

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

総括研究報告書

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 福島県立医科大学医学部神経再生医療学講座 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 名古屋大学大学院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脳神経内科学 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野 神経内科学教室
特任教授

氏名 佐々木 秀直

所属機関 埼玉医科大学医学部神経内科・脳卒中内科 教授

氏名 高尾 昌樹

所属機関 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科神経病学講座 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 神経内科学講座 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・脳卒中医学 教授
氏名 田中 章景
所属機関 東京大学医学部附属病院分子神経学 特任教授
氏名 辻 省次
所属機関 鳥取大学医学部医学科脳神経医科学講座 脳神経内科学分野
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 病院長代理
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く全国調査を開始した。多系統萎縮症の臨床評価 UMSARS の日本語版の信頼性・妥当性を確認した。多系統萎縮症分科会にて早期診断基準を検討し、適正な起立性低血圧の判定基準を提唱した。脳表ヘモジデリン沈着症の診療の現状を把握し

た。(2)診療ガイドライン：2018年5月にガイドラインを刊行した。学会・講演会・総説等で周知を行い活用を推進した。(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て診断基準の必要十分要素を抽出した。(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、936例の登録を達成した。自然歴研究分科会を構成し SCA31, SCA1, IDCA の前向き研究を準備した。JASPAC 及び JAMSAC の従来臨床試料収集も順調に進捗した。地域別の遺伝型頻度の調査を行った。SCA34・SCA36 の疫学を示した。SCAN3 の新規原因遺伝子 *COA7* を同定し新しい表現型を確立した。(5)診断支援：J-CAT 381 例の遺伝子検査を行い結果を報告した。若年性 SCD における脂肪酸分析を行った。(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、モーションレコーダー、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。小脳障害における錯視知覚を検討した。MAO-B 選択的 PET トレーサーを開発し MSA に応用した。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を開始した。短期集中リハビリテーションプログラムの有効性を Goal Attainment Scale を用いて分析した。リハビリテーション分科会にて統一メニューの作成を開始した。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

IDCA：診断基準にてprobable IDCAの基準を満たす患者を対象とした全国実態調査を開始した。本研究班の班員を中心に、小脳失調症患者の診療を行っている脳神経内科医に調査を依頼した。加えて、日本運動失調症コンソーシアム(J-CAT)事務局に協力を依頼し、J-CATに登録された孤発性失調症症例の中からprobable IDCAに該当する症例を抽出、該当症例の主治医に対して文書にて研究協力を依頼した。本調査のために作成した調査票シートに基づいて主治医より提供された患者の臨床情報を解析した。(吉田、桑原、水澤)

UMSARS 日本語版：原著者から邦訳作成の承諾を得て協力を要請した後、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沿って日本語版を完成させた。信頼性・妥当性の検証のため、それぞれの症例で神経内科医 2 人がUMSARS で評価を行い、同時に Barthel Index 等他の臨床評価尺度の評価を行った。(辻)

起立性低血圧判定基準：早期からのMSA診断における適正な起立性低血圧判定基準について検討を行った。Gilman 基準の probable MSA を満たしてから 1 年以上の経過観察を行ったMSA117例、MDS診断基準における probable PD184 例および IDCA 診断基準における possible または probable IDCA13 例を対象にして、1.起立試験における血圧低下、2.「30mmHg-OH」「20mmHg-OH」の感度(年齢別分類も含む)、3.MSA 群の ROC 解析(疾患対照群:PD・IDCA)

の解析を行った。(桑原)

MSA 脳画像：難病指定の経験の差による MSA の画像所見読影の差異について検討した。多系統萎縮症 20 例と進行性核上性麻痺 16 例において、同一の 3.0T MRI した同一のスライス面の T1 の縦断像と T2 の横断像を対象とした。評価者は臨床研修歴が 10 年以上の指定医 2 名と 10 年未満の指定医 2 名で評価した。なお評価者全員は臨床情報については盲検化で読影した。画像所見の項目は、大脳萎縮/白質病変、第三脳室拡大、中脳被蓋の萎縮、橋の萎縮、小脳の萎縮、橋の異常信号(十字サイン)、線条体の異常信号と萎縮、上小脳脚の異常信号と萎縮、中小脳脚の異常信号と萎縮を評価項目とした。また画像所見のみによる診断の正診率についても解析を行った。(勝野) MSA については分科会を立ち上げて診断基準の改定を検討した(水澤、佐々木、辻、桑原、勝野、高橋、ほか)

脳表ヘモジデリン沈着症：本邦における実態を再度調査し、診断方法や治療方法の試みなどを明らかにするため、日本神経学会認定神経内科専門医 5746 名(平成 30 年 1 月時点)に対して、アンケート調査を実施した。(高尾)

2)診療ガイドライン(GL)

ガイドラインを刊行し、学会・講演会・総説等で普及を行った。(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。2004 年度から 2008 年度ま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多系統萎縮症(MSA)の新規登録症例 4,949 例、脊髄小脳変性症(SCD)の新規登録症例 6,498 例のデータクリーニングを行い解析用のデータベースを構築した。(金谷)

4)疫学的研究2

J-CAT：運動失調症の患者登録システム 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。登録情報を活用して IDCA の候補症例を抽出した。(水澤、班員全員)

自然歴分析手法：運動失調症自然歴に関する先行研究の事例に基づいて、自然歴研究における集積データの特徴と用いられる分析方法について検討を行い、今後行われる J-CAT 自然歴研究への応用の可能性を考察した。(大西)

地域別分子疫学：1998 年 4 月～2018 年 10 月に鳥取大学を受診した脊髄小脳変性症患者について、SCA1, SCA2, SCA3, SCA6, SCA7, SCA8, SCA12, SCA17, SCA31, DRPLA 遺伝子検査結果を調査した患者の病型別の頻度を後ろ向きにカルテ記載にて検討した。(花島)

SCA34：分子疫学について検討を行った。150 例の未同定 SCA 発端者について、*ELOVL4* の変異スクリーニングを行った。サンガー法にて coding 領域のシーケンスを行った。(石川)

SCA36：多系統への神経変性の拡がり进行评估するため、dopamine transporter single photon emission computed tomography (DAT-SPECT) および 123 I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) 心筋交感神経シンチグラフィを施行した。(阿部)

エクソーム解析：小脳性運動失調・軸索型ニューロパチーの家系に全エクソーム解析 (whole exome sequencing; WES) を行った。変異抽出アルゴリズムESVDシステムを独自に開発し原因遺伝子を同定した。臨床的特徴を明らかにし、さらに患者由来の皮膚組織から培養した線維芽細胞を用いた機能解析・HeLa細胞を用いた細胞内発現解析を行った。また、ショウジョウバエの疾患モデルを作成し、運動機能解析や神経筋接合部のシナプス形態へ及ぼす影響を評価した。(高嶋)

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。事務局において患者・医師からの遺伝子検査に関する相談に対応した。(水澤、班員全員)

6) バイオマーカー

赤外線深度センサー：25名の運動失調症患者と25名の歩行障害を認めないコントロール群の解析を施行した。評価項目として、1. 歩幅(踵同士の間隔の距離)、2. 足幅(左右の足幅の横軸の距離)、3. 歩行のリズム(一歩行毎の時間の間隔)、4. 頸部点移動した実測距離÷直線距離(歩行の動揺度を反映)の4項目を設定し、それぞれの平均値、標準偏差、変動係数(標準偏差÷平均値)を求めた。(池田)

サッケード解析：対象は純粋小脳型のSCA 20例(SCA6とSCA31)とNC 19名。課題は視

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)で、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点灯を行う形で提示し、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。眼と指の協働運動：対象は純粋小脳型のSCA 8例(SCA6とSCA31)とNC 11名。サッケードと同様の課題(VGR, MGR)で、中央固視点から指標までタッチパネル上を指で滑らせる際の眼と指の動きを計測・解析した。(宇川)

iPatax：多系統萎縮症・小脳型(MSA-C)患者9名(男性5名、女性4名、平均年齢63.3±8.8歳、平均SARA合計スコア16.7点)に対し、TraceCoder™(システムネットワーク社)・タブレットPCを使用した視標追跡課題訓練を実施した。評価指標は、SARAとiPataxの等速直線運動検査と等速曲線運動検査、および簡易上肢機能検査(STEF)を使用し、訓練の前後で評価した。統計処理は、IBM SPSS Statistics 19を使用し、有意水準は5%未満とした。(小野寺)

立位・歩行解析：モーションレコーダーを用いて純粋小脳型脊髄小脳変性症の定量解析を開発し報告している。今回は、その測定法を用いて多系統萎縮症(MSA)患者において評価を行った。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、重症度を、歩行距離とUMSARS、SARAをスコアリングした。MSA患者17名、純粋小脳型の脊髄小脳変性症(SCD)患者25名、パーキンソン病(PD)患者25名、健常対照者25名で比較した。(佐々木)

3軸加速度計：運動失調症患者93名(SCA1: 1名、SCA2: 2名、MJD/SCA3: 3名、SCA6: 17名、SCA31: 24名、遺伝性SCAであるが、遺伝

学的検査未施行: 9名、IDCA: 18名、MSA-C: 19名) 健常対照者 60名を対象とし、加速度計を背側 L3 棘突起付近に固定し、10m 歩行を 6 回繰り返し前後・左右・上下各軸の加速度を測定した。SARA も同時に評価した。歩行パラメータとして、速度、cadence (1 分間の歩数)、ステップ長、規則性、対称性、動揺性を算出した。全ての歩行パラメータを用いた主成分分析の結果と各被験者の計測データから得られた PCS も被験者ごとに算出した。また、一部の患者群では約 6 ヶ月の間隔で同じ計測を繰り返した。SCA6、SCA31、IDCA、MSA-C 群を対象に、得られた時系列データを初回測定値と計測時の年齢、初回測定からの経過月数を固定効果とし、被験者要因と計測回数番号を変量効果とした線形混合モデルを用いて解析した。(吉田)

錯視知覚: 小脳損傷が錯視知覚に与える影響について検討した。小脳のみ有病巣をもつ脳卒中 (CS)24 例、小脳変性症 (CD)20 例、非小脳脳卒中 (NS)31 例、健常者 (NC)18 例の 4 群 93 例を対象に、Poggendorff 図形を用いた錯視課題 (9 課題)、非錯視図形を用いた control 課題を施行し、錯視率 (%) を算出し各群で統計比較を行った。CS 群 18 例についてビデオ眼振計を用いた衝動性・滑動性眼球運動の定量評価を行い、錯視率との統計比較を行った。錯視の知覚変化と関連する病巣局在を検索するため、CS・NS 群について錯視率を目的変数とした voxel-based lesion symptom mapping (VLSM) 解析を行った。(田中)

MAO-B 特異的 PET: THK5351 を改良した SBMT-1 (THK5470) の MAO-B 蛋白に対する結合性を ^3H -THK5351 との競合結合実験によって評価した。SBMT-1 に ^{18}F を結合させて、MAO-B との結合性を検討した。SBMT-1 における MAO-B (4.2nM) 以外の MAO-A やアミロイド、タウ蛋白との結合性を検討した。SBMT-1 と

MAO-B との結合反応速度を検討した。人の凍結脳切片を用いて、 ^{18}F -SBMT-1 のオートラジオグラフィと lazabemide でブロッキングした後の ^{18}F -SBMT-1 のオートラジオグラフィを検討した。マウスにおける脳、血液、骨における ^{18}F -SBMT-1 と ^{18}F -THK5351 の取り込みの時間的分布を検討した。マウスでの ^{18}F -SBMT-1 の代謝を検討した。(武田)

末梢血単球: 健常者 13 例、hSCD 11 例、MSA-C 18 例に対し、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)

MicroRNA: 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。(佐々木)

7) 治療支援

ITB 療法: ITB 療法導入済痙性対麻痺患者 50 例と未導入痙性対麻痺患者 50 例において、Spastic Paraplegia Rating Scale (SPRS) 日本語版と症状自己評価票、加えて SF-36v2 の 3 つをスコアリングして比較評価することを目標とした。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った。また、症状自己評価票と SF-36v2 の相関の有無についても解析し、自己評価票の有用性を検討した。(瀧山)

リハビリテーション：SCD・MSA に対する短期集中リハビリテーションが個人の生活スタイルや希望、重症度に応じた活動や参加（社会的機能）を改善させるかどうかを検証するために、Goal Attainment Scale (GAS)を導入することの有用性について検討を行った。事前に短期集中リハビリテーションによって達成すべき ICF 活動・参加領域の目標について GAS を用いて患者・家族・医療スタッフで共有した。GAS によるスコアリングおよび重みづけの結果は Turner らの方法を用いて T スコアに変換して演算処理が行われ、短期集中リハビリテーションの標的となる活動や参加（社会的機能）については、各目標について Cieza らの ICF linking rule に従って ICF コードに分類した。（宮井）リハビリテーション分科会を構成して統一メニューの検討を行った（水澤、宮井、高橋、ほか）。

（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：2018年6月より調査依頼を開始し、2019年1月現時点で、31名のprobable IDCAが集積された。登録時年齢は 69.1 ± 12.3 歳（mean \pm SD）、発症年齢は 55.9 ± 11.8 歳、罹病期間は 14.2 ± 6.8 年、登録時のSARA scoreは、 15.1 ± 4.1 点であった。臨床症状は、脳神経領域で、眼球運動障害を68%、眼振を42%、構音障害を90%に認めたが、舌萎縮を認めた症例はなく、嚥下障害も10%に認めるのみであった。また、深部腱反射の低下を39%、深部腱反射の亢進、Babinski 徴候陽性をそれぞれ10%に認めた。感覚系では振動覚低下が23%に見られた。さらに、軽微な自律神経障害を19%に認めた。診断においては、続発性失調症の除外のために甲状腺ホルモン関連（58%）や抗GAD抗体（32%）、各種血中ビタミン濃度（32%）など、一般的に提出可能な検査項目であっても、一部で検討されているのみであり、抗神経細胞抗体（10%）や、抗グリアジン抗体（0%）はあまり検討されていない実態が伺えた。（吉田、桑原、水澤）

UMSARS 日本語版：49症例で妥当性を検討し、Cronbachの係数がPart Iで0.91、Part IIで0.88と内部整合性が保たれていた。また、Part I(ADLの評価)、Part II(運動機能の評価)の総スコアは、他の臨床評価尺度と十分相関していた。Part Iは49症例、Part IIは20症例で検者間の信頼性の評価を行った。UMSARS 各項目における2次の重み付け Kappa は、Part Iでは0.4~0.6が3/12、0.6~0.8が8/12、0.8~1.0が

1/12 項目だった。Part II では 0.4~0.6 が 4/14、0.6~0.8 が 7/14、0.8~1.0 が 3/14 項目だった。
(辻)

起立性低血圧判定基準：起立試験における 30mmHg-OH を満たす症例は MSA52 例(44%)、PD29 例(16%)、IDCA 群 0 例(0%)、20mmHg-OH を満たす症例は MSA76 例(65%)、PD51 例(28%)、IDCA 群 0 例(0%)であった。PD 群を対象群とする MSA 群の ROC 解析では OH 診断基準を緩和することで SBP における感度は 31%から 51%と大きく上昇する一方で、特異度の低下は 90%から 80%に留まった。IDCA 群を対照群とする MSA 群の ROC 解析では 20mmHg-OH でも特異度 100%であった。(桑原)

MSA 脳画像：臨床研修 10 年以上の指定医は 10 年未満の指定医と比べ有意に線条体・上小脳脚・中小脳脚の萎縮と異常信号をよく捉えることが出来た。しかし正診率には差がなかった。橋の異常信号(十字サイン)を捉えることが出来ないと多系統萎縮症の診断が難しいこと、中脳被蓋の萎縮を捉えると進行性核上性麻痺と誤診してしまうこと、線条体の異常を捉えても必ずしも多系統萎縮症の診断には結びつかないとの結果であった。(勝野)これらの成果を踏まえて MSA 分科会では診断基準の改訂案を作成した。(水澤、佐々木、辻、桑原、勝野、高橋、ほか)

脳表へモジデリン沈着症：専門医 5746 名中 1048 名(18.2%)から回答を得、93 施設から総数 150 例の症例が確認された。古典型 122 例(80.8%)、限局 21 例(13.9%)、非典型 7 例(4.6%)であり、平均年齢 64.2 歳であった。古典型における初発症状としては小脳失調が最も多く(64 例)、次いで感音性難聴が多かった(52 例)。原因疾患は全体では 77 例(51.0%)、古典型のうち 54 例(45.8%)に確認できた。古典型の原因疾患としては、脊柱管内の嚢胞性疾患・硬膜異常症が最も

多く(27 例)、限局型ではアミロイド血管症が大半を占めた(13 例)。対症療法以外のなんらかの治療が 73 例(50.3%)に施行され、古典型では止血剤の使用が最も多い(34 例)が、限局型と非典型では止血剤を使用している症例はなかった。難病申請は古典型のうち 48 例(39.3%)で行われ、介護申請は古典型のうち 50 例に対して申請されていた。(高尾)

2)診療ガイドライン(GL)

2018年5月にガイドラインを刊行した。学会・講演会・総説等で周知を行い活用を推進した。(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、多系統萎縮症に関してデータ欠損値の多い画像診断の有無で、診断確定率の影響を把握している。この中で、画像所見無しの場合、病型別に SND64%、SDS 0%、OPCA85%であったが、有りの場合、SND と OPCA は 90%、SDS は 70%まで向上した。

sSCD、AD_SCD、SPのAIによる診断確率はそれぞれ、0.965、0.96、0.83と極めて高い値が得られた。しかしながら、AR_SCD、Other_SCDの診断確率は0.04、0.03と極めて低い値を示した。さらに、これらの症例は、家族歴に関する情報を全て入力されているにも関わらずsSCD、AD_SCDに分類されることが示された。(金谷)

4)疫学的研究2

J-CAT：2019年3月31日時点で936例の登録が得られ、700検体の生体試料収集を達成し、381例で遺伝子検査(一次スクリーニング)が完了し、

160 例で病型を確定した。遺伝子解析の結果は、SCA6: 48 例 (13%)、SCA31: 47 例 (12%)、MJD/SCA3: 40 例 (10%)、DRPLA: 10 例 (2.6%)、SCA1: 5 例 (1.3%)、SCA2: 4 例 (1%)、SCA8: 3 例、HD 2 例、SCA36: 1 例、病原性変異未同定: 221 例 (58%)であった。病原性変異未同定の症例のうち、家族歴陽性例・若年発症例 159 例においては全エクソーム解析を施行した。孤発例 121 例から登録情報を活用して IDCA の候補症例 19 例を抽出した。SCA31、SCA1、IDCA(CCA)については、班会議にに合わせて研究分科会を開催し病型別自然歴研究の体制を更新した。(水澤、班員全員)

自然歴分析手法： 先行研究としては、EUROSCA において SCA1, 2, 3, 6 患者を対象に SARA score をアウトカムとした病態進展予後について報告されている。SARA score の経年変化は全ての genotype において線形回帰モデルが最も適合していたことから、線形混合効果モデル(マルチレベルモデル)が用いられている。同じく EUROSCA のデータで、各病型の生命予後に関する検討も報告されている。各 genotype の 10 年累積生存率を Kaplan-Meier 曲線で示し、Cox 比例ハザードモデルを用いて各 genotype における生命予後規定要因の検討を行っている。また、ノモグラムに基づく予後予測スコアの作成も行われていた。(大西)

地域別分子疫学： 約 20 年間の調査期間に鳥取大学を受診した遺伝性脊髄小脳変性症の患者は合計 47 例であった。その内訳は、SCA1: 2 例 (4.3%)、SCA3: 4 例 (8.5%)、SCA6: 26 例 (55.2%)、SCA8: 2 例 (4.3%)、SCA31: 11 例 (23.4%)、DRPLA: 2 例 (4.3%) であった。(花島)

SCA34： 150 例の未同定 SCA 発端者中 1 例において *ELOVL4* に英系加人一例に報告されていたミスセンス変異(c.698C>T, p.T233M)をヘテロ

接合性に認めた。従って、疾患の頻度は、頻度の多い SCA を除外した集団の中でも 0.67%と非常に低いことが分かった。臨床像は、歩行失調で発症し、進行は比較的緩徐で、神経学的には、垂直方向を中心にした眼球運動制限、腱反射亢進・下肢痙縮、頭部 MRI での橋底部の十字サイン、脳幹萎縮が共通し、既報告の臨床徴候と共通していた。(石川)

SCA36： 患者の 60%において、Parkinson 症状および自律神経障害を臨床的に認めないのにも関わらず、DAT-SPECT での線条体取り込み低下と正常範囲の MIBG 取り込みを認めた。(阿部)

エクソーム解析： *COA7* 変異を有する症例を 4 家系同定した。臨床的には、全例とも軸索型ニューロパチーに加え小脳性運動失調を認めており、発症年齢は 15 歳未満と若年発症であった。また、MRI 検査では全例で小脳萎縮を呈しており、一部の症例では大脳白質病変、脊髄萎縮を伴っていた。末梢神経病理では慢性の軸索変性所見を呈しており、筋病理では ragged red fiber や CCO 欠損線維を認め、mitochondrial myopathy に矛盾しない所見を呈していた。HeLa 細胞を用いた解析では、*COA7* 蛋白はミトコンドリア内に局在していることを明らかにした。また変異 *COA7* タンパク質の細胞内局在への明らかな影響は認められなかった。患者由来の皮膚線維芽細胞ではミトコンドリア呼吸鎖複合体である complex I もしくは complex IV の酵素活性ないし発現低下を認めた。ショウジョウバエモデルでは、複眼の形態異常や運動機能の低下、寿命の短縮、神経筋接合部のシナプス形態異常が誘導されることを明らかにした。(高嶋)

5) 診断支援

J-CAT： 380 例で一次スクリーニングが完了し 160 例で病型を確定した。事務局には、患者・医

師より、遺伝子検査に関する問い合わせや、発症前診断に関する相談なども寄せられており、J-CAT に登録できない場合でも、遺伝カウンセリングへの紹介など適切な方法を提案している。(水澤、班員全員)

6)バイオマーカー

赤外線深度センサー：運動失調症患者群では有意に歩幅が小さく、1歩毎の歩幅の変動が大きく、足幅が拡大し、リズムの変動係数が増加し、動揺度の比の平均値・施行回後とのバラツキが高値だった。歩幅の変動係数・足幅は、SARA・ICARSスコアとも有意な正の相関を認め、動揺度と標準偏差とSARAスコアとの間には有意な正の相関を認めた。(池田)

サッケード解析：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。眼と指の協働関係：SCA では NC に比べて指が最終地点に到達するまでの時間が有意に延長していた。VGR 課題では、眼の動きの最終地点と指標との距離が近いほどより正確になるという関係が認められたが、SCA で眼の最終地点の正確さと指の動きにかかる時間の間には相関関係を認めなかった。(宇川)

iPatax：等速直線検査および等速曲線検査ともに、訓練後に速度の CV が有意に低下した。9 例全例で訓練後に速度の CV が低下した。STEF 総時間は訓練後に有意に低下した。6 秒から 113 秒の範囲でばらつきがあるが、全例で時間短縮が認められた。SARA 合計スコア、上肢機能スコアとも、訓練前後では有意な変化は認められなかった。(小野寺)

立位・歩行解析：モーションレコーダーで左右

の揺れの振幅は、MSA 群において PD 群と比較して有意に大きく、純粋小脳型 SCD 群とほぼ同程度であった。直進歩行時の上下方向の振幅は健常対照群より有意に低かった。重症度スコアとの相関では、左右平均振幅が SARA と有意ではないが正の相関を認め、上下平均振幅は UMSARS や歩行距離と有意な相関を認めた。歩行解析による測定値は、MSA の重症度と相関した。(佐々木)

3 軸加速度計：SARA スコアとの相関では、合計スコアと歩行スコアいずれとも単一の歩行パラメータでは前後軸の規則性が最も強く相関し、相関係数はそれぞれ-0.664 と-0.642 であった。時系列データの解析対象となったのは患者 46 名であった。線形混合モデルの解析では SARA スコア、歩行速度、PCS はいずれも経過月数に対して直線的に変化することが確認できた。なお、健常対照者 18 名での約 6 ヶ月間での PCS 変化量の平均値は 0.01 であった。(吉田)

錯視知覚：control 課題では群間に有意差は認めなかったが、Poggendorff 図形を用いた錯視率は CS、CD、NS、NC 群それぞれ、平均 67.6%、66.7%、87.1%、89.5%と小脳損傷群で有意に低値であった。一方で、各種眼球運動指標と錯視率の間に有意な相関は認めなかった。VSLM の結果、錯視率変化と小脳後内側病巣との関連が示唆された。(田中)

MAO-B 選択的 PET：SMBT-1 の MAO-B に対する結合は THK5351 や Ro43-0463 より高く、lazabemide、rasagiline とほぼ変わらない結果であった。前頭葉、海馬、基底核、中脳(正常者)において、部位によって ^{18}F -SMBT-1 の集積が異なるが、lazabemide でブロッキング後にはほとんど ^{18}F -SMBT-1 の集積が消失していた。 ^{18}F -THK5351 と比較すると脳への移行は ^{18}F -SMBT-1 の方が 2 倍速く、 ^{18}F -THK 同様にすぐに脳から

排出された。¹⁸F-SMBT-1 は ¹⁸F-THK5351 同様に血液や骨での取り込みはほとんどなかった。(武田)

末梢血単球：Intermediate (CD14⁺⁺CD16⁺) 単球の割合の割合は MSA-C で有意に低下していた。Classical 単球・Intermediate 単球の中で CD62L⁺ 単球の割合は、いずれも MSA-C で有意に低下していた。Non-classical 単球の中での CCR2⁺単球の割合は、MSA-C で低下傾向、健常者群と有意差を認めた。Intermediate (CD14⁺⁺CD16⁺) 単球の割合が MSA-C の罹病期間と正の相関を認めた。(吉良)

MicroRNA：Microarray 法では、健常コントロール群、MSA-C 群間での 1720 種の血漿中 miRNA 発現量を比較検討し、up-regulated miRNA 8 種、down-regulated miRNA 129 種が選定された。これらのうち 16 種の miRNA を qPCR で解析し、健常コントロール群、MSA-C 群、MSA-P 群、パーキンソン病(PD)群間で比較検討した。hsa-miR-19b-3p の発現量は、PD 群で他群と比較し有意に上昇しており、hsa-miR-24-3p は PD 群で MSA-C 群より有意に発現が上昇していた。hsa-miR-671-5p は健常コントロール群、MSA-C 群に対して MSA-P 群、PD 群で有意な低下を認めた。また、hsa-miR-19b-3p hsa-miR-24-3p の発現量には強い相関が認められた。(佐々木)

7)治療支援

ITB 療法：2018 年 12 月までに計 15 例を評価した。ITB 療法導入例は 6 例、未導入例は 9 名、平均年齢は両グループとも 56 歳であった。SPRS の総点・各 13 項目の得点に有意差はなかったが、痙縮に関わる 2 項目と関節拘縮に関わる 1 項目は ITB 療法導入例で点数が低い傾向にあった。10 メートル歩行速度は ITB 療法導入例の方がやや遅かったが有意差は認めなかった。SF-36v2 は、8 つの

下位尺度のうち社会生活機能以外の 7 つの下位尺度で ITB 療法未導入例の方が導入例に比べて満足感が高く、体の痛みに関しては ITB 療法未導入例の方が有意に軽いという結果であった。症状自己評価票の結果からは、全 8 項目とも ITB 療法未導入例の方が導入例に比べて自己評価が良く、歩行機能と日常生活への症状の影響の 2 項目に有意差が生じた。(瀧山)

リハビリテーション：これまでに SCD8 例および MSA4 例の計 12 例の症例が集積された。短期集中リハ前後で SARA が 21.5/18.5 点、FIM-M が 59.5/76.5 点、BBS が 15.0/16.5 点、10MWT が 26.6/23.8 秒への改善が得られており、GAS は PT が 30.0/55.0、OT が 30.0/55.8、ST が 30.8/51.7 と改善が得られていた。短期集中リハによって達成されたリハ目標は、PT では運動・移動、OT ではセルフケア、家庭生活、コミュニティ、運動・移動、ST ではコミュニケーション、コミュニティ、一般的な課題と要求の ICF 領域を改善させた。(宮井) リハビリテーション分科会にて統一メニュー案を作成した(水澤、宮井、高橋、ほか)

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 2 年目であり、1 年目の成果に立脚して研究を推進する期間であった。各分担研究の進捗状況を概観すると、当初の設定目標を越える成果が得られており、きわめて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: CCA として指定難病を申請されている患者数を考慮すると、IDCA 診断基準を満たす患者の集積は思うように進捗していない。その原因は、MSA-C に比べて probable IDCA 基準を満たす患者自体が圧倒的に少ない、IDCA 診断基準が十分に脳神経内科医に周知されていない、孤発性失調症患者の診療において、遺伝性失調症および続発性失調症（特に免疫介在性失調症）が体系的に検索・除外されていない、その他（医師が多忙、など）などと考えられる。遺伝性失調症の希少病型、および免疫介在性失調症を除外するための解析手法の確立など、孤発性失調症患者の診断ワークフローを標準化することが今後の課題と考えられた。今後も IDCA の全国実態調査を継続し、登録患者数を増やしていく予定であるが、そのためにも本研究班の活動等を通じて、脳神経内科医に IDCA 診断基準を周知していく必要がある。（吉田、桑原、水澤）

UMSARS 日本語版：検討の結果、作成した日本語版 UMSARS の信頼性・妥当性を確認した。検者間の信頼性では、便秘に関する 1 項目の質問でのみ 2 次の重み付け Kappa が 0.46 と 0.5 を下回ったが、他の項目ではすべて 0.5 を上回った。信頼性・妥当性を確認した日本語版 UMSARS が完成した。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）

起立性低血圧判定基準：MSA では進行期に入ってからのはじめて 30mmHg-OH の基準を満たす症例も多く、MSA の OH 基準を 20mmHg-OH に緩和しても PD・IDCA との鑑別には大きな影響は

与えないと思われる。MSA 診断における OH 判定基準の緩和は診断精度を向上させると考えられる。（桑原）

MSA 脳画像：読影においては、指定医の中でも臨床研修歴の差により読影結果に変化があることが示唆された。そのため国内の学会における臨床経験年数は妥当と思われる。今後は読影にとり臨床経験がとても重要であるため、出来るだけ効果的かつ画一的な学習方法の開発や人工知能の利用などが必要である。また一方で経験のある指定医でも診断が出来ない症例があり、病理学的所見を裏付ける橋の異常信号、中脳被蓋の萎縮、被蓋の異常信号を簡便に、そして客観的に評価出来る画像手法の開発が正診率の向上に役立つと思われる。（勝野）今後指定難病における MSA 診断基準の改定に向けて努力する。（水澤、佐々木、辻、桑原、勝野、高橋、ほか）

脳表へモジデリン沈着症：今回の調査により、治療の有無、その内容および社会的資源の活用の現状を中心とした本疾患の診療の現状が把握しえた。今後本調査結果な資料に基づき、本疾患に対する周知を進めることが重要であると考えられた。（高尾）

2) 診療ガイドライン(GL)

診療ガイドラインを刊行し普及を進めた。次年度はガイドラインの評価・見直しを進める。（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

希少神経疾患は、様々な要因が関わることから診断基準は、症例が増えるに従い、適宜見直されることとなる。本研究では、これら典型的な症例を機械学習させることで正確に疾患を分類でき

ることが示された。本研究成果である人工知能による機械学習を用いることでその精度をさらに向上できることを示した。(金谷)

4)疫学的研究2

J-CAT： 遺伝子解析を進めた結果、病型が確定された患者の登録数も増えてきている。代表的な病型については登録情報を活用した前向き自然歴調査を推進する必要がある。すでに SCA31、IDCA、SCA1 の研究体制が構築され、個別の研究費が獲得できれば直ちに研究を開始できる。IDCA については実際に調査研究が進んでいる。今後は DRPLA など他の病型についても体制構築を進める。

一方で、一次スクリーニングを行った遺伝性 SCD の 35%は病原性変異未同定であった。これは従来の報告と比較しても多い数字である。理由として、既にスクリーニングを行って陰性だった症例の登録、若年性において常染色体劣性遺伝性 SCD が含まれている可能性、などが考えられた。今後 WES のデータ解析を完了することにより、既知の遺伝性 SCD 症例の切り分けが進み、より精緻な分子疫学が解明される。さらに、新規原因遺伝子が同定される可能性もある。(水澤、班員全員)

自然歴分析手法： 脊髄小脳変性症の病態進展予後の検討は SARA score をアウトカムとして行われ、経年的に反復測定が行われる。欠損値が発生することや必ずしも同じ時間間隔で SARA score が測定されない場合、EUROSCA でも用いられたマルチレベルモデル(混合効果モデル)が有用である。J-CAT 自然歴研究については、欠損値の発生を防ぎ、使用する統計手法を考慮して、生命予後も含めた共通の追跡プロトコルの作成が重要になると考えられた。(大西)

地域別分子疫学： 山陰地域では SCA6 の頻度が最も高く、全国的には頻度が高い SCA3 の頻度が低かった。この傾向は前回調査と同様であり、山陰地域の特徴であると考えられた。(花島)

SCA34： SCA34 は本邦に頻度は低いものの患者・家系が存在する。頭部 MRI で橋底部の十字サインや萎縮が見られた場合は特に本疾患を疑う必要がある。(石川)

SCA36： DAT-SPECT の結果については、Declined DAT Without Evident Parkinsonism (DWEPI)と命名し、SCA36 の病態解明に向けてさらなる解析を検討中である。(阿部)

エクソーム解析： *COA7* は軸索型ニューロパチーを伴う脊髄小脳変性症の新規原因遺伝子であり、その表現型を spinocerebellar ataxia with axonal neuropathy type 3 (SCAN3)と命名し、脊髄小脳変性症の亜型として新しい疾患概念を確立した。*COA7*の同定は、遺伝性末梢神経障害や脊髄小脳変性症を含むさまざまな神経変性疾患に共通する神経変性メカニズムの解明および今後の治療開発に貢献するものと思われる。さらに本研究で樹立したショウジョウバエ疾患モデルを用いることで、今後は薬剤スクリーニング系を用いた治療開発が期待される。(高嶋)

5)診断支援

J-CAT： 全国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)

6) バイオマーカー

赤外線深度センサー：「歩幅のばらつき」、「足幅の平均値」の項目においては、コントロール群との鑑別が可能で、重症度も反映する結果となり、新たな定量的運動失調評価法としての有用性を明らかにした。今後は同一患者で経時的な測定を行い、本装置による計測値と臨床評価スケール得点の変化について比較検討を行う。(池田)

サッケード課題：サッケードの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。眼と指の協働関係については、今回の課題では、小脳障害症例においても健常者と同様、眼の正確さが高いほど指の動きをより正確にしている一方、指の動きの遅さには相関が認められず、健常者との違いが示唆された。今後小脳障害症例の運動障害に、眼の動きがどのように関与しているのか、さらに検討をすすめていく。(宇川)

iPatax：10日間の訓練により、iPataxの速度の変動係数が有意に減少し、STEFの総時間も有意に短縮した。小脳性運動失調患者に対する上肢視標追跡課題訓練は、少なくとも短期的には上肢の協調性やパフォーマンスの改善に有効だと考えられた。iPataxは、SARAには反映されない症状の微小な変化をより鋭敏に検出可能であり、自然歴評価や治療効果判定にも有用と考えられた。(小野寺)

立位・歩行解析：経時的変化のフォローも重要であるが、従来の1年間のフォローの場合、進行により歩行不可能となるため、現在3ヶ月毎にフォローアップを行っている。Gilmanの診断基準で

probable MSA と診断される時点においては既に歩行不可能となっている例が多かった。そのため、possible MSA の段階、さらには診断基準を満たさなくても、MSA が疑われた早期から継続して評価していく必要がある。(佐々木)

3軸加速度計：SARAスコアは1点を単位とする順序尺度スケールであり、MSA-C以外の病型では1年以内の変化を捉えることは困難と考えられる。歩行速度は簡便な評価法ではあるが、測定時の状況や被験者本人の努力次第で容易に変化し得る値であることが問題である。PCSは多変量の歩行パラメータから多変量解析法の1つである主成分分析により合理的に算出された指標であり、単一のパラメータよりSARAスコアとの相関も強く、疾患別の失調性歩行の悪化スピードの差異を定量化するだけでなく、機能予後の予測についても有用な可能性がある。(吉田)

錯視知覚：変性疾患を含む小脳損傷例では錯覚が生じにくく幾何学的に正しい選択肢を選ぶ傾向が明らかとなった。また錯視率はcontrol課題の成績や眼球運動指標と関連していないことから、錯視知覚の変化は眼球運動や低次視機能障害によるものではないと考察した。運動学習に重要とされる小脳だが、本検討より錯視図形の知覚にも関与している可能性が示唆された。(田中)

MAO-B 選択的 PET：¹⁸F-SMBT-1は選択的MAO-B PET トレーサーの有力な候補であり、生体脳内のアストログリオシスを質的にモニターリングすることができる可能性がある。今後、MSA凍結脳切片のオートラジオグラフィーにおいてMAO-Bへの結合を確認後に、¹⁸F-SMBT-1 トレーサーを用いたPET検査をMSA患者に応用することを考えている。(武田)

末梢血単球：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。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)

MicroRNA : 本研究では血漿中の複数の 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。hsa-miR-19b-3p と hsa-miR-24-3p は、PD 患者および MSA 患者の血清と髄液で発現の変動することが既に報告されている。また、hsa-miR-19b-3p と hsa-miR-24-3p の各発現量には強い相関が認められた。このことから、両者には共通の pathway に関与している可能性が考慮された。GO process 検索においてはドパミン・カテコラミンのシナプス伝達に関する pathway との関与が示唆された。複数のサンプルで発現変動が認められること、シナプス伝達などの GO process との関連が示唆されたことより、これらの miRNA は PD や MSA の病態や反映している可能性がある。(佐々木)

7)治療支援

ITB 療法 : ITB 療法により ADL 改善・維持効果が証明できるのか、今後の評価の蓄積が必要である。痙縮や関節拘縮については、ITB 療法による痙縮緩和効果が反映できる可能性があると考えられる。SF-36v2 と自己評価票のような主観的な評価においては、ITB 療法導入例は未導入例に比し評価が悪い傾向にあった。選択バイアスとして、病状の重い患者ほど ITB 療法を導入している可能性があることや、対象者バイアスとして患者の性格や ITB 療法への期待と現実のギャップが関わっている可能性がある。ITB 療法による ADL の改善効果について、客観的かつ有意な治療効果

であるのかどうかをさらに評価症例を増やして検討を続ける必要がある。(瀧山)

リハビリテーション : 短期集中リハビリテーションに GAS を導入することは、個人の生活スタイルや希望、重症度に応じた活動・参加領域に対する「目標設定」や「効果判定」を行うために有用であると考えられる。今後は、1)GAS による目標設定の有無が介入内容と効果を変化させるかどうか、2)GAS による変化と患者・医療者が感じる効果は関連しているのかどうかを検証する必要がある。(宮井) 今後、わが国の SCD・MSA リハビリテーションの現状を明らかにすると共に、統一メニューの普及に努める。(水澤、宮井、高橋、ほか)

E. 結論

本年度は、IDCA 診断基準案の検証と全国調査の開始、MSA 早期診断基準の提唱、診療ガイドライン刊行と普及、患者登録システムの運用とそれを活用した診断支援・前向き自然歴研究開始、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。