

厚生労働科学研究費補助金 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 国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター病院  
小児神経診療部 部長

佐々木 征行

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、臨床調査個人票のデータ収集・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：「特異性小脳

失調症(IDCA)」の診断基準案に基づく全国調査を推進し、IDCA の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、適正な自律神経障害・画像所見の判定基準を提唱した。小脳高次機能分科会にて CCAS Scale の日本語版原案を作成した。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月に刊行した診療ガイドラインについて、学会・講演会・総説等で周知を行い活用を推進した。リハビリテーション分科会にて SCD・MSA のリハビリテーションの現状等について関連学会を通してアンケート調査を行った。(3)疫学的研究 1：臨床調査個人票に基づきデータベースを作成して統計学的分析を行った。(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、1460例の登録を達成した。自然歴研究分科会を構成し SCA31, SCA1, IDCA の前向き研究を推進した。JASPAC 及び JAMSAC の従来の臨床試料収集も順調に進捗した。小児期発症の SCD の分子疫学解明を推進した。地域別の遺伝型頻度の調査を行った。SCA34・CANVAS・SCA36 の疫学を示した。COA7変異陽性症例の臨床・筋病理学的特徴を明らかにした。(5)診断支援：J-CAT809例の遺伝子検査を行い結果を報告した。診療に対する問い合わせに対応した。二次性失調症の鑑別のため、特に自己抗体の検査体制の整備を進めた。(6)バイオマーカー：赤外線深度センサー、サッケード課題、3次元触覚/力覚インターフェースデバイス、モーションキャプチャー、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。MAO-B 選択的 PET トレーサー<sup>18</sup>F-SMBT1 を開発し MSA に応用した。患者末梢血単球のバイオマーカーとしての有用性を検証した。(7)治療支援：ITB 療法の痙性対麻痺に対する治療効果を多施設共同研究で検証した。ゲノム編集による DRPLA の治療可能性を示した。アンケート結果に基づきリハビリテーション分科会にて統一メニューを作成してホームページで公開した。患者・家族会との協力・連携のため、普段から電話相談などを担当するとともに、研究報告会にも参加、発信してもらい交流を深めた。SCA Global、ARCA Global、MSA International などの国際コンソーシアムに参加し、国際的連携も推進した。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: IDCA診断基準<sup>1)</sup>にて probable IDCA の基準を満たす患者を対象とした。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、Japan Consortium of ATaxias (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、高橋、水澤)

MSA 早期診断基準: 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。Gilman の診断基準で probable と診断された MSA 80名(MSA-C 41名、MSA-P 39名)と SCA3 24名を対象とし、1.5T の MRI 装置で撮像した頭部 MRI の T2 強調画像を評価した。橋の異常信号を grade 0;信号変化なし、grade 1;縦の高信号あり、grade 2;十字の高信号ありに分類し、grade 1 あるいは grade 2 を HCB 陽性とした。また、MSA 80名において、head-up tilt 試験における OH(収縮期血圧 30mmHg または拡張期血圧 15mmHg 以上の低下)と HCB の出現時期を Kaplan-Meier curve を用いて比較した。(水澤、佐々木、辻、桑原、勝野、高橋、ほか)

小脳高次機能:分科会を立ち上げて小脳疾患における高次機能評価の重要性、大脳-小脳連関と運動学習に関する課題、Schmahmann による CCAS-Scale の日本語訳について検討を行った。(水澤、田中、高橋、ほか武田克彦 研究協力者)

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、水澤)

## 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

2004~08 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脊髄小脳変性症(SCA)の新規登録症例 7,073 例、多系統萎縮症(MSA)の新規登録症例 4,957 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。今年度においては、2009~2014 年度分のデータを新たに国に申請を行い、2004~2014 年度における疾患の全容を明らかにする。(金谷、水澤)

## 4)疫学的研究2

J-CAT:運動失調症の患者登録・自然歴調査 J-CAT(Japan Consortium of ATaxias)を運用した。1)クラウドサーバーを用いた Web 患者登録システム、2)専任業者を活用した遺伝子検査検体ロジスティックス、3)各検査施設と連携した脊髄小脳変性症(SCD)の遺伝子検査体制を確立し患者登録を推進した。DNA・Cell line リソース収集を推進した。ホームページ(HP)を開設し広報を推進した。登録された症例に関しては、全例において頻度の高い疾患(SCA1, SCA2, MJD/SCA3, SCA6, SCA8, SCA12, SCA17, SCA31, SCA36, DRPLA,HD)のスクリーニングを行った。その結果を検体受領後 6 ヶ月以内に主治医に報告した。

変異陰性症例については家族歴陽性例・若年発症例を中心として、全エクソーム解析(WES)を含めた追加解析を行った。代表的な病型については研究分科会を構成して、J-CAT の登録情報を活用した前向き自然歴調査研究の準備を行った。J-CAT 登録症例から IDCA の診断基準を満たす症例を抽出した。(水澤、班員全員)

MSA 患者登録・自然歴調査: 本研究では、臨床評価スケールの UMSARS 日本語版の標準化し、多系統萎縮症に対して、多施設共同の患者レジストリーを構築し、日本の多系統萎縮症患者の自然歴の記述統計を行い、自然歴と関連する臨床因子を明らかにすることを目的にしている。前向きに、6 ヶ月に 1 回の電話インタビューによる ADL 評価(UMSARS part 1)、12 ヶ月に 1 回の運動機能評価(UMSARS part 2)の評価を継続している。(辻)

自然歴分析手法: 欠測データ発生メカニズムとその対処方法についての方法論について利点と欠点などについてまとめ、J-CAT 自然歴研究における収集される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、今後の応用の可能性を考察した。(大西)

地域別分子疫学: 鳥取県全域・島根県東部の主要な医療機関(脳神経内科)を対象にアンケート用紙を送付し回答を得た。

現在診療中の鳥取県に住民票のある脊髄小脳変性症患者について病型:CCA, MSA-C, SCA(遺伝型が分かれば明記), SCAR、年齢、性別について回答を得た。除外基準として、感染症、中毒、腫瘍、栄養素の欠乏、奇形、血管障害又は自己免疫性疾患の患者、診療録から収集したデータを用いることに対して拒否の申し出があった患者とした。(花島)

小児期発症 SCD: 家族歴なく、15 歳以前に非進行性あるいは緩徐進行性の小脳性運動失調症を呈し、一般的に行われている中枢神経画像検査や血液検査などで診断確定ができず、次世代シーケンサーによる遺伝学的解析 (WES) を受けた患者 32 名を対象とした。(佐々木征行)

SCA34・CANVAS・SCA36: 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なった。また CANVAS については固有感覚障害のある脊髄小脳変性症を対象に病歴から疑い例を発掘し、遺伝子検索は AAGGG repeat を挟む PCR と repeat-primed PCR の両方を実施した。(石川) 明確な表現促進現象を認めた SCSA36 家系について初めて報告した。(阿部)

エクソーム解析: *COA7* 変異の 7 例の臨床的特徴を臨床経過、神経所見、神経画像所見、電気生理学的所見、病理学的所見などから詳細に検討した。遺伝性小脳失調症患者の症例(1406 例)の中から SCA1、2、3、6、78、12、31、DRPLA のリピート伸張異常を認めず、またプリオン遺伝子 (*PRNP*) に異常を認めなかった症例の中から遺伝性小脳失調症の可能性が強く示唆される 96 症例を選出・対象とし、次世代シーケンサー (Ion Proton) を用いた全エクソーム解析を行った。得られた変異は既報告の変異と新規変異に分類し、新規変異に関しては ACMG ガイドラインにそって Pathogenic もしくは likely pathogenic 変異を選出した。(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. 頸部点が移動した実測距離÷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・眼と指の協働運動: サッケード解析: 対象は純粋小脳型の SCA 20 例 (SCA6 と SCA31)、PD 10 名、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、標的は中央固視点より 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。眼と指の協働運動: 対象は純粋小脳型の SCA 8 例 (SCA6 と SCA31)、PD 6 名、NC 10 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)

3次元触覚/力覚インターフェイスデバイス: 遺伝性脊髄小脳変性症確定例またはその疑いのある患者と、健康被験者を対象とした。評価デバ

スには、3次元触覚/力覚インターフェイスデバイスである Geomagic Touch®(3D Systems Corporation)を使用し、運動失調計測用の装置を自作した。運動失調の計測には、中央に 11.2cm の障壁を設置し、水平方向に 18.0cm 離れた 2 点間に高さ 8.0cm の水平方向に押すボタンを設置し、水平方向に 12.3cm 離れた 2 点間には底面に垂直方向に押すボタンを設置した。Geomagic Touch®では 10m 秒毎のペン先端の 3 次元座標が測定可能である。昨年度まではボタン間を 9.5 往復する時間、総軌跡長、平均速度を分析してきたが、本年度はこれに加えて、軌跡を水平方向に 3 分割した測定法や 1 往復毎の軌跡長と時間の変動係数の解析を行った。加えて SARA、ICARS、4.6m 歩行テスト、9-hole peg test の評価も同時に行った。来院可能な被験者には 12 ヶ月後にも同様の評価を行い、縦断的な解析も行った。(勝野)

立位・歩行解析：対象: Gilman の診断基準で possible MSA 以上と診断した MSA 患者 23 名を対象とした。歩行分析を行う直前に疾患重症度を Unified MSA rating scale (UMSARS)で評価した。測定は開閉眼それぞれ 1 分間の立位でと、6 分間で 30m の距離を複数回往復歩行することで行った(6 分間歩行)。得られた 3 次元(左右、上下、前後)の加速度信号を 2 回積分して歩行運動の相対軌道を求めた。加えて、立位時、直進時および方向転換(ターン)時における各方向の軌道振幅の平均値と変動係数 (coefficient of variation: CV)を算出した。これらの指標と臨床症候による重症度である SARA、UMSARS、UPDRS、歩行距離との相関を検討した。歩行解析装置はモーションレコーダー(見守りゲイト®、LSI メディエンス)を使用した。腰背部および胸背部にレコーダーを装着し測定した。(佐々木秀直)

モーションキャプチャー：SCD 患者 30 名、PD 患者 30 名、HC30 名を対象目標症例数とする研究であるが、本年度は純粋小脳型 SCD8 例(CCA 6 例, SCA6 1 例, SCA31 1 例)、PD8 例、HC 8 例で解析を行った。SCD 患者、PD 患者において、事前に神経内科専門医 2 名が指鼻指試験を観察し、明らかな運動失調やパーキンソニズムの存在を確認できず、正常範囲内～軽微な運動障害と判断した症例を選択した。SCD 患者では SARA を用いた評価も行った。参加者の示指および目標物にマーカーを装着後、指鼻指試験を行い、3D モーションキャプチャーである Optitrack V120 Trio を用いて指の軌跡を捉え解析した。目標物に対する指の相対速度に関して 指 - 目標間での最高速度に達する位置を同定し、指 - 目標間の前 1/3、中間 1/3、後 1/3 部位における平均速度をそれぞれ算出した。に関して対象群間で比較検討した。(田中)

MAO-B 特異的 PET：臨床診断は MSA-P で、病理学的検討において小脳及び基底核に  $\alpha$ -シヌクレインの蓄積が確認された 68 歳女性 MSA 患者の凍結脳(小脳)を使用した。クリオスタットを使用し、12  $\mu$ m の脳切片を作成した。ARG は、370 kBq/mL の  $^{18}$ F-SMBT1 を用いて結合評価を行なった。 $^{18}$ F-SMBT1 のみを加えた切片の他に、1  $\mu$ M の SMBT1 と MAO-B 阻害剤である lazabemide で結合阻害を行なった。ARG を行なった切片の隣接切片に対して、MAO-B および  $\alpha$ -シヌクレインの免疫染色を行った。(武田)

末梢血単球：MSA-C あるいは hSCD と診断された患者の末梢血より単球を分離し、それらの表面マーカー(CD14, CD16, CX3CR1, CCR2,

CD62L, CD64)を標識し、フローサイトメトリー法で評価する。MSA-C、hSCD 患者末梢血において、Classical (CD14<sup>++</sup>CD16<sup>-</sup>)、Intermediate (CD14<sup>++</sup>CD16<sup>+</sup>)、Non-classical (CD14<sup>+</sup>CD16<sup>++</sup>)それぞれの単球の比率を比較する。また、Classical、Intermediate、Non-classical それぞれの単球で表面マーカー (CX3CR1, CCR2, CD62L, CD64)を発現している比率を比較する。さらに患者の臨床データ(性別、発症年齢、採血時年齢、罹病期間)と、フローサイトメーターで得られた患者末梢血単球の解析結果との関連性を検討した。前年度から症例をさらに追加し、合計健康者 (HC) 17 例、hSCD 11 例、MSA-C 23 例に対し、計測を実施した。(吉良)

## 7)治療支援

ITB 療法： 全国で対象患者をリクルートし、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。本研究では、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、水澤ほか)

ゲノム編集治療：本研究には 112 CAG リピート伸長を有するヒト Atrophin-1 遺伝子を 1 コピー有する DRPLA モデルトランスジェニック (Tg)マウスを用いた。本モデルマウスは 5~6 週齢より運動機能・活動性の低下、振戦などの DRPLA 病態を呈する。6 週齢においてこれら行動学的指標の低下が確認されたモデル Tg マウスに対して、経静脈的に血液脳関門を超える機能を

持つヒト Atrophin-1 ゲノム編集用 CRISPR/Cas9 AAV ベクターを投与し、中枢神経細胞の変異 Atrophin-1 遺伝子のゲノム編集を行った。AAV ベクター投与による中枢神経系組織内のゲノム編集効率は、ゲノム DNA を鋳型とした Droplet-Digital PCR 法によって行った。マウス運動機能はロータロッド試験、活動量はオープンフィールド試験によって評価を行った。伸長型 CAG リピートより産生されるポリグルタミンタンパク質封入体の評価は、脳組織を用いた免疫組織染色によって評価した。(小野寺)

リハビリテーション：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、ほか板東杏太・水野勝広 研究協力者)。約 4~6 週間の短期集中リハビリテーション目的に当院に入院した SCD 患者に対して、1 日各 1 時間の理学療法 (PT)、作業療法 (OT)、言語聴覚療法 (ST) を提供している。各担当のセラピストが提供したリハビリテーションプログラムについて書面調査を行った。調査項目は ICF (International Classification of Functioning, Disability and Health, WHO, 2001)に基づいて、心身機能・身体構造、活動と参加、環境因子・個人因子、自主練習とした。各項目は、運動療法の種類と内容、対象とした身体部位、実施姿勢に集計・類型化した。重症度別 (SARA 歩行：2-7) のリハビリプログラムについても検討した。各調査項目の実施頻度について療法毎に割合 (%) で算出した。加えて、調査結果に基づいて重症度別のリハビリプログラム案を作成した。(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 : 2018年6月からIDCAの全国調査を開始した。2020年1月時点で多系統萎縮症が除外されたIDCA候補112名が集積され、51名(男性29名、女性22名)のprobable IDCA患者の臨床情報が集積された。発症年齢は $53.0 \pm 12.7$ 歳であり、評価時年齢は $66.4 \pm 13.4$ 歳、罹病期間は $13.4 \pm 6.9$ 年であった。神経症候・所見としては、小脳失調性歩行98.0%、構音障害78.4%、眼球運動障害56.9%、眼振45.1%に認めた。小脳外徴候としては、アキレス腱反射の低下・消失27.4%、深部感覚障害17.6%、不随意運動13.7%、嚥下障害

11.8%、認知症9.8%、Babinski徴候陽性5.9%などであった。また、多系統萎縮症(multiple system atrophy, MSA)の診断基準を満たさない程度の排尿障害は9.8%に見られ、起立試験(Schellong試験)は25.5%で実施されていた。明らかな舌萎縮、筋力低下、筋強剛、表在感覚低下を認めた患者はいなかった。二次性失調症の鑑別に関しては、甲状腺ホルモンは70.6%、抗甲状腺抗体は60.8%の患者で検査され、次いで抗GAD抗体、血中ビタミンはともに37.3%で検査されていた。一方、抗神経細胞抗体は7.8%、抗グリアジン抗体は2.0%と検査実施率が低かった。髄液検査は31.4%で実施されていたが、髄液乳酸・ピルビン酸は11.8%の実施率にとどまった。(吉田、桑原、水澤)

MSA早期診断基準 : 発症2年以内に頭部MRIを撮像した症例において、HCBはMSA-Cの24例中21例(87.5%)に認められ、MJD/SCA3の4例中2例(50.0%)に認められた。発症3年以内に撮像した症例において、grade 2のHCBはMSA-Cの36例中22例(61.1%)に認めたが、SCA3では1例も認めなかった。OHは発症2年以内に検査施行したMSA-A-Cの25例中15例(60.0%)に認められ、Kaplan-Meier curveではMSA-CにおいてHCBの方がOHよりも有意に早期に認められた( $p=0.022$ )。(水澤、佐々木、辻、桑原、勝野、高橋、ほか)

小脳高次機能 : 分科会を立ち上げて小脳疾患における高次機能評価の重要性、大脳-小脳連関と運動学習に関する課題・画像検査との関連についての検討を行った。SchmahmannによるCCAS-Scaleの日本語訳の原案を作成し、Back translationの準備を進めた。(水澤、田中、高橋、ほか武田克彦 研究協力者)

脳表ヘモジデリン沈着症： アンケート調査に対して 1048 名( 18.2%) から回答を得、総数 150 例の症例が確認された。症例を把握している専門医の所属先施設は 93 施設であった。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)。対処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。止血剤などの薬剤を使用した治療はカルバゾクロムスルホン酸ナトリウムとトラネキサム酸の使用が大半であった。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、水澤)

## 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

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(2004~2008 年度)では、SCA 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、瘻性

対麻痺、常染色体劣性遺伝性の順に多いことが示された。また、MSA 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(OPCA)、線条体黒質変性症(SDN)、シャイ・ドレーガー症候群(SDS) の順に多い傾向を示した。(金谷、水澤)

## 4) 疫学的研究2

J-CAT： 2020年3月31日現在、全国から合計 1460名の登録が得られた。1165 検体のDNA・Cell lineリソース収集を達成した。登録患者の男女比はほぼ1:1、全体の2/3が家族性であった。HP は46033ユーザー、97402ページビューを達成した。事務局へのメール連絡件数は1355件、診療に関連するメール相談で事務局担当医師が回答した件数は77件であった。

登録した症例に対しては、一次解析としてトリプレットリピート病及びSCA31の遺伝子検査を行い結果を返却した。809例で遺伝子検査(一次スクリーニング)が完了し、363例で病型を確定した。遺伝子解析の結果は、SCA31: 118例(12.4%)、SCA6: 109例(12.3%)、MJD/SCA3: 74例(10.0%)、DRPLA: 25例(3.3%)、SCA2: 15例(1.7%)、SCA1: 11例(1.5%)、SCA8: 6例、HD4例、SCA36: 1例であった。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、SCAR8: 15例、SCA5: 2例、EA2: 2例を同定した。合計で 382例(47.2%)において病型を確定した。

J-CAT の登録情報を活用して IDCA の診断基準を満たす症例を抽出した。孤発性 SCD 232 例中、自律神経障害・脳幹萎縮あり(162 例)、遺伝子変異あり(23 例、SCA6: 12 例、SCA31: 8 例、MJD/SCA3: 1 例、DRPLA: 1 例、SCA8: 1 例)を除いた 16 例(7%)が IDCA の候補症例と

考えられた。(水澤、班員全員)

MSA患者登録・自然歴調査: 2016年8月より症例登録を開始し、2020年3月末時点で今年度30例、累積で448例の登録数を達成した。臨床データの入力、欠損データの照会、インタビューなどの業務を開発業務受託機関に委託して、試験の品質管理を行うことで、品質を保証している。UMSARS日本語版の標準化に関する論文、自然歴の記述統計に関する論文を準備している。(辻)

自然歴分析手法: これまでの欠測値の取り扱いに関しては、欠測値を含む対象のデータを削除して分析する簡易な方法が適用されていたが、近年、欠測値を補完するモデルを用いて欠測値の補完を行い、欠測値が埋められた完全データを複数作成し、完全データに対して予定された解析を行い、得られた複数の結果を併合する手法である多重補完法 (multiple imputation; MI)が行われるようになった。MI法は、平均値補完など単一の値を埋めて解析する手法と比較して、バラツキの過少評価を防ぐことができるため、欠測値を伴ったデータに対する手法として主要な手法の一つとなっている。(大西)

地域別分子疫学: 20/20施設(回収率100%)からの回答では患者数113例であり、脊髄小脳変性症の有病率は人口10万人あたり20.3人と計算された。孤発例は58.6%、ADSCA37.8%、ARSCA3.6%であった。ADSCAの遺伝型別頻度はSCA6 40.5%、SCA3121.4%、SCA8 7.1%、DRPLA 4.8%であった。MJD/SCA3は存在せず、分類不能が26.2%であった。(花島)

小児期発症SCD: 32例中WESで遺伝子異常が確定したのは19名(59%)で、確定しなかつ

たのは13名であった。確定例では優性(顕性)遺伝性が多く、11例(*ITPR1* 3例、*CACNA1A* 3例、*TUBB4A*、*SPTBN2*、*KCNC3*、*ATP1A3*、*NKX2-1*変異例が1例ずつ)であった。このうち*CACNA1A*変異の1例と*NKX2-1*変異例では頭部MRIで小脳萎縮を認めず、それ以外では軽度の小脳皮質萎縮を認めた。*TUBB4A*変異例は小脳萎縮に加え大脳萎縮と大脳白質異常信号を認めた。劣性(潜性)遺伝性は7例(*AHI1* 2例、*POLR3B*、*SEPSECS*、*APTX*、*NUS1*、*MSTO1*変異が1例ずつ)であった。*POLR3B*変異例では小脳萎縮が強く大脳白質異常信号も伴っていた。*AHI1*変異の1例と*NUS1*変異例では小脳萎縮を認めず、他の4例は軽度小脳萎縮を呈した。X-linkedは*THOC2*変異1例で軽度小脳萎縮を認めた。一方遺伝子変異を認めなかった13例では、小脳萎縮の強い例が5例あり、小脳萎縮を認めなかったのは2例、残り7例は軽微な小脳萎縮を認めた。(佐々木征行)

SCA34・CANVAS・SCA36: SCA34に関しては、1例において*ELOVL4*に英系加入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。これらの症例について、神経症候を整理すると、歩行失調で発症し、進行は比較的緩徐で、眼球運動において垂直方向の運動制限があること、下肢腱反射亢進・病的反射陽性、痙縮、頭部MRIで橋底部の十字サインが高頻度で認められることが判明した。紅斑角化症は低頻度であったが、陽性例はSCA34に極めて特徴的であると考えられた。

一方CANVASについては、孤発例1例のみ固有感覚障害を伴った運動失調症を見出した。症例は58歳で歩行失調をもって発症し、10年で杖歩

行と緩徐に進行した。神経学的には、注視方向性眼振と軽度の運動失調、深部感覚優位の感覚低下、Head impulse test での catch up saccade(CUS) を認めた。頭部 MRI では軽度の小脳萎縮(小脳虫部背側, a、b と外側半球 crus )を認め、後根神経節障害として矛盾しない感覚神経障害、caloric test 無反応を認めた。以上より小脳、感覚、前庭の3系統障害があり、臨床的に CANVAS と考えた。遺伝子レベルでも repeat-primed PCR にて CANVAS 患者と同様の RFC1 のイントロン 2 の AAGGG repeat の異常伸長を確認した。(石川)

SCA36 の症例は 36 歳男性。35 歳時より歩行時のふらつきで発症し、構音障害、四肢失調、失調性歩行など体幹失調主体の小脳失調と、舌の線維束性収縮、下顎反射亢進、下肢深部腱反射亢進など、運動ニューロン徴候を認めた。頭部 MRI では小脳虫部の萎縮を認め、遺伝子検査により SCA36 と診断した。本症例の祖父が 75 歳、父が 50 歳に発症し、明確な表現促進現象を呈していた(阿部)

エクソーム解析：COA7 変異症例 7 例全例とも軸索型ニューロパチーを呈していた。6 例で小脳失調および軽度の小脳萎縮を認めたが、1 例は認めなかった。興味深いことに、新規に同定した 2 症例では、パーキンソニズムやジストニアなどの錐体外路症状も呈しており、L-dopa が有効であった。1 例ではダットスキャンでは著明な集積低下を認め脳深部刺激療法が有効であった。認知機能面では 3 例で障害を認め、MRI でも大脳深部白質病変を認めた。また 2 例で脊髄萎縮を認めた。血液検査では、6 例で CK もしくは乳酸・ピルビン酸の上昇を認め、筋生検では少数の ragged-red fiber および CCO 欠損線維を認め、subclinical mitochondrial myopathy を示唆する所見を認めた。遺伝性小脳失調症 96 症例の全

エクソーム解析においては、10 例(10.4%)に既報告の病的変異を、18 例(18.8%)に新規変異を認めた。既報告の病的変異は、CACNA1A、KCND3、GRID2、DNMT1、PEX10、NOTCH3、KIF5A、PMP22 (deletion)、SH3TC2 であり、新規変異は ELOVL4、TMEM240、CACNA1A、CCDC88C、KCNA1、SPG7、SPG21、SPAST、KIF1A、AP5Z1、GRM1、ERCC6、ANO10、SYNE1、PTRH2 であった。(高嶋)

## 5)診断支援

J-CAT：809 例で一次スクリーニングが完了し 382 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：運動失調症を呈する患者群(25 名)と、歩行障害を認めないコントロール群(25 名)の 2 群間において、「歩幅(両かかと間の縦軸の距離)の変動係数」、「足幅(両かかと間の横軸の距離)の平均値」の項目で有意差( $p < 0.001$ )を認めた。また同項目においては、SARA スコアや ICARS スコアと有意な相関を認める結果が得られ、その成果を報告した。SARA 歩行サブスコアや ICARS 歩行サブスコアにおける解析でも同様に有意な相関を認める結果が得られた。

また、半年毎の経時的な測定においては、SCA6 のような進行が緩徐で SARA スコアや ICARS スコアの経時的な変動が乏しい運動失調症患者であっても、足幅の平均値が増大する傾向を認めた。一方で MSA-C のような比較的進行の

早い運動失調症では、SARA スコアや ICARS スコアの増悪に伴い各種計測値の増悪を認めたが、計測期間中に途中脱落した例が目立つ結果となった。足幅の経時的な測定は経過観察に有用である可能性が示唆された。(池田)

サッケード解析・眼と指の協働関係：サッケード解析：SCA では潜時の延長、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。一方 PD では、潜時は延長傾向を示したが重症度との相関は認めず、振幅は有意に減少し重症度との相関を認めた。SCA と異なりオーバーシュートするサッケードは少なかった。眼と指の協働関係：SCA では NC や PD に比べて指が最終到達点に到達するまでの時間が有意に長い。指の動きにかかる時間の延長が目立つが中心から 10°に標的を提示した場合は PD の方が SCA より有意に延長を認めた。VGR 課題では、眼の動きの最終到達点と指標との距離が近いほど指の動きの最終到達点と指標とがより近く reaching が正確になるという関係が認められたが、SCA ではその相関が NC や PD に比べて弱かった。SCA ではばらつきが大きく、眼と指の時間的カップリングが障害されている可能性が示唆された。(宇川)

3次元触覚/力覚インターフェイスデバイス：評価対象は、脊髄小脳変性症患者 42 例 (SCA2 1 例、MJD/SCA3 6 例、SCA6 6 例、SCA31 7 例、遺伝子検査未実施の遺伝性脊髄小脳変性症 22 例) 及び健康被験者 34 例である。このうち脊髄小脳変性症患者 30 例に対して 12 カ月後にも同様の評価を実施した。被験者の年齢は、脊髄小脳変性症患者 60.5 ± 10.7 歳、健康被験者 60.4 ± 11.3 歳であった。罹病期間は 9.1 ± 4.9 年で SARA スコアは 14.5 ± 5.9 点であった。

軌跡長、測定時間、速度のうち、患者群と健常

群で最も差が明確だったのは測定時間であった。総時間・総軌跡長・平均速度・1/3 毎の時間、軌跡長、速度・変動係数のうち、SARA スコアおよび上肢 SARA スコア、罹病期間との相関を解析した結果、SARA スコアと最も強く相関したのは平均速度であった ( $R=-0.743, p<0.001$ )。一方、上肢 SARA スコアは 3/3 の速度で最も強い相関を示し ( $R=-0.556, p<0.001$ )。罹病期間は 3/3 の測定時間で強い相関を示した ( $R=0.466, p=0.002$ )。12 カ月後に有意差を持って変化したのは総軌跡長のみであった。(勝野)

立位・歩行解析：MSA 患者 22 名で解析し、MSA-C, MSA-P 間の比較と 3 ヶ月ごとの経時変化を評価した。重症度スコアとの相関では、直進歩行時の上下平均振幅 (VT) は UMSARS や歩行距離と有意な相関を認めた (UMSARS;  $R = -0.7754, p = 0.0004$ , 歩行距離  $R = 0.9035, p < 0.0001$ )。歩行解析による測定値は、MSA の重症度と相関した。MSA-C 12 例と MSA-P 7 例を比較した。年齢、罹病期間は有意な差を認めなかったが、UMSARS は MSA-P の方が有意に高く (Ave 11.5 vs 15.0,  $p = 0.0385$ )、VT は MSA-P の方が有意に低かった (0.0161 vs 0.0120,  $p = 0.0451$ )。(佐々木秀直)

モーションキャプチャー：SCD 患者では、PD 患者、HC に比して最高速度に達する位置がやや後方に位置し、後 1/3 における平均速度が速い傾向がみられた。最高速度位置や平均速度と SARA との相関はみられなかった。(田中)

MAO-B 選択的 PET： $^{18}\text{F}$ -SMBT1 の集積パターンは MAO-B の免疫染色パターンに類似していた。また、SMBT1 による self block では、大部分の集積が消失した。MAO-B 阻害剤である lazabemide による結合阻害においても  $^{18}\text{F}$ -

SMBT1 の結合は大部分が阻害されていた。(武田)

#### 末梢血単球 : Intermediate

(CD14<sup>++</sup>CD16<sup>+</sup>) 単球の割合の割合は、HC (n=17)、hSCD (n=11)、MSA-C (n=23) でそれぞれ 5.7±1.0%、6.9±1.7%、3.0±0.3% と、MSA-C で有意に低下していた (vs HC: p<0.05, vs SCD: p<0.01)。CD62L<sup>+</sup>/Classical 単球の割合は、HC、hSCD、MSA-C において、それぞれ 50.4±7.9%、30.1±6.4%、20.4±5.1% であり、HC と比較して MSA-C で有意に低下していた (vs HC: p<0.01)。CD62L<sup>+</sup>/Intermediate 単球の割合は、HC、hSCD、MSA-C において、それぞれ 34.9±5.2%、17.8±2.2%、13.4±4.2% であり、HC と比較して MSA-C (vs HC: p<0.01)、hSCD (vs HC: p<0.01) いずれにおいても有意に低下していた。加えて MSA-C 患者において、これらの傾向と罹病期間、MRI 所見との関連を調べたところ、Intermediate (CD14<sup>++</sup>CD16<sup>+</sup>) 単球の割合が罹病期間と正の相関を認め (p<0.05)、さらに延髄横断径と有意な逆相関 (p<0.05)、小脳虫部垂直径とも逆相関の傾向が認められた (p=0.066) (吉良)

## 7) 治療支援

ITB 療法 : 2019 年 12 月までに計 23 例を評価した。ITB 療法導入例は 9 例 (男性 7 名、女性 2 名、導入までの平均罹病期間 16 年、ITB 療法平均治療期間 3 年 9 ヶ月)、未導入例は 14 名 (男性 8 名、女性 6 名、平均罹病期間 18 年)、平均年齢は ITB 療法導入例 54 歳、未導入例 49 歳であった。SPRS の総点は ITB 療法導入例 17.8 点、未導入例 19.4 点で有意差なく、各 13 項目の得点のうち、膀胱直腸障害に関する 1 項目は ITB 療法導入例において有意に点数が低かった。

10メートル歩行速度は ITB 療法導入例で 0.52m/s、未導入例で 0.53m/s と差は認めなかった。SF-36v2 は、8 つの下位尺度のうち、体の痛み、活力、社会生活機能の 3 項目で ITB 療法導入例において満足感が高い傾向、残る 5 項目は ITB 療法未導入例において満足感が高い傾向であったが、優位差を認めた項目はなかった。症状自己評価票の結果からは、全体的な満足感において ITB 療法導入例において優位に自己評価が良かった (p<0.05)。(瀧山、水澤ほか)

ゲノム編集治療 : AAV ベクター投与によりゲノム編集を受けた DRPLA モデル Tg マウス脳内のゲノム編集効率は、大脳皮質においておよそ 30~35% であり、脳組織内においてモザイク状に誘導されていた。

112 CAG リピート DRPLA モデル Tg マウスは、9 カ月以内に全頭が死亡したが、AAV 投与を受けた Tg マウスでは、全てのマウスが 9 カ月を超えて生存し、平均値で 10 カ月程度の寿命延長効果を認めた。

運動機能評価と活動量の評価を経時的に実施した結果、AAV ベクター非投与 DRPLA Tg マウスの機能は、死亡まで加齢に沿って低下した。一方で、AAV ベクター投与により、変異遺伝子の発現抑制を受けた DRPLA Tg マウスでは、野生型と比較して低いスコアであるものの、有意に AAV ベクター非投与群よりも高い機能スコアを維持し続けた。

脳組織の病理学的な評価の結果、AAV ベクター非投与 DRPLA Tg マウス神経細胞では全ての細胞でポリグルタミン封入体の形成を認めた。一方で AAV ベクター投与を受けた DRPLA Tg マウスでは、モザイク状にポリグルタミン封入体陰性の神経細胞を認め、その比率はゲノム編集効率と相関していた。(小野寺)

リハビリテーション: リハビリテーション分科会にて統一メニュー案を完成し、ホームページで公開した(水澤、宮井、高橋、ほか板東杏太・水野勝広 研究協力者)。心身機能に対しては1)運動失調の改善を目的とした協調性運動とバランス練習、2)廃用症候群の改善を目的とした関節可動域運動や筋力増強運動や全身持久力運動、活動と参加に対しては3)病期に応じて生活機能を最適化するためのADL練習、環境因子や個人因子に対しては4)転倒や廃用予防のための自主練習指導、5)福祉用具の選定や居住環境と在宅サービスの確認が行われていた。(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3年目であり、3年間の集大成として研究成果をとりまとめ、課題を整理しさらなる発展を目指す期間であった。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。また、本報告書の最後に各研究者の特筆業績を示す。

##### 1)診断基準・重症度分類

IDCA: 海外で報告されているsporadic adult-

onset ataxia (SAOA)と比較すると、本調査のprobable IDCA患者では総体的に小脳外徴候の頻度が低く、特に錐体路徴候を伴う頻度が低かった。すなわち、より純粋な小脳型失調症の患者群であると言える。ただし、本IDCA患者群ではMSA-Cや遺伝性失調症はかなり慎重に除外されているが、二次性失調症の鑑別は必ずしも十分とは言えない実態が明らかになった。これには実臨床における必然性、検査のアクセシビリティや検査費用などが影響していると思われる。今後、学術的な意味での診断基準の精度向上のためには、二次性失調症の鑑別、特に自己免疫学的な検査をどのように体系づけて診断基準に組み入れるか、また同時にそのための診断支援体制をどのように構築するか、が課題である。

本調査の最も重要な点はある時点での単発的な調査にとどまらず、追跡調査を行ない、随時診断の見直しを図ることにある。特に罹病期間5年未満のpossible IDCA患者に対する追跡調査は必須である。その観点から2018年12月までに登録された33名(probable IDCA患者30名、possible IDCA患者3名)には文書にて追跡調査依頼を送付した。その結果、罹病期間37年のprobable IDCA患者で新たに抗TPO抗体異常高値が判明した。また、罹病期間3年のpossible IDCA患者1名でMSA-Cへの移行が疑われた。(吉田、桑原、高橋、水澤)

MSA 早期診断基準: MSA-CにおいてHCBは発症2年以内の早期でも感度が高い所見であり、OHよりも早期に出現する。発症3年以内と早期に出現するgrade2のHCBはMSA-CとMJD/SCA3の鑑別において、MSA-Cに特異的な所見である。(水澤、佐々木、辻、桑原、勝野、高橋、ほか)

小脳高次機能: 小脳における高次機能評価・運

動学習との関連性を研究していくことは重要であると考えられた。今後 CCAS-Scale の日本語版を完成し、この研究班で研究を進めていき、本邦のデータをとっていく方針である。(水澤、田中、高橋、ほか 武田克彦 研究協力者)

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、水澤)

## 2)診療ガイドライン(GL)

診療ガイドラインの普及・評価・見直しを進める。疫学・診断・評価指標・バイオマーカー・治療に関するさらなるエビデンスを創出する必要がある。(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

MSA及びSCAの解析に介して、解析に適さない症例が、MSAで4,949例中1372例、SCAで7,073例中2,241例が認められる等、欠損値の補正が今後の課題である。2008～2014年度のデータを追加することで、より長期の予後を評価するとともに、SCAについては2009～2014年度における常染色体劣性及びその他の遺伝性の症例を加えることで診断の精度向上を図る。追加症例については、国にデータ提供を申請した。(金谷、水澤)

## 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、DRPLA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。一方で、全体の半数以上は病原性変異未同定である。家族例については引き続きWESを進め、より網羅的かつ精緻な分子疫学を解明し、原因未確定例に関しては新規原因遺伝子探索を積極的に進めることにより、遺伝性SCDの全容解明を進める。孤発例に関しては多系統萎縮症早期例、遺伝性SCD、自己免疫性小脳失調症その他の二次性失調症の鑑別をさらに進め、IDCAの調査研究に貢献する。多系統萎縮症早期例疑いについては追跡調査により、MSA早期臨床像を明らかにする。自己免疫小脳失調症についてはJ-CATの検体ロジスティクスを活用して血漿等の臨床試料を収集し、診断支援システムを構築する(水澤、班員全員)

MSA患者登録・自然歴調査： 448例の累積登録数を達成し、多系統萎縮症患者を対象としたレジストリー、前向き観察研究として、世界最大規模である。欧米以外からの多系統萎縮症の自然歴に関する前向き報告は乏しく、本レジストリーのデータは、今後の多系統萎縮症の臨床研究の基盤となるだろう。(辻)

自然歴分析手法： J-CATの自然歴研究や除外診断が中心となるIDCAの臨床背景および自然歴研究においては、欠測値が発生する可能性が十分考えられる。欠測値を適切に処理しない分析は推定結果に無視できないバイアスが生じることから、多重代入法は一つの解決策として検討の余地があり、J-CAT自然歴研究への応用も期待できる。ただし、欠損のメカニズムによっては



必ずしも期待される効果が得られない可能性も念頭に置く必要がある。(大西)

地域別分子疫学： 脊髄小脳変性症の有病率は人口10万人あたり20.3人と計算された。ADSCAの中ではSCA6が最も多く、SCA31がそれに続き、この傾向は1998年と不変であった。有病率はSCA6 3.1人、SCA31 1.6人(いずれも人口10万人あたり)であり、1998年と比較してやや大きい値であった。高齢化・人口減少が進行した影響も考えられた。今回の調査では鳥取県にMJD/SCA3は存在しなかった。全国データと比較してSCA3が少ないことは鳥取県の特徴のひとつと考えられた。分類不能が26.2%と多かった。(花島)

小児期発症SCD： 遺伝子異常確定例19例のうち強い小脳萎縮を認めたのは1例だけであった。顕性遺伝性疾患ではいずれも小脳萎縮はあっても軽度であった。一方原因遺伝子が確定しなかった13例中5例では強い小脳萎縮を認めていた。強い小脳萎縮を認めても必ずしもWESで診断確定するわけではない。逆に小脳萎縮がなくても遺伝子異常が4例で確認され、小脳萎縮の有無はWES実施の指標にはならなさそうである。(佐々木征行)

SCA34・CANVAS・SCA36： SCA34、CANVASともに頻度は低い特徴的な臨床像を呈しており、臨床診断が非常に重要であることが分かった。この点で、今回の解析で重要と考えられたポイントを診療ガイドラインに盛り込むことで、遺伝子検査を経て診断に至ることが可能であると考えられた。(石川) SCA36家系において表現促進現象を生じる機序については、現在検討中である。(阿部)

エクソーム解析： COA7 異常は小脳失調、ニューロパチー、錐体外路徴候、痙性、認知機能障害、ミオパチーなど多系統の障害を引き起こすことが明らかになった。COA7 異常症の病態解明は、遺伝性ニューロパチー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さらなる病態解明および今後の治療開発に貢献するものと思われる。リピート伸長異常が同定されない遺伝性小脳失調症においては、引き続き全エクソーム解析を継続して実施し、今後は新規原因遺伝子の探索を進める。(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、班員全員)

## 6)バイオマーカー

赤外線深度センサー： これまで困難であった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。今後さらに歩行解析研究を進展させ、定量的評価が難しかった失調性歩行の新しい指標として活用することを目標とする。また、今後は治療法開発に向けた治療効果判定の新たな評価指標としての活用を目標とする。(池田)

サッケード課題： サッケードのパラメーターで臨床症状との相関を認める項目は、PDとは異なっていた。眼と指の協働関係については、SCAで眼と指の時間的空間的カップリングが障害されている可能性が示唆された。これらの異常所見はPDで

は認められないことから、SCA に特異的と考えられ、小脳症状のバイオマーカーとして治療やリハビリテーションの効果判定などに役立つ可能性がある。また、今後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れば、これらの異常所見が病型鑑別や早期診断を可能にするバイオマーカーとなることも期待される。(宇川)

3次元触覚/力覚インターフェイスデバイス：今回我々が開発した失調評価デバイスによる評価では、機械による評価であるため評価者間・評価者内誤差は生じる可能性はなく、また検査の再現性も良好であった。さらに今回の評価法は、従来の指標とは異なり連続変数による評価であるため、SARA や ICARS では検出できない経時的な微細な変化をとらえることができたと考える。本評価法を利用することで、既存の評価指標と比較して、治療効果を確認するのに必要な症例数を減らすことができ、今後治験における評価指標等への応用も期待できると考えた。(勝野)

立位・歩行解析：MSA において VT は歩行距離、UMSARS と非常に高い相関を示している。これには二つ可能性がある。一つは、筋緊張の低下により、床の蹴り上げが低くなっている可能性がある。小脳性運動失調では測定障害や協調運動障害を呈することは良く知られているが、筋緊張も低下する。もう一つは、測定障害により左右の振幅が増してしまっており、その分上下の動きが減ってしまっている可能性を推測する。これには、患者の観察のみならず、ロボットなどによるシミュレーションが必要である。今回、直進歩行時の VT は Linear な悪化を示さなかった。リハビリによる代償の他、歩行悪化について、パーキンソン症状や小脳性運動失調の他、錐体路徴候や自律神経症状などが影響している可能性がある。(佐々木秀直)

モーションキャプチャー：SCD と PD の運動障害を比較する研究は、振戦、上肢運動、歩行に関する報告などがある。これらは進行した症例での比較であり、軽微な症状において検討した報告はみられない。現時点での予備的検討結果では、SCD 患者は他の参加者群よりもやや後半に最高速度に達し、その後も速度が保たれる傾向がみられた。これらのパラメーターは SARA 上肢項目との相関はみられなかったが、通常の観察では捉えにくい軽微な測定障害などの存在が結果に影響している可能性が考えられた。そこで、測定障害と目標物に対する指の相対速度の関係を明らかにするために、臨床上、上肢に明らかな測定障害を有する SCD 患者 4 名と有さない 3 名について追加検討を行った。この結果、測定障害を有する場合、やはり後 1/3 における平均速度が速いことが確認された。(田中)

MAO-B 選択的 PET： $^{18}\text{F}$ -SMBT1 が MAO-B を検出できることが確認できた。Cold 体の SMBT1 を用いた self block で結合の大部分が消滅したことから非特異的結合が少なく、また、MAO-B 阻害剤による結合阻害でも集積が著しく低下したことから、 $^{18}\text{F}$ -SMBT1 は、集積 MAO-B に特異性の高いトレーサーであると考えられた。

MAO-B とタウ凝集体に結合する PET トレーサーである  $^{18}\text{F}$ -THK5351 を使用して、MSA 患者の検討が行われており、MSA-C は橋、小脳白質の集積が有意に高集積であり、橋、小脳白質の集積は MSA 患者の症状に相関するとの報告がある<sup>4)</sup>。MSA に  $^{18}\text{F}$ -SMBT1 を用いることにより、 $^{18}\text{F}$ -THK5351 よりも、パーキンソン病等の他疾患との鑑別や、トレーサー集積から MSA の重症度の類推等に使用できる可能性がある。(武田)

末梢血単球：MSA-C では他の神経疾患と比較して髄液中炎症性サイトカインレベルが上昇して

いる[。このことは、MSAの病態形成に炎症性機序が存在することを示唆する。さらに髄液中CCL2/MCP1レベルについては、MSAで罹病期間と負の相関を認め、またIL-6は橋の萎縮と相関関係が見られた。CCL2/MCP1レベルは、疾患初期は正常値より高値で、慢性期には正常値を下回っていたことから、CCL2/MCP1による末梢のCCR2(CCL2/MCP1の受容体)発現細胞(単球、T細胞、NK細胞、B細胞など)の病変部への動員は疾患初期に行われ、慢性期にはこれらの末梢炎症細胞の関与は少ないことが考えられる。疾患初期に脳内へ浸潤した単球とともに、脳内で活性化したミクログリアもIL-6を産生し、これらの炎症性サイトカインがグリア炎症に寄与している可能性が考えられている。CD62L+/Intermediate (CD14<sup>++</sup>CD16<sup>+</sup>)単球の比率は、健常者に比べMSA-C患者では低い傾向であった。また、Intermediate (CD14<sup>++</sup>CD16<sup>+</sup>)単球の割合が罹病期間と正の相関を認めた。CD62L+/Intermediate単球が、MSA初期にCNSに侵入し、グリア炎症に関与する可能性が考えられる。αSynは、中枢神経内のグリア細胞からのCCL2/MCP1やIL-6の産生を促すことが知られており、これらのサイトカインがIntermediate単球を中枢神経へ誘導し、グリア炎症を引き起こしている可能性が考えられた。今回の研究結果は、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替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が関与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)

## 7)治療支援

ITB療法:我々の経験では、ITB療法によって患者のADL、QOLの改善を得ることができると考え

ている。しかし、本研究において、現時点では全体として有意な効果を証明できていない。各評価スケールにおいて一部に良い傾向が反映されていたが、現在のところ実臨床での実感と解析データには乖離がある。そこには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り、さらに評価症例を増やして検討を続ける必要があると考えている。(瀧山、水澤ほか)

ゲノム編集治療:本研究成果によって、DRPLA病態の発症後であっても、毒性タンパク質産生を抑制することによって機能低下の進行を抑制し、治療効果を得ることが可能であることが示された。また、重要な点は、脳組織内の30%程度の神経細胞のゲノム編集でも明瞭な治療効果が得られた点である。本手法は永続的な毒性タンパク質産生の抑制が可能であり、オフターゲット効果の懸念がある一方で、生涯に渡る薬剤の投与を必要としない、有望な手法であることが示唆される。また、DRPLAは原因遺伝子であるAtrophin-1欠損が生存や機能に重篤な影響を与えないことから、本手法による発現抑制法が臨床応用可能な疾患であることが示唆される。(小野寺)

リハビリテーション:SCDに対する標準的リハビリテーションプログラムにはICFにおいて定義された生活機能と背景因子の各構成要素に対する多面的なアプローチが含まれる必要があることが明らかとなった。今後は、リハビリテーションプログラムについて実施時間から検討することによって、機能改善に寄与する特異的なリハビリテーションプログラムを明らかにしていくことを予定している。(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)

板東杏太・水野勝広（研究協力者）

## 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計画を越える成果が達成できた。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。