

201510025A

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 班

平成27年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 水 澤 英 洋

平成28年 (2016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))

運動失調症の医療基盤に関する調査研究
平成 27 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 (2016) 年 3 月
March, 2016

研究代表者 水澤英洋
Chairman : Hidehiro Mizusawa, M. D., Ph. D.

国立研究開発法人 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	(国) 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
	武田 篤	国立病院機構 仙台西多賀病院	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 神経変性・認知症制御研究部	特任教授
	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 長寿・健康人生推進センター	教 授
	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
金谷 泰宏	国立保健医療科学院健康危機管理研究部	部 長	
大西 浩文	札幌医科大学医学部・公衆衛生学講座	准 教 授	
高橋 祐二	(国) 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	(国) 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	

目次

I. 総括研究報告	1
水澤 英洋（国立研究開発法人 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反復集中リハビリテーションの転帰～診療ガイドライン策定に向けて	15
宮井 一郎（社会医療法人大道会森之宮病院）	
2. 皮質性小脳萎縮症診断基準案を満たす症例の臨床的検討：信州大学症例	19
吉田 邦広（信州大学医学部神経難病学）	
3. 診断基準策定 皮質性小脳萎縮症診断基準案を満たす症例の臨床的検討：千葉大学症例	23
桑原 聡（千葉大学大学院医学研究院・神経内科学）	
4. 痙性対麻痺に対する ITB 療法の治療効果臨床評価尺度の作成に向けて	27
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）	
5. 運動失調症患者登録・自然歴調査 J-CAT	29
高橋 祐二（国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター病院 神経内科）	
6. 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	32
金谷 泰宏（国立保健医療科学院健康危機管理研究部）	
7. 多系統萎縮症に対する治験に向けたレジストリー・システムの構築 および臨床スケールの標準化に関する検討	47
辻 省次（東京大学医学部附属病院神経内科）	
8. 異なった対立遺伝子リピート数を持つ SCA6 家系の発症年齢	50
中島 健二（鳥取大学医学部脳神経内科学）	
9. ELOVL4 遺伝子異常による SCA34	52
石川 欽也（東京医科歯科大学医学部附属病院神経内科）	
10. 小脳失調症画像の検討～自己免疫性小脳失調症を中心に～	55
高嶋 博（鹿児島大学大学院 神経内科・老年病学講座）	
11. 多系統萎縮症の軟膜下および脳室周囲アストロサイトにおけるリン酸化 α シヌクレインの蓄積	58
若林 孝一（弘前大学大学院医学研究科脳神経病理学講座）	

12.	「難病疫学研究班」より「運動失調症政策班」への研究協力について	62
	大西 浩文 (札幌医科大学医学部公衆衛生学講座)	
13.	シヌクレイノパチー患者での[11C]BF-227 PET による α -シヌクレイン蛋白凝集体の画像化	65
	武田 篤 (国立病院機構仙台西多賀病院)	
14.	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	68
	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)	
15.	認知機能低下を示す多系統萎縮症の脳内ネットワーク解析所見	70
	祖父江 元 (名古屋大学大学院医学系研究科神経内科学)	
16.	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	73
	吉良 潤一 (九州大学大学院医学研究院神経内科)	
17.	脊髄小脳変性症に対するバレニクリン酒石酸塩の治療効果の検討	76
	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)	
18.	本態性振戦でのプリズム順応	81
	宇川 義一 (福島県立医科大学医学部神経内科学)	
19.	脊髄小脳変性症における歩行解析(第二報)	83
	佐々木 秀直 (北海道大学大学院医学研究科神経内科学)	
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: 病型別の検討と多変量解析	87
	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)	
III.	研究成果の刊行に関する一覧表	91
IV.	合同研究成果報告会	105

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 国立研究開発法人 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 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科脳神経病態学神経内科

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 札幌医科大学公衆衛生学分野

氏名 大西 浩文

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

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病態学講座神経内科学分野

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講座

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医科学講座脳神経内科学分野
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分野
氏 名 西澤 正豊
所属機関 社会医療法人大道会 森之宮病院
氏 名 宮井 一郎
所属機関 信州大学医学部神経難病学講座
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講座
氏 名 若林 孝一
所属機関 国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター
氏 名 高橋 祐二

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、本年度は計3回のガイドライン委員会を開催した。ガイドラインのスコープ策定、クリニカルクエスチョンの設定を経て、推奨作成の段階まで進捗した。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、妥当性を検証した。(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、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。痙性対麻痺の臨床評価尺度を策定し、治療効果判定における有用性を検証した。(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)を構築した。臨床試料収集・遺伝子検査態勢も整備し、患者登録を開始した。JASPAC 及び JAMSAC の従来の臨床試料収集も順調に進捗した。臨床治験を見据えた多系統萎縮症のレジストリーシステムを新たに構築した。(5)疫学・臨床・病理：特定疾患治療研究事業の登録症例を解析し、多系統萎縮症の病型別進展様式を明らかにした。SCA6 において、正常アリの CAG リピート長が臨床像に与える影響を分析した。SCA34 の臨床的特徴を明らかにした。多系統萎縮症において脳室周囲アストロサイトにおける α -シヌクレインの蓄積を明らかにした。(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、

拡散尖度画像(DKI)と定量的磁化率マッピング(QSM)による自動解析、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。自己免疫性小脳失調症を示唆する頭部 MRI 画像所見を明らかにした。(7)分子バイオマーカー：患者由来血清・髄液を用いて、炎症性サイトカインが多系統萎縮症のバイオマーカーとなりうる可能性を明らかにした。(8)小脳機能定量的評価法：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。(9)治療法開発：マチャド・ジョセフ病 (MJD/SCA3) 患者 13 例を対象としたバレニクリン酒石酸塩 (varenicline) のクロスオーバー試験を行った。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、JASPAC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)重症度分類 重症度分類については、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、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。今年度は、小脳性運動失調を通常呈さないが、発生機序には小脳プルキニエ細胞が関与していると近年示唆されている本態戦振戦で異常が検出できるか検討する。

（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）。

(9)治療法開発 既報においてバレニクリン酒石酸塩 (varenicline) による小脳性運動失調に対する同薬剤の治療効果が示されている。SCD 日本人患者を対象として、varenicline の有効性および安全性を検討する（西澤）。

（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、人を対象とする医学的研究に関する倫理指針を遵守する。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

(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、平成 27 年度内に 3 回のガイドライン委員会を開催した。ガイドラインスコープの策定、CQ の決定、文献検索を経て、システマティックレビューを開始した。

②リハビリテーション：SCD に対するリハ介入の長期予後を明らかにするために、4 年間の反復的集中リハの追跡データを解析した。反復集中リハは各回において同等の改善効果を認めた。ADL に対する効果は病状の進行とともに有意に高まった。SARA15~20 点以上になると ADL に支障が出る傾向が強かった（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、水澤）。

昨年度本研究班で作成した CCA 診断基準案に従って、孤発性失調症患者 169 名をスクリーニングした。probable/possible CCA に該当する患者は 29 名（約 17%）であり、そのうち 18 名（約 62%）は純粋小脳型と考

えられた。本基準案は参考にした Abele らの診断基準と比べて、より厳密に MSA を除外し得る診断基準案と考えるが、抽出した probable/possible CCA 患者には一定の割合で小脳外徴候が見られた（吉田）。

本研究では診断基準案をみたく CCA の臨床像を明らかにし本診断基準の妥当性を検討した。孤発性脊髄小脳変性症連続 172 名の 12%が CCA 診断基準 症例を満たした。その約 70%は純粋小脳型であり、古典的 CCA と思われる集団は存在すると思われた（桑原）。

(3) 重症度分類

①共通重症度分類：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）。

②多系統萎縮症：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。今年度、UMSARS ver1.2 を完成させた（辻）。

③痙性対麻痺：遺伝性痙性対麻痺患者における ITB 療法の治療効果を評価するための臨床評価尺度の作成へ向け、5 例の遺伝性痙性対麻痺患者において臨床評価を行った。ITB 療法導入前に比して、導入後では、両側の股関節、膝関節、足関節、計 6 カ所の平均 Ashworth scale、10 メートル歩行における歩数・歩行時間、自動運動による下肢関節（股関節、膝関節、足関節）可動域が改善を認め、治療効果を反映していると考え

えられた。また、独自に作成した ITB 療法導入前後の症状自己評価スケールを参考評価したところ、痙縮の他、筋痙攣痛、睡眠障害などに関する改善度が反映された（瀧山）。

(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。システムのペネトレーションテストを行い、個人情報保護の安全性について確認した。研究計画に対する倫理委員会の承認を得て、事務局におけるシステムのセットアップを完了した。今後は、本格登録の開始に向けて、説明資料やホームページの作成、また CRC のリクルートとトレーニング・バリデーション、追跡調査プロコルの作成を行う(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、大西)。

②多系統萎縮症：多系統萎縮症における治験の計画・実施を推進する為に、医薬品開発業務受託機関への業務委託、自然歴調査、ゲノム解析を組み込んだレジストリー・システムの設計を行い、今年度、東京大学の研究倫理審査委員会にて条件付き承認を得た。今後、医薬品開発業務受託機関との業務契約を具体化し、契約書などの関連書類を精査のうえ、承認となる見込みである(辻)。

③遺伝子検査標準化：本年度は、前年度までの解析で病型確定例の少なかった 40

歳以下の発症例について、常染色体劣性遺伝性 SCD を中心に分子遺伝学的な解析を追加した。40 歳以下発症例のうち Triplet repeat disease/SCA31 陽性例、複数世代発症例、AOA2、AVED、AT を除外した計 36 例に対して、*APT*X、*SACS*、*SPG7* の全エクソンを直接塩基配列検査法で解析した。一例において *SACS* 遺伝子の新規の複合ヘテロ接合性欠失変異を認め、病原性変異と考えられた。変異陽性例は、典型的な臨床経過及び画像所見を呈していた。他には明らかな病原性変異は認めなかった(水澤、高橋、辻、佐々木、西澤、高嶋、石川)。

(5)疫学・臨床・病理

①特定疾患研究事業調査：平成 27 年度においては、多系統萎縮症を対象に 2004 年～2008 年までに新規に特定疾患治療研究事業に登録のあった 4949 例のうち連続して 3 年間の臨床調査個人票情報を把握し得た 80 例の予後評価を行った。

SND は、SDS および OPCA に比して登録の段階から神経症状が強く、これは画像所見においても責任領域の異常が認められている。とりわけ、SND では認知機能障害、幻覚、核上性垂直眼球性運動麻痺が認められ、予後の比較においても新規登録後 2 年目から急速に小脳症状の悪化が認められた。一方で、OPCA では、新規登録時において日常生活で自立している比率が高い傾向が示された(金谷)。

②脊髄小脳失調症 6 型(SCA6)：SCA6 の一家系内において、若年発症者、高齢発症者、および遺伝学的キャリアと考えられる症例を複数認め、正常対立リピート数が発症年齢に及ぼす影響を分析した。同一家系

内で同じリピート数 22 をもちながら、ホモ接合体の場合、対立正常リピート数が 13 の場合、7 の場合で発症年齢が明らかに異なり、対立正常リピート数が発症年齢に強く影響することを示す家系であった。また、22/7 を持つ 2 名は画像検査でも正常と考えられた。未発症であることを説明するにあたり、SCA6 自然史研究から得られたリピート数総和と発症年齢の相関図を用いると、22/7 の症例は 107 歳で発症すると推定され、80 歳台で未発症であることに合致した（中島、佐々木秀直、桑原、吉田、祖父江、西澤）。

③脊髄小脳失調症 34 型 (SCA34) : 本研究では本邦の未同定 SCA 二家系の臨床的・画像的特徴を記載し、分子遺伝学的な解析を行った。これら二家系において、発症者は 10 歳代から 50 歳代で緩徐進行性の歩行失調を主徴とし、神経学的には眼球運動障害・構音障害・四肢体幹の失調・錐体路徴候・膀胱直腸障害を認めた。皮膚病変や眼科的病変は欠き、MRI では小脳・橋の萎縮と、全例において多系統萎縮症において特徴的とされる橋十字サインまたは橋正中線状高信号を認めた。連鎖解析と次世代シーケンサーを用いて ELOVL4 遺伝子にヘテロ接合性の新規変異 c.736T>G, p.W246G を同定した（石川）。

④病理学的検討：多系統萎縮症 (MSA) では α シヌクレイン (α S) が封入体に取り込まれることで脳脊髄液中の α S が減少する可能性が示唆されている。

55 剖検例 (MSA15 例、レビー小体病 20 例、正常対照 20 例) の前頭葉、側頭葉、基底核、小脳、脳幹、脊髄を免疫組織化学的に検索した。

MSA15 例中 6 例 (40%) の脳幹・脊髄腹側の軟膜下ならびに側脳室周囲に p- α S の蓄積を認めた。蛍光二重免疫染色では、GFAP と p- α S の共局在を認めた。免疫電顕では、軟膜下アストロサイトの顆粒状および小胞状構造物に免疫反応性を認めたが、異常な線維性凝集体は認められなかった。p- α S 陽性アストロサイトは、罹病期間が長い症例でより高頻度に認められた（若林）。

(6)MRI・機能画像

① $[^{11}\text{C}]\text{BF-227}$ PET : パーキンソン病(PD)において多系統萎縮症(MSA)同様に α -シヌクレイン(α S)蛋白凝集体を可視化・画像化できるかどうかについて検討するとともに、MSA との早期診断鑑別の有用性について検討した。PD 患者群(17 人)は正常コントロール群(15 人)と比較して、前頭葉、側頭葉、中心前回、補足運動野、帯状回、被殻、淡蒼球で $[^{11}\text{C}]\text{BF-227}$ の集積亢進を認めた。PD 患者の 9 人の経時的変化では、前頭葉、頭頂葉、中心前回、補足運動野、帯状回、被殻で集積の増加を認めた。また、PD と MSA との比較で集積に有意差がなかった(武田)。

②拡散尖度画像(DKI)と定量的磁化率マッピング(QSM)による自動解析：多系統変性症の基底核・脳幹の微細変化の検出および鑑別診断について検討した。運動失調症を疑われた未治療患者 53 名(MSA-P 6 例、MSA-C 7 例、PD 26 例、PSPS 14 例)を対象に、3T 装置を用いて DKI/DTI 元画像 (SE-EPI)、QSM 元画像(3D-spoiled GRE)を撮像し、mean kurtosis (MK), fractional anisotropy (FA), mean diffusivity (MD), mean susceptibility (MS)画像を算出した。次いで、ANTs を用いた解剖学的標準化後、中脳被蓋

(M)と橋横走線維(P)の MK, FA, MD 値、および被殻後部(Put)の MS 値を自動計測した。さらに、diffusion M/P 比 (dM/P 比)を算出し、従来の構造画像 M/P 比や MIBG H/M 比と比較した。

MK-dM/P 比は MSA-C 群で有意に上昇、PSPS 群で有意に低下、MS-Put は MSA-P で有意に上昇しており、ROC 解析による 4 群間識別の感度は 86~100%、特異度は 81-100%であった。FA-dM/P 比、MD-dM/P 比、M/P 比、H/M 比の識別能は、MK-dM/P 比または MS-Put に比し劣っていた (佐々木真理)。

③脳内ネットワーク解析所見：認知機能低下を呈する多系統萎縮症の病態を明らかにする。明らかな認知機能低下を認める症例を含めた MSA に Voxel-based morphometry (VBM)、tract-based spatial statistics (TBSS)、安静時脳機能 MRI を認知機能別に施行し、健常群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。

MSA 患者は健常群と比較し Mini-Mental State Examination (MMSE) や Addenbrooke's Cognitive Examination Revised (ACE-R) が有意に低下しているにもかかわらず、萎縮部位は小脳主体であり、大脳皮質は保たれていた。機能的脳内神経回路も保たれていた。ACE-R 低下群では健常群や ACE-R 正常群と比較し広範な解剖学的神経回路障害を前方優位、上縦束優位に認めた (祖父江)。

④自己免疫性小脳失調症：診断における画像的指標を明らかにするために、小脳失調症 181 例における頭部 MRI の後方視的調査を行った。MRI で非対称性の小脳萎縮を認めた例は、炎症性・自己免疫性疾患が 4

例(34 例中の 11.8%)、ミトコンドリア異常症が 2 例(9 例中の 22%)、変性疾患が 1 例(81 例中の 0.86%)であった。SPECT の小脳血流に左右差を認めた例は、炎症性・自己免疫性疾患が 8 例(34 例中の 23.5%)、ミトコンドリア異常症が 2 例(9 例中の 22%)、変性疾患が 7 例(81 例中の 8.6%)であった。遺伝性疾患や代謝・中毒性疾患は MRI、SPECT とともに 0 例であった。炎症性・自己免疫性疾患の内訳は、グルテン失調症、抗 Ma2 抗体陽性小脳失調症 2 例、神経サルコイドーシス、神経ベーチェット病、亜急性小脳炎、原因不明の脳炎、HAM 患者に合併した小脳失調症であった(高嶋)。

(7)分子バイオマーカー

①炎症性サイトカイン：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。多系統萎縮症 (MSA) および遺伝性脊髄小脳変性症 (hSCD) 両疾患の鑑別および疾患進行度を反映する MSA の末梢血バイオマーカーを探索するため、MSA および hSCD における患者末梢血単球の分類および機能解析をフローサイトメーターで行なった。健常者 2 名、hSCD 4 名の比較では、末梢血における Classical、Intermediate、Non-classical それぞれの単球の比率は同比率であった。Classical、Intermediate、Non-classical それぞれの単球で、表面マーカー (CX3CR1, CCR2, CD62L, CD64) を発現する比率の比較では、健常者に比べ hSCD 患者で、Intermediate 単球の CD62L を発現する比率 ($CD62L^+$ /Intermediate 単球) が低い傾向であった (吉良)。

(8)小脳機能定量的評価法

①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。本態性振戦においてプリズム順応を評価した。プリズムを外したときに順応が残っていることにより逆向きへ手が偏倚してしまう程度 (aftereffect)、誤差改善の限界量などを順応の指標とした。本態性振戦では、健常者にくらべて aftereffect が優位に減少し誤差改善の限界量が優位に大きかった (宇川)。

②3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。6分間より短時間で歩行解析による測定結果の再現性の検証と、経時的測定を行い、重症度評価の鋭敏性を検証した。その結果、6分間歩行における前半3分と後半3分の比較、前半30秒と6分間歩行全体の比較において、いずれも有意差は認められなかった。鋭敏性については、80%の検出力のもと、30%の治療効果を確認するのに必要な症例数を算出したところ、直線歩行時の左右平均振幅の胸背部測定値では170名であり、SARA合計スコア 507名などと比較し最も少数であった (佐々木秀直)。

3 軸加速度計を用い、脊髄小脳変性症や多系統萎縮症の患者を対象に立位・歩行能力の定量的評価を行った。歩行機能の測定データを基に、多変量解析 (主成分分析) を行った。解析により得られた第一主成分得点値は各被験者の歩行能力を反映した単一の連続変数である。その値は患者群と健常群の有意な差のみならず、SARA (歩行) スコアとの有意な相関を示し、SARA (歩行) スコアにより分けられた患者群間でも一部に有意な差が認められた (吉田)。

(9)治療法開発

マチャド・ジョセフ病 (MJD/SCA3) 患者 13 例を対象としたバレニクリン酒石酸塩 (varenicline) に対して、クロスオーバー試験・評価者盲検法で治験を行った。脊髄小脳変性症 (多系統萎縮症を含めない) の成人患者を対象とし、2 群 (低用量群と高用量群) に無作為割付けした。varenicline を低用量 0.5 mg/日または高用量 2 mg/日で各々 8 週間 (第 1 期間) 経口投与し、2 週間の washout 期間の後、投与量を cross-over し再試験した (第 2 期間)。主要評価項目として SARA 合計スコアと各項目スコアの変化量、副次評価項目として重心動揺検査、Timed Up & Go テストの変化量などが含まれた。投与 8 週後および 20 週後をエンドポイントとして全項目を評価し、順序効果、時期効果、薬剤効果を解析した。

有効解析症例は 24 例であった。最も頻度の高い副作用は嘔気で 7 例に認められ、そのうち 5 例が試験開始 3 週までに脱落した。重篤な副作用は認めなかった。SARA 合計、SARA 各項目スコアのクロスオーバー分析で、持ち越し効果は認めなかった。薬剤効果の解析では、SARA 合計スコアの変化に両群間で差は認めなかったが、唯一、歩行のサブ項目において高用量の効果が低用量の効果に勝った (西澤)。

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2年目であり、前年度の成果を踏まえて、目標達成に向けた基盤構築及びその運用の期間であった。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：ガイドラインスコープ作成、クリニカルクエスションの設定を経て、現在サブグループ内での推奨案作成に進んでいる。今後サブグループ内での相互査読、推奨草案作成から、診療ガイドライン草案作成、パブリックコメント募集を経て、平成29年3月の完成を目指して順調に進捗している。

②リハビリテーション：SCDにおいて、集中リハの効果は小脳性運動失調や歩行に対しては経時的には小さくなる傾向にあるが、ADLに対してはむしろ大きくなる。病期の進行に従ってリハのターゲットは *impairment* から *disability* に変遷していくと考えられた。さらに反復集中リハは自然経過と比較して、病状の進行に伴う機能低下を、少なくとも3年は軽減されることが示唆され、反復集中リハのような介入が小脳性運動失調の進行を送らせる可能性が示唆された。

(2)診断基準

①皮質性小脳萎縮症(CCA)：孤発性失調症

患者を診断基準案に従って検討すると、頻度は少ないながら従来からCCAと理解されてきた病型に合致する患者は存在する。本診断基準はICAの抽出に一定の有効性は認められる。

ただし、これらの患者においては稀ならず小脳外徴候が認められることから、純粹小脳型のイメージが強いCCAに代えて“*idiopathic cerebellar ataxia (ICA)*”と呼ぶことが妥当ではないかと思われる。

(3)重症度分類

①脊髄小脳変性症：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。

②多系統萎縮症：カテゴリー尺度であるUMSARSにおいては、スケール本文に加えて、タスクの具体的な指示、重症度を反映する具体例などを補足資料として作成し、検者間一致性を高める必要がある。今後、統一日本語版UMSARS ver1.2に対して、妥当性・信頼性を検証するための試験を行う。

③痙性対麻痺：臨床評価尺度の作成にあたっては、痙縮と下肢の可動域、歩様を中心とした客観的な評価項目の他に、患者による自己評価も有用な評価項目となり得ると考えられた。臨床評価尺度作成に向け、評価の継続、妥当性の検討を続ける必要があるが、今後は多施設、多症例での検討を

要すると考える。

(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

J-CAT: J-CAT は遺伝子情報を含めた全国規模の患者登録研究であり、遺伝学的未診断例の診断確定や重要な病型の自然歴の解明という重要な役割を果たすプロジェクトである。患者登録数の増加や追跡率の確保などに加えて、登録作業の簡便化や参加者のインセンティブ等も考慮して継続性の高い登録システムとなるよう検討を進めていくことが重要であり、今後も引き続き協力を行っていく方針である。

②多系統萎縮症: 治験の実現に向け、①レジストリー・システムの構築、②臨床スケールの標準化に関する作業を継続している。一研究者、一施設では成し遂げられない事業であり、本研究班全体のご理解・ご協力のもと推進することができた。

③遺伝子検査標準化: 若年発症例における本邦での分子疫学は、既報告と異なっている可能性が考えられた。SACS 遺伝子解析は特徴的な所見を呈した症例に限定するのが効率的と考えられた。exome-first approach の有効性が示唆された。

(5)疫学・臨床・病理

①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。

②脊髄小脳失調症 6 型(SCA6): SCA6 における CAG リピート数、特に正常リピート数の発症年齢に及ぼす影響を明らかとした。また、SCA6 孤発例と出会う機序として、親世代の対立遺伝子 CAG リピートが短く未発症であったという機序を明確に提示した。発症年齢に影響を与える Genetic-factor/修飾因子はポリグルタミン病においても、まだ未解明の要素があり、さらなる検討が必要である。SCA6 の発症年齢には対立正常リピート数も影響を与え、リピート数が極端に短い場合は 80 歳を超えた高齢であっても未発症の場合もありうる。

③脊髄小脳失調症 34 型(SCA34): 本研究で同定された SCA34 の病因遺伝子 *ELOVL4* のミスセンス変異 (p.W246G) は、先に報告されたフランス・カナダ家系における変動性紅斑角皮症を伴う脊髄小脳失調症 (SCA34) と関連する原因変異 (p.L168F) と allelic な変異であり、この報告と併せると、本研究は *ELOVL4* 遺伝子のミスセンス変異が脊髄小脳失調症の原因となることを遺伝学的に確実とし、また皮膚病変を欠き多系統萎縮症に似た画像所見を示すことから SCA34 の臨床的スペクトラムを拡張するものと考えられる。

④病理学的検討: 軟膜下および脳室周囲アストロサイトにおける p- α S の蓄積は、MSA における既知の封入体 (グリア細胞および神経細胞) とは組織学的に異なっている。これらの所見から、アストロサイトにおける p- α S の異常蓄積の機序として、① α S の

過剰発現、② α S の取り込み過多、③ α S の排出過程の異常が考えられる。MSA の脳脊髄液中における α S 濃度の変動要因のひとつとして、軟膜下および脳室周囲のアストロサイトへの p- α S の蓄積が考えられる。

(6)MRI・機能画像

① $[^{11}\text{C}]\text{BF-227 PET}$: パーキンソン病(PD)で集積亢進を示した領域は PD の病理でレビー小体が比較的多い領域と一致していた。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、PDでの $[^{11}\text{C}]\text{BF-227}$ 集積亢進はアミロイド β を反映していないと考えられた。また、経時的変化における補足運動野での $[^{11}\text{C}]\text{BF-227}$ 集積の増加は認知機能悪化との関連が示唆された。

PD と MSA との比較で集積に有意差がみられなかった理由として、平均罹病期間の相違 (PD:3.28 年、MSA:1.74 年) や BF-227 によるレビー小体とグリア細胞質内封入体の α S 蛋白凝集体への結合能力の相違などが考えられた。

$[^{11}\text{C}]\text{BF-227 PET}$ が MSA のみならず PD においても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。

②DKI・QSM 定量解析 : DKI と QSM を組み合わせることによって、早期 Parkinson 病、MSA-P、MSA-C、進行性核上性麻痺の 4 群を感度・特異度 81~100%で鑑別することが可能であり、拡散テンソル画像や従来の定量指標(M/P 比、H/M 比)と比較しても優れていた。発症早期の MSA と類似疾患を高い精度で識別でき、早期診断基準の一つとし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 : MSA 患者は健常群と比較し MMSE や ACE-R が有意に低下しているにも関わらず、萎縮部位は小脳主体であり、大脳皮質は保たれていた。機能的脳内神経回路もほぼ保たれていた。ACE-R 低下群では健常群や ACE-R 正常群と比較し広範な解剖学的神経回路障害を前方優位、上縦束優位に認めた。以上から MSA では大脳皮質より早期に解剖学的神経回路の変化が出現し、認知機能低下にはこれら解剖学的神経回路の障害が関連している可能性が示唆された。

④自己免疫性小脳失調症 : 本会議で作成中の特発性皮質性小脳萎縮症の診断基準案においても、免疫介在性(=自己免疫性)の除外が明記されている。本研究の結果から、頭部 MRI による小脳萎縮の非対称性、SPECT による小脳血流の左右差は、自己免疫性小脳失調症を示唆するひとつの指標になると考えられた。その際は自己抗体を積極的に検索し、腫瘍性病変がみられなくても傍腫瘍症候群を鑑別に抗神経抗体まで測定することが望ましいと考えられた。

(7)分子バイオマーカー

①炎症性サイトカイン : MSA-C の脳内では、神経変性に伴いグリア炎症が生じ、炎症性サイトカインの上昇をきたしていると考えられる。今後、症例数を増やし、特に MSA-C の疾患進行度を反映する末梢血単球バイオマーカーを探索する。MSA-C 疾患初期における末梢血単球を中心とした炎症性機序を抑制できれば、疾患の進行抑制治療につながる可能性がある。

(8)小脳機能の定量的評価法

①プリズム順応：小脳機能評価に関しては、本態性振戦において、健常ボランティアに比べてプリズム順応の機能が低下しており、視覚運動誤差への順応に関わる小脳機能が障害している可能性が示唆された。臨床的に従来から言われている小脳性運動失調が明らかではない場合においても、プリズム順応検査を用いることで小脳の機能障害が検出できる可能性がある。本技術の使用により、従来の小脳症状ではとらえられなかった小脳の機能を分析できるようになり、小脳症状の診断精度が上がり、診断基準の策定などに貢献できると考える。

②3軸加速度計：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。新しい失調症の重症度評価スケールとなり得るスコアリング法の構築の可能性が示された。

運動失調評価スケールを介入試験に用いる際に、連続変数で評価される9-hole PEG testの測定値が最も進行抑制を検出するのに少ない対象患者数ですむことも既に報告されているが、今回施行した歩行解析測定値も連続変数であり、SARAより高い鋭敏性を示したことは妥当な結果と考える。

歩行障害は代表的初発症状であり、早期治療介入を念頭においた臨床試験の観点から利点がある。今後計画される臨床試験の評価項目候補の1つになるものとする。

(8)治療法開発

Varenicline 2mg/日は、既報と同様に SARA 合計スコアを改善するような顕著な薬剤効果は認めなかったが、MJD/SCA3 以外の病型を含む SCD 日本人患者においても体幹失調を改善する可能性がある。

E. 結論

本年度は、診断基準・重症度分類の策定、診療ガイドライン作成の進捗、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。