

201324017B

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23年度～平成25年度 総合研究報告書

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

平成23年度 運動失調症の病態解明と治療法開発に関する研究班 班員名簿

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	准教授
	吉良潤一	九州大学大学院医学研究院神経内科	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認知行動学分野	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構造神経病理研究チーム	チームリーダー
	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	大道会副理事長兼森之宮病院院長代理兼神経リハビリテーション研究部長
	吉田邦広	信州大学医学部神経難病学講座	特任教授
	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	京都大学大学院薬学研究科最先端創薬研究センター	特定教授
	嶋崎晴雄	自治医科大学神経内科	講師
	金井数明	千葉大学医学部神経内科	助教
	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
	加藤丈夫	山形大学医学部第3内科	教授
	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	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	〒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	准教授
		〒060-8638 札幌市北区北15条西7丁目 北海道大学医学系事務部会計課外部資金担当 TEL 011-706-5516 FAX 011-706-7873	
経理事務担当者	吉川幸児	〒060-8638 札幌市北区北15条西7丁目 北海道大学医学系事務部会計課外部資金担当 TEL 011-706-5516 FAX 011-706-7873	

平成24年度 運動失調症の病態解明と治療法開発に関する研究班 班員名簿

区 分	氏 名	所 属 名 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	教授
	吉良潤一	九州大学大学院医学研究院神経内科	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構造神経病理研究チーム	チームリーダー
	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	大道会副理事長兼森之宮病院院長代理兼神経リハビリテーション研究部長
吉田邦広	信州大学医学部神経難病学講座	特任教授	
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)がん研究会がん研究所次世代がん研究シーズ戦略的育成プログラム	部長
	加藤丈夫	山形大学医学部第3内科	教授
	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
	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
	森 満	札幌医科大学医学部公衆衛生学講座	教授
班 友	平井宏和	群馬大学大学院医学系研究科神経生理学	教授
	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
	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	佐々木秀直	北海道大学大学院医学研究科神経内科学 〒060-8638 北海道札幌市北区北15条西7丁目 TEL 011-706-6028 FAX 011-700-5356	教授
		経理事務担当者	永井 潤 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

平成25年度 運動失調症の病態解明と治療法開発に関する研究班 班員名簿

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
経理事務担当者	田澤雅人	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	

## 目 次

### I. 総合研究報告

- 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. 研究報告（研究分担者）

1. 多系統萎縮症の発症素因、バイオマーカー、及び北海道における疫学調査研究 ----- 15  
佐々木秀直（北海道大学神経内科）
2. プリズム適応によるヒト小脳環境適応機能障害の検出 ----- 23  
宇川義一（福島県立医科大学神経内科）
3. 『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 ----- 27  
岡澤 均（東京医科歯科大学神経病理学分野）
4. ヒト疾患脳におけるポリグルタミン病重合体の検出  
SCARB2変異を認めたミオクローヌステんかん剖検例の臨床病理・生化学的解析  
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 ----- 32  
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）
5. 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 ----- 39  
吉良潤一（九州大学大学院医学研究院 神経内科学）
6. 多系統萎縮症の診断および病期把握に有用なバイオマーカーの開発 ----- 43  
祖父江 元（名古屋大学大学院医学系研究科 神経内科学）
7. 南九州地域の小脳失調症の遺伝子学的研究および臨床的解析 ----- 48  
高嶋 博（鹿児島大学大学院 神経内科・老年病学講座）
8. 遺伝性痙性対麻痺の臨床・分子遺伝学的研究 ----- 54  
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. シヌクレイノパチーの病理進展メカニズム ----- 60  
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）

10.	大脳小脳連関の生理学的解析 -----	66
	田中真樹 (北海道大学神経生理学分野)	
11.	脊髄小脳変性症の分子病態機序の解明と治療法の開発 -----	71
	辻 省次 (東京大学医学部附属病院 神経内科)	
12.	ポリグルタミン病の病態機序解明と創薬 -----	77
	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)	
13.	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 -----	84
	中島健二 (鳥取大学脳神経内科)	
14.	脊髄小脳変性症 1 型ノックインマウスにおける末梢神経障害とそれに対する間葉系幹細胞の 治療効果 -----	88
	中村和裕 (群馬大学大学院医学系研究科神経生理学)	
15.	ロシア・ヤクートヒトとの比較による SCA1 発症に関わる疫学研究および小脳性運動失調の 定量評価法の開発 (iPatax) -----	92
	西澤正豊 (新潟大学脳研究所 神経内科)	
16.	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 -----	100
	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)	
17.	脊髄小脳失調症 (SCA) 31 型の病態解析および小脳運動学習機能を定量評価する機器の開発 -----	106
	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))	
18.	脊髄小脳変性症に対するリハビリテーションの効果とその機序について -----	113
	宮井一郎 (社会医療法人大道会 森之宮病院)	
19.	脊髄小脳失調症 31 型 (SCA31) の分子病態の解明と自然史調査 -----	120
	吉田邦広 (信州大学神経難病学講座分子遺伝学部門)	
20.	神経変性疾患における細胞内蛋白分解系の異常 -----	125
	若林孝一 (弘前大学大学院医学研究科脳神経病理学講座)	

### Ⅲ. 研究報告（研究協力者）

21. 脊髄小脳失調症 36 型 (Asidan) の神経病理学的検討 -----	131
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）	
22. 多系統萎縮症における分子バイオマーカーの探索 -----	137
内海 潤（公益財団法人 がん研究会）	
23. Machado-Joseph 病および多系統萎縮症の自然史・病像について -----	141
金井数明（順天堂大学医学部 脳神経内科）	
24. 常染色体劣性遺伝性痙性対麻痺 4 家系の新規原因遺伝子同定と探索 -----	147
嶋崎晴雄（自治医科大学内科学講座神経内科学部門）	
25. 脊髄小脳変性症患者の運動の実態調査とホームエクササイズ用パンフレットの作製とその 効果について -----	153
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）	
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----	171



# I. 総合研究報告

運動失調症の病態解明と治療法開発に関する研究班

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)

研究要旨

当研究班(運動失調症班)の対象疾患は、多系統萎縮症と脊髄小脳変性症である。病因と病態機序の解明、創薬候補の探索、重症度・治療評価系の開発を目的に研究を推進した。MSA について、1) 病理診断された例には病変分布が自律神経系に局限した初発例のあることから診断基準の再検討が必要であること、2) 重症度スケール複数の比較では6ヶ月間で変動の大きな項目は歩行とバランスに関係する項目であること、3) *COQ2* 変異がMSAの発病素因の一つであること、4) MIBGと嗅覚テストがMSA-Pの鑑別診断に有効であること、5) MRI 所見に起立試験と残尿の有無を考慮すると鑑別精度が向上すること、6) 進行期に大脳萎縮のあること、7) 血中MMP-3と髄液中の炎症性サイトカイン濃度が重症度と相関すること、などを明らかにした。疫学調査研究では、1) MSA では高齢者にはパーキンゾニズムで初発する例の多いことと自律神経症障害で初発する例は男性に多いこと、2) LCCA と診断されている一群にはMSA-C、免疫介在性小脳萎縮症、遺伝性SCAが混在していること、3) MJDとSCA6の5年間に亘る自然歴、4) SCA31では2年間の自然歴、を明らかにした。治療法としては著明な小脳性振戦には視床の深部刺激療法、運動失調には短期集中リハビリテーションと在宅訓練が機能維持に有効であることを示した。小脳性運動失調の重症度評価系としてリズム形成、プリズム順応、指標追跡課題による上肢機能に着目した生理機能検査とSCD早期鑑別診断のためのMRI撮像法の開発に取り組んでいる。分子病態機序として、1) SCA36の起因変異同定と臨床病理、2) 稀なSCAの新規変異を複数同定したこと、3) 痙性対麻痺の分子疫学と新規変異、5) MSAとポリグルタミン病におけるオートファジー機能の障害、4) ポリグルタミン病の線虫モデル、5) SCA1のモデルマウスやショウジョウバエモデルの開発、6) SCA1モデルマウスにおける幹細胞移植の効果、7) ポリグルタミン病であるSCA1の分子病態にDNA損傷修復機構の障害があり、それが創薬標的分子候補となること、などを報告した。

分担研究者・研究協力者 宇川義一 他27名(別紙)

A. 研究目的

遺伝性脊髄小脳変性症(SCD)の多くは遺伝子異常が特定されたが、約10%は原因不明である。SCDや多系統萎縮症(MSA)には、根治的治療法や予防法は確立していない。当研究班では従来の成果を踏まえて目標を三つ設定した。すなわち、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。以下はその概略である。

B. 研究方法

【病因究明】

MSAの発病素因解明: 既に進行しているSNPによる全ゲノム網羅的関連解析に加えて、次世代シーケンサによる全エクソ

ーム解析を行なう。これに、アレイCGHによるゲノムコピー数多型 (CNV) 解析も行い、素因遺伝子を同定し、バイオインフォマティクスを活用して発病の分子機構をシミュレーションし、分子マーカーの開発を目指す。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。遺伝性SCDの起因変異の探索: 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臨床病理所見を検討する。

【病態機序・創薬候補】MSA、ポリグルタミン病、SCA31など頻度の高い疾患について分子レベルの病態機序、モデル動物作成、治療に有効な化合物のスクリーニング、遺伝子治療など、治療法開発の可能性を多方面から検討する。

【調査研究】前研究班で取り組んできたMSA、SCA6とジョセフ病 (MJD/SCA3) の自然歴調査を継承する。また頻度の高い他の疾患について調査研究を企画する。

【生体試料の収集】前研究班で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。画像マーカー: 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撮像法を開発する。MSAでは $\alpha$ シヌクレインの過剰蓄積についてBF-227をリガンドとしたPETにより画像化する先の研究班の仕事を継承する。分

子マーカー: 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。生理検査マーカー: 運動失調評価法については、小脳・大脳皮質に関する神経生理学の最新成果を踏まえて、神経生理検査法の開発・応用を検討する。

【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・遺伝子解析研究に関する倫理指針、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. 研究結果

【MSAの臨床、疫学、素因遺伝子】

1) 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局限した病変を認めた。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った。

2) 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1,092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歳であるが、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、一部に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。

3) 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。

4) MSA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名の解析を行い、MSAに頻度の高い候補領域を探索中である。

#### 【自然歴】

MJD/SCA3、SCA6: 多施設共同自然歴研究は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。資料には個人調査票を用いた。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。

2) 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。

#### 【皮質性小脳萎縮症】

1) 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。

2) 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。

#### 【遺伝性脊髄小脳失調症の病態解析】

1) SCA1の発病における環境因子の検討: SCA1の孤立集団であるヤクート地区の患者60例について、本邦例27例を比較した。その結果、同じCAGリピート数であっても

ヤクート地区の患者では日本人患者の発病年齢より9歳若年化していた。この結果は、発病年齢が(CAG) $n$ リピート以外に何らかの環境因子やホスト要因などが寄与していることを示している。

2) SCA31: ①分子病態機序: 日本から報告された頻度の高い優性遺伝性SCAであり、進行性の小脳失調を呈する疾患である。その病原性変異はBEANとTK2という逆方向に転写される同一ゲノム遺伝子において共通したイントロン内の挿入配列にあり、BEAN方向の転写産物である(UGGA) $n$ である。患者プルキンエ細胞には核内に(UGGAA) $n$ からなるRNA凝集体を認める。細胞モデルを用いた検討により、UGGAAは核内スプライス調節因子であるSFRS1と結合することを明らかにした。モデルマウスは生後1年以上の高齢マウスの解析を進め、患者脳と類似の異常構造物がマウスでも形成されることを明らかにした。また、SCA31の患者DNA検体を集積し、患者ゲノムの特異的变化とその検出法を開発した。②病理学的検討: 剖検例で神経病理学的にプルキンエ細胞の変性過程を検討した。SCA31で特徴的とされる変性プルキンエ細胞周囲のhalo構造はプルキンエ細胞のsomatic sproutingにシナプス終末が絡まりあったものであるが、somatic sproutingの形成には何らかのプルキンエ細胞の内因性要因が考えられる。そこで自験2例においてhalo構造を持つ細胞と持たない細胞(非特異的な変性)の内部構造に注目して比較検討した。その結果、前者では核の変形とゴルジ装置の断片化が高率に見られ、これらがhalo構造の形成に深く関与する可能性を指摘した。

3) 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。

4) 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症候群として知られている。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。③海外で報告のある電位依存性カリウムチャンネルKv4.3 (KCND3)の変異によると報告されているSCA19/22について起因変異未同定の優性遺伝性SCA54家系について解析を行った。その結果、膜貫通部分に2つの病原性変異を認めた。いずれも緩慢進行性

の小脳失調を呈し、欧米例とは症状が異なっていた。④常染色体劣性遺伝 (ARSCA) の1家系について連鎖解析により候補領域を狭めた上でエクソーム解析を行い、AOA2の当該遺伝子SETXにミスセンス変異 (Q1441X) を同定した。本家系はAOA2の特徴である眼球運動失行や血中  $\alpha$  fetoprotein上昇を欠いているなど既知の臨床像と相違が認められた。

⑤Action myoclonus-renal failure syndrome (AMRF) は思春期に進行性ミオクロヌスてんかん、小脳性運動失調、腎不全を特徴とする常染色体劣性遺伝性疾患である。当該遺伝子はSCARB2である。稀な疾患であり、剖検例2例について解析したところ。異なる新規変異のホモ接合を同定した。

#### 【特定地域のSCD疫学】

南九州地域 (鹿児島、宮崎、沖縄)、東九州地域 (大分) における常染色体優性遺伝性小脳失調症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、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、治療及びその効果を報告した。

#### 【家族性痙性対麻痺 (HSP)】

1) JASPAC: 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)。

2) 慢性対麻痺の診断基準試案を作成した。

3) 小脳失調と末梢神経障害を伴った遺伝性慢性対麻痺家系の遺伝子解析を行い、原因遺伝子LYSTの変異を発見した。これはChediak-Higashi症候群の原因遺伝子であるが、その異常で発症したと推定された。また、SPG55の原因遺伝子C12orf65の変異により、知的障害も合併しうることを報告した。さらに、成人発症の常染色体劣性遺伝性脊髄小脳変性症家系で、ATM遺伝子の新規病原性変異を同定した。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。

#### 【画像マーカーに関する検討】

1) MIBG心筋シンチグラフィと嗅覚テスト(OSIT-J)によるPDとMSAの鑑別: 心臓におけるMIBGの取り込みはパーキンソン病で低下するがMSAでは低下しない、同様に嗅覚機能低下もパーキンソン病が目立つ。そこで各群42例について両試験を行い比較したところ、両者の鑑別に感度と特異度は、MIBGは各々87.7%と76.2%、嗅覚テストでは73.8%と85.7%であった。嗅覚テストはMSA-Pとパーキンソン病の鑑

別に有用であった。

2) 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。

3) MSAの大脳萎縮: MSA患者でvoxel based morphometry、DWIを継時的に評価することにより、MSAでは運動前野を中心とした前頭葉、側頭葉、頭頂葉に病変が拡大することを示した。大脳萎縮の進行はMSAの画像マーカーとなることを示した。

4) 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。

5) 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。

6) MJDにおける<sup>1</sup>H-MRS及び<sup>31</sup>P-MRS: MJD患者について3T-MRIにより<sup>31</sup>P-MRSと<sup>1</sup>H-MRSを測定し、部位別に対照群と比較した。その結果、<sup>1</sup>H-MRSにおける小脳と橋のNAA/Crが患者群で低下し、小脳半球のNAA/Cr及び橋のV/VmaxはSARAと有意に相関していた。これらはMJDの画像マーカーとなる可能性がある。

#### 【神経生理学的検査による定量評価】

1) 運動失調におけるリズム形成障害: 自己ペース手指タップ運動と運動失調症の重症度やリハ転帰の指標となるか検討した。4週間の集中リハ入院の前後で非利き手の30秒間の拇指-示指タッピング課題を行い、周波数変動係数およびSARAの改善率を比較した。その結果、指タッピングの時間的・空間的変動は重症度やリハ転帰(改善は24週まで)と関連していた。運動失調症のリズム障害に注目して、単音声発語(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、運動単位の数、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。

2) 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。

3) 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が減小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。

4) 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な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。実験動物を用いた研究では、時間予測に関する小脳核ニューロンの活動について論文発表を行った。

#### 【分子マーカー】

1) 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。

2) miRNAの解析: MSA患者の髄液、血漿、ホルマリン固定パラフィン包埋標本 (FFPE) を試料としてmiRNAの発現解析を行い、そのプロファイルをALS及び非神経疾患対照群と比較した。検出されたmiRNAの挙動は検体の種類により異なっていた。疾患関連miRNAの特定を目指して解析中である。

3) 血漿蛋白解析: MSAについて血漿中のmatrix metalloproteinase-3 (MMP3) とその阻害蛋白であるtissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP1) をELISAにより定量測定した。その結果、MMP3濃度には性差があり男性が女性より高値であること、MMP3/TIMP1が男性患者において

UMSARSやSARAと有意な相関を示した。MSAのオリゴの嗜銀性封入体(GCI)には強いMMP3免疫活性を認めた。

#### 【分子病態機序、創薬候補、モデル系】

1) MSA分子病態解析: ① 乏突起膠細胞 (オリゴ) には、通常、 $\alpha$ 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 $\alpha$ シヌクレイン $\alpha$ 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 $\alpha$ 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。そこで、 $\alpha$ シヌクレインの細胞間伝播機序を検討した。最初に、tubulin

polymerization promoting protein (TPPP/p25 $\alpha$ ) が $\alpha$ 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事を明らかにした (Hasegawa T, et al.

Neurochem International

2010;57:857-990)。次いで $\alpha$ 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、抗鬱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 $\alpha$ シヌクレインの細胞内取り込みを低下させること、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) の異常で $\alpha$ シヌクレインが蓄積されマイトファジー障害の起きることを明らかにした。② TPPP/p25 $\alpha$  はオリゴに特異的に発現し、細胞体とミエリンに局在し、乏突起膠細胞末端部でミエリン合成やtubulinの重合に関わるとされてい

る。TPPPは $\alpha$ シヌクレインの発現を誘導し、細胞内嗜銀性封入体(GCI)の形成に関わる可能性が指摘されている。そこでTPPPとリン酸化 $\alpha$ 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 $\alpha$ シヌクレイン蓄積に先行して生じること、GCIにはTPPPと共にミトコンドリアマーカも凝集することを明らかにした。

2) 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 (75剖検例) 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がある。

3) ポリグルタミン病の病態機序: ポリグルタミン病における蛋白質ミスフォールディング・凝集を標的とした治療法開発研究を行った。その結果、ヒトへの安全性が確立されている凝集阻害化合物QAI1のポリグルタミン病モデルマウスへの有効性を実証した。蛋白質凝集を抑制する分子シャペロンHsp40がエクソソームを介して細胞外に分泌され、非細胞自律的

な治療効果を発揮することを明らかにした。さらに、カロリー制限によりインスリンシグナルを介して蛋白質凝集が抑制され、神経変性が抑制されることを明らかにした。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。

4) 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が明らかになった。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と考えられた。

5) SCA1モデルマウスを用いた病態解析と治療の試み: SCA1ノックインモデルマウスを開発した。そのモデルには末梢神経障害を含めてSCA1の病理が再現されていた。それを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。

#### 6) 線虫モデルの作成と創薬候補の探索:

本研究の目的は、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である。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た。その結果、いくつかの候補薬剤を見出した。本年度は、この候補薬の中から既に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。

7) 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2007年に報告した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得ることが出来た。これらの成果についてプレスリリース発表と特許申請などを行った。

#### 8) 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。本疾患はプルキンエ細胞に豊富に発現している電位依存性カリウムチャンネルKV3.3のミスセンス変異による。そこでマウス培養プルキン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、細胞内カルシウムの上昇が確認された。さらにプルキン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タイプ電位依存性カルシウムチャンネル阻害薬によれ阻止された。このことから、変異Kv3チャンネルの機能低下は神経細胞の過剰興奮をもたらし、細胞内カルシウム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。

#### 【リハビリテーション、その他】

1) 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。そこで、間歇的集中リハの意義を明らかにする。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。

2) 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、運動の習慣化のきっかけになると推測された。なお、体幹の柔軟性の向上を図ることができるようであった。パンフレットを滋賀県内各保健所に配布し、近畿SCD・MSA友の会の会員にも配布し、また、総会において講演を行った。また、立位で行えるホームエクササイズも検討し、冊子を作成中である。

3) 深部脳刺激療法(BDS)による小脳振戦の治療：振戦の著しいSCA患者と本態性振戦患者について定位脳手術による効果を検討した。視床VimのDBSと凝固術共に動作振戦を著名に抑制したが、運動失調には効果を認めなかった。

#### D. 考察

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いずれにおいても成果をあげた。今回の成果は素因遺伝子や遺伝性疾患の起因変異探索には生体試料の収集と拠点による効率的解析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し、最近、機材更新により稼働可能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) 調査研究

自然歴の前向き研究は欧州、米国で大規模に行われているが、これまで本邦で同様の研究報告はない。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出来た。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、貴重な情報を収集できた。世界では日本のみで報告されているSCA31についても調査が開始された。自然歴研究の課題としては、対象例数の少ないことである。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、