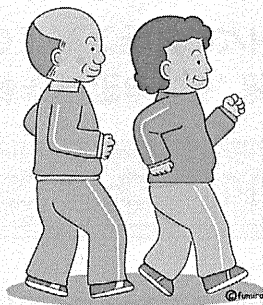


## おわりに

- 今回は、立位で行うことができる体の筋力トレーニングとバランストレーニング、体幹のストレッチ、普段の生活に取り入れられる運動を作成しました。
- 体操は体調に合わせて行いましょう。1日に2～3セット行ってみましょう。
- 体操の最後には深呼吸で締めくくりましょう。



発行者 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  
制作 滋賀県立成人病センターリハビリテーション科 滋賀県立リハビリテーションセンター  
（中馬孝容、平川圭子、本城誠、吉田仁美、赤田直軌、宮本昌寛、澤井のどか）

### 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

研究分担者 宮井 一郎（社会医療法人大道会 森之宮病院 院長代理）  
共同研究者 服部 憲明  
（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）  
畠中 めぐみ  
（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）  
矢倉 一  
（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）  
河野 悌司  
（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）  
藤本 宏明  
（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）

#### 研究要旨

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ことが明らかになったが、その後の機能維持に関する方法論は確立されていない。そこで、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。間歇的集中リハと在宅での活動性の維持・向上のための介入・モニタリングを組み合わせることで、機能低下をおさえられることが示唆された。

#### A. 研究目的

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ことが明らかになった(Miyai et al. Neurorehabil Neural Repair 2012;26:515-522)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。本研究では、間歇的な集中リハ介入を行うことの意義を明らかにすることを

目的とした。

#### B. 研究方法

入院短期集中リハを複数回おこなったSCD患者9例(平均年齢59.2才、平均罹病期間7.6年、SCA 31例、CCA 4例、SCA 6例、MJD 1例)。5例は2回の、4例は3回の集中入院リハを行った。1、2、3回目の平均入院日数はそれぞれ32.3、

46.7、43.0日、1回目と2回目、2回目と3回目の入院間隔はそれぞれ678.6、348.8日であった。リハ転帰を小脳性運動失調(SARA: Scale for the Assessment and Rating of Ataxia)、日常生活動作(FIM: Functional Independence Measure)、歩行速度(10m歩行に要する秒数)を用いて評価した。

#### (倫理面への配慮)

通常の入院リハ医療の転帰分析である。臨床データはすべて匿名化して行うことに関して入院時に同意を得た。

### C. 研究結果

3回の入院のSARAの改善点数(SE)はそれぞれ2.9(2.0)、2.0(1.2)、0.8(1.3)であり、年単位で改善度が低くなる傾向があった。一方、3回の入院のFIMの改善点数(SE)はそれぞれ3.8(5.0)、9.2(5.5)、4.8(4.2)であり、運動失調の悪化に伴うADL低下の顕在化に対しては有意な効果を認めた。歩行時間の短縮はそれぞれ5.5(7.1)、5.3(6.6)、4.3(2.6)秒と一見、同等であるものの、入院時の歩行時間がそれぞれ26.0、42.6、70.5秒と著明に遅延していた。1回目から2回目、2回目から3回目の入院時のSARAの変化量はそれぞれ-2.2/年、-2.0/年であった。それを一日あたりのSARAやFIMの変化量で表すと図のようになる。1回目から2回目の入院にかけての在宅でのリハ量は80~420分/週と幅があったが、練習量とSARAの変化量の間に関連が見られた( $y = -0.0103x + 5.1371$ ,  $R^2 = 0.6017$ )。

### D. 考察

2回目の集中リハ直前のベースライン機能は低下すること、集中リハの間隔によりベースラインや利得が影響を受けること、集中リハ後の在宅リハや自主練習の程度にも、ベースラインや利得が影響を受けることが明らかになった。さらに2回目、3回目の集中リハの利得に関しては、SARA・歩行は改善効率の低下がみられ、FIMはむしろ改善効率が上昇した。すなわち、病期の進行にしたがってリハのターゲットはimpairment(運動失調)からdisability(ADL)に変遷し、在宅における活動性の維持・向上が機能保持には重要であることが示唆された。間歇的集中リハと在宅における活動性の維持・向上のための介入・モニタリングがうまくカップルされれば、機能低下の防止がある程度可能であると考えられる。

### E. 結論

集中リハの運動失調に対するブースト効果は繰り返すにつれて低下するが、ADLに対する効果は逆に顕在化する。在宅でのリハ量や活動量も機能維持に関連する可能性が示唆された。

### F. 健康危険情報

特になし

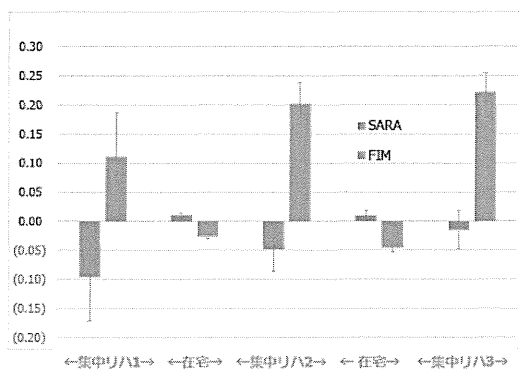
### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

- 1) Mihara M, Hattori N, Hatakenaka M, Yagura H, Kawano T, Hino T, Miyai I: NIRS-mediated neurofeedback enhances efficacy of motor

- imagery-based training in post-stroke victims: a pilot study. *Stroke* 2013;44:1091-1098
- 2) Ilg W, Bastian AJ, Boesch S, Burciu RG, Celnik P, ClaaBen J, Feil K, Kalla R, Miyai I, Nachbauer W, Schöls L, Strupp M, Synofzik M, Teufel J, Timmann D: Consensus Paper: Management of Degenerative Cerebellar Disorders. *Cerebellum*. In press.  
DOI 10.1007/s12311-013-0531-6
- 3) Fujimoto H, Mihara M, Hattori N, Hatakenaka M, Kawano T, Yagura H, Miyai I, Mochizuki H: Cortical changes underlying balance recovery in patients with hemiplegic stroke. *NeuroImage* 2014;85:547-554
- 4) Mihara M, Hattori N, Miyai I: Applications of Near-Infrared Spectroscopy in Movement Disorders. *Neuroimaging of Movement Disorders*. 93-104. Human Press. 2013
- 5) 宮井一郎：脊髄小脳変性症のリハビリテーションの実際．臨床神経 2013;53:931-933
- 6) 藤本宏明，三原雅史，宮井一郎：神経リハビリテーションにおける NIRS の応用．精神科 2013;23(4);437-442
- 7) 宮井一郎：ニューロリハビリテーションはヒトの生物学的運命を変えるか？理学療法．2013 印刷中
- 8) 宮井一郎：小脳障害の治療．リハビリテーションの進歩．辻省次，西澤正豊編．小脳と運動失調．小脳は何をしているのか．239-248，2013，中山書店
- 9) 宮井一郎：脳血管障害による失語症のリハビリテーション．福井次矢，高木誠，小室一成編．今日の治療指針．906-7，2014，医学書院
2. 学会発表
- 1) Miyai I: Enhancing functional recovery after stroke. 7<sup>th</sup> international meeting of ISPRM, June 19, 2013. Beijing, China
- 2) Mihara M, Fujimoto H, Hattori N, Hatakenaka M, Yagura H, Kawano T, Miyai I, Mochizuki H: Cortical reorganization after intensive rehabilitation in degenerative cerebellar ataxia. The Movement Disorder Society's 17th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders. June 16-20, 2013, Sydney, Australia
- 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  
なし

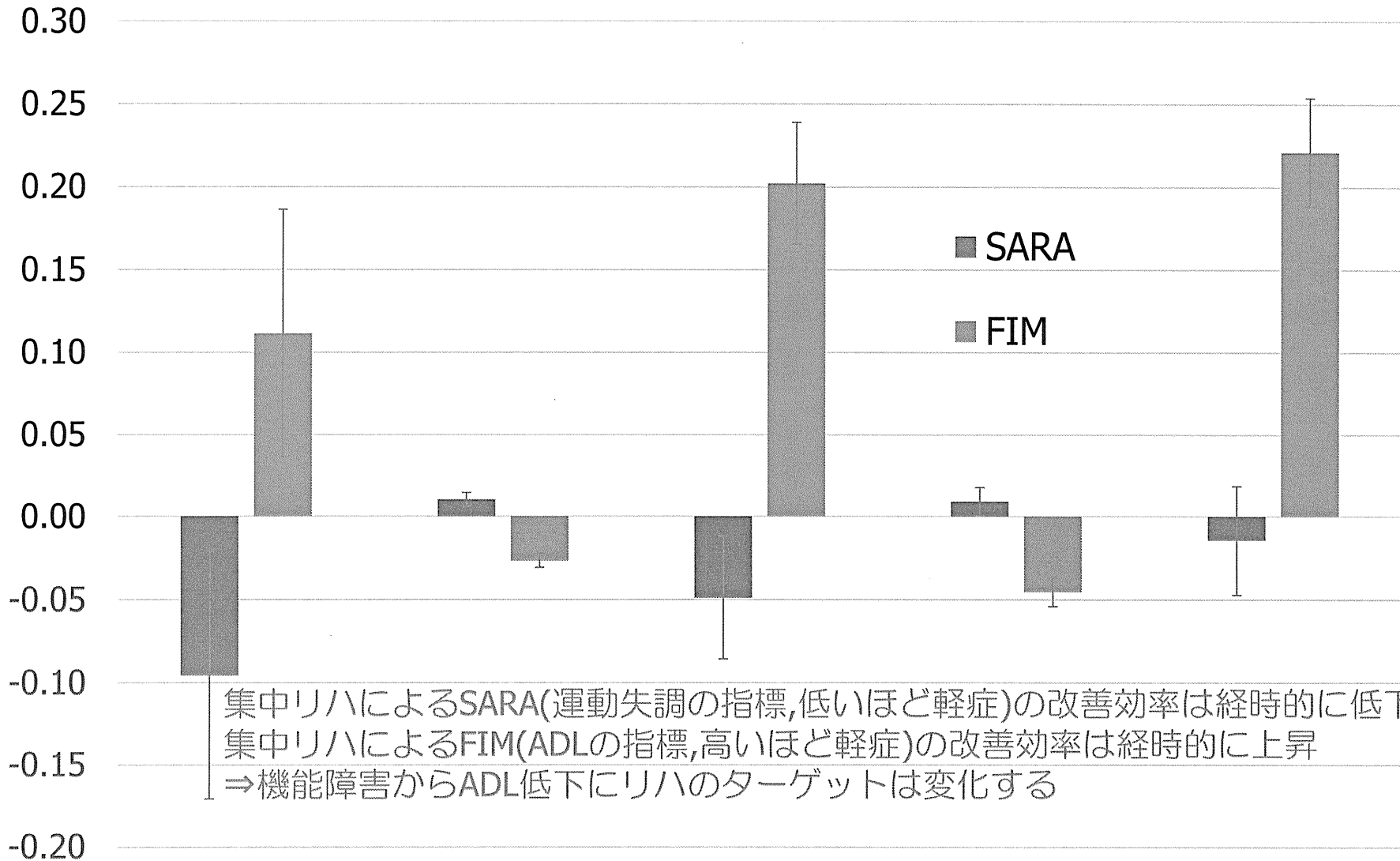
図 集中リハおよび在宅時の一日あたりの SARA・FIM 変化量



説明: 集中リハによる SARA (運動失調の指標, 低いほど軽症) の改善効率は経時的に低下する一方、集中リハによる FIM (ADL の指標, 高いほど軽症) の改善効率は経時的に上昇した

# 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

一日あたりのSARA・FIM変化量



集中リハによるSARA(運動失調の指標,低いほど軽症)の改善効率は経時的に低下  
 集中リハによるFIM(ADLの指標,高いほど軽症)の改善効率は経時的に上昇  
 ⇒機能障害からADL低下にリハのターゲットは変化する

←集中リハ1→ ←在宅→ ←集中リハ2→ ←在宅→ ←集中リハ3→  
 ←4週→ ←1~2年→ ←4週→ ←1~2年→ ←4週→

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 分担研究報告

### 常染色体劣性遺伝性痙性対麻痺の新規原因遺伝子探索

研究協力者 嶋崎晴雄（自治医科大学内科学講座神経内科学部門）  
共同研究者 本多純子、直井為任、滑川道人、松浦 徹  
（自治医科大学内科学講座神経内科学部門）  
石浦浩之、三井 純、後藤 順、辻 省次  
（東京大学大学院医学系研究科脳神経医学専攻神経内科学）  
吉村 淳，土井晃一郎，森下真一  
（東京大学大学院新領域創成科学）  
瀧山嘉久（山梨大学医学工学総合研究部神経内科学講座）

#### 研究要旨

純粋型常染色体劣性遺伝性痙性対麻痺 2 家系（家系 1, 2）の原因遺伝子変異検索を行った。血族婚のある患者と健常者の末梢血 DNA を用いて連鎖解析を行い、家系 1 で 4 つの、家系 2 で 11 の染色体の一部に候補領域を特定した。発端者のエクソーム解析で候補領域内に、家系 1 で遺伝子 A の、家系 2 で遺伝子 B のアミノ酸変化を伴う新規ミスセンス変異をホモ接合体で同定した。各変異は同胞患者にはホモ接合体で存在し、家系内で共分離していた。また、正常コントロールには認められず、原因遺伝子変異である可能性が高いと考えられた。現在、これらが真の病的変異であるか検証するため、モデル動物にて候補遺伝子 A, B の相同遺伝子を破壊し、機能解析が進行中である。

#### A. 研究目的

遺伝性痙性対麻痺（HSP）は、臨床的に緩徐進行性の両下肢の痙性対麻痺を中核症状とし、その他様々な症状を合併しうる症候群である。現在までの所、その遺伝子座はSPG1～57まで染色体上にマッピングされており、そのうち約40個の原因遺伝子が単離されている。遺伝形式は常染色体優性（AD）遺伝性のは、多くの例で原因遺伝子変異が同定されるが、常染色体劣性（AR）遺伝性は原

因遺伝子やその変異が不明のことが多い。

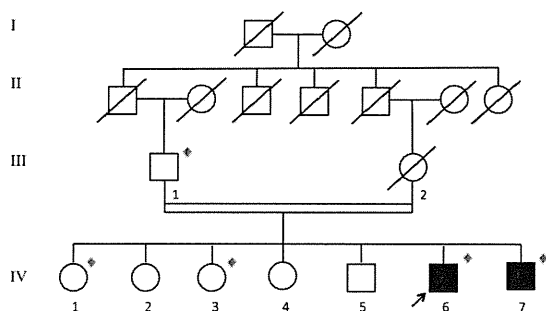
今回我々は、AR遺伝と考えられる、痙性対麻痺のみ呈する純粋型HSP 2家系について、原因遺伝子とその変異同定を試みた。

#### B. 研究方法

両親が血族婚で、同胞発症者が存在する純粋型 AR-HSP 2 家系（家系 1, 2）について、それぞれの家系で協力が得られた方々の検体を用いて一塩基多型を用

いた連鎖解析を行い、各家系の発症者1名のエクソーム解析を施行した。

A



B

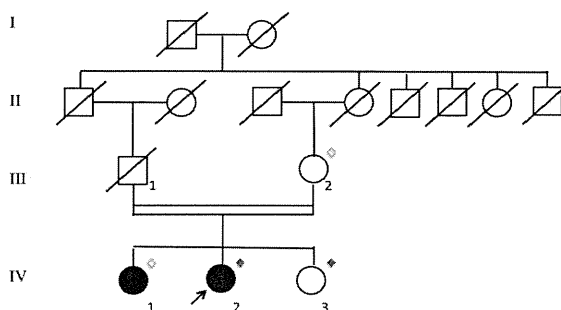


図 1. 家系 1 (A) と家系 2 (B) の家系図。矢印は発端者。点は採血に同意と協力が得られた方々。

#### (倫理面への配慮)

本研究の遂行にあたり、科学技術会議生命倫理委員会「ヒトゲノム研究に関する基本原則について」、文部科学省・厚生労働省・経済産業省「遺伝子解析に関わる倫理問題」を遵守した。

自治医科大学の「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する取扱規程」を遵守し、遺伝子解析研究許可申請書と研究計画書を作成し、生命倫理委員会に申請し、認可されている。

ヒト DNA の提供者には、インフォーム

ドコンセントを受ける手続きとして、十分な理解を得られるように文章を用いて説明し、人権および利益の保護の取扱いについても十分に配慮した。

#### C. 研究結果

家系 1 の発症者の臨床症状を表の A に示す。発症年齢が 42 歳と 2 歳で差があり、下肢の痙性や病的反射は共通だが、IV-7 では ATR 減弱、下腿筋萎縮や MRI で軽度脊髄萎縮を認めた。

家系 2 の発症者の臨床症状を表の B にまとめた。発症年齢が 40 歳代で、下肢の痙性や病的反射陽性、下腿筋萎縮は共通だが、IV-2 では下肢振動覚低下や MRI で軽度脊髄萎縮を認めた。尚、IV-1 は 7 年前に脳出血を合併した。

A

	IV-6	IV-7
診察時年齢	54歳	52歳
発症	42歳頃	2歳頃
下肢腱反射	亢進	PTR亢進、ATR減弱
Babinski反射	陽性	陽性
下腿筋萎縮	なし	あり
感覚障害	軽度下肢低下	明らかなものなし
頭部・脊髄MRI	異常なし	軽度脊髄萎縮

B

	IV-1	IV-2
診察時年齢	64歳	61歳
発症	40歳頃	42歳頃
下肢腱反射	亢進	亢進
Babinski反射	陽性	陽性
下腿筋萎縮	あり	あり
感覚障害	明らかなものなし	下肢振動覚低下
頭部・脊髄MRI	脳CT:陳旧性脳出血	脳:異常なし 脊髄:軽度胸髄萎縮

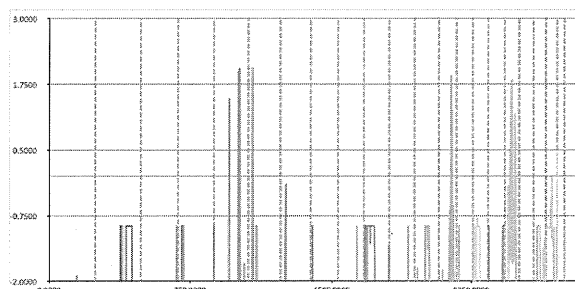
表 家系 1 (A) と家系 2 (B) の臨床所見



家系 1 では、発症者 2 名と非発症者 3 名での連鎖解析の結果、4 つの染色体に連鎖部位を同定した (図 2 A) . 患者 1 名のエクソーム解析により、その領域内の 2 つの遺伝子にそれぞれホモ接合体の新規の非同義一塩基置換 (nsSNV) を同定した. そのうち 1 つ遺伝子 A は中枢神経系に発現しており、その nsSNV は機能予測プログラム ( SIFT, Polyphen2, Mutation Taster) で病的と予想され、家系内で共分離していた. また、それは正常コントロール 208 名に存在しなかった. さらに AR が疑われる HSP 家系患者 89 例には遺伝子 A の変異は存在しなかった.

家系 2 では、発症者 1 名と非発症者 1 名で連鎖解析の結果、11 の染色体に弱い連鎖部位を認めた (図 2 B) . 患者 1 名のエクソーム解析により候補領域内の 3 つに遺伝子にホモ接合体の新規の nsSNV を同定した. それらの変異は、機能予測プログラムで病的と予想されたが、家系内で共分離を検討したところ、遺伝子 B の nsSNV に絞られた. この変異はコントロール 326 名には存在せず、AR が疑われる HSP 家系患者 89 例と 13 例の近親婚のある HSP 家系にも遺伝子 B に病的変異は同定されなかった.

A



B

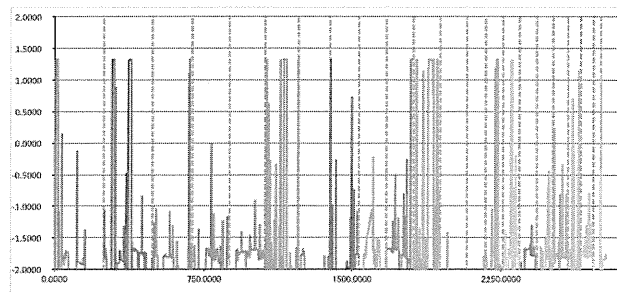


図 2. 家系 1 (A) と家系 2 (B) の SNP を用いた連鎖解析. 家系 1 では 4 つの、家系 2 では 11 の染色体の一部に弱い連鎖を認めた.

#### D. 結論と今後の展望

純粋型 AR-HSP 2 家系で、それぞれ異なる原因遺伝子とその変異と考えられる新規 nsSNV を同定した. これらが真の病的変異であるか検証するため、ネッタイツメガエルなどのモデル動物にて、transcription activator-like effector nucleases (TALEN) を利用した遺伝子編集技術を用いて遺伝子 A, B の相同遺伝子をそれぞれ破壊し、表現形を観察するなどの機能解析を現在行っている. (広島大学理学部 高橋先生, 佐久間先生, 山本先生との共同研究)

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Shimazaki H, Takiyama Y, Honda J, Sakoe K, Namekawa M, Tsugawa J, Tsuboi Y, Suzuki C, Baba M, Nakano I: Middle cerebellar peduncles and

- pontine T2 hypointensities in ARSACS. *J Neuro-imaging* 2013; 23 (1): 82-85
- 2) Buchert R, Uebe S, Radwan F, Tawamie H, Issa S, Shimazaki H, Henneke M, Ekici AB, Reis A, Abou Jamra R: Mutations in the mitochondrial gene *C12ORF65* lead to syndromic autosomal recessive intellectual disability and show genotype phenotype correlation. *Eur J Med Genet* 2013; 56 (11): 599-602
  - 3) Shimazaki H, Honda J, Naoi T, Namekawa M, Nakano I, Yazaki M, Nakamura K, Yoshida K, Ikeda S, Ishiura H, Fukuda Y, Takahashi Y, Goto J, Tsuji S, Takiyama Y: Autosomal recessive complicated spastic paraplegia with a novel *lysosomal trafficking regulator* gene mutation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014 (in press)
  - 4) 嶋崎晴雄: 視神経萎縮, 末梢神経障害を伴う常染色体劣性遺伝性痙性対麻痺 (SPG55). 特集/脊髄小脳変性症の研究の進歩. *神経内科* 2013; 78(3): 283-289
  - 5) 嶋崎晴雄: 常染色体劣性遺伝性痙性対麻痺. 日本臨床 別冊: 神経症候群 II-その他の神経疾患を含めて-第2版, 2014 (印刷中)
- Chediak-Higashi syndrome presenting as spastic paraplegia, cerebellar ataxia and neuropathy. *American Academy of Neurology 65<sup>th</sup> Annual Meeting*, Mar 21, 2013, San Diego
  - 2) 嶋崎晴雄, 本多純子, 直井為任, 滑川道人, 石浦浩之, 福田陽子, 高橋祐二, 後藤順, 辻省次, 矢崎正英, 中村勝哉, 吉田邦広, 池田修一, 瀧山嘉久, 中野今治: 小脳失調, 末梢神経障害を呈した常染色体劣性遺伝性痙性対麻痺家系の遺伝子解析. 第54回日本神経学会総会, 2013年5月31日, 東京
  - 3) Shimazaki H, Sugaya R, Honda J, Meguro A, Nakano I: Novel *ATM* mutation in autosomal recessive late-onset cerebellar ataxia with neuropathy. *American Society of Human Genetics 2013 Annual Meeting*, Oct 24, 2013, Boston
  - 4) 石浦浩之, 高紀信, 嶋崎晴雄, 三井純, 高橋祐二, 吉村淳, 土井晃一郎, 森下真一, 後藤順, 瀧山嘉久, 辻省次, JASPAC: 常染色体劣性遺伝が疑われた遺伝性痙性対麻痺症例の exome 解析. 日本人類遺伝学会第58回大会, 2013年11月22日, 仙台

#### H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定含)

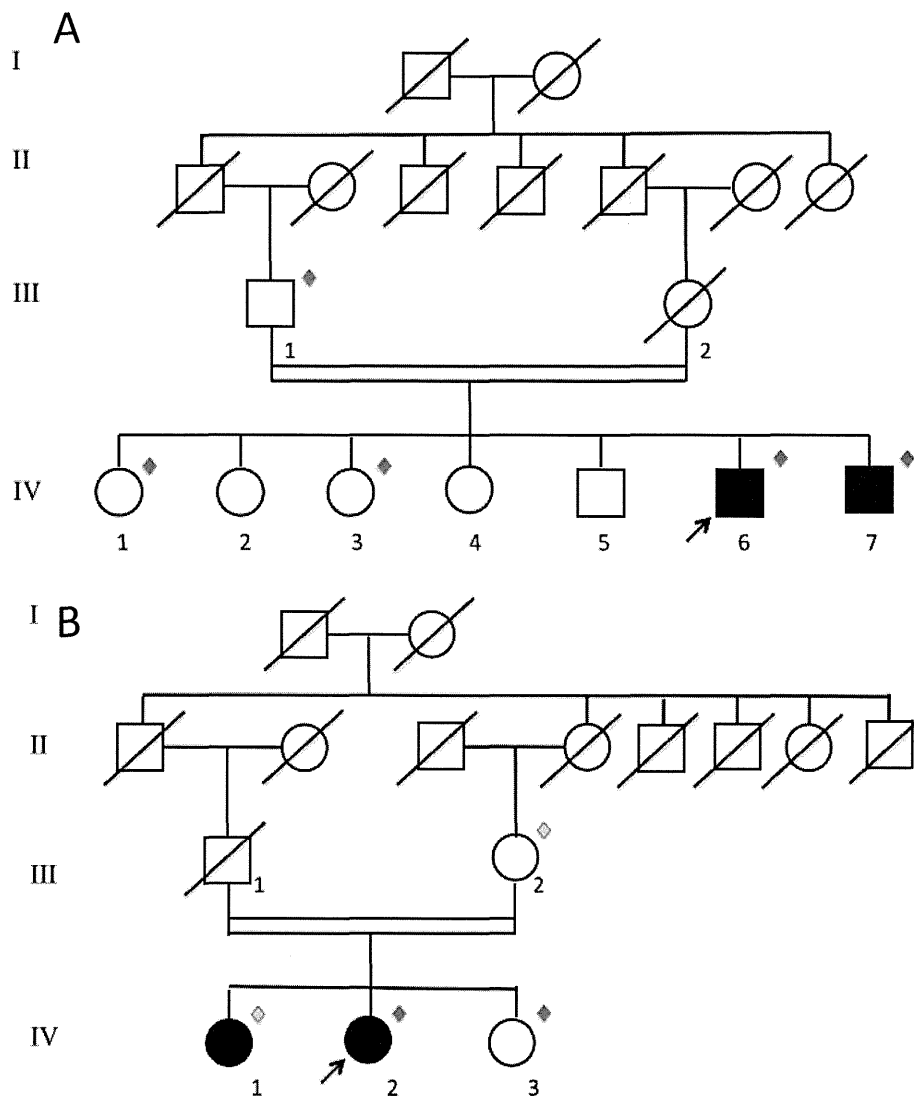
なし

#### 2. 学会発表

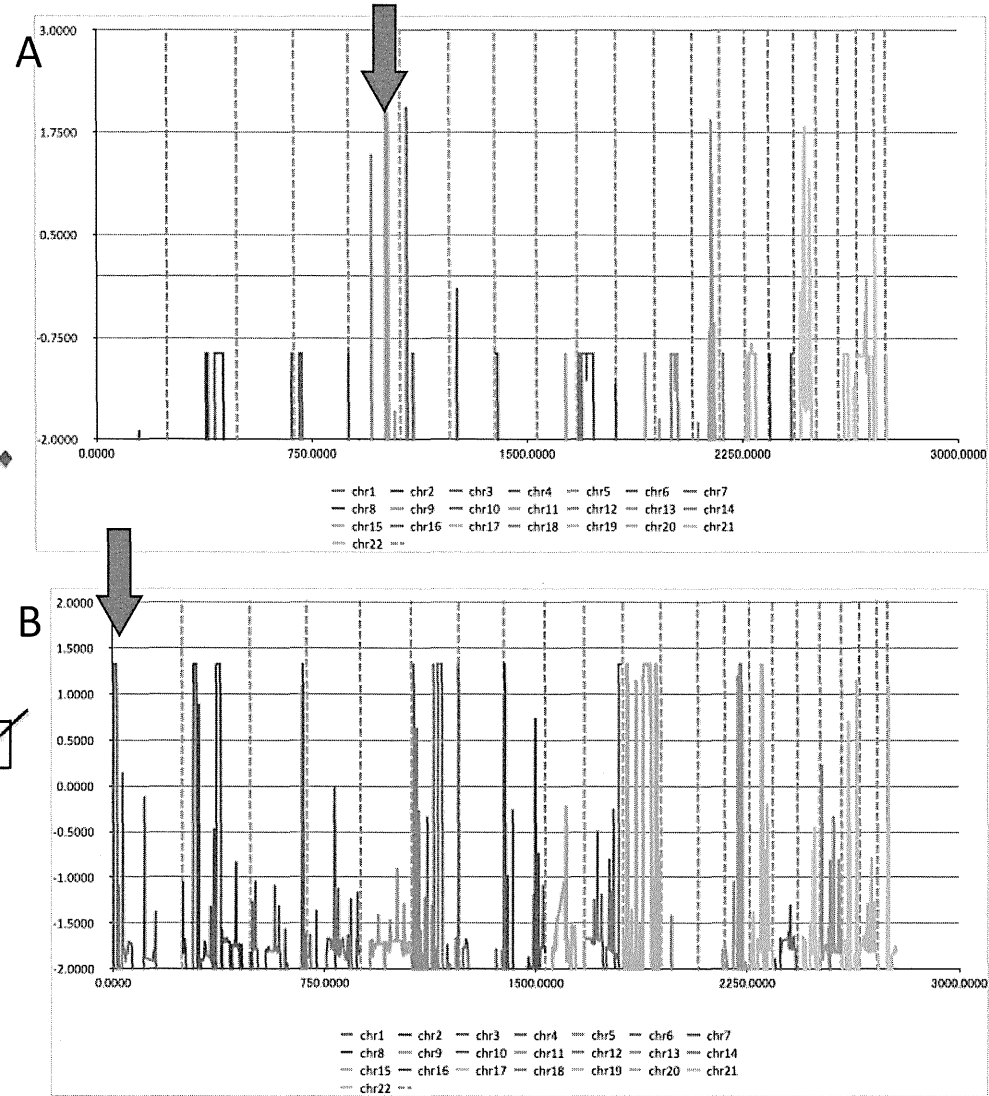
- 1) Shimazaki H, Takiyama Y, Ishiura H, Tsuji S, Yazaki M, Nakano I: Adult

# 純粋型常染色体劣性遺伝性痙攣性対麻痺2家系(A,B)の遺伝子解析 (連鎖解析とエクソーム解析)で、新規候補遺伝子を同定

家系図



連鎖解析



### 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

研究分担者 辻 省次（東京大学神経内科）  
共同研究者 石浦浩之（東京大学神経内科）  
高 紀信（山梨大学神経内科）  
嶋崎晴雄（自治医科大学神経内科）  
三井 純、高橋祐二、後藤 順（東京大学神経内科）  
吉村 淳、土井晃一郎、森下真一（東京大学新領域創成科学研究科）  
佐々木秀直（北海道大学神経内科）  
瀧山嘉久（山梨大学神経内科）  
Japan Spastic Paraplegia Research Consortium

#### 研究要旨

遺伝性痙性対麻痺は遺伝学的に多様な疾患である。特に常染色体劣性遺伝性痙性対麻痺は病因遺伝子も多く、従来は病原性変異が見出される確率は低かった。JASPAC で収集した検体のうち、常染色体劣性遺伝が当初疑われた 88 例（両親に近親婚あり、同胞発症で上下の世代に発症者なし、複合型の孤発例のいずれか）について全エクソン解析（exome 解析）を行ったところ、32 例（36%）で病原性変異を見出した。11 例については SPG と番号のつく疾患以外の疾患と判明し、特に複合型の場合鑑別疾患を広く考える必要があると考えられた。また 5 例は優性遺伝疾患と判明し、家系に関する情報不足、低浸透率、de novo 変異などの可能性が考えられた。

#### A. 研究目的

2006 年以降、JASPAC では 370 例以上の遺伝性痙性対麻痺（HSP）検体を収集している。以前より、13 遺伝子を解析可能な resequencing microarray（8 つの AD-HSP、3 つの AR-HSP、2 つの X-linked HSP の病因遺伝子）、16 遺伝子を解析可能な aCGH（9 つの AD-HSP、5 つの AR-HSP、2 つの X-linked HSP の病因遺伝子）による解析、一部の症例に対しては SPAST、REEP1、SPG11 の直接塩基配列決定法を併用した

網羅的遺伝子変異解析を行ってきた。東大神経内科で収集した 129 例の経験では、AD-HSP については 33/49（67.3%）で診断が見出されるものの、AR-HSP が疑われた症例（両親に近親婚がある、同胞発症で上の世代に発症者が認められない、複合型の孤発例）については 10/58 例（17%）で病原性変異の確定ができたのみであった。その後常染色体劣性遺伝 HSP（AR-HSP）については対象となる原因遺伝子が 25 個と増え、直接塩基配列決定法に

よる解析を行うことは膨大な労力を要することから困難となりつつあり、本邦におけるAR-HSPの分子疫学については未解明な点が多かった。今回、常染色体劣性遺伝が疑われるHSP 88症例についてexome解析を施行した。解析可能な遺伝子数が増えることによる診断率の向上についての評価と、本邦におけるAR-HSPの分子疫学を検討した。

## B. 研究方法

対象は88例。両親に近親婚あり同胞発症が存在する16例、両親に近親婚がある20例、両親の近親婚はなく同胞発症が認められる24例、複合型もしくは脳梁菲薄化を伴う孤発例28例（複合型27名、純粋型1名）からなり、脳梁菲薄化を伴う症例が20例、小脳萎縮を伴う症例が6例。これらの症例は臨床的にはAR-HSPの可能性が高いと考えた。SureSelect V5+UTR (Agilent)を用いてゲノム上のエキソン領域を濃縮し、HiSeq2500 (Illumina)を用いて101塩基ペアエンド法でゲノム配列解析を施行。ヒト参照配列hg19に対してBWA, SAMtoolsを用いてalignmentとbase callを行った。見出されたvariantについて、RefSeqデータベースを用いてエクソン上の挿入・欠失と非同義置換に加え、スプライス部位のvariantを抽出した。日本人集団におけるアレル頻度は対照者326名のin-house exomeデータベースを用いて算出した。

**病原性変異の候補の抽出：**ナンセンス、挿入・欠失、スプライス、ミスセンスのvariantを病原性変異の候補として抽出した。

**常染色体劣性遺伝性疾患の病原性変異の判定：**上記の病原性変異の候補について、HSPの疾患頻度を考慮し、MAF (minor allele frequency)  $< 0.003$ の変異(326名の対照者において認められないもしくは1アレルのみ認められる)を、2アレル同一遺伝子上に有している場合を病原性変異と考えた。

**常染色体優性遺伝性疾患の病原性変異の判定：**上記の病原性変異の候補について、1アレルに変異が存在し、326名の対照者に存在しないものを病原性変異の候補と考えた。

なお、上記の判定基準に加えて、病原性の判定の精度をより高めることを考慮して、遺伝子上の特定の部位に変異が集中することが報告されている疾患ではこのような条件を判定の際の参考に含め、null変異しか報告のない疾患で検出されたミスセンス変異については判定保留とした。

遺伝子検査の対象遺伝子としては、3段階の設定をした。第1群としては、遺伝性痙性対麻痺の病因遺伝子と位置づけられている38遺伝子について検討した。第2群としては、他の遺伝性神経変性疾患の病因遺伝子群(運動ニューロン疾患、脊髄小脳変性症、認知症、パーキンソンズ、白質脳症、末梢神経障害を呈する疾患の原因遺伝子と関連遺伝子:合計203個)についても病原性変異の探索を行った。さらに、上記の遺伝子群以外に、アレル頻度が0.3%以下となるエクソン・スプライス部位上のミスセンス・ナンセンス・スプライス・欠失挿入変異がホモ接合もしくは複合ヘテロ接合で存在する場

合は、OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) 上で当該遺伝子が何らかの疾患発症に関連すると登録されているかどうかを確認し、臨床像の類似性が認められ、錐体路徴候を来しうようであれば病原性変異と考えることとした。逆に、これまでに報告されている臨床像が大きく異なるような場合には、判定を保留とした(第3群)。変異は全て直接塩基配列決定法により確認した。

#### (倫理面への配慮)

本研究については、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に従い、東京大学医学系研究科・医学部ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査委員会からの承認を受けて実施する。

### C. 研究結果

研究方法で記載した条件に従い判定保留とした遺伝子変異を除くと、第1群の遺伝子について、5例に *SPG11* 変異 (SPG11)、4例に *GBA2* 変異 (SPG46)、2例に *ZFYVE26* 変異 (SPG15)、2例に *DDHD1* 変異 (SPG28) が見出されたのを始めとして、合計19名(21.6%)でAR-HSPの病原性変異が同定された。2例ではAD-HSPの病原性と考えられる変異が見いだされた。第2群については、複合型とされた11症例から変異が見出され、これらの症例は ALS2, ARSACS, SCAR10, PARK9, Nasu-Hakola disease, HLD7, polyneuropathy, hearingloss, retinitis pigmentosa, and cataract (PHARC), hyperornithinemia-hyperammonemia-homocitrullinuria syndrome (3H syndrome) といった、痙性対麻痺を呈

しうる他疾患と考えられた。アルツハイマー病 (*PSEN1* 変異) やスフェロイドを伴う遺伝性びまん性白質脳症 (*CSF1R* 変異) を含む常染色体優性遺伝疾患の病原性変異も見出された。第3群からは病原性変異は見いだされなかった。

常染色体優性遺伝疾患と判明した症例では、3例が同胞発症のみ、2例が孤発例であった。

### D. 考察

Exome 解析では、多くの遺伝子の網羅的解析が可能になる一方、対象遺伝子数の規模が大きくなると、見出される低頻度アレルの数が飛躍的に増大するために、病原性変異の判定が困難になる。新規のナンセンス、スプライス部位、挿入・欠失といった明らかな loss-of-function variant については病原性変異と考えたが、新規の稀なミスセンス変異についての評価は難しく、遺伝子毎の検討が必要であった。例えば、現在まで loss-of-function mutation しか報告のない *ZFYVE26* 遺伝子に新規ミスセンス変異を見出した場合や、*NOTCH3*, *CSF1R*, *KIAA0196* などのように既知の変異が遺伝子上の特定の領域に集中したり、特定のアミノ酸に関与したりする傾向があり、その領域からはずれた場所にミスセンス変異が見出された場合は判定保留とした。たとえ新規ミスセンス変異が2アレル見出された場合でも、従来報告とは臨床像が大きく異なる場合は、病原性変異の判定を保留とした (*FAM126A*)。その他、病原性とは言えない非常に多くの稀なミスセンス変異が見出されている *SETX* や

NOTCH3 の場合などでは、既知変異でない限りは判定を保留とした。このような考えで保留として変異については、真の病原性変異である可能性は排除できず、exome 解析で見出される新規の稀な変異の病原性判定の上で今後さらに検討すべき課題であると考えられた。

上記で示したような判定保留とした遺伝子変異を除くと、88 名中、合計 32 名 (36 %、劣性遺伝疾患 27 名、優性遺伝疾患 5 名) で病原性変異を同定することができた。合計 22 個の遺伝子 (第 1 群からは 21 症例で診断が確定でき、12 個の遺伝子の変異が検出された、第 2 群では 11 症例で診断が確定でき、10 個の遺伝子の変異が検出された) に病原性変異が見出され、解析できる対象遺伝子数が増加したことが病原性変異を見出す確率を上げることに寄与したと考えられた。

HSP は臨床的にも多様であり、一方で SPG と番号のつく疾患の他にも、ALS2 など HSP と同様に痙性対麻痺を呈しうる疾患と鑑別が必要である。臨床的に HSP というカテゴリーに含まれるとして依頼された症例の中で 34.3%はいわゆる SPG の番号が付与されていない疾患であることは、HSP の臨床診断を考える上で、対象疾患を拡大して考える必要があることを示しており、注目すべき点であると考えられた。

## E. 結論

常染色体劣性遺伝が疑われた遺伝性痙性対麻痺症例に対して exome 解析を行い、36%で病原性と考えられる変異を見出すことができた。

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表

- 1) 石浦ら：常染色体劣性遺伝が疑われた遺伝性痙性対麻痺症例の exome 解析. 人類遺伝学会, 2013 年 11 月, 仙台

## 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

なし

## 痙性対麻痺の診断基準の提案

研究分担者 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）  
共同研究者 三輪道然、高 紀信、長坂高村、新藤和雅  
（山梨大学大学院医学工学総合研究部神経内科学講座）

### 研究要旨

痙性対麻痺は緩徐進行性の痙縮を主徴とし、脊髄の錐体路・後索・脊髄小脳路の系統変性を主病変とする症候群である。均一な疾患ではなく、遺伝学的には常染色体優性、劣性、X染色体関連性の様式が知られているが、一部に孤発症例も認められる。臨床像も均一でなく、ほぼ痙性対麻痺のみで経過する純粋型と、随伴症状を認める複合型に分類される。一方で、臨床像として痙性対麻痺を呈する疾患は他にも多数あり、変性疾患だけでなく脱髄性疾患や感染症、代謝性疾患、脊椎性疾患にも見られる。本邦においてこれらの疾患との鑑別を目的とした、変性疾患としての痙性対麻痺の診断指針はまだまだなく、臨床の場で活用できる診断基準案を作成した。

### A. 研究目的

痙性対麻痺は緩徐進行性の痙縮を主徴とし、脊髄の錐体路・後索・脊髄小脳路の系統変性を主病変とする症候群である。遺伝子診断により病型が確定されるが、臨床的多様性が認められ、同じ病型でも臨床像が異なることもある一方で、異なる病型でも同様の臨床像を呈することもあり、臨床の場では診断が確定できないことがある。これは、他の特定疾患のような診断基準が本邦にないことも一因になっていると考えられる。今回、臨床の場において、他の疾患との鑑別や特定疾患申請の際の参考になるような診断基準を提案したいと考えた。

### B. 研究方法

Harding (Seminars in Neurology. 1993)、Fink (Acta Neuropathologica. 2013)、の痙性対麻痺に関する文献や、European Federation of Neurological Societies (EFNS) の痙性対麻痺のガイドライン、本邦における過去のレビューなどの内容を参考にした。項目などの形式は、厚生労働省難病情報センターの他の特定疾患の診断指針と同様の様式で作成した。

### C. 研究結果

主要徴候を定め、参考所見として随伴症状、遺伝性、初発症状、検査所見、鑑別診断を列記し表を作成した。診断の判定は、主要徴候を認め鑑別疾患が除外できるものとし、病型診断は遺伝子検査に



より行うこととした。(別紙表)

#### D. 考察

主要徴候に関しては、参考とした過去の文献の記載から、両下肢の痙縮・筋力低下や錐体路徴候、緩徐進行性といったキーワードを引用し検討した。随伴症状の有無により、臨床表現型を純粋型と複合型に分類することは広く既知のことであり多くので文献も使用されているため、今回の案でも採用した。純粋型でも膀胱直腸障害、下肢振動覚低下、上肢腱反射亢進を伴うことがあるのも多くの記載がみられることであり、注意書きとして添えた。複合型における随伴症状は、報告例があるものとして一般的に知られているものを記載した。

遺伝性は常染色体優性、常染色体劣性、X染色体関連性が見られることと、それらの頻度や一部孤発例がみられることに関しても言及した。

初発症状は、純粋型でも複合型でも多くが下肢の痙縮による症状だが、複合型では稀に小脳失調などほかの症状での発症の報告もあるため記載した。

痙性対麻痺の症例に広く認められる血液検査・髄液検査での異常所見はなく、基本的に鑑別疾患を除外するための検査で必要性の高いと考えられるものを挙げた。画像検査に関してはいくつかMRIでの異常所見の報告があり、大脳萎縮や大脳白質病変、小脳萎縮は他の疾患でも認められることがある一方で、脳梁の菲薄化や橋・中小脳脚の病変は特異的で診断的に有用であると考えられる。

鑑別診断の対象となる疾患は多岐にわ

たり、筋萎縮性側索硬化症や脊髄小脳変性症など、痙性対麻痺以外の変性疾患の他、多発性硬化症や視神経脊髄炎といった脱髄性疾患、感染症、代謝性疾患、脊椎疾患など脊髄障害を伴うものが考えられた。前述の検査所見や経過、臨床所見により鑑別を行うこととなる。また、今後新たな知見により鑑別対象となる疾患が増えることも予想される。

診断の判定としては、主要徴候を満たし、鑑別疾患が除外できることとした。また、臨床的多様性を認めるため、病型診断は遺伝子検査により確定することとした。

#### E. 結論

表の示す通り、痙性対麻痺の診断基準案を作成した。実際の臨床における感度・特異度を検証しながら、推敲していきたいと考えている。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) 三輪道然, 高 紀信, 植松晶子, 羽田貴礼, 一瀬佑太, 小野原亜希子, 福元恵, 高木隆助, 山城亘央, 小林史和, 長坂高村, 新藤和雅, 瀧山嘉久: 山梨大学神経内科における遺伝性痙性対麻痺の臨床・分子遺伝学的検討. 山梨医学 2013; 41: 48-51

##### 2. 学会発表

1) 三輪道然, 高 紀信, 植松晶子, 羽田

貴礼，一瀬佑太，小野原亜希子，福元  
恵，高木隆助，山城亘央，小林史和，  
長坂高村，新藤和雅，瀧山嘉久：山梨  
大学神経内科における遺伝性痙性対  
麻痺の臨床・分子遺伝学的検討。第 39  
回山梨総合医学会，2013 年 3 月 10 日，  
山梨

- 2) 三輪道然，一瀬佑太，羽田貴礼，小野  
原亜希子，山城亘央，小林史和，長坂  
高村，新藤和雅，瀧山嘉久：遺伝性痙  
性対麻痺における髄腔内バクロフェ  
ン投与療法の治療効果の検討。第 31  
回日本神経治療学会総会，2013 年 11  
月 23 日，東京

#### 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

なし

## 痙性対麻痺 診断基準（案）

<b>主要徴候</b>	1, 緩徐進行性の両下肢の痙縮と筋力低下 2, 両下肢の腱反射亢進、病的反射	
<b>随伴症状</b>	複雑型では末梢神経障害、精神発達遅滞、小脳失調、てんかん、骨格異常、視神経萎縮、網膜色素変性症、魚鱗癬などを伴うことがある （純粋型でも膀胱直腸障害、下肢振動覚低下、上肢腱反射亢進を伴ってもよい）	
<b>遺伝性</b>	常染色体優性（最多）、常染色体劣性（稀）、X連鎖性（非常に稀）を認め、一部家族歴の明らかでない孤発例もある	
<b>初発症状</b>	痙性対麻痺による歩行障害や下肢痛が多く、複雑型では小脳失調での発症もある （末梢神経障害、精神発達遅滞、てんかんでの発症もある）	
<b>検査所見</b>	MRIにて大脳萎縮、大脳白質病変、小脳萎縮、脊髄萎縮、脳梁の菲薄化、脳幹の線状病変を認めることがある	
<b>鑑別診断</b>	脱髄性疾患	多発性硬化症、視神経脊髄炎、急性散在性脳脊髄炎
	変性疾患	筋萎縮性側索硬化症、原発性側索硬化症、脊髄小脳変性症 家族性アルツハイマー病、アレキサンダー病 Charcot-Marie-Tooth病、dopa-responsive dystonia
	感染症	HTLV-1関連性脊髄症、HIV脊髄症、梅毒、プリオン病
	代謝性疾患	副腎白質ジストロフィー、亜急性連合変性症、ミトコンドリア異常症
	その他	サルコイドーシス、脊髄空洞症、脊髄腫瘍、脳脊髄血管障害、外傷性脊髄障害、脊椎疾患、Chiari奇形、Chédiak-Higashi症候群
<b>診断の判定</b>	主要徴候 1、2 を認め、上記疾患を鑑別できる （末梢神経障害を伴う場合は 2 を認めないこともある） 病型診断は遺伝子診断により確定する（同じ病型であっても臨床像が異なっていたり、異なる病型でも同じような臨床像が見られることがある）	

### Boucher-Neuhäuser 症候群の原因遺伝子探索

研究分担者 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）  
共同研究者 高 紀信、小林史和、三輪道然、新藤和雅  
（山梨大学大学院医学工学総合研究部神経内科学講座）

#### 研究要旨

小脳失調症をきたす症例の一部に低ゴナドトロピン性性腺機能低下症を合併することが知られており、Gordon Holmes 症候群（GHS）と呼ばれている。GHS は網脈絡膜変性症、認知症、精神発達遅滞、末梢神経障害、てんかん、難聴を合併することが知られている。2013 年に GHS に認知症を合併する例において、疾患遺伝子 *RNF216* と *OTUD4* が同定された。GHS に網脈絡膜変性症を伴った一群は Boucher-Neuhäuser 症候群（BNS）と呼ばれており、今回我々はこの疾患遺伝子の同定を試みた。BNS は過去の報告から常染色体劣性遺伝性の疾患と考えられている。我々は BNS の 1 家系においてエクソーム解析を用いて候補遺伝子を抽出した。経過中ごく最近、Synofzik らによって BNS, GHS, SPG39 の原因遺伝子が *PNPLA6* であることが報告され、本患者においても *PNPLA6* の複合ヘテロ接合性変異を認めた。*PNPLA6* は性腺機能異常、痙性対麻痺、小脳失調といった種々の症状をきたす広いスペクトラムを呈することが示唆された。

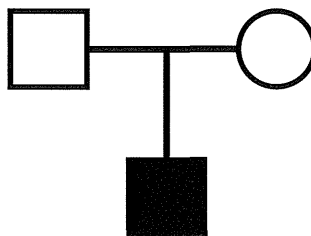
#### A. 研究目的

小脳失調をきたす疾患は多岐にわたっている。そのうち性腺機能低下症をきたす一群が知られており GHS と呼ばれている。GHS においては網脈絡膜変性症、認知症、精神発達遅滞、末梢神経障害、てんかん、難聴などの多くの合併症をきたすことが報告されている。2013 年に Margolin らによって、認知症を伴う一群において疾患遺伝子 *RNF216* と *OTUD4* が同定された。GHS に網脈絡膜変性症を伴う群は BNS と呼ばれており、今回我々は BNS の一家系の解析により、その原因遺伝子の同定を試みた。BNS は過去の報告から常

染色体劣性遺伝性の疾患と考えられている。

#### B. 研究方法

BNS 患者およびその両親から DNA の抽出を行った。家系図を次に示す。



#### (2) 解析方法

親子 3 名においてエクソーム解析を行