

## 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

研究分担者：辻 省次 東京大学医学部附属病院神経内科

研究協力者：三井 純 東京大学医学部附属病院神経内科

### 研究要旨

多系統萎縮症（MSA）は、進行性で原因不明の神経変性疾患であり、病態の進行そのものを抑止する有効な治療法が見つかっていない。今後、治療法を開発していく上で検討すべき多くの課題のうち、特に以下の2点を挙げ、現状と問題点を整理し検討した。

①. MSAのような希少疾患の場合、速やかなリクルートを行うためにはレジストリー・システムが必要である。特に遺伝子変異の有無によって治療反応性が異なる可能性がある場合、ゲノム解析とセットにしたシステムを構築する必要がある。

②. MSAの病態を正確に反映し、臨床指標との関連が証明されたバイオマーカーは存在せず、現状では disease-modifying therapy を開発するためには、長期間にわたって臨床指標の評価を行う必要がある。日本国内で治験を行うためには、臨床指標の標準化、信頼性・妥当性の評価が前提となる。

### A. 研究目的

多系統萎縮症（MSA）は、進行性で原因不明の神経変性疾患であり、病態の進行そのものを抑止する有効な治療法

（disease-modifying therapy）が見つかっていない。最近、我々の研究グループは、2家系の家族性 MSA の発症者にホモ接合性・複合ヘテロ接合性の *COQ2* 遺伝子変異を同定し、さらに *COQ2* 遺伝子変異のキャリアが孤発性 MSA の発症リスクになることを報告した<sup>1)</sup>。*COQ2* 遺伝子は、体内でコエンザイム Q10（CoQ10）の生合成を行う酵素をコードする遺伝子である<sup>2)</sup>。このことから、MSA 発症の分子病態の少なくとも一部に、CoQ10 の相対的な欠乏が関与している可能性が示唆され、disease-modifying therapy 開発の手掛かりになると期待されている。

今後、治療法を開発していく上で検討すべ

き多くの課題のうち、特に①. レジストリー・システムの構築と、②. 臨床指標の標準化は必須であり、その将来的な実現のためには、まず現状とその問題点について調査する必要がある。

### B. 研究方法

①. 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。

②. 国際的に標準とされる MSA の臨床指標 UMSARS の日本語版の現状について調査した。

#### （倫理面への配慮）

ゲノム解析を含むレジストリー・システムの構築に関しては、今後、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および参加医療機関の倫理委員

会の承認を受けて実施する必要があると考えられる。

UMSARS の日本語版を用いた信頼性・妥当性の評価に関しては、今後、東京大学医学系研究科・医学部研究倫理審査委員会および参加医療機関の倫理委員会からの承認を受けて実施する。

### C. 研究結果

①. 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。

②. UMSARS の日本語版は 2 種類あることが分かり、両者の比較検討を行うなど統一版の作成に向けて予備的検討を行った。

### D. 考察

①. 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。

②. 今後、UMSARS 日本語訳の関係者と会議を持ち、統一版の作成を実現する。また、統一版を用いて信頼性・妥当性の評価を進める。

### E. 結論

MSA の治療法開発のために必須と考える、レジストリー・システムの構築と臨床指標の標準化について、現状とその問題点を調査した。この調査を踏まえて、今後、実現に向けた作業を進めていく。

### [参考文献]

1. The Multiple-System Atrophy Research Collaboration. Mutations in COQ2 in Familial and Sporadic Multiple-System Atrophy. *N Engl J Med* 2013; 369: 233-244
2. Forsgren M, Attersand A, Lake S, Grünler J, Swiezewska E, Dallner G, Climent I. Isolation and functional expression of human COQ2, a gene encoding a polyprenyl transferase involved in the synthesis of CoQ. *Biochem J*. 2004; 382: 519-26.
3. Goetz CG1, Stebbins GT, Chmura TA, Fahn S, Poewe W, Tanner CM. Teaching program for the Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale: (MDS-UPDRS). *Mov Disord*. 2010; 25: 1190-4.

### F. 健康危険情報

特になし

### G. 研究発表 (2014/4/1~2015/3/31 発表)

#### 1. 論文発表

なし

#### 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

特になし

## 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

研究分担者：中島健二<sup>1)</sup>,

研究協力者：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 撰<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>

1) 鳥取大学医学部脳神経医科学講座脳神経内科学分野, 2) 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分野, 3) 国立病院機構千葉東病院神経内科, 4) 千葉大学大学院医学研究院神経内科学, 5) 信州大学医学部神経難病学講座, 6) 名古屋大学大学院医学系研究科神経内科学, 7) 新潟大学脳研究所生命科学リソース研究センタ分子神経疾患資源解析学分野, 8) 新潟大学脳研究所臨床神経科学部門神経内科学分野

### 研究要旨

2006 年に開始し 5 年間の前向き調査を行った Machado-Joseph 病 (MJD)、脊髄小脳失調症 6 型 (SCA6) の自然史研究の結果を報告した。SCA6 は SARA で 1.18 ポイント/年、MJD は ICARS で 3.5 ポイント/年変化した。車椅子をエンドポイントとした解析では、SCA6 に比して MJD は若年、早期に ADL が低下した。追加解析として行っている遺伝子収集の進捗状況を報告し、収集が終了した SCA6 については CAG リピート数と自然史の関係について検討し、CAG リピート数は延長リピート数だけでなく、対立遺伝子のリピート数も発症年齢に影響を与えるという結果を得た。

### A. 研究目的

我々は、Machado-Joseph 病 (MJD) と脊髄小脳失調症 6 型 (SCA6) の自然史研究を行ってきた。研究は 2006~2008 年に症例登録を行い、5 年間追跡し、2013 年に追跡研究を終了した。研究の途中経過として、SCA6 の 3 年間の追跡結果を論文化した (Yasui et al. Orphanet J Rare Dis. 2014)。さらに全 5 年間の追跡結果を論文化するにあたり、国際的評価をより高いものとするため、登録患者の遺伝子診断情報を正確に把握するため検体収集し、追加解析することを計画した。

### B. 研究方法

登録患者の検体収集、もしくは診断情報の標準化を行い、これまで行ってきた自然史研究の結果と合わせ解析する。(1) 各共同研究施設の倫理委員会で遺伝子収集追加研究の承認を得る。(2) 同意を得た患者の遺伝子検体を鳥取大学に送付し、単一施設でリピート数測定を行う。(3) 送付ができない患者、施設ではリファレンスサンプルを送付し、遺伝子診断情報を標準化する。(4) 収集できた遺伝子診断情報を自然史研究に追加、解析する。

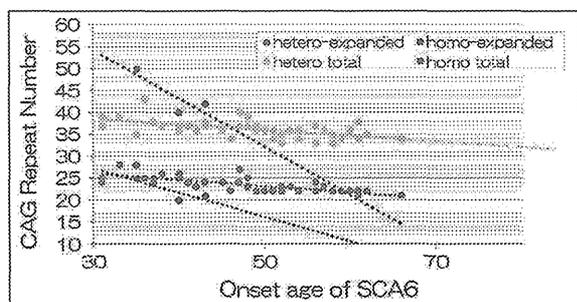
#### (倫理面への配慮)

自然史調査は匿名符号化を用い、個人情報

削除したデータ解析を実施した。事務局である鳥取大学医学部および各共同研究施設での倫理委員会承認を経て研究を実施した。遺伝子検体の追加収集に当たり、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に沿って改めて倫理承認を得て、実施した。

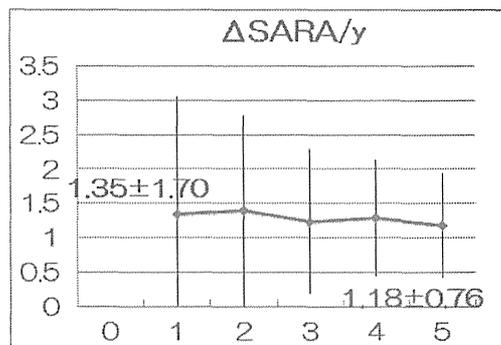
### C. 研究結果

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 例で得た。確認中/検体待ち 15 例、収集不能 5 例であり収集の途中段階である。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。その結果、全例のリポート数を確認できた。症例登録時に収集したリポート数情報と今回測定したリポート数は 40 例中 28 例で一致、12 例で-2 から+3 の差を認めた。SCA6 の追加解析では、発症年齢は延長 CAG リポート数とともに対立遺伝子 CAG リポート数に関与している統計解析結果を得た (図 1)。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 (図 2)、MJD は ICARS で 3.5 ポイント/year の悪化を認めた (図 3)。また ADL の指標とした移動能力レベルから抽出した車椅子 ADL への移行をエンドポイントとした Kaplan-Meier 曲線では、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 (図 4)。

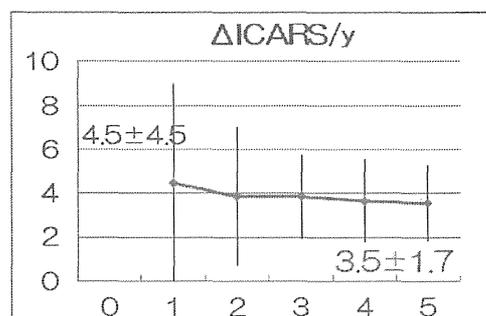


(図 1) SCA6 発症年齢と延長 CAG リポート数

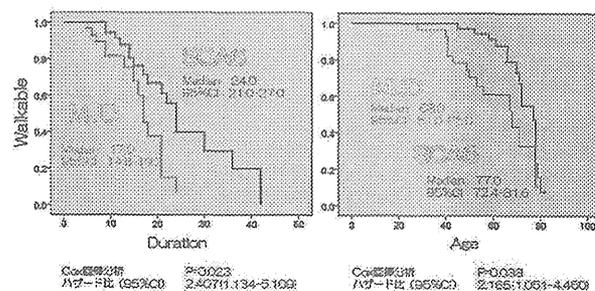
および対立遺伝子 CAG リポート数総和の相関



(図 2) 追跡期間中 SCA6 の SARA スコア推移



(図 3) 追跡期間中 MJD の ICARS スコア推移



(図 4) MJD、SCA6 両疾患における車椅子をエンドポイントとした Kaplan-Meier 曲線

### D. 考察

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。

### E. 結論

今年度行った遺伝子収集状況と自然史研究の

追加解析、まとめを報告した。

#### [参考文献]

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.

#### 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) 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.

2) Adachi T, Kitayama M, Nakano T, Adachi Y, Kato S, Nakashima K. Autopsy case of spinocerebellar ataxia type 31 with severe dementia at the terminal stage. Neuropathology. 2014 [Epub ahead of print]

#### 2.学会発表

安井建一、田尻佑喜、吉田邦広、中島健二.  
小脳失調症のリズム解析評価の試み(第2報).  
第55回日本神経学会学術集会.福岡.平成26  
年5月

#### 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

## 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

研究分担者：石川欽也 東京医科歯科大学医学部附属病院神経内科

研究協力者：大林正人<sup>1)2)</sup>、佐藤 望<sup>1)</sup>、水澤英洋<sup>1)3)</sup>、横田隆徳<sup>1)</sup>

1)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)

2)国立病院機構災害医療センター神経内科,<sup>3)</sup>国立精神・神経医療研究センター

### 研究要旨

脊髄小脳失調症(SCA)は多数の疾患を包含する概念で、従って臨床像も多彩である。本研究では東京医科歯科大学およびフランス、ドイツで集積した合計 558 家系の原因不明の SCA 患者について、脊髄小脳失調症 36 型(SCA36)の変異検索を行った。その結果、日本及びフランスのいずれでも全 SCA の約 2%程度の頻度で SCA36 が存在することを明らかにした。また SCA36 の臨床像は小脳失調症や下位運動ニューロン徴候以外に、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パターンが認められることもあることが分かった。これらの疾患頻度と臨床像を把握することは、SCA の診断基準の作成や疾患の重症度を知る上でも重要である。

### A. 研究目的

脊髄小脳失調症 36 型（SCA36）は、小脳失調に舌などの筋萎縮などを伴う SCA として岡山大学・京都大学らのグループが発見した疾患<sup>1)</sup>で、その後、スペインでもその存在が報告されている。しかし、その他の国や日本国内の地域差など、SCA36 の頻度については不明である。また、SCA36 の臨床的特徴を明らかにすることも重要で、特に SCA の原因遺伝子が多数検出されている今日では、臨床像から選択的に遺伝子診断を行えることが、正確な診断を容易にする。このため、特徴的臨床像の確立は、臨床家に有益な情報になる。

このような背景から、当施設に全国から依頼があった原因未同定の脊髄小脳変性症患者の中から、SCA36 の遺伝子変異を探索し、陽

性者の臨床像を明らかにすることにした。また、フランスおよびドイツの有力施設と共同し、原因未同定の SCA 患者の中から SCA36 の変異を探索することにし、国際視野での検索を行った。

### B. 研究方法

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、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。方法は、リピート配列の存在を検出する repeat primed PCR 法と、伸長鎖を増幅するフラグメント解析の両方で行った<sup>1), 2)</sup>。検体は東京医科歯科大学だけでなく、フランス・サルペトリエ病院、ドイツ・ミュンヘン大学ならび

にチュービンゲン大学での集積例について解析した。

#### (倫理面への配慮)

東京医科歯科大学の医学部遺伝子解析研究に関する倫理委員会において審査を受け、承認を得て行った。

### C. 研究結果

正常コントロールでの配列の繰り返し数は、日本人 265 人、ドイツ 303 人、フランス 285 人で確認したところ 2 から 11 であった。これに対して、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% 以下程度で在った。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。このうち、フラグメント解析では、日本人より 1 家系 1 名、フランス人から 2 家系 2 名において、25~31 回程度と正常者よりわずかに増加しているリピート伸長を認めた。これらの短いリピートを有する 3 例のうち、症状が軽微な例が 2 例あったが、残る 1 例は長い通常型変異の患者とあまり差がなかった。また、ハプロタイプ解析を行ったところ、フランス人家系、日本人家系ともリピート領域の近傍におけるハプロタイプは共通していた。

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パターンが認められることもあった。

### D. 考察

本研究で 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、集積地である西日本の一部の地域以外にも確かに存在することが判明した。その臨床的特徴は、従来言われている通り、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、我々の症例では、下位運動ニューロン徴候が不明瞭な症例も多数存在しており、この徴候にとらわれすぎること、SCA36 を見逃す危険性があると考えた。

遺伝子探索の方法に関しては、repeat-primed PCR 法が全例で陽性であったが、中には 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。この短い伸長を有する例が、脳内でも短い伸長を有することで発症するのか、脳では今回検索した血液と異なって長い伸長鎖を有するのか、は不明であり今後の研究が必要である。また、このように短い伸長を有する症例は、長い伸長鎖を有する通常の場合より発症年齢が遅い傾向があった。今後、多くの SCA36 のスクリーニングに、repeat-primed PCR 法だけでなく、fragment 解析も行い、短い伸長を有する症例の臨床像が軽度であるのかを検証する必要がある。

### E. 結論

SC36 では小脳失調以外に聴力低下や位置性振戦、認知機能障害、眼瞼下垂、末梢神経伝導検査での感覚神経優位の軸索障害パターンなどの特徴的な臨床徴候を呈するので、これらの臨床的特徴を知ることは、頻度は必ずしも高くないが SCA の臨床的鑑別に重要であると思われた。球麻痺症状などの下位運動ニューロン徴候が明瞭ではない場合でも、上記症候の一部でもある例では、SCA36 を疑う必要がある<sup>2)</sup>。

## [参考文献]

- 1) Kobayashi H, Abe K, Matsuura T, et al. Expansion of intronic GGCCTG hexanucleotide repeat in NOP56 causes SCA36, a type of spinocerebellar ataxia accompanied by motor neuron involvement. *Am J Hum Genet* 89(1):121-130, 2011.
- 2) Obayashi M, Stevanin G, et al. Spinocerebellar ataxia 36 exists in diverse populations and can be caused by a short hexanucleotide GGCTG repeat expansion. *J Neurol Neurosurg & Psychiatry*, 2014, Dec 4. Online.

## F. 健康危険情報

特になし.

## G. 研究発表 (2014/4/1~2015/3/31 発表)

### 1. 論文発表

著者名.題名.誌名.発行年:巻数;頁-頁.

1. Obayashi M, Stevanin G, et al. Spinocerebellar ataxia 36 exists in diverse populations and can be caused by a short hexanucleotide GGCTG repeat expansion. *J Neurol Neurosurg & Psychiatry*, 2014, Dec 4. Online.
2. Ozaki K, Sanjo N, Ishikawa K, Higahsi M, Hattori T, Tanuma N, Miyata R, Hayashi M, Yokota T, Okawa A, Mizusawa H. Elevation of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine in the cerebrospinal fluid of three patients with superficial siderosis. *Neurology and Clinical Neuroscience*, In press.
3. Ozaki K, Irioka T, Ishikawa K, Mizusawa H. CADASIL with a Novel NOTCH3 Mutation (Cys478Tyr). *Journal of Stroke and Cerebrovascular*

Diseases. In press.

4. Ota K, Obayashi M, Ozaki K, Ichinose S, Kakita A, Tada M, Takahashi H, Ando N, Eishi Y, Mizusawa H, Ishikawa K ※. Relocation of p25 $\alpha$ /tubulin polymerization promoting protein from the nucleus to the perinuclear cytoplasm in the oligodendroglia of sporadic and COQ2 mutant multiple system atrophy. *Acta Neuropathol Commun*. Sep 11; 2(1):136, 2014. [Epub ahead of print]
5. Yamashita C, Tomiyama H, Funayama M, Inamizu S, Ando M, Li Y, Yoshino H, Araki T, Ichikawa T, Ehara Y, Ishikawa K, Mizusawa H, Hattori N. The evaluation of polyglutamine repeats in autosomal dominant Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*. 35(7):1779.e17-21, 2014.

### 2. 学会発表

なし

### 3. 総説など

- 1) 石川欽也. XV.小脳の障害と運動失調. 1. 小脳の解剖と機能. In: 橋本信夫監修、三國信啓、深谷 親編集、「脳神経外科プラクティス. 3.脳神経外科医のための脳機能と局在診断」文光堂, 2014; 278-282.
- 2) 石川欽也. XV.小脳の障害と運動失調. 2. 小脳機能障害の分類. In: 橋本信夫監修、三國信啓、深谷 親編集、「脳神経外科プラクティス. 3.脳神経外科医のための脳機能と局在診断」文光堂, 2014; 283-284.
- 3) 石川欽也. XV.小脳の障害と運動失調. 3. 小脳機能障害の評価. In: 橋本信夫監修、

三國信啓、深谷 親編集、「脳神経外科ブ  
ラックティス。3.脳神経外科医のための  
脳機能と局在診断」文光堂，2014；  
285-287.

- 4) 石川欽也，水澤英洋． 脊髄小脳変性症の  
分類． In: 別冊 日本臨床． 新領域別  
症候群シリーズ No.27. 神経症候群  
(第 2 版) その他の神経疾患を含めて．  
II. 日本臨床, 2014; 330-335.
- 5) 佐藤 望，石川欽也，水澤英洋．  
16q-ADCA (SCA31). In: 別冊 日本臨  
床． 新領域別症候群シリーズ No.27.  
神経症候群(第 2 版) その他の神経疾患  
を含めて. II. 日本臨床, 2014; 365-368.
- 6) 石川欽也,水澤英洋. 周期性失調症 II 型.  
In: 別冊 日本臨床． 新領域別症候群  
シリーズ No.27. 神経症候群(第 2 版)  
その他の神経疾患を含めて. II. 日本臨床,  
2014; 452-455.
- 7) 石川欽也. 脊髄小脳変性症, ALS. In:  
星 恵子、大野 勲、齋藤英胤、藤井 聡、  
増子佳世、三木知博、水谷颯洋、武藤章  
弘、山下直美 編集,「やさしい臨床医学  
テキスト」第 3 版 薬事日報社, 2014;  
43-45.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

#### 1. 特許出願

- 1) 発明の名称：ALS の原因タンパク毒性を  
軽減する核酸  
石川欽也、水澤英洋、永井義隆、横田隆徳、  
石黒太郎、佐藤 望、和田圭司  
出願番号：特願 2014-244034  
(東京医科歯科大学/国立精神・神経医療研  
究センター)  
【出願日：平成 26 年 12 月 2 日】

- 2) 発明の名称：脊髄小脳失調症 3 1 型  
(SCA31) 治療剤  
石川欽也、水澤英洋、永井義隆、石黒太郎、  
佐藤 望、和田圭司  
出願番号：特願 2014-244350  
(東京医科歯科大学/国立精神・神経医療研  
究センター)  
【出願日：平成 26 年 12 月 2 日】

#### 2. 実用新案登録

なし

#### 3. その他

なし

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～

分担研究者	高嶋 博	鹿児島大学大学院	神経内科・老年病学講座
研究協力者	樋口雄二郎	鹿児島大学大学院	神経内科・老年病学講座
	橋口昭大	鹿児島大学大学院	神経内科・老年病学講座
	袁 軍輝	鹿児島大学大学院	神経内科・老年病学講座
	石原 聡	鹿児島大学大学院	神経内科・老年病学講座
	田邊 肇	鹿児島大学大学院	神経内科・老年病学講座
	吉村明子	鹿児島大学大学院	神経内科・老年病学講座
	中村友紀	鹿児島大学大学院	神経内科・老年病学講座
	岡本裕嗣	鹿児島大学大学院	神経内科・老年病学講座
	石浦浩之	東京大学医学部附属病院神経内科	
	三井 純	東京大学医学部附属病院神経内科	
	辻 省次	東京大学医学部附属病院神経内科	

**研究要旨**

大規模な数の Charcot-Marie-Tooth 病（CMT）患者を対象にエクソーム解析を実施し、本邦の遺伝性ニューロパチーの分子疫学および疾患原因別頻度を明らかにした。また、原因未同定の症例から複数の症例間で共有する新規のホモ接合性変異を抽出することで常染色体劣性遺伝型 CMT の新規原因遺伝子を 3 つ同定した。その 1 つはミトコンドリアに関与する遺伝子であり、軸索型ニューロパチーに小脳失調を伴う臨床像を呈した。

**A. 研究目的**

脊髄小脳変性症や遺伝性ニューロパチー

（Inherited peripheral neuropathies: IPNs）

は遺伝的にも臨床的にも非常に多様な疾患である。IPNs の中には小脳失調や痙性対麻痺など、他の神経徴候を随伴する病型（複合型）も多数報告されている。本研究の目的は、このような複合型を含む IPNs 患者を対象に大規模なエクソーム解析を実施し、本邦の IPNs の分子疫学を明らかにし、さらに原因未同定患者から常染色体劣性遺伝型 CMT（AR-CMT）の新規遺伝子を同定することを目的とする。その中で小脳失調を伴う軸索型ニューロパチーの 2 家系に共通する新規の遺

伝子異常を発見したので報告する。

**B. 研究方法**

2007 年 4 月から 2012 年 4 月まで、当院および全国の医療機関から、臨床症状や電気生理学的検査所見、末梢神経組織像などから、遺伝性ニューロパチーと臨床診断された症例もしくはその疑い例、累計 544 例の DNA を収集した。全例にマイクロアレイ法で 28 個の既知の遺伝性ニューロパチー関連遺伝子の変異解析を実施し病的変異を検出した。次に陰性であった原因未同定の症例 304 例にエクソーム解析を行い、既知の遺伝性ニューロパチー関連遺伝子（165 遺伝子）の変異解析を

実施し病的変異を検出した。エクソーム解析は、HiSeq2000 (Illumina, SanDiego, California)でシークエンスを行い、二次解析ツールにはBWA、Samtoolsを利用した。さらに我々は304例の中から、家族歴をもとにARもしくは孤発例の症例161例を選出し、複数の症例間で共有し、病的性が強いと考えられるホモ接合性変異(ナンセンス変異、スプライス部位変異、ミスセンス変異)を抽出することでAR-CMTの候補遺伝子を絞り込んだ。その過程で、我々は候補遺伝子を効率的に絞り込むための解析ツールESVD(Exome-based Shared Variants Detection)システムを開発した。また、候補遺伝子の変異を有する家系のsegregation analysisを実施し、臨床像を検証した。

#### (倫理面への配慮)

これらの実験に使用するDNA検体の使用については、鹿児島大学のヒトゲノム使用研究に関する倫理委員会で承認され、使用目的(遺伝性神経疾患の遺伝子診断検査、研究目的での原因検索の施行および厳重な保存)について患者または家族全員に十分に説明し、文書で遺伝子検査に関する同意書を得ている。

### C. 研究結果

マイクロアレイDNAチップおよびエクソーム解析による既知原因遺伝子の変異スクリーニングにより、それぞれ68例(12%)と88例(16%)に既知の遺伝性ニューロパチー関連遺伝子に病的変異を同定した。次に、原因未同定の症例の中から、ARもしくは孤発例の161例を選出し、エクソーム解析の変異データから、ESVDシステムを用いて2症例以上で共有する9の新規ホモ接合性変異/3つの遺伝子を抽出した。この3つの新規遺伝子(A, B, C [論文投稿中のため遺伝子名は未記載])は、それぞれ5家系、2家系、2家系ずつ遺伝子異常を共有しており、一部の家系では

segregation解析にて家系内で変異を共分離していることを確認した。さらに驚くべきことに、3つの遺伝子異常を有する症例は、それぞれ共通の特徴的な表現型をもつことからAR-CMTの新規原因遺伝子と考えられた。なかでも遺伝子Cのホモ接合性ミスセンス変異をもつ2家系は、若年発症で小脳失調を伴う軸索型ニューロパチーを呈していた。

### D. 考察

大規模な遺伝子ニューロパチー患者を対象に網羅的遺伝子解析による既知遺伝子の変異同定率は28%(544例中151例)であった。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。

一方、原因未同定の症例も未だ多くを占めるが、新規候補遺伝子を効率よく同定するために開発したESVDシステムは、同時に3つのAR-CMT新規原因遺伝子を同定に貢献した(その他4遺伝子を含む合計7遺伝子を同定し、国内特許取得)。このシステムは、多数例を解析して初めて行いうる手法であるが、他疾患にも応用も可能性であり、今後、CMT以外の複数の遺伝性疾患の新規原因遺伝子の同定に用いることが出来る。

この3遺伝子変異家系はそれぞれ共通の臨床像をもつが、特に遺伝子C変異を有する2家系は、軸索ニューロパチーを伴う脊髄小脳失調(Spinocerebellar ataxia with axonal neuropathy: SCAN1, OMIM#607250)<sup>1)</sup>に類似する表現型であることが特徴的であった。3遺伝子機能については既知の報告で明らかになっている。特に、遺伝子Cはミトコンドリア膜に存在する蛋白で、膜蛋白のアセンブリや呼吸鎖複合体の酵素活性に関与し、ミトコンドリア機能に関連する遺伝子であることが分かっている。小脳失調症の分子病態の一

部はミトコンドリアに関連することが知られており、MERRFなどに代表されるミトコンドリア病以外にも、*FXN*、*AFG3L2*などの核遺伝子異常でも小脳失調症を呈する。また、*MFN2*や*GDAP1*、*HK1*、*COX6A1*などはIPNsの原因となっていることから、遺伝子Cを含む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こと示唆される。今後、原因未同定の脊髄小脳変性症を対象に遺伝子C変異の有無の確認し、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。

### E. 結論

大規模な症例数のエクソーム解析から、本邦の遺伝性ニューロパチーの分子疫学を明らかにし、3つのAR-CMTの新規原因遺伝子を同定した。その中の1つは、ミトコンドリア機能に関与する遺伝子であり、その臨床像は軸索ニューロパチーを伴う脊髄小脳失調を呈していた。本研究の結果は、診断基準・重症度分類策定・改訂のための基礎的データになり、CMTの分子病態のさらなる理解や新しい治療法の開発に寄与すると考えられる。

### [参考文献]

1. Takashima H, Boerkoel CF, John J, Saifi GM, Salih MA, Armstrong D, Mao Y, Quiocho FA, Roa BB, Nakagawa M, Stockton DW, Lupski JR. Takashima H, Boerkoel CF, John J, Saifi GM, Salih MA, Armstrong D, Mao Y, Quiocho FA, Roa BB, Nakagawa M, Stockton DW, Lupski JR. Mutation of TDP1, encoding a topoisomerase I-dependent DNA damage repair enzyme, in spinocerebellar ataxia with axonal neuropathy. *Nat Genet.* 2002 Oct;32(2):267-72

### 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) Yuan J, Ando M, Higuchi I, Sakiyama Y, Matsuura E, Michizono K, Watanabe O, Nagano S, Inamori Y, Hashiguchi A, Higuchi Y, Yoshimura A, Takashima H. Partial deficiency of emerin caused by a splice site mutation in EMD. *Intern Med.* 53(14):1563-8. 2014
- 2) Maeda K, Idehara R, Hashiguchi A, Takashima H. A family with distal hereditary motor neuropathy and a K141Q mutation of small heat shock protein HSPB1. *Intern Med.* 53(15):1655-8. 2014
- 3) Noto YI, Shiga K, Tsuji Y, Mizuta I, Higuchi Y, Hashiguchi A, Takashima H, Nakagawa M, Mizuno T. Nerve ultrasound depicts peripheral nerve enlargement in patients with genetically distinct Charcot-Marie-Tooth disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2014 Aug 4. [Epub ahead of print]
- 4) Yamashita S, Mori A, Nishida Y, Kurisaki R, Tawara N, Nishikami T, Misumi Y, Ueyama H, Imamura S, Higuchi Y, Hashiguchi A, Higuchi I, Morishita S, Yoshimura J, Uchino M, Takashima H, Tsuji S, Ando Y. Clinicopathological features of the first Asian family having vocal cord and pharyngeal weakness with distal myopathy due to a MATR3 mutation. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2014 Sep 4. [Epub ahead of print]

- 5) Yonekawa T, Oya Y, Higuchi Y, Hashiguchi A, Takashima H, Sugai K, Sasaki M. Extremely severe complicated spastic paraplegia 3A with neonatal onset. *Pediatr Neurol.* 51(5):726-9. 2014
- 6) Kawakami N, Komatsu K, Yamashita H, Uemura K, Oka N, Takashima H, Takahashi R. A novel mutation in glycyI-tRNA synthetase caused Charcot-Marie-Tooth disease type 2D with facial and respiratory muscle involvement. *Rinsho Shinkeigaku.* 54(11):911-5. 2014
- 7) Ohkawa T, Satake S, Yokoi N, Miyazaki Y, Ohshita T, Sobue G, Takashima H, Watanabe O, Fukata Y, Fukata M. Identification and characterization of GABA(A) receptor autoantibodies in autoimmune encephalitis. *J Neurosci.* Jun 11;34(24):8151-63, 2014
- 8) Horinouchi S, Deguchi T, Arimura K, Arimura A, Dochi Y, Uto T, Nakamura T, Arimura Y, Nishio Y, Takashima H. Median neuropathy at the wrist as an early manifestation of diabetic neuropathy. *J Diabetes Investig.* 5(6):709-13, 2014
- 9) 樋口雄二郎, 橋口昭大, 袁軍輝, 吉村明子, 中村友紀, 岡本裕嗣, 三井純, 辻省次, 高嶋博. 臨床的に Charcot-Marie-Tooth 病が疑われた 304 例のエクソーム解析による網羅的遺伝子診断 *Peripheral Nerve* 25(1), 93-99, 2014
- 10) Hashiguchi A, Higuchi Y, Nomura M, Nakamura T, Arata H, Yuan J, Yoshimura A, Okamoto Y, Matsuura E, Takashima H. Neurofilament light mutation causes hereditary motor and sensory neuropathy with pyramidal signs. *J Peripher Nerv Syst.* [Epub ahead of print] 2015.
- ## 2. 学会発表
- 1) 高嶋博 遺伝性運動性・感覚性・自律神経性ニューロパチーの臨床 第55回日本神経学会学術大会、2014、福岡
- 2) 橋口昭大、吉村明子、樋口雄二郎、中村友紀、岡本裕嗣、松浦英治、高嶋博 次世代シーケンサーを用いた Charcot-Marie-Tooth 病の包括的遺伝子診断 第55回日本神経学会学術大会(2014)、福岡
- 3) 石原 聡、田邊 肇、吉村明子、袁 軍輝、樋口雄二郎、橋口昭大、岡本裕嗣、石浦浩之、三井 純、辻 省次、高嶋博 Charcot-Marie-Tooth 病におけるニューロフィラメント関連の新規原因遺伝子同定の試み 第55回日本神経学会学術大会(2014)、福岡
- 4) 田邊 肇、石原 聡、吉村明子、袁 軍輝、樋口雄二郎、橋口昭大、岡本裕嗣、石浦浩之、三井 純、辻 省次、高嶋博 Charcot-Marie-Tooth 病におけるミエリン関連蛋白由来の新規原因遺伝子の探索 第55回日本神経学会学術大会(2014)、福岡
- 5) 橋口昭大、吉村明子、樋口雄二郎、中村友紀、岡本裕嗣、松浦英治、高嶋博 次世代シーケンサーを利用した Charcot-Marie-Tooth 病の包括的遺伝子診断 日本人類遺伝学会第59回大会 日本遺伝子診療学会第21回大会(2014)、東京
- 6) 吉村明子、橋口昭大、樋口雄二郎、袁 軍輝、中村友紀、岡本裕嗣、高嶋博 シャルコー・マリー・トゥース病の網羅的遺

伝子診断 日本人類遺伝学会第59回大会  
日本遺伝子診療学会第21回大会(2014)、  
東京

- 7) 樋口雄二郎, 橋口昭大, 袁軍輝, 石原聡,  
田邊肇, 吉村明子, 中村友紀, 岡本裕嗣,  
吉村淳, 土井晃一郎, 森下真一, 石浦浩  
之, 三井純, 辻省次, 高嶋博 臨床的に  
Charcot-Marie-Tooth 病が疑われた 304  
例のエクソーム解析による網羅的遺伝子  
診断 日本人類遺伝学会第59回大会 日  
本遺伝子診療学会第21回大会(2014)、東  
京
- 8) 田邊 肇、石原 聡、吉村明子、袁 軍輝、  
樋口雄二郎、橋口昭大、岡本裕嗣、石浦  
浩之、三井 純、辻 省次、高嶋 博  
Charcot-Marie-Tooth 病におけるミエリ  
ン関連蛋白を中心とした新規遺伝子探索  
の試み 日本人類遺伝学会第59回大会  
日本遺伝子診療学会第21回大会(2014)、  
東京
- 9) 石原 聡、田邊 肇、吉村明子、袁 軍輝、  
樋口雄二郎、橋口昭大、岡本裕嗣、石浦  
浩之、三井 純、辻 省次、高嶋 博ニュー

ロフィラメントに関連した  
Charcot-Marie-Tooth 病の新規原因遺伝  
子同定の試み 日本人類遺伝学会第59回  
大会 日本遺伝子診療学会第21回大会  
(2014)、東京

- 10) 岡本 裕嗣 遺伝性ニューロパチーの治療  
とその分子メカニズムシンポジウム2  
「末梢神経障害の分子病態」第25回日本  
末梢神経学会学術集会(2014)、京都
- 11) 橋口昭大、吉村明子 樋口雄二郎、中村  
友紀、岡本裕嗣、松浦英治、高嶋 博軸索  
型 Charcot-Marie-Tooth 病の包括的遺伝  
子診断 第25回日本末梢神経学会学術集  
会(2014)、京都

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

##### 1. 特許取得

遺伝性疾患の検出方法 (特願 2014-093044)

##### 2. 実用新案登録

特になし

##### 3. その他

特になし

## Unverricht-Lundborg 病の臨床的および病理学的検討

研究分担者：若林孝一 弘前大学大学院医学研究科脳神経病理学講座

研究協力者：三木康生、森文秋、丹治邦和 弘前大学大学院医学研究科脳神経  
病理学講座

富山誠彦 青森県立中央病院神経内科

### 研究要旨

Unverricht-Lundborg 病 (ULD) は進行性ミオクロヌスてんかんを主症状とし、小脳失調を伴う稀な遺伝性疾患であり、1996年に原因遺伝子として Cystatin-B が同定された。今回、ULD の脳病理所見を明らかにするとともに、その臨床像を欧米の報告例と比較した。

基盤とした症例は死亡時 61 歳女性である。両親がいとこ婚。11 歳、てんかん発作で発症。その後、進行性ミオクロヌスと小脳失調を呈し、55 歳より認知機能が急激に悪化した。剖検では高度の小脳萎縮を認めた。組織学的に小脳皮質、歯状核、下オリブ核に高度の神経細胞脱落を認め、ユビキチン陽性の核内封入体が海馬および前頭側頭葉を主体に広範に出現していた。

これまでに Cystatin-B 遺伝子変異が確認された剖検例は Cohen らの報告 (Acta Neuropathol 2011; 121: 421-427) が唯一と思われる。本例における病変の分布と性状は Cohen らの報告に酷似していた。現在、遺伝子検索を依頼中であるが、遺伝子変異が確認されれば本邦初の ULD 剖検例となる。本邦における ULD の患者数は把握されておらず、今後、ULD の実態を把握することが必要である。

### A. 研究目的

Unverricht-Lundborg 病 (ULD) は進行性ミオクロヌスてんかんを主症状とし、小脳失調を伴う常染色体劣性遺伝性疾患である。1996年に原因遺伝子として Cystatin-B が同定されたが、本邦での報告は少なく、遺伝子変異が確認された剖検例の報告はまだない。今回、ULD の脳病理所見を明らかにするとともに、その臨床像を欧米の報告例と比較した。

### B. 研究方法

対象とした症例の臨床所見および病理検査の方法は以下の通りである。

症例：死亡時 61 歳女性。両親がいとこ婚。11 歳、てんかん発作で発症した。15 歳、四肢の動作時ミオクロヌスおよび軽度の認知機能低下。40 歳、上肢の測定障害を呈し、45 歳より失調性構音障害も認めた。46 歳時には小脳失調のため歩行不能となった。50 歳よりミオクロヌスの頻度が増えた。55 歳より認知機能が急激に悪化した。X 年 7 月 (60 歳)、〇〇病院神経内科入院。高度の認知機能の低下と小脳失調を認めた。脳波では全般性に多棘徐波が散見された。頭部 MRI では小脳は著明に萎縮し、T2\* で大脳皮質および基底核に多数の微小出血を認めた。X+1 年 10 月末 (61

歳)より痰の量が増え、傾眠傾向となった。11月21日、外来待機中に誤嚥により心肺停止となったが、蘇生。11月26日、死亡。

方法：10%ホルマリンで固定された剖検脳から4ミクロン厚のパラフィン包埋切片を作成。HE染色、Klüver-Barrera染色に加え、ユビキチン、p62、 $\alpha$ アミロイド、リン酸化タウ、ポリグルタミン、リン酸化TDP-43、FUSに対する抗体を用い免疫染色し顕微鏡観察した。

#### (倫理面への配慮)

本研究で使用した剖検脳組織は研究に用いることに関し文書により家族の同意が得られたものであり、倫理上問題はない。

### C. 研究結果

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。

### D. 考察

本例は経過約50年の進行性ミオクローヌステんかんである。臨床的には小脳失調と認知機能低下を伴った。

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、その後緩徐に進行する認知機能低下や小脳失調を伴う。フィンランドやイタリア、北アフリカからの報告は

多いが、日本では稀である。Magauddaらは遺伝子検査で確定診断されたULD20例を平均25.6年追跡調査し、多くの症例ではミオクローヌスは発症5年以内に悪化し、その後症状は固定あるいは改善していたと報告している。ミオクローヌスが悪化した例は20例中1例のみであり、本例におけるミオクローヌスの臨床経過は非典型的と言える。さらに、小脳失調の進行は病初期に通常見られるが、本例では40歳より見られ、進行し続けた。ULDでは認知機能の低下は進行するとされ、本例でも進行した。一方、Magauddaらの報告した20例では認知機能の低下は見られず、ULDの臨床症状は多様である可能性がある。

本例では小脳に高度の萎縮と神経細胞脱落を認めたが、小脳萎縮を起こす抗てんかん薬の長期内服歴がなく、小脳皮質と歯状核の病変はULDによるものと考えられる。本例における神経細胞脱落の分布はこれまでULDとして報告された例に一致するものである。さらに最近、CohenらはCystatin-B遺伝子変異が確認された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ることを報告した<sup>2)</sup>。本例における核内封入体の分布もそれに酷似していた。現在、遺伝子検索を依頼中であるが、遺伝子変異が確認されれば本邦初のULD剖検例となる。

さらに、本例では高度のアミロイドアンギオパチーと多数の老人斑を認め、50歳代後半から急速に進行した認知症の責任病変と考えられた。

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。

## E. 結論

経過約 50 年の進行性ミオクロームステんかんの 1 剖検例を経験した。病変分布および性状から ULD と考えられた。現在、遺伝子検索を依頼中である。

## [参考文献]

1. Magaouda A, Ferlazzo E, Nguyen VH, Genton P. Unverricht-Lundborg disease, a condition with self-limited progression: Long-term follow-up of 20 patients. *Epilepsia* 2006; 47: 860-866.
2. Cohen NR, Hammans SR, Macpherson J, Nicoll JA. New neuropathological findings in Unverricht-Lundborg disease: Neuronal intranuclear and cytoplasmic inclusions. *Acta Neuropathol* 2011; 121: 421-427.

## F. 健康危険情報

該当なし。

## G. 研究発表 (2014/4/1~2015/3/31 発表)

### 1. 論文発表

- 1) Wakabayashi K, Mori F, Kakita A, Takahashi H, Utsumi J, Sasaki H. Analysis of microRNA from archived formalin-fixed paraffin-embedded specimens of amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neuropathol Comm*

2014; 2: 173.

- 2) Tanji K, Odagiri S, Miki Y, Maruyama A, Nikaido Y, Mimura J, Mori F, Warabi E, Yanagawa T, Ueno S, Itoh K, Wakabayashi K. p62 deficiency enhances  $\alpha$ -synuclein pathology in mice. *Brain Pathol* (in press)

### 2. 学会発表

- 1) 若林孝一. MSA とオートファジー. 第 55 回日本神経学会総会 (福岡、2014 年 5 月 21~24 日)
- 2) 森文秋、豊島靖子、丹治邦和、柿田明美、高橋均、若林孝一. 脊髄小脳失調症 2 型脳に認められた 2 種類の核内封入体. 第 55 回日本神経病理学会総会 (東京、2014 年 6 月 5~7 日)
- 3) 若林孝一、森文秋、柿田明美、高橋均、内海潤、佐々木秀直. ホルマリン固定パラフィン包埋組織を用いた神経変性疾患の microRNA 解析. 第 55 回日本神経病理学会総会 (東京、2014 年 6 月 5~7 日)

## H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

### 1. 特許取得

### 2. 実用新案登録

### 3. その他

## 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

研究協力者 金谷泰宏 国立保健医療科学院 健康危機管理研究部  
佐藤洋子 国立保健医療科学院 研究情報支援研究センター  
水島 洋 国立保健医療科学院 研究情報支援研究センター

### 研究要旨

平成 27 年 1 月より新たに成立した難病法に基づき指定難病として脊髄小脳変性症、多系統萎縮症（線条体黒質変性症、オリブ橋小脳萎縮、シャイ・ドレーガー症候群）、フェール病(特発性両側性大脳基底核・小脳歯状核石灰化症)が指定され、これらの疾患に関する調査研究を運動失調研究班において対応することとなった。これらの疾患については、平成 28 年 4 月 1 日より都道府県において特定医療制度の給付の対象と認定された場合、厚生労働省が提供する指定難病データベースに登録されることから、研究班でのデータの解析は早くても平成 29 年度以降となる。そこで、平成 13 年度より平成 26 年末まで特定疾患治療研究事業として厚生労働省に登録のあった特定疾患治療研究事業における登録対象疾患である脊髄小脳変性症について解析を試みたので報告を行う。

### A. 研究目的

平成 27 年 1 月より新たに成立した難病法に基づき指定難病として多系統萎縮症（線条体黒質変性症、オリブ橋小脳萎縮、シャイ・ドレーガー症候群）、フェール病(特発性両側性大脳基底核・小脳歯状核石灰化症)、脊髄小脳変性症が指定され、これらの疾患に関する調査研究を運動失調研究班においてカバーされることとなった。そこで、これらの疾患については、平成 28 年 4 月 1 日より都道府県において特定医療制度の給付の対象となった場合、厚生労働省の提示するサーバーに蓄積されることとなることから、研究班でのデータの解析は、平成 29 年度以降となる。そこで、平成 13 年度よ

り平成 26 年末まで特定疾患治療研究事業として厚生労働省に登録のあった特定疾患治療研究事業における登録対象疾患である脊髄小脳変性症について解析を行った。とりわけ、平成 27 年 1 月以降において新たに指定難病として特定医療の対象となる症例については、重症度基準として Barthel Index において 85 点以下を満たす必要が生じたことから、従来のように診断がついた時点で全ての症例を把握することはできない。そこで、本研究においては、平成 13 年度から厚生労働省に特定疾患治療研究事業の対象として登録のあった症例を対象に、疫学、病態、予後の推移について検討を行うものである。

## B. 研究方法

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2004年度から2008年度までに新規登録のあった脊髄小脳変性症患者 6156 例を対象に[1]疾患分類、男女比、疾患別遺伝子検査実施率、[2]発症年齢、[3]日常生活状況分布、[4]家族歴、[5]初発症状、[6]神経学的所見、[7]画像所見、[8]Barthel Index について調査を行った。なお、項目については、特定疾患治療研究事業に基づく臨床調査個人票（平成 15 年度以降に導入された書式）より引用した。

### （倫理面への配慮）

国立保健医療科学院における倫理委員会の承認を受け、厚生労働省健康局疾病対策課よりデータの提供を受けた。

## C. 研究結果

### 1) 病型分類

孤発性脊髄小脳変性症 3410 例（55.4%、男女比 1.06）、常染色体優性遺伝性 1914 例（31.1%、男女比 1.08、常染色体劣性遺伝性 81 例（1.3%、男女比 1.13）、その他の遺伝性 70 例（1.1%、男女比 1.69）、痙性対麻痺 484 例（7.9%、男女比 1.42）、不明 197 例（3.2%、男女比 1.24）であった。なお、疾患別の遺伝子検査実施率については、孤発性脊髄小脳変性症 12.9%、常染色体優性遺伝性 69.3%、常染色体劣性遺伝性 53.1%、その他の遺伝性 70.0%、痙性対麻痺 7.0%であった。

### 2) 遺伝性脊髄小脳変性症の遺伝子型

常染色体優性遺伝性 1914 例の内訳については、MJD(SCA3)452 例（23.6%、男女比 1.19）、SCA6 599 例（31.3%、男女比 0.96）、

DRPLA 210 例（11.0%、男女比 1.04）、SCA1 61 例（3.2%、男女比 1.44）、SCA2 44 例（2.3%、男女比 1.59）、SCA7 5 例（0.3%、男女比 4.0）、その他 674 例、不明 206 例であった。

常染色体劣性遺伝性 81 例の内訳は、ビタミン E 単独欠乏性失調症 4 例（4.9%、男女比 3.0）、アプラタキシン欠損症 11 例（13.6%、男女比 2.67）、Friedreich 失調症 12 例（14.8%、男女比 1.40）、その他 44 例、不明 10 例であった。痙性対麻痺 484 例の内訳は、孤発性 229 例（47.3%、男女比 1.34）、常染色体優性 161 例（33.3%、男女比 1.33）、常染色体劣性 49 例（10.1%、男女比 1.58）、その他 24 例、不明 21 例であった。

### 3) 発症年齢

常染色体劣性遺伝性については、他の疾患群と比較して 15 歳以下に多い傾向を示した。常染色体優性遺伝性及び痙性対麻痺は、15～64 歳に多く、孤発性については、16～64 歳、65 歳以上のいずれの年齢帯に分布する傾向を示した。遺伝性については、常染色体優性遺伝性では、DRPLA において他の遺伝子型と異なり、15 歳以下で 20%とやや多い傾向を示した。常染色体劣性遺伝性においては、いずれも 15 歳以下に多い傾向を示したが、ビタミン E 単独欠乏性失調症において 65 歳以上が 25.0%と他の遺伝子型より多い傾向を示した。痙性対麻痺においてはいずれも 16～65 歳に集中するが、常染色体劣性遺伝性においては、他と比較して 15 歳以下が 22.4%と多い傾向が認められた（表 1）。

### 4) 日常生活状況分布

日常生活の状況について、正常、独力可能、部分介助、全面介助で区分して評価が行われているが、常染色体優性遺伝性は独

力可能が 60.3%と高く、介助を必要とする症例は 33.7%であった。一方、常染色体劣性遺伝性は、独力可能が 38.3%と他の病型と比較しても低い傾向を示し、介助を必要とする症例が 53.1%、うち全面介助は 13.8%と介助を受ける率が他の病型と比較して高い傾向を示した。遺伝子型で比較した場合、全面介助を必要とする病型として、常染色体優性遺伝性では DRPLA 21%、SCA2 18.2%と高く、常染色体劣性遺伝性ではアプラタキシン欠損症 (27.3%)、ビタミン E 単独欠乏性 (25%)、Friedreich 失調症 (16.7%) の順に高い傾向を示した。一方、年齢別に比較した場合、全面介助率は、いずれの病型においても 15 歳以下で高い傾向を示し、年齢階層があがるにつれ全面介助率は低下する傾向を示した。

#### 5) 家族歴

家族歴を有する病型としては、常染色体優性遺伝性で 87.7%を示したが、血族結婚は 4.6%と低く、同胞者世代 (いとこ等) の発症者 48.3%、両親の世代の発症者 74.9%、祖父母の世代の発症者 23.8%と高い傾向を示した。一方、孤発型は家族歴ありが 6.0%と低いものの、血族結婚が 33.0%、同胞世代の発症 25.6%、両親の世代の発症 31.5%、祖父母の世代の発症 3.9%と常染色体優性遺伝性よりは低い傾向を示した。常染色体劣性遺伝性では血族結婚が 55.0%と高く、同胞世代の発症 65.0%、両親の世代 16.7%、祖父母の世代 3.3%と同胞世代での発症が特に高い傾向が認められた。痙性対麻痺は、年齢階層が低いほど家族歴を有する率が高く、小児期での発症症例では 22.2%に血族結婚が認められた (表 1)。

#### 6) 初発症状

いずれの病型も起立・歩行障害が認められた。言語障害は、孤発型 (23.2%)、常染色体優性遺伝性 (18.5%)、その他の遺伝性型 (18.6%) で高く、常染色体劣性遺伝性では 6.2%と低い傾向が示された。遺伝性型で比較した場合、常染色体優性遺伝性においても MJD (SCA3) 11.7%、DRPLA 7.1%と低い傾向を示した。年齢階層別で比較した場合、常染色体優性遺伝性は、小児期において起立・歩行障害を初発症状として認められる率は 48.7%と他の病型と比較しても低い傾向が認められたが、16~64 歳、65 歳以上ではともに 80%を越えた症例で歩行・起立障害が認められた。また、言語障害も年齢階層があがるにつれ、初発症状として捉えられる比率が高まる。一方、上肢運動機能障害で発症する症例は、年齢階層があがるにつれ低下する傾向が認められた。

#### 7) 神経学的所見

痙性対麻痺においては、小脳症状を伴う症例は少なく、バビンスキー徴候、四肢の腱反射が亢進している症例が多数を占めている。なお、11.2%で認知機能障害が認められ、常染色体劣性では 22.4%と他と比較して高い傾向が認められた。発症年齢別で比較した場合、15 歳以下で 22.0%、65 歳以上で 20.0%と 2 極化する傾向が認められた。

常染色体劣性遺伝性では、認知機能障害を呈する症例が 22.2%と他の病型と比較しても高い傾向が認められ、ビタミン E 単独欠乏性失調症では 50%に認知機能障害が認められている。常染色体優性遺伝性では、DRPLA で 61.4%、SCA2 で 20.5%と認知機能障害の頻度が高い傾向が認められた。年齢階層で比較した場合、認知機能障害は、15 歳未満では 52.6%に認められ、16~64 歳で 10.2%、65 歳以上で 9.7%と、小児と成人以