

降で症状が異なる傾向が示された。一方、歩行能力も小児期においては小児期に9点のものが32.9%認められたが、16～64歳8%、65歳以上で11.2%と年齢とともに病態が大きく変化する傾向が認められた。SCA7において核上性垂直眼球運動麻痺が20%の症例で、持続性注視方向性眼振が60%で認められた。また、四肢の腱反射が60%で亢進する傾向を示した(表2)。

## 8) 画像所見

痙性対麻痺は、他の病型と比較して画像所見において異常が認められることは少なく、14.7%で小脳萎縮が認められている。しかしながら、遺伝子型で比較した場合、常染色体劣性においては異常所見が50%で認められており、68%で小脳萎縮が、20%で脳幹萎縮が認められた(表3a)。また、大脳白質病変が、これら常染色体優性、劣性のいずれにおいても他の病型に比して高い頻度で異常が認められた。常染色体優性遺伝性では、脳幹萎縮を認める症例が27.8%と高く、とりわけSCA7で80%、DRPLA 67.2%、SCA2 60%と高い頻度で異常が認められた(表3b)。なお、DRPLAでは、大脳白質病変が31.3%、大脳萎縮が41.7%に認められた。一方、年齢階層別で比較した場合、脳幹萎縮は、54%、30.8%、20%と年齢があがるに従い、異常の頻度は低下する傾向を示した。

## 9) Barthel Index

脊髄小脳変性症については、旧臨床調査個人票において、Barthel Indexを代用した生活機能評価が含まれていたことから、Barthel Indexに換算(%)して各病型別に評価を行った。これによると、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。また、連続して3年間経過を追えた症例510例において、常染色体優性遺伝性及び痙性対麻痺症例の全てが3年間の経過中、Barthel Indexが85%を上回る傾向が認められた。一方で、常染色体劣性遺伝性については、最初の1年間で約40%の機能低下が認められた。

## D. 考察

臨床調査個人票を用いた脊髄小脳変性症の疫学調査については、「運動失調に関する調査及び病態機序に関する研究班(東京大学医学部神経内科 辻 省次教授)によって報告されている。平成15～16年度に登録された脊髄小脳変性症患者9607例を対象に解析が行われている。この中で、孤発性65.4%、常染色体優性遺伝性26.7%、常染色体劣性遺伝性1.7%、その他の脊髄小脳変性症1.5%、痙性対麻痺4.7%であった。今回の調査では、平成16年度～20年度に都道府県における審査会において認定され、新規に厚生労働省のデータベースに登録された症例を対象としているが、都道府県の登録率が約60%台であることも加味してもやや少ない3410例を分析できた。内訳については、孤発55.4%、常染色体優性遺伝性31.1%、常染色体劣性遺伝性1.3%、その他の遺伝性1.1%、痙性対麻痺7.9%、不明3.2%と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。疾患別の遺伝子検査実施率について調べた結果、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%と遺伝性が疑われた症例に対する遺伝性検査実施率が高い傾向が示されている。また、遺伝性脊髄小脳変性症の比率について、前回調査では、MJD 30.2%、SCA6 29.3%、DRPLA 13%、SCA1 3.8%、SCA2 3.0%、SCA7 0.3%、その他 20.4%の順であったが、今回の調査では、SCA6 31.3%、MJD 23.6%、DRPLA 11.0%、SCA1 3.2%、SCA2 2.3%、SCA7 0.3%、その他 18.9%とやや SCA6 の比率が高まっている。一方、常染色体劣性遺伝性については、前回調査では 172 例が該当し、Friedreich 38.4%、その他 52.3%であったが、今回の調査では 81 例が該当し、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)、ビタミン E 単独欠乏性失調症 4 例 (4.9%、男女比 3.0)、その他 44 例、不明 10 例と、前回の調査から Friedreich の比率が減少している。

臨床調査個人票は、平成 13 年度の電子化導入の際に事後の予後評価に耐えうるよう ADL をはじめ様々な評価項目が加えられたところであるが、特に 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、いくつかの課題が明らかになった。このため、平成 26 年度における難病法に基づく指定難病としての認定基準として、神経疾患に対して一律、Barthel Index を用いた重症度評価の適用について議論されたところであるが、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。

## E. 結論

本研究では、特定疾患治療研究事業に登録された症例データに基づき、その病態を

明らかにした。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 水島 洋, 田辺麻衣, 金谷泰宏.  
医療情報データベースと希少疾患治療薬の開発 YAKUGAKU ZASSHI  
134(5); 599-605, 2014.
- 2) 金谷泰宏、王子野麻代. 難病. ナーシング・グラフィカ 健康支援と社会保障② 公衆衛生. 2015.1. P183-192
- 3) E Nakatani, T Nishimura, B Zhou, H Kaneda, S Teramukai, Y Nagai, M Fukushima, Y Kanatani: Temporal and regional variations in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease in Japan, 2001-2010.  
Epidemiology and infection.  
2014 Jun 24;1-6

### 2. 学会発表

- 1) 金谷泰宏. 新たな難病制度における疾病登録の意義. 第 73 回日本公衆衛生学会総会; 2014 年 10 月; 栃木. 日本公衆衛生雑誌. 2014 ;p71-73 (10 特別付録)
- 2) Tomita N, Nakagawa Y, Kanatani Y.  
Medical Expense Subsidy Under the Specified Disease Treatment Research Programme in Japan: The Case of Parkinson's Disease. In: 9<sup>th</sup> World Congress on Health Economics; 2013 July 7-10; Sydney, Australia.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

1. 特許取得

3.その他

なし

2. 実用新案登録

表1 各病型別の家族歴ありの内訳

	家族歴ありの内訳						
	家族歴あり	血族結婚	同胞者世 代に発症 者	両親の世 代に発症 者	祖父母の世代 に発症者	子の世代に発 症者	その他
孤発性脊髄小脳変性症	6.0%	33.0%	25.6%	31.5%	3.9%	3.0%	0.5%
常染色体優性遺伝性	87.7%	4.6%	48.3%	74.9%	23.8%	8.3%	0.1%
常染色体劣性遺伝性	74.1%	55.0%	65.0%	16.7%	3.3%	3.3%	0.0%
その他の遺伝性	78.6%	12.7%	43.6%	43.6%	9.1%	10.9%	0.0%
痙性対麻痺	47.3%	14.8%	43.2%	66.8%	18.3%	17.0%	0.0%
不明	66.0%	11.5%	50.8%	68.5%	13.8%	7.7%	0.0%
疾患全体	38.3%	3.8%	17.7%	25.9%	7.7%	3.3%	0.0%

表2 各病型別の神経学的所見の発生頻度

		孤発性脊髄 小脳変性症	常染色体優性 遺伝性	常染色体劣性 遺伝性	その他の 遺伝性	痙性対麻 痺	不明
各 症 状 有 の 割 合	認知機能障害	9.2%	11.8%	22.2%	18.6%	11.2%	8.1%
	小脳性構音障害	86.3%	86.5%	84.0%	81.4%	12.8%	77.2%
	失調性歩行	94.5%	93.8%	84.0%	94.3%	21.5%	82.7%
	四肢の失調	92.5%	92.5%	91.4%	92.9%	18.8%	80.2%
	Romberg徴候	23.3%	19.5%	19.8%	22.9%	9.5%	21.3%
	バビンスキー徴候	7.6%	12.9%	27.2%	15.7%	77.1%	10.2%
	核上性垂直眼球運動麻痺	2.0%	3.6%	2.5%	4.3%	2.7%	1.5%
	持続性注視方向性眼振	19.1%	36.7%	30.9%	22.9%	2.9%	20.8%
	緩徐眼球運動障害	24.5%	29.3%	24.7%	30.0%	5.2%	21.3%
	パーキンソンニズム	5.7%	3.7%	1.2%	10.0%	2.3%	3.0%
四 肢 の 腱 反 射	亢進	22.1%	34.3%	30.9%	20.0%	92.1%	23.9%
	低下	16.9%	15.5%	42.0%	17.1%	0.6%	16.8%
	正常	59.5%	48.6%	25.9%	62.9%	7.2%	46.2%

表 3 a 病型別の画像診断で異常ありとされた主たる病変

	異常ありの内訳					
	異常あり	小脳萎縮	大脳白質病変	脳幹萎縮	大脳萎縮	その他
孤発性脊髄小脳変性症	96.2%	94.2%	2.8%	15.2%	4.9%	2.7%
常染色体優性遺伝性	93.5%	91.0%	4.6%	27.8%	6.9%	2.5%
常染色体劣性遺伝性	91.4%	88.9%	6.2%	13.6%	12.3%	4.9%
その他の遺伝性	88.6%	84.3%	1.4%	20.0%	12.9%	4.3%
痙性対麻痺	34.7%	14.7%	5.8%	4.3%	8.3%	12.6%
不明	83.2%	82.2%	2.0%	22.3%	4.1%	1.0%
疾患全体	89.9%	96.1%	4.0%	20.6%	6.6%	3.8%

表 3 b 遺伝子型別の画像診断で異常ありとされた主たる病変

	異常ありの内訳						
	異常あり	小脳萎縮	大脳白質病変	脳幹萎縮	大脳萎縮	その他	
MJD (SCA3)	91.8%	95.2%	2.2%	48.2%	4.6%	1.9%	
SCA6	96.3%	99.1%	1.2%	10.1%	1.6%	2.1%	
DRPLA	91.4%	92.7%	31.3%	67.2%	41.7%	6.3%	
SCA1	93.4%	98.2%	1.8%	36.8%	5.3%	1.8%	
SCA2	90.9%	100.0%	0.0%	60.0%	10.0%	0.0%	
SCA7	100.0%	100.0%	0.0%	80.0%	0.0%	0.0%	
	純粋小脳失調型	94.6%	100.0%	1.0%	8.3%	1.6%	3.1%
その他	その他	92.0%	100.0%	6.3%	27.5%	7.5%	2.5%
	不明	91.3%	95.2%	4.8%	26.2%	2.4%	2.4%
不明		91.7%	96.8%	1.1%	24.9%	4.2%	3.2%

## 多系統萎縮症での<sup>11</sup>C]BF-227 PETによる $\alpha$ -シヌクレイン蛋白凝集体の経時的変化

研究分担者：武田 篤	国立病院機構仙台西多賀病院
研究協力者：菊池昭夫	東北大学大学院医学系研究科神経内科学分野
長谷川隆文	東北大学大学院医学系研究科神経内科学分野
岡村信行	東北大学大学院医学系研究科機能薬理学分野
谷内一彦	東北大学大学院医学系研究科機能薬理学分野
工藤幸司	東北大学未来医工学治療開発センター
古本祥三	東北大学サイクロトロン核医学研究部
田代 学	東北大学サイクロトロン核医学研究部
青木正志	東北大学大学院医学系研究科神経内科学分野

### 研究要旨

多系統萎縮症においてグリア細胞質内封入体の主要な構成成分である $\alpha$ -シヌクレイン蛋白凝集体の経時的変化を<sup>11</sup>C]BF-227 PETを用いて検討した。約2年の期間において、2名の多系統萎縮症患者に2回、他の2名の患者に3回、<sup>11</sup>C]BF-227 PETを施行した。レンズ核、大脳白質、前頭葉から頭頂葉にかけての大脳皮質において<sup>11</sup>C]BF-227の集積亢進がみられ、経時的に病期の進行とともにこれらの領域の<sup>11</sup>C]BF-227集積は増加・拡大していった。<sup>11</sup>C]BF-227 PETが病期進行や治療効果の判定としてのサロゲートマーカーに応用できる可能性が示唆された。また、パーキンソン病の集積パターンとは異なり、多系統萎縮症とパーキンソン病の鑑別にも役立つ可能性が示唆された。

### A. 研究目的

多系統萎縮症(MSA)の病理学的特徴はグリア細胞質内封入体(GCI)であり、その主たる構成成分は $\alpha$ -シヌクレイン( $\alpha$ S)蛋白凝集体である。MSAの生体脳内 $\alpha$ S蛋白凝集体は<sup>11</sup>C]BF-227 PETによって可視化・画像化することが可能である<sup>1)</sup>。しかしながら、生体脳内 $\alpha$ S蛋白凝集体の経時的変化については、可視化・画像化ができておらず、その病態は不明のままである。今回、我々はMSA同一患者において<sup>11</sup>C]BF-227 PETを繰り返し施行し、生体脳内 $\alpha$ S蛋白凝集体の経時的変化について検討する。

### B. 研究方法

MSA-C患者4人に、1回目の<sup>11</sup>C]BF-227

PET撮影から約2年の間隔において、2回目の<sup>11</sup>C]BF-227 PET撮影を施行した。さらに、その4人のうち2人にさらに約2年の間隔において3回目の<sup>11</sup>C]BF-227 PET撮影を施行した。2回目と3回目の撮像条件は1回目と同様に<sup>11</sup>C]BF-227投与後60分間のPETダイナミック撮像で行った。重症度の指標としてUMSARSを用いた。解析にはe-ZISソフト<sup>2)</sup>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(年齢:  $58.9 \pm 13.5$  年; 性別 M/F: 10/5; MMSE score:  $29.9 \pm 0.2$ )と比較した。

#### (倫理面への配慮)

本研究はヘルシンキ宣言及び臨床研究に関する倫理指針(厚生労働省)に従って実施された。本研究は東北大学医学部・医学系研究科

倫理委員会にて承認されている。

### C. 研究結果

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 [<sup>11</sup>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 [<sup>11</sup>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。

### D. 考察

集積亢進を示したこれらの領域は MSA の病理で GCI が多い分布と一致しており、経時的变化も酷似していた<sup>3)</sup>。アルツハイマー病にみられる側頭頭頂から後頭葉領域での集積亢進とは異なっており、MSA での [<sup>11</sup>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 [<sup>11</sup>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。

### E. 結論

[<sup>11</sup>C]BF-227 PET によって生体脳内 αS 蛋白凝集体の蓄積量を経時的に測定できた。  
[<sup>11</sup>C]BF-227 PET が病期進行や治療効果の判定としてのサロゲートマーカーに応用できる可能性がある。

### [参考文献]

1. Kikuchi A, Takeda A, Okamura N, Tashiro M, Hasegawa T, Furumoto S,

Kobayashi M, Sugeno N, Baba T, Miki Y, Mori F, Wakabayashi K, Funaki Y, Iwata R, Takahashi S, Fukuda H, Arai H, Kudo Y, Yanai K, Itoyama Y. In vivo visualization of alpha-synuclein deposition by carbon-11-labelled 2-[2-(2-dimethylaminothiazol-5-yl)ethenyl]-6-[2-(fluoro)ethoxy]benzoxazole positron emission tomography in multiple system atrophy. *Brain*. 2010;133:1772-1778.

2. Shao H, Okamura N, Sugi K, Furumoto S, Furukawa K, Tashiro M, Iwata R, Matsuda H, Kudo Y, Arai H, Fukuda H, Yanai K. Voxel-based analysis of amyloid positron emission tomography probe [<sup>11</sup>C]BF-227 uptake in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2010;30:101-111.
3. Inoue M, Yagishita S, Ryo M, Hasegawa K, Amano N, Matsushita M. The distribution and dynamic density of oligodendroglial cytoplasmic inclusions (GCIs) in multiple system atrophy: a correlation between the density of GCIs and the degree of involvement of striatonigral and olivopontocerebellar systems. *Acta Neuropathol*. 1997;93:585-591.

### 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) Miura E, Hasegawa T, Konno M, Suzuki M, Sugeno N, Fujikake N, Geisler S, Tabuchi M, Oshima R,

Kikuchi A, Baba T, Wada K, Nagai Y, Takeda A, Aoki M. VPS35 dysfunction impairs lysosomal degradation of  $\alpha$ -synuclein and exacerbates neurotoxicity in a Drosophila model of Parkinson's disease. *Neurobiol Dis.* 2014; 71:1-13.

- 2) Sugeno N, Hasegawa T, Tanaka N, Fukuda M, Wakabayashi K, Oshima R, Konno M, Miura E, Kikuchi A, Baba T, Anan T, Nakao M, Geisler S, Aoki M, Takeda A. Lys-63-linked Ubiquitination by E3 Ubiquitin Ligase Nedd4-1 Facilitates Endosomal Sequestration of Internalized  $\alpha$ -Synuclein. *J Biol Chem.* 2014; 289: 18137-18151.
- 3) Takeda A., Baba T., Kikuchi A., Hasegawa T., Sugeno N., Konno M., Miura E., Mori E., Olfactory dysfunction and dementia in Parkinson's disease. *J. Parkinsons Dis.* 4:181-187, 2014.
- 4) Stankovic I., Krismer F., Jesic A., Antonini A., Benke T., Brown RG., Burn DJ., Holton JL., Kaufmann H., Kostic VS., Ling H., Meissner WG., Poewe W., Semnic M., Seppi K., Takeda A., Weintraub D., Wenning GK., Cognitive impairment in multiple system atrophy: A position statement by the Neuropsychology Task Force of the MDS multiple system atrophy (MODIMSA) Study Group., *Movement Disorders* 2014;29:857-867,.
- 5) Shoji Y., Nishio Y., Baba T., Uchiyama M., Yokoi K., Ishioka T., Hosokai Y., Hirayama K., Fukuda H., Aoki M.,

Hasegawa T., Takeda A., Mori E., Neural substrates of cognitive subtypes in Parkinson's disease: a 3-year longitudinal study., *PLoS One.* 9:e110547, 2014.

## 2. 学会発表

- 1) 菊池昭夫、馬場 徹、長谷川隆文、菅野直人、今野昌俊、三浦永美子、大嶋龍司、岡村信行、古本祥三、谷内一彦、田代 学、工藤幸司、糸山泰人、武田 篤、青木正志。パーキンソン病における脳内  $\alpha$ -シヌクレイン蛋白凝集体の PET による画像化。第 55 回日本神経学会総会（東京：2014 年 5 月 23 日）
- 2) Akio Kikuchi, Nobuyuki Okamura, Manabu Tashiro, Takafumi Hasegawa, Naoto Sugeno, Toru Baba, Masatoshi Konno, Emiko Miura, Ryuji Oshima, Shozo Furumoto, Yoshihito Funaki, Ren Iwata, Shoki Takahashi, Hiroshi Fukuda, Hiroyuki Arai, Yukitsuka Kudo, Kazuhiko Yanai, Aoki Masashi, Yasuto Itoyama, Atsushi Takeda. [ $^{11}\text{C}$ ] BF-227 PET can visualize *in vivo*  $\alpha$ -synuclein deposition in Parkinson's disease. 18th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders (Stockholm: June 19, 2014)

## 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

## 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

研究分担者：佐々木真理 岩手医科大学超高磁場 MRI 診断・病態研究部門

研究協力者：伊藤 賢司 岩手医科大学超高磁場 MRI 診断・病態研究部門

### 研究要旨

運動失調症の早期鑑別診断に関する画像診断技術は十分確立していない。そこで、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疾患識別能について検討した。DKIにおけるdMRPI値は早期 Parkinson 病、多系統萎縮症、進行性核上性麻痺の3群を感度・特異度80~100%で鑑別可能であり、拡散テンソル画像におけるdMRPI値や従来の定量指標(MRPI, H/M比)と比し優れていた。DKI定量解析によるdMRPIは、発症早期の運動失調症を高い精度で識別することが可能であり、早期診断基準の一つとして有望と考えられた。

### A. 研究目的

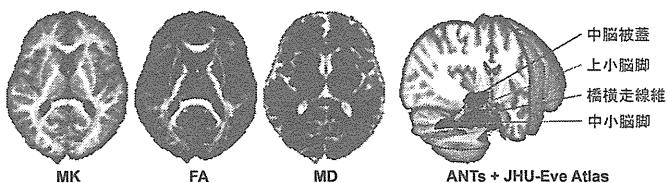
現在、Parkinson 病(PD)、多系統萎縮症(MSA)、進行性核上性麻痺(PSPS)など運動失調症の早期鑑別診断に関する画像診断技術は十分確立していない。近年、拡散テンソル画像(diffusion tensor imaging, DTI)による拡散異方性の評価などが試みられているが、早期診断能は十分とはいえない。

最近、DTIよりも鋭敏に脳組織の微細変化を検出可能な拡散尖度画像(diffusion kurtosis imaging, DKI)が提唱され、神経疾患に応用されつつある。そこで、本研究では、脳幹・小脳脚の微細変化を反映する新たなDKI指標を考案し、運動失調症の発症早期における微細変化の検出と早期鑑別診断の可能性について検討した。

### B. 研究方法

運動失調症を疑われ本学を初診した未治療患者50名(PD 31例、MSA-P 6例、MSA-C 4例、PSPS 9例)を対象に、3T装置を用いて

DKI/DTI元画像(SE-EPI, b1000/2500, MPG 20軸)を撮像し、独自ソフトウェアを用いて mean kurtosis (MK), fractional anisotropy (FA), mean diffusivity (MD)画像を算出した。次いで、ANTsを用いた解剖学的標準化後、公開アトラスを用いて、中脳被蓋(MT)、上小脳脚(SCP)、橋横走線維(PT)、中小脳脚(MCP)のMK, FA, MD値を自動計測した(図)。さらに、新たに考案した diffusion MR parkinsonism index (dMRPI)を以下の式で算出し、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。



$$dMRPI = (PT/MT) * (MCP/SCP)$$

### (倫理面への配慮)

本研究は、倫理委員会の承認(24-30)を得た後、インフォームドコンセントを所見で取得



して実施した。画像解析の際には患者情報を匿名化し、患者情報保護に十分配慮した。

### C. 研究結果

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 PD/MSA 間、MD における dMRPI は PD/PSPS 間、MSA/PSPS 間で有意差を認めるのみで、その感度・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。

		PD vs. MSA			PD vs. PSP			MSA vs. PSP		
		AUC	感度 (%)	特異度 (%)	AUC	感度 (%)	特異度 (%)	AUC	感度 (%)	特異度 (%)
dMRPI	MK	0.81	80	93	0.89	89	80	0.90	100	80
	FA	0.78	70	90	-	-	-	-	-	-
	MD	-	-	-	0.80	67	80	0.93	100	70
MRPI		-	-	-	-	-	-	0.85	100	70
MIBG	早期	0.83	100	59	0.77	78	69	-	-	-
	後期	0.82	90	72	-	-	-	-	-	-

### D. 考察

今回発案した定量指標 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することができ、その変化は病理学的所見とよく対応していた。中でも dMRPI-MK 値のみが、早期 PD, MSA, PSPS 間の全てにおいて有意差を認め、かつ高い感度・特異度を示した。これは、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 FA や MD に比し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。今回の dMRPI-MK の結果は、過去の MRI や核医学の種々の画像指標の報告と比べても優れた鑑別能を有しており、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。

dMRPI は全自動解析が可能であり、今後は汎用アプリケーションとしての開発を進め、広く公開して普及に努めるとともに、他の先進イメージングとの比較も行い、その診断能を明らかにしていく予定である。

### E. 結論

新たに発案した DKI 指標 dMRPI は、早期 PD, MSA, PSPS を従来の定量指標に比し高い感度・特異度で識別可能であり、早期鑑別診断基準の一つとして有望と考えられた。

### [参考文献]

該当無し。

### F. 健康危険情報

MRI 撮像は体内・体外金属が無いことを確認の上、第一水準管理操作モードで行われており、安全性に問題はない。

### G. 研究発表 (2014/4/1~2015/3/31 発表)

#### 1. 論文発表

- 1) Ito K, Sasaki M, Otsuka C, et al. Differentiation among parkinsonisms using quantitative diffusion kurtosis imaging. NeuroReport 2015 (in press).

#### 2. 学会発表

- 1) Ito K, Sasaki M, Ohtuka C, et al. Differentiation of early-stage parkinsonisms using diffusion kurtosis/tensor imaging. ISMRM2014 Milano 2014/5/14
- 2) 佐々木真理：MSA 画像診断の課題と可能性。第 55 回日本神経学会 福岡 2014/5/22
- 2) 伊藤賢司、佐々木真理、大塚千久美、他：拡散尖度画像と定量的磁化率画像を用いたパーキンソン症候群の早期鑑別診断。第 42 回日本磁気共鳴医学会 京都 2014/9/18

### H. 知的財産権の出願・登録状況

#### 1. 特許取得

該当無し

#### 2. 実用新案登録

該当無し

#### 3. その他

該当無し

## 多系統萎縮症の脳内神経回路解析

研究分担者：祖父江 元 名古屋大学大学院医学系研究科神経内科学

研究協力者：原一洋、今井和憲、川畑和也、米山典孝、榊田道人、坪井崇、

渡邊はづき、中村亮一、伊藤瑞規、熱田直樹 名古屋大学大学院医学系  
研究科神経内科学

渡辺宏久、バガリナオ エピファニオジュニア 名古屋大学脳とこころの  
研究センター

辻河高陽、加藤重典、安井敬三、長谷川康博 名古屋第二赤十字病院神経内

科

### 研究要旨

多系統萎縮症(MSA)において Mean diffusivity (MD)、fractional anisotropy (FA)、voxel-based morphometry (VBM) を用いることによりこれまで橋、小脳、線条体、錐体路などでこれらの指標が異常を示し、診断に有用であることを報告している。しかしこのような変性部位が VBM では萎縮として捉えられるものの、変性部位がどのような神経回路の障害を起しているのかは分かっていない。またその変化が皮質や白質の変性のどちらが先かといった病態を捉えるまでには至っていない。そこで今回我々は VBM と tract-based spatial statistics(TBSS)と安静時脳機能 MRI を施行し、脳内神経回路に焦点を当てながら皮質や白質の異常を確認した。その結果、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。以上の結果から MSA では、皮質下の解剖学的回路の異常が先行して出現し、進行に伴って皮質・灰白質病変が出現してくる可能性がある。今後更なる症例の蓄積が望まれる。

### A. 研究目的

多系統萎縮症(MSA)は病理学的にオリブ・橋・小脳系と線条体・黒質系と自律神経系に高度な変性が認められる変性疾患である。MSA において Mean diffusivity (MD)、fractional anisotropy (FA)、voxel-based morphometry (VBM) を用いることによりこれまで橋、小脳、線条体、錐体路などでこれらの指標が異常を示し、

診断に有用であることを我々は報告している。しかしこのような変性部位が VBM では萎縮として捉えられるものの、変性部位がどのような神経回路の障害を起しているのかは分かっていない。またその変化が皮質や白質の変性のどちらが先かといった病態を捉えるまでには至っていない。そこで今回我々は VBM と tract-based spatial statistics(TBSS)と安静時脳機能 MRI を施

行し、脳内神経回路に焦点を当てながら皮質や白質の異常を確認して病態解明を目指すこととした。

## B. 研究方法

対象は診断基準を満たした MSA 15 例 (64.8±7.6 歳、男/女 9/6) と年齢と性別で統計学的に有意差のない正常コントロール 15 例 (62.7±4.7 歳、男/女 5/10)。MSA-C が 10 例、MSA-P が 5 例。当病院倫理委員会の承認の上で 3.0T MRI を用いて 3D-T1、拡散テンソル画像、安静時脳機能 MRI を施行し、解剖学的な容積や皮質下の白質回路解析である VBM や TBSS と機能的な回路解析である独立成分分析(ICA)や Seed based connectivity analysis にて萎縮部位の確認と脳内神経回路解析を行った(FDR,  $P < 0.05$ )。

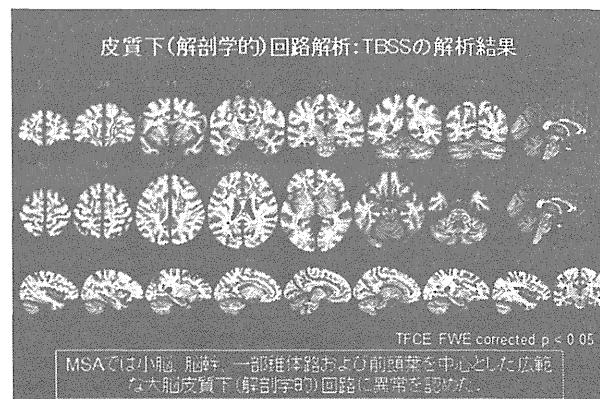
### (倫理面への配慮)

本研究は臨床研究に関する倫理指針、ヘルシンキ宣言に基づく倫理原則を遵守して実施した。研究開始前に同意説明文書を含む研究計画書について名古屋大学医学部倫理審査委員会の審査を受けた。また本研究において収集する各種臨床スコア、認知機能検査などの臨床情報、および頭部 MRI などは、医師など法律により守秘義務を課せられた職種のみが扱い保護される。

## C. 研究結果

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。



## D. 考察

安静時脳機能 MRI では ICA と Seed based connectivity analysis を用いた。ICA が領域間の機能的結合を可視化し皮質の機能的回路解析であるのに対し、Seed based connectivity analysis は皮質下構造物の機能的結合回路を可視化し機能的な皮質下の回路解析である。一方 TBSS は解剖学的な皮質下の白質回路解析である。

今回の解析では MSA に対して VBM、TBSS、ICA、Seed based connectivity analysis を施行し、健常者と比較し萎縮を認める部位及び脳内神経回路障害の有無を確認した。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、前頭葉の一部との皮質下回路の障害を認めた。また TBSS では小脳から脳幹、前頭葉を中心とした皮質下回路の広範な障害を認めた。以上から 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ことから白質異常が先行する可能性があると思われる。

る。今後更なる症例の蓄積が望まれる。

#### E. 結論

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た。しかし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ことから白質異常が先行する可能性があると思われる。

#### [参考文献]

1. Ito M, Watanabe H, Kawai Y, Atsuta N, Tanaka F, Naganawa S, Fukatsu H, Sobue G. Usefulness of combined fractional anisotropy and apparent diffusion coefficient values for detection of involvement in multiple system atrophy. *J Neuro Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 722-8.
2. Ito M, Watanabe H, Atsuta N, Senda J, Kawai Y, Tanaka F, Naganawa S, Fukatsu H, Sobue G. Fractional anisotropy values detect pyramidal tract involvement in multiple system atrophy. *J Neurol Sci* 2008; 271: 40-6.
3. Watanabe H, Sobue G. A milestone on the way to therapy for MSA. *Lancet Neurol*. 2013; 12(3): 222-3.
4. Hara K, Watanabe H, Ito M, Tsuboi T, Watanabe H, Nakamura R, Senda J, Atsuta N, Adachi H, Aiba I, Naganawa S, Sobue G. Potential of a new MRI for visualizing cerebellar involvement in progressive supranuclear palsy. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014; 20(2): 157-61.

#### 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

特になし。

##### 2. 学会発表

特になし。

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

##### 1. 特許取得

特になし。

##### 2. 実用新案登録

特になし。

##### 3. その他

特になし。

## 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

研究分担者：	吉良 潤一	九州大学大学院医学研究院	神経内科学
研究協力者：	山崎 亮	九州大学大学院医学研究院	神経治療学
	山口 浩雄	九州大学大学院医学研究院	神経内科学
	樋渡 昭雄	九州大学大学院医学研究院	臨床放射線科学
	松下 拓也	九州大学大学院医学研究院	神経治療学

### 研究要旨

多系統萎縮症(MSA)のバイオマーカー探索のため、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(SCD)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患者髄液では、SCD患者と比較しIL-1 $\beta$ 、IL-1 $\alpha$ およびIFN- $\gamma$ などの炎症性サイトカインレベル上昇を認めた。また、MSA患者において髄液中MCP-1(CCL2)レベルと罹病期間に負の相関を認め、髄液中IL-6レベルと橋底部径にも負の相関を認めた。これらの相関は遺伝性SCD患者では見られなかった。このことから、MSAの初期病態形成において、末梢の炎症細胞が密接に関与し、また橋の萎縮など組織学的変化にIL-6が関与していることが示唆された。

### A. 研究目的

脊髄小脳変性症(SCD)の30%は遺伝性、残りの70%は孤発性であり、そのうち65%は多系統萎縮症(MSA)と考えられている(1)。MSAは中年期以降に発症する孤発性神経変性疾患で、そのうちMSA-Cは初期症状が遺伝性脊髄小脳変性症(hereditary SCD)と類似しているものの経過が早いと、両者の鑑別は治療計画の立案や予後予測の面で重要である。近年の報告では、MSAの病態生理におけるグリア炎症の関与が指摘され(2)、髄液中の炎症性サイトカインレベルが疾患進行と連動していることが予想される。

今回我々は、MSAおよびhSCDにおける髄液サイトカインレベルと、罹病期間や脳萎縮等の疾患進行度とを比較検討し、両疾患の鑑別および疾患進行度を反映するバイオマ

ーカーを探索した。また、MSAの病態生理における炎症性機序を明らかにし、新規治療法開発の足がかりとすることを目標とし研究を行った。

### B. 研究方法

2005年1月から2013年6月に当科に入院しMSA-CあるいはhSCDと診断された患者32名の臨床データ(性別、発症年齢、髄液採取時年齢、罹病期間)およびMRI画像(小脳虫部上下最大径、小脳虫部前後径、橋最大前後径、延髄前後径、延髄横径)と、採取後凍結未解凍の髄液サンプル中の炎症性サイトカインレベル(IL-1 $\beta$ 、IL-2、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-9、IL-10、IL-12(p70)、IL-13、IL-15、IL-17A、IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 、CXCL8/IL-8、CXCL10/IP-10、CCL2/MCP-1、CCL3/

MIP-1 $\alpha$ 、CCL4/MIP-1 $\beta$ 、CCL5/RANTES、CCL11/eotaxin、G-CSF、GM-CSF、PDGFbb、bFGF、VEGF、IL-1ra)との関連性を検討した。髄液サイトカインレベルは、蛍光ビーズサスペンションアレイアッセイにて測定した。統計学的解析には、student-t 検定、ANOVA with Tukey's post hoc analysis、linear regression model を用いた。

#### (倫理面への配慮)

本研究は、九州大学医系地区部局臨床研究倫理委員会にて承認されている(許可番号 24-218)。

#### C. 研究結果

患者背景は発症年齢(MSA-C: 59.1 歳、hSCD: 44.7 歳)と髄液採取時罹病期間(MSA-C: 25.2 ヶ月、hSCD: 125.9 ヶ月)に有意差があったが、その他(年齢、性別)は両疾患群で有意差を認めなかった。髄液サイトカインレベルの単項目比較では、IL-1 $\beta$  ( $p=0.0343$ )、IL-1ra ( $p=0.0213$ )、IFN- $\gamma$  ( $p=0.0361$ )が MSA-C 群で高値であった。また、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( $p=0.0274$ ,  $R=0.49$ )。

#### D. 考察

髄液中炎症性サイトカインレベル上昇については、MSA-C 群で上昇しており、同様に運動失調症を呈する遺伝性 SCD や、 $\alpha$  シヌクレイノパチーであるパーキンソン病では上昇

を示さなかった。このことは、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。既報告でも、MSA 患者血清中の炎症性サイトカイン上昇(1)や剖検脳における泡沫状マクロファージ浸潤(2)など、MSA 病態における炎症性機序を支持している。また、興味深いことに、髄液中 MCP-1 レベルについては、各疾患間では明らかな有意差を認めなかったが、MSA でのみ罹病期間と負の相関を認め、また IL-6 は橋の萎縮と相関関係が見られた。MCP-1 レベルは、疾患初期は正常値より高値で、慢性期には正常値を下回っていたことから、MCP-1 による末梢の CCR2(MCP-1 の受容体)発現細胞(単球、T 細胞、NK 細胞、B 細胞など)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。また、IL-6 は主に単球系細胞から放出され、脳内ではグリア細胞が主要な産生細胞として知られている(3)。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(3)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いる。MSA マウスモデルにミノサイクリンを投与すると、ミクログリアの活性化抑制を介して症状が改善する(4)。実際の患者でも、免疫グロブリン静注療法によって日常生活動作(UMSARS-1)の改善が見られた(5)。このように抗炎症治療は MSA に一定の効果があると思われるが、患者への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(6)。これについては、投与時期が遅きに失した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 を測定し、これらの値が高値で

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高い。

## E. 結論

今回の研究結果は、MSA-C 初期の病態における炎症性機序の重要性を示しており、炎症性サイトカインの代用マーカーとしての利用とともに、疾患初期における抗炎症性治療の可能性を強く示唆するものであった。今後は、多施設共同研究による結果の確認と、既存薬剤による治療効果の確認が必要である。

## [参考文献]

1. Kaufman E, Hall S, Surova Y et al. Proinflammatory cytokines are elevated in serum of patients with multiple system atrophy. PLoS One. 2013;23;8(4):e62354.
2. Yokoyama T, Hasegawa K, Horiuchi E, Yagishita S. Multiple system atrophy (MSA) with massive macrophage infiltration in the ponto-cerebellar afferent system. Neuropathology. 2007;27(4):375-7.
3. Erta M, Quintana A, Hidalgo J. Interleukin-6, a major cytokine in the central nervous system. Int J Biol Sci. 2012;8(9):1254-66.
4. Stefanova N, Reindl M, Neumann M, Kahle PJ, Poewe W, Wenning GK. Microglial activation mediates neurodegeneration related to oligodendroglial alpha-synucleinopathy: implications for multiple system atrophy. Mov Disord. 2007;15;22(15):2196-203.
5. Novak P, Williams A, Ravin P, Zurkiya O, Abduljalil A, Novak V. Treatment of

multiple system atrophy using intravenous immunoglobulin. BMC Neurol. 2012;1;12:131.

6. Dodel R, Spottke A, Gerhard A et al. Minocycline 1-year therapy in multiple-system-atrophy: effect on clinical symptoms and [(11)C](R)-PK11195 PET (MEMSA-trial). Mov Disord. 2010;15;25(1):97-107.

## 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

なし

### 2. 学会発表

- 1) 山崎亮、松下拓也、大八木保政、樋渡昭雄、吉浦敬、山口浩雄、吉良潤一。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。第26回日本免疫学会。金沢。2014年9月4-6日。
- 2) Ryo Yamasaki, Takuya Matsushita, Akio Hiwatashi, Takashi Yoshiura, Yasumasa Ohyagi, and Jun-ichi Kira. Distinct value of cerebrospinal fluid cytokines in patients with multiple system atrophy and spinocerebellar degenerations. ANA 2014. Baltimore. Oct. 12-14, 2014.
- 3) 山崎亮、山口浩雄、樋渡昭雄、松下拓也、吉良潤一。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。平成26年度運動失調班合同研究報告会。東京。2015年1月14-15日。

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

## ヒト血液、髄液を用いた SCA1 バイオマーカーの探索

研究分担者：岡澤 均 東京医科歯科大学

研究協力者：田川一彦 東京医科歯科大学

### 研究要旨

岡澤グループはこれまでの研究事業を通じて、極めて高いレベルの網羅的質量解析技術を保持している。本研究では、ヒト SCA1 患者の血液・髄液を対象として質量解析を行う。これにより、SCA1 の重症度・進行度を反映するバイオマーカーの探索を目指し、現在、条件検討など予備的な検討を行っている。

### A. 研究目的

神経変性疾患の一部、特にアルツハイマー病などではバイオマーカー探索型研究が進んでおり、臨床的に有用なものもすでに存在している。一方、脊髄小脳失調症 1 型 (SCA1) は比較的希な疾患であり、研究は殆ど進んでいない。岡澤グループは、これまでポリグルタミン病あるいはアルツハイマー病を対象に、種々のモデル動物およびヒト脳サンプルを対象として、世界に先駆けて、プロテオーム、トランスクリプトーム、インタラクトームなど各種の網羅的解析（オミックス）を行い、病態関連分子を同定してきた（文献 1-4）。さらに、岡澤グループは、他の研究事業を通じて世界最高水準の網羅的質量解析技術を現在保有している。

本研究では、これらの経験を踏まえつつ、ヒト SCA1 患者の血液・髄液を対象として、同様のオミックス解析を行い、SCA1 の重症度・進行度に直結するバイオマーカー候補分子を捉えることを目的とする。

### B. 研究方法

北海道大学・佐々木教授グループおよび国立精神神経医療研究センターの水澤院長より

SCA1 患者の血液・髄液の提供を受ける。これらのサンプルを LC-MS で解析し、健常者とリン酸化状態が異なる分子を探索する。また、得られた候補分子は臨床サンプルを用いて確認する。

#### （倫理面への配慮）

北大および医科歯科において、血液サンプルの採取と使用に関する申請がすでに受理されている。また、髄液についても申請中である。国立精神神経医療研究センターにおける倫理申請も現在進行中である。これらの倫理申請は、人権擁護上の配慮、研究方法による研究対象者に対する不利益、危険性の排除や説明と同意の項目について、国の基準を完全に満たしている。また、実験動物は使用せず、動物愛護上の配慮には該当しない。これらのことから、本研究は倫理面において問題がないと判断した。

### C. 研究結果

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ている。



#### D. 考察

条件検討が終わりしだい、解析が開始できる。

#### E. 結論

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。

#### [参考文献]

- 1) Qi M-L, Tagawa K, Enokido Y, Yoshimura N, Wada Y, Watase K, Ishiura S, Kanazawa I, Botas J, Saitoe M, Wanker EE, Okazawa H Proteome analysis of soluble nuclear proteins reveals that HMGB1/2 suppress genotoxic stress in polyglutamine diseases. *Nature Cell Biol.* 2007;9:402-414
- 2) Tagawa K1, Marubuchi S, Qi ML, Enokido Y, Tamura T, Inagaki R, Murata M, Kanazawa I, Wanker EE, Okazawa H. The induction levels of heat shock protein 70 differentiate the vulnerabilities to mutant huntingtin among neuronal subtypes. *J Neurosci.* 2007; 27(4):868-80.
- 3) Enokido Y, Tamura T, Ito H, Arumughan A, Komuro A, Shiwaku H, Sone M, Foulle R, Sawada H, Ishiguro H, Ono T, Murata M, Kanazawa I, Tomilin N, Tagawa K, Wanker EE, Okazawa H. Mutant huntingtin impairs Ku70-mediated DNA repair. *J Cell Biol.* 2010;189(3):425-43.
- 4) Tagawa, K., Homma, H., Saito, A., Fujita, K., Chen, X., Imoto, S., Oka, T., Ito, H., Motoki, K., Yoshida, C., Hatsuta, H., Murayama, S., Iwatsubo, T., Miyano, S., Okazawa,H. Comprehensive phosphoproteome

analysis unravels the core signaling network that initiates the earliest synapse pathology in preclinical Alzheimer's disease brain. *Hum Mol Genet.* 2015 : 24(2);540-58.

#### 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) Mizuguchi, M., Obita, T., Serita, T., Kojima, R., Nabeshima, Y., Okazawa, H. Mutations in the *PQBP1* gene prevent its interaction with the spliceosomal protein U5-15kD. *Nature Commun.* 2014;5:3822
- 2) Ito, H., Shiwaku, H., Yoshida, C., Homma, H., Luo, H., Chen, X., Fujita, K., Musante, L., Fischer, U., Frints SG., Romano, C., Ikeuchi, Y., Shimamura, T., Imoto, S., Miyano, S., Muramatsu, SI., Kawauchi, T., Hoshino, M., Sudol, M., Arumughan, A., Wanker, EE., Rich, T., Schwartz, C., Matsuzaki, F., Bonni, A., Kalscheuer, VM., Okazawa, H. In utero gene therapy rescues microcephaly caused by Pqbp1-hypofunction in neural stem progenitor cells. *Mol Psychiatry.* 2014;doi: 10.1038/mp.2014.69.
- 3) Tagawa, K., Homma, H., Saito, A., Fujita, K., Chen, X., Imoto, S., Oka, T., Ito, H., Motoki, K., Yoshida, C., Hatsuta, H., Murayama, S., Iwatsubo, T., Miyano, S., Okazawa,H. Comprehensive phosphoproteome analysis unravels the core signaling network that initiates the earliest

synapse pathology in preclinical Alzheimer's disease brain. *Hum Mol Genet.* 2015 : 24(2);540-58.

- 4) Ito, H., Fujita, K., Tagawa, K., Chen, X., Homma, H., Sasabe, T., Shimizu, J., Shimizu, S., Tamura, T., Muramatsu, SI., Okazawa, H. HMGB1 facilitates repair of mitochondrial DNA damage and extends the lifespan of mutant ataxin-1 knock-in mice. *EMBO Mol Med.* 2014;7(1);78-101.
- 5) Shiraishi, R., Tamura, T., Sone, M., Okazawa, H. Systematic Analysis of Fly Models with Multiple Drivers Reveals Different Effects of Ataxin-1 and Huntingtin in Neuron Subtype-Specific Expression. *PLoS One.* 2014: 9(12);e116567.

## 2.学会発表

- 1) Okazawa, H. "Comprehensive Phosphoproteome Analysis Unravels the Core Signaling Network that Initiates the Earliest Synapse Pathology in Preclinical Alzheimer's Disease Brain", ISP Symposium 2014 - Ageing and Metabolism, Tokyo Medical and Dental University, Tokyo, 2014.8.28 (Oral)
- 2) Tamura, T., Barclay, S, S., Fujita, K., Ito, H., Motoki, K., Shimamura, T., Tagawa, K., Katsuta, A., Shiwaku, H., Sone, M., Tagawa, K., Imoto, S., Miyano, S., Okazawa, H. "Systems biology analysis of Drosophila in vivo screen data elucidates core networks for DNA damage repair in SCA1" Neuroscience2014, Pacifico Yokohama, Yokohama, 2014.9. 13 (Poster and short talk)
- 3) Fujita, K., Nakamura, Y., Oka, T., Ito, H., Tamura, T., Tagawa, K., Sasabe, T., Katsuta, A., Motoki, K., Shiwaku, H., Yoshida, C., Sone, M., Okazawa, H. "A functional deficiency of TERA/VCP/p97 contributes to impaired DNA repair in multiple polyglutamine diseases. Neuroscience2014, Pacifico Yokohama, Yokohama, 2014.9.12 (Poster)
- 4) 田村 拓也、Barclay S Sam、藤田 慶大、伊藤 日加瑠、本木 和美、島村 徹平、田川 一彦、勝田 明寿香、曾根 雅紀、井元清哉、宮野 悟、岡澤 均 第55回日本神経学会学術大会「脊髄小脳失調症1型におけるDNA損傷修復異常のコアネットワーク解析」(口演)、福岡国際会議場、2014.5.23
- 5) 藤田 慶大、中村 蓉子、岡 努、伊藤 日加瑠、田村 拓也、田川 一彦、笹邊 俊和、勝田 明寿香、本木 和美、塩飽 裕紀、吉田 千里、曾根 雅紀、岡澤 均 第55回日本神経学会学術大会「TERA/VCP/p97のDNA修復機能不全は複数の神経変性疾患に関与する」(ポスター)、福岡国際会議場、2014.5.23
- 6) 田村 拓也、Barclay S Sam、藤田 慶大、伊藤 日加瑠、本木 和美、島村 徹平、田川 一彦、勝田 明寿香、曾根 雅紀、井元清哉、宮野 悟、岡澤 均 第55回日本神経病理学会総会学術研究会「脊髄小脳失調症1型におけるDNA損傷修復異常のコアネットワーク解析」(口演)、学術総合センター(東京)、2014.6.6
- 7) 藤田 慶大、中村 蓉子、岡 努、伊藤 日加瑠、田村 拓也、田川 一彦、笹邊 俊和、勝田 明寿香、本木 和美、塩飽 裕紀、吉田 千里、曾根 雅紀、岡澤 均 第55回

- 日本神経病理学会総会学術研究会「複数のポリグルタミン病に共通する TERA/VCP/p97 の DNA 損傷修復機能不全」(口演)、学術総合センター (東京)、2014.6.6
- 8) 田村拓也、岡澤均 第7回分子高次機能研究会「昆虫モデルから見る神経疾患の特異性と普遍性」(口演)、KKR 沼津はまゆう (静岡)、2014.8.25
- 9) 田村 拓也、Barclay S Sam、藤田 慶大、伊藤 日加瑠、本木 和美、島村 徹平、田川 一彦、勝田 明寿香、曾根 雅紀、井元清哉、宮野 悟、岡澤 均 第37回日本神経科学大会「情報科学を用いた神経変性疾患の病態解明」(ポスター)、パシフィコ横浜 (横浜)、2014.9.13
- 10) 藤田 慶大、中村 蓉子、岡 努、伊藤 日加瑠、田村 拓也、田川 一彦、笹邊 俊和、勝田 明寿香、本木 和美、塩飽 裕紀、吉田 千里、曾根 雅紀、岡澤 均 第37回日本神経科学大会「複数のポリグルタミン病に共通する TERA/VCP/p97 の DNA 損傷修復機能不全」(ポスター)、パシフィコ横浜 (横浜)、2014.9.12
- 11) 田村 拓也、Barclay S Sam、藤田 慶大、伊藤 日加瑠、本木 和美、島村 徹平、田川 一彦、勝田 明寿香、曾根 雅紀、井元清哉、宮野 悟、岡澤 均 第37回日本分子生物学会年会「脊髄小脳失調症1型の分子病態コアネットワークの解明」(ポスター)、パシフィコ横浜 (横浜)、2014.11.26
- 12) 伊藤日加瑠、塩飽裕紀、吉田千里、本間秀典、陳西貴、藤田慶大、岡澤 均 第37回日本分子生物学会年会「神経幹細胞の Pqbp1 機能不全による小頭症は in utero 遺伝子治療によって改善できる」(ポスター)、パシフィコ横浜 (横浜)、2014.11. 27
- 13) 矢島 隆明、田村 拓也、岡澤 均、曾根雅紀 第37回日本分子生物学会年会「ショウジョウバエアルツハイマー病モデルにおける yata 遺伝子による APP 輸送制御」(ポスター)、パシフィコ横浜 (横浜)、2014.11.25
- 14) 岡澤 均、大谷 彰子 運動失調症の分子病態解明・治療法開発に関する研究班 平成26年度 研究報告会「iPS 細胞由来ヒト神経細胞を用いた SCA1 のバイオマーカー探索」(口演)、JA 共済ビル カンファレンスホール (東京) 2015.1.15
- 15) 岡澤 均「神経変性疾患と知的障害・小頭症をつなぐ RNA 関連分子 P Q B P 1」(招待講演)第1回 TMDU「知の創造」若手コアセミナー、2014.8.20、東京医科歯科大学
- 16) 岡澤 均「ゲノム安定性と脳機能」(招待講演)第37回日本分子生物学会年会 シンポジウム・ゲノム再生、パシフィコ横浜 (横浜)、2014.11.25-27 (発表日 11/25)
- 17) 岡澤 均「シナプス病態から脳疾患治療へ、網羅的質量分析の示唆するアルツハイマー病のシナプス超早期病態の分子機構」(岡澤班)(招待講演)『包括脳ネットワーク』冬のシンポジウム「精神神経疾患研究の現状と展望：新学術5領域の相互理解・連携を目指して」2014.12.11、東京医科歯科大学
- 18) 岡澤 均「「シナプス病態」領域の紹介」(招待講演)『包括脳ネットワーク』冬のシンポジウム「「大脳新皮質構築」「シナプス病態」「メゾ神経回路」3領域合同公開シンポジウム」2014.12.13、ホテル東京ガーデンパレス

#### H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

### 1. 特許取得

発明の名称：脊髄小脳変性症を予防又は治療  
するための薬剤

出願人：国立大学法人 東京医科歯科大学

発明者：岡澤 均

出願番号：PCT/JP2014/077258（基礎出願：  
特願 2013-214155）

### 2. 実用新案登録

### 3. その他