

Multiple system atrophy with remarkable frontal lobe atrophy. *Acta Neuropathol.* 1999;97:423-8.

10. Kawai Y, Suenaga M, Takeda A, et al. Cognitive impairments in multiple system atrophy: MSA-C vs MSA-P. *Neurology.* 2008;70:1390-6.

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】 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-

【演 者】 佐久嶋 研、佐々木 秀直

【所 属】 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

【要 約】

はじめに

神経難病の疫学及び治験実施体制を構築するにあたり地域の特性を考慮することは重要である。北海道は道というひとつの行政単位の下に人口が約 550 万人で構成されており、他の都道府県とは海を隔てているため患者移動が少ないという特性がある。加えて、北海道は明治時代に全国から移住した人々の子孫により基本的な人口が構成されている側面があり、遺伝的な観点から見て日本の縮図ともいえる特徴を有している。今回、北海道における特定疾患制度を利用した多系統萎縮症（MSA）の疫学実施体制・患者レジストリ構築の試みを紹介する。

HoRC-MSA という試み

HoRC-MSA (Hokkaido Rare disease Consortium for MSA) は、北海道において特定疾患制度で登録されたデータを活用し多系統萎縮症の患者レジストリを作成することで自然歴研究と治験実施体制の構築を行うモデル的な事業のことである。活動体制は北海道大学神経内科が事務局となり、データセンターを北海道大学病院高度先進医療支援センター、疫学的側面のサポートを札幌医科大学公衆衛生が担い、

北海道庁の協力を得て実施する形としている。事業は大きく 2 つのステップで構成されている。一つめのステップ (1<sup>st</sup> step) では既存の特定疾患資料を基に横断調査を実施して北海道の MSA の全体像を把握することを目的としている。二つめのステップ (2<sup>nd</sup> step) では患者レジストリを作成し前向きコホート研究を実施することで、信頼性の高いデータを収集し自然歴研究を行うとともに、将来の治験に向けた実施体制を構築することを目的としている。1<sup>st</sup> step は平成 18 年度から平成 23 年度までの特定疾患資料を基に平成 24 年末～平成 25 年 2 月にかけて特定疾患個人調査票を作成した担当医に対して郵送調査を行う形で実施された。この調査では多系統萎縮症 1092 例が対象となり、885 例 (81%) の回収が得られた。データの解析は現在実施しているところであるが、このデータにより北海道の多系統萎縮症の概要を把握し、2<sup>nd</sup> step 実施体制を構築する予定である。

北海道・特定疾患制度・レジストリ

北海道という地域は後述する点から特定疾患制度を利用した研究事業を行うのに最適の地域である。一つめは他の都道府県と海を隔

てていることから患者移動が少ない点である。既存のデータを利用する場合と前向きコホート研究を実施する場合の両者において、同じ都道府県内で縦断的なデータが蓄積されていくことは患者追跡およびデータ管理にかかる負担や脱落のリスクを低減させる大きな要素である。二つは遺伝学的な観点から多様性に富んだ人口集団である点である。北海道の人口は明治時代に全国から移住してきた人々をルーツとしている。そのため、ある程度の年月は経過しているものの日本の縮図ともいえる遺伝学的に多様性に富んだ集団であるとみなすことができ、そこで得られた知見を日本全国に一般化しやすい可能性がある。三つめは道という一つの行政単位であることから連携をとりやすいという点である。特定疾患の情報を利用するにあたり、行政と連携し適切にデータ管理を行うためには綿密な連携が必要不可欠である。その際に連携する行政組織がひとつであることは意思疎通・情報共有を容易にし、円滑に事業を進めることができるようになる。患者レジストリを構築・維持していく際においても、患者移動が少なくひとつの行政単位でまとまっていることは、研究事務局・患者が通院している病院・患者とその家族の三者が少ない負担で登録・情報共有できることにつながる。

### 横断的な連携と前方視的な役割

HoRC-MSA プロジェクトはプロジェクトそのものにより収集されるデータに加えて、横断的な連携と前方視的な役割がある。横断的な

連携として、個票データを用いた疫学的研究の方法論を確立することで他の地域や他の疾患で同様の研究を行う場合のモデルとなることと、より規模の大きな全国的な疫学研究の一部となることが挙げられる。前方視的な役割として、将来的な治験を目指した患者レジストリとなるとともに、疾患の自然歴データを提供できることは新規治療薬の開発を効率的に行うための情報が提供できる。

### まとめ

HoRC-MSA プロジェクトはまだ始まったばかりであり、前向きコホート研究による自然歴データ収集や患者レジストリ構築はこれからである。多系統萎縮症の患者・家族に新たな治療を届けることを最終目標として、治験・臨床研究のプラットフォームとなるべくプロジェクトを進めていく予定である。

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】 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―

【演 者】 久保田健夫

【所 属】 山梨大学 大学院医学工学総合研究部 環境遺伝医学講座

【要 約】

今世紀初頭にヒトのゲノム配列が決定され、これを基盤にして種々の疾患関連遺伝子が同定された。その恩恵を一番受けたのが神経疾患領域である。なぜならヒト患者の脳サンプルを採取することは困難であるため神経疾患の原因究明は遅れていたが、連鎖解析等の遺伝学的手法により患者の血液サンプルで疾患原因（遺伝子）を明らかにすることができたからである。

一方、DNA 配列に依存せず DNA あるいはヒストンタンパク質の修飾に依存する遺伝子発現調節機構（エピジェネティクス）が明らかにされ、ゲノム上の遺伝子はそれぞれ固有のエピジェネティックパターン（エピゲノム）を有し発現を制御されていること、またこの機構の破綻によって小児神経疾患やがんが発症することがわかってきた。

エピジェネティックな遺伝子発現調節が関与する現象として、ゲノム刷込み（「両親から受け継いだ一対の遺伝子のうち片親由来の染色体上の遺伝子は発現するが、他方の親由来の遺伝子はメチル化修飾を受けて発現しない」といった片親発現パターンを示す現象や X 染色体不活化（女性が有する 2 本の X 染色体の

うち 1 本が不活化されていることで、1 本しか持たない男性とのバランスをとっていると考えられる現象）があり、これらの異常が先天的な小児神経疾患の原因となっていることが判明した。また遺伝子のエピジェネティクス制御に関与するさまざまなタンパク質が明らかにされ、これらをコードする遺伝子の変異によっても先天的な精神・神経疾患の原因であることが明らかにされてきた。

さらに、近年、エピゲノム修飾は、ゲノム配列よりも種々の環境ストレスの影響を受けやすいことが判明し、胎生期の低栄養や環境化学物質の暴露、生直後の精神ストレスなどが成人期の生活習慣病や精神疾患の発症に関わっていることが示され始めた(図 1)。

翻って、神経内科領域では、神経難病の責任遺伝子が次々に解明され、先天的な DNA 配列異常が成人発症性の神経変性疾患の原因となることが示されてきた。その一方で、アルツハイマー病やパーキンソン病などの多数の患者が存在する神経変性疾患の遺伝学的原因はゲノムワイドな関連解析などでも解明しきれていない。このような背景の下、遺伝学的素因とともに環境要因の関与も想定される疾

患では「後天的なエピゲノム変化によって原因となる遺伝子の発現調節の異常が生じる」という考え方が提唱され、今日、急速にその理解が深まりつつある。

エピゲノムの観点から後天性素因による神経変性疾患の病態理解が深まれば、エピゲノム異常を是正する DNA メチル化やヒストン修飾の酵素阻害剤などによる新しい治療が適用可能である (図 1)。しかしながら真のエピゲノム所見は標的組織 (神経疾患であれば脳組織) が必要であり、エピゲノム研究は、血液サンプルで研究ができたこれまで遺伝子研究に比べ、臨床的ハードルが高い面もある。従って、神経内科領域でエピゲノム研究知見を臨床に活かすためには、脳内のエピゲノム異常を画像で判定できる装置の開発などまだまだ克服しなければならない課題も多い。

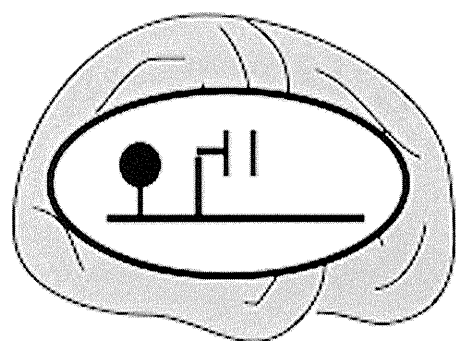
若手の神経内科の先生方にエピゲノム領域研究に参画していただき、ブレイクスルーを生み出していただけたら、講演者の望外の喜びである。

#### 【参考資料】

#### 引用文献

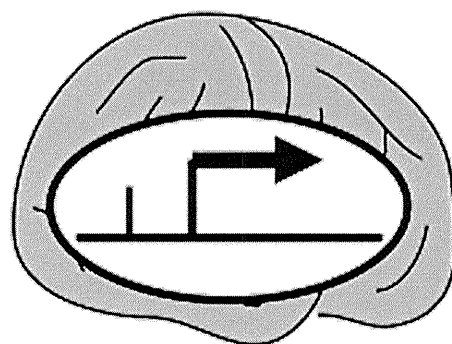
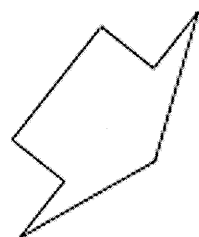
1. Kubota T, Das S, Christian SL, Baylin SB, Herman JG, Ledbetter DH: Methylation-specific PCR simplifies imprinting analysis. *Nat Genet* 1997, *16*, 16-17.
2. Kubota T, Wakui K, Nakamura T, Ohashi H, Watanabe Y, Yoshino M, Kida T, Okamoto N, Matsumura M, Muroya K, Ogata T, Goto Y, Fukushima Y: The proportion of cells with functional X disomy is associated with the severity of mental retardation in mosaic ring X Turner syndrome females. *Cytogenet Genome Res* 2002, *99*, 276-284.
3. Weaver IC, Cervoni N, Champagne FA, D'Alessio AC, Sharma S, Seckl JR, Dymov S, Szyf M, Meaney MJ: Epigenetic programming by maternal behavior. *Nat Neurosci* 2004, *7*, 847-854.
4. Amir RE, Van den Veyver IB, Wan M, Tran CQ, Francke U, Zoghbi HY: Rett syndrome is caused by mutations in X-linked MECP2; encoding methyl-CpG-binding protein 2. *Nat Genet* 1999, *23*, 185-188.
5. Miyake K, Hirasawa T, Soutome M, Itoh M, Goto Y, Endoh K, Takahashi K, Kudo S, Nakagawa T, Yokoi S, Taira T, Inazawa J, Kubota T: The protocadherins, PCDH1 and PCDH7, are regulated by MeCP2 in neuronal cells and brain tissues: implication for pathogenesis of Rett syndrome. *BMC Neurosci* 2011, *12*, 81.
6. Miyake K, Yang C, Minakuchi Y, Ohori K, Soutome M, Hirasawa T, Kazuki Y, Adachi N, Suzuki S, Itoh M, Goto Y, Andoh T, Kurosawa H, Oshimura M, Sasaki M, Toyoda A, Kubota T: Comparison of genomic and epigenomic expression in monozygotic twins discordant for Rett syndrome. *PLoS ONE* 8:e66729, 2013.

# 小児神経疾患・神経内科疾患の後天的な病態理解とその治療



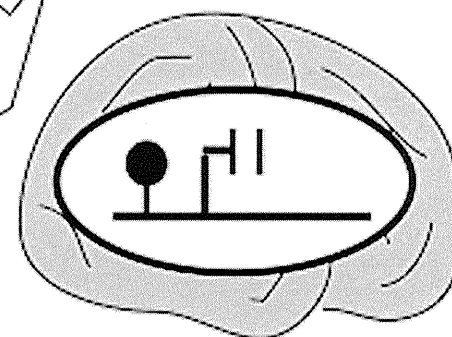
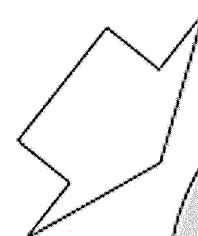
正常なエピゲノム

環境要因



異常なエピゲノム

エピゲノム修復治療



正常エピゲノムの回復

### 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 25 年度班会議プログラム

日時：平成 26 年 1 月 8 日（水）12:50～15:45

1 月 9 日（木）9:00～16:40

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](mailto:info_ataxia@pop.med.hokudai.ac.jp)



12:50 開会の挨拶

研究代表者 佐々木秀直

13:00-14:05 セッション I

座長:宮井一郎(森之宮病院)

13:00-13:15

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

○湯浅龍彦<sup>ゆあさたつひこ</sup>1、大宮貴明<sup>おのみやたかあき</sup>1、森田正寿<sup>もりだしょうじゅ</sup>1、森崎恵子<sup>もりさきけいこ</sup>2

鎌ヶ谷総合病院千葉神経難病医療センター・難病脳内科<sup>1</sup>、鎌ヶ谷総合病院リハビリ室<sup>2</sup>

13:15-13:30

2. 重症 SCD 患者に対する免荷式リフト (POPO:REH-100<sup>®</sup>) の使用経験

湯浅龍彦<sup>ゆあさたつひこ</sup>1、○大宮貴明<sup>おのみやたかあき</sup>1、浦井亜矢子<sup>うらいあやこ</sup>2

鎌ヶ谷総合病院千葉神経難病医療センター・難病脳内科<sup>1</sup>、  
大和ハウス工業株式会社ヒューマン・ケア事業推進部<sup>2</sup>

13:30-13:45

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

○中馬孝容<sup>なかつまたかよ</sup>1、二村直伸<sup>ふむらなほのぶ</sup>2、松村隆介<sup>まつむらたかすけ</sup>3、高柳哲也<sup>たかやなぎてつや</sup>4

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

13:45-14:00

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

○宮井一郎<sup>みやいいちろう</sup>、服部憲明<sup>ふくべのりあき</sup>

森之宮病院神経リハビリテーション研究部

14:00-14:05

【総合討論】

14:05-14:55 セッションII

座長：辻 省次（東京大学神経内科）

14:05-14:20

## 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

○嶋崎晴雄<sup>1</sup>、本多純子<sup>1</sup>、直井為任<sup>1</sup>、滑川道人<sup>1</sup>、松浦 徹<sup>1</sup>、石浦浩之<sup>2</sup>、三井 純<sup>2</sup>、後藤 順<sup>2</sup>、辻 省次<sup>2</sup>、吉村 淳<sup>3</sup>、土井晃一郎<sup>3</sup>、森下真一<sup>3</sup>、瀧山嘉久<sup>4</sup>  
自治医科大学神経内科<sup>1</sup>、東京大学神経内科<sup>2</sup>、東京大学大学院新領域創成科学、山梨大学神経内科<sup>3</sup>

14:20-14:35

## 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

○石浦浩之<sup>1</sup>、高 紀信<sup>2</sup>、嶋崎晴雄<sup>3</sup>、三井 純<sup>1</sup>、高橋祐二<sup>1</sup>、後藤 順<sup>1</sup>、吉村 淳<sup>4</sup>、土井晃一郎<sup>4</sup>、森下真一<sup>4</sup>、佐々木秀直<sup>5</sup>、瀧山嘉久<sup>2</sup>、辻 省次<sup>1</sup>、JASPAC<sup>6</sup>  
東京大学神経内科<sup>1</sup>、山梨大学神経内科<sup>2</sup>、自治医科大学神経内科<sup>3</sup>、東京大学新領域創成科学研究科<sup>4</sup>、北海道大学神経内科<sup>5</sup>、Japan Spastic Paraplegia Research Consortium<sup>6</sup>

14:35-14:50

## 7. 痙性対麻痺の診断基準の提案

○三輪道然<sup>1</sup>、高 紀信<sup>2</sup>、長坂高村<sup>3</sup>、新藤和雅<sup>4</sup>、瀧山嘉久<sup>5</sup>  
山梨大学医学部神経内科学講座

14:50-14:55

【総合討論】

14:55-15:45 セッションIII

座長：西澤正豊（新潟大学脳研究所神経内科）

14:55-15:10

## 8. Boucher-Neuhauser 症候群の原因遺伝子探索

○高 紀信<sup>1</sup>、小林史和<sup>2</sup>、三輪道然<sup>3</sup>、新藤和雅<sup>4</sup>、瀧山嘉久<sup>5</sup>  
山梨大学医学部神経内科学講座

15:10-15:25

## 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

○樋口雄二郎<sup>1</sup>、東 桂子<sup>2</sup>、吉村明子<sup>3</sup>、西郷隆二<sup>4</sup>、平野隆城<sup>5</sup>、崎山祐介<sup>6</sup>、岡本裕嗣<sup>7</sup>、大窪隆一<sup>8</sup>、高嶋 博<sup>9</sup>  
鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 神経内科・老年病学

15:25-15:40

10. 脊髄小脳失調症 36 型 (Asidan) の神経病理学的検討

○菱川 <sup>ひしかわ</sup>望 <sup>のぞみ</sup> <sup>1</sup>、池田佳生 <sup>2</sup>、劉 文涛 <sup>1</sup>、山下 徹 <sup>1</sup>、出口健太郎 <sup>1</sup>、阿部康二 <sup>1</sup>  
岡山大学大学院脳神経内科学 <sup>1</sup>、群馬大学大学院脳神経内科学 <sup>2</sup>

15:40-15:45

【総合討論】

15:45-16:00

【coffee break】

---

16 時 00 分より 2013 年小脳研究会が予定されています。

9:00-9:15

**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)**

中島健二<sup>1</sup>、○安井建一<sup>1</sup>、矢部一郎<sup>2</sup>、佐々木秀直<sup>2</sup>、新井公人<sup>3</sup>、澤井 摂<sup>4</sup>、桑原 聡<sup>4</sup>、吉田邦広<sup>5</sup>、伊藤瑞規<sup>6</sup>、祖父江 元<sup>6</sup>、小野寺 理<sup>7</sup>、西澤正豊<sup>8</sup>

鳥取大学脳神経内科<sup>1</sup>、北海道大学神経内科<sup>2</sup>、千葉東病院神経内科<sup>3</sup>、千葉大学神経内科<sup>4</sup>、信州大学第三内科<sup>5</sup>、名古屋大学神経内科<sup>6</sup>、新潟大学脳研究所分子神経疾患資源解析学分野<sup>7</sup>、新潟大学神経内科<sup>8</sup>

9:15-9:30

**12. 脊髄小脳失調症 31 型の自然史 多施設共同前向き調査 (第一報)**

吉田邦広<sup>1</sup>、○中村勝哉<sup>2</sup>、宮崎大吾<sup>3</sup>、佐藤充人<sup>4</sup>、兼子一真<sup>5</sup>、清水雄策<sup>6</sup>、佐藤俊一<sup>7</sup>、矢彦沢裕之<sup>5</sup>、森田 洋<sup>3</sup>、大原慎司<sup>8</sup>、矢澤正信<sup>9</sup>、牛山雅夫<sup>10</sup>、井上 敦<sup>11</sup>、池田修一<sup>3</sup>

信州大学神経難病学講座<sup>1</sup>、信州大学遺伝子診療部<sup>2</sup>、

信州大学脳神経内科、リウマチ・膠原病内科<sup>3</sup>、佐久総合病院神経内科<sup>4</sup>、

諏訪赤十字病院神経内科<sup>5</sup>、伊那中央病院神経内科<sup>6</sup>、長野赤十字病院神経内科<sup>7</sup>、

NHO まつもと医療センター中信松本病院神経内科<sup>8</sup>、富士見高原病院神経内科<sup>9</sup>、

健和会病院神経内科<sup>10</sup>、長野県立木曾病院神経内科<sup>11</sup>

9:30-9:45

**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**

○佐久嶋 研<sup>1</sup>、西本尚樹<sup>2</sup>、野島正寛<sup>3</sup>、松島理明<sup>1</sup>、矢部一郎<sup>1</sup>、佐藤典宏<sup>2</sup>、森 満<sup>3</sup>、佐々木秀直<sup>1</sup>

北海道大学神経内科<sup>1</sup>、北海道大学病院高度先進医療支援センター<sup>2</sup>、札幌医科大学公衆衛生<sup>3</sup>

9:45-10:00

**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)**

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

北海道大学神経内科<sup>1</sup>、北海道大学病院高度先進医療センター<sup>2</sup>、市立札幌病院神経内科<sup>3</sup>、

北祐会神経内科病院<sup>4</sup>、帯広厚生病院神経内科<sup>5</sup>、釧路労災病院神経内科<sup>6</sup>、

旭川赤十字病院神経内科<sup>7</sup>、市立函館病院神経内科<sup>8</sup>

10:00-10:05

【総合討論】

10:05-11:10 セッションV

座長：祖父江 元（名古屋大学神経内科）

10:05-10:20

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

吉良潤一<sup>1</sup>、○大八木保政<sup>2</sup>、山崎 亮<sup>2</sup>、山口浩雄<sup>1</sup>、吉浦 敬<sup>3</sup>

九州大学大学院医学研究院 神経内科学<sup>1</sup>、同 神経治療学<sup>2</sup>、同 臨床放射線科学<sup>3</sup>

10:20-10:35

16. 神経画像と自律神経機能検査を用いたMSAの早期診断

桑原 聡<sup>1</sup>、○杉山淳比古<sup>1</sup>、横田 元<sup>2</sup>、別府美奈子<sup>1</sup>、澤井 撰<sup>1</sup>、山本達也<sup>1</sup>、  
伊藤彰一<sup>1</sup>、朝比奈正人<sup>1</sup>

千葉大学大学院医学研究院神経内科学<sup>1</sup>、千葉大学医学部附属病院放射線科<sup>2</sup>

10:35-10:50

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小脳脚病変の検討

○原 一洋<sup>1</sup>、伊藤瑞規<sup>1</sup>、坪井 崇<sup>1</sup>、渡邊はづき<sup>1</sup>、中村亮一<sup>1</sup>、千田 譲<sup>1</sup>、  
熱田直樹<sup>1</sup>、渡辺宏久<sup>1,2</sup>、饗場郁子<sup>3</sup>、長縄慎二<sup>4</sup>、祖父江 元<sup>1</sup>

名古屋大学神経内科<sup>1</sup>、名古屋大学 脳とこころの研究センター<sup>2</sup>、  
東名古屋病院神経内科<sup>3</sup>、名古屋大学放射線科<sup>4</sup>

10:50-11:05

18. 拡散尖度画像と定量的磁化率画像を用いた運動失調症の早期鑑別診断法の検討

佐々木真理<sup>1</sup>、○伊藤賢司<sup>1</sup>、大塚千久美<sup>2</sup>、上野育子<sup>1</sup>、寺山靖夫<sup>2</sup>

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<sup>1</sup>、  
岩手医科大学 内科学講座 神経内科・老年科分野<sup>2</sup>

11:05-11:10

【総合討論】

11:10-12:00 セッションVI

座長：水澤英洋（東京医科歯科大学神経内科）

11:10-11:25

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COQ2変異解析

○金井敦明、三笠道太、李 元哲、西岡健弥、舷山 学、富山弘幸、服部信孝  
順天堂大学脳神経内科

11:25-11:40

## 20. 多系統萎縮症の疾患関連遺伝子の探索

三井 純<sup>1</sup>、○松川敬志<sup>1</sup>、石浦浩之<sup>1</sup>、市川弥生子<sup>1</sup>、後藤 順<sup>1</sup>、JAMSAC<sup>2</sup>、辻 省次<sup>1</sup>  
東京大学神経内科<sup>1</sup>、JAMSAC<sup>2</sup>

11:40-11:55

## 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

○佐々木秀直<sup>1</sup>、浜 結香<sup>1</sup>、松島理明<sup>1</sup>、矢部一郎<sup>1</sup>、瀧川一学<sup>2</sup>、内海 潤<sup>3</sup>  
北海道大学 神経内科<sup>1</sup>、同 創成研究機構研究部<sup>2</sup>、公益財団法人 がん研究会<sup>3</sup>

11:55-12:00

【総合討論】

12:00-12:05

【事務連絡】

12:05-12:50

【昼食】

12:50-14:10 セッションVII

座長：宇川義一（福島県立医科大学神経内科）

12:50-13:05

## 22. 小脳失調症のリズム解析評価の試み（第2報）

中島健二<sup>1</sup>、○安井建一<sup>1</sup>、田尻佑喜<sup>1</sup>、吉田邦広<sup>2</sup>  
鳥取大学脳神経内科<sup>1</sup>、信州大学第三内科<sup>2</sup>

13:05-13:20

## 23. iPatax：小脳性運動失調の新たな定量評価法～第2報～

西澤正豊<sup>1</sup>、○他田正義<sup>1</sup>、徳永 純<sup>1</sup>、永井貴大<sup>1</sup>、小野寺 理<sup>2</sup>  
新潟大学脳研究所 神経内科<sup>1</sup>、同 分子神経疾患資源解析学<sup>2</sup>

13:20-13:35

## 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

水澤英洋<sup>1</sup>、○橋本祐二<sup>1</sup>、本多武尊<sup>1</sup>、曾我一将<sup>1</sup>、永雄総一<sup>2</sup>、石川欽也<sup>1</sup>  
東京医科歯科大学大学院脳神経病態学<sup>1</sup>、理化学研究所脳科学総合研究センター<sup>2</sup>

13:35-13:50

## 25. 従来の小脳症状とプリズム順応の関係

○花島<sup>はなじまりつこ</sup>律子<sup>1</sup>、大南伸也<sup>1</sup>、堤 涼介<sup>1</sup>、清水崇弘<sup>1</sup>、田中信行<sup>1</sup>、寺尾安生<sup>1</sup>、宇川義一<sup>2</sup>  
東京大学医学部附属病院神経内科<sup>1</sup>、福島県立医科大学神経内科<sup>2</sup>

13:50-14:05

## 26. 小脳機能評価のための心理物理検査と構造画像の相関解析

○吉田<sup>よしだあつし</sup>篤司<sup>1</sup>、松嶋藻乃<sup>1</sup>、伊藤さやか<sup>2</sup>、Sergey Kurkin<sup>1</sup>、矢部一郎<sup>2</sup>、佐々木秀直<sup>2</sup>、  
田中真樹<sup>1</sup>  
北海道大学医学部 神経生理学分野<sup>1</sup>、同 神経内科学分野<sup>2</sup>

14:05-14:10

### 【総合討論】

14:10-15:15 セッションVIII

座長：武田 篤（国立病院機構西多賀病院）

14:10-14:25

## 27. 多系統萎縮症における tublin polymerization promoting protein (TPPP/p25 $\alpha$ ) の細胞内局在変化

水澤英洋<sup>1</sup>、○太田<sup>おおたきよみ</sup>浄文<sup>1</sup>、尾崎 心<sup>1</sup>、他田真理<sup>2</sup>、柿田明美<sup>3</sup>、高橋 均<sup>2</sup>、石川欽也<sup>1</sup>  
東京医科歯科大学大学院脳神経病態学<sup>1</sup>、新潟大学脳研究所病態神経科学部門病理学<sup>2</sup>、  
新潟大学脳研究所脳疾患標本資源解析学<sup>3</sup>

14:25-14:40

## 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

○長谷川<sup>はせがわたかふみ</sup>隆文<sup>1</sup>、大嶋龍司<sup>1,2</sup>、田中伸幸<sup>2</sup>、菅野直人<sup>1</sup>、菊池昭夫<sup>1</sup>、青木正志<sup>1</sup>、  
武田 篤<sup>3</sup>  
東北大学大学院医学系研究科 神経内科学分野<sup>1</sup>、  
宮城県立がんセンター研究所 がん先進治療開発研究部<sup>2</sup>、  
国立病院機構西多賀病院 神経内科<sup>3</sup>

14:40-14:55

## 29. Sigma-1 receptor (SIGMAR1) の蓄積は種々の神経変性疾患の核内封入体に共通する

○三木康生<sup>1</sup>、森 文秋<sup>1</sup>、今 智矢<sup>1</sup>、丹治邦和<sup>1</sup>、豊島靖子<sup>2</sup>、吉田真理<sup>3</sup>、  
佐々木秀直<sup>4</sup>、柿田明美<sup>5</sup>、高橋 均<sup>2</sup>、若林孝一<sup>1</sup>

弘前大学大学院医学研究科脳神経病理学講座<sup>1</sup>、新潟大学脳研究所病理学分野<sup>2</sup>、  
愛知医科大学加齢医科学研究所<sup>3</sup>、北海道大学神経内科<sup>4</sup>、  
新潟大学脳研究所生命科学リソース研究センター<sup>5</sup>

14:55-15:10

## 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

○貫名信行<sup>1,2</sup>、黒沢 大<sup>2</sup>、松本 弦<sup>2</sup>

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<sup>1</sup>、  
理化学研究所視床発生研究チーム<sup>2</sup>

15:10-15:15

【総合討論】

15:15-16:35 セッションIX

座長：小野寺 理（新潟大学脳研究所 分子神経疾患資源解析学）

15:15-15:30

## 31. 脊髄小脳失調症 1 型における複製依存的 DNA 修復の関与

○田村拓也<sup>1</sup>、Sam S Barclay<sup>2</sup>、伊藤日加瑠<sup>1</sup>、藤田慶大<sup>1</sup>、田川一彦<sup>1</sup>、島村徹平<sup>3</sup>、  
勝田明寿香<sup>4</sup>、塩飽裕紀<sup>1</sup>、曾根雅紀<sup>4</sup>、井元清哉<sup>3</sup>、宮野 悟<sup>3</sup>、岡澤 均<sup>1</sup>

東京医科歯科大学難治疾患研究所 神経病理学分野<sup>1</sup>、  
インペリアル・カレッジ・ロンドン<sup>2</sup>、  
東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センター DNA 情報解析分野<sup>3</sup>、  
東邦大学理学部生物分子科学科 分子生物学部門<sup>4</sup>

15:30-15:45

## 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

○永井義隆、畑中悠佑、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



15:45-16:00

**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**

○<sup>なかむらかずひろ</sup>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

16:00-16:15

**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**

小野寺 理<sup>1</sup>、○<sup>とくなが じゅん</sup>徳永 純<sup>2</sup>、他田正義<sup>2</sup>、藤田菜摘<sup>2</sup>、西澤正豊<sup>2</sup>

新潟大学脳研究所 分子神経疾患資源解析学分野<sup>1</sup>、同 神経内科<sup>2</sup>

16:15-16:30

**35. 脊髄小脳変性症 13 型 (SCA13) の病態解明**

○<sup>ひらいひろかず</sup>平井宏和<sup>1</sup>、入江智彦<sup>1,2</sup>、松崎泰教<sup>1</sup>、中村和裕<sup>1</sup>

群馬大学大学院医学系研究科神経生理学分野<sup>1</sup>、国立医薬品食品衛生研究所 薬理部<sup>2</sup>

16:30-16:35

**【総合討論】**

16:35 閉会の挨拶

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

研究協力者 湯浅龍彦 (鎌ヶ谷総合病院 千葉神経難病医療センター)  
共同研究者 大宮貴明、森田正寿 (鎌ヶ谷総合病院 千葉神経難病医療センター)  
森崎恵子 (鎌ヶ谷総合病院 リハビリテーション科)

### 研究要旨

進行性経過を呈する神経難病、ここでは特に脊髄小脳変性症（SCD）に対する新たなリハビリテーション（以下リハと略す）の考え方と実践方法を提案する。脳卒中など非進行性の疾患におけるリハの方法と常に進行性の経過をとる疾患のリハの考え方は根本的に異なるはずである。前者では再建、復活、復職などのゴール設定が可能である。しかし、後者では、そのゴールが常に先へのがれてゆき、正確に言えば到達困難である。そうした時のゴール設定は自ら別の考え方（哲学）を必要とする。人間の身体も肉体も広く自然の摂理を離れては存在しえない。つまり新たに依存すべき立場は自然現象を支配する複雑系の考え方であり、それに沿ってリハを見直したいと考えた。本論では複雑系を意識した SCD のリハプログラムを提案し、実践的な方法として、当院で考案した鎌ヶ谷式マジックラダー、さらには東洋医学の一端を占める鍼灸（脳プログラム）の効果を調べた。今後こうした考え方が検証されて、新たなリハの基礎をなすことを期待する。

### A. 研究目的

SCD に対する当面のリハの在り方を検討する（下りのリハ）。即ち、ゴールを定めて上り詰める局面を支援する従来のリハ方法論（上りのリハ）に対して、機能が衰退して行く過程のリハの論理的（哲学的）根拠と具体的な方法を提案し実証することである。

### B. 研究方法

進行性経過を呈する神経難病、特に脊髄小脳変性症（SCD）に対する新たなリハの考え方と実践方法を提案する。

### （倫理面への配慮）

リハの実施に当たっては患者に対しインフォームドコンセントを行い実施した。

### C. 研究結果

#### 【結果 (1)】

提案：複雑系に依拠したリハビリプログラムの構築

(a) 複雑系の論理に根拠を求めるリハでは、身体、脳、外部環境がそれぞれアフォーダンス（引き込み現象）を呈し、互いに影響しながら、変化してゆくも、結果が保証されているわけでもないことを理解しな

なければならない。結果に関しては、複雑系が有す特質が原則支配するということである。但し生体、脳には優れた制御機構が内在されているので、その働きに期待するところ大であるが、それすら常に変化変貌していることも事実であるし、何よりもSCDでは制御系そのものに異常が生じている分だけで単純ではない。

(b) ネットワーク再建：胎児からの発達過程、3軸方向別の各反射機構と発達過程に準拠したリハビリプログラムの提案：前後、左右、上下運動を支える神経ネットワークを鍛える。障害の存在はある程度ネットワーク再建を誘導する。発達の元に戻してそこから、再構築する。

(c) 3つの複雑系（身体、脳、外界）の織り成す相互作用の認識

従来の従来のリハビリテーション技術を整理して、身体プログラム、脳プログラム、環境プログラムに3分して、整理し立場を明確にする。

(d) シンクロナイズド walking（創発・創造）

個人が行うリハビリテーションの他に、集団で実施する様々なリハ技術を開発する必要がある。ここでは、SCD患者が家族と一緒に、簡単なプログラムとして、「シンクロナイズド walking」を提案する。方法はいたって簡単。例えば、「家族と一緒に手をつないで歩く」など集団で行うリハビリテーションである。また、個々の患者があみだす自分らしい新たな歩行、運動パターンの獲得を阻害してはならない。それで何とか歩いているのに余分な負荷をするとそれをきっかけに歩けなくなることがある。

(e) ゴール設定はしない。評価は数値化

できるもの(3mTUG;1分間歩行)、QOLスコア(EQ5D)で患者自身の満足感を重視して、達成目標など敢えて示さない。敢えていうなら、尤も相応しいのはQOLの維持、向上をゴールとすべきであろう。

## 【結果(2)】

(a) 複雑系に基盤をおいたリハビリプログラムの提案。

1) 身体プログラム(身体強化)：筋、骨格、関節に軸足をおいたリハメニューであって、筋力維持、体力維持、姿勢の矯正などを主体に行う実技。

2) 脳プログラム：脳機能の発達過程を意識したバランス訓練(脳の発達過程を意識したプログラム。立体3軸を意識したプログラム。側坐核を含む大脳辺縁系の賦活するプログラム)。具体的には、寝返り、這行、ナンバ歩行、阿波踊り、集団歩行、鎌ヶ谷式マジックラダー、非薬物療法(鍼灸)など。

3) 環境プログラム：階段、坂道、動く歩道など環境の整備；機器開発と応用、家の改装、コンピュータ機器の導入など。

## 【結果(3)】

(b) 脳プログラム2題の提案と探索結果

1) SCDに対するマジックラダーの効果(脳プログラム)：MJD症例に対して前後、左右、上下の3軸に沿った運動機能の訓練(結果供覧)ができるよう工夫された鎌ヶ谷式マジックラダーを提案し、そのリハ運動を2セッション行い、その前後で3mTUGと1分間歩行(距離)を比較し、運動機能を評価した。結果1分間歩行、3mTUGにて改善を得た。

2) SCDの7症例に対する鍼灸の効果(脳プログラム)：鍼灸実施前、後5週間、後9週

目で2分間歩行、3mTUG、SARA、EQ5D、BDIを実施し経過を観察した。

SARAの改善、運動機能の改善、EQ5Dの改善が得られた。

#### D. 考察

従来、脊髄小脳変性症（SCD）のリハに取り入れられてきた方法は、要素的に言えば、筋トレーニング、関節可動域の維持訓練、バランス訓練などである。そしてこれらの方法の理論的背景には、神経生理機構の理解に基づく根拠（中枢性制御機構に基づく論理）が存在する。しかし、現実的な問題として絶え間なく進行性の経過をとり、時に致死的な合併症を含む神経変性疾患にあっては、要素的な観点のみでリハの目的を達成することはできない。複合的、統合的な立場を確保することが重要である。

本研究で今後なすべき課題は、(1) まず教訓的な事例を集積する。次いで、(2) 身体、脳、環境といった3つの次元でそれぞれのリハプログラムを整備し、実験に供することである。そして最後に(3) 複雑系に準拠した新たなリハ視点と具体的なプログラムを整備して行く。

#### E. 結論

進行性経過を呈する神経難病、特に脊髄小脳変性症（SCD）に対する新たなリハの考え方と実践方法は、ゴールが常に先へのがれてゆき、到達困難な場合が少なくない。そうした時のゴール設定は自ら別の考え方（哲学）を必要とする。新たに準拠すべき立場は複雑系の考え方であり、QOLの改善が目標になる。今後こうした考え方が検証され、神経難病に対する

リハの基礎をなすことを期待する。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

特になし