

三次元加速度計を用いた 脊髄小脳変性症・多系統萎縮症の重症度評価

研究分担者: 佐々木 秀直 (北海道大学)

図1 三次元加速度計による歩行解析

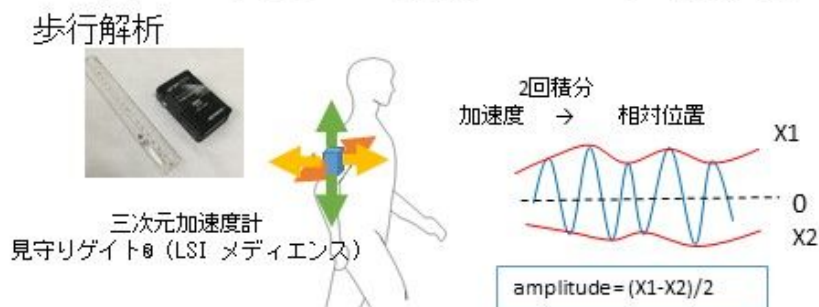
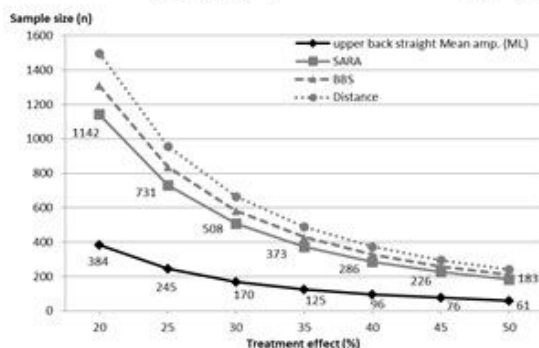


図2 18ヵ月期間における鋭敏性の検証



【目的】

純粋小脳型脊髄小脳変性症および多系統萎縮症において、より鋭敏に重症度を評価することが可能な生理学的バイオマーカーの開発

【成果】

1. 18ヵ月間隔であれば歩行解析測定値の方がSARAなどの他の評価よりも鋭敏に重症度を評価できることを明らかにし、Cerebellum誌に掲載された。(図2)
2. MSAにおいても重症度スケールに相関することを見出しつつある。現在、3ヶ月間隔で経時評価を継続中である。

2019.12.4

小児期発症小脳性運動失調症の診断ガイドライン作成

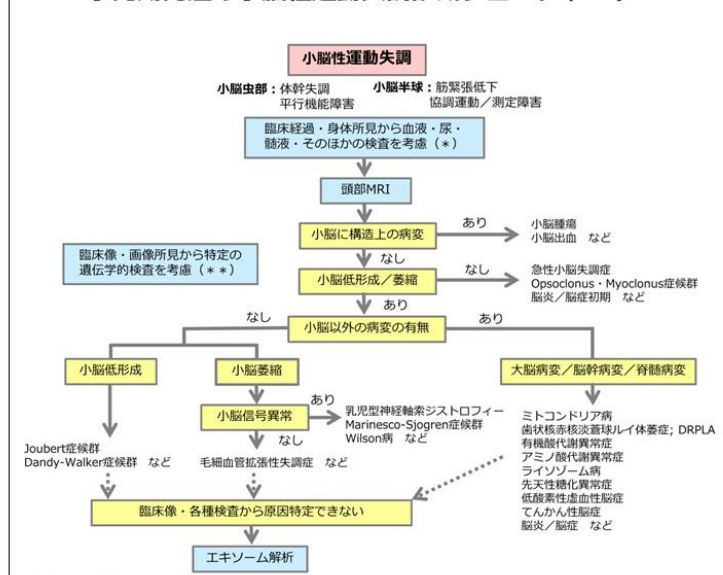
研究分担者：佐々木征行（国立精神・神経医療研究センター病院小児神経科）
研究協力者：同上 本橋裕子、竹下絵里、小野博也

小児期発症の小脳性運動失調症の疫学調査（2014～2017）

| 診断名 | 患者数 | 割合 (%) | 診断名 | 患者数 | 割合 (%) |
|------------------------|-----|--------|----------------------------------|-----|--------|
| DRPLA | 30 | 18 | MERRF | 3 | 2 |
| Joubert 症候群(related) | 14 | 8 | PDHC 欠損症 | 3 | 2 |
| Ataxia-telangiectasia | 13 | 8 | CACNA1変異 | 3 | 2 |
| 小脳炎 | 10 | 6 | H-ABC | 3 | 2 |
| AOA1/EAOH | 5 | 3 | SCA5 | 2 | 1 |
| Leigh脳症 | 5 | 3 | MELAS | 2 | 1 |
| ミトコンドリア病 | 5 | 3 | Peroxisomal biogenesis disorders | 2 | 1 |
| Dandy Walker (variant) | 5 | 3 | GLUT1 欠損症 | 2 | 1 |
| SCA29 (ITPR1変異) | 4 | 2 | SEPSECS変異 | 2 | 1 |
| CASK変異 | 4 | 2 | PHT中毒 | 2 | 1 |
| KIF1A変異 | 4 | 2 | その他 | 38 | 22 |
| Opsoclonus-myoclonus | 4 | 2 | 計 | 171 | 100 |
| Glycosylation異常症 | 3 | 2 | | | |
| SCD | 3 | 2 | | | |

Ono H, Shimizu-Motohashi Y, Maruo K, Takeshita E, Ishiyama A, Saito T, Komaki H, Nakagawa E, Sasaki M. Childhood-onset cerebellar ataxia in Japan: A questionnaire-based survey. Brain Behav. 2019 Oct;9(10):e01392.

小児期発症の小脳性運動失調診断フローチャート



【目的】

- ①小児期発症小脳性運動失調症の疫学調査を行う。
- ②小児期発症小脳性運動失調症の診断ガイドラインを作成する。

【成果】

- ①小児期発症小脳性運動失調症の疫学調査を行い、論文発表した。
- ②小児期発症小脳性運動失調症の診断フローチャートを作成した。

2019.12.9

脳表ヘモジデリン沈着症の実態調査

研究分担者: 高尾昌樹(埼玉医科大学国際医療センター)

図1 介護申請の現状

(古典型)

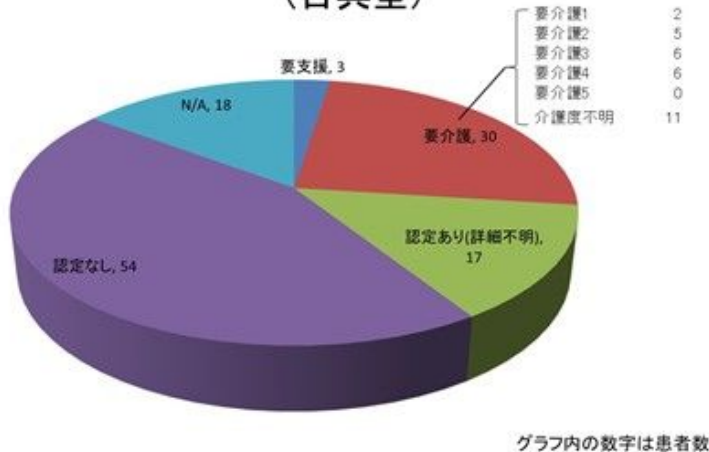


図2



【目的】

- ① 脳表ヘモジデリン沈着症の本邦における治療実態、具体的な使用薬剤などの把握
- ② 本疾患の適切な治療の検討および公的補助の活用の周知

【成果】

1. 日本神経学会認定専門医を対象とし、各症例に関するアンケートを調査を行い、整理、集計し、本邦における各病型の比率や原因疾患、治療内容(使用薬剤、術式など)について明らかにした。
2. 特に介護保険の認定状況などを明らかにし、担当医らが社会的資源を含めた患者サポートを行っている現状が示された(図1)。
3. 基本的な本邦における実態につき、英語論文にて発表を行った(図2)。

2019.12.3

脊髄小脳変性症の臨床的・遺伝学的検討 - COA7遺伝子異常による臨床的多様性を中心に -

研究分担者 高嶋博, 樋口雄二郎, 吉村明子, 安藤匡宏
崎山佑介, 岡本裕嗣, 松浦英治 (鹿児島大学)

図1

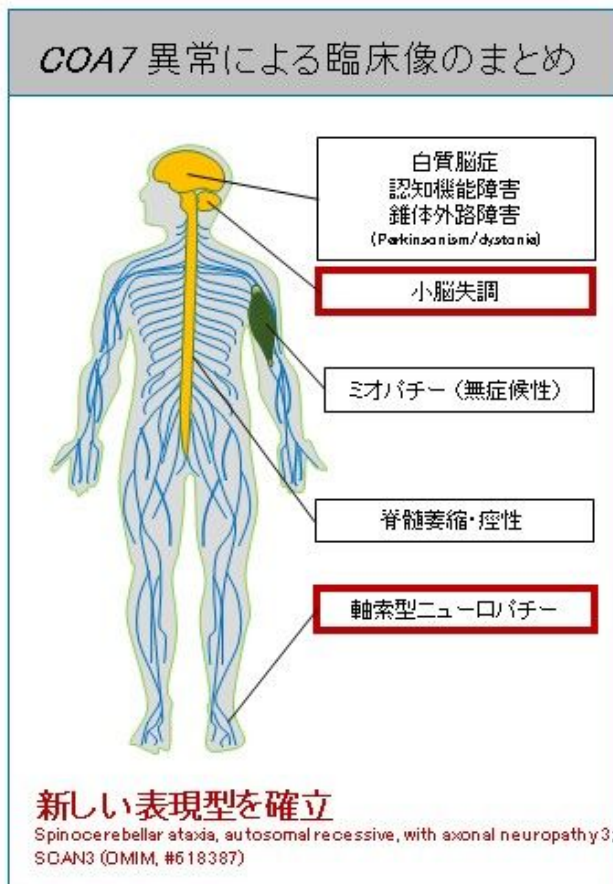
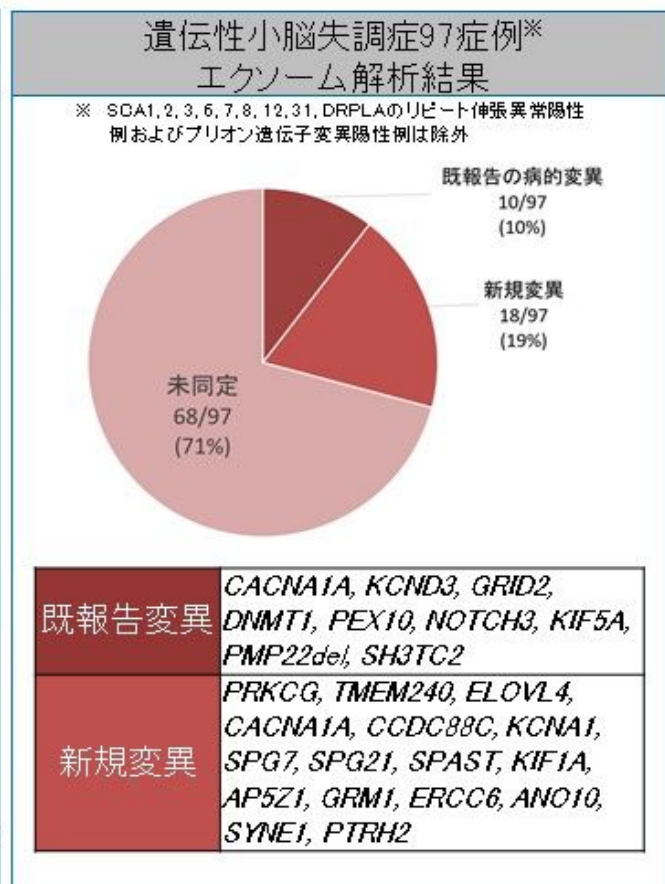


図2



【目的】

平成30年度に新規に同定した原因遺伝子COA7(Cytochrome c oxidase assembly factor 7)変異家系の臨床的特徴および病態を明らかにする。また原因未同定の脊髄小脳変性症を対象に次世代シーケンサーを用いた網羅的遺伝解析を継続して実施する

【成果】

- COA7遺伝子異常により小脳失調症以外に軸索型ニューロパチーおよび錐体外路障害、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明らかになった(図1)。
- 原因未同定症例を対象(累計96例)にしたエクソーム解析では、*KIF5A*、*SH3TC2*などの既報告の病的変異、*GRM1*、*PTRH2*、*ANO10*、*SYNE1*などの新規変異を同定した(図2)。

JASPAC

1) HSPの臨床データ・DNA収集と網羅的遺伝子解析 2) HSPに対するITB療法の最適化のための全国多施設共同研究

研究分担者: 瀧山嘉久, 高紀信, 一瀬佑太(山梨大学)
JASPAC (Japan Spastic paraplegia Research Consortium)

全国47都道府県 302施設
登録済み家系 922
HSP遺伝子診断 298
(R1.11.28現在)

図1

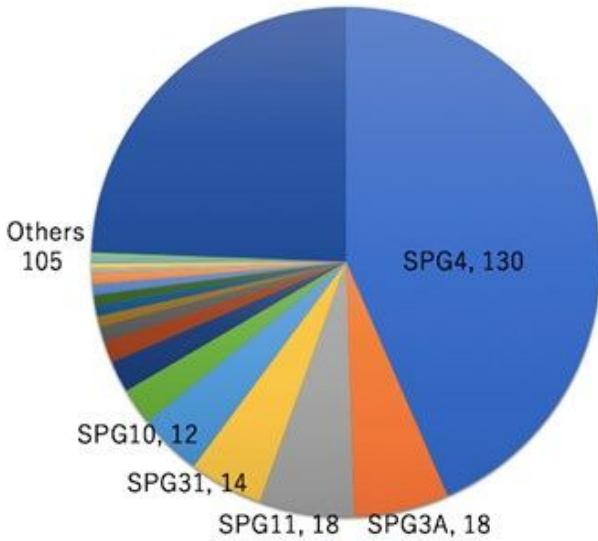
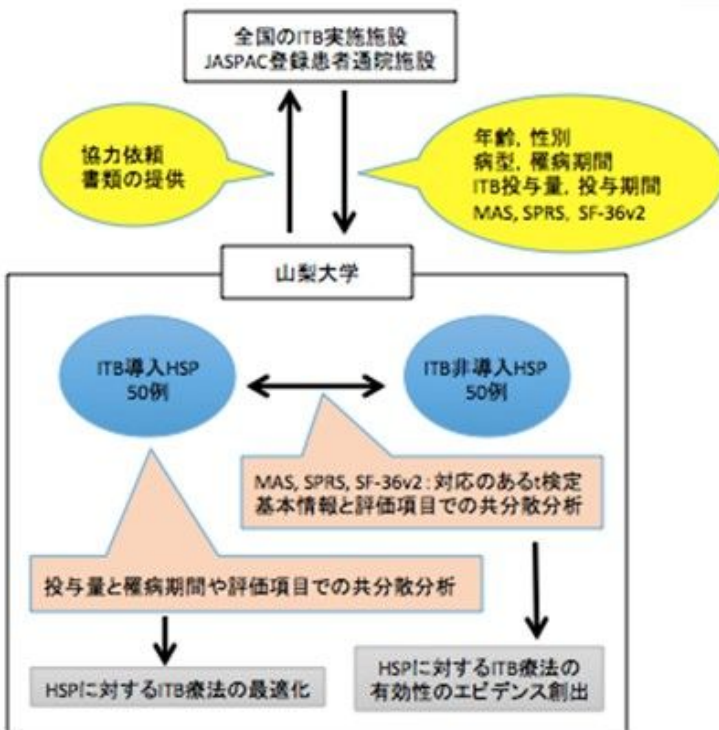


図2



【目的】

- 1) 自然歴調査と原因遺伝子の解析から、HSPの分子疫学と分子病態を明らかにし、治療法の開発に繋げる。
- 2) HSPに対するITB療法の検証と最適化を行い、更なる普及と質の向上を図る。

【成果】

- これまでに922家系の臨床情報を収集し、298例の遺伝子診断が終了した。SPG4, SPG3A, SPG11, SPG31, SPG10に加え、他56病型の遺伝子を同定した(図1)。
- 2018年7月からHSPに対するITB療法の全国多施設共同研究(図2)を開始し、予定数には及ばなかったが、2019年内にITB導入HSP11例・ITB非導入HSP13例の評価を終える予定である。

MAO-B選択的PETトレーサーの多系統萎縮症患者での検討

研究分担者: 武田 篤(国立病院機構仙台西多賀病院)

【背景】

- ①モノアミン酸化酵素B(MAO-B)は神経炎症のマーカーの1つである
- ②THK-5351はMAO-Bとタウ両方に結合したが、SMBT-1はMAO-B特異的に結合するPETトレーサーとして開発された

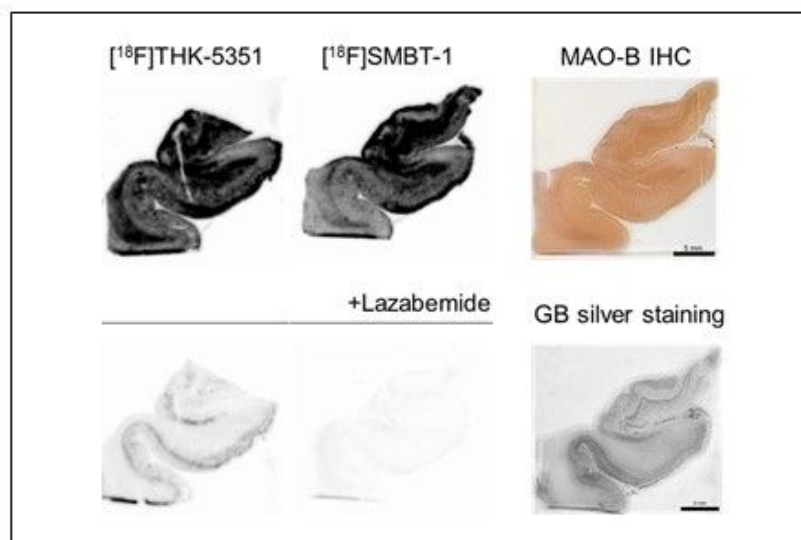


図. アルツハイマー病脳切片における、競合的オートラジオグラフィ（ARG）と免疫染色像

【目的】

SMBT-1を使用して、多系統萎縮症患者(MSA)の凍結脳切片を用いてトレーサーの有用性を評価する

【成果】

1. MAO-Bを検出するSMBT-1を用いてMSA患者検体でARGを行い、SMBT-1の有用性を確認した。
2. 2019年12月現在、MSA患者でのSMBT-1 PET検査施行に向けて準備を進めている段階である

2019.12.4

3Dモーションキャプチャーによる軽微な小脳性運動失調の解析

研究分担者: 田中 章景 (横浜市立大学)

【目的】

脊髄小脳変性症(SCD)において、SARAなどの評価では捉えにくい極軽微な上肢小脳性運動失調を検出する

図1



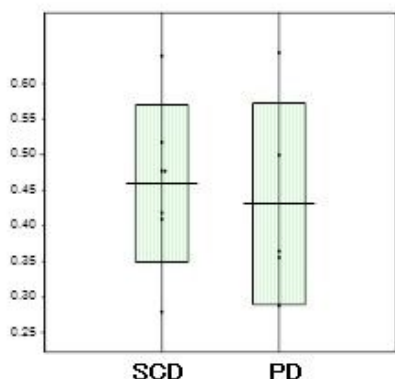
・指鼻試験(FNT)において、

$$\leftarrow \frac{\text{各地点の平均速度}}{\text{全体平均速度}}$$

← 最速点が全行程のどの位置か

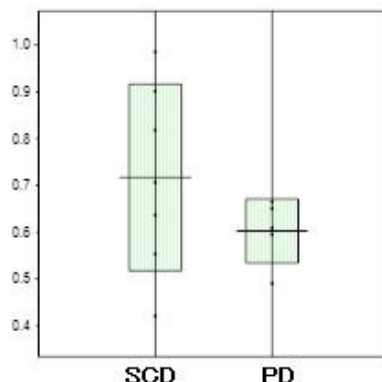
【成果】

図2 最速点の位置



SCDではPDに比して最速点が後方に位置する傾向

図3 後方1/3地点での平均速度 / 全平均速度



SCDでは後半でもスピードが

SCD 上肢SARA=0
PD 上肢に明らかなパーキンソンニズムなし

FNTの速度の経過を捉えることで軽微な小脳性運動失調と他の軽微な運動障害を鑑別できる可能性

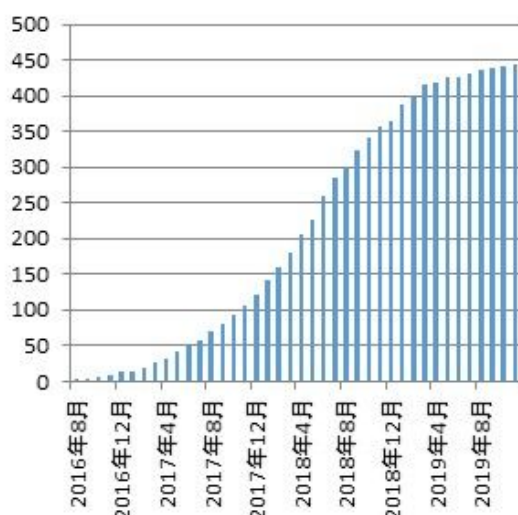
症例数が少なく有意差がついていないので、今後症例を増やして検討

多系統萎縮症の患者登録・自然歴調査

研究分担者: 辻省次, 松川敬志, 三井 純, 近田彩香(東京大学)
多系統萎縮症レジストリー*

* 佐々木 秀直, 小野寺 理, 水澤 英洋, 横田 隆徳, 尾方 克久, 桑原 聡, 勝野 雅央, 高橋 良輔, 花島 律子, 阿部 康二, 吉良 潤一, 高嶋 博

MSAレジストリー <https://msajp.or.jp>
累積登録件数



UMSARS
信頼性と妥当性の検討

| | UMSARS Part Iの 検者間信頼性評価 の 対象者 | UMSARS Part IとPart IIの 内部整合性・妥当性と UMSARS Part IIの検者間 信頼性評価の対象者 |
|-----------------------------|--|---|
| 人数 | 56 | 70 |
| 性別(男性/女性) | 44/12 | 42/28 |
| 病型(MSA-P/C) | 10/46 | 26/44 |
| 診断(possible/probable) | 24/32 | 26/44 |
| 発症年齢 (平均±標準偏差, 年) | 55.8±8.0 | 57.5±9.7 |
| 登録時の発症後経過年数 (平均±標準偏差, 年) | 3.8±1.9 | 2.8±2.0 |

UMSARS Part Iの検者間信頼性:
2人の神経内科医が4週間以内に同一の参加者に対してUMSARS Part Iを用いて対面で評価。
UMSARS Part IIの検者間信頼性:
2人の神経内科医が同一日に同一の参加者に対してUMSARS Part IIを用いて対面で評価。

UMSARSの内部整合性:
UMSARS Part IIの検者間信頼性評価を行った2人の神経内科医の内の1人が同じ参加者に対してさらにUMSARS Part Iの評価を行った。

UMSARSの妥当性:
1人の神経内科医がUMSARS Part I, Part IIの評価を行った患者に対して, Barthel Index, Schwab and England Activities of Daily Living Scale, Functional Independence Measureの評価を行い, MSA-Pの場合はMDS-UPDRS, MSA-Cの場合はICARSの評価を行った。

- ① 前向き自然歴調査
- ② 治験, 臨床試験のリクルート促進
- ③ 生体試料(ゲノムDNA)の収集, 難病バンクへの寄託

【成果】

1. 2019年11月時点でMSAレジストリーは443例の登録を達成
2. MSAレジストリーをリクルートに用いて, 治験の目標エントリーを達成(UMIN000031771)
3. 日本語版UMSARSの信頼性・妥当性の検討を達成
4. 自然歴調査を継続している