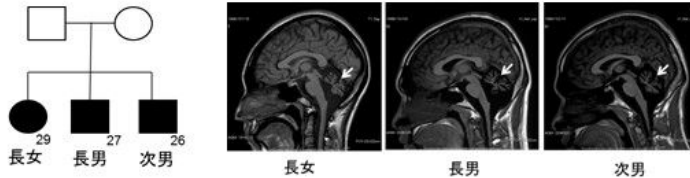


常染色体劣性遺伝性小脳変性症(ARCA)の原因遺伝子同定に向けて

運動失調症の医療基盤に関する調査研究班
岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 脳神経内科学 阿部康二

最近、常染色体劣性遺伝性小脳変性症(以下ARCA)に様々なペルオキシソーム病が含まれることが分かってきており、当科からもペルオキシソーム形成に関与するPEX10遺伝子に複合ヘテロ接合体変異c.2T>C (p.M1T)/c.920G>A (p.C307Y)も持つ3兄弟例を報告している。

Yamashita T & Abe K. J Neurol Sci. 2017



遺伝子検査からのアプローチ

J-CAT(Japan Consortium of Ataxias)に積極的にARCA患者を登録し、必要に応じて全エクソーム解析等を行っていく。

その際、なるべく家系ごとに多数症例を同時登録することで、原因遺伝子特定につなげていく。

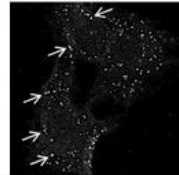
ペルオキシソーム代謝産物の測定からのアプローチ

①血清脂肪酸分析(スクリーニング)

- ・ 飽和極長鎖脂肪酸 (C24:0/C22:0, C25:0/C22:0, C26:0/C22:0)
- ・ フィタン酸
- ・ プラズマローゲン
- ・ DHA

異常があれば

②皮膚線維芽細胞の免疫染色

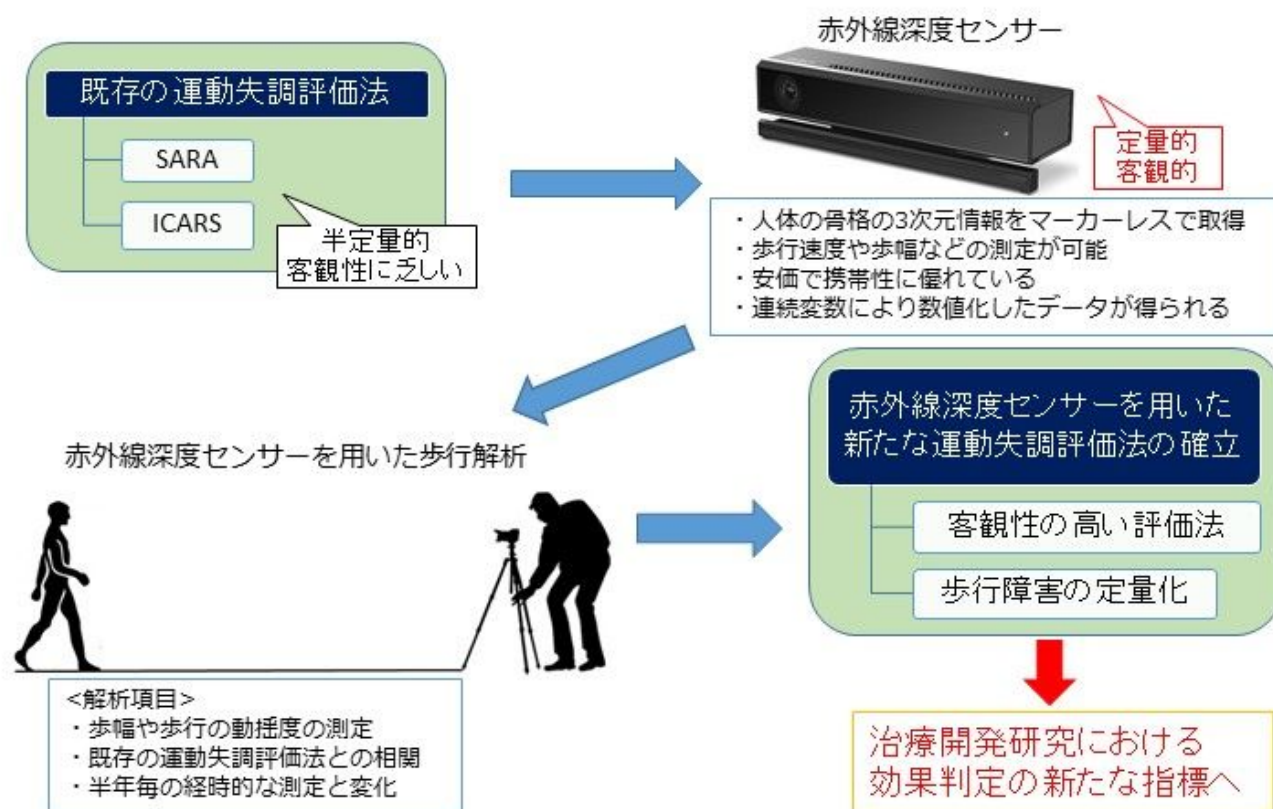


ペルオキシソーム膜タンパクである抗PMP70抗体を用いた染色例

ARCAの原因遺伝子を明らかにし、新規治療法開発へつなげる。

赤外線深度センサーを用いた定量的運動失調評価法の検討

研究分担者: 池田 佳生 (群馬大学大学院医学系研究科 脳神経内科学)



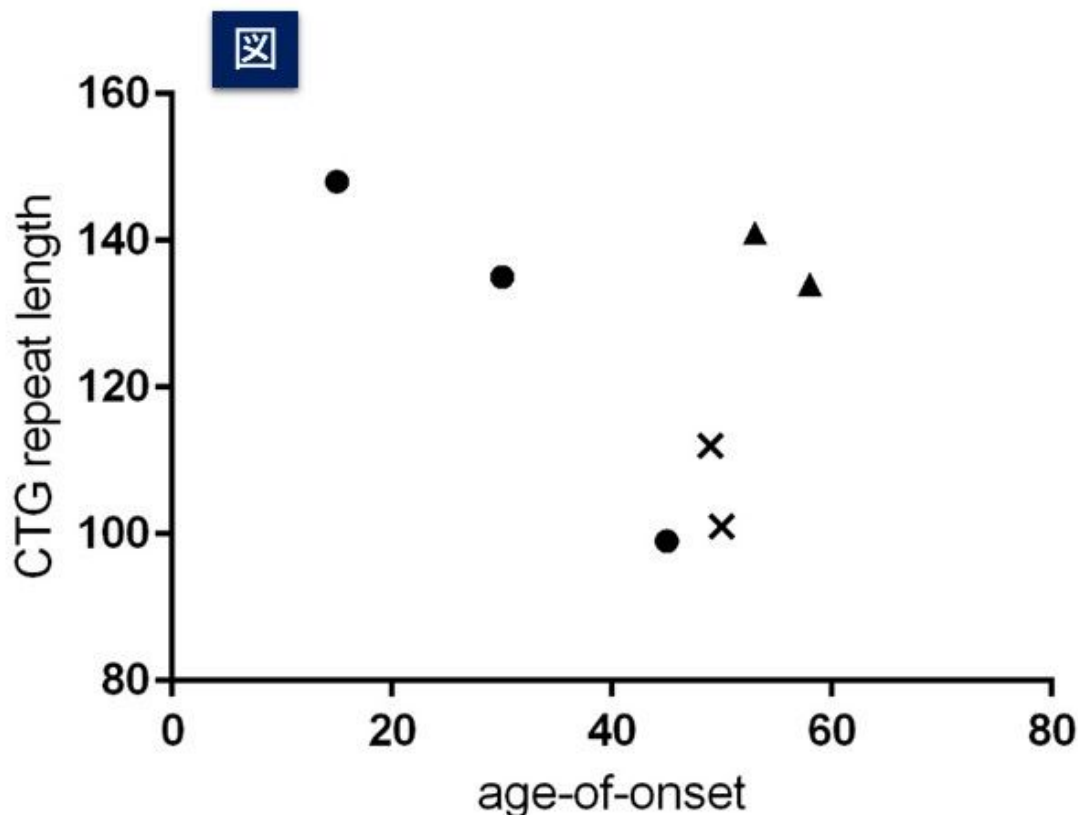
【目的】

赤外線深度センサーを備えた歩行解析装置を用いて、運動失調を客観的かつ定量的に評価する方法を確立することを目的とする。

【成果】

- ・本研究にかかる施設内研究倫理申請を行い承認された。
- ・対象者の登録と本装置による測定を開始した。
- ・運動失調症の重症度を反映する、評価指標についての検討を行った。
- ・運動失調症による歩行障害の重症度に関して、数値化・定量化に向けて期待される結果が得られた。

脊髄小脳失調症8型(SCA8)の疾患頻度解明



研究分担者: 石川欽也(東京医科歯科大学)

Hu Y. et al. "Sequence configuration of spinocerebellar ataxia type 8 repeat expansions in a Japanese cohort of 797 ataxia subjects." J Neurol Sci. 2017 Nov 15;382:87-90.より。●(は純粋なCTGリピート、×(はCTA挿入リピート、▲(は純粋なCTGリピートとCTAまたはCTG挿入型リピートのホモ接合体患者。

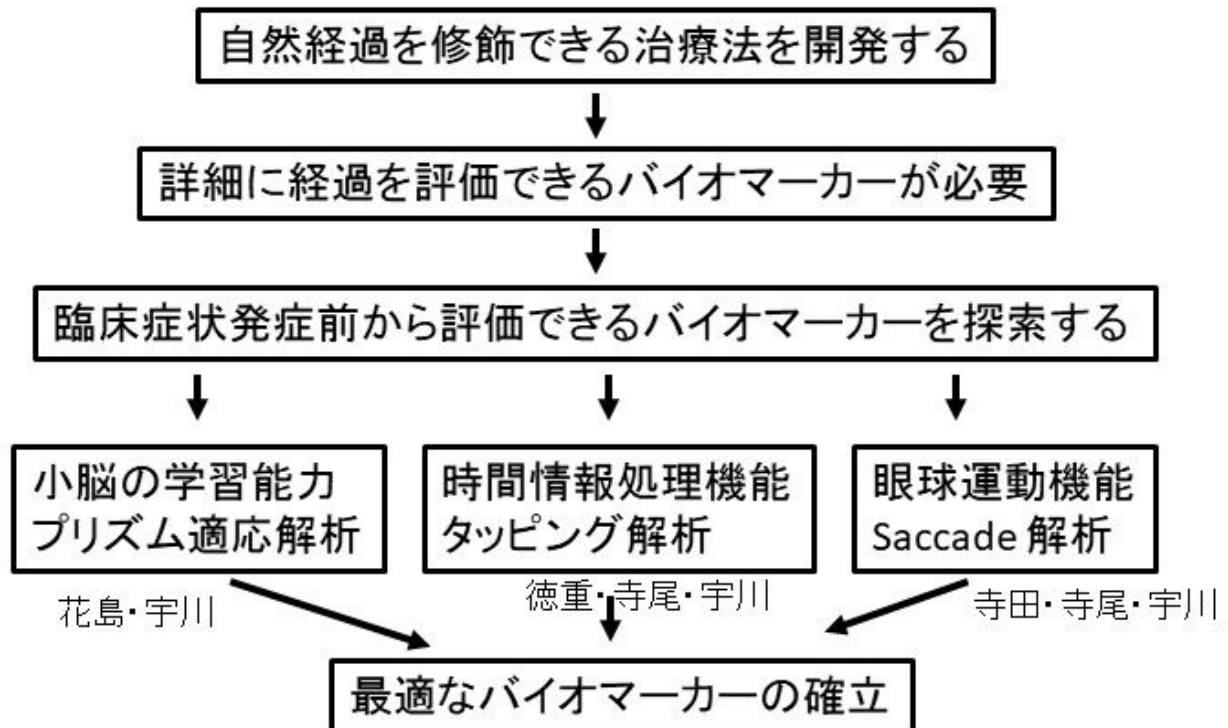
【目的】

これまで不明確であったSCA8の遺伝子診断の意義を明らかにし、同時にこの疾患の頻度と臨床像を明らかにすること。

【成果】

1. SCA8の疾患頻度は自験797名の脊髄小脳変性症患者の1.7%であった。
2. SCA8の内部配列には大まかに3種類あり、①純粋なCTGリピート、②CTA挿入リピート、③CCG挿入リピート、である。
3. SCA8の内部配列を各症例で確認し、その臨床像や発症年齢との関連を細かく検討してゆくことが本疾患の遺伝子診断の意義を明らかにするうえで非常に重要と考えられた。

運動失調症のバイオマーカーの探索



研究分担者: 宇川義一(福島県立医大神経内科)
寺尾安生、徳重真一、寺田さとみ(杏林大学細胞生理学、神経内科)
花島律子(鳥取大学神経内科)

【目的】

臨床経過フォローに最適なバイオマーカーを確立する

【成果】

1. プリズム学習による小脳学習機能解析法を確立した
2. プリズム学習の疾患における解析を施行した
3. 多施設共同でのタッピング解析システムを確立した
4. 他施設共同でタッピング解析を患者で施行している
5. 眼球運動をバイオマーカーの一つとして提案した

小脳性運動失調の新たな定量評価法開発

iPatax: iPadを用いた 上肢運動機能評価システム



検査説明と条件設定

試験の実際

Li 等速直線運動



Ci 等速曲線運動



視標追跡法による等速直線反復運動試験と等速曲線反復運動試験：直線上または円周上等速で反復移動する視標を利き手示指で1分間追跡し、視標と指の距離、速度、加速度を測定し、変動係数(CV=母集団の標準偏差/平均値)を算出した。

Kinectを用いた 3次元歩行解析システム



**アプリケーション
画面における骨格
認識**



歩行課題と測定の実際



研究分担者：小野寺 理 (新潟大学脳研究所 神経内科)

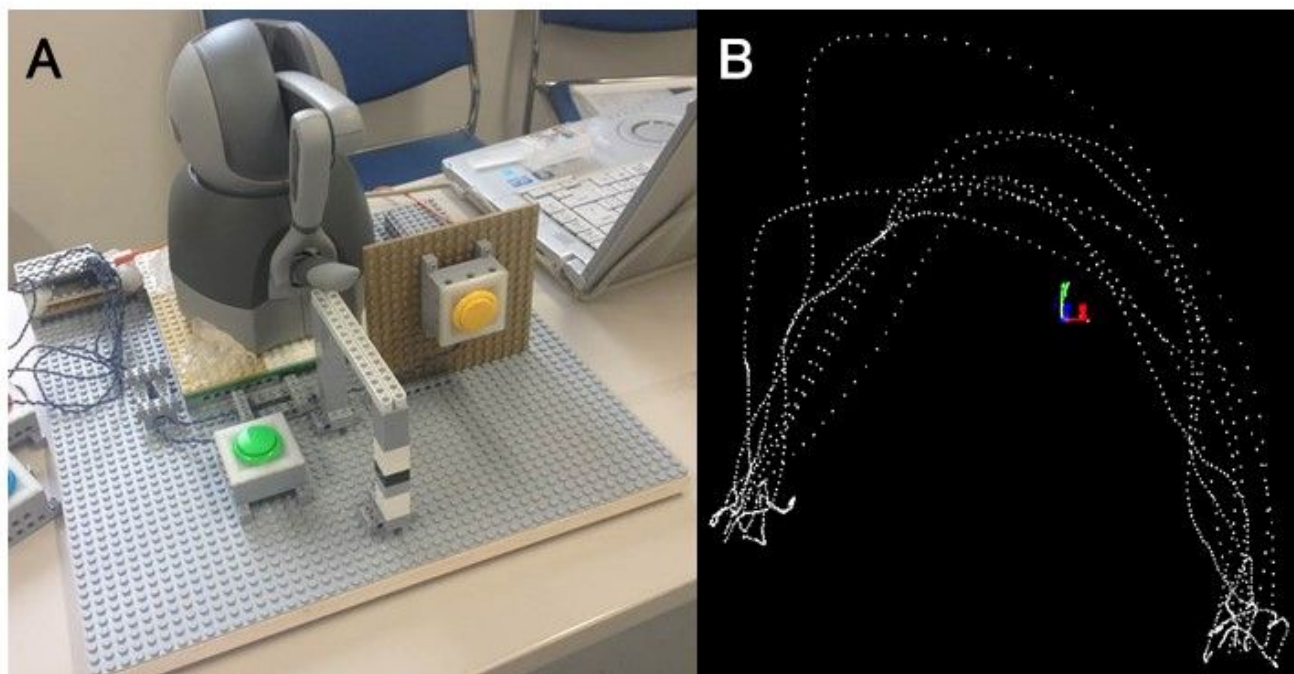
【目的】

運動失調症の臨床試験において病態抑止薬の有効性を示すためには、緩徐に進行する症状を鋭敏に検出する定量評価法の開発が欠かせない。本研究では、「いつでも、どこでも、誰でも簡単に」実施可能な小脳性運動失調の定量評価法を開発した。

【成果】

1. iPad® (Apple) を用いた上肢運動機能評価システム (iPatax: iPad Application for Evaluating Ataxia) を開発した：iPatax が小脳性運動失調の重症度、自然歴、治療効果の判定に有用であること、小脳機能として重要な運動学習を評価できることを示した。
2. Kinect® (Microsoft) を用いた3次元歩行解析システムを開発した：小脳性歩行の特徴と重症度評価における有用性を示した。

小脳失調症患者の定量的上肢機能評価



研究分担者: 勝野雅央(名古屋大学)

【目的】

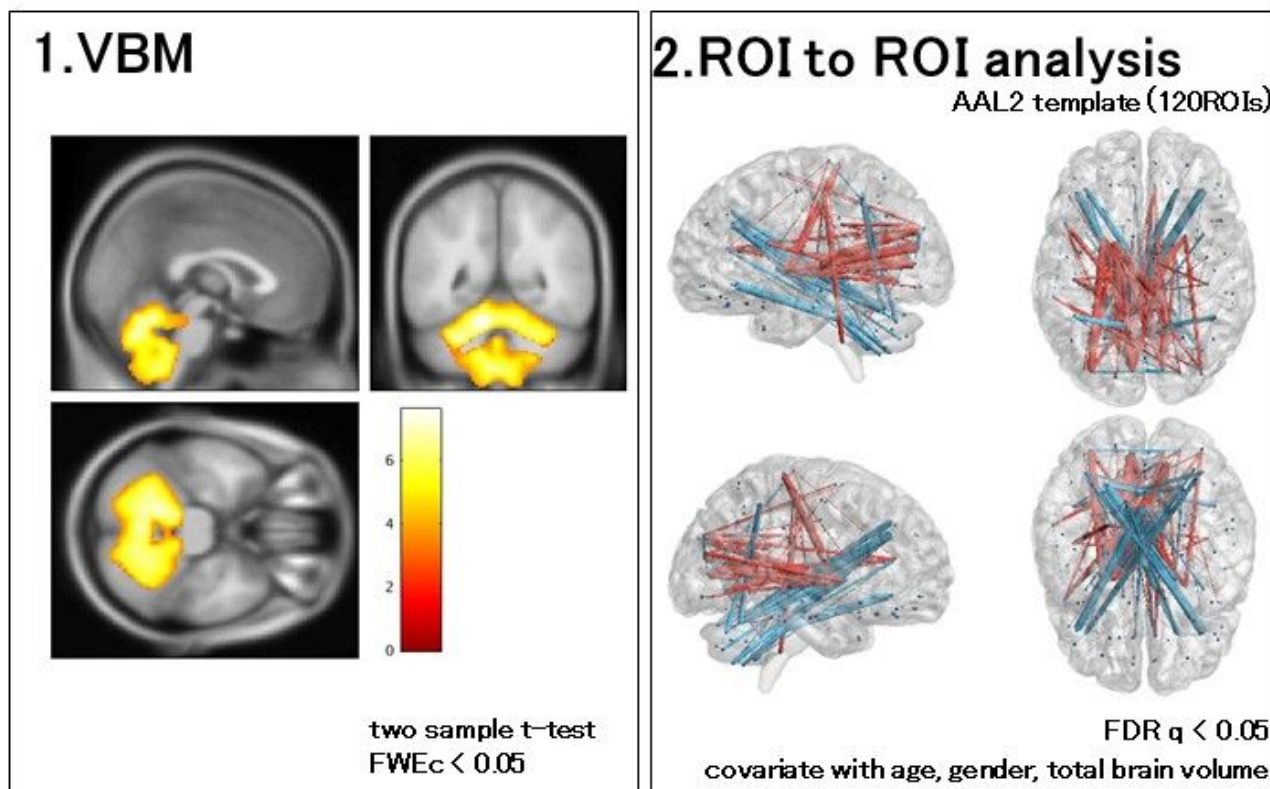
脊髄小脳変性症患者の上肢運動機能を定量的に評価し、その重症度を適切に反映する臨床的バイオマーカーを開発する。

【成果】

1. 3次元触覚/力覚インターフェイスデバイスであるGeomagic Touch (日本バイナリー株式会社)を使用し、運動失調計測装置を試作した。
2. 小脳失調患者及び健康被験者を対象に、失調の測定を試行した。

多系統萎縮症の機能的神経回路解析

MSA群 30例 vs 健常群 30例



研究分担者: 勝野雅央(名古屋大学)

【目的】

多系統萎縮症における大脳・小脳の機能的神経回路の解明。

【成果】

1. 解剖学的脳容積解析であるVBMでは小脳萎縮のみを認め大脳萎縮は認めなかった。
2. 機能的神経回路解析であるROI to ROI解析では小脳から前頭葉への神経ネットワークの機能低下と後頭葉から前頭葉及び基底核への神経ネットワークの機能亢進を認めた。

多系統萎縮症のバイオマーカー探索

多系統萎縮症(MSA-C)と脊髄小脳変性症(SCD)

MSA-C

孤発性SCD

遺伝性SCD

これらは初発症状が類似しているため病初期での鑑別が困難
しかし予後は大きく異なる

**早期診断のために
バイオマーカーの検索が重要!**

【目的】

多系統萎縮症(MSA-C)と脊髄小脳変性症(SCD)の早期鑑別のため、および治療ターゲットとなるバイオマーカーについて研究する。

【方法】

MSA-CとSCD患者の臨床所見(年齢、性別、身長、体重、病歴に関する情報、神経学的所見)、画像所見(頭部MRI、頭部CT、脳血流シンチ)、検査所見(血液)を収集、比較解析する。

血液バイオマーカー探索

患者末梢血より単球を分離し、それらを炎症関連表面マーカーで標識し、フローサイトメトリー法で解析する。

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)

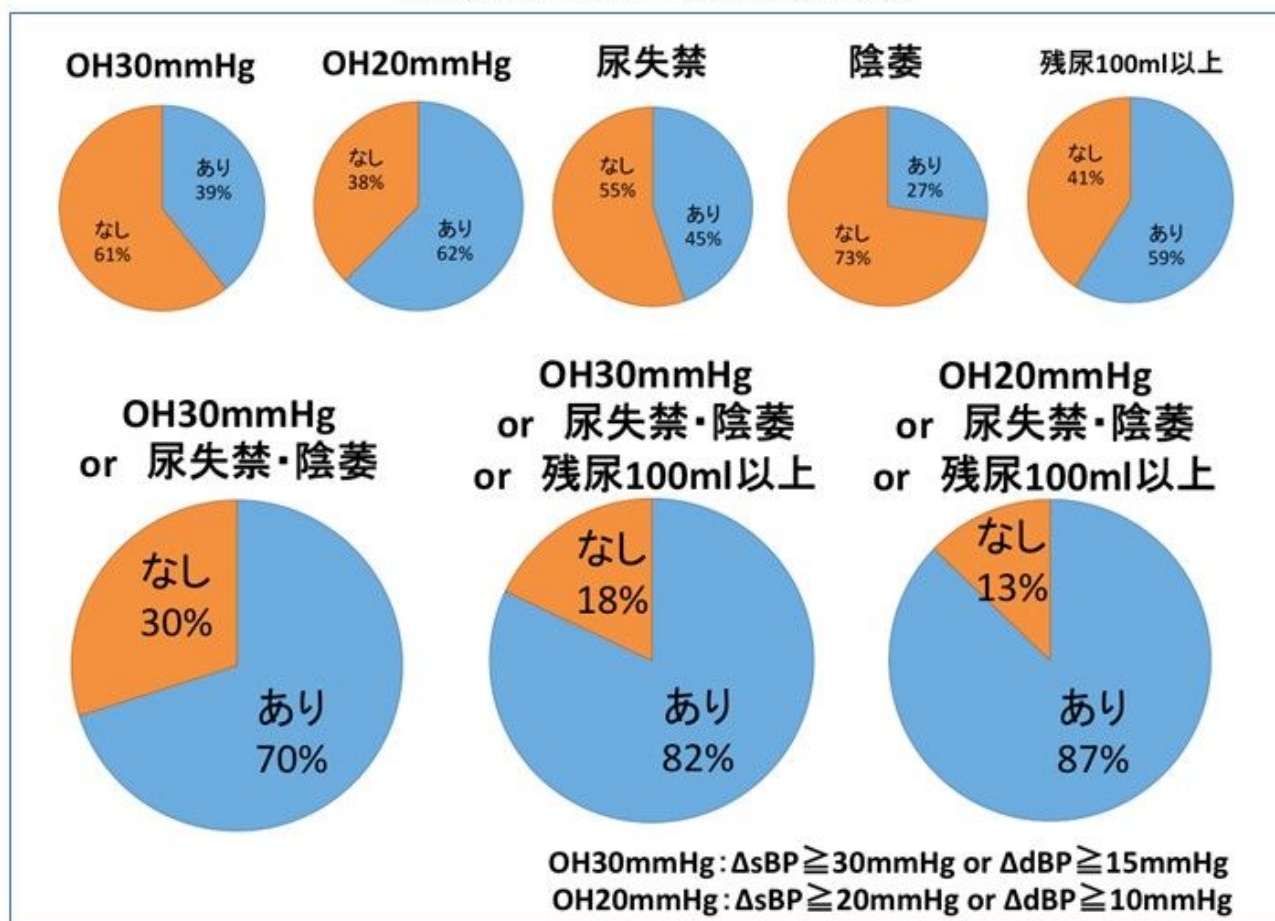
【成果】

- 1 Intermediate 単球の割合は、健常者、遺伝性SCDと比較し、MSA-Cで低下傾向であった。
- 2 CD62L+/Intermediate 単球の割合は、健常者、遺伝性SCDと比較し、MSA-Cで低下傾向であった。
- 3 CCR2+/Non-classical 単球の割合は、健常者、遺伝性SCDと比較し、MSA-Cで低下傾向であった。

多系統萎縮症診断に適切な自律神経評価

研究分担者: 桑原 聡(千葉大学大学院医学研究院・神経内科学)

自律神経機能検査項目の診断感度



【目的】

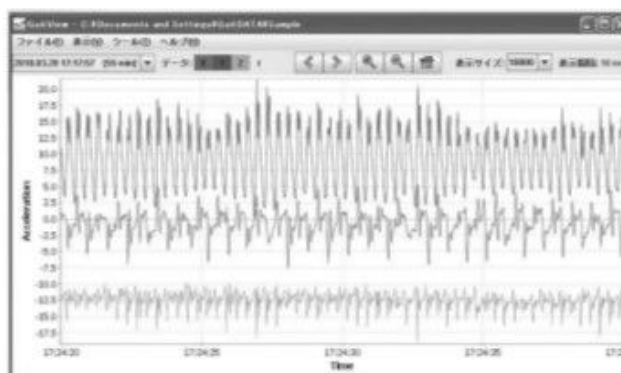
1年以上経過観察を行い最終的にGilman基準のprobable MSAと診断されたMSA症例における初診時の自律神経機能検査において、probable MSAを満たす症例頻度、ならびに(1)起立性低血圧(OH)基準緩和、(2)残尿測定を加えた場合の診断感度を検討し、早期からのMSA診断に適切な自律神経機能評価項目の組み合わせについて検討を行った。

【成果】

Probable MSAの条件(OH30mmHg、尿失禁または陰萎)を満たす症例は82例(70%)であった。「OH30mmHg、尿失禁、陰萎または残尿100ml以上」を満たす症例は96例(82%)、「OH20mmHg、尿失禁または残尿100ml以上」を満たす症例は102例(87%)であった。OH基準を20mmHgに緩和し、残尿測定を併用することはMSA診断感度を70%から87%まで上昇させることから、MSAの早期診断に有用であると考えた。

運動失調症のバイオマーカー

三次元加速度センサーを用いた運動失調性歩行の定量解析



(ベッドサイドで評価可能)

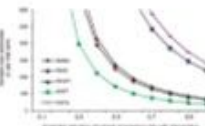
- 生理学的重症度指標
失調性歩行の定量化
上肢機能の定量化

(血液・髄液で分析)

- 鑑別診断、病態と相関する分子マーカー
例 :miRNA

9-Hole Peg Test (9HPT)

- 9つのピンを9カ所の穴に立てて戻すのにかかる時間を測定する。
- 上肢機能を反映する。
- 利手、非利手でそれぞれ行う。
- 進行抑制を検出するのに、SARAよりもsample sizeが少なく済むと報告されている。



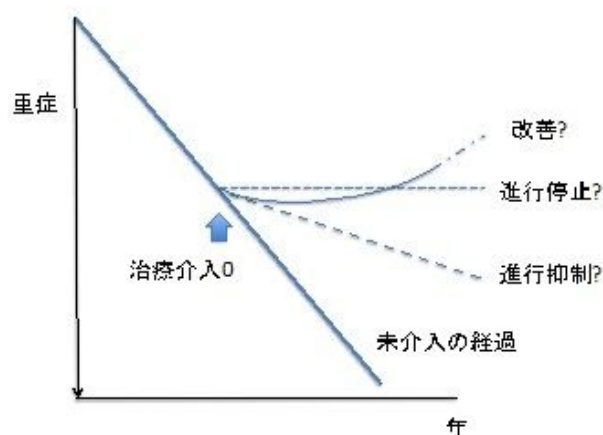
Schmitz-Hübich T, et al. Neurology 2010



- 目的
早期診断
診断と治療評価

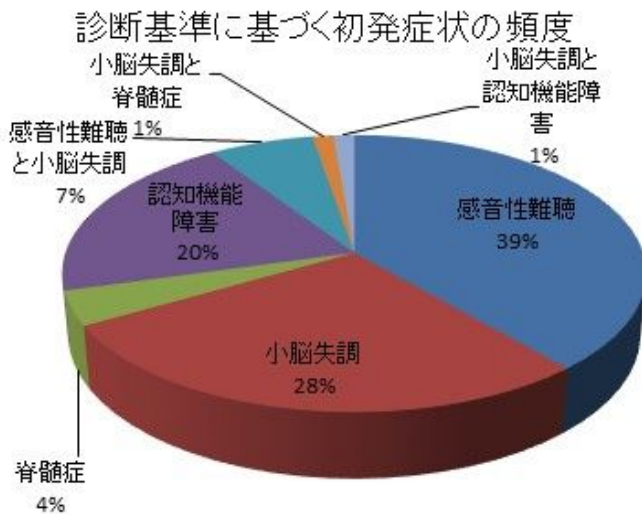


進行度の継時的変化

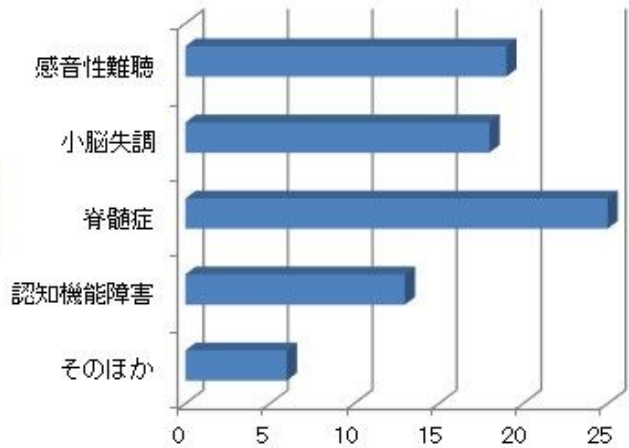


- ⊗ 評価には自然歴データが必要
- ⊗ 対象は独歩可能な早期例
- ⊗ SCA1は運動失調で初発 → 歩行障害の鋭敏な評価法が必要

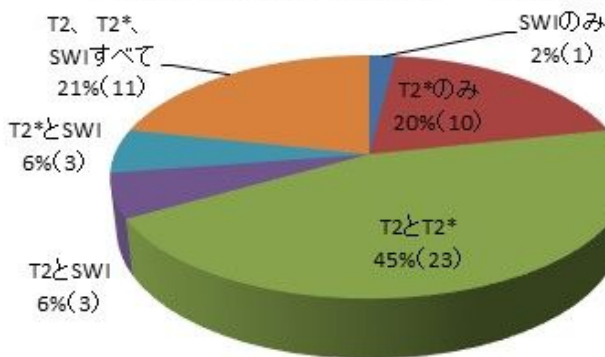
脳表ヘモジデリン沈着症の実態調査



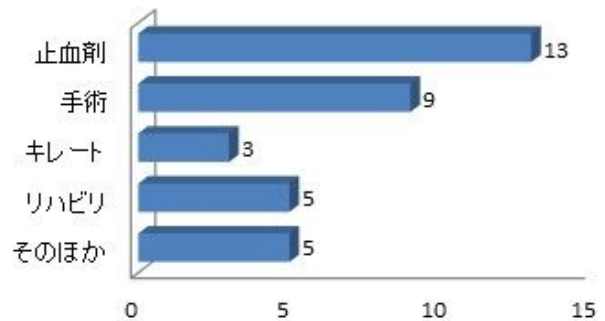
続発症状の分布



診断に用いられたMRIシーケンス



治療の有無、内容



研究分担者: 高尾昌樹(埼玉医科大学国際医療センター)

【目的】

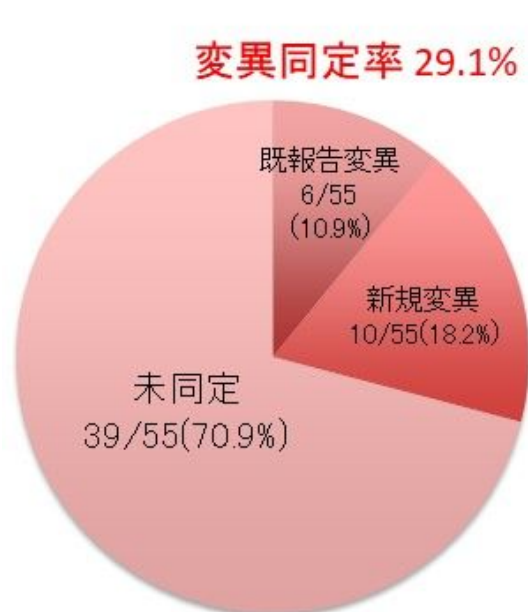
①脳表ヘモジデリン沈着症の本邦における診断・治療実態の調査②本疾患の早期発見と治療の検討

【成果】

1. 日本神経学会会員を対象としたアンケートを作成・発送を終了した。2. アンケートの結果を整理、集計し、現時点における本邦でのヘモジデリン沈着症につき、古典型、限局型、非典型に分けたうえでの疾患特性および本疾患の診断のために行われてる検査、治療内容について明らかにした。3. 本邦において本疾患に対して積極的に治療が行われていることに鑑み、次年度は治療内容を詳細に調査するととして準備を開始した。

小脳失調症の網羅的遺伝子診断

- ▶ 遺伝性小脳失調症 (SCA1, 2, 3, 6, 7, 8, 12, 31, DRPLA) のリピーター伸張異常陰性、プリオン遺伝子変異陰性) 55 症例のエクソーム解析結果



既報告変異	
遺伝子	報告されている表現型
<i>CACNA1A</i>	SCA6/episodic ataxia
<i>KCND3</i>	SCA13
<i>GRID2</i>	mild adult-onset cerebellar ataxia
<i>DNMT1</i>	Cerebellar ataxia, Deafness & Narcolepsy
<i>PEX10</i>	Ataxia + Motor Neuropathy
<i>NOTCH3</i>	CADASIL
新規変異	
遺伝子	報告されている表現型
<i>PRKCG</i>	SCA14
<i>TMEM240</i>	SCA21
<i>ELOVL4</i>	SCA34
<i>CCDC88C</i>	SCA40
<i>KCNA1 (2 family)</i>	Episodic ataxia
<i>SPG7</i>	SPG7
<i>SPG21</i>	SPG21
<i>KIF1A</i>	SPG30
<i>AP5Z1</i>	SPG40

研究分担者: 高嶋博, 崎山佑介, 安藤匡宏, 樋口 雄二郎, 吉村明子, 西郷隆二, 兒玉憲人, 田代雄一, 岡本裕嗣 (鹿児島大学)

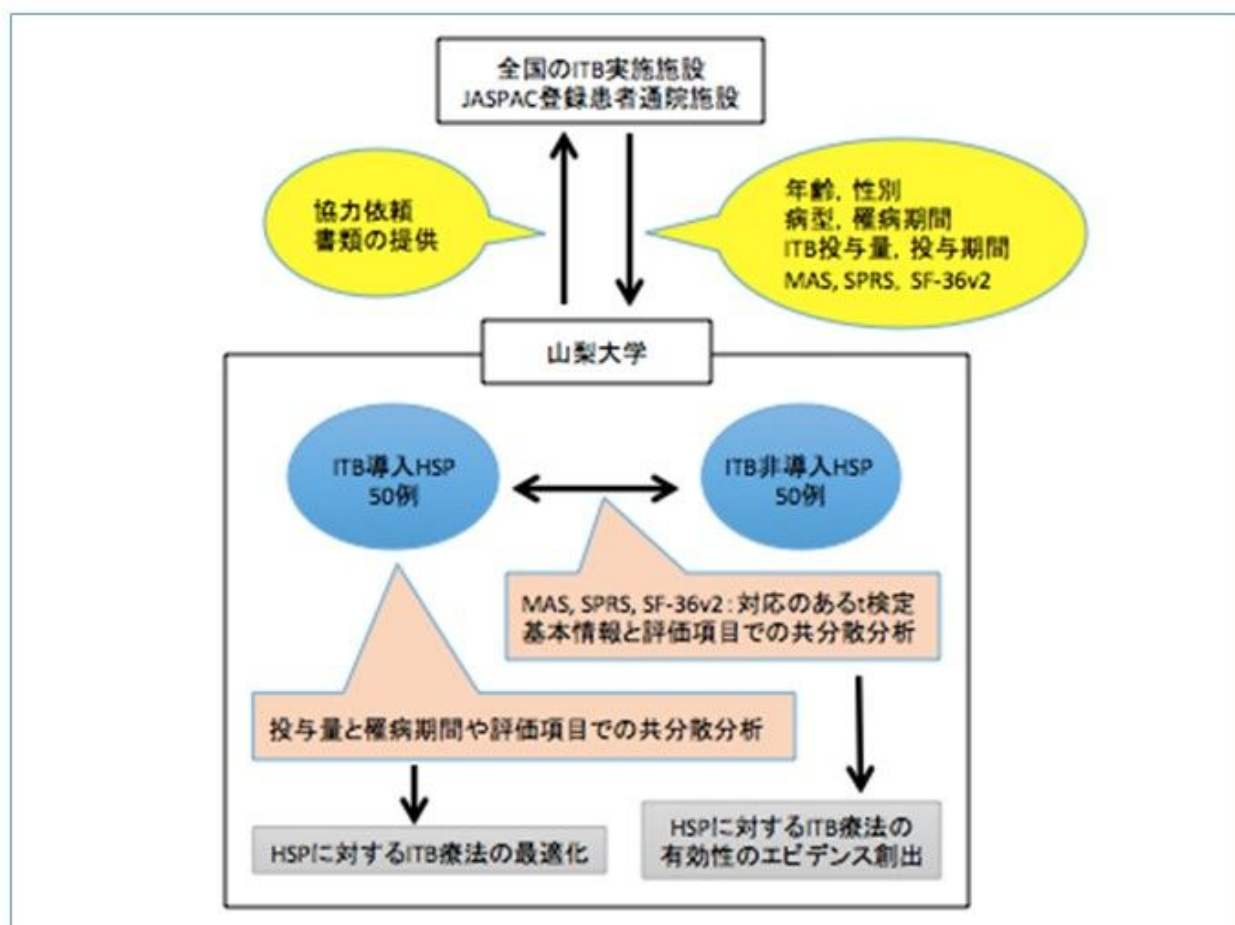
【目的】

- 平成28年度の本班会議において、我々は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 (による網羅的遺伝子解析(エクソーム解析)の有用性を報告した。
- 遺伝性小脳失調症に対するエクソーム解析の解析を進め、症例数を増やしてきた。その結果について報告を行う

【成果】

- 遺伝性小脳失調症が疑われる55症例にエクソーム解析を行い、6症例に既報告変異、10症例に新規変異を認めた。変異の同定率は29.1% (16例/55例)であった。
- 本研究で同定された *CACNA1A* 遺伝子点変異や *KCNA1* 遺伝子変異は一般的に周期性失調症の原因として知られている。エクソーム解析は、同一遺伝子による新しい表現型を見いだす上でも有用であると考えられた。

痙性対麻痺に対するITB療法の最適化のための多施設評価



研究分担者: 瀧山嘉久・一瀬佑太(山梨大学神経内科)

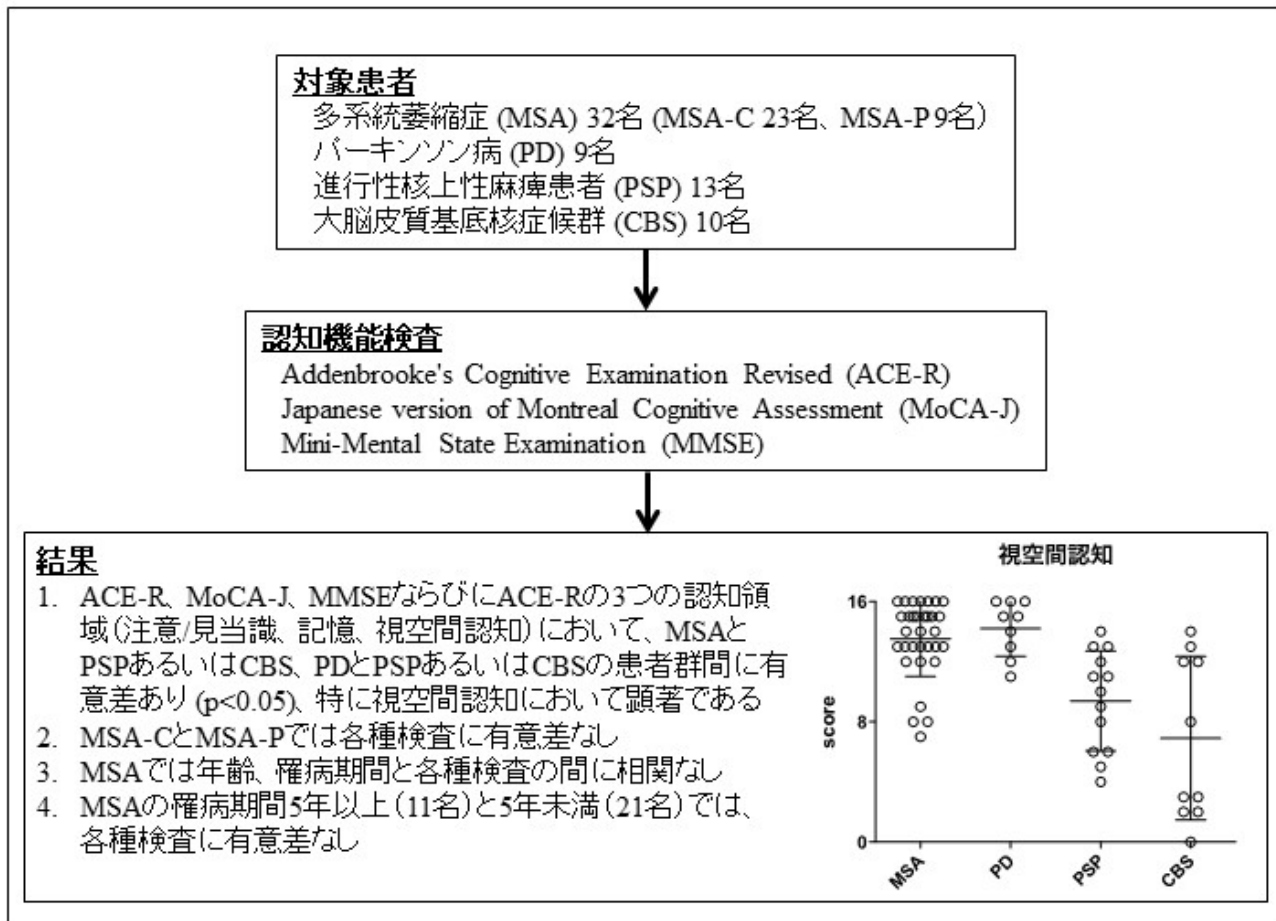
【目的】

- ①痙性対麻痺に対するITB療法治療効果の臨床的検討
- ②痙性対麻痺に対するITB療法の有効性のエビデンス創出
- ③痙性対麻痺に対するITB療法の最適化
- ④痙性対麻痺に対するITB療法の更なる普及

【成果】

1. 臨床評価項目の妥当性を検討した
2. 多施設共同研究計画を作成し, 近日施設内倫理申請を行う

多系統萎縮症の認知機能評価



研究分担者: 武田篤

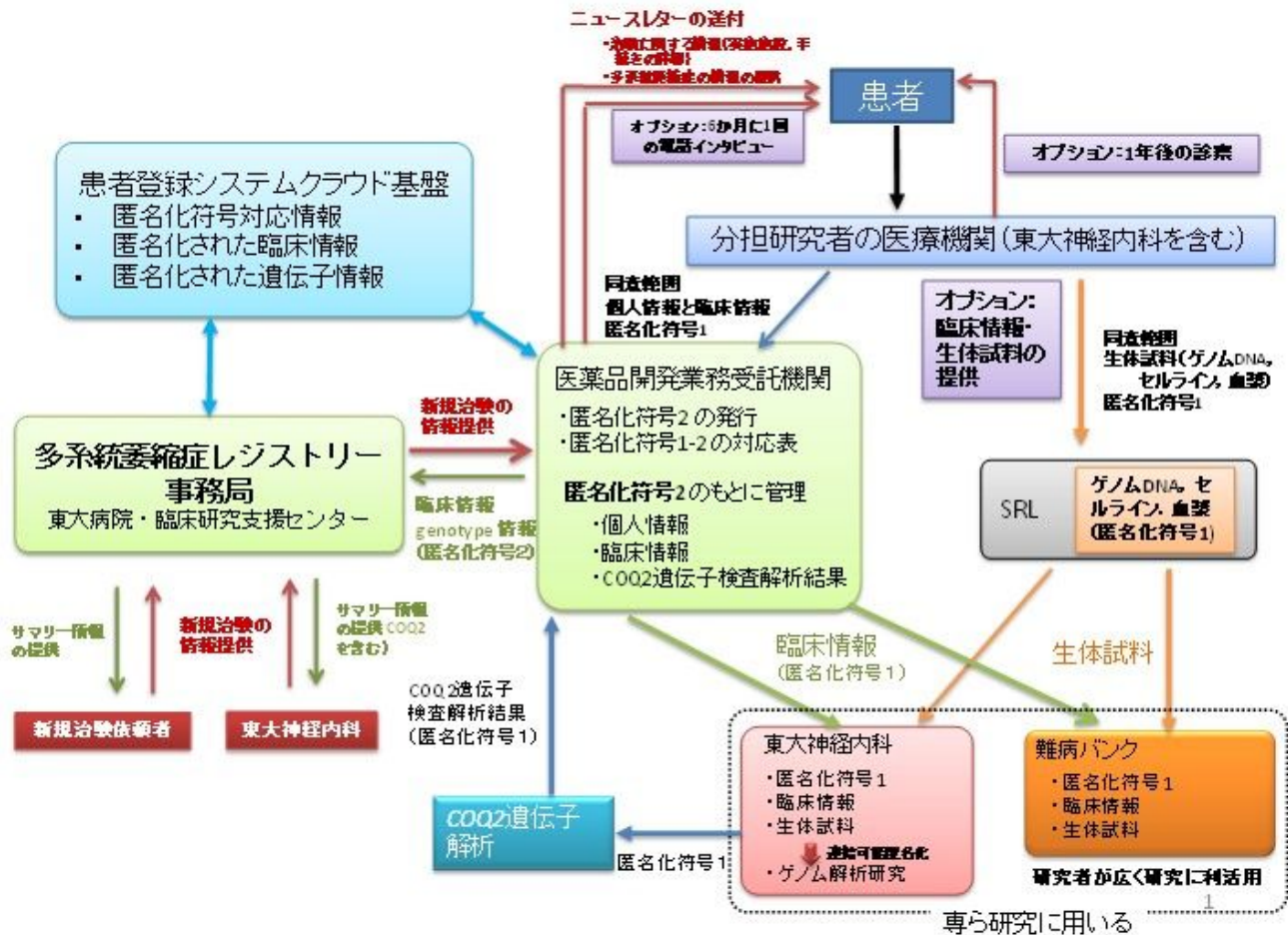
【目的】

多系統萎縮症患者の31%において認知機能障害がみられ、実行機能障害、記憶障害、視空間認知機能障害などが知られている。様々な認知機能検査を用いて、MSAの認知機能を評価し、他の神経変性疾患(パーキンソン病、進行性核上性麻痺患者、大脳皮質基底核症候群)と比較することによって、多系統萎縮症に特徴的な認知機能障害のパターンについて検討する。

【成果】

多系統萎縮症とタウオパチー(進行性核上性麻痺、大脳皮質基底核症候群)の認知機能障害は異なり、Addenbrooke's Cognitive Examination Revised (ACE-R)の視空間認知検査が両者の鑑別に有用であった。

多系統萎縮症の標準評価尺度の作成と患者登録・自然歴の調査



研究分担者: 辻 省次(東京大学 分子神経学講座)

【目的】

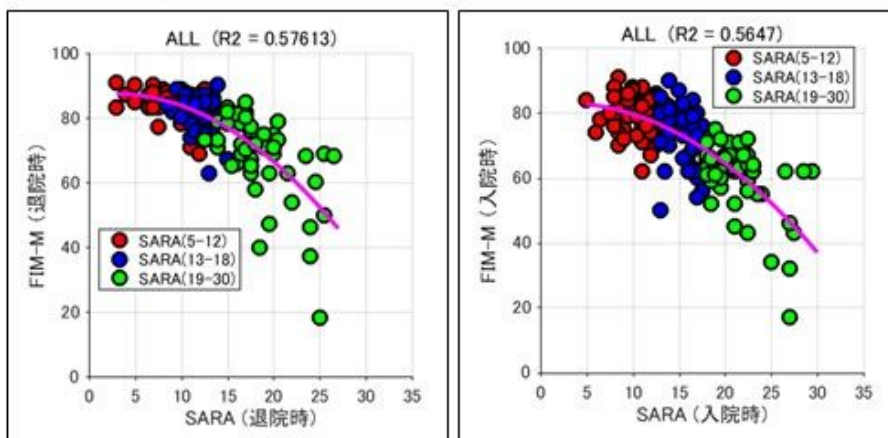
- ① 国際的に広く使用されている臨床症状の評価尺度の日本語訳を標準化し、信頼性・妥当性を検証する。
- ② 多施設共同で患者登録を行い、生体試料のバンキングと、前向きに自然歴を調査する。

【成果】

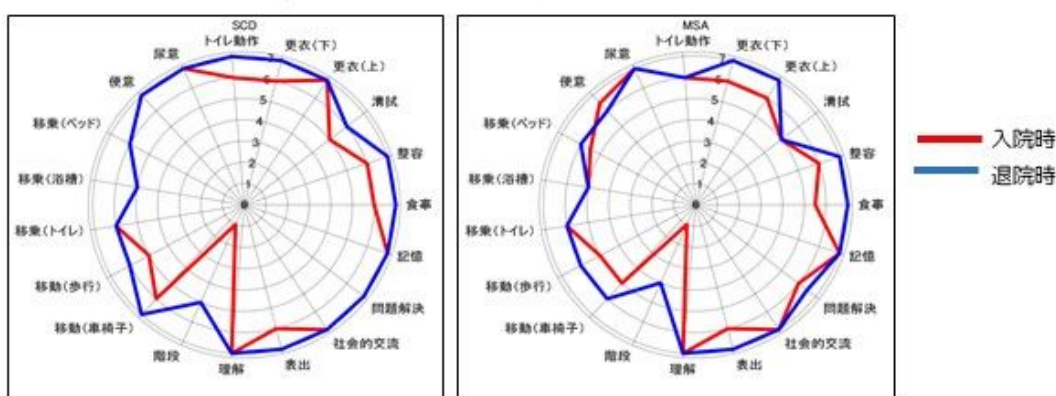
1. 日本語訳の標準化作業を行っており、今年度中に完了する見込みである。
2. 多施設共同で多系統萎縮症患者レジストリーのロジスティックスを整備した。生体試料、臨床情報の収集を開始している。

SCD・MSAに対するリハビリテーションの検証と開発・普及

運動失調の重症度(SARA)と日常生活動作(FIM-M)の関連性



リハ前後のFIM下位項目の変化



研究分担者：宮井一郎 (大道会森之宮病院神経リハビリテーション研究部)、
研究協力者：平松佑一, 乙宗宏範, 藤本宏明, 畠中めぐみ, 矢倉一 (同上),
服部憲明 (大阪大学国際情報医工情報センター臨床神経医工学寄付研究部門)

【目的】

運動失調症に対するリハ効果を臨床尺度と動作分析や脳活動測定を関連づけて評価することにより、機能改善に寄与する運動学習や運動制御機構を明らかにし、科学的根拠のあるリハ介入の質の向上に寄与する。

【成果】

1. 脊髄小脳変性症84例と多系統萎縮症20例の延べ146回の約4週間の短期集中リハ前後のSARAとFIMのデータを収集した。それと並行して、動作解析装置による歩行時のデータやバランス保持時の脳活動データも収集した。
2. 病型に関わらずSARAやFIMに対する効果は同等であった。運動失調の増悪によりFIMが急峻に低下したが、失調以外の神経学的要因、廃用性要因の改善がより重度な群での改善に繋がった可能性がある。

1. 主要項目

- 1) 孤発性 (家族歴がない*)
- 2) 成人期 (30歳以上) に緩徐に発症し, かつ進行する小脳失調症
- 3) 脳CT/MRIにて両側性の小脳萎縮

2. 除外項目 (以下に該当する患者は除外する)

- 1) 多系統萎縮症 (第2回コンセンサス会議のMSA診断基準[†]によるprobable, あるいはpossible MSAを満たす) possible MSAの基準を満たしていなくても, MSAを示唆するMRI所見[‡]がある
- 2) 遺伝性失調症 (遺伝学的検査でSCA1, 2, MJD/SCA3, 6, 8, 17, 31, DRPLAのいずれかが陽性である)
- 3) 続発性失調症 (獲得性失調症):
 - 腫瘍
 - 血管障害
 - 感染 (Epstein-Barr virus, varicella-zoster virus, など)
 - 免疫介在性 (橋本脳症, 傍腫瘍性神経症候群, グルテン失調症, 抗GAD抗体陽性失調症, など)
 - 非特異的炎症 (サルコイドーシス, Behçet病, など)
 - 脱髄性疾患 (多発性硬化症, など)
 - ミトコンドリア病
 - 中毒 (アルコール, 薬剤, など)
 - 代謝異常 (ビタミンB1, B12, E欠乏症, 甲状腺機能低下症, など)
 - その他 (小脳失調優位型の進行性核上性麻痺, Creutzfeldt-Jakob病, 脳表ヘモジデリン沈着症, など)

*以下の項目を満たす: i) 第一度, 二度近親者に類似疾患がない, ii) 両親が血族婚ではない, iii) 両親が60歳以上である, あるいは60歳以上生存した

[†] Gilman S, et al. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Neurology*. 2008;71(9):670-676.

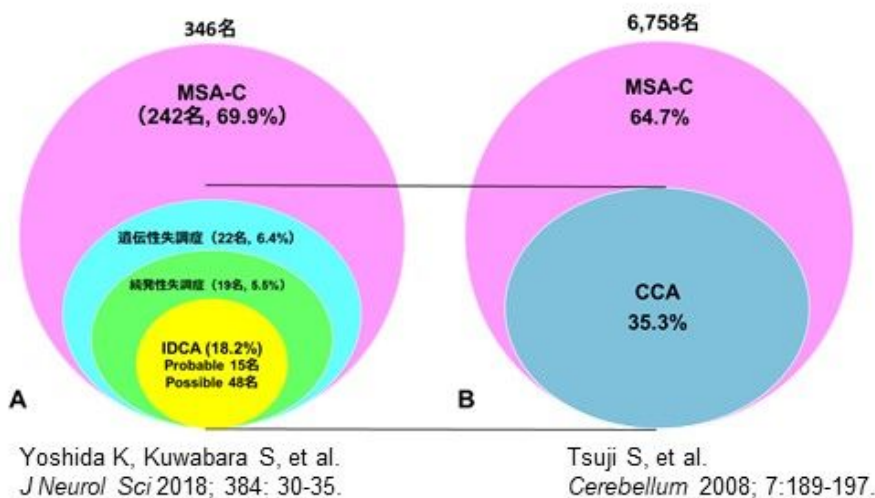
[‡] 被殻, 中小脳脚, あるいは橋の萎縮, 大脳基底核や脳幹におけるT2信号異常 (被殻後部の低信号, 被殻外側の高信号病変 (hyperintense lateral putaminal rim), 橋十字サイン (hot cross bun sign), 中小脳脚サイン (MCP hyperintensities)を含む)

<probable IDCA> 主要項目 1)–3) と除外項目 1)–3) を満たす

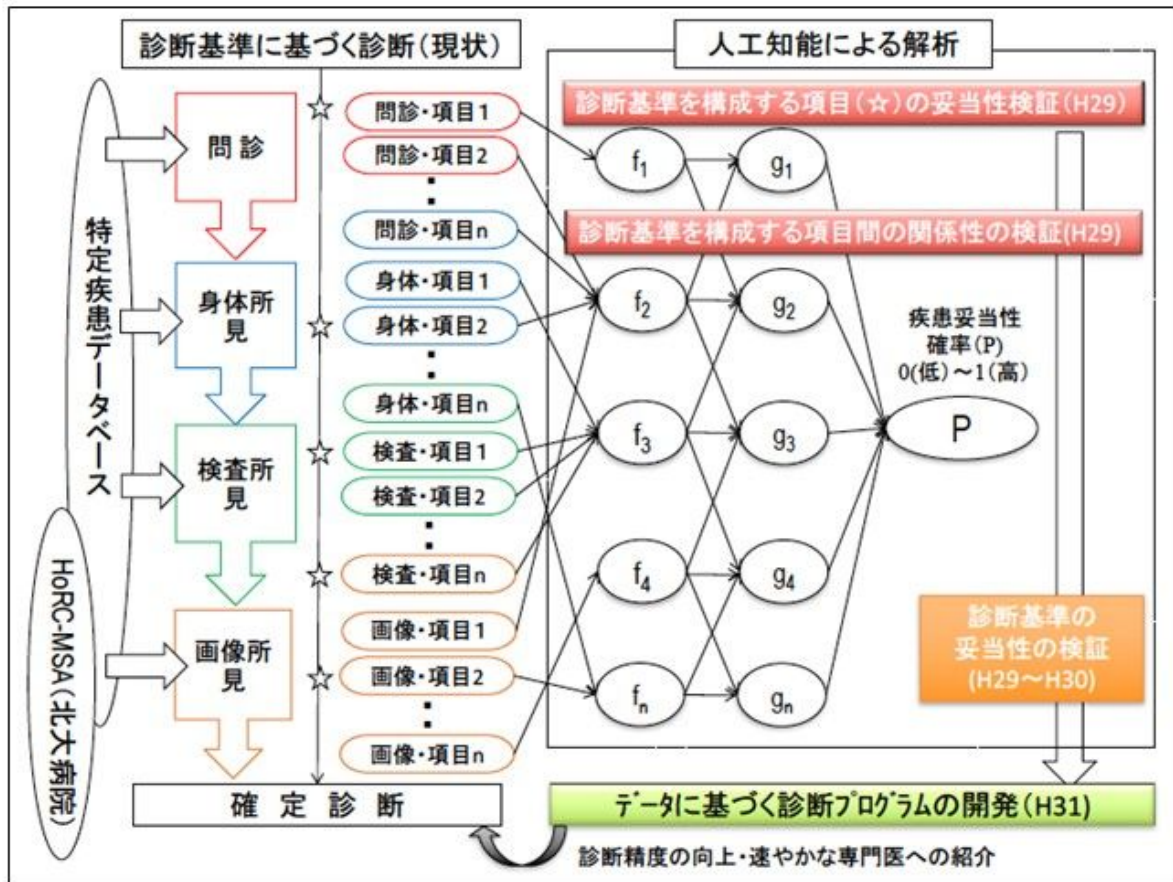
**<possible IDCA> 主要項目 1)–3) と除外項目 1), 3) を満たすが, 遺伝学的検査が未施行である
いかなる場合も発症から5年以内であれば, <possible>に含める**



上記の診断基準に基づいて信州大学, 千葉大学の過去の孤発性失調症患者を後方視的に再検討した (下図A)。その結果, 主要3項目を満たす346名の患者のうち, 約70%はMSA-Cが占めた。特発性失調症は63名 (約18%) であり, 以前の臨床調査個人票に基づいたCCAの頻度 (約35%) (下図B) の約1/2であった。本診断基準を適正に使用することにより, 従来はCCAとされた患者群から初期のMSA-C, 遺伝性失調症, 続発性失調症の一部が除外され, より精度の高い特発性小脳失調症 (IDCA) 群が抽出できると期待される。



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



【目的】

難病法制度下においては、重症度を満たす場合にのみ公費による医療費負担と疾患登録が行われることから、従来の特定疾患治療研究事業のように全症例を把握することはできない。本研究では、2004～8年度に特定疾患治療研究事業に登録のあった症例を対象に、疫学、病態、予後について明らかにする。

【成果】

1 個々の人のデータに対し、以下の式により疾患確率値を求められることを示した。

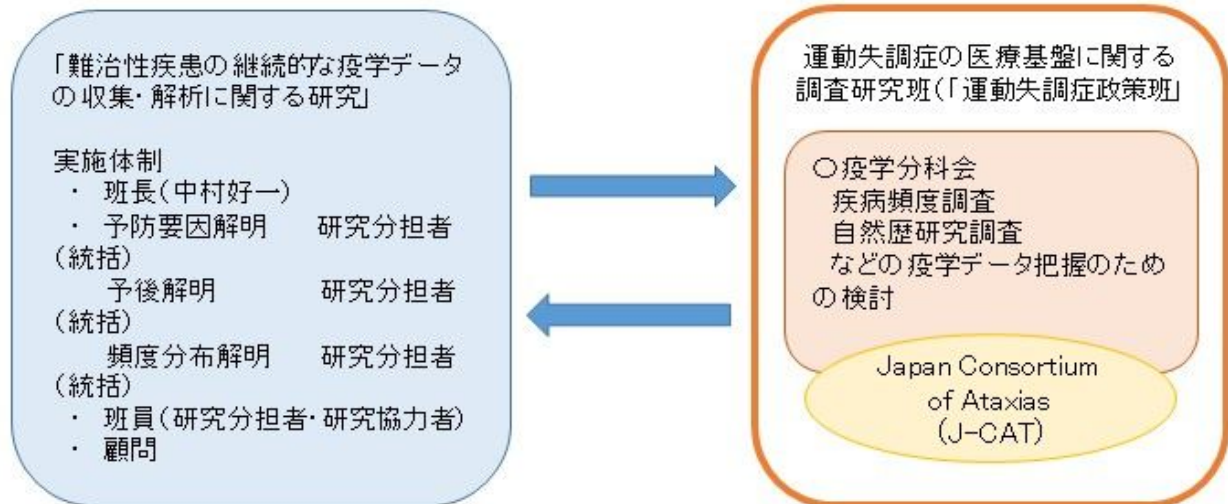
$$V_j = ((P(S_1 | ill) \times P(S_2 | ill) \times \dots \times P(S_{26} | ill)) - \frac{P(S_1)P(S_2) \dots P(S_{26})}{P(ill)})^2$$

$$\text{評価関数} = \min \sum_{j=1}^{3708} V_j$$

2 1の式に従い、疾患妥当性を検証できる人工知能プログラムを設計し得た。

https://github.com/h-crisis/assistant/tree/master/test/xue/Nan_disease

難病疫学研究班と臨床研究班との協力体制の構築



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)

【目的】 難病疫学研究班と臨床調査研究班との協力体制の構築

【成果】

難病疫学研究班から疫学リエゾンとして本研究班へ参画し、また本研究班に疫学分科会を設置することで、疫学・臨床の両方の視点を加えた疾病頻度の把握や自然歴調査の推進など、本研究班での疫学データ把握のための体制の構築ができています。

J-CAT 運動失調症の患者登録・自然歴調査



図1 累積登録件数

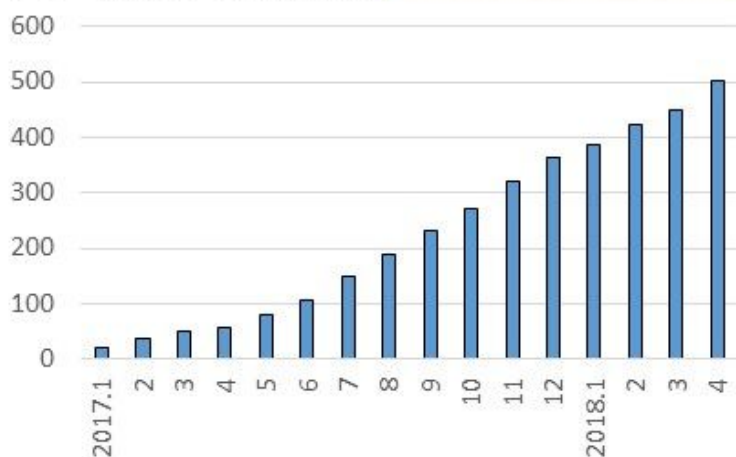


図3 遺伝子検査結果

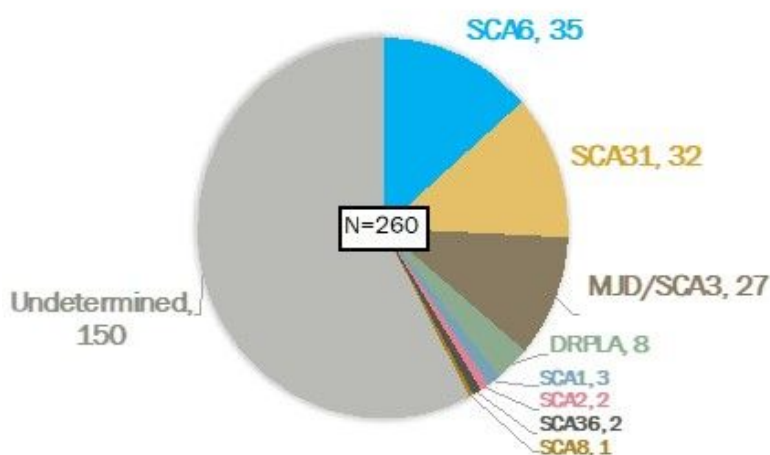
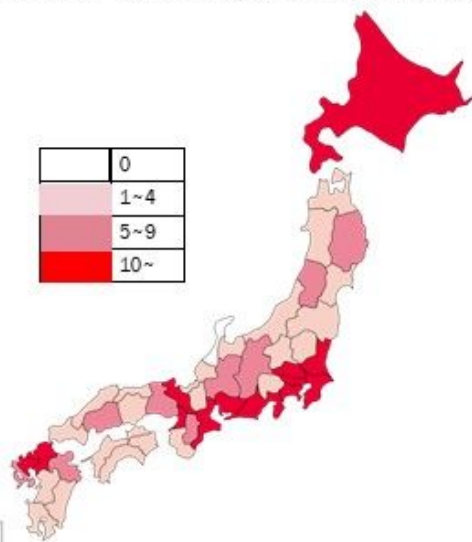


図2 都道府県別登録症例数



【目的】

- 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遺伝子異常未確定例における分子遺伝学的研究

【成果】

1. 2018年4月終了時点で501例の登録を達成(図1)。
2. 全国45都道府県・216病院/クリニックからの登録(図2)。
3. 取得検体全例にトリプレットリピート病・SCA31の遺伝子検査を実施。40%で診断を確定(図3)。

研究分担者: 水澤英洋・高橋祐二(国立精神・神経医療研究センター)、
Japan Consortium of Ataxias (J-CAT)*

*J-CAT: 水澤英洋、高橋祐二、石川 欽也、宇川 義一、吉良 潤一、桑原 聡、佐々木 秀直、勝野 雅央、高嶋 博、瀧山 嘉久、辻 省次、花島 律子、小野寺 理、吉田 邦広、阿部 康二、池田 佳生