

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））
本邦における反復発作性運動失調症の実態把握調査研究班 分担研究報告書

反復発作性運動失調症（EA）に関する臨床調査ならびに 遺伝子解析研究

研究分担者：水澤英洋¹⁾

共同研究者：高橋祐二¹⁾

1) 国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター

研究要旨 【目的】反復発作性運動失調症（EA）の実態を把握するとともに、EA 患者の正確な診断・治療体制の基盤を構築する。【方法】記述式質問表による一次調査を行い、EA 診療の現状を調査する。判明した EA 経験例について、詳細な情報を収集する二次調査を行う。一次・二次調査を通じて、本邦での EA の実態を明らかにし、EA の診断基準・重症度分類作成をめざす。【結果】発作性失調症 2 型の原因遺伝子 *CACNA1A* の全エクソン配列解析の系を整備し、変異解析を行った。家族歴のある発作性めまいと軽度の小脳失調を来し、頭部 MRI で軽度の小脳萎縮を認めた一家系において EA2 の診断が確定した。【結論】EA の診断基準の確立は、効率の良い遺伝子検査の施行を可能にして、診断精度の向上につながる。家族性めまい・小脳失調の症例においては積極的な遺伝子解析が推奨される。

A：研究目的

本邦における EA の実態を把握するとともに、神経内科医・小児神経科医の協力を得て、EA 患者の正確な診断・治療体制の基盤を作っていくことを目的とする。

二次調査を通じて、本邦での EA の実態を明らかにし、EA の診断基準・重症度分類作成をめざす。

（倫理面への配慮）

質問票を含めた研究計画について分担機関での倫理委員会での審査を完了した。

B：研究方法

EA 診療に携わる可能性の高いと考えられる医療機関に対し、記述式質問表による一次調査を行い、EA 診療の現状ならびに EA に対する認識について情報を得る。その結果、判明した EA 経験例について、さらに一次調査で捉えきれていない EA 経験例については関連する厚生労働省研究班や学会を通じて、詳細な情報を収集する二次調査を行う。一次・

C：研究結果

本年度は発作性失調症 2 型の原因遺伝子 *CACNA1A* の全エクソン配列解析の系を整備し、候補症例におけるスクリーニングを行い EA2 の患者を探索した。*CACNA1A* 遺伝子の全 48 エクソンを挟む形で特異的なプライマーを設計し、ゲノム PCR を行い直接塩基配列

解析法による塩基配列解析を行った。家族歴のある発作性めまいと軽度の小脳失調を来し、頭部 MRI で軽度の小脳萎縮を認めた一家系において変異解析を行い、EA2 の診断が確定した。

本症例の臨床的特徴を参考に、反復発作性運動失調症の診断の手引き（第一版）と反復発作性運動失調症の診断基準と重症度分類を、班員全員の討議により作成した。

D：考察

反復発作性運動失調症 2 型はまれな疾患であり、原因遺伝子のサイズも大きく解析には労力とコストがかかる。従って、めまいを呈する患者一般に対する変異スクリーニングは推奨できない。一方で、発作性めまいを呈し小脳萎縮を認める家系例に限定して解析を行うと、一定の頻度で変異が検出される可能性がある。今後 EA の診断基準を確立することにより、効率の良い遺伝子検査が可能になり、診断精度の向上が期待できる。

E：結論

EA の診断基準の確立は、効率の良い遺伝子検査の施行を可能にして、診断精度の向上につながる。家族性めまい・小脳失調の症例においては CACN1A の変異が一定の割合で検出される可能性があり、積極的にスクリーニングすることが推奨される。

F：健康危険情報

特に健康危険情報はない。

G：研究発表

（発表雑誌名、巻号、頁、発行年なども記入）

1：論文発表

- 1) Ozaki K, Ohkubo T, Yamada T, Yoshioka K, Ichijo M, Majima T, Kudo S, Akashi T, Honda K, Ito E, Watanabe M, Sekine M, Hamagaki M, Eishi Y, Sanjo N, Ishibashi S, Mizusawa H, Yokota T. Progressive Encephalomyelitis with Rigidity and Myoclonus Resolving after Thymectomy with Subsequent Anasarca: An Autopsy Case. *Intern Med.* 57(23): 3451-3458, 2018.
- 2) Higashi M, Ozaki K, Hattori T, Ishii T, Soga K, Sato N, Tomita M, Mizusawa H, Ishikawa K, Yokota T. A diagnostic decision tree for adult cerebellar ataxia based on pontine magnetic resonance imaging. *J Neurol Sci.* 15;387:187-195, 2018
- 3) Honda T, Nagao S, Hashimoto Y, Ishikawa K, Yokota T, Mizusawa H, Ito M: Tandem internal models execute motor learning in the cerebellum. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018 Jul 10;115(28):7428-7433, 2018.
- 4) 高橋祐二, 水澤英洋. 11. 脊髄小脳変性症 . 第 章疾患各論 B 小脳 神経変性疾患 ハンドブック- 神経難病へのエキスパート・アプローチ. 南江堂, 東京, 187-200, 2018.
- 5) 水澤英洋. 脊髄小脳変性症・多系統萎縮症診療ガイドライン 2018 について. 脊髄小脳変性症・多系統萎縮症診療ガイドライン 2018. 南江堂, 東京, v -x, 2018.
- 6) 水澤英洋. 脊髄小脳変性症・多系統萎縮症とはどんな疾患か. 1. 総論 Clinical Question1-1 定義 脊髄小脳変性症・多系統萎縮症診療ガイドライン 2018. 南江

堂，東京，2-3，2018.

該当無し。

2：学会発表

3：その他

- 1) 水澤英洋. 教育コース 17SCD・MSA の診断と療育指導「遺伝性脊髄小脳変性症 Generic Spinocerebellar Degeneration(gSCD). 第 59 回日本神経学会学術大会, 札幌, 2018.5.25
- 2) Honda T, Bando K, Ypshida H, Yodu A, Kondo T, Yokota T, Ishikawa K, Mizusawa H, Nagao S, Hanakawa T, Kakei S. Relation of motor control with cerebellar motor learning in cerebellar degeneration. 第 41 回日本神経科学大会, 神戸, 2018.7.26
- 3) Mizusawa H. Prism Adaptation Test (PAT)-A new quantitative test of cerebellar motor learning. 1th International Conference on Neuroscience, Neuroinformatics, Neurotechnology and Neuro-Psycho-Pharmacology, Romania, 2018.11.15
- 4) Mizusawa H. Prism adaptation test: Apractical and quantitative method to evaluate cerebellar fuction. Cerebellar Disorders and Their Evaluation 3. The 75th FUJIHARA Seminar Cerebellum as a CNS hab. Tokyo, 2018.12.3
- 5) Mizusawa H. SCAs in Japan. National Atxia Foundation, Las Vegas, 2019.3.27

該当無し。

H：知的所有権の取得状況（予定を含む）

1：特許取得

該当無し。

2：実用新案登録