル: SCA1の病態解明と治療開発をDNA損傷修復機構にフォーカスして行った。第1に、SCA1を含むポリグルタミン病の共通病態として、VCP機能低下があることを示した。次に、SCA1のDNA損傷修復病態に関連する

新規分子として RpA1 と Chk1 を網羅的な
ショウジョウバエ遺伝学スクリーニング
から同定した。さらに、先の研究で病態
関連分子として報告した HMGB1 を用いて、
SCA1 ノックインマウスの治療実験を行い、
AAV1 を用いた実験では60%を上回る顕
著な寿命延長と運動機能改善を認めた。

h. SCA13 の病態解析: 脊髄小脳失調症
(SCA13) は進行性運動失調と小脳萎縮を
きたす優性遺伝性疾患である。本疾患は
プルキニエ細胞に豊富に発現している電
位依存性 K チャネル Kv3.3 のミスセンス
変異による。そこでマウス培養プルキニ
エ細胞にミスセンス変異 R424H を遺伝子
導入により発現させて機能解析を行なっ
た。その結果、脱分極パルスによる外向
き電流の減少、活動電位の幅の拡大、細
胞内 Ca の上昇が確認された。さらにプル
キニエ細胞の発達が障害され、細胞死が
惹起された。これは P/Q タイプ電位依存
性 Ca チャネル阻害薬によれ阻止された。
このことから、変異 Kv3 チャネルの機能
低下は神経細胞の過剰興奮をもたらし、
細胞内 Ca 濃度の上昇により細胞死に至る
と考えられる。同様の機序が SCA13 患者
でも起きていると推定される。

11) リハビリテーション

a. 短期集中リハビリテーション: 脊髄小
脳変性症 (SCD) に対する短期集中リハビ
リテーション(リハ)の効果は約半年持続
するが、その後の機能維持に関する方法
論は確立されていない。間歇的集中リハ
の意義を明らかにするため、1カ月の入院
短期集中リハを1年から2年の間隔で複
数回おこなった SCD9 例の転帰を解析した。
集中リハの効果は小脳性運動失調や歩行

に対しては小さくなるが、ADL に対する効
果が顕在化した。さらに集中リハの間隔
や在宅でのリハ量が機能維持に関連して
いた。

b. 在宅患者用の訓練プログラム: 昨年度、
本研究班にて脊髄小脳変性症患者を対象
としたホームエクササイズ用パンフレッ
トを作成し、今年度は、多施設において、
このパンフレットを用いたホームエクサ
サイズの効果について検討した。介入群
では指導3ヶ月後、座位体前屈にて有意
に改善を認めた。本パンフレットは安全
に行うことができ、また、運動の習慣化
の契機になると推測された。

D. 考察

本年度は研究班の三年である。当初の
目的である、原因究明、自然歴、重症度・
治療評価系、病態機序・創薬候補探索、
リハビリテーションの何れの課題におい
ても成果を上げつつある。遺伝子解析の
成果は生体試料の収集と解析拠点による
効率的研究が有効であることを示してい
る。当初の計画で予定した BF-227 PET は
東日本大震災で損壊後、機材更新により
稼動可能に復旧したとのことなので次年
度以降の展開に期待している。以下は課
題毎に問題点をまとめてみた。

1) 診断基準

MSA については、現在用いられている欧
米の診断基準をそのまま適用するのは問
題が指摘されてきた。主な理由は自律神
経障害で初発する例が診断できないこと、
初発症状が欧米ではパーキンソニズムで
あるが日本人では運動失調であること
による。パーキンソニズムで初発する MSA

の鑑別診断は、今後の課題である。また、CCA の後ろ向き調査にもあるように、MSA-C の早期例は CCA と臨床診断されていることも十分に予想される。このような背景から、研究班では MSA の早期診断に貢献できる画像撮像法の確立、及び診断基準の再検討に取り組んでいるところである。

2) 自然歴研究

今回は、厚労省特定疾患調査個人票を活用して MJD/SCA3、SCA6 の自然歴を把握し、海外の研究結果と比較することができた。海外でも 5 年間の長期追跡疫学データはこれまでになく、貴重な情報である。世界では日本のみが多発している SCA31 についても調査が開始された。ところで我が国の自然歴研究では、企画とデータ管理を単独の研究者もしくは施設に依存しているために、欧米のような大規模な調査研究ができていない。今後は生物統計の専門家と web 登録システムの構築等、調査研究の基盤整備が必要である。MSA については診断基準の問題と、焦点を発病早期と全経過把握に置くかによりデータフォーマットの設計が異なる。そこで実態の把握を優先して、診断基準作成へ向けて作業を進めてきた。自然歴研究には MSA も含めて国際的に通用する症例数を確保するためには、今後の特定疾患 web 登録システムを活用した調査体制の再構築が必要である。

3) 生体試料収集

MSA については JAMSAC、痙性対麻痺については JASPAC により、前研究班より試料の集積を継続している。本年度に報告された MSA 素因遺伝子の解析、痙性対麻

痺の分子疫学の成果はその基盤による成果である。次世代シーケンサの進歩、遺伝子解析拠点と各分担研究者との連携研究が円滑に進むよう今後も検討が必要である。

4) 病因究明

皮質性小脳萎縮症 (CCA) は孤発性 SCD の 35% を占める頻度の高い疾患である。CCA と臨床診断された一群の実体については、長らく検討されてこなかった。今回、この問題に着いてワークショップで取り上げたが、そこから伺われる結論に関心が持たれた。剖検例では CCA は稀な疾患であり、最終的には遺伝性 SCA であることが明らかになった例が多かった。CCA と臨床診断された症例の後ろ向き研究を総合すると、“CCA”には遺伝性小脳失調症、自己免疫性小脳炎、多系統萎縮症 (MSA-C) など多様な疾患が含まれていた。これらを除いて残った例は従来の統計より遙かに低かった。特に、免疫機序による小脳萎縮は治療可能であることは臨床的にも重要な意義がある。

多系統萎縮症 (MSA) : 素因遺伝子として COQ2 変異を同定した。素因遺伝子を同定したこと、それに由来する機能障害が治療可能であるので、画期的な成果である。この変異は日本人 MSA の 9% に認められるので、他の素因遺伝子の同定を推進中である。③ 遺伝性運動失調症 SCA36 (Asidan) の臨床像と病理所見が報告された。本疾患は SCA31 と同じく日本に限定して報告されている疾患である。

これ以外に、新規の当該遺伝子と変異が同定された。次世代シーケンサによる多数例の効率的解析による成果である。

既知の変異を認めない例も多い。一見孤発例と思われた例にも de novo 変異が有るので、その変異が病原性なのか多型なのか、区別が付きにくいという課題も浮き彫りとなってきた。その意味でも、コントロールとなる基準データベースの意義は大きい。

5) 重症度・治療評価系

研究班では既存の評価スケールの感度の検討に加えて、定量可能な客観的指標として画像マーカー、生理学的検査、分子マーカーの開発に取り組んできた。評価スケールとしては発病早期に6ヶ月間で進行度を評価できるものが望ましい。そのためには既存の症候学やADL障害度にもとづいた尺度では感度が鈍い。臨床試験を想定した場合、鋭敏性に乏しく、評価者間変動が大きい欠点がある。その意味では、研究班が開発に取り組んできたリズム評価試験、上肢機能、リズム順応に関する試験はいずれもが鋭敏で連続変数として定量可能である。これらの神経生理検査は、タスクも簡便であることから今後の臨床応用を旨として開発の趣旨に沿ったものである。心理物理検査に関しては現在の症候学では検出されていない機能障害を検出できる可能性がある。

画像マーカーには、鑑別診断に加えて進行度など病態評価という質的に異なった2つの可能性がある。今後、治療介入の実用化を考慮すると、早期鑑別診断が求められるが、既存の画像診断技術はその期待に十分に対応しているとはいえない。そこで研究班ではMSAの早期鑑別診断ならびに類縁疾患との鑑別を目的とし

て新たなMRI撮像技術の開発、疾患病理を反映した部位(上小脳脚交叉)の描出に取り組んでいる。さらに分子病態機序を反映する指標として髄液や血漿などから定量可能な分子マーカーは必要とされている。MSA患者髄液の炎症性サイトカインはその候補の一つである。

6) 病態機序・疾患モデル・創薬候補

MSAとポリグルタミン病など蛋白が蓄積する疾患ではオートファジー系の障害とDNAの修復障害のあること、その制御が治療法開発に繋がる可能性の有ることを明らかにした。SCA1モデルマウスでの幹細胞髄注療法の効果、ポリグルタミン病線虫モデルによる治療候補化合物のスクリーニングは特筆すべき成果である。幹細胞髄注の効果は、何らかの液性因子が有効成分であることを示唆している。

7) リハビリテーションとその意義

間歇的集中リハ、在宅療養患者の訓練プログラムが共に有効である事が示された。前者は独歩可能な病期であり、後者は在宅療養中の患者でより進行期の患者を対象としている。今後は、病院と家庭療養ともに、連携したプログラムと、この機能低下阻止を目指したモニタリング体制の整備を念頭に入れた検討が求められる。

SCDやMSAなど慢性進行性疾患には、早期診断と各種重症度評価系の開発を特に重視した。治療介入は早期が望ましく、その可能性も視野に入りつつある。もう一つの柱は慢性療養期のリハビリテーションである。後者については機能低下阻止を目指して医療施設と連携した在宅療養の体制を構築することは意義ある取り

組みである。早期診断による治療介入と慢性期のリハビリテーションによる機能維持は、SCDに関連する医療の中核を成しているからである。

E. 結論

今年度は、MSA 素因遺伝子、遺伝性脊髄小脳変性症の新規起因変異を解明、小脳性運動失調の定量的評価系の開発、分子病態機構の解明、疾患モデルの開発と創薬標的分子の探索、ポリグルタミン病の治療薬候補スクリーニング系の開発等、いずれの課題においても先駆的な成果を上げることができた。

MSA の遺伝素因は複数あると予想されるので、今後の研究継続が必要である。皮質性小脳萎縮症とされている一群には免疫介在性失調症が含まれている。この一群は鑑別診断して治療の可能性を検討する価値がある。

F. 健康危険情報

特記すべきもの無し

G. 研究発表

1. 論文発表

各分担研究者の報告書参照

論文は巻末にまとめて記載

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

各分担研究者の報告書参照