

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班 分担研究報告書

運動失調症患者登録・自然歴調査 J-CAT

研究分担者 高橋 祐二¹⁾、石川 欽也²⁾、宇川 義一³⁾、吉良 潤一⁴⁾、桑原 聡⁵⁾、佐々木 秀直⁶⁾、勝野 雅央⁷⁾、高嶋 博⁸⁾、瀧山 嘉久⁹⁾、辻 省次¹⁰⁾、花島 律子¹¹⁾、小野寺 理¹²⁾、吉田 邦広¹³⁾、阿部 康二¹⁴⁾、池田 佳生¹⁵⁾、田中 章景¹⁶⁾、水澤 英洋¹⁾

所属 1) 国立精神・神経医療研究センター、2) 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、3) 福島県立医科大学神経内科学、4) 九州大学大学院医神経内科、5) 千葉大学医学部神経内科学、6) 北海道大学大学院神経内科学、7) 名古屋大学大学院神経内科学、8) 鹿児島大学大学院神経内科・老年病学、9) 山梨大学医学部神経内科学、10) 東京大学医学部附属病院神経内科、11) 鳥取大学医学部脳神経内科学、12) 新潟大学脳研究所神経内科学、13) 信州大学医学部神経難病学講座神経分子遺伝学、14) 岡山大学医学部神経内科学、15) 群馬大学医学部神経内科学、16) 横浜市立大学医学部神経内科

研究要旨

運動失調症を対象とした患者登録システム J-CAT を構築し、臨床情報の収集、遺伝子検査による病型確定、病型別の前向き自然歴調査、新規原因遺伝子探索を行った。2020 年 3 月時点で 1460 例の登録が得られ、1165 検体の DNA・Cell line 収集を達成し、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。孤発例 233 例から登録情報を活用して IDCA の候補症例 16 例を抽出した。

このように J-CAT は発足後順調に進捗している。今後は、病原性変異未同定家系の遺伝子解析をさらに進め、診断精度向上・分子疫学解明・新規病因遺伝子同定を目指す。さらに、SCA31、IDCA などを代表とする重要な病型の前向き自然歴調査研究や自己免疫性小脳失調症の診断支援システムの基盤として J-CAT の運用を継続し活用する。

A. 研究目的

本研究では、運動失調症を対象に、クラウドサーバーを活用した患者登録システム J-CAT(Japan Consortium of ATaxia)を構築し、1) 必要な臨床情報を伴う患者登録、2) 遺伝子検査による診断精度の向上と分子疫学の解明、3) 重要な病型の前向き自然歴研究、4) 病原性変異未同定例における新規原因遺伝子同定を中心とした分子遺伝学的研究 を達成することを目的としている。

B. 研究方法

運動失調症の患者登録・自然歴調査 J-CAT(Japan Consortium of ATaxias)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。

(倫理面への配慮)J-CAT の研究計画について倫理申請を行い、倫理委員会による承認を得た。

C. 研究結果

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。

D. 考察

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。

E. 結論

J-CATは発足後順調に進捗している。今後は、病原性変異未同定家系の遺伝子解析をさらに進め、診断精度の向上・分子疫学の解明・新規病因遺伝子の探索を達成する。さらに、J-CATを活用して重要な病型の前向き自然歴調査研究を推進していく。自己免疫性小脳失調症の診断支援システムを構築して治療可能な二次性失調症の診断精度向上・治療指針の策定を目指す。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1.論文発表

【雑誌】

1) Ozaki K, Ansai A, Nobuhara K, Araki T,

- Kubodera T, Ishii T, Higashi M, Sato N, Soga K, Mizusawa H, Ishikawa K, Yokota T: Prevalence and clinicoradiological features of spinocerebellar ataxia type 34 in a Japanese ataxia cohort. *Parkinsonism Relat Disord.* 2019 Jun; 70(3): 937-952.
- 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, Saito 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.* 2019 Oct; 130:104516.
 - 3) Bando K, Honda T, Ishikawa K, Takahashi Y, Mizusawa H, Hanakawa T: Impaired adaptive motor learning is correlated with cerebellar hemispheric gray matter atrophy in spinocerebellar ataxia patients: A voxel-based morphometry study. *Front Neurol.* 2019 Nov 14. 10:1183.
 - 4) Honda T, Mitoma H, Yoshida H, K, Bando K, Terashi H, Takeshi, Taguchi T, Miyata Y, Kumada S, Hanakawa T, Aizawa H, Yano S, Kondo T, Mizusawa H, Manto M, Kakei S: Assessment and rating of motor cerebellar ataxias with the kinect v2 depth Sensor: Extending our appraisal. *Front Neurol.* published: 11 March 2020.
 - 5) 高橋祐二、水澤英洋: 脊髄小脳変性症の患者レジストリ: J-CAT. *脳神経内科*, 科学評論社, 92(3): 294-300, 2020.3.25
 - 6) 佐々木征行、水澤英洋: 4. 脊髄小脳変性症. *小児科*, 金原出版, 60(6): 923-932, 2019.5
 - 7) 水澤英洋: 2 脊髄小脳変性症 (多系統萎縮症を除く) [指定難病 18]. *指定難病ペディア 2019*, 日本医師会, 148(特別号 1): 75-76, 2019.6.15
 - 8) 水澤英洋: 26 脳表ヘモジデリン沈着症 [指定難病 122]. *指定難病ペディア 2019*, 日本医師会, 148(特別号 1): 104, 2019.6.15
 - 9) 高橋祐二、水澤英洋: 脊髄小脳変性症・多系統萎縮症診療ガイドライン update*. *脳神経内科*, 科学評論社, 9(1): 15-21, 2019.7.9.
 - 10) 坂東杏太、水澤英洋: プリズム順応を使った小脳障害の定量化. *Clinical Neuroscience*, 中外医学社, 37(8):985-988, 2019.8.1
 - 11) 水澤英洋: 多系統萎縮症 新たな展開. *Clinical Neuroscience*, 中外医学社, 37(9): 1053, 2019.9.1
 - 12) 佐々木秀直、水澤英洋: 国際コンセンサス基準とその問題点. *Clinical Neuroscience*, 中外医学社, 37(9): 1110-1112, 2019.9.1
 - 13) 佐々木秀直、伊藤瑞規、勝野雅央、桑原 聡、辻 省次、高橋祐二、原 一洋、水澤英洋: わが国の指定難病の診断基準 (案) 現行基準の課題と展望. *Clinical Neuroscience*, 中外医学社, 37(9): 1113-1116, 2019.9.1
 - 14) 近藤夕騎、板東杏太、水澤英洋: MSA のリハビリテーション. *Clinical Neuroscience*, 中外医学社, 37(9): 1131-1134, 2019.9.1
 - 15) Yoshida K, Kuwabara S, Nakamura K, Abe R, Matsushima A, Beppu M, Yamanaka Y, Takahashi Y, Sasaki H, Mizusawa H. Idiopathic cerebellar ataxia (IDCA): Diagnostic criteria and clinical analyses of 63 Japanese patients. *J Neurol Sci.* 384; 30-35, 2018
 - 16) Higashi M, Ozaki K, Hattori T, Ishii T, Soga K, Sato N, Tomita M, Mizusawa H, Ishikawa K, Yokota T. A diagnostic decision tree for adult cerebellar ataxia based on pontine magnetic resonance imaging. *J Neurol Sci.* 387; 187-195, 2018
 - 17) Honda T, Nagao S, Hashimoto Y, Ishikawa K, Yokota T, Mizusawa H, Ito M, Tandem internal models execute motor learning in the cerebellum. *Proc Natl Acad Sci USA*, 115(28); 7428-7433, 2018
 - 18) Yoshida K, Kuwabara S, Nakamura K, Abe R, Matsushima A, Beppu M, Yamanaka Y, Takahashi Y, Sasaki H, Mizusawa H. Idiopathic cerebellar ataxia (IDCA): Diagnostic criteria and clinical analyses of 63 Japanese patients. *J Neurol Sci.*, 384; 30-35, 2018
 - 19) Zesiewicz TA, Wilmot G, Kuo SH, Perlman S, Greenstein PE, Ying SH, Ashizawa T, Subramony SH, Schmahmann JD, Figueroa KP, Mizusawa H, Schöls L, Shaw JD, Dubinsky RM, Armstrong MJ, Gronseth GS, Sullivan KL, Comprehensive systematic review summary: Treatment of cerebellar motor dysfunction and ataxia: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 90(10); 464-471, 2018
 - 20) 佐々木秀直、水澤英洋: 脊髄小脳変性症・多系統萎縮症診療ガイドライン 2018, 難病と在宅ケア, 日本プランニングセンター, 24(9); 9-11, 2018
 - 21) Hu Y, Hashimoto Y, Ishii T, Rayle M, Soga K, Sato N, Okita M, Higashi M, Ozaki K, Mizusawa H, Ishikawa K, Yokota T, Sequence configuration of spinocerebellar ataxia type 8 repeat expansions in a Japanese cohort of 797 ataxia subjects. *J Neurol Sci.* 382; 87-90,

2017

- 22) Aikawa T, Watanabe T, Miyazaki T, Mikuni T, Wakamori M, Sakurai M, Aizawa H, Ishizu N, Watanabe M, Kano M, Mizusawa H, Watase K, Alternative splicing in the C-terminal tail of Cav2.1 is essential for preventing a neurological disease in mice. *Hum Mol Genet.* 26(16); 3094-3104, 2017
- 23) Ishiguro T, Sato N, Ueyama M, Fujikake N, Sellier C, Kanegami A, Tokuda E, Zamiri B, Gall-Duncan T, Mirceta M, Furukawa Y, Yokota T, Wada K, Taylor JP, Pearson CE, Charlet-Berguerand N, Mizusawa H, Nagai Y, Ishikawa K, Regulatory Role of RNA Chaperone TDP-43 for RNA Misfolding and Repeat-Associated Translation in SCA31. *Neuron*, 94(1); 108-124.e7, 2017
- 24) Soga K, Ishikawa K, Furuya T, Iida T, Yamada T, Ando N, Ota K, Kanno-Okada H, Tanaka S, Shintaku M, Eishi Y, Mizusawa H, Yokota T, Gene dosage effect in spinocerebellar ataxia type 6 homozygotes: A clinical and neuropathological study. *J Neurol Sci*, 373; 321-328, 2017
- 25) 水澤英洋:基礎知識 脊髄小脳変性症とその分類. *Clin Neurosci*, 中外医学社, 35(9);1050-1052, 2017
- 26) 水澤英洋: (3)遺伝性脊髄小脳失調症, 内科学第11版 2017, 朝倉書店; 2158-2163, 2017
- 27) 水澤英洋: (4)家族性痙性対麻痺. 内科学第11版 2017, 朝倉書店; 2163, 2017
- 28) 水澤英洋: (5)Unverricht-Lundborg 病. 内科学第11版 2017, 朝倉書店; 2163, 2017
- 29) 水澤英洋: 451e 脊髄小脳失調症の分類. *ハリソン内科学* 第5版, *メディカル・サイエンス・インターナショナル*, 2(7); 2688-2693, 2017

【書籍】

- 1) 水澤英洋:6 神経変性疾患大脳変性疾患 (Alzheimer 病他). 改定第9版内科学書, 中山書店, 408-423, 2019.8.30
- 2) 高橋祐二, 水澤英洋:8 脊髄小脳変性症・多系統萎縮症. 診療ガイドライン UP-TO-DATE 2020-2021, *メディカルレビュー社*, 566-570, 2020.2.29
- 3) 脊髄小脳変性症・多系統萎縮症診療ガイドライン作成委員会 (委員長 水澤英洋), 脊髄小脳変性症・多系統萎縮症診療ガイドライン 2018. 南江堂, 2018
- 4) 高橋祐二, 水澤英洋: 11.脊髄小脳変性症. 神経変性疾患ハンドブック- 神経難病へのエキスパート・アプローチ, 南江堂; 187-200, 2018
- 5) Kobayashi A, Kitamoto T, Mizusawa H: Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease. *Human Prion Disease. Handb Clini Neurol*, Elsevier BV; 207-218, 2018
- 6) 高橋祐二, 水澤英洋: 5変性疾患. *Annual Review 神経* 2018, 中外医学社; 216-221, 2018
- 7) 高橋祐二, 水澤英洋: 29.脊髄小脳変性症. *神経疾患最新の治療* 2018-2020, 南江堂; 196-199, 2018
- 8) 高橋祐二, 水澤英洋: -1 遺伝子解析からわかってきたこと・わからないこと (小脳疾患における分子遺伝学の成果と課題). *運動失調症のみかた、考えかた-小脳と脊髄小脳変性症*, 中外医学社; 218-227, 2017
- ## 2.学会発表
- 1) Hama Y, Date H, Takahashi Y, Mizusawa H and J-CAT (Japan Consortium of Ataxias). Molecular epidemiology of spinocerebellar degeneration: J-CAT study. 60th Annual Meeting of the Japan Society of Neurology. Osaka, Japan, May 22-25, 2019
- 1) Oda S, Saitoh Y, Yuji Takahashi Y, Mizusawa H, Japan Consortium of Ataxias. Exploration of Evaluation Tool for ADL by Historical Review in Hereditary SCD Patients. 60th Annual Meeting of the Japan Society of Neurology. Osaka, Japan, May 22-25, 2019
- 2) 水澤英洋: 日本における難病の現状と課題 国会議員向け朝食勉強会 難病の日 (5月23日) 米国研究製薬工業協会、日本難病・疾病団体協議会、東京、2019.5.2
- 3) 久保田智哉、高橋正紀、石川欽也、杉浦嘉泰、高橋祐二、水澤英洋: 本邦における反復発作性運動失調症の実態把握調査研究. 第60回日本神経学会学術大会、大阪、2019.5.22
- 4) 尾崎 心、安斉綾香、延原幸嗣、荒木俊彦、久保寺隆行、石井 俊、東 美和、佐藤 望、曾我一将、水澤英洋、石川欽也、横田隆徳: SCA34の遺伝疫学. 第60回日本神経学会学術大会、大阪、2019.5.25
- 5) 東 美和、尾崎 心、服部高明、佐藤 望、富田 誠、水澤英洋、石川欽也、横田隆徳: 橋 MRI を用いた脊髄小脳変性症の診断方法の樹立. 第60回日本神経学会学術大会、大阪、2019.5.25
- 6) Mizusawa H: Autoimmune Cerebellitis. The 2nd China Neuroimmunology Congress The 5th International Neuroimmunology, Neuroinfection and Cerebroinfection and Cerebrovascular Disease Summit, Beijing China, 2019.8.10
- 7) Mizusawa H: Diagnosis of SCA Clinical practice and a new quantitative test. National Continuing Medical Education Project, Lanzhou China, 2019.8.16
- 8) Mizusawa H: The Clinical Approach to

- Patients with Ataxia. Symposium, International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Nice France, 2019.9.23
- 9) 水澤英洋: .神経疾患 .精神疾患. 東科大学データ関連人材育成プログラム, 東京, 2019.10.2
 - 10) Oda S, Saitoh Y, Watanabe S, Takahashi Y, Mizusawa H, Japan Consortium of Ataxias. Availability of J-CAT for Nation-Wide Prospective Cohort Studies of Spinocerebellar Degeneration. 59th Annual Meeting of the Japan Society of Neurology. Sapporo, Japan, May 23-26, 2018
 - 11) SCD・MSA の診断と療育指導「遺伝性脊髄小脳変性症 Generic Spinocerebellar Degeneration(gSCD). 第 59 回日本神経学会学術大会, 札幌市, 2018.5.25
 - 12) Mizusawa H: Update on Ataxia. Teaching Course I-3: What's New in the Diagnosis of Movement Disorders 2. 16th Asian Oceanian Congress of Neurology (AOCN2018) Seoul Korea 2018.11.8
 - 13) Mizusawa H: Prism Adaptation Test (PAT)-A new quantitative test of cerebellar motor learning. 1th International Conference on Neuroscience, Neuroinformatics, Neurotechnology and Neuro-Psychopharmacology Bucharest Romania 2018.11.1
 - 14) Honda T, Bando K, Ypshida H, Yodu A, Kondo T, Yokota T, Ishikawa K, Mizusawa H, Nagao S, Hanakawa T, Kakei S: Relation of motor control with cerebellar motor learning in cerebellar degeneration. 第 41 回日本神経科学大会 神戸コンベンションセンター 神戸市 2018.7.26-29
 - 15) Mizusawa H: SCA31 -Is there any relation to ALS?-. Department of Neurology Seminar. Shin Kong WHS Memorial Hospital, Taipei, 2017.5.20
 - 16) 水澤英洋: 脊髄小脳変性症 31 型 (SCA31) の発生機序について. 第 125 回ニューロサイエンス談話会. 札幌市, 2017.7.10
 - 17) Mizusawa H: Measuring cerebellar function: Development of objective evaluation methods for cerebellar function. Educational. Symposium, 第 40 回日本神経科学大会, 千葉市, 2017.7.21
 - 18) 水澤英洋: 運動失調症の克服 - プリズム順応テスト (PAT) と SCD・MSA 診断ガイドライン. 第 60 回神経内科懇話会, 東京, 2017.8.5
 - 19) 水澤英洋: 遺伝性脊髄小脳変性症の最近の知見. 特別講演, 第 14 回遺伝性神経難病ケア, 大阪市, 2017.8.19
 - 20) 水澤英洋: 昔難病、現在は治療可能 神経難病に挑む -明るい未来に向けて-. 市民公開講座, 第 58 回日本神経学会学術大会, 第 23 回世界神経学会議, 京都, 2017.9.3
 - 21) Mizusawa H: ALS-TOP43 may be cured with SCA31 related RNA repeats. 142nd annual meeting of the American Neurological Association. San Diego, America 2017.10.16
 - 22) 高橋祐二、水澤英洋: Plenary Lecture2 ガイドライン 髄液小脳変性症・多系統萎縮症診療ガイドライン 第 11 回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres 東京 2017.10.26
 - 23) Mizusawa H: ALS-TOP43 may be cured with SCA31 related RNA repeats. 142nd annual meeting of the American Neurological Association. San Diego, America 2017.10.16
 - 24) Mizusawa H: SCA31 and its pathomechanism. The 7th Xiangya International clinical and Research of Neurodegenerative Disorders. Chngsha, China 2017.11.25
 - 25) 水澤英洋: 代表的な疾患に関する診断、治療等に係る講演 (脊髄小脳変性症). 平成 29 年度第 3 回東京都難病指定医の指定に係る研修. 東京都福祉保健局保険政策疾病対策課, 東京, 2018.1.21
 - 26) 水澤英洋: SCD・MSA 診療ガイドラインのめざす処. 特別講演, 大阪神経内科コロキウム, 大阪市, 2018.2.1
 - 27) 水澤英洋: .未診断疾患 (IRUD) .神経疾患 (特に孤発性疾患). 東京医科歯科大学データ関連人材育成プログラム, 東京, 2018.2.14
- H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)
- 1.特許取得
なし
 - 2.実用新案登録
なし
 - 3.その他
なし