

201415065A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

運動失調症の医療基盤に関する調査研究

平成26年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 水 澤 英 洋

平成27年(2015年)3月

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）研究事業

運動失調症の医療基盤に関する調査研究
平成 26 年度 総括・分担研究報告書

The Annual Report of the Research Committee on
the Medical Basis of Motor Ataxias
Health and Labor Sciences Research Grants,
The Ministry of Health, Labor and Welfare, Japan

平成27年(2015年)3月

March, 2015

研究代表者 水澤英洋

chairman : Hidehiro Mizusawa, M. D. , Ph. D.

独立行政法人 国立精神・神経医療研究センター病院
National Center Hospital、
National Center of Neurology and Psychiatry

運動失調症の医療基盤に関する研究班

区 分	氏 名	所 属 等	職 名
研 究 代 表 者	水澤 英洋	(独) 国立精神・神経医療研究センター病院	院 長
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
	瀧山 嘉久	山梨大学医学部神経内科学	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
	武田 篤	国立病院機構 仙台西多賀病院	副 院 長
	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
	祖父江 元	名古屋大学大学院医学系研究科神経内科	教 授
	佐々木秀直	北海道大学大学院医学研究科神経病態学講座	教 授
	辻 省次	東京大学医学部附属病院神経内科	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
	吉田 邦広	信州大学医学部神経難病学講座	教 授
	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
	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
	吉良 潤一	九州大学大学院医学研究院神経内科	教 授
	石川 欽也	東京医科歯科大学医学部附属病院神経内科	講 師
	桑原 聡	千葉大学大学院医学研究院 神経内科学	教 授
	佐々木真理	岩手医科大学 医歯薬総合研究所 超高地場MRI診断・病態研究部門	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診療部	副 理 事 長 ・ 院 長 代 理	
高橋 祐二	(独) 国立精神・神経医療研究センター病院 神経内科	医 長	
事 務 局	高橋 祐二	(独) 国立精神・神経医療研究センター病院 神経内科 〒187-8551 東京都小平市小川東町4-1-1 T E L 042-341-2711 F A X 042-346-1762 e-mail yutakahashi@ncnp. go. jp	医 長
経理事務担当者	松田 敏宏	同上 財務経理部 財務経理課 TEL 042-341-2711 FAX 042-346-1425 E-mail t-matsuda@ncnp. go. jp	第二契約係長

目次

I. 総括研究報告	1
水澤 英洋（（独）国立精神・神経医療研究センター病院）	
II. 分担研究報告	
1. 脊髄小脳変性症に対するリハビリテーションガイドライン作成に向けて	17
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診療部）	
2. 皮質性小脳萎縮症の診断基準案策定（1）	21
吉田 邦広（信州大学医学部神経難病学講座）	
3. 皮質性小脳萎縮症の診断基準策定（2）	25
桑原 聡（千葉大学大学院医学研究院 神経内科学）	
4. 痙性対麻痺診断基準案の妥当性の検討	29
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）	
5. 運動失調症患者登録・自然歴調査 J-CAT	33
高橋 祐二（（独）国立精神・神経医療研究センター病院 神経内科）	
6. 多系統萎縮症に対する治験に向けたレジストリー・システムおよび 臨床指標に関する検討	37
辻 省次（東京大学医学部附属病院神経内科）	
7. Machado-Joseph 病、脊髄小脳失調症 6 型の自然史研究の遺伝子収集と解析	39
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）	
8. 脊髄小脳失調症36型（SCA36）の疾患頻度と 臨床症候：日・仏・独3か国共同研究	43
石川 欽也（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）	
9. エクソーム解析による常染色体劣性遺伝型小脳失調症の新規原因遺伝子の同定 ～軸索型ニューロパチーを伴う小脳失調症の二家系～	47
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）	

10. Unverricht-Lundborg 病の臨床的および病理学的検討	53
若林 孝一 (弘前大学大学院医学研究科脳神経病理学講座)	
11. 特定疾患治療研究事業により登録された運動失調症の症例解析について	57
金谷 泰宏 (国立保健医療科学院 健康危機管理研究部)	
12. 多系統萎縮症での ¹¹ C]BF-227 PET による α -シヌクレイン蛋白凝集体の 経時的变化	65
武田 篤 (国立病院機構 仙台西多賀病院)	
13. 多系統萎縮症及び脊髄小脳変性症鑑別診断のための MRI 撮像法の開発	69
佐々木 真理 (岩手医科大学 医歯薬総合研究所 超高地場MRI診断・病態研究 部門)	
14. 多系統萎縮症の脳内神経回路解析	71
祖父江 元 (名古屋大学大学院医学系研究科 神経内科学)	
15. 多系統萎縮症の病態形成における自然免疫の関与とバイオマーカーの探索	75
吉良 潤一 (九州大学大学院医学研究院神経内科)	
16. ヒト血液、髄液を用いた SCA1 バイオマーカーの探索	79
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)	
17. Kinect を用いた3次元歩行解析システムによる小脳性歩行障害の解析	85
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)	
18. プリズム順応の学習速度と記憶保持について	89
宇川 義一 (福島県立医科大学医学部神経内科学講座)	
19. 脊髄小脳変性症における歩行解析	93
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)	
20. 3軸加速度計を用いた小脳失調症における立位・歩行機能の定量的評価の有用	97
吉田 邦広 (信州大学医学部神経難病学講座)	

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表	101
Ⅳ. 合同研究成果報告会	113

I . 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業)

運動失調症の医療基盤に関する調査研究に関する研究班

総括研究報告

運動失調症の医療基盤に関する調査研究

研究課題：運動失調症の医療基盤に関する調査研究

課題番号：H26-難治等(難)-一般 030

研究代表者：所属機関 独立行政法人 国立精神・神経医療研究センター

氏名 水澤 英洋

研究分担者 所属機関 東京医科歯科大学医学部附属病院神経内科

氏名 石川 欽也

所属機関 福島県立医科大学医学部神経内科学

氏名 宇川 義一

所属機関 東京医科歯科大学難治疾患研究所神経病理学

氏名 岡澤 均

所属機関 九州大学大学院医学研究院神経内科学

氏名 吉良 潤一

所属機関 千葉大学大学院医学研究院神経内科学

氏名 桑原 聡

所属機関 北海道大学大学院医学研究科神経内科学

氏名 佐々木 秀直

所属機関 岩手医科大学医歯薬総合研究所神経画像診断学

氏名 佐々木 真理

所属機関 名古屋大学大学院医学系研究科神経内科学

氏名 祖父江 元

所属機関 鹿児島大学大学院神経内科・老年病学

氏名 高嶋 博

所属機関 山梨大学大学院医学工学総合研究部神経内科学

氏名 瀧山 嘉久

所属機関 国立病院機構仙台西多賀病院神経内科

氏名 武田 篤

所属機関 東京大学医学部附属病院神経内科

氏名 辻 省次

所属機関 鳥取大学医学部脳神経内科学

氏名 中島 健二
所属機関 新潟大学脳研究所臨床神経科学部門神経内科学
氏名 西澤 正豊
所属機関 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診療部
氏名 宮井 一郎
所属機関 信州大学医学部神経難病学
氏名 吉田 邦広
所属機関 弘前大学大学院医学研究科脳神経病理学
氏名 若林 孝一
所属機関 独立行政法人 国立精神・神経医療研究センター病院神経内科
氏名 高橋 祐二
研究協力者 所属機関 国立保健医療科学院 健康危機管理研究部
氏名 金谷 泰宏

研究要旨

本研究の目的は、運動失調症の診療ガイドライン・診断基準・重症度指標の策定、患者登録・自然歴調査態勢の構築、臨床試料の収集と遺伝子検査態勢の整備、疫学・臨床病理の解明、画像・分子マーカーの発見、小脳機能定量的評価法の確立を達成し、運動失調症の医療基盤を確立することである。本年度の成果は以下の通りである。(1)診療ガイドライン：日本神経学会と協力してガイドライン小委員会を設立し、第一回委員会を2015年1月15日に開催した。ガイドライン策定に向けて適切なりハビリテーションの手法を検討した。(2)診断基準：皮質性小脳萎縮症の臨床情報・遺伝子検査結果を分析し、診断基準案を策定した。痙性対麻痺の診断基準案の有用性・妥当性について検証した。(3)重症度評価：難病制度の変更に伴う重症度の見直しの依頼に応える形で、mRS、呼吸機能、食事・栄養機能の3軸で評価する共通重症度分類を作成した。多系統萎縮症の臨床評価 UMSARS の日本語版の統一を行った。(4)患者登録・自然歴調査・臨床試料収集：運動失調症の患者登録・自然歴調査 J-CAT(Japan Consortium of ATaxias)を設立し、臨床試料収集・遺伝子検査態勢も整備した。JASPAC 及び JAMSAC の従来の臨床試料収集態勢も推進した。SCA6、SCA3/MJD については、5年間の前向き自然歴研究を完了し、SCA6 の3年間の追跡結果を論文化した。(5)疫学・臨床病理：SCA36 の疾患頻度と臨床的特徴を明らかにした。エクソーム解析で、軸索ニューロパチーを伴う脊髄小脳失調症の新規の原因遺伝子を同定した。Unbericht-Lumdborg 病の病理学的特徴を明らかにした。特定疾患治療研究事業の登録症例を解析し、疫学、病態、予後の推移について検討を行った。(6)MRI・機能画像：脳内 α -シヌクレインを可視化できる [^{11}C]BF-227 PET、MRI の拡散尖度画像を用いた独自指標 diffusion MR parkinsonism index (dMRPI)、脳内神経回路解析を用いて、脊髄小脳変性症・多系統萎縮症の診断に有用な所見を得た。(7)分子バイオマーカー：患者由来血清・髄液を用いてバイ

オマーカーの候補分子を同定した。SCA1の分子マーカー同定・調査に向けた研究体制を構築した。(8)小脳機能定量的評価法：iPad、プリズム順応、3軸加速度計等を用いた小脳機能定量的評価法を考案し、重症度と有意に相関するパラメーターを見いだした。このように、運動失調症の医療基盤の整備に向けて、着実に研究が遂行されている。次年度以降も、本年度の成果を踏まえて、さらに強力に研究を推進していく予定である。

A. 研究目的

当研究班の対象疾患は脊髄小脳変性症、多系統萎縮症及び痙性対麻痺である。共通課題として、診断基準・ガイドライン・重症度指標の作成、鑑別診断と重症度評価のバイオマーカー・最適リハビリテーション法の開発、小脳機能定量的評価法の開発、遺伝要因の探索研究を実施する。脊髄小脳変性症については、診断基準改訂、患者登録、自然歴調査、生体試料収集、遺伝子診断標準化を実施する。多系統萎縮症については、診断基準改訂、自然歴収集、早期鑑別診断のバイオマーカー開発を実施する。痙性対麻痺に関しては、JSPACの活動により臨床試料の収集を継続する。

当研究班の成果は、運動失調症の早期診断、診断精度向上と治療法開発に貢献することが期待される。

B. 研究方法

(1)診療ガイドライン 日本神経学会と協力してガイドライン小委員会を設立し、研究期間内に完成する(水澤、他)。とくにリハビリテーションでは、有効な課題と訓練手法を開発し、効果判定スケールの開発を推進する(宮井、水澤、他)。

(2)診断基準 皮質性小脳失調症の臨床像・分子疫学の検討を行い、診断基準を作成す

る(桑原、吉田)。劣性遺伝性失調症についても、頻度の高い疾患から診断基準を作成し、今後の疫学研究の基盤とする(水澤、西澤)。多系統萎縮症については、画像検査も含め早期診断に対応できる診断基準を作成する(祖父江、佐々木真理、武田)。

(3)重症度指標 重症度指標については、作業部会を組織して評価基準案を再検討する。それを基に患者調査を行い有用性について検証する(中島、西澤、宮井)。

(4)患者登録・自然歴調査・臨床試料収集 運動失調症の患者登録・自然歴調査のためのコンソーシアム J-CAT(Japan Consortium of ATaxias)を構築し、必要な臨床情報を伴う患者登録、遺伝子検査による診断精度の向上、重要な病型の前向き自然歴研究、遺伝子診断未確定における分子遺伝学的研究を行う(水澤、高橋、佐々木、西澤、中嶋、祖父江、辻、吉良、桑原、瀧山、高嶋、吉田、宇川)。患者登録と連携して可及的に遺伝子診断を標準化し、既知変異のスクリーニングは研究分担者が所属する施設を整備し遺伝子解析拠点としての機能を活用する(石川、辻、高嶋、瀧山、西澤、高橋)。

血清、髄液ゲノムなどの生体試料を収集して共同研究を促進する。収集は共通マニュアルを整備して臨床系研究分担者が所属する複数の施設を拠点として行なうこととし、リスクを分散する(中島、佐々木、他)。

収集基盤として当研究班が組織した全国規模の多施設共同研究組織 JASPAC と JAMSAC を継続する（瀧山、辻、他）。

多系統萎縮症については、他班とも協力し、JAMSAC を基盤とした前向き自然歴研究体制やゲノム収集を推進し、関連遺伝子の研究も支援する（辻、佐々木、石川）。

遺伝性脊髄小脳変性症については、共通の指標を設定し、長期間患者を追跡・調査できる体制を構築する。対象は遺伝子変異の同定されている疾患で我が国に頻度の高い疾患を中心に行う（水澤、中島、石川）。

(5)疫学・臨床病理 皮質性小脳萎縮症：臨床診断されている一群を対象に臨床症状、検査所見、最終診断、遺伝性疾患との鑑別について調査を行う。既知の疾患と鑑別された対象について臨床像および剖検例の神経病理所見を検討し疾患の実態を明らかにする。免疫介在性小脳失調症など治療可能な疾患の鑑別指標を明らかにする（桑原、吉田、水澤）。脊髄小脳変性症・多系統萎縮症の非典型例についても臨床・病理相関を再検討する（若林）。特定疾患治療研究事業の対象患者で、厚生労働省・特定疾患調査解析システムに登録のあった脊髄小脳変性症患者を対象に疫学調査を行う（金谷）。

(6)MRI・機能画像 MRI 拡散強調画像、T2*位相画像、神経メラニン画像、構造画像等を系統的に撮像、画像情報処理の統合化などにより、各疾患の早期鑑別診断に有用な画像指標を確立し前方向的な評価を実施し、他の指標との相関も検討する（祖父江、佐々木真理）。 $[^{11}\text{C}]$ BF-227PET 検査にて多系統萎縮症の α シヌクレイン脳内蓄積を横断的かつ継時的に評価し、他の指標との相関も検討する（武田）。

(7)分子バイオマーカー 患者由来血清と髄液を用い、既存マーカーの測定とともに、臨床指標との相関解析により診断と病態評価に応用できる分子マーカーの開発にも役立てる。これには剖検組織、モデル細胞・動物などと解析技術を積極的に活用して開発研究を促進する（吉良、岡澤、他）。

(8)小脳機能定量的評価法 プリズム眼鏡下で手指運動の適応過程を評価し、学習曲線を描く方法により小脳機能の定量評価を行う（宇川、石川、水澤）。画面を往復ないし回転運動する指標を指でなぞる課題による上肢小脳機能の定量的評価法を開発する（西澤）。3軸加速度計を用いて、小脳性運動失調による歩行障害の定量的評価法を開発する（佐々木秀直、吉田）。

（倫理面への配慮）

ヒトを対象とした全ての研究においては、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う。研究成果の公表においては、個人が特定されることのないように十分に配慮する。ヒト遺伝子解析研究はヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針を遵守する。ヒト髄液や血液等の生体採取試料を用いた研究は、臨床研究に関する倫理指針及び、ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針を遵守する。疫学研究については、疫学研究に関する倫理指針を遵守する。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る。実験動物を用いる場合は、厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指

針に準じる。いずれの研究も各施設の医の倫理委員会、自主臨床研究審査委員会など、それに準ずる倫理委員会等で研究の審査と承認を得て行うこととする。組換えDNA実験、動物実験は各施設のDNA実験施設安全委員会の承認を得て行う。

C. 今年度の研究成果

今年度より従来の調査研究事業が政策研究事業と実用化研究事業に分けられたことから、2014年7月31日に合同で最初の班会議を開催し、研究方針等を確認し、それぞれのテーマ毎に研究を推進した。

(1) 診療ガイドライン

①運動失調症：脊髄小脳変性症を含む運動失調症の診療ガイドラインの作成のために、日本神経学会と協力して診療ガイドライン小委員会を設立し、1月15日に第一回の委員会を開催した。COIマネジメントの重要性、対象疾患、内容、構成（概説とCQのバランス）等について活発な討論を行った。

②リハビリテーション：SCDに対するリハ研究の既報告に基づき、WHO global disability action plan 2014-2021も踏まえて、リハ介入に関するエビデンスと今後蓄積が必要なデータを整理した。

集中リハにより、短期的にはSARA、歩行速度の改善が得られ、長期的にもSARA、歩行速度とも改善が6~12カ月維持されていた。自主バランス練習6週間で歩行が改善した。患者支援サイト(MSA・SCD ネット)への自主練習に関する動画配信を行い、安定したアクセス数を得た(<http://scd-msa.net/>)。

長期的なフォローでは、SARAが15~20点以上になるとADLに支障が出る傾向が強くなり、ADLをターゲットとした介入が重要性を増すことが示唆された(宮井)。

(2) 診断基準

①皮質性小脳萎縮症(CCA)：皮質性小脳萎縮症(CCA)の診断は他疾患(特に遺伝性失調症と多系統萎縮症)の除外を基本とする。孤発性失調症において、家族歴の有無、除外診断、MRIと自律神経機能検査によるMSAの除外、遺伝性SCDの遺伝子検査などの分析結果を踏まえてCCAの診断基準案を策定した(桑原、吉田)。

この基準案にてCCAと診断される20名について、その臨床的特徴を検討した。20名の発症年齢は32~69歳(平均51.2歳)、診断時年齢は36~78歳(平均63.6歳)、罹病期間は1~24年(12.4年)であった。臨床的には小脳外症候としては、認知症1/19、不随意運動3/20、パーキンソニズム1/20、Babinski徴候陽性3/20、感覚障害、自律神経症状はいずれも0/20だった。画像的には小脳萎縮は全例に見られ、大脳萎縮は4/20、脳幹萎縮は4/20、大脳白質病変は2/20であった。Hot cross bun sign、中小脳脚の萎縮・高信号はいずれにも見られなかった(吉田)。

②痙性対麻痺：診断基準案は、下記主要項目を2つとも満たし、各種検査によって鑑別疾患が除外できることとした。

- 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

項目2に関して、腱反射亢進と病的反射の両方を必須とする条件(A条件)と、どちらかを満たせば可とする条件(B条件)

で分析すると、疾患群での感度は A 条件で 78%、B 条件で 99%。非疾患群での特異度は A 条件・B 条件ともに 93%、尤度比は A 条件で 11.14、B 条件で 14.14 であり、有用性の指標とされる 5 は十分超えていた。また、遺伝子診断確定例 8 例と非疾患群の 15 例では感度 100%、特異度 93%、陽性的中率 89%、陰性的中率 100%であった（瀧山）。

(3)重症度分類

難病制度の変更に伴う重症度の見直しの依頼に応える形で、他班とも協議して、運動機能としての mRS、呼吸機能、食事・栄養機能の 3 軸で評価する共通重症度分類を作成した（水澤、高橋、石川）。

多系統萎縮症では臨床指標 UMSARS が汎用されているが、その日本語版が統一されていない。そこで統一された日本語版の設定とその妥当性・信頼性の評価を実施する。UMSARS の日本語版は 2 種類あり、両者の比較検討を行うなど統一版の作成に向けて検討を行った（辻）。

(4)患者登録・自然歴調査・臨床試料収集

①運動失調症患者登録・自然歴調査

J-CAT 患者登録システムの構築:患者登録時に収集すべき臨床情報・検査項目をリストアップし、日立ソリューションズと共同で、クラウドサーバーを用いた Web 患者登録システムを構築した。このシステムは、個人情報と連結可能匿名化された臨床情報を別々のクラウドサーバーで管理することにより、個人情報に対するセキュリティー対策を特に強化したシステムである。

前向き自然歴調査:運動失調症におけるこれまでの自然歴調査研究を分析し、定期

評価としては CRC による電話インタビューを 6 ヶ月毎、医師による定期診察を 1 年毎とし、電話調査項目としては重症度分類 (mRS + 呼吸機能 + 食事・栄養機能)及び Barthel index、診察による評価は SARA、UMSARS が妥当であると考えられた(水澤、高橋、中島、石川)。

遺伝子検査標準化: JCAT と関連して、SRL を介した遺伝子検査の検体ロジスティックスを整備した。さらに、頻度の高い常染色体優性遺伝性脊髄小脳変性症の原因遺伝子に関して遺伝子検査態勢を構築した。SCD 133 例において、複数世代発症例 61 例中 44 例(72.1%) (MJD 13 例、SCA31 13 例、DRPLA 11 例、SCA6 5 例、SCA1 1 例、SCA2 1 例)、同胞発症例 13 例中 7 例(53.8%)(SCA6 4 例、SCA31 3 例)、孤発例 59 例中 5 例(8.5%)(SCA6 2 例、DRPLA 2 例、SCA31 1 例)に遺伝性 SCD の病因遺伝子変異を同定した。孤発性皮質性小脳失調症(CCA)にも一定の割合で家族性 SCD が認められることを裏付ける結果であった（水澤、高橋、辻、佐々木、西澤、高嶋、石川）。

②Machado-Joseph 病、脊髄小脳失調症 6 型: 現時点までに MJD 全 42 例中検体収集を 15 例で、標準化情報を 7 例、SCA6 全 46 例中検体収集を 40 例で、標準化情報を 5 例で、非標準化情報を 1 例得た。全例のリポート数を確認した。

SCA6 では、発症年齢は延長 CAG リポート数とともに対立遺伝子 CAG リポート数が関与している統計解析結果を得た。5 年間の追跡調査 (MJD 追跡率 40%、SCA6 追跡率 80%) では SCA6 は SARA で 1.18 ポイント/year、MJD は ICARS で 3.5 ポイント/year の悪化を認めた。また SCA6 に比して

MJD が若年で、短期罹病期間で車椅子レベルに移行することが明らかとなった。SCA6 の3年間の追跡結果を論文化した (Yasui et al. Orphanet J Rare Dis. 2014) (中島、佐々木秀直、桑原、吉田、祖父江、西澤)。

③多系統萎縮症：レジストリー・システムのデザインについて、既に運営実績のある神経・筋疾患患者登録システム Remudy について調査した。Remudy は、患者が主体となって登録することを前提にしたシステム構築がなされているが、MSA では臨床診断やその根拠についての情報が必要である点、また新たに行うゲノム解析について、説明と同意を得ることを想定している点から、医師が主体となって登録する必要があることが分かった。その前提に基づくレジストリー・システムの構築に向けて、個人情報および生体試料の管理の方針についての予備的検討を行った (辻)。

④痙性対麻痺：JASPAC による臨床試料の収集 (全国 47 都道府県、216 施設、600 家系、index patient 482 名) と網羅的遺伝子診断サービスを行った。作成した痙性対麻痺診断基準の評価では、感度 99%、特異度 93%であった(瀧山)。

(5)疫学・臨床病理

①脊髄小脳変性症：SCD_272 名のうち、成人発症で緩徐進行性小脳性運動失調を呈する CCA 疑いの患者 181 名において、家族歴の有無、除外診断、MRI と自律神経機能検査による MSA の除外、遺伝性 SCD の遺伝子検査を検討した。MSA に関しては、MRI 所見、自律神経障害 (排尿障害または起立性低血圧) を支持基準とした。

MSA 154 名、免疫介在性小脳炎 2 名

(橋本脳症、傍腫瘍性小脳変性症各 1 名)、SCA6/31 4 名が除外され、21 名が CCA と診断された。21 名中 7 名で SCA1, 2, 3 (MJD), 6, 8, 17, SCA31, DRPLA の遺伝子検査陰性であった。残りの 14 名では上記遺伝子検査は行なわれていなかった (桑原)。

②脊髄小脳失調症 36 型 (SCA36)：疾患頻度を検討し、臨床像を解析した。既知 SCA のリピート伸長型変異が陰性であった小脳失調症症例について、日本、フランス、ドイツの国際共同研究で、SCA36 の NOP56 遺伝子のイントロン 1 内の GGCCTG リピートの検査を行った。

日本人 SCA 患者 231 例中 5 例、フランス人 SCA 患者 270 例中 21 例 (12 家系) に repeat primed PCR 法で異常伸長を検出した。全 SCA の中の SCA36 の頻度は日本、フランスとも 2% 以下程度であった。一方、ドイツ人 SCA 患者 57 例には 1 例も SCA36 は見出さなかった。

日本人 SCA36 患者では球症状など下位運動ニューロン徴候を認めたが、フランス人 SCA36 患者では明らかではなかった。一方、日本人とフランス人に共通する症候は、小脳失調以外に、聴力低下 (60%)、位置性振戦 (28%)、認知機能障害 (24%)、眼瞼下垂 (24%) が比較的多く、末梢神経伝導検査での感覚神経優位の軸索障害が認められることもあった (石川)。

③多系統萎縮症：60 名の自然史を調査した。発症年齢は 33~79 歳 (平均 61.6 歳)、発症から診断までは 3.2 ± 2.3 年であった。この中で小脳症状、あるいは小脳症状 + 自律神経症状で初発した 42 名の発症年齢は 33~79 歳 (平均 60.2 歳)、発症から MSA の診断までは 2.7 ± 2.1 年であった (吉田)。

④エクソーム解析：エクソーム解析のデータから、複数家系において変異を有する遺伝子を効率よく絞り込むための解析ツール ESVD (Exome-based Shared Variants Detection)を開発した。それを応用して、軸索ニューロパチーを伴う脊髄小脳失調症 (Spinocerebellar ataxia with axonal neuropathy : SCAN1, OMIM#607250)に類似する表現型を呈する 2 家系において、新規の原因遺伝子を同定した (高嶋)。

⑤病理学的検討：遺伝性脊髄小脳変性症の 1 型である Unverricht-Lundborg 病の臨床および病理所見に関する検討を行った。脳病理所見：脳重 1113g。肉眼的に高度の小脳萎縮と軽度の前頭葉萎縮を認めた。組織学的に小脳皮質、歯状核、下オリーブ核に高度の神経細胞脱落を認め、ユビキチンおよび p62 陽性の神経細胞核内封入体が海馬および前頭側頭葉皮質を主体に広範に出現していた。これらの封入体はポリグルタミン、リン酸化 TDP-43、FUS 陰性であった。さらに、大脳および小脳のクモ膜下腔および皮質には高度のアミロイドアンギオパチーを認め、側頭頭頂葉皮質に新旧の小出血を伴っていた。大脳皮質には多数の老人斑 (Braak stage C)、海馬には少数の神経原線維変化 (Braak stage II) を認めた (若林)。

⑥特定疾患研究事業調査：2004 年度から 2008 年度までに新規登録のあった SCD 6156 例中孤発性 3410 例(55.4%)、常染色体優性遺伝性(AD-SCD) 1914 例(31.1%)、常染色体劣性遺伝性(AR-SCD) 81 例(1.3%)、痙性対麻痺 484 例(7.9%)、不明 197 例(3.2%)であった。AD-SCD では MJD(SCA3) 452 例(23.6%)、SCA6 599 例(31.3%)、DRPLA 210 例(11.0%)、AR-SCD ではアプラタキシン欠

損症 11 例(13.6%)、“Friedreich 失調症” 12 例(14.8%)であった。日常生活状況では、AD-SCD は独力可能が 60.3%であったのに対し、AR-SCD は 38.3%であった。初発症状は、いずれの病型も起立・歩行障害が認められ、言語障害は孤発性 23.2%、AD-SCD 18.5%、AR-SCD 6.2%であった。AR-SCD では 22.2%に認知機能障害が認められた。AD-SCD では DRPLA で 61.4%、SCA2 で 20.5%に認知機能障害が認められた。Barthel index が 85 点以上の症例が、孤発性で 67.5%、常染色体優性遺伝性で 74.8%、常染色体劣性遺伝性で 40.7%、痙性対麻痺で 62.5%と、多くの症例で 85%を超える傾向を示した(金谷)。

(6)MRI・機能画像

①脳内 α -シヌクレインを可視化できる ^{11}C]BF-227 PET を用いて、多系統萎縮症とパーキンソン病との鑑別に有用であるかを検討した。MSA-C 患者 4 人に、1 回目の ^{11}C]BF-227 PET 撮影から約 2 年の間隔において、2 回目の ^{11}C]BF-227 PET 撮影を施行した。さらに、そのうち 2 人にさらに約 2 年の間隔において 3 回目の ^{11}C]BF-227 PET 撮影を施行した。重症度の指標として UMSARS を用いた。e-ZIS ソフトを用いて、全脳を参照領域とし、症例 1 例ずつを 15 人の正常コントロール群と比較した。

4 人の MSA-C 患者はいずれも正常コントロール群と比較して、レンズ核、大脳白質、前頭葉から頭頂葉かけての大脳皮質において ^{11}C]BF-227 の集積亢進を認めた。いずれの症例においても、これらの領域の ^{11}C]BF-227 集積は経時的に病期の進行とともに増加・拡大していった(武田)。

②拡散尖度画像(DKI)による新たな画像指標 diffusion MR parkinsonism index (dMRPI)を独自に考案し、本疾患群の脳幹・小脳脚の微細変化の検出および早期 Parkinson 病(PD)、多系統萎縮症(MSA)、進行性核上性麻痺(PSPS)の疾患識別能について検討した。運動失調症を疑われた未治療患者 50 名を対象に、3T 装置を用いて画像を撮像し、mean kurtosis (MK), fractional anisotropy (FA), mean diffusivity (MD)画像を算出した。独自指標 diffusion MR parkinsonism index (dMRPI)を算出し、従来の構造画像 MRPI や MIBG シンチグラフィ心縦隔比(H/M 比)と比較した。

MK における dMRPI は、PD 群で健常者と同等、MSA 群で低下、PSPS 群で上昇しており、PD, MSA, PSPS 群間のいずれの組み合わせでも有意差を認めた。ROC 解析による感度は 80~100%、特異度は 80-93%であった。一方、FA における dMRPI は感度・特異度も MK に比し劣っていた。また、従来の MRPI は MSA/PSPS 間、H/M 比は PD/MSA 間、PD/PSPS 間で有意差を認めるのみで、感度・特異度も良好ではなかった(佐々木真理)。

③多系統萎縮症の脳内神経回路解析を行った。MSA 15 例 (MSA-C 10 例、MSA-P 5 例) と正常コントロール 15 例を対象に、3D-T1 と拡散テンソル画像を撮影し、Voxel-Based Morphometry (VBM) と Tract-Based Spatial Statistics (TBSS)、安静時脳機能 MRI を施行し、萎縮部位の確認と脳内神経回路解析を行った。

VBM では小脳の萎縮を認めたが大脳の萎縮は認めなかった。また安静時脳機能 MRI では小脳の一部を除き皮質の機能的回

路は保たれていた。ただ被殻に関心領域を設定すると、淡蒼球、小脳、および前頭葉の一部との皮質下の機能的回路の障害を認めた。一方 TBSS では小脳から脳幹、前頭葉を中心とした皮質下の解剖学的回路の広範な障害を認めた(祖父江)。

(7)分子バイオマーカー

①炎症性サイトカインが多系統萎縮症(MSA)のバイオマーカーとなり得るか検討する。初期症状が類似し鑑別が困難な遺伝性脊髄小脳変性症患者(hSCD)と MSA 患者の髄液中サイトカイン(27 種)を同時測定し、臨床経過や MRI 画像所見との関連性を比較検討した。MSA-C あるいは hSCD と診断された患者 32 名の臨床データおよび MRI 画像と、髄液サンプル中の炎症性サイトカインレベルとの関連性を検討した。

髄液サイトカインレベルの単項目比較では、IL-1 β (p=0.0343)、IL-1ra (p=0.0213)、IFN- γ (p=0.0361)が MSA-C 群で高値であった。髄液中 MCP-1 レベルは MSA 群と hSCD 群で有意差を認めなかったが、MSA-C 群における髄液中 MCP-1 レベルは罹病期間と有意な負の相関を示した(p=0.0088, R=0.57, 相関係数: -0.5)。MRI 画像所見の比較では、MSA-C 群で hSCD 群に比し橋前後径の有意な萎縮を認めた(MSA-C: 19.2mm, hSCD: 21.6mm, p=0.0008)。さらに、MSA-C 群では、橋の萎縮と髄液中 IL-6 レベルが正の相関を呈していた(p=0.0274, R=0.49)(吉良)。

②オミックス解析により SCA1 の重症度・進行度に直結するバイオマーカー候補分子の検討を開始した。血液・髄液を LC-MS 解析するにあたり、条件の最適化を検討し、血漿蛋白・グロブリン除去のメソッドを検

討し、臨床検体の収集のための共同研究を始めた（岡澤）。

(8)小脳機能の定量的評価法

①*iOS/iPad* を用いた検査システム *iPatax* を用いて運動失調症患者の重症度評価を行い、本検査システムの視標追跡課題（画面を直線反復ないし周回反復運動する視標を指で追跡する）における速度の変動係数が従来の臨床評価法と高い正の相関を示すことを明らかにした。また、運動課題条件の検討から、非連続な、ゆっくりとした視標追跡課題が小脳性運動失調の検出に適していることを示した。さらに、速度の変動係数は運動学習により課題遂行の後半に低下し、その学習効率は健常群に比して運動失調症患者群で低下することを明らかにした。本検査システムの指標追跡課題が小脳性運動失調の重症度評価やリハビリテーション効果判定に有用である可能性が示唆された（西澤）。

②プリズム順応を用いた小脳の順応機能を評価する方法の確立を目指した。純粋小脳型 SCD を対象に、プリズム眼鏡をかけてターゲットへの指の *reaching task* の順応過程を評価する。急な外乱を与える方法 (*abrupt* 法)と段階的に少しずつ外乱を与える方法(*gradual* 法)の2種類を行った。プリズムを外したあとに視覚遮断した場合の残効果の減衰を検討した。

gradual 法では残効果の減衰時の直前の施行の誤差から次の施行を行う正確度が *abrupt* 法よりも勝る傾向があった。また SCD では健常ボランティアと残効果の減衰過程が異なる傾向があった。順応の減衰の評価により、残効果とは違う生理的意味を

持つ小脳関連機能を判定できる可能性が示唆された。また、*gradual* 法では *abrupt* 法よりも学習効率が高い可能性がありリハビリテーション法としても役立つことが示唆された（宇川）。

③3軸加速度計を用いて小脳性運動失調による歩行障害について分析した。純粋小脳型の脊髄小脳変性症患者25名、健常者25名と疾病対照(パーキンソン病)患者25名について、モーションレコーダーを腰背部と胸背部に装着し、立位時、直進時および方向転換(ターン)時における三次元方向の軌道振幅の平均値と変動係数(*coefficient of variation: CV*)を比較検討した。また、患者群についてはこれらの指標と臨床症状の重症度との相関を検討した。

胸背部および腰背部いずれの計測においても、複数の項目で患者の方が顕著に大きい値を示したが、直進時およびターン時の上下振幅値のみ、患者の方が有意に小さい値を示した。直線歩行時の左右平均振幅(胸背部)が有意に重症度と相関し、最も指標として適している可能性が示唆された（佐々木秀直）。

SCD あるいは多系統萎縮症 (MSA-C) と診断された患者のうち、自力での起立・歩行可能な39名と、年齢・性別をマッチさせた健常対照者38名を対象とした。3軸加速度計(約90g)を用いて、立位保持の動揺性と、歩行の速度、ストライド長、ピッチに加え、歩行の規則性(自己相関係数)、動揺性(*Root Mean Square*)を算出した。

立位では4つの姿勢いずれにおいても、患者群で有意に動揺の程度は強かった。歩行でも前述の測定指標はいずれも健常対照群と患者群で有意な差異を認めた。患者群

内での罹病期間との相関では、SARA スコアと共に特定の軸での歩行の規則性、動揺性が統計学的に有意な相関関係を示した。小脳型橋本脳症 1 名については、ステロイド治療により、自覚症状の改善とともに、健常対照群における経時変化の変動幅と比較して有意に動揺性が改善していた(吉田)。

D. 考察

本研究班の到達目標は、診療ガイドライン及び診断基準・重症度分類の策定、患者登録システムと自然歴研究体制の構築、画像指標・分子バイオマーカーの探索、小脳性運動失調症状の定量的評価法の確立を通じて、運動失調症の医療基盤を確立することである。

本年度は 3 年間の研究期間の一年目であり、目標達成に向けた土台作りの期間であった。各分担研究の進捗状況を概観すると、おおむね当初の設定目標を越える成果が得られており、順調に研究が進展している。個別の研究項目における課題と展望については、以下に記載する。

(1) 診療ガイドライン

①運動失調症：ガイドライン作成におけるシステムティックレビューは、メタアナリシスなどに基づいた定量的なレビューと、文献情報を集約した定性的レビューに大別される。ガイドラインの一般的な方向性としては、定量的レビューを重視するようになってきているが、運動失調症の場合、定性的なレビューが中心にならざるをえないという課題がある。今後大規模コホート研究等を通して、定量的レビューに資する臨

床データを蓄積していく必要があると考えられる。

②リハビリテーション：小脳性運動失調を主徴とする SCD に対して短期集中リハで底上げを行い、自宅でバランスを中心とした自主練習を持続的に実施すると、移動能力が改善することが示唆された。これらが標準的プログラムとしての要件に含まれることが妥当である。リハ資源へのアクセスについても改善されるべきであり、介護保険によるリハ利用の拡大は妥当と考える。自主練習については、動画配信による練習が有用である可能性がある。さらにエビデンスを創成するためには、リハと同時に運動失調や ADL 評価とリハ時間・自主練習時間など活動のモニタリングをカップルしたデータが蓄積する仕組みが必要である。

(2) 診断基準

①皮質性小脳萎縮症(CCA)：CCA 診断基準の策定においては、1) 遺伝性 SCA の除外、2) MSA-C の除外、3) 自己免疫性失調症の除外、につき、どこまでの精度、深度を設定するかが実際的な課題である。

1) 両親の死亡時年齢と罹患の有無、血族婚の有無は診断基準において付帯事項として含めるべきである。また CCA の診断基準 (definite) には、頻度の高い遺伝性 SCD の除外を盛り込むことが必要である。

2) 発症早期では鑑別は容易ではない。MSA-C の除外には発症から 5 年程度の経過観察が必要と思われる。

3) 保険診療上の制約を考えると、診断基準案としては、必須要件に加えるのは現実的ではないと思われる。

②痙性対麻痺：今回算出された数値の意

義を評価するために、他の疾患の診断基準や検査について、妥当性を検討した過去の報告を調べた。これらと比較すると、感度・特異度に関しては遜色なく、ほぼ満足の出来る結果であったと考えられたが、特異度に関しては主要項目のみでは、不十分で、やはり各種検査による鑑別疾患の除外が必要であることが確認された。

(3)重症度分類

運動失調症、特に多系統萎縮症の場合、小脳失調症に伴う運動機能障害だけではなく、呼吸機能障害、嚥下障害等、日常生活において対処が困難な症状の合併が見られる。従って、今回重症度分類の作成において、運動機能障害の尺度として確立している mRS に加えて、呼吸機能、食事・栄養機能の新たな軸を加えた評価にしたことによって、より実情に即した重症度分類となったと考えられる。

(4)患者登録・自然歴研究・臨床試料収集

①運動失調症患者登録・自然歴調査 JCAT 患者登録システムの構築においては、網羅性と簡便性とのバランスが検討課題である。Web 登録による入力 of 簡便化のメリットを最大限活用して、必要な臨床情報を確実に収集できるようシステムをブラッシュアップしていく。

遺伝子検査においては、頻度の高い反復配列伸長による疾患以外の脊髄小脳変性症、特に常染色体劣性遺伝性の疾患に関する、持続可能な遺伝子検査システムの構築が課題であり、次世代シーケンサーの効率的な活用が重要であると考えられる。

②Machado-Joseph 病、脊髄小脳失調症 6 型：

5 年間の長期にわたる多施設共同自然史研究を行った。各疾患の進行度は海外で報告されているものと同程度であり、長期追跡である点からも有用なデータである。MJD について引き続き遺伝子情報収集を行い、SCA6 については遺伝子情報を修正、追加し 5 年経過を論文化し、研究成果を海外にむけても発信していく。

③多系統萎縮症 今後、考案したレジストリー・システムの枠組みについて、参加医療機関との会議を持ち、詳細な運用条件を整備していく。また、倫理委員会への研究倫理申請を進める。

(5)疫学・臨床病理

①CCA：厳密な除外診断が行なわれた場合に CCA の頻度は従来考えられていたものよりかなり低いことが示唆される。その理由として(1)画像診断や自律神経機能検査により MSA の診断精度が高まったこと、(2)自己抗体の検索により一部に免疫介在性小脳炎が存在すること、(3)家族歴が明確でない症例のなかにも SCA6/31 が存在することが挙げられる。

②SCA36：SCA36 の頻度は、全優性遺伝性脊髄小脳変性症(SCA)の約 2%程度と、決して高くはないものの、集積地以外にも確かに存在する。その臨床的特徴は、小脳失調症、聴力低下、認知機能障害、そして小脳失調症状に 10 年程度遅れて出現することが多い球麻痺や四肢筋萎縮などの下位運動ニューロン徴候と捉えることができる。ただし、下位運動ニューロン徴候にとらわれすぎることは、SCA36 を見逃す危険性がある。

遺伝子検査においては Repeat-primed PCR

法が有用であるが、fragment 解析で検出が可能な範囲の短い伸長を有する例も見つかった。短い伸長を有する症例は、通常の症例より発症年齢が遅い傾向があった。今後の検証が必要である。

③エクソーム解析：個々の症例の遺伝子診断は、遺伝性疾患解明の第一歩であり、今後の遺伝子診断の方向性や治療対策などを検討する基礎データになると思われる。

今回新規に同定した遺伝子のうちの一つはミトコンドリア機能に関連する遺伝子である。小脳失調症の分子病態の一部はミトコンドリアと関連があり、多くのミトコンドリア関連遺伝子異常が小脳失調症やニューロパチーに関与している。今後、原因未同定の脊髄小脳変性症を対象に変異スクリーニングを行う。さらにエクソーム解析による新規原因遺伝子の検索を試みる。

④病理学的検討：Unverricht-Lundborg disease (ULD)は6歳から13歳頃にミオクローヌスないしは大発作で発症し、その後徐々に進行する認知機能低下や小脳失調を伴う。日本では稀である。自験例及び文献情報により、小脳失調症状、ミオクローヌス、認知機能障害の発現様式は多彩であることを示した。

本研究の症例では小脳に高度の萎縮と神経細胞脱落を認めた。本例における神経細胞脱落の分布は既報告例に一致するものである。さらに最近、Cystatin-B 遺伝子変異陽性のULDの1剖検例において、ユビキチンおよびp62陽性の神経細胞核内封入体が海馬や前頭葉皮質に認められた。本例における核内封入体の分布も酷似していた。

本邦でも稀ながらULDの報告はあるが、患者数の把握には未だ至っていない。今後、

多施設でULDの臨床症状ならびに病理所見を調査し、診断基準を作成することが必要である。

⑥特定疾患研究事業調査：前回の調査と比較して遺伝性の比率が優性と劣性を合わせて32.4%と前回調査よりも高い傾向を示しており、おそらくここ数年の遺伝性検査体制の充実によるものと考えられる。一方、ADLの指標として導入されたBarthel Indexを用いた解析では、大半の症例で予後が高く評価される等の課題が明らかになった。本研究における結果を踏まえ、行動面と精神面の双方からADLを評価できる実際的な指標としてmodified Rankin Scale(mRS)が本疾患の認定に導入されたところである。

(6)MRI・機能画像

①MSA 症例において ^{11}C BF-227 PETの集積亢進を示した領域は病理でGCIが多い領域と一致しており、経時的変化も酷似していた。アルツハイマー病の集積パターンとは異なっており、MSAでの ^{11}C BF-227集積亢進は β アミロイドを反映していないと考えられた。小脳で集積亢進がみられなかった理由として、病期進行により小脳での神経細胞脱落とともにGCIが減少している可能性、あるいは小脳萎縮のために過少評価をしている可能性が考えられた。また、MSAの場合には基底核や大脳深部白質に ^{11}C BF-227の集積亢進がみられるが、扁桃体や帯状回、皮質に集積亢進がみられるPDとは集積パターンが異なり、両疾患の鑑別が可能であることが示唆された。

②拡散尖度画像(MK)を用いた定量指標dMRPIは、発症早期の運動失調症における脳幹と小脳脚の拡散異常を鋭敏に検出可能