

で、その変化は病理学的所見とよく対応していた。dMRPI が従来の MRPI や H/M 比に比し鋭敏であることに加え、MK が軽微な病理学的変化の検出に有利なことを示唆している。dMRPI-MK は、失調症の早期鑑別診断法として極めて有望と考えられた。

③多系統萎縮症の脳内神経回路解析により、MSA の萎縮部位は小脳が主体であり大脳皮質は保たれているものの、そのような場合でも前頭葉を主体とした皮質下白質神経回路の障害を広範に認めた。MSA においては白質異常が先行する可能性があると思われる。今後更なる症例の蓄積が望まれる。

(7)分子バイオマーカー

MSA における髄液中炎症性サイトカインレベル上昇については、MSA の病態形成に炎症性機序が特に重要な役割を担っていることを示唆する。MCP-1 による末梢の CCR2(MCP-1 の受容体)発現細胞の病変部への動員は疾患初期に行われ、慢性期にはこれらの末梢炎症細胞の関与は少ないことが考えられる。疾患初期に脳内へ浸潤した単球とともに、脳内で活性化したミクログリアも IL-6 を産生し、これらの炎症性サイトカインがグリア炎症に寄与している可能性が考えられる。

MSA に対する抗炎症治療はすでに試みられており、IVIG が一定の効果があつたとする報告がある一方、ミノサイクリンによる治療は効果がなかったとする報告もある。これについては、投与時期が遅いのが原因と考察されており、より疾患早期に IVIg やミノサイクリンなどによる抗炎症治療を行うことが望まれる。そのためにも、初診時の髄液検査で炎症性サイトカインや MCP-1、

IL-6 が高値であれば、抗炎症治療を行うことで症状の改善や進行抑制が得られる可能性がある。

SCA1 に関して、サンプルの準備と条件設定が進行しており、解析が進めばバイオマーカーを捉えることができると考えられる。

(8)小脳機能の定量的評価法

①iOS/iPad を用いた検査システムを実用化するために、収集したデータの自動解析システムの構築、速度および加速度などのパラメーターに着目した解析、歩行に合わせた検出器の可動化、運動課題の拡張、他疾患との比較検討を行っていく必要がある。

Kinect センサーを用いた、簡便に実施可能な定量的な歩行解析システムは、頸点の横方向の座標成分の周波数解析やピーク解析を行うことにより、小脳性歩行障害を定量評価する事が可能と考えられた。歩行周期と振幅の変動係数は、小脳性歩行の重症度評価に有用である可能性が示唆された。

②プリズム順応による小脳機能評価では、誤差の与え方により使用する小脳の部位に差がある、もしくは小脳皮質以外の部位の機能が加わる可能性が示唆された。また、学習記憶の保持過程にも、小脳の機能が関与する可能性を否定できないと考えた。

脊髄小脳変性症において一度獲得した順応の減衰を解析することで、小脳の順応機能の詳細が解明されると考える。残効果とは違う、小脳の今までに解析されていない側面の機能評価を行う事により、運動失調症の病型分類、重症度評価、治療効果判定などに役立つ検査法が確立される可能性が示唆された。

③3軸加速度計を用いた歩行解析結果は

歩行解析の測定値がバイオマーカーの役割を担う可能性を示唆している。運動失調評価スケールを介入試験に用いるためには、連続変数で表されるバイオマーカーの開発が必要である。現時点で、脊髄小脳変性症において確立した定量的評価方法はないが、今回の歩行解析は従来の評価スケールより鋭敏に悪化率を検出できる可能性がある。

今後、歩行解析による定量的評価方法を確立し、その悪化率を検討することが重要な課題である。その結果により、本指標の有用性が確立されたならば、本指標を用いた介入試験が計画される可能性がある。

E. 結論

本年度は、診断基準・重症度分類の策定、診療ガイドライン委員会の設立、患者登録システムの構築、疫学情報の充実、画像・分子マーカー候補の発見、運動失調症状の定量的評価法の確立を達成した。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。同時に、生体試料と臨床情報を統合的に収集し、運動失調症における新たな知見の創出を目指す。

F. 健康危険情報

特記すべきものなし。

G. 研究発表

各分担研究者の報告書参照。
論文は巻末にまとめて記載。

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

各分担研究者の報告書参照。

II. 分担研究報告

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

分担研究者	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
	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
	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
	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
	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

研究要旨

脊髄小脳変性症(SCD)に対するリハビリテーション(リハ)に関して、短期集中リハの有効性やバランス改善を主体とした自宅練習の有効性を示唆する報告が蓄積されつつある。既報告に基づき、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。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。移動能力が改善することが示唆された。病状の進行とともに、ADL 練習や ADL に合わせた環境設定にウェイトが高まる。このようなサービスを供給でき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る。

A. 研究目的

脊髄小脳変性症(SCD)に対するリハビリテーション(リハ)に関して、短期集中リハの有効性やバランス改善を主体とした自宅練習の有効性を示唆する報告が蓄積されつつある。そこで本研究では、SCD に対する標準的リハプログラムに関するガイドライン策定に向けた現状と課題を明確にすることを目的とした。

B. 研究方法

SCD に対するリハ研究の既報告に基づき、WHO global disability action plan 2014-2021 (①ヘルスサービスやプログラムへのアクセス向上、②リハ・アシスト技術・

介護支援サービス・地域リハの強化、③国際比較可能な関連データの収集と関連研究の支援)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。

(倫理面への配慮)

SCD のリハ介入に関する文献の解析が主体であるが、当院の研究データに関してはすべて匿名化して行い、分析・公表することに関して同意を得ている。

C. 研究結果

集中リハに関しては、介入量は 1~2 時間/回 x 週 3~7 回 x 4 週間、プログラムの内容は静的バランス、動的バランス、平地や凹凸地の歩行、階段昇降、体幹と四肢の協調運動、

ADL 練習、転倒防止のためのステップ練習、肩と脊椎の拘縮予防などであった。転帰指標は SARA, 歩行速度, バランス指標, ADL 指標 (Functional Independence Measure) などが用いられ、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。

自主練習に関しては、バランス練習 20 分/回 x 週 4~6 回 x 6 週後に、歩行が改善した (速度・歩幅増加, double support time 短縮)。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試みたところ (<http://scd-msa.net/>)、サイトへのアクセス数が増加して安定した。基本動作やバランス練習に対するアクセスが多かった(図 1)。

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。

患者のリハへのアクセスという観点からの明示的なデータやリハ量・活動量とひも付いた運動失調や ADL 評価のデータは存在しない。

D. 考察

未だ無作為比較試験での検証はほとんどないが、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と考えられる。病状の進行とともに、ADL 練習や ADL に合わせた環境設定にウェイトが高まる(図 2)。このようなサービスを提供でき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る。SCD は要介護認定の特定疾患であるため、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ろう。

E. 結論

SCD に対する標準的なリハプログラムの呈示、リハ実施などの活動時間と機能評価の紐付いたデータ収集の仕組み、リハサービスに対するアクセスの改善などが、SCD 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の課題と考えられた。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ilg W, Bastian AJ, Boesch S, Burciu RG, Celnik P, Claaßen 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*. 2014;13(2):248-68.
- 2) 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 (Pt 1)547-54
- 3) Okamoto T, Ando S, Sonoda S, Miyai I, Ishikawa M. Kaifukuki Rehabilitation Ward" in Japan. *Japanese Journal of*

Rehabilitation Medicine. 2014;51(10): 629-633

- 4) Dorsch AK, Thomas S, Xu X, Kaiser W, Dobkin BH, on behalf of the SIRRact investigators (Miyai I, Kawano T). SIRRACT: An International Randomized Clinical Trial of Activity Feedback During Inpatient Stroke Rehabilitation Enabled by Wireless Sensing. Neurorehabilitation and neural repair, 2014, published online.
- 5) 宮井一郎. 脳卒中とは. 作業療法ジャーナル. 2014;48(7):536-543
- 6) 宮井一郎. 脊髄小脳変性症の歩行障害の特徴とリハビリテーションアプローチの可能性. Monthly Book Medical Rehabilitation. 2014;171:33-38
- 7) 宮井一郎. 小脳性運動失調に対するリハビリテーションの戦略. Journal of Clinical Rehabilitation. 2014;23(6):523-530

2. 学会発表(国際学会のみ記載)

- 1) Kawano T, Hattori N, Uno Y, Kitajyo K, Hatakenaka M, Yagura H, Fujimoto H, Yoshioka T, Nagasako M, Otomune H, Miyai I. Phase synchrony of resting state electroencephalography in ischemic stroke: I. Distinct effects of band frequency on various aspects of functional outcome. The 44th annual meeting of Society for Neuroscience, Nov 19th, 2014, Washington DC, USA
- 2) Fujimoto H, Mihara M, Hattori N, Hatakenaka M, Yagura H, Kawano T, Otomune H, Miyai I, Mochizuki H. Facilitating supplementary motor area using near-infrared spectroscopy mediated

neurofeedback improves postural stability but not hand dexterity. The 44th annual meeting of Society for Neuroscience, Nov 16th, 2014, Washington DC, USA

- 3) Uno Y, Kawano T, Hattori N, Hatakenaka M, Miyai I, Kitajo K. Large-scale EEG phase synchrony associated with functional recovery after ischemic stroke. Organization for Human Brain Mapping 2014 Annual Meeting, June 11th, 2014, Hamburg, Germany

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定含む)

1. 特許取得

なし

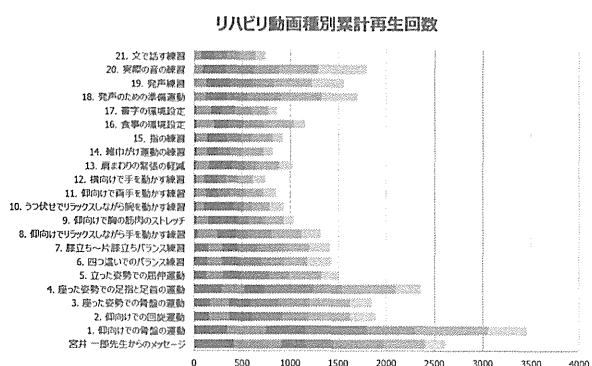
2. 実用新案登録

なし

3. その他

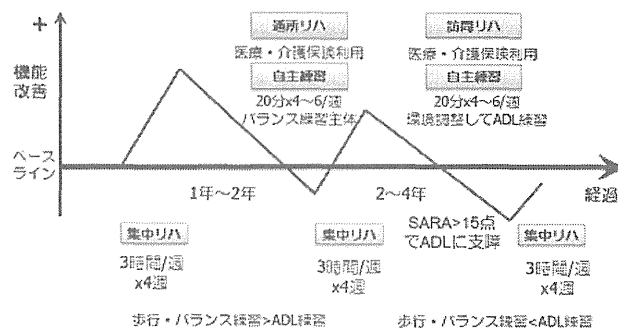
なし

図 1 患者支援サイトに配信された自主練習用動画の再生状況(2014年3月～11月)



リハビリ動画別では、PT (1～7 番) の再生回数が非常に多い傾向で、中でも 1～4 番の再生回数が多い。OT は全体的に他のカテゴリと比べると少なめです。ST は一番最後に公開したが、18～20 番の再生回数が非常に多い。

図 2 脊髄小脳変性症に対するリハビリテーション戦略



説明は本文参照。

皮質性小脳萎縮症の診断基準案策定（1）

研究分担者： 吉田邦広¹⁾、

研究協力者： 中村勝哉²⁾、松嶋 聡³⁾、池田修一³⁾、桑原 聡⁴⁾

1)信州大学医学部神経難病学講座、2)信州大学医学部附属病院
遺伝子診療部、3)信州大学医学部脳神経内科、リウマチ・
膠原病内科、4)千葉大学大学院医学研究院神経内科

研究要旨

当院における孤発性失調症患者の臨床的、分子遺伝学的な検討を行い、かつ Abele らの sporadic adult-onset ataxia of unknown etiology (SAOA) の基準を参考に本邦の実情に即した皮質性小脳萎縮症 (CCA) の診断基準案を考案した。さらに千葉大学 (桑原聡班員) 案とのすり合わせを行い、2 大学合同の診断基準案を策定した。

A. 研究目的

皮質性小脳萎縮症 (CCA) の診断には、遺伝性脊髄小脳失調症 (SCA)、多系統萎縮症 (MSA-C)、自己免疫性失調症などの他疾患の除外が必要である。平成 25 年夏のワークショップの時点で長野県における CCA の実態調査として、臨床調査個人票を用いた検討を行ったが、除外診断の深度には大きなばらつきがあり、少なくとも学術的に CCA を論じる場合には、より精度の高い診断基準が必要と考えられた。そこで CCA の診断基準案策定を目指して、当院における孤発性失調症患者の臨床的、分子遺伝学的検討を行った。

B. 研究方法

対象と方法：成人 (20 歳以上) 発症で緩徐進行性の失調症を主症状とし、遺伝学的検査で SCA6 など CAG リpeat 病、および SCA31 が除外され、かつ probable、possible MSA の診断基準を満たさない 20 名を CCA として抽出した。また、当院における孤発性

失調症患者における遺伝学的検査の陽性頻度、MSA 患者における自然史調査を行った。

(倫理面への配慮)

本課題に関連して、「孤発性皮質性小脳萎縮症 (cortical cerebellar atrophy ; CCA) の遺伝子解析」(課題番号 467) として信州大学遺伝子解析倫理委員会の承認を得た。

C. 研究結果

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、Bab 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。なお、孤発性失

調症と思われた 79 例（20 歳未満の患者を含む）の遺伝学的検査では 13 名（約 16%）が陽性であり、内訳は SCA31: 5 名、SCA6: 3 名、MJD/SCA3: 2 名、DRPLA: 2 名、SCA2: 1 名（DRPLA と SCA2 はいずれも小児）であった。なお、20 名中、両親の血族婚が否定できなかった 1 名はその後、全エクソーム解析により、SCAR10 であることが判明した。

また、1998 年以降当科で診断された MSA 患者 60 名について検討したところ、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。

D. 考察

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) について、Abele らの孤発性の定義を完全に満たす例は、今回の 20 例中 10 例のみであった。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と考える。また文献的にも今回の検討においても、孤発性失調症患者の 10-20%に既知の遺伝子異常が同定されている。CCA の診断基準 (definite) には、少なくとも本邦に多い SCA6、SCA31、MJD/SCA3、SCA1、DRPLA、SCA2 の除外を盛り込むことが必要ではないかと考える。

2) に関しては、臨床的にパーキンソンズム、自律神経症状の併発、および画像所見が重要であるが、発症早期では鑑別は容易ではない。当院では MSA の診断は発症から 3.2 ± 2.3 年でなされており、小脳症状（小脳症状単独、および小脳症状+自律神経症状）で初

発した MSA に限れば 2.7 ± 2.1 年であった。Watanabe らも MSA-C の発症から診断までは 3.2 ± 2.1 年と報告しており²⁾、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。今回 CCA とした 20 例中 5 例は発症 5 年未満であり、うち 1 例では脳幹萎縮が疑われるため今後、MSA-C への進展が懸念される。また、Bürk らは MSA-C と IDCA-P (idiopathic cerebellar ataxia with extra-cerebellar features) の画像上の鑑別において、前者では hot cross bun sign や中小脳脚の萎縮・信号異常とともに脳幹萎縮が有意に高頻度に見られることを指摘している³⁾。今回の 20 名の中にも、発症から 5 年以上経過し、MSA の診断基準を満たさないものの脳幹萎縮が見られた患者が 3 名あった。これらの患者は概念的には CCA よりも Bürk らの IDCA-P に近いのかも知れない。

最後に 3) に関しては、今回集積した孤発性失調症患者において、入院精査例を除いては、ほとんど実施されていなかった。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。

E. 結論

上記の検討結果を踏まえ、千葉大学（桑原聡班員）との合議を重ね、2 大学の合同案として、CCA の診断基準案を策定した（添付資料）。

[参考文献]

1. Abele M, Minnerop M, Urbach H, et al. Sporadic adult onset ataxia of unknown etiology. A clinical, electrophysiological and imaging study. *J Neurol* 2007; 1384-1389.
2. Watanabe H, Saito Y, Terao S, et al. Progression and prognosis in multiple

system atrophy. An analysis of 230 Japanese patients. *Brain* 2002; 125: 1070-1083.

3. Bürk K, Bühring U, Schulz JB, et al. Clinical and magnetic resonance imaging characteristics of sporadic cerebellar ataxia. *Arch Neurol* 2005; 62: 981-985.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表 (2014/4/1~2015/3/31 発表)

1. 論文発表

- 1) Yoshida K, Miyatake S, Kinoshita T, Doi H, Tsurusaki Y, Miyake N, Saitsu H, Matsumoto N. 'Cortical cerebellar atrophy' dwindles away in the era of next-generation sequencing. *J Hum Genet* 2014; 59: 176-177.
- 2) Yoshida K, Asakawa M, Suzuki-Kouyama E, Tabata K, Shintaku M, Ikeda S, Oyanagi K. Distinctive features of degenerating Purkinje cells in spinocerebellar ataxia type 31. *Neuropathology* 2014; 34: 261-267.
- 3) Yasui K, Yabe I, Yoshida K, Kanai K, Arai K, Ito M, Onodera O, Koyano S, Isozaki E, Sawai S, Adachi Y, Sasaki H, Kuwabara S, Hattori T, Sobue G, Mizusawa H, Tsuji S, Nishizawa M, Nakashima K. A 3-year cohort study of the natural history of spinocerebellar ataxia type 6 in Japan. *Orphanet J Rare Dis* 2014; 9: 118.
- 4) Doi H, Ushiyama M, Baba T, Tani K, Shiina M, Ogata K, Miyatake S, Yuzawa FY, Tsuji S, Nakashima M, Tsurusaki Y, Miyake N, Saitsu H, Ikeda S, Tanaka F,

Matsumoto N, Yoshida K. Late-onset spastic ataxia phenotype in a patient with a homozygous *DDHD2* mutation. *Sci Rep* 2014; 4: 7132.

- 5) 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; 85: 1024-1028.

2. 学会発表

- 1) 中村勝哉, 吉田邦広, 清水雄策, 兼子一真, 佐藤俊一, 矢彦沢裕之, 森田洋, 大原慎司, 矢沢正信, 牛山雅夫, 佐藤充人, 宮崎大吾, 井上敦, 池田修一. 脊髄小脳失調症31型の自然史. 第55回日本神経学会学術大会. 福岡. 2014. 5. 22.
- 2) 吉田邦広, 浅川美果, 鈴木一香山絵美, 田畑賢一, 新宅雅幸, 池田修一, 小柳清光. 脊髄小脳失調症31型の小脳プルキンエ細胞の形態変化とゴルジ装置断片化の検討. 第55回日本神経病理学会総会学術研究会. 東京. 2014. 6. 6.

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

皮質性小脳萎縮症の診断基準策定（2）

研究分担者 桑原 聡 千葉大学神経内科

研究協力者：別府 美奈子、澤井 撰 千葉大学大学院医学研究院・神経内科

新井 公人 国立病院機構千葉東病院・神経内科

吉田 邦広 信州大学医学部神経難病学講座・神経遺伝学部門

研究要旨

皮質性小脳萎縮症（CCA）は多系統萎縮症（MSA）とともに孤発性脊髄小脳変性症に分類される。近年の遺伝子解析技術の進歩や、純粋小脳型を呈する遺伝性小脳失調症である脊髄小脳失調症 31 型の発見、MRI や自律神経機能検査による MSA の診断感度の上昇、免疫介在性小脳炎（橋本脳症など）の認知などから、これまで CCA と診断されている一群が、不均一な疾患群である可能性が示唆されている。本研究では、当院を受診した CCA 疑いの患者を後方視的に調査し、遺伝性小脳失調症・MSA・免疫介在性小脳炎の除外診断の観点から CCA の診断基準の策定を試みた。その結果をもとに吉田邦広班員（信州大学）の研究結果を含めて協議して、当班としての CCA 診断基準を作成し、提唱した。

A. 研究目的

皮質性小脳萎縮症（CCA）は多系統萎縮症（MSA）とともに、孤発性脊髄小脳変性症に分類される。これまでの本邦での調査では、孤発性脊髄小脳変性症は脊髄小脳変性症全体の 67.2% を占め、そのうち MSA が 64.7%、CCA が 35.3% を占めると報告されている¹⁾。本邦において CCA は病理学的に小脳皮質に限局した病変を持つ疾患として、晩発性皮質性小脳萎縮症と称され、臨床的に孤発性で純粋小脳型の脊髄小脳変性症（SCD）と考えられる疾患を包括する疾患とされてきた。

近年の遺伝子解析技術の進歩や、純粋小脳型を呈する遺伝性 SCD である脊髄小脳失調症 31 型の発見、MRI や自律神経機能検査による MSA の診断感度の上昇、免疫介在性小脳炎（抗 GAD 抗体陽性失調症、グルテン失

調症、橋本脳症）の認知などから、これまで CCA と診断されている一群が、不均一な疾患群である可能性が示唆されている。本研究では、当院を受診した CCA 疑いの患者を後方視的に調査することで、CCA 患者の実態を明らかにし、診断指針の作成を試みることを目的とした。

B. 研究方法

2006 年から 2014 年までに当科を新規受診した脊髄小脳変性症 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、Abele らの Sporadic adult onset ataxia of unknown etiology の基準²⁾に従い、家族歴の有無、除外診断（脳血管性、免疫介在性、傍腫瘍性、アルコール性、薬剤性など）、MRI と自律神

経機能検査による MSA の除外、遺伝性 SCD (SCA6/31) の遺伝子検査を検討した。MSA に関しては Gilman の診断基準に基づき、MRI 所見 (脳幹萎縮, hot cross bun sign, 中小脳脚の萎縮・信号異常)、自律神経障害 (排尿障害: 他疾患で説明できない尿失禁, 尿意切迫, 排尿困難, 男性勃起不全)、または起立性低血圧: 起立後 3 分以内の収縮期血圧 20 mmHg 以上, もしくは拡張期血圧 10 mmHg 以上の低下) を支持基準とした。

(倫理面への配慮)

本研究に際しては、千葉大学大学院医学研究院および医学部附属病院の倫理規定を遵守して行った。個人の情報は決して公表されないように配慮し、またプライバシーの保護についても十分に配慮した。

C. 研究結果

孤発性脊髄小脳変性症 (SCD) 181 名から 160 名で CCA の除外診断により以下の疾患が診断された。

- ・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

上記疾患が除外された 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 の遺伝子検査が行なわれており陰性であった。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。

D. 考察

今回の検討において、明らかな家族例が聴取できない孤発性 SCD181 例のなかで、MSA、免疫介在性、SCA6/31 が除外されて CCA が疑われたのはわずかに 21 例であり、SCA 遺伝子検査が行なわれていたのは 7 例のみであ

った。この結果は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を示唆している。

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。

これらの結果を踏まえ、かつ吉田邦広班員 (信州大学) の研究結果と総合的に検討・協議した結果、当班としての CCA 診断基準を以下のように策定した。

CCA 診断基準

(信州大学・千葉大学合同案)

【主要項目】

1. 孤発性である#1
2. 成人発症 (20 歳以上), かつ緩徐進行性の小脳性運動失調を認める
3. 頭部 CT/MRI にて, 小脳萎縮 (両側性) を認める

【支持項目】

1. 自律神経症状, 徴候を認めない#2
2. 頭部 MRI にて, 脳幹萎縮, hot cross bun sign, 中小脳脚の萎縮・信号異常を認めない
2. 遺伝学的検査で SCA1, 2, 3 (MJD), 6, 8, 17, SCA31, DRPLA) が否定される

【除外項目】

1. 免疫介在性運動失調症 (橋本脳症, 傍腫瘍症候群, など)
2. その他, 小脳性運動失調をきたす疾患
腫瘍, 血管障害, 薬剤 (フェニトイン), アルコール依存, 梅毒, 多発性硬化症, ビタミン欠乏症, 甲状腺機能異常, 脳表へモジゲリン沈着症

#1: 孤発性とは以下の 3 要件を満たすものとする

- a. 両親が 60 歳以上生存し、かつ非罹患である
- b. 両親に血族結婚を認めない
- c. 1 度, 2 度近親者内に類似疾患がない

*b, c を満たすことを必須条件とする. 夭逝等により a を満たさない場合には別途記載し, 孤発性に含める (例: 父親が○歳で○ (疾患名) により死亡)

#2: 排尿障害 (他疾患で説明できない尿失禁, 尿意切迫, 排尿困難, 男性勃起不全), または起立性低血圧 (起立後 3 分以内の収縮期血圧 20 mmHg 以上, もしくは拡張期血圧 10 mmHg 以上の低下)

<probable> 主要項目 1-3 すべてと支持項目 1-3 をすべて満たし, かつ除外項目がない

<possible> 主要項目 1-3 すべてと支持項目 1, 2 を満たす (なお, 除外項目が 1 つでもある場合には, CCA の診断には慎重な判断を要する)

*いずれの場合も発症から 5 年以内であれば, MSA 初期の可能性が否定できないため, 時期を見て再評価する.

E. 結論

当研究班として CCA の診断基準を策定した。

[参考文献]

1. Tsuji S, Onodera O, Goto J, Nishizawa M; Study Group on Ataxic Diseases. Sporadic ataxias in Japan—a population-based epidemiological study. *Cerebellum*. 2008;7:189-97.
2. Abele M, Minnerop M, Urbach H, Specht K, Klockgether T. Sporadic adult onset

ataxia of unknown etiology : a clinical, electrophysiological and imaging study. *J Neurol*. 2007;254:1384-9.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表 (2014/4/1~2015/3/31 発表)

1. 論文発表

- 1) Sugiyama A, Ito S, Suichi T, Sakurai T, Mukai H, Yokota H, Yonezu T, Kuwabara S. Putaminal hypointensity on T2*-weighted MR imaging is the most practically useful sign in diagnosing multiple system atrophy: A preliminary study. *Journal of the Neurological Sciences* (in press)
- 2) Yamamoto T, Sakakibara R, Uchiyama T, Yamaguchi C, Ohno S, Nomura F, Yanagisawa M, Hattori T, Kuwabara S. Time-dependent changes and gender differences in urinary dysfunction in patients with multiple system atrophy. *NeuroUrol Urodyn* 2014;33(5):516-23.
- 3) Yasui K, Yabe I, Yoshida K, Kanai K, Arai K, Ito M, Onodera O, Koyano S, Isozaki E, Sawai S, Adachi Y, Sasaki H, Kuwabara S, Hattori T, Sobue G, Mizusawa H, Tsuji S, Nishizawa M, Nakashima K. A 3-year cohort study of the natural history of spinocerebellar ataxia type 6 in Japan. *Orphanet J Rare Dis*. 2014 Jul 23;9:118.

2. 学会発表

- 1) 澤井 撰, 石毛崇之, 糸賀 栄, 宇津野恵美, 別府美奈子, 新川裕美, 桑原 聡, 野村文夫. 遺伝性脊髄小脳変性症 10 病型の遺伝学的検査の確立と遺伝カウンセリング.

第 55 回日本神経学会学術大会. 福岡、2014
年 5 月 22 日

2) 山本達也, 朝比奈正人, 内山智之,
平野成樹, 山中義崇, 杉山淳比古, 柳澤
充, 榊原隆次, 桑原 聡. 多系統萎縮
症における排尿症状の発症時期—病
型別の検討. 第 21 回日本排尿機能学会.
岡山、2014 年 9 月 17 日.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3 その他

特記事項なし

痙性対麻痺診断基準案の妥当性の検討

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
研究協力者： 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
石浦浩之、辻 省次 東京大学大学院医学系研究科神経内科学講座,
Japan Spastic Paraplegia Research Consortium

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。臨床像も均一ではなく、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、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、脊椎性疾患でも認められる。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ない。そこで我々は昨年、臨床の場で活用できる診断基準案を作成して提案をした（表1）。今回この診断基準案について、臨床の現場における有用性と妥当性を評価すべく、JASPAC（Japan Spastic Paraplegia Research Consortium）登録症例の臨床データを用いて検討を行った。その結果、感度は99%、特異度は93%であり、ほぼ満足のいくものであった。今後は、前向きな検討が必要であると考えられた。

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、臨床的多様性がある。同じ病型でも臨床像が異なることがある一方で、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多く、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であると考えられる。昨年我々は、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案を作成し、運動失調班会

議にて提案した。その診断基準案について、実際の症例における妥当性を評価すべく、既にJASPACにおいて蓄積されている臨床情報を用いて検討した。

B. 研究方法

（倫理面への配慮）

JASPACへの研究参加について、患者から文書にて同意を得た。なお、本研究は山梨大学医学部倫理委員会の承認を得ている。

JASPACでは、施設より登録症例の臨床情報提供時に、紹介元施設にて既に連結可能匿名化を行っており、事務局で扱っているデー

タには個人を特定するような情報は含まれていない。

統計学的検討において感度を計算する際、疾患群は真の陽性群である必要があるため、JASPAC 登録症例のうち、遺伝子診断にて遺伝性痙性対麻痺の病型診断が確定している患者を疾患群とした。また特異度に関しては、当院に痙性対麻痺の精査目的で受診・入院し、他の診断となった患者を非疾患群とし、本診断基準案を適用して算出した。認定基準としては診断基準案の主要項目を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1に関して、今回の検討では1年以上の経過を持つ症例を慢性進行性とした。また、項目2に関して、腱反射亢進と病的反射の両方を認めることを必須とする条件（A条件）と、どちらかを満たせば可とする条件（B条件）を設定したうえで計算をした。疾患群・非疾患群それぞれから算出された感度・特異度から尤度比を求めた。疾患群について、山梨大学の症例のみを抽出し、非疾患群と合わせ陽性的中率・陰性的中率についても求めた。

C. 研究結果

JASPAC 登録症例において、153例で病型が確定しており、内訳は SPG4 : 94 例、SPG3A : 11 例、SPG31 : 12 例、SPG10 : 4 例、SPG11 : 8 例、SPG46 : 4 例、SPG2・15・28 がそれぞれ 2 例、SPG7・8・12・35・52・54・55・56・57 が 1 例、ARSACS : 5 例であった。一方、2011年1月～2014年9月に当院に受診・入院した患者で、下肢痙縮による歩行障害を認めながら、遺伝性痙性対麻痺以外の診断となった症例は15例であり、内訳は多発性硬化症 : 3 例、視神経脊髄炎 : 1 例、運動ニューロン病 : 2 例、神経ベーチェ

ット病 : 4 例、サルコイドーシス : 1 例、破傷風 : 1 例、頸髄損傷 : 1 例、キアリ奇形 : 1 例、診断未確定 : 1 例であった。診断未確定の症例は、経過中に症状の改善傾向を認めたため、遺伝性痙性対麻痺は否定的であると考えられた症例であった。確定診断はつかなかったが、何らかの脊髄炎が疑われた。

結果は、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%という結果であった。参考に、特異度に関しては鑑別疾患の除外を含めずに主要項目のみで判断すると、A 条件で 60%、B 条件で 53%となった。感度・特異度から尤度比を計算すると、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、山梨大学より JASPAC に登録している症例で、遺伝子診断まで確定しているものは 8 例あり、これと非疾患群の 15 例にて検討した。結果は感度 100%、特異度 93%、陽性的中率 89%、陰性的中率 100%であった。

D. 考察

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。2013年に Tsuboi¹⁾らが欧・米・日のシェーグレン症候群の診断基準について評価した報告があり、その中で本邦の診断基準については感度 79.6%、特異度 90.4%であった。また同年、Fereydoun²⁾らがベーチェット病の診断基準について評価しており、やはり本邦のものでは感度 86.0%、特異度 99.1%であった。

また、診断基準ではないが、疾患の診断に有用な検査について同じ神経内科の領域で検討されたものもあった。2007年に高橋³⁾は NMO における抗 AQP4 抗体の意義について報告しており、この中で抗 AQP4 抗体は感度 88.6%、特異度 100%であった。また 2014年、

眞鍋ら⁴⁾は Lewy 小体型認知症における MIBG 心筋シンチグラフィの早期像のみでの有用性を評価しており、感度 98%、特異度 100%であった。

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。

E. 結論

JASPAC 登録症例の臨床情報を活用し、痙性対麻痺の診断基準案について妥当性を検討した。認定基準について条件を 2 つ設定し、感度は 78%と 99%、特異度は 93%、尤度比は 11.14 と 14.14 となり、本診断基準案の有用性が示唆された。

【参考文献】

- 1) 瀧山嘉久ら. 痙性対麻痺の診断基準の提案. 厚生労働省難治性疾患等克服研究事業, 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 年度研究報告書. 2014: 87-90.
- 2) Tsuboi H, et al. Validation of different sets of criteria for the diagnosis of Sjögren's syndrome in Japanese patients. Mod Rheumatol. 2013: 23; 219-225.
- 3) Fereydoun D, et al. Impact of the positive pathergy test on the performance of classification/diagnosis criteria for Behçet's disease. Mod Rheumatol. 2013: 23; 125-132.
- 4) 高橋利幸. NMO における抗 AQP4 抗体価の意義. Neuroimmunology. 2007: 15(2); 169-173.
- 5) 眞鍋雄太 他. Lewy 小体型認知症の鑑別診断における簡易版 MIBG 心筋シンチグラ

フィの有用性. 神経内科. 2014: 80(3); 390-393.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表 (2014/4/1~2015/3/31 発表)

1. 論文発表

- 1) 瀧山嘉久. 痙性対麻痺: JASPAC. BRAIN and NERVE 2014: 66; 1210-1217.
- 2) 瀧山嘉久. 本邦の痙性対麻痺に関する全国多施設共同研究体制 (JASPAC). 脊椎脊髓 2014: 27; 737-745.

2. 学会発表

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

なし

表 1. 痙性対麻痺 診断基準案

痙性対麻痺 診断基準 (案)	
主要徴候	1. 慢性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
随伴症状	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 (純粋型でも四肢直腸障害、下肢運動覚低下、上肢腱反射亢進を伴ってもよい)
遺伝性	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
初発症状	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)
検査所見	MRIにて大脳萎縮、大脳白質病変、小脳萎縮、脊髄萎縮、脳梁の非均化、脳幹の線状病変を認めることがある 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) その他の変性疾患 (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)
鑑別診断	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、亜急性混合変性症、ミトコンドリア異常症) 膠原病関連疾患、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、脊髄疾患、Chiari奇形、Chédiak-Higashi症候群
診断の判定	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)

運動失調症患者登録・自然歴調査 J-CAT

研究分担者 高橋 祐二、水澤 英洋¹⁾、
研究協力者 佐々木 秀直²⁾、西澤 正豊³⁾、中島 健二⁴⁾、祖父江 元⁵⁾、
辻 省次⁶⁾、吉良 潤一⁷⁾、桑原 聡⁸⁾、瀧山 嘉久⁹⁾、高嶋 博¹⁰⁾、
吉田 邦広¹¹⁾、宇川 義一¹²⁾

1) 国立精神・神経医療研究センター病院, 2) 北海道大学大学院神経内科学, 3) 新潟大学脳研究所神経内科学, 4) 鳥取大学医学部脳神経内科学, 5) 名古屋大学大学院神経内科学, 6) 東京大学医学部附属病院神経内科, 7) 九州大学大学院医神経内科, 8) 千葉大学医学部神経内科学, 9) 山梨大学医学部神経内科学, 10) 鹿児島大学大学院神経内科・老年病学, 11) 信州大学医学部神経難病学講座神経分子遺伝学, 12) 福島県立医科大学神経内科学

研究要旨

運動失調症の患者登録・自然歴調査 J-CAT 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。1)クラウドサーバーを用いた Web 登録システムを構築した。2) 生体試料のロジスティックスを整備し、頻度の高い疾患についての遺伝子検査態勢を施設内に構築した。3) 既報の自然歴研究を参考にして、前向き自然歴研究のための調査項目を選定し、CRC による電話インタビューを活用した定期評価の態勢を整備した。次年度以降は、本年度の成果を土台にして、J-CAT の構築を完了し、患者登録を開始する予定である。J-CAT は、運動失調症の疫学解明、診断精度向上、自然歴確立に有用であると考えられる。

A. 研究目的

本研究では、運動失調症を対象に、1) 必要な臨床情報を伴う患者登録 2) 遺伝子検査による診断精度の向上 3) 重要な病型の前向き自然歴研究 4) 遺伝子診断未確定における分子遺伝学的研究 を達成するための患者登録システム J-CAT(Japan Consortium of ATaxia)を構築することを目的としている。

B. 研究方法

患者登録システムの構築においては、詳細な臨床情報の登録と更新、個人情報保護、グローバルレジストリーとの連結可能性、継続した運営などが重要である。当施設ではすで

にこれらの条件を満たした筋疾患の症例登録システム Remudy が 2009 年より稼働している(1)。J-CAT の構築においてもこのシステムを応用する。1)クラウドサーバーを用いた Web 患者登録システム、2)SRL を活用した遺伝子検査検体ロジスティックス、3)各検査施設と連携した脊髄小脳変性症の遺伝子検査体制、4)Clinical research coordinator (CRC) による電話インタビューを組み込んだ前向き自然歴調査体制、の構築を行う。研究期間内に患者登録を推進し、研究目的を達成する。

(倫理面への配慮)

本年度の研究はシステム構築が主体であり、倫理面での問題は生じない。遺伝子検査

についてはサンプルの匿名化を行いプライバシーに配慮した。

C. 研究結果

患者登録システムの構築については、J-CAT の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対策を特に強化したシステムである。

遺伝子検査態勢については、SRL を介した検体ロジスティクスを整備した。さらに、頻度の高い脊髄小脳変性症に関しては施設内での検査を可能にした。SCA1, SCA2, MJD, SCA6, SCA8, SCA12, SCA17, SCA31, DRPLA の遺伝子検査体制を構築した。遺伝子検査を行った 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。

前向き自然歴調査については、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た。評価期間としては 2 年~5 年、評価頻度は 6 ヶ月~1 年毎、代表的な調査項目は SARA であった。さらに、プリオン病の自然歴研究の経験を生かし、電話インタビューに適した調査内容について検討した。以上から、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。

D. 考察

患者登録システムの構築においては、必要な臨床情報をできるだけ幅広く集めるという網羅性と、登録時の負担を軽減し登録を推進するための簡便性とのバランスが検討課題である。Web 登録による入力の手軽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。

E. 結論

運動失調症患者登録・自然歴調査 J-CAT の実現に向けて着実に準備が進んでいる。J-CAT は、運動失調症の疫学研究、診断精度向上、自然歴確立に有用であると考えられる。

[参考文献]

(1). Nakamura H, Kimura E, Mori-Yoshimura M, Komaki H, Matsuda Y, Goto K, et al. Characteristics of Japanese Duchenne and Becker muscular dystrophy patients in a novel Japanese national registry of muscular dystrophy (Remudy). Orphanet journal of rare diseases. 2013;8:60.

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表 (2013/4/1~2014/3/31 発表)

1. 論文発表

1. Shimazaki, H., Honda, J., Naoi, T., Namekawa, M., Nakano, I., Yazaki, M., Nakamura, K., Yoshida, K., Ikeda, S.I., 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*, 58(9), 1024-1028, 2014.

2. Ishiura, H., Takahashi, Y., Hayashi, T., Saito, K., Furuya, H., Watanabe, M., Murata, M., Suzuki, M., Sugiura, A., Sawai, S., Shibuya, K., Ueda, N., Ichikawa, Y., Kanazawa, I., Goto, J. & Tsuji, S. Molecular epidemiology and clinical spectrum of hereditary spastic paraplegia in the Japanese population based on comprehensive mutational analyses. *J Hum Genet* 59, 163-172, 2014.

3. Doi, K., Monjo, T., Hoang, P.H., Yoshimura, J., Yurino, H., Mitsui, J., Ishiura, H., Takahashi, Y., Ichikawa, Y., Goto, J., Tsuji, S. & Morishita, S. Rapid detection of expanded short tandem repeats in personal genomics using hybrid sequencing. *Bioinformatics* 30, 815-822, 2014.

2. 学会発表

1. Takahashi, Y., Shioya, A., Murayama, S., Murata, M., and Saito, Y.: Immunohistochemical analysis of ErbB4 in the spinal cord of sporadic

ALS patients. 25th international symposium on ALS/MND. Brussels, Belgium: 2014/12/05 – 2014/12/07

2. Takahashi, Y., Fukuda, Y., Yoshimura, J., Higasa, K., Doi, K., Ishiura, H., Mitsui, J., Date, H., Ahsan, B., Matsukawa, T., Ichikawa, Y., Morishita, S., Goto, J., and Tsuji, S.: Mutations in *ERBB4* that disrupt the NRG-ErbB4 pathway cause autosomal dominant familial ALS type 19. American Academy of Neurology. Philadelphia, USA: 2014/4/26 – 2014/5/3

3. 高橋祐二、福田陽子、豊田敦、日笠幸一郎、吉村淳、Kari Kurppa、森豊浩代子、Veronique V. Belzil、石浦浩之、三井純、JaCALS、祖父江元、西澤正豊、野元正弘、Klaus Elenius、⁷⁾Guy A. Rouleau、藤山秋佐夫、森下真一、後藤順、辻省次: 筋萎縮性側索硬化症の新規原因遺伝子 *ERBB4* (ALS19) の同定. 第55回日本神経学会学術大会. 福岡 2014/5/21-2014/5/24

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

なし。

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

なし。