

ズム (H~K)、四肢の運動機能 (F~K)、神経症状(A~K)のいずれの項目で SDS 及び OPV

CA と比較して高い値を示した。

(2) OPCA は、歩行と姿勢のすべての項目

において (図 6~10)、悪化傾向にあった。SND は「前屈姿勢の有無」、「姿勢の安定性」以外で悪化傾向であった。SDS は「開眼時立位能力」以外で悪化傾向を示した。

(3) 小脳症状 (図 11, 12, 図 18) では、SND が急激な悪化傾向を示した。四肢運動機能においても他疾患群と比較して有意に 2 年目以降の症状の悪化が認められた (図 20)。

D. 考察

本研究では、多系統萎縮症の予後を評価するための生物学的指標の探索を目的に新規登録時から連続して 3 年間、連続して予後を追えた症例を対象に分析を行った。この中で、ら (Neurology. 71(9):p670-676.2008)による診断基準を 2004~2008 年度に登録された新規登録患者 4949 人に適用したところ 1876 例が診断基準項目の記載漏れあるいは基準を満たさないことから対象からはずれることとなった。先般、「特発性小脳失調症: ICA (旧 CCA)」の概念が示されたことから、この 4949 例に対してあらためて ICA の診断アルゴリズムを適用することでどの程度がこの疾患概念にあてはまるかについて検証を進めている。また、予後の解析については、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 では痴呆症状、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。

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) Sato Y, Nakatani E, Watanabe Y, Fukushima M, Nakashima K, Kannagi M, Kanatani Y, Mizushima H. Prediction of prognosis of ALS: Importance of active denervation findings of the cervical-upper limb area and trunk area. *Intractable & Rare Diseases Research*. 4(4):p181-189,2015.
- 2) 金谷泰宏. 難病制圧に向けてーアカデミアにおけるイノベーション創出の現状と展望. *ピオフィリア* 7;p7-12, 2015.
- 3) 金谷泰宏. わが国における難病とは. *日医雑誌* 144(6):p1137-1139,2015.

2. 学会発表

なし

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

表1 MSA3 年連続更新者 診断別 初年度ベースライン表

		ALL	線条体黒質変性症 SND	シャイ・ドレーガー症候群 SDS	オリーブ橋小脳萎縮症 OPCA	不明	検定 種類	p 値
N		80	14	9	55	2		
男		55	10	8	36	1	カイ二乗	0.362
女		25	4	1	19	1		
平均発病年齢			65.1	63.6	62.4		一元配置分散分析	0.531
発病年齢 sd			8.6	10.2	9.5			
家族歴あり			0	0	0			
初発症状	失調症状	51	1	3	46		カイ二乗	0.000
	パーキンソニズム	17	12	2	2		カイ二乗	0.002
	自律神経障害	16	1	5	10		カイ二乗	0.022
	その他	1	0	1	0			
発病様式	緩徐	77	14	7	54	2	カイ二乗	0.009
	亜急性	3	0	2	1	0		
	急性		0	0	0	0		
	その他		0	0	0	0		
経過	進行性	79	14	9	54	2	カイ二乗	0.809
	進行後停止	0	0	0	0	0		
	軽快	0	0	0	0	0		
	その他	1	0	0	1	0		
神経症状 四肢の運動機能 歩行と姿勢について	A. 歩行能力		5.86	2.67	3.95		一元配置分散分析	0.000
	B. パーキンソニズムの要素による歩行異常		3.43	1.22	1.58		一元配置分散分析	0.000
	C. 開眼時立位能力		4.57	3.11	3.56		一元配置分散分析	0.020
	D. 前屈姿勢の有無		2.64	1.11	1.45		一元配置分散分析	0.000
	E. 姿勢の安定性		3.64	1.89	2.15		一元配置分散分析	0.000
	小脳症状							
	F. 指-鼻試験		2.43	1.67	2.44		一元配置分散分析	0.181
	G. 踵-膝試験		2.43	1.67	2.76		一元配置分散分析	0.007
	パーキンソニズム							
	H. 安静時振戦		2.14	1.22	1.13		一元配置分散分析	0.000
I. 固縮		3.64	1.67	1.53		一元配置分散分析	0.000	
J. 指タップ		3.14	1.78	1.71		一元配置分散分析	0.000	

		K. 椅子からの立ち上がり		3.50	1.33	2.20	一元配置分散分析	0.000
歩行と姿勢について		(A~E,5~32点)		20.1	10.0	12.7	一元配置分散分析	0.000
四肢の運動機能		(F~K,6点~30点)		17.3	9.3	11.8	一元配置分散分析	0.000
四肢の運動機能	小脳症状	(F+G,2~10点)		4.9	3.3	5.2	一元配置分散分析	0.043
	パーキンソニズム	(H~K,4~20点)		12.4	6.0	6.6	一元配置分散分析	0.000
神経症状		(A~K,11点~62点)		37.4	19.3	24.5	一元配置分散分析	0.000
自律神経症状	起立性低血圧	あり	27	4	6	17	カイニ乗	0.004
	失神・眼前暗黒感	あり	17	2	5	9	カイニ乗	0.021
	排尿困難	あり	59	10	6	41	カイニ乗	0.875
	尿失禁	あり	26	8	1	15	カイニ乗	0.038
	陰萎(男性のみ)	あり	27	4	5	17	カイニ乗	0.703
	頑固な便秘	あり	34	10	4	19	カイニ乗	0.050
その他の神経所見・症状	痴呆症状	あり	1	3	0	1	カイニ乗	0.009
	幻覚(非薬剤性)	あり	0	2	0	0	カイニ乗	0.009
	失語	あり	1	0	0	1	カイニ乗	0.817
	失行	あり	1	0	0	1	カイニ乗	0.809
	失認	あり	0	0	0	0	カイニ乗	0.000
	他人の手徴候	あり	0	0	0	0	カイニ乗	0.000
	核上性垂直眼球運動麻痺	あり	0	2	0	0	カイニ乗	0.010
	持続性注視方向性眼振	あり	5	3	0	5	カイニ乗	0.242
	嚥下障害	あり	12	6	0	12	カイニ乗	0.056
	構音障害	あり	44	9	2	42	カイニ乗	0.013
	呼吸障害(睡眠時無呼吸, 夜間のいびき)	あり	12	3	0	12	カイニ乗	0.268
	四肢の腱反射	亢進	23	7	1	22	カイニ乗	0.042
		低下	11	0	4	7		
	バビンスキー徴候	あり	6	2	0	6	カイニ乗	0.518
	その他神経所見	あり	5	0	1	4	カイニ乗	0.616
画像所見	1.小脳萎縮	異常あり	58	6	6	52	カイニ乗	0.000
	2.脳幹萎縮	異常あり	41	8	2	39	カイニ乗	0.000
	3.橋の異常信号(十字サイン)	異常あり	23	6	4	19	カイニ乗	0.001
	4.線条体萎縮又は異常信号	異常あり	1	7	1	0	カイニ乗	0.005

	5.第3脳室拡大	異常あり	3	2	0	3		カイニ乗	0.247
	6.大脳萎縮	異常あり	3	2	0	3		カイニ乗	0.247
	7.大脳白質病変	異常あり	2	1	1	1		カイニ乗	1.000
	8.その他	異常あり	3	0	0	3		カイニ乗	0.050
生活状況	食事	自立	58	5	9	49	5	カイニ乗	0.000
		部分介助	5	6	0	5	6		
		不能	1	3	0	1	3		
	入浴	自立	47	3	8	39	3	カイニ乗	0.000
		部分介助	16	7	1	15	7		
		不能	1	4	0	1	4		
	整容	自立	55	4	9	46	4	カイニ乗	0.000
		部分介助	8	6	0	8	6		
		不能	1	4	0	1	4		
	更衣	自立	53	4	8	45	4	カイニ乗	0.000
		部分介助	10	6	1	9	6		
		不能	7	4	0	7	4		
	排泄	自立	52	6	8	44	6	カイニ乗	0.002
		部分介助	11	4	1	10	4		
		不能	1	4	0	1	4		
	移動(50m以上)	自立	37	4	7	30	4	カイニ乗	0.170
		部分介助	18	4	1	17	4		
		車いす使用	7	5	1	6	5		
		不能	2	1	0	2	1		
	階段昇降	自立	29	1	8	21	1	カイニ乗	0.002
		部分介助	22	6	1	21	6		
不能		13	7	0	13	7			
セレジスト	著効	0	0	0	0	0	カイニ乗	0.303	
	効果あり	7	0	3	4	0			
	効果なし	5	1	0	3	1			
	不明	9	1	1	7	0			
ヒルトニン	著効	0	0	0	0	0	カイニ乗	0.441	
	効果あり	3	0	0	2	1			
	効果なし	4	0	0	4	0			
	不明	4	1	1	2	0			

抗パーキンソン薬	a. L-DOPA 製剤	著効	0	0	0	0	0	カイ二乗	0.056
		効果あり	8	6	0	2	0		
		効果なし	8	6	1	0	1		
		不明	9	2	2	5	0		
	b. ドーパミン受容体刺激剤	著効	0	0	0	0	0	カイ二乗	0.304
		効果あり	4	3	1	0	0		
		効果なし	1	1	0	0	0		
		不明	11	3	3	5	0		
	c. 塩酸アマンダジン	著効	0	0	0	0	0	カイ二乗	0.373
		効果あり	3	1	2	0	0		
		効果なし	4	2	1	1	0		
		不明	9	2	2	5	0		
	d. 抗コリン剤	著効	0	0	0	0	0	カイ二乗	0.356
		効果あり	0	0	0	0	0		
		効果なし	4	2	1	0	1		
		不明	7	2	2	3	0		
	e. MAO-B 阻害剤	著効	0	0	0	0	0	カイ二乗	0.386
		効果あり	0	0	0	0	0		
		効果なし	4	1	0	0	3		
		不明	7	2	2	3	0		
f. ドロキシドーパ	著効	0	0	0	0	0	カイ二乗	0.310	
	効果あり	7	2	4	1	0			
	効果なし	1	1	0	0	0			
	不明	8	3	1	3	1			
	鼻腔栄養	あり	2	2	0	0	カイ二乗	0.011	
	胃瘻	あり	1	0	0	1	カイ二乗	0.799	
	気管切開	あり	5	2	0	3	カイ二乗	0.365	
	人工呼吸器	あり	0	0	0	0	カイ二乗	0.000	

赤字は調整済み残差検定で有意に多く、青字は有意にすくなかった(p<005)

図 3

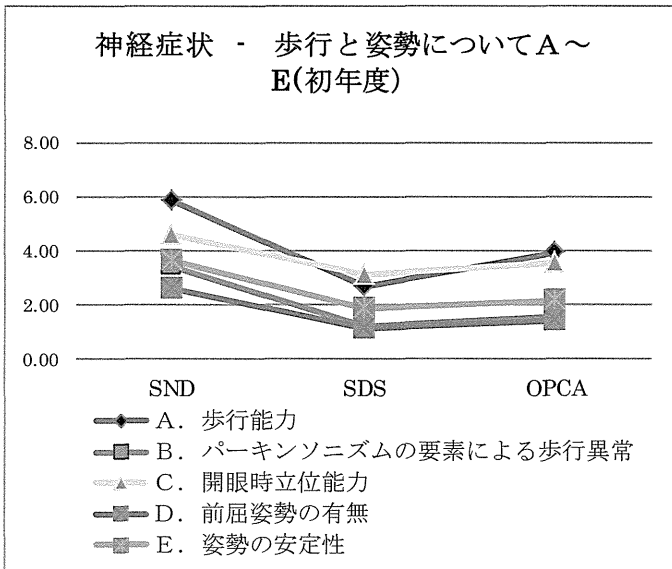


図 4

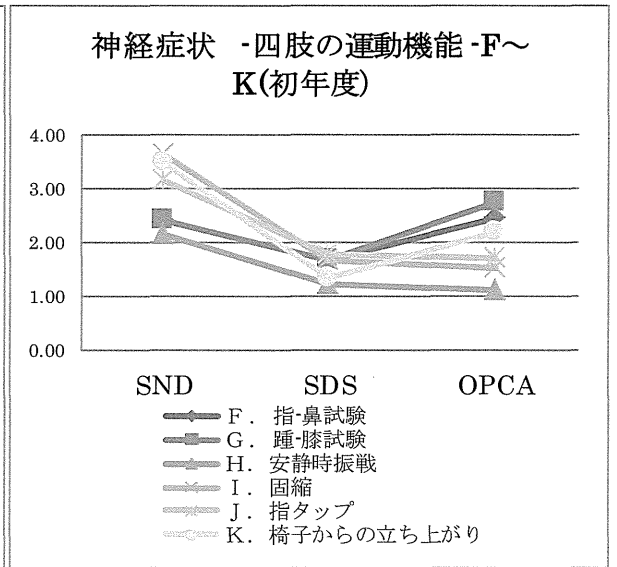


図 5

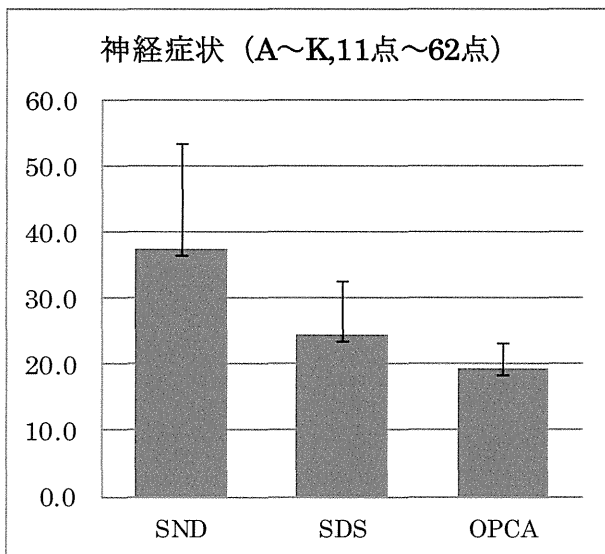


表2 診断名別 各神経症状の3年推移

			n	初年度	1年後	2年後	3年後	フリードマン検定 (各年の差)
歩行能力 (1~9点)	mean	SND	14	5.86	7.14	7.71	8.00	0.009
		SDS	9	2.67	2.78	4.22	5.11	0.034
		OPCA	55	3.95	5.51	6.47	7.11	0.000
	sd	SND		3.03	2.32	1.77	1.84	
		SDS		0.50	0.83	2.64	3.06	
		OPCA		1.83	2.22	2.29	2.05	
	一元配置分散分析 (各病型の差)				0.000	0.000	0.002	0.011
パーキンソニズム (1~5点)	mean	SND	14	3.43	3.50	4.14	4.43	0.002
		SDS	9	1.22	1.22	1.78	2.22	0.033
		OPCA	55	1.58	2.13	2.53	3.00	0.000
	sd	SND		1.28	1.22	1.03	0.94	
		SDS		0.44	0.44	1.30	1.64	
		OPCA		0.92	1.40	1.67	1.72	
	一元配置分散分析 (各病型の差)				0.000	0.001	0.002	0.010
開眼時立位能力 (1~8点)	mean	SND	14	4.57	5.14	5.93	6.50	0.000
		SDS	9	3.11	2.56	3.22	4.11	0.557
		OPCA	55	3.56	4.55	5.40	6.25	0.000
	sd	SND		2.74	2.44	2.50	2.41	
		SDS		1.62	1.42	2.28	2.67	
		OPCA		1.64	1.95	1.98	1.72	
	一元配置分散分析 (各病型の差)				0.020	0.004	0.006	0.011
前屈姿勢の有無 (1~5点)	mean	SND	14	2.64	2.86	2.86	2.71	0.380
		SDS	9	1.11	1.11	1.67	1.78	0.017
		OPCA	55	1.45	1.58	1.69	1.96	0.000
	sd	SND		1.39	1.23	1.29	1.49	
		SDS		0.33	0.33	1.00	0.97	
		OPCA		0.54	0.66	0.81	1.05	
	一元配置分散分析 (各病型の差)				0.000	0.000	0.001	0.114
姿勢の安定性 (1~5点)	mean	SND	14	3.64	3.79	4.36	4.14	0.158
		SDS	9	1.89	1.89	2.33	3.22	0.006
		OPCA	55	2.15	2.93	3.15	3.69	0.000
	sd	SND		1.39	1.31	0.93	1.35	
		SDS		0.93	0.93	1.41	1.56	
		OPCA		1.25	1.45	1.59	1.39	
	一元配置分散分析 (各病型の差)				0.000	0.003	0.004	0.257
指-鼻試験 (1~5点)	mean	SND	14	2.43	2.71	3.29	4.14	0.000
		SDS	9	1.67	1.78	1.89	1.89	0.392
		OPCA	55	2.44	2.69	2.89	3.07	0.000
	sd	SND		1.50	1.20	1.44	1.29	
		SDS		0.50	0.67	0.60	0.60	
		OPCA		0.90	0.92	0.96	1.05	
	一元配置分散分析 (各病型の差)				0.181	0.049	0.017	0.000
踵-膝試験 (1~5点)	mean	SND	14	2.43	2.71	3.14	4.14	0.001
		SDS	9	1.67	1.78	2.11	2.00	0.204
		OPCA	55	2.76	3.04	3.29	3.45	0.000
	sd	SND		1.50	1.33	1.61	1.46	
		SDS		0.50	0.44	0.93	0.87	

			OPCA	0.92	0.90	0.99	1.09	
			一元配置分散分析 (各病型の差)	0.007	0.002	0.027	0.000	
安静時振戦 (1~5点)	mean	SND	14	2.14	2.21	2.36	2.29	0.982
		SDS	9	1.22	1.33	1.33	1.44	0.753
		OPCA	55	1.13	1.31	1.35	1.44	0.014
	sd	SND		1.29	1.12	1.22	1.27	
		SDS		0.44	0.50	0.71	0.73	
		OPCA		0.34	0.63	0.70	0.81	
			一元配置分散分析 (各病型の差)	0.000	0.001	0.001	0.021	
固縮 (1~5点)	mean	SND	14	3.64	3.29	3.50	4.00	0.118
		SDS	9	1.67	1.56	1.56	1.67	0.801
		OPCA	55	1.53	1.64	1.84	1.87	0.000
	sd	SND		1.29	0.91	1.02	0.96	
		SDS		0.44	0.88	0.88	0.87	
		OPCA		0.34	0.85	1.05	1.04	
			一元配置分散分析 (各病型の差)	0.000	0.000	0.000	0.000	
指タップ (1~5点)	mean	SND	14	3.14	3.07	3.71	4.00	0.011
		SDS	9	1.78	1.78	1.78	2.11	0.522
		OPCA	55	1.71	2.04	2.16	2.38	0.000
	sd	SND		1.17	1.07	1.14	1.30	
		SDS		0.67	0.44	0.67	0.93	
		OPCA		0.79	0.84	0.92	1.13	
			一元配置分散分析 (各病型の差)	0.000	0.000	0.000	0.000	
椅子からの立ち上がり (1~5点)	mean	SND	14	3.50	3.86	4.14	4.43	0.029
		SDS	9	1.33	1.44	2.44	3.11	0.003
		OPCA	55	2.20	3.04	3.75	3.95	0.000
	sd	SND		1.51	1.29	1.17	1.09	
		SDS		0.50	0.53	1.67	1.69	
		OPCA		1.10	1.36	1.29	1.22	
			一元配置分散分析 (各病型の差)	0.000	0.000	0.011	0.066	

			n	初年度	1年後	2年後	3年後	フリードマン検定 (各年の差)	
歩行と姿勢について (A~E,5~32点)	mean	SND	14	20.14	22.43	25.00	25.79	0.002	
		SDS	9	10.00	9.56	13.22	16.44	0.012	
		OPCA	55	12.69	16.69	19.24	22.02	0.000	
	sd	SND		9.40	7.61	6.55	6.53		
		SDS		2.50	1.94	7.79	9.13		
		OPCA		5.07	6.60	7.04	6.65		
	一元配置分散分析 (各病型の差)				0.000	0.000	0.001	0.017	
	小脳症状 (F+G,2~10点)	mean	SND	14	4.86	5.43	6.43	8.29	0.001
			SDS	9	3.33	3.56	4.00	3.89	0.145
OPCA			55	5.20	5.73	6.18	6.53	0.000	
sd		SND		3.01	2.50	3.03	2.73		
		SDS		1.00	1.01	1.32	1.27		
		OPCA		1.57	1.63	1.80	1.96		
一元配置分散分析 (各病型の差)				0.043	0.011	0.018	0.000		
パーキンソニズム (H~K,4~20点)		mean	SND	14	12.43	12.43	13.71	14.71	0.004
			SDS	9	6.00	6.11	7.11	8.33	0.069
	OPCA		55	6.56	8.02	9.09	9.64	0.000	
	sd	SND		4.22	3.48	3.75	3.75		
		SDS		1.80	1.62	3.41	3.39		
		OPCA		2.30	2.82	2.94	3.19		
	一元配置分散分析 (各病型の差)				0.000	0.000	0.000	0.000	
	四肢の運動機能 (F~K,6点~30点)	mean	SND	14	17.29	17.86	20.14	23.00	0.000
			SDS	9	19.33	9.33	9.67	11.11	12.22
OPCA			55	11.76	13.75	15.27	16.16	0.000	
sd		SND		6.92	5.72	6.48	6.25		
		SDS		1.66	1.22	3.98	3.90		
		OPCA		3.39	3.72	4.03	4.64		
一元配置分散分析 (各病型の差)				0.000	0.000	0.000	0.000		
神経症状 (A~K,11点~62点)		mean	SND	14	37.43	40.29	45.14	48.79	0.000
			SDS	9	19.33	19.22	24.33	28.67	0.049
	OPCA		55	24.45	30.44	34.51	38.18	0.000	
	sd	SND		15.84	12.87	12.53	12.52		
		SDS		3.67	2.91	11.72	12.59		
		OPCA		8.05	9.84	10.53	10.61		
	一元配置分散分析 (各病型の差)				0.000	0.000	0.000	0.001	

図 6. 歩行能力

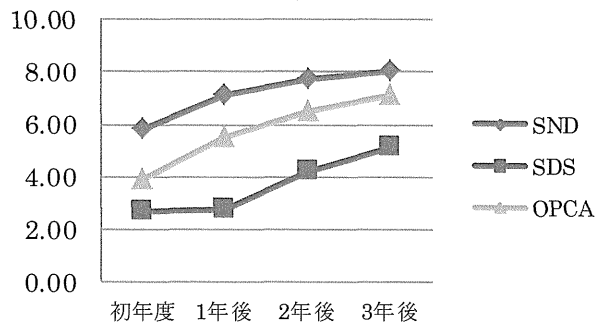


図 7. パーキンソニズム

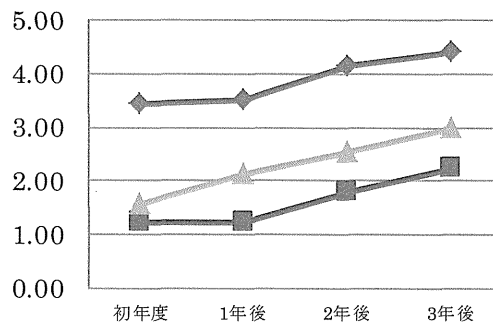


図 8. 開眼時立位能力

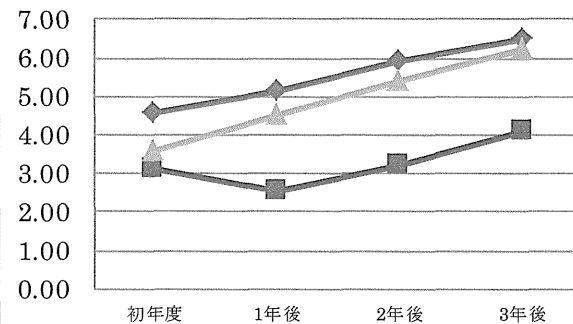


図 9. 前屈姿勢の有無

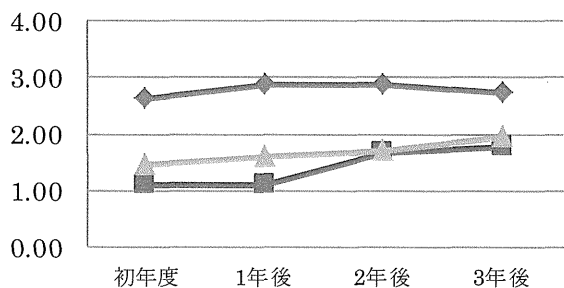


図 10. 姿勢の安定性

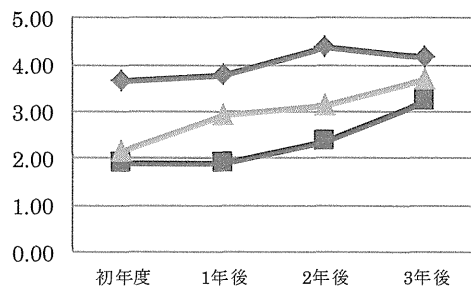


図 11. 指-鼻試験

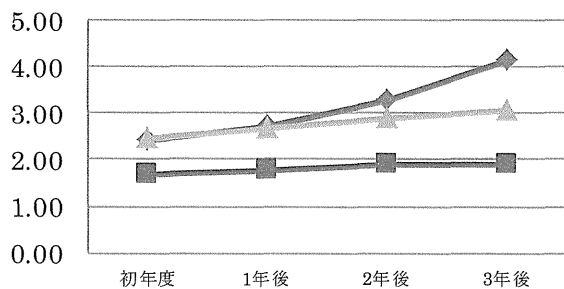


図 12. 踵-膝試験

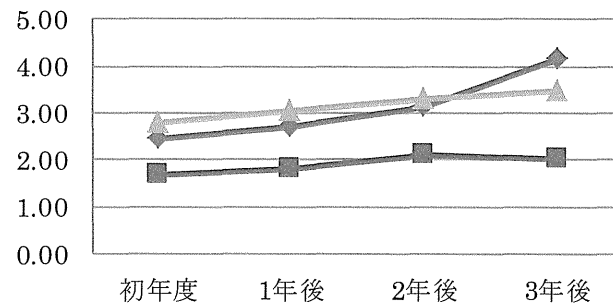


図13. 安静時振戦

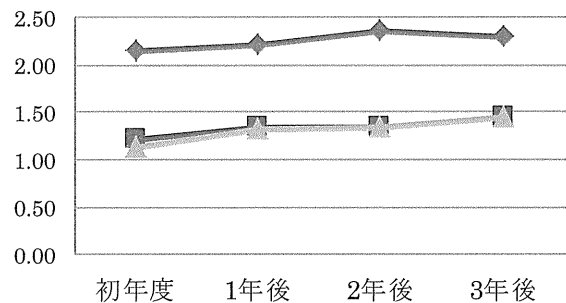


図14. 固縮

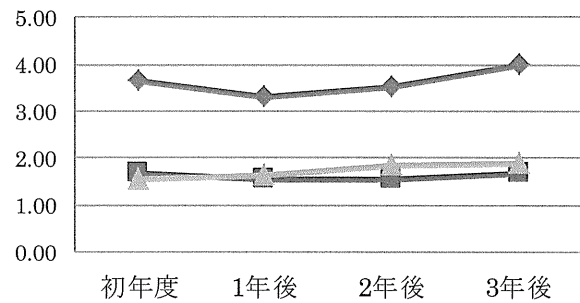


図15. 指タップ

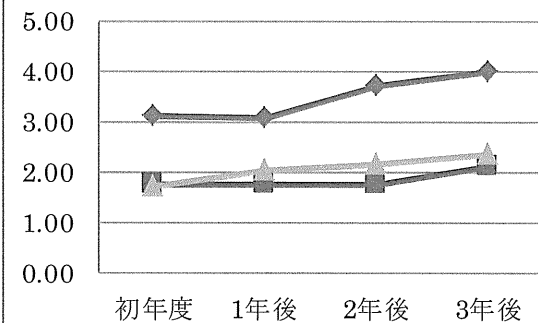


図16. 椅子からの立ち上がり

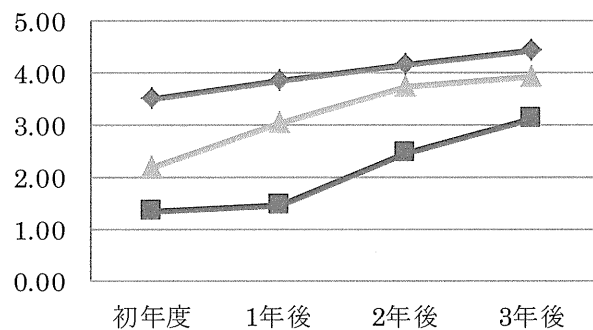


図 17. 歩行と姿勢について(A~E,5~32点)

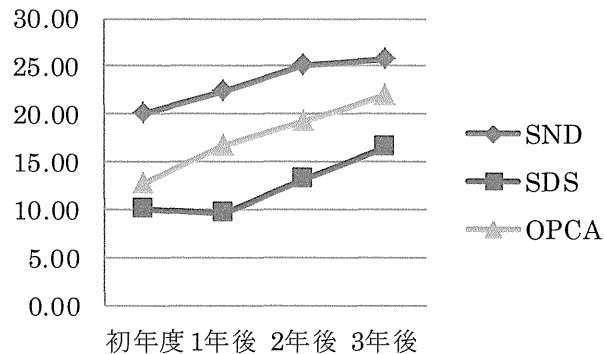


図 18. 小脳症状(F+G,2~10点)

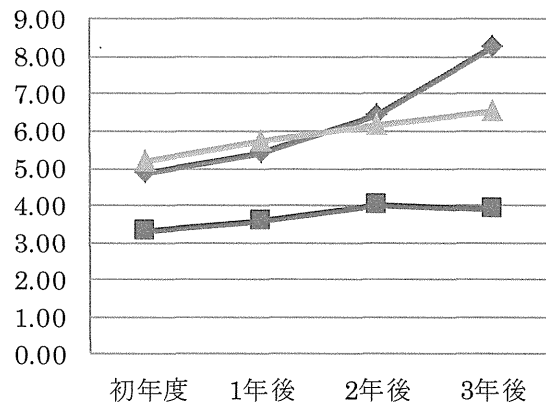


図 19. パーキンソニズム(H~K,4~20点)

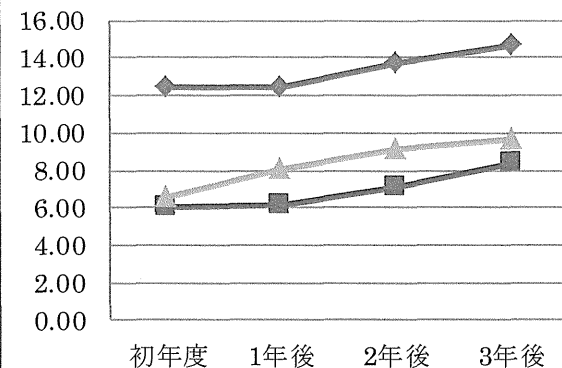


図 20. 四肢の運動機能 (F~K,6点~30点)

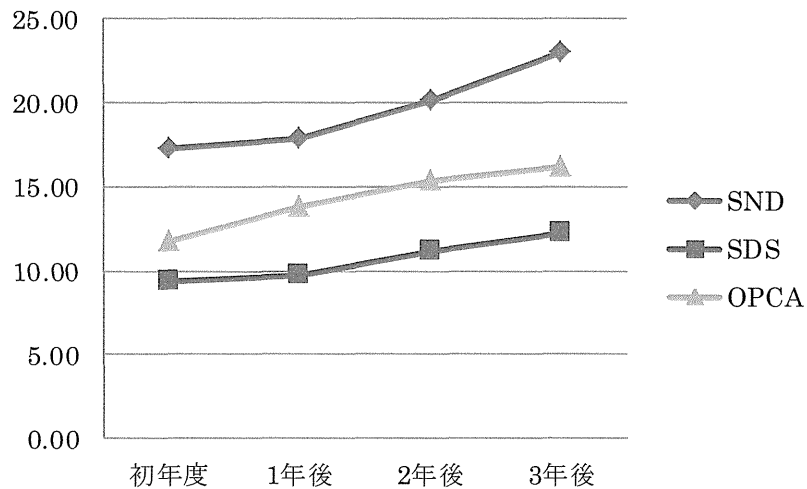
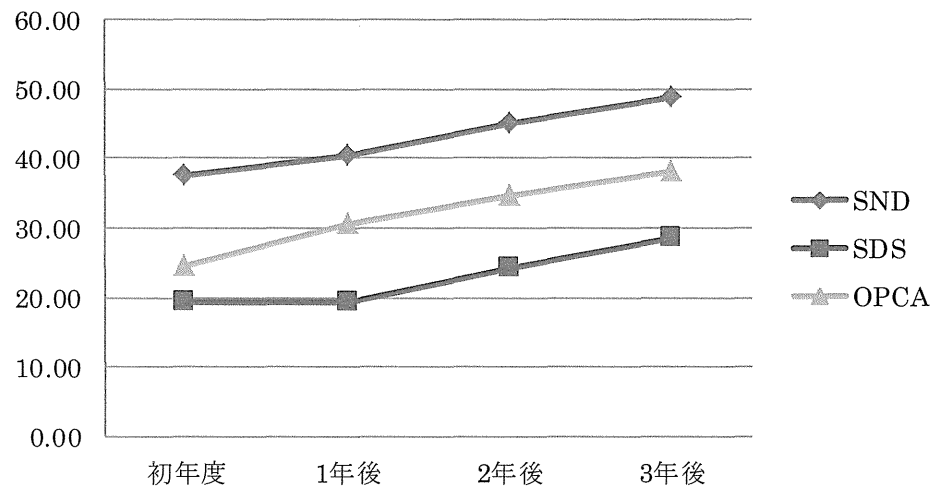


図 21. 神経症状 (A~K,11点~62点)



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

研究分担者：辻 省次	東京大学神経内科
研究協力者：三井 純	東京大学神経内科
松川 敬志	東京大学神経内科
安田 勉	東京大学神経内科
尾方 克久	東埼玉病院神経内科

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（disease-modifying therapy）が見つかっておらず、新たな治療法を開発するための治験の実現が望まれる。治験を実現するためには、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の2点が必須であると考え、実現に向けて具体化作業を継続している。

A. 研究目的

多系統萎縮症（multiple system atrophy, 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。我々の研究グループは、*COQ2* 遺伝子変異が家族性 MSA・孤発性 MSA 患者の発症に関与していることを報告した。*COQ2* 遺伝子は、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。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と考え、CoQ10 補充療法が治療法として有効かどうかを検討するため、治験を計画している。治験を実現するためには、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の2点が必須であると考えられる。

B. 研究方法

①希少難病である MSA に対して、全国的

なレジストリー・システムがあれば治験の計画や実施が大きく推進されるものと期待され、これを実現させる。レジストリー・システムのデザインに際して以下の点に留意した。

レジストリーに関わる事務作業は、秘密保持契約を結んだ医薬品開発業務受託機関に業務を委託する。

登録患者に対して定期的な ADL 調査を行う。これによって、どの重症度の患者がどれくらい登録されているかを把握でき、治験の計画に役立つとともに historical cohort としての自然歴の蓄積につながる。

レジストリー・システムの中に予めゲノム解析を組み込む。これによって遺伝子変異の有無で層別化したリクルート、治験のデザインが可能になる。

②現時点では、MSA の臨床的な評価尺度として UMSARS が広く使われているため、UMSARS の標準化に関する作業を行った。

複数の日本語版が存在したため、翻訳関係者と協議を行い、原著者である Dr. Gregor Wenning の意見も求めながら、統一日本語版 UMSARS ver1.2 を作成した。

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。

(倫理面への配慮)

「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」ならびに「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に従い、研究倫理審査委員会の承認のもとに研究を計画・実施している。被験者に対しては、書面を用いてインフォームド・コンセントを取得した。また、個人情報の取り扱いについて十分に配慮し、研究を行った。

C. 研究結果

①主たる研究機関である東京大学において、上述の業務委託、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で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。

②今年度、UMSARS ver1.2 を完成させた。今後、スケールに関する補足資料の作成を計画する。また、妥当性・信頼性を検証するための試験を計画する。

D. 考察

試験の実現に向け、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。

E. 結論

[参考文献]

[雑誌]

・三井 純. 多系統萎縮症. 医学のあゆみ. 2015年; 255; p.1047-1051

・三井 純. 多系統萎縮症の遺伝学. Annual Review 神経内科 2015. 2015年; p.35-41

[書籍] なし

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

- ・ Mitsui J, Tsuji S. Genomic Aspects of Sporadic Neurodegenerative Diseases. Biochem Biophys Res Commun. 2014; 452: 221-5.29.
- ・ Mitsui J, Matsukawa T, Sasaki H, Yabe I, Matsushima M, Dürr A, Brice A, Takashima H, Kikuchi A, Aoki M, Ishiura H, Yasuda T, Date H, Ahsan B, Iwata A, Goto J, Ichikawa Y, Nakahara Y, Momose Y, Takahashi Y, Hara K, Kakita A, Yamada M, Takahashi H, Onodera O, Nishizawa M, Watanabe H, Ito M, Sobue G, Ishikawa K, Mizusawa H, Kanai K, Hattori T, Kuwabara S, Arai K, Koyano S, Kuroiwa Y, Hasegawa K, Yuasa T, Yasui K, Nakashima K, Ito H, Izumi Y, Kaji R, Kato T, Kusunoki S, Osaki Y, Horiuchi M, Kondo T, Murayama S, Hattori N, Yamamoto M, Murata M, Satake W, Toda T, Filla A, Klockgether T, Wüllner U,

Nicholson G, Gilman S, Tanner CM, Kukull WA, Stern MB, Lee VM-Y, Trojanowski JQ, Masliah E, Low PA, Sandroni P, Ozelius LJ, Foroud T, and Tsuji S. Variants associated with Gaucher disease in multiple system atrophy. *Ann Clin Transl Neurol.* 2015; 2: 417-426

2.学会発表

- 三井 純, 松川 敬志, 石浦 浩之, 市川 弥生子, 後藤 順, JAMSAC, 村山 繁雄, 高嶋 博, 佐々木 秀直, 辻 省次. 多系統萎縮症の疾患関連遺伝子の探

索. 第 55 回神経学会学術大会, 博多, 2014 年 5 月 23 日.

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

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

研究分担者：中島 健二 鳥取大学医学部脳神経内科

研究協力者：安井 建一 同上

中下 聡子 同上

三井 純 東京大学医学部神経内科

辻 省次 同上

研究要旨

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明らかとした。正常対立リピート数が極端に短い場合は80歳台でも未発症の場合がありえることを明らかとし、本邦で少なからず認められる孤発性 SCA6 の発症機序を説明する一因と考えられた。

A. 研究目的

ポリグルタミン病の多くは、伸張 CAG リピート長が発症年齢に逆相関するが、伸張リピート長のみで発症年齢が完全に規定されるわけではなく、その他の修飾因子の存在も考えられている。SCA1、SCA6 では対立遺伝子の正常範囲 CAG リピート長が発症年齢に一定の影響を与えると報告されており、近年では他の SCA の CAG リピート長が発症年齢に影響を与えることも報告され、ポリグルタミン病原因遺伝子間の interaction も考えられ、注目されている。この度 CAG リピート長 22 を持つ SCA6 家系で、対立遺伝子 CAG リピート数が発症年齢に影響を与えていることを明確に示す家系を経験し、SCA の自然史、発症要因を考える上で重要と考えられたので家系を解析し、これまで行ってきた自然史研究から得られた知見や既報告との関連性を検討した。

B. 研究方法

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において、臨床像、頭部画像、遺伝学的検査を解析し、特に発症年齢と遺伝学的検査結果に注目して検討した。

(倫理面への配慮)

遺伝学的検査においては、遺伝学的検査におけるインフォームドコンセントと同意を取得し行った。

C. 研究結果

家系内にはリピート数 22/22 をもつ 40 歳台発症者と 22/13 をもつ 70 歳台発症者と 22/7 をもつ 80 歳台未発症者をそれぞれ 2 名ずつ認めた。(図 1)

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り

ピート数総和と発症年齢の相関図（図 2）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。

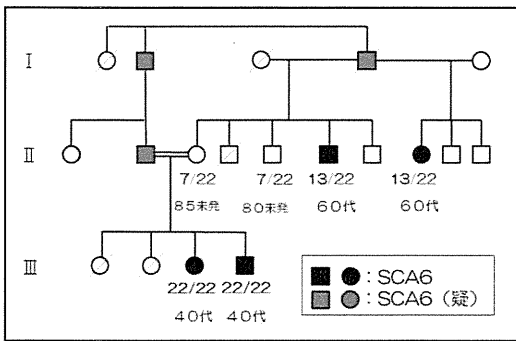


図 1 . SCA6 家系図

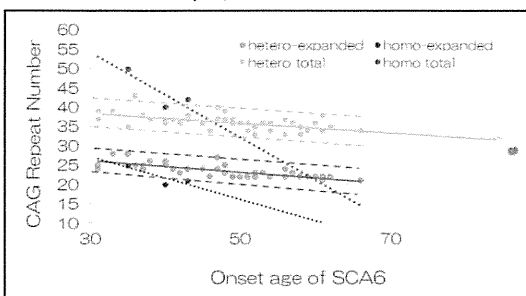


図 2. SCA6 自然史研究で得られた発症年齢とリピート数（伸長およびリピート数総和）

D. 考察

高齢未発症者を含む対立遺伝子 CAG リピート数の異なる SCA6 家系を経験し、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。

E. 結論

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。

[参考文献]

- 1) Tezenas du Montcel S, et al. Modulation of the age at onset in spinocerebellar ataxia by CAG tracts in various genes. Brain. 2014; 137: 2444-55.
- 2) Tezenas du Montcel S, et al. Prediction of the age at onset in spinocerebellar ataxia type 1, 2, 3 and 6. J Med Genet. 2014; 51(7): 479-86.
- 3) Yasui et al. 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.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Adachi T, (Nakashima K 6 人中 6 番目) et al. Autopsy case of spinocerebellar ataxia type 31 with severe dementia at the terminal stage. Neuropathology. 2015; 35(3): 273-9.

Mitsui J, (Nakashima K. 71 人中 41 番目) et al. Variants associated with Gaucher disease in multiple system atrophy. Ann Clin Transl Neurol. 2015; 2(4): 417-26.

2. 学会発表

安井建一ら. CACNA1a 遺伝子 CAG リピート数が SCA6 発症年齢に及ぼす影響. 第 98 回日本神経学会中国・四国地方会. 高松, 2015/6/27

安井建一ら. 脊髄小脳失調症 6 型の多施設共同自然史研究. 第 33 回神経治療学会. 名古屋, 2015/11/26.

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

なし

ELOVL4 遺伝子異常による SCA34

研究分担者：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
研究協力者：尾崎心¹⁾,土井宏²⁾,三井純³⁾,佐藤望¹⁾,飯國洋一郎⁴⁾,馬嶋貴正¹⁾,山根清美⁴⁾,入岡隆⁵⁾,石浦浩之³⁾,土井晃一郎⁶⁾,森下真一⁶⁾,東美和¹⁾,関口輝彦⁷⁾,小山主夫⁸⁾,上田直久²⁾,三浦義治⁹⁾,宮武聡子¹⁰⁾,松本直通¹⁰⁾,横田隆徳¹⁾,田中章景²⁾,辻省次³⁾,水澤英洋^{1,11)}

- 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分野（神経内科）
- 2)横浜市立大学大学院医学研究科 神経内科学
- 3)東京大学大学院医学系研究科神経内科学
- 4)太田熱海病院神経内科
- 5)横須賀共済病院神経内科
- 6)東京大学大学院新領域創成科学研究科バイオデータベース分野
- 7)都立神経病院神経内科
- 8)藤沢市民病院神経内科
- 9)がん・感染症センター都立駒込病院神経内科
- 10)横浜市立大学大学院医学研究科遺伝学
- 11)国立精神・神経医療研究センター病院

研究要旨（タイトル ELOVL4 遺伝子異常による SCA34）

これまで 30 程度の脊髄小脳失調症（SCA）の原因遺伝子が同定され年々増えているが、未だ原因が同定されていない家系も多数存在している。これら未同定の SCA は、SCA の診断・診療上大きな課題であった。

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なった。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スを用いて 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。

この変異 (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。

A. 研究目的 (項目タイトル ELOVL4 遺伝子異常による SCA34)

これまで多くの脊髄小脳失調症(SCA)の原因遺伝子が同定されてきたが、今なお、2割から3割程度のSCA家系(発端者)は未同定SCAに分類されている状況であり、SCAの診療上の、あるいは診断アルゴリズム上の問題となっていた。残りの未同定SCAについては、これまで家系サイズが小さいなどの問題があり解析の困難さを伴っていた。しかし近年の連鎖解析と次世代シーケンシングを組み合わせた方法により原因遺伝子変異が同定される報告が神経変性疾患において散見されるようになってきており、本研究ではこのアプローチにより、本邦の興味深い臨床経過を呈する未同定SCA二家系について原因遺伝子変異の同定を図った。

B. 研究方法

日本人未同定SCA二家系の構成員11名(家系A:9名、家系B:2名)について、適切な説明と同意取得(インフォーム・ドコンセント)・署名を得て研究を行なった。臨床的特徴を解析するとともにMRI画像の解析、さらに遺伝子採血を行い通常の遺伝子診断のほか、高密度SNPアレイを用いた連鎖解析、次世代シーケンシングによる解析を行なった。

(倫理面への配慮)

研究は本学医学部倫理審査委員会の承認を得て行なわれた。

C. 研究結果

発症は10歳代から50歳代であり、症状は緩徐進行性の歩行失調を主訴とした。神経学的診察では眼球運動障害・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。脳MRIでは小脳・橋の萎縮と、MRIを施行できた6例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。SNPアレイを用いた連鎖解析と次世代シーケンスを用いて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。

D. 考察

当該遺伝子変異は、先年報告されたフランス・カナダ家系にて同定された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、この変異の同定により、ELOVL4がSCAの原因遺伝子としてより確実となったと同時に、我々の二家系とフランス・カナダ家系の違いも大きく、SCA34の臨床的スペクトラムを拡張するものと考えられる。

また、SCA34におけるこの変異(p.W246G)をもつ患者は画像診断上は多系統萎縮症にも似た特徴を有しているため、SCAや多系統萎縮症の診断においては、橋十字サイン・橋正中線状高信号を呈するSCAで既に知られたSCA2やSCA3/MJDの他に特にSCA34にも留意すべきであると考えられた。

E. 結論

本邦未同定SCA二家系の分子遺伝学的解析により原因遺伝子変異(p.W246G in ELOVL4)を同定した。臨床的に多系統障害型の症候を呈し、画像上は多系統萎縮症にも類似した橋・小脳萎縮と橋十字サイン・橋正中線状高信号を呈したため、SCAや多系統萎縮症の診断上注意が必要である。

[参考文献]

[雑誌] Ozaki K, Doi H, Mitsui J, Sato N, Iikuni Y, Majima T, Yamane K, Irioka T, Ishiura H, Doi K, Morishita S, Higashi M, Sekiguchi T, Koyama K, Ueda N, Miura Y, Miyatake S, Matsumoto N, Yokota T, Tanaka F, Tsuji S, Mizusawa H, Ishikawa K. A novel mutation in ELOVL4