

脊髄小脳失調症 6 型（SCA6）のホモ接合体における遺伝子量効果についての研究

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：曾我 一将¹⁾、古屋 徳郎²⁾、飯田 忠恒^{3,4)}、山田 哲夫^{3,5)}、安藤 登³⁾、太田浄文¹⁾、岡田
(菅野) 宏美^{6,7)}、田中 伸哉⁶⁾、新宅 雅幸⁸⁾、江石 義信³⁾、水澤 英洋^{1,9)}、横田 隆徳¹⁾

- 1) 東京医科歯科大学大学院脳神経病態学分野
- 2) 川口工業総合病院神経内科
- 3) 東京医科歯科大学大学院人体病理学分野
- 4) 東京大学大学院神経細胞生物学分野
- 5) 文京学院大学大学院保健医療科学研究科
- 6) 北海道大学大学院医学研究科腫瘍病理学分野
- 7) 北海道大学病院病理部
- 8) 滋賀県立成人病センター病理診断科
- 9) 国立精神・神経医療研究センター病院

研究要旨（タイトル 脊髄小脳失調症 6 型（SCA6）のホモ接合体における遺伝子量効果についての研究）

脊髄小脳失調症 6 型(SCA6)は、常染色体優性遺伝性の小脳失調を主徴とする神経変性疾患の 1 つである。電位依存性カルシウムチャンネル $\alpha 1A$ サブユニット遺伝子(*CACNA1A*)における CAG リピートの 20 以上への伸長が原因で、伸長したポリグルタミン(polyQ)を有する $\alpha 1A$ サブユニット蛋白(Ca_v2.1)が凝集体を形成し、ポリグルタミン病の 1 つとされる。SCA6 ホモ接合体における遺伝子量効果の報告があるが、これを否定する報告もある。本研究ではホモ接合体 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。対側アレルの CAG リピート数が発症年齢に影響し、特に対側アレルの CAG リピート数が長いことが発症年齢を早めることを示唆すると考えられた。以上から SCA6 ホモ接合体において発症年齢に対して弱い遺伝子量効果があると考えられた。

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

口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。

発症年齢に対する対側アレルの CAG リピート数の影響、症状の進行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。

A. 研究目的 (項目タイトル 脊髄小脳失調症 6 型 (SCA6) のホモ接合体における遺伝子量効果についての研究)

脊髄小脳失調症 6 型 (SCA6) は、常染色体優性遺伝性の小脳失調を呈する神経変性疾患の 1 つで、電位依存性カルシウムチャネル $\alpha 1A$ サブユニット遺伝子 (*CACNA1A*) のエクソン 47 における CAG リピートの伸長が原因である。CAG リピートはポリグルタミン (polyQ) に翻訳され、伸長した polyQ を有する $\alpha 1A$ サブユニット蛋白 (Cav2.1) は凝集体を形成し、ポリグルタミン病の 1 つとされる。

SCA6 ホモ接合体では遺伝子量効果の報告があるが、否定する報告もある。

今回 SCA6 ホモ接合体の遺伝子量効果を検証するため、単一施設で最大規模の SCA6 コホートを解析した。

B. 研究方法

東医歯大神経内科で 2004 ~ 2015 年の間に SCA6 と遺伝子診断し、詳しい臨床情報が得られたホモ接合体 3 例を含む 119 例を集めた。また、同期間に剖検となった SCA6 ホモ接合体 1 例をあわせて解析した。

ホモ接合体 4 例の発症年齢、症状の進行、小脳失調以外の症状をまとめた。ホモ接合体の発症年齢について、116 例のヘテロ接合体での解析と比較した。

また、1 例の SCA6 ホモ接合体剖検例を病理学的に検索した。

(倫理面への配慮)

研究は東京医科歯科大学医学部遺伝子解析に関する倫理審査委員会の承認を得て行なわれた。

C. 研究結果

ホモ接合体 4 例は両親の発症がはっきりせず、家系内において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と比較すると、ホモ接合体の発症年齢は分布の 95% 信頼区間に含まれたが、例数の多い 21 および 22CAG リピート数のそれぞれの群の中では、ホモ接合体の発症年齢が早い傾向がみられた。また、以前に我々が報告したように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。

神経症状の進行は、ホモ接合体 4 例中 2 例で車いす使用になるまでの年数が 9-10 年であった。小脳失調以外の症状は少なかった。

SCA6 ホモ接合体の剖検例を Cav2.1 凝集体形成含め神経病理学的に解析し、小脳以外に胸髄クラーク柱や淡蒼球内節における神経細胞脱落や小脳プルキンエ細胞以外の弱い染色性の凝集体形成がみられた。

D. 考察

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。22CAG リピート数の群の解析からも、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

体はその分布に従い、やはり対側アレルの CAG リピート数が長いことが発症年齢を早めることを示唆していると考えられた。以上から 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。

発症年齢に対する対側 CAG リピート数の影響など今後より多数例での検証が必要と考えられた。

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。SCA6 knock-in mouse ではカルシウムチャンネル機能が保たれるという報告があり、ヒトでも支持される結果と考えられた。

症状の経過については、車いす使用になるまでの期間は、ヘテロ接合体で 12.8-35.2 年という報告があり、今回の 2 例の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。

症状の進行や小脳失調以外の症状、病理学的変化については少数例の検討であり、多数例での検討が必要である。

E. 結論

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。

[参考文献]

[雑誌]

Soga K, Ishikawa K, Furuya T, Iida T, Yamada

T, Ando N, Ota K, Kanno-Okada H, Tanaka S, Shintaku M, Eishi Y, Mizusawa H, Yokota T. Gene dosage effect in spinocerebellar ataxia type 6 homozygotes: a clinical and neuropathological study. *J Neurol Sci.* 2017; 373: 321- 328.

Takahashi H, Ishikawa K, Tsutsumi T, Fujigasaki H, Kawata A, Okiyama R, Fujita T, Yoshizawa K, Yamaguchi S, Tomiyasu H, Yoshii F, Mitani K, Shimizu N, Yamazaki M, Miyamoto T, Orimo T, Shoji S, Kitamura K, Mizusawa H. A clinical and genetic study in a large cohort of patients with spinocerebellar ataxia type 6. *J Hum Genet.* 2004; 49(5):256-64.

Yasui K, Yabe I, Yoshida K, Kanai K, Arai K, Ito M, Onodera O, Koyano S, Isozaki E, Sawai S, Adachi Y, Sasaki H, Kuwabara S, Hattori T, Sobue G, Mizusawa H, Tsuji S, Nishizawa M, Nakashima K. A 3-year cohort study of the natural history of spinocerebellar ataxia type 6 in Japan. *Orphanet J Rare Dis.* 2014; 9: 118.

[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. 石川欽也. 脊髄小脳変性症. In: 福井次矢, 高木 誠, 小室一成総編集. 今日の治療指針, 東京, 医学書院, 2017 年; 918 頁 920 頁.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Soga K, Ishikawa K, Furuya T, Iida T, Yamada

T, Ando N, Ota K, Kanno-Okada H, Tanaka S, Shintaku M, Eishi Y, Mizusawa H, Yokota T. Gene dosage effect in spinocerebellar ataxia type 6 homozygotes: a clinical and neuropathological study. Journal of the Neurological Sciences. 2017: 373; 321- 328.

石川 欽也 . 小脳性 hypotonia . 神経内科 85(1)25-27, 2016.

2.学会発表

K. Soga , K. Ishikawa , T. Huruya , H. Mizusawa , T. Yokota. A clinical and neuropathological study on homozygous mutations with spinocerebellar ataxia type 6 (SCA6). 第 57 回日本神経学会学術大会 . 神戸 . 2016 年 5 月 18 日 .

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

厚生労働科学研究費補助金（運動失調症の医療基盤に関する調査研究班）
分担研究報告書

脊髄小脳変性症へのTRH療法の効果とプリズム順応課題への影響

研究分担者 宇川 義一 福島県立医科大学神経内科教授

研究協力者 花島律子, 清水崇宏, 堤涼介 北里大学医学部神経内科

研究要旨

脊髄小脳変性症患者において TRH 療法前後での小脳失調臨床スケール(SARA)とプリズム順応課題の成績変化を分析した。TRH 療法前後で SARA に有意な改善を認めしたが、プリズム順応課題の残効果には有意な変化を認めなかった。SARA の下位項目では特に立位に改善が見られた。体幹のバランス障害と小脳の順応機能は小脳の別の機能を検出している可能性が示唆された。

A . 研究目的

これまで我々は、従来の運動失調症状とは異なる小脳機能である順応機能を客観的に評価する検査法としてプリズム順応課題が使用できないか検討し、前年度までに脊髄小脳変性症、本態性振戦でプリズム順応が障害されることを報告してきた。今年度はプリズム順応が治療効果の指標となり得るかという点に着目し、脊髄小脳変性症に対するTRH療法の効果について、Scale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA) とともに、プリズム順応課題への影響も分析し、客観的な指標になるか検討した。

B . 研究方法

対象は脊髄小脳変性症患者8例（男性4例、女性4例、MSA-C 3例、SCA3 2例、SCA6 3例）。TRH療法としてプロチレリン2mgを経静脈的に1日1回14日間連日投与し、その前後でSARAの変化、プリズム順応課題における残効果の変化について検討した。

(倫理面への配慮)

本研究開始前に北里大学医学部倫理委員会に研究課題名「プリズム眼鏡で視野がずれた環境下での運動適応過程の神経疾患での分析」として申請し承認されている（承認番号B14-79）。課題開始前に、上記で承認された説明用文書を用いて説明を行い、同意書へ署名にて自由意思での参加を確認した。説明用文書にも記載の通り、不快感その他に伴う途中での中止が可能であり、中止による不利益がないことを事前に説明し、薬剤投与期間中・課題施行中にも、不快感などについて確認したが、全被検者で問題なく、最後まで遂行可能であった。また、事後に特記すべき有害事象は認められなかった。

C . 研究結果

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た(p=0.023)。下位項目のうち、特に立位の項目での改善が影響していた。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 (p=0.077)。

D . 考察

TRH療法により立位などの失調症状に改善がみられたが、プリズム順応の改善はみられなかった。TRH療法は主に体幹のバランスを改善するとの報告があり、我々の結果も同様であった。本研究の結果からは、体幹のバランスと小脳の順応機能は別の機能である可能性が示唆されるが、さらに多数例において検討する必要がある。

E . 結論

体幹のバランス障害と小脳の順応機能は別の小脳機能を検出している可能性が示唆される。プリズム順応は運動失調では検出できない小脳機能異常の客観的な指標となる可能性があり、今後さらに多数例において検討する必要がある。

F . 健康危険情報

特記事項なし

G . 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hanajima R, Tsutsumi R, Shirota Y, Shimizu T, Tanaka N, Ugawa Y. Cerebellar dysfunction in essential tremor. *Mov Disord.* 2016;31:1230-4.

2) 清水崇宏, 花島律子. プリズム順応. *神経内科.* 第86巻 第3号, 2017年. 科学評論社. 印刷中

2. 学会発表

- 1) 清水 崇宏, 花島 律子, 堤 涼介, 清水 和敬, 宇川 義一, 西山 和利: 脊髄小脳変性症でのプリズム順応課題に対するTRH療法の効果, 第57回日本神経学会学術大会, 2016年5月20日, 神戸.
- 2) 清水 崇宏, 花島 律子, 堤 涼介, 清水 和敬, 宇川 義一, 西山 和利: 脊髄小脳変性症でのプリズム順応課題に対するTRH療法の効果, 第10回パーキンソン病・運動障害疾患 कांग्रेस, 2016年10月8日, 京都.
- 3) 清水 崇宏, 花島 律子, 堤 涼介, 清水 和敬, 宇川 義一, 西山 和利: 脊髄小脳変性症でのプリズム順応課題に対するTRH療法の効果, 第46回日本臨床神経生理学会学術大会, 2016年10月29日, 郡山 (臨床神経生理学 44巻5号 Page449).

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

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、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。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

当科の入院および外来患者で、MSA-C あるいは hSCD と診断された患者の末梢血より単球を分離し、それらの表面マーカー (CD14, CD16, CX3CR1, CCR2, CD62L, CD64) を標識し、フローサイトメトリー法で評価する。MSA-C、hSCD 患者末梢血において、Classical (CD14⁺⁺CD16⁻)、Intermediate (CD14⁺⁺CD16⁺)、Non-classical (CD14⁺CD16⁺⁺) それぞれの単球の比率を比較する。また、Classical、Intermediate、Non-classical それぞれの単球で表面マーカー (CX3CR1, CCR2, CD62L, CD64) を発現している比率を比較する。さらに患者の臨床データ (性別、発症年齢、採血時年齢、罹病期間) と、フローサイトメーターで得られた患者末梢血単球の解析結果との関連性を検討する。健常者 20 例、MSA-C 20 例、hSCD 20 例を目標に計測を実施する。

(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 26-398)。

C. 研究結果

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。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、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。

D. 考察

ヒト末梢血単球は表面マーカーである CD14、CD16 の発現割合により 3 つのサブタイプに分類される。CD14 は自然免疫系の構成要素の一つであり、共受容体として TLR4 あるいは MD-2 と共に働き、細菌に由来する LPS を認識する。CD16 は IgG 型抗体の Fc レセプターであり、IgG 型抗体と結合し NK 細胞を活性化する。3 つのサブタイプのうち、Classical 単球は CD14 を強く発現し (CD14⁺⁺CD16⁻)、Non-classical 単球は CD16 を強く発現する (CD14⁺CD16⁺⁺)。Intermediate 単球は CD14、CD16 ともに発現する (CD14⁺⁺CD16⁺)。末梢血での割合は Classical 単球が 80-95% を占める。また 3 つのサブタイプの単球は、異なる比率でケモカイン受容体、Fc レセプターである CD64、細胞接着分子である CD62L を発現する。MCP-1 (CCL2) のケモカイン受容体である CCR2 は Classical 単球で強く発現し、一方 fractalkine receptor である CX3CR1 は Non-classical 単球で強く発現する。CD64、CD62L は Classical 単球で強く発現する。

私たちは次のような仮説を立て研究を進めている。MSA-C の脳内では、神経変性に伴いグリア炎症が生じ、私たちが見出した炎症性サイトカインの上昇をきたす。その中の一つである MCP-1 (CCL2) は、その受容体である CCR2 を高発現する Classical 単球に作用し、末梢血の Classical 単球は blood-brain barrier の破綻部位より、脳内に侵入する。この時 Classical 単球に高発現する細胞接着分子である CD62L が血管内皮に接着し、脳

内への侵入に促進的に作用する。脳内に侵入した単球は一部マクロファージとなり、脳実質内にも侵入しグリア炎症、神経変性を増悪させる。

私たちは、これまでに ALS 患者の MCP1(CCL2) 髄液レベルは健常者に比べ上昇していること⁽³⁾、CCR2+/Classical 単球と、CD62L+/Classical 単球の比率は、健常者に比べ ALS 患者で低下していることを報告した⁽⁴⁾。今回の私たちの研究結果では、CD62L+/Intermediate 単球の比率は、健常者に比べ MSA-C 患者では低い傾向であった。私たちは ALS 患者で、CCR2+/Classical 単球と、CD62L+/Classical 単球の比率が低下している原因として、脳内の炎症に伴い MCP1(CCL2) 髄液レベルが上昇し、末梢血の CCR2+/Classical 単球と CD62L+/Classical 単球が脳内に移行したため末梢血のこれら単球の割合が低下した、Classical 単球が末梢血より炎症部位へ移行するのを抑制するための生体の防御機構が働き、これらの単球の CCR2 と CD62L の発現が低下した可能性を考えた。しかし、今回の MSA-C 患者における結果は、ALS 患者とは別の原因である可能性がある。また、今回の研究結果では CCR2+/Non-classical 単球の割合は、健常者と比較し MSA-C で低下傾向であった。原因として、CCR2+/Non-classical 単球が脳内に移行した、CCR2+/Non-classical 単球が CCR2+/Intermediate 単球や CCR2+/Classical 単球に分化した等の可能性がある。先の私たちの研究では、髄液中 MCP-1(CCL2)レベルは、MSA-C では疾患初期に高値であり、罹病期間と逆相関する傾向があったことより、髄液と末梢血単球の結果は、MSA-C では、CCR2- CCL2 axis の異常の存在を示し、これが治療のターゲットとなることを示唆する。

今後、症例数を増やし、特に MSA-C の末梢血単球の解析を行い、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。

E. 結論

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。

[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) Tateishi T, Yamasaki R, Tanaka M, et al. CSF chemokine alterations related to the clinical course of amyotrophic lateral sclerosis. *J Neuroimmunol*. 2010; 222: 76–81.
- (4) Cui Y, Kawano Y, Yamasaki R et al. Decreased CCR2 and CD62L expressions on peripheral blood classical monocytes in amyotrophic lateral sclerosis. *Clinical and Experimental Neuroimmunology* 5 (2014)

F.健康危険情報

なし

G.研究発表 (2016/4/1~2017/3/31 発表)

1.論文発表

Early strong intrathecal inflammation in cerebellar type multiple system atrophy by cerebrospinal fluid cytokine/chemokine profiles: a case control study.

Ryo Yamasaki; Hiroo Yamaguchi; Takuya Matsushita; Takayuki Fujii; Akio Hiwatashi; Jun-ichi Kira (投稿中)

2.学会発表

吉良 潤一, 山口 浩雄, グザリアイ ママティジャン, 山崎 亮, 樋渡 昭雄, 松下 拓也. 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 28 年度運動失調班合同研究報告会. 東京. 2017 年 1 月 19 日.

H.知的財産権の出願・登録状況

なし

多系統萎縮症診断に適切な自律神経機能評価

研究分担者：桑原 聡（千葉大学大学院医学研究院・神経内科）

研究要旨

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 診断感度が低い要因として 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。我々は、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 の診断感度を上昇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。

A. 研究目的

皮質性小脳運動失調症の診断では、多系統萎縮症（MSA）を除外することが重要である。MSA の診断には自律神経機能の評価が必須であるが、Gilman らの MSA 診断基準¹⁾における起立性低血圧（OH）の判定は「起立試験の収縮期血圧変化 30mmHg 以上、あるいは拡張期血圧変化 15mmHg 以上（OH30mmHg）」と厳しい基準である。一方、排尿障害は「尿失禁」のみで規定されており、数値化された基準はない。MSA では全般的な自律神経機能低下を来すため、複数の自律神経機能評価を適切に組み合わせることで MSA の診断感度を上げることが期待できる。

皮膚交感神経の働きにより、深呼吸や暗算、運動などの負荷で手掌部の発汗は上昇し、血流は低下する（図 1）。MSA のでは交感神経性発汗反応（SSwR）は著明に低下する一方で、皮膚血管運動反射（SkVR）は保持されること（皮膚交感神経機能乖離）を我々は過去に報告している³⁾。

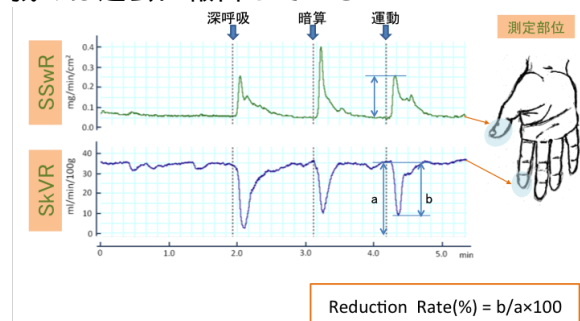


図 1：皮膚交感神経機能

本研究では、Gilman らの診断基準における possible/probable MSA を満たす症例における自律神経機能検査の感度を明らかにし、MSA 診断に適切な自律神経機能評

価項目の組み合わせについて後方視的に検討を行った。

B. 研究方法

対象は 2004 年から 2016 年の間に当院受診した probable/possible MSA のうち、起立試験、残尿量測定、皮膚交感神経機能評価を実施した 152 症例（MSA-C:MSA- P = 86:66、年齢 64±7.5 歳）について、以下を検討した。

検討 1. 各種自律神経機能検査の感度

最初に Gilman 診断基準における probable MSA 基準を満たす尿失禁、OH30mmHg の頻度を確認した。次に新たな自律神経機能検査候補として、「残尿エコー（あるいは尿流動態検査）における残尿 100ml 以上」（残尿 100ml 以上）、「起立試験の収縮期血圧変化 20mmHg 以上、あるいは拡張期血圧変化 10mmHg 以上」（OH20mmHg）皮膚交感神経機能乖離の感度を調査した。皮膚交感神経機能の測定は、発汗計（SKN-2000、西澤電機計器製作所）レーザードップラー血流計（ALF21D、アドバンス社）を用いた。皮膚交感神経機能の判定は SSwR 障害：各刺激に対する発汗反応消失、SkVR 障害：各刺激による reduction rate 40% 未満、とした。

検討 2. 上記項目組合せによる感度

以下の組合せにおける感度を算出した。

- 組合せ 1. 尿失禁または OH30mmHg (Probable MSA)
- 組合せ 2. 尿失禁、残尿 100ml 以上、OH30mmHg のいずれかを満たす
- 組合せ 3. 尿失禁、残尿 100ml 以上、OH20mmHg のいずれかを満たす
- 組合せ 4. 尿失禁、残尿 100ml 以上、OH20mmHg、

皮膚交感神経機能解離のいずれかを満たす (倫理面への配慮)

本研究に際しては、千葉大学大学院医学研究
院および医学部附属病院の倫理規定を遵守
して行った。個人の情報は決して公表され
ることがないように配慮し、またプライバシー
の保護についても十分に配慮した。

C. 研究結果

検討 1. 各種自律神経機能検査の感度

尿失禁は 97 例 (64%)、OH30mmHg は 67
例 (44%)、残尿 100ml 以上は 83 例 (55%)、
OH20mmHg は 97 例 (64%)、皮膚交感神経乖
離は 72 例 (47%) で認めた。

検討 2. 上記項目の組合せによる感度

組合せ 1. 尿失禁または OH30mmHg
(Probable MSA) 満たす症例は 116 例 (76%)
組合せ 2. 尿失禁、残尿 100ml 以上、OH30mmHg
のいずれかを満たす症例は 129 症例 (85%)
組合せ 3. 尿失禁、残尿 100ml 以上、尿失禁、
OH20mmHg のいずれかを満たす症例は 136 症
例 (89%) 組合せ 4. 尿失禁、残尿 100ml
以上、OH20mmHg、皮膚交感神経乖離のい
ずれかを満たす症例は 143 症例 (94%) であ
った (図 2)。

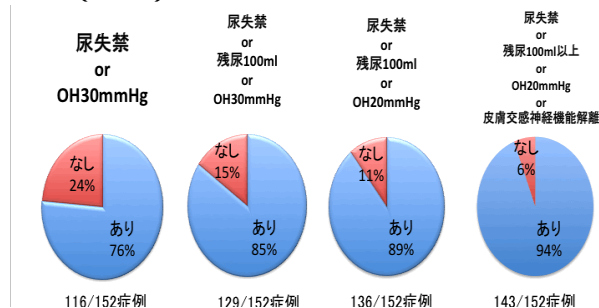


図 2 組合せによる感度の変化

D. 考察

本検討における Gilman 診断基準における
OHの判定基準を満たす症例は44%であった。
既報告でも同基準を満たす
possible/probable MSA Cは初診時で32%、
全観察期間でも64%程度にとどまるとされ
ており²⁾、OH基準の緩和も検討する必要が
ある。Pavy-Le Traonらは、MSA349症例の検
討にて、起立時間3分以内の血圧低下から
10分以内の血圧低下に条件を緩和すること
により、OH30mmHgを満たす症例が38%から
55%に増加することから、判定時間を変更
することを提唱している⁴⁾。一方で、MSAと
純粹自律神経不全症(PAF)における起立試
験を比較すると、PAFに起立時間の後半でも

血圧低下が持続する傾向があること、およ
び代償性頻脈が消失しており、これらの相
違は病変の違い(MSA:中枢・節前、PAF:
節後)を反映したものと考えられる⁵⁾。以
上から判定時間を伸ばす場合は、PAFなど
の節後障害をきちんと除外することが必要と
考える。

交感神経性発汗反応(SSWR)と皮膚血流運
動反射(SkVR)における経路については、
脳幹網様体以下は共通であるが、中枢は異
なると考えられており、SSWRには前頭葉や
扁桃体などが関与する⁶⁾。本検討で認めた
MSAにおける皮膚交感神経機能乖離はMSA
の中枢・節前病変を反映したものと考えら
れる。起立試験におけるOH判断基準を緩和
することや皮膚交感神経機能を用いた障害
部位の推定を用いることで、多面的な自律
神経障害が可能になり、MSAの早期診断が可
能になるかもしれない。

E. 結論

OH基準を緩和すること、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ら
れ、さらに診断感度は94%まで高まる。

【参考文献】

- 1) Gilman S, Wenning G K, Low PA, et al. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. Neurology 2008; 71: 670-6
- 2) Asahina, M. Kikkawa, Y. Suzuki, A. Hattori, T. Cutaneous sympathetic function in patients with multiple system atrophy. Clin Auton Res 2003; 13: 91-5
- 3) Lin DJ, Hermann KL, Schmahmann, JD. The Diagnosis and Natural History of Multiple System Atrophy, Cerebellar Type. Cerebellum 2015 (epub)
- 4) Pavy-Le Traon A, Piedvache A, Perez-Lioret, et al. New insights into orthostatic hypotension in multiple system atrophy: a European multicentre cohort study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2016; 87: 554-61
- 5) Asahina M, Yonug TM, Bleasdale-Barr k, et al. Differences in overshoot of blood pressure after head-up tilt in two groups with chronic autonomic failure: pure autonomic failure and multiple system atrophy. J Neurol 2005; 252: 72-7
- 6) 朝比奈正人. 皮膚自律神経機能評価の基礎とその臨床応用 皮膚血管運動反射と交感神経性発汗反応の臨床応用. 自律神経 2007; 43: 334-8

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表 (2016/4/1~2017/3/31 発表)

1. 論文発表

・ Yamamoto T, Asahina M, Yamanaka Y, Uchiyama T, Hirano S, Fuse M, Koga Y, Sakakibara R, Kuwabara S. The Utility of Post-Void Residual Volume versus Sphincter Electromyography to Distinguish between Multiple System Atrophy and Parkinson's Disease. PloS One 2017; 12: e0169405

・ 内山智之, 山本達也, 加賀勘家, 山西友典, 榊原隆次, 桑原聡, 平田幸一. 多系統萎縮症 vs パーキンソン病 自律神経症候から見た鑑別法 下部尿路機能障害から見た多系統萎縮症とパーキンソン病の鑑別(原著論文). 自律神経 2016;53(3):222-6

・ 内山智之, 山本達也, 鈴木圭輔, 門脇太郎, 沼尾文香, 藤田裕明, 渡邊悠児, 宮本雅之, 加賀勘家, 山西友典, 榊原隆次, 桑原聡, 平田幸一. 仙髄神経根磁気刺激による膀胱支配神経遠心路の評価を用いた多系統萎縮症とパーキンソン病の鑑別. 第69回日本自律神経学会総会. 熊本. 2016.11.9-10

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

脊髄小脳変性症における歩行解析(第三報)

研究分担者：佐々木秀直¹⁾

研究協力者：白井慎一¹⁾、高橋育子¹⁾、松島理明¹⁾、加納崇裕¹⁾、矢部一郎¹⁾、米山 満²⁾

所属：1)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

2)MCHC R&D シナジーセンター

研究要旨

小脳性運動失調症の進行度評価において、6ヶ月～1年半程度の短期間で進行度の変化を定量的に評価できる鋭敏な評価法の開発が、臨床治験に必要である。そこで我々は、モーションレコーダーを用いて運動失調性歩行の定量解析を開発し報告した。今回は、その測定法を用いて初回、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。記録データの解析法は先の報告と同一である。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)である。平均年齢66.0±9.9歳(48～84)、平均罹病期間は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。

A. 研究目的

運動失調の重症度評価は従来、症候学とADLの評価によりなされている。これらの指標は発病早期の重症度評価を適切に捉えられないので、連続変数として評価できる新たな神経生理学的検査にも基づいた鋭敏な指標を開発する。

B. 研究方法

1)重症度評価の鋭敏性の検証

対象：初回測定した純粋小脳型脊髄小脳変性症25名のうち、歩行障害が増悪し、SARA歩行パート6点以上(独歩困難)となった者を除外した14名について解析した。歩行解析を行う直前に疾患重症度をSARAとBerg Balance Scale(BBS)で評価した。

方法：歩行解析装置はモーションレコーダー(見守りゲイト®、LSIメディエンス)を使用した。腰背部および胸背部にレコーダーを装着し測定した。

測定は開閉眼それぞれ1分間の立位でと、6分間で30mの距離を複数回往復歩行することで行った(6分間歩行)。得られた3次元(左右、上下、前後)の加速度信号を2回積分して歩行

運動の相対軌道を求めた。そして、立位時、直進時および方向転換(ターン)時における各方向の軌道振幅の平均値と変動係数(coefficient of

variation: CV)を計算した。これらの指標と臨床症状の重症度{SARAおよびBerg Balance Scale(BBS)}との相関を検討するとともに、患者間の測定値の変動を分析にふくめた共分散分析(Analysis of covariance: ANCOVA)を用いた必要症例数nを設計する計算式を使用した(図1)。

$$n = \frac{2\sigma^2(1-\rho^2)\left(z\left(\frac{\alpha}{2}\right) + z(\beta)\right)^2}{\delta^2}$$

σ : standard deviation

δ : absolute difference observed at the pre- and post visit

ρ : pre/post correlation

$z(\alpha/2)$, $z(\beta)$: z-scores of the standard normal distribution relating to the size and power of the test, respectively.

図1 ANCOVAを用いた必要症例数設計式

2)上肢機能評価の検証

対象：2016年2月から2016年12月まで脊髄小脳変性症患者40名に対して9HPTを施行した。

方法：9本のペグを1本ずつ9カ所の穴に立て、立て終わったらすべてを受け皿に戻すタスクを利き手、非利き手で行いそれぞれの所要時間を測定した(図2)。この9HPTを施行する前に重症度をSARAで評価し、合計項、上肢に関連する各項目と9HPTとの相関を検討した。



図2.9 hole peg test (9HPT)

(倫理面への配慮)

本研究は北海道大学病院自主臨床研究、釧路労災病院自主臨床試験として承認されており、対象者からは文書にて説明し同意を得た。

C. 研究結果

1) 重症度指標としての感度

前回同様、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Nを算出した。最初の1.5年において最小となったのは、前回の検討で最も適していると考えられた胸背部測定における直線歩行時の左右の振幅(ML)で113名であった。その他SARA合計スコアで294名、BBSで769名、歩行距離で1187名であった(図3)。

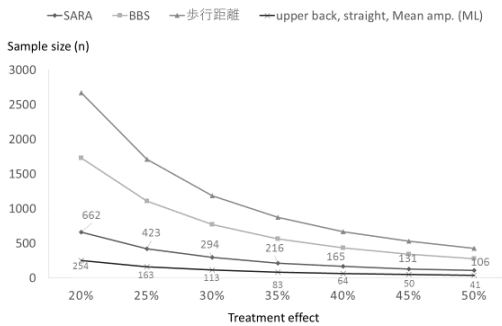


図3. 前半1.5年における80%の検出力のもと治療効果を確認するのに必要な症例数N

後半の1.5年において最小となったのは、MLで44名であった。その他SARA合計スコアで1233名、BBSで689名、歩行距離で2446名であった。(図4)

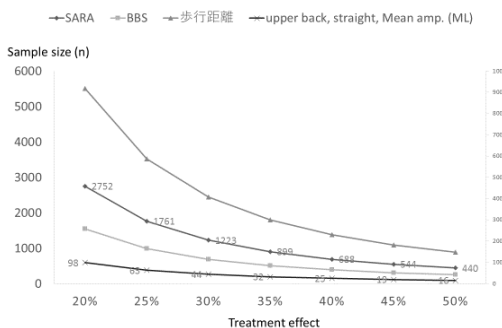


図4. 後半1.5年における80%の検出力のもと治療効果を確認するのに必要な症例数N

3年を通して計算したところ、最小となったのはSARAで144名であった。BBSで327名、MLで656名、歩行距離で1120名であった。(図5)

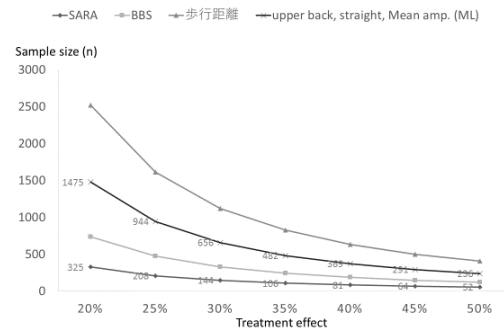


図5. 3年間にわたる80%の検出力のもと治療効果を確認するのに必要な症例数N

歩行解析測定値の3回目測定値と初回測定値の差(ML)を対象とし、発症年齢、罹病期間、初回ML、性別、病型を従属変数として多変量解析を行ったがいずれとも独立した変数であることを確認した。

2) 上肢機能評価の検証

40名のうちSCA6 16名、遺伝子型未定のDCCA 9名、SCA3 5名、CCA 4名、SCA31 2名、MSA-C 2名、SCA14 2名であった。SARAの平均は合計スコア 14.4、歩行スコア 3.7、立位スコア 2.2、上肢スコア 3.5(指追い試験 1、指鼻試験 1.1、回内回外試験 1.4)、膝踵試験 2.2であった。利手では平均 37.9 ± 16.5秒(SD、以下同様)、非利手では平均 45.4 ± 15.0秒、両手平均では平均41.6 ± 15.2秒であった。

9HPTとSARA上肢コンポーネントの多くは有意に正の相関を持つが、その中でも反復拮抗運動試験が最も強く相関していた(図6)。

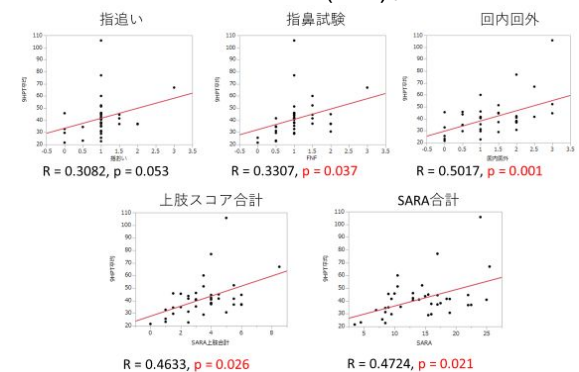


図6 9HPTとSARA上肢コンポーネントの相関

D. 考察

運動失調評価スケールを介入試験に用いる際の問題点として、通常スケールはカテゴリ変数として評価されるため、対象者数を多く必要とすることが過去に報告されている。SARAでは、1年間で50%の進行抑制を検出するのに250名を対象者を

要し、UMSARSでは30%のeffect sizeで80%の検出力でサンプルサイズを推計すると258名を要するとされる。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。今回施行した歩行解析測定値も連続変数であり、初回-2回目、2回目-3回目の経過とも歩行解析測定値がSARAよりもより鋭敏であったことは妥当な結果と考える。

しかしながら、初回-3回目で比較するとSARAがより鋭敏であった。これは長期間の経過において、SARAで歩行以外の機能障害の変化も反映しているものと推測される。また、3年間の間に歩行不可能となった被験者は測定対象から除外し、3年間の間は独歩可能である患者のみ選択したバイアスも考慮しなくてはならない。

歩行に介助を要する進行期には解析できないという検査限界もあるが、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。今回の結果は、治験に実際に用いる1年程度の評価においては歩行機能解析が鋭敏な評価法であることを示している。

頭部に装着した加速度計は床面の状況による影響は受けず、腰部では影響を受けるとMenzらは2003年に報告している(Menz HB, et al. Gait Posture 2003; 18: 35-46)。

われわれは健常者の歩行時の測定値の揺らぎがより小さい部位、左右方向と上下方向は胸背部測定値を、前後方向は腰背部測定値を、本来、より制御されている部位として選択した。今後、臨床試験の評価項目として使用する場合において、どの部位で測定するのが良いのか、単一方向のパラメーターのみで良いか、複数項目を組み合わせた方がより鋭敏に、より再現性を持つのかを検証する必要があり、これを明らかにできれば、今後計画される臨床試験の評価項目となり得ることを示している。

9HPTについて、反復拮抗運動とより強い相関を持っていたが、これは指追いや指鼻試験では多くの被験者の点数が1に集中するのに対して、反復拮抗運動は比較的点数が分散することによるものと考えられた。今後追跡調査を行うことでこちらも鋭敏性の検証を行う必要がある。

E. 結論

1. 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。
2. 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。
3. 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。

4. 9 hole peg test はSARA 上肢機能との相関を認め上肢機能の評価として有望である。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

1. 論文発表

和文論文

- 1) 白井慎一, 矢部一郎, 田中真樹, 佐々木秀直. 眼球運動のviscosité. 神経内科 85(1):51-55, 2016
- 2) 佐々木秀直. 脊髄小脳変性症. EBMに基づく脳神経疾患の基本治療指針 第4版, 田村 晃, 松谷雅生, 清水輝夫, 辻 貞俊, 塩川芳昭, 成田義孝(編), メジカルビュー, pp541-550, 2016

英文論文

- 1) Suzuki M, Fujiwara K, Tsubuku T, Yabe I, Sasaki H, Fukuda S. Time course of downbeat positioning nystagmus in familial hemiplegic migraine type 1 treated with acetazolamide. J Neurol Sci 368:206-208, 2016
- 2) Matsushima M, Yabe I, Oba K, Sakushima K, Mito Y, Takei A, Houzen H, Tsuzaka K, Yoshida K, Maruo Y, Sasaki H. Comparison of Different Symptom Assessment Scales for Multiple System Atrophy. Cerebellum 15: 190-200, 2016
- 3) Yabe I, Kimura M, Shirai S, Takahashi I, Matsushima M, Sasaki H. Spinocerebellar ataxia type 14 family with a novel *PRKCG* mutation. Neurology and Clinical Neuroscience 4(5):199-200, 2016

2. 学会発表

全国学会

- 1) 松島理明, 佐々木秀直. シンポジウム MSA の治療の実現のために、何が必要か? 「MSA の臨床試験(現状と課題)」第57回日本神経学会学術大会 2016年5月18日-21日, 神戸
- 2) 佐々木秀直. メディカルスタッフレクチャー「脊髄小脳変性症」. 第34回日本神経治療学会総会, 2016年11月3日-5日, 米子
- 3) 加納崇裕, 白井慎一, 矢部一郎, 佐々木秀直. 家族性痙性対麻痺による両下肢の痙縮症状に対するバクロフェン髄注療法. 第34回日本神経治療学会総会, 2016年11月3日-5日, 米子
- 4) 松島理明, 佐久嶋研, 矢部一郎, 伊藤陽一, 片山隆行, 佐光一也, 森 満, 下濱 俊, 佐藤典宏, 菊地誠志, 佐々木秀直, 北海道保健福祉部健康安全局地域保健課感染症・特定疾患グループ, HoRC-MSA 研究グループ. 北海道における多系統萎縮症レジストリ研究: HoRC-MSA. 第57回日本神経学会学術大会, 2016年5月18日-21日

日,神戸

- 5) 白井慎一, 矢部一郎, 松島理明, 伊藤陽一, 米山 満, 佐々木秀直. 脊髄小脳変性症における歩行解析(第二報). 第57回日本神経学会学術大会, 2016年5月18日-21日, 神戸
- 6) 加納崇裕, 白井慎一, 矢部一郎, 佐々木秀直. 家族性痙性対麻痺による両下肢の痙縮症状に対するバクロフェン髄注療法. 第34回日本神経治療学会総会, 2016年11月3日-5日, 米子

国際学会

- 1) Matsushima M, Yabe I, Takahashi I, Sakushima K, Nakano F, Hirotsani M, Kano T, Horiuchi K, Houzen H, Sasaki H. The score changes of clinical symptom assessment scales for multiple system atrophy in 2-3 years. 20th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Jun 19-23, 2016, Berlin, Germany

H. 知的財産の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし

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・病態研究部門教授

研究協力者：伊藤 賢司 岩手医科大学超高磁場 MRI 診断・病態研究部門助教

研究要旨

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。DKI 定量解析は、発症早期の小脳失調症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

遺伝性脊髄小脳変性症 (spinocerebellar ataxia, SCA)、皮質性小脳萎縮症 (cortical cerebellar ataxia, CCA)、多系統萎縮症 (multiple system atrophy with predominant cerebellar ataxia, MSA-C) などの小脳失調をきたす疾患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) 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 に比し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、Parkinson 病 (Parkinson disease, PD)、進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy, PSP) を高い精度で識別可能であることを示してきた [1]。そこで、本研究では、DKI を小脳失調症に応用し、SCA, CCA, MSA-C の発症早期における脳幹・小脳の微

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

小脳失調症を疑われ本学を初診した未治療患者 14 名 (年齢 43–75 歳、罹病期間 0.5–3.5 年) を対象に、1.5T または 3T MRI 装置を用いて DKI/DTI 元画像 (SE-EPI, 20 軸, $b = 0/1,000/2,500$) を撮像した。2 年以上の経過観察または遺伝子検査にて臨床診断を確定した (SCA [1/3]/CCA: 4, MSA-C: 10)。

上記患者と健常者 13 名を対象に、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、橋横走線維 (PCT)、中小脳脚 (MCP)、小脳白質 (CeWM)、小脳灰白質 (CeGM) の MK, FA, MD 値を自動計測した。

また、従来の構造画像における脳幹・小脳

の萎縮・異常信号の有無や、midbrain-to-pons ratio (MPR)とも比較検討した。

(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

SCA/CCA 群ではCeGMのMK値のみが健常群と比し有意な低下を示したが、MSA-C 群ではPCT, MCP, CeWM, CeGMのMK値が健常者に比し有意に低下していた。SCA/CCA 群とMSA-C 群とでは、PCTのMK値のみが有意差を示した。FA値, MD値でも同様の傾向を示したが、MK値に比し差異は軽度であり、疾患群間の有意差は認めなかった。受動者動作特性(ROC)解析では、PCT, MCP, CeWMのMK値の疾患群間識別の感度は80-90%、特異度は100%であった。

構造画像における脳幹・小脳の萎縮・異常信号やMPRの群間識別能は、MKに比し劣っていた。

D. 考察

今回用いたDKIによるMK値は早期SCA/CCAおよびMSA-Cにおける脳幹・小脳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PCTのMK値は両群間で有意差を認め、高い感度・特異度を示した。これは、MK値がFA値やMD値に比し神経変性疾患の微細変化に鋭敏なことを示唆しており、従来のDTIに代わる手法となりうると思われる。今回の結果は、従来の画像指標や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。

DKIの撮像は通常の1.5T以上の装置で容易に可能であるが、その画像処理は難しく、

高精度の解析ソフトエアは我々が開発したものを含めてごくわずかしかない。今後は多数例によるより詳細な検討、解析法の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必要がある。

E. 結論

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。

[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. 研究発表(2016/4/1~2017/3/31発表)

1. 論文発表

該当無し

2. 学会発表

該当無し

G. 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

画像を用いた正常健常者における小脳の容積・ネットワーク変化

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（画像を用いた正常健常者における小脳の容積・ネットワーク変化）

日常臨床において我々は加齢に伴う小脳萎縮をしばしば認め、それが病的か否かの判断に苦慮する。また、加齢に伴う小脳萎縮の形態的特徴や、認知機能におよぼす影響、萎縮をしてもなぜ小脳失調が明瞭にならないのかなどは明らかではない。また小脳の解剖学的・機能的神経回路がどのように変化しているかは不明である。これは脊髄小脳変性症や多系統萎縮症の診断にも極めて重要である。そこで名古屋大学脳とこころの研究センターで構築中の正常健常者の大規模な認知機能と頭部 MRI のコホ - トを用いて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。研究に同意の得られた連続 445 例中うつ症状がなく、Addenbrooke ' s Cognitive Examination Revised(ACE-R) で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。その中で ACE-R で 98 点以上の群を Baseline group(BG)群としそれ以外の群を Healthy group(HG)群とし比較した。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、 $P < 0.05$)。結果は両群ともに 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 は両群ともに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。小脳歯状核が萎縮しても、神経回路が良く保たれていることが、加齢に伴う小脳変化の特徴であると考えられた。

A. 研究目的

日常臨床において我々は加齢に伴う小脳萎縮をしばしば認め、それが病的か否かの判断に苦慮する。また、加齢に伴う小脳萎縮の形態的特

徴や、認知機能におよぼす影響、萎縮をしてもなぜ小脳失調が明瞭にならないのかなどは明らかではない。また小脳の解剖学的な神経回路や機能的な神経回路がどのように変化しているか

は不明である。これは、脊髄小脳変性症や多系統萎縮症を診断する際にも極めて重要である。一方名古屋大学脳とこころの研究センターでは正常健常者の大規模な認知機能と頭部MRIのコホートを構築中であり、そこから得られる脳内神経回路のデータを蓄積している。そこで今回我々はこのコホートをを用いて年齢とともに小脳の萎縮、小脳の解剖学的な神経回路や機能的な神経回路がどのように変化しているかを検討した。

B. 研究方法

2014年7月から2016年3月までに名古屋大学倫理委員会の承認を受けた研究に同意の得られた連続445例中ベック抑うつ評価尺度でうつ症状がなく、Addenbrooke's Cognitive Examination Revised(ACE-R)で認知機能低下がない(89点以上)、頭部MRI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。年齢別に20歳から29歳で47例、30歳から39歳で27例、40歳から49歳で27例、50歳から59歳で51例、60歳から69歳で83例、70歳から79歳で57例、80歳以上で3例。その中でACE-Rで98点以上の群をBaseline group(BG)群としそれ以外の群をHealthy group(HG)群とし比較した。頭部画像は3.0T MRIを使い、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、 $P < 0.05$)。

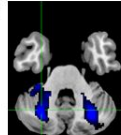
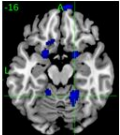
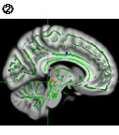
(倫理面への配慮)

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

BG群、HG群でVBMにおいて年齢と小脳歯状核、虫部頭側の容積に相関関係を認めた。一方でTBSSではBG群、HG群ともに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Right Executive Control Network(RECN)、Left Executive Control Network(LECN)、Default Mode Network(DMN)、Primary visualやHigh visual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。一方多系統萎縮症において小脳皮質の萎縮が明瞭で、TBSSの異常を認めたことと大きく異なっていた。

	大脳	小脳
VBM	頭頂葉・側頭葉、一部前頭葉の萎縮。	小脳歯状核、虫部頭側の萎縮。 ①
TBSS	側脳室周囲の異常。	加齢に伴う変化なし。 ②
安静時機能的MRI	RECN, LECN, DMN, Primary visual, High visualなどで異常。	加齢に伴う変化なし。 ③

D. 考察

BG群、HG群でVBMにおいて年齢と小脳歯状核、虫部頭側の容積に相関関係を認めた。一方でTBSSではBG群、HG群ともに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RECN、LECN、DMN、Primary visualやHigh visual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。つまり加齢に伴い小脳歯状核から小脳虫部頭側の萎縮を認めるが、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。一方で大脳は萎縮に加え、解剖学的・機能的回路障害が生じており、小脳とは大きく異なっていた。このことはマクロレベルの解剖学的・機能的神経回路の障害がないことが、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に置いた疾患研究の展開が必要である。

E. 結論

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に置いた疾患研究の展開が必要である。

【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) 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.

- 5) 多系統萎縮症の病態と症候の広がり 渡辺宏久, 陸雄一, 中村友彦, 原一洋, 伊藤瑞規, 平山正昭, 吉田眞理, 勝野雅央, 祖父江元 臨床神経学 56 巻 7 号 457-464(2016)

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表 (2016/4/1~2017/3/31 発表)

1. 論文発表

なし。

2. 学会発表

認知機能低下を示す多系統萎縮症の脳内ネットワーク - ク解析所見 原一洋ら 第56回日本神経学会学術大会, 神戸, 2016.5

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。

遺伝性小脳失調症の次世代シーケンサーを用いた網羅的遺伝子解析

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	安藤匡宏	鹿児島大学大学院 神経内科・老年病学講座
	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
	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

遺伝性小脳失調症の網羅的遺伝子解析として次世代シーケンサーを用いた whole exome sequencing を行った。リピート異常伸長を認めない遺伝性小脳失調症 34 例中 9 例(26%)に遺伝子変異を同定し、確認された遺伝子変異の中には治療の可能性が示唆されているペルオキシソーム病も含まれていた。遺伝性小脳失調症における網羅的遺伝子診断は診断の面からも治療の面からも有用な手法である。

A.研究目的

平成 26 年度の運動失調班会議で遺伝性小脳失調症 31 例に対し、次世代シーケンサーを用いて SCA5, 11, 13, 14, 15, 23, 27, 28, 35 の原因遺伝子を target resequencing を行い 4 例にて新規変異を確認したことを報告し、また遺伝性小脳失調症の診断における網羅的遺伝子診断の重要性を報告した。しかし遺伝性小脳失調症の原因遺伝子は多岐にわたり当施設で現在行っている SCA1, 2, 3, 6, 7, 8, 12, 31, DRPLA のリピート伸長異常と遺伝性プリオン病の検査や前述した target resequencing では原因遺伝子を同定できていない症例が数多く存在している。
今回遺伝性脊髄小脳変性症に対し次世代シーケンサーを用いた whole exome sequencing を行い、原因遺伝子の同定を行った。

B.研究方法

2004 年～2016 年に遺伝性小脳失調症の遺伝子検査が依頼された症例のうち、SCA1, 2, 3, 6, 7, 8, 12, 31, DRPLA のリピート伸長異常と遺伝性プリオン病の検査にて negative であった症例を選出し、さらに家族歴の有無や血族婚の有無から遺伝性小脳失調症の可能性が強く示唆される症例を選出・対象とし whole exome sequencing を行った。

C.研究結果

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。

D. 考察

今回の解析において34症例中9症例(26%)に遺伝学的診断をつけることができた。過去の報告における遺伝性小脳失調症のWESを用いた診断率は21%-46%であり、我々の結果と一致するものであった。また遺伝子診断ができた症例でPEX10のcompound heteroによる遺伝性小脳失調症がいたことは興味深い結果だった。PEX10はペルオキシソーム病であるZellweger病の原因遺伝子であり、治療法としてCholic acid therapyなどが報告されている。そのため遺伝性小脳失調症の中には治療可能な疾患が含まれている可能性を示した結果と考えられる。遺伝性小脳失調症におけるWESは診断の面においてばかりではなく、治療へつなげるという観点においても重要な役割を有している。我々は今後、対象症例全例に対して網羅的遺伝子解析を行う。

E. 結論

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。

[参考文献]

1. Fogel BL, Lee H, Deignan JL, et al. Exome sequencing in the clinical diagnosis of sporadic or familial cerebellar ataxia. *JAMA Neurol.* 2014 Oct;71(10):1237-46.
2. Pyle A, Smertenko T, Bargiela D, et al. Exome sequencing in undiagnosed inherited and sporadic ataxias. *Brain.* 2015 Feb;138(Pt 2):276-83. □
3. Berendse K, Klouwer FC, Koot BG, et al. Cholic acid therapy in Zellweger spectrum disorders. *Journal of inherited metabolic disease* 2016;39:859-868.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表 (2016/4/1~2017/3/31 発表)

1. Misawa S, Sato Y, Katayama K, Nagashima K, Aoyagi R, Sekiguchi Y, Sobue G, Koike H, Yabe I, Sasaki H, Watanabe O, Takashima H, Nishizawa M, Kawachi I, Kusunoki S, Mitsui Y, Kikuchi S, Nakashima I, Ikeda S, Kohara N, Kanda T, Kira J, Hanaoka H, Kuwabara S; Japanese POEMS Syndrome for Thalidomide (J-POST) Trial Study Group. Safety and efficacy of thalidomide in patients with POEMS syndrome: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2016;15(11):1129-37.
2. Hirano M, Oka N, Hashiguchi A, Ueno S, Sakamoto H, Takashima H, Higuchi Y, Kusunoki S,

Nakamura Y. Histopathological features of a patient with Charcot-Marie-Tooth disease type 2U/AD-CMTax-MARS. *J Peripher Nerv Syst*. 2016;doi:10.1111/jns.12193.

3. Maruyama K, Ogaya S, Kurahashi N, Umemura A, Yamada K, Hashiguchi A, Takashima H, Torres RJ, Aso K. Arts syndrome with a novel missense mutation in the PRPS1 gene: A case report. *Brain Dev*. 2016;30;pii: S0387-7604(16)30058-4.

4. Shiohama Y, Naito T, Matsuzaki T, Tanaka R, Tomoyose T, Takashima H, Fukushima T, Tanaka Y, Saito M. Absolute quantification of HTLV-1 basic leucine zipper factor (HBZ) protein and its plasma antibody in HTLV-1 infected individuals with different clinical status. *Retrovirology*. 2016;27;13:29.

5. Koge J, Hayashi S, Murai H, Yokoyama J, Mizuno Y, Uehara T, Ueda N, Watanabe O, Takashima H, Kira J. Morvan's syndrome and myasthenia gravis related to familial Mediterranean fever gene mutations. *J Neuroinflammation*. 2016;29;13(1):68.

6. Higuchi Y, Hashiguchi A, Yuan J, Yoshimura A, Mitsui J, Ishiura H, Tanaka M, Ishihara S, Tanabe H, Nozuma S, Okamoto Y, Matsuura E, Ohkubo R, Inamizu S, Shiraishi W, Yamasaki R, Ohyagi Y, Kira J, Oya Y, Yabe H, Nishikawa N, Tobisawa S, Matsuda N, Masuda M, Kugimoto C, Fukushima K, Yano S, Yoshimura J, Doi K, Nakagawa M, Morishita S, Tsuji S, Takashima H. Mutations in MME cause an autosomal-recessive Charcot-Marie-Tooth disease type 2.

Ann Neurol. 2016;79(4);659-72.

7. Adachi H, Ishihara K, Tachibana H, Oka N, Higuchi Y, Takashima H, Yoneda Y, Kageyama Y. Adult-onset Krabbe disease presenting with an isolated form of peripheral neuropathy. *Muscle Nerve*. 2016;54(1);152-7.

8. Yasuma K, Matsuzaki T, Yamano Y, Takashima H, Matsuoka M, Saito M. HTLV-1 subgroups associated with the risk of HAM/TSP are related to viral and host gene expression in peripheral blood mononuclear cells, independent of the transactivation functions of the viral factors. *J Neurovirol*. 2016;22(4);416-30.

9. Koichihara R, Saito T, Ishiyama A, Komaki H, Yuasa S, Saito Y, Nakagawa E, Sugai K, Shiihara 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*. 2016;38(3);350-3.

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

痙性対麻痺に対する ITB 療法の臨床評価項目の有用性の検討

研究分担者：瀧山嘉久 山梨大学大学院総合研究部医学域 神経内科学

研究協力者：一瀬佑太，高 紀信，長坂高村，新藤和雅

山梨大学大学院総合研究部医学域 神経内科学

石浦浩之，辻 省次 東京大学大学院医学系研究科脳神経医学専攻神経内科

JASPAC Japan Spastic Paraplegia Research Consortium

研究要旨

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 力所の平均 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相関しなかった。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。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。

A. 研究目的

本邦ではこれまでに 200 例以上の痙性対麻痺 (HSP) 患者に髄腔内バクロフェン (ITB : intrathecal baclofen) 療法が導入されており、今後も症例数は増えていくと考えられる。ITB 療法の治療評価に関する報告はこれまでもあるが、標準的に利用されている評価尺度は存在していない^{1) 2)}。昨年度我々は、HSP 患者の 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、modified Ashworth scale (MAS)、10 メートル歩行評価、治療効果の自己評価表などを用いて、HSP 患者における ITB 療法の導入前後の症状改善効果を検討した。今回はさらに 1 年 7 ヶ月経過時点での臨床評価を行い、評価項目の有用性を検討した。

B. 研究方法

ITB 療法導入後の純粋型 5 例 (SPG4: 2 例, SPG8: 1 例, 原因遺伝子不明の AD-HSP: 2 例, 平均罹病期間 21 ± 11.3 年, ITB 療法導入後平均 38.4 ± 7.6 ヶ月) において、両側の股関節、膝関節、足関節、計 6 力所の平均 MAS、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、症状自己評価表の 4 項目に関して前回評価時と比較した。症状自己評価表は日常生活における自覚的な改善点や、レストレスレッグス症候群重症度スケール (IRLS : International Restless Legs Syndrome Rating Scale)³⁾を参考に当科で独自に作成した。加えて、10 メートル歩行の結果から歩行速度と歩幅を計算し、下肢関節可

動域との相関性について検討した。

(倫理面への配慮)

個人情報の取り扱いについて、山梨大学個人情報保護規定に従って管理を行なった。

C. 研究結果

下肢平均 MAS は全例で改善を維持 (平均 1.97 ± 0.87 ポイント改善) していたが、股関節は 3 例で悪化 (平均 -10.9 ± 23.4 度改善)、膝関節可動域も同 3 例で悪化 (平均 -5 ± 29.7 度改善)、足関節可動域は全例で悪化 (平均 -12.3 ± 12.2 度改善) した。10 メートル歩行での改善は 1 例のみ (歩数: 平均 1.9 ± 8.3 歩増加, 時間: 平均 10.2 ± 16.3 秒増加) であった。股関節と膝関節可動域の改善度は相関していたが、各関節可動域の改善度と歩行速度、歩幅の改善度は相関しなかった。症状自己評価表の点数は概ね横ばい (平均 2.2 ± 3.8 ポイント悪化) だが、大きく歩様が悪化した 1 例は満足度も大きく悪化 (9 ポイント悪化) した。

D. 考察

痙縮や関節可動域の改善と歩容の改善が一定に相関しなかったことと、疾患の特性を考慮すると、HSP 患者の歩行には生理的範疇以上の痙性を保つことが必要であると思われ、ITB 療法が患者の QOL に寄与するには、必ずしも痙縮が軽減せずとも歩容を悪化させない投与量に調節することが望ましいと思われた。歩容には関節可動域や痙縮だけでなく筋力が大きく影響するが、実際の臨床では MMT のグレードが変わるほどの筋力改善に乏しいことや、MMT では同一グレード内の筋力変化を連続的な数値として表現することが難しいことから、代替的な指標として自動運動での下肢関節可動域を採用した。関節可動域ならば痙縮緩和の影響を加味した筋力変化も反映できると考えたが、今回のフォローアップにおいて、関節可動域の改善と歩容の改善が必ずしも相関しなかったことから、

ITB 療法の治療評価尺度を設けるには、歩容の直接評価以外にも歩様に相関しかつ ITB 療法の痙縮緩和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た。

E. 結論

ITB 療法導入後の HSP 患者 5 例の臨床評価のフォローアップを行なった。臨床評価尺度の有用性評価のため、今後は多施設、多症例での検討が必要と考えられた。

[参考文献]

1. Rektand T. Clinical assessment and management of spasticity: a review. Acta Neurol Scand. 2010; 122: 62-66.
2. Platz T, Eickhof C, Nuyens G, Vuadens P. Clinical scales for the assessment of spasticity, associated phenomena, and function: a systematic review of the literature. Disabil Rehabil. 2005; 27: 7-18.
3. Abetz L, Arbuckle R, et al. The reliability, validity and responsiveness of the International Restless Legs Syndrome Study Group rating scale and subscales in a clinical trial setting. Sleep Med. 2006; 7: 340-349.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

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

シヌクレイノパチー患者での各種 PET トレーサーを用いた画像化

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
江面道典 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
荒井啓行 東北大学加齢医学研究所 老年医学分野
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 核薬学研究部
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

シヌクレイノパチーの代表的疾患である多系統萎縮症(MSA)やパーキンソン病(PD)における病理学的特徴は α -シヌクレイン(α -S)凝集体の脳内蓄積である。MSA 患者における α -S 凝集体の経時的変化と PD との診断鑑別について ^{11}C BF-227 PET を用いて検討するとともに、 ^{18}F 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 ^{11}C BF-227 集積は増加・拡大しており、 ^{11}C BF-227 PET が MSA の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、MSA と PD の比較で ^{11}C BF-227 集積に有意差がなく、診断鑑別には有用ではなかった。また、 ^{18}F THK5351 PET によって MSA 患者の病態を反映する画像化が得られず、 ^{18}F THK5351 は MSA 患者の病態を反映する有力なトレーサーでないことが示唆された。

A. 研究目的

シヌクレイノパチーの代表的疾患である多系統萎縮症(MSA)やパーキンソン病(PD)の病理学的特徴はグリア細胞質内封入体(GCI)やレビー小体であり、その主たる構成成分は α -シヌクレイン(α -S)凝集体である。MSAの生体脳内 α -S蛋白凝集体は ^{11}C]BF-227 PETによって画像化・可視化することが可能である¹⁾。しかしながら、MSAにおける生体脳内 α -S凝集体の経時的変化やPDとMSAとの早期診断鑑別の有用性についてはわかっていない。そこで、 ^{11}C]BF-227 PETを用いて経時的変化と早期診断鑑別の有用性について検討する。また、タウトレーサーである ^{18}F]AV1451は α -S凝集体に結合しないが、そのPET検査ではMSA患者の病変部位に一致して集積亢進を認めていた²⁾。同様にタウトレーサーである ^{18}F]THK5351³⁾を用いてPETを施行しMSA患者の病態を反映する画像化が可能であるかを検討する。

B. 研究方法

小脳失調優位型のMSA(MSA-C)患者4人に、1回目の ^{11}C]BF-227 PET撮影から約2年の間隔をおいて、2回目の ^{11}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年の間隔をおいて3回目の ^{11}C]BF-227 PET撮影を施行した。解析にはe-ZISソフト⁴⁾を用いて、全脳を参照領域とし、症例1例ずつを15人の健常者群と比較した。

PD患者17人に ^{11}C]BF-227 PET撮影を施行した。MSA8人との比較にはPMOD ver3.6 (PNEURO)ソフトを用いて後頭葉皮質を参照領域とし各領域と後頭葉皮質との比(SUVr)を算出し比較検討した。

MSA-C患者1人と健常者8人に ^{18}F]THK5351 PETを施行した。PMODソフトを用いて両側中心前回、被殻、淡蒼球、視床、脳幹部、大脳白質、小脳皮質、後頭葉皮質にVOIをおき、各領域のSUV値を算出した。後頭葉皮質を参照領域とし各領域と後頭葉皮質との比(SUVr)を用いてMSA-C患者と健常者群の集積について比較検討した。

(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

4人のMSA-C患者はいずれも健常者群と比較して、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 ^{11}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 ^{11}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。

PD患者群は健常者群と比較して、中心前回、補足運動野、帯状回、被殻、淡蒼球などにおいて ^{11}C]BF-227の集積亢進を認めたが、PDとMSAとの比較で集積に有意差がなかった。

MSA-C患者は健常者群と比較して、両側中心前回、被殻、淡蒼球、視床、大脳白質では違いがみられなかった。一方、脳幹部や小脳皮質では集積低下を示していた。

D. 考察

集積亢進を示した領域はMSAの病理でGCIが多い分布と一致しており、経時的変化も酷似していた⁵⁾。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。

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していた。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。

MSA-C患者においては、 ^{18}F]THK5351のoff-target bindingの可能性は否定的であり、病態を反映していないと考えられた。幹部や小脳皮質では集積低下は萎縮を反映していると考えられた。症例数がMSA-C1例であることから、今後MSA-P患者も含め症例数を増やして再度検討する予定である。

E. 結論

^{11}C]BF-227 PETによってMSA-C患者の生体脳内 α -S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に応用できる可能性がある。

^{11}C]BF-227 PETによってPDの生体脳内 α -S凝集体を可視化・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。

[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*. 133: 1772-1778, 2010.
2. Cho H, Choi JY, Lee SH, Ryu YH, Lee MS, Lyoo CH. 18F-AV-1451 binds to putamen in multiple system atrophy. *Mov Disord*. 32: 171-173, 2017.
 3. Harada R, Okamura N, Furumoto S, Furukawa K, Ishiki A, Tomita N, Tago T, Hiraoka K, Watanuki S, Shidahara M, Miyake M, Ishikawa Y, Matsuda R, Inami A, Yoshikawa T, Funaki Y, Iwata R, Tashiro M, Yanai K, Arai H, Kudo Y. 18F-THK5351: A Novel PET Radiotracer for Imaging Neurofibrillary Pathology in Alzheimer's Disease. *J Nucl Med* 57: 208-214, 2016.
 4. 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 [¹¹C]BF-227 uptake in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 30: 101-111, 2010.
 5. 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*. 93: 585-591, 1997.
3. Oshima R, Hasegawa T, Tamai K, Sugeno N, Yoshida S, Kobayashi J, Kikuchi A, Baba T, Futatsugi A, Sato I, Satoh K, Takeda A, Aoki M, Tanaka N. ESCRT-0 dysfunction compromises autophagic degradation of protein aggregates and facilitates ER stress-mediated neurodegeneration via apoptotic and necroptotic pathways. *Sci Rep*. 6: 24997, 2016.
 4. Kikuchi A, Okamura N, Hasegawa T, Harada R, Watanuki S, Funaki Y, Hiraoka K, Baba T, Sugeno N, Oshima R, Yoshida S, Kobayashi J, Ezura M, Kobayashi M, Tano O, Mugikura S, Iwata R, Ishiki A, Furukawa K, Arai H, Furumoto S, Tashiro M, Yanai K, Kudo Y, Takeda A, Aoki M. *In vivo* visualization of tau deposits in corticobasal syndrome by ¹⁸F-THK5351 PET. *Neurology*. 87: 2309-2316, 2016.
 5. Baba T, Hosokai Y, Nishio Y, Kikuchi A, Hirayama K, Suzuki K, Hasegawa T, Aoki M, Takeda A, Mori E. Longitudinal study of cognitive and cerebral metabolic changes in Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 372: 288-293, 2017.

F.健康危険情報

なし

G.研究発表 (2016/4/1~2017/3/31 発表)

1.論文発表

1. Kikuchi A, Takeda A, Sugeno N, Miura E, Kato K, Hasegawa T, Baba T, Konno M, Oshima R, Watanuki S, Hiraoka K, Tashiro M, Aoki M. Brain metabolic changes of cervical dystonia with spinocerebellar ataxia type 1 after botulinum toxin therapy. *Intern Med*. 55: 1919-1922, 2016.
2. Odagiri H, Baba T, Nishio Y, Iizuka O, Matsuda M, Inoue K, Kikuchi A, Hasegawa T, Aoki M, Takeda A, Taki Y, Mori E. On the utility of MIBG SPECT/CT in evaluating cardiac sympathetic dysfunction in Lewy body diseases. *PLoS One*. 11: e0152746, 2016.

2.学会発表

1. Akio Kikuchi, Nobuyuki Okamura, Takafumi Hasegawa, Ryuichi Harada, Shoichi Watanuki, Yoshihito Funaki, Kotaro Hiraoka, Toru Baba, Naoto Sugeno, Ryuji Oshima, Shun Yoshida, Junpei Kobayashi, Michinori Ezura, Michiko Kobayashi, Ohito Tano, Shunji Mugikura, Ren Iwata, Aiko Ishiki, Katsutoshi Furukawa, Hiroyuki Arai, Shozo Furumoto, Manabu Tashiro, Kazuhiko Yanai, Yukitsuka Kudo, Atsushi Takeda, Masashi Aoki. Assessment of tau pathology in patients with corticobasal syndrome using ¹⁸F-THK5351 PET. 20th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders (Berlin: June 22, 2016)

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

多系統萎縮症に対する治験に向けた取り組み

分担研究者： 辻 省次 （東京大学医学部附属病院神経内科教授）

研究要旨: 多系統萎縮症に対する治験に向けた患者レジストリーを多施設共同で構築した。患者のリクルートとともに、自然歴の採取を目的としている。また、バイオリソース(ゲノム DNA, 血漿)を採取し、難病バンクに寄託し、研究者コミュニティに分譲ができるようにしている。

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が見つかっておらず、新たな治療法の開発が強く望まれている。将来の治験に対する患者リクルート、自然歴の採取、研究の基盤となるバイオリソースの蓄積を目的とした患者レジストリーを構築した。

B. 研究方法

多施設共同で患者レジストリーを構築し、共通のプロトコルで研究倫理申請を行った。

(倫理面への配慮)

ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針(平成25年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号)、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(平成26年文部科学省・厚生労働省告示第3号)を遵守し、所属施設の研究倫理審査委員会の承認のもと行った。

C. 研究結果

研究倫理審査委員会の承認が得られ、患者レジストリーの運用を開始した。

D. 考察

MSAは未だに難病であるが、近年、コホート研究、臨床試験・治験が行われるようになり、疾患克服への取り組みが大きく前進した疾患の一つではないかと考えている。患者レジストリーは、特に希少難病の疾患研究の基盤となる取り組みであり、継続的な運用が行えるよう期待する。

E. 結論

MSAに対する治験に向けた患者レジストリーを多施設共同で構築した。患者のリクルートとともに、自然歴の採取を目的としている。また、バイオリソース(ゲノムDNA, 血漿)を採取し、難病バンクに寄託し、研究者コミュニティに分譲ができるようにしている。

F. 研究発表

1. 論文発表

三井 純, 辻 省次. 多系統萎縮症 —患者レジストリーと治験. 科学評論社, 神経内科 2016年12月 (2016; 85(6): 652-6)

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

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
（分担）研究報告書

SARA および SARA 下位項目の年間推移 - SCA6 自然史歴研究データ解析 -

研究分担者： 中島健二 NHO 松江医療センター院長
研究協力者：安井建一 同愛会 博愛病院 神経内科

研究要旨

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 SARA は直線的に推移した。一方、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。下位項目では歩行、立位が鋭敏であり、これら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。

A. 研究目的

自然歴研究には、実臨床での予後予測に必要な疾患史的長期経過をあきらかにすること、発症や進行速度に影響を与える疾患修飾因子の解析、治療介入研究の基礎データを得ること、などが求められる。にはシンプルで長期的な調査が、には鋭敏な調査が適し、調査プロトコルも異なる場合がある。

本班研究として行った脊髄小脳失調症 6 型 (SCA6) の自然歴研究では SARA を使用し、治療介入研究の基礎データとして年間 SARA 変化値を提供した。これは重要なデータではあるが、変化値は平均値であり、研究の素データを理解しておく必要があり、解析結果を提示することを目的とした。

B. 研究方法

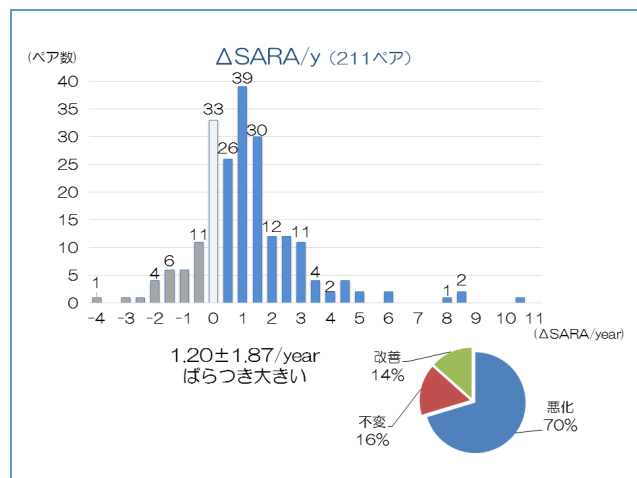
5 年間の SCA6 自然歴調査で 46 例に対して延べ 257 調査を行った。1、2、3、4、5 年間と間隔をあけた SARA の対を抽出すると、それぞれ、211 対、167 対、123 対、80 対、38 対が得られ、これを比較した。

(倫理面への配慮)

自然史調査は匿名符号化を用い、個人情報削除したデータ解析を実施した。事務局および各共同研究施設での倫理委員会承認を経て研究を実施した。遺伝子検体の収集に当たり、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に沿って倫理承認を得て、実施した。

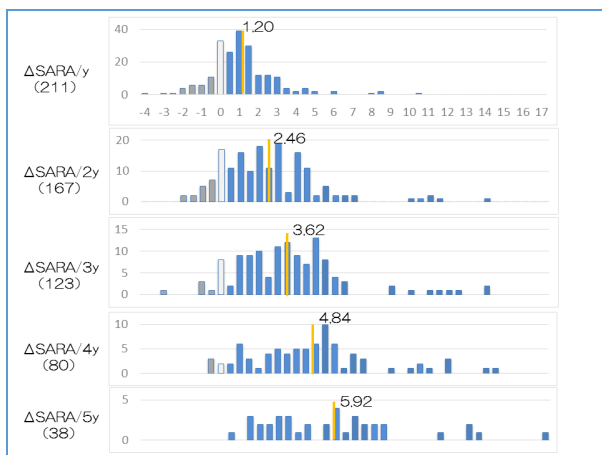
C. 研究結果

211 対の SARA は 1.20 ± 1.87 悪化した。素データでは -4~11 (マイナスは改善) と広く分布し、症例間 (ペア間) でばらつきが大きかったが、211 ペアのうち 70.1% で悪化を捉えることが出来た。(図 1)



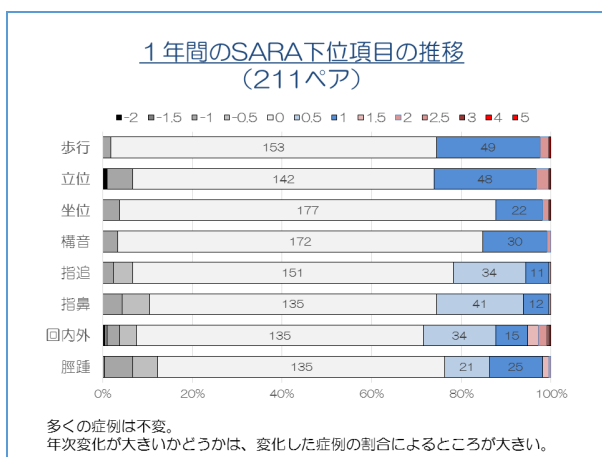
(図1) 1年間隔のSARA変化

比較する間隔が開いても、年間推移に大きな変化はなく、一定の病状、症例数をまとめた集団としては、SARA 平均点や SARA は直線的に推移した。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。(図2)



(図2) 比較年数ごとのSARA変化値分布

変化値は小さいものの、8つの下位項目はそれぞれ一定の悪化傾向を捉えていたが、素データをみると、いずれの項目も悪化は211ペアのうち30%以下であり変化しない例が大半で、鋭敏な指標ではない。(図3)



(図3)SARA 下位項目の年間変化分布

歩行、立位、回内回外運動は比較間隔が開くに従い、程度、頻度とも悪化した。これに

対し、構音、坐位など5年経過しても大半の症例が変化しない項目もあり、項目により変化の傾向は異なった。

D. 考察

下位項目の短期の変化が大きいかどうかは、変化した症例の割合が大きく影響することから、治療では、鋭敏な下位項目の点数を悪化させない成果を目指す視点が必要であると考えられた。

E. 結論

自然歴調査から得られた 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。

[参考文献]

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

なし

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

iPad および Kinect sensor を用いた小脳性運動失調の定量評価法の開発～続報

研究分担者：小野寺理¹⁾

研究協力者：他田正義¹⁾，徳永純¹⁾，永井貴大¹⁾，一井直樹¹⁾

所属機関：¹⁾ 新潟大学脳研究所 神経内科

研究要旨

鋭敏で安定性が高く、かつ汎用性の高い小脳性運動失調の定量評価法を確立することを目的に、私たちは、iPad[®] (Apple 社) を用いた上肢運動機能評価システム iPatax (iPad Application for Evaluating Ataxia) および Kinect[®] (Microsoft 社) センサーを用いた 3 次元動作解析システムを開発してきた。本年度は、これまで蓄積してきた多数例の測定データを解析し、これら評価法の小脳機能評価における有用性を検討した。また、実臨床における最近の使用実績を報告した。

A. 研究の背景と目的

脊髄小脳変性症の臨床試験を成功させるためには、小脳性運動失調を評価するための鋭敏で安定性の高い定量評価法の開発が不可欠である。SARA (Scale for the Assessment and Rating of Ataxia) を始めとする現行の評価法では、短期間で僅かな症状の変化を捉えるには鋭敏性に乏しいことに加え、評価者内・評価者間変動といった安定性に問題を有するためである。私たちは、鋭敏で安定性が高く、かつ汎用性の高い小脳性運動失調の定量評価法を確立することを目的に、これまで、iPad[®] (Apple 社) を用いた上肢運動機能評価システム iPatax (iPad Application for Evaluating Ataxia) および Kinect[®] (Microsoft 社) センサーを用いた 3 次元動作解析システムを開発してきた。本年度は、これまで蓄積してきた多数例の測定データを解析し、これら評価法の有用性を検討した。さらに、実臨床や臨床試験における最近の使用実績を報告した。

本研究の目的は、「いつでも、どこでも、誰でも簡単に」実施可能な、鋭敏性・安定性・汎用性・機動性の高い小脳性運動失調の定量評価法を開発することである。

B. 対象と方法

[1] iPatax による上肢運動機能解析：解析対象は健常 33 例、脊髄小脳変性症 (SCD) 患者のべ 167 例 (マチャド・ジョセフ病 MJD/SCA3 54 例、SCA6 32 例、多系統萎縮症 MSA-C 16 例、皮質性小脳萎縮症 CCA 33 例、その他 32 例) で、臨床項目 (発症年齢、罹病期間、ポリグルタミン病原因遺伝子の CAG リピート数)、SARA スケール、iPatax 検査項目の測定値を解析した。課題の至適条件の検証により、比較的ゆっくりとした反復運動の視標追跡課題 (直線および曲線) が小脳性運動失調を検出するのに適していたことから、直線課題は 15 cm の直線上を視標が等速 (15cm/3 秒) で反復移動する課題 (1 分間)、曲線課題は直径 10cm の円周上を視標が

等速(1周/6秒)で反復移動する視標追跡課題(1分間)で解析した(図1)。

[2] Kincet センサーを用いた 3次元歩行解析:

小脳性歩行障害を定量評価する方法を開発するために、Kinect センサーを用いて、操作・測定が簡便な 3次元動作解析システムを構築した。簡単には、歩行能力評価に用いられている Timed Up and Go Test (TUGT) の各運動時間(起立、歩行開始、Uターン開始、Uターン終了、着座開始、終了)、および約 0.03 秒毎の頭部、頸部、肩(左右)、肘(左右)、腰、股関節(左右)、膝(左右)の各部位の座標(位置)、速度、加速度の 3軸成分とベクトル値を自動検出するプログラムを作成した。被験者は評価者の合図により椅子から起立し、約 1m 前の地点で 1 分間足踏みを行い、Uターンして椅子に着席する運動(TUGT の変法)を行った(図2)。健常者 15 例、脊髄小脳変性症(SCD)患者 16 例(MJD/SCA3 6 例, SCA6 2 例, CCA 2 例, その他 6 例)を対象とし、本システムの歩行解析データに加え、臨床重症度 SARA、重心動揺検査データを同時に収集した。

[3] 臨床での使用実績: 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ルを作成し、小脳失調症の外來・入院患者の評価に用いた。

(倫理面への配慮)

本研究は学内医学部倫理委員会の承認を受け、被検者に利益・不利益、不参加や同意撤回の自由についての説明を行い、被検者の自由意志に基づき、被検者から書面での同意を得た上で実施した。個人の特定につながる情報は解析前に削除し、登録番号によって連結可能匿名化し、個人情報外部に漏れないよう管理した。

C. 結果

[1] iPatax による上肢運動機能解析:

(1) 速度の変動係数と重症度 SARA との相関:

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(直線課題における速度の CV と SARA 合計との相関, $R_s=0.63$, $p<0.001$; 速度の CV と SARA 上肢機能との相関, $R_s=0.61$, $p<0.001$) (図3)。

(2) 疾患毎の特徴(MJD/SCA3 と SCA6 の違いに着目して): MJD/SCA3 と SCA6 を比較した場合、重心動揺検査と SARA 上肢項目の評価では、MJD/SCA3 では SCA6 に比して体幹失調が目立ち、SCA6 では MJD/SCA3 に比して上肢失調が目立つ傾向が見られた。一方、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。

(3) 運動学習の検出: 健常群、疾患群ともに、1 分間の課題遂行中に時間経過に伴い速度のばらつき(CV)の減少を認めた(運動学習効果)。測定時間を 20 秒毎に 3 区間に分け、最初 20 秒間の速度の CV に対する最後 20 秒間の速度の CV の減少率を学習効率と定義した。学習効率は疾患群に比して健常群で高く($p<0.001$) (図4)、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 ($R_s=-0.111$, $p<0.05$)。

[2] Kincet センサーを用いた 3次元歩行解析:

健常コントロールは 15 例で平均年齢は 30.5 歳、SARA は合計、歩行ともに 0 点であった。SCD 患者は 20 例で平均年齢は 52.0 歳、SARA 合計は平均 8.7 点、SARA 歩行は 2.3 点であった。

(1) 頸点 X 座標の周波数解析: 課題動作中に最も安定して情報が得られた頸点に着目して、頸点の X 軸(横軸)成分の経時変化を解析した。コントロールと患者間の差が最も顕著であった座標成分に着目して解析した。その結果、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(図5)。体幹の横揺れ、歩行率のばらつきを成分化することによ

て歩行障害の特徴を定量化することができると考えられた。

(2) 頸点X座標のピーク解析: 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(図6)。左右方向の振幅および歩行周期の変動係数は小脳性歩行の重症度評価に有用であると考えられた。

[3] 臨床での使用実績:

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。失調症患者の入院・外来診療において、従来の臨床評価法に加えて、iPataxやKinectでの評価法を用いることで、より定量的な臨床評価が可能となった。

D. 結論

iPataxおよびKinect3次元歩行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. 今後の課題

今後、実用化に向け、データの自動解析システムの構築を行う。

[参考文献] 該当なし

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表(2016/4/1~2017/3/31発表)

1. 論文発表

- 1) 高橋茉那, 他田正義, 下畑享良, 西澤正豊. 高齢者における小脳失調症に対する診断アプローチ. Geriatr Med. 2016;54(3):217-223.
- 2) 他田正義, 西澤正豊, 小野寺理. 小脳症状をどう捉えるか 小脳機能に基づく小脳症状の再構築. MDSJ Letters. 2016;9(1):4-5.
- 3) Tada M, Nishizawa M, Onodera O. Roles of inositol 1,4,5-trisphosphate receptors in spinocerebellar ataxias. Neurochem Int. 2016;94:1-8.
- 4) 西澤正豊. 【小脳症候・運動失調】小脳機能障害 概論. 神経内科. 2016;85(1):1-5.
- 5) 下畑享良, 西澤正豊. 【神経疾患と睡眠】パーキンソニズムと睡眠 多系統萎縮症と睡眠障害. 睡眠医療 2016;10(2):187-191.
- 6) 下畑享良, 相澤直孝, 西澤正豊. 【神経疾患と睡眠】多系統萎縮症と睡眠障害, 突然死. ねむりとマネージメント. 2016;3(1):5-9.

2. 学会発表

- 1) 下畑享良, 西澤正豊. 多系統萎縮症における認知機能障害が睡眠呼吸障害の治療に及ぼす影響. 日本睡眠学会第41回定期学術集会. 新宿, 2016年7月8日.
- 2) 他田正義, 徳永純, 徳武孝允, 石原智彦, 野崎洋明, 関根有美, 堅田慎一, 横関明男, 小野寺理, 西澤正豊. 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. 第57回日本神経学会学術大会. 神戸, 2016年5月20日.
- 3) 他田正義, 徳永純, 徳武孝允, 石原智彦, 小野寺理, 西澤正豊. 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. 第34回日本神経治療学会総会. 米子, 2016年11月4日.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

図1 iPatax 検査の概要



図2 Kinect 歩行解析システムの概要

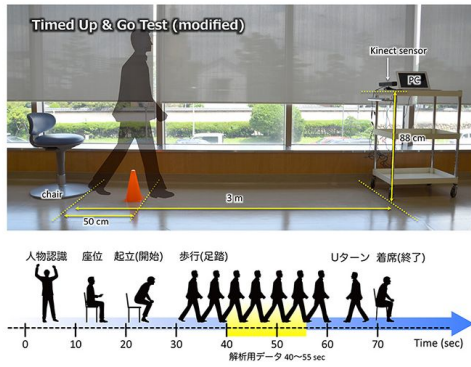


図3 iPatax：等速直線反復運動における速度の変動係数とSARAとの相関

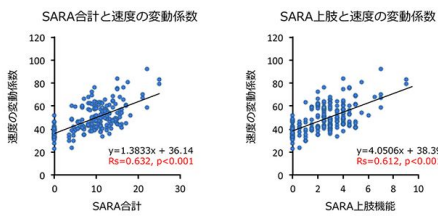


図4 iPatax：運動学習効果

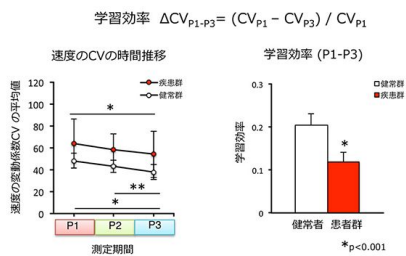


図5 頸点X座標の周波数解析

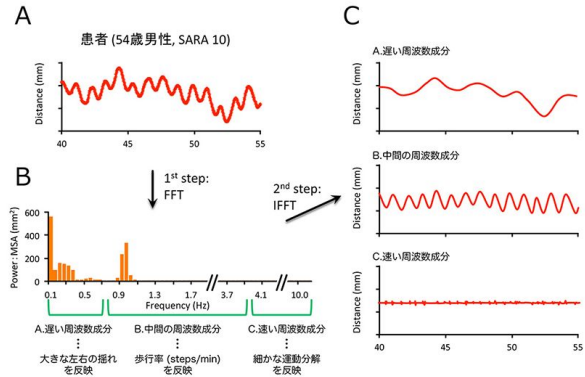
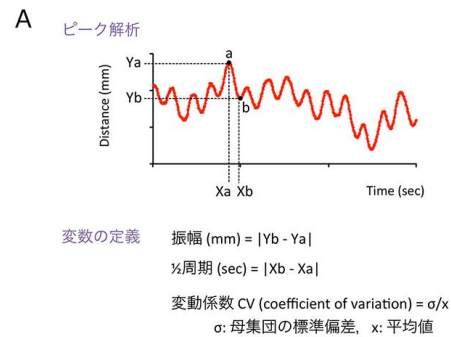
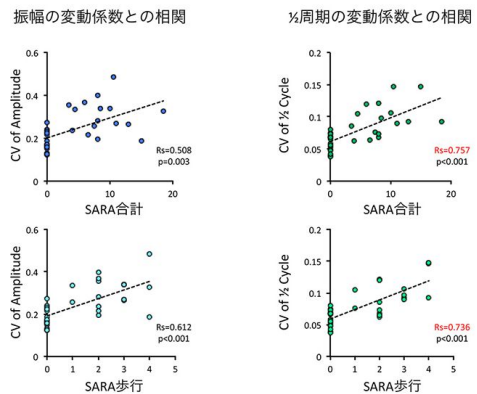


図6 頸点X座標の振幅と歩行周期の変動



B



多系統萎縮症に対する短期集中リハの転帰

分担研究者 宮井 一郎（社会医療法人大道会 森之宮病院 院長代理）
共同研究者 服部 憲明（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研究部）
乙宗 宏範（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研究部）
畠中めぐみ（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研究部）
河野 悌司（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研究部）
矢倉 一（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研究部）
藤本 宏明（大阪大学神経内科）

研究要旨

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。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。

A. 研究目的

脊髄小脳変性症(SCD)では4週間の短期集中リハビリテーション(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(Ilg et al, Neurology 2009, Miyai et al, Neurorehab Neural Rep 2012)。しかし、多系統萎縮症(MSA)に対する短期集中リハが脊髄小脳変性症と同等の機能改善をもたらすかは、不明である。そこでMSAに対する短期集中リハの即時効果を検討した。

B. 研究方法

対象は多系統萎縮症12例(MSA-C9例、MSA-P6例、女7例、平均63.4±2.2才:51~82才、罹病期間:3.2±0.4年、1~7年)である。介入として入院の上、PT1時間/日、OT1時間/日、必要に応じST1時間/日を行い、平均在院日数は41.4±3.0日であった。転帰指標として、SARA(Scale for the Assessment and Rating of Ataxia)、Functional Independence Measure 運動スコア(FIM-M、13項目、1項目は全介助1~自立7点、総点数13点~91点)および歩行速度(m/s)を評価した。転帰の対照として、既報(Miyai et al, Neurorehab Neural Rep 2012)のSCD患者42例(SCA620例、SCA316例、CCA16例、女20例、62.5±1.7才:40~82才、罹病期間:9.8±1.0年:7カ月~30年)に対する同様のリハ介入の結果を用いた。解析として、MSA(15例) vs SCD(42例)、MSA-C(9例) vs MSA-P(6例)、重症患者(SARA 15) vs MSA(9例) vs SCD(7例)の比較を行った。

(倫理面への配慮)

研究データに関してはすべて匿名化して行い、分析・公表することに関して同意を得ている。

C. 研究結果

MSAとSCDのリハ前の指標の中央値は、SARAはそれぞれ17.0と11.0、FIM-Mは63.0と86.5、歩行速度は0.70m/sと0.92m/sであった。リハ後はそれぞれSARA14.0と9.0、FIM-Mは78.0と88.5(図1)、歩行速度は0.83m/sと1.02m/sと改善。改善度の中央値はそれぞれSARA-1.5と-2.0、FIM-M 14.0と0 ($P<0.001$ 、

Mann-Whitney U test、図1)、歩行速度は8.4%と6.4%増加であった。SARAとFIM-Mの関係では、SARA15点以上の失調が強い症例では、MSAにおいてADLがより低下していた(図2)。MSA-CとPの改善度はそれぞれSARA-2.0と-1.0、FIM-M14.0と10.0、歩行速度8.5%と7.1%増加であった。SARA15点以上の重度の患者(MSA9例、SCD7例)の改善度は、SARA-2.5と-1.0、FIM-M16.0と0、歩行速度8.4%と6.3%増加であった。

D. 考察

ベースラインの評価では、運動失調、ADL障害、歩行障害ともMSAの方がSCDに比較して重度であった。改善度は運動失調、歩行速度は同等、ADLはMSAの方が有意に改善したが、SCDはFIM-Mの中央値が満点91点に対して、86.5点であったため、スコアの天井効果も関連していると考えられる。MSAでは同等のSARAの点数に対して、SCDに比較してFIM-Mが低い(ADLに介助を要する)状態が確認された。SARAで評価されない失調以外の神経学的問題の影響が示唆される。SARA15点以上の失調の強い患者においても同様の結果であった。MSA CとPの比較では前者により利得が大きい傾向にあった。以上よりMSAでも短期的には集中リハの恩恵があることが示唆された。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。

E. 結論

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。

F. 健康危険情報

特になし

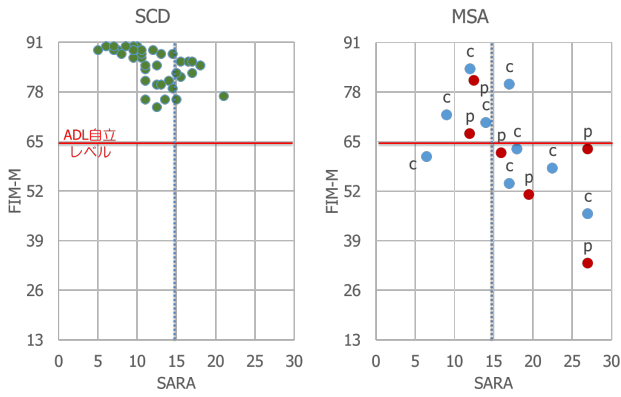
G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kawano T, Hattori N, Uno Y, Kitajo K, Hatakenaka M, Yagura H, Fujimoto H, Yoshioka T, Nagasako M, Otomune H, Miyai I. Large-scale phase synchrony

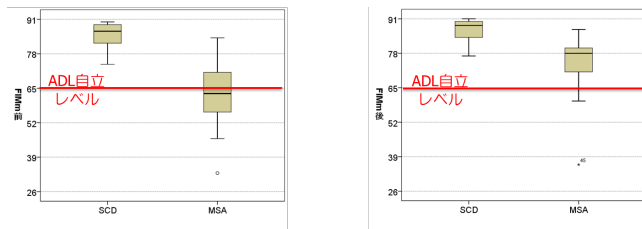
- reflects clinical status after stroke: An EEG study. *Neurorehabil Neural Repair*, in press.
2. Mihara M, Miyai I. Review of functional near-infrared spectroscopy in neurorehabilitation. *Neurophotonics*. 2016;3:031414,1-8
 3. Kitajo K, Uno Y, Hattori N, Kawano T, Okazaki Y, Hatakenaka M, Miyai I. The Repertoire of Brain Synchronized States Accounts for Stroke Recovery. *Converging Clinical and Engineering Research on Neurorehabilitation II*. 2016;913-917
 4. 三原雅史,宮井一郎. パーキンソン症候群のリハビリテーション. *Monthly Book Medical Rehabilitation*. 2016;196:39-43
 5. 藤本宏明,三原雅史,宮井一郎.NIRSによるニューロフィードバック.リハビリナーズ. 2016;9:68-71.
 6. 宮井一郎.歩行再建への挑戦 脳からみた歩行再建.リハビリテーション医学. 2016;53:54-59.
 7. 宮井一郎. 回リ八病棟協会 2015 年度実態調査の結果とその活用. 回復期リハビリテーション. 2016;15(2):6-20.
 8. 宮井一郎. 小脳性運動失調症のリハビリテーション. 小脳の最新知見.基礎研究と臨床の最前線.医学のあゆみ 別冊 2016:144-149
 9. 宮井一郎. 平成 28 年度診療報酬改定. 病院種別影響-回復期リハビリテーション病棟協会. 病院 2016;75:986-990
 10. 宮井一郎. 細胞治療の有効性評価とニューロリハ. 医学のあゆみ 2017;260:73-78.
2. 学会発表(国際学会のみ記載)
 1. Kitajo K, Uno Y, Hattori N, Kawano T, Yuka O, Hatakenaka M, Miyai I. Fluctuations of brain synchrony states account for stroke recovery. *International Conference on NeuroRehabilitation*, Oct 21, 2016, Segovia, Spain
 2. Kawano T, Hattori N, Hatakenaka M, Uno Y, Kitajo K, Yagura H, Fujimoto H, Yosioka T, Nagasako M, Miyai I. EEG phase synchrony reflects the severity of left unilateral spatial neglect after stroke. 46th annual meeting of Society for Neuroscience, Nov 15, 2016, San Diego, USA.
 3. Otomune H, Mihara M, Kajiyama Y, Gon Y, Fujimoto H, Konaka K, Kawano T, Nagasako M, Yoshioka T, Hatakenaka M, Yagura H, Miyai I, Mochizuki H. Effect of concurrent cognitive task on postural stability and postural task-related cortical activation. 46th annual meeting of Society for Neuroscience, Nov 16, 2016, San Diego, USA.
- H. 知的財産権の出願・登録状況(予定含む)
1. 特許取得
なし
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他
なし

図1 SCDとMSAにおけるSARA(小脳性運動失調)とFIM-M(ADL)の関係



SARA15点以上の症例では、MSAにおいてADLがより低下している。

図2 リハ前後のFIM-M



MSAでは半数がADLに介助を要していたが、リハ後では75パーセントが自立に至る。

皮質性小脳萎縮症の診断基準案の策定と臨床的検討

研究分担者：氏 名 吉田邦広¹⁾

所属 1) 信州大学医学部神経難病学講座 神経遺伝学部門

研究協力者：氏 名 松嶋 聡²⁾、中村勝哉²⁾、桑原 聡³⁾

所属 2) 信州大学医学部附属病院 脳神経内科，リウマチ・膠原病内科、3) 千葉大学大学院医学研究院 神経内科学

研究要旨

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。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「純粋小脳型」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。

A. 研究目的

皮質性小脳萎縮症(cortical cerebellar atrophy, CCA)の診断基準案を策定し、CCAの疾患概念の捉え方、CCAに対する診断的アプローチの方法を標準化する。同時にCCAの臨床的、神経病理学的な特徴を明らかにする。

B. 研究方法

今年度は、昨年度までに策定したCCAを含む孤発性失調症(idiopathic cerebellar ataxia, IDCA)の診断基準案をより実用に即して改訂した。また、実際に孤発性失調症の患者を診断基準案のフローチャートに従って鑑別した。診断基準案に合致した患者につき、その臨床像を検討した。

(倫理面への配慮)

本研究に際して、「孤発性小脳皮質性萎縮症(cortical cerebellar atrophy; CCA)の遺伝子解析」として信州大学遺伝子解析倫理委員会の承認を得た(承認番号467、2014年5月13日)。

C. 研究結果

最新の診断基準案に基づいて、信州大学病院での孤発性失調症の実態調査(1996~2016年)を行った。具体的には診断基準案の必須3項目(1.孤発性、2.成年期(30歳以上)に緩徐発症、かつ緩徐進行性の小脳性運動失調、3.頭部CT・MRIにおける両側性の小脳萎縮)を満たす177名を集積した。このうち多系統萎縮症(除外項目1)98名(55.4%)、多系統萎縮症と診断できないものの明らかな脳幹萎縮を伴う13名を除外した。次いで遺伝性失調症(除外項目2)

15名(8.5%)を除外、さらに他の続発性小脳失調症(除外項目3)11名を除外した。結果的に40名(22.6%)がIDCAの診断基準案を満たした。このうち14名がprobable IDCA、26名がpossible IDCAであった。臨床的には、この40名の発症年齢は 56.9 ± 10.5 歳、診断時年齢は 65.9 ± 10.5 歳、罹病期間は 9.0 ± 6.9 年であった。この中で純粋小脳型と思われるのは4名(10%、孤発性失調症全体では2.3%)であった。小脳外徴候として多かったのは、深部腱反射異常、Babinski徴候陽性、認知症、不随意運動、振動覚低下などの順であった。神経病理学的には自験例がなく、文献的な検討にとどまった。少なくとも本邦からCCA、あるいはLCCA(late cortical cerebellar atrophy)として報告された症例は9例見出したが、全例で小脳変性が見られ、6例では下オリーブ核の変性を伴った(cerebello-olivary degeneration)。

D. 考察

本邦で好んで使用されるCCA、あるいはLCCAは、比較的高齢発症の純粋小脳型失調症というイメージが定着している。しかしながらMarieらの原著に従って病理学的に小脳-下オリーブ核系に限局した変性が確認された症例でも、臨床的には発症年齢がかなり幅広く、認知症、錐体路徴候、不随意運動など様々な小脳外徴候が記載されている。CCAはたとえ病理学的検索がなされたとしても依然として原因、病態が多様な疾患群であると思われる。この点を考慮して、本診断基準案ではCCAを含む“idiopathic cerebellar ataxia(IDCA)”という名称を提示した。

E. 結論

CCA診断基準案を策定した。CCAは病理学的に小脳-下オリーブ核系に限局した変性を特徴とする孤発性の小脳失調症であるが、臨床的には種々の小脳外徴候を伴い得る疾患群であり、

その診断には頻度的に多系統萎縮症、遺伝性失調症の鑑別が重要である。本診断基準案の周知・徹底、活用はCCAの疾患概念の捉え方、CCAを含むIDCAに対する診断的アプローチの方法を標準化することに寄与することが期待される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表(2016/4/1~2017/3/31発表)

1. 論文発表

著者名.題名.誌名.発行年:巻数;頁-頁

1. Yoshida K, Hayashi H, Wakusawa S, Shigemasa R, Koide R, Ishikawa T, Tatsumi Y, Kato K, Ohara S, Ikeda S. Coexistence of copper in the iron-rich particles of aceruloplasminemia brain. *Biol Trace Ele Res* 175(1):79-86, 2017. (doi: 10.1007/s12011-016-0744-x)
2. Nakamura K, Yoshida K, Matsushima A, Shimizu Y, Sato S, Yahikozawa H, Ohara S, Yazawa m, Ushiyama M, Sato M, Morita H, Inoue A, Ikeda S. Natural history of spinocerebellar ataxia type 31: a 4-year prospective study. *Cerebellum* 2016 (doi:10.1007/s12311-016-0833-6) [Epub ahead of print]
3. 吉田邦広. 鉄蓄積と神経疾患(特集:微量元素の生体機能と疾患). *日本臨牀* 74(7): 1161-1167, 2016.
4. 吉田邦広. CCAとCCA型の遺伝性病型(SCA6, SCA31)(特集:SCD・MSA病型の新研究). *難病と在宅ケア* 22(4): 10-13, 2016.
5. 吉田邦広, 橋本 稔. ロボティックウエア curara®の実用化に向けた取り組み. *メディカル・サイエンス・ダイジェスト* 42(13): 647-651, 2016.

2.学会発表

発表者名.題名.学会名.発表地,発表日.

1. Matsushima A, Yoshida K, Genno H, Matsuzawa S, Ikeda S. Measuring the severity of ataxia using a triaxial accelerometer. A new assessment method. 第 57 回日本神経学会学術大会. 神戸, 2016.5.20.
2. 重政遼太, 小出凌司, 湧澤伸哉, 加藤文子, 巽 康彰, 加藤宏一, 林 久男, 吉田邦広, 池田修一. 無セルロプラスミン血症の脳内高電子密度封入体の形態観察第 40 回日本鉄バイオサイエンス学会学術集会. 名古屋, 2016.9.11.
3. 大原慎司, 宮平鷹揚, 武井洋一, 小口賢哉, 中村昭則, 唐木千恵, 吉田邦広, 山田光則. 失調症状で発症し, 安静時振戦, ジストニア, 認知障害を呈し, 剖検で大脳と脳幹にリン酸化 TDP43 陽性構造の広汎な出現を認めた経過 20 年の SCA2 の一例. 第 42 回上信越神経病理懇話会 .新潟, 2016.10.29 .

4. 松嶋 聡, 吉田邦広, 源野広和, 江澤直樹, 池田修一. 3 軸加速度計を用いた失調性歩行の定量的な解析と評価法への応用. 第 34 回日本神経治療学会総会. 米子, 2016. 11. 4.
5. 水上憲明, 竹内志津江, 鉄矢美紀雄, 塚原 淳, 橋本 稔, 吉田邦広, 松嶋 聡, 丸山陽一, 田幸健司. 片麻痺患者のリハビリ訓練におけるロボティックウェア curara®の同調制御法の効果. 第 6 回日本ロボットリハビリテーション・ケア研究会 in HYOGO. 神戸, 2016.11.12-13.

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

シヌクレイノパチー患者の末梢血単核球におけるオートファジー上流分子の検討

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：三木康生、丹治邦和、森文秋（弘前大学大学院医学研究科脳神経病理学講座）、早狩亮、松宮朋穂（弘前大学大学院医学研究科脳血管病態学講座）、今智矢、富山誠彦（青森県立中央病院神経内科）

研究要旨

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。我々は、シヌクレイノパチー（パーキンソン病（PD）、レビー小体型認知症、多系統萎縮症（MSA））剖検脳におけるオートファジーの異常を報告してきた。しかし、患者脳内におけるオートファジー活性を反映する因子は見出されていない。そこで、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。

PD30 例、MSA2 例、正常対照 10 例の末梢血単核球を単離し、オートファジー上流分子の mRNA 量を定量 PCR 法で、タンパク質量をウエスタンブロット法にて測定した。また、オートファジー上流分子のタンパク質量が PD の臨床症状と相関するか統計学的検討を行った。

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。

PD 患者の末梢血単核球におけるオートファジー上流分子はサロゲイトマーカーとして利用できる可能性がある。

A. 研究目的

オートファジーは細胞内分解経路の一つであり、オートファゴソームを形成する過程（オートファジーの上流）とオートファゴソーム内の物質が分解される過程（オートファジー

の下流）に大別される。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。我々は、シヌクレイノパチー（パーキンソン病（PD）、レビー小体型認知症、多系統萎縮症（MSA））

の剖検脳において、異常 α シヌクレインが神経細胞やグリア細胞に蓄積し、オートファジーに異常を来していることを報告してきた[文献1-3]。しかし、患者脳内におけるオートファジー活性を反映する因子は見出されていない。最近、末梢血リンパ球の α シヌクレインが、同細胞のオートファジー活性に影響すること[文献4]、HIV陽性患者の末梢血単核球におけるオートファジーの基礎活性が神経細胞の変性ならびに症状の進行に関連していることが報告された[文献5]。そこで、シヌクレイノパチー患者ならびに正常対照例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。

B. 研究方法

PD30例、MSA2例、正常対照10例の末梢血から単核球を*Ficoll-Paque PLUS*を用いて単離し、オートファジー上流分子のmRNA量を定量PCR法で、タンパク質量をウエスタンブロット法にて測定した。また、オートファジー上流分子のタンパク質量がPDの臨床症状と相関するか否かを統計学的に解析した。

(倫理面への配慮)

本研究は弘前大学大学院医学研究科倫理委員会にて承認された。症例は番号化による匿名化を実施し、説明文書に示された項目以外のデータは収集せず、収集したデータの保管には十分に配慮した。

検体は診療目的に採取された際の余剰血液を用いた。余剰血液が足りない場合は余分に5mL程度採血した。なお、本研究のためだけに、採血は行わなかった。また、本研究の血液採取量は通常健康診断で採血される量と同程度であり、特段の危険性はない。

本研究への参加は、1)参加者の自由であり、参加者の意志が最も尊重されること、2)本研究への参加を辞退しても、参加者の今後の診療への影響はないこと、3)本研究の参加はいつでも取りやめることができ、その場合でも、

参加者の今後の診療に影響することはないことを対象者に文書にて説明し、同意書を手交した。

C. 研究結果

PD患者の末梢血単核球において分子量約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していた。PD群では、ULK1、Beclin1、AMBRA1のmRNA量も有意に増加していた。一方、Beclin1のタンパク質量はPDのHoehn and Yahr重症度ならびにUPDRS part IIIと正の相関を示し、Mini Mental State Examinationとは負の相関を示した。

なお、MSAに関しては患者数が統計解析に耐えうるほど十分に集まらず、今回の検討から除外した。

D. 考察

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。

シヌクレイノパチーの剖検脳を用いた研究において、オートファジーに関連するタンパク質は増加し、mRNA量は減少していることから、オートファジーの機能低下が起こっていることを報告してきた[文献6]。一方、本研究では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のタンパク質量ならびにmRNA量が増加していた。今後、PD患者と正常対照例の末梢血単核球を培養し、オートファジーの機能がどのように変化しているか検討する必要がある。

E. 結論

PD 患者の末梢血単核球におけるオートファジー上流分子は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。

【参考文献】

1. Tanji K, Mori F, Kakita A, Takahashi H, Wakabayashi K. Alteration of autophagosomal proteins (LC3, GABARAP and GATE-16) in Lewy body disease. *Neurobiol Dis* 2011; 43: 690-697.
2. 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* 2016; 26: 359-370.
3. Miki Y, Tanji K, Mori F, Tatara Y, Utsumi J, Sasaki H, Kakita A, Takahashi H, Fimia GM, Wakabayashi K. AMBRA1, a novel α -synuclein-binding protein, is implicated in the pathogenesis of multiple system atrophy. *Brain Pathol* 2016 (in press).
4. Colasanti T, Vomero M, Alessandri C, Barbati C, Maselli A, Camperio C, Conti F, Tinari A, Carlo-Stella C, Tuosto L, Benincasa D, Valesini G, Malorni W, Pierdominici M, Ortona E. Role of alpha-synuclein in autophagy modulation of primary human T lymphocytes. *Cell Death Dis* 2014 29; 5: e1265.
5. Nardacci R, Amendola A, Ciccocanti F, Corazzari M, Esposito V, Vlassi C, Taibi C, Fimia GM, Del Nonno F, Ippolito G, D'Offizi G, Piacentini M. Autophagy plays an important role in the containment of HIV-1 in nonprogressor-infected patients. *Autophagy* 2014; 10: 1167-1178.
6. Tanji K, Odagiri S, Maruyama A, Mori F, Kakita A, Takahashi H, Wakabayashi K. Alteration of autophagosomal proteins in the brain of multiple system atrophy. *Neurobiol Dis* 2013; 49: 190-198.

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表 (2016/4/1~2017/3/31 発表)

1. 論文発表

1. Wakabayashi K, Mori F, Kakita A, Takahashi H, Tanaka S, Utsumi J, Sasaki H. MicroRNA expression profiles of multiple system atrophy from formalin-fixed paraffin-embedded samples. *Neurosci Lett* 2016; 635: 117-122.
2. Miki Y, Tanji K, Mori F, Tatara Y, Utsumi J, Sasaki H, Kakita A, Takahashi H, Fimia GM, Wakabayashi K. AMBRA1, a novel α -synuclein-binding protein, is implicated in the pathogenesis of multiple system atrophy. *Brain Pathol* (in press).

2. 学会発表

1. 三木康生、丹治邦和、森 文秋、内海 潤、佐々木秀直、柿田明美、高橋 均、若林孝一. 多系統萎縮症におけるオートファジー上流分子の異常. 第57回日本神経病理学会. 弘前、2016年6月1-3日

2. 森 文秋、三木康生、丹治邦和、豊島靖子、吉田眞理、佐々木秀直、柿田明美、高橋 均、若林孝一．ポリグルタミン病および核内封入体病におけるパラスペックル関連蛋白の免疫組織化学的検討．第57回日本神経病理学会．弘前、2016年6月1-3日
3. 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、豊島靖子、柿田明美、高橋均、山田正仁、若林孝一．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．弘前、2016年6月1-3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

厚生労働行政推進調査事業費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））

分担研究報告書

運動失調症の医療基盤に関する調査研究

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

研究分担者：金谷 泰宏 国立保健医療科学院 健康危機管理研究部

研究協力者：佐藤 洋子 国立保健医療科学院 情報研究支援研究センター

研究要旨（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）

本研究は、わが国における運動失調症の診断基準の向上に向けて現状の疾病登録の現状を全国規模で把握し、現行診断基準に沿って病型分類を行うことでその妥当性の検証を行うものである。今年度においては、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と男性に多胃傾向を示した。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。

A. 研究目的

本研究は、わが国における運動失調症の診断基準の向上に向けて現状の疾病登録の現状を全国規模で把握し、現行診断基準に沿って病型分類を行うことでその妥当性の検証を行うものである。また、重症度基準の妥当性を検証するため、経年的な身体機能の推移を把握した上で既存の重症度基準と比較することで現行の重症度認定指標の妥当性を検証する。これらの調査結果の診断基準、重症度認定項目への反映を目指す。

B. 研究方法

厚生労働省・特定疾患調査解析システムに2004年度から2008年度までに新規登録のあつ

た脊髄小脳変性症患者6156例、多系統萎縮症患者4949例を対象に発症率及び予後の評価を行った。各年度の年齢階級別人口と、年齢階級別新規申請者数より発症率（人口10万人対）を求めたのち、基準人口（昭和60年モデル）を乗じたものを期待発症数とした。

（倫理面への配慮）

国立保健医療科学院における倫理委員会の承認を受け、厚生労働省健康局疾病対策課よりデータの提供を受けた。

C. 研究結果

C.1 脊髄小脳変性症の発症率と予後解析

2004～2008年度における脊髄小脳変性症の

年齢調整発症率(人口10万人対)は、0.56~0.93であった。病型別では、孤発性 0.28~0.46、常染色体優性遺伝性 0.20~0.30、常染色体劣性遺伝性 0.01~0.02、痙性対麻痺 0.04~0.08であった。

男女比は、全体で 1:0.92 と男性に有意に多い傾向を示した。病型別では、孤発性 1:0.96、常染色体優性遺伝性 1:0.94、常染色体劣性遺伝性 1:0.91、痙性対麻痺 1:0.67 であった。とりわけ、痙性対麻痺は有意に男性に多い傾向を示した。

常染色体優性遺伝性において各病型と画像所見との関係を調べたところ、DRPLA では大脳白質病変、脳幹萎縮、大脳萎縮が有意に高く認められた。また、3年後の改 ICARS(International Cooperative Ataxia Rating S)得点を目的変数とし多重線形回帰分析を行った。Odds ratio>1 となったリスク因子は発病年齢、初年度改 ICARS 点数、大脳白質病変あり、脳幹萎縮ありであった。孤発性に比べて、常染色体優性遺伝性、その他の遺伝性、痙性対麻痺は予後良好であった。画像所見と病型のみを説明変数とした回帰樹木分析では、孤発性、常染色体劣性遺伝性の場合には脳幹萎縮があると予後が悪く、それ以外では大脳白質病変があると予後が悪いことが示された。さらに常染色体優性遺伝型で遺伝子型が判明している 250 名を対象に 3 年後の改 ICARS を目的変数として多重線形回帰分析を行った。Odds ratio>1 のリスク因子は、性別(女)、初年度改 ICARS 点数であった。

C.2 多系統萎縮症の発症率と予後解析

2004~2008 年度における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であった。病型別では、線条体黒質変性症 0.10~0.17、シャイ・ドレーガー症候群 0.05~0.07、オリブ橋小脳変性症 0.28~0.34 であった。男女比は、全体で 1:0.85 と男性に有意に多い傾向を示した。病型別では、線条体黒質変性症では 1:1.17、シャイ・ドレーガー症候群では

1:0.37、オリブ橋小脳萎縮症では 1:0.84 と、線条体黒質変性症は女性に多い傾向を示したが有意差は認められなかった。

D. 考察

運動失調症の病態を明らかにするためには、全国規模での疾病登録が必要であり、今年度においては、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 と脊髄小脳変性症の約半数にとどまり、男女比は 1:0.85 と男性に多量傾向を示した。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 ICARS 得点を目的変数とした多重線形回帰分析により、

発病年齢、初年度改 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。さらに、孤発性と比較した場合、常染色体優性遺伝性、常染色体劣性遺伝性の予後は良好であることが示された。画像所見と病型のみを説明変数とした回帰樹木分析では、孤発性、常染色体劣性遺伝性の場合には脳幹萎縮があると予後が悪く、それ以外では大脳白質病変があると予後が悪いことが示された。常染色体優性遺伝型で遺伝子型が判明している場合は、性別(女)、初年度改 ICARS 点数がリスク因子となることが示された。

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、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。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kanatani Y, Tomita N, Sato Y, Eto A, Omoe H, Mizushima H. National Registry of Designated Intractable Diseases in Japan: Present Status and Future Prospects. *Neurologia medico-chirurgica*, 2016 in press.

- 2) 水島洋、金谷泰宏. 指定難病における患者登録制度-患者登録の重要性と現状の課題 Patient registry for designated intractable diseases. *医学のあゆみ* 2016; Vol.258 No.12 1123-1127.

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

「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

平成 27 年度より「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」）から、疫学リエゾンとして「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、現在進行中の Japan consortium of Ataxias（J-CAT）の特に自然歴研究への協力を行っている。

難病疫学研究班においては、これまで臨床班と協力しながら、IgA 腎症患者の予後調査研究や特発性心筋症の予後要因調査などの患者追跡調査を行ってきた。

J-CAT に関しても今後、本格的な患者登録が開始され、追跡調査も予定されていることから、これまでの経験から分析手法を考慮したデータ登録や追跡方法の課題等について、J-CAT への応用の可能性も含めて報告する。

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。平成 27 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」）に加わり、現在までのところ Japan consortium of Ataxias（J-CAT）の特に自然歴研究への協力を行っており、現在までの進捗状況について報告する。

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、難治性疾患の予防要因、予後、頻

度分布の解明を目指すことを 3 本柱とし、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推進していくことを目的としている。

運動失調症政策班では、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平成 26 年より進んでいる。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⁾、このシステムを利用して登録を行うようシステム改修を行っている。

登録され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、画像検査所見である。

登録が開始されれば、半年ごとの患者追跡を行い、運動失調症の重症度や日常生活動作等の機能面での評価を前向きに行っていくことで、脊髄小脳変性症の重要な病型の自然歴を解明することにつながる。

(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、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、本格登録開始前に事前に NCNP に通院中の患者に登録方法を説明したところ、自分自身での登録に困難を感じる患者が多く、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、平成 28 年度の作業として、かかりつけ医による代理登録を含めたプロトコルの修正および倫理審査委員会での修正承認が必要となった。また、それに伴い担当医師が代理で患者 ID を発行するためのシステムの改修を行い、平成 29 年 1 月より患者登録が開始となった。

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る。

これまでの難病疫学研究班においては、特発性心筋症（拡張型心筋症・肥大型心筋症）の予後追跡調査¹⁾²⁾、IgA 腎症の予後追跡調査³⁾⁴⁾などを行ってきた。1999 年に行った特発性拡張型心筋症の全国疫学調査 1,554 例を 5 年間追跡した検討では、総死亡イベントに関連する要因として年齢、性別、体表面積当たりの左室拡張末期径、NYHA 心機能分類が抽出され、それらの項目に対して重み付けを行って点数化し、合計得点が高いほど予後が不良となることが確認でき¹⁾、さらにその結果を用いて予後予測フォームを作成して臨床現場で活用できるよう検討を行っている。IgA 腎症の予後に関しても、1995 年に行った全国疫学調査の対象者 2,450 名を 10 年間追跡した検討において、年齢、性別、収縮期血圧値、尿蛋白定性所見、軽度血尿の有無、血清アルブミン値、糸球体濾過量、組織学的所見が末期腎不全進展イベント予測因子となり、スコア化することによって予後予測可能になることを報告してきている³⁾。J-CAT においても今後追跡調査が行われる予定であることから、こうした研究で蓄積されている方法論を活用することで、精度の高い自然歴調査を行うことが可能になると考えられる。

J-CAT の目的の一つとしては、わが国における遺伝子検査によって判定される各病型の頻度分布の解明もある。脊髄小脳変性症の遺伝子検査を自施設で行うことが可能な施設は限られていることから、検査を行うことが難しい施設においては遺伝子型未確定例が存在しており、そうした症例を J-CAT に登録して病型を確定させることにより、各病型の頻度の解明につながると考えられる。ただし、まずは試行的な形で登録がスタートすることから、登録開始当初は登録データに偏りが存在することが予想される。頻度分布の解明のためには登録される症例がわが国の脊髄小脳変性症患者全体を反映している

かという代表性が疫学的には重要な検討課題となることから、居住地や登録施設の偏り、特定の病型の偏り、患者背景の偏りなどについて、登録継続中においても随時モニタリングを行っていく必要があると考えられる。

その他にも登録データの欠損の予防、Webからの登録の簡便性、脱落例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、今後の追跡調査方法や調査内容についての検討が必要になるため引き続き協力していく。

E. 結論

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。今後は追跡調査が重要な検討事項になると考えられ、引き続き協力を行っていく方針である。

【参考文献】

- 1) Naser Moaddeli A, Miura K, Matsumori A, et al. Prognosis and prognostic factors in patients with hypertrophic cardiomyopathy in Japan: results from a nationwide study. Heart 2007; 93: 711-5.
- 2) Miura K, Matsumori A, Naser Moaddeli A, et al. Prognosis and prognostic factors in patients with idiopathic dilated

cardiomyopathy in Japan: results from a nationwide study. Circ J 2008; 72: 343-8.

- 3) Wakai K, Kawamura T, Endoh M, et al. A scoring system to predict renal outcome in IgA nephropathy: from a nationwide prospective study. Nephrol Dial Transplant 2006; 21: 2800-8.

- 4) Goto M, Wakai K, Kawamura T, et al. A scoring system to predict renal outcome in IgA nephropathy: a nationwide 10-year prospective cohort study. Nephrol Dial Transplant 2009; 24: 3068-74.

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

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 分担研究報告書

運動失調症患者登録・自然歴調査 J-CAT

研究分担者：氏 名 ¹⁾高橋 祐二、²⁾石川 欽也、³⁾宇川 義一、⁴⁾吉良 潤一、⁵⁾桑原 聡、⁶⁾佐々木 秀直、⁷⁾祖父江 元、⁸⁾高嶋 博、⁹⁾瀧山 嘉久、¹⁰⁾辻 省次、¹¹⁾中島 健二、¹²⁾小野寺 理、¹³⁾吉田 邦広、¹³⁾水澤 英洋

所属 ¹⁾ 国立精神・神経医療研究センター病院、²⁾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、³⁾ 福島県立医科大学神経内科学、⁴⁾九州大学大学院医神経内科、⁵⁾千葉大学医学部神経内科学、⁶⁾北海道大学大学院神経内科学、⁷⁾名古屋大学大学院神経内科学、⁸⁾鹿児島大学大学院神経内科・老年病学、⁹⁾山梨大学医学部神経内科学、¹⁰⁾東京大学医学部附属病院神経内科、¹¹⁾松江医療センター、¹²⁾新潟大学脳研究所神経内科学、¹³⁾信州大学医学部神経難病学講座神経分子遺伝学

研究要旨

運動失調症の患者登録・自然歴調査 J-CAT 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。1)クラウドサーバーを用いた Web 登録システムを構築した。2) 生体試料のロジスティックスを整備した。3)多施設共同の遺伝子解析の体制を整備した。4)研究計画の倫理承認を得た。5)患者登録を開始した。2017年3月時点で48名の登録を達成した。J-CAT は、運動失調症の疫学解明、診断精度向上、自然歴確立に有用であると考えられる。

A. 研究目的

本研究では、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研究 4) 遺伝子診断未確定における分子遺伝学的研究 を達成するための患者登録システム J-CAT(Japan Consortium of ATaxia)を構築することを目的としている。

B. 研究方法

患者登録システムの構築においては、詳細な臨床情報の登録と更新、個人情報保護、グローバルレジストリーとの連結可能性、継続した運営などが重要である。当施設ではすでにこれらの条件を充足した筋疾患の症例登録システム Remudy が2009年より稼働している¹⁾。J-CAT の構築においてもこのシステムを応用する。1)クラウドサーバーを用いた Web 患者登録システム、2)SRL を活用した遺伝子検査検体ロジスティックス、3)各検査施設と連

携した脊髄小脳変性症の遺伝子検査体制、
4) Clinical research coordinator (CRC)による電話インタビューを組み込んだ前向き自然歴調査体制、の構築を行う。研究期間内に患者登録を推進し、研究目的を達成する。

(倫理面への配慮)

J-CATの研究計画について倫理申請を行い、倫理委員会による承認を得た。

C. 研究結果

前年度までに研究倫理申請が承認され、研究開始の体制が整った。ただし、実際に登録を開始した時点で、被験者から医師の代理登録を希望する旨の希望があり、研究面からもより正確な入力が可能になると期待された。システムの運用において重要な点と考えられたため、医師の代理登録可能なシステムへの修正申請を行い承認された。登録を再開し、2017年3月時点までに48名の登録がなされている。登録患者においては、一般的な臨床情報と共に、SARA、UMSARSの情報も入力されている。今後の自然歴調査に活用可能である。

J-CATへの登録をさらに推進する為に、ホームページを作成し、公開した (<http://jcat.umin.ne.jp/>)。ホームページから直接登録サイトに移動できるようにした。さらに、運動失調症の一般的な説明を掲載し、難病情報センター、SCD・MSA友の会のホームページへのリンクも設定されている。

J-CAT登録検体に対しては、全例にSCA1,2,MJD/SCA3, 6, 8, 12, 17, DRPLA, SCA31のスクリーニングをおこなっている。46例中11例はこれらの遺伝子の変異が陰性であり、現在全エクソーム解析を含めた追加解析を行っている。

解析の過程で、MJD/SCA3 locusのCAGリピートの複合ヘテロ接合性中間型アリルを有する家系を見出した。発端者は50代発症の緩

徐進行性の小脳性運動失調と感覚神経障害を呈し、頭部MRIでは脳幹・小脳の萎縮を認めた。神経伝導検査では感覚神経活動電位の低下を認めた。複合ヘテロ接合性変異を認める同胞においても類似の所見を認めた。一方、ヘテロ接合性中間型アリルの同胞においては明らかな臨床徴候・症候を認めなかった。中間型アリルの相加的効果によってMJD/SCA3類似の臨床症状を呈したと考えられた。以上を論文発表した。

一方、効率よい遺伝子検査システムの構築には、疾患の分子疫学の解明が必要である。本年度は、前年度までの解析で病型未確定の40歳以下の37例について、全エクソーム解析を行った。2例においてSCAR8の同一の新規非同義性塩基置換を認め、病原性変異と考えられた。臨床的には緩徐進行性の純粋小脳失調症を呈し、CCAと分類される病像を呈していた。CCAと診断される若年発症のSCDの中には一定の割合でAR-SCDが混在していることが示唆された。

D. 考察

今後、J-CATについては、前向き自然歴研究における評価項目の選定、Clinical research coordinator(CRC)による電話インタビューの体制を整える。遺伝子検査においては、スクリーニング陰性の症例においては積極的に全エクソーム解析を活用して病因診断を行う必要がある。

E. 結論

運動失調症患者登録・自然歴調査J-CATは、運動失調症の疫学研究、診断精度向上、自然歴確立に有用であると考えられる。今後さらにJ-CATを発展させ、疾患研究の基盤を整備していく。

[参考文献]

1).Nakamura H, Kimura E, Mori-Yoshimura M, Komaki H, Matsuda Y, Goto K, et al. **Characteristics of Japanese Duchenne and Becker muscular dystrophy patients in a novel Japanese national registry of muscular dystrophy (Remudy)**. Orphanet journal of rare diseases. 2013;8:60.

3.その他

なし

F.健康危険情報

なし

G.研究発表（2016/4/1～2017/3/31 発表）

1.論文発表

1. Takahashi, Y., Kanai, M., Taminato, T., Watanabe, S., Matsumoto, C., Araki, T., Okamoto, T., Ogawa, M. & Murata, M. Compound heterozygous intermediate MJD alleles cause cerebellar ataxia with sensory neuropathy. *Neurology. Genetics* 3, e123, 2016.

2.学会発表

発表者名・題名・学会名・発表地・発表日

Yuka Hama, Masahiro Kanai, Yohei Aoshima, Shoko Watanabe, Miho Murata, Yuji Takahashi. Mutational analysis of causative genes for autosomal recessive spinocerebellar degeneration (AR-SCD) to delineate molecular epidemiology of early-onset SCD. **The 65th American Society of Human Genetics Annual Meeting**. Vancouver, Canada Oct.18-22, 2016.

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