

厚生労働科学研究費補助金  
(難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)研究事業)

# 運動失調症の医療基盤に関する調査研究

平成 26 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 水澤英洋

平成 26 年 (2015) 年 3 月

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）研究事業）

運動失調症の医療基盤に関する調査研究  
平成 26 年度 総括・分担研究報告書

The Annual Report of the Research Committee on  
the Medical Basis of Motor Ataxias  
Health and Labor Sciences Research Grants,  
The Ministry of Health, Labor and Welfare, Japan

平成 26 年（2015）年 3 月  
March, 2015

研究代表者 水澤英洋  
Chairman : Hidehiro Mizusawa, M.D., Ph.D.

独立行政法人 国立精神・神経医療研究センター病院  
National Center Hospital、  
National Center of Neurology and Psychiatry

## 目次

<b>I . 総括研究報告</b> .....	1
水澤 英洋 ( (独) 国立精神・神経医療研究センター病院 )	
<b>. 分担研究報告</b>	
1. 脊髄小脳変性症に対するリハビリテーションガイドライン作成に向けて .....	17
宮井 一郎 ( 社会医療法人大道会森之宮病院神経リハビリテーション診療部 )	
2. 皮質性小脳萎縮症の診断基準案策定 ( 1 ) .....	21
吉田 邦広 ( 信州大学医学部神経難病学 )	
3. 皮質性小脳萎縮症の診断基準策定 ( 2 ) .....	25
桑原 聡 ( 千葉大学大学院医学研究院神経内科学 )	
4. 痙性対麻痺診断基準案の妥当性の検討 .....	29
瀧山 嘉久 ( 山梨大学大学院医学工学総合研究部神経内科学 )	
5. 運動失調症患者登録・自然歴調査 J-CAT .....	33
高橋 祐二 ( (独) 国立精神・神経医療研究センター病院 神経内科 )	
6. 多系統萎縮症に対する治験に向けたレジストリー・システムおよび臨床指標に関する検討 .....	37
辻 省次 ( 東京大学医学部附属病院神経内科 )	
7. Machado-Joseph 病、脊髄小脳失調症 6 型の自然史研究の遺伝子収集と解析 .....	39
中島 健二 ( 鳥取大学医学部脳神経内科学 )	
8. 脊髄小脳失調症 36 型 ( SCA36 ) の疾患頻度と臨床症候 : 日・仏・独 3 か国共同研究 .....	43
石川 欽也 ( 東京医科歯科大学医学部附属病院神経内科 )	
9. エクソーム解析による常染色体劣性遺伝型小脳失調症の新規原因遺伝子の同定 ~ 軸索型ニューロパチーを伴う小脳失調症の 2 家系 ~ .....	47
高嶋 博 ( 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科神経内科・老年病学 )	
10. Unverricht-Lundborg 病の臨床的および病理学的検討 .....	53
若林 孝一 ( 弘前大学大学院医学研究科脳神経病理学 )	
11. 特定疾患治療研究事業により登録された運動失調症の症例解析について .....	57
金谷 泰宏 ( 国立保健医療科学院健康危機管理研究部 )	
12. 多系統萎縮症での [ <sup>11</sup> C]BF-227 PET による $\alpha$ -シヌクレイン蛋白凝集体の経時的変化 .....	65
武田 篤 ( 国立病院機構仙台西多賀病院 )	

13. 多系統萎縮症及び脊髄小脳変性症鑑別診断のための MRI 撮像法の開発	69
佐々木 真理 (岩手医科大学医歯薬総合研究所超高地場MRI診断・病態研究部門)	
14. 多系統萎縮症の脳内神経回路解析	71
祖父江 元 (名古屋大学大学院医学系研究科神経内科学)	
15. 多系統萎縮症の病態形成における自然免疫の関与とバイオマーカーの探索	75
吉良 潤一 (九州大学大学院医学研究院神経内科)	
16. ヒト血液、髄液を用いた SCA1 バイオマーカーの探索	79
岡澤 均 (東京医科歯科大学難治疾患研究所神経病理学)	
17. Kinect を用いた 3 次元歩行解析システムによる小脳性歩行障害の解析	85
西澤 正豊 (新潟大学脳研究所臨床神経科学部門神経内科学)	
18. プリズム順応の学習速度と記憶保持について	89
宇川 義一 (福島県立医科大学医学部神経内科学)	
19. 脊髄小脳変性症における歩行解析	93
佐々木 秀直 (北海道大学大学院医学研究科神経内科学)	
20. 3 軸加速度計を用いた小脳失調症における立位・歩行機能の定量的評価の有用性	97
吉田 邦広 (信州大学医学部神経難病学)	
<b>.研究成果の刊行に関する一覧表</b>	101
<b>. 合同研究成果報告会</b>	113

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業（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

## 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：H26-難治等(難)-一般 030

研究代表者：所属機関 独立行政法人 国立精神・神経医療研究センター

氏名 水澤 英洋

研究分担者 所属機関 東京医科歯科大学医学部附属病院神経内科

氏名 石川 欽也

所属機関 福島県立医科大学医学部神経内科学

氏名 宇川 義一

所属機関 東京医科歯科大学難治疾患研究所神経病理学

氏名 岡澤 均

所属機関 九州大学大学院医学研究院神経内科学

氏名 吉良 潤一

所属機関 千葉大学大学院医学研究院神経内科学

氏名 桑原 聡

所属機関 北海道大学大学院医学研究科神経内科学

氏名 佐々木 秀直

所属機関 岩手医科大学医歯薬総合研究所神経画像診断学

氏名 佐々木 真理

所属機関 名古屋大学大学院医学系研究科神経内科学

氏名 祖父江 元

所属機関 鹿児島大学大学院神経内科・老年病学

氏名 高嶋 博

所属機関 山梨大学大学院医学工学総合研究部神経内科学

氏名 瀧山 嘉久

所属機関 国立病院機構仙台西多賀病院神経内科

氏名 武田 篤

所属機関 東京大学医学部附属病院神経内科

氏名 辻 省次

所属機関 鳥取大学医学部脳神経内科学

氏 名 中島 健二

所属機関 新潟大学脳研究所臨床神経科学部門神経内科学

氏 名 西澤 正豊

所属機関 社会医療法人大道会森之宮病院神経リハビリテーション診療部

氏 名 宮井 一郎

所属機関 信州大学医学部神経難病学

氏 名 吉田 邦広

所属機関 弘前大学大学院医学研究科脳神経病理学

氏 名 若林 孝一

所属機関 独立行政法人 国立精神・神経医療研究センター病院神経内科

氏 名 高橋 祐二

研究協力者 所属機関 国立保健医療科学院 健康危機管理研究部

氏 名 金谷 泰宏

## 研究要旨

本研究の目的は、運動失調症の診療ガイドライン・診断基準・重症度指標の策定、患者登録・自然歴調査態勢の構築、臨床試料の収集と遺伝子検査態勢の整備、疫学・臨床病理の解明、画像・分子マーカーの発見、小脳機能定量的評価法の確立を達成し、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)**診療ガイドライン**：日本神経学会と協力してガイドライン小委員会を設立し、第一回委員会を2015年1月15日に開催した。ガイドライン策定に向けて適なりハビリテーションの手法を検討した。(2)**診断基準**：皮質性小脳萎縮症の臨床情報・遺伝子検査結果を分析し、診断基準案を策定した。痙性対麻痺の診断基準案の有用性・妥当性について検証した。(3)**重症度評価**：難病制度の変更に伴う重症度の見直しの依頼に応える形で、mRS、呼吸機能、食事・栄養機能の3軸で評価する共通重症度分類を作成した。多系統萎縮症の臨床評価 UMSARS の日本語版の統一を行った。(4)**患者登録・自然歴調査・臨床試料収集**：運動失調症の患者登録・自然歴調査 J-CAT(Japan Consortium of ATaxias)を設立し、臨床試料収集・遺伝子検査態勢も整備した。JASPAC 及び JAMSAC の従来の臨床試料収集態勢も推進した。SCA6、SCA3/MJD については、5年間の前向き自然歴研究を完了し、SCA6 の3年間の追跡結果を論文化した。(5)**疫学・臨床病理**：SCA36 の疾患頻度と臨床的特徴を明らかにした。エクソーム解析で、軸索ニューロパチーを伴う脊髄小脳失調症の新規の原因遺伝子を同定した。Unberricht-Lundborg 病の病理学的特徴を明らかにした。特定疾患治療研究事業の登録症例を解析し、疫学、病態、予後の推移について検討を行った。(6)**MRI・機能画像**：脳内  $\alpha$ -シヌクレインを可視化できる $[^{11}\text{C}]\text{BF-227}$  PET、MRI の拡散尖度画像を用いた独自指標 diffusion MR parkinsonism index (dMRPI)、脳内神経回路解析を用いて、脊髄小脳変性症・多系統萎縮症の診断に有用な所見を得た。(7)**分子バイオマーカー**：患者由来血清・髄液を用いてバイ

バイオマーカーの候補分子を同定した。SCA1 の分子マーカー同定・調査に向けた研究体制を構築した。(8)小脳機能定量的評価法：iPad、プリズム順応、3 軸加速度計等を用いた小脳機能定量的評価法を考案し、重症度と有意に相関するパラメーターを見いだした。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ている。次年度以降も、本年度の成果を踏まえて、さらに強力に研究を推進していく予定である。

## 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・ガイドライン・重症度指標の作成、鑑別診断と重症度評価のバイオマーカー・最適リハビリテーション法の開発、小脳機能定量的評価法の開発、遺伝要因の探索研究を実施する。脊髄小脳変性症については、診断基準改訂、患者登録、自然歴調査、生体試料収集、遺伝子診断標準化を実施する。多系統萎縮症については、診断基準改訂、自然歴収集、早期鑑別診断のバイオマーカー開発を実施する。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。

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)診療ガイドライン 日本神経学会と協力してガイドライン小委員会を設立し、研究期間内に完成する(水澤、他)。とくにリハビリテーションでは、有効な課題と訓練手法を開発し、効果判定スケールの開発を推進する(宮井、水澤、他)。

(2)診断基準 皮質性小脳失調症の臨床像・分子疫学の検討を行い、診断基準を作成す

る(桑原、吉田)。劣性遺伝性失調症についても、頻度の高い疾患から診断基準を作成し、今後の疫学研究の基盤とする(水澤、西澤)。多系統萎縮症については、画像検査も含め早期診断に対応できる診断基準を作成する(祖父江、佐々木真理、武田)。

(3)重症度指標 重症度指標については、作業部会を組織して評価基準案を再検討する。それを基に患者調査を行い有用性について検証する(中島、西澤、宮井)。

(4)患者登録・自然歴調査・臨床試料収集 運動失調症の患者登録・自然歴調査のためのコンソーシアム J-CAT(Japan Consortium of ATaxias)を構築し、必要な臨床情報を伴う患者登録、遺伝子検査による診断精度の向上、重要な病型の前向き自然歴研究、遺伝子診断未確定における分子遺伝学的研究を行う(水澤、高橋、佐々木、西澤、中嶋、祖父江、辻、吉良、桑原、瀧山、高嶋、吉田、宇川)。患者登録と連携して可及的に遺伝子診断を標準化し、既知変異のスクリーニングは研究分担者が所属する施設を整備し遺伝子解析拠点としての機能を活用する(石川、辻、高嶋、瀧山、西澤、高橋)。

血清、髄液ゲノムなどの生体試料を収集して共同研究を促進する。収集は共通マニュアルを整備して臨床系研究分担者が所属する複数の施設を拠点として行なうこととし、リスクを分散する(中島、佐々木、他)。

収集基盤として当研究班が組織した全国規模の多施設共同研究組織 JASPAC と JAMSAC を継続する（瀧山、辻、他）。

多系統萎縮症については、他班とも協力し、JAMSAC を基盤とした前向き自然歴研究体制やゲノム収集を推進し、関連遺伝子の研究も支援する（辻、佐々木、石川）。

遺伝性脊髄小脳変性症については、共通の指標を設定し、長期間患者を追跡・調査できる体制を構築する。対象は遺伝子変異の同定されている疾患で我が国に頻度の高い疾患を中心に行う（水澤、中島、石川）。

**(5)疫学・臨床病理** 皮質性小脳萎縮症：臨床診断されている一群を対象に臨床症状、検査所見、最終診断、遺伝性疾患との鑑別について調査を行う。既知の疾患と鑑別された対象について臨床像および剖検例の神経病理所見を検討し疾患の実態を明らかにする。免疫介在性小脳失調症など治療可能な疾患の鑑別指標を明らかにする（桑原、吉田、水澤）。脊髄小脳変性症・多系統萎縮症の非典型例についても臨床・病理相関を再検討する（若林）。特定疾患治療研究事業の対象患者で、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患者を対象に疫学調査を行う（金谷）。

**(6)MRI・機能画像** MRI 拡散強調画像、T2\*位相画像、神経メラニン画像、構造画像等を系統的に撮像、画像情報処理の統合化などにより、各疾患の早期鑑別診断に有用な画像指標を確立し前方向的な評価を実施し、他の指標との相関も検討する（祖父江、佐々木真理）。<sup>[11C]</sup> BF-227PET 検査にて多系統萎縮症の シヌクレイン脳内蓄積を横断的かつ継時的に評価し、他の指標との相関も検討する（武田）。

**(7)分子バイオマーカー** 患者由来血清と髄液を用い、既存マーカーの測定とともに、臨床指標との相関解析により診断と病態評価に応用できる分子マーカーの開発にも役立てる。これには剖検組織、モデル細胞・動物などと解析技術を積極的に活用して開発研究を促進する（吉良、岡澤、他）。

**(8)小脳機能定量的評価法** プリズム眼鏡下で手指運動の適応過程を評価し、学習曲線を描く方法により小脳機能の定量評価を行う（宇川、石川、水澤）。画面を往復ないし回転運動する指標を指でなぞる課題による上肢小脳機能の定量的評価法を開発する（西澤）。3軸加速度計を用いて、小脳性運動失調による歩行障害の定量的評価法を開発する（佐々木秀直、吉田）。

（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、対象者の個人情報保護など十分に配慮し、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、臨床研究に関する倫理指針及び、ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針を遵守する。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

**今年度より従来の調査研究事業が政策研究事業と実用化研究事業に分けられたことから、2014年7月31日に合同で最初の班会議を開催し、研究方針等を確認し、それぞれのテーマ毎に研究を推進した。**

### (1) 診療ガイドライン

運動失調症：脊髄小脳変性症を含む運動失調症の診療ガイドラインの作成のために、日本神経学会と協力して診療ガイドライン小委員会を設立し、1月15日に第一回の委員会を開催した。COI マネージメントの重要性、対象疾患、内容、構成（概説とCQのバランス）等について活発な討論を行った。

リハビリテーション：SCDに対するリハ研究の既報告に基づき、WHO global disability action plan 2014-2021 も踏まえて、リハ介入に関するエビデンスと今後蓄積が必要なデータを整理した。

集中リハにより、短期的には SARA、歩行速度の改善が得られ、長期的にも SARA、歩行速度とも改善が 6~12 カ月維持されていた。自主バランス練習 6 週間で歩行が改善した。患者支援サイト(MSA・SCD ネット)への自主練習に関する動画配信を行い、安定したアクセス数を得た(<http://scd-msa.net/>)。

長期的なフォローでは、SARA が 15~20 点以上になると ADL に支障が出る傾向が強く、ADL をターゲットとした介入が重要性を増すことが示唆された（宮井）。

### (2) 診断基準

皮質性小脳萎縮症(CCA)：皮質性小脳萎縮症（CCA）の診断は他疾患（特に遺伝性失調症と多系統萎縮症）の除外を基本とする。孤発性失調症において、家族歴の有無、除外診断、MRI と自律神経機能検査による MSA の除外、遺伝性 SCD の遺伝子検査などの分析結果を踏まえて CCA の診断基準案を策定した（桑原、吉田）。

この基準案にて CCA と診断される 20 名について、その臨床的特徴を検討した。20 名の発症年齢は 32~69 歳（平均 51.2 歳）、診断時年齢は 36~78 歳（平均 63.6 歳）、罹病期間は 1~24 年（12.4 年）であった。臨床的には小脳外症候としては、認知症 1/19、不随意運動 3/20、パーキンソニズム 1/20、Babinski 徴候陽性 3/20、感覚障害、自律神経症状はいずれも 0/20 だった。画像的には小脳萎縮は全例に見られ、大脳萎縮は 4/20、脳幹萎縮は 4/20、大脳白質病変は 2/20 であった。Hot cross bun sign、中小脳脚の萎縮・高信号はいずれにも見られなかった（吉田）。

痙性対麻痺：診断基準案は、下記主要項目を 2 つとも満たし、各種検査によって鑑別疾患が除外できることとした。

- 1) 緩徐進行性の両下肢の痙縮と筋力低下
- 2) 両下肢の腱反射亢進、病的反射

項目 2 に関して、腱反射亢進と病的反射の両方を必須とする条件（A 条件）と、どちらかを満たせば可とする条件（B 条件）

で分析すると、疾患群での感度は A 条件で 78%、B 条件で 99%。非疾患群での特異度は A 条件・B 条件ともに 93%、尤度比は A 条件で 11.14、B 条件で 14.14 であり、有用性の指標とされる 5 は十分超えていた。また、遺伝子診断確定例 8 例と非疾患群の 15 例では感度 100%、特異度 93%、陽性的中率 89%、陰性的中率 100%であった（瀧山）。

### (3) 重症度分類

難病制度の変更に伴う重症度の見直しの依頼に応える形で、他班とも協議して、運動機能としての mRS、呼吸機能、食事・栄養機能の 3 軸で評価する共通重症度分類を作成した（水澤、高橋、石川）。

多系統萎縮症では臨床指標 UMSARS が汎用されているが、その日本語版が統一されていない。そこで統一された日本語版の設定とその妥当性・信頼性の評価を実施する。UMSARS の日本語版は 2 種類あり、両者の比較検討を行うなど統一版の作成に向けて検討を行った（辻）。

### (4) 患者登録・自然歴調査・臨床試料収集

#### 運動失調症患者登録・自然歴調査

J-CAT 患者登録システムの構築: 患者登録時に収集すべき臨床情報・検査項目をリストアップし、日立ソリューションズと共同で、クラウドサーバーを用いた Web 患者登録システムを構築した。このシステムは、個人情報と連結可能匿名化された臨床情報を別々のクラウドサーバーで管理することにより、個人情報に対するセキュリティー対策を特に強化したシステムである。

前向き自然歴調査: 運動失調症におけるこれまでの自然歴調査研究を分析し、定期

評価としては CRC による電話インタビューを 6 ヶ月毎、医師による定期診察を 1 年毎とし、電話調査項目としては重症度分類 (mRS + 呼吸機能 + 食事・栄養機能) 及び Barthel index、診察による評価は SARA、UMSARS が妥当であると考えられた(水澤、高橋、中島、石川)。

遺伝子検査標準化: JCAT と関連して、SRL を介した遺伝子検査の検体ロジスティックスを整備した。さらに、頻度の高い常染色体優性遺伝性脊髄小脳変性症の原因遺伝子に関して遺伝子検査態勢を構築した。SCD 133 例において、複数世代発症例 61 例中 44 例(72.1%) (MJD 13 例、SCA31 13 例、DRPLA 11 例、SCA6 5 例、SCA1 1 例、SCA2 1 例) 同胞発症例 13 例中 7 例(53.8%)(SCA6 4 例、SCA31 3 例)、孤発例 59 例中 5 例(8.5%)(SCA6 2 例、DRPLA 2 例、SCA31 1 例)に遺伝性 SCD の病因遺伝子変異を同定した。孤発性皮質性小脳失調症(CCA)にも一定の割合で家族性 SCD が認められることを裏付ける結果であった（水澤、高橋、辻、佐々木、西澤、高嶋、石川）。

Machado-Joseph 病、脊髄小脳失調症 6 型: 現時点までに MJD 全 42 例中検体収集を 15 例で、標準化情報を 7 例、SCA6 全 46 例中検体収集を 40 例で、標準化情報を 5 例で、非標準化情報を 1 例得た。全例のリポート数を確認した。

SCA6 では、発症年齢は延長 CAG リピート数とともに対立遺伝子 CAG リピート数が関与している統計解析結果を得た。5 年間の追跡調査 (MJD 追跡率 40%、SCA6 追跡率 80%) では SCA6 は SARA で 1.18 ポイント/year、MJD は ICARS で 3.5 ポイント/year の悪化を認めた。また SCA6 に比して

MJD が若年で、短期罹病期間で車椅子レベルに移行することが明らかとなった。SCA6 の3年間の追跡結果を論文化した (Yasui et al. Orphanet J Rare Dis. 2014) (中島、佐々木秀直、桑原、吉田、祖父江、西澤)。

多系統萎縮症：レジストリー・システムのデザインについて、既に運営実績のある神経・筋疾患患者登録システム Remudy について調査した。Remudy は、患者が主体となって登録することを前提にしたシステム構築がなされているが、MSA では臨床診断やその根拠についての情報が必要である点、また新たに行うゲノム解析について、説明と同意を得ることを想定している点から、医師が主体となって登録する必要があることが分かった。その前提に基づくレジストリー・システムの構築に向けて、個人情報および生体試料の管理の方針についての予備的検討を行った (辻)。

痙性対麻痺：JASPAC による臨床試料の収集 (全国 47 都道府県、216 施設、600 家系、index patient 482 名) と網羅的遺伝子診断サービスを行った。作成した痙性対麻痺診断基準の評価では、感度 99%、特異度 93%であった (瀧山)。

### (5)疫学・臨床病理

脊髄小脳変性症：SCD\_272 名のうち、成人発症で緩徐進行性小脳性運動失調を呈する CCA 疑いの患者 181 名において、家族歴の有無、除外診断、MRI と自律神経機能検査による MSA の除外、遺伝性 SCD の遺伝子検査を検討した。MSA に関しては、MRI 所見、自律神経障害 (排尿障害または起立性低血圧) を支持基準とした。

MSA 154 名、免疫介在性小脳炎 2 名

(橋本脳症、傍腫瘍性小脳変性症各 1 名) SCA6/31 4 名が除外され、21 名が CCA と診断された。21 名中 7 名で SCA1 2 3 (MJD), 6, 8, 17, SCA31, DRPLA の遺伝子検査陰性であった。残りの 14 名では上記遺伝子検査は行なわれていなかった (桑原)。

脊髄小脳失調症 36 型 (SCA36)：疾患頻度を検討し、臨床像を解析した。既知 SCA のリピート伸長型変異が陰性であった小脳失調症症例について、日本、フランス、ドイツの国際共同研究で、SCA36 の NOP56 遺伝子のイントロン 1 内の GGCCTG リピートの検査を行った。

日本人 SCA 患者 231 例中 5 例、フランス人 SCA 患者 270 例中 21 例 (12 家系) に repeat primed PCR 法で異常伸長を検出した。全 SCA 中の SCA36 の頻度は日本、フランスとも 2% 以下程度であった。一方、ドイツ人 SCA 患者 57 例には 1 例も SCA36 は見出さなかった。

日本人 SCA36 患者では球症状など下位運動ニューロン徴候を認めたが、フランス人 SCA36 患者では明らかではなかった。一方、日本人とフランス人に共通する症候は、小脳失調以外に、聴力低下 (60%)、位置性振戦 (28%)、認知機能障害 (24%)、眼瞼下垂 (24%) が比較的多く、末梢神経伝導検査での感覚神経優位の軸索障害が認められることもあった (石川)。

多系統萎縮症：60 名の自然史を調査した。発症年齢は 33 ~ 79 歳 (平均 61.6 歳)、発症から診断までは  $3.2 \pm 2.3$  年であった。この中で小脳症状、あるいは小脳症状 + 自律神経症状で初発した 42 名の発症年齢は 33 ~ 79 歳 (平均 60.2 歳)、発症から MSA の診断までは  $2.7 \pm 2.1$  年であった (吉田)。

エクソーム解析：エクソーム解析のデータから、複数家系において変異を有する遺伝子を効率よく絞り込むための解析ツール ESVD (Exome-based Shared Variants Detection)を開発した。それを応用して、軸索ニューロパチーを伴う脊髄小脳失調症 (Spinocerebellar ataxia with axonal neuropathy：SCAN1, OMIM#607250)に類似する表現型を呈する 2 家系において、新規の原因遺伝子を同定した (高嶋)。

病理学的検討：遺伝性脊髄小脳変性症の 1 型である Unverricht-Lundborg 病の臨床および病理所見に関する検討を行った。脳病理所見：脳重 1113g。肉眼的に高度の小脳萎縮と軽度の前頭葉萎縮を認めた。組織学的に小脳皮質、歯状核、下オリーブ核に高度の神経細胞脱落を認め、ユビキチンおよび p62 陽性の神経細胞核内封入体が海馬および前頭側頭葉皮質を主体に広範囲に出現していた。これらの封入体はポリグルタミン、リン酸化 TDP-43、FUS 陰性であった。さらに、大脳および小脳のクモ膜下腔および皮質には高度のアミロイドアングリオパチーを認め、側頭頭頂葉皮質に新旧の小出血を伴っていた。大脳皮質には多数の老人斑 (Braak stage C)、海馬には少数の神経原線維変化 (Braak stage II) を認めた (若林)。

特定疾患研究事業調査：2004 年度から 2008 年度までに新規登録のあった SCD 6156 例中孤発性 3410 例(55.4%)、常染色体優性遺伝性(AD-SCD) 1914 例(31.1%)、常染色体劣性遺伝性(AR-SCD) 81 例(1.3%)、痙性対麻痺 484 例(7.9%)、不明 197 例(3.2%)であった。AD-SCD では MJD(SCA3) 452 例(23.6%)、SCA6 599 例(31.3%)、DRPLA 210 例(11.0%)、AR-SCD ではアプラタキシン欠

損症 11 例(13.6%)、“Friedreich 失調症” 12 例(14.8%)であった。日常生活状況では、AD-SCD は独力可能が 60.3%であったのに対し、AR-SCD は 38.3%であった。初発症状は、いずれの病型も起立・歩行障害が認められ、言語障害は孤発性 23.2%、AD-SCD 18.5%、AR-SCD 6.2%であった。AR-SCD では 22.2%に認知機能障害が認められた。AD-SCD では DRPLA で 61.4%、SCA2 で 20.5%に認知機能障害が認められた。Barthel index が 85 点以上の症例が、孤発性で 67.5%、常染色体優性遺伝性で 74.8%、常染色体劣性遺伝性で 40.7%、痙性対麻痺で 62.5%と、多くの症例で 85%を超える傾向を示した(金谷)。

#### (6)MRI・機能画像

脳内  $\alpha$ -シヌクレインを可視化できる  $^{11}\text{C}$ BF-227 PETを用いて、多系統萎縮症とパーキンソン病との鑑別に有用であるかを検討した。MSA-C 患者 4 人に、1 回目の  $^{11}\text{C}$ BF-227 PET 撮影から約 2 年の間隔をおいて、2 回目の  $^{11}\text{C}$ BF-227 PET 撮影を施行した。さらに、そのうち 2 人にさらに約 2 年の間隔をおいて 3 回目の  $^{11}\text{C}$ BF-227 PET 撮影を施行した。重症度の指標として UMSARS を用いた。e-ZIS ソフトを用いて、全脳を参照領域とし、症例 1 例ずつを 15 人の正常コントロール群と比較した。

4 人の MSA-C 患者はいずれも正常コントロール群と比較して、レンズ核、大脳白質、前頭葉から頭頂葉にかけての大脳皮質において  $^{11}\text{C}$ BF-227 の集積亢進を認めた。いずれの症例においても、これらの領域の  $^{11}\text{C}$ BF-227 集積は経時的に病期の進行とともに増加・拡大していった(武田)。

拡散尖度画像(DKI)による新たな画像指標 diffusion MR parkinsonism index (dMRPI)を独自に考案し、本疾患群の脳幹・小脳脚の微細変化の検出および早期 Parkinson 病(PD)、多系統萎縮症(MSA)、進行性核上性麻痺(PSPS)の疾患識別能について検討した。運動失調症を疑われた未治療患者 50 名を対象に、3T 装置を用いて画像を撮像し、mean kurtosis (MK), fractional anisotropy (FA), mean diffusivity (MD)画像を算出した。独自指標 diffusion MR parkinsonism index (dMRPI)を算出し、従来の構造画像 MRPI や MIBG シンチグラフィ心縦隔比(H/M 比)と比較した。

MK における dMRPI は、PD 群で健常者と同等、MSA 群で低下、PSPS 群で上昇しており、PD, MSA, PSPS 群間のいずれの組み合わせでも有意差を認めた。ROC 解析による感度は 80~100%、特異度は 80-93%であった。一方、FA における dMRPI は感度・特異度も MK に比し劣っていた。また、従来の MRPI は MSA/PSPS 間、H/M 比は PD/MSA 間、PD/PSPS 間で有意差を認めるのみで、感度・特異度も良好ではなかった(佐々木真理)。

多系統萎縮症の脳内神経回路解析を行った。MSA 15 例 (MSA-C 10 例、MSA-P 5 例) と正常コントロール 15 例を対象に、3D-T1 と拡散テンソル画像を撮影し、Voxel-Based Morphometry (VBM) と Tract-Based Spatial Statistics (TBSS) 安静時脳機能 MRI を施行し、萎縮部位の確認と脳内神経回路解析を行った。

VBM では小脳の萎縮を認めたが大脳の萎縮は認めなかった。また安静時脳機能 MRI では小脳の一部を除き皮質の機能的回

路は保たれていた。ただ被殻に関心領域を設定すると、淡蒼球、小脳、および前頭葉の一部との皮質下の機能的回路の障害を認めた。一方 TBSS では小脳から脳幹、前頭葉を中心とした皮質下の解剖学的回路の広範な障害を認めた(祖父江)。

## (7)分子バイオマーカー

炎症性サイトカインが多系統萎縮症(MSA)のバイオマーカーとなり得るか検討する。初期症状が類似し鑑別が困難な遺伝性脊髄小脳変性症患者(hSCD)と MSA 患者の髄液中サイトカイン(27 種)を同時測定し、臨床経過や MRI 画像所見との関連性を比較検討した。MSA-C あるいは hSCD と診断された患者 32 名の臨床データおよび MRI 画像と、髄液サンプル中の炎症性サイトカインレベルとの関連性を検討した。

髄液サイトカインレベルの単項目比較では、IL-1 $\beta$  (p=0.0343)、IL-1ra (p=0.0213)、IFN- $\gamma$  (p=0.0361)が MSA-C 群で高値であった。髄液中 MCP-1 レベルは MSA 群と hSCD 群で有意差を認めなかったが、MSA-C 群における髄液中 MCP-1 レベルは罹病期間と有意な負の相関を示した(p=0.0088, R=0.57, 相関係数: -0.5)。MRI 画像所見の比較では、MSA-C 群で hSCD 群に比し橋前後径の有意な萎縮を認めた(MSA-C: 19.2mm, hSCD: 21.6mm, p=0.0008)。さらに、MSA-C 群では、橋の萎縮と髄液中 IL-6 レベルが正の相関を呈していた(p=0.0274, R=0.49)(吉良)。

オミックス解析により SCA1 の重症度・進行度に直結するバイオマーカー候補分子の検討を開始した。血液・髄液を LC-MS 解析するにあたり、条件の最適化を検討し、血漿蛋白・グロブリン除去のメソッドを検

討し、臨床検体の収集のための共同研究を始めた（岡澤）。

### (8)小脳機能の定量的評価法

iOS/iPad を用いた検査システム iPatax を用いて運動失調症患者の重症度評価を行い、本検査システムの視標追跡課題（画面を直線反復ないし周回反復運動する視標を指で追跡する）における速度の変動係数が従来の臨床評価法と高い正の相関を示すことを明らかにした。また、運動課題条件の検討から、非連続な、ゆっくりとした視標追跡課題が小脳性運動失調の検出に適していることを示した。さらに、速度の変動係数は運動学習により課題遂行の後半に低下し、その学習効率には健常群に比して運動失調症患者群で低下することを明らかにした。本検査システムの指標追跡課題が小脳性運動失調の重症度評価やリハビリテーション効果判定に有用である可能性が示唆された（西澤）。

プリズム順応を用いた小脳の順応機能を評価する方法の確立を目指した。純粋小脳型 SCD を対象に、プリズム眼鏡をかけてターゲットへの指の reaching task の順応過程を評価する。急な外乱を与える方法 (abrupt 法) と段階的に少しずつ外乱を与える方法 (gradual 法) の 2 種類を行った。プリズムを外したあとに視覚遮断した場合の残効果の減衰を検討した。

gradual 法では残効果の減衰時の直前の施行の誤差から次の施行を行う正確度が abrupt 法よりも勝る傾向があった。また SCD では健常ボランティアと残効果の減衰過程が異なる傾向があった。順応の減衰の評価により、残効果とは違う生理的意味を

持つ小脳関連機能を判定できる可能性が示唆された。また、gradual 法では abrupt 法よりも学習効率が高い可能性がありリハビリテーション法としても役立つことが示唆された（宇川）。

3軸加速度計を用いて小脳性運動失調による歩行障害について分析した。純粋小脳型の脊髄小脳変性症患者 25 名、健常者 25 名と疾病対照 (パーキンソン病) 患者 25 名について、モーションレコーダーを腰背部と胸背部に装着し、立位時、直進時および方向転換 (ターン) 時における三次元方向の軌道振幅の平均値と変動係数 (coefficient of variation: CV) を比較検討した。また、患者群についてはこれらの指標と臨床症状の重症度との相関を検討した。

胸背部および腰背部いずれの計測においても、複数の項目で患者の方が顕著に大きい値を示したが、直進時およびターン時の上下振幅値のみ、患者の方が有意に小さい値を示した。直線歩行時の左右平均振幅 (胸背部) が有意に重症度と相関し、最も指標として適している可能性が示唆された (佐々木秀直)。

SCD あるいは多系統萎縮症 (MSA-C) と診断された患者のうち、自力での起立・歩行可能な 39 名と、年齢・性別をマッチさせた健常対照者 38 名を対象とした。3 軸加速度計 (約 90g) を用いて、立位保持の動揺性と、歩行の速度、ストライド長、ピッチに加え、歩行の規則性 (自己相関係数)、動揺性 (Root Mean Square) を算出した。

立位では 4 つの姿勢いずれにおいても、患者群で有意に動揺の程度は強かった。歩行でも前述の測定指標はいずれも健常対照群と患者群で有意な差異を認めた。患者群

内での罹病期間との相関では、SARA スコアと共に特定の軸での歩行の規則性、動揺性が統計学的に有意な相関関係を示した。小脳型橋本脳症 1 名については、ステロイド治療により、自覚症状の改善とともに、健常対照群における経時変化の変動幅と比較して有意に動揺性が改善していた(吉田)。

#### 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、患者登録システムと自然歴研究体制の構築、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 年間の研究期間の一年目であり、目標達成に向けた土台作りの期間であった。各分担研究の進捗状況を概観すると、おおむね当初の設定目標を越える成果が得られており、順調に研究が進展している。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。

##### (1) 診療ガイドライン

運動失調症：ガイドライン作成におけるシステムティックレビューは、メタアナリシスなどに基づいた定量的なレビューと、文献情報を集約した定性的レビューに大別される。ガイドラインの一般的な方向性としては、定量的レビューを重視するようになってきているが、運動失調症の場合、定性的なレビューが中心にならざるをえないという課題がある。今後大規模コホート研究等を通して、定量的レビューに資する臨

床データを蓄積していく必要があると考えられる。

リハビリテーション：小脳性運動失調を主徴とする SCD に対して短期集中リハで底上げを行い、自宅でバランスを中心とした自主練習を持続的に実施すると、移動能力が改善することが示唆された。これらが標準的プログラムとしての要件に含まれることが妥当である。リハ資源へのアクセスについても改善されるべきであり、介護保険によるリハ利用の拡大は妥当と考える。自主練習については、動画配信による練習が有用である可能性がある。さらにエビデンスを創成するためには、リハと同時に運動失調や ADL 評価とリハ時間・自主練習時間など活動のモニタリングをカップルしたデータが蓄積する仕組みが必要である。

##### (2) 診断基準

皮質性小脳萎縮症(CCA)：CCA 診断基準の策定においては、1) 遺伝性 SCA の除外、2) MSA-C の除外、3) 自己免疫性失調症の除外、につき、どこまでの精度、深度を設定するかが実際的な課題である。

1) 両親の死亡時年齢と罹患の有無、血族婚の有無は診断基準において付帯事項として含めるべきである。また CCA の診断基準 (definite) には、頻度の高い遺伝性 SCD の除外を盛り込むことが必要である。

2) 発症早期では鑑別は容易ではない。MSA-C の除外には発症から 5 年程度の経過観察が必要と思われる。

3) 保険診療上の制約を考えると、診断基準案としては、必須要件に加えるのは現実的ではないと思われる。

痙性対麻痺：今回算出された数値の意

義を評価するために、他の疾患の診断基準や検査について、妥当性を検討した過去の報告を調べた。これらと比較すると、感度・特異度に関しては遜色なく、ほぼ満足の出来る結果であったと考えられたが、特異度に関しては主要項目のみでは、不十分で、やはり各種検査による鑑別疾患の除外が必要であることが確認された。

### (3)重症度分類

運動失調症、特に多系統萎縮症の場合、小脳失調症に伴う運動機能障害だけではなく、呼吸機能障害、嚥下障害等、日常生活において対処が困難な症状の合併が見られる。従って、今回重症度分類の作成において、運動機能障害の尺度として確立している mRS に加えて、呼吸機能、食事・栄養機能の新たな軸を加えた評価にしたことよって、より実情に即した重症度分類となったと考えられる。

### (4)患者登録・自然歴研究・臨床試料収集

運動失調症患者登録・自然歴調査 JCAT  
患者登録システムの構築においては、網羅性と簡便性とのバランスが検討課題である。Web 登録による入力 of 簡便化のメリットを最大限活用して、必要な臨床情報を確実に収集できるようにシステムをブラッシュアップしていく。

遺伝子検査においては、頻度の高い反復配列伸長による疾患以外の脊髄小脳変性症、特に常染色体劣性遺伝性の疾患に関する、持続可能な遺伝子検査システムの構築が課題であり、次世代シーケンサーの効率的な活用が重要であると考えられる。

Machado-Joseph 病、脊髄小脳失調症 6 型：

5 年間の長期にわたる多施設共同自然史研究を行った。各疾患の進行度は海外で報告されているものと同程度であり、長期追跡である点からも有用なデータである。MJD について引き続き遺伝子情報収集を行い、SCA6 については遺伝子情報を修正、追加し 5 年経過を論文化し、研究成果を海外にむけても発信していく。

多系統萎縮症 今後、考案したレジストリー・システムの枠組みについて、参加医療機関との会議を持ち、詳細な運用条件を整備していく。また、倫理委員会への研究倫理申請を進める。

### (5)疫学・臨床病理

CCA：厳密な除外診断が行なわれた場合に CCA の頻度は従来考えられていたものよりかなり低いことが示唆される。その理由として(1)画像診断や自律神経機能検査により MSA の診断精度が高まったこと、(2)自己抗体の検索により一部に免疫介在性小脳炎が存在すること、(3)家族歴が明確でない症例のなかにも SCA6/31 が存在することが挙げられる。

SCA36：SCA36 の頻度は、全優性遺伝性脊髄小脳変性症(SCA)の約 2%程度と、決して高くはないものの、集積地以外にも確かに存在する。その臨床的特徴は、小脳失調症、聴力低下、認知機能障害、そして小脳失調症状に 10 年程度遅れて出現することが多い球麻痺や四肢筋萎縮などの下位運動ニューロン徴候と捉えることができる。ただし、下位運動ニューロン徴候にとらわれすぎることは、SCA36 を見逃す危険性がある。

遺伝子検査においては Repeat-primed PCR

法が有用であるが、fragment 解析で検出が可能な範囲の短い伸長を有する例も見つかった。短い伸長を有する症例は、通常の症例より発症年齢が遅い傾向があった。今後の検証が必要である。

エクソーム解析：個々の症例の遺伝子診断は、遺伝性疾患解明の第一歩であり、今後の遺伝子診断の方向性や治療対策などを検討する基礎データになるとと思われる。

今回新規に同定した遺伝子のうちの一つはミトコンドリア機能に関連する遺伝子である。小脳失調症の分子病態の一部はミトコンドリアと関連があり、多くのミトコンドリア関連遺伝子異常が小脳失調症やニューロパチーに関連している。今後、原因未同定の脊髄小脳変性症を対象に変異スクリーニングを行う。さらにエクソーム解析による新規原因遺伝子の検索を試みる。

病理学的検討：Unverricht-Lundborg disease (ULD)は6歳から13歳頃にミオクローヌスないしは大発作で発症し、その後緩徐に進行する認知機能低下や小脳失調を伴う。日本では稀である。自験例及び文献情報により、小脳失調症状、ミオクローヌス、認知機能障害の発現様式は多彩であることを示した。

本研究の症例では小脳に高度の萎縮と神経細胞脱落を認めた。本例における神経細胞脱落の分布は既報告例に一致するものである。さらに最近、Cystatin-B 遺伝子変異陽性のULDの1剖検例において、ユビキチンおよびp62陽性の神経細胞核内封入体が海馬や前頭葉皮質に認められた。本例における核内封入体の分布も酷似していた。

本邦でも稀ながらULDの報告はあるが、患者数の把握には未だ至っていない。今後、

多施設でULDの臨床症状ならびに病理所見を調査し、診断基準を作成することが必要である。

特定疾患研究事業調査：前回の調査と比較して遺伝性の比率が優性と劣性を合わせて32.4%と前回調査よりも高い傾向を示しており、おそらくここ数年の遺伝性検査体制の充実によるものと考えられる。一方、ADLの指標として導入されたBarthel Indexを用いた解析では、大半の症例で予後が高く評価される等の課題が明らかになった。本研究における結果を踏まえ、行動面と精神面の双方からADLを評価できる実際的な指標としてmodified Rankin Scale(mRS)が本疾患の認定に導入されたところである。

## (6)MRI・機能画像

MSA 症例において<sup>11</sup>C]BF-227 PETの集積亢進を示した領域は病理でGCIが多い領域と一致しており、経時的变化も酷似していた。アルツハイマー病の集積パターンとは異なっており、MSAでの<sup>11</sup>C]BF-227集積亢進はアミロイドを反映していないと考えられた。小脳で集積亢進がみられなかった理由として、病期進行により小脳での神経細胞脱落とともにGCIが減少している可能性、あるいは小脳萎縮のために過少評価をしている可能性が考えられた。また、MSAの場合には基底核や大脳深部白質に<sup>11</sup>C]BF-227の集積亢進がみられるが、扁桃体や帯状回、皮質に集積亢進がみられるPDとは集積パターンが異なり、両疾患の鑑別が可能であることが示唆された。

拡散尖度画像(MK)を用いた定量指標dMRPIは、発症早期の運動失調症における脳幹と小脳脚の拡散異常を鋭敏に検出可能

で、その変化は病理学的所見とよく対応していた。dMRPI が従来の MRPI や H/M 比に比し鋭敏であることに加え、MK が軽微な病理学的変化の検出に有利なことを示唆している。dMRPI-MK は、失調症の早期鑑別診断法として極めて有望と考えられた。

多系統萎縮症の脳内神経回路解析により、MSA の萎縮部位は小脳が主体であり大脳皮質は保たれているものの、そのような場合でも前頭葉を主体とした皮質下白質神経回路の障害を広範に認めた。MSA においては白質異常が先行する可能性があると思われる。今後更なる症例の蓄積が望まれる。

#### (7)分子バイオマーカー

MSA における髄液中炎症性サイトカインレベル上昇については、MSA の病態形成に炎症性機序が特に重要な役割を担っていることを示唆する。MCP-1 による末梢の CCR2(MCP-1 の受容体)発現細胞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る。

MSA に対する抗炎症治療はすでに試みられており、IVIg が一定の効果があったとする報告がある一方、ミノサイクリンによる治療は効果がなかったとする報告もある。これについては、投与時期が遅いのが原因と考察されており、より疾患早期に IVIg やミノサイクリンなどによる抗炎症治療を行うことが望まれる。そのためにも、初診時の髄液検査で炎症性サイトカインや MCP-1、

IL-6 が高値であれば、抗炎症治療を行うことで症状の改善や進行抑制が得られる可能性がある。

SCA1 に関して、サンプルの準備と条件設定が進行しており、解析が進めばバイオマーカーを捉えることができると考えられる。

#### (8)小脳機能の定量的評価法

iOS/iPad を用いた検査システムを実用化するために、収集したデータの自動解析システムの構築、速度および加速度などのパラメーターに着目した解析、歩行に合わせた検出器の可動化、運動課題の拡張、他疾患との比較検討を行っていく必要がある。

Kinect センサーを用いた、簡便に実施可能な定量的な歩行解析システムは、頸点の横方向の座標成分の周波数解析やピーク解析を行うことにより、小脳性歩行障害を定量評価する事が可能と考えられた。歩行周期と振幅の変動係数は、小脳性歩行の重症度評価に有用である可能性が示唆された。

リズム順応による小脳機能評価では、誤差の与え方により使用する小脳の部位に差がある、もしくは小脳皮質以外の部位の機能が加わる可能性が示唆された。また、学習記憶の保持過程にも、小脳の機能が関与する可能性を否定できないと考えた。

脊髄小脳変性症において一度獲得した順応の減衰を解析することで、小脳の順応機能の詳細が解明され则认为。残効果とは違う、小脳の今までに解析されていない側面の機能評価を行う事により、運動失調症の病型分類、重症度評価、治療効果判定などに役立つ検査法が確立される可能性が示唆された。

3軸加速度計を用いた歩行解析結果は

歩行解析の測定値がバイオマーカーの役割を担う可能性を示唆している。運動失調評価スケールを介入試験に用いるためには、連続変数で表されるバイオマーカーの開発が必要である。現時点で、脊髄小脳変性症において確立した定量的評価方法はないが、今回の歩行解析は従来の評価スケールより鋭敏に悪化率を検出できる可能性がある。

今後、歩行解析による定量的評価方法を確立し、その悪化率を検討することが重要な課題である。その結果により、本指標の有用性が確立されたならば、本指標を用いた介入試験が計画される可能性がある。

## **E. 結論**

本年度は、診断基準・重症度分類の策定、診療ガイドライン委員会の設立、患者登録システムの構築、疫学情報の充実、画像・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ている。次年度以降も、本年度の成果を踏まえて、さらに強力に研究を推進していく予定である。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。

## 脊髄小脳変性症に対するリハビリテーションガイドライン作成に向けて

分担研究者	宮井一郎	社会医療法人大道会 森之宮病院 院長代理)
共同研究者	服部憲明	社会医療法人大道会森之宮病院 神経リハビリテーション研究部
	藤本宏明	社会医療法人大道会森之宮病院 神経リハビリテーション研究部
	畠中めぐみ	社会医療法人大道会森之宮病院 神経リハビリテーション研究部
	河野悌司	社会医療法人大道会森之宮病院 神経リハビリテーション研究部
	矢倉 一	社会医療法人大道会森之宮病院 神経リハビリテーション研究部

### 研究要旨

脊髄小脳変性症(SCD)に対するリハビリテーション(リハ)に関して、短期集中リハの有効性やバランス改善を主体とした自宅練習の有効性を示唆する報告が蓄積されつつある。既報告に基づき、リハ介入に関するエビデンスと今後蓄積が必要なデータを整理した。小脳性運動失調を主徴とする SCD に対して短期集中リハで底上げを行い、自宅でバランスを中心とした自主練習を持続的に実施すると、移動能力が改善することが示唆された。移動能力が改善することが示唆された。病状の進行とともに、ADL 練習や ADL に合わせた環境設定にウェイトが高まる。このようなサービスを供給できるリハ資源へのアクセスについても改善されるべきである。

### A. 研究目的

脊髄小脳変性症(SCD)に対するリハビリテーション(リハ)に関して、短期集中リハの有効性やバランス改善を主体とした自宅練習の有効性を示唆する報告が蓄積されつつある。そこで本研究では、SCD に対する標準的リハプログラムに関するガイドライン策定に向けた現状と課題を明確にすることを目的とした。

介護支援サービス・地域リハの強化、国際比較可能な関連データの収集と関連研究の支援も踏まえて、リハ介入に関するエビデンスと今後蓄積が必要なデータを整理した。

#### (倫理面への配慮)

SCD のリハ介入に関する文献の解析が主体であるが、当院の研究データに関してはすべて匿名化して行い、分析・公表することに関して同意を得ている。

### B. 研究方法

SCD に対するリハ研究の既報告に基づき、WHO global disability action plan 2014-2021 (ヘルスサービスやプログラムへのアクセス向上、リハ・アシスト技術・

### C. 研究結果

集中リハに関しては、介入量は1~2時間/回 x 週3~7回 x 4週間、プログラムの内容は静的バランス、動的バランス、平地や凹凸地の歩行、階段昇降、体幹と四肢の協調運動、

ADL 練習、転倒防止のためのステップ練習、肩と脊椎の拘縮予防などであった。転帰指標は SARA, 歩行速度, バランス指標, ADL 指標 (Functional Independence Measure) などが用いられ、短期的には SARA, 歩行速度の改善が得られ、長期的にも SARA, 歩行速度とも改善が 6~12 カ月維持されていた。

自主練習に関しては、バランス練習 20 分/回 x 週 4~6 回 x 6 週後に、歩行が改善した (速度・歩幅増加, double support time 短縮)。患者支援サイト(MSA・SCD ネット)への自主練習に関する動画配信を試みたところ (<http://scd-msa.net/>)、サイトへのアクセス数が増加して安定した。基本動作やバランス練習に対するアクセスが多かった(図 1)。

長期的なフォローでは、SARA が 15~20 点以上になると ADL に支障が出る傾向が強くなり、ADL をターゲットとした介入が重要性を増すことが示唆された。

患者のリハビリへのアクセスという観点からの明示的なデータやリハビリ量・活動量とひも付いた運動失調や ADL 評価のデータは存在しない。

#### D. 考察

未だ無作為比較試験での検証はほとんどないが、小脳性運動失調を主徴とする SCD に対して短期集中リハビリで底上げを行い、自宅でバランスを中心とした自主練習を持続的に実施すると、移動能力が改善することが示唆された。これらが標準的プログラムとしての要件に含まれることが妥当と考えられる。病状の進行とともに、ADL 練習や ADL に合わせた環境設定にウェイトが高まる(図 2)。このようなサービスを供給できるリハビリ資源へのアクセスについても改善されるべきである。SCD は要介護認定の特定疾患であるため、介護保

険によるリハビリ利用の拡大は妥当と考える。自主練習については、動画配信による練習が有用である可能性がある。さらにエビデンスを創成するためには、リハビリと同時に運動失調や ADL 評価とリハビリ時間・自主練習時間など活動のモニタリングをカップルしたデータが蓄積する仕組みが必要であろう。

#### E. 結論

SCD に対する標準的なリハビリプログラムの呈示、リハビリ実施などの活動時間と機能評価の紐付いたデータ収集の仕組み、リハビリサービスに対するアクセスの改善などが、SCD に対するリハビリテーションガイドライン作成に向けての課題と考えられた。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Ilg W, Bastian AJ, Boesch S, Burciu RG, Celnik P, Claaßen J, Feil K, Kalla R, Miyai I, Nachbauer W, Schöls L, Strupp M, Synofzik M, Teufel J, Timmann D. Consensus Paper: Management of Degenerative Cerebellar Disorders. *Cerebellum*. 2014;13(2):248-68.
- 2) Fujimoto H, Mihara M, Hattori N, Hatakenaka M, Kawano T, Yagura H, Miyai I, Mochizuki H. Cortical changes underlying balance recovery in patients with hemiplegic stroke. *NeuroImage*, 2014;85 (Pt 1)547-54
- 3) Okamoto T, Ando S, Sonoda S, Miyai I, Ishikawa M. Kaifukuki Rehabilitation Ward" in Japan. *Japanese Journal of*

Rehabilitation Medicine. 2014;51(10):  
629-633

- 4) Dorsch AK, Thomas S, Xu X, Kaiser W, Dobkin BH, on behalf of the SIRRACT investigators (Miyai I, Kawano T). SIRRACT: An International Randomized Clinical Trial of Activity Feedback During Inpatient Stroke Rehabilitation Enabled by Wireless Sensing. Neurorehabilitation and neural repair, 2014, published online.
- 5) 宮井一郎. 脳卒中とは. 作業療法ジャーナル. 2014;48(7):536-543
- 6) 宮井一郎. 脊髄小脳変性症の歩行障害の特徴とリハビリテーションアプローチの可能性. Monthly Book Medical Rehabilitation. 2014;171:33-38
- 7) 宮井一郎. 小脳性運動失調に対するリハビリテーションの戦略. Journal of Clinical Rehabilitation. 2014;23(6):523-530

## 2. 学会発表(国際学会のみ記載)

- 1) Kawano T, Hattori N, Uno Y, Kitajyo K, Hatakenaka M, Yagura H, Fujimoto H, Yoshioka T, Nagasako M, Otomune H, Miyai I. Phase synchrony of resting state electroencephalography in ischemic stroke: I. Distinct effects of band frequency on various aspects of functional outcome. The 44th annual meeting of Society for Neuroscience, Nov 19th, 2014, Washington DC, USA
- 2) Fujimoto H, Mihara M, Hattori N, Hatakenaka M, Yagura H, Kawano T, Otomune H, Miyai I, Mochizuki H. Facilitating supplementary motor area using near-infrared spectroscopy mediated

neurofeedback improves postural stability but not hand dexterity. The 44th annual meeting of Society for Neuroscience, Nov 16th, 2014, Washington DC, USA

- 3) Uno Y, Kawano T, Hattori N, Hatakenaka M, Miyai I, Kitajo K. Large-scale EEG phase synchrony associated with functional recovery after ischemic stroke. Organization for Human Brain Mapping 2014 Annual Meeting, June 11th, 2014, Hamburg, Germany

## H. 知的財産権の出願・登録状況(予定含む)

### 1. 特許取得

なし

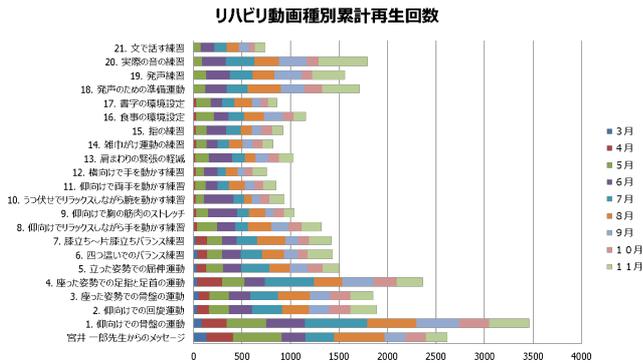
### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

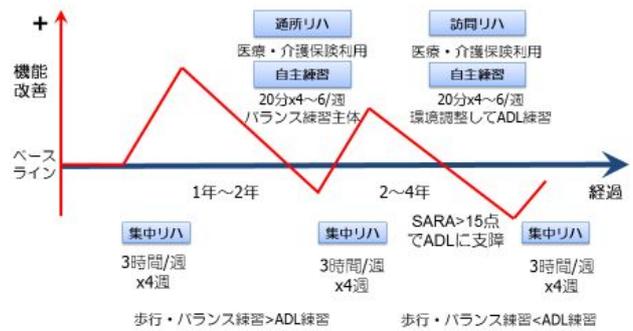
なし

図 1 患者支援サイトに配信された自主練習用動画の再生状況(2014年3月~11月)



リハビリ動画別では、PT(1~7番)の再生回数が非常に多い傾向で、中でも1~4番の再生回数が多い。OTは全体的に他のカテゴリーと比べると少なめです。STは一番最後に公開したが、18~20番の再生回数が非常に多い。

図 2 脊髄小脳変性症に対するリハビリテーション戦略



説明は本文参照。

## 皮質性小脳萎縮症の診断基準案策定（1）

研究分担者： 吉田邦広<sup>1)</sup>、

研究協力者： 中村勝哉<sup>2)</sup>、松嶋 聡<sup>3)</sup>、池田修一<sup>3)</sup>、桑原 聡<sup>4)</sup>

1)信州大学医学部神経難病学講座、 2)信州大学医学部附属病院  
遺伝子診療部、 3)信州大学医学部脳神経内科、 リウマチ・  
膠原病内科、 4)千葉大学大学院医学研究院神経内科

### 研究要旨

当院における孤発性失調症患者の臨床的、分子遺伝学的な検討を行い、かつ Abele らの sporadic adult-onset ataxia of unknown etiology (SAOA) の基準を参考に本邦の実情に即した皮質性小脳萎縮症 (CCA) の診断基準案を考案した。さらに千葉大学 (桑原聡班員) 案とのすり合わせを行い、2 大学合同の診断基準案を策定した。

### A. 研究目的

皮質性小脳萎縮症 (CCA) の診断には、遺伝性脊髄小脳失調症 (SCA)、多系統萎縮症 (MSA-C)、自己免疫性失調症などの他疾患の除外が必要である。平成 25 年夏のワークショップの時点で長野県における CCA の実態調査として、臨床調査個人票を用いた検討を行ったが、除外診断の深度には大きなばらつきがあり、少なくとも学術的に CCA を論じる場合には、より精度の高い診断基準が必要と考えられた。そこで CCA の診断基準案策定を目指して、当院における孤発性失調症患者の臨床的、分子遺伝学的検討を行った。

### B. 研究方法

対象と方法：成人 (20 歳以上) 発症で緩徐進行性の失調症を主症状とし、遺伝学的検査で SCA6 など CAG リピート病、および SCA31 が除外され、かつ probable、possible MSA の診断基準を満たさない 20 名を CCA として抽出した。また、当院における孤発性

失調症患者における遺伝学的検査の陽性頻度、MSA 患者における自然史調査を行った。

### (倫理面への配慮)

本課題に関連して、「孤発性皮質性小脳萎縮症 (cortical cerebellar atrophy; CCA) の遺伝子解析」(課題番号 467)として信州大学遺伝子解析倫理委員会の承認を得た。

### C. 研究結果

20 名の発症年齢は 32 ~ 69 歳 (平均 51.2 歳)、診断時年齢は 36 ~ 78 歳 (平均 63.6 歳)、罹病期間は 1 ~ 24 年 (12.4 年)であった。臨床的には小脳外症候としては、認知症 1/19、不随意運動 3/20、パーキンソニズム 1/20、Bab 陽性 3/20、感覚障害、自律神経症状はいずれも 0/20 だった。画像的には小脳萎縮は全例に見られ、大脳萎縮は 4/20、脳幹萎縮は 4/20、大脳白質病変は 2/20 であった。Hot cross bun sign、中小脳脚の萎縮・高信号はいずれにも見られなかった。なお、孤発性失

調症と思われた 79 例（20 歳未満の患者を含む）の遺伝学的検査では 13 名（約 16%）が陽性であり、内訳は SCA31: 5 名、SCA6: 3 名、MJD/SCA3: 2 名、DRPLA: 2 名、SCA2: 1 名（DRPLA と SCA2 はいずれも小児）であった。なお、20 名中、両親の血族婚が否定できなかった 1 名はその後、全エクソーム解析により、SCAR10 であることが判明した。

また、1998 年以降当科で診断された MSA 患者 60 名について検討したところ、発症年齢は 33～79 歳（平均 61.6 歳）、発症から診断までは  $3.2 \pm 2.3$  年であった。この中で小脳症状、あるいは小脳症状 + 自律神経症状で初発した 42 名の発症年齢は 33～79 歳（平均 60.2 歳）、発症から MSA の診断までは  $2.7 \pm 2.1$  年であった。

#### D. 考察

CCA 診断基準の策定においては、1) 遺伝性 SCA の除外、2) MSA-C の除外、3) 自己免疫性失調症の除外、につき、どこまでの精度、深度を設定するかが実際の課題である。

1) について、Abele ら<sup>1)</sup>の孤発性の定義を完全に満たす例は、今回の 20 例中 10 例のみであった。両親の死亡時年齢と罹患の有無、血族婚の有無は診断基準において付帯事項として含めるべきと考える。また文献的にも今回の検討においても、孤発性失調症患者の 10-20%に既知の遺伝子異常が同定されている。CCA の診断基準 (definite) には、少なくとも本邦に多い SCA6、SCA31、MJD/SCA3、SCA1、DRPLA、SCA2 の除外を盛り込むことが必要ではないかと考える。

2) に関しては、臨床的にパーキンソニズム、自律神経症状の併発、および画像所見が重要であるが、発症早期では鑑別は容易ではない。当院では MSA の診断は発症から  $3.2 \pm 2.3$  年でなされており、小脳症状（小脳症状単独、および小脳症状 + 自律神経症状）で初

発した MSA に限れば  $2.7 \pm 2.1$  年であった。Watanabe らも MSA-C の発症から診断までは  $3.2 \pm 2.1$  年と報告しており<sup>2)</sup>、MSA-C の除外には発症から 5 年程度の経過観察が必要と思われる。今回 CCA とした 20 例中 5 例は発症 5 年未満であり、うち 1 例では脳幹萎縮が疑われるため今後、MSA-C への進展が懸念される。また、Bürk らは MSA-C と IDCA-P (idiopathic cerebellar ataxia with extra-cerebellar features) の画像上の鑑別において、前者では hot cross bun sign や中小脳脚の萎縮・信号異常とともに脳幹萎縮が有意に高頻度に見られることを指摘している<sup>3)</sup>。今回の 20 名の中にも、発症から 5 年以上経過し、MSA の診断基準を満たさないものの脳幹萎縮が見られた患者が 3 名あった。これらの患者は概念的には CCA よりも Bürk らの IDCA-P に近いのかも知れない。

最後に 3) に関しては、今回集積した孤発性失調症患者において、入院精査例を除いては、ほとんど実施されていなかった。保険診療上の制約を考えると、診断基準案としては、必須要件に加えるのは現実的ではないと思われる。

#### E. 結論

上記の検討結果を踏まえ、千葉大学（桑原聡班員）との合議を重ね、2 大学の合同案として、CCA の診断基準案を策定した（添付資料）。

#### [参考文献]

1. Abele M, Minnerop M, Urbach H, et al. Sporadic adult onset ataxia of unknown etiology. A clinical, electrophysiological and imaging study. *J Neurol* 2007; 1384-1389.
2. Watanabe H, Saito Y, Terao S, et al. Progression and prognosis in multiple

system atrophy. An analysis of 230 Japanese patients. Brain 2002; 125: 1070-1083.

3. Bürk K, Bühring U, Schulz JB, et al. Clinical and magnetic resonance imaging characteristics of sporadic cerebellar ataxia. Arch Neurol 2005; 62: 981-985.

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表 (2014/4/1~2015/3/31 発表)

### 1. 論文発表

- 1) Yoshida K, Miyatake S, Kinoshita T, Doi H, Tsurusaki Y, Miyake N, Saitsu H, Matsumoto N. 'Cortical cerebellar atrophy' dwindles away in the era of next-generation sequencing. J Hum Genet 2014; 59: 176-177.
- 2) Yoshida K, Asakawa M, Suzuki-Kouyama E, Tabata K, Shintaku M, Ikeda S, Oyanagi K. Distinctive features of degenerating Purkinje cells in spinocerebellar ataxia type 31. Neuropathology 2014; 34: 261-267.
- 3) Yasui K, Yabe I, Yoshida K, Kanai K, Arai K, Ito M, Onodera O, Koyano S, Isozaki E, Sawai S, Adachi Y, Sasaki H, Kuwabara S, Hattori T, Sobue G, Mizusawa H, Tsuji S, Nishizawa M, Nakashima K. A 3-year cohort study of the natural history of spinocerebellar ataxia type 6 in Japan. Orphanet J Rare Dis 2014; 9: 118.
- 4) Doi H, Ushiyama M, Baba T, Tani K, Shiina M, Ogata K, Miyatake S, Yuzawa FY, Tsuji S, Nakashima M, Tsurusaki Y, Miyake N, Saitsu H, Ikeda S, Tanaka F,

Matsumoto N, Yoshida K. Late-onset spastic ataxia phenotype in a patient with a homozygous *DDHD2* mutation. Sci Rep 2014; 4: 7132.

- 5) Shimazaki H, Honda J, Naoi T, Namekawa M, Nakano I, Yazaki M, Nakamura K, Yoshida K, Ikeda S, Ishiura H, Fukuda Y, Takahashi Y, Goto J, Tsuji S, Takiyama Y. Autosomal-recessive complicated spastic paraplegia with a novel lysosomal trafficking regulator gene mutation. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2014; 85: 1024-1028.

### 2. 学会発表

- 1) 中村勝哉, 吉田邦広, 清水雄策, 兼子一真, 佐藤俊一, 矢彦沢裕之, 森田洋, 大原慎司, 矢沢正信, 牛山雅夫, 佐藤充人, 宮崎大吾, 井上敦, 池田修一. 脊髄小脳失調症 31 型の自然史. 第 55 回日本神経学会学術大会. 福岡. 2014. 5. 22.
- 2) 吉田邦広, 浅川美果, 鈴木 - 香山絵美, 田畑賢一, 新宅雅幸, 池田修一, 小柳清光. 脊髄小脳失調症 31 型の小脳プルキンエ細胞の形態変化とゴルジ装置断片化の検討. 第 55 回日本神経病理学会総会学術研究会. 東京. 2014. 6. 6.

## 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

## 皮質性小脳萎縮症の診断基準策定（2）

研究分担者 桑原 聡 千葉大学神経内科

研究協力者：別府 美奈子、澤井 撰 千葉大学大学院医学研究院・神経内科

新井 公人 国立病院機構千葉東病院・神経内科

吉田 邦広 信州大学医学部神経難病学講座・神経遺伝学部門

### 研究要旨

皮質性小脳萎縮症（CCA）は多系統萎縮症（MSA）とともに孤発性脊髄小脳変性症に分類される。近年の遺伝子解析技術の進歩や、純粋小脳型を呈する遺伝性小脳失調症である脊髄小脳失調症 31 型の発見、MRI や自律神経機能検査による MSA の診断感度の上昇、免疫介在性小脳炎（橋本脳症など）の認知などから、これまで CCA と診断されている一群が、不均一な疾患群である可能性が示唆されている。本研究では、当院を受診した CCA 疑いの患者を後方視的に調査し、遺伝性小脳失調症・MSA・免疫介在性小脳炎の除外診断の観点から CCA の診断基準の策定を試みた。その結果をもとに吉田邦広班員（信州大学）の研究結果を含めて協議して、当班としての CCA 診断基準を作成し、提唱した。

### A. 研究目的

皮質性小脳萎縮症（CCA）は多系統萎縮症（MSA）とともに、孤発性脊髄小脳変性症に分類される。これまでの本邦での調査では、孤発性脊髄小脳変性症は脊髄小脳変性症全体の 67.2%を占め、そのうち MSA が 64.7%、CCA が 35.3%を占めると報告されている<sup>1</sup>。本邦において CCA は病理学的に小脳皮質に限局した病変を持つ疾患として、晩発性皮質性小脳萎縮症と称され、臨床的に孤発性で純粋小脳型の脊髄小脳変性症（SCD）と考えられる疾患を包括する疾患とされてきた。

近年の遺伝子解析技術の進歩や、純粋小脳型を呈する遺伝性 SCD である脊髄小脳失調症 31 型の発見、MRI や自律神経機能検査による MSA の診断感度の上昇、免疫介在性小脳炎（抗 GAD 抗体陽性失調症、グルテン失

調症、橋本脳症）の認知などから、これまで CCA と診断されている一群が、不均一な疾患群である可能性が示唆されている。本研究では、当院を受診した CCA 疑いの患者を後方視的に調査することで、CCA 患者の実態を明らかにし、診断指針の作成を試みることを目的とした。

### B. 研究方法

2006 年から 2014 年までに当科を新規受診した脊髄小脳変性症 272 名のうち、成人発症で緩徐進行性小脳性運動失調を呈する CCA 疑いの患者 181 名において、Abele らの Sporadic adult onset ataxia of unknown etiology の基準<sup>2</sup>に従い、家族歴の有無、除外診断（脳血管性、免疫介在性、傍腫瘍性、アルコール性、薬剤性など）、MRI と自律神

経機能検査による MSA の除外、遺伝性 SCD (SCA6/31) の遺伝子検査を検討した。MSA に関しては Gilman の診断基準に基づき、MRI 所見 (脳幹萎縮, hot cross bun sign, 中小脳脚の萎縮・信号異常) 自律神経障害 (排尿障害: 他疾患で説明できない尿失禁, 尿意切迫, 排尿困難, 男性勃起不全) または起立性低血圧: 起立後 3 分以内の収縮期血圧 20 mmHg 以上, もしくは拡張期血圧 10 mmHg 以上の低下) を支持基準とした。

### (倫理面への配慮)

本研究に際しては、千葉大学大学院医学研究院および医学部附属病院の倫理規定を遵守して行った。個人の情報は決して公表されないように配慮し、またプライバシーの保護についても十分に配慮した。

## C. 研究結果

孤発性脊髄小脳変性症 (SCD) 181 名から 160 名で CCA の除外診断により以下の疾患が診断された。

- ・MSA 154 名
- ・免疫介在性小脳炎 2 名 (橋本脳症、傍腫瘍性小脳変性症各 1 名)
- ・SCA6/31 4 名

上記疾患が除外された 21 名が CCA と診断された。21 名中 7 名で SCA1, 2, 3 (MJD), 6, 8, 17, SCA31, DRPLA の遺伝子検査が行なわれており陰性であった。残りの 14 名では上記遺伝子検査は行なわれていなかった。

## D. 考察

今回の検討において、明らかな家族例が聴取できない孤発性 SCD 181 例のなかで、MSA、免疫介在性、SCA6/31 が除外されて CCA が疑われたのはわずかに 21 例であり、SCA 遺伝子検査が行なわれていたのは 7 例のみであ

った。この結果は厳密な除外診断が行なわれた場合に CCA の頻度は従来考えられていたものよりかなり低いことを示唆している。

その理由として (1) 画像診断や自律神経機能検査により MSA の診断精度が高まったこと、(2) 自己抗体の検索により一部に免疫介在性小脳炎が存在すること、(3) 家族歴が明確でない症例のなかにも SCA6/31 が存在することが挙げられる。

これらの結果を踏まえ、かつ吉田邦広班員 (信州大学) の研究結果と総合的に検討・協議した結果、当班としての CCA 診断基準を以下のように策定した。

---

## CCA 診断基準

### (信州大学・千葉大学合同案)

#### 【主要項目】

1. 孤発性である #1
2. 成人発症 (20 歳以上), かつ緩徐進行性の小脳性運動失調を認める
3. 頭部 CT/MRI にて, 小脳萎縮 (両側性) を認める

#### 【支持項目】

1. 自律神経症状, 徴候を認めない #2
2. 頭部 MRI にて, 脳幹萎縮, hot cross bun sign, 中小脳脚の萎縮・信号異常を認めない
2. 遺伝学的検査で SCA1, 2, 3 (MJD), 6, 8, 17, SCA31, DRPLA) が否定される

#### 【除外項目】

1. 免疫介在性運動失調症 (橋本脳症, 傍腫瘍症候群, など)
2. その他, 小脳性運動失調をきたす疾患 腫瘍, 血管障害, 薬剤 (フェニトイン), アルコール依存 梅毒, 多発性硬化症, ビタミン欠乏症, 甲状腺機能異常, 脳表へモジデリン沈着症

#1: 孤発性とは以下の 3 要件を満たすものとする

- a. 両親が 60 歳以上生存し, かつ非罹患である
- b. 両親に血族結婚を認めない
- c. 1 度, 2 度近親者内に類似疾患がない

\*b, c を満たすことを必須条件とする. 夭逝等により a を満たさない場合には別途記載し, 孤発性に含める (例: 父親が○歳で○ (疾患名) により死亡)

#2: 排尿障害 (他疾患で説明できない尿失禁, 尿意切迫, 排尿困難, 男性勃起不全), または起立性低血圧 (起立後 3 分以内の収縮期血圧 20 mmHg 以上, もしくは拡張期血圧 10 mmHg 以上の低下)

< probable > 主要項目 1-3 すべてと支持項目 1-3 をすべて満たし, かつ除外項目がない

< possible > 主要項目 1-3 すべてと支持項目 1, 2 を満たす (なお, 除外項目が 1 つでもある場合には, CCA の診断には慎重な判断を要する)

\*いずれの場合も発症から 5 年以内であれば, MSA 初期の可能性が否定できないため, 時期を見て再評価する.

## E. 結論

当研究班として CCA の診断基準を策定した。

## [参考文献]

1. Tsuji S, Onodera O, Goto J, Nishizawa M; Study Group on Ataxic Diseases. Sporadic ataxias in Japan—a population-based epidemiological study. *Cerebellum*. 2008;7:189-97.
2. Abele M, Minnerop M, Urbach H, Specht K, Klockgether T. Sporadic adult onset

ataxia of unknown etiology : a clinical, electrophysiological and imaging study. *J Neurol*. 2007;254:1384-9.

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表 (2014/4/1~2015/3/31 発表)

### 1. 論文発表

- 1) Sugiyama A, Ito S, Suichi T, Sakurai T, Mukai H, Yokota H, Yonezu T, Kuwabara S. Putaminal hypointensity on T2\*-weighted MR imaging is the most practically useful sign in diagnosing multiple system atrophy: A preliminary study. *Journal of the Neurological Sciences* (in press)
- 2) Yamamoto T, Sakakibara R, Uchiyama T, Yamaguchi C, Ohno S, Nomura F, Yanagisawa M, Hattori T, Kuwabara S. Time-dependent changes and gender differences in urinary dysfunction in patients with multiple system atrophy. *NeuroUrol Urodyn* 2014;33(5):516-23.
- 3) Yasui K, Yabe I, Yoshida K, Kanai K, Arai K, Ito M, Onodera O, Koyano S, Isozaki E, Sawai S, Adachi Y, Sasaki H, Kuwabara S, Hattori T, Sobue G, Mizusawa H, Tsuji S, Nishizawa M, Nakashima K. A 3-year cohort study of the natural history of spinocerebellar ataxia type 6 in Japan. *Orphanet J Rare Dis*. 2014 Jul 23;9:118.

### 2. 学会発表

- 1) 澤井 撰, 石毛崇之, 糸賀 栄, 宇津野恵美, 別府美奈子, 新川裕美, 桑原 聡, 野村文夫. 遺伝性脊髄小脳変性症 10 病型の遺伝学的検査の確立と遺伝カウンセリング.

第 55 回日本神経学会学術大会 .福岡、2014  
年 5 月 22 日

2) 山本達也, 朝比奈正人, 内山智之,  
平野成樹, 山中義崇, 杉山淳比古, 柳澤  
充, 榊原隆次, 桑原 聡. 多系統萎縮  
症における排尿症状の発症時期—病  
型別の検討 . 第 21 回日本排尿機能学会 .  
岡山、2014 年 9 月 17 日 .

## **H. 知的財産権の出願・登録状況**

### **1. 特許取得**

なし

### **2. 実用新案登録**

なし

### **3 その他**

特記事項なし

## 痙性対麻痺診断基準案の妥当性の検討

研究分担者： 瀧山嘉久 山梨大学大学院医学工学総合研究部神経内科学講座

研究協力者： 三輪道然、高 紀信、長坂高村、新藤和雅 山梨大学大学院医学工学総合  
研究部神経内科学講座

石浦浩之、辻 省次 東京大学大学院医学系研究科神経内科学講座,  
Japan Spastic Paraplegia Research Consortium

### 研究要旨

痙性対麻痺は緩徐進行性の痙縮を主徴とし、脊髄の錐体路・後索・脊髄小脳路の系統変性を主病変とする症候群である。均一な疾患ではなく、遺伝学的には常染色体優性、劣性、X染色体関連性の様式が知られているが、一部に孤発症例も認められる。臨床像も均一ではなく、ほぼ痙性対麻痺のみで経過する純粋型と、随伴症状を認める複合型に分類される。一方、臨床像として痙性対麻痺を呈する疾患は他にも多数あり、変性疾患だけでなく脱髄性疾患や感染症、代謝性疾患、脊椎性疾患でも認められる。本邦においてこれらの疾患との鑑別を目的とした、変性疾患としての痙性対麻痺の診断指針はまだない。そこで我々は昨年、臨床の場で活用できる診断基準案を作成して提案をした（表1）。今回この診断基準案について、臨床の現場における有用性と妥当性を評価すべく、JASPAC（Japan Spastic Paraplegia Research Consortium）登録症例の臨床データを用いて検討を行った。その結果、感度は99%、特異度は93%であり、ほぼ満足のいくものであった。今後は、前向きな検討が必要であると考えられた。

### A. 研究目的

痙性対麻痺は緩徐進行性の痙縮を主徴とし、脊髄の錐体路・後索・脊髄小脳路の系統変性を主病変とする症候群である。遺伝子診断により病型が確定されるが、臨床的多様性がある。同じ病型でも臨床像が異なることがある一方で、異なる病型でも同様の臨床像を呈することもあり、臨床の場では診断が確定できないことが多く、他の特定疾患のような診断基準が本邦にないことも一因であると考えられる。昨年我々は、臨床の場において、他の疾患との鑑別や特定疾患申請の際の参考になるような診断基準案を作成し、運動失調班会

議にて提案した。その診断基準案について、実際の症例における妥当性を評価すべく、既にJASPACにおいて蓄積されている臨床情報を用いて検討した。

### B. 研究方法

#### （倫理面への配慮）

JASPACへの研究参加について、患者から文書にて同意を得た。なお、本研究は山梨大学医学部倫理委員会の承認を得ている。

JASPACでは、施設より登録症例の臨床情報提供時に、紹介元施設にて既に連結可能匿名化を行っており、事務局で扱っているデー

タには個人を特定するような情報は含まれていない。

統計学的検討において感度を計算する際、疾患群は真の陽性群である必要があるため、JASPAC 登録症例のうち、遺伝子診断にて遺伝性痙性対麻痺の病型診断が確定している患者を疾患群とした。また特異度に関しては、当院に痙性対麻痺の精査目的で受診・入院し、他の診断となった患者を非疾患群とし、本診断基準案を適用して算出した。認定基準としては診断基準案の主要項目を2つとも満たし、各種検査によって鑑別疾患が除外できるとした。

- 1) 緩徐進行性の両下肢の痙縮と筋力低下
- 2) 両下肢の腱反射亢進、病的反射

項目1に関して、今回の検討では1年以上の経過を持つ症例を慢性進行性とした。また、項目2に関して、腱反射亢進と病的反射の両方を認めることを必須とする条件(A条件)と、どちらかを満たせば可とする条件(B条件)を設定したうえで計算をした。疾患群・非疾患群それぞれから算出された感度・特異度から尤度比を求めた。疾患群について、山梨大学の症例のみを抽出し、非疾患群と合わせ陽性的中率・陰性的中率についても求めた。

### C. 研究結果

JASPAC 登録症例において、153例で病型が確定しており、内訳は SPG4 : 94 例、SPG3A : 11 例、SPG31 : 12 例、SPG10 : 4 例、SPG11 : 8 例、SPG46 : 4 例、SPG2・15・28 がそれぞれ2例、SPG7・8・12・35・52・54・55・56・57 が1例、ARSACS : 5 例であった。一方、2011年1月~2014年9月に当院に受診・入院した患者で、下肢痙縮による歩行障害を認めながら、遺伝性痙性対麻痺以外の診断となった症例は15例であり、内訳は多発性硬化症 : 3 例、視神経脊髄炎 : 1 例、運動ニューロン病 : 2 例、神経ベーチェ

ット病 : 4 例、サルコイドーシス : 1 例、破傷風 : 1 例、頸髄損傷 : 1 例、キアリ奇形 : 1 例、診断未確定 : 1 例であった。診断未確定の症例は、経過中に症状の改善傾向を認めたため、遺伝性痙性対麻痺は否定的であると考えられた症例であった。確定診断はつかなかったが、何らかの脊髄炎が疑われた。

結果は、疾患群での感度はA条件で78%、B条件で99%。非疾患群での特異度はA条件・B条件ともに93%という結果であった。参考に、特異度に関しては鑑別疾患の除外を含めずに主要項目のみで判断すると、A条件で60%、B条件で53%となった。感度・特異度から尤度比を計算すると、A条件で11.14、B条件で14.14であり、有用性の指標とされる5は十分超えていた。また、山梨大学よりJASPACに登録している症例で、遺伝子診断まで確定しているものは8例あり、これと非疾患群の15例にて検討した。結果は感度100%、特異度93%、陽性的中率89%、陰性的中率100%であった。

### D. 考察

今回算出された数値の意義を評価するために、他の疾患の診断基準や検査について、妥当性を検討した過去の報告を調べた。2013年にTsuboi<sup>1)</sup>らが欧・米・日のシェーグレン症候群の診断基準について評価した報告があり、その中で本邦の診断基準については感度79.6%、特異度90.4%であった。また同年、Fereydoun<sup>2)</sup>らがベーチェット病の診断基準について評価しており、やはり本邦のものでは感度86.0%、特異度99.1%であった。

また、診断基準ではないが、疾患の診断に有用な検査について同じ神経内科の領域で検討されたものもあった。2007年に高橋<sup>3)</sup>はNMOにおける抗AQP4抗体の意義について報告しており、この中で抗AQP4抗体は感度88.6%、特異度100%であった。また2014年、

眞鍋ら<sup>4)</sup>は Lewy 小体型認知症における MIBG 心筋シンチグラフィの早期像のみでの有用性を評価しており、感度 98%、特異度 100%であった。

これらと比較すると、感度・特異度に関しては遜色なく、ほぼ満足の出来る結果であったと考えられたが、特異度に関しては主要項目のみでは、不十分で、やはり各種検査による鑑別疾患の除外が必要であることが確認された。

### E. 結論

JASPAC 登録症例の臨床情報を活用し、痙性対麻痺の診断基準案について妥当性を検討した。認定基準について条件を 2 つ設定し、感度は 78%と 99%、特異度は 93%、尤度比は 11.14 と 14.14 となり、本診断基準案の有用性が示唆された。

### [参考文献]

- 1) 瀧山嘉久ら. 痙性対麻痺の診断基準の提案. 厚生労働省難治性疾患等克服研究事業, 運動失調症の病態解明と治療法開発に関する研究班, 平成 25 年度研究報告書. 2014: 87-90.
- 2) Tsuboi H, et al. Validation of different sets of criteria for the diagnosis of Sjögren's syndrome in Japanese patients. Mod Rheumatol. 2013; 23; 219-225.
- 3) Fereydoun D, et al. Impact of the positive pathergy test on the performance of classification/diagnosis criteria for Behçet's disease. Mod Rheumatol. 2013; 23; 125-132.
- 4) 高橋利幸. NMO における抗 AQP4 抗体価の意義. Neuroimmunology. 2007; 15(2); 169-173.
- 5) 眞鍋雄太 他. Lewy 小体型認知症の鑑別診断における簡易版 MIBG 心筋シンチグラ

フィの有用性. 神経内科. 2014; 80(3); 390-393.

### F. 健康危険情報

なし

### G. 研究発表 (2014/4/1~2015/3/31 発表)

#### 1. 論文発表

- 1) 瀧山嘉久. 痙性対麻痺: JASPAC. BRAIN and NERVE 2014; 66; 1210-1217.
- 2) 瀧山嘉久. 本邦の痙性対麻痺に関する全国多施設共同研究体制 (JASPAC). 脊椎脊髄 2014; 27; 737-745.

#### 2. 学会発表

なし

### 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

表 1. 痙性対麻痺 診断基準案

痙性対麻痺 診断基準 (案)	
主要候	1. 緩徐進行性の両下肢の痙縮と筋力低下 2. 両下肢の腱反射亢進、病的反射
随伴症状	複雑型では末梢神経障害、精神発達遅滞、小脳失調、てんかん、骨格異常、視神経萎縮 網膜色素変性症、魚鱗癬などを伴うことがある (純粋型でも膀胱直腸障害、下肢振動覚低下、上肢腱反射亢進を伴ってもよい)
遺伝性	常染色体優性 (最多)、常染色体劣性 (稀)、X連鎖性 (非常に稀) を認め、一部家族歴の明らかでない孤発例もある
初発症状	痙性対麻痺による歩行障害や下肢痛が多く、複雑型では小脳失調での発症もある (末梢神経障害、精神発達遅滞、てんかんでの発症もある)
検査所見	MRIにて大脳萎縮、大脳白質病変、小脳萎縮、脊髄萎縮、脳梁の非薄化、脳幹の線状病変を認めることがある
鑑別診断	脱髄性疾患 (多発性硬化症、視神経脊髄炎、急性散在性脳脊髄炎) その他の変性疾患 (筋萎縮性側索硬化症、原発性側索硬化症、脊髄小脳変性症、家族性アルツハイマー病、アレキサンダー病、Charcot-Marie-Tooth病、dopa-responsive dystonia) 感染症 (HTLV-1関連性脊髄症、HIV脊髄症、梅毒、プリオン病) 代謝性疾患 (副腎白質ジストロフィー、亜急性変性変性症、ミトコンドリア異常症) 膠原病類縁疾患、サルコイドーシス、脊髄空洞症、脊髄腫瘍、脳脊髄血管障害 外傷性脊髄障害、脊髄疾患、Chiari奇形、Chédiak-Higashi症候群
診断の判定	主要候 1、2 を認め、上記疾患を鑑別できる (末梢神経障害を伴う場合は 2 を認めないこともある) 病型診断は遺伝子診断により確定する (同じ病型であっても臨床像が異なっていたり、異なる病型でも同じような臨床像が見られることがある)



## 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、水澤 英洋<sup>1)</sup>、

研究協力者 佐々木 秀直<sup>2)</sup>、西澤 正豊<sup>3)</sup>、中島 健二<sup>4)</sup>、祖父江 元<sup>5)</sup>、

辻 省次<sup>6)</sup>、吉良 潤一<sup>7)</sup>、桑原 聡<sup>8)</sup>、瀧山 嘉久<sup>9)</sup>、高嶋 博<sup>10)</sup>、

吉田 邦広<sup>11)</sup>、宇川 義一<sup>12)</sup>

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

### 研究要旨

運動失調症の患者登録・自然歴調査 J-CAT を構築し、必要な臨床情報を伴う患者登録、遺伝子検査による診断精度の向上、重要な病型の前向き自然歴研究、遺伝子診断未確定における分子遺伝学的研究を行う。1)クラウドサーバーを用いた Web 登録システムを構築した。2) 生体試料のロジスティックスを整備し、頻度の高い疾患についての遺伝子検査態勢を施設内に構築した。3) 既報の自然歴研究を参考にして、前向き自然歴研究のための調査項目を選定し、CRC による電話インタビューを活用した定期評価の態勢を整備した。次年度以降は、本年度の成果を土台にして、J-CAT の構築を完了し、患者登録を開始する予定である。J-CAT は、運動失調症の疫学解明、診断精度向上、自然歴確立に有用であると考えられる。

### A. 研究目的

本研究では、運動失調症を対象に、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 3) 重要な病型の前向き自然歴研究 4) 遺伝子診断未確定における分子遺伝学的研究 を達成するための患者登録システム J-CAT(Japan Consortium of ATaxia)を構築することを目的としている。

### B. 研究方法

患者登録システムの構築においては、詳細な臨床情報の登録と更新、個人情報保護、グローバルレジストリーとの連結可能性、継続した運営などが重要である。当施設ではす

にこれらの条件を満たした筋疾患の症例登録システム Remudy が 2009 年より稼働している(1)。J-CAT の構築においてもこのシステムを応用する。1)クラウドサーバーを用いた Web 患者登録システム、2)SRL 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の遺伝子検査体制、4)Clinical research coordinator (CRC) による電話インタビューを組み込んだ前向き自然歴調査体制、の構築を行う。研究期間内に患者登録を推進し、研究目的を達成する。

#### (倫理面への配慮)

本年度の研究はシステム構築が主体であり、倫理面での問題は生じない。遺伝子検査

についてはサンプルの匿名化を行いプライバシーに配慮した。

### C. 研究結果

患者登録システムの構築については、J-CAT の患者登録時に収集すべき臨床情報・検査項目をリストアップし、日立ソリューションズと共同で、クラウドサーバーを用いた Web 患者登録システムを構築した。このシステムは、個人情報と連結可能匿名化された臨床情報を別々のクラウドサーバーで管理することにより、個人情報に対するセキュリティ対策を特に強化したシステムである。

遺伝子検査態勢については、SRL を介した検体ロジスティックスを整備した。さらに、頻度の高い脊髄小脳変性症に関しては施設内での検査を可能にした。SCA1, SCA2, MJD, SCA6, SCA8, SCA12, SCA17, SCA31, DRPLA の遺伝子検査体制を構築した。遺伝子検査を行った SCD 133 例において、複数世代発症例 61 例中 44 例(72.1%) (MJD 13 例、SCA31 13 例、DRPLA 11 例、SCA6 5 例、SCA1 1 例、SCA2 1 例)、同胞発症例 13 例中 7 例(53.8%)(SCA6 4 例、SCA31 3 例)、孤発例 59 例中 5 例(8.5%)(SCA6 2 例、DRPLA 2 例、SCA31 1 例)に遺伝性 SCD の病因遺伝子変異を同定した。孤発性皮質性小脳失調症(CCA)にも一定の割合で家族性 SCD が認められることを裏付ける結果であった。

前向き自然歴調査については、運動失調症におけるこれまでの自然歴調査研究を分析した。評価期間としては 2 年~5 年、評価頻度は 6 ヶ月~1 年毎、代表的な調査項目は SARA であった。さらに、プリオン病の自然歴研究の経験を生かし、電話インタビューに適した調査内容について検討した。以上から、定期評価としては CRC による電話インタビューを 6 ヶ月毎、医師による定期診察を 1 年毎とし、電話調査項目としては重症度分類(mRS +

呼吸機能 + 食事・栄養機能)及び Barthel index、診察による評価は SARA、UMSARS が妥当であると考えられた。

### D. 考察

患者登録システムの構築においては、必要な臨床情報をできるだけ幅広く集めるという網羅性と、登録時の負担を軽減し登録を推進するための簡便性とのバランスが検討課題である。Web 登録による入力 of 簡便化のメリットを最大限活用して、必要な臨床情報を確実に収集できるようシステムをブラッシュアップしていく。

遺伝子検査においては、頻度の高い反復配列伸長による疾患以外の脊髄小脳変性症、特に常染色体劣性遺伝性の疾患に関する、持続可能な遺伝子検査システムの構築が課題であり、次世代シーケンサーの効率的な活用が重要であると考えられる。

### E. 結論

運動失調症患者登録・自然歴調査 J-CAT の実現に向けて着実に準備が進んでいる。J-CAT は、運動失調症の疫学研究、診断精度向上、自然歴確立に有用であると考えられる。

### [参考文献]

(1). Nakamura H, Kimura E, Mori-Yoshimura M, Komaki H, Matsuda Y, Goto K, et al. Characteristics of Japanese Duchenne and Becker muscular dystrophy patients in a novel Japanese national registry of muscular dystrophy (Remudy). Orphanet journal of rare diseases. 2013;8:60.

### F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

### G. 研究発表 (2013/4/1~2014/3/31 発表)

## 1. 論文発表

1. Shimazaki, H., Honda, J., Naoi, T., Namekawa, M., Nakano, I., Yazaki, M., Nakamura, K., Yoshida, K., Ikeda, S.I., Ishiura, H., Fukuda, Y., Takahashi, Y., Goto, J., Tsuji, S. & Takiyama, Y. Autosomal-recessive complicated spastic paraplegia with a novel lysosomal trafficking regulator gene mutation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 58(9), 1024-1028, 2014.
2. Ishiura, H., Takahashi, Y., Hayashi, T., Saito, K., Furuya, H., Watanabe, M., Murata, M., Suzuki, M., Sugiura, A., Sawai, S., Shibuya, K., Ueda, N., Ichikawa, Y., Kanazawa, I., Goto, J. & Tsuji, S. Molecular epidemiology and clinical spectrum of hereditary spastic paraplegia in the Japanese population based on comprehensive mutational analyses. *J Hum Genet* 59, 163-172, 2014.
3. Doi, K., Monjo, T., Hoang, P.H., Yoshimura, J., Yurino, H., Mitsui, J., Ishiura, H., Takahashi, Y., Ichikawa, Y., Goto, J., Tsuji, S. & Morishita, S. Rapid detection of expanded short tandem repeats in personal genomics using hybrid sequencing. *Bioinformatics* 30, 815-822, 2014.

## 2. 学会発表

1. Takahashi, Y., Shioya, A., Murayama, S., Murata, M., and Saito, Y.: Immunohistochemical analysis of ErbB4 in the spinal cord of sporadic

ALS patients. 25th international symposium on ALS/MND . Brussels, Belgium: 2014/12/05 – 2014/12/07

2. Takahashi, Y., Fukuda, Y., Yoshimura, J., Higasa, K., Doi, K., Ishiura, H., Mitsui, J., Date, H., Ahsan, B., Matsukawa, T., Ichikawa, Y., Morishita, S., Goto, J., and Tsuji, S.: Mutations in *ERBB4* that disrupt the NRG-ErbB4 pathway cause autosomal dominant familial ALS type 19 . American Academy of Neurology . Philadelphia, USA: 2014/4/26 – 2014/5/3

3. 高橋祐二、福田陽子、豊田敦、日笠幸一郎、吉村淳、Kari Kurppa、森豊浩代子、Veronique V. Belzil、石浦浩之、三井純、JaCALS、祖父江元、西澤正豊、野元正弘、Klaus Elenius、<sup>7)</sup>Guy A. Rouleau、藤山秋佐夫、森下真一、後藤順、辻省次:筋萎縮性側索硬化症の新規原因遺伝子 *ERBB4* (ALS19) の同定. 第55回日本神経学会学術大会 . 福岡 2014/5/21-2014/5/24

## H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

なし。

### 1. 特許取得

なし。

### 2. 実用新案登録

なし。

### 3. その他

なし。

## 多系統萎縮症に対する治験に向けたレジストリー・システム および臨床指標に関する検討

研究分担者：辻 省次 東京大学医学部附属病院神経内科

研究協力者：三井 純 東京大学医学部附属病院神経内科

### 研究要旨

多系統萎縮症（MSA）は、進行性で原因不明の神経変性疾患であり、病態の進行そのものを抑止する有効な治療法が見つかっていない。今後、治療法を開発していく上で検討すべき多くの課題のうち、特に以下の2点を挙げ、現状と問題点を整理し検討した。

・MSAのような希少疾患の場合、速やかなリクルートを行うためにはレジストリー・システムが必要である。特に遺伝子変異の有無によって治療反応性が異なる可能性がある場合、ゲノム解析とセットにしたシステムを構築する必要がある。

・MSAの病態を正確に反映し、臨床指標との関連が証明されたバイオマーカーは存在せず、現状ではdisease-modifying therapyを開発するためには、長期間にわたって臨床指標の評価を行う必要がある。日本国内で治験を行うためには、臨床指標の標準化、信頼性・妥当性の評価が前提となる。

### A. 研究目的

多系統萎縮症（MSA）は、進行性で原因不明の神経変性疾患であり、病態の進行そのものを抑止する有効な治療法

（disease-modifying therapy）が見つかっていない。最近、我々の研究グループは、2家系の家族性MSAの発症者にホモ接合性・複合ヘテロ接合性のCOQ2遺伝子変異を同定し、さらにCOQ2遺伝子変異のキャリアが孤発性MSAの発症リスクになることを報告した<sup>1)</sup>。COQ2遺伝子は、体内でコエンザイムQ10（CoQ10）の生合成を行う酵素をコードする遺伝子である<sup>2)</sup>。このことから、MSA発症の分子病態の少なくとも一部に、CoQ10の相対的な欠乏が関与している可能性が示唆され、disease-modifying therapy 開発の手掛かりになると期待されている。

今後、治療法を開発していく上で検討すべ

き多くの課題のうち、特にレジストリー・システムの構築と、臨床指標の標準化は必須であり、その将来的な実現のためには、まず現状とその問題点について調査する必要がある。

### B. 研究方法

・レジストリー・システムのデザインについて、既に運営実績のある神経・筋疾患患者登録システム Remudy について調査した。

・国際的に標準とされるMSAの臨床指標 UMSARS の日本語版の現状について調査した。

#### （倫理面への配慮）

ゲノム解析を含むレジストリー・システムの構築に関しては、今後、東京大学医学系研究科・医学部ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査委員会および参加医療機関の倫理委員

会の承認を受けて実施する必要があると考えられる。

UMSARS の日本語版を用いた信頼性・妥当性の評価に関しては、今後、東京大学医学系研究科・医学部研究倫理審査委員会および参加医療機関の倫理委員会からの承認を受けて実施する。

### C. 研究結果

Remudy は、患者が主体となって登録することを前提にしたシステム構築がなされているが、MSA では臨床診断やその根拠についての情報が必要である点、また新たに行うゲノム解析について、説明と同意を得ることを想定している点から、医師が主体となって登録する必要があることが分かった。その前提に基づくレジストリー・システムの構築に向けて、個人情報および生体試料の管理の方針についての予備的検討を行った。

UMSARS の日本語版は 2 種類あることが分かり、両者の比較検討を行うなど統一版の作成に向けて予備的検討を行った。

### D. 考察

今後、考案したレジストリー・システムの枠組みについて、参加医療機関との会議を持ち、詳細な運用条件を整備していく。また、倫理委員会への研究倫理申請を進める。

今後、UMSARS 日本語訳の関係者と会議を持ち、統一版の作成を実現する。また、統一版を用いて信頼性・妥当性の評価を進める。

### E. 結論

MSA の治療法開発のために必須と考える、レジストリー・システムの構築と臨床指標の標準化について、現状とその問題点を調査した。この調査を踏まえて、今後、実現に向けた作業を進めていく。

### [参考文献]

1. The Multiple-System Atrophy Research Collaboration. Mutations in COQ2 in Familial and Sporadic Multiple-System Atrophy. N Engl J Med 2013: 369; 233-244
2. Forsgren M, Attersand A, Lake S, Grünler J, Swiezewska E, Dallner G, Climent I. Isolation and functional expression of human COQ2, a gene encoding a polyprenyl transferase involved in the synthesis of CoQ. Biochem J. 2004: 382; 519-26.
3. Goetz CG1, Stebbins GT, Chmura TA, Fahn S, Poewe W, Tanner CM. Teaching program for the Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale: (MDS-UPDRS). Mov Disord. 2010: 25; 1190-4.

### F. 健康危険情報

特になし

### G. 研究発表 (2014/4/1~2015/3/31 発表)

#### 1. 論文発表

なし

#### 2. 学会発表

なし

### 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

特になし



## Machado-Joseph 病、脊髄小脳失調症 6 型の自然史研究の遺伝子収集と解析

研究分担者：中島健二<sup>1)</sup>,

研究協力者：安井建一<sup>1)</sup>, 矢部一郎<sup>2)</sup>, 佐々木秀直<sup>2)</sup>, 新井公人<sup>3)</sup>, 澤井 撰<sup>4)</sup>, 桑原 聡<sup>4)</sup>,  
吉田邦広<sup>5)</sup>, 伊藤瑞規<sup>6)</sup>, 祖父江 元<sup>6)</sup>, 小野寺理<sup>7)</sup>, 西澤正豊<sup>8)</sup>

1) 鳥取大学医学部脳神経医科学講座脳神経内科学分野, 2) 北海道大学  
大学院医学研究科神経病態学講座神経内科学分野, 3) 国立病院機構千葉  
東病院神経内科, 4) 千葉大学大学院医学研究院神経内科学, 5) 信州大学  
医学部神経難病学講座, 6) 名古屋大学大学院医学系研究科神経内科学,  
7) 新潟大学脳研究所生命科学リソース研究センター分子神経疾患資源解  
析学分野, 8) 新潟大学脳研究所臨床神経科学部門神経内科学分野

### 研究要旨

2006 年に開始し 5 年間の前向き調査を行った Machado-Joseph 病 (MJD)、脊髄小脳失調症 6 型 (SCA6) の自然史研究の結果を報告した。SCA6 は SARA で 1.18 ポイント/年、MJD は ICARS で 3.5 ポイント/年変化した。車椅子をエンドポイントとした解析では、SCA6 に比して MJD は若年、早期に ADL が低下した。追加解析として行っている遺伝子収集の進捗状況を報告し、収集が終了した SCA6 については CAG リピート数と自然史の関係について検討し、CAG リピート数は延長リピート数だけでなく、対立遺伝子のリピート数も発症年齢に影響を与えるという結果を得た。

### A. 研究目的

我々は、Machado-Joseph 病 (MJD) と脊髄小脳失調症 6 型 (SCA6) の自然史研究を行ってきた。研究は 2006 ~ 2008 年に症例登録を行い、5 年間追跡し、2013 年に追跡研究を終了した。研究の途中経過として、SCA6 の 3 年間の追跡結果を論文化した (Yasui et al. Orphanet J Rare Dis. 2014)。さらに全 5 年間の追跡結果を論文化するにあたり、国際的評価をより高いものとするため、登録患者の遺伝子診断情報を正確に把握するため検体収集し、追加解析することを計画した。

### B. 研究方法

登録患者の検体収集、もしくは診断情報の標準化を行い、これまで行ってきた自然史研究の結果と合わせ解析する。(1) 各共同研究施設の倫理委員会で遺伝子収集追加研究の承認を得る。(2) 同意を得た患者の遺伝子検体を鳥取大学に送付し、単一施設でリピート数測定を行う。(3) 送付ができない患者、施設ではリファレンスサンプルを送付し、遺伝子診断情報を標準化する。(4) 収集できた遺伝子診断情報を自然史研究に追加、解析する。

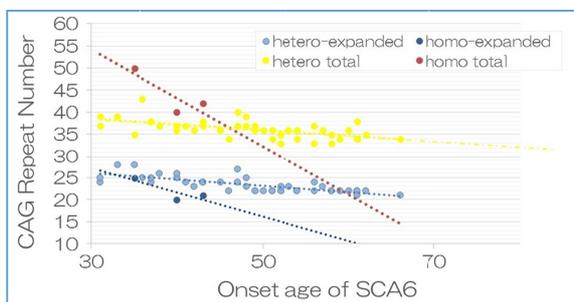
#### (倫理面への配慮)

自然史調査は匿名符号化を用い、個人情報を

削除したデータ解析を実施した。事務局である鳥取大学医学部および各共同研究施設での倫理委員会承認を経て研究を実施した。遺伝子検体の追加収集に当たり、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に沿って改めて倫理承認を得て、実施した。

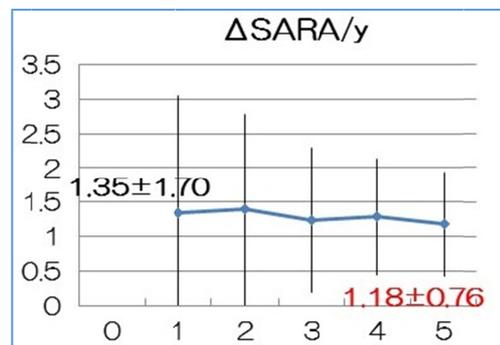
### C. 研究結果

現時点までに MJD 全 42 例中検体収集を 15 例で、標準化情報を 7 例で得た。確認中/検体待ち 15 例、収集不能 5 例であり収集の途中段階である。SCA6 全 46 例中検体収集を 40 例で、標準化情報を 5 例で、非標準化情報を 1 例得た。その結果、全例のリピート数を確認できた。症例登録時に収集したリピート数情報と今回測定したリピート数は 40 例中 28 例で一致、12 例で-2 から+3 の差を認めた。SCA6 の追加解析では、発症年齢は延長 CAG リピート数とともに対立遺伝子 CAG リピート数が関与している統計解析結果を得た(図 1)。5 年間の追跡調査 (MJD 追跡率 40%、SCA6 追跡率 80%) では SCA6 は SARA で 1.18 ポイント/year (図 2) MJD は ICARS で 3.5 ポイント/year の悪化を認めた(図 3)。また ADL の指標とした移動能力レベルから抽出した車椅子 ADL への移行をエンドポイントとした Kaplan-Meier 曲線では、SCA6 に比して MJD が若年で、短期罹病期間で車椅子レベルに移行することが明らかとなった(図 4)。

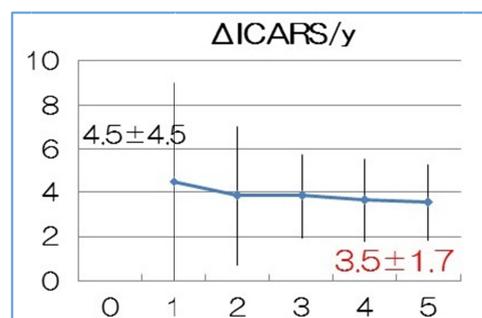


(図 1) SCA6 発症年齢と延長 CAG リピート数

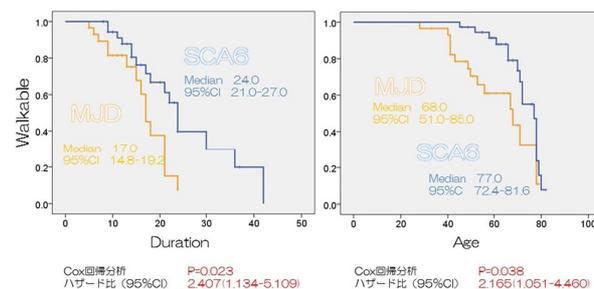
および対立遺伝子 CAG リピート数総和の相関



(図 2) 追跡期間中 SCA6 の SARA スコア推移



(図 3) 追跡期間中 MJD の ICARS スコア推移



(図 4) MJD、SCA6 両疾患における車椅子をエンドポイントとした Kaplan-Meier 曲線

### D. 考察

5 年間の長期にわたる多施設共同自然史研究を行った。各疾患の進行度は海外で報告されているものと同程度であり、長期追跡である点からも有用なデータである。MJD について引き続き遺伝子情報収集を行い、SCA6 については遺伝子情報を修正、追加し 5 年経過を論文化し、研究成果を海外にむけても発信していく。

### E. 結論

今年度行った遺伝子収集状況と自然史研究の

追加解析、まとめを報告した。

#### [参考文献]

Yasui K, Yabe I, Yoshida K, Kanai K, Arai K, Ito M, Onodera O, Koyano S, Isozaki E, Sawai S, Adachi Y, Sasaki H, Kuwabara S, Hattori T, Sobue G, Mizusawa H, Tsuji S, Nishizawa M, Nakashima K. A 3-year cohort study of the natural history of spinocerebellar ataxia type 6 in Japan. Orphanet J Rare Dis. 2014;9:118.

#### F.健康危険情報

なし

#### G.研究発表(2014/4/1~2015/3/31 発表)

##### 1.論文発表

1) Yasui K, Yabe I, Yoshida K, Kanai K, Arai K, Ito M, Onodera O, Koyano S, Isozaki E, Sawai S, Adachi Y, Sasaki H, Kuwabara S, Hattori T, Sobue G, Mizusawa H, Tsuji S, Nishizawa M, Nakashima K. A 3-year cohort study of the natural history of spinocerebellar

ataxia type 6 in Japan. Orphanet J Rare Dis. 2014;9:118.

2) Adachi T, Kitayama M, Nakano T, Adachi Y, Kato S, Nakashima K. Autopsy case of spinocerebellar ataxia type 31 with severe dementia at the terminal stage. Neuropathology. 2014 [Epub ahead of print]

#### 2.学会発表

安井建一、田尻佑喜、吉田邦広、中島健二.  
小脳失調症のリズム解析評価の試み(第2報).  
第55回日本神経学会学術集会.福岡.平成26  
年5月

#### 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

## 脊髄小脳失調症 36 型（SCA36）の疾患頻度と臨床症候：日・仏・独 3 か国共同研究

研究分担者：石川欽也 東京医科歯科大学医学部附属病院神経内科

研究協力者：大林正人<sup>1)2)</sup>，佐藤 望<sup>1)</sup>，水澤英洋<sup>1)3)</sup>，横田隆徳<sup>1)</sup>

1)東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科脳神経病態学(神経内科)

2)国立病院機構災害医療センター神経内科,<sup>3)</sup>国立精神・神経医療研究センター

### 研究要旨

脊髄小脳失調症(SCA)は多数の疾患を包含する概念で、従って臨床像も多彩である。本研究では東京医科歯科大学およびフランス、ドイツで集積した合計 558 家系の原因不明の SCA 患者について、脊髄小脳失調症 36 型(SCA36)の変異検索を行った。その結果、日本及びフランスのいずれでも全 SCA の約 2%程度の頻度で SCA36 が存在することを明らかにした。また SCA36 の臨床像は小脳失調症や下位運動ニューロン徴候以外に、聴力低下(60%)、位置性振戦(28%)、認知機能障害(24%)、眼瞼下垂(24%)が比較的多く、末梢神経伝導検査での感覚神経優位の軸索障害パターンが認められることもあることが分かった。これらの疾患頻度と臨床像を把握することは、SCA の診断基準の作成や疾患の重症度を知る上でも重要である。

### A. 研究目的

脊髄小脳失調症 36 型（SCA36）は、小脳失調に舌などの筋萎縮などを伴う SCA として岡山大学・京都大学らのグループが発見した疾患<sup>1)</sup>で、その後、スペインでもその存在が報告されている。しかし、その他の国や日本国内の地域差など、SCA36 の頻度については不明である。また、SCA36 の臨床的特徴を明らかにすることも重要で、特に SCA の原因遺伝子が多数検出されている今日では、臨床像から選択的に遺伝子診断を行えることが、正確な診断を容易にする。このため、特徴的臨床像の確立は、臨床家に有益な情報になる。

このような背景から、当施設に全国から依頼があった原因未同定の脊髄小脳変性症患者の中から、SCA36 の遺伝子変異を探索し、陽

性者の臨床像を明らかにすることにした。また、フランスおよびドイツの有力施設と共同し、原因未同定の SCA 患者の中から SCA36 の変異を探索することにし、国際視野での検索を行った。

### B. 研究方法

既知 SCA のリピート伸長型変異が陰性であった小脳失調症症例について、SCA36 の NOP56 遺伝子のイントロン 1 内の GGCCTG リピートの検査を行った。方法は、リピート配列の存在を検出する repeat primed PCR 法と、伸長鎖を増幅するフラグメント解析の両方で行った<sup>1), 2)</sup>。検体は東京医科歯科大学だけでなく、フランス・サルペトリエ病院、ドイツ・ミュンヘン大学ならび

にチュービンゲン大学での集積例について解析した。

### (倫理面への配慮)

東京医科歯科大学の医学部遺伝子解析研究に関する倫理委員会において審査を受け、承認を得て行った。

## C. 研究結果

正常コントロールでの配列の繰り返し数は、日本人 265 人、ドイツ 303 人、フランス 285 人で確認したところ 2 から 11 であった。これに対して、日本人 SCA 患者 231 例中 5 例、フランス人 SCA 患者 270 例中 21 例 (12 家系) に repeat primed PCR 法で異常伸長を検出した。全 SCA の中の SCA36 の頻度は日本、フランスとも 2% 以下程度で在った。一方、ドイツ人 SCA 患者 57 例には 1 例も SCA36 は見出さなかった。このうち、フラグメント解析では、日本人より 1 家系 1 名、フランス人から 2 家系 2 名において、25~31 回程度と正常者よりわずかに増加しているリピート伸長を認めた。これらの短いリピートを有する 3 例のうち、症状が軽微な例が 2 例あったが、残る 1 例は長い通常型変異の患者とあまり差がなかった。また、ハプロタイプ解析を行ったところ、フランス人家系、日本人家系ともリピート領域の近傍におけるハプロタイプは共通していた。

日本人 SCA36 患者では球症状など下位運動ニューロン徴候を認めたが、フランス人 SCA36 患者では明らかではなかった。一方、日本人とフランス人に共通する症候は、小脳失調以外に、聴力低下(60%)、位置性振戦(28%)、認知機能障害(24%)、眼瞼下垂(24%)が比較的多く、末梢神経伝導検査での感覚神経優位の軸索障害パターンが認められることもあった。

## D. 考察

本研究で SCA36 の頻度は、全優性遺伝性

脊髄小脳変性症(SCA)の約 2%程度と、決して高くはないものの、集積地である西日本の一部の地域以外にも確かに存在することが判明した。その臨床的特徴は、従来言われている通り、小脳失調症、聴力低下、認知機能障害、そして小脳失調症状に 10 年程度遅れて出現することが多い球麻痺や四肢筋萎縮などの下位運動ニューロン徴候と捉えることができる。ただし、我々の症例では、下位運動ニューロン徴候が不明瞭な症例も多数存在しており、この徴候にとらわれすぎること、SCA36 を見逃す危険性があると考えた。

遺伝子探索の方法に関しては、repeat-primed PCR 法が全例で陽性であったが、中には fragment 解析で検出が可能な範囲の短い伸長を有する例も見つかった。この短い伸長を有する例が、脳内でも短い伸長を有することで発症するのか、脳では今回検索した血液と異なって長い伸長鎖を有するのか、は不明であり今後の研究が必要である。また、このように短い伸長を有する症例は、長い伸長鎖を有する通常の場合より発症年齢が遅い傾向があった。今後、多くの SCA36 のスクリーニングに、repeat-primed PCR 法だけでなく、fragment 解析も行い、短い伸長を有する症例の臨床像が軽度であるのかを検証する必要がある。

## E. 結論

SC36 では小脳失調以外に聴力低下や位置性振戦、認知機能障害、眼瞼下垂、末梢神経伝導検査での感覚神経優位の軸索障害パターンなどの特徴的な臨床徴候を呈するので、これらの臨床的特徴を知ることは、頻度は必ずしも高くないが SCA の臨床的鑑別に重要であると思われる。球麻痺症状などの下位運動ニューロン徴候が明瞭ではない場合でも、上記症候の一部でもある例では、SCA36 を疑う必要がある<sup>2)</sup>。

## **[参考文献]**

- 1) Kobayashi H, Abe K, Matsuura T, et al. Expansion of intronic GGCCTG hexanucleotide repeat in NOP56 causes SCA36, a type of spinocerebellar ataxia accompanied by motor neuron involvement. *Am J Hum Genet* 89(1):121-130, 2011.
- 2) Obayashi M, Stevanin G, et al. Spinocerebellar ataxia 36 exists in diverse populations and can be caused by a short hexanucleotide GGCTG repeat expansion. *J Neurol Neurosurg & Psychiatry*, 2014, Dec 4. Online.

## **F. 健康危険情報**

特になし。

## **G. 研究発表 (2014/4/1~2015/3/31 発表)**

### **1. 論文発表**

著者名.題名.誌名.発行年：巻数；頁-頁.

1. Obayashi M, Stevanin G, et al. Spinocerebellar ataxia 36 exists in diverse populations and can be caused by a short hexanucleotide GGCTG repeat expansion. *J Neurol Neurosurg & Psychiatry*, 2014, Dec 4. Online.
2. Ozaki K, Sanjo N, Ishikawa K, Higashi M, Hattori T, Tanuma N, Miyata R, Hayashi M, Yokota T, Okawa A, Mizusawa H. Elevation of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine in the cerebrospinal fluid of three patients with superficial siderosis. *Neurology and Clinical Neuroscience*, In press.
3. Ozaki K, Irioka T, Ishikawa K, Mizusawa H. CADASIL with a Novel NOTCH3 Mutation (Cys478Tyr). *Journal of Stroke and Cerebrovascular*

Diseases. In press.

4. Ota K, Obayashi M, Ozaki K, Ichinose S, Kakita A, Tada M, Takahashi H, Ando N, Eishi Y, Mizusawa H, Ishikawa K. Relocation of p25 $\alpha$ /tubulin polymerization promoting protein from the nucleus to the perinuclear cytoplasm in the oligodendroglia of sporadic and COQ2 mutant multiple system atrophy. *Acta Neuropathol Commun*. Sep 11; 2(1):136, 2014. [Epub ahead of print]
5. Yamashita C, Tomiyama H, Funayama M, Inamizu S, Ando M, Li Y, Yoshino H, Araki T, Ichikawa T, Ehara Y, Ishikawa K, Mizusawa H, Hattori N. The evaluation of polyglutamine repeats in autosomal dominant Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*. 35(7):1779.e17-21, 2014.

### **2. 学会発表**

なし

### **3. 総説など**

- 1) 石川欽也 .XV.小脳の障害と運動失調 .1 . 小脳の解剖と機能 . In: 橋本信夫監修、三國信啓、深谷 親編集 ,「脳神経外科ブラックティス. 3.脳神経外科医のための脳機能と局在診断」文光堂 , 2014; 278-282.
- 2) 石川欽也 .XV.小脳の障害と運動失調 .2 . 小脳機能障害の分類 . In: 橋本信夫監修、三國信啓、深谷 親編集 ,「脳神経外科ブラックティス. 3.脳神経外科医のための脳機能と局在診断」文光堂 , 2014; 283-284 .
- 3) 石川欽也 .XV.小脳の障害と運動失調 .3 . 小脳機能障害の評価 . In: 橋本信夫監修、

三國信啓、深谷 親編集、「脳神経外科ブ  
ラックティス. 3.脳神経外科医のための  
脳機能と局在診断」文光堂，2014;  
285-287.

- 4) 石川欽也，水澤英洋．脊髄小脳変性症の  
分類．In: 別冊 日本臨床．新領域別  
症候群シリーズ No.27. 神経症候群  
(第2版) その他の神経疾患を含めて．  
II. 日本臨床, 2014; 330-335.
- 5) 佐藤 望，石川欽也，水澤英洋．  
16q-ADCA (SCA31). In: 別冊 日本臨  
床．新領域別症候群シリーズ No.27.  
神経症候群(第2版) その他の神経疾患  
を含めて II. 日本臨床, 2014; 365-368.
- 6) 石川欽也，水澤英洋 周期性失調症II型．  
In: 別冊 日本臨床．新領域別症候群  
シリーズ No.27. 神経症候群(第2版)  
その他の神経疾患を含めて II. 日本臨床,  
2014; 452-455.
- 7) 石川欽也．脊髄小脳変性症，ALS. In:  
星 恵子、大野 勲、齋藤英胤、藤井 聡、  
増子佳世、三木知博、水谷顕洋、武藤章  
弘、山下直美 編集，「やさしい臨床医学  
テキスト」第3版 薬事日報社，2014;  
43-45.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

#### 1. 特許出願

- 1) 発明の名称：ALS の原因タンパク毒性を  
軽減する核酸

石川欽也、水澤英洋、永井義隆、横田隆徳、  
石黒太郎、佐藤 望、和田圭司

出願番号：特願 2014-244034

(東京医科歯科大学/国立精神・神経医療研  
究センター)

【出願日：平成 26 年 12 月 2 日】

- 2). 発明の名称：脊髄小脳失調症 3 1 型  
(SCA31) 治療剤

石川欽也、水澤英洋、永井義隆、石黒太郎、  
佐藤 望、和田圭司

出願番号：特願 2014-244350

(東京医科歯科大学/国立精神・神経医療研  
究センター)

【出願日：平成 26 年 12 月 2 日】

#### 2. 実用新案登録

なし

#### 3. その他

なし

エクソーム解析による常染色体劣性遺伝型小脳失調症の新規原因遺伝子の同定  
～軸索型ニューロパチーを伴う小脳失調症の二家系～

分担研究者	高嶋 博	鹿児島大学大学院	神経内科・老年病学講座
研究協力者	樋口雄二郎	鹿児島大学大学院	神経内科・老年病学講座
	橋口昭大	鹿児島大学大学院	神経内科・老年病学講座
	袁 軍輝	鹿児島大学大学院	神経内科・老年病学講座
	石原 聡	鹿児島大学大学院	神経内科・老年病学講座
	田邊 肇	鹿児島大学大学院	神経内科・老年病学講座
	吉村明子	鹿児島大学大学院	神経内科・老年病学講座
	中村友紀	鹿児島大学大学院	神経内科・老年病学講座
	岡本裕嗣	鹿児島大学大学院	神経内科・老年病学講座
	石浦浩之	東京大学医学部附属病院	神経内科
	三井 純	東京大学医学部附属病院	神経内科
	辻 省次	東京大学医学部附属病院	神経内科

### 研究要旨

大規模な数の Charcot-Marie-Tooth 病（CMT）患者を対象にエクソーム解析を実施し、本邦の遺伝性ニューロパチーの分子疫学および疾患原因別頻度を明らかにした。また、原因未同定の症例から複数の症例間で共有する新規のホモ接合性変異を抽出することで常染色体劣性遺伝型 CMT の新規原因遺伝子を 3 つ同定した。その 1 つはミトコンドリアに関与する遺伝子であり、軸索型ニューロパチーに小脳失調を伴う臨床像を呈した。

### A. 研究目的

脊髄小脳変性症や遺伝性ニューロパチー（Inherited peripheral neuropathies: IPNs）は遺伝的にも臨床的にも非常に多様な疾患である。IPNs の中には小脳失調や痙性対麻痺など、他の神経徴候を随伴する病型（複合型）も多数報告されている。本研究の目的は、このような複合型を含む IPNs 患者を対象に大規模なエクソーム解析を実施し、本邦の IPNs の分子疫学を明らかにし、さらに原因未同定患者から常染色体劣性遺伝型 CMT（AR-CMT）の新規遺伝子を同定することを目的とする。その中で小脳失調を伴う軸索型ニューロパチーの 2 家系に共通する新規の遺

伝子異常を発見したので報告する。

### B. 研究方法

2007 年 4 月から 2012 年 4 月まで、当院および全国の医療機関から、臨床症状や電気生理学的検査所見、末梢神経組織像などから、遺伝性ニューロパチーと臨床診断された症例もしくはその疑い例、累計 544 例の DNA を収集した。全例にマイクロアレイ法で 28 個の既知の遺伝性ニューロパチー関連遺伝子の変異解析を実施し病的変異を検出した。次に陰性であった原因未同定の症例 304 例にエクソーム解析を行い、既知の遺伝性ニューロパチー関連遺伝子（165 遺伝子）の変異解析を

実施し病的変異を検出した。エクソーム解析は、HiSeq2000 (Illumina, San Diego, California)でシーケンスを行い、二次解析ツールにはBWA、Samtoolsを利用した。さらに我々は304例の中から、家族歴をもとにARもしくは孤発例の症例161例を選出し、複数の症例間で共有し、病的性が強いと考えられるホモ接合性変異(ナンセンス変異、スプライス部位変異、ミスセンス変異)を抽出することでAR-CMTの候補遺伝子を絞り込んだ。その過程で、我々は候補遺伝子を効率的に絞り込むための解析ツールESVD(Exome-based Shared Variants Detection)システムを開発した。また、候補遺伝子の変異を有する家系のsegregation analysisを実施し、臨床像を検証した。

#### (倫理面への配慮)

これらの実験に使用するDNA検体の使用については、鹿児島大学のヒトゲノム使用研究に関する倫理委員会で承認され、使用目的(遺伝性神経疾患の遺伝子診断検査、研究目的での原因検索の施行および厳重な保存)について患者または家族全員に十分に説明し、文書で遺伝子検査に関する同意書を得ている。

### C. 研究結果

マイクロアレイDNAチップおよびエクソーム解析による既知原因遺伝子の変異スクリーニングにより、それぞれ68例(12%)と88例(16%)に既知の遺伝性ニューロパチー関連遺伝子に病的変異を同定した。次に、原因未同定の症例の中から、ARもしくは孤発例の161例を選出し、エクソーム解析の変異データから、ESVDシステムを用いて2症例以上で共有する9の新規ホモ接合性変異/3つの遺伝子を抽出した。この3つの新規遺伝子(A, B, C [論文投稿中のため遺伝子名は未記載])は、それぞれ5家系、2家系、2家系ずつ遺伝子異常を共有しており、一部の家系では

segregation解析にて家系内で変異を共分離していることを確認した。さらに驚くべきことに、3つの遺伝子異常を有する症例は、それぞれ共通の特徴的な表現型をもつことからAR-CMTの新規原因遺伝子と考えられた。なかでも遺伝子Cのホモ接合性ミスセンス変異をもつ2家系は、若年発症で小脳失調を伴う軸索型ニューロパチーを呈していた。

### D. 考察

大規模な遺伝子ニューロパチー患者を対象に網羅的遺伝子解析による既知遺伝子の変異同定率は28%(544例中151例)であった。個々の症例の遺伝子診断は、遺伝性疾患解明の第一歩であり、今後の遺伝子診断の方向性や治療対策などを検討する基礎データになると思われる。

一方、原因未同定の症例も未だ多くを占めるが、新規候補遺伝子を効率よく同定するために開発したESVDシステムは、同時に3つのAR-CMT新規原因遺伝子を同定に貢献した(その他4遺伝子を含む合計7遺伝子を同定し、国内特許取得)。このシステムは、多数例を解析して初めて行いうる手法であるが、他疾患にも応用も可能性であり、今後、CMT以外の複数の遺伝性疾患の新規原因遺伝子の同定に用いることが出来る。

この3遺伝子変異家系はそれぞれ共通の臨床像をもつが、特に遺伝子C変異を有する2家系は、軸索ニューロパチーを伴う脊髄小脳失調(Spinocerebellar ataxia with axonal neuropathy: SCAN1, OMIM#607250)<sup>1)</sup>に類似する表現型であることが特徴的であった。3遺伝子機能については既知の報告で明らかになっている。特に、遺伝子Cはミトコンドリア膜に存在する蛋白で、膜蛋白のアセンブリや呼吸鎖複合体の酵素活性に関与し、ミトコンドリア機能に関連する遺伝子であることが分かっている。小脳失調症の分子病態の一

部はミトコンドリアに関連することが知られており、MERRFなどに代表されるミトコンドリア病以外にも、*FXN*、*AFG3L2*などの核遺伝子異常でも小脳失調症を呈する。また、*MFN2* や *GDAP1*、*HK1*、*COX6A1*などはIPNsの原因となっていることから、遺伝子Cを含む多くのミトコンドリア関連遺伝子異常が小脳失調症やニューロパチーに関与していること示唆される。今後、原因未同定の脊髄小脳変性症を対象に遺伝子C変異の有無の確認し、さらにエクソーム解析による新規原因遺伝子の検索を試みる。

## E. 結論

大規模な症例数のエクソーム解析から、本邦の遺伝性ニューロパチーの分子疫学を明らかにし、3つのAR-CMTの新規原因遺伝子を同定した。その中の1つは、ミトコンドリア機能に関与する遺伝子であり、その臨床像は軸索ニューロパチーを伴う脊髄小脳失調を呈していた。本研究の結果は、診断基準・重症度分類策定・改訂のための基礎的データになり、CMTの分子病態のさらなる理解や新しい治療法の開発に寄与すると考えられる。

## [参考文献]

1. Takashima H, Boerkoel CF, John J, Saifi GM, Salih MA, Armstrong D, Mao Y, Quijcho FA, Roa BB, Nakagawa M, Stockton DW, Lupski JR. Takashima H, Boerkoel CF, John J, Saifi GM, Salih MA, Armstrong D, Mao Y, Quijcho FA, Roa BB, Nakagawa M, Stockton DW, Lupski JR. Mutation of TDP1, encoding a topoisomerase I-dependent DNA damage repair enzyme, in spinocerebellar ataxia with axonal neuropathy. *Nat Genet.* 2002 Oct;32(2):267-72

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表 (2014/4/1~2015/3/31 発表)

### 1. 論文発表

- 1) Yuan J, Ando M, Higuchi I, Sakiyama Y, Matsuura E, Michizono K, Watanabe O, Nagano S, Inamori Y, Hashiguchi A, Higuchi Y, Yoshimura A, Takashima H. Partial deficiency of emerin caused by a splice site mutation in EMD. **Intern Med.** 53(14):1563-8. 2014
- 2) Maeda K, Idehara R, Hashiguchi A, Takashima H. A family with distal hereditary motor neuropathy and a K141Q mutation of small heat shock protein HSPB1. **Intern Med.** 53(15):1655-8. 2014
- 3) Noto YI, Shiga K, Tsuji Y, Mizuta I, Higuchi Y, Hashiguchi A, Takashima H, Nakagawa M, Mizuno T. Nerve ultrasound depicts peripheral nerve enlargement in patients with genetically distinct Charcot-Marie-Tooth disease. **J Neurol Neurosurg Psychiatry.** 2014 Aug 4. [Epub ahead of print]
- 4) Yamashita S, Mori A, Nishida Y, Kurisaki R, Tawara N, Nishikami T, Misumi Y, Ueyama H, Imamura S, Higuchi Y, Hashiguchi A, Higuchi I, Morishita S, Yoshimura J, Uchino M, Takashima H, Tsuji S, Ando Y. Clinicopathological features of the first Asian family having vocal cord and pharyngeal weakness with distal myopathy due to a MATR3 mutation. **Neuropathol Appl Neurobiol.** 2014 Sep 4. [Epub ahead of print]

- 5) Yonekawa T, Oya Y, Higuchi Y, Hashiguchi A, Takashima H, Sugai K, Sasaki M. Extremely severe complicated spastic paraplegia 3A with neonatal onset. **Pediatr Neurol.** 51(5):726-9. 2014
- 6) Kawakami N, Komatsu K, Yamashita H, Uemura K, Oka N, Takashima H, Takahashi R. A novel mutation in glycyI-tRNA synthetase caused Charcot-Marie-Tooth disease type 2D with facial and respiratory muscle involvement. **Rinsho Shinkeigaku.** 54(11):911-5. 2014
- 7) Ohkawa T, Satake S, Yokoi N, Miyazaki Y, Ohshita T, Sobue G, Takashima H, Watanabe O, Fukata Y, Fukata M. Identification and characterization of GABA(A) receptor autoantibodies in autoimmune encephalitis. *J Neurosci.* Jun 11;34(24):8151-63, 2014
- 8) Horinouchi S, Deguchi T, Arimura K, Arimura A, Dochi Y, Uto T, Nakamura T, Arimura Y, Nishio Y, Takashima H. Median neuropathy at the wrist as an early manifestation of diabetic neuropathy. **J Diabetes Investig.** 5(6):709-13, 2014
- 9) 樋口雄二郎, 橋口昭大, 袁軍輝, 吉村明子, 中村友紀, 岡本裕嗣, 三井純, 辻省次, 高嶋博. 臨床的に Charcot-Marie-Tooth 病が疑われた 304 例のエクソーム解析による網羅的遺伝子診断 *Peripheral Nerve* 25(1), 93-99, 2014
- 10) Hashiguchi A, Higuchi Y, Nomura M, Nakamura T, Arata H, Yuan J, Yoshimura A, Okamoto Y, Matsuura E, Takashima H. Neurofilament light

mutation causes hereditary motor and sensory neuropathy with pyramidal signs. **J Peripher Nerv Syst.** [Epub ahead of print] 2015.

## 2. 学会発表

- 1) 高嶋博 遺伝性運動性・感覚性・自律神経性ニューロパチーの臨床 第55回日本神経学会学術大会、2014、福岡
- 2) 橋口昭大、吉村明子、樋口雄二郎、中村友紀、岡本裕嗣、松浦英治、高嶋博 次世代シーケンサーを用いた Charcot-Marie-Tooth 病の包括的遺伝子診断 第55回日本神経学会学術大会(2014),福岡
- 3) 石原 聡、田邊 肇、吉村明子、袁 軍輝、樋口雄二郎、橋口昭大、岡本裕嗣、石浦浩之、三井 純、辻 省次、高嶋博 Charcot-Marie-Tooth 病におけるニューロフィラメント関連の新規原因遺伝子同定の試み 第55回日本神経学会学術大会(2014)、福岡
- 4) 田邊 肇、石原 聡、吉村明子、袁 軍輝、樋口雄二郎、橋口昭大、岡本裕嗣、石浦浩之、三井 純、辻 省次、高嶋博 Charcot-Marie-Tooth 病におけるミエリン関連蛋白由来の新規原因遺伝子の探索 第55回日本神経学会学術大会(2014),福岡
- 5) 橋口昭大、吉村明子、樋口雄二郎、中村友紀、岡本裕嗣、松浦英治、高嶋博 次世代シーケンサーを利用した Charcot-Marie-Tooth 病の包括的遺伝子診断 日本人類遺伝学会第59回大会 日本遺伝子診療学会第21回大会(2014)、東京
- 6) 吉村明子, 橋口昭大, 樋口雄二郎, 袁 軍輝, 中村友紀、岡本裕嗣, 高嶋博 シャルコー・マリー・トゥース病の網羅的遺

伝子診断 日本人類遺伝学会第59回大会  
日本遺伝子診療学会第21回大会(2014)、  
東京

- 7) 樋口雄二郎, 橋口昭大, 袁軍輝, 石原聡,  
田邊肇, 吉村明子, 中村友紀, 岡本裕嗣,  
吉村淳, 土井晃一郎, 森下真一, 石浦浩  
之, 三井純, 辻省次, 高嶋博 臨床的に  
Charcot-Marie-Tooth 病が疑われた 304  
例のエクソーム解析による網羅的遺伝子  
診断 日本人類遺伝学会第59回大会 日  
本遺伝子診療学会第21回大会(2014)、東  
京
- 8) 田邊 肇、石原 聡、吉村明子、袁 軍輝、  
樋口雄二郎、橋口昭大、岡本裕嗣、石浦  
浩之、三井 純、辻 省次、高嶋 博  
Charcot-Marie-Tooth 病におけるミエリ  
ン関連蛋白を中心とした新規遺伝子探索  
の試み 日本人類遺伝学会第59回大会  
日本遺伝子診療学会第21回大会(2014)、  
東京
- 9) 石原 聡、田邊 肇、吉村明子、袁 軍輝、  
樋口雄二郎、橋口昭大、岡本裕嗣、石浦  
浩之、三井 純、辻 省次、高嶋 博ニュー

ロフィラメントに関連した  
Charcot-Marie-Tooth 病の新規原因遺伝  
子同定の試み 日本人類遺伝学会第59回  
大会 日本遺伝子診療学会第21回大会  
(2014)、東京

- 10) 岡本 裕嗣 遺伝性ニューロパチーの治療  
とその分子メカニズムシンポジウム2  
「末梢神経障害の分子病態」第25回日本  
末梢神経学会学術集会(2014)、京都
- 11) 橋口昭大、吉村明子 樋口雄二郎、中村  
友紀、岡本裕嗣、松浦英治、高嶋 博軸索  
型 Charcot-Marie-Tooth 病の包括的遺伝  
子診断 第25回日本末梢神経学会学術集  
会(2014)、京都

## H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

### 1. 特許取得

遺伝性疾患の検出方法 (特願 2014-093044)

### 2. 実用新案登録

特になし

### 3. その他

特になし

## Unverricht-Lundborg 病の臨床的および病理学的検討

研究分担者：若林孝一 弘前大学大学院医学研究科脳神経病理学講座

研究協力者：三木康生、森文秋、丹治邦和 弘前大学大学院医学研究科脳神経  
病理学講座

富山誠彦 青森県立中央病院神経内科

### 研究要旨

Unverricht-Lundborg 病 (ULD) は進行性ミオクローヌスてんかんを主症状とし、小脳失調を伴う稀な遺伝性疾患であり、1996 年に原因遺伝子として Cystatin-B が同定された。今回、ULD の脳病理所見を明らかにするとともに、その臨床像を欧米の報告例と比較した。

基盤とした症例は死亡時 61 歳女性である。両親がいとこ婚。11 歳、てんかん発作で発症。その後、進行性ミオクローヌスと小脳失調を呈し、55 歳より認知機能が急激に悪化した。剖検では高度の小脳萎縮を認めた。組織学的に小脳皮質、歯状核、下オリブ核に高度の神経細胞脱落を認め、ユビキチン陽性の核内封入体が海馬および前頭側頭葉を主体に広範に出現していた。

これまでに Cystatin-B 遺伝子変異が確認された剖検例は Cohen らの報告 (Acta Neuropathol 2011; 121; 421-427) が唯一と思われる。本例における病変の分布と性状は Cohen らの報告に酷似していた。現在、遺伝子検索を依頼中であるが、遺伝子変異が確認されれば本邦初の ULD 剖検例となる。本邦における ULD の患者数は把握されておらず、今後、ULD の実態を把握することが必要である。

### A. 研究目的

Unverricht-Lundborg 病 (ULD) は進行性ミオクローヌスてんかんを主症状とし、小脳失調を伴う常染色体劣性遺伝性疾患である。1996 年に原因遺伝子として Cystatin-B が同定されたが、本邦での報告は少なく、遺伝子変異が確認された剖検例の報告はまだない。今回、ULD の脳病理所見を明らかにするとともに、その臨床像を欧米の報告例と比較した。

### B. 研究方法

対象とした症例の臨床所見および病理検索の方法は以下の通りである。

症例：死亡時 61 歳女性。両親がいとこ婚。11 歳、てんかん発作で発症した。15 歳、四肢の動作時ミオクローヌスおよび軽度の認知機能低下。40 歳、上肢の測定障害を呈し、45 歳より失調性構音障害も認めた。46 歳時には小脳失調のため歩行不能となった。50 歳よりミオクローヌスの頻度が増えた。55 歳より認知機能が急激に悪化した。X 年 7 月 (60 歳) ○○病院神経内科入院。高度の認知機能の低下と小脳失調を認めた。脳波では全般性に多棘徐波が散見された。頭部 MRI では小脳は著明に萎縮し、T2\* で大脳皮質および基底核に多数の微小出血を認めた。X+1 年 10 月末 (61

歳)より痰の量が増え、傾眠傾向となった。11月21日、外来待機中に誤嚥により心肺停止となったが、蘇生。11月26日、死亡。

方法：10%ホルマリンで固定された剖検脳から4ミクロン厚のパラフィン包埋切片を作成。HE染色、Klüver-Barrera染色に加え、ユビキチン、p62、 $\alpha$ アミロイド、リン酸化タウ、ポリグルタミン、リン酸化TDP-43、FUSに対する抗体を用い免疫染色し顕微鏡観察した。

### (倫理面への配慮)

本研究で使用した剖検脳組織は研究に用いることに関し文書により家族の同意が得られたものであり、倫理上問題はない。

## C. 研究結果

脳病理所見：脳重1113g。肉眼的に高度の小脳萎縮と軽度の前頭葉萎縮を認めた。組織学的に小脳皮質、歯状核、下オリーブ核に高度の神経細胞脱落を認め、ユビキチンおよびp62陽性の神経細胞核内封入体が海馬および前頭側頭葉皮質を主体に広範囲に出現していた。これらの封入体はポリグルタミン、リン酸化TDP-43、FUS陰性であった。さらに、大脳および小脳のクモ膜下腔および皮質には高度のアミロイドアンギオパチーを認め、側頭頭頂葉皮質に新旧の小出血を伴っていた。大脳皮質には多数の老人斑(Braak stage C)、海馬には少数の神経原線維変化(Braak stage II)を認めた。

## D. 考察

本例は経過約50年の進行性ミオクローヌスてんかんである。臨床的には小脳失調と認知機能低下を伴った。

ULDは6歳から13歳頃にミオクローヌスないしは大発作で発症し、その後緩徐に進行する認知機能低下や小脳失調を伴う。フィンランドやイタリア、北アフリカからの報告は

多いが、日本では稀である。Magauddaらは遺伝子検査で確定診断されたULD20例を平均25.6年追跡調査し、多くの症例ではミオクローヌスは発症5年以内に悪化し、その後症状は固定あるいは改善していたと報告している<sup>1)</sup>。ミオクローヌスが悪化した例は20例中1例のみであり、本例におけるミオクローヌスの臨床経過は非典型的と言える。さらに、小脳失調の進行は病初期に通常見られるが、本例では40歳より見られ、進行し続けた。ULDでは認知機能の低下は進行するとされ、本例でも進行した。一方、Magauddaらの報告した20例では認知機能の低下は見られず、ULDの臨床症状は多様である可能性がある。

本例では小脳に高度の萎縮と神経細胞脱落を認めたが、小脳萎縮を起こす抗てんかん薬の長期内服歴がなく、小脳皮質と歯状核の病変はULDによるものと考えられる。本例における神経細胞脱落の分布はこれまでULDとして報告された例に一致するものである。さらに最近、CohenらはCystatin-B遺伝子変異が確認されたULDの1剖検例において、ユビキチンおよびp62陽性の神経細胞核内封入体が海馬や前頭葉皮質に認められることを報告した<sup>2)</sup>。本例における核内封入体の分布もそれに酷似していた。現在、遺伝子検索を依頼中であるが、遺伝子変異が確認されれば本邦初のULD剖検例となる。

さらに、本例では高度のアミロイドアンギオパチーと多数の老人斑を認め、50歳代後半から急速に進行した認知症の責任病変と考えられた。

本邦でも稀ながらULDの報告はあるが、患者数の把握には未だ至っていない。今後、多施設でULDの臨床症状ならびに病理所見を調査し、診断基準を作成することが必要である。

## E. 結論

経過約 50 年の進行性ミオクロームステん  
かんの 1 剖検例を経験した。病変分布および  
性状から ULD と考えられた。現在、遺伝子  
検索を依頼中である。

## [参考文献]

1. Magaudda A, Ferlazzo E, Nguyen VH, Genton P. Unverricht-Lundborg disease, a condition with self-limited progression: Long-term follow-up of 20 patients. *Epilepsia* 2006; 47: 860-866.
2. Cohen NR, Hammans SR, Macpherson J, Nicoll JA. New neuropathological findings in Unverricht-Lundborg disease: Neuronal intranuclear and cytoplasmic inclusions. *Acta Neuropathol* 2011; 121: 421-427.

## F. 健康危険情報

該当なし。

## G. 研究発表 (2014/4/1~2015/3/31 発表)

### 1. 論文発表

- 1) Wakabayashi K, Mori F, Kakita A, Takahashi H, Utsumi J, Sasaki H. Analysis of microRNA from archived formalin-fixed paraffin-embedded specimens of amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neuropathol Comm*

2014; 2: 173.

- 2) Tanji K, Odagiri S, Miki Y, Maruyama A, Nikaido Y, Mimura J, Mori F, Warabi E, Yanagawa T, Ueno S, Itoh K, Wakabayashi K. p62 deficiency enhances  $\alpha$ -synuclein pathology in mice. *Brain Pathol* (in press)

### 2. 学会発表

- 1) 若林孝一. MSA とオートファジー. 第 55 回日本神経学会総会 (福岡、2014 年 5 月 21~24 日)
- 2) 森文秋、豊島靖子、丹治邦和、柿田明美、高橋均、若林孝一. 脊髄小脳失調症 2 型脳に認められた 2 種類の核内封入体. 第 55 回日本神経病理学会総会 (東京、2014 年 6 月 5~7 日)
- 3) 若林孝一、森文秋、柿田明美、高橋均、内海潤、佐々木秀直. ホルマリン固定パラフィン包埋組織を用いた神経変性疾患の microRNA 解析. 第 55 回日本神経病理学会総会 (東京、2014 年 6 月 5~7 日)

## H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

### 1. 特許取得

### 2. 実用新案登録

### 3. その他

## 特定疾患治療研究事業により登録された運動失調症の 症例解析について

研究協力者 金谷泰宏 国立保健医療科学院 健康危機管理研究部  
佐藤洋子 国立保健医療科学院 研究情報支援研究センター  
水島 洋 国立保健医療科学院 研究情報支援研究センター

### 研究要旨

平成 27 年 1 月より新たに成立した難病法に基づき指定難病として脊髄小脳変性症、多系統萎縮症（線条体黒質変性症、オリブ橋小脳萎縮、シャイ・ドレーガー症候群）、ファール病(特発性両側性大脳基底核・小脳歯状核石灰化症)が指定され、これらの疾患に関する調査研究を運動失調研究班において対応することとなった。これらの疾患については、平成 28 年 4 月 1 日より都道府県において特定医療制度の給付の対象と認定された場合、厚生労働省が提供する指定難病データベースに登録されることから、研究班でのデータの解析は早くても平成 29 年度以降となる。そこで、平成 13 年度より平成 26 年末まで特定疾患治療研究事業として厚生労働省に登録のあった特定疾患治療研究事業における登録対象疾患である脊髄小脳変性症について解析を試みたので報告を行う。

### A. 研究目的

平成 27 年 1 月より新たに成立した難病法に基づき指定難病として多系統萎縮症（線条体黒質変性症、オリブ橋小脳萎縮、シャイ・ドレーガー症候群）、ファール病(特発性両側性大脳基底核・小脳歯状核石灰化症)、脊髄小脳変性症が指定され、これらの疾患に関する調査研究を運動失調研究班においてカバーされることとなった。そこで、これらの疾患については、平成 28 年 4 月 1 日より都道府県において特定医療制度の給付の対象となった場合、厚生労働省の提示するサーバーに蓄積されることとなることから、研究班でのデータの解析は、平成 29 年度以降となる。そこで、平成 13 年度よ

り平成 26 年末まで特定疾患治療研究事業として厚生労働省に登録のあった特定疾患治療研究事業における登録対象疾患である脊髄小脳変性症について解析を行った。とりわけ、平成 27 年 1 月以降において新たに指定難病として特定医療の対象となる症例については、重症度基準として Barthel Index において 85 点以下を満たす必要が生じた事から、従来のように診断がついた時点で全ての症例を把握することはできない。そこで、本研究においては、平成 13 年度から厚生労働省に特定疾患治療研究事業の対象として登録のあった症例を対象に、疫学、病態、予後の推移について検討を行うものである。

## B. 研究方法

特定疾患治療研究事業の対象患者で、厚生労働省・特定疾患調査解析システムに2004年度から2008年度までに新規登録のあった脊髄小脳変性症患者6156例を対象に[1]疾患分類、男女比、疾患別遺伝子検査実施率、[2]発症年齢、[3]日常生活状況分布、[4]家族歴、[5]初発症状、[6]神経学的所見、[7]画像所見、[8]Barthel Indexについて調査を行った。なお、項目については、特定疾患治療研究事業に基づく臨床調査個人票（平成15年度以降に導入された書式）より引用した。

### (倫理面への配慮)

国立保健医療科学院における倫理委員会の承認を受け、厚生労働省健康局疾病対策課よりデータの提供を受けた。

## C. 研究結果

### 1) 病型分類

孤発性脊髄小脳変性症 3410例（55.4%、男女比1.06）、常染色体優性遺伝性 1914例（31.1%、男女比1.08）、常染色体劣性遺伝性 81例（1.3%、男女比1.13）、その他の遺伝性 70例（1.1%、男女比1.69）、痙性対麻痺 484例（7.9%、男女比1.42）、不明 197例（3.2%、男女比1.24）であった。なお、疾患別の遺伝子検査実施率については、孤発性脊髄小脳変性症 12.9%、常染色体優性遺伝性 69.3%、常染色体劣性遺伝性 53.1%、その他の遺伝性 70.0%、痙性対麻痺 7.0%であった。

### 2) 遺伝性脊髄小脳変性症の遺伝子型

常染色体優性遺伝性 1914例の内訳については、MJD(SCA3)452例（23.6%、男女比1.19）、SCA6 599例（31.3%、男女比0.96）、

DRPLA 210例（11.0%、男女比1.04）、SCA1 61例（3.2%、男女比1.44）、SCA2 44例（2.3%、男女比1.59）、SCA7 5例（0.3%、男女比4.0）、その他 674例、不明 206例であった。

常染色体劣性遺伝性 81例の内訳は、ビタミンE単独欠乏性失調症 4例（4.9%、男女比3.0）、アプラタキシン欠損症 11例（13.6%、男女比2.67）、Friedreich失調症 12例（14.8%、男女比1.40）、その他 44例、不明 10例であった。痙性対麻痺 484例の内訳は、孤発性 229例（47.3%、男女比1.34）、常染色体優性 161例（33.3%、男女比1.33）、常染色体劣性 49例（10.1%、男女比1.58）、その他 24例、不明 21例であった。

### 3) 発症年齢

常染色体劣性遺伝性については、他の疾患群と比較して15歳以下に多い傾向を示した。常染色体優性遺伝性及び痙性対麻痺は、15～64歳に多く、孤発性については、16～64歳、65歳以上のいずれの年齢帯に分布する傾向を示した。遺伝性については、常染色体優性遺伝性では、DRPLAにおいて他の遺伝子型と異なり、15歳以下で20%とやや多い傾向を示した。常染色体劣性遺伝性においては、いずれも15歳以下に多い傾向を示したが、ビタミンE単独欠乏性失調症において65歳以上が25.0%と他の遺伝子型より多い傾向を示した。痙性対麻痺においてはいずれも16～65歳に集中するが、常染色体劣性遺伝性においては、他と比較して15歳以下が22.4%と多い傾向が認められた（表1）。

### 4) 日常生活状況分布

日常生活の状況について、正常、独力可能、部分介助、全面介助で区分して評価が行われているが、常染色体優性遺伝性は独

力可能が 60.3%と高く、介助を必要とする症例は 33.7%であった。一方、常染色体劣性遺伝性は、独力可能が 38.3%と他の病型と比較しても低い傾向を示し、介助を必要とする症例が 53.1%、うち全面介助は 13.8%と介助を受ける率が他の病型と比較して高い傾向を示した。遺伝子型で比較した場合、全面介助を必要とする病型として、常染色体優性遺伝性では DRPLA 21%、SCA2 18.2%と高く、常染色体劣性遺伝性ではアプラタキシン欠損症(27.3%)、ビタミン E 単独欠乏性(25%)、Friedreich 失調症(16.7%)の順に高い傾向を示した。一方、年齢別に比較した場合、全面介助率は、いずれの病型においても 15 歳以下で高い傾向を示し、年齢階層があがるにつれ全面介助率は低下する傾向を示した。

## 5) 家族歴

家族歴を有する病型としては、常染色体優性遺伝性で 87.7%を示したが、血族結婚は 4.6%と低く、同胞者世代(いとこ等)の発症者 48.3%、両親の世代の発症者 74.9%、祖父母の世代の発症者 23.8%と高い傾向を示した。一方、孤発型は家族歴ありが 6.0%と低いものの、血族結婚が 33.0%、同胞世代の発症 25.6%、両親の世代の発症 31.5%、祖父母の世代の発症 3.9%と常染色体優性遺伝性よりは低い傾向を示した。常染色体劣性遺伝性では血族結婚が 55.0%と高く、同胞世代の発症 65.0%、両親の世代 16.7%、祖父母の世代 3.3%と同胞世代での発症が特に高い傾向が認められた。痙性対麻痺は、年齢階層が低いほど家族歴を有する率が高く、小児期での発症症例では 22.2%に血族結婚が認められた(表 1)。

## 6) 初発症状

いずれの病型も起立・歩行障害が認められた。言語障害は、孤発型(23.2%)、常染色体優性遺伝性(18.5%)、その他の遺伝性型(18.6%)で高く、常染色体劣性遺伝性では 6.2%と低い傾向が示された。遺伝性型で比較した場合、常染色体優性遺伝性においても MJD(SCA3)11.7%、DRPLA 7.1%と低い傾向を示した。年齢階層別で比較した場合、常染色体優性遺伝性は、小児期において起立・歩行障害を初発症状として認められる率は 48.7%と他の病型と比較しても低い傾向が認められたが、16~64 歳、65 歳以上ではともに 80%を越えた症例で歩行・起立障害が認められた。また、言語障害も年齢階層があがるにつれ、初発症状として捉えられる比率が高まる。一方、上肢運動機能障害で発症する症例は、年齢階層があがるにつれ低下する傾向が認められた。

## 7) 神経学的所見

痙性対麻痺においては、小脳症状を伴う症例は少なく、バビンスキー徴候、四肢の腱反射が亢進している症例が多数を占めている。なお、11.2%で認知機能障害が認められ、常染色体劣性では 22.4%と他と比較して高い傾向が認められた。発症年齢別で比較した場合、15 歳以下で 22.0%、65 歳以上で 20.0%と 2 極化する傾向が認められた。

常染色体劣性遺伝性では、認知機能障害を呈する症例が 22.2%と他の病型と比較しても高い傾向が認められ、ビタミン E 単独欠乏性失調症では 50%に認知機能障害が認められている。常染色体優性遺伝性では、DRPLA で 61.4%、SCA2 で 20.5%と認知機能障害の頻度が高い傾向が認められた。年齢階層で比較した場合、認知機能障害は、15 歳未満では 52.6%に認められ、16~64 歳で 10.2%、65 歳以上で 9.7%と、小児と成人以

降で症状が異なる傾向が示された。一方、歩行能力も小児期においては小児期に9点のものが32.9%認められたが、16～64歳8%、65歳以上で11.2%と年齢とともに病態が大きく変化する傾向が認められた。SCA7において核上性垂直眼球運動麻痺が20%の症例で、持続性注視方向性眼振が60%で認められた。また、四肢の腱反射が60%で亢進する傾向を示した(表2)。

## 8) 画像所見

痙性対麻痺は、他の病型と比較して画像所見において異常が認められることは少なく、14.7%で小脳萎縮が認められている。しかしながら、遺伝子型で比較した場合、常染色体劣性においては異常所見が50%で認められており、68%で小脳萎縮が、20%で脳幹萎縮が認められた(表3a)。また、大脳白質病変が、これら常染色体優性、劣性のいずれにおいても他の病型に比して高い頻度で異常が認められた。常染色体優性遺伝性では、脳幹萎縮を認める症例が27.8%と高く、とりわけSCA7で80%、DRPLA 67.2%、SCA2 60%と高い頻度で異常が認められた(表3b)。なお、DRPLAでは、大脳白質病変が31.3%、大脳萎縮が41.7%に認められた。一方、年齢階層別で比較した場合、脳幹萎縮は、54%、30.8%、20%と年齢があがるに従い、異常の頻度は低下する傾向を示した。

## 9) Barthel Index

脊髄小脳変性症については、旧臨床調査個人票において、Barthel Indexを代用した生活機能評価が含まれていたことから、Barthel Indexに換算(%)して各病型別に評価を行った。これによると、Barthel Indexが85点以上の症例が孤発性で67.5%、常染色体優性遺伝性で74.8%、常染色体劣

性遺伝性で40.7%、痙性対麻痺で62.5%と、多くの症例で85%を超える傾向を示した。また、連続して3年間経過を追えた症例510例において、常染色体優性遺伝性及び痙性対麻痺症例の全てが3年間の経過中、Barthel Indexが85%を上回る傾向が認められた。一方で、常染色体劣性遺伝性については、最初の1年間で約40%の機能低下が認められた。

## D. 考察

臨床調査個人票を用いた脊髄小脳変性症の疫学調査については、「運動失調に関する調査及び病態機序に関する研究班(東京大学医学部神経内科 辻 省次教授)によって報告されている。平成15～16年度に登録された脊髄小脳変性症患者9607例を対象に解析が行われている。この中で、孤発性65.4%、常染色体優性遺伝性26.7%、常染色体劣性遺伝性1.7%、その他の脊髄小脳変性症1.5%、痙性対麻痺4.7%であった。今回の調査では、平成16年度～20年度に都道府県における審査会において認定され、新規に厚生労働省のデータベースに登録された症例を対象としているが、都道府県の登録率が約60%台であることも加味してもやや少ない3410例を分析できた。内訳については、孤発性55.4%、常染色体優性遺伝性31.1%、常染色体劣性遺伝性1.3%、その他の遺伝性1.1%、痙性対麻痺7.9%、不明3.2%と前回の調査と比較して遺伝性の比率が優性と劣性を合わせて32.4%と前回調査よりも高い傾向を示しており、おそらくここ数年の遺伝性検査体制の充実によるものと考えられる。疾患別の遺伝子検査実施率について調べた結果、孤発性脊髄小脳変性症12.9%、常染色体優性遺伝性69.3%、常染色体劣性遺伝性53.1%、その他の遺伝性70.0%、痙

性対麻痺 7.0%と遺伝性が疑われた症例に対する遺伝性検査実施率が高い傾向が示されている。また、遺伝性脊髄小脳変性症の比率について、前回調査では、MJD 30.2%、SCA6 29.3%、DRPLA 13%、SCA1 3.8%、SCA2 3.0%、SCA7 0.3%、その他 20.4%の順であったが、今回の調査では、SCA6 31.3%、MJD 23.6%、DRPLA 11.0%、SCA1 3.2%、SCA2 2.3%、SCA7 0.3%、その他 18.9%とやや SCA6 の比率が高まっている。一方、常染色体劣性遺伝性については、前回調査では 172 例が該当し、Friedreich 38.4%、その他 52.3%であったが、今回の調査では 81 例が該当し、アプラタキシン欠損症 11 例 (13.6%、男女比 2.67)、Friedreich 失調症 12 例 (14.8%、男女比 1.40)、ビタミン E 単独欠乏性失調症 4 例 (4.9%、男女比 3.0)、その他 44 例、不明 10 例と、前回の調査から Friedreich の比率が減少している。

臨床調査個人票は、平成 13 年度の電子化導入の際に事後の予後評価に耐えうるよう ADL をはじめ様々な評価項目が加えられたところであるが、特に ADL の指標として導入された Barthel Index を用いた解析では、大半の症例で予後が高く評価される等、いくつかの課題が明らかになった。このため、平成 26 年度における難病法に基づく指定難病としての認定基準として、神経疾患に対して一律、Barthel Index を用いた重症度評価の適用について議論されたところであるが、本研究における結果を踏まえ、行動面と精神面の双方から ADL を評価できる指標として modified Rankin Scale (mRS) が本疾患の認定に導入されたところである。

## E. 結論

本研究では、特定疾患治療研究事業に登録された症例データに基づき、その病態を

明らかにした。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 水島 洋, 田辺麻衣, 金谷泰宏.  
医療情報データベースと希少疾患治療薬の開発 YAKUGAKU ZASSHI  
134(5); 599-605, 2014.
- 2) 金谷泰宏、王子野麻代. 難病. ナーシング・グラフィカ 健康支援と社会保障 公衆衛生. 2015.1. P183-192
- 3) E Nakatani, T Nishimura, B Zhou, H Kaneda, S Teramukai, Y Nagai, M Fukushima, Y Kanatani: Temporal and regional variations in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease in Japan, 2001-2010.  
Epidemiology and infection.  
2014 Jun 24;1-6

### 2. 学会発表

- 1) 金谷泰宏. 新たな難病制度における疾病登録の意義. 第 73 回日本公衆衛生学会総会; 2014 年 10 月; 栃木. 日本公衆衛生雑誌. 2014 ;p71-73(10 特別付録)
- 2) Tomita N, Nakagawa Y, Kanatani Y.  
Medical Expense Subsidy Under the Specified Disease Treatment Research Programme in Japan: The Case of Parkinson's Disease. In: 9<sup>th</sup> World Congress on Health Economics; 2013 July 7-10; Sydney, Australia.

H . 知的財産権の出願・登録状況

なし

1. 特許取得

3. その他

なし

2. 実用新案登録

表 1 各病型別の家族歴ありの内訳

	家族歴ありの内訳						
	家族歴あり	血族結婚	同胞者世 代に発症 者	両親の世 代に発症 者	祖父母の世代 に発症者	子の世代に発 症者	その他
孤発性脊髄小脳変性症	6.0%	33.0%	25.6%	31.5%	3.9%	3.0%	0.5%
常染色体優性遺伝性	87.7%	4.6%	48.3%	74.9%	23.8%	8.3%	0.1%
常染色体劣性遺伝性	74.1%	55.0%	65.0%	16.7%	3.3%	3.3%	0.0%
その他の遺伝性	78.6%	12.7%	43.6%	43.6%	9.1%	10.9%	0.0%
痙性対麻痺	47.3%	14.8%	43.2%	66.8%	18.3%	17.0%	0.0%
不明	66.0%	11.5%	50.8%	68.5%	13.8%	7.7%	0.0%
疾患全体	38.3%	3.8%	17.7%	25.9%	7.7%	3.3%	0.0%

表 2 各病型別の神経学的所見の発生頻度

		孤発性脊髄 小脳変性症	常染色体優性 遺伝性	常染色体劣性 遺伝性	その他の 遺伝性	痙性対麻 痺	不明
各 症 状 有 の 割 合	認知機能障害	9.2%	11.8%	22.2%	18.6%	11.2%	8.1%
	小脳性構音障害	86.3%	86.5%	84.0%	81.4%	12.8%	77.2%
	失調性歩行	94.5%	93.8%	84.0%	94.3%	21.5%	82.7%
	四肢の失調	92.5%	92.5%	91.4%	92.9%	18.8%	80.2%
	Romberg徴候	23.3%	19.5%	19.8%	22.9%	9.5%	21.3%
	バビンスキー徴候	7.6%	12.9%	27.2%	15.7%	77.1%	10.2%
	核上性垂直眼球運動麻痺	2.0%	3.6%	2.5%	4.3%	2.7%	1.5%
	持続性注視方向性眼振	19.1%	36.7%	30.9%	22.9%	2.9%	20.8%
	緩徐眼球運動障害	24.5%	29.3%	24.7%	30.0%	5.2%	21.3%
	パーキンソンニズム	5.7%	3.7%	1.2%	10.0%	2.3%	3.0%
四 肢 の 腱 反 射	亢進	22.1%	34.3%	30.9%	20.0%	92.1%	23.9%
	低下	16.9%	15.5%	42.0%	17.1%	0.6%	16.8%
	正常	59.5%	48.6%	25.9%	62.9%	7.2%	46.2%

表 3 a 病型別の画像診断で異常ありとされた主たる病変

	異常あり	異常ありの内訳				
		小脳萎縮	大脳白質病変	脳幹萎縮	大脳萎縮	その他
孤発性脊髄小脳変性症	96.2%	94.2%	2.8%	15.2%	4.9%	2.7%
常染色体優性遺伝性	93.5%	91.0%	4.6%	27.8%	6.9%	2.5%
常染色体劣性遺伝性	91.4%	88.9%	6.2%	13.6%	12.3%	4.9%
その他の遺伝性	88.6%	84.3%	1.4%	20.0%	12.9%	4.3%
痙性対麻痺	34.7%	14.7%	5.8%	4.3%	8.3%	12.6%
不明	83.2%	82.2%	2.0%	22.3%	4.1%	1.0%
疾患全体	89.9%	96.1%	4.0%	20.6%	6.6%	3.8%

表 3 b 遺伝子型別の画像診断で異常ありとされた主たる病変

	異常あり	異常ありの内訳					
		小脳萎縮	大脳白質病変	脳幹萎縮	大脳萎縮	その他	
MJD (SCA3)	91.8%	95.2%	2.2%	48.2%	4.6%	1.9%	
SCA6	96.3%	99.1%	1.2%	10.1%	1.6%	2.1%	
DRPLA	91.4%	92.7%	31.3%	67.2%	41.7%	6.3%	
SCA1	93.4%	98.2%	1.8%	36.8%	5.3%	1.8%	
SCA2	90.9%	100.0%	0.0%	60.0%	10.0%	0.0%	
SCA7	100.0%	100.0%	0.0%	80.0%	0.0%	0.0%	
その他	純粋小脳失調型	94.6%	100.0%	1.0%	8.3%	1.6%	3.1%
	その他	92.0%	100.0%	6.3%	27.5%	7.5%	2.5%
不明	91.3%	95.2%	4.8%	26.2%	2.4%	2.4%	
不明	91.7%	96.8%	1.1%	24.9%	4.2%	3.2%	

## 多系統萎縮症での $^{11}\text{C}$ ]BF-227 PET による $\alpha$ -シヌクレイン蛋白凝集体の経時的変化

研究分担者：武田 篤	国立病院機構仙台西多賀病院
研究協力者：菊池昭夫	東北大学大学院医学系研究科神経内科学分野
長谷川隆文	東北大学大学院医学系研究科神経内科学分野
岡村信行	東北大学大学院医学系研究科機能薬理学分野
谷内一彦	東北大学大学院医学系研究科機能薬理学分野
工藤幸司	東北大学未来医工学治療開発センター
古本祥三	東北大学サイクロトロン核医学研究部
田代 学	東北大学サイクロトロン核医学研究部
青木正志	東北大学大学院医学系研究科神経内科学分野

### 研究要旨

多系統萎縮症においてグリア細胞質内封入体の主要な構成成分である  $\alpha$ -シヌクレイン蛋白凝集体の経時的変化を $^{11}\text{C}$ ]BF-227 PET を用いて検討した。約 2 年の期間において、2 名の多系統萎縮症患者に 2 回、他の 2 名の患者に 3 回、 $^{11}\text{C}$ ]BF-227 PET を施行した。レンズ核、大脳白質、前頭葉から頭頂葉にかけての大脳皮質において $^{11}\text{C}$ ]BF-227 の集積亢進がみられ、経時的に病期の進行とともにこれらの領域の $^{11}\text{C}$ ]BF-227 集積は増加・拡大していった。 $^{11}\text{C}$ ]BF-227 PET が病期進行や治療効果の判定としてのサロゲートマーカーに応用できる可能性が示唆された。また、パーキンソン病の集積パターンとは異なり、多系統萎縮症とパーキンソン病の鑑別にも役立つ可能性が示唆された。

### A. 研究目的

多系統萎縮症(MSA)の病理学的特徴はグリア細胞質内封入体(GCI)であり、その主たる構成成分は  $\alpha$ -シヌクレイン( $\alpha\text{S}$ )蛋白凝集体である。MSA の生体脳内  $\alpha\text{S}$  蛋白凝集体は $^{11}\text{C}$ ]BF-227 PET によって可視化・画像化することが可能である<sup>1)</sup>。しかしながら、生体脳内  $\alpha\text{S}$  蛋白凝集体の経時的変化については、可視化・画像化ができておらず、その病態は不明のままである。今回、我々は MSA 同一患者において $^{11}\text{C}$ ]BF-227 PET を繰り返し施行し、生体脳内  $\alpha\text{S}$  蛋白凝集体の経時的変化について検討する。

### B. 研究方法

MSA-C 患者 4 人に、1 回目の $^{11}\text{C}$ ]BF-227

PET 撮影から約 2 年の間隔において、2 回目の $^{11}\text{C}$ ]BF-227 PET 撮影を施行した。さらに、その 4 人のうち 2 人にさらに約 2 年の間隔において 3 回目の $^{11}\text{C}$ ]BF-227 PET 撮影を施行した。2 回目と 3 回目の撮像条件は 1 回目と同様に $^{11}\text{C}$ ]BF-227 投与後 60 分間の PET ダイナミック撮像で行った。重症度の指標として UMSARS を用いた。解析には e-ZIS ソフト<sup>2)</sup>を用いて、全脳を参照領域とし、症例 1 例ずつを 15 人の正常コントロール群(年齢:  $58.9 \pm 13.5$  年; 性別 M/F: 10/5; MMSE score:  $29.9 \pm 0.2$ )と比較した。

#### (倫理面への配慮)

本研究はヘルシンキ宣言及び臨床研究に関する倫理指針(厚生労働省)に従って実施された。本研究は東北大学医学部・医学系研究科

倫理委員会にて承認されている。

### C. 研究結果

4 人の MSA-C 患者はいずれも正常コントロール群と比較して、レンズ核、大脳白質、前頭葉から頭頂葉かけての大脳皮質において [<sup>11</sup>C]BF-227 の集積亢進を認めた。いずれの症例においても、これらの領域の [<sup>11</sup>C]BF-227 集積は経時的に病期の進行とともに増加・拡大していった。

### D. 考察

集積亢進を示したこれらの領域は MSA の病理で GCI が多い分布と一致しており、経時の変化も酷似していた<sup>3)</sup>。アルツハイマー病にみられる側頭頭頂から後頭葉領域での集積亢進とは異なっており、MSA での [<sup>11</sup>C]BF-227 集積亢進は β アミロイドを反映していないと考えられた。小脳で集積亢進がみられなかった理由として、病期進行により小脳での神経細胞脱落とともに GCI が減少している可能性、あるいは小脳萎縮のために過少評価をしている可能性が考えられた。また、MSA の場合には基底核や大脳深部白質に [<sup>11</sup>C]BF-227 の集積亢進がみられるが、扁桃体や帯状回、皮質に集積亢進がみられる PD とは集積パターンが異なり、両疾患の鑑別が可能であることが示唆された。

### E. 結論

[<sup>11</sup>C]BF-227 PET によって生体脳内 αS 蛋白凝集体の蓄積量を経時的に測定できた。  
[<sup>11</sup>C]BF-227 PET が病期進行や治療効果の判定としてのサロゲートマーカーに応用できる可能性がある。

### [参考文献]

1. Kikuchi A, Takeda A, Okamura N, Tashiro M, Hasegawa T, Furumoto S,

Kobayashi M, Sugeno N, Baba T, Miki Y, Mori F, Wakabayashi K, Funaki Y, Iwata R, Takahashi S, Fukuda H, Arai H, Kudo Y, Yanai K, Itoyama Y. In vivo visualization of alpha-synuclein deposition by carbon-11-labelled 2-[2-(2-dimethylaminothiazol-5-yl)ethenyl]-6-[2-(fluoro)ethoxy]benzoxazole positron emission tomography in multiple system atrophy. *Brain*. 2010;133;1772-1778.

2. Shao H, Okamura N, Sugi K, Furumoto S, Furukawa K, Tashiro M, Iwata R, Matsuda H, Kudo Y, Arai H, Fukuda H, Yanai K. Voxel-based analysis of amyloid positron emission tomography probe [<sup>11</sup>C]BF-227 uptake in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2010;30;101-111.
3. Inoue M, Yagishita S, Ryo M, Hasegawa K, Amano N, Matsushita M. The distribution and dynamic density of oligodendroglial cytoplasmic inclusions (GCIs) in multiple system atrophy: a correlation between the density of GCIs and the degree of involvement of striatonigral and olivopontocerebellar systems. *Acta Neuropathol*. 1997;93;585-591.

### F. 健康危険情報

なし

### G. 研究発表 (2014/4/1~2015/3/31 発表)

#### 1. 論文発表

- 1) Miura E, Hasegawa T, Konno M, Suzuki M, Sugeno N, Fujikake N, Geisler S, Tabuchi M, Oshima R,

Kikuchi A, Baba T, Wada K, Nagai Y, Takeda A, Aoki M. VPS35 dysfunction impairs lysosomal degradation of  $\alpha$ -synuclein and exacerbates neurotoxicity in a *Drosophila* model of Parkinson's disease. *Neurobiol Dis.* 2014; 71:1-13.

- 2) Sugeno N, Hasegawa T, Tanaka N, Fukuda M, Wakabayashi K, Oshima R, Konno M, Miura E, Kikuchi A, Baba T, Anan T, Nakao M, Geisler S, Aoki M, Takeda A. Lys-63-linked Ubiquitination by E3 Ubiquitin Ligase Nedd4-1 Facilitates Endosomal Sequestration of Internalized  $\alpha$ -Synuclein. *J Biol Chem.* 2014; 289: 18137-18151.
- 3) Takeda A., Baba T., Kikuchi A., Hasegawa T., Sugeno N., Konno M., Miura E., Mori E., Olfactory dysfunction and dementia in Parkinson's disease. *J. Parkinsons Dis.* 4:181-187, 2014.
- 4) Stankovic I., Krismer F., Jesic A., Antonini A., Benke T., Brown RG., Burn DJ., Holton JL., Kaufmann H., Kostic VS., Ling H., Meissner WG., Poewe W., Semnic M., Seppi K., Takeda A., Weintraub D., Wenning GK., Cognitive impairment in multiple system atrophy: A position statement by the Neuropsychology Task Force of the MDS multiple system atrophy (MODMSA) Study Group., *Movement Disorders* 2014;29:857-867,.
- 5) Shoji Y., Nishio Y., Baba T., Uchiyama M., Yokoi K., Ishioka T., Hosokai Y., Hirayama K., Fukuda H., Aoki M.,

Hasegawa T., Takeda A., Mori E., Neural substrates of cognitive subtypes in Parkinson's disease: a 3-year longitudinal study., *PLoS One.* 9:e110547, 2014.

## 2. 学会発表

- 1) 菊池昭夫、馬場 徹、長谷川隆文、菅野直人、今野昌俊、三浦永美子、大嶋龍司、岡村信行、古本祥三、谷内一彦、田代 学、工藤幸司、糸山泰人、武田 篤、青木正志。パーキンソン病における脳内  $\alpha$ -シヌクレイン蛋白凝集体の PET による画像化。第 55 回日本神経学会総会（東京：2014 年 5 月 23 日）
- 2) Akio Kikuchi, Nobuyuki Okamura, Manabu Tashiro, Takafumi Hasegawa, Naoto Sugeno, Toru Baba, Masatoshi Konno, Emiko Miura, Ryuji Oshima, Shozo Furumoto, Yoshihito Funaki, Ren Iwata, Shoki Takahashi, Hiroshi Fukuda, Hiroyuki Arai, Yukitsuka Kudo, Kazuhiko Yanai, Aoki Masashi, Yasuto Itoyama, Atsushi Takeda. [ $^{11}\text{C}$ ] BF-227 PET can visualize *in vivo*  $\alpha$ -synuclein deposition in Parkinson's disease. 18th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders (Stockholm: June 19, 2014)

## 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

## 多系統萎縮症及び脊髄小脳変性症鑑別診断のための MRI 撮像法の開発

研究分担者：佐々木真理 岩手医科大学超高磁場 MRI 診断・病態研究部門

研究協力者：伊藤 賢司 岩手医科大学超高磁場 MRI 診断・病態研究部門

### 研究要旨

運動失調症の早期鑑別診断に関する画像診断技術は十分確立していない。そこで、拡散尖度画像(DKI)による新たな画像指標 diffusion MR parkinsonism index (dMRPI)を独自に考案し、本疾患群の脳幹・小脳脚の微細変化の検出および疾患識別能について検討した。DKI における dMRPI 値は早期 Parkinson 病、多系統萎縮症、進行性核上性麻痺の 3 群を感度・特異度 80～100%で鑑別可能であり、拡散テンソル画像における dMRPI 値や従来の定量指標(MRPI, H/M 比)と比し優れていた。DKI 定量解析による dMRPI は、発症早期の運動失調症を高い精度で識別することが可能であり、早期診断基準の一つとして有望と考えられた。

### A. 研究目的

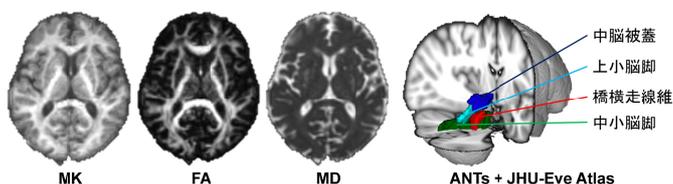
現在、Parkinson 病(PD)、多系統萎縮症(MSA)、進行性核上性麻痺(PSPS)など運動失調症の早期鑑別診断に関する画像診断技術は十分確立していない。近年、拡散テンソル画像(diffusion tensor imaging, DTI)による拡散異方性の評価などが試みられているが、早期診断能は十分とは言い難い。

最近、DTI よりも鋭敏に脳組織の微細変化を検出可能な拡散尖度画像(diffusion kurtosis imaging, DKI)が提唱され、神経疾患に応用されつつある。そこで、本研究では、脳幹・小脳脚の微細変化を反映する新たな DKI 指標を考案し、運動失調症の発症早期における微細変化の検出と早期鑑別診断の可能性について検討した。

### B. 研究方法

運動失調症を疑われ本学を初診した未治療患者 50 名(PD 31 例、MSA-P 6 例、MSA-C 4 例、PSPS 9 例)を対象に、3T 装置を用いて

DKI/DTI 元画像(SE-EPI, b1000/2500, MPG 20 軸)を撮像し、独自ソフトウェアを用いて mean kurtosis (MK), fractional anisotropy (FA), mean diffusivity (MD)画像を算出した。次いで、ANTs を用いた解剖学的標準化後、公開アトラスを用いて、中脳被蓋(MT)、上小脳脚(SCP)、橋横走線維(PT)、中小脳脚(MCP)の MK, FA, MD 値を自動計測した(図)。さらに、新たに考案した diffusion MR parkinsonism index (dMRPI)を以下の式で算出し、従来の構造画像 MRPI や MIBG シンチグラフィ心縦隔比(H/M 比)と比較した。



$$dMRPI = (PT/MT) * (MCP/SCP)$$

### (倫理面への配慮)

本研究は、倫理委員会の承認(24-30)を得た後、インフォームドコンセントを所見で取得

して実施した。画像解析の際には患者情報を匿名化し、患者情報保護に十分配慮した。

## C. 研究結果

MK における dMRPI は、PD 群で健常者と同等、MSA 群で低下、PSPS 群で上昇しており、PD、MSA、PSPS 群間のいずれの組み合わせでも有意差を認めた。ROC 解析による感度は 80~100%、特異度は 80-93%であった。一方、FA における dMRPI は PD/MSA 間、MD における dMRPI は PD/PSPS 間、MSA/PSPS 間で有意差を認めるのみで、その感度・特異度も MK に比し劣っていた。また、従来の MRPI は MSA/PSPS 間、H/M 比は PD/MSA 間、PD/PSPS 間で有意差を認めるのみで、感度・特異度も良好ではなかった。

		PD vs. MSA			PD vs. PSP			MSA vs. PSP		
		AUC	感度 (%)	特異度 (%)	AUC	感度 (%)	特異度 (%)	AUC	感度 (%)	特異度 (%)
dMRPI	MK	0.81	80	93	0.89	89	80	0.90	100	80
	FA	0.78	70	90	-	-	-	-	-	-
	MD	-	-	-	0.80	67	80	0.93	100	70
MRPI		-	-	-	-	-	-	0.86	100	70
MIBG	早期	0.83	100	59	0.77	78	69	-	-	-
	後期	0.82	90	72	-	-	-	-	-	-

## D. 考察

今回発案した定量指標 dMRPI は、発症早期の運動失調症における脳幹と小脳脚の拡散異常を鋭敏に検出することができ、その変化は病理学的所見とよく対応していた。中でも dMRPI-MK 値のみが、早期 PD、MSA、PSPS 間の全てにおいて有意差を認め、かつ高い感度・特異度を示した。これは、dMRPI が従来の MRPI や H/M 比に比し鋭敏であることに加え、MK が FA や MD に比し軽微な病理学的変化の検出に有利なことを示唆している。今回の dMRPI-MK の結果は、過去の MRI や核医学の種々の画像指標の報告と比べても優れた鑑別能を有しており、失調症の早期鑑別診断法として極めて有望と考えられた。

dMRPI は全自動解析が可能であり、今後は汎用アプリケーションとしての開発を進め、広く公開して普及に努めるとともに、他の先

進イメージングとの比較も行い、その診断能を明らかにしていく予定である。

## E. 結論

新たに発案した DKI 指標 dMRPI は、早期 PD、MSA、PSPS を従来の定量指標に比し高い感度・特異度で識別可能であり、早期鑑別診断基準の一つとして有望と考えられた。

## [参考文献]

該当無し。

## F. 健康危険情報

MRI 撮像は体内・体外金属が無いことを確認の上、第一水準管理操作モードで行われており、安全性に問題はない。

## G. 研究発表 (2014/4/1~2015/3/31 発表)

### 1. 論文発表

- 1) Ito K, Sasaki M, Otsuka C, et al. Differentiation among parkinsonisms using quantitative diffusion kurtosis imaging. NeuroReport 2015 (in press).

### 2. 学会発表

- 1) Ito K, Sasaki M, Ohtuka C, et al. Differentiation of early-stage parkinsonisms using diffusion kurtosis/tensor imaging. ISMRM2014 Milano 2014/5/14
- 2) 佐々木真理：MSA 画像診断の課題と可能性。第 55 回日本神経学会 福岡 2014/5/22
- 2) 伊藤賢司、佐々木真理、大塚千久美、他：拡散尖度画像と定量的磁化率画像を用いたパーキンソン症候群の早期鑑別診断。第 42 回日本磁気共鳴医学会 京都 2014/9/18

## H. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

該当無し

## 2. 実用新案登録

該当無し

## 3. その他

該当無し

## 多系統萎縮症の脳内神経回路解析

**研究分担者：**祖父江 元 名古屋大学大学院医学系研究科神経内科学

**研究協力者：**原一洋、今井和憲、川畑和也、米山典孝、榊田道人、坪井崇、

渡邊はづき、中村亮一、伊藤瑞規、熱田直樹 名古屋大学大学院医学系  
研究科神経内科学

渡辺宏久、バガリナオ エピファニオジュニア 名古屋大学脳とこころの  
研究センター

辻河高陽、加藤重典、安井敬三、長谷川康博 名古屋第二赤十字病院神経内

科

### 研究要旨

多系統萎縮症(MSA)において Mean diffusivity( MD ), fractional anisotropy( FA ), voxel-based morphometry ( VBM ) を用いることによりこれまで橋、小脳、線条体、錐体路などでこれらの指標が異常を示し、診断に有用であることを報告している。しかしこのような変性部位が VBM では萎縮として捉えられるものの、変性部位がどのような神経回路の障害を起こしているのかは分かっていない。またその変化が皮質や白質の変性のどちらが先かといった病態を捉えるまでには至っていない。そこで今回我々は VBM と tract-based spatial statistics(TBSS)と安静時脳機能 MRI を施行し、脳内神経回路に焦点を当てながら皮質や白質の異常を確認した。その結果、VBM では小脳の萎縮を認めたが大脳の萎縮は認めなかった。また安静時脳機能 MRI では小脳の一部を除き皮質の機能的回路は保たれていた。ただ被殻に関心領域を設定すると、淡蒼球、小脳、および前頭葉の一部との皮質下の機能的回路の障害を認めた。一方 TBSS では小脳から脳幹、前頭葉を中心とした皮質下の解剖学的回路の広範な障害を認めた。以上の結果から MSA では、皮質下の解剖学的回路の異常が先行して出現し、進行に伴って皮質・灰白質病変が出現してくる可能性がある。今後更なる症例の蓄積が望まれる。

### A. 研究目的

多系統萎縮症(MSA)は病理学的にオリブ・橋・小脳系と線条体・黒質系と自律神経系に高度な変性が認められる変性疾患である。MSA において Mean diffusivity ( MD ), fractional anisotropy ( FA ), voxel-based morphometry ( VBM ) を用いることによりこれまで橋、小脳、線条体、錐体路などでこれらの指標が異常を示し、

診断に有用であることを我々は報告している。しかしこのような変性部位が VBM では萎縮として捉えられるものの、変性部位がどのような神経回路の障害を起こしているのかは分かっていない。またその変化が皮質や白質の変性のどちらが先かといった病態を捉えるまでには至っていない。そこで今回我々は VBM と tract-based spatial statistics(TBSS)と安静時脳機能 MRI を施

行し、脳内神経回路に焦点を当てながら皮質や白質の異常を確認して病態解明を目指すこととした。

## B. 研究方法

対象は診断基準を満たした MSA 15 例 (64.8±7.6 歳、男/女 9/6) と年齢と性別で統計学的に有意差のない正常コントロール 15 例 (62.7±4.7 歳、男/女 5/10)。MSA-C が 10 例、MSA-P が 5 例。当病院倫理委員会の承認の上で 3.0T MRI を用いて 3D-T1、拡散テンソル画像、安静時脳機能 MRI を施行し、解剖学的な容積や皮質下の白質回路解析である VBM や TBSS と機能的な回路解析である独立成分分析(ICA)や Seed based connectivity analysis にて萎縮部位の確認と脳内神経回路解析を行った(FDR,  $P < 0.05$ )。

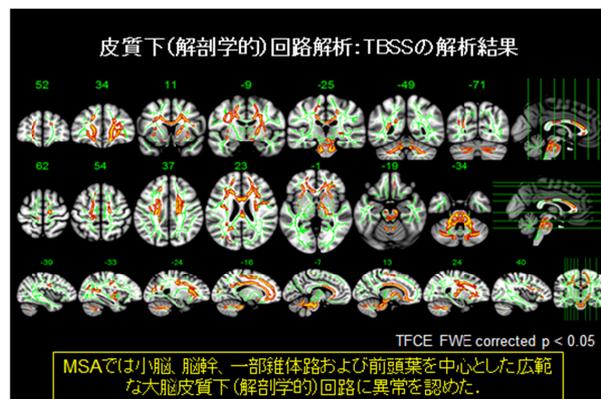
### (倫理面への配慮)

本研究は臨床研究に関する倫理指針、ヘルシンキ宣言に基づく倫理原則を遵守して実施した。研究開始前に同意説明文書を含む研究計画書について名古屋大学医学部倫理審査委員会の審査を受けた。また本研究において収集する各種臨床スコア、認知機能検査などの臨床情報、および頭部 MRI などは、医師など法律により守秘義務を課せられた職種のみが扱い保護される。

## C. 研究結果

VBM では小脳の萎縮を認めたが大脳の萎縮は認めなかった。また安静時脳機能 MRI では小脳の一部を除き皮質の機能的回路は保たれていた。ただ被殻に関心領域を設定すると、淡蒼球、小脳、および前頭葉の一部との皮質下の機能的回路の障害を認めた。一方 TBSS では小脳から脳幹、前

頭葉を中心とした皮質下の解剖学的回路の広範な障害を認めた。



## D. 考察

安静時脳機能 MRI では ICA と Seed based connectivity analysis を用いた。ICA が領域間の機能的結合を可視化し皮質の機能的回路解析であるのに対し、Seed based connectivity analysis は皮質下構造物の機能的結合回路を可視化し機能的な皮質下の回路解析である。一方 TBSS は解剖学的な皮質下の白質回路解析である。

今回の解析では MSA に対して VBM、TBSS、ICA、Seed based connectivity analysis を施行し、健常者と比較し萎縮を認める部位及び脳内神経回路障害の有無を確認した。VBM では小脳の萎縮を認めたが大脳の萎縮は認めなかった。また安静時脳機能 MRI では小脳の一部を除き、皮質回路は保たれていた。ただ被殻に関心領域を設定すると、淡蒼球、小脳、前頭葉の一部との皮質下回路の障害を認めた。また TBSS では小脳から脳幹、前頭葉を中心とした皮質下回路の広範な障害を認めた。以上から MSA の萎縮部位は小脳が主体であり大脳皮質は保たれているものの、そのような場合でも前頭葉を主体とした皮質下白質神経回路の障害を広範に認めたことから白質異常が先行する可能性があると思われる。

る．今後更なる症例の蓄積が望まれる．

## **E. 結論**

MSA の萎縮部位は小脳が主体であり大脳皮質は保たれていた．しかしそのような場合でも前頭葉を主体とした皮質下白質神経回路の障害を広範に認めたことから白質異常が先行する可能性があると思われる．

## **[参考文献]**

1. Ito M, Watanabe H, Kawai Y, Atsuta N, Tanaka F, Naganawa S, Fukatsu H, Sobue G. Usefulness of combined fractional anisotropy and apparent diffusion coefficient values for detection of involvement in multiple system atrophy. J Neuro Neurosurg Psychiatry 2007; 78: 722-8.
2. Ito M, Watanabe H, Atsuta N, Senda J, Kawai Y, Tanaka F, Naganawa S, Fukatsu H, Sobue G. Fractional anisotropy values detect pyramidal tract involvement in multiple system atrophy. J Neurol Sci 2008; 271: 40-6.
3. Watanabe H, Sobue G. A milestone on the way to therapy for MSA. Lancet Neurol. 2013; 12(3): 222-3.
4. Hara K, Watanabe H, Ito M, Tsuboi T, Watanabe H, Nakamura R, Senda J, Atsuta N, Adachi H, Aiba I, Naganawa S, Sobue G. Potential of a new MRI for visualizing cerebellar involvement in progressive supranuclear palsy. Parkinsonism Relat Disord. 2014; 20(2): 157-61.

## **F. 健康危険情報**

特になし．

## **G. 研究発表 (2014/4/1～2015/3/31 発表)**

### **1. 論文発表**

特になし．

### **2. 学会発表**

特になし．

## **H. 知的財産権の出願・登録状況**

(予定を含む。)

### **1. 特許取得**

特になし．

### **2. 実用新案登録**

特になし．

### **3. その他**

特になし．

## 多系統萎縮症の病態形成における自然免疫の関与とバイオマーカーの探索

研究分担者：	吉良 潤一	九州大学大学院医学研究院	神経内科学
研究協力者：	山崎 亮	九州大学大学院医学研究院	神経治療学
	山口 浩雄	九州大学大学院医学研究院	神経内科学
	樋渡 昭雄	九州大学大学院医学研究院	臨床放射線科学
	松下 拓也	九州大学大学院医学研究院	神経治療学

### 研究要旨

多系統萎縮症(MSA)のバイオマーカー探索のため、初期症状が類似し鑑別が困難な遺伝性脊髄小脳変性症患者(SCD)とMSA患者の髄液中サイトカイン(27種)を同時測定し、臨床経過やMRI画像所見との関連性を比較検討した。MSA患者髄液では、SCD患者と比較しIL-1 $\beta$ 、IL-1 $\alpha$ およびIFN- $\gamma$ などの炎症性サイトカインレベル上昇を認めた。また、MSA患者において髄液中MCP-1(CCL2)レベルと罹病期間に負の相関を認め、髄液中IL-6レベルと橋底部径にも負の相関を認めた。これらの相関は遺伝性SCD患者では見られなかった。このことから、MSAの初期病態形成において、末梢の炎症細胞が密接に関与し、また橋の萎縮など組織学的変化にIL-6が関与していることが示唆された。

### A. 研究目的

脊髄小脳変性症(SCD)の30%は遺伝性、残りの70%は孤発性であり、そのうち65%は多系統萎縮症(MSA)と考えられている(1)。MSAは中年期以降に発症する孤発性神経変性疾患で、そのうちMSA-Cは初期症状が遺伝性脊髄小脳変性症(hereditary SCD)と類似しているものの経過が早いため、両者の鑑別は治療計画の立案や予後予測の面で重要である。近年の報告では、MSAの病態生理におけるグリア炎症の関与が指摘され(2)、髄液中の炎症性サイトカインレベルが疾患進行と連動していることが予想される。

今回我々は、MSAおよびhSCDにおける髄液サイトカインレベルと、罹病期間や脳萎縮等の疾患進行度とを比較検討し、両疾患の鑑別および疾患進行度を反映するバイオマ

ーカーを探索した。また、MSAの病態生理における炎症性機序を明らかにし、新規治療法開発の足がかりとすることを目標とし研究を行った。

### B. 研究方法

2005年1月から2013年6月に当科に入院しMSA-CあるいはhSCDと診断された患者32名の臨床データ(性別、発症年齢、髄液採取時年齢、罹病期間)およびMRI画像(小脳虫部上下最大径、小脳虫部前後径、橋最大前後径、延髄前後径、延髄横径)と、採取後凍結未解凍の髄液サンプル中の炎症性サイトカインレベル(IL-1 $\beta$ 、IL-2、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-9、IL-10、IL-12(p70)、IL-13、IL-15、IL-17A、IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 、CXCL8/IL-8、CXCL10/IP-10、CCL2/MCP-1、CCL3/

MIP-1 $\alpha$ 、CCL4/MIP-1 $\beta$ 、CCL5/RANTES、CCL11/eotaxin、G-CSF、GM-CSF、PDGF $\beta$ 、bFGF、VEGF、IL-1ra)との関連性を検討した。髄液サイトカインレベルは、蛍光ビーズサスペンションアレイアッセイにて測定した。統計学的解析には、student-t 検定、ANOVA with Tukey's post hoc analysis、linear regression model を用いた。

### (倫理面への配慮)

本研究は、九州大学医系地区部局臨床研究倫理委員会にて承認されている(許可番号 24-218)。

## C. 研究結果

患者背景は発症年齢(MSA-C: 59.1 歳、hSCD: 44.7 歳)と髄液採取時罹病期間(MSA-C: 25.2 ヶ月、hSCD: 125.9 ヶ月)に有意差があったが、その他(年齢、性別)は両疾患群で有意差を認めなかった。髄液サイトカインレベルの単項目比較では、IL-1 $\beta$  ( $p=0.0343$ )、IL-1ra ( $p=0.0213$ )、IFN- $\gamma$  ( $p=0.0361$ )が MSA-C 群で高値であった。また、髄液中 MCP-1 レベルは MSA 群と hSCD 群で有意差を認めなかったが、MSA-C 群における髄液中 MCP-1 レベルは罹病期間と有意な負の相関を示した( $p=0.0088$ ,  $R=0.57$ , 相関係数:  $-0.5$ )。MRI 画像所見の比較では、MSA-C 群で hSCD 群に比し橋前後径の有意な萎縮を認めた(MSA-C: 19.2mm、hSCD: 21.6mm,  $p=0.0008$ )。さらに、MSA-C 群では、橋の萎縮と髄液中 IL-6 レベルが正の相関を呈していた( $p=0.0274$ ,  $R=0.49$ )。

## D. 考察

髄液中炎症性サイトカインレベル上昇については、MSA-C 群で上昇しており、同様に運動失調症を呈する遺伝性 SCD や、 $\alpha$  シヌクレイノパチーであるパーキンソン病では上昇

を示さなかった。このことは、MSA の病態形成に炎症性機序が特に重要な役割を担っていることを示唆する。既報告でも、MSA 患者血清中の炎症性サイトカイン上昇(1)や剖検脳における泡沫状マクロファージ浸潤(2)など、MSA 病態における炎症性機序を支持している。また、興味深いことに、髄液中 MCP-1 レベルについては、各疾患間では明らかな有意差を認めなかったが、MSA でのみ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。MCP-1 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、MCP-1 による末梢の CCR2(MCP-1 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。また、IL-6 は主に単球系細胞から放出され、脳内ではグリア細胞が主要な産生細胞として知られている(3)。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(3)可能性が考えられる。

MSA に対する抗炎症治療はすでに試みられている。MSA マウスモデルにミノサイクリンを投与すると、ミクログリアの活性化抑制を介して症状が改善する(4)。実際の患者でも、免疫グロブリン静注療法によって日常生活動作(UMSARS-1)の改善が見られた(5)。このように抗炎症治療は MSA に一定の効果があると思われるが、患者へのミノサイクリンによる治療は効果がなかったとする報告もある(6)。これについては、投与時期が遅きに失したのが原因と考察されており、より疾患早期に IVIg やミノサイクリンなどによる抗炎症治療を行うことが望まれる。そのためにも、初診時の髄液検査で炎症性サイトカインや MCP-1、IL-6 を測定し、これらの値が高値で

あれば抗炎症治療を行うことで症状の改善や進行抑制が得られる可能性が高い。

## E. 結論

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。今後は、多施設共同研究による結果の確認と、既存薬剤による治療効果の確認が必要である。

## [参考文献]

1. Kaufman E, Hall S, Surova Y et al. Proinflammatory cytokines are elevated in serum of patients with multiple system atrophy. PLoS One. 2013;23;8(4):e62354.
2. Yokoyama T, Hasegawa K, Horiuchi E, Yagishita S. Multiple system atrophy (MSA) with massive macrophage infiltration in the ponto-cerebellar afferent system. Neuropathology. 2007;27(4):375-7.
3. Erta M, Quintana A, Hidalgo J. Interleukin-6, a major cytokine in the central nervous system. Int J Biol Sci. 2012;8(9):1254-66.
4. Stefanova N, Reindl M, Neumann M, Kahle PJ, Poewe W, Wenning GK. Microglial activation mediates neurodegeneration related to oligodendroglial alpha-synucleinopathy: implications for multiple system atrophy. Mov Disord. 2007;15;22(15):2196-203.
5. Novak P, Williams A, Ravin P, Zurkiya O, Abduljalil A, Novak V. Treatment of

multiple system atrophy using intravenous immunoglobulin. BMC Neurol. 2012;1;12:131.

6. Dodel R, Spottke A, Gerhard A et al. Minocycline 1-year therapy in multiple-system-atrophy: effect on clinical symptoms and [(11)C] (R)-PK11195 PET (MEMSA-trial). Mov Disord. 2010;15;25(1):97-107.

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表 (2014/4/1~2015/3/31 発表)

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表

- 1) 山崎亮、松下拓也、大八木保政、樋渡昭雄、吉浦敬、山口浩雄、吉良潤一。系統萎縮症と脊髄小脳変性症の鑑別における髄液サイトカインの意義。第26回日本免疫学会。金沢。2014年9月4-6日。
- 2) Ryo Yamasaki, Takuya Matsushita, Akio Hiwatashi, Takashi Yoshiura, Yasumasa Ohyagi, and Jun-ichi Kira. Distinct value of cerebrospinal fluid cytokines in patients with multiple system atrophy and spinocerebellar degenerations. ANA 2014. Baltimore. Oct. 12-14, 2014.
- 3) 山崎亮、山口浩雄、樋渡昭雄、松下拓也、吉良潤一。多系統萎縮症の病態形成における自然免疫の関与とバイオマーカーの探索。平成26年度運動失調班合同研究報告会。東京。2015年1月14-15日。

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

## ヒト血液、髄液を用いた SCA1 バイオマーカーの探索

研究分担者：岡澤 均 東京医科歯科大学

研究協力者：田川一彦 東京医科歯科大学

### 研究要旨

岡澤グループはこれまでの研究事業を通じて、極めて高いレベルの網羅的質量解析技術を保持している。本研究では、ヒト SCA1 患者の血液・髄液を対象として質量解析を行う。これにより、SCA1 の重症度・進行度を反映するバイオマーカーの探索を目指し、現在、条件検討など予備的な検討を行っている。

### A. 研究目的

神経変性疾患の一部、特にアルツハイマー病などではバイオマーカー探索型研究が進んでおり、臨床的に有用なものもすでに存在している。一方、脊髄小脳失調症 1 型 (SCA1) は比較的希な疾患であり、研究は殆ど進んでいない。岡澤グループは、これまでポリグルタミン病あるいはアルツハイマー病を対象に、種々のモデル動物およびヒト脳サンプルを対象として、世界に先駆けて、プロテオーム、トランスクリプトーム、インタラクトームなど各種の網羅的解析（オミックス）を行い、病態関連分子を同定してきた（文献 1 - 4）。さらに、岡澤グループは、他の研究事業を通じて世界最高水準の網羅的質量解析技術を現在保有している。

本研究では、これらの経験を踏まえつつ、ヒト SCA1 患者の血液・髄液を対象として、同様のオミックス解析を行い、SCA1 の重症度・進行度に直結するバイオマーカー候補分子を捉えることを目的とする。

### B. 研究方法

北海道大学・佐々木教授グループおよび国立精神神経医療研究センターの水澤院長より

SCA1 患者の血液・髄液の提供を受ける。これらのサンプルを LC-MS で解析し、健常者とリン酸化状態が異なる分子を探索する。また、得られた候補分子は臨床サンプルを用いて確認する。

### (倫理面への配慮)

北大および医科歯科において、血液サンプルの採取と使用に関する申請がすでに受理されている。また、髄液についても申請中である。国立精神神経医療研究センターにおける倫理申請も現在進行中である。これらの倫理申請は、人権擁護上の配慮、研究方法による研究対象者に対する不利益、危険性の排除や説明と同意の項目について、国の基準を完全に満たしている。また、実験動物は使用せず、動物愛護上の配慮には該当しない。これらのことから、本研究は倫理面において問題がないと判断した。

### C. 研究結果

血液・髄液を LC-MS 解析するにあたり、条件の最適化を検討し、血漿蛋白・グロブリン除去のメソッドを検討している。

## D. 考察

条件検討が終わりしだい、解析が開始できる。

## E. 結論

サンプルの準備と条件設定が進行しており、解析が進めばバイオマーカーを捉えることができると考えられる。

## [参考文献]

- 1) Qi M-L, Tagawa K, Enokido Y, Yoshimura N, Wada Y, Watase K, Ishiura S, Kanazawa I, Botas J, Saitoe M, Wanker EE, Okazawa H Proteome analysis of soluble nuclear proteins reveals that HMGB1/2 suppress genotoxic stress in polyglutamine diseases. **Nature Cell Biol.** 2007;9:402-414
- 2) Tagawa K1, Marubuchi S, Qi ML, Enokido Y, Tamura T, Inagaki R, Murata M, Kanazawa I, Wanker EE, Okazawa H. The induction levels of heat shock protein 70 differentiate the vulnerabilities to mutant huntingtin among neuronal subtypes. **J Neurosci.** 2007; 27(4):868-80.
- 3) Enokido Y, Tamura T, Ito H, Arumughan A, Komuro A, Shiwaku H, Sone M, Foulle R, Sawada H, Ishiguro H, Ono T, Murata M, Kanazawa I, Tomilin N, Tagawa K, Wanker EE, Okazawa H. Mutant huntingtin impairs Ku70-mediated DNA repair. **J Cell Biol.** 2010;189(3):425-43.
- 4) Tagawa, K., Homma, H., Saito, A., Fujita, K., Chen, X., Imoto, S., Oka, T., Ito, H., Motoki, K., Yoshida, C., Hatsuta, H., Murayama, S., Iwatsubo, T., Miyano, S., Okazawa,H. Comprehensive phosphoproteome

analysis unravels the core signaling network that initiates the earliest synapse pathology in preclinical Alzheimer's disease brain. **Hum Mol Genet.** 2015 : 24(2);540-58.

## F. 健康危険情報

該当なし

## G. 研究発表 (2014/4/1~2015/3/31 発表)

### 1. 論文発表

- 1) Mizuguchi, M., Obita, T., Serita, T., Kojima, R., Nabeshima, Y., Okazawa, H. Mutations in the *PQBP1* gene prevent its interaction with the spliceosomal protein U5-15kD. **Nature Commun.** 2014;5:3822
- 2) Ito, H., Shiwaku, H., Yoshida, C., Homma, H., Luo, H., Chen, X., Fujita, K., Musante, L., Fischer, U., Frint, SG., Romano, C., Ikeuchi, Y., Shimamura, T., Imoto, S., Miyano, S., Muramatsu, SI., Kawauchi, T., Hoshino, M., Sudol, M., Arumughan, A., Wanker, EE., Rich, T., Schwartz, C., Matsuzaki, F., Bonni, A., Kalscheuer, VM., Okazawa, H. In utero gene therapy rescues microcephaly caused by *Pqbp1*-hypofunction in neural stem progenitor cells. **Mol Psychiatry.** 2014:doi: 10.1038/mp.2014.69.
- 3) Tagawa, K., Homma, H., Saito, A., Fujita, K., Chen, X., Imoto, S., Oka, T., Ito, H., Motoki, K., Yoshida, C., Hatsuta, H., Murayama, S., Iwatsubo, T., Miyano, S., Okazawa,H. Comprehensive phosphoproteome analysis unravels the core signaling network that initiates the earliest

synapse pathology in preclinical Alzheimer's disease brain. **Hum Mol Genet.** 2015 : 24(2);540-58.

- 4) Ito, H., Fujita, K., Tagawa, K., Chen, X., Homma, H., Sasabe, T., Shimizu, J., Shimizu, S., Tamura, T., Muramatsu, SI., Okazawa, H. HMGB1 facilitates repair of mitochondrial DNA damage and extends the lifespan of mutant ataxin-1 knock-in mice. **EMBO Mol Med.** 2014;7(1);78-101.
- 5) Shiraishi, R., Tamura, T., Sone, M., Okazawa, H. Systematic Analysis of Fly Models with Multiple Drivers Reveals Different Effects of Ataxin-1 and Huntingtin in Neuron Subtype-Specific Expression. **PLoS One.** 2014: 9(12);e116567.

## 2.学会発表

- 1) Okazawa, H. "Comprehensive Phosphoproteome Analysis Unravels the Core Signaling Network that Initiates the Earliest Synapse Pathology in Preclinical Alzheimer's Disease Brain", ISP Symposium 2014 - Ageing and Metabolis, Tokyo Medical and Dental University, Tokyo, 2014.8.28 (Oral)
- 2) Tamura, T., Barclay, S, S., Fujita, K., Ito, H., Motoki, K., Shimamura, T., Tagawa, K., Katsuta, A., Shiwaku, H., Sone, M., Tagawa, K., Imoto, S., Miyano, S., Okazawa, H. "Systems biology analysis of Drosophila in vivo screen data elucidates core networks for DNA damage repair in SCA1" Neuroscience2014, Pacifico Yokohama, Yokohama, 2014.9. 13 (Poster and short talk)
- 3) Fujita, K., Nakamura, Y., Oka, T., Ito, H., Tamura, T., Tagawa, K., Sasabe, T., Katsuta, A., Motoki, K., Shiwaku, H., Yoshida, C., Sone, M., Okazawa, H. "A functional deficiency of TERA/VCP/p97 contributes to impaired DNA repair in multiple polyglutamine diseases. Neuroscience2014, Pacifico Yokohama, Yokohama, 2014.9.12 (Poster)
- 4) 田村 拓也、Barclay S Sam、藤田 慶大、伊藤 日加瑠、本木 和美、島村 徹平、田川 一彦、勝田 明寿香、曾根 雅紀、井元清哉、宮野 悟、岡澤 均 第55回日本神経学会学術大会「脊髄小脳失調症1型におけるDNA損傷修復異常のコアネットワーク解析」(口演) 福岡国際会議場、2014.5.23
- 5) 藤田 慶大、中村 蓉子、岡 努、伊藤 日加瑠、田村 拓也、田川 一彦、笹邊 俊和、勝田 明寿香、本木 和美、塩飽 裕紀、吉田 千里、曾根 雅紀、岡澤 均 第55回日本神経学会学術大会「TERA/VCP/p97のDNA修復機能不全は複数の神経変性疾患に関与する」(ポスター)、福岡国際会議場、2014.5.23
- 6) 田村 拓也、Barclay S Sam、藤田 慶大、伊藤 日加瑠、本木 和美、島村 徹平、田川 一彦、勝田 明寿香、曾根 雅紀、井元清哉、宮野 悟、岡澤 均 第55回日本神経病理学会総会学術研究会「脊髄小脳失調症1型におけるDNA損傷修復異常のコアネットワーク解析」(口演) 学術総合センター(東京) 2014.6.6
- 7) 藤田 慶大、中村 蓉子、岡 努、伊藤 日加瑠、田村 拓也、田川 一彦、笹邊 俊和、勝田 明寿香、本木 和美、塩飽 裕紀、吉田 千里、曾根 雅紀、岡澤 均 第55回

- 日本神経病理学会総会学術研究会「複数のポリグルタミン病に共通する TERA/VCP/p97 の DNA 損傷修復機能不全」(口演)、学術総合センター(東京)、2014.6.6
- 8) 田村拓也、岡澤均 第7回分子高次機能研究会「昆虫モデルから見る神経疾患の特異性と普遍性」(口演)、KKR 沼津はまゆう(静岡)、2014.8.25
- 9) 田村 拓也、Barclay S Sam、藤田 慶大、伊藤 日加瑠、本木 和美、島村 徹平、田川 一彦、勝田 明寿香、曾根 雅紀、井元 清哉、宮野 悟、岡澤 均 第37回日本神経科学大会「情報科学を用いた神経変性疾患の病態解明」(ポスター)、パシフィコ横浜(横浜)、2014.9.13
- 10) 藤田 慶大、中村 蓉子、岡 努、伊藤 日加瑠、田村 拓也、田川 一彦、笹邊 俊和、勝田 明寿香、本木 和美、塩飽 裕紀、吉田 千里、曾根 雅紀、岡澤 均 第37回日本神経科学大会「複数のポリグルタミン病に共通する TERA/VCP/p97 の DNA 損傷修復機能不全」(ポスター)、パシフィコ横浜(横浜)、2014.9.12
- 11) 田村 拓也、Barclay S Sam、藤田 慶大、伊藤 日加瑠、本木 和美、島村 徹平、田川 一彦、勝田 明寿香、曾根 雅紀、井元 清哉、宮野 悟、岡澤 均 第37回日本分子生物学会年会「脊髄小脳失調症1型の分子病態コアネットワークの解明」(ポスター)、パシフィコ横浜(横浜)、2014.11.26
- 12) 伊藤日加瑠、塩飽裕紀、吉田千里、本間秀典、陳西貴、藤田慶大、岡澤 均 第37回日本分子生物学会年会「神経幹細胞の Pqbp1 機能不全による小頭症は in utero 遺伝子治療によって改善できる」(ポスター)、パシフィコ横浜(横浜)、2014.11.27
- 13) 矢島 隆明、田村 拓也、岡澤 均、曾根 雅紀 第37回日本分子生物学会年会「ショウジョウバエアルツハイマー病モデルにおける yata 遺伝子による APP 輸送制御」(ポスター)、パシフィコ横浜(横浜)、2014.11.25
- 14) 岡澤 均、大谷 彰子 運動失調症の分子病態解明・治療法開発に関する研究班 平成26年度 研究報告会「iPS 細胞由来ヒト神経細胞を用いた SCA1 のバイオマーカー探索」(口演)、JA 共済ビル カンファレンスホール(東京)2015.1.15
- 15) 岡澤 均「神経変性疾患と知的障害・小頭症をつなぐ RNA 関連分子 P Q B P 1」(招待講演)第1回 T M D U「知の創造」若手コアセミナー、2014.8.20、東京医科歯科大学
- 16) 岡澤 均「ゲノム安定性と脳機能」(招待講演)第37回日本分子生物学会年会 シンポジウム・ゲノム再生、パシフィコ横浜(横浜)、2014.11.25-27(発表日 11/25)
- 17) 岡澤 均「シナプス病態から脳疾患治療へ、網羅的質量分析の示唆するアルツハイマー病のシナプス超早期病態の分子機構」(岡澤班)(招待講演)『包括脳ネットワーク』冬のシンポジウム「精神神経疾患研究の現状と展望：新学術5領域の相互理解・連携を目指して」2014.12.11、東京医科歯科大学
- 18) 岡澤 均「「シナプス病態」領域の紹介」(招待講演)『包括脳ネットワーク』冬のシンポジウム「「大脳新皮質構築」「シナプス病態」「メゾ神経回路」3領域合同公開シンポジウム」2014.12.13、ホテル東京ガーデンパレス

## H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

## 1. 特許取得

発明の名称：脊髄小脳変性症を予防又は治療  
するための薬剤

出願人：国立大学法人 東京医科歯科大学

発明者：岡澤 均

出願番号：PCT/JP2014/077258 ( 基礎出願：  
特願 2013-214155 )

## 2. 実用新案登録

## 3. その他

## Kinect を用いた 3 次元歩行解析システムによる小脳性歩行障害の解析

研究分担者：西澤正豊<sup>1)</sup>

研究協力者：他田正義<sup>1)</sup>，関俊輔<sup>1)</sup>，一井直樹<sup>1)</sup>，永井貴大<sup>1)</sup>，徳永純<sup>1)</sup>，小野寺理<sup>2)</sup>

1) 新潟大学脳研究所 神経内科，2) 同 分子神経疾患資源解析学分野

### 研究要旨

小脳性歩行障害を定量評価する方法を開発するために，Kinect® (Microsoft 社) を用いて，操作が簡便で機動性の高い 3 次元動作解析システムを構築した．被験者は合図により椅子から起立し，約 0.5～1m 前の地点で 1 分間足踏みを行い，U ターンをして椅子に着席する運動を行った．解析対象は健常者 15 例（平均年齢 30.5 歳，SARA 合計・歩行 0 点），脊髄小脳変性症 (SCD) 患者 16 例（マチャド・ジョセフ病 6 例，遺伝性脊髄小脳失調症 6 型 2 例，その他 8 例；平均年齢 55.5 歳，SARA 合計 8.9 点，SARA 歩行 2.5 点）で，Scale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA) および重心動揺検査を同時に実施した．課題動作中に最も安定して情報が得られた頸点の X 軸成分に着目して，座標，速度，加速度 の経時的变化を解析した．頸点 X 軸（横軸）座標の周波数解析により，患者群では大きな左右の横揺れを反映して遅い周波数成分が増加した．歩行率（歩行回数/秒）を反映する中間の周波数成分のばらつきも増加した．さらに，頸点 X 軸座標のピーク解析において，SCD 患者では振幅および歩行周期の変動係数が増加した．この変動係数の増加は SARA 合計・歩行と各々高い正の相関を示した．本システムにより体幹の横揺れ，歩行率のばらつきを定量化することができ，さらに歩行周期と振幅の変動係数は小脳性歩行の重症度評価に有用である可能性が示唆された．

### A. 研究目的

近年，ゲーム機やヘルスケア機器において 3 軸加速度センサーや深度センサーが実用化され，医学の領域でも臨床応用が期待されている．しかし，歩行解析，とりわけ小脳性歩行に対する評価法は十分確立されていない．本研究の目的は，簡便に実施可能な定量的な歩行解析システムを開発し，本システムを用いて健常者と小脳失調症の歩行運動を比較検討し，小脳性歩行の特徴を明らかにすることである．

### B. 研究方法

Kinect® (Microsoft 社から発売されている深度センサー) を Mac Book Air (Apple 社) に接続し，解析プログラムを自作して，操作が簡便で機動性の高い動作解析システムを構築した．簡略して説明すると，歩行能力評価に用いられている Timed Up and Go Test (TUGT) の各運動時間（起立，歩行開始，U ターン開始，U ターン終了，着座開始 終了），および約 0.03 秒毎の頭部，頸部，肩(左右)，肘(左右)，腰，股関節(左右)，膝(左右)の各部位の座標（位置），速度，加速度の 3 軸成分と

ベクトル値を自動的に検出し，Mac OSX 上で作動するプログラムを作成した．被験者は合図により椅子から起立し，約 0.5～1m 前の地点で 1 分間足踏みを行い，U ターンをして椅子に着席する運動を行った．確実に足踏みをしていると考えられる測定アプリケーション起動から 40～55 秒後の 15 秒間を解析対象とした（図 1）．被験者は健常者 15 例，脊髄小脳変性症(SCD)患者 16 例（マチャド・ジョセフ病 6 例，遺伝性小脳失調症 6 型 2 例，その他 8 例）とした．臨床重症度 Scale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA)，重心動揺検査を同時に実施した．

#### **(倫理面への配慮)**

本研究は学内倫理委員会の承認を受け，対象者に利益・不利益，不参加や同意撤回の自由についての説明を行い，対象者から書面での同意を得た上で実施した．個人の特定につながる情報は解析前に削除し，登録番号によって連結可能匿名化し，個人情報外部に漏れないよう厳重に管理した．

#### **C. 研究結果と考察**

健常コントロールは 15 例で平均年齢は 30.5 歳，SARA は合計，歩行ともに 0 点であった．SCD 患者は 16 例で平均年齢は 55.5 歳，SARA 合計は平均 8.9 点，SARA 歩行は 2.5 点であった．この母集団では，SARA 合計が従来の歩行機能の評価法である TUGT ( $R_s=0.731$ ,  $p<0.001$ ) および静的平衡機能の評価法である重心動揺検査の矩形面積 ( $R_s=0.673$ ,  $p<0.001$ ) と各々高く相関することを確認した（図 2）．

次に，課題動作中に最も安定して情報が得られた頸点に着目して，頸点の X 軸（横軸）成分の経時的变化を解析した．座標（位置），速度，加速度を解析したが，座標成分においてコントロールと患者間の差が最も顕著であったことから，以降の解析は座標成分に着目

して行った．

頸点 X 座標の周波数解析により，SCD 患者群では大きな左右の横揺れを反映して遅い周波数成分（0.7 Hz 以下）が増加した．歩行率（歩行回数/秒）を反映する中間の周波数成分（0.8～3.9 Hz）のばらつきも増加した（図 3）．体幹の横揺れ，歩行率のばらつきを成分化することによって個々の症例の歩行障害の特徴を定量化することができると考えられた．

さらに，頸点 X 座標のピーク解析において，SCD 患者群では健常群に比して振幅 ( $p<0.001$ ) および歩行周期 ( $p<0.001$ ) の変動係数が各々増加した（図 4A, 4B）．これら変動係数の増加は SARA 合計および SARA 歩行と高い正の相関を示した（図 4C）．左右方向の振幅および歩行周期の変動係数は小脳性歩行の重症度評価に有用である可能性が示唆された．

#### **D. 展望・課題**

本システムを実用化するために，収集したデータの自動解析システムの構築，速度および加速度などのパラメーターに着目した解析，歩行に合わせた検出器の可動化，運動課題の拡張，他疾患との比較検討を行っていく必要がある．

#### **E. 結論**

Kinect センサーを用いて簡便に実施可能な定量的な歩行解析システムを開発した．頸点の横方向の座標成分の周波数解析やピーク解析を行うことにより，小脳性歩行障害を定量評価することができると考えられた．歩行周期と振幅の変動係数は小脳性歩行の重症度評価に有用である可能性が示唆された．

#### **[参考文献]**

該当なし

## F. 健康危険情報

該当なし

## G. 研究発表 (2014/4/1~2015/3/31 発表)

### 1. 論文発表

- 1) Tada M, Nishizawa M, Onodera O. Redefining cerebellar ataxia in degenerative ataxias: lessons from recent research on cerebellar systems. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2015 Jan 30. doi: 10.1136/jnnp-2013-307225.
- 2) Ozawa T, Sone H, Nishizawa M. Reply to: Relationship between leptin and blood pressure in patients with multiple system atrophy. J Neurol Sci. 2015;348:285.
- 3) Ozawa T, Tokunaga J, Arakawa M, Ishikawa A, Takeuchi R, Yokoseki A, Sone H, Nishizawa M. The circulating level of leptin and blood pressure in patients with multiple system atrophy. J Neurol Sci. 2014;347:349-351.
- 4) Tada M, Nishizawa M, Onodera O. IP3 Receptors in Neurodegenerative Disorders: Spinocerebellar Ataxias and Huntington's and Alzheimer's Diseases. Norbert Weiss, ed. in Pathologies of Calcium Channels. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, Germany. 2014;579-600.
- 5) 他田正義, 西澤正豊. 【神経症候群(第2版)-その他の神経疾患を含めて-】変性疾患 脊髄小脳変性症 劣性遺伝性脊髄小脳変性症 セナタキシン欠損症. 日本臨床別冊神経症候群 II. 2014:389-393.
- 井上誠, 西澤正豊. 多系統萎縮症における食道残留とその臨床的意義. パーキンソン病・運動障害疾患コンgres. 京都, 2014年10月3日.
- 2) 小澤 鉄太郎(新潟大学脳研究所 神経内科), 徳永 純, 石川 厚, 荒川 武蔵, 竹内 亮子, 横関 明男, 西澤 正豊. 多系統萎縮症とパーキンソン病における脂肪組織内分泌と起立性低血圧との関連の検討. 日本自律神経学会総会. 埼玉, 2014年10月31日.
- 3) 他田正義, 付永娟, 会田泉, 他田真理, 武田茂樹, 豊島靖子, 中島孝, 内藤明彦, 高橋均, 小野寺理, 西澤正豊. SCARB2 変異を認めた進行性ミオクローヌスてんかん 2 剖検例の臨床病理・生化学的解析. 第55回日本神経学会学術大会. 福岡, 2014年5月23日.
- 4) 徳永純, 他田正義, 永井貴大, 小野寺理, 西澤正豊. iPatax: 小脳性運動失調の新たな定量評価法. 第55回日本神経学会学術大会. 福岡, 2014年5月21日.
- 5) Tada M, Tokunaga J, Nagai T, Nishizawa M, Onodera O. iPatax: A new method for quantitative assessment for motor coordination of ataxia. AAN Annual Meeting 2014. Philadelphia, PA, 2014/05/01.

## H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

### 1. 特許取得

該当なし

### 2. 実用新案登録

該当なし

### 3. その他

該当なし

### 2. 学会発表

- 1) 下畑享良, 谷口裕重, 中山秀章, 堀一浩,

図1. 検査の概要

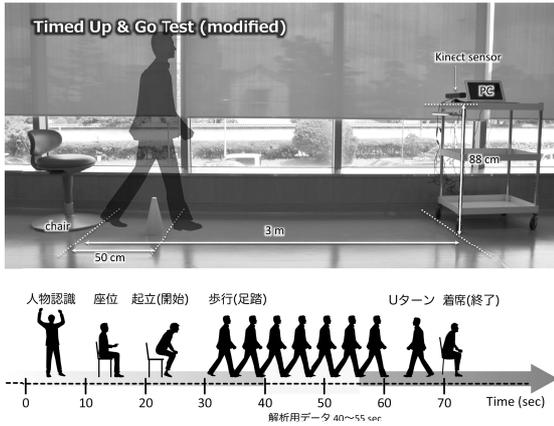
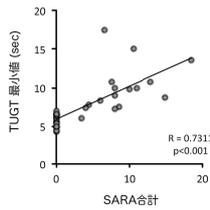


図2. 従来の評価法による歩行・静的平衡機能の評価

	人数 (男性/女性)	年齢	SARA 合計	SARA 歩行
健常者	15 (11/4)	30.5 ± 9.4	0.0	0.0
患者	16 (10/6)	55.5 ± 14.4	8.9 ± 4.0	2.5 ± 1.0

SARA 合計と TUGT との相関



SARA 合計と矩形面積との相関

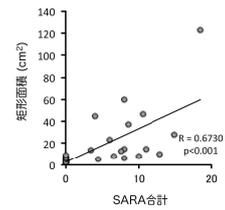


図3. 頸点X座標の周波数解析

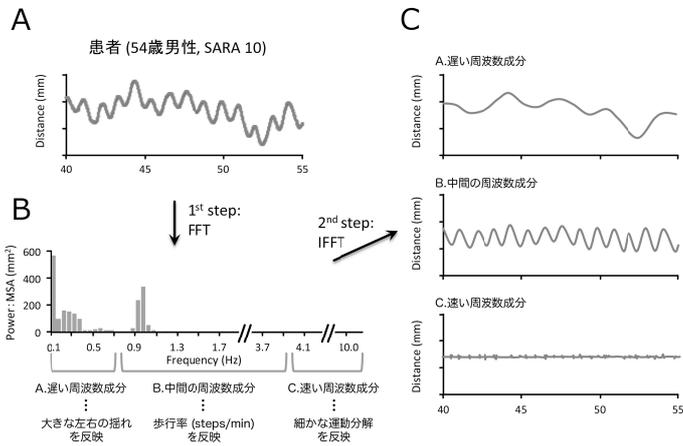
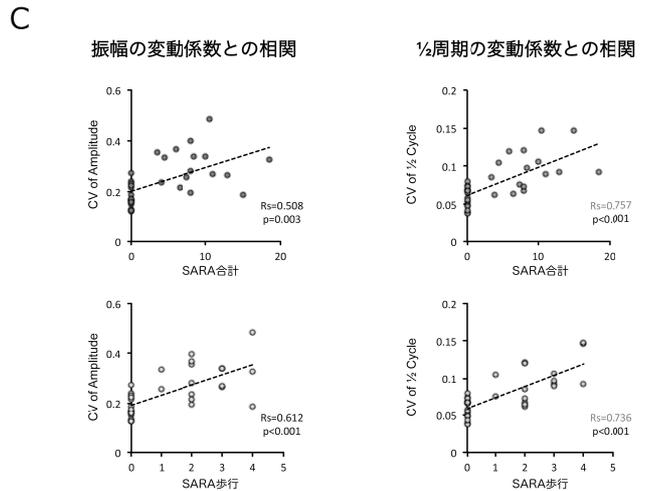
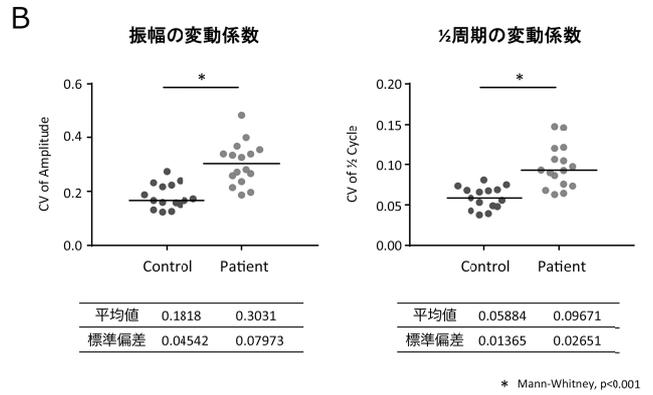
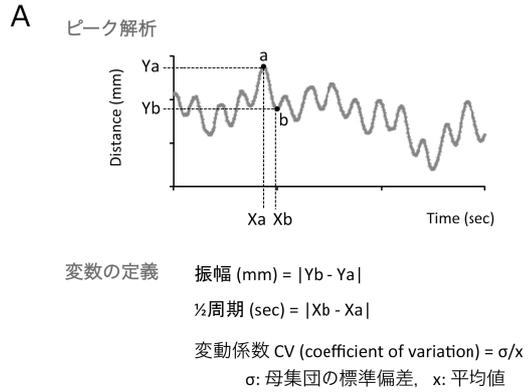


図4. 頸点X座標の振幅と歩行周期の変動



## プリズム順応の学習速度と記憶保持について

研究分担者：宇川義一 福島県立医大神経内科

研究協力者：花島律子, 堤 涼介 北里大学医学部神経内科

大南伸也 東京大学大学院医学系研究科神経内科

### 研究要旨

小脳には、運動の時間や目的部位の調節機能だけではなく、環境の変化に運動を順応させ学習する機能がある。今年度はこれまでに引き続き、プリズム順応を用いた小脳の順応機能を評価する方法の確立を目指した。これまで診察だけでは判定しにくかった早期診断や治療効果の評価法として、プリズム順応課題が使用できるかを試みるのが目的である。今年度は特に、プリズム順応の残効果の減衰現象に注目した。対象は純粋小脳型 SCD で、方法はプリズム眼鏡をかけてターゲットへの指の reaching task の順応過程を評価する。急な外乱を与える方法(abrupt 法)と段階的に少しずつ外乱を与える方法(gradual 法)の2種類を行った。プリズムを外したあとに視覚遮断した場合の残効果の減衰を検討した。結果は、gradual 法では残効果の減衰時の直前の施行の誤差から次の施行を行う正確度が abrupt 法よりもまざっているようであった。また SCD では健常ボランティアと残効果の減衰過程に変化がおきている傾向があった。順応の減衰の評価により、残効果とは違う生理的意味を持つ小脳関連機能を判定できる可能性が示唆された。また、gradual 法では abrupt 法よりも学習効率が高い可能性がありリハビリテーション法としても役立つことが示唆された

### A. 研究目的

小脳には、運動の時間や目的部位の調節機能だけではなく、環境の変化に運動を順応させ学習する機能がある。我々はこれまで、この順応機能を臨床の現場で評価する方法の開発を目指し、プリズム順応を用いた検討を行ってきた。その結果、脊髄小脳変性症患者では、順応機能が低く順応後の残効果が正常者より小さい事を報告してきた。その中で、プリズム刺激を急に与える abrupt 施行と徐々に刺激を与える gradual 施行を行っており、gradual 条件の方で残効果が大きくなる傾向があることを示してきた。今年度はこれまで

に引き続きプリズム順応を用いた小脳の順応機能を評価する方法の確立を目指した。これまで診察だけでは判定しにくかった早期診断や治療効果の評価法として、プリズム順応課題が使用できるかを試みるのが目的である。

今年度は、一旦得られた順応の表れである残効果の保持および減衰について解析を加えた。これまでの研究で、学習そのものには小脳皮質が必須であり、その後の学習記憶の保持には、小脳核・運動関連皮質などが関与しているという仮説が提唱されている。このことを踏まえ、脊髄小脳変性症では残効果の保持および減衰に正常者と違いがないか、検証

することを目的として学習モデルに当てはめた。

この結果から、小脳の順応機能のそれぞれのパラメーターの意味を明らかにし、小脳機能障害の新しい評価法として学習・順応課題を用いる際に、最も適したパラメーターを明らかにする。

## B. 研究方法

対象は純粋小脳型 SCD (SCA6, SCA31 など)13 人と年齢を合致させた正常被験者である。プリズム順応は、急な外乱を与える方法 (abrupt 法) と段階的に少しずつ外乱を与える方法 (gradual 法) の二種類をおこなった。まず、30 回プリズムなしで 25 cm 先の標的に向かって指を当てるタスクを行った後、abrupt 法では 20 度のプリズム眼鏡をかけて 50 回同様のタスクを行った。Gradual 法では 90 回の間でプリズム眼鏡の偏倚を徐々に加えていき、90 回目で 20 度の偏倚を起こすようにして 100 回までは 20 度の偏倚を維持した。その後、プリズムメガネを外し 30 回行った (学習課程)。プリズム後の施行のはじめの 10 回は視界の遮断を行い、記憶の保持 (忘却過程) を検討した。その後、視覚情報を与えて新しい状態への再学習の過程を観察した。特に忘却過程での残効果の減衰を評価した。

### (倫理面への配慮)

本研究は倫理委員会の承認を得ておこなっている。書面にて説明をおこない同意を得た上で行っている。過度な疲労がおきないように気を配って検査を実施している。

## C. 研究結果

健常者と患者群ともに、直前の施行の誤差から次の施行を行う正確度は、gradual 施行のほうが abrupt 施行より勝っていた。また、残効果の減衰の速度においても患者と健常者

で差がある傾向がみられた。

## D. 考察

abrupt 法にくらべて gradual 法は健常者、患者群ともに学習課程が勝っていることが示され、誤差の与え方により使用する小脳の部位に差がある、もしくは小脳皮質以外の部位の機能が加わる事が両者での差異の原因である可能性が示唆された。プリズム順応後の減衰過程でも患者群と健常群では異なっている傾向があった。順応の初期は小脳プルキニエ細胞の機能が重要であることは知られているが、学習の保持の機能はまだ不明である。動物実験などからでは小脳核、運動関連皮質などが関わるとされるが、今回の結果からは、学習記憶の保持過程にも、小脳の機能が関与する可能性を否定できないと考えた。今後、計算モデルを検討して、有意な違いであるか更に検討が必要である。

## E. 結論

今後、脊髄小脳変性症において一度獲得した順応の減衰を解析することで、小脳の順応機能の詳細が解明されると考える。残効果とは違う、小脳の今までに解析されていない側面の機能評価を行う事により、運動失調症の病型分類、重症度評価、治療効果判定などに役立つ検査法が確立される可能性が示唆された。

### [参考文献]

- 1) Hadipour-Niktarash A, Lee CK, Desmond JE, Shadmehr R. Impairment of retention but not acquisition of a visuomotor skill through time-dependent disruption of primary motor cortex. *J Neurosci.* 2007;27(49):13413-9.
- 2) Paz R1, Boraud T, Natan C, Bergman H, Vaadia E. Preparatory activity in motor

cortex reflects learning of local visuomotor skills. Nat Neurosci. 2003 Aug;6(8):882-90.

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表 (2014/4/1~2015/3/31 発表)

### 1. 論文発表

- 1) Grimaldei G, Argyropoulos GP, Boeheinger A, Celnik P, Edwards MJ, Ferrucci R, Gales KJM, Groiss SJ, Hiraoka K, Kassavetis P, Lesage E, Manto M, Miall RC, Priori A, Sadnicka A, Ugawa Y, Ziemann U Non-invasive cerebellar stimulation - a consensus paper. Cerebellum, 2014 Feb;13(1):121-38
- 2) Matsuda S, Matsumoto H, Furubayashi T, Hanajima R, Tsuji S, Ugawa Y, Terao Y The 3-second rule in hereditary pure cerebellar ataxia: a synchronized tapping study. Plos One (in press)

## 2. 学会発表

- 1) 花島律子、内村元昭、北澤茂、大南伸也、堤涼介、清水崇弘、田中信行、寺尾安生、宇川義一 脊髄小脳変性症患者 (Spino-cerebellar degeneration: SCD) におけるプリズム順応障害と小脳性運動失調の関係 第55回日本神経学会学術大会 福岡 2014年5月

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし;13(1):121-38. doi: 10.1007/s12311-013-0514-7

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

## 脊髄小脳変性症における歩行解析

研究分担者: 佐々木秀直 北海道大学大学院医学研究科神経内科学分野  
研究協力者: 矢部一郎 北海道大学大学院医学研究科神経内科学分野  
白井慎一 釧路労災病院神経内科  
松島理明 北海道大学大学院医学研究科神経内科学分野

### 研究要旨:

近年、脊髄小脳変性症の発症に関する分子機構に関する研究が進んでおり、近い将来、新規薬物療法の開発も期待されている。そのため、短期間で効果を評価できる指標の開発が急務である。われわれは、小脳性運動失調による歩行障害について分析し、その“揺れ”を定量評価することで、その測定値が指標候補になり得る可能性について検討した。純粋小脳型の脊髄小脳変性症患者 25 名 (SCA6 16 名, SCA31 2 名, DCCA 3 名, CCA 4 名)、健常者 25 名と疾病対照(パーキンソン病)患者 25 名について、モーションレコーダーを腰背部と胸背部に装着して測定し、比較検討した。また、患者群についてはこれらの指標と臨床症状の重症度{SARA および Berg Balance Scale (BBS)}との相関を検討した。その結果、直線歩行時の左右平均振幅の胸背部での測定値が最も指標として適している可能性が示唆された。本解析方法は脊髄小脳変性症の早期症状である失調性歩行を定量的に評価することができることから有用な指標となる可能性がある。

### A. 背景と目的

近年、脊髄小脳変性症の発症に関する分子機構に関する研究が進んでおり、近い将来、新規薬物療法の開発も期待されている。しかしながら、新規薬剤が開発されたとしても、疾病の性質上、症候と重症度による効果の判定には年単位の時間がかかることが予想されている。そのため、短期間で効果を評価できる指標の開発が急務である。過去にパーキンソン病においては、加速度を中心に評価した歩行解析の報告はあるが、小脳性運動失調について歩行解析は行われていない。そこでわれわれは、小脳性運動失調による歩行障害について分析し、その“揺れ”を定量評価することで、その測定値が指標候補になり得る可能性について検討した。

### B. 研究対象および方法

脊髄小脳変性症患者 25 名 (SCA6 16 名, SCA31 2 名, DCCA 3 名, CCA 4 名)、男性 11 名女性 14 名 (平均年齢  $62.4 \pm 12.0$  歳; 24 ~ 83 歳)、疾病対照患者 25 名 (パーキンソン病 25 名)、男性 13 名女性 12 名 (平均年齢  $63.3 \pm 9.0$  歳; 38 ~ 80 歳)、健常対照者 25 名 (男性 12 名女性 13 名 (平均年齢  $57.6 \pm 17.1$  歳; 32 ~ 84 歳)) について解析した。Student-t 検定で各群の平均年齢を検定し有意差は認めず、男女比についても各群の尤度比をカイ 2 乗検定で検定し、有意差を認めていない。対象群については歩行分析を行う直前に疾患重症度を Scale for the assessment and rating of ataxia (SARA) と Berg Balance Scale (BBS) で評価し、疾病対照群においては歩で Unified Parkinson Disease Rating

Scale(UPDRS)とBBSで評価した。

方法: 歩行解析装置は三次元加速度検出装置である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、腰背部および胸背部にレコーダーを装着し測定した

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。そして、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)を計算し、健常者25名と疾病対照(パーキンソン病)患者25名、純粋小脳型の脊髄小脳変性症患者25名(SCA6 16名, SCA31 2名, DCCA 3名, CCA 4名)を比較した。また、患者群についてはこれらの指標と臨床症状の重症度{SARA および Berg Balance Scale (BBS)}との相関を検討した。

#### (倫理面への配慮)

本研究は北海道大学病院自主臨床研究、釧路労災病院自主臨床試験として承認を受け、被検者には文書で説明して同意を得て実施した。

### C. 研究結果

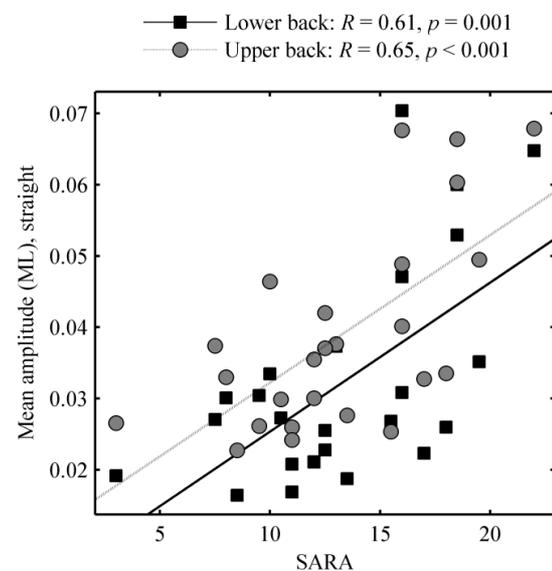
健常対照者の比較した結果、胸背部および腰背部いずれの計測においても、複数の項目で患者の方が顕著に大きい値を示したが、直進時およびターン時の上下振幅値のみ、患者の方が有意に小さい値を示した。

また、健常群で胸背部および腰背部の各評価項目を比較した。左右、上下のCVは胸背部でより小さく、前後では腰背部でより小さかった。したがって、健常歩行では上下左右は胸背部、前後では腰背部測定がより制御されていると考えられるため、上下、左右方向は胸背部測定を、前後方向では腰背部測定を採用した。

重症度との相関を検討すると、複数の項目でBBS、SARAと高い相関を示した。立位時のベースラインのずれや揺れ、6分間歩行のターン

時より、直線歩行時の平均振幅、CVがより重症度に相関しており、なかでも左右平均振幅(胸背部)と上下CV(胸背部)が最も有意に重症度と相関した。また、直線歩行時の左右平均振幅(胸背部)、上下CV(胸背部)を疾病対照としてパーキンソン病患者と比較した。その結果、直線歩行時の左右振幅(胸背部)が患者群で疾病対照群よりも有意に大きかった。重症度との相関、並びに疾患特異性を考慮すると、小脳失調の生理学的なマーカーとしては、直線歩行時の左右平均振幅が適している可能性がある。

図. SCD患者直線歩行時の左右平均振幅とSARAの相関



### D. 考察

今回の研究結果より、小脳性運動失調患者の歩行は左右方向の揺れは大きい、その制御は軽度に障害、上下方向の揺れは小さい、その制御は重度に障害、前後方向の揺れは健常群と変わらないが、その制御は重度に障害されるといった特徴が明らかとなった。小脳性運動失調について歩行解析を行った報告は少ない。以前われわれは重心動揺計の計測値(軌跡長と実効面積)について解析を行ったが、その測定値は重症度に相関しないことを報告している。パーキ

ンソン病について歩行解析を行った報告は複数あるが、いずれも加速度を中心とした評価が主であり、今回のような解析は行っていない。

今回の解析結果は歩行解析の測定値がバイオマーカーの役割を担う可能性を示唆している。運動失調評価スケールを介入試験に用いる際の問題点の1つに、通常のスケールはカテゴリ変数として評価されるため、対象者数を多く必要とすることがあげられる。介入試験においては、対象者数がより少数で有効な結果を得ることが望まれるので、連続変数で表されるバイオマーカーの開発が必要である。現時点で、脊髄小脳変性症において確立した定量的評価方法はないが、今回の歩行解析は従来の評価スケールより鋭敏に悪化率を検出できる可能性がある。通常、失調性歩行は脊髄小脳変性症の早期症状であるので、より早期からの治療介入を考慮すると、歩行解析にはその点でも利点がある。

今後、歩行解析による定量的評価方法を確立し、その悪化率を検討することが重要な課題である。その結果により、本指標の有用性が確立されたならば、本指標を用いた介入試験が計画される可能性がある。

## E. 結論

歩行解析は有効な評価指標となる可能性がある。

## F. 健康危険情報

該当なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1) Yausi K, Yabe I, Yoshida K, Kanai K, Arai K, Ito M, Onodera O, Koyano S, Isozai E, Sawai S, Adachi Y, Sasaki H, Kuwabara S, Hattori T, Sobue G, Mizusawa H, Tsuji S, Nishizawa M, Nakashima K: A 3-year cohort study of the natural history of

spinocerebellar ataxia type 6

in Japan. Orphanet Journal of Rare Diseases 9; 118, 2014

2) Matsushima M, Yabe I, Uwatoko H, Shirai S, Hirotsani M, Sasaki H: Reliability of the Japanese version of the Berg Balance Scale. Internal Medicine 53; 1621-1624, 2014

3) Matsushima M, Yabe I, Hirotsani M, Kano T, Sasaki H: Reliability of the Japanese version of the Scales for Outcomes in Parkinson's Disease-Autonomic questionnaire. Clin Neurol Neurosurg 124; 182-184, 2014

4) Hama Y, Yabe I, Wakabayashi K, Kano T, Hirotsani M, Iwakura Y, Utsumi J, Sasaki H. Level of plasma neuregulin-1 SMDF is reduced in patients with idiopathic Parkinson's disease. Neurosci Lett 587:17-21, 2015

5) Yabe I, Matsushima M, Yoshida K, Ishikawa K, Shirai S, Takahashi I, Sasaki H: Rare frequency of downbeat positioning nystagmus in spinocerebellar ataxia type 31. J Neurol Sci (in press)

6) 矢部一郎, 佐々木秀直: 脊髄小脳変性症の治療の進歩 2013, 神経治療学 31, 397-404, 2014

### 2. 学会発表

1) Matsushima M, Yabe I, Oba K, Sakushima K, Mito Y, Takei A, Houzen H, Tsuzaka K, Yoshida, K, Maruo Y, Sasaki H: Comparison Of Different Symptom Assessment Scales For Multiple System Atrophy In 1 Year. the 14th Asian and Oceanian Congress of Neurology, Macao, China, 3/2-3/5, 2014

2) Matsushima M, Yabe I, Oba K, Sakushima K, Mito Y, Takei A, Houzen H,

Tsuzaka K, Yoshida, K, Maruo Y, Sasaki H: Comparison of different symptom assessment scales for multiple system atrophy -second report-. 18th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Stockholm, Sweden, 6/8-6/12, 2014

- 3) 松島理明, 矢部一郎, 佐久嶋研, 大庭幸治, 水戸泰紀, 武井麻子, 保前英希, 津坂和文, 吉田一人, 丸尾泰則, 佐々木秀直. 多系統萎縮症における症状評価スケールの比較 第2報. 第55回日本神経学会学術大会. 福岡, 2014
- 4) 白井慎一, 松島理明, 矢部一郎, 佐々木秀直. 脊髄小脳変性症における歩行分析. 第32回日本神経治療学会総会. 東京, 2014

#### H. 知的財産の出願・登録状況(予定を含む)

##### 1. 特許取得;

該当なし

##### 2. 実用新案登録;

該当なし

##### 3. その他;

該当なし

### 3 軸加速度計を用いた小脳失調症における立位・歩行機能の定量的評価の有用性

研究分担者：吉田邦広<sup>1)</sup>

研究協力者：松嶋聡<sup>2)</sup>，源野広和<sup>3)</sup>，村田あす香<sup>3)</sup>，中村勝哉<sup>4)</sup>，中村昭則<sup>5)</sup>，池田修一<sup>2)</sup>

1)信州大学医学部神経難病学講座，2)信州大学医学部脳神経内科，  
リウマチ・膠原病内科，3)キッセイコムテック株式会社，4)信州大学医学  
部附属病院遺伝子診療部，5) 信州大学医学部附属病院難病診療センター

#### 研究要旨

脊髄小脳変性症や多系統萎縮症をはじめとした小脳失調症患者に対して、3 軸加速度計を用いて立位・歩行機能の定量的評価を行い、その有用性を検証した。立位・歩行いずれにおいても測定したデータから健常群と患者群を明確に区別可能であり、罹病機関と有意に相関する指標や患者群の経時変化において鋭敏に変化する指標が見いだされた。3 軸加速度計を用いた立位・歩行機能の解析は小脳失調症に対する簡便、かつ鋭敏な評価法となり得る。

#### A. 研究目的

小脳失調の評価スケールとして広く用いられている SARA は短時間に施行でき簡便な評価法であるが、発症初期や軽症例においてスコアの変動が少ないという弱点がある。これは評価対象である脊髄小脳変性症（SCD）などの疾患自体の自然史に因る部分もあるが、SARA が順序尺度を用いた評価であるため細かな差異を捉え切れないという点にも起因する。この点は、より早期からの治療介入の効果判定や臨床治験を考えた場合には不利である。近年、神経変性疾患に対する 3 軸加速度計を用いた運動機能の定量的な評価がなされているが<sup>1-3)</sup>、小脳失調症患者を対象とした、まとまった解析はされていない。そこで、小脳失調症における、連続変数を用いたより鋭敏な評価法の確立を目指して 3 軸加速度計による立位・歩行機能の定量的な測定を行った。

#### B. 研究方法

当科で SCD、あるいは多系統萎縮症（MSA-C）と診断された患者のうち、自力での起立・歩行可能な 39 名（SCA1：1 名、SCA2：1 名、SCA3/MJD：1 名、SCA6：7 名、SCA31：10 名、遺伝性 SCA であるが、遺伝子検査未施行：8 名、CCA：6 名、MSA-C：4 名、小脳型橋本脳症 1 名）と、年齢・性別をマッチさせた健常対照者 38 名を対象とした。3 軸加速度計（約 90g）を被検者の背部第 3 腰椎棘突起付近に固定し、立位保持の動揺性と、歩行の速度、ストライド長、ピッチに加え、歩行の規則性（自己相関係数）、動揺性（Root Mean Square）を既報で定義されている方法<sup>1)</sup>により算出した。立位保持においては開眼開脚、開眼閉脚、閉眼開脚、閉眼閉脚の 4 つの姿勢を順に 30 秒ずつ維持させ、前後軸（X 軸）と左右軸（Y 軸）の加速度を測定した。続いて歩行の解析では、10m 歩行を 12 回繰り返し前後軸、左右軸と上下軸（Z

軸)の加速度を測定した。

### (倫理面への配慮)

「3軸加速度計を用いた運動失調症の定量的評価」(承認番号:2667)として信州大学医倫理委員会の承認を得た。

## C. 研究結果

立位では4つの姿勢いずれにおいても、患者群で有意に動揺の程度は強かった。歩行でも前述の測定指標はいずれも健常対照群と患者群で有意な差異を認めた。すなわち、患者群において有意に歩行速度、ピッチと歩行の規則性は低下しており、動揺性はより強かった(2群間における Wilcoxon rank sum test による検討でいずれも  $p < 0.05$ )。患者群内での罹病期間との相関では、SARA スコアと共に特定の軸での歩行の規則性、動揺性が統計学的に有意な相関関係を示した(規則性: X軸において  $p = 0.0355$ , 動揺性: Y軸において  $p = 0.0294$ , いずれも Spearman's rank correlation coefficient による検討)。小脳型橋本脳症1名については、ステロイド治療により、自覚症状の改善とともに、健常対照群における経時変化の変動幅と比較して有意に動揺性が改善していた。

## D. 考察

3軸加速度計を用いた立位・歩行機能の測定ではすべての項目で統計学的な有意差をもって患者群と健常対照群を区別することができた。立位保持では、患者群でも全員が遂行でき、最も負担の少ないと考えられる開眼開脚の姿勢においても患者群と健常対照群の差異は明確であった。すなわち、3軸加速度計により、小脳失調症患者の立位でのバランス保持機能の障害が的確に検出できることが示された。

罹病期間と SARA スコアの強い相関につ

いては既に報告があるが<sup>4)</sup>、本研究では3軸加速度計による歩行の規則性、動揺性についても同様に罹病期間と強い相関関係が示された。

3軸加速度計は軽量、かつ小型の装置であり、被検者に大きな負荷なく運動機能を定量的に計測することが可能である。このため、外来などで繰り返し計測することも容易である。3軸加速度計による立位・歩行機能の解析は、小脳失調症患者における経時的な病状変化の評価法として非常に優れたものであると考えられる。

## E. 結論

3軸加速度計で得られる加速度データにより健常対照群と小脳失調症を呈する患者群を明確に区別でき、測定項目の一部を用いて患者群の重症度をより早期から、鋭敏、かつ客観的に捉えることが可能である。

## [参考文献]

1. Yang CC, Hsu YL, Shih KS, et al. Real-time gait cycle parameter recognition using a wearable accelerometry system. *Sensors* 2011; 11: 7314-7326.
2. Moe-Nilssen R, Helbostad JL. Estimation of gait cycle characteristics by trunk accelerometry. *J Biomech* 2004; 37: 121-126.
3. Fazio P, Granieri G, Casetta I, et al. Gait measures with a triaxial accelerometer among patients with neurological impairment. *Neurol Sci* 2013; 34: 435-440.
4. Weyer A, Abele M, Schmitz-Hübsch T, et al. Reliability and validity of the scale for the assessment and rating of ataxia: a study in 64 ataxia patients.

Mov Disord 2007; 22: 1633-1637.

## F. 健康危険情報

該当なし

## G. 研究発表 (2014/4/1~2015/3/31 発表)

### 1. 論文発表

- 1) Yoshida K, Miyatake S, Kinoshita T, Doi H, Tsurusaki Y, Miyake N, Saitsu H, Matsumoto N. 'Cortical cerebellar atrophy' dwindles away in the era of next-generation sequencing. J Hum Genet 2014; 59: 176-177.
- 2) Yoshida K, Asakawa M, Suzuki-Kouyama E, Tabata K, Shintaku M, Ikeda S, Oyanagi K. Distinctive features of degenerating Purkinje cells in spinocerebellar ataxia type 31. Neuropathology 2014; 34: 261-267.
- 3) Yasui K, Yabe I, Yoshida K, Kanai K, Arai K, Ito M, Onodera O, Koyano S, Isozaki E, Sawai S, Adachi Y, Sasaki H, Kuwabara S, Hattori T, Sobue G, Mizusawa H, Tsuji S, Nishizawa M, Nakashima K. A 3-year cohort study of the natural history of spinocerebellar ataxia type 6 in Japan. Orphanet J Rare Dis 2014; 9: 118.
- 4) Doi H, Ushiyama M, Baba T, Tani K, Shiina M, Ogata K, Miyatake S, Yuzawa FY, Tsuji S, Nakashima M, Tsurusaki Y, Miyake N, Saitsu H, Ikeda S, Tanaka F, Matsumoto N, Yoshida K. Late-onset spastic ataxia phenotype in

a patient with a homozygous *DDHD2* mutation. Sci Rep 2014; 4: 7132.

- 5) Shimazaki H, Honda J, Naoi T, Namekawa M, Nakano I, Yazaki M, Nakamura K, Yoshida K, Ikeda S, Ishiura H, Fukuda Y, Takahashi Y, Goto J, Tsuji S, Takiyama Y. Autosomal-recessive complicated spastic paraplegia with a novel lysosomal trafficking regulator gene mutation. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2014; 85: 1024-1028.

### 2. 学会発表

- 1) 中村勝哉, 吉田邦広, 清水雄策, 兼子一真, 佐藤俊一, 矢彦沢裕之, 森田洋, 大原慎司, 矢沢正信, 牛山雅夫, 佐藤充人, 宮崎大吾, 井上敦, 池田修一. 脊髄小脳失調症 31 型の自然史. 第 55 回日本神経学会学術大会. 福岡. 2014. 5. 22.
- 2) 吉田邦広, 浅川美果, 鈴木 - 香山絵美, 田畑賢一, 新宅雅幸, 池田修一, 小柳清光. 脊髄小脳失調症 31 型の小脳プルキンエ細胞の形態変化とゴルジ装置断片化の検討. 第 55 回日本神経病理学会総会学術研究会. 東京. 2014. 6. 6.

## H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

### 1. 特許取得

該当なし

### 2. 実用新案登録

該当なし

### 3. その他

該当なし

運動失調症の医療基盤に関する調査研究班 研究成果（雑誌）の刊行に関する一覧

(平成26年度：2014年4月1日～2015年3月31日)

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻	ページ	出版年 H26年度	GRANTへの謝辞の有無
Hattori T, Orimo S, Hallett M, Wu T, Inaba A, Azuma R, Mizusawa H	Relationship and factor structure in multisystem neurodegeneration in Parkinson's disease.	Acta Neurol Scand	Dec;130(6)	347-53	2014	
Nishina T, Numata J, Nishina K, Yoshida-Tanaka K, Nitta K, Piao W, Iwata R, Ito S, Kuwahara H, Wada T, Mizusawa H, Yokota T	Chimeric Antisense Oligonucleotide Conjugated to $\alpha$ -Tocopherol	Nucleic Acids	Jan 13	13;4	2014	
原聡子、饗場郁子、齋藤由扶子、犬飼 晃、石川欽也、水澤英洋	pinocerebellar ataxia type 31(SCA31)の臨床像，画像所見-Spinocerebellar ataxia type 6(SCA6)との小脳外症候の比較検討-	臨床神経学	54(6)	473-479	2014	
田中伸幸、南里和紀、田口丈士、田中紀子、藤田恒夫、三苫 博、川田明広、水澤英洋	脊髄小脳変性症の画像診断におけるVoxel-based morphometryの有用性	BRAIN and NERVE	66(6)	699-704	2014	
GrimaldeiG, Argyropoulos GP, Boeheinger A, Celnik P, Edwards MJ, Ferrucci R, Gales KJM, Groiss SJ, Hiraoka K, Kassavetis P, Lesage E, Manto M, Miall RC, Priori A, Sadnicka A, Ugawa Y, Ziemann U	Non-invasive cerebellar stimulation - a consensus paper.	Cerebellum	13(1)	121-138	2014	無
Matsuda S, Matsumoto H, Furubayashi T, Hanajima R, Tsuji S, Ugawa Y, Terao Y	The 3-second rule in hereditary pure cerebellar ataxia: a synchronized tapping study.	Plos One			(in press)	有
Koh K, Kobayashi F, Miwa M, Shindo K, Isozaki E, Ishiura H, Tsuji S, Takiyama Y.	Novel mutations in the PNPLA6 gene in Boucher-Neuhauser syndrome.	J Hum Genet	Epub ahead of print		29 Jan 2015	有

Wang Y, Koh K, Miwa M, Yamashiro N, Shindo K, Takiyama Y.	A Japanese SCA5 family with a novel three-nucleotide in-frame deletion mutation in the SPTBN2 gene: a clinical and genetic study.	J Hum Genet	59	569-573	2014	有
Shimazaki H, Honda J, Naoi T, Namekawa M, Nakano I, Yazaki M, Nakamura K, Yoshida K, Ikeda S, Ishiura H, Fukuda Y, Takahashi Y, Goto J, Tsuji S, Takiyama Y.	Autosomal-recessive complicated spastic paraplegia with a novel lysosomal trafficking regulator gene mutation.	J Neurol Neurosurg Psychiatry	85	1024-1028	2014	有
瀧山嘉久	遺伝性痙性対麻痺の最新情報	臨床神経	54	1009-1011	2014	有
瀧山嘉久	痙性対麻痺：JASPAC	BRAIN and NERVE	66	1210-1217	2014	有
Mizuguchi, M., Obita, T., Serita, T., Kojima, R., Nabeshima, Y., Okazawa, H.	Mutations in the PQBP1 gene prevent its interaction with the spliceosomal protein U5-15kD.	Nature Commun.	5	3822	2014	無
Ito, H., Shiwaku, H., Yoshida, C., Homma, H., Luo, H., Chen, X., Fujita, K., Musante, L., Fischer, U., Frints SG., Romano, C., Ikeuchi, Y., Shimamura, T., Imoto, S., Miyano, S., Muramatsu, SI., Kawauchi, T., Hoshino, M., Sudol, M., Arumughan, A., Wanker, EE., Rich, T., Schwartz, C., Matsuzaki, F., Bonni, A., Kalscheuer, VM., Okazawa, H.	In utero gene therapy rescues microcephaly caused by Pqbp1-hypofunction in neural stem progenitor cells.	Mol Psychiatry	doi: 10.1038/mp.2014.69.	Epub ahead of print	2014	無
Tagawa, K., Homma, H., Saito, A., Fujita, K., Chen, X., Imoto, S., Oka, T., Ito, H., Motoki, K., Yoshida, C., Hatsuta, H., Murayama, S., Iwatsubo, T., Miyano, S., Okazawa, H.	Comprehensive phosphoproteome analysis unravels the core signaling network that initiates the earliest synapse pathology in preclinical Alzheimer's disease brain.	Hum Mol Genet.	24(2)	540-58.	2015	無
Ito, H., Fujita, K., Tagawa, K., Chen, X., Homma, H., Sasabe, T., Shimizu, J., Shimizu, S., Tamura, T., Muramatsu, SI., Okazawa, H.	HMGB1 facilitates repair of mitochondrial DNA damage and extends the lifespan of mutant ataxin-1 knock-in mice.	EMBO Mol Med.	7(1)	78-101.	2014	無

Shiraishi, R., Tamura, T., Sone, M., Okazawa, H.	Systematic Analysis of Fly Models with Multiple Drivers Reveals Different Effects of Ataxin-1 and Huntingtin in Neuron Subtype-Specific Expression.	PLoS One.	9(12)	e116567	2014	無
田村拓也、岡澤均	「神経変性疾患の細胞死とHippo pathway—神経変性はHippo pathwayで制御されるか？」	医学のあゆみ	251巻5号	449-454	2014	無
Sugeno N, Hasegawa T, Tanaka N, Fukuda M, Wakabayashi K, Oshima R, Konno M, Miura E, Kikuchi A, Baba T, Anan T, Nakao M, Geisler S, Aoki M, Takeda A.	Lys-63-linked Ubiquitination by E3 Ubiquitin Ligase Nedd4-1 Facilitates Endosomal Sequestration of Internalized $\alpha$ -Synuclein.	J Biol Chem	289	18137-18151	2014	有
Takeda A., Baba T., Kikuchi A., Hasegawa T., Sugeno N., Konno M., Miura E., Mori E.	Olfactory dysfunction and dementia in Parkinson's disease.	J. Parkinsons Dis.	4	181-187	2014	有
Stankovic I, Krismer F, Jesic A, Antonini A, Benke T, Brown RG, Burn DJ, Holton JL, Kaufmann H, Kostic VS, Ling H, Meissner WG, Poewe W, Semnic M, Seppi K, Takeda A, Weintraub D, Wenning GK.	Cognitive impairment in multiple system atrophy: A position statement by the Neuropsychology Task Force of the MDS multiple system atrophy (MDSA) Study Group.	Movement Disorders	29	857-867	2014	無
Wakabayashi K, Mori F, Kakita A, Takahashi H, Utsumi J, Sasaki H	Analysis of microRNA from archived formalin-fixed paraffin-embedded specimens of amyotrophic lateral sclerosis	Acta Neuropathol Comm	2	173	2014	有
Tanji K, Odagiri S, Miki Y, Maruyama A, Nikaido Y, Mimura J, Mori F, Warabi E, Yanagawa T, Ueno S, Itoh K, Wakabayashi K	p62 deficiency enhances $\alpha$ -synuclein pathology in mice	Brain Pathol			in press	有

Kazuhiro Hara, Hirohisa Watanabe, Mizuki Ito, Takashi Tsuboi, Hazuki Watanabe, Ryoichi Nakamura, Jo Senda, Naoki Atsuta, Hiroaki Adachi, Ikuko Aiba, Shinji Naganawa, Gen Sobue	Potential of a new MRI for visualizing cerebellar involvement in progressive supranuclear palsy.	Parkinsonism Related Disord.	20(2)	157-61	2014	有
Takashi Tsuboi, Hirohisa Watanabe, Yasuhiro Tanaka, Reiko Ohdake, Noritaka Yoneyama, Kazuhiro Hara, Ryoichi Nakamura, Hazuki Watanabe, Jo Senda, Naoki Atsuta, Mizuki Ito, Masaki Hirayama, Masahiko Yamamoto, Yasushi Fujimoto, Yasukazu Kajita, Toshihiko Wakabayashi, Gen Sobue	Distinct phenotypes of speech and voice disorders in Parkinson's disease after subthalamic nucleus deep brain stimulation.	J Neurol Neurosurg Psychiatry.	Epub ahead of print		204	有
樋口雄二郎, 橋口昭大, 袁軍輝, 吉村明子, 中村友紀, 岡本裕嗣, 三井純, 辻省次, 高嶋 博.	臨床的にCharcot-Marie-Tooth病が疑われた304例のエクソーム解析による網羅的遺伝子診断	Peripheral Nerve	25()	93-99	204	有
Yausi K, Yabe I, Yoshida K, Kanai K, Arai K, Ito M, Onodera O, Koyano S, Isozai E, Sawai S, Adachi Y, Sasaki H, Kuwabara S, Hattori T, Sobue G, Mizusawa H, Tsuji S, Nishizawa M, Nakashima K	A 3-year cohort study of the natural history of spinocerebellar ataxia type 6 in Japan	Orphanet Journal of Rare Diseases	9	8	204	有
Matsushima M, Yabe I, Uwatoko H, Shirai S, Hirotani M, Sasaki H	Reliability of the Japanese version of the Berg Balance Scale	Internal Medicine	53	62-624	204	有
Matsushima M, Yabe I, Hirotani M, Kano T, Sasaki H	Reliability of the Japanese version of the Scales for Outcomes in Parkinson's Disease-Autonomic questionnaire	Clin Neurol Neurosurg	24	82-84	204	有
Yabe I, Matsushima M, Yoshida K, Ishikawa K, Shirai S, Takahashi I, Sasaki H	Rare frequency of downbeat positioning nystagmus in spinocerebellar ataxia type 3	J Neurol Sci (in press)			204	有

Wakabayashi K, Mori F, Kakita A, Takahashi H, Utsumi J, Sasaki H	Analysis of microRNA from archived formalin-fixed paraffin-embedded specimens of amyotrophic lateral sclerosis.	Acta Neuropathol Commun	2	73	204	有
Yaguchi H, Yabe I, Takahashi H, Okumura F, Takeuchi A, Horiuchi K, Takahiro Kano Kanda A, Saito W, Matsumoto M, Nakayama K, Hatakeyama S, Sasaki H	Identification of anti-Sez6l2 antibody in a patient with cerebellar ataxia and retinopathy.	J Neurol	26	224-226	204	有
Miki Y, Mori F, Kon T, Tanji K, Toyoshima Y, Yoshida M, Sasaki H, Kakita A, Takahashi H, Wakabayashi K.	Accumulation of the sigma- receptor is common to neuronal nuclear inclusions in various neurodegenerative diseases.	Neuropathology	34	48-58	204	有
Kon T, Mori F, Tanji K, Miki Y, Toyoshima Y, Yoshida M, Sasaki H, Kakita A, Takahashi H, Wakabayashi K.	ALS-associated protein FIG4 is localized in Pick and Lewy bodies, and also neuronal nuclear inclusions, in polyglutamine and intranuclear inclusion body diseases.	Neuropathology	34	9-26	204	有
Hama Y, Yabe I, Wakabayashi K, Kano T, Hirotsu M, Iwakura Y, Utsumi J, Sasaki H.	Level of plasma neuregulin- SMDF is reduced in patients with idiopathic Parkinson's disease.	Neurosci Lett	587	7-2.	205	有
矢部一郎, 佐々木秀直	脊髄小脳変性症の治療の進歩 203*	神経治療学	3	397-404	204	無
Yonekawa T, Oya Y, Higuchi Y, Hashiguchi A, Takashima H, Sugai K, Sasaki M.	Extremely severe complicated spastic paraplegia 3A with neonatal onset.	Pediatr Neurol.	Nov;5(5)	726-729	204	無
Ohkawa T, Satake S, Yokoi N, Miyazaki Y, Ohshita T, Sobue G, Takashima H, Watanabe O, Fukata Y, Fukata M.	Identification and characterization of GABA(A) receptor autoantibodies in autoimmune encephalitis.	J Neurosci.	Jun ;34(24)	85-863.	204	
Hashiguchi A, Higuchi Y, Nomura M, Nakamura T, Arata H, Yuan J, Yoshimura A, Okamoto Y, Matsuura E, Takashima H.	Neurofilament light mutation causes hereditary motor and sensory neuropathy with pyramidal signs.	J Peripher Nerv Syst.	[Epub ahead of print]	[Epub ahead of print]	205	有

Yoshida K, Miyatake S, Kinoshita T, Doi H, Tsurusaki Y, Miyake N, Saitsu H, Matsumoto N.	'Cortical cerebellar atrophy' dwindles a way in the era of next-generation sequencing.	J Hum Genet	59	589-590	204	有
Yoshida K, Asakawa M, Suzuki-Kouyama E, Tabata K, Shintaku M, Ikeda S, Oyanagi K.	Distinctive features of degenerating Purkinje cells in spinocerebellar ataxia type 3.	Neuropathology	34	26-267	204	有
Doi H, Ushiyama M, Baba T, Tani K, Shiina M, Ogata K, Miyatake S, Yuzawa FY, Tsuji S, Nakashima M, Tsurusaki Y, Miyake N, Saitsu H, Ikeda S, Tanaka F, Matsumoto N, Yoshida K.	Late-onset spastic ataxia phenotype in a patient with a homozygous DDHD2 mutation.	Scientific Reports	4	732	204	有
Adachi T, Kitayama M, Nakano T, Adachi Y, Kato S, Nakashima K.	Autopsy case of spinocerebellar ataxia type 3 with severe dementia at the terminal stage.	Neuropathology.	Epub ahead	Epub ahead	204	有
安井建一、足立芳樹、中島健二	その他のポリグルタミン病 (SCA, SCA2, SCA7, SCA7)	別冊日本臨床神経症候群 (第2版) II	27	360-364	204	無
安井建一, 中島健二	脊髄小脳変性症・多系統萎縮症の特徴と治療・看護	臨床老年看護	204.9-0月号	2-	204	無
Yasui K, Yabe I, Yoshida K, Kanai K, Arai K, Ito M, Onodera O, Koyano S, Isozaki E, Sawai S, Adachi Y, Sasaki H, Kuwabara S, Hattori T, Sobue G, Mizusawa H, Tsuji S, Nishizawa M, Nakashima K.	A 3-year cohort study of the natural history of spinocerebellar ataxia type 6 in Japan.	Orphanet J Rare Dis	9	8	204	有
Shimazaki H, Honda J, Naoi T, Namekawa M, Nakano I, Yazaki M, Nakamura K, Yoshida K, Ikeda S, Ishiura H, Fukuda Y, Takahashi Y, Goto J, Tsuji S, Takiyama Y.	Autosomal-recessive complicated spastic paraplegia with a novel lysosomal trafficking regulator gene mutation.	J Neurol Neurosurg Psychiatry	85	024-028	204	有
Tada M, Nishizawa M, Onodera O.	Redefining cerebellar ataxia in degenerative ataxias: lessons from recent research on cerebellar systems.	J Neurol Neurosurg Psychiatry	EuPub		205	有

Ozawa T, Sone H, Nishizawa M	Reply to: Relationship between leptin and blood pressure in patients with multiple system atrophy.	J Neurol Sci	348	285	205	有
Ozawa T, Tokunaga J, Arakawa M, Ishikawa A, Takeuchi R, Yokoseki A, Sone H, Nishizawa M	The circulating level of leptin and blood pressure in patients with multiple system atrophy.	J Neurol Sci	347	349-35	204	有
他田正義, 西澤正豊	【神経症候群(第2版)-その他の神経疾患を含めて-】変性疾患 脊髄小脳変性症 劣性遺伝性脊髄小脳変性症 セナタキシン欠損症	日本臨床 別冊神経症候群II		389-393	204	無
Obayashi M, Stevanin G, Synofzik M, Monin ML, Duyckaerts C, Sato N, Streichenberger N, Vighetto A, Desestret V, Tesson C, Wichmann HE, Illig T, Huttenlocher J, Kita Y, Izumi Y, Mizusawa H, Schöls L, Klopstock T, Brice A, Ishikawa K, Dürr A.	Spinocerebellar ataxia 36 exists in diverse populations and can be caused by a short hexanucleotide GGCTG repeat expansion.	J Neurol Neurosurg & Psychiatry.	December 4, 204.		204	有
Ozaki K, Sanjo N, Ishikawa K, Higahsi M, Hattori T, Tanuma N, Miyata R, Hayashi M, Yokota T, Okawa A, Mizusawa H.	Elevation of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine in the cerebrospinal fluid of three patients with superficial siderosis.	Neurology and Clinical Neuroscience.	In press		205	有
Ozaki K, Irioka T, Ishikawa K, Mizusawa H.	CADASIL with a Novel NOTCH3 Mutation (Cys478Tyr).	Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases.	January 3, 205.		205	無
Ota K, Obayashi M, Ozaki K, Ichinose S, Kakita A, Tada M, Takahashi H, Ando N, Eishi Y, Mizusawa H, Ishikawa K.	Relocation of p25 $\alpha$ /tubulin polymerization promoting protein from the nucleus to the perinuclear cytoplasm in the oligodendroglia of sporadic and COQ2 mutant multiple system atrophy.	Acta Neuropathol Commun.	Sep ; 2():36, 204. [Epub ahead of print]		204	有
Yamashita C, Tomiyama H, Funayama M, Inamizu S, Ando M, Li Y, Yoshino H, Araki T, Ichikawa T, Ehara Y, Ishikawa K,	The evaluation of polyglutamine repeats in autosomal dominant Parkinson's disease.	Neurobiol Aging.	35(7):779.e7-2, 204.		204	有

Mizusawa H, Hattori N.						
Obayashi M, Stevanin G, Synofzik M, Monin ML, Duyckaerts C, Sato N, Streichenberger N, Vighetto A, Desestret V, Tesson C, Wichmann HE, Illig T, Huttenlocher J, Kita Y, Izumi Y, Mizusawa H, Schöls L, Klopstock T, Brice A, Ishikawa K, Dürr A.	Spinocerebellar ataxia 36 exists in diverse populations and can be caused by a short hexanucleotide GGCTG repeat expansion.	J Neurol Neurosurg & Psychiatry.	December 4, 204.		204	有
Sugiyama A, Ito S, Suichi T, Sakurai T, Mukai H, Yokota H, Yonezu T, Kuwabara S	Putaminal hypointensity on T2*-weighted MR imaging is the most practically useful sign in diagnosing multiple system atrophy: A preliminary study	Journal of the Neurological Sciences	印刷中		205	無
Yamamoto T, Sakakibara R, Uchiyama T, Yamaguchi C, Ohno S, Nomura F, Yanagisawa M, Hattori T, Kuwabara S	Time-dependent changes and gender differences in urinary dysfunction in patients with multiple system atrophy	NeuroUrol Urodyn	33	56-523	204	無
Yasui K, Yabe I, Yoshida K, Kanai K, Arai K, Ito M, Onodera O, Koyano S, Isozaki E, Sawai S, Adachi Y, Sasaki H, Kuwabara S, Hattori T, Sobue G, Mizusawa H, Tsuji S, Nishizawa M, Nakashima K	A 3-year cohort study of the natural history of spinocerebellar ataxia type 6 in Japan.	Orphanet J Rare Dis	印刷中		205	有

運動失調症の医療基盤に関する調査研究班研究成果（書籍）の刊行に関する一覧

(2014年4月1日～2015年3月31日)

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年 H26年度	ページ	GRANTへの謝辞の有無
Groiss SJ, Ugawa Y	Chapter 51 Cerebellum.	Lozano AM, Hallett M	Handbook of Clinical Neurology vol 116 Brain Stimulation	Elsevier			643-653	無
瀧山嘉久	遺伝性痙性対麻痺	鈴木則宏	神経内科研修ノート	診断と治療社	東京	2015年	300-302	無
藤田慶大、岡 澤均	神経変性疾患の共 通病態としてのDNA 損傷修復異常	鈴木則宏、 祖父江元、 荒木信夫、 宇川義一、 川原信隆	Annual Review神経2015	中外医学社	東京	2015	66-72	無
武田篤、菊池 昭夫	シヌクレイノパチ ーの分子イメージ ング	高橋良輔、 他	脳内環境-維持機構と破綻が もたらす疾患研究	メディカルドゥ	大阪	2014	185-189	無
谷口さやか、 武田篤	パーキンソン病に おけるprodromal p haseの診断の進歩	鈴木則宏、 他	Annual Review 神経2015	中外医学	東京	2015	85-92	無
吉村明子、樋 口雄二郎、橋 口昭大、高嶋 博	遺伝性末梢神経障 害のゲノム診断	中野今治	神経内科	科学評論社	東京都	2014	698-706	無
吉村明子、樋 口雄二郎、高 嶋 博	次世代シーケンサ ーを用いた診断	水澤英洋	Clinical Neuroscience	中外医学社	東京都	2014	1188-11 90	無

吉田邦広	孤発性皮質性小脳萎縮症		神経症候群(第2版) その他の神経疾患を含めて . II III 変性疾患(脊髄小脳変性症, 孤発性脊髄小脳変性症)(新領域別症候群シリーズ No.27)	日本臨社	東京	H26年度	336-340	無
Tada M, Nishizawa M, Onodera O	IP3 Receptors in Neurodegenerative Disorders: Spinocerebellar Ataxias and Huntington's and Alzheimer's Diseases.	Norbert Weiss, Alexandra Koschak	Pathologies of Calcium Channels	Springer-Verlag Berlin Heidelberg	Germany	2014	579-600	有
石川欽也 .	XV.小脳の障害と運動失調 . 1 . 小脳の解剖と機能 .	橋本信夫監修、三國信啓、深谷親編集 .	「脳神経外科ブラックティス . 3.脳神経外科医のための脳機能と局在診断」	文光堂	東京	2014 .	278-282	無
石川欽也 .	XV.小脳の障害と運動失調 . 2 . 小脳機能障害の分類 .	橋本信夫監修、三國信啓、深谷親編集 .	「脳神経外科ブラックティス . 3.脳神経外科医のための脳機能と局在診断」	文光堂	東京	2014 .	283-284	無
石川欽也 .	XV.小脳の障害と運動失調 . 3 . 小脳機能障害の評価 .	橋本信夫監修、三國信啓、深谷親編集 .	「脳神経外科ブラックティス . 3.脳神経外科医のための脳機能と局在診断」	文光堂	東京	2014 .	285-287	無
石川欽也 , 水澤英洋 .	脊髄小脳変性症の分類 .	水澤英洋編集 .	別冊 日本臨床 . 新領域別症候群シリーズ No.27 . 神経症候群(第2版) その他の神経疾患を含めて . II .	日本臨床	東京	2014 .	330-335	無
佐藤 望 , 石川欽也 , 水澤英洋 .	16q-ADCA (SCA31) .	水澤英洋編集 .	別冊 日本臨床 . 新領域別症候群シリーズ No.27 . 神経症候群(第2版) その他の神経疾患を含めて . II .	日本臨床	東京	2014 .	365-368	無

石川欽也， 水澤英洋．	周期性失調症II型．	水澤英洋 編集．	別冊 日本臨床． 新領域別 症候群シリーズ No.27． 神経症候群(第2版) その他 の神経疾患を含めて．II．	日本臨床	東京	2014．	452-455	無
石川欽也．	脊髄小脳変性症， ALS．	星 恵子、 大野 勲、 齋藤英胤、 藤井 聡、 増子佳世、 三木知博、 水谷顕洋、 武藤章弘、 山下直美 編集．	「やさしい臨床医学テキス ト」第3版	薬事日報社	東京	2014．	43-45	無