

運動失調症における高次脳機能、運動・非運動症状の解析

研究分担者 田中 章景（横浜市立大学大学院医学研究科 神経内科学・脳卒中医学）

研究要旨

本研究では、小脳疾患において、見過ごされやすい軽微な運動機能障害や認知・高次脳機能障害、また非中枢神経系の障害を鋭敏に捉えることを目的とした。まず、遺伝学的手法を用いて、小脳失調、認知機能障害、舞蹈運動を呈する 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ところ、色素性乾皮症のうち XP-F の責任遺伝子として知られている ERCC4 に変異を同定した。患者では皮膚症状が極めて軽微で、ほぼ脊髄小脳変性症に限局する表現型を呈しており、これらの早期診断は、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と考えられた。次に、Poggendorff 図形を用いた錯視課題を脊髄小脳変性症(SCD)を含む小脳損傷疾患に施行したところ、錯視率が健常者に比して有意に低いことが明らかとなった。また、VSLM による画像解析の結果、錯視率変化と小脳後内側病巣との関連が示唆された。さらに、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ない純粋小脳型 SCD とパーキンソン病、健常者で指鼻指試験を行い、3D モーションキャプチャーを用い、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。SCD では後 1/3 における平均速度が速い傾向がみられ、軽微な測定障害の存在が結果に影響している可能性が考えられた。

A. 研究目的

本研究では、小脳疾患において、見過ごされやすい軽微な運動機能障害や認知・高次脳機能障害、また非中枢神経系の障害を遺伝学的・神経心理学的・生理学的手法を用い、鋭敏に捉えることを目標とした。まず、遺伝学的手法を用いて、常染色体劣性遺伝性脊髄小脳失調症の原因遺伝子を同定することで、軽微な非中枢神経系障害に着目した早期診断が患者の予後にとって非常に重要な常染色体劣性遺伝性脊髄小脳失調症例を見いだしたので、その臨床的特徴を明らかにすることを目的とした（研究 1）。次に、小脳損傷により遂行・言語・空間認知・情動障害が生じることが Cerebellar Cognitive Affective Syndrome として報告されているが、通常気づ

かれない軽微な症状である錯視知覚について、小脳損傷による影響を明らかにすることを目指した（研究 2）。脊髄小脳変性症（SCD）の極初期の軽微な四肢失調の同定は必ずしも容易ではない。例えば、ベッドサイドにおける四肢運動失調検査のみでは、SCD とパーキンソン病（PD）の運動障害の特徴を鑑別することは困難な場合もある。そこで 3D 運動解析を用い、SCD 患者、PD 患者、健常者（HC）の指鼻指試験を比較することにより極初期の運動失調の特徴を明らかにする事を目的とした（研究 3）。

B. 研究方法

研究 1: 25 歳～43 歳発症の緩徐進行性の小脳失調、認知機能障害、舞蹈運動を呈する 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。

研究 2: 小脳のみ有病巣をもつ脳卒中(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。

研究 3: 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。

(倫理面への配慮)

患者より文書による同意を得て研究を行った。遺伝子解析については、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に基づき、文書による同意を得て行った。

C. 研究結果

研究 1: エクソーム解析の結果、*ERCC4* のホモ接合性 (p.Glu239Gln および p.Arg799Trp) または複合ヘテロ接合性変異

(p.Trp193Glyfs*6/p.Arg799Trp) を同定した。*ERCC4* は色素性乾皮症のうちヌクレオチド除去修復欠損型 F 群(XP-F)、の責任遺伝子として知られている。しかし解析した患者では皮膚症状ではなく緩徐進行性の小脳失調が主徴であり、4 例中全例で軽度の舞踏運動と錐体路症状を認めた。また、3 例では認知機能障害が存在した。脳 MRI では全例で小脳、脳幹に加え、大脳の萎縮を認めた。詳細に病歴を聴取すると、幼少時の日焼けのエピソードが得られ、ごく軽度の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を実施したところ、軽度の光線過敏が確認され、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 合成能を測定したところ、低下が認められた。

研究 2: 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。VLSM 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。研究 3: 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する傾向がみられた。SCD 患者では、PD 患者、HC に比して後 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。

D. 考察

研究 1: 色素性乾皮症の中でも、XP-F は白人に比べ日本人に多いことより、本邦においても、軽微な皮膚症状に気づかれていない XP-F で脊髄小脳失調症の表現型が前景に立つ患者が多く存在する可能性がある。これらの患者では、皮膚がん発症のリスクが高いため、紫外線防御を厳重に行う必要があり、早期診断の重要性が極めて高い。特に、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。

研究 2: 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。

研究3: 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。

E. 結論

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* 変異例が存在し、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。また、変性疾患を含む小脳損傷例では錯覚が生じにくく、錯視率変化と小脳後内側病巣との関連が示唆された。SCDにおいて、診察上明らかでなくても、モーションキャプチャーにより軽微な測定障害を捉えられることが示唆された。

F. 研究発表

1.論文発表

- 1) Nakamura H, Doi H, Mitsunashi S, Miyatake S, Katoh K, Frith MC, Asano T, Kudo Y, Ikeda T, Kubota S, Kunii M, Kitazawa Y, Tada M, Okamoto M, Joki H, Takeuchi H, Matsumoto N, Tanaka F. Long-read sequencing identifies the pathogenic nucleotide repeat expansion in RFC1 in a Japanese case of CANVAS. *J Hum Genet.* in press
- 2) Hashiguchi S, Doi H, Kunii M, Nakamura

Y, Shimuta M, Suzuki E, Koyano S, Okubo M, Kishida H, Shiina M, Ogata K, Hirashima F, Inoue Y, Kubota S, Hayashi N, Nakamura H, Takahashi K, Katsumoto A, Tada M, Tanaka K, Sasaoka T, Miyatake S, Miyake N, Saitsu H, Sato N, Ozaki K, Ohta K, Yokota T, Mizusawa H, Mitsui J, Ishiura H, Yoshimura J, Morishita S, Tsuji S, Takeuchi H, Ishikawa K, Matsumoto N, Ishikawa T, Tanaka F. Ataxic phenotype with altered CaV3.1 channel property in a mouse model for spinocerebellar ataxia 42. *Neurobiol Dis.* 130:104516, 2019

- 3) Doi H, Koyano S, Miyatake S, Nakajima S, Nakazawa Y, Kunii M, Tomita-Katsumoto A, Oda K, Yamaguchi Y, Fukai R, Ikeda S, Kato R, Ogata K, Kubota S, Hayashi N, Takahashi K, Tada M, Tanaka K, Nakashima M, Tsurusaki Y, Miyake N, Saitsu H, Ogi T, Aihara M, Takeuchi H, Matsumoto N, Tanaka F. Cerebellar ataxia-dominant phenotype in patients with ERCC4 mutations. *J Hum Genet.* 63: 417-423, 2018
- 4) 浜田 智哉, 東山 雄一, 田中 章景. 前頭葉-脳の司令塔 読み書き障害. *Clinical Neuroscience* 38 (2) 206-210, 2020
- 5) 土井 宏, 橋口 俊太, 中村 行宏, 石川 太郎, 田中 章景. 研究者の最新動向 脊髄小脳失調症新規モデルマウスを用いた病態解析. *Precision Medicine* 2 (13) 1260-1266, 2019
- 6) 土井 宏, 田中 章景. 小脳系の変性疾患. 改訂第9版内科学書(神経) p443-449, 2019 中山書店 東京
- 7) 岡本 光生, 土井 宏, 田中 章景. SCD の最新の治療と研究 治るかもしれない二次性

小脳失調症 鑑別診断の重要性. 難病と在宅ケア 24 (9) 21-25, 2018

2.学会発表

- 1) 上田 直久, 北澤 悠, 東山 雄一, 木村 活生, 岡本 光生, 上木 英人, 土井 宏, 岸田 日帯, 竹内 英之, 児矢野 繁, 田中 章景. パーキンソン病における運動および知的学習の転移効果. 第 60 回日本神経学会学術大会 大阪 2019 年 5 月
- 2) 浅野 史織, 東山 雄一, 森原 啓介, 高橋 慶太, 田中 健一, 上木 英人, 竹内 英之, 田中 章景. 純粋運動失調を呈したランバート・イトン症候群の 67 歳男性例. 第 224 回日本神経学会関東・甲信越地方会 東京 2018 年 3 月
- 3) Doi H, Koyano S, Kunii M, Miyatake S,

Nakajima S, Hashiguchi S, Ikeda S, Kubota S, Hirama N, Ogawa Y, Takahashi K, Tada M, Tanaka K, Takeuchi H, Matsumoto N, Tanaka F. Exome analysis of autosomal recessive or sporadic cases of cerebellar ataxia and spastic paraplegia. XXIII World Congress of Neurology, Kyoto, Sep 2017

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし