

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 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 小野寺 理

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 国立病院機構松江医療センター

氏名 中島 健二

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

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脊髄小脳変性症・多系統萎縮症診療ガイドライン作成委員会を設立し、本年度は計7回のガイドライン委員会を開催した。ガイドラインの内容を確定し、評価調整委員・統括委員の査読を終了した。(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、新しい名称である「特発性小脳失調症」の提唱とその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実際に指定難病の診断に採用されている。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、稼働を開始した。(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。ゲノム関連の難病研究班とも協力し全エクソーム解析により原因未確定の疾患における分子疫学の解明を進めた。SCA6において、遺伝子量効果の可能性を明らかにした。脳表ヘモジデリン沈着症のアンケート調査を実施した。(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。(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。オートファジー関連分子のバイオマーカーとしての有用性について検討した。(8)小脳機能定量的評価法：プリズム順応、3軸加速度計、iPatax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。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た。

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、小野寺)。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、小野寺、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、小野寺、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、小野寺、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 J-CAT の他、これまで通り JASPAC と JAMSAC も継続する（水澤、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な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）。新たに指定難病に認定された脳表ヘモジデリン沈着症の診断・治療実態を調査し、本疾患の早期発見と治療を見据えた研究の基礎を整備する（高尾）。

(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）。^[11C] 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的評価を行う。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（小野寺）。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）。

（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に十分に配慮し、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

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28年度内に7回のガイドライン委員会を開催した。ガイドラインの内容を確定し、評価調整委員・統括委員の査読を終了した。

リハビリテーション：脊髄小脳変性症では4週間の短期集中リハにより、運動失調、歩行、ADLが改善することが示唆されている。今年度は多系統萎縮症における短期集中リハの効果を

検証した。MSA15例(C9例,P6例、平均年齢63.4、罹病3.2年)に対して約4週間の短期集中リハ(PT1時間,OT1時間、必要に応じST1時間/日)を実施し、SCD42例(SCA6 20例、SCA31 6例,LCCA 16例、平均年齢62.5、罹病期間9.8年)のリハ転帰と比較した。転帰指標として、失調にはSARA、ADL指標にはFIM運動項目(FIM-M)、歩行速度を評価した。MSAでは運動失調の程度に比してADLがより低下する傾向があり、失調以外の神経学的問題の影響が示唆されたが、SCDに匹敵する短期集中リハの即時効果が認められ、特にADLの改善が明らかであった。MSA-Cの転帰がMSA-Pより良好な傾向にあった。(宮井)。

(2) 診断基準

皮質性小脳萎縮症(CCA)：必須3項目、除外3項目から成る皮質性小脳萎縮症(cortical cerebellar atrophy, CCA)の診断基準案を策定した。必須3項目を満たす孤発性失調症177名から診断基準フローチャートに従ってCCA患者を抽出した。結果的に40名(22.6%)のprobable/possible CCA患者を見出した。この中で純粋小脳型と考えられるのは4名(10%)のみであった。(吉田、桑原、水澤)。
皮質性小脳萎縮症(CCA)と診断されている患者の中に、多系統萎縮症(MSA)が含まれることが少なくない。MSA診断感度が高くない要因としてMSA診断基準における自律神経障害の判定基準が厳しい可能性が考えられる。最終的にGilman診断基準のprobable MSAを満たした152症例の初診時所見において自律神経障害の感度を確認し、起立性低血圧の判定基準を緩和すること、およびMSAの診断感度を増加できる自律神経検査の組み合わせを検討した。初診時にprobable MSAの基準を満たす症例は116症例(76%)であった。OH基準を緩和し残尿評価を加えることで、MSA診断感度は136症例(89%)まで高まり、さらに皮膚交感神経機能乖離所見を加えると143例(94%)まで高まった(桑原、吉田、水澤)。

(3) 重症度分類

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)。

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

かった。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)。

痙性対麻痺：昨年度報告した遺伝性痙性対麻痺(HSP)患者におけるITB療法の臨床評価尺度の有用性を検討するため、5例のHSP患者においてITB療法導入後2回目の臨床評価を行なった。前回評価時(1年7ヶ月前)に比して、両側の股関節、膝関節、足関節、計6カ所の平均modified Ashworth scaleは全例改善を維持していたが、自動運動による下肢関節(股関節、膝関節、足関節)可動域の改善度は10メートル歩行における歩行速度や歩幅の改善度とは関連しなかった。歩容の悪化は当科で独自に作成したITB療法の症状自己評価スケールに反映された。(瀧山)。

(4) 患者登録・自然歴調査・臨床試料収集

運動失調症患者登録・自然歴調査 J-CAT：J-CATは平成26年度より準備を進め、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た。J-CATは患者本人がWebから登録を行うことが出来るシステムであるが、主治医に代理登録を依頼したいという意見が複数あったことから、プロトコルの修正・倫理審査委員会での修正承認・システムの改修を行い、平成29年1月より本格的な患者登録を開始した。また、ホームページを開設し、プロジェクトの広報と、エントリー窓口の整備を行った。平成29年3月時点で48名の登録が得られ、臨床情報、ゲノムDNA、Cell lineの集積を達成している(水澤、高橋、佐々木、小野寺、中嶋、祖父江、辻、吉良、桑原、瀧山、高嶋、吉田、宇川、大西)。

多系統萎縮症患者登録：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、東京大学の研究倫理審査委員会承認を得て登録を開始した。引き続き京都大学、岡山大学でも倫理承認が得られた(辻)。

自然歴研究：脊髄小脳失調症6型(SCA6)の自然歴研究で得られたSARAデータを用いて、SARA推移を解析した。比較する間隔が開いても年間推移に大きな変化はなく、集団としては、SARA平均点や Δ SARAは直線的に推移した。一方、 Δ SARAの症例間のバラつきは比較間隔が長くなっても、均質化しなかった。(水

澤、中島、佐々木秀直、桑原、吉田、祖父江、小野寺)

(5)疫学・臨床・病理

特定疾患研究事業調査：平成 28 年度においては、2004～2008 年度の厚生労働省・特定疾患調査解析システムより提供されたデータを用いて疫学的状況を明らかにした。脊髄小脳変性症の発症率(人口 10 万人対)は 0.56～0.93、男女比 1:0.92 と男性にやや多いことが示され、病型別では孤発性、常染色体優性遺伝性、痙性対麻痺、常染色体劣性遺伝性の順に多いことが示された。一方、多系統萎縮症の年齢調整発症率(人口 10 万人対)は、0.45～0.53、男女比は 1:0.85 と男性に多い傾向を示した。病型別には、オリブ橋小脳変性症、線条体黒質変性症、シャイ・ドレーガー症候群の順に多い傾向を示した。さらに、脊髄小脳変性症の予後については、改訂 ICARS 得点を目的変数とした重回帰分析により、発病年齢、初年度改訂 ICARS 点数、大脳白質病変あり、脳幹萎縮ありがリスク因子となることが示された。(金谷)。

分子疫学：遺伝性小脳失調症症例のうち、リピート伸長異常とプリオン遺伝子異常を伴わない 96 症例を対象とし、全エクソーム解析(WES)による病原性変異の同定を行った。現時点では 34 症例の WES 解析が終了している。

常染色体優性遺伝形式の純粋型小脳失調症の 3 症例において *GRID2* と *KCND3*(SCA22)の既報告変異と、*PRKCG*(SCA14)の新規変異を認めた。皮膚症状を伴う小脳失調症症例では *ELOVL4*(SCA34)の新規変異を認めた。常染色体劣性遺伝形式の spastic ataxia の 2 症例では *SPG21* の新規 homozygous 変異と *AP5Z1*(SPG48)の新規 homozygous 変異を認めた。小児期発症の常染色体劣性遺伝の脊髄小脳変性症の症例では *PEX10* の compound heterozygote 変異を認めた。常染色体優性遺伝形式をとる難聴と sensory neuropathy を伴った小脳失調症の家系では *DNMT1* の既報告変異を認めた。(高嶋)

脊髄小脳失調症 6 型(SCA6)：ホモ接合体 4 例を含む 120 例という単一施設では最大規模の SCA6 コホートにおいて遺伝子量効果について検証した。

ホモ接合体 4 例は両親の発症がはっきりせず、家系内での遺伝子量効果があると考えられた。異なる家系のヘテロ接合体における発症年齢

と CAG リピート数の間の相関関係において、ホモ接合体の発症年齢は分布の 95%信頼区間内であるが早い傾向がみられた。また、ヘテロ接合体において発症年齢と両アレルの CAG リピート数の総和との間にも負の相関があり、ホモ接合体もその分布に従うことを確認した。さらに、22CAG リピート数のヘテロ接合体の群では、発症年齢と対側アレルの CAG リピート数との間に有意な弱い負の相関を認め、20/22CAG リピートを有するホモ接合体はその分布に従った。

症状の進行については、ホモ接合体 4 例中 2 例が、9-10 年で車いす使用になり、ヘテロ接合体の報告より早いと考えられた。また、1 例の SCA6 ホモ接合体の剖検例で、小脳以外の神経細胞脱落や Cav2.1 凝集体形成がみられた(石川)。

脳表ヘモジデリン沈着症：脳表ヘモジデリン沈着症の本邦における実態を明らかにするために、まず日本神経学会会員に対してアンケート調査を実施することとした。内容としては本疾患の診療経験の有無などを確認の上、発症年齢や性別などの基本情報に加えて、神経症候の確認、各種検査所見(脳脊髄液を含む)、画像所見、原因と考えられる基礎疾患、治療方法につき確認するなど、本疾患の早期発見と治療を見据えた研究の基礎となりうるものとした(高尾)。

(6)MRI・機能画像

¹¹C]BF-227 PET：MSA 患者における αS 凝集体の経時的変化と PD との診断鑑別について¹¹C]BF-227 PET を用いて検討するとともに、¹⁸F]THK5351 PET が MSA の病態を反映することができるかどうかを検討した。経時的に MSA の病期進行とともにレンズ核、大脳白質、前頭葉から頭頂葉かけての大脳皮質で¹¹C]BF-227 集積は増加・拡大していた。一方、MSA と PD の比較で¹¹C]BF-227 集積に有意差がなかった。また、¹⁸F]THK5351 PET によって MSA 患者の病態を反映する画像化が得られなかった。(武田)。

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：小脳失調症(遺伝性脊髄小脳変性症 [SCA]、皮質性小脳萎縮症 [CCA]、多系統萎縮症 [MSA]) の早期鑑別診断は容易ではなく、画像診断指標も十分確立していない。そこで、拡散尖度画像(DKI)による自動解析を用いて、本疾患群の脳幹・小脳の微細

変化の検出および鑑別診断について検討した。橋横走線維・中小脳脚・小脳白質の拡散尖度変化によって SCA/CCA 群と MSA-C 群とを感度・特異度 80~100%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画像指標と比較しても優れていた。(佐々木真理)。

機能的神経回路:年齢とともに小脳の萎縮、小脳の解剖学的・機能的神経回路がどのように変化しているかを検討した。連続 445 例中うつ症状・認知機能低下がなく、画像で脳梗塞・脳出血や脳腫瘍を認めない 295 例の解析を実施した。3.0T MRI を使用、Voxel-based morphometry(VBM)による大脳皮質と皮質下灰白質の萎縮、Tract-Based Spatial Statistics(TBSS)による解剖学的神経回路、安静時脳機能 MRI による機能的神経回路の評価をそれぞれ行った(FDR、 $P < 0.05$)。結果は VBM では年齢と小脳歯状核の容積に相関関係を認めた。一方で TBSS は大脳白質に異常を認めたものの小脳には異常は認めなかった。また安静時脳機能 MRI では大脳の機能的回路の異常を認めたが、一方で小脳には異常を認めなかった。年齢とともに小脳歯状核の容積は減少していたが解剖学的・機能的神経回路は保たれており認知機能スコアへの影響は無かった。(祖父江)

(7)分子バイオマーカー

炎症性サイトカイン: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、Intermediate 単球の割合は、健常者($n=4$)、hSCD ($n=6$)、MSA-C($n=4$) でそれぞれ 4.0%、3.6%、2.1% で MSA-C で低下傾向であった。CD62L+/Intermediate 単球の割合は、健常者、hSCD、MSA-C でそれぞれ 33.7%、17.4%、9.9% で MSA-C で低下傾向であった。また、CCR2+/Non-classical 単球の割合は、健常者、hSCD、MSA-C でそれぞれ 3.8%、6.2%、1.3% で MSA-C で低下傾向であった(吉良)。

オートファジー:ULK1、Beclin1、AMBRA1、VPS34 はオートファゴソームの形成を開始する主要タンパク質である。PD、MSA、正常対照の末梢血単核球におけるオートファジー活性を比較検討した。

PD の末梢血単核球では分子量約 70kDa の aggregated form α シヌクレインが増加していた。さらに、ULK1、Beclin1、AMBRA1、VPS34 のタンパク質量も有意に増加。mRNA 量も PD 群で ULK1、Beclin1、AMBRA1 が有意に増加。一方、Beclin1 は PD の Hoehn and Yahr 重症度ならびに UPDRS part III と正の相関を示し、認知機能とは負の相関を示した(若林)。

(8)小脳機能定量的評価法

プリズム順応:小脳の順応機能を評価する方法の確立を目指した。1) abrupt法と gradual法の比較の検討では、健常者と SCA の両方で gradual法でのプリズム順応の程度が優っている傾向があった。2)本態性振戦患者では、従来の小脳性運動失調症状が見られないにもかかわらず、プリズム順応が健常者に比べて有意に減少していた。3) TRH療法後においてTRH療法前と比較して SARAの総得点に有意な改善を認め、SARAの下位項目では特に立位の項目での改善がみられた。一方、プリズム順応課題の残効果には明らかな変化を認めなかった(宇川)。

3軸加速度計:モーションレコーダーを用いて初回、1年半後、3年後の三点について継続的变化を追跡した。起立・歩行機能は閉眼起立各1分間、30m距離の6分間往復歩行により行なった。歩行解析と同時に、上肢機能については9 hole peg test、運動失調の全体的な評価は SARAをスコアリングした。対象は小脳性運動失調を主徴とする独歩可能な患者14例(男7人、女7人、平均年齢 66.0 ± 9.9 歳(48~84)、平均罹病期間 11.7 ± 5.7 年(4~23))である。その結果、初回と2回目、2回目と3回目の比較においては歩行解析測定値の方がSARAよりも鋭敏であった。初回と3回目の比較では、歩行解析よりもSARAの方が鋭敏であった。以上より、独歩可能な段階の小脳性運動失調において1年程度の短期間の進行度評価には歩行解析が適していることを明らかにした。また小脳性運動失調を主徴とする患者40例(男17人、女23人、平均年齢 62.1 ± 13.0 歳(24~86)、平均罹病期間 14.1 ± 9.7 年(1~37))において、9 hole peg test (9HPT)を施行し、SARA上肢機能項目および、SARAと有意に相関することを確認し、上肢機能の評価として有望であることを明らかにした。(佐々木秀直)。

3軸加速度計を用いて脊髄小脳失調症(SCA)と多系統萎縮症(MSA-C)における失調性歩行の特徴をより客観的、かつ定量的に評価する方

法を確立することを目的とした。歩行パラメータとして、歩行速度、ケーデンス（1分間の歩数）、ステップ長、規則性、対称性（いずれも前後・上下軸）、動揺性（上下・左右・前後軸）を取得した。また、主成分分析を行い、すべての歩行パラメータを縮約した、より簡便、かつ総合的な新指標を考案した。この主成分分析得点値は患者群において SARA（歩行）スコアや罹病期間と有意に相関した。また、MSA-C 患者における 6 ヶ月間の経時的な悪化を検出した（吉田）。

iPatax・Kinect による運動機能解析：iPatax について、速度の変動係数と重症度 SARA との相関を検討した。直線課題および曲線課題における速度の変動係数（coefficient of variation, CV）は両者とも、SARA 合計および SARA 上肢機能と各々高い正の相関を示した。MJD/SCA3 と SCA6 を比較した場合、iPatax の測定値では両疾患を明瞭に区別することはできなかった。運動学習効率は疾患群に比して健常群で高く、かつ疾患群では SARA の増加に伴い学習効率が有意に低下した。

Kinect を用いた歩行解析については、頸点の X 軸（横軸）成分の経時変化を解析し、SCD 患者群では大きな左右の横揺れを反映して遅い周波数成分（0.7 Hz 以下）が増加した。歩行率（歩行回数/秒）を反映する中間の周波数成分（0.8～3.9 Hz）のばらつきも増加した。ピーク解析では、SCD 患者群では振幅および歩行周期の変動係数が増加した。これら変動係数の増加は SARA 合計 および SARA 歩行と高い正の相関を示した。

日常生活動作評価、SARA、重心動揺検査、TUGT、iPatax、Kinect 歩行解析、MMSE、FAB を組み合わせた評価プロトコールを作成し、iPad で入力可能なアプリケーションプログラムを作成した。失調症患者のより定量的な臨床評価が可能となった（小野寺）。

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、臨床試料収集、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 3 年目であり、前年度の成果を踏まえて、目標を達成する期間

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た。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

運動失調症：ガイドラインの内容を確定し、評価調整委員・統括委員の査読を終了した。パブリックコメント募集を経て完成予定である。

リハビリテーション：MSA に対して、集中リハを行うことにより、短期的には SCD に匹敵する効果が得られる可能性が示唆された。MSA-P より MSA-C の利得が大きい傾向にある。介入の長期効果や利得を維持するための方法論については、今後の課題である。

(2) 診断基準

皮質性小脳萎縮症(CCA)：病理学的に小脳 - 下オリーブ核系に限局した変性が確認された CCA 症例でも種々の小脳外徴候が見られる。この点を踏まえて、本診断基準案は「純粹小脳型」のイメージが定着した CCA というよりも、CCA を含む idiopathic cerebellar ataxia の診断基準案として提示するのが妥当と考えた。

多系統萎縮症(MSA)：Gilman 診断基準における OH 基準を緩和することと、残尿測定は MSA 診断の感度を 89% まで高め、有用である。さらに皮膚交感神経機能乖離所見を加えるとさらに診断感度は 94% まで高まる。

(3) 重症度分類

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。

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。

痙性対麻痺：今後は歩容の直接評価を中心に、歩容に相関しかつ ITB 療法の痙縮緩和効果や筋力を反映する新たな評価項目を提案する必要があると考えられ、加えて、多施設、多症例での検討が必要と考えられた。

(4)患者登録・自然歴研究・臨床試料収集

運動失調症患者登録・自然歴調査 J-CAT：J-CAT は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り、わが国における脊髄小脳変性症臨床研究のプラットフォームとして今後さらに発展することが期待される。すでに各施設からの登録を受け付けており、生体試料の蓄積も達成している。遺伝子検査の結果も報告し、診断精度の向上に貢献している。今後は広報活動を通じて登録を推進していく。また、前向き自然歴研究の実施が重要な検討事項になると考えられる。

多系統萎縮症：治験の実現に向け、レジストリー・システムを構築し、稼働を開始した。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・ご協力のもとで推進することができた。

自然歴研究：SCA6 の年間 SARA および SARA 下位項目の推移について解析した。治療研究では平均値間の有意差を検討することになるが、立位や歩行などの下位項目の悪化がどの程度の割合出現するか、治療により悪化を予防できる症例が何例出るか、という観点で結果を解釈する必要もある。

(5)疫学・臨床・病理

特定疾患研究事業調査：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、脊髄小脳変性症及び多系統萎縮症に対して年齢調整発症率(人口 10 万人対)を算出した。また、脊髄小脳変性症における予後因子を ICARS により明らかにした。

分子疫学：小脳失調症の診断において遺伝子診断は重要であるものの、未診断の遺伝性小脳失調症が数多く存在している。次世代シーケンサーを用いた whole exome sequencing はそれらの診断に有用な手法であり、治療につながる可能性も有している。そのため遺伝性小脳失調症の診断においてはリピート伸長異常を検査

するとともに、徹底した網羅的遺伝子診断を行うことが必要である。

脊髄小脳失調症 6 型(SCA6)：家系内での発症年齢に対する遺伝子量効果はあるが、異なる家系間においては発症年齢が早い傾向に留まった。SCA6 ホモ接合体において発症年齢に対する弱い遺伝子量効果があると考えられた。発症年齢に対する遺伝子量効果の結果は、ハンチントン病と同様に、機能獲得の病態による完全優性遺伝と考えられた。ホモ接合体では症状の進行が早い可能性があると考えられた。病理学的には、ヘテロ接合体で既報にない小脳外での神経細胞脱落や凝集体形成がみられ、HD や MJD/SCA3 のホモ接合体の病理報告と同様に幅広く影響を及ぼしている可能性があると考えられた。発症年齢に対する対側アレルの CAG リピート数の影響、症状や病理学的変化に対する遺伝子量効果について、今後より多数例での検討が必要である。

脳表ヘモジデリン沈着症：平成 23 年度の脳表ヘモジデリン沈着症の研究班による調査研究の検討結果に基づく診断指針により同疾患が全国的に覚知されつつあると推察されるところ、把握された同疾患患者が実際にいかなる診療・治療を本邦にて受けているのかを把握することにより、今後の厚生労働行政における同疾患に対する対応に重要な示唆を得ることができると期待される。

(6)MRI・機能画像

^{11}C BF-227 PET：MSA-C 患者の生体脳内 αS 凝集体の蓄積量を経時的に測定できた。 ^{11}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ルに活用できる可能性がある。PD の生体脳内 αS 凝集体も可視化・画像化が可能であった。しかしながら、 ^{11}C BF-227 PET は PD と MSA との診断鑑別には有用ではなかった。 ^{18}F THK5351 PET による MSA-C 患者の病態を反映する画像化はできないことが示唆された。

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：DKI による自動定量解析を用いることで、早期 SCA/CCA と MSA-C における脳幹・小脳の軽微な変化を検出することができ、従来の指標に比し高い感度・特異度で両者を識別可能であった。本手法は、早期鑑別診断基準の一つとして有望と考えられた。

機能的神経回路：小脳では、加齢に伴い歯状核から小脳虫部頭側の萎縮を認めた。一方で小脳におけるマクロレベルの解剖学的・機能的神経回路は認知機能によらず保たれていた。萎縮に加え、解剖学的・機能的回路障害が生じている大脳とは大きく異なっていた。マクロレベルの解剖学的・機能的神経回路が障害されていないことが、萎縮を伴っていても日常生活レベルが保たれている神経基盤となっている可能性がある。

今後、健常加齢に伴う小脳の萎縮や回路変化を念頭置いた疾患研究の展開が必要である。

(7)分子バイオマーカー

炎症性サイトカイン：MSA および 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。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。

オートファジー：PD 患者の末梢血単核球において、オートファジー上流分子が有意に増加しており、病態を反映している可能性がある。さらに、Beclin1 のタンパク質量は PD の重症度や認知機能と相関しており、PD のサロゲイトマーカーとして利用できる可能性が示唆された。現在、MSA については症例数を増やし検討中である。

(8)小脳機能の定量的評価法

プリズム順応：小脳の視覚運動順応機能を臨床の現場で簡便に評価する方法として用いることが可能と考えられた。プリズム順応課題を、臨床症状の評価のみでは検出のできなかつた、従来の小脳機能異常の把握や、臨床症状以外の治療効果の客観的な評価法として有益な手段になると考えられる。

3軸加速度計：3軸加速度計を用いて失調性歩行を客観的、定量的に評価することが可能であると考えられた。特に主成分得点値は失調性歩行を総合的に評価する新たなバイオマーカーになる可能性がある。

経時的な比較においては歩行解析測定値の方が SARA よりも鋭敏であった。独歩可能な段階の小脳性運動失調において、1年半程度の短期間の進行度評価には歩行解析が適している。

iPatax・Kinect による運動機能解析：本解析は連続変数による定量評価であり、従来のカテゴリー変数による評価法に比べ鋭敏性に優れている。従来の評価法 SARA との相関も高い。また、操作も簡便であり、高価で特殊な機器を用いた検査法に比べ汎用性が高い。さらに、iPatax では、小脳機能として重要な随意運動における運動学習の要素を評価できる可能性があると考えられた。

E. 結論

本年度は、診断基準・重症度分類の策定、診療ガイドライン確定、患者登録システムの稼働、疫学情報の充実、生体試料の収集、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た。今後本研究の成果を踏まえて運動失調症の疾患研究をさらに強力に推進していく必要がある。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。