

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
総合研究報告書

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（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。本研究の平成 29(2017)年度～令和元(2019)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。小脳障害における錯視知覚を検討した。脳表ヘモジゲ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：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2018年5月に診療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。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じてWeb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 MSA レジストリー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。SCD の新規原因遺伝子 *COA7* を同定し SCAN3 と命名し、変異陽性症例の臨床・筋病理学的特徴を明らかにした。全エクソーム解析による分子疫学解明を推進した。若年性 SCD における脂肪酸分析を行った。**(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、iPatax、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¹⁸F-SMBT1 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。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共に、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、国際的にも連携を進めた。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。(水澤、佐々木、辻、桑原、勝野、高橋、ほか)

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 MSA (gold standard MSA cohort) 117 例 (MSA-C : MSA-P = 76 : 41、男 : 女 = 66 : 51、年齢 64 ± 7.2 歳、診断確定 : 発症 2.8 ± 1.3 年)、MDS 診断基準における probable PD 184 例 (男 : 女 = 91 : 93、年齢 65 ± 9.5 歳) および IDCA 診断基準における possible または probable IDCA 13 例 (男 : 女 = 5 : 8、年齢 64 ± 14 歳)、当院初診時 (MSA

罹病期間 2.4 ± 1.3 年、PD 罹病期間 2.6 ± 1.9 年、IDCA 罹病期間 5.6 ± 4.4 年) に実施した起立試験の結果から、以下の解析を行った。

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)

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。
(桑原)

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)

錯視知覚：小脳のみにも病巣をもつ脳卒中 (CS) 24 例 (出血 4 例、梗塞 20 例、平均 73 歳)、小脳変性症 (CD) 20 例 (SCA6 7 例、SCA31 7 例、CCA 6 例、平均 69 歳)、非小脳脳卒中 (NS) 31 例 (出血 13 例、梗塞 20 例、平均 67 歳)、健常者 (NC) 18 例 (平均 64 歳) の 4 群 93 例を対象に、Poggendorff 図形を用いた錯視課題 (9 課題) を施行し、錯視率 (%) を算出し各群で統計比較を行っ

た。また、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)

脳表ヘモジデリン沈着症：本邦における脳表ヘモジデリン沈着症に関して、平成 29 年に日本神経学会認定施設に対して、平成 30 年度に日本神経学会認定神経内科専門医に対してそれぞれアンケート調査結果を実施した。これらの結果を平成 31 年度に総合的に整理、検討を行った。(高尾、水澤)

2) 診療ガイドライン(GL)

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(SCD)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

運動失調症の患者登録・自然歴調査のコンソーシアム J-CAT を構築した。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 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：UMSARS に対して、ISPOR タスクフォースによるガイドラインに基づき、2 つの独立した日本語訳の統合、逆翻訳、原著者によるレビューと調和、認知デブリーフィングとレビューを経て、統一された日本語訳を完成させ、信頼性と妥当性の検証を行った。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、自然歴を調査している。(辻)

自然歴分析手法：患者数推計に関する国内外の先行研究の事例を集積することに加えて、現在わが国で利用できるデータとその分析によって得られる結果から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 において現在患者レジストリが行われており、そ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検討、さらには欠測値の取扱い方法についてまとめ、今後の応用の可能性を考察した。(大西)

地域別分子疫学： 1) 鳥取大学における脊髄小脳変性症の遺伝型 鳥取大学における脊髄小脳変性症の遺伝型別頻度を調べるため、平成 10 年 4 月～平成 30 年 10 月の 20 年間に鳥取大学脳神経内科にて新規に脊髄小脳変性症と診断された患者を抽出し、臨床情報、松江医療センター神経内科での遺伝子解析結果と照合し病型を判別し調査を行った。

2) 鳥取県における脊髄小脳変性症の臨床疫学調査 鳥取県における脊髄小脳変性症の臨床疫学調査は、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) SCA36(6 家系 11 人)において、dopamine transporter single photon emission computed tomography (DAT-SPECT) および ¹²³I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) 心筋交感神経シンチグラフィを施行し、臨床所見との対比を行う。表現促進現象についても検討する。(阿部)

エクソーム解析：SCD および IPN の新規候補遺伝子を同定するため、遺伝性ニューロパチーもしくは SCD が疑われた症例 1369 例の DNA 検体を収集し、既知遺伝子異常のない原因未同定の症例を選出し、その一部を対象に WES を行った。大量の WES データから効率よく候補遺伝子を同定するために、ESVD システム(exome-based shared variants detection system)という解析ソフトを独自に開発し、*COA7* 遺伝子を同定した。*COA7* 変異症例は最終的に 7 家系(自験例 6 例、海外症例 1 例)され、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。また、*COA7* 変異の病的意義および病態メカニズムを検証するために、患者由来の皮膚組織から培養した線維芽細胞を用いて、ミトコンドリア呼吸鎖複合体(MRC complexes)の酵素活性を測定した。また HeLa 細胞を用いて *COA7* 変異体の細胞内での発現解析を行った。また、*dCOA7* をノックダウンし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。

一方、SCD の網羅的遺伝子解析では、これまでに当該施設に遺伝子検査依頼のあっ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を選出した。その中から家族歴の有無や血族婚の有無、臨床経過などにより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 WES 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)

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)

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以下の脂肪酸分析を行った。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：Phytanic acid/C16:0、プラスマローゲン：C16:0 dimethyl acetal(DMA)/C16:0、DHA：docosahexanoic acid(DHA)/C16:0 (阿部)

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)

サッカー解析・眼と指の協働運動：サッカー解析：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カー課題(VGS)と記憶誘導性サッカー課題(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カー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。サッカーと同様の課題(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：[1] SCD 患者の自然歴の評価(各評価法の比較検討)：マチャド・ジョセフ病(MJD) 9 例、遺伝性脊髄小脳失調症 6 型(SCA6) 4 例、皮質性小脳萎縮症(CCA) 5 例(全 18 例)を対象に、SARA、iPatax 検査の各変数(速度の変動係数、運動学習効率)、重心動揺検査(総軌跡長、矩形面積)、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。

治療介入試験における効果判定：上記 SCD 患者 18 例を対象に、バレニクリン酒石酸塩 (Champix®、ファイザー株式会社) を 1 日 2mg または 0.5mg 服用し、治療期間 (24 週間) における各評価項目の経時的変化を解析した。治療介入試験は、研究課題「脊髄小脳変性症を対象とした varenicline (Champix®) の治療効果の検討」 (UMIN000011560) として実施した。

[2] 上肢の視標追跡課題訓練：対象は、当院に入院した多系統萎縮症・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)。視標追跡課題訓練では、TraceCoderTM (システムネットワーク社) を使用し、タブレット PC 画面上の単純図形 (4 種類) 上を等速移動する視標を利き手の示指で追跡する課題を 1 日 10 分、10 日間実施した (iPatax とは異なるシステムで、全く異なる図形を訓練に用いた)。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。iPatax では、直線及び曲線を反復移動する視標を右示指で 60 秒間追跡する検査を実施し、追跡速度の変動係数 (直線 CV と曲線 CV) を算出した。STEF では、利き手の 10 項目の所要時間から総時間を求めた。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)

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。評価デバイスには、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：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。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。 (佐々木秀直)

モーションキャプチャー：上肢において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。

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。(田中)

3 軸加速度計：失調性歩行の重症度評価に関しては、10m 歩行における加速度データから、歩行速度・ステップ長・ケイデンスに加えて上下・前後方向の歩行規則性と対称性、ならびに上下・左右・前後方向の動揺の程度を算出した³⁾。初回計測に加え、一部の患者群では約 6 ヶ月ごとに複数回計測データを得た。患者群の初回計測データを用いて主成分分析を行うことにより、失調性歩行の重症度評価に有用な主成分、ならびにそれをもとにした主成分得点値を得た。時系列データの解析から、計測した各歩行パラメータの平均年時変化量を算出した。(吉田)

MAO-B 特異的 PET：(1) マウスにおける薬物動態 ^{18}F -SMBT1 をマウスの尾静脈より投与し、静注 2 分、10 分、30 分、60 分、120 分後の脳、血液、骨組織濃度を、組織 1g 当たりの投与量に対する集積率 (%ID/g) で算出した。また、マウスにおける脳、血液中の ^{18}F -SMBT1 の代謝物の検討を行なった。

(2) MAO-B および脳ホモジェネートを使用した競合結合試験 THK5351 を改良した SMBT1、THK5351、Ro43-0463、lazabemide (MAO-B 阻害剤)、rasagiline (MAO-B 阻害剤) の MAO-B 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。また、SMBT1 の MAO-A に対する結合性を ^{18}F -Fluoroethyl harmine と

の競合結合実験により行った。同様に AD 脳を使用して SMBT1 のアミロイドとの結合性を ^3H -PiB との競合結合実験により、タウとの結合性を ^3H -MK6240 との競合結合実験により評価した。

(3) MAO-B に対する飽和結合実験 濃度の異なる ^{18}F -SMBT1 をリン酸バッファ (PBS) で溶解した MAO-B に結合させた。結合した標識化合物量を算出し、結合解離定数 K_d を GraphPad Prism5 で算出した。

(4) オートラジオグラフィー (ARG) クリオスタットを用いて、正常健常人、AD 患者、PSP 患者、MSA 患者の厚さ $12\mu\text{m}$ の凍結脳切片を作成した。 5nM の ^{18}F -SMBT-1 を用いて ARG を行なった。併せて、 $1\mu\text{M}$ の lazabemide による結合阻害実験も行った。(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⁺⁺CD16⁻)、Intermediate (CD14⁺⁺CD16⁺)、Non-classical (CD14⁺CD16⁺⁺) 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、合計健常人 (HC) 17 例、hSCD 11 例、MSA-C 23 例に対し、計測を実施した。(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。次に健常コントロール、MSA (MSA-C 群、MSA-P 群)、疾患コントロール群 (パーキンソン病群) を対象とし、microarray 法で同定された up-regulated miRNA、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。qPCR では、血漿中より抽出した total RNA 1 ng を逆転写し、miScript® SYBR Green PCR Kit を用いて qPCR を行い、Ct 法を用いて対象 miRNA の発現量を群間比較した。(佐々木秀直)

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、我々が作成した 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。SPRS 日本語版は、10 メートル歩行機能と Modified Ashworth Scale (MAS) に加え、階段昇降、椅子からの立ち上がり、筋力、痙縮による痛み、排尿障害など計 13 項目の評価スケールとしているが、そのスコアと罹病期間や重症度との相関は既に報告されている。SF-36v2 は健康関連 QOL の国際的評価尺度であり、どのような疾病においても科学的な信頼性と妥当性を持った QOL 評価が可能である。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)

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・MSA 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。病期に応じて生活機能を最適化することを集中リハの効果として、ICF (International Classification of Functioning, Disability and Health, WHO, 2001) における生活機能 (心身機能・身体構造、活動、参加) と背景因子 (環境因子、個人因子) の観点から様々な検証を進めている。1) 各重症度における集中リハの効果と機能低下の特徴、2) GAS (Goal Attainment Scale) の目標設定ツールとしての有用性、3) 集中リハプログラムの現状調査と標準リハプログラム案の作成を実施する。(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. 3年間の研究成果

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 ± 12.7 歳であり、評価時年齢は 66.4 ± 13.4 歳、罹病期間は 13.4 ± 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%に認められた。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：臥位から立位での体位変化による拡張期変化(Δ SBP)はMSA群： -22 ± 21 mmHg、PD群： -9.8 ± 15 mmHg、IDCA群： -0.8 ± 8 mmHg、収縮期変化(Δ DBP)はMSA群： -10 ± 13 mmHg、PD群： -2.5 ± 10 mmHg、IDCA群： 1.5 ± 5 mmHgであった。

30mmHg-OHを満たす症例はMSA 52例(44%)、PD 29例(16%)、IDCA 0例(0%)、20mmHg-OHを満たす症例はMSA 76例(65%)、PD 51例(28%)、IDCA 0例(0%)であった。

PD群を対照群とするMSA群のROC解析では、AUCは Δ SBP：0.72、 Δ DBP:0.69であった。 Δ SBPにおける感度、特異度は30mmHg-OHでは感度31%、特異度90%、20mmHg-OHでは感度51%、特異度80%であった。ICDA群を対照群とするMSA群のROC解析ではAUCは Δ SBP：0.88、 Δ DBP:0.82であった。 Δ SBPにおける感度、特異度は30mmHg-OHでは感度31%、特異度100%、20mmHg-OHでは感度51%、特異度100%であった。

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%)に認められたが、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-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($p=0.022$)。(桑原)

以上の分析に基づき分科会でMSA早期診断基準案を検討した。(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・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 まで完了した。(水澤、田中、高橋、ほか 武田克彦 研究協力者)

錯視知覚: Poggendorff 図形を用いた錯視率は脳卒中、小脳変性症、非小脳脳卒中、健常者群それぞれ、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)

脳表ヘモジデリン沈着症:平成 30 年度のアンケートの結果、回収された 1048 名(18.2%)からの結果により、114 名(19.2%)の専門医が本疾患患者を診察しており、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 施設あり、そのうち大学病院は 42 施設(43.8%)であった。症例の内訳は古典型 122 例(80.8%)、限局型 21 例(13.9%)、非典型 7 例(4.6%)、詳細不明 1 例であり、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)。初診時の mRS は 2 が多く、本調査施行時の mRS では 4 が多くなっていた。古典型と限局型ではその分布に大きな差異は認められなかった。

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。古典型の原因疾患の内訳としては、脊柱管内の嚢胞性疾患・硬膜異常症が最も多い(27 例)のに対して、限局型ではアミロイド血管症が大半を占めた

(13 例)。

全症例のうち、平成 30 年度の調査ではなんらかの治療が 73 例(50.3%)に施行され、病型別では古典型の 66 例、限局型 5 例、非典型型 2 例であった。症例全体としては止血剤の使用が最も多く、次いで外科的手術が目立った。病型別では古典型では止血剤が最も多い(34 例)のに対して限局型、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%)で行われていたが、その他 2 例が脊髄小脳変性症として難病申請がされていた。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、SCD 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例において一次スクリーニングが完了した。turn around time(登録から一次解析結果返却まで)は6ヶ月以内を達成した。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SCD232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：国際的に標準とされる、多系統萎縮症統一臨床評価尺度(United Multiple System Atrophy Rating Scale, UMSARS)の日本語訳を完成させ、信頼性と妥当性の検証を行った。統一日本語版UMSARSを

用いて、自然歴調査を継続している。2016年8月より症例登録を開始し、2020年3月末時点で448例の累積登録数を達成した。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：1)患者数の推計方法の検討

全国調査としては、1994年に報告された全国疫学調査がある。全国6,148診療科を対象とし回答率60.3%のデータに基づく結果としてSCDの有病率は4.5/100,000人であった。その後、臨床調査個人票に基づく結果が2008年に報告されている。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、SCDの有病率18.5/100,000人であった。また、地域疫学研究として、鳥取県での悉皆調査の結果、年齢・性での調整後のSCD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、近年遺伝性運動失調症と痙性対麻痺の有病率推定研究のシステマティックレビューが行われている。それによると、海外においては地域疫学研究としての悉皆的調査やgenetic centerのような遺伝子型調査で全国から生体試料が集まる施設での分析結果に基づくものが中心であり、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。

2)自然歴研究における分析方法の検討

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。欧州の17の運動失調センターから、2005年7月1日から2006年8月31日までに18歳以上のSCA1、SCA2、SCA3、SCA6の患者526名が登録され、少

なくとも 1 回以上の追跡がある 462 名が解析対象となっている。患者は登録後 3 年までは 1 年毎(±3 ヶ月まで許容)の受診、その後は不定期な間隔での受診を許容した。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が用いられている。各 genotype の SARA score の経年変化は、SCA で 2.11/年、SCA 2 で 1.49/年、SCA3 で 1.56/年、SCA6 で 0.80/年であった。(大西)

地域別分子疫学：1) 鳥取大学における脊髄小脳変性症の遺伝型別頻度 SCD 患者数 160 例であった。孤発例は 65%、ADSCA33%、ARSCA2%であった。ADSCA の遺伝型別頻度は SCA6：50%、SCA31：21%、SCA8：4%、DRPLA：4%、MJD/SCA3：8%、SCA1：4%、不明：9%であった。

2) 鳥取県における脊髄小脳変性症の臨床疫学調査 20/20 施設(回収率 100%)からの回答では SCD 患者数 113 例であり、SCD 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、確定しなかったのは 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 患者においては、DAT-SPECT での線条体取り込み低下を 60%(10 人中 6 人)に認めしたが、MIBG の集積は正常であった。1 家系について発端者の発症が 35 歳、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：新規原因遺伝子探索では、WES データと ESVD システムを用いて COA7 を同定した。COA7 変異症例の臨床的検討では、小脳失調症と軸索型ニューロパチーが主要徴候であり、一部の症例で錐体外路症状(ジストニア/パーキンソニズム)、認知機能障害、白質脳症、脊髄萎縮、痙性、ミオパチーを認め、COA7 異常により多系統の障害が引き起こされることが明らかになった。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。生化学的解析では、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。ショウジョウバエ疾患モデルでは、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。

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)

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)

脂肪酸分析：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 名は食事の影響も考慮して、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、前者は類症である兄弟が 2 名とも亡くなっており、本人のみ遺伝子採血と皮膚生検を施行。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)

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）

サッカー解析・眼と指の協働関係：サッカー解析：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カー

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）

iPatax： [1] SCD 患者の自然歴の評価 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 1)2)3) (MJD 1.10~1.61、SCA6 1.33~1.60) とほぼ同程度～やや大きい傾向がみられた。CCA は最も変化量が小さく、MJD と SCA6 は同程度を示した。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。

治療介入試験における効果判定：この SCD 患者 18 例に varenicline (Champix®) 2mg または 0.5mg を 20 週間経口投与した時点のベースラインからの変化量/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(重心動揺検査の矩形面積 -15.6%) に比して低値であった。

[2] iPatax の速度の CV：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(直線検査の速度の %CV：訓練前

69.6 ± 11.3/訓練後 59.0 ± 8.5, $p < 0.01$ 、曲線検査の速度の%CV: 訓練前 55.7 ± 12.6/訓練後 46.9 ± 8.0, $p < 0.01$)。9例全例で訓練後に速度のCVが低下した。

STEF 総時間の変化: STEF 総時間は訓練後に有意に低下した(訓練前 182.1 ± 74.0 秒/訓練後 162.2 ± 69.1 秒, $p < 0.05$)。6秒から 113秒の範囲ではばらつきがあるが、全例で時間短縮が認められた。

SARA の変化: 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)

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。12カ月の経時変化をもとに、80%の検出力のもと 50%の治療効果を確認するのに必要な症例数を算出した。結果、SARA スコアでは 2027名、

ICARS では 1768名、9-hole peg test では 4948名であったのに対し、総軌跡長では 113名であった。(勝野)

立位・歩行解析: 加速度計の装着部位: 予め身体各所に装着して検討した結果、失調性歩行の評価に最適なレコーダー装着部位は腰背部と胸背部であることを明らかにした。次に測定部位の計測値を比較した。その結果、健常対照群の歩行解析では上下と右方向の変動係数は胸背部が、前後方向は腰背部での測定にばらつきが小さく、よりコントロールされていると考えられた。

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)

3軸加速度計: 2019年末の時点で初回計測データの解析対象となったのは健常群 58名と患者群 103名 (SCA31: 24名、SCA6: 19名、MSA-C: 18名、IDCA (probable 例と possible 例の合計): 19名、その他: 23名) であった。SCA6: 11名、SCA31: 15名、MSA-C: 16名の時系列データを収集し、最長フォローアップ

期間はそれぞれ 4.8 年、4.9 年、2.3 年であった。初回計測データを用いた主成分分析では、健常群のデータからは既報に沿ったパラメータと同様に歩行速度、ステップ長・ケイデンス・規則性・対称性の 4 つの独立した主成分が得られた。一方、患者群のデータからは 2 つの独立した主成分が得られ、そのうち 1 つの主成分における主成分負荷量と患者群に属する各被験者の歩行パラメータから個別に計算される主成分得点値は、SARA や罹病期間と有意に強い相関を示し、失調性歩行の特徴を表す主成分と考えられた。その主成分負荷量から、歩行速度が低いほど、ステップ長が短いほど、規則性が低いほど、そして動揺性では左右方向の動揺性が相対的に大きいほど、失調性歩行は重度であると評価でき、主成分得点値は連続変数による失調性歩行の重症度評価指標の 1 つになると考えられた。

時系列データについては、フォローアップできた患者群の数から SCA6、SCA31、MSA-C を中心に解析した。各歩行パラメータの初回計測値と、初回計測日からの経過年数を固定効果とし、被験者要因を変量効果とした線形混合モデルを用いて各歩行パラメータの平均年次変化量を推定した。歩行速度は 1 年あたり、SCA6 群で -0.02m/s、SCA31 群で -0.04m/s、MSA-C 群で -0.14m/s であった。MSA-C 群では他の 2 つの病型と比較して有意に歩行速度の変化量は多く、病型ごとの進行速度の差異を表していると考えられた。さらに、SCA6 群では有意なケイデンスの年次変化量が得られた (-1.0 steps/min) のに対し、SCA31 群ではケイデンスの年次変化量は統計学的に有意ではなかった一方、ステップ長の年次変化量は有意であった (-0.02m)。(吉田)

MAO-B 選択的 PET : (1) マウスにおける薬物動態 ^{18}F -SMBT1 は投与後 2 分で %ID/g で 8% と脳への移行性は良好であった。また、10 分後の時点で 2% まで低下し、Brain uptake ratio は 4 とクリアランスも良好であった。また、血液中にも滞留せず、骨にも取り込みが少なく、脱フッ素による骨への集積を認めなかった。また、血

液中には放射性のある ^{18}F -SMBT1 の代謝物がみられたが、脳においては放射性のある代謝物は非常に少なかった。

(2) MAO-B および脳ホモジェネートを使用した競合結合試験 ^3H -THK5351 に対する IC_{50} は SMBT1 が 4.2 nM、THK5351 が 7.3 nM、Ro43-0463 が 10.5 nM、lazabemide が 2.6 nM、rasagiline が 3.6 nM であった。また、SMBT1 他の分子への結合性であるが、MAO-A には、 IC_{50} が 713 nM、アミロイドおよびタウに対しては IC_{50} がいずれも 1000 nM 以上であった。

SMBT1 は MAO-B に対しては、 IC_{50} が 5 nM 程度と高い親和性を示す一方、MAO-A、アミロイド、タウに対しては、500 nM 以下の低い親和性を示し、MAO-B に特異性が高いトレーサーであることが示唆された。

(3) MAO-B に対する飽和結合実験 MAO-B に対する ^{18}F -SMBT1 の K_d 値は 3.7 nM と 10 nM 以下であり高い親和性を示した。

(4) オートラジオグラフィー (ARG) 正常健常人、AD 患者、PSP 患者、MSA 患者においては、 ^{18}F -SMBT1 の集積は、MAO-B 阻害薬である lazabemide によりほぼすべて置換されていた。更に、AD 患者、MSA 患者においては、ARG を行なった隣接切片に対して MAO-B の免疫染色を行ない、この染色パターンは、 ^{18}F -SMBT1 の集積パターンに類似していた。また、MSA 患者に関しては、cold 体の SMBT1 で self block も行ない、こちらもほぼすべての集積が置換され、非特異的結合が非常に少ないことが示された。

以上より、 ^{18}F -SMBT1 は、MAO-B に選択性が高いトレーサーであることが示唆された。(武田)

末梢血単球 : Intermediate (Intermediate (CD14⁺⁺CD16⁺) 単球の割合の割合は、HC (n=17)、hSCD (n=11)、MSA-C (n=23) でそれぞ

れ $5.7 \pm 1.0\%$, $6.9 \pm 1.7\%$, $3.0 \pm 0.3\%$ と、MSA-C で有意に低下していた (vs HC: $p < 0.05$, vs SCD: $p < 0.01$)。CD62L+/Classical 単球の割合は、HC、hSCD、MSA-C において、それぞれ $50.4 \pm 7.9\%$, $30.1 \pm 6.4\%$, $20.4 \pm 5.1\%$ 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+/Intermediate 単球の割合は、HC、hSCD、MSA-C において、それぞれ $34.9 \pm 5.2\%$, $17.8 \pm 2.2\%$, $13.4 \pm 4.2\%$ 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++CD16+) 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)

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。Enrichment 解析を行い、これらの miRNA と関与のある GO process を検索したところ、hsa-miR-19b-3p および hsa-miR-24-3p がドパミン、カテコラミンのシナプス伝達や平

滑筋収縮に関連すること、hsa-miR-671-5p が神経分化や神経発達に関与している可能性が示された。(佐々木秀直)

7) 治療支援

ITB 療法 : 2020 年 3 月までに計 26 例 (導入前と導入後をともに評価し得た 3 症例を含むため、延べ数である) を評価した。ITB 療法導入例は 10 例 (男性 8 名、女性 2 名、導入までの平均罹病期間 21 年、ITB 療法平均治療期間 3 年 5 ヶ月)、未導入例は 16 名 (男性 8 名、女性 8 名、平均罹病期間 18 年)、平均年齢は両群ともに 52 歳であった。SPRS の総点は ITB 療法導入例 19.1 点、未導入例 20 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点数が低かった ($p = 0.01$)。残る 12 項目はいずれも有意差はなかったが、下肢痙縮の程度、股関節外転筋力、関節拘縮に関わる項目は ITB 療法導入例で点数が低い傾向にあった。一方、階段昇降と痙縮による痛みに関する項目は、ITB 療法未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 療法導入例で 0.48m/s 、未導入例で 0.51m/s と差は認めなかった。SF-36v2 は、8 つの下位尺度全てがほぼ同等で差のない結果であった。症状自己評価票の結果からは、いずれの項目も有意差はないものの、全体的な満足感は ITB 療法導入例の方が良い傾向にあり、一方で日々の気分については ITB 療法導入例の方が良い傾向にあった。(瀧山、水澤ほか)

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)。

病期に応じて効果やアプローチを焦点化する

べきポイントは異なっていた。集中リハは SARA (Scale for Assessment and Rating of Ataxia) による運動失調および FIM (Functional Independence Measure) による ADL を各重症度で改善させた。SCD と MSA において改善効果の差は確認されなかった。一方で、SCD・MSA ともに重症度による改善効果の差は確認された。重症化すると運動失調に比べて ADL の改善度が大きくなった。各重症度で運動失調や ADL に改善効果は得られるが、アプローチを焦点化すべきリハプログラム内容は異なることを明らかにした。

病期に応じて生活機能や QOL を最大限に高めるために GAS を用いた目標設定と効果判定は有用なツールであった。GAS によって設定された個人の生活機能や希望に基づいた参加・活動レベルの ADL は、PT・OT・ST ともに改善させることができている。各目標について ICF コードを用いて評価したところ、PT では運動・移動、OT では運動・移動に加えて、セルフケアや家庭生活、ST ではコミュニケーションやコミュニティライフに関して改善が確認された。病期に応じて生活機能を最適化するためには明確な目標設定に基づいた(目標指向型)リハプログラムの作成が必要となることを明らかにした。

集中リハプログラムでは ICF に基づいた包括的なリハビリテーションが提供されていた。調査結果を要約すると 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、3) 病期に応じて生活機能を最適化するための ADL 練習、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実施されていた。SCD に対する集中リハでは ICF における各構成要素に対する多面的なアプローチが必要となると考えられた。(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。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 患者に対しての追跡調査

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)

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。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)

脳表ヘモジデリン沈着症 : 脳表ヘモジデリン沈着症の初発症状としては小脳失調、感音性難聴の順に頻度が高かった。これらの症状からは本疾患を診療・把握している当該科としては脳神経内科以外にも外科的手術を受けている症例や、難聴を主訴としている患者も存在することが予想されるため、耳鼻咽喉科、脳神経外科、リハビリテーショ

ン科など他科にて診療を受けている患者も相当数存在すると考えられる。しかし、今回の一連の調査は神経学会を介しての調査であったため、本邦のすべての患者を把握しているとは言い難い。包括的な本疾患患者の病態ないしは受診状況の把握には、これらの科に対する調査も今後検討されるべきである。

本邦で多様な治療が試みられていたものの、いずれもエビデンスが十分であるとは言い難い。このような環境の下、難病指定による患者の社会的資源によるサポートは重要であると言わざるを得ない。しかし、古典型のうち難病申請が行われていたのは平成 30 年度の調査でも 4 割程度にとどまっていた。同疾患および難病申請制度の周知が今後とも重要ではある。(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SCDの解析に関して、解析に適さない症例が、MSAで4,949例中1372例、SCD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年度における常劣性及び他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：UMSARSの日本語訳を統一化・標準化し、自然歴調査や治験に使用できるようになった。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：本研究班において平成29年度疫学分科会が設置され、今後の患者数推計の

方法の検討およびJ-CATのデータ分析および自然歴調査での分析方法について検討を行った。

有病率の推定に関しては、今後は臨床調査個人票の活用は難しい可能性が高く、J-CAT の遺伝子検査を含めた全国疫学調査などの代替方法を検討する必要があると考えられた。また自然歴研究に関しては、アウトカムによって追跡プロトコルの設定を行い、それに合わせた統計解析方法の選択が重要になること、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、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と考えられた。(大西)

地域別分子疫学：鳥取大学神経内科においてこの20年間に新規診断したSCDの病型は1998年の鳥取県での調査と同様の傾向を示した。鳥取県における脊髄小脳変性症の臨床疫学調査では、SCD 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、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。今後、更に特徴的な臨床症状や合併症などの調査も必要である。(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

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ともに頻度は低いが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患者の60%は、ドパミン神経系においても、潜在的にシナプス前ニューロンの脱落が示された。これらの所見を Declined DAT Without Evident Parkinsonism (DWEPE)と命名し病態を解析中である。一方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タンパクはミトコンドリア呼吸鎖複合体のアセンブリ(集合)に重要な役割をもち、神経系においては小脳や大脳皮質、基底核など中枢神経系および末梢神経系に発現していることが分かっている。本研究では、COA7異常によりニューロパチーおよび小脳失調症以外に錐体外路症状、痙性、認知機能障害、ミオパチーなど、多系統の障害をきたすことが分かった。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。

また、96例の全エクソーム解析で同定された病的変異は全体で28例(29%)であった。同定し

た遺伝子の中には、Charcot-Marie-Tooth病の原因遺伝子(*SH3TC2*)や遺伝性痙性対麻痺の原因遺伝子(*SPAST*、*SPG7*、*SPG21*、*KIF5A*、*KIF1A*、*AP5Z1*)など、脊髄小脳変性症以外の遺伝子変異も複数同定された。これらの遺伝子の変異では小脳失調を呈する表現型も報告されていることから、遺伝性失調症と鑑別を要する疾患は多岐にわたると考えられる。したがって、網羅的な遺伝子解析には、全エクソーム解析が非常に有用であった。一方、原因未同定の遺伝性小脳失調症がまだ多数存在し、今後は新規原因遺伝子の探索を進める。(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)

脂肪酸分析 :1 今回脂肪酸分析を行った13名のうち、脂肪酸分析で異常が指摘されたのは2名にとどまった。しかしながら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 c.2T>C (p.M1T)/c.920G>A (p.C307Y)も持つ3兄弟は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歳未満の若年発症している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)

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、英文誌に発表した。今後さらに歩行解析研究を発展させ、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)

iPatax：[1] 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。

[2] TraceCoderTM を用いた指標追跡課題訓練により、iPatax の直線・曲線の速度 CV および STEF 総時間が有意に減少した。したがって、10 日間の集中的な上肢視標追跡課題訓練は、上肢の小脳性運動失調の改善に少なくとも短期的には効果があると考えられた。

自然歴の評価や治療効果判定はいくつかの評価法を組み合わせる必要があるが、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。また、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：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：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。(田中)

3 軸加速度計：3 軸加速度計による失調性歩行の重症度評価に関しては、連続変数を用いた評価指標として主成分得点値は 1 つの評価指標とはなり得るが、SARA よりも鋭敏な評価指標であるかどうかは検証必要である。主成分得点値は幅広い運動失調症において、失調性歩行に関する平均的な一定の評価指標となりうる可能性は高いが、各病型に特化したものとは言い難く、目的に応じた評価指標としての性能評価は必要と思われた。一方、本研究で推定した各歩行パラメータの平均年次変化量は、例えば歩行速度の平均年次変化量を検討すると、MSA-C 群で有意に低下速度が速く、病型ごとの失調性歩行の進行速度の違いを表現していると考えられた。これまで、自然史研究でも歩行速度をはじめとした歩行機能を直接的に計測した報告は乏しく、今後はこのような視点からの自然史評価も重要と考えられた。本研究で得られた成果はそのために基礎的なデータとなり得ると考えられた。(吉田)

MAO-B 選択的 PET：¹⁸F-SMBT1 の放射性の代謝物は脳に入らず、脱フッ素を示唆する骨への

集積も少なく、良好な薬物動態を示した。

¹⁸F-SMBT1 は、 K_d 値が 3.7 nM と MAO-B に対して高い親和性を示しており、更に、MAO-A、アミロイド、タウといった他の分子に対して低い親和性を示し、MAO-B に対して特異的に高い結合親和性を示していた。

MAO-B への特異性の高さは ARG においても同様で、AD 患者、MSA 患者では、MAO-B の免疫染色パターンに近い集積像が得られ、非特異的な結合が低く MAO-B 特異的であることが示唆された。

以上より、¹⁸F-SMBT1 は、優れた薬物動態を示し、MAO-B 特異的に高い結合親和性を持つトレーサーであることが示唆され、MSA 患者をはじめとする様々な疾患において MAO-B を検出できる有用なトレーサーであると考えられた。

また、MAO-B とタウ凝集体に結合する PET トレーサーである ¹⁸F-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。MSA に ¹⁸F-SMBT1 を用いることにより、¹⁸F-THK5351 よりも、パーキンソン病等他疾患との鑑別や、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⁺⁺CD16⁺)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⁺⁺CD16⁺)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)

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、MSA患者の血清内、髄液内で発現が変動することが既に報告されており、血漿中でも変動を認めたことより、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。

hsa-miR-671-5pの発現量が神経変性疾患で変

動することはこれまで報告されておらず、新規の指標候補になり得ると考えられる。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。(佐々木秀直)

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る。

現時点で有意差を持ってITB療法の効果を示しているのはSPRSでの膀胱直腸障害の項目であるが、これはITB療法によって導入前よりもトイレに間に合うようになったことが反映されているものと考えている。ITB療法導入例で良い傾向にあった下肢痙縮の程度、股関節外転筋力、関節拘縮についてはITB療法の効果の現れであるが、未導入者に病状の軽い症例が比較的多いことが有意差を得ない一つの要因であると推測している。痙縮による痛みの項目については、全26例中ITB導入済の1名のみが最も悪い4点であり、他25症例はITB未導入例で皆2点以下、ITB導入例においては皆1点以下であることから、この1例による対象者バイアスが強く影響していることが推測される。本来、ITB療法によって痙縮による痛みは緩和されるはずであり、それは本症例を除いた25例の素点からは、前述の通り、ITB療法導入患者の方が痛みは軽い傾向

を示している。

また、症状自己評価スケールの気分の項目についても同様である。ITB 療法の有無によらず、多くの対象者が皆 0～2 点であるが、ITB 療法導入例の 3 例のみが 3～4 点であり、いずれも非常に神経質な性格の症例である。ここにも性格に基づいた対象者バイアスが影響しているものと考えられる。

他の自己評価項目については、社会生活機能における満足感や、病状に関する全体的な満足感に ITB 療法が寄与している傾向が示されている。

客観的なデータの十分な集積と、自己評価における対象者バイアスの軽減を図るため、今後も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)

リハビリテーション:SSCD 患者が病期に応じた生活機能や QOL を最大限に高めて機能予後を延伸するためには、運動失調や廃用症候群による機能低下の改善に加えて、生活スタイルの提案や生活における役割の確保によって活動性を維持していくためのリハビリプログラムが必要になると考えられる。今後は、機能改善に寄与する特異的なリハビリプログラムについて重みづけを検討していく必要がある。(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、ほか板東杏太・水野勝広 研究協力者)

E. 結論

本研究班では、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。

