

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業)

運動失調症の医療基盤に関する調査研究に関する研究班

総括研究報告

運動失調症の医療基盤に関する調査研究

研究課題：運動失調症の医療基盤に関する調査研究

課題番号：H29-難治等(難)-一般 009

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 理事長

氏名 水澤 英洋

研究分担者 所属機関 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科脳神経内科学 教授

氏名 阿部 康二

所属機関 群馬大学大学院医学系研究科脳神経内科学 教授

氏名 池田 佳生

所属機関 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
教授

氏名 石川 欽也

所属機関 福島県立医科大学神経内科学 教授

氏名 宇川 義一

所属機関 新潟大学脳研究所 神経内科学分野 教授

氏名 小野寺 理

所属機関 名古屋大学医学部医学系研究科神経内科学 教授

氏名 勝野 雅央

所属機関 九州大学大学院医学研究院神経内科学 教授

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 教授

氏名 桑原 聡

所属機関 北海道大学大学院医学研究院神経病態学分 神経内科学教室
特任教授

氏名 佐々木 秀直

所属機関 埼玉医科大学国際医療センター神経内科・脳卒中内科 教授

氏名 高尾 昌樹

所属機関 鹿児島大学大学院神経内科・老年病学講座 教授

氏名 高嶋 博

所属機関 山梨大学大学院総合研究部医学域 神経内科学 教授

氏名 瀧山 嘉久

所属機関 国立病院機構仙台西多賀病院 院長
氏名 武田 篤
所属機関 横浜市立大学大学院医学研究科神経内科学 教授
氏名 田中 章景
所属機関 東京大学医学部附属病院神経内科 特任教授
氏名 辻 省次
所属機関 鳥取大学医学部脳神経医学講座 脳神経内科分野 教授
氏名 花島 律子
所属機関 社会医療法人大道会森之宮病院 院長代理
氏名 宮井 一郎
所属機関 信州大学医学部神経難病学講座神経遺伝学部門 特任教授
氏名 吉田 邦広
所属機関 国立保健医療科学院健康危機管理研究部 部長
氏名 金谷 泰宏
所属機関 札幌医科大学医学部公衆衛生学講座 教授
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病院
脳神経内科診療部 部長
氏名 高橋 祐二

研究要旨

本研究の目的は、診断基準・重症度指標・臨床調査個人票（個票）の検証と見直し・改訂による実態把握・診断精度向上・国際共同研究、診療ガイドラインの公開・普及と評価による診療の質の標準化、個票のデータ収集・分析による疫学解明、患者レジストリを活用した自然歴研究・診断支援・生体試料収集による診療・研究基盤および病型別自然歴確立と確定診断・病態解明、バイオマーカー開発による定量評価指標確立、治療法・リハビリテーション法の最適化と普及による診療支援を達成し、運動失調症の医療基盤を確立することである。本年度の成果は以下の通りである。**(1)診断基準・重症度分類**：「特発性小脳失調症 (IDCA)」の診断基準案に基づいて実態を明らかにした。多系統萎縮症の臨床評価 UMSARS の日本語版を完成した。多系統萎縮症の早期診断基準を検討し、自律神経基準の緩和を提唱した。脳表ヘモシデリン沈着症の実態を把握した。**(2)診療ガイドライン**：評価調整委員・統括委員・外部評価委員の査読およびパブリックコメントを経て内容を確定した。**(3)疫学的研究 1**：臨床調査個人票に基づき人工知能を用いた診断検討を行った。**(4)疫学的研究 2**：運動失調症の患者登録・自然歴調査 J-CAT (Japan Consortium of ATaxias) を運用し、438 例

の登録を達成した。SCA31 ,SCA1 ,IDCA の前向き自然歴研究分科会を構成した。JASPAC 及び JAMSAC の従来の臨床試料収集も順調に進捗した。SCA8 の分子疫学を解明した。(5) **診断支援** : J-CAT 218 例の遺伝子検査を行い結果を報告した。若年性 SCD の診断における脂肪酸分析の有用性を明らかにした。エクソーム解析により稀な病型の SCD を複数診断した。(6) **バイオマーカー** : 赤外線深度センサー、サッケード課題、iPatax、3次元触覚/力覚インターフェイスデバイス、3軸加速度計を用いて小脳機能の定量的評価を行い、バイオマーカーとしての妥当性・有用性を検討した。診断における認知機能検査の有用性、早期診断におけるレム睡眠障害の重要性について検討した。患者血清等の生体試料を用いた末梢血単球、miRNA の分析を行いバイオマーカーの候補を同定した。(7) **治療支援** : ITB 療法の痙性対麻痺に対する治療効果を検証する多施設共同研究の基盤を整備した。リハビリテーションの最適化に向けて、短期集中リハビリテーションプログラムの有効性を分析した。このように、運動失調症の医療基盤の整備に向けて、着実に研究が遂行された。

A. 研究目的

当研究班の対象疾患は脊髄小脳変性症、多系統萎縮症及び痙性対麻痺である。共通課題として、診断基準・重症度指標・臨床調査個人票(個票)の検証と見直し・改訂による実態把握・診断精度向上・国際共同研究、診療ガイドラインの公開・普及と評価による診療の質の標準化、個票のデータ収集・分析による疫学解明、患者レジストリを活用した自然歴研究・診断支援・生体試料収集による診療・研究基盤および病型別自然歴確立と確定診断・病態解明、バイオマーカー開発による定量評価指標確立、治療法・リハビリテーション法の最適化と普及による診療支援を実施する。脊髄小脳変性症については、診断基準検証・国際化、患者登録・病型別自然歴調査・生体試料収集、鑑別診断・未診断疾患の診断などの診断支援体制構築、小脳機能定量評価法の開発、リハビリテーション法の開発と普及を実施する。小児科領域や、他の難病・ゲノム研究班との連携も推進する。多系統萎縮症については、早期診断実態調査と、それに基づく早期診断基準策定・運用、患者レジストリの推進と自然歴収集、早期鑑別診断のバイオマーカー開発、治験への協力推進を実施する。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。ITB療法の検証と最適化を行う。

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)診断基準・重症度分類

特発性小脳失調症 (idiopathic cerebellar ataxia, IDCA) の臨床診断基準案 (Yoshida K, et al. J Neurol Sci 384: 30-35, 2018)、に基づく IDCA 63 名について、現時点での状態を把握するように努めた。同意が得られた probable IDCA 11 名の患者に対して、脊髄小脳変性症関連遺伝子 (159 遺伝子) の解析を行った。さらに孤発性失調症患者の前方視的な実態調査を開始した。(吉田、桑原、水澤)

国際医薬経済・アウトカム研究学会 (International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research : ISPOR) タスクフォースのガイドラインに従い、多系統萎縮症統一臨床評価尺度 (United Multiple System Atrophy Rating Scale, UMSARS) の日本語訳版完成作業を行った。2 種類の順翻訳を統合する調整作業、統合した翻訳版を第三者に英訳してもらい、逆翻訳作業、逆翻訳版を原著者にレビューしてもらい、日本語訳を調整する作業を行った。(辻)

早期からの 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検討を行った。MSA117 例の自律神経機能検査における「起立性低血圧 (Orthostatic hypotension: OH) 30mmHg 以上」「OH 20mmHg 以上」「尿失禁」「陰萎」「残尿 100ml 以上」の感度を算出した。「OH 20mmHg 以上」および「残尿 100ml 以上」を加えることによる診断感度の変化を検討した。「Gilman 基準の probable MSA」と「残尿測定、OH 20mmHg を併用した基準」における自律神経障害の出現時期についても比較した。(桑原)

本邦における脳表へモジデリン沈着症本疾患の

実態を明らかにするために、平成 28 年度に施行した日本神経学会の認定施設 792 施設に対するアンケート調査の結果を詳細に検討した。日本神経学会会員のうち、まず約 2000 名の専門医に対する本疾患の治療に関するアンケートを作成し郵送した。(高尾)

2)診療ガイドライン(GL)

ガイドライン推奨草案に対するガイドライン評価調整委員・統括委員・外部評価委員の校閲とパブリックコメント募集を行い、内容に反映させてガイドライン完成とした。(水澤、佐々木、阿部、池田、小野寺、勝野、吉良、桑原、高嶋、瀧山、武田、田中、辻、花島、高橋)。

3)疫学的研究1:

厚生労働省が管理する難治性疾患データベースを活用し、診断基準の妥当性、診断基準との関連性が高い項目を明らかにした。初発症状、発病様式・経過、神経学的初見、画像所見、生活状況、治療の各項目をニューラルネットワークに入力し、アウトプットとして SCD、MSA を設定した。各項目の重みづけについては、厚生労働省における診断基準を用いた。(金谷)

4)疫学的研究2

脊髄小脳変性症(SCD)を対象に、患者登録システム J-CAT(Japan Consortium of ATaxias)の構築を行い研究期間内に患者登録を推進した。登録全例において頻度の高い疾患の遺伝子検査を行った。変異陰性症例については全エクソーム解析を

含めた追加解析に進んだ。重要な疾患については、研究分科会を形成し病型別自然歴研究の体制を構築した。(水澤、花島、石川、佐々木秀直、吉田、小野寺、高橋)

わが国の脊髄小脳変性症の全体像の推計の可能性について検討を行った。またJ-CATのデータの活用の可能性について検討を行うとともに、今後行われる自然歴調査について追跡方法、登録内容、脱落率減少のための工夫などの検討も行うことで、実臨床および治療法の開発、政策立案に資する結果が得られるよう支援を行った。(大西)

SCA8 の分子疫学について検討を行った。ATXN8OS (Ataxin 8 opposite strand) における CTG リピートの伸長を既報告の通り PCR 法で増幅して解析し、異常伸長がある症例においては伸長アリルの内部配列をクローニングしたうえで塩基配列を確認した。(石川)

5)診断支援:

J-CAT、JASPAC登録例のなかで検体提出が完了した全例において頻度の高い疾患の遺伝子検査を行った。変異陰性症例については全エクソーム解析を含めた追加解析に進んだ(水澤、佐々木、辻、瀧山、高嶋、小野寺、武田、田中、高橋)。

若年発症(40歳未満での発症)でARもしくは孤発例と思われた脊髄小脳変性症患者計13例に対してペルオキシソーム病のスクリーニング検査である脂肪酸分析)をガスクロマトグラフ質量分析装置(GC/MS)を用いて行った。(阿部)

遺伝性小脳失調症患者の症例中 SCA1, 2, 3, 6, 7, 8, 12, 31, DRPLA のリピート伸張異常がなく、プリオン蛋白遺伝子に異常を認めない 543 例の

中から家族歴の有無や血族婚の有無より遺伝性小脳失調症の可能性が強く示唆される 55 症例を選出・対象とし次世代シーケンサー (Ion Proton) を用いたエクソーム解析を行った。(高嶋)

25 歳～43 歳発症の緩徐進行性の小脳失調、認知機能障害、舞踏運動を呈する 3 家系 4 名の患者において、全エクソーム解析による原因遺伝子の同定を行なった。また、患者培養線維芽細胞を用い、紫外線照射後の不定期 DNA 合成能を測定した。(田中)

6) バイオマーカー

赤外線深度センサーと独自に開発した解析ソフトを用いて、被験者には普段通りの速度と歩幅で 4m の直線を歩行してもらい各種の計測を行った。また、既存の運動失調症臨床評価スケールと本装置による計測値との相関について検討を行った。運動失調症を呈する患者群と、歩行障害を認めない健常者群の 2 群における計測と比較を行った。(池田)

純粋小脳型の遺伝性脊髄小脳変性症 20 例と健常者 19 名を対象にして、視覚誘導性サッケード課題 (VGS) と記憶誘導性サッケード課題 (MGS) を行った。中央固視点より 8 方向 10° または 20° の位置にランダムに LED 点灯を行う形で呈示し、中央固視点消灯後最初のサッケードの各パラメーターを比較した。(宇川)

SCD 18 例を対象に、SARA、iPatax 検査の各変数、重心動揺検査、Timed Up & Go Test のデータを 24～48 週間収集した。iPatax 検査では、直線上を等速で反復移動する視標を被験者が利き指で 1 分間追跡する視標追跡課題の測定値を

解析した。バレニクリン酒石酸塩を用いた治療期間 (24 週間) の各評価項目の経時的変化を解析した。(小野寺)

3 次元触覚/力覚インターフェイスデバイスを使用し、運動失調計測用の装置を自作した。運動失調の計測は、水平方向に 17.0cm 離れた 2 点間の中央に 11.2cm の障壁を設置し、左側の点には底面に垂直方向に押すボタンを、右側の点には高さ 8.0cm の位置に水平方向に押すボタンを設置し、左右のボタン間を 9 往復するのにかかる時間、及び軌跡を分析した。(勝野)

3 軸加速度計を用い、患者群 76 名と健常群 57 名で 10m 歩行を 6 回、ないし 12 回繰り返し前後・左右・上下各軸の加速度を測定した。SARA スコアも測定時に毎回評価した。主成分分析を行い、平均 0、標準偏差 1 に標準化された主成分得点値を算出した。SCA6、SCA31 群においては罹病期間と主成分得点値について回帰分析を行った。(吉田)

MSA 患者 32 名、PD 患者 9 名、PSP 患者 13 名 (PSP-RS 10 名、PSP-P 3 名)、CBS 患者 10 名に Addenbrooke's Cognitive Examination Revised (ACE-R)、MoCA-J、MMSE の各認知機能検査を施行した。ACE-R については 5 つの認知領域 (注意/見当識、記憶、流暢性、言語、視空間認知) に細分化して追加検討した。(武田)

REM 睡眠行動障害 (REM sleep Behavior Disorder: RBD) の有無による MSA 患者においての自律神経機能を評価することにより RBD 患者において MSA へ進行する患者の特徴を検討した。MSA 患者 33 人に問診による RBD 症状の確認と睡眠ポリグラフ検査 (PSG) にて RBD の有無を診断した。RBD 有無による、起立試験、

MIBG 心筋シンチ検査の特徴を検討した。さらに、RBD 合併 MSA と特発性 RBD 患者 16 人の比較を行った。(花島)

健常者 20 例、MSA-C 20 例、hSCD 20 例の末梢血より単球を分離し、表面マーカーを標識し、フローサイトメトリー法で評価した。MSA-C、hSCD 患者末梢血において、Classical (CD14⁺⁺CD16⁻)、Intermediate (CD14⁺⁺CD16⁺)、Non-classical (CD14⁺CD16⁺⁺)の単球の比率を比較した。それぞれの単球で表面マーカーを発現している比率を比較した。患者の臨床データとの関連性を検討した。(吉良)

MSA 患者の血漿における microRNA (miRNA) 発現量の変化を Microarray 法、qPCR 法を用いて検討した。Microarray 法では 1720 種の miRNA の発現量を比較検討した。健常対照、MSA、疾患対照 (パーキンソン病群)を対象とした。同定された up-/down-regulated miRNA のうち各 5 種の miRNA を qPCR で半定量的に測定し、群間比較をおこなった。(佐々木)

7)治療支援

ITB 療法：痙性対麻痺に対する ITB 療法の治療効果を実証するために、多施設共同研究の計画を以下のように立案した。ITB 療法導入済/非導入痙性対麻痺患者各 50 例において、Spastic Paraplegia Rating Scale (SPRS)、SF-36v2、当院作成の症状自己評価票の 3 つをスコアリングする。サブ解析として各スコアと罹病期間や ITB 療法投与量の関連、病型毎の比較などを行う。独自に作成した症状自己評価票の有用性を検討する。(瀧山)

リハビリテーション：SCD・MSA に対する短期集中リハの即時効果について病型・病期別に検討した。ADL の改善内容についても検証した。対象は SCD84 例と MSA20 例の延べ 146 回の入院とした。約 4 週間の短期集中リハの効果について、病型および重症度で比較した。効果判定として、運動失調は SARA、ADL は FIM-M を用いて評価した。ADL の改善項目については FIM 下位項目の効果量を算出して検討した。また、入院時 SARA と FIM の関連性には単回帰分析を用いた。(宮井)

(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、対象者の個人情報の保護などに十分に配慮し、対象者に対する不利益・危険性について予め十分に説明を行い、インフォームドコンセントを得て研究を行う。研究成果の公表においては、個人が特定されることのないように十分に配慮する。ヒト遺伝子解析研究はヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針を遵守する。ヒト髄液や血液等の生体採取試料を用いた研究は、人を対象とする医学的研究に関する倫理指針を遵守する。疫学研究については、疫学研究に関する倫理指針を遵守する。臨床情報を用いた研究についてはヘルシンキ宣言及び臨床研究に関する倫理指針に従って進める。実験動物を用いる場合は、厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針に準じる。いずれの研究も各施設の医の倫理委員会、自主臨床研究審査委員会など、それに準ずる倫理委員会等で研究の審査と承認を得て行うこととする。組換え DNA 実験、動物実験は各施設の DNA 実験施設安全委員会の承認を得て行う。

C. 今年度の研究成果

1) 診断基準・重症度分類

IDCA: 63名の患者コホートのうち、19名が死亡、施設入所により脱落、ないしは追跡不可であった。追跡できた44名のうち2名でMSA-Cへのconversionが見られた。いずれも初回調査時には罹病期間が5年以内のpossible IDCAであった。また、possible IDCAの1名は遺伝子検査によりSCA6であることが判明した。残りの41名は依然としてIDCAとして経過観察されていた。同意が得られたprobable IDCA 11名の患者に対してターゲット・リシークエンシングを施行したが、現時点までにpathogenic variantsの同定には至っていない。(吉田、桑原、水澤)

MSA: MSAについては、ISPORタスクフォースのガイドラインに基づき、UMSARSの日本語訳を完成させた。(辻)

MSA 117例において、OH 30mmHg以上を46例(39%)、OH 20mmHg以上を73例(62%)で認めた。尿失禁を52例(44%)、陰萎を18例(27%)、残尿100ml以上を69例(59%)に認めた。Probable MSAの条件を満たす症例は82例(70%)であった。OH 30mmHg以上、尿失禁、陰萎あるいは残尿100ml以上を満たす症例は96例(82%)であり、OH 20mmHg以上、尿失禁あるいは残尿100ml以上を満たす症例は102例(87%)であった。「Gilman基準のprobable MSA」と「OH 20mmHg以上と緩和し、残尿測定を併用した基準」を比較すると、後者で発症1,2,3年目における診断感度が上昇する。(桑原)

脳表ヘモシデリン沈着症: アンケート調査により総数129例の症例が確認された。古典型81例、限

局34例、非典型13例であり、平均発症年齢64.6歳、平均罹病期間約7年であった。初発症状としては感音性難聴が最も多く(44%)、次いで小脳失調が多かった(35%)。古典型、限局型および非典型では69%、55%、48%に原因疾患が認められた。古典型は脊髄管内の嚢胞性疾患・硬膜異常症が最も多く、限局型ではアミロイド血管症が最多であった。治療は全症例のうち61%に施行されており、止血剤の使用、外科的手術の頻度が目立った。(高尾)

2) 診療ガイドライン(GL)

年度内に評価調整委員・統括委員・外部氷塊委員・パブリックコメントへの対応を完了し、ガイドラインの校訂を完了して出版社校正を開始した。(水澤、佐々木、阿部、池田、小野寺、勝野、吉良、桑原、高嶋、瀧山、武田、田中、辻、花島、高橋)

3) 疫学的研究1

多系統萎縮症(3病型)に関して、人工知能による検証を行い、画像診断の有無が診断確定率に大きく関与することが認められた。一方で、脊髄小脳変性症(5病型)に関しては、画像診断の結果の有無にかかわらず、常染色体劣性遺伝型は0%の確定率にとどまるなど、疾患毎で大きく異なる結果となっていた。(金谷)

4) 疫学的研究2

J-CAT: 全国43都道府県163施設から合計438名の登録が得られ、月40名前後の登録を常時達成した。男女比はほぼ1:1、全体の2/3が家族性

であった。発症年齢は50代、ついで40代が多かったが、30歳以下の若年発症例も全体の15%程度を占めていた。SARAは15点以下が全体の60%以上を占め、比較的軽症の段階からの登録が達成できた。SCA31、SCA1、IDCA(CCA)については、班会議に合わせて研究分科会を形成し病型別自然歴研究の体制を構築した。(水澤、花島、石川、佐々木秀直、吉田、小野寺、高橋)

臨床調査個人票：2002年度の23,483名の申請があった中で11,691名の登録データの分析結果では、SCAの有病率18.5/100,000人であった。また、鳥取県での悉皆調査の結果、年齢・性での調整後のSCAの有病率は12.6/100,000人と報告され、北陸地方で行われた調査では、常染色体優性遺伝の有病率が12.6/100,000人と報告されている。海外においてはわが国のような全国調査はほとんど行われていない結果であった。(大西)

分子疫学：SCD 797人中14人(疾患頻度：1.76%)、16アレル(アレル頻度：1.0%)にSCA8領域における89~180リピートの伸長を認めた。14人の内、7名は他疾患のリポート伸長(MJD 1例、SCA6 3例、SCA31 3例)を有した症例であった。これらの7例のうち6例はSCA8のCTGリピートの重症度への関与は不明確であった。残る1例はSCA31の症例で、SCA31の平均発症年齢より若い、38歳での発症であった。一方、残る7例は明確な他のSCA疾患の遺伝子変異は見られなかった。16アレルの内部配列を解析すると、interruption配列が8配列、pure repeat expansionが8配列で同数であった。(石川)

5)診断支援

J-CAT:218例で一次スクリーニングが完了した。遺伝子解析の結果は、SCA6: 30例(14%)、SCA31:24例(11%)、MJD/SCA3: 18例(8%)、DRPLA:7例(3%)、SCA1: 3例(1%)、SCA2: 2例(1%)、SCA36: 2例、SCA8: 1例、病原性変異未同定:132例(60%)であった。これら病原性変異未同定の家系のうち、30家系に対しては、全エクソーム解析を開始した。(水澤、花島、石川、佐々木秀直、吉田、小野寺、高橋)

脂肪酸分析：若年発症(40歳未満での発症)でARもしくは孤発例と思われた脊髄小脳変性症患者計13例中1例で極長鎖脂肪酸、1例でフィタン酸の増加を認めた。後者の1名は食前食後で採血をして脂肪酸分析を行ったところフィタン酸を含め全て正常値であった。一方、前者は本人のみ遺伝子採血と皮膚生検を施行した。今後、皮膚線維芽細胞の抗catalase抗体染色で異常所見があれば、whole genome sequenceを行う予定としている。(阿部)

エクソーム解析：常染色体優性遺伝性小脳失調症では2家系に*KCNA1*新規変異(いずれも同一変異)、1家系に*CACNA1A*の既報告の点変異、1家系に*NOTCH3*の既報告変異、1家系に*TMEM240*(SCA21)の新規変異を、1家系に*CCDC88C*(SCA40)の新規変異、常染色体劣性遺伝子性小脳失調症1家系に*SPG7*のホモ接合性新規変異を認めた。(高嶋)

エクソーム解析の結果、色素性乾皮症F型(Xeroderma pigmentosum type F: XP-F)の原因遺伝子*ERCC4*のホモ接合性または複合ヘテロ接合性変異を同定した。緩徐進行性の小脳失調が主徴であり、全例で軽度の舞踏運動と錐体路

症状を認めた。また、1例を除いて認知機能障害を認めた。脳MRIでは全例で小脳、脳幹に加え、大脳の萎縮を認めた。幼少時の日焼けのエピソード、日光性色素斑の存在が確認された。さらに、UVB照射による最小紅斑量試験で軽度の光線過敏が確認され、また患者培養線維芽細胞で、紫外線照射後の不定期DNA合成能の低下が認められた。(田中)

6) バイオマーカー

赤外線深度センサー：5名の運動失調症患者で解析を実施した。「歩幅の変動係数」と「SARA・ICARSスコア」、「歩行時の左右の足幅の平均値」と「SARA・ICARSスコア」の間で統計学的に有意な相関を持つことが判明した。また、歩行障害を認めない健常者群(n=6)との比較においては、歩幅の平均値・変動係数ともに有意差を持つことが判明した。(池田)

サッケード課題：潜時の延長、振幅のばらつきの増大、加速時間の短縮と減速時間の延長を認め、重症度との相関が認められた。ピーク速度は両群で有意差を認めなかった。有意の変化は、刺激呈示が縦方向あるいは斜め方向の施行である場合に出ることが多かった。MGSよりVGSで有意差を認めることが多かった。(宇川)

iPatax: SARA合計スコアの年変化量は、MJDで平均1.67、SCA6で1.75、CCAで0.40であり、既報とほぼ同程度～やや大きい傾向がみられた。iPatax検査の速度の変動係数の年変化量は、MJDで1.17、SCA6で6.46、CCAで0.14で、他の定量評価項目に比して数値のばらつきが小さく、SARA合計スコアに最も近似した推移を示した。varenicline(Champix®)投与後の変化量

/変化率は、SARA合計スコアが-1.14/-10.6%(マイナスが改善)、速度の変動係数が-1.41/-2.22%で、いずれも治療による数値の改善を認めた。測定値のばらつき(変動係数)はSARA合計スコアが-1.29、速度の変動係数が-3.00で、他の検査項目に比して低値であった。(小野寺)

3次元触覚/力覚インターフェイスデバイス: 脊髄小脳変性症患者4例(年齢 64.5 ± 13.3 歳、SARA総点は 18.8 ± 4.3)及び健康被験者3例(年齢 45.7 ± 6.7 歳)を対象とした。左右のボタン間の一往復移動にかかる平均軌跡長は、脊髄小脳変性症患者で 583.2 ± 48.8 mmであり、健康被験者では 487.4 ± 20.0 mmであった。また、平均所要時間は、脊髄小脳変性症患者で 2.30 ± 0.33 秒であり、健康被験者では 0.91 ± 0.11 秒であった。SARAが重症である脊髄小脳変性症患者において、総軌長が延長する傾向がみられた。(勝野)

3軸加速度計：経時変化において健常群における得点値の変化量は -0.01 ± 0.61 (平均 \pm 標準偏差)であり、変化量の95%予測区間は-1.21~1.35となった。IDCA群で1名「改善」、MSA-C群で2名「悪化」が認められた以外の17名で「不変」であった。SARA歩行スコアは20名中4名のみでそれぞれ1点の増加が認められた。罹病期間と主成分得点値の回帰分析では、SCA6群では有意な回帰が認められなかったが($p=0.608$)、SCA31群では有意な回帰式が得られた($p=0.005$)。(吉田)

認知機能検査: ACE-R、MoCA-J、MMSEのcut off値を78/79、20/21、23/24とすると、それぞれの検査においてMSAの25%、31%、9.4%が認知機能障害ありと判断された。ACE-R、MoCA-J、MMSEならびにACE-Rの3つの認知領域において、MSAとPSP、MSAとCBS、PDとPSP、

PD と CBS の患者群間に有意差を認めたが ($p < 0.05$) MSA と PD、PSP と CBS の患者群間では有意差を認めなかった ($p > 0.05$)。視空間認知においては MSA (得点率 $84.6 \pm 15.6\%$) や PD ($88.9 \pm 11.6\%$) に比較して PSP ($58.7 \pm 20.8\%$) や CBS ($43.1 \pm 34.0\%$) の方がより低下を示していた。MSA-C (23 名、年齢 62.5 ± 10.6 歳) と MSA-P 患者 (9 名、年齢 66.0 ± 7.89 歳) の群間比較ではいずれの認知機能検査も有意差を認めなかった。MSA 患者群において、年齢、罹病期間と ACE-R、MoCA-J、MMSE の間に相関を認めなかった。MSA 群において、ACE-R と MoCA-J、MoCA-J と MMSE、MMSE と ACE-R の間に相関を認めた ($p < 0.05$) (武田)

RBD: PSG にて REM sleep without atonia (RWA) は 23 人 (69.7%) で認めた。RWA を示す患者のうち 19 人 (57.8%) で RBD 症状を認めた。MSA 患者において RWA の有無のみでは起立試験による起立性低血圧の有無、収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍の変動に有意な相違はなく、MIBG 心筋シンチの取り込みも変化はみられなかった。RBD 合併 MSA 患者と特発性 RBD 患者の比較では、起立試験の拡張期血圧が MSA 例では有意に低く、心拍数は有意に増加し、MIBG 心筋シンチの後期像が有意に高かった。(花島)

末梢血単球: 健常者 ($n=7$)、hSCD ($n=9$)、MSA-C ($n=8$) での解析を行った。Intermediate ($CD14^{++}CD16^{+}$) \cdot $CD62L^{+}$ / Intermediate ($CD14^{++}CD16^{+}$) \cdot CCR2/ Non-classical ($CD14^{+}CD16^{++}$) 単球の割合は、いずれも MSA-C で低下傾向であった。また、MSA-C 患者において、これらの傾向と罹病期間との関連を調べたところ、Intermediate ($CD14^{++}CD16^{+}$) 単球の割合が罹病期間と正の相関を認めた。(吉良)

miRNA: Microarray 法では健常コントロール 6 例、MSA-C 症例 11 名を対象として解析を行った。MSA-C 群で up-regulated miRNA 6 種、down-regulated miRNA 16 種を同定した。qPCR 法では健常コントロール、MSA-C 群、MSA-P 群、PD 群それぞれ 30 例を対象とし解析を行った。血漿中 hsa-miR-19b-3p の発現量は、パーキンソン病群と比較して、MSA-C 群、MSA-P 群で優位に上昇していた。血漿中 hsa-miR-24-3p の発現量が PD 群に比較し MSA-C 群で有意に低下していた。(佐々木)

7) 治療支援

ITB療法: 現在、研究の具体的な実施に向け、SPRSの日本語版の作成を行なっている。完成後、全国多施設共同研究を開始する予定である。(瀧山)

リハビリテーション: 病型 (SCD、MSA) での比較として短期集中リハ前/後での各指標の中央値は、SARA ではそれぞれ $15.5/12.5$ 、 $15.25/12.75$ 点、FIM-M では $73.5/81.0$ 点、 $69.5/80.0$ 点へと改善した。病期別 (軽度、中等度、重度) の比較として、短期集中リハ前/後の各指標の中央値は、SCD では SARA が $10.5/8.5$ 、 $15.0/12.25$ 、 $21.0/17.5$ 、FIM-M がそれぞれ $79.0/87.0$ 、 $78.0/81.0$ 、 $63.0/72.0$ 、MSA では SARA がそれぞれ $12.0/10.0$ 、 $15.5/13.0$ 、 $22.5/17.5$ 、FIM-M が $79.0/85.$ 、 $74.0/80.0$ 、 $57.5/67.5$ へと改善した。ADL の改善項目については病期が進行するにつれて SCD \cdot MSA とともに移乗や更衣項目の改善度が大きくなった。(宮井)

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・遺伝子検査・自然歴研究の推進と診断支援、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、治療法・リハビリテーションの最適化を通じて、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1年目であり、研究基盤を構築する期間であった。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)診断基準・重症度分類

IDCA：診断基準には罹病期間を考慮に入れる付帯条件が必要である。今後はIDCAの臨床像をより明確にするため、遺伝子検査によりすでに主要な既知の遺伝性失調症が否定され、かつ5年以上の罹病期間を有するprobable IDCAに焦点を絞って、全国的な調査を行う予定である。(吉田、桑原、水澤)

MSA：これまで、公開されているUMSARSの日本語訳は2種類あり、日本における多施設共同の自然歴調査や治験を行う上での問題の一つになっていた。今回、日本語訳を標準化したことで、多施設共同の多系統萎縮症の臨床研究が促進されることが期待される。今後、信頼性と妥当性の検証を行う。我が国における標準的な臨床評価尺度として、治験や自然歴調査への活用が期待される。(辻)

MSAにおいてGilman基準を満たす自律神経障害は、特に発症から3年以内では少ないことが考えられる。自律神経障害の基準を「(1)尿失禁、(2)残尿>100ml、(3)起立性低血圧20mmHg以上のいずれか」と規定することで特異度を保ったまま感度を向上することが可能である。(桑原)

脳表ヘモジデリン沈着症：現状を把握したところ、各病型により異なる病態が含まれている可能性がある。また治療としては未確立であるものの実際の医療現場では積極的な治療が試みされており、今後さらなる調査により本疾患の診療実態を把握する必要がある。29年度からは、個別具体的に担当医から情報提供を得ることを開始したので、本疾患に対する適切な診断のための検査および治療を判断するための基礎資料となることが期待される。(高尾)

2)診療ガイドライン(GL)

診療ガイドラインは内容を確定して出版の準備に着手した。次年度はガイドラインの普及と評価を進める。(水澤、佐々木、阿部、池田、小野寺、勝野、吉良、桑原、高嶋、瀧山、武田、田中、辻、花島、高橋)

3)疫学的研究1

個票を用いた疫学研究は、国レベルでの疾病登録情報を用いて運動失調症の病態を明らかにするものであり、今年度は運動失調症を人工知能エンジンにより解析を試みた。診断正答例と診断乖離例を比較することで診断に影響をもたらす因子を抽出する。どの診断項目が、診断を有意に左右するのか検証を進めている。(金谷)

4)疫学的研究2

J-CAT：発足後順調に進捗している。今後は、病原性変異未同定家系の遺伝子解析をさらに進め、診断精度の向上・分子疫学の解明・新規病因遺伝子の探索を目指す。さらに、SCA31、本研究班において疾患概念を提唱した IDCA を代表とする重要な病型の前向き自然歴調査体制を整備していく。(水澤、花島、石川、佐々木秀直、吉田、小野寺、高橋)

J-CAT について、今年度設置された疫学分科会を中心に、今後も引き続き患者数推計の方法の検討および J-CAT のデータ分析および自然歴調査への協力を行っていく。(大西)

分子疫学：SCA8 の CTG リピート伸長の頻度は、常染色体優性遺伝性脊髄小脳変性症を中心とした患者集団に限って調べても、個体ベースでは 1.76%しか存在せず、頻度は決して高くない。さらにその半数は他疾患との合併例であった。したがって、今後さらに多数の患者および健常対照者集団を含めた解析を行って、SCA8 の CTG リピート伸長の意義を明らかにしてゆく必要がある。(石川)

5)診断支援

J-CAT：全国 43 都道府県 160 施設以上からの登録を受け付けており、遺伝子検査の Accessibility の問題を解決して、全国の SCD の診断支援を実施している。今後も積極的に広報を行い、全国の SCD のさらなる診断精度向上に貢献する。(水澤、花島、石川、佐々木秀直、吉田、小野寺、高橋)

脂肪酸分析：解析を行った 13 名のうち、脂肪酸分析で異常が指摘されたのは 2 名であるが、15 歳

未満で発症した患者だけに限ると 6 名中 2 名 (33%) が脂肪酸分析で異常であった。加えて PEX10 遺伝子に複合ヘテロ接合体変異を有する兄弟例は 3 名とも 8-9 歳に発症しており、脂肪酸分析で極長鎖脂肪酸高値が指摘されている。以上のことから、15 歳未満の若年発症 SCD 患者ではスクリーニング検査として脂肪酸分析を考慮すべきと考えられた。(阿部)

エクソーム解析：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。特に成人発症の常染色体優性遺伝の場合はリピート伸長異常の検査が主になるが、伸長異常が確認されない場合エクソーム解析をはじめとした網羅的遺伝子診断の検討が必要である。今回報告した原因遺伝子の中には *CACNA1A* の点変異や *KCNA1* などの Episodic ataxia の原因となる遺伝子が含まれていた。*TMEM240* と *CCDC88C* の変異による小脳失調症は渉猟しえた範囲では本邦初であり、世界的にも小脳失調症の原因としては極めて稀な遺伝子である。(高嶋)

皮膚症状が極めて軽微で、臨床上、ほぼ脊髄小脳変性症に限局する表現型を呈する *ERCC4* 変異例が存在する。これらの患者の早期診断は、皮膚がん発症予防の観点から重要な臨床的意義を有する。小脳失調に加え、認知機能障害、舞踏運動を呈する脊髄小脳失調症では、XP-F を念頭に置き、患者の訴えがなくとも軽微な皮膚所見を見逃さないことが重要である。(田中)

6)バイオマーカー

赤外線深度センサー：運動失調症による歩行障害の数値化・定量化に向けて期待される結果が得

られた。今後さらに本研究を発展させ、定量化が難しかった失調性歩行の新しい評価指標として臨床応用する。さらに、将来的には治療開発研究における治療効果判定のための評価指標として活用する。(池田)

サッケード課題: latency の延長: サッケードのタイミング調節に小脳が関与している可能性あるいは SCA6/31 での脳幹への病変の拡大の可能性が考えられる。 振幅のばらつきの増大: 障害の左右差を反映するのがあるいは SCA6/31 での室頂核への病変の拡大の可能性が考えられる。 加速時間の短縮・減速時間の延長 小脳皮質からの抑制低下により、加速が増加・減速が障害されたと考えられる。 パラメーターの中で臨床症状との相関を認める項目が検出された。同一患者の経時的比較や脊髄小脳変性症の病型による眼球運動異常の違いも検討することによって、これらの眼球運動の異常を小脳症状のバイオマーカーとして役立てることができる可能性がある。(宇川)

iPatax: 解析した SCD 患者 18 例の SARA 合計スコアの年変化量/変化率は、既報と同程度の値を示した。SCD 患者の自然歴の評価および治療効果判定において、iPatax 視標追跡検査における速度の変動係数は、SARA 合計スコアと同様の経時変化を示し、かつ数値のばらつきも小さいことがわかった。連続変数を用いた定量的評価法である iPatax 視標追跡検査も簡便で有用な方法であると考えられた。(小野寺)

3次元触覚/力覚インターフェイスデバイス: 失調を定量的に評価できる可能性があり、特に総軌跡長ならびに平均所要時間が、既存の評価指標である SARA と相関することが示唆された。定量的に失調を測定できる可能性があり、既存の評価指

標と良好に相関することが示された。(勝野)

3軸加速度計: 得点値による失調性歩行の定量的評価法の妥当性は担保されていると考えられた。3軸加速度計を用いた歩行計測により、客観的かつ定量的な失調性歩行の重症度を評価することができる。特に、一部の病型においては約半年間という短期間での病型別の進行スピードの違いを描出し、将来的な歩行機能の低下量を予測し得ると考えられた。(吉田)

認知機能検査: MSA と PSP の比較では、MMSE より MoCA-J において有意差が明瞭であり、認知機能検査にて MSA と PSP を鑑別するには MoCA-J の方が優れていると考えられる。ACE-R のサブグループの中では、視空間認知がシヌクレイノパチー (MSA、PD) とタウオパチー (PSP、CBS) の間で得点率の解離がもっともみられた。シヌクレイノパチーとタウオパチーの認知機能障害は異なる可能性が示唆された。特に、ACE-R の視空間認知検査においては、両者の鑑別に有用である可能性が示唆された。(武田)

RBD: MSA 患者において RBD は高頻度認めるものの、RBD の有無で自律神経系検査には差は認めなかった。特発性 RBD と比較して、RBD を有する MSA では起立試験の拡張期血圧、脈拍の変動に有意差をみとめ、特発性 RBD から MSA へ移行するバイオマーカーとして使用できる可能性がある。一方、MIBG 心筋シンチでは差がみられなかった。RBD の検出と起立時拡張期血圧低下、脈拍上昇、MIBG 心筋シンチの取り込み低下なしを組み合わせることで、MSA の診断に役立つ可能性がある。(花島)

末梢血単球: 本研究結果は MSA-C 初期の病態における炎症性機序の重要性を示しており、炎

症性サイトカインの代用マーカーとしての利用とともに、疾患初期における抗炎症性治療の可能性を強く示唆するものであった。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。(吉良)

miRNA:本研究では複数の miRNA の発現量が、健常コントロール、MSA-C 群、MSA-P 群、パーキンソン病群で異なることが示された。MSA の病態解析や、MSA-P とパーキンソン病との鑑別診断に活用ができる可能性が示唆された。hsa-miR-19b-3p と hsa-miR-24-3p は、バイオマーカーとしての有用性や病態機序への関与の可能性があると考えられた。本検討では、健常コントロールと MSA-C 群で発現が異なる miRNA の同定に至っていない。さらに複数の miRNA について、qPCR 法による解析を継続している。(佐々木)

7)治療支援

ITB 療法:研究実施にあたり、どのように対象患者をリクルートするかが課題である。全国 ITB 療法実施施設へ本研究の情報提供と協力を書面で呼びかけ、多施設共同研究を開始する。分担者施設と研究班ホームページへの研究情報掲載も行う予定である。また、分担者が事務局をしている JASPAC の登録患者の主治医にも広く協力を呼びかけようと考えている。HSP における本邦初のエビデンスデータとすること、治療ガイドラインの作成へ繋げることを目標に本研究を進めたいと考えている。(瀧山)

リハビリテーション:SCD・MSA とともに短期集

中り八前後で運動失調・ADL の改善が得られ、その効果は病型に関わらず同等であった。一方で病期別には SCD・MSA とともに病期が進行するにつれて SARA および FIM-M の改善度が大きくなった。この背景には、重症化による身体活動の低下に起因した廃用性要因の影響が大きくなったため、軽症者における天井効果が影響していると考えられる。この結果、運動失調の重症化に比して FIM-M の減少が大きくなっていったと思われる。また、MSA では SCD に比べて失調以外の神経学的要因が影響していたことを示唆している。最後に、これらの長期的な効果や利得を維持する方法、改善に寄与した介入の特異的要素については、今後の課題である。(宮井)

E. 結論

本年度は、IDCA 診断基準案の検証・MSA 早期診断基準の提唱、診療ガイドライン確定、患者登録システムの稼働とそれを活用した診断支援・前向き自然歴研究体制、疫学情報の充実、生体試料の収集、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、治療支援の基盤構築を達成した。運動失調症の医療基盤の整備に向けて、着実に研究が遂行された。今後本研究の成果を踏まえて運動失調症の疾患研究をさらに強力に推進していく必要がある。同時に、生体試料と臨床情報を統合的に収集し、運動失調症における新たな知見の創出を目指す。

F. 健康危険情報

特記すべきものなし。

G. 研究発表

各分担研究者の報告書参照。

論文は巻末にまとめて記載。

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

各分担研究者の報告書参照。