

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
総合研究報告

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 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 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 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 札幌医科大学公衆衛生学分野

氏名 大西 浩文

所属機関 国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター

氏名 高橋 祐二

研究要旨

本研究の目的は、運動失調症の診療ガイドライン・診断基準・重症度指標の策定、患者登録・自然歴調査態勢の構築、臨床試料の収集と遺伝子検査態勢の整備、疫学・臨床病理の解明、画像・分子マーカーの発見、小脳機能定量的評価法の確立を達成し、運動失調症の医療基盤を確立することである。本研究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、計10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た。実際に指定難病の臨床個人調査票に採用されている。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 の従来の臨床試料収集も順調に進捗した。臨床治験を見据えた多系統萎縮症のレジストリーシステムを新たに構築し、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、予後を規定する因子として遺伝子量効果の可能性を明らかにした。SCA34 の臨床的特徴を明らかにした。脳表ヘモジデリン沈着症のアンケート調査を実施し、実態を明らかにした。(6)MRI・機能画像：頭部 MRI、脳内 β -シヌクレインを可視化できる[11C]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・自己免疫性小脳失調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。(9)治療法開発：脊髄小脳変性症患者に対する varenicline の安全性を確認し、有効性を示唆する結果が得られた。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(中嶋、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、中嶋、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 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つ。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。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)。

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

(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. 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、10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：SCD・MSA に対するリハビリテーションのガイドラインを策定するにあたり、短期集中リハ後の長期の機能維持に貢献するリハ研究や MSA に対するリハ研究が必要であることが明らかになった。コホート研究の結果、1~2 年毎の集中リハの反復は、運動失調の進行の遅延と ADL の維持に寄与する可能性が示唆された。また MSA においても 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 の改善に有用であることが示唆された。(宮井)。

(2) 診断基準

皮質性小脳萎縮症(CCA)：孤発性失調症において、家族歴の有無、除外診断、MRI と自律神経機能検査による MSA の除外、遺伝性 SCD の遺伝子検査などの分析結果を踏まえて、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。孤発性脊髄小脳変性症連続 172 名の 12% が CCA 診断基準 症例を満たした。その約 70% は純粋小脳型であり、古典的 CCA と思われる集団は存在すると思われた(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。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：多系統萎縮症の国際的に標準とされる臨床評価スケールである UMSARS について、これまで 2 つのグループから日本語訳の案が公開されていたため、関係者と協議の上、また原著者に確認の上、適切と考えられる日本語訳を完成させた。(辻)。

痙性対麻痺：痙性対麻痺の診断基準案を策定し、JASPAC 登録例にの感度は 99%、特異度は 93%

と臨床的に有用なものであった。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。(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、ペネトレーションテストによる個人情報保護の安全性確認、遺伝子検査体制構築、検体ロジスティクス整備、プロトコルの作成・試験的運用・修正及び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った。遺伝子の genotype に基づいて層別化をする治験を計画しており、ゲノム情報を統合したレジストリーを構築して患者リクルートを進めること、また、自然歴の把握をすることを目的として、多系統萎縮症レジストリーを多施設共同研究体制で開始した。このレジストリーにおいては、医師の診察と電話インタビューを組み合わせた自然歴の把握を行う。また、同意が得られた場合には、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(辻)。

多系統萎縮症の自然歴データを継続的に収集し、臨床研究のための前向きコホートを構築して 2015 年度からデータ収集を開始し、現在までに 124 名から同意を得、64 名で重症度スケールを評価してデータ登録した。登録症例を増やすために、患者家族を対象に医療講演会を開催し、研究参加を依頼した(佐々木秀直)。

遺伝子検査標準化：40 歳以下発症例のうち

Triplet repeat disease/SCA31 陽性例、複数世代発症例、AOA2、AVED、AT を除外した計 36 例に対して、*APTX*、*SACS*、*SPG7* の全エクソンを直接塩基配列検査法で解析した。一例において *SACS* 遺伝子の新規の複合ヘテロ接合性欠失変異を認め、病原性変異と考えられた。変異陽性例は、典型的な臨床経過及び画像所見を呈していた。他には明らかな病原性変異は認めなかった（水澤、高橋、辻、佐々木、西澤、高嶋、石川）。

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

分子疫学：遺伝性ニューロパチーのなかに運動失調症を呈する症例が存在することから、Charcot-Marie-Tooth 病（CMT）患者を対象にエクソーム解析を実施し、常染色体劣性遺伝型 CMT の新規原因遺伝子を 3 つ同定した。その 1 つはミトコンドリア関連遺伝子であり、軸索型ニューロパチーに小脳失調を伴う臨床像を呈した。さらに遺伝性小脳失調症についてエクソーム解析を実施し、

リポ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た。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（高嶋）。

脊髄小脳失調症 6 型（SCA6）：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。SARA は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 平均値、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ことを明らかにした（中島、佐々木秀直、桑原、吉田、祖父江、西澤）。

SCA6 の一家系内において、若年発症者、高齢発症者、および遺伝学的キャリアと考えられる症例を複数認め、SCA6 の一家系内において、若年発症者、高齢発症者、および遺伝学的キャリアと考えられる症例を複数認め、正常対立遺伝子リピート数が発症年齢に及ぼす影響を明らかとした。正常対立遺伝子リピート数が極端に短い場合は 80 歳台でも未発症の場合がありうること、本邦で少なからず認められる孤発性 SCA6 の発症機序を説明する一因を明らかとした。（中島、佐々木秀直、桑原、吉田、祖父江、西澤）。

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）。

脊髄小脳失調症 34 型（SCA34）：本研究では本邦の未同定 SCA 二家系の臨床的・画像的特徴を記載し、分子遺伝学的な解析を行った。これら二家系において、発症者は 10 歳代から 50 歳代で緩徐進行性の歩行失調を主徴とし、神経学的には眼球運

動障害・構音障害・四肢体幹の失調・錐体路徴候・膀胱直腸障害を認めた。皮膚病変や眼科的病変は欠き、MRI では小脳・橋の萎縮と、全例において多系統萎縮症において特徴的とされる橋十字サインまたは橋正中線状高信号を認めた。連鎖解析と次世代シーケンサーを用いて ELOVL4 遺伝子にヘテロ接合性の新規変異 c.736T>G、 p.W246G を同定した（石川）。

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

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

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

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 α -S 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) ・定量的磁化率画像による自動解析を用いて、独自の DKI ・QSM 解析ソフトウェアと解剖学的標準化・標準アトラスを用いた基底核・脳幹・小脳の諸構造の網羅的自動解析法を開発し、解析を実施した。遺伝性脊髄小脳変性症・皮質性小脳萎縮症・多系統萎縮症・進行性核上性麻痺・Parkinson 病における基底核・脳幹・小脳の特徴的所見を早期から検出でき、従来の指標に比し高い感度・特異度で鑑別可能であることを明らかにした（佐々木真理）。

機能的神経回路：1) 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（年齢による小脳の変化）2) MSA で認められる認知機能低下について頭部 MRI を用いて病態解明（多系統萎縮症で認められる認知機能低下の病態解明）を目的にした。1) 年齢による小脳の変化：正常健常者で 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、TBSS で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 Right Executive Control Network (RECNC)、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。2) 多系統萎縮症で認められる認知機能低下の病態解明：MSA の認知機能低下群では小脳萎縮は認めるものの大脳萎縮は認めなかった。一方、安静時脳機能 MRI でも軽微な異常を認めたものの全般的には良く保たれていた。しかしながら解剖学的神経回路解析である TBSS では認知機能正常の MSA では小脳脚や橋横線維の異常は認めるものの大脳の異常なかったが、認知機能低下群では小脳脚や橋横線維に加えて前頭葉中心とした広範な異常を認めた。また MSA の認知機能低下には白質線維、特に脳梁が重要であった（祖父江）。

自己免疫性小脳失調症：小脳失調を呈する患者 181 例の調査を行い、頭部 MRI による小脳萎縮の非対称性、SPECT による小脳血流の左右差は、自己免疫性小脳失調症を示唆するひとつの指標になることを明らかにした（高嶋）。

(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) 両疾患の早期鑑別、および治療ターゲットとなるバイオマーカーを探索した。MSA 患者髄液では、遺伝性脊髄小脳変性症 (hSCD) 患者と比較し IL-1 β 、IL-1ra および IFN- γ などの炎症性サイトカインレベル上昇を認めた。

また、MSA 患者において髄液中 MCP-1(CCL2)レベルと罹病期間に負の相関を認め、髄液中 IL-6 レベルと橋底部径にも負の相関を認めた。CD14+CD16+/単球の割合は、健常者、hSCD と比較し MSA-C で低下傾向であった。CD62L+ /CD14+CD16+ の割合は、健常者、hSCD と比較し MSA-C で低下傾向であった。また、CCR2/CD14dimCD16+の割合は、健常者、hSCD と比較し 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 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 : 従来の運動失調症状以外の小脳機能障害を検出するため、小脳の機能の一つの視覚運動順応機能の評価を臨床の場で利用することを目的に、プリズム順応を用いて検討してきた。近年、病態発生機序に小脳プルキニエ細胞が関与していると示唆されている本態戦振戦では、小脳性運動失調は認めないがプリズム順応の異常が検出され、運動失調症状では検出できない小脳機能異常の存在が示唆された。また、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別の小脳機能を検出している可能性が示唆された。これより、プリズム順応を用いて従来の運動失調症状以外の小脳機能の検出が簡便に行える可能性がある(宇川)。

3軸加速度計 : 小脳性運動失調の初期症状が運動失調性歩行であることに注目して、歩行障害の定量化としてモーションレコーダーの選択、歩行解析の条件設定、データの解析法を確立した。それを踏まえて、対象を設定し、既存の重症度スケールも同時に評価し、対象を定期的に継続して評価することにより、特異度、感度の検証を進めた。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、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軸加速度計を用いた臨床評価では、3年間で健常対照者 57 名、脊髄小脳失調症・MSA-C 患者 64 名の加速度データを集積し、主成分分析を行った。その結果、健常群では既報に準じて 4 つの主成分に分離されたが、患者群では 2 つの主成分が抽出された。特に患者群の第 2 主成分得点値は臨床評価で汎用される SARA (歩行) 値とよく相関すること、MSA における 6 ヶ月間の経時的悪化を捉え得る可能性があること、から、失調性歩行を総合的に評価する優れた手法になることが期待された。(吉田)

iPatax・Kinect による運動機能解析 : 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、以下のシステムの開発・検証を行った。[1] iPatax による上肢運動機能解析 : 視標追跡課題における速度の変動係数が、臨床重症度 SARA の合計および上肢機能と各々高い正の相関を示すことを明らかにした。また、1 分間の課題遂行中に時間経過に伴い速度の変動係数の減少を認め(運動学習効果) その学習効率は脊髄小脳変性症 SCD 患者群に比して健常群で高いこと、臨床重症度 SARA の増加に伴い学習効率が有意に低下することを明らかにした。[2] Kinect センサーを用いた 3 次元歩行解析 : 頸点座標成分の周波数解析により、体幹の横揺れ(遅い周波数成分) 歩行率(中間の周波数成分)の変動を成分化することにより歩行障害の特徴を定量化することができた。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、小脳性歩行の重症度評価に有用であると考えられた。(西澤、小野寺)。

(9)治療法開発

脊髄小脳変性症患者 29 例を対象として、禁煙薬である varenicline (Champix[®], Pfizer) の有効性および安全性を検討した。8 週間の服用で嘔気を 7 例 (24.1%) に認めたが、重篤な副作用は認めなかった。Varenicline 高用量群 (2mg/日) と低用量群 (0.5mg/日) の 2 群比較において、8 週間の服用により、高用量群では低用量群に比して臨床評価スケール SARA の歩行項目が有意に改善した(西澤、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。

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、皮膚交感神経機能乖離所見は MSA 診断の感度を高めるのに有用であると考えられる。

(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

[¹¹C]BF-227 PET：MSA-C 患者の生体脳内 S 凝集体の蓄積量を経時的に測定できた。^{[¹¹C]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。PD の生体脳内 S 凝集体も可視化・画像化が可能であった。しかしながら、^{[¹¹C]BF-227 PET は PD と MSA との診断鑑別には有用ではなかった。^{[¹⁸F]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 のサロゲー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、臨床症状意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

一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。

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

記の検査法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。安定性も従来の評価法に比して劣性はないと考えられた。また、高価で特殊な機器を用いた検査法に比べ汎用性が高い。今後、実用化に向け、データ解析の自動化を行う。

E. 結論

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. 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。

G. 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。