

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25年度ワークショップ

日程 平成25年8月9日（金）10:00~16:35
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: 03-3265-5211

（敬称略）

10:00

挨拶

■CCAとは何か

10:10~11:00

座長：若林 孝一（弘前大学 脳神経病理学）

CCAの疾患概念に関する文献的考証

水澤 英洋（東京医科歯科大学 神経内科）

CCAの病理について

豊島 靖子（新潟大学脳研究所 病理学）

11:00~11:40

座長：水澤 英洋（東京医科歯科大学 神経内科）

孤発性CCAの臨床的多様性

桑原 聡（千葉大学 神経内科）

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

吉田 邦広（信州大学 神経難病学）

11:40~12:30

座長：吉良 潤一（九州大学 神経内科）

■特別講演 1

免疫介在性機序による小脳失調症

田中 恵子（金沢医科大学 神経内科）

12:30~13:30

班員連絡・昼食

13:30~14:30

座長：辻 省次（東京大学 神経内科）

■MSA病態研究の新展開

MSAの病態機序 最近の進歩

武田 篤（東北大学 神経内科）

MSAの素因遺伝子—治療への新展開

辻 省次（東京大学 神経内科）

14:30~15:30

座長：祖父江 元（名古屋大学 神経内科）

■MSAの臨床治験にむけて

MSAの診断基準を考える；臨床治験に向けて

祖父江 元（名古屋大学 神経内科）

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—

佐久嶋 研（北海道大学 神経内科）

15:30~16:30

座長：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）

■特別講演 2

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～

久保田 健夫（山梨大学 環境遺伝学）

16:30

閉会挨拶

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 25 年度ワークショップ報告書

【演題名】 Cortical cerebellar atrophy (CCA) とは何か - CCA の疾患概念に関する文献的考証

【演 者】 水澤英洋

【所 属】 東京医科歯科大学大学院・脳統合機能研究センター脳神経病態学

【要 約】

脊髄小脳変性症 (spinocerebellar degeneration: SCD) の概念が一般的になったのは 1954 年の Greenfield の総説に始まると考えられる (図 1)。この中で SCD は、病変部位により脊髄が障害される病型、小脳が障害される病型、脊髄と小脳の両者が障害される病型に分類されたが、皮質性小脳萎縮症あるいは小脳皮質萎縮症 (cortical cerebellar atrophy : CCA) は主に小脳が障害される病型に分類される。1922 年 Marie らにより late cortical cerebellar atrophy (LCCA) として記載されたものに由来する。

Marrie らの記載以来、神経病理学的変化としては、Purkinje 細胞を中心とする小脳皮質の変性が主であるが、そのみに留まる症例に加えて下オリーブ核の変性を伴う例も報告されるようになり小脳下オリーブ核変性症 (cerebello-olivary degeneration) の概念が生まれた。

1963 年の福田ら、1966 年の萬年ら、1983 年の吉岡らの報告では下オリーブ核の変性がみられている。2008 年の Ota らによる 4 例の剖検例ではプルキンエ細胞の脱落から、分子層や顆粒層の菲薄化への進展がみられており、症

例により下オリーブ核にも変性とグリオシスがみられる。

一方、1990 年の岩淵らや 1994 年の Tsuchiya らによる剖検例ではプルキンエ細胞の脱落があるが、下オリーブ核の変性は認められていない。遺伝性 CCA とも言うべき脊髄小脳失調症 6 型 (SCA6) における Pukinje 細胞の脱落と下オリーブ核神経細胞の変性との対応などから、下オリーブ核の変性は Pukinje 細胞変性に続発した現象と考えられている。

一方、2003 年 Fox らによる剖検例ではプルキンエ細胞の脱落、分子層や顆粒層の菲薄化、歯状核のグリオシス、下オリーブ核の変性とグリオシスを伴い、認知機能の低下や舞踏運動もみられていることから、下オリーブ核の変性も原発性である可能性もある。

欧米ではその後 Harding らが臨床症状と遺伝性から SCA を分類するようになり、病理学的な分類ともいえる SCD という言葉はあまり使用されなくなっていった。孤発性の SCA について、1981 年に Harding らは idiopathic late onset cerebellar ataxia (ILOCA) と呼び、2012 年には Klockgether が Handbook of Clinical Neurology の中で、孤発性成人発症

原因不明失調症 sporadic adult-onset ataxia of unknown etiology (SAOA) という名称を用いている。

本邦では、本研究班の前身である厚生労働省の運動失調症研究班が中心となって、神経病理学的名称である多系統萎縮症 (MSA) あるいはオリブ橋小脳萎縮症 (OPCA) との対応からと思われるが、それ以外の孤発例を小脳皮質にはほぼ限局した病変をもつことを特徴と捉え、CCA と呼ぶ分類を継続して使用してきた。図 1 に明らかなように CCA は孤発性 SCA の約 30% を占める重要な疾患群と言える。

今後については、現在わが国では CCA が定

着している現状を考慮して当面はこの名称を継続して使用することがよいと思われる。臨床実地では、治療可能性のある続発性失調症を十分に鑑別した上で、「孤発性 MSA 以外の孤発性脊髄小脳失調症」としての“CCA”の症例を蓄積し、それらの症例を、症候学的に、神経病理学的に、多方面から総合的に分析して特徴を明らかにしてそれぞれ疾患単位として確立するよう努力すべきと思われる。運動失調症研究班としては、この“CCA”症例を系統的に全国レベルで登録し集積する事業を推進することが望ましい。

【文献】

1. Marie P, Foix CH, Alajouanine TH. De l'atrophie cerebelleuse tardive a predominance corticale. Rev Neurol (Paris) 1922; 29: 849-885, 1082-1111.
2. Greenfield, JG. The spino-cerebellar degenerations. Backwell, Oxford, 1954
3. Harding AE. "Idiopathic" late onset cerebellar ataxia. A clinical and genetic study of 36 cases. J Neurol Sci 1981; 51: 259-271
4. Abele M, Bürk K, Schöls L, et al. The aetiology of sporadic adult-onset ataxia. Brain 2002; 125: 961-68.
5. Tsuji S, Onodera O, Goto J, et al. Sporadic ataxias in Japan - a population-based epidemiological study. The Cerebellum 2008, 1-9.
6. 岩淵潔, 柳下三郎. 晩発性皮質性小脳萎縮症の 1 剖検例—二次性皮質性小脳萎縮症との異同について—。臨床神経学 1990; 30: 1190-6.
7. Tsuchiya K, Ozawa E, Saito F, et al. Neuropathology of late cortical cerebellar atrophy in Japan: distribution of cerebellar change on an autopsy case and review of Japanese cases. Eur Neurol. 1994; 34: 253-62.
8. Fox, SH, Nieves A, Bergeron C, et al. Pure Cerebello-Olivary Degeneration of Marie, Foix, and Alajouanine Presenting With Progressive Cerebellar Ataxia, Cognitive Decline, and Chorea. Mov Disord. 2003;18:1550-1554.
9. Ota S, Tsuchiya K, Anno M, et al. Distribution of cerebello-olivary degeneration in idiopathic late cortical cerebellar atrophy: Clinicopathological study of four autopsy cases. Neuropathology 2008; 28:

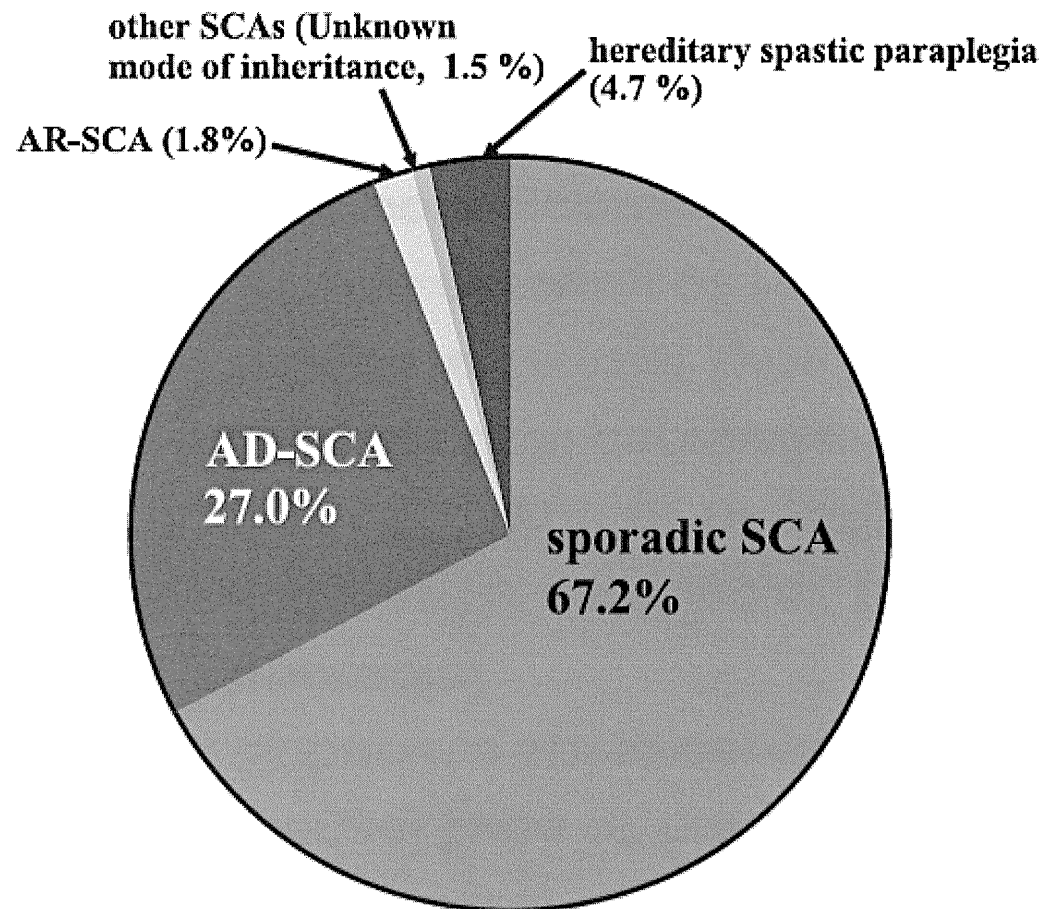
43-50.

10. Klockgether T, Schroth G, Diener HC, et al. Idiopathic cerebellar ataxia of late onset: natural history and MRI morphology. JNNP. 1990; 53: 297-305.

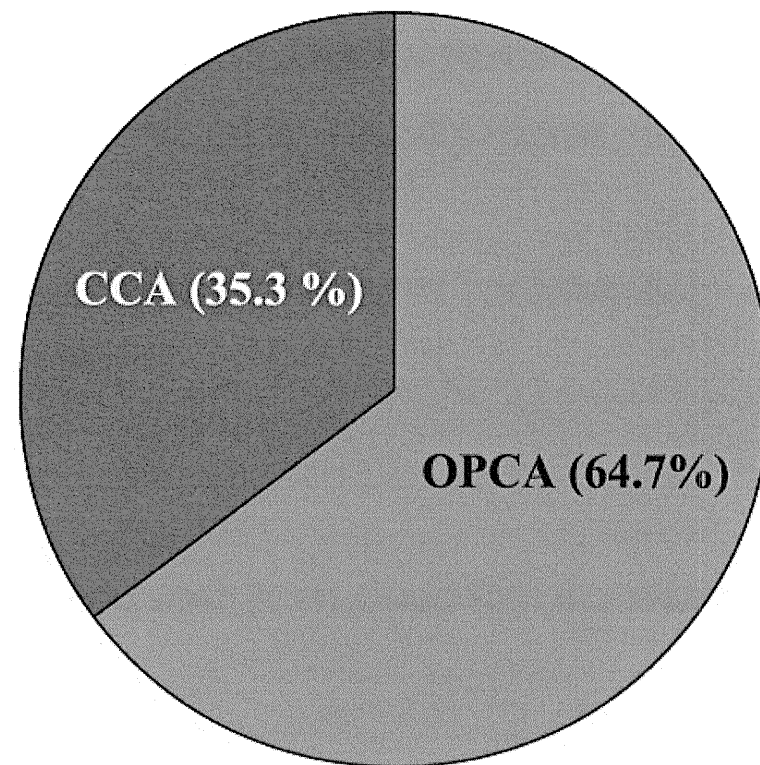
表 2 脊髄小脳変性症の分類

- I 孤発性脊髄小脳変性症
 - 1. オリーブ橋小脳萎縮症 (OPCA)
 - 2. 皮質性小脳萎縮症 (CCA)
 - 3. その他
- II 遺伝性脊髄小脳変性症
- III 遺伝性痙性対麻痺

(厚生労働省運動失調症に関する調査研究班、2001)



日本における脊髄小脳変性症の頻度
(n=10, 487)



孤発性脊髄小脳変性症の頻度
(n=6758)

表2 Classification of the spino-cerebellar degeneration

A. Predominantly spinal forms.

1. Friedreich's ataxia, -----
2. Hereditary spastic ataxia, -----

B. Spino-cerebellar forms.

1. Menzel type of hereditary ataxia
2. Subacute spino-cerebellar degeneration (carcinogenic and sporadic)

C. Predominantly cerebellar forms.

1. Holmes' type of hereditary ataxia
Late cortical cerebellar atrophy (Marie, Foix, Alajouanine)
Subacute familial type (Akelitis)
2. Diffuse atrophy of Purkinje cells (toxic and carcinogenic)
3. Olivo-ponto-cerebellar atrophy (Dejerine, Andre-Thomas)
4. Dentato-rubral atrophy
Dyssynergia cerebellaris myoclonica (Ramsay Hunt)

(Greenfield, JG, 1954)

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 25 年度ワークショップ報告書

【演題名】皮質性小脳萎縮症の病理組織学的所見

【演 者】豊島靖子

【所 属】新潟大学脳研究所病理学分野

【要 約】

皮質性小脳萎縮症（CCA）は孤発性、高齢発症、長期経過の疾患で予後が比較的良いため、剖検の報告は多くない。我々の施設では、厳密な意味での CCA の剖検はなく、今回、自験例のうち、CCA に近い臨床病理学的所見を有したものについて提示した（表）。Spinocerebellar ataxia type 6 (SCA 6) が複数例あり、我々の地方において CCA としてみられていた症例は多くが遺伝子検査の結果、SCA6 であったことが考えられた。表にある症例の病理組織学的検索では小脳皮質に強調される変性と、それに関連した下オリーブ核の変性が共通して認められた。錐体外路系には異常を認めなかった。

SCA6 ではプルキンエ細胞の胞体に異常伸長ポリグルタミン鎖の蓄積を示す顆粒状の封入体が認められた。SCA31 はプルキンエ細胞の胞体周囲に、ヘマトキシリン-エオジン染色で好酸性にそまる構造帯が認められ、電子顕微鏡での観察で、その部位には異常シナプスの形成が認められた。まだ診断のついていない兄妹例は、病理組織学的にプルキンエ細胞層に茶褐色の色素を有する構造物が観察され、

action myoclonus renal failure syndrome (AMRF) と似た所見を呈していた。この症例はミオクローヌスや腎障害の家族歴がないことから、AMRF と異なる疾患の可能性もあり、現在遺伝子検査を依頼中である。孤発性で、高齢発症の症例は、小脳プルキンエ細胞の核内に好酸性の封入体を有するが、ポリグルタミン病が否定されている。

今回再検索した症例では、後索変性や、末梢神経病変を伴うものがあった。これらは脊髄の変性を伴い、いわゆる脊髄小脳変性症 (SCD) としてとらえてよいものと思われるが、強い小脳の変性が脊髄症状をマスクして CCA として長年経過観察されていたことが考えられる。また、頭部のみに検索が限られてしまうと見逃されてしまうため、臨床所見をとるうえで注意が必要と思われた。

今回提示した数例においても特徴的な病理組織学的所見をもつものがあり、CCA には多くの疾患が含まれている可能性がある。今後遺伝子検査などで原因が解明されるとともに CCA の中から独立して分類されてゆく疾患が出てくることが考えられる。

【参考資料】(必要な図表、引用文献等おつけ下さい)

表 小脳性失調が主症状で、小脳皮質に強調される変性を認めた症例

新潟大学脳研究所病理学分野

	SCA6*	SCA31	孤発性CCA	家族性SCD-1	家族性SCD-2	paraneo*
性	女性	男性	男性	男性	女性	女性
発症年齢(歳)	56	39	71	30	56	70
臨床経過(年)	19	43	11	36	20	6
失調	体幹	下肢	体幹	体幹	体幹・四肢	四肢
眼振	記載なし	-	-	-	垂直性	+
構音障害	+	+	-	+	+	+
振戦	+	+	-	+	+	+
感覚障害	-	-	+	-	-	-
錐体路症状	+	-	-	+	+	-
認知症	+	-	-	+	精神発達遅滞	-
その他	首下がり			精神症状, 難聴 両親いとこ婚	精神症状, 難聴 兄妹例	
病理組織学的特徴	1C2陽性	somato-dendritic sprout	Purkinje細胞 核内封入体	Purkinje細胞層のpigment		炎症細胞浸潤

*SCA 6 と paraneoplastic cerebellar degeneration は複数例あり

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 25 年度ワークショップ報告書

【演題名】 孤発性 CCA の臨床的多様性

【演 者】 桑原 聡、別府美奈子、澤井 摂

【所 属】 千葉大学大学院医学研究院・神経内科学

【要 約】

孤発性小脳皮質萎縮症（CCA）は成人発症の脊髄小脳変性症のうち遺伝性小脳失調症、多系統萎縮症（MSA）、その他小脳障害をきたす原因を除外した疾患群の総称として用いられている。2013 年現在全国で約 7000 名が CCA の臨床診断で特定疾患受給者として登録されているが、その実態は未だ不明であり、家族歴の確認できない遺伝性小脳失調症、MSA の初期、免疫介在性小脳炎が混在していると考えられる。

今回、過去 5 年間に当院を受診した連続症例の実態調査を行い、CCA の実態について検討した。対象は 2008 年から 2013 年 6 月までに千葉大学神経内科を新規受診した 7855 名中脊髄小脳変性症が疑われた 220 名において、臨床情報、脳 MRI、自律神経機能検査、自己抗体、遺伝子検査所見を後ろ向きに検討した。初診時診断は遺伝性小脳失調症 71 例（32%）、痙性対麻痺 23 例（10%）、孤発性脊髄小脳変性症 126 例（58%）であった。孤発性脊髄小脳変性症の内訳は MSA（Gilman の診断基準で possible 以上）が 81 名（64%）、CCA が 33 例（27%）、その他 9%であった。

初回診断で CCA とされた 33 例をさらに解析

した。MRI の T2 強調画像・プロトン密度強調画像で hot cross ban sign（十字徴候）が 18 例に認められ、このうち 15 例では自律神経機能検査（起立試験、排尿機能検査）異常を伴っており、これらの 18 例は MSA 初期と思われた。遺伝子検査は 5 例で施行されて、2 例がそれぞれ SCA6、SCA31 と診断された。3 例において抗甲状腺抗体が陽性であり、そのうち 1 例では亜急性進行から橋本脳症・小脳型が疑われた。すなわち CCA33 例は(1)MSA 初期(18 例、55%)、(2)家族例のとれない SCA6/31 (2 例、7%)、(3)橋本脳症 (1 例、3%)、(4)孤発性変性疾患としての CCA 疑い (12 例、36%) に分類された。

以上の結果から現在孤発性 CCA と診断されている症例には少なくとも以下の 4 群が存在すると考えられた：

- (1)MSA 初期
- (2)家族例のとれない SCA6/31
- (3)橋本脳症小脳型
- (4)孤発性変性疾患としての CCA。

今後、系統的な前向き調査によって CCA の実態を明らかにしていくことが必要と考えられる。

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 25 年度ワークショップ報告書

【演題名】 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

【演者】 吉田 邦広¹⁾、中村 勝哉²⁾、橋本 隆男³⁾、池田 修一²⁾

【所属】 信州大学医学部神経難病学講座¹⁾、信州大学医学部脳神経内科、リウマチ・膠原病内科²⁾、相澤病院神経内科³⁾

【要約】

皮質性小脳萎縮症（cortical cerebellar atrophy、CCA）の実態を把握するために平成 25 年 3 月時点で長野県に集計された特定疾患臨床調査個人票を調査した。また、県内の神経内科医に調査表を配布し、CCA の臨床的特徴を要約した。

平成 25 年 3 月時点で長野県には脊髄小脳変性症（SCD）726 名が集計され、うち孤発性（臨床調査個人票の診断 A に該当）は 285 名（約 39%）を占めた。そのうち CCA は 260 名であった。一方、多系統萎縮症（MSA）は 226 名が集計され、うちオリブ橋小脳萎縮症（OPCA、MSA-C）は 145 名（約 64%）であった。したがって、孤発性 SCD の内訳は、CCA/OPCA = 260/145 であり、CCA は OPCA の約 1.8 倍であった。この比率は Tsuji らの既報¹⁾と逆転しており、長野県では CCA が多いことがうかがえた。

次に調査表では、孤発性 SCD を対象に病型（①CCA、②OPCA、③CCA から OPCA への移行、④その他）、神経所見（①認知症、②注視時眼振、③不随意運動、④深部腱反射、⑤Babinski 徴候、⑥パーキンソニズム、⑦感

覚障害、⑧自律神経障害の 8 項目）、画像所見（①小脳萎縮、②大脳萎縮、③脳幹萎縮、④大脳白質病変、⑤橋十字サイン、⑥中小脳脚の萎縮、⑦中小脳脚の高信号の 7 項目）を調査した。

この調査により、臨床情報が入手できたのは 119 名、このうち Abele らの基準²⁾を満たすと思われるのは 81 名であった。この中から OPCA 例、後の遺伝子検査で SCA31 や SCA6 などが確定された症例を除外した。さらに発症から 5 年未満の症例を除外すると、最終的に 55 名が残った。なお、当初 CCA と診断され、後に MSA-C に診断が変更された 7 例では、発症から平均約 3 年で診断が見直されていた。また、そのきっかけとして排尿障害などの自律神経症状の出現が高率に見られていた。一方、別に当科で検討した孤発性 SCD の遺伝子検査では 68 名中、SCA31（3 名）、SCA6（2 名）、MJD/SCA3（1 名）、DRPLA（1 名）の計 7 名（10.3%）が陽性であった。

上記の 55 名を CCA として臨床情報、画像所見を要約した。発症年齢は平均 59.1 歳（30-79 歳）、罹病期間は平均 13.0 年（5~36

年)であった。臨床的にはほぼ純粋小脳型であり、小脳外徴候が見られたのは認知症 6 名 (10.9%)、不随意運動 6 名 (10.9%)、Babinski 徴候陽性 6 名 (10.9%)、パーキンソニズム 4 名 (7.3%)、感覚障害 1 名 (1.8%)、自律神経症状 3 名 (5.5%) であった。画像的にはほぼ全例 (52 名、94.5%) で小脳萎縮が見られたが、大脳萎縮は 8 名 (14.5%)、脳幹萎縮も 9 名 (16.4%) に確認された。橋十字サインや中小脳脚の萎縮・高信号はいずれにも見られなかった。

正中矢状断 MRI 画像を用いた定量的な検討では、小脳/後頭蓋窩比は対照群 (5 名) と比べて CCA 群 (9 名)、MSA-C 群 (8 名) では有意に低下していたが、橋/後頭蓋窩比は対照群と CCA 群では有意差なく、対照群—MSA-C 群間および CCA 群—MSA-C 群間では後者が有意に低下していた。CCA 群では小脳/後頭蓋窩比は罹病期間とともに低下する傾向が見られたが、橋/後頭蓋窩比は罹病期間と相関は見られなかった。

今回の検討を俯瞰すると、以下のような結論、問題点が見えてきた。

1) 孤発性で緩徐進行性の純粋小脳型の患者群が存在する。この群は長期的に経過しても脳幹や中小脳脚の萎縮や信号異常が見られず、生命予後は良好である。歴史的にも CCA はこのような患者群を捉えた疾患概念であると思われる。

2) CCA はあくまで除外診断であり、今回の検討でも獲得性失調症の除外に対するアプローチには患者間でかなりの差異が見られた。必ずしも標準化された検査法ばかりではないため、研究班として疾患頻度などを考慮して *minimal requirements* を示す必要があるか

も知れない。

3) CCA の診断上、獲得性失調症の除外のためにも一定期間の経過観察は必須である。ただし、一定年数の経過観察後であっても鑑別上、最大の問題は遺伝性 SCD の混在である。特に本邦に多い純粋小脳型である SCA31 や SCA6 が問題であろう。

4) CCA と MSA-C は病初期では鑑別が困難である。文献的には MSA-C では発症から 4-5 年以内に小脳外徴候が出るとされるが²⁾、CCA の臨床調査・研究を進める上では MSA-C との鑑別上、発症からの経過年数について一定の共通認識は必要ではないかと考える。

5) MSA-C の小脳外症候の中でも CCA との鑑別上、重要なのは自律神経障害の把握・評価であると思われる。自律神経障害の把握はどうしても主観的な訴えの有無に依存するため、簡便で客観的な評価法の確立が望まれる。

【引用文献】

- 1) Tsuji S, et al. *Cerebellum* 2008; 7: 189-197.
- 2) Abele M, et al. *Brain* 2002; 125: 961-968.

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 25 年度ワークショップ報告書

【演題名】免疫介在性機序による小脳失調症

【演 者】田中 恵子

【所 属】金沢医科大学神経内科学

【要 約】

免疫学的機序により小脳失調症を生じる疾患には、感染後性に生じる小脳炎や脱髄疾患、傍腫瘍性神経症候群、自己免疫性脳症など様々な病態がある。このなかで、特に自己抗体の関与が大きい一群に焦点をあてる。

自己抗体が介在する場合、その対応抗原の局在により、抗体の病態への関わりや、免疫療法に対する反応性、予後などが異なるため、細胞内抗原を標的とする場合と細胞表面抗原を標的とする場合を分けて考えることが重要である。

1. 細胞内抗原に対する抗体を生じる群

このグループの多くは、潜在する悪性腫瘍を有し、腫瘍組織が免疫反応の引き金となって抗体が産生されるものであり、腫瘍の種類と神経症状に一定の関連をもって特徴的な自己抗体を生じる。この中で、小脳失調を主徴とするものの代表は、子宮癌・卵巣癌・乳癌を有する中高年女性に生じる亜急性小脳変性症（paraneoplastic cerebellar degeneration: PCD）であり、抗 Yo 抗体が検出される。一般に、数日から数週で高度の失調症状が進行し、この時点では小脳 Purkinje 細胞が高度に脱落しているため、各種免疫療

法や腫瘍に対する治療を行っても、失調症状の改善が得られないことが多い。本症では神経症状発現当初から Purkinje 細胞に結合する抗 Yo 抗体が高力価で検出される。しかしながら、抗体そのものの神経症状への関与は少なく、Yo 抗原特異的な T 細胞による細胞傷害性機序が作用していると考えられる。

このほか、肺癌が背景となる抗 Hu 抗体陽性小脳失調症、乳癌などの関与が大きく抗 Ri 抗体が陽性で opsoclonus-myoclonus を伴う小脳失調症などもよく知られる。

2. 細胞表面抗原に対する抗体を生じる群

この一群では悪性腫瘍が見いだせない例が多く、自己免疫疾患として categorize される場合が多い。通常、抗体除去および産生抑制を目的とした免疫療法に反応して神経症状の改善が得られ、再発例はあるものの比較的予後は良好である。この群で検出される自己抗体は、細胞表面に立体構造を保って発現される受容体やチャネルを標的としており、抗体の検出も、生細胞にこれらの機能蛋白を発現させて血清・髄液を反応させる cell-based assay 法が用いられる。一部の抗体については病態モデルの作成に成功しており、抗体が病

変形成に直接的な関与があることが明らかにされている。

この中で、voltage-gated potassium channel (VGKC) 複合体抗体や N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) 抗体は脳症の一部症状として小脳失調が生じるものであるが、Lambert-Eaton 筋無力症候群 (LEMS) との関連が強いことで知られる voltage-gated calcium channel (VGCC) 抗体は LEMS の合併がない小脳失調症でも出現することがある。

3. 小脳失調症の一群で新たに検出された抗体
小脳 Purkinje 細胞は大きなニューロンであり、シナプス形成数が最も多いため、抗体反応の標的になりやすいと考えられている。近年、原因不明の孤発性小脳失調症例で自己抗体の存在が相次いで報告され、それまで小脳

変性症として長期の経過を辿っている症例で免疫療法が奏功して失調症状の改善が得られた例が報告されている。gliadin, glutamic acid decarboxylase (GAD), contactin-associated protein (CASPR)-2, Homer-3, metabotropic glutamate receptor 1 などに対する抗体が報告されているが、それぞれの抗体の疾患特異性についてはまだ議論があり、同一症例に複数の抗体が併存し multiple autoimmunity-hyperimmune state と考えられる場合もあることから、個々の抗体の病態への関与についてはさらなる検討が必要である。しかしながら、力価の高い自己抗体の存在は炎症病態を示唆することから、変性性小脳失調症と鑑別が困難な場合、治療反応性への期待を込めて、積極的に自己抗体の検出を試みることは重要と考えられる。

【参考資料】

自己抗体陽性脳症・小脳失調症

細胞内抗原に対する抗体陽性群

傍腫瘍性

Yo 抗体群 (卵巣・子宮・乳癌)
Hu 抗体群 (肺小細胞癌)
Ri 抗体群 (乳癌・肺小細胞癌)
Ma2 抗体群 (精巣癌)
CRMP-5 抗体群 (肺小細胞癌)

細胞表面抗原に対する抗体陽性群

自己免疫性

GAD 抗体群 (小脳失調, Stiff-person 症候群)
mGluR1 抗体群 (小脳失調)
VGCC 抗体群 (LEMS, 小脳失調)
Caspr2 抗体群 (小脳失調, 辺縁系脳炎, neuromyotonia)
Homer-3 抗体群 (小脳失調)

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 25 年度ワークショップ報告書

【演題名】 MSA の病態機序：最近の進歩

【演者】 武田 篤、菊池昭夫、長谷川隆文、菅野直人、今野昌俊、三浦永美子

【所属】 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

【要約】

グリア細胞質封入体（GCI）は多系統萎縮症を特徴付ける病理変化であるが、その主たる構成成分は α シヌクレインであり、オリゴデンドロサイトを中心としたグリア細胞に於ける α シヌクレインの蓄積がその病態機序の中心を担っていると考えられている。実際、 α シヌクレインをオリゴデンドロサイトに過剰発現させる動物モデルにて多系統萎縮症と類似の病理変化が再現できることが分かって来た。また剖検脳に於ける α シヌクレインの定量結果からも、 α シヌクレイン蛋白が多系統萎縮症脳内に於いて異常に集積していることが判明している。

我々は BF227 による分子イメージングを応用して、多系統萎縮症に於ける α シヌクレインの異常集積を生体脳で画像化することに世界で初めて成功した¹⁾。BF227 は元々老人斑検出を目的として開発されたが、 α シヌクレイン凝集物にも結合することが後に判明し、シヌクレインパチーの分子イメージングに応用されることとなった。[11C]BF-227 をプローブとした PET 画像の結果は、多系統萎縮症に於ける大脳白質、被殻、淡蒼球などでの集積高信号を示していた。これらの部位はこれまで

の病理学的検討から、グリア細胞質封入体が集積するとされる部位と一致していた¹⁾。4 例について 2 年後に再検査を施行した。その結果、[11C]BF-227 によって検出される脳内の異常高信号域が増強していた例、大きくは変化していなかった例、やや減少していた例と症例毎に経年変化が異なっていた。概ね、罹病期間の短い例（1～3 年程度）では上昇傾向を示し、長い例（3～5 年程度）では低下傾向を示していたことから、 α シヌクレインの蓄積は病初期には上昇傾向を示し、その後減少傾向に転じることが示唆された。

次に α シヌクレインの脳内蓄積機序について検討した。多系統萎縮症に於いて最も顕著にグリア細胞質封入体が出現するオリゴデンドロサイトでは、通常 α シヌクレインの発現は無いが、極めて低レベルであることが知られている。つまりオリゴデンドロサイトの細胞内 α シヌクレインは細胞外に由来する可能性が高く、最近注目されている α シヌクレインの細胞間輸送がその背景にある可能性が高い。そこで α シヌクレインの細胞間伝播メカニズムを分子細胞生物学的に検討した。その結果、細胞内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が判明した⁵⁾。また細胞外への放出には Rab11A の関与する小胞間輸送が関わっていることが示唆された⁴⁾。さらにオリゴデンドロサイトに特異的に発現する TPPP/p25 α は α シヌクレインと特異的に結合し、その凝集体形成を促進することも明らかとした²⁾。すなわち、細胞間伝播を繰り返している α シヌクレインが何らかの機序でオリゴデンドロサイト内に蓄

積・凝集体を形成し、細胞死へと導くことが多系統萎縮症に於ける神経変性の引き金を引いていることが考えられる。我々は抗うつ薬として既に使われているセルトラリンがダイナミンの機能を抑制することに依って、 α シヌクレインの細胞内への取り込みを低下させることも明らかとしたが、こうした細胞間伝播の抑制は多系統萎縮症治療の新たなストラテジーとなる可能性がある。

【参考資料】

1. Kikuchi A, Takeda A, Okamura N, Tashiro M, Hasegawa T, Furumoto S, Kobayashi M, Sugeno N, Baba T, Miki Y, Mori F, Wakabayashi K, Funaki Y, Iwata R, Takahashi S, Fukuda H, Arai H, Kudo Y, Yanai K, Itoyama Y, In vivo visualization of α -synuclein deposition by carbon-11-labeled 2-(2-[2-dimethylaminothiazol-5-yl]ethenyl)-6-(2-[fluoro]ethoxy) benzoxazole positron emission tomography in multiple system atrophy, *Brain* 133:1772-1778, 2010.
2. Hasegawa T, Baba T, Kobayashi M, Konno M, Sugeno N, Kikuchi A, Itoyama Y, Takeda A, Role of TPPP/p25 on α -synuclein-mediated oligodendroglial degeneration and the protective effect of SIRT2 inhibition in a cellular model of multiple system atrophy, *Neurochem. International* 57:857-990, 2010.
3. Kikuchi A, Baba T, Hasegawa T, Sugeno N, Konno M, Takeda A, Differentiating Parkinson's disease from multiple system atrophy by [123I] meta-iodobenzylguanidine myocardial scintigraphy and olfactory test, *Parkinsonism & related dis.* 17:698-700, 2011.
4. Hasegawa T, Konno M, Baba T, Sugeno N, Kikuchi A, Kobayashi M, Miura E, Tanaka N, Tamai K, Furukawa K, Arai H, Mori F, Wakabayashi K, Aoki M, Itoyama Y, Takeda A, The AAA-ATPase VPS4 Regulates Extracellular Secretion and Lysosomal Targeting of α -Synuclein, *PLoS ONE* 6: e29460, 2011.
5. Konno M, Hasegawa T, Baba T, Miura E, Sugeno N, Kikuchi A, Fiesel FC, Sasaki T, Aoki M, Itoyama Y, Takeda A, Suppression of dynamin GTPase decreases α -Synuclein uptake by neuronal and oligodendroglial cells: a potent therapeutic target for synucleinopathy, *Molecular Neurodegeneration* 7:38, 2012.

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 25 年度ワークショップ報告書

【演題名】MSA の素因遺伝子—治療への新展開

【演 者】辻 省次

【所 属】東京大学医学部附属病院神経内科

脊髄小脳変性症の病態解明と治療法開発については、これまで遺伝性脊髄小脳変性症を中心にして、多くの疾患で病因遺伝子、病態機序が解明され、さらには、解明された病態機序に介入する治療法の開発研究へと発展してきている。一方、脊髄小脳変性症の約 2/3 を占める孤発性脊髄小脳変性症については、病因、病態機序の解明が遅れていた。

多系統萎縮症 (multiple system atrophy, MSA) に遺伝的要因が関与するか、という点については、1. 頻度の点では稀であるが、家族性に発症する例があること、2. 欧米では、パーキンソニズムを主症候とする MSA-P が多いのに対して、わが国では小脳失調を主症候とする MSA-C が多いことなどの点から、遺伝的要因の関与が示唆されていた。また、これまでの研究から、疾患発症に対する影響度の大きい遺伝的要因を有する場合、家族内に複数の発症者が観察されやすくなることが示されている。

以上の背景より、MSA 発症に対する影響度の大きい遺伝的要因の解明を目指して、MSA の多発家系の病因遺伝子の解明と、そこで見出された遺伝子に着目した孤発性 MSA の大規模関連解析を行った。

これまでに 6 家系の家族性 MSA (全例が同胞発症例、1 家系に近親婚あり) を集積しており、ゲノムワイドの SNP typing を行い、常染色体劣性遺伝を仮定したパラメトリック連鎖解析およびノンパラメトリック連鎖解析を行い、候補遺伝子領

域を 80Mb 程度に絞り込んだ。近親婚のある 1 家系の発症者について全ゲノム配列解析を行い、見出された 3,492,429 個の variants について、A. 候補領域内に存在する、B. 遺伝子上に存在する、C. 非同義置換をもたらす変異である、D. 健常者集団には観察されない、などの filter により、*COQ2* 遺伝子上のホモ接合性変異を同定した。他の 5 家系について *COQ2* 遺伝子を解析したところ、もう 1 家系で *COQ2* 遺伝子上に、異なる複合ヘテロ接合性変異を見出した。

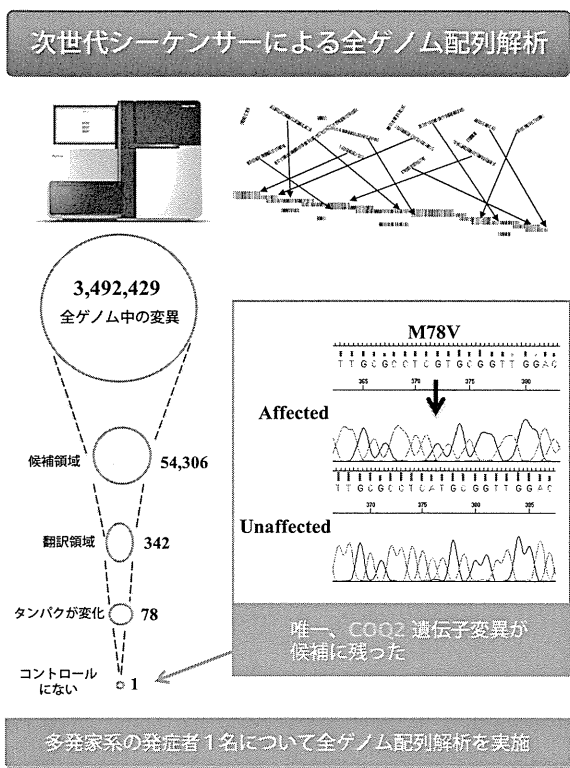
次に、孤発性 MSA758 例 (欧米の MSA395 例を含む)、健常者集団 1,129 例 (欧米の 609 例を含む) について、*COQ2* 遺伝子の変異解析を実施した。その結果、比較的頻度の高い variant として、日本人に特異的に V343A 変異が見出され、odds 比が 3.05 (95% CI 1.65-5.85, $p < 1.5 \times 10^{-4}$)であった。さらに、頻度は低いものの *COQ2* 活性を強く阻害する deleterious 変異が見出され、それらをプールした odds 比は、11.97 (95% CI 1.60-531, $p < 0.039$)であった。

COQ2 は、coenzyme Q10 の合成に必須である、*para*-hydroxybenzoate—polyprenyltransferase をコードしており、ホモ接合性の *COQ2* 変異を有する症例の剖検脳で、coenzyme Q10 の顕著な低下が観察された。

coenzyme Q10 はミトコンドリアにおいて、complex I, II から、complex III への電子伝達に関わっており、coenzyme Q10 の低下は、電子伝達系の活性の低下、ATP 産生の低下をもたらすと

考えられる。また、神経細胞では多量の活性酸素種が発生しており、coenzyme Q10 はその除去にも関わっていると考えられていて、coenzyme Q10 の低下は、酸化ストレスに対する脆弱性をもたらす可能性があると考えられている。

日本人では、COQ2変異を有するMSA症例は、MSA症例全体の9.3%であり、特にこれらの症例に対しては、coenzyme Q10 の大量投与による治療の効果が期待できることから、臨床治験によるその治療効果の評価を行うことが早急に望まれる。



【参考資料】

Multiple-System Atrophy Research Collaboration (Mitsui *et al.*). Mutations in COQ2 in familial and sporadic multiple-system atrophy. *New Engl J Med* 2013;369(3):233-44.

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 25 年度ワークショップ報告書

【演題名】MSA の診断基準を考える：臨床治験へ向けて

【演 者】祖父江 元

【所 属】名古屋大学神経内科

【要 約】

神経変性疾患の病態抑止療法において早期診断と早期治療が極めて重要であることは、アルツハイマー病や球脊髄性筋萎縮症の治験で示されている。多系統萎縮症（MSA）の診断基準は 2008 年には第 2 回コンセンサス声明¹⁾が出され、possible の見直し、red flags sign の導入などにより、第 1 回に比べて診断感度を高める試みがなされたが、初回受診の possible の感度は 41%と²⁾、十分とは言えない。この原因には自律神経不全と運動機能異常が診断に必須であることが挙げられる。これらの揃う期間は中央値 2 年で³⁾、早期には運動機能異常のみを呈する（preautonomic MSA）もしくは自律神経不全のみを呈する（premotor MSA）症例が多いことが想定される。

Premotor MSA については、病理学的に MSA と確定され、オリブ橋小脳（OPC）系、黒質線条体（SN）系の病変が極めて軽微な 102 剖検例の臨床特徴の検討では 4 例は自律神経不全で発症し、運動症状は無い、もしくは死亡直前に軽度認めただのみであった。4 例の生前診断は全例 Shy Drager 症候群で、排尿障害を全例に認め、起立性低血圧か呼吸障害を伴い、発症 2 年以内に突然死していた。病理学的に

は、Glial cytoplasmic inclusion を認め、脊髄中間外側核、Onuf 核、延髄自律神経諸核とその周囲の細胞脱落やグリオシスが明瞭であった。また延髄では循環や呼吸で重要な役割を果たす tyrosine hydroxylase premotor 陽性細胞の脱落が明瞭であった。自律神経不全を主徴とし、臨床診断基準を満たす前に突然死する症例のあることが確認された。純粋自律神経不全症と異なり節前性病変を主体とし、発症早期に短期間で排尿障害を中心とした多彩な自律神経不全を呈することが特徴であり⁴⁾、premotor MSA と呼べる本病型の診断基準確立は、早期治療介入上、重要と考えられた。

Preautonomic MSA としては、パーキンソニズムで発症し、自律神経不全出現までに 9 年～14 年を要した MSA-P 4 症例が近年報告された⁵⁾。また、MSA-C でも、preautonomic MSA の時期が長い症例は進行も遅い可能性が指摘されている⁶⁾。パーキンソニズムや小脳失調のみを呈し、長期間に渡って生存する MSA が存在すること、早期から複数の自律神経不全を呈し、運動機能異常を認める前に突然死する MSA の存在することを併せて考えると、一系統に障害が限局している mono system atrophy

と呼ぶべき病型をどのように診断していくのかが、大切である。

MSA の診断のためのバイオマーカーとしては、拡散MRIの有用性が複数報告されている。我々は conventional MRI で異常信号の出現する前から拡散 MRI では高率に異常を確認出来ることを報告した⁷⁾。また、近年の注目すべき成果として、[11C]BF-227 PET を用いた MSA の脳内 α -シヌクレイン蛋白質凝集体の可視化が挙げられる⁸⁾。さらに、現在は除外基準

になっているが MSA における認知機能低下を考え、進行の指標とする上で、大脳萎縮への着目は重要である^{9, 10)}。

以上、Mono system atrophy 即ち premotor MSA / preautonomic MSA の診断基準の必要性和、それを踏まえた自律神経不全の特徴や自律神経検査の意義再考、拡散 MRI や PET の導入、高次脳機能や大脳画像の導入をした前方向的観察研究の立ち上げが MSA の臨床治験へ向けた喫緊の課題と思われる。

【参考資料】

1. Gilman S, Wenning GK, Low PA, et al. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Neurology*. 2008;71:670-6.
2. Osaki Y, Ben-Shlomo Y, Lees AJ, et al. A validation exercise on the new consensus criteria for multiple system atrophy. *Mov Disord*. 2009;24:2272-6.
3. Watanabe H, Saito Y, Terao S, et al. Progression and prognosis in multiple system atrophy: an analysis of 230 Japanese patients. *Brain*. 2002 ;125:1070-83.
4. Mabuchi N, Hirayama M, Koike Y, et al. Progression and prognosis in pure autonomic failure (PAF): comparison with multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76:947-52.
5. Petrovic IN, Ling H, Asi Y, et al. Multiple system atrophy-parkinsonism with slow progression and prolonged survival: a diagnostic catch. *Mov Disord*. 2012;27:1186-90.
6. Klockgether T, Schroth G, Diener HC, Dichgans J. Idiopathic cerebellar ataxia of late onset: natural history and MRI morphology. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1990 ;53:297-305.
7. Ito M, Watanabe H, Kawai Y, et al. Usefulness of combined fractional anisotropy and apparent diffusion coefficient values for detection of involvement in multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78:722-8.
8. Kikuchi A, Takeda A, Okamura N, et al. In vivo visualization of alpha-synuclein deposition by carbon-11-labelled 2-[2-(2-dimethylaminothiazol-5-yl)ethyl]-6-[2-(fluoro)ethoxy]benzoxazole positron emission tomography in multiple system atrophy. *Brain*. 2010;133:1772-8.
9. Konagaya M, Sakai M, Matsuoka Y, et al.