

leading to spinocerebellar ataxia (SCA) with the hot cross bun sign but lacking erythrokeratoderma: a broadened spectrum of SCA34.JAMA Neurology.2015 : 72 ; 797-805.

[書籍]著者名. 題名.In: 編集者名・編.
書籍名,発行地,発行所名,発行年 ; 頁-頁.

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

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

leading to spinocerebellar ataxia (SCA) with the hot cross bun sign but lacking erythrokeratoderma: a broadened spectrum of SCA34.JAMA Neurology.2015 : 72 ; 797-805.

2.学会発表

無し

H.知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む.)

1.特許取得

無し

2.実用新案登録

無し

3.その他

無し

小脳失調症画像の検討 ～自己免疫性小脳失調症を中心に～

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	崎山 佑介	鹿児島大学大学院 神経内科・老年病学講座
	樋口雄二郎	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
	西郷 隆二	鹿児島大学大学院 神経内科・老年病学講座
	平松 有	鹿児島大学大学院 神経内科・老年病学講座
	安藤 匡宏	鹿児島大学大学院 神経内科・老年病学講座
	田代 雄一	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

研究要旨

小脳失調症の画像的特徴を明らかにすることを目的に小脳失調を呈する患者 181 例の調査を行い、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ことを明らかにした。

A. 研究目的

平成 25 年度の運動失調班会議で自己免疫性小脳失調症に代表されるような“治療可能な小脳失調症（treatable ataxia）”の頻度は小脳失調症全体の約 2 割であると報告し、一見 SCD とと思われる症例においても自己免疫性疾患を見逃さないことを報告した。さらに自己免疫性脳症の代表疾患である橋本脳症には、年単位で緩徐に進行するものも存在しており、一見、脊髄小脳変性症と思われる症例においても自己免疫性脳症を見逃さないことを強調した。この 2 年間、MRI と SPECT で顕著な左小脳萎縮をみとめた慢性経過の自己免疫性症小脳失調症を経験したことを機会に、非対称性の小脳萎縮や小脳血流低下が自己免疫性小脳失調症を疑うべき指標となり得るか検討した。

B. 研究方法

2004 年 4 月～2015 年 10 月に入院した患者の中から、小脳失調を呈する患者 181 例を選出・対象とし、診療録ベースで後方視的に調査した。原因については、変性疾患、遺伝性疾患、炎症・自己免疫性疾患、代謝・中毒性疾患、ミトコンドリア異常症、腫瘍性疾患、その他疾患の 7 つに分類し、それぞれの頻度を調査した。そのなかで MRI、SPECT 画像の非対称性に着目し、その臨床像や原因別の頻度について検討した。

C. 研究結果

小脳失調症を呈する症例 181 例を原因別にみると、変性疾患が 81 例(45%)、遺伝性疾患が 37 例(20%)、炎症性・自己免疫性疾患が 34 例(19%)、代謝・中毒性疾患が 10 例(6%)、ミトコンドリア異常症が 9 例(5%)、腫瘍性疾患が

4例(2%)、その他疾患が6例(3%)であった。MRIで非対称性の小脳萎縮を認めた例を原因別にみると、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を原因別にみると、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。

D. 考察

小脳萎縮や小脳血流低下の非対称性は、原因別では炎症性・自己免疫性疾患に多くみられた。過去にグルテン失調症9例のうち2例に小脳萎縮の非対称性が報告されており、自験例のグルテン失調症も発症から16年の慢性経過にも関わらず、左小脳半球の顕著な萎縮をきっかけに自己免疫性を疑い診断に至った。また、2004年、Dalmauらの報告では傍腫瘍症候群の小脳失調型はMRI異常がみられないことを強調していたが、自験のMa2抗体陽性小脳失調症2例はいずれもMRI、SPECT上の非対称性に特徴があり、悪性腫瘍をみとめなかったが抗神経抗体を測定し診断に至っている。一方で、変性疾患と以前に診断した例においても小脳萎縮や小脳血流低下の非対称性を数例にみとめたが、自己抗体の検索が不十分であり、さらに悪性腫瘍の検索のみで傍腫瘍症候群を否定していた為、抗神経抗体も測定されていなかった。これらの変性疾患のなかに自己免疫性小脳失調症が含まれている

可能性が考えられた。

E. 結論

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。

[参考文献]

- 1) Nanri K, Mitoma H, Ihara M, Tanaka N, Taguchi T, Takeguchi M, Ishiko T, Mizusawa H. Gluten Ataxia in Japan. *Cerebellum* 2014;13:623-627
- 2) F Graus, J Y Delattre, J C Antoine, J Dalmau, B Giometto, W Grisold, J Honnorat, P Sillevs Smitt, Ch Vedeler, J J G M Verschuuren, A Vincent, R Voltz. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *JNNP* 2004;75:1135-1140

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表 (2015/4/1~2016/3/31 発表)

1. Matsuura E, Kubota R, Tanaka Y, Takashima H, Izumo S. Visualization of HTLV-1-specific cytotoxic T lymphocytes in the spinal cords of patients with HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2015;74(1);2-14
2. Matsuura E, Yoshimura A, Nozuma S, Higuchi I, Kubota R, Takashima H. Clinical presentation

of axial myopathy in two siblings with HTLV-1 associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP). BMC Neurol. 2015;28;15:18.

3. 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, Trojanowski JQ, Masliah E, Low PA, Sandroni P, Ozelius LJ, Foroud T, Tsuji S. Variants associated with Gaucher disease in multiple system atrophy. Ann Clin Transl Neurol. 2015;2(4);417-26.

4. Nakazato Y, Mochizuki H, Ishii N, Ohkubo R, Hirano R, Takashima H, Shiomi K, Nakazato M. Spinocerebellar ataxia 36 accompanied by cervical dystonia. J Neurol Sci. 2015 Oct;357(1-2);304-6.

5. Sakiyama Y, Kanda N, Higuchi Y, Yoshimura M, Wakaguri H, Takata Y, Watanabe O, Yuan J, Tashiro Y, Saigo R, Nozuma S, Yoshimura A, Arishima S, Ikeda K, Shinohara K, Arata H, Michizono K, Higashi K, Hashiguchi A, Okamoto Y, Hirano R, Shiraishi T, Matsuura E, Okubo R, Higuchi I, Goto M, Hirano H, Sano A, Iwasaki T, Matsuda F, Izumo S, Takashima H. New type of encephalomyelitis responsive to trimethoprim/sulfamethoxazole treatment in Japan. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2015 Aug 13;2(5);e143

6. Koichihara R, Saito T, Ishiyama A, Komaki H, Yuasa S, Saito Y, Nakagawa E, Sugai K, Shihara T, Shioya A, Saito Y, Higuchi Y, Hashiguchi A, Takashima H, Sasaki M. A mild case of giant axonal neuropathy without central nervous system manifestation. Brain Dev. 2015 Sep 14. pii:S0387-7604(15)00180-1.

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

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

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：森 文秋、中村 桂子、丹治 邦和、三木 康生

弘前大学大学院医学研究科脳神経病理学講座

柿田 明美 新潟大学脳研究所生命科学リソース研究センター

高橋 均 新潟大学脳研究所病理学分野

研究要旨

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。今回、MSA の長期経過例では軟膜下および脳室周囲アストロサイトにリン酸化 α S（p- α S）の蓄積が起り得ることを見出したので報告する。

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、この構造物はアストロサイトの突起に局在すると考えられた。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。

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。

A. 研究目的

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[文献 1]。今回、MSA の長期経過例では脳幹・脊髄の軟膜下および側脳室周囲のアストロサイトにリン酸化 α S（p- α S）の蓄積が起り得ることを見出した。この所見は、脳脊髄液中の α S 濃度の変動要因のひとつとして重要な所見であると思われるので報告する。

B. 研究方法

対象：MSA15 例、レビー小体病 20 例、正常対照 20 例の剖検組織を用いた。

方法：各例の前頭葉、側頭葉、基底核、小脳、脳幹および脊髄の 4 μ m 厚パラフィン切片を用い、免疫組織化学的に検索した。さらに、10%ホルマリンで固定された脊髄から 50 μ m 厚のビブラトーム切片を作成し、p- α S 抗体を用いて包埋前免疫電顕法（DAB 発色法、

金コロイド銀増感法)による超微形態観察を実施した。

(倫理面への配慮)

本研究で使用した剖検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

MSA15例中6例(40%)の脳幹および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。同部位は p62 やユビキチン、Gallyas-Braak 染色に陰性であった。蛍光二重免疫染色では、アストロサイトのマーカーである GFAP と p- α S の共局在を認めたが、オリゴデンドロサイトのマーカーである p25 α や軸索のマーカーであるリン酸化ニューロフィラメントは陰性であり、この構造物はアストロサイトの突起に局在すると考えられた。免疫電顕では、軟膜下アストロサイトの突起において、顆粒状および小胞状構造物に免疫反応性を認めたが、異常な線維性構造物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。レビー小体病と正常対照には p- α S 陽性アストロサイトは認められなかった。

D. 考察

これまで MSA7 例中 3 例で小脳 Bergmann glia に少数の α S 陽性構造物を認めたことが報告されている[文献 2]。しかし、小脳以外の部位においてアストロサイトに p- α S の蓄積を認めた報告はない。本例に認めた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、p62、ユビキチン、Gallyas-Braak 染色で陰性であり、線維性凝集を形成していないという点で、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。培養アストロサイトは α S を発現しうるが、今回認められた特徴的な分布は過剰発現だけでは説明できない。アストロサイトが封入体に由来する p- α S を取り込んだ可能性もあるが、グリア封入体(GCI)の分布は今回のアストロサイトの分布とは一致しない。我々は MSA の中枢神経系では、今回認められたルートを紹介して、異常あるいは過剰な α S が脳脊髄液中に排出されている可能性を考えている。このルートの排出機能が低下することで、MSA では脳脊髄液中の α S 濃度が低下している可能性がある。

E. 結論

MSA の長期経過例では軟膜下および脳室周囲のアストロサイトに p- α S が蓄積する。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。

[参考文献]

1. Sako W, Murakami N, Izumi Y, Kaji R. Reduced α -synuclein in cerebrospinal fluid in synucleinopathies: evidence from a meta-analysis. *Mov Disord* 2014; 29: 1599-1605.
2. Piao YS, Mori F, Hayashi S, Tanji K, Yoshimoto M, Kakita A, Wakabayashi K, Takahashi H. α -Synuclein pathology affecting Bergmann glia of the cerebellum in patients with alpha-synucleinopathies. *Acta Neuropathol* 2003; 105: 403-409.

F. 健康危険情報

該当なし。

G.研究発表 (2015/4/1~2016/3/31 発表)

1.論文発表

1. 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 α -synuclein pathology in mice. *Brain Pathol* 2015; 25: 552-564.
2. Nakamura K, Mori F, Tanji K, Miki Y, Yamada M, Kakita A, Takahashi H, Utsumi J, Sasaki H, Wakabayashi K. Isopentenyl diphosphate isomerase, a cholesterol synthesizing enzyme, is localized in Lewy bodies. *Neuropathology* 2015; 35: 432-440.
3. Kon T, Miki Y, Tanji K, Mori F, Tomiyama M, Toyoshima Y, Kakita A, Takahashi H, Utsumi J, Sasaki H, Wakabayashi K. Localization of nuclear receptor subfamily 4, group A, member 3 (NR4A3) in Lewy body disease and multiple system atrophy. *Neuropathology* 2015; 35: 503-509.
4. Nakamura K, Mori F, Kon T, Tanji K, Miki Y, Tomiyama M, Kurotaki H, Toyoshima Y, Kakita A, Takahashi H, Yamada M, Wakabayashi K. Filamentous aggregations of phosphorylated α -synuclein in Schwann cells (Schwann cell cytoplasmic inclusions) in multiple system atrophy. *Acta Neuropathol Comm* 2015; 3: 29.
5. Tanji K, Miki Y, Maruyama A, Mimura J, Matsumiya T, Mori F, Imaizumi T, Itoh K, Wakabayashi K. Trehalose intake induces chaperone molecules along with autophagy in a mouse model of Lewy body disease. *Biochem Biophys Res Com* 2015; 465: 746-752.
6. Mori F, Tanji K, Miki Y, Toyoshima Y, Yoshida M, Kakita A, Takahashi H, Utsumi J, Sasaki H, Wakabayashi K. G protein-coupled receptor 26 immunoreactivity in intranuclear inclusions associated with polyglutamine and intranuclear inclusion body diseases. *Neuropathology* (in press).
7. Nakamura K, Mori F, Kon T, Tanji K, Miki Y, Tomiyama M, Kurotaki H, Toyoshima Y, Kakita A, Takahashi H, Yamada M, Wakabayashi K. Accumulation of phosphorylated α -synuclein in subpial and periventricular astrocytes in multiple system atrophy of long duration. *Neuropathology* (in press).
8. Miki Y, Tanji K, Mori F, Utsumi J, Sasaki H, Kakita A, Takahashi H, Wakabayashi K. Alteration of upstream autophagy-related proteins (ULK1, ULK2, Beclin1, VPS34, and AMBRA1) in Lewy body disease. *Brain Pathol* (in press).
9. Nakamura K, Mori F, Tanji K, Miki Y, Toyoshima Y, Kakita A, Takahashi H, Yamada M, Wakabayashi K. α -Synuclein pathology in the cranial and spinal nerves in Lewy body disease. *Neuropathology* (in press).
10. Tanji K, Miki Y, Maruyama A, Mori F, Mimura J, Itoh K, Kamitani T, Wakabayashi K. The role of NUB1 in α -synuclein degradation in Lewy body disease model mice. *Biochem Biophys Res Com* (in press).

2.学会発表

1. 森 文秋、丹治邦和、三木康生、豊島靖子、吉田眞理、柿田明美、高橋 均、内海 潤、佐々木秀直、若林孝一. ポリグルタミン病ならびに核内封入体病における G タンパク質共役受容体 GPR26 の局在. 第 56 回日本神経病理

- 学会. 福岡、2015年6月3-5日
2. 三木康生、丹治邦和、森文秋、柿田明美、高橋均、内海潤、佐々木秀直、若林孝一. オートファジー関連タンパク質 (ULK1、ULK2、VPS34、AMBRA1) はレビー小体の形成過程に関与している. 第56回日本神経病理学会. 福岡、2015年6月3-5日
 3. 今 智矢、三木康生、丹治邦和、森 文秋、富山誠彦、豊島靖子、柿田明美、高橋 均、内海 潤、佐々木秀直、若林孝一. Neuron derived orphan receptor-1 はシヌクレイノパチーの封入体に局在する. 第56回日本神経病理学会. 福岡、2015年6月3-5日

4. 中村桂子、森文秋、今智矢、丹治邦和、三木康生、富山誠彦、黒滝日出一、山田正仁、柿田明美、高橋均、若林孝一. Schwann細胞にリン酸化 α シヌクレインの蓄積を認めた多系統萎縮症の1剖検例. 第56回日本神経病理学会. 福岡、2015年6月3-5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

「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

研究分担者：大西 浩文 札幌医科大学医学部公衆衛生学講座

研究要旨

「難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究」班（「難病疫学研究班」）は、「予防要因の解明」、「予後の解明」、「頻度分布の解明」の3本柱を目的とし、全国の公衆衛生学、疫学研究者を中心とした研究班である。以前より着手している研究の継続以外に、本研究班の研究分担者・研究協力者を臨床班とのリエゾンとして配置し、臨床班と共同して疫学研究を進める体制を構築することも目的の一つとしている。今年度より「運動失調症の医療基盤に関する調査研究班」（運動失調症政策班）に加わり、研究協力を行うことになるが、現在進行中の Japan consortium of Ataxias (J-CAT) の特に自然史研究に関しては疫学班と共通する研究手法であり、研究協力の可能性が考えられる。今回は今後の研究協力の可能性について報告する。

A. 研究目的

「難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究」班（以下、「難病疫学研究班」）では、研究班の研究分担者・研究協力者を臨床班に疫学リエゾンとして配置し、臨床班と共同して疫学研究を進める体制を構築することを目的の一つとしている。今年度より、「運動失調症の医療基盤に関する調査研究班（以下、「運動失調症政策班」）に加わったことから、今後の協力の可能性について報告する。

B. 研究方法

難病疫学班においては、難治性疾患の患者に関する疫学データの継続的な収集・分析を行うことにより、難治性疾患の（1）予防要因の解明、（2）予後の解明、（3）頻度分布の解明を目指すこと、特定の難治性疾患を研究対象とする臨床研究班と協力し、これらの

3課題に関する研究を実施していくことを目的としている。症例対照研究を主体とした予防要因の解明、全国疫学調査を主体とした頻度分布の解明、疾病登録・患者追跡を主体とした予後の解明を行うための研究を進めてきており、これらの経験を生かして臨床班で行われる疫学研究に協力していくことになる。

運動失調症政策班では、現在、脊髄小脳変性症（SCD）を対象に、1)必要な臨床情報を伴う患者登録、2)遺伝子検査による診断精度の向上、3)重要な病型の前向き自然歴調査、4)遺伝子診断未確定における分子遺伝学的研究を目的とした、Japan consortium of Ataxias (J-CAT) の構築に向けた準備が進んでいる。患者登録システムに関しては、既に筋疾患を対象としてクラウドサーバーを用いた Web 患者登録システムが構築されており¹⁾、このシステムを用いた登録を行うよう準備を進めている。研究班協力施設、国立精神・神経医

療研究センター (NCNP)、難病情報センター、患者友の会を通じての情報公開を行い、1,000例を目標として登録を進める方針である。

臨床情報としては、診断名、発症年齢、初発症状、家族歴、modified Ranking Scale、一般身体所見、神経学的所見、Scale for the assessment and rating of ataxia (SARA)、unified MSA rating scale (UMSARS)、Motor Examination Scale、自律神経検査、血液検査、髄液検査、画像検査所見を登録する。

登録後の追跡調査として、clinical research coordinator (CRC)がかかりつけ医療機関に定期的な臨床情報の確認を行うことや、患者本人にも電話インタビューを行っていく予定である。

(倫理面への配慮)

文部科学省・厚生労働省の「人を対照とする医学研究に関する倫理指針」に基づき、十分な倫理的配慮を行う方針である。J-CATについては本年度、既に国立精神・神経医療研究センターの倫理審査委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

J-CATは平成26年度より準備を進め、現在までにWeb患者登録システムの構築、遺伝子検査体制整備、プロトコルの作成および倫理審査まで終了している。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、追跡調査プロトコルの作成が今後の作業として残されている。

D. 考察

J-CATの「自然歴調査」は、難病疫学研究班の目的の一つである患者登録・自然歴調査による「予後の解明」に該当することから、

本研究の準備段階からメンバーとして参画し、円滑な研究遂行のため協力していく方針である。

J-CATの患者登録の方法としては、SCD患者が主体的にWeb上からシステムに登録して参加することが可能になっている。医療機関が主体となるレジストリ研究においては、他疾患への罹患や転居・転院などのイベントのため登録時の医療機関の通院が中断となるような場合に脱落となりやすいことや小さな医療機関に通院中の患者が登録されにくいというデメリットがあるが、患者主体の登録が行われる場合にはこうしたデメリットを解決できる可能性が考えられる。ただし、患者主体の登録方法だけでは、比較的罹病期間の長く、疾病に対する知識があり、レジストリ研究の重要性に理解のある患者中心の登録となる可能性や新規診断例が登録されにくいと考えられ、研究結果に選択バイアスの影響を受ける可能性がある。そのため、運動失調症政策班の班員の所属施設を含めた国内の主要な医療機関の協力を得た登録も合わせて進めていくことになる。

その他にも登録対象者における選択バイアスの低減、ベースラインデータの欠損の予防、追跡データ欠損の予防、脱落の偏りの防止に向けた対策について検討する必要がある。また、CRCによる追跡調査方法や確認する情報内容についての検討にも協力していく。

E. 結論

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。

[参考文献]

1) Nakamura H, Kimura E, Mori-Yoshimura M, Komaki H, Matsuda Y, Goto K, Hayashi YK, Nishino I, Takeda SI, Kawai M. Characteristics of Japanese Duchenne and Becker muscular dystrophy patients in a novel Japanese national registry of muscular dystrophy (Remudy). Orphanet J Rare Dis. 2013; 8: 60.

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

なし

H.知的財産権の出願・登録状況

なし

シヌクレイノパチー患者での $[^{11}\text{C}]\text{BF-227}$ PETによる α -シヌクレイン蛋白凝集体の画像化

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 東北大学加齢医学研究所 ニューロ・イメージング研究部門
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

研究要旨

シヌクレイノパチーの代表的疾患であるパーキンソン病(PD)においても多系統萎縮症(MSA)同様に $[^{11}\text{C}]\text{BF-227}$ PETが α -シヌクレイン(αS)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。 $[^{11}\text{C}]\text{BF-227}$ PETによってPDの生体脳内 αS 蛋白凝集体についても可視化・画像化が可能であったが、MSAとの早期診断鑑別には有用ではなかった。

A. 研究目的

ヌクレイノパチーの代表的な疾患の一つであるパーキンソン病(PD)の病理学的特徴はレビー小体であり、その主たる構成成分は α -シヌクレイン(αS)蛋白凝集体である。多系統萎縮症(MSA)のグリア細胞質内封入体における生体脳内 αS 蛋白凝集体の可視化・画像化は可能であるが¹⁾、PDの生体脳内 αS 蛋白凝集体については、可視化・画像化ができていない。今回、我々はPD患者に $[^{11}\text{C}]\text{BF-227}$ PETを施行し、正常コントロール群と比較することにより生体脳内 αS 蛋白凝集体を可視化・画像化ができるかどうか検討するとともに、PD

患者の一部に $[^{11}\text{C}]\text{BF-227}$ PETを繰り返し施行し、生体脳内 αS 蛋白凝集体の経時的変化について検討する。さらに $[^{11}\text{C}]\text{BF-227}$ PETがPDとMSAとの早期診断鑑別に有用であるかどうかについて検討する。

B. 研究方法

PD患者17人に1回目の $[^{11}\text{C}]\text{BF-227}$ PET撮影を施行した。そのうち、9人に平均約2.5年の間隔をおいて、2回目の $[^{11}\text{C}]\text{BF-227}$ PET撮影を施行した。1回目と2回目の撮像条件は同様で $[^{11}\text{C}]\text{BF-227}$ 投与後60分間のPETダイナミック撮像で行った。認知機能、嗅覚機

能、運動機能の指標として、それぞれ MMSE、OSIT-J、UPDRS (motor score) を用いた。解析には PMOD ver3.6 (PNEURO)を用いて、各個人の MRI 画像をテンプレートにして自動的に前頭葉、側頭葉、頭頂葉、後頭葉、中心前回、補足運動野、帯状回、尾状核、被殻、淡蒼球、視床、扁桃核、嗅皮質、延髄、中脳、小脳領域に VOI を設定した。小脳を参照領域とし、各領域と小脳との比 (SUVR) を用いて、15 人の正常コントロール群 (年齢:58.9±13.5 年、性別 M/F:10/5、MMSE score:29.9±0.2) と比較した。統計解析には t test、paired T-test を使用した。また、MSA 8 名との比較には後頭葉を参照領域とし各領域と後頭葉との比 (SUVR) を用いて比較検討した。

(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

PD 患者群は正常コントロール群と比較して、前頭葉、側頭葉、中心前回、補足運動野、帯状回、被殻、淡蒼球において有意差をもって¹¹C]BF-227 の集積亢進を認めた。経時的には、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。この補足運動野領域は OSIT-J ならびに MMSE のスコアと相関を認めた。また、PD と MSA との比較で集積に有意差がなかった。

D. 考察

PD で集積亢進を示したこれらの領域は 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¹¹C]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¹¹C]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 αS 蛋白凝集体への結合能力の相違などが考えられた。

E. 結論

¹¹C]BF-227 PET によって PD の生体脳内 αS 蛋白凝集体を可視化・画像化が可能であった。一部の症例では αS 蛋白凝集体の経時的変化を捉えることができた。¹¹C]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。一方で、¹¹C]BF-227 PET が PD と MSA との早期診断鑑別には有用ではなかった。

[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.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表 (2015/4/1~2016/3/31 発表)

1.論文発表

1. Uchiyama M., Nishio Y., Yokoi K., Hosokai Y., Takeda A., Mori E., Pareidolia in Parkinson's disease without dementia: A positron emission tomography study., Parkinsonism & relat. disord. 21: 603-9, 2015.
2. Kawasaki I., Baba T., Takeda A., Mori E., Loss of awareness of hyposmia is associated with mild cognitive impairment in Parkinson's disease., Parkinsonism & related dis. 22: 74-79, 2016.
- 3.

2.学会発表

1. 菊池昭夫、岡村信行、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、吉田隼、古本祥三、平岡宏太良、谷内一彦、田代 学、工藤幸司、糸山泰人、武田 篤、青木正志. [¹¹C]BF-227 PETにおける多系統萎縮症脳内 α -シヌクレインの経時的変化. 第56回日本神経学会総会（新潟：2015年5月21日）
2. Akio Kikuchi, Nobuyuki Okamura, Manabu Tashiro, Shozo Furumoto, Takafumi

Hasegawa, Shoichi Watanuki, Kotaro Hiraoka, Yoshihito Funaki, Michiko Kobayashi, Naoto Sugeno, Toru Baba, Masatoshi Konno, Emiko Miura, Ryuji Oshima, Shun Yoshida, Ren Iwata, Shoki Takahashi, Hiroshi Fukuda, Yasuto Itoyama, Hiroyuki Arai, Yukitsuka Kudo, Kazuhiko Yanai, Masashi Aoki, Atsushi Takeda. Longitudinal [¹¹C]BF-227 PET study in MSA-C patients. 19th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders (San Diego: June 17, 2015)

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

多系統萎縮症(MSA)と他のパーキンニズムを呈する疾患の早期鑑別診断に関する画像診断指標は十分確立していない。そこで、拡散尖度画像(DKI)と定量的磁化率マッピング(QSM)による自動解析を用いて、本疾患群の基底核・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。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。DKI・QSM 定量解析は、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。

A. 研究目的

多系統萎縮症(MSA)、Parkinson 病(PD)、進行性核上性麻痺(PSPS)の早期鑑別はしばしば容易ではなく、早期画像診断指標も確立していない。近年、拡散テンソル画像(diffusion tensor imaging, DTI) や MIBG シンチグラフィなどによる評価が試みられているが、その早期診断能には限界があった。

我々は、DTI よりも脳組織の微細変化を鋭敏に検出する拡散尖度画像(diffusion kurtosis imaging, DKI)を用い、早期 MSA-C, PD, PSPS を高い精度で識別可能であることを示してきたが、早期 MSA-P の鑑別は困難であった[1]。そこで、本研究では、DKI に加え、定量的磁化率マッピング(quantitative susceptibility mapping, QSM)を用いて、基底核・脳幹の微細変化を反映する新たな指標を考案し、上記疾患群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 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、独自ソフトウェアを用いて 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、公開アトラスを用いて、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。

(倫理面への配慮)

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-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。

D. 考察

今回用いた dM/P 比は早期 MSA-C、PSPS における脳幹の拡散異常を、MS は早期 MSA-P における基底核の磁化率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 MK-dM/P 比のみが、早期 MSA-C、PD、PSPS 間の全てにおいて有意差を認め、最も高い感度・特異度を示した。これは、MK が FA や MD に比し微細変化に鋭敏なことを示唆している。また、MS-Put は DKI/DTI の各指標や H/M 比と比し MSA-P を識別可能であり、被殻後部の鉄沈着の定量指標が最も鋭敏であることを示している。上記の結果は、過去の報告と比べても優れた鑑別能を有しており、早期鑑別診断法として極めて有望と考えられた。

dM/P 比や MS は全自動解析が可能であり、今後はさらなる精度向上を目指すとともに、汎用アプリケーションとして広く公開して普及に努めていく予定である。

E. 結論

DKI と QSM を組み合わせることによって、早期 MSA-P、MSA-C、PD、PSPS を従来の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]

1. Ito K, Sasaki M, Ohtsuka C, Yokosawa S, Harada T, Uwano I, et al. Differentiation among parkinsonisms using quantitative diffusion kurtosis imaging. Neuroreport. 2015;26:267-272

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

Ito K, Sasaki M, Ohtsuka C, Yokosawa S, Harada T, Uwano I, et al. Differentiation among parkinsonisms using quantitative diffusion kurtosis imaging. Neuroreport. 2015;26:267-272

2. 学会発表

Ito K, Sasaki M, Ohtsuka C, Yokosawa S, Harada T, Uwano I, et al. Differentiation of early-stage Parkinsonisms with diffusion kurtosis imaging using the diffusion magnetic resonance parkinsonism index. ISMRM2015. Tronto, 2015, May 30.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

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

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

研究分担者：祖父江元 名古屋大学 脳とこころの研究センター

研究協力者：原一洋、今井和憲、川畑和也、榊田道人、坪井崇、中村亮一、
伊藤瑞規、熱田直樹、勝野雅央

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、大嶽れい子
名古屋大学 脳とこころの研究センター

研究要旨（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）

近年、多系統萎縮症(MSA)では認知機能低下を認めうることが指摘されている。特に我々はMSAで遂行機能を主体とした認知機能低下を認め、前頭葉の血流低下が病態と関係していることを見出している。しかし、MSAでは遂行機能障害以外にも記憶、視空間機能も障害されることがしばしば報告されている。ただしその病態は十分に分かっていない。そこで今回我々は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。その結果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。

A. 研究目的

近年、多系統萎縮症(MSA)では認知機能低下を認めうることが指摘されている。特に我々はMSAで遂行機能を主体とした認知機能低下を認め、前頭葉の血流低下が病態と関係していることを見出している。しかし、MSAでは遂行機能障害以外にも記憶、視空間機能も障害されることがしばしば報告されている。ただしその病態は十分に分かっていな

い。そこで今回我々は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。

B. 研究方法

2013年10月から2015年12月までに当院受診し診断基準を満たした連続MSA29例で

頭部 MRI や認知機能評価が病状のため不能な 2 例を除き 27 例を、年齢・性別で統計学的に有意差のない健常群 27 例(63.2±7.8 歳、男/女 16/11)と比較検討した。当病院倫理委員会の承認の上、MSA 全例で unified MSA rating scale (UMSARS) を評価し、認知機能の評価には Addenbrooke's Cognitive Examination Revised (ACE-R) を用いた。認知機能の分類として正常群を ACE-R の 89 点以上とし、低下群を 88 点以下とした。ACE-R 正常群 14 例(60.7±8.5 歳、男/女 8/6)、ACE-R 低下群 13 例(66.3±7.4 歳、男/女 8/5)。画像は 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)にて萎縮部位の確認と脳内神経回路解析を行った(FDR, $P < 0.05$)。

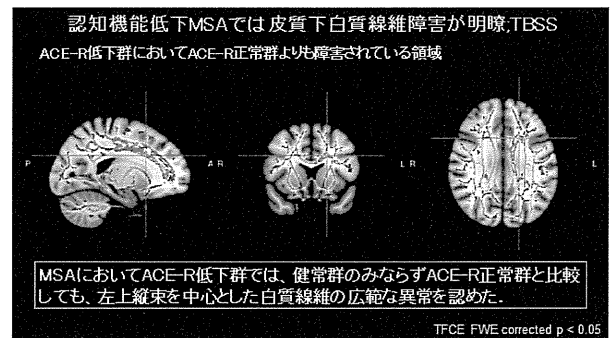
(倫理面への配慮)

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た。

C. 研究結果

VBM において ACE-R 低下群では小脳萎縮は認めるものの大脳萎縮は認めなかった。一方安静時脳機能 MRI では背側 Default Mode network と Salience network で軽微な異常を認めたものの全般的には良く保たれていた。一方、TBSS では ACE-R 低下群と健常群を比較し小脳脚や橋横線維の異常は認めるものの大脳の異常なかった。一方 ACE-R 低下群では健常群と比較し小脳脚や橋横線維に加えて、前

頭葉中心とした広範な異常を認めた。また ACE-R 低下群と ACE-R 正常群と比較したところ、左上縦束を中心とした白質線維の広範な異常を認めた。



D. 考察

VBM において ACE-R 低下群では小脳萎縮は認めるものの大脳萎縮は認めなかった。一方安静時脳機能 MRI でも背側 Default Mode network と Salience network で軽微な異常を認めたものの全般的には良く保たれていた。一方、TBSS では ACE-R 正常群と健常群を比較し小脳脚や橋横線維の異常は認めるものの大脳の異常はなかった。一方 ACE-R 低下群では健常群と比較し小脳脚や橋横線維に加えて、前頭葉中心とした広範な異常を認めた。また ACE-R 低下群と ACE-R 正常群と比較したところ、ACE-R 低下群で左上縦束を中心とした白質線維の広範な異常を認めた。

過去の報告では上縦束により運動制御、作業記憶、言語、視覚空間認知などの障害が生ずると言われている。本研究では ACE-R 低下群の下位項目が全般的に低下しており、ACE-R 低下群で ACE-R 正常群と比較し、左上縦束を中心とした白質線維の広範な異常を認めたのに関連がある可能性が示唆される。つまり解剖学的神経回路の破綻が MSA の高次脳機能障害に関連している可能性がある。またアルツハイマー病やレビー小体型認知症では一般に機能的神経回路障害が解剖学的神経回路障害よりも優位であるが、本研究の MSA では解剖学的神経回路の障害が優位であり病態についてはさらなる前方向的な検討

が必要と思われる。

E. 結論

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。

[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) Kawai Y, Suenaga M, Takeda A, Ito M, Watanabe H, Tanaka F, Kato K, Fukatsu H, Naganawa S, Kato T, Ito K, Sobue G. Cognitive impairments in multiple system atrophy: MSA-C vs MSA-P. Neurology. 2008; 70: 1390-6.
- 3) 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.

- 4) Watanabe H, Sobue G. A milestone on the way to therapy for MSA. Lancet Neurol. 2013; 12(3): 222-3.
- 5) Tsuboi T, Watanabe H, Tanaka Y, Ohdake R, Yoneyama N, Hara K, Ito M, Hirayama M, Yamamoto M, Fujimoto Y, Kajita Y, Wakabayashi T, Sobue G. Characteristic laryngoscopic findings in Parkinson's disease patients after subthalamic nucleus deep brain stimulation and its correlation with voice disorder. J Neural Transm (Vienna). 2015; 122(12): 1663-72.
- 6) Watanabe H, Sobue G. Filling in the missing puzzle piece between cardiac MIBG scintigraphy findings and Parkinson's disease pathology. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2015; 86(9): 937.

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

なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

なし。

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： 山口 浩雄 九州大学大学院医学研究院 神経内科学
グザリアイ ママティジャン 九州大学大学院医学研究院 神経内科学
山崎 亮 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 神経内科学

研究要旨

今回、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。その結果、健常者と hSCD 患者では、Classical、Intermediate、Non-classical それぞれの単球の比率は同比率であった。CD62L⁺/Intermediate 単球の比率は、健常者に比べ hSCD 患者では低い傾向であった。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。

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ため、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ている⁽²⁾。

これまでに私たちは、MSA-C 患者髄液では、hSCD 患者と比較し炎症性サイトカインレベルが上昇していること、MSA-C 患者髄液中 MCP-1(CCL2)レベルと罹病期間に負の相関を認めること、MSA-C 患者髄液中 IL-6 レ

ベルと橋底部径に負の相関を認めることを見出した。MSA-C 患者髄液で上昇している炎症性サイトカインは、末梢性炎症細胞とくに単球の活性化を促すものであり、このことは、MSA-C の初期病態形成において、末梢の単球が密接に関与していることが示唆された。今回、MSA-C および hSCD 両疾患の鑑別および疾患進行度を反映する MSA-C の末梢血バイオマーカーを探索するため、MSA-C 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い、MSA-C 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う。

B. 研究方法