

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

平成 27 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 水澤英洋

平成 28 年 (2016) 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))

運動失調症の医療基盤に関する調査研究  
平成 27 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 27 年 (2016) 年 3 月  
March, 2016

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

国立研究開発法人 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

## I . 総括研究報告

水澤 英洋 ( 国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター病院 )

## . 分担研究報告

1. 脊髄小脳変性症に対する反復集中リハビリテーションの転帰～診療ガイドライン策定に向けて……………  
宮井 一郎 ( 社会医療法人大道会森之宮病院 )
2. 皮質性小脳萎縮症診断基準案を満たす症例の臨床的検討：信州大学症例……………  
吉田 邦広 ( 信州大学医学部神経難病学 )
3. 診断基準策定 皮質性小脳萎縮症診断基準案を満たす症例の臨床的検討：千葉大学症例……………  
桑原 聡 ( 千葉大学大学院医学研究院・神経内科学 )
4. 痙性対麻痺に対する ITB 療法の治療効果臨床評価尺度の作成に向けて……………  
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……………  
高橋 祐二 ( 国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター病院 神経内科 )
6. 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……………  
金谷 泰宏 ( 国立保健医療科学院健康危機管理研究部 )
7. 多系統萎縮症に対する治験に向けたレジストリー・システムの構築  
および臨床スケールの標準化に関する検討……………  
辻 省次 ( 東京大学医学部附属病院神経内科 )
8. 異なった対立遺伝子リピート数を持つ SCA6 家系の発症年齢……………  
中島 健二 ( 鳥取大学医学部脳神経内科学 )
9. ELOVL4 遺伝子異常による SCA34……………  
石川 欽也 ( 東京医科歯科大学医学部附属病院神経内科 )
10. 小脳失調症画像の検討～自己免疫性小脳失調症を中心に～……………  
高嶋 博 ( 鹿児島大学大学院 神経内科・老年病学講座 )
11. 多系統萎縮症の軟膜下および脳室周囲アストロサイトにおけるリン酸化 シヌクレインの蓄積……………  
若林 孝一 ( 弘前大学大学院医学研究科脳神経病理学講座 )
12. 「難病疫学研究班」より「運動失調症政策班」への研究協力について……………

大西 浩文（札幌医科大学医学部公衆衛生学講座）

13. シヌクレイノパチー患者での[11C]BF-227 PET による  $\alpha$ -シヌクレイン蛋白凝集体の画像化……………

武田 篤（国立病院機構仙台西多賀病院）

14. 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……………

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）

15. 認知機能低下を示す多系統萎縮症の脳内ネットワーク解析所見……………

祖父江 元（名古屋大学大学院医学系研究科神経内科学）

16. 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……………

吉良 潤一（九州大学大学院医学研究院神経内科）

17. 脊髄小脳変性症に対するバレニクリン酒石酸塩の治療効果の検討……………

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. 本態性振戦でのプリズム順応……………

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(第二報)……………

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：病型別の検討と多変量解析……………

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）

・ **研究成果の刊行に関する一覧表**……………

・ **合同研究成果報告会**

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 国立研究開発法人 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 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科脳神経病態学神経内科

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 札幌医科大学公衆衛生学分野

氏名 大西 浩文

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

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病態学講座神経内科学分野

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講座

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医科学講座脳神経内科学分野  
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分野  
氏 名 西澤 正豊  
所属機関 社会医療法人大道会 森之宮病院  
氏 名 宮井 一郎  
所属機関 信州大学医学部神経難病学講座  
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講座  
氏 名 若林 孝一  
所属機関 国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター  
氏 名 高橋 祐二

## 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、本年度は計 3 回のガイドライン委員会を開催した。ガイドラインのスコープ策定、クリニカルクエスチョンの設定を経て、推奨作成の段階まで進捗した。ガイドライン策定に向けて適切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、妥当性を検証した。(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、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。痙性対麻痺の臨床評価尺度を策定し、治療効果判定における有用性を検証した。(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)を構築した。臨床試料収集・遺伝子検査態勢も整備し、患者登録を開始した。JASPAC 及び JAMSAC の従来臨床試料収集も順調に進捗した。臨床治験を見据えた多系統萎縮症のレジストリーシステムを新たに構築した。(5)**疫学・臨床・病理**：特定疾患治療研究事業の登録症例を解析し、多系統萎縮症の病型別進展様式を明らかにした。SCA6 において、正常アリの CAG リピート長が臨床像に与える影響を分析した。SCA34 の臨床的特徴を明らかにした。多系統萎縮症において脳室周囲アストロサイトにおける  $\alpha$ -シヌクレインの蓄積を明らかにした。(6)**MRI・機能画像**：脳内  $\alpha$ -シヌクレインを可視化できる [ $^{11}\text{C}$ ]BF-227 PET、

拡散尖度画像(DKI)と定量的磁化率マッピング(QSM)による自動解析、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。自己免疫性小脳失調症を示唆する頭部 MRI 画像所見を明らかにした。(7)**分子バイオマーカー**：患者由来血清・髄液を用いて、炎症性サイトカインが多系統萎縮症のバイオマーカーとなりうる可能性を明らかにした。(8)**小脳機能定量的評価法**：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。(9)**治療法開発**：マチャド・ジョセフ病 (MJD/SCA3) 患者 13 例を対象としたバレニクリン酒石酸塩 (varenicline) のクロスオーバー試験を行った。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) **重症度分類** 重症度分類については、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の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）。 $[^{11}\text{C}]$  BF-227PET 検査にて多系統萎縮症の  $\alpha$  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つ。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、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。今年度は、小脳性運動失調を通常呈さないが、発生機序には小脳ブルキニエ細胞が関与していると近年示唆されている本態戦振戦で異常が検出できるか検討する。

（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）。

**(9)治療法開発** 既報においてバレニクリン酒石酸塩 (varenicline) による小脳性運動失調に対する同薬剤の治療効果が示されている。SCD 日本人患者を対象として、varenicline の有効性および安全性を検討する（西澤）。

（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、人を対象とする医学的研究に関する倫理指針を遵守する。疫学研究については、疫学研究に関する倫理指針を遵守する。臨床情報を用いた研究についてはヘルシンキ宣言及び臨床研究に関する倫理指針に従って進める。実験動物を用いる場合は、厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針に準じる。いずれの研究も各施設の医の倫理委員会、自主臨床研究審査委員会など、それに準ずる倫理委員会等で研究の審査と承認を得て行うこととする。組換えDNA実験、動物実験は各施設のDNA

実験施設安全委員会の承認を得て行う。

## C. 今年度の研究成果

### (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、平成 27 年度内に 3 回のガイドライン委員会を開催した。ガイドラインスコープの策定、CQ の決定、文献検索を経て、システマティックレビューを開始した。

リハビリテーション：SCD に対するリハ介入の長期予後を明らかにするために、4 年間の反復的集中リハの追跡データを解析した。反復集中リハは各回において同等の改善効果を認めた。ADL に対する効果は病状の進行とともに有意に高まった。SARA15~20 点以上になると ADL に支障が出る傾向が強かった（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、水澤）。

昨年度本研究班で作成した CCA 診断基準案に従って、孤発性失調症患者 169 名をスクリーニングした。probable/possible CCA に該当する患者は 29 名（約 17%）であり、そのうち 18 名（約 62%）は純粹小脳型と考

えられた。本基準案は参考にした Abele らの診断基準と比べて、より厳密に MSA を除外し得る診断基準案と考えるが、抽出した probable/possible CCA 患者には一定の割合で小脳外徴候が見られた（吉田）。

本研究では診断基準案をみたく CCA の臨床像を明らかにし本診断基準の妥当性を検討した。孤発性脊髄小脳変性症連続 172 名の 12% が CCA 診断基準 症例を満たした。その約 70% は純粹小脳型であり、古典的 CCA と思われる集団は存在すると思われた（桑原）。

### (3) 重症度分類

共通重症度分類：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：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。今年度、UMSARS ver1.2 を完成させた（辻）。

痙性対麻痺：遺伝性痙性対麻痺患者における ITB 療法の治療効果を評価するための臨床評価尺度の作成へ向け、5 例の遺伝性痙性対麻痺患者において臨床評価を行った。ITB 療法導入前に比して、導入後では、両側の股関節、膝関節、足関節、計 6 カ所の平均 Ashworth scale、10 メートル歩行における歩数・歩行時間、自動運動による下肢関節（股関節、膝関節、足関節）可動域が改善を認め、治療効果を反映していると考

えられた。また、独自に作成した ITB 療法導入前後の症状自己評価スケールを参考評価したところ、痙縮の他、筋痙攣痛、睡眠障害などに関する改善度が反映された（瀧山）。

#### (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。システムのペネトレーションテストを行い、個人情報保護の安全性について確認した。研究計画に対する倫理委員会の承認を得て、事務局におけるシステムのセットアップを完了した。今後は、本格登録の開始に向けて、説明資料やホームページの作成、また CRC のリクルートとトレーニング・バリデーション、追跡調査プロコルの作成を行う(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、大西)。

多系統萎縮症：多系統萎縮症における治験の計画・実施を推進する為に、医薬品開発業務受託機関への業務委託、自然歴調査、ゲノム解析を組み込んだレジストリー・システムの設計を行い、今年度、東京大学の研究倫理審査委員会で条件付き承認を得た。今後、医薬品開発業務受託機関との業務契約を具体化し、契約書などの関連書類を精査のうえ、承認となる見込みである（辻）。

遺伝子検査標準化：本年度は、前年度までの解析で病型確定例の少なかった 40

歳以下の発症例について、常染色体劣性遺伝性 SCD を中心に分子遺伝学的な解析を追加した。40 歳以下発症例のうち Triplet repeat disease/SCA31 陽性例、複数世代発症例、AOA2、AVED、AT を除外した計 36 例に対して、*APTX*、*SACS*、*SPG7* の全エクソンを直接塩基配列検査法で解析した。一例において *SACS* 遺伝子の新規の複合ヘテロ接合性欠失変異を認め、病原性変異と考えられた。変異陽性例は、典型的な臨床経過及び画像所見を呈していた。他には明らかな病原性変異は認めなかった（水澤、高橋、辻、佐々木、西澤、高嶋、石川）。

#### (5)疫学・臨床・病理

特定疾患研究事業調査：平成 27 年度においては、多系統萎縮症を対象に 2004 年～2008 年までに新規に特定疾患治療研究事業に登録のあった 4949 例のうち連続して 3 年間の臨床調査個人票情報を把握し得た 80 例の予後評価を行った。SND は、SDS および OPCA に比して登録の段階から神経症状が強く、これは画像所見においても責任領域の異常が認められている。とりわけ、SND では認知機能障害、幻覚、核上性垂直眼球性運動麻痺が認められ、予後の比較においても新規登録後 2 年目から急速に小脳症状の悪化が認められた。一方で、OPCA では、新規登録時において日常生活で自立している比率が高い傾向が示された(金谷)。

脊髄小脳失調症 6 型(SCA6)：SCA6 の一家系内において、若年発症者、高齢発症者、および遺伝学的キャリアと考えられる症例を複数認め、正常対立リピート数が発症年齢に及ぼす影響を分析した。同一家系

内で同じリピート数 22 をもちながら、ホモ接合体の場合、対立正常リピート数が 13 の場合、7 の場合で発症年齢が明らかに異なり、対立正常リピート数が発症年齢に強く影響することを示す家系であった。また、22/7 を持つ 2 名は画像検査でも正常と考えられた。未発症であることを説明するにあたり、SCA6 自然史研究から得られたリピート数総和と発症年齢の相関図を用いると、22/7 の症例は 107 歳で発症すると推定され、80 歳台で未発症であることに合致した（中島、佐々木秀直、桑原、吉田、祖父江、西澤）。

脊髄小脳失調症 34 型 (SCA34)：本研究では本邦の未同定 SCA 二家系の臨床的・画像的特徴を記載し、分子遺伝学的な解析を行った。これら二家系において、発症者は 10 歳代から 50 歳代で緩徐進行性の歩行失調を主徴とし、神経学的には眼球運動障害・構音障害・四肢体幹の失調・錐体路徴候・膀胱直腸障害を認めた。皮膚病変や眼科的病変は欠き、MRI では小脳・橋の萎縮と、全例において多系統萎縮症において特徴的とされる橋十字サインまたは橋正中線状高信号を認めた。連鎖解析と次世代シーケンサーを用いて ELOVL4 遺伝子にヘテロ接合性の新規変異 c.736T>G, p.W246G を同定した（石川）。

病理学的検討：多系統萎縮症（MSA）では  $\alpha$  シヌクレイン（ $\alpha$ S）が封入体に取り込まれることで脳脊髄液中の  $\alpha$ S が減少する可能性が示唆されている。

55 剖検例（MSA15 例、レビー小体病 20 例、正常対照 20 例）の前頭葉、側頭葉、基底核、小脳、脳幹、脊髄を免疫組織化学的に検索した。

MSA15 例中 6 例（40%）の脳幹・脊髄腹側の軟膜下ならびに側脳室周囲に p- $\alpha$ S の蓄積を認めた。蛍光二重免疫染色では、GFAP と p- $\alpha$ S の共局在を認めた。免疫電顕では、軟膜下アストロサイトの顆粒状および小胞状構造物に免疫反応性を認めたが、異常な線維性凝集体は認められなかった。p- $\alpha$ S 陽性アストロサイトは、罹病期間が長い症例でより高頻度に認められた（若林）。

## (6)MRI・機能画像

[<sup>11</sup>C]BF-227 PET：パーキンソン病(PD)において多系統萎縮症(MSA)同様に  $\alpha$ -シヌクレイン( $\alpha$ S)蛋白凝集体を可視化・画像化できるかどうかについて検討するとともに、MSA との早期診断鑑別の有用性について検討した。PD 患者群(17 人)は正常コントロール群(15 人)と比較して、前頭葉、側頭葉、中心前回、補足運動野、帯状回、被殻、淡蒼球で [<sup>11</sup>C]BF-227 の集積亢進を認めた。PD 患者の 9 人の経時的変化では、前頭葉、頭頂葉、中心前回、補足運動野、帯状回、被殻で集積の増加を認めた。また、PD と MSA との比較で集積に有意差がなかった(武田)。

拡散尖度画像(DKI)と定量的磁化率マッピング(QSM)による自動解析：多系統変性症の基底核・脳幹の微細変化の検出および鑑別診断について検討した。運動失調症を疑われた未治療患者 53 名(MSA-P 6 例、MSA-C 7 例、PD 26 例、PSPS 14 例)を対象に、3T 装置を用いて DKI/DTI 元画像(SE-EPI)、QSM 元画像(3D-spoiled GRE)を撮像し、mean kurtosis (MK), fractional anisotropy (FA), mean diffusivity (MD), mean susceptibility (MS)画像を算出した。次いで、ANTs を用いた解剖学的標準化後、中脳被蓋

(M)と橋横走線維(P)の MK, FA, MD 値、および被殻後部(Put)の MS 値を自動計測した。さらに、diffusion M/P 比 (dM/P 比)を算出し、従来の構造画像 M/P 比や MIBG H/M 比と比較した。

MK-dM/P 比は MSA-C 群で有意に上昇、PSPS 群で有意に低下、MS-Put は MSA-P で有意に上昇しており、ROC 解析による 4 群間識別の感度は 86~100%、特異度は 81-100%であった。FA-dM/P 比、MD-dM/P 比、M/P 比、H/M 比の識別能は、MK-dM/P 比または MS-Put に比し劣っていた(佐々木真理)。

脳内ネットワーク - ク解析所見：認知機能低下を呈する多系統萎縮症の病態を明らかにする。明らかな認知機能低下を認める症例を含めた MSA に Voxel-based morphometry(VBM)、tract-based spatial statistics(TBSS)、安静時脳機能 MRI を認知機能別に施行し、健常群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。

MSA 患者は健常群と比較し Mini-Mental State Examination(MMSE)や Addenbrooke's Cognitive Examination Revised(ACE-R)が有意に低下しているにも関わらず、萎縮部位は小脳主体であり、大脳皮質は保たれていた。機能的脳内神経回路も保たれていた。ACE-R 低下群では健常群や ACE-R 正常群と比較し広範な解剖学的神経回路障害を前方優位、上縦束優位に認めた(祖父江)。

自己免疫性小脳失調症：診断における画像的指標を明らかにするために、小脳失調症 181 例における頭部 MRI の後方視的調査を行った。MRI で非対称性の小脳萎縮を認めた例は、炎症性・自己免疫性疾患が 4

例(34 例中の 11.8%)、ミトコンドリア異常症が 2 例(9 例中の 22%)、変性疾患が 1 例(81 例中の 0.86%)であった。SPECT の小脳血流に左右差を認めた例は、炎症性・自己免疫性疾患が 8 例(34 例中の 23.5%)、ミトコンドリア異常症が 2 例(9 例中の 22%)、変性疾患が 7 例(81 例中の 8.6%)であった。遺伝性疾患や代謝・中毒性疾患は MRI、SPECT とともに 0 例であった。炎症性・自己免疫性疾患の内訳は、グルテン失調症、抗 Ma2 抗体陽性小脳失調症 2 例、神経サルコイドーシス、神経ベーチェット病、亜急性小脳炎、原因不明の脳炎、HAM 患者に合併した小脳失調症であった(高嶋)。

## (7)分子バイオマーカー

炎症性サイトカイン：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。多系統萎縮症(MSA)および遺伝性脊髄小脳変性症(hSCD)両疾患の鑑別および疾患進行度を反映する MSA の末梢血バイオマーカーを探索するため、MSA および hSCD における患者末梢血単球の分類および機能解析をフローサイトメーターで行なった。健常者 2 名、hSCD 4 名の比較では、末梢血における Classical、Intermediate、Non-classical それぞれの単球の比率は同比率であった。Classical、Intermediate、Non-classical それぞれの単球で、表面マーカー(CX3CR1, CCR2, CD62L, CD64)を発現する比率の比較では、健常者に比べ hSCD 患者で、Intermediate 単球の CD62L を発現する比率 (CD62L<sup>+</sup>/Intermediate 単球)が低い傾向であった(吉良)。

## (8)小脳機能定量的評価法

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。本態性振戦においてプリズム順応を評価した。プリズムを外したときに順応が残っていることにより逆向きへ手が偏倚してしまう程度 (aftereffect)、誤差改善の限界量などを順応の指標とした。本態性振戦では、健常者にくらべて aftereffect が優位に減少し誤差改善の限界量が優位に大きかった (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。6分間より短時間での歩行解析による測定結果の再現性の検証と、経時的測定を行い、重症度評価の鋭敏性を検証した。その結果、6分間歩行における前半3分と後半3分の比較、前半30秒と6分間歩行全体の比較において、いずれも有意差は認められなかった。鋭敏性については、80%の検出力のもと、30%の治療効果を確認するのに必要な症例数を算出したところ、直線歩行時の左右平均振幅の胸背部測定値では170名であり、SARA合計スコア 507名などと比較し最も少数であった (佐々木秀直)。

3 軸加速度計を用い、脊髄小脳変性症や多系統萎縮症の患者を対象に立位・歩行能力の定量的評価を行った。歩行機能の測定データを基に、多変量解析 (主成分分析) を行った。解析により得られた第一主成分得点値は各被験者の歩行能力を反映した単一の連続変数である。その値は患者群と健常群の有意な差のみならず、SARA (歩行) スコアとの有意な相関を示し、SARA (歩行) スコアにより分けられた患者群間でも一部に有意な差が認められた (吉田)。

## (9)治療法開発

マチャド・ジョセフ病 (MJD/SCA3) 患者 13 例を対象としたバレニクリン酒石酸塩 (varenicline) に対して、クロスオーバー試験・評価者盲検法で治験を行った。脊髄小脳変性症 (多系統萎縮症を含めない) の成人患者を対象とし、2 群 (低用量群と高用量群) に無作為割付けした。varenicline を低用量 0.5 mg/日または高用量 2 mg/日で各々 8 週間 (第 1 期間) 経口投与し、2 週間の washout 期間の後、投与量を cross-over し再試験した (第 2 期間)。主要評価項目として SARA 合計スコアと各項目スコアの変化量、副次評価項目として重心動揺検査、Timed Up & Go テストの変化量などが含まれた。投与 8 週後および 20 週後をエンドポイントとして全項目を評価し、順序効果、時期効果、薬剤効果を解析した。

有効解析症例は 24 例であった。最も頻度の高い副作用は嘔気 で 7 例に認められ、そのうち 5 例が試験開始 3 週までに脱落した。重篤な副作用は認めなかった。SARA 合計、SARA 各項目スコアのクロスオーバー分析で、持ち越し効果は認めなかった。薬剤効果の解析では、SARA 合計スコアの変化に両群間で差は認めなかったが、唯一、歩行のサブ項目において高用量の効果が低用量の効果に勝った (西澤)。

## 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2年目であり、前年度の成果を踏まえて、目標達成に向けた基盤構築及びその運用の期間であった。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：ガイドラインスコープ作成、クリニカルクエスチョンの設定を経て、現在サブグループ内での推奨案作成に進んでいる。今後サブグループ内での相互査読、推奨草案作成から、診療ガイドライン草案作成、パブリックコメント募集を経て、平成29年3月の完成を目指して順調に進捗している。

リハビリテーション：SCDにおいて、集中リハの効果は小脳性運動失調や歩行に対しては経時的には小さくなる傾向にあるが、ADLに対してはむしろ大きくなる。病期の進行に従ってリハのターゲットはimpairmentからdisabilityに変遷していくと考えられた。さらに反復集中リハは自然経過と比較して、病状の進行に伴う機能低下を、少なくとも3年は軽減されることが示唆され、反復集中リハのような介入が小脳性運動失調の進行を送らせる可能性が示唆された。

### (2)診断基準

皮質性小脳萎縮症(CCA)：孤発性失調症

患者を診断基準案に従って検討すると、頻度は少ないながら従来からCCAと理解されてきた病型に合致する患者は存在する。本診断基準はICAの抽出に一定の有効性は認められる。

ただし、これらの患者においては稀ならず小脳外徴候が認められることから、純粋小脳型のイメージが強いCCAに代えて“idiopathic cerebellar ataxia (ICA)”と呼ぶことが妥当ではないかと思われる。

### (3)重症度分類

脊髄小脳変性症：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によって、より実情に即した重症度分類となったと考えられる。

多系統萎縮症：カテゴリー尺度であるUMSARSにおいては、スケール本文に加えて、タスクの具体的な指示、重症度を反映する具体例などを補足資料として作成し、検者間一致性を高める必要がある。今後、統一日本語版UMSARS ver1.2に対して、妥当性・信頼性を検証するための試験を行う。

痙性対麻痺：臨床評価尺度の作成にあたっては、痙縮と下肢の可動域、歩様を中心とした客観的な評価項目の他に、患者による自己評価も有用な評価項目となり得ると考えられた。臨床評価尺度作成に向け、評価の継続、妥当性の検討を続ける必要があるが、今後は多施設、多症例での検討を

要すると考える。

#### (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

J-CAT: J-CAT は遺伝子情報を含めた全国規模の患者登録研究であり、遺伝学的未診断例の診断確定や重要な病型の自然歴の解明という重要な役割を果たすプロジェクトである。患者登録数の増加や追跡率の確保などに加えて、登録作業の簡便化や参加者のインセンティブ等も考慮して継続性の高い登録システムとなるよう検討を進めていくことが重要であり、今後も引き続き協力を行っていく方針である。

多系統萎縮症：治験の実現に向け、レジストリー・システムの構築、臨床スケールの標準化に関する作業を継続している。一研究者、一施設では成し遂げられない事業であり、本研究班全体のご理解・ご協力のもと推進することができた。

遺伝子検査標準化：若年発症例における本邦での分子疫学は、既報告と異なっている可能性が考えられた。SACS 遺伝子解析は特徴的な所見を呈した症例に限定するのが効率的と考えられた。exome-first approach の有効性が示唆された。

#### (5)疫学・臨床・病理

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。

脊髄小脳失調症 6 型(SCA6)：SCA6 における CAG リピート数、特に正常リピート数の発症年齢に及ぼす影響を明らかとした。また、SCA6 孤発例と出会う機序として、親世代の対立遺伝子 CAG リピートが短く未発症であったという機序を明確に提示した。発症年齢に影響を与える Genetic-factor/修飾因子はポリグルタミン病においても、まだ未解明の要素があり、さらなる検討が必要である。SCA6 の発症年齢には対立正常リピート数も影響を与え、リピート数が極端に短い場合は 80 歳を超えた高齢であっても未発症の場合もありうる。

脊髄小脳失調症 34 型(SCA34)：本研究で同定された SCA34 の病因遺伝子 *ELOVL4* のミスセンス変異 (p.W246G) は、先に報告されたフランス・カナダ家系における変動性紅斑角皮症を伴う脊髄小脳失調症 (SCA34) と関連する原因変異 (p.L168F) と allelic な変異であり、この報告と併せると、本研究は *ELOVL4* 遺伝子のミスセンス変異が脊髄小脳失調症の原因となることを遺伝学的に確実とし、また皮膚病変を欠き多系統萎縮症に似た画像所見を示すことから SCA34 の臨床的スペクトラムを拡張するものと考えられる。

病理学的検討：軟膜下および脳室周囲アストロサイトにおける p- $\alpha$ S の蓄積は、MSA における既知の封入体 (グリア細胞および神経細胞) とは組織学的に異なっている。これらの所見から、アストロサイトにおける p- $\alpha$ S の異常蓄積の機序として、 $\alpha$ S の

過剰発現、 $\alpha$ S の取り込み過多、 $\alpha$ S の排出過程の異常が考えられる。MSA の脳脊髄液中における  $\alpha$ S 濃度の変動要因のひとつとして、軟膜下および脳室周囲のアストロサイトへの p- $\alpha$ S の蓄積が考えられる。

#### (6)MRI・機能画像

$^{11}\text{C}$ BF-227 PET : パーキンソン病(PD)で集積亢進を示した領域は PD の病理でレビー小体が比較的多い領域と一致していた。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、PDでの $^{11}\text{C}$ BF-227集積亢進はアミロイド $\beta$ を反映していないと考えられた。また、経時的変化における補足運動野での $^{11}\text{C}$ BF-227集積の増加は認知機能悪化との関連が示唆された。

PD と MSA との比較で集積に有意差がみられなかった理由として、平均罹病期間の相違 (PD:3.28 年、MSA:1.74 年) や BF-227 によるレビー小体とグリア細胞質内封入体の  $\alpha$ S 蛋白凝集体への結合能力の相違などが考えられた。

$^{11}\text{C}$ BF-227 PET が MSA のみならず PD においても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。

DKI・QSM 定量解析 : DKI と QSM を組み合わせることによって、早期 Parkinson 病、MSA-P、MSA-C、進行性核上性麻痺の 4 群を感度・特異度 81 ~ 100%で鑑別することが可能であり、拡散テンソル画像や従来の定量指標(M/P 比、H/M 比)と比較しても優れていた。発症早期の MSA と類似疾患を高い精度で識別でき、早期診断基準の一つとして有望と考えられた。

多系統萎縮症の脳内神経回路解析: MSA 患者は健常群と比較し MMSE や ACE-R が有意に低下しているにも関わらず、萎縮部位は小脳主体であり、大脳皮質は保たれていた。機能的脳内神経回路もほぼ保たれていた。ACE-R 低下群では健常群や ACE-R 正常群と比較し広範な解剖学的神経回路障害を前方優位、上縦束優位に認めた。以上から MSA では大脳皮質より早期に解剖学的神経回路の変化が出現し、認知機能低下にはこれら解剖学的神経回路の障害が関連している可能性が示唆された。

自己免疫性小脳失調症 : 本会議で作成中の特発性皮質性小脳萎縮症の診断基準案においても、免疫介在性(=自己免疫性)の除外が明記されている。本研究の結果から、頭部 MRI による小脳萎縮の非対称性、SPECT による小脳血流の左右差は、自己免疫性小脳失調症を示唆するひとつの指標になると考えられた。その際は自己抗体を積極的に検索し、腫瘍性病変がみられなくても傍腫瘍症候群を鑑別に抗神経抗体まで測定することが望ましいと考えられた。

#### (7)分子バイオマーカー

炎症性サイトカイン : MSA-C の脳内では、神経変性に伴いグリア炎症が生じ、炎症性サイトカインの上昇をきたしていると考えられる。今後、症例数を増やし、特に MSA-C の疾患進行度を反映する末梢血単球バイオマーカーを探索する。MSA-C 疾患初期における末梢血単球を中心とした炎症性機序を抑制できれば、疾患の進行抑制治療につながる可能性がある。

#### (8)小脳機能の定量的評価法

プリズム順応：小脳機能評価に関しては、本態性振戦において、健常ボランティアに比べてプリズム順応の機能が低下しており、視覚運動誤差への順応に関わる小脳機能が障害している可能性が示唆された。臨床的に従来から言われている小脳性運動失調が明らかではない場合においても、プリズム順応検査を用いることで小脳の機能障害が検出できる可能性がある。本技術の使用により、従来の小脳症状ではとらえられなかった小脳の機能を分析できるようになり、小脳症状の診断精度が上がり、診断基準の策定などに貢献できると考える。

3軸加速度計：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。新しい失調症の重症度評価スケールとなり得るスコアリング法の構築の可能性が示された。

運動失調評価スケールを介入試験に用いる際に、連続変数で評価される9-hole PEG testの測定値が最も進行抑制を検出するのに少ない対象患者数ですむことも既に報告されているが、今回施行した歩行解析測定値も連続変数であり、SARAより高い鋭敏性を示したことは妥当な結果と考える。

歩行障害は代表的初発症状であり、早期治療介入を念頭においた臨床試験の観点から利点がある。今後計画される臨床試験の評価項目候補の1つになるものと考える。

## (8)治療法開発

Varenicline 2mg/日は 既報と同様に SARA 合計スコアを改善するような顕著な薬剤効果は認めなかったが、MJD/SCA3 以外の病型を含む SCD 日本人患者においても体幹失調を改善する可能性がある。

## E. 結論

本年度は、診断基準・重症度分類の策定、診療ガイドライン作成の進捗、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反復集中リハビリテーションの転帰 ～診療ガイドライン策定に向けて

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)においてバランス・歩行練習を中心として短期集中リハビリテーション(リハ)は、半年から1年にかけて小脳性運動失調や歩行障害を改善することが示唆されている。さらに長期の機能維持に貢献する介入は課題である。本研究は短期集中リハの反復がSCD患者の機能維持に与える影響を検討した。約4年間に1~2年の間隔で2~4回の集中リハを受けたSCD患者12名(平均年齢59.6歳、女性8)。小脳性運動失調の指標としてScale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA 0-40点)、歩行速度、日常生活動作(ADL)の指標としてFunctional Independence Measure 運動項目 (FIM-M 13-91点)を評価した。ベースラインの平均SARA、歩行速度、FIM-Mはそれぞれ13.0、0.69 m/秒、77.7であった。1、2、3、4回目のリハ前後の変化は、SARAでそれぞれ平均2.6(n=12)、1.8(n=12)、2.0(n=6)、4.6(n=4)、歩行速度で0.13、0.17、0.14、0.16 m/sと同等の改善が見られた。FIM-Mはそれぞれ3.5、7.3、9.5、11.5と病状の進行とともに改善が有意に大きくなった(p<0.01)。ベースラインから最終リハ後までのSARA変化は+0.51ポイント/年であった。以上より、1~2年毎の集中リハの反復は、運動失調の進行の遅延とADLの維持に寄与する可能性が示唆された。

### 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)に関する診療ガイドラインの策定において、海外の研究者と情報を共有し、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専門誌にコンセンサス論文を執筆した(Cerebellum. 2014;13:248-68)。しかし、国際的にもリハ介入の長期予後に関する研究がほとんどないことが判明した。そこで既報(Neurorehabil Neural Repair 2012;26:515-22)の多施設介入研究対象患者を中心として、反復的に集中リハを実施

し、約4年の追跡データを解析した

### B. 研究方法

対象はSCD12例(SCA3 2例, SCA6 1例, SCA31 3例, CCA 6例)、女9例、平均年齢±SE、59.6±4.2才、罹病期間7.7±0.6年(3~10年)、介入反復2回が6例、3回が2例、4回が4例。介入内容はバランス・歩行練習を主体とした理学療法1時間/日、上肢練習やADL練習を中心とした作業療法1時間/日を行い、2・3・4回目は構音や嚥下練習を中心とした1時間/日を必要に応じて行った。入院日数±SDは1回目

33.0±2.0 日、2 回目 43.4±3.7 日、3 回目 43.7±5.0 日、4 回目 44.3±3.4 日、入院間隔は 577.7±70.5 日、総フォロー期間 1172.1±199.4 日 (382~2613 日)であった。

転帰指標は、小脳性運動失調には SARA (Scale for the Assessment and Rating of Ataxia)、ADL には Functional Independence Measure 運動スコア(FIM-M、13 項目、1 項目は全介助 1~自立 7 点、総点数 13 点~91 点)、および歩行速度(m/s)とした。

### (倫理面への配慮)

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。

## C. 研究結果

ベースラインの SARA, FIM-M, 歩行速度(SE)はそれぞれ 13.0 (1.1), 77.7 (2.0), 0.69 (0.10) meter/second であった。リハ後の SARA の改善は 1, 2, 3, 4 回目それぞれ 2.6 (0.6), 1.8 (0.4), 2.0 (0.9), 4.6 (0.9)、同様に歩行速度はそれぞれ 0.13 (0.03), 0.17 (0.05), 0.14 (0.08), 0.16 (0.08)であり、反復にもかかわらず、同等の効果を認めた。さらに FIM-M の改善それぞれ 3.5 (0.8), 7.3 (1.0), 9.5 (0.9), 11.5 (1.6)であり、ADL に対する効果は病状の進行とともに有意に高まった( $P<0.01$ )。一日あたりの点数変化(改善効率)は図 1 の通りであり、同様の傾向が確認された。また SARA が 15~20 点以上になると ADL に支障が出る傾向が強く(FIM-M 点数 65 未満)、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。2 回目のリハ後まで(平均 697 日)の SARA の悪化は 0.65 (0.35)/年、3 回目のリハ後まで(平均 1312 日)の SARA の悪化は 0.70 (0.44)/年、ベースラインから最終リハ後(平均 1172 日)までの SARA の悪化は 0.51 (0.34) /年であった。

## D. 考察

反復集中リハにおいて、ベースラインの SARA, FIM-M, 歩行速度は低下した。リハ後の利得は、SARA・歩行に関しては改善効率が低下傾向にあるが、FIM-M はむ

しろ有意に改善効率が有意に上昇しており、病期の進行にしたがってリハのターゲットは impairment から disability に変遷していくと考えられた。

自然史研究における SARA の悪化は、本邦では SCA6 の 3 年のフォローで 1.33/年(Yasui K, et al. Orphanet J Rare Dis. 2014;9:118)、欧州における 4 年のフォローでは、SCA1 で 2.11 (0.12)、SCA2 で 1.49 (0.07)、SCA3 で 1.56 (0.08)、SCA6 で 0.80 (0.09)であった(Jacobi H, et al. Neurology 2011;77:1035-41, Lancet Neurol 2015;14:1101-1108)。一方、反復集中リハをおこなった患者においては SARA の悪化が 0.51~0.70/年であり、このような介入が小脳性運動失調の進行を遅らせる可能性が示唆された(図 2)。

反復リハの間欠期で、在宅リハや自主練習の程度によりベースラインや利得が影響を受けるかどうかは今後の課題であるが、反復集中リハと在宅における活動性の維持・向上のための介入・モニタリングがうまくカップルされれば、機能低下の防止により有効であるかも知れない。

## E. 結論

集中リハの効果は小脳性運動失調や歩行に対しては経時的には小さくなる傾向にあるが、ADL に対してはむしろ大きくなる。病期の進行にしたがってリハのターゲットは impairment から disability に変遷していくと考えられた。さらに反復集中リハは自然経過と比較して、病状の進行に伴う機能低下を、少なくとも 3 年は軽減されることが示唆された。

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Kokubo K, Suzuki K, Hattori N, Miyai I, Mori E. Executive dysfunction in patients with putaminal hemorrhage. J Stroke

- Cerebrovasc Dis 2015;24(9):1978-85.
2. Dorsch AK, Thomas S, Xu X, Kaiser W, Dobkin BH, on behalf of the Si, and on behalf of the SIRRRACT investigators (Miyai I, Kawano T). SIRRRACT: An International Randomized Clinical Trial of Activity Feedback During Inpatient Stroke Rehabilitation Enabled by Wireless Sensing. *Neurorehabil Neural Rep.* 2015;29(5):407-15.
  3. Miyai I. Physical therapy and rehabilitation in patients with degenerative cerebellar diseases: current evidence and future direction. In: Wada K ed. *Neurodegenerative Disorders as Systemic Diseases*. Springer, 2015:217-235.
  4. 宮井一郎.脳卒中リハビリテーションの新潮流. *脳* 21.2015;18(3):192-197
  5. 三原雅史,宮井一郎.Functional NIRS. *Clinical Neurosci* 2015;33(7):797-800
  6. 宮井一郎. 小脳性運動失調症のリハビリテーション. *医学のあゆみ* 2015;255(10);1068-1073
  7. 宮井一郎.神経難病のリハビリテーション 脊髄小脳変性症に対する短期集中リハビリテーション. In: 西澤編. *すべてがわかる神経難病医療*. 中山書店 2015:196-201.
  8. 宮井一郎. Use-dependent plasticity. In: 里宇編. *神経科学の最前線とリハビリテーション 脳の可塑性と運動*. 医歯薬出版, 2015:26-29.
  9. 宮井一郎. ニューロモデュレーション.各種治療の使い分けと適応判断. In: 里宇編. *神経科学の最前線とリハビリテーション 脳の可塑性と運動*. 医歯薬出版, 2015:34-37.

10. 宮井一郎. 意欲・モチベーションとリハビリテーション. In: 里宇編. *神経科学の最前線とリハビリテーション 脳の可塑性と運動*. 医歯薬出版, 2015:235-237.

## 2. 学会発表(国際学会のみ記載)

1. Mihara M, Fujimoto H, Hattori N, Kawano T, Hatakenaka M, Yagura H, Miyai I, Watanabe Y, Kitazawa S, Mochizuki H. Functional NIRS-mediated neurofeedback for cerebellar ataxia: potential therapy for augmenting rehabilitative intervention. 19th international congress of Parkinson's disease and movement disorders, June 16th, 2015, San Diego, USA
2. Miyai I. Neurorehabilitation for cerebellar degenerative disease. 1<sup>st</sup> Asia-Oceania Congress of Neurorehabilitation, September 4<sup>th</sup>, 2015, Seoul, Korea
3. Fujimoto H, Mihara M, Hattori N, Hatakenaka M, Yagura H, Kawano T, Mochizuki H, Miyai I. Does the attentional status affect the efficacy of the Neurofeedback-based rehabilitation?: preliminary analysis using functional-NIRS-mediated (Neurofeedback) system. Annual meeting of American Society of Neurorehabilitation, October 15<sup>th</sup>, 2015, Chicago, USA.
4. Kawano T, Hattori N, Uno Y, Kitajyo K, Hatakenaka M, Yagura H, Fujimoto H, Yoshioka T, Nagasako M, Miyai I. EEG phase synchrony of sensorimotor area reflects limb functions after stroke. 45th annual meeting of Society for Neuroscience, October 18<sup>th</sup>, 2015, Chicago, USA.
5. Mihara M, Fujimoto H, Hattori N, Watanabe Y, Kawano T, Hatakenaka M, Yagura H, Miyai I, Mochizuki H. fNIRS-mediated Neurofeedback associated with mental practice with motor imagery enhances gait recovery after stroke: interim analysis of randomized clinical trial. 45th annual meeting of Society for Neuroscience, October 19<sup>th</sup>, 2015, Chicago, USA.

## H. 知的財産権の出願・登録状況(予定含む)

### 1. 特許取得

なし

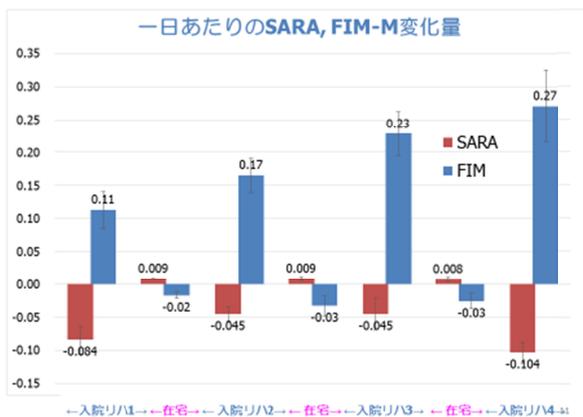
## 2. 実用新案登録

なし

## 3. その他

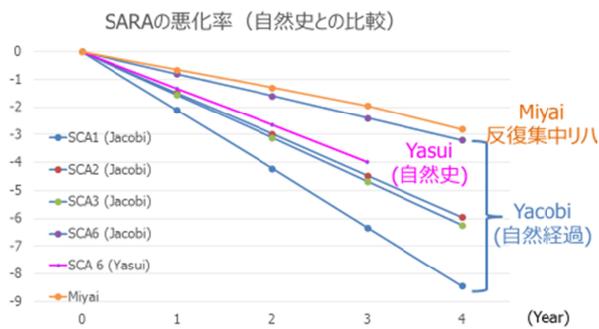
なし

図 1 反復集中リハとその間欠期における SARA、FIM-M の一日あたりの変化量



説明は本文参照

図 2 反復リハ介入例と自然史における SARA の変化の比較



説明は本文参照。

## 皮質性小脳萎縮症診断基準案を満たす症例の臨床的検討：信州大学症例

研究分担者：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  
研究協力者：中村 勝哉 信州大学医学部附属病院 遺伝子診療  
松嶋 聡 信州大学医学部附属病院 脳神経内科，リウマチ・膠原病内科  
桑原 聡 千葉大学大学院医学研究院 神経内科学

### 研究要旨

昨年度本研究班で作成した CCA 診断基準案に従って、孤発性失調症患者 169 名をスクリーニングした。probable/possible CCA に該当する患者は 29 名（約 17%）であり、そのうち 18 名（約 62%）は純粹小脳型と考えられた。本基準案は参考にした Abele らの診断基準と比べて、より厳密に MSA を除外し得る診断基準案と考えるが、抽出した probable/possible CCA 患者には一定の割合で小脳外徴候が見られた。従来から CCA は従来から純粹小脳型のイメージが強かったが、今回の検討から現状ではこの患者群を CCA に代えて、“idiopathic cerebellar ataxia (ICA)”と呼ぶことは妥当ではないかと思われる。

### A. 研究目的

我が国では従来から皮質性小脳萎縮症（CCA）は多系統萎縮症（MSA）と並ぶ代表的な孤発性小脳失調症と見なされてきた<sup>1)</sup>。ただし、MSA と異なり、CCA は除外診断に大きく依存することから結果的に多様な疾患、病態を含むことが指摘されてきた。昨年度本研究班において Abele ら<sup>2)</sup>の診断基準を参考に信州大学・千葉大学合同による CCA 診断基準案を作成した。今回この診断基準を満たす患者の臨床的特徴を検討し、診断基準の実用性や問題点を検証した。

### B. 研究方法

1996 年以降に当院で集積した、家族歴が明らかでない、小脳失調症患者 169 名を対象とした。臨床情報は診療録（当院受診患者）および所定の調査シート（他院からの遺伝子検査依頼の患者）を用いた。

### （倫理面への配慮）

本研究に際して、「孤発性小脳皮質性萎縮症（cortical cerebellar atrophy; CCA）の遺伝子解析」として信州大学遺伝子解析倫理委員会の承認を得た（承認番号 467、2014 年 5 月 13 日）。

### C. 研究結果

169 名のうち、遺伝子検査は 100 名に実施し、検査陽性 17 名を除外した（支持項目 3 による）。後に両親血族婚が判明した 2 名（主要項目 1 による）、発症が 20 歳未満 7 名、非進行性、あるいは画像所見で小脳萎縮なしの 5 名を除外した（主要項目 2、3 による）。さらに評価時、あるいは経過観察中に MSA と診断された 70 名、MSA とは診断できないものの脳幹萎縮を伴う 8 名を除外した（支持項目 1、2）。アルコール性などの他疾患 17 名を除外し（除外項目 1、2）、残った 43 名のうち、病歴や神

経所見などの臨床情報が乏しい 14 名を除外した。最終的に 169 名中、probable/possible CCA の診断基準を満たした患者はそれぞれ 18 名、11 名であった。結果的に、169 名中、主要項目で除外されたのは 14 名、支持項目で除外されたのは 95 名、除外項目に該当したのは 17 名、それ以外の理由で除外されたのは 14 名であった。

probable/possible CCA 患者 29 名の平均発症年齢は 55.0 歳 (39 ~ 72 歳)、平均診断時年齢は 65.6 歳、平均罹病期間は 10.6 年であった。小脳症状以外の臨床症状としては、腱反射低下 (6 名、21%)、Babinski 徴候陽性 (4 名、14%)、認知機能低下 (3 名、10%)、パーキンソニズム (1 名、3%)、振動覚低下 (1 名、3%) が見られた。脳画像においては全例に小脳萎縮が見られ、他に大脳萎縮が 4 名 (14%)、大脳白質病変が 2 名 (7%) に認められた。

#### D. 考察

孤発性失調症 169 名中 29 名 (約 17%) が CCA 診断基準案を満たした。遺伝子検査を行った probable CCA に限定すれば 18 名 (約 11%) であった。

今回の 169 名の中には遺伝子検査を目的として紹介された患者 (66 名) が含まれているため遺伝子検査実施率が全体として約 60% であるが、通常の受診患者に限れば、検査実施率 (36 名/103 名、約 35%) に留まり、孤発性患者における遺伝子検査の困難さを反映していると思われる。それだけに詳細な家族歴の聴取は重要であるが、probable/possible CCA 患者 29 名のうち、15 名では孤発性の 3 要件の中でも片親、あるいは両親が 60 歳以前に死亡、あるいは両親の情報が得られなかった

29 名の患者のうち 18 名 (約 62%) は純粋小脳型に合致したが、他は認知症、錐体路徴候、パーキンソニズムなど、何らかの小脳外徴候が見られた。Abele ら<sup>2)</sup>の検討では、純粋

小脳型は 15% (4 名/27 名) とされているが、この頻度の差異は本診断基準案では支持項目 2 により「脳幹萎縮」を認める患者を除外した影響が大きいのではと思われる。ただし、29 名中 7 名は発症から 5 年以内であり、今後、MSA に移行する可能性も踏まえた経過観察が必要である。

現在の診断基準案では発症から 5 年以上経過しても MSA の診断基準を満たさず、かつ脳幹萎縮を認める患者は CCA から除外されることになる。このような患者をどのように位置づけるか、が課題である。

#### E. 結論

CCA 診断基準案に従って、孤発性失調症患者 169 名をスクリーニングした。頻度は少ないながら (約 17%) 従来から CCA と理解されてきた病型に合致する患者は存在する。これらの患者においては稀ならず小脳外徴候が認められることから、純粋小脳型のイメージが強い CCA に代えて“idiopathic cerebellar ataxia (ICA)”と呼ぶことは妥当ではないかと思われる。

#### [参考文献]

[雑誌]著者名.題名.誌名.発行年:巻数;頁

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: 189-197.

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: 1384-1389.

#### F. 健康危険情報

なし

## G.研究発表 (2015/4/1~2016/3/31 発表)

### 1.論文発表

著者名.題名.誌名.発行年:巻数;頁-頁

1. Yahikozawa H, Yoshida K, Shunichi S, Hanyu N, Doi H, Miyatake S, Matsumoto N. Predominant cerebellar phenotype in spastic paraplegia 7 (SPG7). *Hum Genome Variat* 2015: 2; 15012. (doi:10.1038/hgv.2015.12)
2. 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* 2015: 350 (1-2); 90-92.
3. Matsushima A, Yoshida K, Genno H, Murata A, Matsuzawa S, Nakamura K, Nakamura A, Ikeda S. Clinical assessment of standing and gait in ataxic patients using a triaxial accelerometer. *Cerebellum Ataxias* 2015: 2; 9. doi: 10.1186/s40673-015-0028-9. eCollection 2015.

### 2.学会発表

発表者名.題名.学会名.発表地,発表日.

1. 松嶋聡,吉田敏一,吉田邦広,池田修一. 無セルロプラスミン血症に対する経口鉄キレート剤の治療効果の検討.第19回ウイルソン病研究会.東京,2015.5.9.
2. 所宏美,岡野透,橋本稔,吉田邦広,中村昭則,中村勝哉. 脊髄小脳変性症患者の歩行解析.ロボティクス・メカトロニクス講演会2015.京都,2015.5.18.
3. 吉田邦広,中村勝哉,松嶋聡,池田修一. 皮質性小脳萎縮症の臨床診断の深度に関する検討—診断基準案の策定に向けて—.第56回日本神経学会学術大会.新潟,2015.5.21.

4. Matsushima A, Yoshida K, Genno H, Murata A, Nakamura K, Nakamura A, Ikeda S. Estimation of gait and balance in ataxic patients using a triaxial accelerometer. 第56回日本神経学会学術大会.新潟,2015.5.20.
5. 中村勝哉,吉田邦広,清水雄策,日根野晃代,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,松嶋聡,井上敦,池田修一. 脊髄小脳失調症31型の自然史.第56回日本神経学会学術大会.新潟,2015.5.21.
6. 土井宏,吉田邦広,牛山雅夫,谷佳津子,松本直通,田中章景. Late-onset spstic ataxia phenotype related to a novel homozygous DDHD2 mutation. 第56回日本神経学会学術大会.新潟,2015.5.23.
7. 吉田邦広,矢彦沢裕之,佐藤俊一,羽生憲直,土井宏,宮武聡子,松本直通. 小脳失調症状を主徴としたSPG7の1家系.第20回Nagano Neurology Conference.松本,2015.9.26.
8. 中村勝哉,吉田邦広,古庄知己,高野亨子,涌井敬子,佐藤俊一,関島良樹,福嶋義光. 次世代シーケンサを併用した脊髄小脳変性症関連遺伝子解析の試み. 日本人類遺伝学会第60回大会.東京,2015.10.15.
9. 安井建一,矢部一郎,吉田邦広 金井数明,澤井撰,新井公人,伊藤瑞規,小野寺理,足立芳樹,佐々木秀直,桑原聡,祖父江元,西澤正豊,中島健二. 脊髄小脳失調症6型の多施設共同自然史研究. 第33回日本神経治療学会総会.名古屋,2015.11.26.
10. 松嶋聡,吉田邦広,源野広和,松澤節子,池田修一. 3軸加速度計を用いた小脳失調症に対する立位・歩行機能の定量的評価.第33回日本神経治療学会総会.名古屋

屋, 2015. 11. 26 .

**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

## 診断基準策定

### 皮質性小脳萎縮症診断基準案を満たす症例の臨床的検討：千葉大学症例

研究分担者：桑原 聡 千葉大学大学院医学研究院・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（皮質性小脳萎縮症診断基準案を満たす症例の臨床的検討：千葉大学症例）

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ている。近年の遺伝子解析技術の進歩、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。昨年度、本研究班では、吉田邦広班員（信州大学）の研究結果を含めた協議により、当班としての CCA 診断基準を作成し、提唱した。本研究では診断基準案をみたす CCA の臨床像を明らかにし本診断基準の妥当性を検討した。孤発性脊髄小脳変性症連続 172 名の 12% が CCA 診断基準 症例を満たした。その約 70% は純粋小脳型であり、古典的 CCA と思われる集団は存在すると思われた。本診断基準は CCA の抽出に有効性は認められると考えられた。

#### 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局限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、昨年度に信州大学と共同で提案した診断基準案をみたす CCA の臨床像を明らかにし本診断基準の妥当性を研究した。

#### B. 研究方法

2004 年から 2014 年までに当科を新規受診した脊髄小脳変性症 270 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連続 172 名において、CCA 診断基準案を満たす群を抽出し、それら症例について臨床情報を検

討した。CCA 診断基準案を以下に示す。

---

## CCA 診断基準

### (信州大学・千葉大学合案)

#### 【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
3. 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
- 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.天逝等により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.

---

#### (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ることがないように配慮し,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

診断基準案で分類した結果,孤発性脊髄小脳変性症(SCD)172名中21名がPossible/probable CCAと診断された。(うちprobable CCA 7名)その他の143名はCCAの除外診断により以下の疾患が診断された。

- ・MSA 135名
- ・免疫介在性小脳炎 3名(橋本脳症,傍腫瘍性小脳変性症各1名)
- ・SCA6/31 5名

診断基準案でProbable/possible CCAと診断された21例は,発症年齢平均54歳(20~70歳),腱反射の亢進・末梢神経障害の合併がみられる症例が存在したが,70%が小脳症状のみであった。小脳以外の画像異常としては,大脳萎縮・大脳白質病変がみられる症例が3例みられた。

## D. 考察

今回の検討において、遺伝子検査が行われ Probable CCA と診断された症例は 172 名中 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。しかし possible/probable CCA と診断された症例の 70% は純粋小脳型であり、CCA として矛盾はなく、古典的 CCA と思われる集団は存在すると考えられた。

問題点としては、若年発症群は稀な家族性 SCA が否定できないこと、観察期間の 4 年以内の症例は MSA を否定できないことが考えられる。より厳密な検証には、前向き調査が必要である。

## E. 結論

孤発性脊髄小脳変性症の 12% が ICA (CCA) 診断基準 症例を満たす。その 70% は純粋小脳型であり ICA として矛盾はなく、古典的 CCA と思われる集団は存在すると思われる。本診断基準は ICA の抽出に一定の有効性は認められる

### [参考文献]

- [雑誌] 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

- ・ 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*. 2015;349(1-2):174-8
- ・ Yamamoto T, Asahina M, Yamanaka Y, Uchiyama T, Hirano S, Sugiyama A, Sakakibara R, Kuwabara S. Urinary dysfunctions are more severe in the parkinsonian phenotype of multiple system atrophy. *Movement Disorders Clinical Practice* (in press)
- ・ 桑原 聡 . 小脳の最新知見 「皮質性小脳萎縮症」医学のあゆみ 2015;255(10):1052-54
- ・ 荒木信之, 山中義崇, Anupama Poudel, 藤沼好克, 片桐明, 桑原聡, 朝比奈正人. 脊髄小脳失調症 6 型の皮膚交感神経機能(原著論文). *発汗学* 2015;22(1):10-12
- ・ 桑原 聡 . 多系統萎縮症の生命予後予測因子 . SCD・MSA(脊髄小脳変性症・多系統萎縮症)情報誌 『Update on SCD』 2015.9

### 2. 学会発表

- ・ 山本達也, 朝比奈正人, 内山智之, 平野成樹, 山中義崇, 布施美樹, 柳澤 充, 古閑靖子, 榊原隆次, 桑原 聡. 進行性核上性麻痺の排尿障害の特徴—パーキンソン病・多系統萎縮症との比較 . 第 56 回日本神経学会学術大会 . 新潟 . 2015.5.20-23
- ・ 内山智之, 山本達也, 宮本雅之, 国分則人, 渡邊由佳, 鈴木圭輔, 門脇太郎, 橋本謙一, 加賀勘家, 柴田千晴, 山西友典, 榊原隆次, 桑原 聡, 平田幸. 多系統萎縮症患者は下部尿路機能障害で神経内科よりも先に泌尿器科を受診する . 第 68 回日本自律神経学会総会 .

名古屋 . 2015.10.29-30

・山本達也, 朝比奈正人, 山中義崇, 荒木信之,  
平野成樹, 内山智之, 桑原聡. 多系統萎縮症  
患者における起立性低血圧と残尿量の関係-  
病型別の検討 .第 68 回日本自律神経学会総会 .

名古屋 . 2015.10.29-30

発表者名.題名.学会名.発表地,発表日.

## **H.知的財産権の出願・登録状況**

なし

### **1.特許取得**

なし

### **2.実用新案登録**

なし

### **3.その他**

なし

## 痙性対麻痺に対する ITB 療法の治療効果臨床評価尺度の作成に向けて

研究分担者：瀧山 嘉久 山梨大学大学院総合研究部医学域 神経内科学

研究協力者：一瀬佑太，高 紀信，長坂高村，新藤和雅

山梨大学大学院総合研究部医学域 神経内科学

石浦浩之，辻 省次 東京大学大学院医学系研究科脳神経医学専攻神経内科

JASPAC Japan Spastic Paraplegia Research Consortium

### 研究要旨

遺伝性痙性対麻痺患者における ITB 療法の治療効果を評価するための臨床評価尺度の作成へ向け、5 例の遺伝性痙性対麻痺患者において臨床評価を行なった。ITB 療法導入前に比して、導入後では、両側の股関節、膝関節、足関節、計 6 力所の平均 Ashworth scale、10 メートル歩行における歩数・歩行時間、自動運動による下肢関節（股関節、膝関節、足関節）可動域が改善を認め、治療効果を反映していると考えられた。また、当科で独自に作成した ITB 両方導入前後の症状自己評価スケールを参考評価したところ、痙縮の他、筋痙攣痛、睡眠障害などに関する改善度が反映された。以上の各評価項目は臨床評価項目として適すると考えられた。今後は多施設、多症例での評価が必要と考える。

### A. 研究目的

本邦ではこれまでに 200 例以上の痙性対麻痺患者に髄腔内バクロフェン（ITB：intrathecal baclofen）療法が導入されており、今後も症例数は増えていくと考えられる。ITB 療法の治療評価に関する報告は過去にも成されているが、標準的に利用されている評価尺度は存在していない<sup>1,2)</sup>。今回、ITB 療法の治療効果を評価するための臨床評価尺度の作成へ向け、痙性対麻痺患者における ITB 療法の症状改善効果と、日常生活上の有益性について検討した。

### B. 研究方法

ITB 療法導入後の純粋型痙性対麻痺 5 例（SPG4：2 例，SPG8：1 例，原因遺伝子不明の常染色体優性遺伝性痙性対麻痺：2 例）

において、両側の股関節、膝関節、足関節、計 6 力所の平均 Ashworth scale、10 メートル歩行における歩様・歩数・歩行時間、自動運動による下肢関節（股関節、膝関節、足関節）可動域の 3 項目に関する、ITB 療法導入前後の 2 点間比較を行なった。日常生活における自覚的な改善点や、レストレスレッグス症候群重症度スケール（IRLS：International Restless Legs Syndrome Rating Scale）を参考に、当科で独自に作成した ITB 両方導入前後の症状自己評価スケールを参考評価項目とした<sup>3)</sup>。

### (倫理面への配慮)

個人情報取り扱いについて、山梨大学個人情報保護規定に従って管理を行なった。

### C. 研究結果

痙縮は全例で改善を認め、下肢平均 Ashworth

scale は  $0.68 \pm 0.39$  ポイント低下した。下肢関節可動域は、1例のみ膝関節可動域が不変であったが、平均で股関節  $18 \pm 12^\circ$ 、膝関節  $23.4 \pm 23.4^\circ$ 、足関節  $40.2 \pm 34.2^\circ$  の可動域改善を得た。全例とも未だ痙性歩行ではあるものの、導入以前に比べ歩行時の安定性が増した。1例を除き、10メートル歩行の歩数が減り、歩行時間が短縮した。歩数の改善は平均  $2.1 \pm 2.9$  歩、歩行時間の改善は平均  $3.4 \pm 3.4$  秒であった。歩行時間と歩数に改善を得なかった1例は、最もバクロフェン投与量の少ない症例であった。また、全症例で、痙縮の改善に伴う筋痛や筋痙攣頻度の軽減を得た。自覚的な睡眠の質の改善も得ることができ、これらの点は症状自己評価スケールに反映されていた。

#### **D. 考察**

総じて、全例とも ITB 療法の有効性が確認され、いずれの評価項目も患者の臨床症状の変化を反映していた。臨床評価尺度の作成にあたっては、痙縮と下肢の可動域、歩様を中心とした客観的な評価項目の他に、患者による自己評価も有用な評価項目となり得ると考えられた。臨床評価尺度作成に向け、評価の継続、妥当性の検討を続ける必要があるが、今後は多施設、多症例での検討を要すると考える。

#### **E. 結論**

ITB 療法導入後の痙性対麻痺患者 5 例の臨床評価を行なった。痙性対麻痺に対する ITB 療法の臨床評価尺度作成に向けて、今後は多施設、多症例での検討が必要と考えられた。

#### **[参考文献]**

1. Rektand T. Clinical assessment and management of spasticity: a review. *Acta Neurol Scand.* 2010;122:62-66.
2. Platz T, Eickhof C, Nuyens G, Vuadens P. Clinical scales for the assessment of spasticity, associated phenomena, and function: a systematic review of the literature. *Disabil Rehabil.* 2005;27:7-18.
3. Abetz L, Arbuckle R, et al. The reliability, validity and responsiveness of the International Restless Legs Syndrome Study Group rating scale and subscales in a clinical trial setting. *Sleep Med.* 2006;7:340-349.

#### **F. 健康危険情報**

なし

#### **G. 研究発表**

##### **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**

特になし

##### **2. 実用新案登録**

特になし

##### **3. その他**

特になし

## 運動失調症患者登録・自然歴調査 J-CAT

研究分担者：石川 欽也<sup>2)</sup>、宇川 義一<sup>3)</sup>、吉良 潤一<sup>4)</sup>、桑原 聡<sup>5)</sup>、佐々木 秀直<sup>6)</sup>、  
祖父江 元<sup>7)</sup>、高嶋 博<sup>8)</sup>、瀧山 嘉久<sup>9)</sup>、辻 省次<sup>10)</sup>、中島 健二<sup>11)</sup>、西澤 正豊<sup>12)</sup>、  
吉田 邦広<sup>13)</sup>、水澤 英洋<sup>1)</sup>

所属<sup>1)</sup> 国立精神・神経医療研究センター病院、<sup>2)</sup> 東京医科歯科大学医学部附属病院長寿・  
健康人生推進センター、<sup>3)</sup> 福島県立医科大学神経内科学、<sup>4)</sup> 九州大学大学院医神経内科、  
<sup>5)</sup> 千葉大学医学部神経内科学、<sup>6)</sup> 北海道大学大学院神経内科学、<sup>7)</sup> 名古屋大学大学院神経  
内科学、<sup>8)</sup> 鹿児島大学大学院神経内科・老年病学、<sup>9)</sup> 山梨大学医学部神経内科学、<sup>10)</sup> 東京  
大学医学部附属病院神経内科、<sup>11)</sup> 鳥取大学医学部脳神経内科学、<sup>12)</sup> 新潟大学脳研究所神  
経内科学、<sup>13)</sup> 信州大学医学部神経難病学講座神経分子遺伝学

### 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を整備した。3)多施設共同の遺伝子解析の体制を整備した。4)研究計画の施設内倫理申請を行い、承認を得た。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、脊髄小脳変性症(SCD)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。当施設ではすでにこれらの条件を充足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<sup>1)</sup>。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)

J-CAT の研究計画について倫理申請を行い、倫理委員会による承認を得た。

## C. 研究結果

本年度は、クラウドサーバーを用いた Web 登録システムを構築した。本システムは独自の検索可能暗号化の手法により、VPN と同等の安全性を認証されている。前年度に考案した臨床情報・検査の登録項目を実装した。一方、多施設共同の遺伝子検査体制の整備を行った。遺伝形式と疾患頻度、検査の労力と費用を考慮した遺伝子検査の流れを構築した。SRL を介した検体ロジスティクスを整備した。また、J-CAT の研究計画について倫理申請を行い、倫理委員会による承認を得た。

一方、効率よい遺伝子検査システムの構築には、疾患の分子疫学の解明が必要である。本年度は、前年度までの解析で病型確定例の少なかった 40 歳以下の発症例について、常染色体劣性遺伝性 SCD を中心に分子遺伝学的な解析を追加した。当施設の SCD 140 例中 40 歳以下発症例は 49 名であった。そのうち病型確定例は MJD/SCA3、DRPLA 各 7 名、SCA1、SCA2 各 1 名の計 16 名であった。病型未確定例のうち複数世代発症例が 4 例、同胞発症例が 3 例、孤発例が 24 例であった。臨床的に AOA2、AVED、AT が疑われた患者は含まれていなかった。同胞発症例と孤発例の計 27 例に対して、*APTX*、*SACS* 及び、未診断の運動失調症で変異頻度の高いことが最近報告された *SPG7*<sup>2)</sup> の全エクソンを直接塩基配列検査法で解析した。全体で、新規の同義性塩基置換を 4 個 (ホモ接合性 1 個、ヘテロ接合性 3 個) 既知の非同義性塩基置換を 6 個 (ホモ接合性 1 個、ヘテロ接合性 5 個) 既知の同義性塩基置換を 101 個 (ホモ接合性 5 個、ヘテロ接合性 96 個) 認めた。*SACS* 遺

伝子において、新規の複合ヘテロ接合性欠失変異を認め、病原性変異と考えられた。変異陽性例は、典型的な臨床経過及び画像所見を呈していた。他には明らかな病原性変異は認めなかった。

## D. 考察

今後、J-CAT については、前向き自然歴研究における評価項目の選定、Clinical research coordinator(CRC)による電話インタビューの体制を整え、実際の患者登録を開始する。遺伝子検査においては、若年発症例における本邦での分子疫学は、既報告と異なっている可能性が考えられた。*SACS* 遺伝子については、巨大な遺伝子であり解析には手間がかかること、今回の解析では非典型例における変異は認められなかったことから、遺伝子解析は特徴的な所見を呈した症例に限定するのが効率的と考えられた。また、exome-first approach の有効性が示唆された。

## 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。遺伝子解析の体制も構築している。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.
- 2). Pfeffer, G., Pyle, A., Griffin, H., Miller, J., Wilson, V., Turnbull, L., Fawcett, K., Sims, D., Eglon, G., Hadjivassiliou, M.,

Horvath, R., Németh, A. & Chinnery, P.F. **SPG7 mutations are a common cause of undiagnosed ataxia.** *Neurology* 2015, 84, 1174-1176.

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表 (2015/4/1~2016/3/31 発表)

### 1. 論文発表

1. Mitsui, J., Matsukawa, T., Sasaki, H., Yabe, I., Matsushima, M., Durr, A., Brice, A., Takashima, H., Kikuchi, A., Aoki, M., Ishiura, H., Yasuda, T., Date, H., Ahsan, B., Iwata, A., Goto, J., Ichikawa, Y., Nakahara, Y., Momose, Y., **Takahashi, Y.**, Hara, K., Kakita, A., Yamada, M., Takahashi, H., Onodera, O., Nishizawa, M., Watanabe, H., Ito, M., Sobue, G., Ishikawa, K., Mizusawa, H., Kanai, K., Hattori, T., Kuwabara, S., Arai, K., Koyano, S., Kuroiwa, Y., Hasegawa, K., Yuasa, T., Yasui, K., Nakashima, K., Ito, H., Izumi, Y., Kaji, R., Kato, T., Kusunoki, S., Osaki, Y., Horiuchi, M., Kondo, T., Murayama, S., Hattori, N., Yamamoto, M., Murata, M., Satake, W., Toda, T., Filla, A., Klockgether, T., Wullner, U., Nicholson, G., Gilman, S., Tanner, C.M., Kukull, W.A., Stern, M.B., Lee, V.M., Trojanowski, J.Q., Masliah, E., Low, P.A., Sandroni, P., Ozelius, L.J., Foroud, T. & Tsuji, S. Variants associated with Gaucher disease in

multiple system atrophy. *Annals of clinical and translational neurology* 2015:2, 417-426.

2. Fujisawa, T., Yamaguchi, N., Kadowaki, H., Tsukamoto, Y., Tsuburaya, N., Tsubota, A., Takahashi, H., Naguro, I., **Takahashi, Y.**, Goto, J., Tsuji, S., Nishitoh, H., Homma, K. & Ichijo, H. A systematic immunoprecipitation approach reinforces the concept of common conformational alterations in amyotrophic lateral sclerosis-linked SOD1 mutants. *Neurobiol Dis*, 2015:82, 478-486.

### 2. 学会発表

発表者名. 題名. 学会名. 発表地, 発表日.

Yuji Takahashi, Masahiro Kanai, Shoko Watanabe, Miho Murata. **Genetic aspects of sporadic spinocerebellar degeneration in the Japanese population.** American Society of Human Genetics 65th Annual Meeting, Baltimore, Maryland, USA, Oct. 6-10, 2015.

## 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

## 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

研究分担者 金谷 泰宏 国立保健医療科学院 健康危機管理研究部  
研究協力者 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が担うこととされた。平成 26 年度においては脊髄小脳変性症について病型別に疾病の病態をとりまとめ、平成 27 年度においては、多系統萎縮症を対象に 2004 年～2008 年までに新規に特定疾患治療研究事業に登録のあった 4949 例のうち連続して 3 年間の臨床調査個人票情報を把握し得た 80 例の予後評価を行った。

### 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ことから、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、2004 年度から 2008 年度までに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、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多系統萎縮症患者 4949 例を対象に図 1 の診断アルゴリズムに沿って症例を絞り込み、3 年間連続して登録のあった 80 例を対象とした(図 2)。なお、調査項目は、特定疾患治療研究事業に基づく臨床調査個

人票(2003年度以降に導入された書式)より引用した。調査項目は、[1]男女比、平均発病年齢、家族歴、[2]初発症状、[3]神経症状(「歩行と姿勢」、「四肢の運動機能」、「自律神経症状」、「その他の神経所見」)、[4]画像所見、[5]生活状況、[6]治療の6項目からなる。

[3]神経症状はA~Kまで5段階から9段階で評価を行った。「歩行と姿勢」はA-Eを、「四肢の運動機能」についてはF~Kを用いることとした。「小脳症状」はF・Gを、「パーキンソニズム」はH~Kを用いた。統計については、カイ二乗検定及び一元配置分散分析を用いた。

#### (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

#### C.1 登録時の疾患群別の比較(表1)

(1) 3年連続して臨床症状の記載のあった多系統萎縮症80名のうち線条体黒質変性症(SND)、シャイ・ドレーガー症候群(SDS)、オリブ橋小脳萎縮症(OPCA)はそれぞれ17%(14名)、11%(9名)、69%(55名)で、男女比や平均発病年齢に有意な差は認められなかった(カイ二乗検定  $p=0.36$ , 一元配置分散分析  $p=0.53$ )。家族歴は、すべての症例で認められなかった。

(2) 初発症状について、失調症状と自律神経障害はオリブ橋小脳萎縮症に有意に多い傾向が認められた( $p<0.001$ ,  $p=0.022$ )。パーキンソニズムは線条体黒質変性症に多い傾向を示した( $p=0.002$ )。

(3) 神経症状については、線条体黒質変性症(SND)、シャイ・ドレーガー症候群

(SDS)

、オリブ橋小脳変性症(OPCA)別に初年度の障害度を比較した。「歩行と姿勢(A~E, 5~32点): 図3」及び「四肢の運動機能(F~K, 6点~30点): 図4」のいずれの項目において、SNDは、SDS及びOPCAと比較して有意に強い障害を示した。「小脳症状(F+G, 2~10点)」については、3疾患群で有意な差は認められなかったが、「パーキンソニズム(H~K, 4~20点)」は、SNDにおいて他疾患群と比較して強い障害を示した。総合的な評価においてもSNDは他の疾患群と比較して障害が重い傾向を示した(図5)。「自律神経症状」については、OPCAで起立性低血圧及び構音障害が多く認められた(カイ二乗検定  $p=0.004$ ,  $p=0.013$ )。失神・眼前暗黒感はSDSで多い傾向が示された(カイ二乗検定  $p=0.021$ )。SNDでは、痴呆症状、幻覚、核上性垂直眼球性運動麻痺(カイ二乗検定  $p=0.009$ ,  $p=0.009$ ,  $p=0.010$ )が多く認められた。

(4) 画像所見はOPCAにおいて、「異常あり」が小脳、脳幹、橋のレベルにおいて有意に高く認められた(カイ二乗検定  $p<0.001$ )。SNDでは、線条体において「異常あり」が有意に高く認められた(カイ二乗検定  $p=0.005$ )。

(5) 生活状況ではSNDに「部分介助」及び「不能」が有意に高い傾向が認められた。一方で、OPCAでは、食事、整容、更衣で自立できる症例が多い傾向が認められた。

(6) 治療においては、3疾患群で有意な差は認められなかった。

#### C.2 疾患群別の神経症状の3年間の推移の比較(表2)

(1) SNDは、登録時において歩行と姿勢(A~E)、小脳症状(F+G)、パーキンソニ

ズム (H~K)、四肢の運動機能 (F~K)、神経症状(A~K)のいずれの項目で SDS 及び OPV

CA と比較して高い値を示した。

(2) OPCA は、歩行と姿勢のすべての項目

において (図 6~10) 悪化傾向にあった。SND は「前屈姿勢の有無」、「姿勢の安定性」以外で悪化傾向であった。SDS は「開眼時立位能力」以外で悪化傾向を示した。

(3) 小脳症状 (図 11, 12, 図 18) では、SND が急激な悪化傾向を示した。四肢運動機能においても他疾患群と比較して有意に 2 年目以降の症状の悪化が認められた (図 20)。

#### D. 考察

本研究では、多系統萎縮症の予後を評価するための生物学的指標の探索を目的に新規登録時から連続して 3 年間、連続して予後を追えた症例を対象に分析を行った。この中で、\_\_ら (Neurology. 71(9):p670-676.2008) による診断基準を 2004~2008 年度に登録された新規登録患者 4949 人に適用したところ 1876 例が診断基準項目の記載漏れあるいは基準を満たさないことから対象からはずれることとなった。先般、「特発性小脳失調症:ICA (旧 CCA)」の概念が示されたことから、この 4949 例に対してあらためて ICA の診断アルゴリズムを適用することでどの程度がこの疾患概念にあてはまるかについて検証を進めている。また、予後の解析については、SND は、SDS および OPCA に比して登録の段階から神経症状が強く、これは画像所見においても責任領域の異常が認められている。とりわけ、SND では痴呆症状、幻覚、核上性垂直眼球性運動麻痺が認められ、予後の比較においても

新規登録後 2 年目から急速に小脳症状の悪化が認められた。一方で、OPCA では、新規登録時において日常生活で自立している比率が高い傾向が示された。

#### 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) Sato Y, Nakatani E, Watanabe Y, Fukushima M, Nakashima K, Kannagi M, Kanatani Y, Mizushima H. Prediction of prognosis of ALS: Importance of active denervation findings of the cervical-upper limb area and trunk area. *Intractable & Rare Diseases Research*. 4(4):p181-189,2015.
- 2) 金谷泰宏. 難病制圧に向けてーアカデミアにおけるイノベーション創出の現状と展望. *ピオフィリア* 7;p7-12, 2015.
- 3) 金谷泰宏. わが国における難病とは. *日医雑誌* 144(6):p1137-1139,2015.

##### 2. 学会発表

なし

#### 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



## 多系統萎縮症に対する治験に向けたレジストリー・システムの構築 および臨床スケールの標準化に関する検討

研究分担者：辻 省次	東京大学神経内科
研究協力者：三井 純	東京大学神経内科
松川 敬志	東京大学神経内科
安田 勉	東京大学神経内科
尾方 克久	東埼玉病院神経内科

### 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（disease-modifying therapy）が見つかっておらず、新たな治療法を開発するための治験の実現が望まれる。治験を実現するためには、レジストリー・システムの構築、臨床スケールの標準化の2点が必須であると考え、実現に向けて具体化作業を継続している。

### A.研究目的

多系統萎縮症（multiple system atrophy, 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）が見つからない。我々の研究グループは、*COQ2* 遺伝子変異が家族性 MSA・孤発性 MSA 患者の発症に関与していることを報告した。*COQ2* 遺伝子は、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。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と考え、CoQ10 補充療法が治療法として有効かどうかを検討するため、治験を計画している。治験を実現するためには、レジストリー・システムの構築、臨床スケールの標準化の2点が必須であると考え。

### B.研究方法

希少難病である MSA に対して、全国的

なレジストリー・システムがあれば治験の計画や実施が大きく推進されるものと期待され、これを実現させる。レジストリー・システムのデザインに際して以下の点に留意した。

レジストリーに関わる事務作業は、秘密保持契約を結んだ医薬品開発業務受託機関に業務を委託する。

登録患者に対して定期的な ADL 調査を行う。これによって、どの重症度の患者がどれくらい登録されているかを把握でき、治験の計画に役立つとともに historical cohort としての自然歴の蓄積につながる。

レジストリー・システムの中に予めゲノム解析を組み込む。これによって遺伝子変異の有無で層別化したリクルート、治験のデザインが可能になる。

現時点では、MSA の臨床的な評価尺度として UMSARS が広く使われているため、UMSARS の標準化に関する作業を行った。

複数の日本語版が存在したため、翻訳関係者と協議を行い、原著者である Dr. Gregor Wenning の意見も求めながら、統一日本語版 UMSARS ver1.2 を作成した。

カテゴリー尺度である UMSARS においては、スケール本文に加えて、タスクの具体的な指示、重症度を反映する具体例などを補足資料として作成し、検者間一致性を高める必要がある。

今後、統一日本語版 UMSARS ver1.2 に対して、妥当性・信頼性を検証するための試験を行う。

### **(倫理面への配慮)**

「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」ならびに「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に従い、研究倫理審査委員会の承認のもとに研究を計画・実施している。被験者に対しては、書面を用いてインフォームド・コンセントを取得した。また、個人情報の取り扱いについて十分に配慮し、研究を行った。

### **C.研究結果**

主たる研究機関である東京大学において、上述の業務委託、自然歴調査、ゲノム解析を組み込んだレジストリー・システムの設計を行い、今年度、東京大学の研究倫理審査委員会で条件付き承認を得た。今後、医薬品開発業務受託機関との業務契約を具体化し、契約書などの関連書類を精査のうえ、承認となる見込みである。

今年度、UMSARS ver1.2 を完成させた。今後、スケールに関する補足資料の作成を計画する。また、妥当性・信頼性を検証するための試験を計画する。

### **D.考察**

治験の実現に向け、レジストリー・シス

テムの構築、臨床スケールの標準化に関する作業を継続している。一研究者、一施設では成し遂げられない事業であり、本研究班全体のご理解・ご協力のもと推進することができた。

### **E.結論**

#### **[参考文献]**

[雑誌]

・三井 純．多系統萎縮症．医学のあゆみ．2015 年；255；p.1047-1051

・三井 純．多系統萎縮症の遺伝学．Annual Review 神経内科 2015．2015 年；p.35-41

[書籍] なし

### **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**

- ・ Mitsui J, Tsuji S. Genomic Aspects of Sporadic Neurodegenerative Diseases. Biochem Biophys Res Commun. 2014; 452: 221-5.29 .
- ・ Mitsui J, Matsukawa T, Sasaki H, Yabe I, Matsushima M, Dürr A, Brice A, Takashima H, Kikuchi A, Aoki M, Ishiura H, Yasuda T, Date H, Ahsan B, Iwata A, Goto J, Ichikawa Y, Nakahara Y, Momose Y, Takahashi Y, Hara K, Kakita A, Yamada M, Takahashi H, Onodera O, Nishizawa M, Watanabe H, Ito M, Sobue G, Ishikawa K, Mizusawa H, Kanai K, Hattori T, Kuwabara S, Arai K, Koyano S, Kuroiwa Y, Hasegawa K, Yuasa T, Yasui K, Nakashima K, Ito H, Izumi Y, Kaji R, Kato T, Kusunoki S, Osaki Y, Horiuchi M, Kondo T, Murayama S, Hattori N, Yamamoto M, Murata M, Satake W, Toda T, Filla A, Klockgether T, Wüllner U,

Nicholson G, Gilman S, Tanner CM, Kukull WA, Stern MB, Lee VM-Y, Trojanowski JQ, Masliah E, Low PA, Sandroni P, Ozelius LJ, Foroud T, and Tsuji S. Variants associated with Gaucher disease in multiple system atrophy. Ann Clin Transl Neurol. 2015; 2: 417-426

## 2.学会発表

- ・ 三井 純, 松川 敬志, 石浦 浩之, 市川 弥生子, 後藤 順, JAMSAC, 村山 繁雄, 高嶋 博, 佐々木 秀直, 辻 省次. 多系統萎縮症の疾患関連遺伝子の探

索 第55回神経学会学術大会,博多,2014年5月23日.

## 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

## 異なった対立遺伝子リピート数を持つ SCA6 家系の発症年齢

研究分担者：中島 健二 鳥取大学医学部脳神経内科  
研究協力者：安井 建一 同上  
中下 聡子 同上  
三井 純 東京大学医学部神経内科  
辻 省次 同上

### 研究要旨

SCA6 の一家系内において、若年発症者、高齢発症者、および遺伝学的キャリアと考えられる症例を複数認め、正常対立リピート数が発症年齢に及ぼす影響を明らかとした。正常対立リピート数が極端に短い場合は 80 歳台でも未発症の場合がありえることを明らかとし、本邦で少なからず認められる孤発性 SCA6 の発症機序を説明する一因と考えられた。

### A. 研究目的

ポリグルタミン病の多くは、伸張 CAG リピート長が発症年齢に逆相関するが、伸張リピート長のみで発症年齢が完全に規定されるわけではなく、その他の修飾因子の存在も考えられている。SCA1、SCA6 では対立遺伝子の正常範囲 CAG リピート長が発症年齢に一定の影響を与えると報告されており、近年では他の SCA の CAG リピート長が発症年齢に影響を与えることも報告され、ポリグルタミン病原因遺伝子間の interaction も考えられ、注目されている。この度 CAG リピート長 22 を持つ SCA6 家系で、対立遺伝子 CAG リピート数が発症年齢に影響を与えていることを明確に示す家系を経験し、SCA の自然史、発症要因を考える上で重要と考えられたので家系を解析し、これまで行ってきた自然史研究から得られた知見や既報告との関連性を検討した。

### B. 研究方法

SCA6 の一家系内において、若年発症者、

高齢発症者、および遺伝学的キャリアと考えられる症例において、臨床像、頭部画像、遺伝学的検査を解析し、特に発症年齢と遺伝学的検査結果に注目して検討した。

#### （倫理面への配慮）

遺伝学的検査においては、遺伝学的検査におけるインフォームドコンセントと同意を取得し行った。

### C. 研究結果

家系内にはリピート数 22/22 をもつ 40 歳台発症者と 22/13 をもつ 70 歳台発症者と 22/7 をもつ 80 歳台未発症者をそれぞれ 2 名ずつ認めた。（図 1）

同一家系内で同じリピート数 22 をもちながら、ホモ接合体の場合、対立正常リピート数が 13 の場合、7 の場合で発症年齢が明らかに異なり、対立正常リピート数が発症年齢に強く影響することを示す家系であった。

また、22/7 を持つ 2 名は画像検査でも正常と考えられた。未発症であることを説明するにあたり、SCA6 自然史研究から得られたり

ピート数総和と発症年齢の相関図（図 2）を用いると、22/7 の症例は 107 歳で発症すると推定され、80 歳台で未発症であることに合致した。

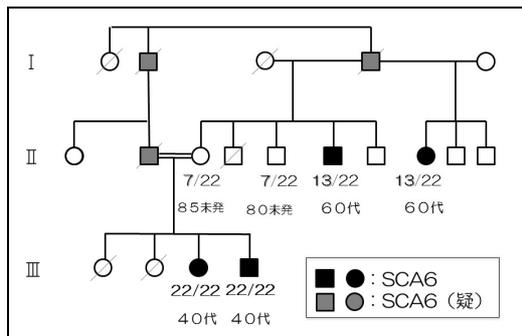


図 1 . SCA6 家系図

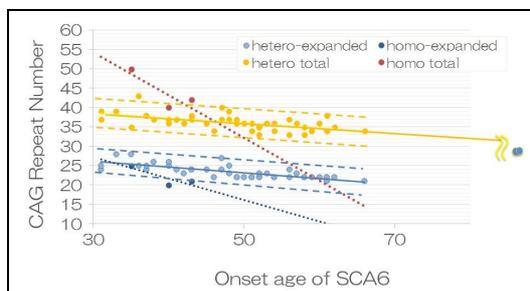


図 2 .SCA6 自然史研究で得られた発症年齢とリピート数（伸長およびリピート数総和）

#### D. 考察

高齢未発症者を含む対立遺伝子 CAG リピート数の異なる SCA6 家系を経験し、SCA6 における CAG リピート数、特に正常リピート数の発症年齢に及ぼす影響を明らかとした。また、SCA6 孤発例と出会う機序として、親世代の対立遺伝子 CAG リピートが短く未発症であったという機序を明確に提示した。発症年齢に影響を与える Genetic-factor/修飾因子はポリグルタミン病においても、まだ未解明の要素があり、さらなる検討が必要である。

#### E. 結論

SCA6 の発症年齢には対立正常リピート数も影響を与え、リピート数が極端に短い場合は 80 歳を超えた高齢であっても未発症の場合もありうる。

#### [参考文献]

- 1) Tezenas du Montcel S, et al. Modulation of the age at onset in spinocerebellar ataxia by CAG tracts in various genes. Brain. 2014; 137: 2444-55.
- 2) Tezenas du Montcel S, et al. Prediction of the age at onset in spinocerebellar ataxia type 1, 2, 3 and 6. J Med Genet. 2014; 51(7): 479-86.
- 3) Yasui et al. 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.

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- Adachi T, (Nakashima K 6 人中 6 番目) et al. Autopsy case of spinocerebellar ataxia type 31 with severe dementia at the terminal stage. Neuropathology. 2015; 35(3): 273-9.
- Mitsui J, (Nakashima K. 71 人中 41 番目) et al. Variants associated with Gaucher disease in multiple system atrophy. Ann Clin Transl Neurol. 2015; 2(4): 417-26.

##### 2. 学会発表

- 安井建一ら. CACNA1a 遺伝子 CAG リピート数が SCA6 発症年齢に及ぼす影響. 第 98 回日本神経学会中国・四国地方会. 高松, 2015/6/27
- 安井建一ら. 脊髄小脳失調症 6 型の多施設共同自然史研究. 第 33 回神経治療学会. 名古屋, 2015/11/26.

#### 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

なし

## ELOVL4 遺伝子異常による SCA34

研究分担者：石川 欽也 東京医科歯科大学医学部附属病院長寿・健康人生推進センター  
研究協力者：尾崎心<sup>1)</sup>、土井宏<sup>2)</sup>、三井純<sup>3)</sup>、佐藤望<sup>1)</sup>、飯國洋一郎<sup>4)</sup>、馬嶋貴正<sup>1)</sup>、山根清美<sup>4)</sup>、入岡隆<sup>5)</sup>、石浦浩之<sup>3)</sup>、土井晃一郎<sup>6)</sup>、森下真一<sup>6)</sup>、東美和<sup>1)</sup>、関口輝彦<sup>7)</sup>、小山主夫<sup>8)</sup>、上田直久<sup>2)</sup>、三浦義治<sup>9)</sup>、宮武聡子<sup>10)</sup>、松本直通<sup>10)</sup>、横田隆徳<sup>1)</sup>、田中章景<sup>2)</sup>、辻省次<sup>3)</sup>、水澤英洋<sup>1,11)</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分野（神経内科）
- 2)横浜市立大学大学院医学研究科 神経内科学
- 3)東京大学大学院医学系研究科神経内科学
- 4)太田熱海病院神経内科
- 5)横須賀共済病院神経内科
- 6)東京大学大学院新領域創成科学研究科バイオデータベース分野
- 7)都立神経病院神経内科
- 8)藤沢市民病院神経内科
- 9)がん・感染症センター都立駒込病院神経内科
- 10)横浜市立大学大学院医学研究科遺伝学
- 11)国立精神・神経医療研究センター病院

### 研究要旨（タイトル ELOVL4 遺伝子異常による SCA34）

これまで 30 程度の脊髄小脳失調症（SCA）の原因遺伝子が同定され年々増えているが、未だ原因が同定されていない家系も多数存在している。これら未同定の SCA は、SCA の診断・診療上大きな課題であった。

本研究では本邦の未同定 SCA 二家系の臨床的・画像的特徴を記載し、分子遺伝学的な解析を行なった。これら二家系において、発症者は 10 歳代から 50 歳代で緩徐進行性の歩行失調を主徴とし、神経学的には眼球運動障害・構音障害・四肢体幹の失調・錐体路徴候・膀胱直腸障害を認めた。皮膚病変や眼科的病変は欠き、MRI では小脳・橋の萎縮と、全例において多系統萎縮症において特徴的とされる橋十字サインまたは橋正中線状高信号を認めた。連鎖解析と次世代シーケンスを用いて ELOVL4 遺伝子にヘテロ接合性の新規変異 c.736T>G, p.W246G を同定した。

この変異（p.W246G）は、先に報告されたフランス・カナダ家系における変動性紅斑角皮症を伴う脊髄小脳失調症(SCA34)と関連する原因変異(p.L168F)と allelic な変異であり、この報告と併せると、本研究は ELOVL4 遺伝子のミスセンス変異が脊髄小脳失調症の原因となることを遺伝学的に確実とし、また皮膚病変を欠き多系統萎縮症に似た画像所見を示すことから SCA34 の臨床的スペクトラムを拡張するものと考えられる。

## A.研究目的(項目タイトル ELOVL4 遺伝子異常による SCA34)

これまで多くの脊髄小脳失調症(SCA)の原因遺伝子が同定されてきたが、今なお、2割から3割程度のSCA家系(発端者)は未同定SCAに分類されている状況であり、SCAの診療上の、あるいは診断アルゴリズム上の問題となっていた。残りの未同定SCAについては、これまで家系サイズが小さいなどの問題があり解析の困難さを伴っていた。しかし近年の連鎖解析と次世代シーケンシングを組み合わせた方法により原因遺伝子変異が同定される報告が神経変性疾患において散見されるようになってきており、本研究ではこのアプローチにより、本邦の興味深い臨床経過を呈する未同定SCA二家系について原因遺伝子変異の同定を図った。

## B.研究方法

日本人未同定SCA二家系の構成員11名(家系A:9名、家系B:2名)について、適切な説明と同意取得(インフォーム・ドコンセント)・署名を得て研究を行なった。臨床的特徴を解析するとともにMRI画像の解析、さらに遺伝子採血を行い通常の遺伝子診断のほか、高密度SNPアレイを用いた連鎖解析、次世代シーケンシングによる解析を行なった。

### (倫理面への配慮)

研究は本学医学部倫理審査委員会の承認を得て行なわれた。

## C.研究結果

発症は10歳代から50歳代であり、症状は緩徐進行性の歩行失調を主訴とした。神経学的診察では眼球運動障害・構音障害・四肢体幹の失調・錐体路徴候・膀胱直腸障害を認めた。脳MRIでは小脳・橋の萎縮と、MRIを施行できた6例全例において多系統萎縮症において特徴的とされる橋十字サインまたは橋

正中線状高信号を認めた。SNPアレイを用いた連鎖解析と次世代シーケンスを用いてELOVL4遺伝子にヘテロ接合性の新規変異c.736T>G, p.W246Gを同定した。

## D.考察

当該遺伝子変異は、先年報告されたフランス・カナダ家系にて同定された変動性紅斑角皮症を伴う脊髄小脳失調症(SCA34)と関連する原因変異(p.L168F)とallelicな変異であり、この変異の同定により、ELOVL4がSCAの原因遺伝子としてより確実となったと同時に、我々の二家系とフランス・カナダ家系の違いも大きく、SCA34の臨床的スペクトラムを拡張するものと考えられる。

また、SCA34におけるこの変異(p.W246G)をもつ患者は画像診断上は多系統萎縮症にも似た特徴を有しているため、SCAや多系統萎縮症の診断においては、橋十字サイン・橋正中線状高信号を呈するSCAで既に知られたSCA2やSCA3/MJDの他に特にSCA34にも留意すべきであると考えられた。

## E.結論

本邦未同定SCA二家系の分子遺伝学的解析により原因遺伝子変異(p.W246G in ELOVL4)を同定した。臨床的に多系統障害型の症候を呈し、画像上は多系統萎縮症にも類似した橋・小脳萎縮と橋十字サイン・橋正中線状高信号を呈したため、SCAや多系統萎縮症の診断上注意が必要である。

### [参考文献]

[雑誌] Ozaki K, Doi H, Mitsui J, Sato N, Iikuni Y, Majima T, Yamane K, Irioka T, Ishiura H, Doi K, Morishita S, Higashi M, Sekiguchi T, Koyama K, Ueda N, Miura Y, Miyatake S, Matsumoto N, Yokota T, Tanaka F, Tsuji S, Mizusawa H, Ishikawa K. A novel mutation in ELOVL4

leading to spinocerebellar ataxia (SCA) with the hot cross bun sign but lacking erythrokeratoderma: a broadened spectrum of SCA34.JAMA Neurology.2015 : 72 ; 797-805.

[書籍]著者名. 題名.In: 編集者名・編.  
書籍名,発行地,発行所名,発行年 ; 頁-頁.

#### **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**

Ozaki K, Doi H, Mitsui J, Sato N, Iikuni Y, Majima T, Yamane K, Irioka T, Ishiura H, Doi K, Morishita S, Higashi M, Sekiguchi T, Koyama K, Ueda N, Miura Y, Miyatake S, Matsumoto N, Yokota T, Tanaka F, Tsuji S, Mizusawa H, Ishikawa K. A novel mutation in ELOVL4

leading to spinocerebellar ataxia (SCA) with the hot cross bun sign but lacking erythrokeratoderma: a broadened spectrum of SCA34.JAMA Neurology.2015 : 72 ; 797-805.

#### **2.学会発表**

無し

#### **H.知的財産権の出願・登録状況**

(予定を含む.)

##### **1.特許取得**

無し

##### **2.実用新案登録**

無し

##### **3.その他**

無し

## 小脳失調症画像の検討 ～自己免疫性小脳失調症を中心に～

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	崎山 佑介	鹿児島大学大学院	神経内科・老年病学講座
	樋口雄二郎	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
	西郷 隆二	鹿児島大学大学院	神経内科・老年病学講座
	平松 有	鹿児島大学大学院	神経内科・老年病学講座
	安藤 匡宏	鹿児島大学大学院	神経内科・老年病学講座
	田代 雄一	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

### 研究要旨

小脳失調症の画像的特徴を明らかにすることを目的に小脳失調を呈する患者 181 例の調査を行い、頭部 MRI による小脳萎縮の非対称性、SPECT による小脳血流の左右差は、自己免疫性小脳失調症を示唆するひとつの指標になることを明らかにした。

### A.研究目的

平成 25 年度の運動失調班会議で自己免疫性小脳失調症に代表されるような“治療可能な小脳失調症 (treatable ataxia)”の頻度は小脳失調症全体の約 2 割であると報告し、一見 SCD と思われる症例においても自己免疫性疾患を見逃さないことを報告した。さらに自己免疫性脳症の代表疾患である橋本脳症には、年単位で緩徐に進行するものも存在しており、一見、脊髄小脳変性症と思われる症例においても自己免疫性脳症を見逃さないことを強調した。この 2 年間、MRI と SPECT で顕著な左小脳萎縮をみとめた慢性経過の自己免疫性症小脳失調症を経験したことを機会に、非対称性の小脳萎縮や小脳血流低下が自己免疫性小脳失調症を疑うべき指標となり得るか検討した。

### B.研究方法

2004 年 4 月～2015 年 10 月に入院した患者の中から、小脳失調を呈する患者 181 例を選出・対象とし、診療録ベースで後方視的に調査した。原因については、変性疾患、遺伝性疾患、炎症・自己免疫性疾患、代謝・中毒性疾患、ミトコンドリア異常症、腫瘍性疾患、その他疾患の 7 つに分類し、それぞれの頻度を調査した。そのなかで MRI、SPECT 画像の非対称性に着目し、その臨床像や原因別の頻度について検討した。

### C.研究結果

小脳失調症を呈する症例 181 例を原因別にみると、変性疾患が 81 例(45%)、遺伝性疾患が 37 例(20%)、炎症性・自己免疫性疾患が 34 例(19%)、代謝・中毒性疾患が 10 例(6%)、ミトコンドリア異常症が 9 例(5%)、腫瘍性疾患が

4例(2%)、その他疾患が6例(3%)であった。MRIで非対称性の小脳萎縮を認めた例を原因別にみると、炎症性・自己免疫性疾患が4例(34例中の11.8%)、ミトコンドリア異常症が2例(9例中の22%)、変性疾患が1例(81例中の0.86%)であった。SPECTの小脳血流に左右差を認めた例を原因別にみると、炎症性・自己免疫性疾患が8例(34例中の23.5%)、ミトコンドリア異常症が2例(9例中の22%)、変性疾患が7例(81例中の8.6%)であった。遺伝性疾患や代謝・中毒性疾患はMRI、SPECTともに0例であった。炎症性・自己免疫性疾患の内訳は、グルテン失調症、抗Ma2抗体陽性小脳失調症2例、神経サルコイドーシス、神経ベーチェット病、亜急性小脳炎、原因不明の脳炎、HAM患者に合併した小脳失調症であった。

#### D. 考察

小脳萎縮や小脳血流低下の非対称性は、原因別では炎症性・自己免疫性疾患に多くみられた。過去にグルテン失調症9例のうち2例に小脳萎縮の非対称性が報告されており、自験例のグルテン失調症も発症から16年の慢性経過にも関わらず、左小脳半球の顕著な萎縮をきっかけに自己免疫性を疑い診断に至った。また、2004年、Dalmauらの報告では傍腫瘍症候群の小脳失調型はMRI異常がみられないことを強調していたが、自験のMa2抗体陽性小脳失調症2例はいずれもMRI、SPECT上の非対称性に特徴があり、悪性腫瘍をみとめなかったが抗神経抗体を測定し診断に至っている。一方で、変性疾患と以前に診断した例においても小脳萎縮や小脳血流低下の非対称性を数例にみとめたが、自己抗体の検索が不十分であり、さらに悪性腫瘍の検索のみで傍腫瘍症候群を否定していた為、抗神経抗体も測定されていなかった。これらの変性疾患のなかに自己免疫性小脳失調症が含まれている

可能性が考えられた。

#### E. 結論

本会議で作成中の特発性皮質性小脳萎縮症の診断基準案においても、免疫介在性(=自己免疫性)の除外が明記されている。本研究の結果から、頭部MRIによる小脳萎縮の非対称性、SPECTによる小脳血流の左右差は、自己免疫性小脳失調症を示唆するひとつの指標になると考えられた。その際は自己抗体を積極的に検索し、腫瘍性病変がみられなくても傍腫瘍症候群を鑑別に抗神経抗体まで測定することが望ましい。

#### [参考文献]

- 1) Nanri K, Mitoma H, Ihara M, Tanaka N, Taguchi T, Takeguchi M, Ishiko T, Mizusawa H. Gluten Ataxia in Japan. *Cerebellum* 2014;13:623-627
- 2) F Graus, J Y Delattre, J C Antoine, J Dalmau, B Giometto, W Grisold, J Honnorat, P Sillevius Smitt, Ch Vedeler, J J G M Verschuuren, A Vincent, R Voltz. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *JNNP* 2004;75:1135-1140

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表 (2015/4/1~2016/3/31 発表)

1. Matsuura E, Kubota R, Tanaka Y, Takashima H, Izumo S. Visualization of HTLV-1-specific cytotoxic T lymphocytes in the spinal cords of patients with HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2015;74(1);2-14
2. Matsuura E, Yoshimura A, Nozuma S, Higuchi I, Kubota R, Takashima H. Clinical presentation

of axial myopathy in two siblings with HTLV-1 associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP). BMC Neurol. 2015;28;15:18.

3. Mitsui J, Matsukawa T, Sasaki H, Yabe I, Matsushima M, Dürr A, Brice A, Takashima H, Kikuchi A, Aoki M, Ishiura H, Yasuda T, Date H, Ahsan B, Iwata A, Goto J, Ichikawa Y, Nakahara Y, Momose Y, Takahashi Y, Hara K, Kakita A, Yamada M, Takahashi H, Onodera O, Nishizawa M, Watanabe H, Ito M, Sobue G, Ishikawa K, Mizusawa H, Kanai K, Hattori T, Kuwabara S, Arai K, Koyano S, Kuroiwa Y, Hasegawa K, Yuasa T, Yasui K, Nakashima K, Ito H, Izumi Y, Kaji R, Kato T, Kusunoki S, Osaki Y, Horiuchi M, Kondo T, Murayama S, Hattori N, Yamamoto M, Murata M, Satake W, Toda T, Filla A, Klockgether T, Wüllner U, Nicholson G, Gilman S, Tanner CM, Kukull WA, Stern MB, Lee VM, Trojanowski JQ, Masliah E, Low PA, Sandroni P, Ozelius LJ, Foroud T, Tsuji S. Variants associated with Gaucher disease in multiple system atrophy. Ann Clin Transl Neurol. 2015;2(4);417-26.

4. Nakazato Y, Mochizuki H, Ishii N, Ohkubo R, Hirano R, Takashima H, Shiomi K, Nakazato M. Spinocerebellar ataxia 36 accompanied by cervical dystonia. J Neurol Sci. 2015 Oct;357(1-2);304-6.

5. Sakiyama Y, Kanda N, Higuchi Y, Yoshimura M, Wakaguri H, Takata Y, Watanabe O, Yuan J, Tashiro Y, Saigo R, Nozuma S, Yoshimura A, Arishima S, Ikeda K, Shinohara K, Arata H, Michizono K, Higashi K, Hashiguchi A, Okamoto Y, Hirano R, Shiraishi T, Matsuura E, Okubo R, Higuchi I, Goto M, Hirano H, Sano A, Iwasaki T, Matsuda F, Izumo S, Takashima H. New type of encephalomyelitis responsive to trimethoprim/sulfamethoxazole treatment in Japan. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2015 Aug 13;2(5);e143

6. Koichihara R, Saito T, Ishiyama A, Komaki H, Yuasa S, Saito Y, Nakagawa E, Sugai K, Shiihara T, Shioya A, Saito Y, Higuchi Y, Hashiguchi A, Takashima H, Sasaki M. A mild case of giant axonal neuropathy without central nervous system manifestation. Brain Dev. 2015 Sep 14. pii:S0387-7604(15)00180-1.

## **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

## 多系統萎縮症の軟膜下および脳室周囲アストロサイトにおける リン酸化 $\alpha$ シヌクレインの蓄積

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：森 文秋、中村 桂子、丹治 邦和、三木 康生

弘前大学大学院医学研究科脳神経病理学講座

柿田 明美 新潟大学脳研究所生命科学リソース研究センター

高橋 均 新潟大学脳研究所病理学分野)

### 研究要旨

多系統萎縮症 (MSA) では  $\alpha$  シヌクレイン ( $\alpha$ S) が封入体に取り込まれることで脳脊髄液中の  $\alpha$ S が減少する可能性が示唆されている。今回、MSA の長期経過例では軟膜下および脳室周囲アストロサイトにリン酸化  $\alpha$ S (p- $\alpha$ S) の蓄積が起こり得ることを見出したので報告する。

55 剖検例 (MSA15 例、レビー小体病 20 例、正常対照 20 例) の前頭葉、側頭葉、基底核、小脳、脳幹、脊髄を免疫組織化学的に検索した。

MSA15 例中 6 例 (40%) の脳幹・脊髄腹側の軟膜下ならびに側脳室周囲に p- $\alpha$ S の蓄積を認めた。蛍光二重免疫染色では、GFAP と p- $\alpha$ S の共局在を認め、この構造物はアストロサイトの突起に局在すると考えられた。免疫電顕では、軟膜下アストロサイトの顆粒状および小胞状構造物に免疫反応性を認めたが、異常な線維性凝集体は認められなかった。p- $\alpha$ S 陽性アストロサイトは、罹病期間が長い症例でより高頻度に認められた。

MSA の脳脊髄液中における  $\alpha$ S 濃度の変動要因のひとつとして、軟膜下および脳室周囲のアストロサイトへの p- $\alpha$ S の蓄積が考えられる。

### A. 研究目的

多系統萎縮症 (MSA) では  $\alpha$  シヌクレイン ( $\alpha$ S) が封入体に取り込まれることで脳脊髄液中の  $\alpha$ S が減少する可能性が示唆されている[文献 1]。今回、MSA の長期経過例では脳幹・脊髄の軟膜下および側脳室周囲のアストロサイトにリン酸化  $\alpha$ S (p- $\alpha$ S) の蓄積が起こり得ることを見出した。この所見は、脳脊髄液中の  $\alpha$ S 濃度の変動要因のひとつとして重要な所見であると思われるので報告する。

### B. 研究方法

対象：MSA15 例、レビー小体病 20 例、正常対照 20 例の剖検組織を用いた。

方法：各例の前頭葉、側頭葉、基底核、小脳、脳幹および脊髄の 4  $\mu$ m 厚パラフィン切片を用い、免疫組織化学的に検索した。さらに、10%ホルマリンで固定された脊髄から 50  $\mu$ m 厚のビプラトーム切片を作成し、p- $\alpha$ S 抗体を用いて包埋前免疫電顕法 (DAB 発色法、

金コロイド銀増感法)による超微形態観察を実施した。

### (倫理面への配慮)

本研究で使用した剖検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

MSA15 例中 6 例 (40%) の脳幹および脊髄腹側の軟膜下ならびに側脳室周囲に p- $\alpha$ S の蓄積を認めた。同部位は p62 やユビキチン、Gallyas-Braak 染色に陰性であった。蛍光二重免疫染色では、アストロサイトのマーカーである GFAP と p- $\alpha$ S の共局在を認めたが、オリゴデンドロサイトのマーカーである p25 $\alpha$  や軸索のマーカーであるリン酸化ニューロフィラメントは陰性であり、この構造物はアストロサイトの突起に局在すると考えられた。免疫電顕では、軟膜下アストロサイトの突起において、顆粒状および小胞状構造物に免疫反応性を認めたが、異常な線維性構造物は認められなかった。p- $\alpha$ S 陽性アストロサイトは、罹病期間が長い症例でより高頻度に認められた。レビー小体病と正常対照には p- $\alpha$ S 陽性アストロサイトは認められなかった。

## D. 考察

これまで MSA7 例中 3 例で小脳 Bergmann glia に少数の  $\alpha$ S 陽性構造物を認めたことが報告されている[文献 2]。しかし、小脳以外の部位においてアストロサイトに p- $\alpha$ S の蓄積を認めた報告はない。本例に認めた軟膜下および脳室周囲アストロサイトにおける p- $\alpha$ S の蓄積は、p62、ユビキチン、Gallyas-Braak 染色で陰性であり、線維性凝集を形成していないという点で、MSA における既知の封入体 (グリア細胞および神経細胞) とは組織学的に異なっている。これらの所見から、アスト

ロサイトにおける p- $\alpha$ S の異常蓄積の機序として、 $\alpha$ S の過剰発現、 $\alpha$ S の取り込み過多、 $\alpha$ S の排出過程の異常が考えられる。培養アストロサイトは  $\alpha$ S を発現しうるが、今回認められた特徴的な分布は過剰発現だけでは説明できない。アストロサイトが封入体に由来する p- $\alpha$ S を取り込んだ可能性もあるが、グリア封入体 (GCI) の分布は今回のアストロサイトの分布とは一致しない。我々は MSA の中枢神経系では、今回認められたルートを紹介して、異常あるいは過剰な  $\alpha$ S が脳脊髄液中に排出されている可能性を考えている。このルートの排出機能が低下することで、MSA では脳脊髄液中の  $\alpha$ S 濃度が低下している可能性がある。

## E. 結論

MSA の長期経過例では軟膜下および脳室周囲のアストロサイトに p- $\alpha$ S が蓄積する。MSA の脳脊髄液中における  $\alpha$ S 濃度の変動要因のひとつとして、軟膜下および脳室周囲のアストロサイトへの p- $\alpha$ S の蓄積が考えられる。

## [参考文献]

1. Sako W, Murakami N, Izumi Y, Kaji R. Reduced  $\alpha$ -synuclein in cerebrospinal fluid in synucleinopathies: evidence from a meta-analysis. *Mov Disord* 2014; 29: 1599-1605.
2. Piao YS, Mori F, Hayashi S, Tanji K, Yoshimoto M, Kakita A, Wakabayashi K, Takahashi H.  $\alpha$ -Synuclein pathology affecting Bergmann glia of the cerebellum in patients with alpha-synucleinopathies. *Acta Neuropathol* 2003; 105: 403-409.

## F. 健康危険情報

該当なし。

## G.研究発表 (2015/4/1~2016/3/31 発表)

### 1.論文発表

1. 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* 2015; 25: 552-564.
2. Nakamura K, Mori F, Tanji K, Miki Y, Yamada M, Kakita A, Takahashi H, Utsumi J, Sasaki H, Wakabayashi K. Isopentenyl diphosphate isomerase, a cholesterol synthesizing enzyme, is localized in Lewy bodies. *Neuropathology* 2015; 35: 432-440.
3. Kon T, Miki Y, Tanji K, Mori F, Tomiyama M, Toyoshima Y, Kakita A, Takahashi H, Utsumi J, Sasaki H, Wakabayashi K. Localization of nuclear receptor subfamily 4, group A, member 3 (NR4A3) in Lewy body disease and multiple system atrophy. *Neuropathology* 2015; 35: 503-509.
4. Nakamura K, Mori F, Kon T, Tanji K, Miki Y, Tomiyama M, Kurotaki H, Toyoshima Y, Kakita A, Takahashi H, Yamada M, Wakabayashi K. Filamentous aggregations of phosphorylated  $\alpha$ -synuclein in Schwann cells (Schwann cell cytoplasmic inclusions) in multiple system atrophy. *Acta Neuropathol Comm* 2015; 3: 29.
5. Tanji K, Miki Y, Maruyama A, Mimura J, Matsumiya T, Mori F, Imaizumi T, Itoh K, Wakabayashi K. Trehalose intake induces chaperone molecules along with autophagy in a mouse model of Lewy body disease. *Biochem Biophys Res Com* 2015; 465: 746-752.
6. Mori F, Tanji K, Miki Y, Toyoshima Y, Yoshida M, Kakita A, Takahashi H, Utsumi J, Sasaki H, Wakabayashi K. G protein-coupled receptor 26 immunoreactivity in intranuclear inclusions associated with polyglutamine and intranuclear inclusion body diseases. *Neuropathology* (in press).
7. Nakamura K, Mori F, Kon T, Tanji K, Miki Y, Tomiyama M, Kurotaki H, Toyoshima Y, Kakita A, Takahashi H, Yamada M, Wakabayashi K. Accumulation of phosphorylated  $\alpha$ -synuclein in subpial and periventricular astrocytes in multiple system atrophy of long duration. *Neuropathology* (in press).
8. Miki Y, Tanji K, Mori F, Utsumi J, Sasaki H, Kakita A, Takahashi H, Wakabayashi K. Alteration of upstream autophagy-related proteins (ULK1, ULK2, Beclin1, VPS34, and AMBRA1) in Lewy body disease. *Brain Pathol* (in press).
9. Nakamura K, Mori F, Tanji K, Miki Y, Toyoshima Y, Kakita A, Takahashi H, Yamada M, Wakabayashi K.  $\alpha$ -Synuclein pathology in the cranial and spinal nerves in Lewy body disease. *Neuropathology* (in press).
10. Tanji K, Miki Y, Maruyama A, Mori F, Mimura J, Itoh K, Kamitani T, Wakabayashi K. The role of NUB1 in  $\alpha$ -synuclein degradation in Lewy body disease model mice. *Biochem Biophys Res Com* (in press).

### 2.学会発表

1. 森 文秋、丹治邦和、三木康生、豊島靖子、吉田眞理、柿田明美、高橋 均、内海 潤、佐々木秀直、若林孝一。ポリグルタミン病ならびに核内封入体病における G タンパク質共役受容体 GPR26 の局在。第 56 回日本神経病理

- 学会. 福岡、2015年6月3-5日
2. 三木康生、丹治邦和、森文秋、柿田明美、高橋均、内海潤、佐々木秀直、若林孝一. オートファジー関連タンパク質(ULK1、ULK2、VPS34、AMBRA1)はレビエー小体の形成過程に参与している. 第56回日本神経病理学会. 福岡、2015年6月3-5日
  3. 今 智矢、三木康生、丹治邦和、森 文秋、富山誠彦、豊島靖子、柿田明美、高橋 均、内海 潤、佐々木秀直、若林 孝 一 . Neuron derived orphan receptor-1 はシヌクレイノパチーの封入体に局在する. 第56回日本神経病理学会. 福岡、2015年6月3-5日

4. 中村桂子、森文秋、今智矢、丹治邦和、三木康生、富山誠彦、黒滝日出一、山田正仁、柿田明美、高橋均、若林孝一. Schwann細胞にリン酸化 $\alpha$ シヌクレインの蓄積を認めた多系統萎縮症の1剖検例. 第56回日本神経病理学会. 福岡、2015年6月3-5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**

## 「難病疫学研究班」より「運動失調症政策班」への研究協力について

研究分担者：大西 浩文 札幌医科大学医学部公衆衛生学講座

### 研究要旨

「難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究」班（「難病疫学研究班」）は、「予防要因の解明」、「予後の解明」、「頻度分布の解明」の3本柱を目的とし、全国の公衆衛生学、疫学研究者を中心とした研究班である。以前より着手している研究の継続以外に、本研究班の研究分担者・研究協力者を臨床班とのリエゾンとして配置し、臨床班と共同して疫学研究を進める体制を構築することも目的の一つとしている。今年度より「運動失調症の医療基盤に関する調査研究班」（運動失調症政策班）に加わり、研究協力を行うことになるが、現在進行中の Japan consortium of Ataxias（J-CAT）の特に自然史研究に関しては疫学班と共通する研究手法であり、研究協力の可能性が考えられる。今回は今後の研究協力の可能性について報告する。

### A.研究目的

「難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究」班（以下、「難病疫学研究班」）では、研究班の研究分担者・研究協力者を臨床班に疫学リエゾンとして配置し、臨床班と共同して疫学研究を進める体制を構築することを目的の一つとしている。今年度より、「運動失調症の医療基盤に関する調査研究班」（以下、「運動失調症政策班」）に加わったことから、今後の協力の可能性について報告する。

### B.研究方法

難病疫学班においては、難治性疾患の患者に関する疫学データの継続的な収集・分析を行うことにより、難治性疾患の（1）予防要因の解明、（2）予後の解明、（3）頻度分布の解明を目指すこと、特定の難治性疾患を研究対象とする臨床研究班と協力し、これらの

3課題に関する研究を実施していくことを目的としている。症例対照研究を主体とした予防要因の解明、全国疫学調査を主体とした頻度分布の解明、疾病登録・患者追跡を主体とした予後の解明を行うための研究を進めてきており、これらの経験を生かして臨床班で行われる疫学研究に協力していくことになる。

運動失調症政策班では、現在、脊髄小脳変性症（SCD）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調査、4)遺伝子診断未確定における分子遺伝学的研究を目的とした、Japan consortium of Ataxias（J-CAT）の構築に向けた準備が進んでいる。患者登録システムに関しては、既に筋疾患を対象としてクラウドサーバーを用いた Web 患者登録システムが構築されており<sup>1)</sup>、このシステムを用いた登録を行うよう準備を進めている。研究班協力施設、国立精神・神経医

療研究センター( NCNP ) 難病情報センター、患者友の会を通じての情報公開を行い、1,000例を目標として登録を進める方針である。

臨床情報としては、診断名、発症年齢、初発症状、家族歴、modified Ranking Scale、一般身体所見、神経学的所見、Scale for the assessment and rating of ataxia (SARA)、unified MSA rating scale ( UMSARS )、Motor Examination Scale、自律神経検査、血液検査、髄液検査、画像検査所見を登録する。

登録後の追跡調査として、clinical research coordinator (CRC)がかかりつけ医療機関に定期的な臨床情報の確認を行うことや、患者本人にも電話インタビューを行っていく予定である。

#### (倫理面への配慮)

文部科学省・厚生労働省の「人を対照とする医学に関する倫理指針」に基づき、十分な倫理的配慮を行う方針である。J-CAT については本年度、既に国立精神・神経医療研究センターの倫理審査委員会の承認を得ている。

#### C.研究結果

J-CAT は平成 26 年度より準備を進め、現在までに Web 患者登録システムの構築、遺伝子検査体制整備、プロトコルの作成および倫理審査まで終了している。本格登録の開始に向けて、説明資料やホームページの作成、また CRC のリクルートとトレーニング・バリデーション、追跡調査プロトコルの作成が今後の作業として残されている。

#### D.考察

J-CAT の「自然歴調査」は、難病疫学研究班の目的の一つである患者登録・自然歴調査による「予後の解明」に該当することから、

本研究の準備段階からメンバーとして参画し、円滑な研究遂行のため協力していく方針である。

J-CAT の患者登録の方法としては、SCD 患者が主体的に Web 上からシステムに登録して参加することが可能になっている。医療機関が主体となるレジストリ研究においては、他疾患への罹患や転居・転院などのイベントのため登録時の医療機関の通院が中断となるような場合に脱落となりやすいことや小さな医療機関に通院中の患者が登録されにくいというデメリットがあるが、患者主体の登録が行われる場合にはこうしたデメリットを解決できる可能性が考えられる。ただし、患者主体の登録方法だけでは、比較的罹病期間の長く、疾病に対する知識があり、レジストリ研究の重要性に理解のある患者中心の登録となる可能性や新規診断例が登録されにくいと考えられ、研究結果に選択バイアスの影響を受ける可能性がある。そのため、運動失調症政策班の班員の所属施設を含めた国内の主要な医療機関の協力を得た登録も合わせて進めていくことになる。

その他にも登録対象者における選択バイアスの低減、ベースラインデータの欠損の予防、追跡データ欠損の予防、脱落の偏りの防止に向けた対策について検討する必要がある。また、CRC による追跡調査方法や確認する情報内容についての検討にも協力していく。

#### E.結論

J-CAT は遺伝子情報を含めた全国規模の患者登録研究であり、遺伝学的未診断例の診断確定や重要な病型の自然歴の解明という重要な役割を果たすプロジェクトである。患者登録数の増加や追跡率の確保などに加えて、登録作業の簡便化や参加者のインセンティブ等も考慮して継続性の高い登録システムとなる

よう検討を進めていくことが重要であり、今後も引き続き協力を行っていく方針である。

#### **[参考文献]**

1) Nakamura H, Kimura E, Mori-Yoshimura M, Komaki H, Matsuda Y, Goto K, Hayashi YK, Nishino I, Takeda SI, Kawai M.Characteristics of Japanese Duchenne and Becker muscular dystrophy patients in a novel Japanese national registry of muscular dystrophy (Remudy). Orphanet J Rare Dis. 2013; 8: 60.

#### **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**

なし

#### **H.知的財産権の出願・登録状況**

なし

## シヌクレイノパチー患者での $^{11}\text{C}$ ]BF-227 PET による $\alpha$ -シヌクレイン蛋白凝集体の画像化

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 東北大学加齢医学研究所 ニューロ・イメージング研究部門  
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

### 研究要旨

シヌクレイノパチーの代表的疾患であるパーキンソン病(PD)においても多系統萎縮症(MSA)同様に $^{11}\text{C}$ ]BF-227 PET が  $\alpha$ -シヌクレイン( $\alpha\text{S}$ )蛋白凝集体を可視化・画像化できるかどうかについて検討するとともに、MSA との早期診断鑑別の有用性について検討した。PD 患者群(17 人)は正常コントロール群(15 人)と比較して、前頭葉、側頭葉、中心前回、補足運動野、帯状回、被殻、淡蒼球で $^{11}\text{C}$ ]BF-227 の集積亢進を認めた。PD 患者の 9 人の経時的变化では、前頭葉、頭頂葉、中心前回、補足運動野、帯状回、被殻で集積の増加を認めた。また、PD と MSA との比較で集積に有意差がなかった。 $^{11}\text{C}$ ]BF-227 PET によって PD の生体脳内  $\alpha\text{S}$  蛋白凝集体についても可視化・画像化が可能であったが、MSA との早期診断鑑別には有用ではなかった。

### A.研究目的

ヌクレイノパチーの代表的な疾患の一つであるパーキンソン病(PD)の病理学的特徴はレビー小体であり、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。多系統萎縮症(MSA)のグリア細胞質内封入体における生体脳内  $\alpha\text{S}$  蛋白凝集体の可視化・画像化は可能であるが<sup>1)</sup>、PD の生体脳内  $\alpha\text{S}$  蛋白凝集体については、可視化・画像化ができていない。今回、我々は PD 患者に  $^{11}\text{C}$ ]BF-227 PET を施行し、正常コントロール群と比較することにより生体脳内  $\alpha\text{S}$  蛋白凝集体を可視化・画像化ができるかどうか検討するとともに、PD

患者の一部に $^{11}\text{C}$ ]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变化について検討する。さらに $^{11}\text{C}$ ]BF-227 PET がPDとMSAとの早期診断鑑別に有用であるかどうかについて検討する。

### B.研究方法

PD 患者 17 人に 1 回目の $^{11}\text{C}$ ]BF-227 PET 撮影を施行した。そのうち、9 人に平均約 2.5 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。1 回目と 2 回目の撮像条件は同様で $^{11}\text{C}$ ]BF-227 投与後 60 分間の PET ダイナミック撮像で行った。認知機能、嗅覚機

能、運動機能の指標として、それぞれ MMSE、OSIT-J、UPDRS (motor score) を用いた。解析には PMOD ver3.6 (PNEURO)を用いて、各個人の MRI 画像をテンプレートにして自動的に前頭葉、側頭葉、頭頂葉、後頭葉、中心前回、補足運動野、帯状回、尾状核、被殻、淡蒼球、視床、扁桃核、嗅皮質、延髄、中脳、小脳領域に VOI を設定した。小脳を参照領域とし、各領域と小脳との比 (SUVR) を用いて、15 人の正常コントロール群 (年齢:58.9±13.5 年、性別 M/F:10/5、MMSE score:29.9±0.2) と比較した。統計解析には t test, paired T-test を使用した。また、MSA 8 名との比較には後頭葉を参照領域とし各領域と後頭葉との比 (SUVR) を用いて比較検討した。

#### (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

PD 患者群は正常コントロール群と比較して、前頭葉、側頭葉、中心前回、補足運動野、帯状回、被殻、淡蒼球において有意差をもって<sup>11</sup>C]BF-227 の集積亢進を認めた。経時的には、前頭葉、頭頂葉、中心前回、補足運動野、帯状回、被殻で集積の増加を認めた。この補足運動野領域は OSIT-J ならびに MMSE のスコアと相関を認めた。また、PD と MSA との比較で集積に有意差がなかった。

### D. 考察

PD で集積亢進を示したこれらの領域は PD の病理でレビー小体が比較的多い領域と一致していた。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、PD での<sup>11</sup>C]BF-227 集積亢進はアミロイドβを反映していないと考えられた。ま

た、経時的変化における補足運動野での<sup>11</sup>C]BF-227 集積の増加は認知機能悪化との関連が示唆された。

PD と MSA との比較で集積に有意差がみられなかった理由として、平均罹病期間の相違 (PD:3.28 年、MSA:1.74 年) や BF-227 によるレビー小体とグリア細胞質内封入体の αS 蛋白凝集体への結合能力の相違などが考えられた。

### E. 結論

<sup>11</sup>C]BF-227 PET によって PD の生体脳内 αS 蛋白凝集体を可視化・画像化が可能であった。一部の症例では αS 蛋白凝集体の経時的変化を捉えることができた。<sup>11</sup>C]BF-227 PET が MSA のみならず PD においても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。一方で、<sup>11</sup>C]BF-227 PET が PD と MSA との早期診断鑑別には有用ではなかった。

### [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.

### F. 健康危険情報

なし

### G. 研究発表 (2015/4/1~2016/3/31 発表)

## 1.論文発表

1. Uchiyama M., Nishio Y., Yokoi K., Hosokai Y., Takeda A., Mori E., Pareidolia in Parkinson's disease without dementia: A positron emission tomography study., Parkinsonism & relat. disord. 21: 603-9, 2015.
2. Kawasaki I., Baba T., Takeda A., Mori E., Loss of awareness of hyposmia is associated with mild cognitive impairment in Parkinson's disease., Parkinsonism & related dis. 22: 74-79, 2016.
- 3.

## 2.学会発表

1. 菊池昭夫、岡村信行、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、吉田隼、古本祥三、平岡宏太良、谷内一彦、田代 学、工藤幸司、糸山泰人、武田 篤、青木正志. [<sup>11</sup>C]BF-227 PET における多系統萎縮症脳内  $\alpha$ -シヌクレインの経時的変化. 第 56 回日本神経学会総会 (新潟: 2015 年 5 月 21 日)
2. Akio Kikuchi, Nobuyuki Okamura, Manabu Tashiro, Shozo Furumoto, Takafumi

Hasegawa, Shoichi Watanuki, Kotaro Hiraoka, Yoshihito Funaki, Michiko Kobayashi, Naoto Sugeno, Toru Baba, Masatoshi Konno, Emiko Miura, Ryuji Oshima, Shun Yoshida, Ren Iwata, Shoki Takahashi, Hiroshi Fukuda, Yasuto Itoyama, Hiroyuki Arai, Yukitsuka Kudo, Kazuhiko Yanai, Masashi Aoki, Atsushi Takeda. Longitudinal [<sup>11</sup>C]BF-227 PET study in MSA-C patients. 19th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders (San Diego: June 17, 2015)

## 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

多系統萎縮症(MSA)と他のパーキンニズムを呈する疾患の早期鑑別診断に関する画像診断指標は十分確立していない。そこで、拡散尖度画像(DKI)と定量的磁化率マッピング(QSM)による自動解析を用いて、本疾患群の基底核・脳幹の微細変化の検出および鑑別診断について検討した。DKI と QSM を組み合わせることによって、早期 Parkinson 病、MSA-P、MSA-C、進行性核上性麻痺の 4 群を感度・特異度 81~100% で鑑別することが可能であり、拡散テンソル画像や従来の定量指標(M/P 比、H/M 比)と比較しても優れていた。DKI・QSM 定量解析は、発症早期の MSA と類似疾患を高い精度で識別でき、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

多系統萎縮症(MSA)、Parkinson 病(PD)、進行性核上性麻痺(PSPS)の早期鑑別はしばしば容易ではなく、早期画像診断指標も確立していない。近年、拡散テンソル画像(diffusion tensor imaging, DTI) や MIBG シンチグラフィなどによる評価が試みられているが、その早期診断能には限界があった。

我々は、DTI よりも脳組織の微細変化を鋭敏に検出する拡散尖度画像(diffusion kurtosis imaging, DKI)を用い、早期 MSA-C, PD, PSPS を高い精度で識別可能であることを示してきたが、早期 MSA-P の鑑別は困難であった[1]。そこで、本研究では、DKI に加え、定量的磁化率マッピング(quantitative susceptibility mapping, QSM)を用いて、基底核・脳幹の微細変化を反映する新たな指標を考案し、上記疾患群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 53 名(MSA-P 6 例、MSA-C 7 例、PD 26 例、PSPS 14 例)を対象に、3T 装置を用いて DKI/DTI 元画像(SE-EPI)、QSM 元画像(3D-spoiled GRE)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), mean susceptibility (MS)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(M)と橋横走線維(P)の MK, FA, MD 値、および被殻後部(Put)の MS 値を自動計測した。さらに、diffusion M/P 比 (dM/P 比)を算出し、従来の構造画像 M/P 比や MIBG H/M 比と比較した。

#### (倫理面への配慮)

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-dM/P 比は MSA-C 群で有意に上昇、PSPS 群で有意に低下、MS-Put は MSA-P で有意に上昇しており、ROC 解析による 4 群間識別の感度は 86~100%、特異度は 81-100%であった。

FA-dM/P 比、MD-dM/P 比、M/P 比、H/M 比の識別能は、MK-dM/P 比または MS-Put に比し劣っていた。

## D.考察

今回用いた dM/P 比は早期 MSA-C, PSPS における脳幹の拡散異常を、MS は早期 MSA-P における基底核の磁化率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 MK-dMP 比のみが、早期 MSA-C, PD, PSPS 間の全てにおいて有意差を認め、最も高い感度・特異度を示した。これは、MK が FA や MD に比し微細変化に鋭敏なことを示唆している。また、MS-Put は DKI/DTI の各指標や H/M 比と比し MSA-P を識別可能であり、被殻後部の鉄沈着の定量指標が最も鋭敏であることを示している。上記の結果は、過去の報告と比べても優れた鑑別能を有しており、早期鑑別診断法として極めて有望と考えられた。

dM/P 比や MS は全自動解析が可能であり、今後はさらなる精度向上を目指すとともに、汎用アプリケーションとして広く公開して普及に努めていく予定である。

## E.結論

DKI と QSM を組み合わせることによって、早期 MSA-P, MSA-C, PD, PSPS を従来の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]

1. Ito K, Sasaki M, Ohtsuka C, Yokosawa S, Harada T, Uwano I, et al. Differentiation among parkinsonisms using quantitative diffusion kurtosis imaging. Neuroreport. 2015;26:267-272

## 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

Ito K, Sasaki M, Ohtsuka C, Yokosawa S, Harada T, Uwano I, et al. Differentiation among parkinsonisms using quantitative diffusion kurtosis imaging. Neuroreport. 2015;26:267-272

### 2.学会発表

Ito K, Sasaki M, Ohtsuka C, Yokosawa S, Harada T, Uwano I, et al. Differentiation of early-stage Parkinsonisms with diffusion kurtosis imaging using the diffusion magnetic resonance parkinsonism index. ISMRM2015. Tronto, 2015, May 30.

## H.知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

### 1.特許取得

該当無し

### 2.実用新案登録

該当無し

### 3.その他

該当無し

## 認知機能低下を示す多系統萎縮症の脳内ネットワーク解析所見

研究分担者：祖父江元 名古屋大学 脳とこころの研究センター

研究協力者：原一洋、今井和憲、川畑和也、榊田道人、坪井崇、中村亮一、  
伊藤瑞規、熱田直樹、勝野雅央

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、大嶽れい子

名古屋大学 脳とこころの研究センター

### 研究要旨（認知機能低下を示す多系統萎縮症の脳内ネットワーク解析所見）

近年、多系統萎縮症(MSA)では認知機能低下を認めうることが指摘されている。特に我々はMSAで遂行機能を主体とした認知機能低下を認め、前頭葉の血流低下が病態と関係していることを見出している。しかし、MSAでは遂行機能障害以外にも記憶、視空間機能も障害されることがしばしば報告されている。ただしその病態は十分に分かっていない。そこで今回我々は明らかな認知機能低下を認める症例を含めたMSAにVoxel-based morphometry(VBM)、tract-based spatial statistics(TBSS)、安静時脳機能MRIを認知機能別に施行し、健常群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。その結果MSA患者は健常群と比較しMini-Mental State Examination(MMSE)やAddenbrooke's Cognitive Examination Revised(ACE-R)が有意に低下しているにも関わらず、萎縮部位は小脳主体であり、大脳皮質は保たれていた。機能的脳内神経回路も保たれていた。ACE-R低下群では健常群やACE-R正常群と比較し広範な解剖学的神経回路障害を前方優位、上縦束優位に認めた。以上からMSAでは大脳皮質より早期に解剖学的神経回路の変化が出現し、認知機能低下にはこれら解剖学的神経回路の障害が関連している可能性が示唆された。

### A.研究目的

近年、多系統萎縮症(MSA)では認知機能低下を認めうることが指摘されている。特に我々はMSAで遂行機能を主体とした認知機能低下を認め、前頭葉の血流低下が病態と関係していることを見出している。しかし、MSAでは遂行機能障害以外にも記憶、視空間機能も障害されることがしばしば報告されている。ただしその病態は十分に分かっていな

い。そこで今回我々は明らかな認知機能低下を認める症例を含めたMSAにVoxel-based morphometry(VBM)、tract-based spatial statistics(TBSS)、安静時脳機能MRIを認知機能別に施行し、健常群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。

### B.研究方法

2013年10月から2015年12月までに当院受診し診断基準を満たした連続MSA29例で

頭部 MRI や認知機能評価が病状のため不能な 2 例を除き 27 例を、年齢・性別で統計学的に有意差のない健常群 27 例(63.2±7.8 歳、男/女 16/11)と比較検討した。当病院倫理委員会の承認の上、MSA 全例で unified MSA rating scale (UMSARS) を評価し、認知機能の評価には Addenbrooke's Cognitive Examination Revised (ACE-R) を用いた。認知機能の分類として正常群を ACE-R の 89 点以上とし、低下群を 88 点以下とした。ACE-R 正常群 14 例(60.7±8.5 歳、男/女 8/6)、ACE-R 低下群 13 例(66.3±7.4 歳、男/女 8/5)。画像は 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) にて萎縮部位の確認と脳内神経回路解析を行った(FDR,  $P < 0.05$ )。

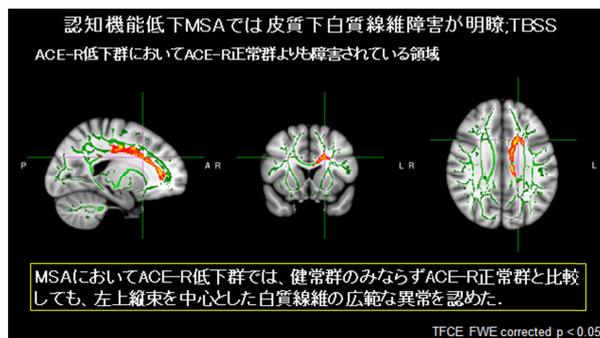
#### (倫理面への配慮)

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た。

#### C. 研究結果

VBM において ACE-R 低下群では小脳萎縮は認めるものの大脳萎縮は認めなかった。一方安静時脳機能 MRI では背側 Default Mode network と Salience network で軽微な異常を認めたものの全般的には良く保たれていた。一方、TBSS では ACE-R 低下群と健常群を比較し小脳脚や橋横線維の異常は認めるものの大脳の異常なかった。一方 ACE-R 低下群では健常群と比較し小脳脚や橋横線維に加えて、前

頭葉中心とした広範な異常を認めた。また ACE-R 低下群と ACE-R 正常群と比較したところ、左上縦束を中心とした白質線維の広範な異常を認めた。



#### D. 考察

VBM において ACE-R 低下群では小脳萎縮は認めるものの大脳萎縮は認めなかった。一方安静時脳機能 MRI でも背側 Default Mode network と Salience network で軽微な異常を認めたものの全般的には良く保たれていた。一方、TBSS では ACE-R 正常群と健常群を比較し小脳脚や橋横線維の異常は認めるものの大脳の異常はなかった。一方 ACE-R 低下群では健常群と比較し小脳脚や橋横線維に加えて、前頭葉中心とした広範な異常を認めた。また ACE-R 低下群と ACE-R 正常群と比較したところ、ACE-R 低下群で左上縦束を中心とした白質線維の広範な異常を認めた。

過去の報告では上縦束により運動制御、作業記憶、言語、視覚空間認知などの障害が生ずると言われている。本研究では ACE-R 低下群の下位項目が全般的に低下しており、ACE-R 低下群で ACE-R 正常群と比較し、左上縦束を中心とした白質線維の広範な異常を認めたのに関連がある可能性が示唆される。つまり解剖学的神経回路の破綻が MSA の高次脳機能障害に関連している可能性がある。またアルツハイマ - 病やレビ - 小体型認知症では一般に機能的神経回路障害が解剖学的神経回路障害よりも優位であるが、本研究の MSA では解剖学的神経回路の障害が優位であり病態についてはさらなる前方向的な検討

が必要と思われる。

## E. 結論

MSA 患者は健常群と比較し MMSE や ACE-R が有意に低下しているにもかかわらず、萎縮部位は小脳主体であり、大脳皮質は保たれていた。機能的脳内神経回路もほぼ保たれていた。ACE-R 低下群では健常群や ACE-R 正常群と比較し広範な解剖学的神経回路障害を前方優位、上縦束優位に認めた。以上から MSA では大脳皮質より早期に解剖学的神経回路の変化が出現し、認知機能低下にはこれら解剖学的神経回路の障害が関連している可能性が示唆された。

## [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) Kawai Y, Suenaga M, Takeda A, Ito M, Watanabe H, Tanaka F, Kato K, Fukatsu H, Naganawa S, Kato T, Ito K, Sobue G. Cognitive impairments in multiple system atrophy: MSA-C vs MSA-P. Neurology. 2008; 70: 1390-6.
- 3) 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.

- 4) Watanabe H, Sobue G. A milestone on the way to therapy for MSA. Lancet Neurol. 2013; 12(3): 222-3.
- 5) Tsuboi T, Watanabe H, Tanaka Y, Ohdake R, Yoneyama N, Hara K, Ito M, Hirayama M, Yamamoto M, Fujimoto Y, Kajita Y, Wakabayashi T, Sobue G. Characteristic laryngoscopic findings in Parkinson's disease patients after subthalamic nucleus deep brain stimulation and its correlation with voice disorder. J Neural Transm (Vienna). 2015; 122(12): 1663-72.
- 6) Watanabe H, Sobue G. Filling in the missing puzzle piece between cardiac MIBG scintigraphy findings and Parkinson's disease pathology. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2015; 86(9): 937.

## 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

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。

## 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： 山口 浩雄 九州大学大学院医学研究院 神経内科学  
グザリアイ ママティジャン 九州大学大学院医学研究院 神経内科学  
山崎 亮 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 神経内科学

### 研究要旨

今回、多系統萎縮症(MSA)および遺伝性脊髄小脳変性症(hSCD)両疾患の鑑別および疾患進行度を反映する MSA の末梢血バイオマーカーを探索するため、MSA および hSCD における患者末梢血単球の分類および機能解析をフローサイトメーターで行なった。その結果、健常者と hSCD 患者では、Classical、Intermediate、Non-classical それぞれの単球の比率は同比率であった。CD62L<sup>+</sup>/Intermediate 単球の比率は、健常者に比べ hSCD 患者では低い傾向であった。今後、症例数を増やし、特に MSA-C の疾患進行度を反映する末梢血単球バイオマーカーを探索する。MSA-C 疾患初期における末梢血単球を中心とした炎症性機序を抑制できれば、疾患の進行抑制治療につながる可能性がある。

### 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<sup>(1)</sup>。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ている<sup>(2)</sup>。

これまでに私たちは、MSA-C 患者髄液では、hSCD 患者と比較し炎症性サイトカインレベルが上昇していること、MSA-C 患者髄液中 MCP-1(CCL2)レベルと罹病期間に負の相関を認めること、MSA-C 患者髄液中 IL-6 レ

ベルと橋底部径に負の相関を認めることを見出した。MSA-C 患者髄液で上昇している炎症性サイトカインは、末梢性炎症細胞とくに単球の活性化を促すものであり、このことは、MSA-C の初期病態形成において、末梢の単球が密接に関与していることが示唆された。今回、MSA-C および hSCD 両疾患の鑑別および疾患進行度を反映する MSA-C の末梢血バイオマーカーを探索するため、MSA-C および hSCD における患者末梢血単球の分類および機能解析をフローサイトメーターで行い、MSA-C 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う。

### B.研究方法

当科の入院および外来患者で、MSA-C あるいは hSCD と診断された患者の末梢血より単球を分離し、それらの表面マーカー(CD14, CD16, CX3CR1, CCR2, CD62L, CD64)を標識し、フローサイトメトリー法で評価する。MSA-C、hSCD 患者末梢血において、Classical (CD14<sup>++</sup>CD16<sup>-</sup>)、Intermediate (CD14<sup>++</sup>CD16<sup>+</sup>)、Non-classical (CD14<sup>+</sup>CD16<sup>++</sup>) それぞれの単球の比率を比較する。また、Classical、Intermediate、Non-classical それぞれの単球で表面マーカー(CX3CR1, CCR2, CD62L, CD64)を発現している比率を比較する。さらに患者の臨床データ(性別、発症年齢、採血時年齢、罹病期間)と、フローサイトメーターで得られた患者末梢血単球の解析結果との関連性を検討する。健常者 20 例、MSA-C 20 例、hSCD 20 例を目標に計測を実施する。

#### (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 26-398)。

#### C. 研究結果

健常者 2 名、hSCD 4 名の比較では、末梢血における Classical、Intermediate、Non-classical それぞれの単球の比率は同比率であった。Classical、Intermediate、Non-classical それぞれの単球で、表面マーカー(CX3CR1, CCR2, CD62L, CD64)を発現する比率の比較では、健常者に比べ hSCD 患者で、Intermediate 単球の CD62L を発現する比率(CD62L<sup>+</sup>/Intermediate 単球)が低い傾向であった。

#### D. 考察

ヒト末梢血単球は表面マーカーである CD14、CD16 の発現割合により 3 つのサブタイプに分類される。CD14 は自然免疫系の構

成要素の一つであり、共受容体として TLR4 あるいは MD-2 と共に働き、細菌に由来する LPS を認識する。CD16 は IgG 型抗体の Fc レセプターであり、IgG 型抗体と結合し NK 細胞を活性化する。3 つのサブタイプのうち、Classical 単球は CD14 を強く発現し(CD14<sup>++</sup>CD16<sup>-</sup>)、Non-classical 単球は CD16 を強く発現する(CD14<sup>+</sup>CD16<sup>++</sup>)。Intermediate 単球は CD14、CD16 とともに発現する(CD14<sup>++</sup>CD16<sup>+</sup>)。末梢血での割合は Classical 単球が 80-95%を占める。また 3 つのサブタイプの単球は、異なる比率でケモカイン受容体、Fc レセプターである CD64、細胞接着分子である CD62L を発現する。MCP-1(CCL2)のケモカイン受容体である CCR2 は Classical 単球で強く発現し、一方 fractalkine receptor である CX3CR1 は Non-classical 単球で強く発現する。CD64、CD62L は Classical 単球で強く発現する。

私たちは次のような仮説を立て研究を進めている。MSA-C の脳内では、神経変性に伴いグリア炎症が生じ、私たちが見出した炎症性サイトカインの上昇をきたす。その中の一つである MCP-1(CCL2)は、その受容体である CCR2 を高発現する Classical 単球に作用し、末梢血の Classical 単球は blood-brain barrier の破綻部位より、脳内に侵入する。この時 Classical 単球に高発現する細胞接着分子である CD62L が血管内皮に接着し、脳内への侵入に促進的に作用する。脳内に侵入した単球は一部マクロファージとなり、脳実質内にも侵入しグリア炎症、神経変性を増悪させる。

私たちは、これまでに ALS 患者の MCP1(CCL2) 髄液レベルは健常者に比べ上昇していること<sup>(3)</sup>、CCR2<sup>+</sup>/Classical 単球と、CD62L<sup>+</sup>/Classical 単球の比率は、健常者に比べ ALS 患者で低下していることを報告した<sup>(4)</sup>。今回の私たちの研究結果では、CD62L<sup>+</sup>/Intermediate 単球の比率が、健常者に

比べ hSCD 患者では低い傾向であった。私たちは ALS 患者で、CCR2<sup>+</sup>/Classical 単球と、CD62L<sup>+</sup>/Classical 単球の比率が低下している原因として、脳内の炎症に伴い MCP1(CCL2) 髄液レベルが上昇し、末梢血の CCR2<sup>+</sup>/Classical 単球と CD62L<sup>+</sup>/Classical 単球が脳内に移行したため末梢血のこれら単球の割合が低下した、Classical 単球が末梢血より炎症部位へ移行するのを抑制するための生体の防御機構が働いた可能性を考えた。

今後、症例数を増やし、特に MSA-C の末梢血単球の解析を行い、疾患進行度を反映する末梢血単球バイオマーカーを探索する。MSA-C 疾患初期における末梢血単球を中心とした炎症性機序を抑制できれば、疾患の進行抑制治療につながる可能性がある。

## E. 結論

MSA および hSCD 両疾患の鑑別および疾患進行度を反映する MSA の末梢血バイオマーカーを探索するため、MSA および hSCD における患者末梢血単球の分類および機能解析をフローサイトメーターで行なった。今後、症例数を増やし、特に MSA-C の疾患進行度を反映する末梢血単球バイオマーカーを探索する。MSA-C 疾患初期における末梢血単球を中心とした炎症性機序を抑制できれば、疾患の進行抑制治療につながる可能性がある。

## [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) Tateishi T, Yamasaki R, Tanaka M, et al. CSF chemokine alterations related to the clinical course of amyotrophic lateral sclerosis. J Neuroimmunol. 2010; 222: 76–81.

(4) Cui Y, Kawano Y, Yamasaki R et al. Decreased CCR2 and CD62L expressions on peripheral blood classical monocytes in amyotrophic lateral sclerosis. Clinical and Experimental Neuroimmunology 5 (2014) 92–96.

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表 (2015/4/1~2016/3/31 発表)

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表

吉良 潤一, 山口 浩雄, グザリアイ ママティジャン, 山崎 亮, 樋渡 昭雄, 松下 拓也. 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 27 年度運動失調班合同研究報告会. 東京. 2016 年 1 月 7-8 日.

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

## 脊髄小脳変性症に対するバレニクリン酒石酸塩の治療効果の検討

研究分担者：西澤正豊<sup>1)</sup>

研究協力者：他田正義<sup>1)</sup>、徳永純<sup>1)</sup>、徳武孝允<sup>1)</sup>、石原智彦<sup>1)</sup>、野崎洋明<sup>1)</sup>、関根有美<sup>1)</sup>、  
堅田慎一<sup>1)</sup>、横関明男<sup>2)</sup>、小野寺理<sup>2)</sup>、赤澤宏平<sup>3)</sup>

所属機関：<sup>1)</sup>新潟大学脳研究所 神経内科、<sup>2)</sup>同 分子神経疾患資源解析学分野、  
<sup>3)</sup>新潟大学医歯学総合病院医療情報部

### 研究要旨

【背景と目的】 米国の研究グループの報告によると、マチャド・ジョセフ病 (MJD/SCA3) 患者 13 例を対象とした二重盲検無作為比較試験において、バレニクリン酒石酸塩 (varenicline) が 8 週間の短期間で歩行・立位などの体幹失調を改善した。また、MJD/SCA3 以外の病型の脊髄小脳変性症 (SCD) においても小脳性運動失調に対する同薬剤の治療効果が示されている。本研究では、MJD/SCA3 以外の病型を含む SCD 日本人患者を対象として、varenicline の有効性及び安全性を検討した。

【対象と方法】 クロスオーバー試験で、評価者盲検法で行った。脊髄小脳変性症 (多系統萎縮症を含めない) の成人患者を対象とし、2 群 (低用量群と高用量群) に無作為割付けした。varenicline を低用量 0.5 mg/日または高用量 2 mg/日で各々 8 週間 (第 1 期間) 経口投与し、2 週間の washout 期間の後、投与量を cross-over し再試験した (第 2 期間)。主要評価項目として SARA 合計スコアと各項目スコアの変化量、副次評価項目として重心動揺検査、Timed Up & Go テストの変化量などが含まれた。投与 8 週後および 20 週後をエンドポイントとして全項目を評価し、順序効果、時期効果、薬剤効果を解析した。登録期間は 2013 年 8 月 30 日から 2015 年 3 月 31 日までで、2015 年 9 月 30 日までに試験は全て終了した。

【結果】 29 例が登録され、副作用のために 5 例が脱落し、有効解析症例は 24 例であった (平均年齢 57.67 歳、32~82 歳；平均 SARA スコア 11.31；疾患内訳 MJD/SCA3 9 例、SCA6 5 例、皮質小脳萎縮症 5 例、その他 5 例)。最も頻度の高い副作用は嘔気で 7 例に認められ、そのうち 5 例が試験開始 3 週までに脱落した。重篤な副作用は認めなかった。SARA 合計、SARA 各項目スコアのクロスオーバー分析で、持ち越し効果は認めなかった。薬剤効果の解析では、SARA 合計スコアの変化に両群間で差は認めなかったが、唯一、歩行のサブ項目において高用量の効果が低用量の効果に勝った。

【結論】 Varenicline 2mg/日は、既報と同様に SARA 合計スコアを改善するような顕著な薬剤効果は認めなかったが、MJD/SCA3 以外の病型を含む SCD 日本人患者においても体幹失調を改善する可能性がある。

### A. 研究の目的

バレニクリン酒石酸塩 (varenicline) は

$\alpha 4\beta 2$  神経ニコチン性アセチルコリン受容体に対する部分作動薬であり、禁煙薬として本邦を含む世界各国で広く使用されている。米国の研究グループの報告によると、マチャド・ジョセフ病/脊髄小脳失調症 3 型 (Machado-Joseph disease/Spinocerebellar ataxia, MJD/SCA3) 患者 13 例を対象とした varenicline の二重盲検無作為化比較試験において、投与 8 週間で小脳性運動失調の臨床評価スケール SARA (Scale for the Assessment and Rating of Ataxia) の歩行、立位などのサブ項目の改善効果が示された<sup>1)</sup>。MJD/SCA3 以外の小脳失調症において有効性を示した症例報告もあり<sup>2)3)4)</sup>、本薬剤は脊髄小脳変性症全般に有効である可能性がある。本研究では、MJD/SCA3 以外の病型を含む脊髄小脳変性症 (spinocerebellar degeneration, SCD) の日本人患者を対象として、varenicline の有効性および安全性を検討した。

## B. 試験デザイン

クロスオーバー試験で、評価者盲検法で行った (図 1)。脊髄小脳変性症 (SCA3, SCA6, SCA1, SCA2, 皮質性小脳萎縮症 CCA) の成人患者を対象とし (資料 1)、2 群 (低用量群と高用量群) に無作為割付けした (図 2)。varenicline (Champix<sup>®</sup>, Pfizer) を低用量 0.5 mg/日または高用量 2 mg/日で各々 8 週間 (第 1 期間) 経口投与し、2 週間の washout 期間の後、投与量を cross-over して再試験した (第 2 期間) (図 1)。主要評価項目として SARA 合計スコアおよび各項目のスコアの変化量、副次評価項目として重心動揺検査、Timed Up & Go Test の測定値の変化量などが含まれた (資料 2)。投与 8 週後および 20 週後をエンドポイントとして全項目を評価し、順序効果、時期効果、薬剤効果を解析した登録期間は 2013 年 8 月 30 日から 2015 年 3 月 31 日までで、2015 年 9 月 30 日までに試験は全て終了した。24

週間の観察期間の中で 9 回受診し、診察と血液検査により有害事象評価を行った。

## (倫理面への配慮)

本研究は学内臨床倫理委員会、治験審査委員会の承認を受け、被検者に利益・不利益、不参加や同意撤回の自由についての説明を行い、被検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. 結果と考察

2 年の登録期間において 29 例が登録され、無作為に高用量開始群 (Group 1) に 14 例、低用量開始群 (Group 2) に 15 例が割り付けられた。前半の第 1 期間において脱落が 5 例あり、最終的に計 24 例 (Group 1 : Group 2 = 11 : 13 例) が解析対象となった (平均年齢 57.67 歳、32 ~ 82 歳; 平均 SARA 合計スコア 11.31; 疾患内訳 MJD/SCA3 9 例, SCA6 5 例, 皮質小脳萎縮症 5 例, SCA3 1 例, その他 4 例)。基礎値の比較では、性別が Group 1 で男性が多かった (90.9%) が、年齢、疾患内訳に群間差は認めなかった。基礎値の SARA 合計スコアは Group 1 10.63 $\pm$ 4.41, Group 2 で 11.88 $\pm$ 4.01 で群間差を認めなかった。各項目スコアでは踵すね試験が Group 1 で点数が良かったため、その後の解析ではこの項目の評価は外した。その他、重心同様検査、Timed Up & Go Test の各測定値に群間差は認めなかった。

最も頻度の高い副作用は嘔気で 7 例に認められ、このうち 5 例が嘔吐と食欲低下のため試験から脱落した。重篤な副作用はみられなかった。

SARA 合計スコア、SARA 各項目スコアのクロスオーバー分析で、持ち越し効果は認めなかった (順序効果で群間差を認めなかった)。また、時期効果も群間差を認めなかった。

薬剤効果の解析では，SARA 合計スコアの変化量に両群間で差は認めなかったが，唯一，歩行のサブ項目において高用量の効果が低用量の効果を勝る結果であった ( $p=0.033$ )。

歩行のサブ項目以外に有意差が出なかった理由として：(1) そもそも本薬剤の効果が乏しい，(2) 検出力の問題（試験期間，症例数，評価法の問題など），(3) 同一試験薬の用量比較試験であるため，薬剤の治療効果があったとしても有意差が出にくい，(4) 歩行や立位のスコアリング以外は測定値のばらつきが大きい，などの可能性が考えられた。

実際，各症例における SARA 合計スコアの変化を調べると，高用量投与では 13/24 例 (54.1%) で SARA 合計スコアが改善，低用量投与でも 10/24 例 (41.7%) で改善し，変化実数は各 0.35, 0.50 改善した。すなわち，varenicline は低用量でも高用量でも SARA 合計スコアを改善する傾向があった。薬剤効果判定には，今後，プラセボ対照比較試験が必要と考えられた。

#### D. 展望・課題

本薬剤の治療効果を示すためには，今後，プラセボ対照比較試験で，より長期的かつ規模の大きい二重盲検試験を行う必要がある。

#### E. 結論

Varenicline 2mg/日は，既報と同様に，SARA 合計スコアを改善するような顕著な薬剤効果は認めなかったが，SCD 日本人患者においても体幹失調を改善する可能性がある。

#### [参考文献] 該当なし

#### F. 健康危険情報

該当なし

#### G. 研究発表 (2015/4/1～2016/3/31 発表)

#### 1. 論文発表

- 1) Ozawa T, Sekiya K, Aizawa N, Terajima K, Nishizawa M. Laryngeal stridor in multiple system atrophy: Clinicopathological features and causal hypotheses. *J Neurol Sci* 2016;361:243-249.
- 2) Tada M, Nishizawa M, Onodera O. Redefining cerebellar ataxia in degenerative ataxias: lessons from recent research on cerebellar systems. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015;86(8):922-928.
- 3) Ling H, Asi YT, Petrovic IN, Ahmed Z, Prashanth LK, Hazrati LN, Nishizawa M, Ozawa T, Lang A, Lees AJ, Revesz T, Holton JL. Minimal change multiple system atrophy: an aggressive variant? *Mov Disord* 2015;30(7):960-967.
- 4) Mitsui J, Matsukawa T, Sasaki H, Yabe I, Matsushima M, Dürr A, Brice A, Takashima H, Kikuchi A, Aoki M, Ishiura H, Yasuda T, Date H, Ahsan B, Iwata A, Goto J, Ichikawa Y, Nakahara Y, Momose Y, Takahashi Y, Hara K, Kakita A, Yamada M, Takahashi H, Onodera O, Nishizawa M, Watanabe H, Ito M, Sobue G, Ishikawa K, Mizusawa H, Kanai K, Hattori T, Kuwabara S, Arai K, Koyano S, Kuroiwa Y, Hasegawa K, Yuasa T, Yasui K, Nakashima K, Ito H, Izumi Y, Kaji R, Kato T, Kusunoki S, Osaki Y, Horiuchi M, Kondo T, Murayama S, Hattori N, Yamamoto M, Murata M, Satake W, Toda T, Filla A, Klockgether T, Wüllner U, Nicholson G, Gilman S, Tanner CM, Kukull WA, Stern MB, Lee VM, Trojanowski JQ, Masliah E, Low PA, Sandroni P, Ozelius LJ, Foroud T, Tsuji S. Variants associated with Gaucher disease in multiple system atrophy. *Ann Clin Transl Neurol* 2015;2(4):417-426.
- 5) 西澤 正豊. 【小脳の最新知見-基礎研究と

臨床の最前線】小脳の病態 小脳疾患の診療の最前線 小脳障害の症候. 医学のあゆみ 2015;255(10):969-973.

- 6) 他田正義, 小野寺理. 【小脳の最新知見-基礎研究と臨床の最前線】小脳の病態 小脳疾患の診療の最前線 劣性遺伝性脊髄小脳変性症. 医学のあゆみ 2015;255(10):1040-1046.

## 2.学会発表

- 1) 下畑享良, 谷口裕重, 中山秀章, 堀一浩, 井上誠, 西澤正豊. 多系統萎縮症における食物の食道残留が睡眠呼吸障害の治療に及ぼす影響. 日本睡眠学会第40回定期学術集会. 宇都宮, 2015年7月2日.
- 2) 下畑享良, 西澤正豊. 多系統萎縮症の告知、治療の自己決定をめぐる臨床倫理的問題. パーキンソン病・運動障害疾患カンファレンス. 東京, 2015年10月16日.
- 3) 他田正義, 小野寺理, 西澤正豊. 小脳は何

をしているのか? 基礎から病態まで 小脳症状をどう捉えるか 小脳機能に基づく小脳症状の再構築. 第9回パーキンソン病・運動障害疾患カンファレンス. 東京, 2015年10月17日.

- 4) 他田正義, 徳永純, 小野寺理, 西澤正豊. 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. 第56回日本神経学会学術大会. 新潟, 2015年5月22日

## 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

## 資料 1 適応基準と除外基準

### 適応基準

- 1) 遺伝性脊髄小脳変性症 (SCA3, SCA6, SCA1, SCA2, 皮質小脳萎縮症) の成人例
- 2) 6ヶ月以内の血算・生化学・心電図で異常がないこと。
- 3) 試験開始前30日以内および試験中の全ての薬剤量の変更がないこと。
- 4) 補助具ありなしに関わらず10 m以上の歩行が可能であること。
- 5) SARA 総点が15点またはそれ以下
- 6) SARAの歩行部門が4点またはそれ以下

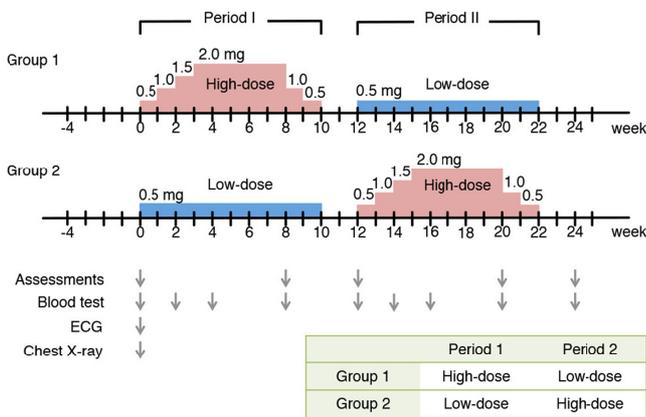
### 除外基準

- 1) 不安定な疾患, 歩行やバランスに影響しうる医学的状態 (脳卒中, 関節炎, 他) であること
- 2) 妊娠または授乳中であること
- 3) 開始前12ヶ月以内に喫煙の生活歴
- 4) MAO阻害剤 (monoamine oxidase inhibitors), bupropion, または nicotine patches で治療中であること
- 5) 認知症 (MMSE $\leq$ 24), 精神疾患 (精神病, 躁鬱病, 無治療のうつ病 [Beck Depression Inventory score $\geq$ 21]), または自殺企図の既往
- 6) 30日以内の varenicline の服薬
- 7) SCD以外の原因による失調症 (アルコール性, 頭部外傷, 多発性硬化を含む)

## 資料 2 評価項目

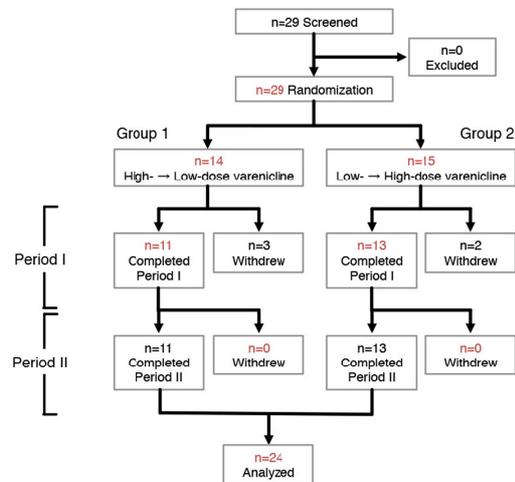
主要評価項目	
1) SARA	総合評価スケール
副次評価項目	
2) 視標追跡法による等速直線反復運動試験	iPatax
3) 視標追跡法による等速曲線反復運動	
4) タッピングテスト	上肢運動機能
5) 重心動揺計	
6) Timed Up and Go Test (TUG)	起立・歩行動作
7) Beck Depression Inventory (BDI)	
8) Beck Anxiety Inventory (BAI)	精神状態, QOL
9) Clinical Global Impression (CGI)	
10) Patient Global Impression of Change (PGIC)	
11) Short-Form 36 (SF-36)	認知機能
12) Mini-Mental State Examination (MMSE)	
13) Frontal Assessment battery at bedside (FAB)	前頭葉機能

図 1 投与方法と効果判定時期



◎ 投与8週後, 20週後をエンドポイントとし, 全ての項目を評価する。

図 2 登録患者の流れ



## 本態性振戦でのプリズム順応

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, 清水 崇宏 北里大学医学部神経内科

### 研究要旨（本態性振戦でのプリズム順応）

前年まで運動失調以外の小脳機能障害を検出するため、小脳の機能の一つの視覚運動順応機能の変化を臨床の場で検出することを目的に、プリズム順応を用いて検討してきた。今年度は、小脳性運動失調を通常呈さないが、発生機序には小脳プルキニエ細胞が関与していると近年示唆されている本態性振戦で異常が検出できるか検討した。本態性振戦 20 人と年齢を合致させた健常ボランティア 20 人を対象にプリズム順応を行った。結果は本態性振戦では、健常者に比べてプリズム順応の機能うが低下していた。これらから、プリズム順応を用いて臨床的には小脳性運動失調が明らかではない場合にも、小脳機能異常を検出できる可能性がある。

### A. 研究目的

昨年度まで我々は、運動失調以外の小脳の機能障害を検出することを目的に、小脳の機能の一つである視覚運動順応機能の変化を臨床的に検出する方法を検討してきた。視覚運動順応機能の一つであるプリズム順応における検討では、純粋小脳型の脊髄小脳変性症患者ではプリズム順応の aftereffect が減少していることが確かめられ、小脳の順応機能を評価するために有効な方法であることを提唱した。今年度は、本態性振戦でのプリズム順応を検討した。本態性振戦は小脳性運動失調を通常呈さないが、発生機序には小脳プルキニエ細胞が関与していることが病理所見などで近年示唆されている。小脳の機能障害の存在が生理学的に示されるか明らかにすることを目的とした。

### B. 研究方法

対象は本態性振戦 20 人と年齢を合致させた健常ボランティア 20 人。

プリズム順応は、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、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。その後、プリズムメガネを外し 30 回行った。この間の手の到達点と標的との距離の誤差の推移を評価した。プリズムを外したときに順応が残っていることにより逆向きへ手が偏倚してしまう程度（aftereffect）、誤差改善の限界量などを順応の指標とした。

### （倫理面への配慮）

本研究は倫理委員会の承認を得ている。参加者から書面にて同意を得ている。

### C. 研究結果

本態性振戦では、健常者に比べて aftereffect が優位に減少し誤差改善の限界量が優位に大きかった。

### D. 考察

本態性振戦では、健常ボランティアに比べてプリズム順応の機能が低下しており、視覚運動誤差への順応に関わる小脳機能が障害している可能性が示唆された。臨床的に小脳性運動失調を示さなくても、本態性振戦では小脳機能障害が存在し、このことが振戦の発生機

序に関わっている可能性が示唆された。  
これは近年の画像検査や病理検査の報告で、  
本態性振戦における小脳機能障害の存在が提  
唱されていることと合致する所見であった。

### **E. 結論**

臨床的に従来から言われている小脳性運動失  
調が明らかではない場合においても、プリズ  
ム順応検査を用いることで小脳の機能障害が  
検出できる可能性がある。

本技術の使用により、従来の小脳症状ではと  
らえられなかった小脳の機能を分析できるよ  
うになり、小脳症状の診断精度が上がり、診  
断基準の策定などに貢献できると考える。

### **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**

Hanajima R, Shadmehr R, Ohminami S,  
Tsutsumi R, Shirota Y, Shimizu T, Tanaka N,

Terao Y, Tsuji S, Ugawa Y, Uchimura M, Inoue  
M, Kitazawa S. Modulation of error-sensitivity  
during a prism adaptation task in people with  
cerebellar degeneration. J Neurophysiol.  
2015 ;114(4):2460-71.

花島 律子 プリズム順応 Clinical  
Neuroscience 2016: 34(1) 99-101

### **2. 学会発表**

### **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

## 脊髄小脳変性症における歩行解析(第二報)

研究分担者：佐々木 秀直 北海道大学医学研究科神経内科学分野

研究協力者：矢部 一郎<sup>1)</sup>、白井 慎一<sup>1)</sup>、松島 理明<sup>1)</sup>、伊藤 陽一<sup>2)</sup>

所属：1) 北海道大学医学研究科神経内科学分野

2) 北海道大学医学研究科医学統計学分野

### 研究要旨

われわれは平成 26 年度に小脳性運動失調による歩行障害について分析し、そのゆらぎを定量価することで、その測定値が指標候補になり得る可能性について 6 分間歩行にて検討し、小脳性運動失調の生理学的指標として、直線歩行時の左右平均振幅の胸背部での測定値が最も適している可能性があることを報告した。今回われわれはさらに検討を加え、6 分間より短時間での歩行解析による測定結果の再現性の検証と、経時的測定を行い、重症度評価の鋭敏性を検証した。その結果、6 分間歩行における前半 3 分と後半 3 分の比較、前半 30 秒と 6 分間歩行全体の比較において、いずれも有意差は認められなかった。鋭敏性については、80%の検出力のもと、30%の治療効果を確認するのに必要な症例数を算出したところ、直線歩行時の左右平均振幅の胸背部測定値では 170 名であり、SARA 合計スコア 507 名などと比較し最も少数であった。今回の結果は、歩行解析はより短縮して施行できる可能性があることと、評価スケールと比べ鋭敏な評価指標であることを示唆している。

### A. 研究目的

脊髄小脳変性症においては新規治療法開発の観点から、小脳性運動失調を客観的に評価できる指標の開発が急務である。われわれは平成 26 年度において、小脳性運動失調による歩行障害について 6 分間歩行にて分析し、そのゆらぎを定量化することで、その測定値が指標候補になり得る可能性について検討を試み、直線歩行時の左右平均振幅が、小脳失調の生理学的なマーカーとして適していると考え報告した。

今回われわれはさらに検討を加え、6 分間歩行より短時間の歩行解析による測定結果の

再現性の検証と、経時的測定を行い、重症度評価の鋭敏性を検証した。

### B. 研究方法

1)短時間歩行解析による測定結果の再現性の検証

前回解析した各測定値を前半3分、後半3分で解析し、Scale for the assessment and rating of ataxia (SARA)との相関係数をBrand-Altman plotに適応し検討した。さらに最初の30秒の直線歩行に注目し、同様の解析を行った。

2)重症度評価の鋭敏性の検証

対象: 初回測定した純粋小脳型脊髄小脳変性症25名のうち、歩行障害が増悪し、SARA歩

行パート6点以上(独歩困難)となった者を除外した16名について解析した。歩行分析を行う直前に疾患重症度をSARAとBerg Balance Scale(BBS)で評価した。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されており、対象者からは文書にて説明し同意を得た。

方法: 歩行解析装置はモーションレコーダー(見守りゲイト® LSI メディエンス)を使用した。今回、我々は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)を計算した。これらの指標と臨床症状の重症度{SARAおよびBerg Balance Scale (BBS)}との相関を検討するとともに、患者間の測定値の変動を分析にふくめた共分散分析(Analysis of covariance: ANCOVA)を用いた必要症例数nを設計する計算式を使用した。

## (倫理面への配慮)

### C. 研究結果

#### 1) 相関係数の比較

前回測定した各測定値を前半3分、後半3分で解析し、SARAとの相関係数をBrand-Altman plotに適応したところ、概ね $\pm 0.1$ に収束し、各測定値とSARAの級内相関係数(ICC)は0.976であり(図1)、前後半に有意差は認められなかった。

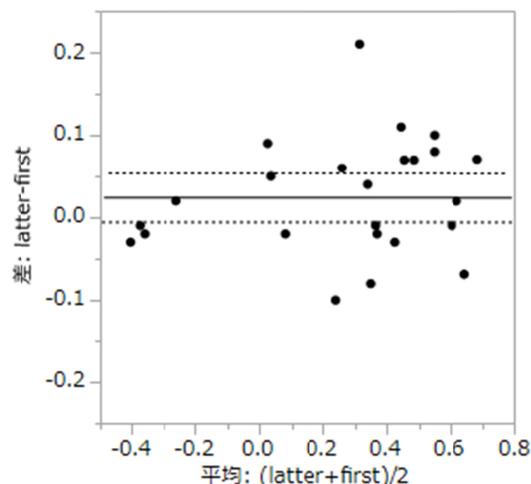


図1 前後半3分の解析値とSARAとの相関係数のBrand-Altman plot.

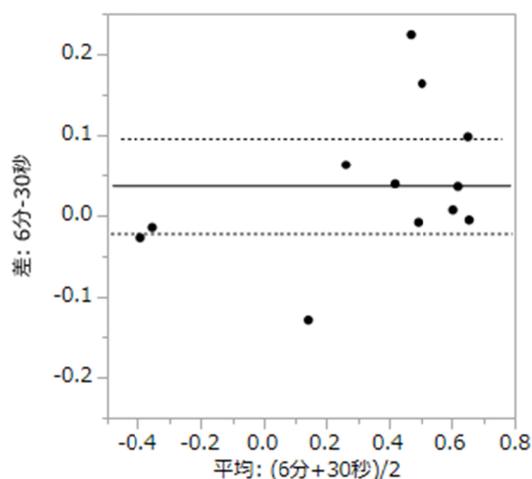


図2 前半30秒の解析値、6分全体の解析値とSARAとの相関係数のBrand-Altman plot.

また、各測定値の前半30秒について解析し、6分で求めたSARAとの相関係数をBrand-Altman plotに適応したところ、こちらも概ね $\pm 0.1$ に収束し、各測定値とSARAのICCは0.974であった。30秒での測定値と、6分での測定値に有意な差はなかった。(図2)

前回、小脳失調の生理学的なマーカーとして適していると考えた直線歩行時の左右平均振幅値の前半30秒とSARAのpearsonの相関係数を求めると $R = 0.6590$ ,  $p = 0.0003$ と正の相関を認めた(図3)。

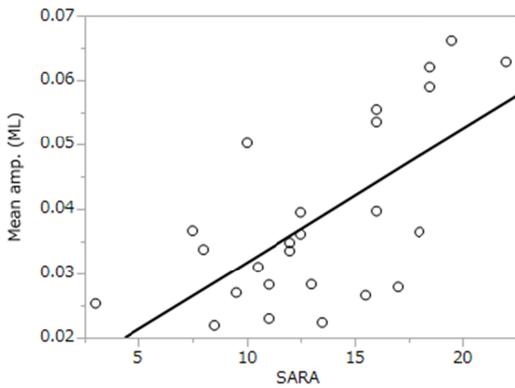


図3 左右平均振幅30秒測定値とSARAの相関

これらの結果から歩行解析は、より短時間の施行で十分である可能性が示唆された。

## 2)重症度評価の鋭敏性の検証

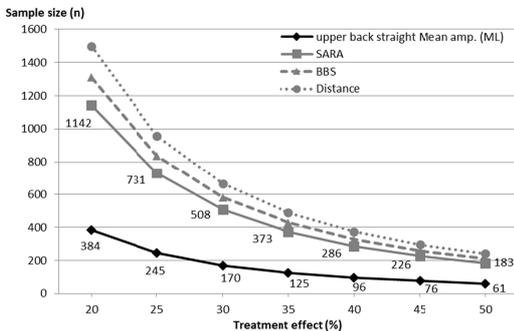


図4 80%の検出力のもと治療効果を確認するのに必要な症例数N

80%の検出力のもと、30%の治療効果を確認するのに必要な症例数 N を算出した。最小となったのは、前回の検討で最も適していると考えられた胸背部測定における直線歩行時の左右の振幅で 170 名であった。その他、胸背部測定の直線歩行時の上下 CV で 400 名、SARA 合計スコアで 507 名、BBS で 582 名であった。(図 4)

## D.考察

6 分間歩行は、呼吸循環障害の評価方法として確立した手法であり、神経変性疾患においても、JASMITT trial でも評価として採用された手法である。しかし、6 分間の歩行時間

は被験者および診療者にとってともに負担となる上、施設によっては 30m の歩行距離の確保が困難な場合がある。そのため、歩行解析時間の短縮可能性を検証した。今後、厳密な非劣性検討は要するものの、今回の結果により 6 分より短い時間で評価できる可能性があることが示唆された。

また、運動失調評価スケールを介入試験に用いる際の問題点として、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過去に報告されている。SARAでは、1年間で50%の進行抑制を検出するのに250名の対象者を要し、UMSARSでは30%のeffect sizeで80%の検出力でサンプルサイズを推計すると258名を要するとされる。連続変数で評価される9-hole PEG testの測定値が最も進行抑制を検出するのに少ない対象患者数ですむことも既に報告されているが、今回施行した歩行解析測定値も連続変数であり、SARAより高い鋭敏性を示したことは妥当な結果と考える。

歩行に介助を要する進行期には解析できないという検査限界もあるが、歩行障害は代表的初発症状であり、早期治療介入を念頭においた臨床試験の観点から利点がある。今後計画される臨床試験の評価項目候補の1つになるものと考ええる。

## E.結論

- より短い歩行時間を対象とした歩行解析においても、6分間歩行と同様の結果の再現が可能であった。
- 歩行解析測定値は、SARAなどの評価スケールよりも、より鋭敏に重症度を評価できる。

## [参考文献]

なし

## 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.論文発表

- 1) 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. 2015: 350; 90-92
- 2) Sakushima, K., Nishimoto, N., Nojima, M., Matsushima, M., Yabe, I., Sato, N., Mori, M., Sasaki, H. Epidemiology of Multiple System Atrophy in Hokkaido, the Northernmost Island of Japan. Cerebellum. 2015: 14; 682-687
- 3) Matsushima, M., Yabe, I., Oba, K., Sakushima, K., Mito, Y., Takei, A., ouzen, H., Tsuzaka, K., Yoshida, K., Maruo, Y., Sasaki, H. Comparison of Different Symptom Assessment Scales for Multiple System Atrophy. Cerebellum [Epub ahead of print]
- 4) Shirai, S., Yabe, I., Matsushima, M., Ito, Y., M., Yoneyama, M., Sasaki, H. Quantitative evaluation of gait ataxia by accelerometers. J Neurol Sci. 2015: 358; 253-258
- 5) 矢部一郎, 佐々木秀直. 脊髄小脳変性症の治療の進歩, 神経治療. 2015: 32; 470-474

### 2.学会発表

- 1) Matsushima, M., Yabe, I., Takahashi, I., Nakano, F., Sato, K., Hirotsu, M., Kano, T., Horiuchi, K., Houzen, H., Sasaki, H. Attempt of a new indicator for Multiple System Atrophy. Comparison Of Different Symptom Assessment Scales For Multiple System Atrophy In 1 Year. 第 56 回日本神経学会学術大会. 新潟, May 2015
- 2) Shirai, S., Yabe, I., Matsushima, M., Tsuzaka, K., Sasaki, H. Quantitative evaluation of cerebellar ataxia by accelerometers. 第 56 回日本神経学会学術大会. 新潟, May 2015

## 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

### 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：病型別の検討と多変量解析

研究分担者：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  
研究協力者：松嶋 聡 鹿教湯三才山リハビリテーションセンター鹿教湯病院神経内科  
源野 広和、松澤 節子 キッセイコムテック株式会社  
池田修一 信州大学医学部脳神経内科、リウマチ・膠原病内科

#### 研究要旨

3 軸加速度計を用い、脊髄小脳変性症や多系統萎縮症の患者を対象に立位・歩行能力の定量的評価を行った。歩行機能の測定データを基に、多変量解析（主成分分析）を行った。解析により得られた第一主成分得点値は各被験者の歩行能力を反映した単一の連続変数である。その値は患者群と健常群の有意な差のみならず、SARA（歩行）スコアとの有意な相関を示し、SARA（歩行）スコアにより分けられた患者群間でも一部に有意な差が認められた。経時変化の評価を通して有用性と妥当性を更に検証する必要があるが、多変量解析により得られたスコアリング法は新たな失調症の重症度評価指標となる可能性がある。

#### A. 研究目的

3 軸加速度計は 3 次元空間における被験者の運動を定量的に測定できる機器であり、軽量・小型で被験者に対する侵襲が少ない。近年、様々な疾患を対象に運動機能の測定ツールとして使用されているが、脊髄小脳変性症（SCA）や多系統萎縮症（MSA-C）を中心とした運動失調症に対する、まとまった解析はされていなかった。

昨年、本会議において、3 軸加速度計の各測定指標は SCA/MSA-C 患者群と健常群間で統計学的に有意な差異があること、いくつかの指標では罹病期間との強い相関が見られること、などを報告した。

今回は病型別の各測定指標の検討に加えて、多数の測定データに対する多変量解析を用いた結果をもとに、失調症の新しい評

価スケールとなり得る、連続変数による評価指標構築の可能性を検討した。

#### B. 研究方法

当科で SCA、あるいは MSA-C と診断された方のうち、自力での起立・歩行可能な 55 名（SCA1: 1 名、SCA2: 1 名、SCA3/MJD: 1 名、SCA6: 9 名、SCA31: 16 名、優性遺伝性 SCA であるが、遺伝子検査未施行（ADCA）: 9 名、CCA: 9 名、MSA-C: 8 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 56 名を測定対象とした。SARA（歩行）が 7 点以上の患者は対象から除外した。

3 軸加速度計（約 90g）を対象者の背側 L3 棘突起付近に固定し、立位保持の動揺性と、歩行の速度、ステップ長、cadence（1

分間の歩数)に加え、歩行時の規則性、動揺性を既報で定義されている方法により算出した。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秒間ずつ維持させ、前後軸と左右軸の加速度を測定した。続いて歩行の解析では、10m歩行往復を6回繰り返し前後軸、左右軸と上下軸の加速度を測定した。

病型別の検討では解析対象者数の関係からSCA6、SCA31、ADCA、CCA、MSA-Cの各群のみ対象とした。

歩行能力を総合的に反映する数値の計算のため、患者群の歩行の解析により得られた歩行速度、ステップ長、cadence、歩行規則性(前後軸ならびに上下軸)、歩行動揺性(左右軸)を成分とした主成分分析を行った。各成分に対して計算された係数をもとに、その線形結合として第1主成分得点値を各被験者に対して計算した。

### (倫理面への配慮)

本研究に際して、「3軸加速度計を用いた運動失調症の定量的評価」として信州大学医倫理委員会の承認を得た(承認番号2667、2014年3月4日)。

## C. 研究結果

病型別にみた立位・歩行の各指標と罹病期間との相関については、CCA、ADCA、MSA-C群では有意な相関関係を示す指標がほとんどなかったが、SCA31群では歩行の多くの指標で有意な相関が認められた。さらに、SCA31群では罹病期間と測定時年齢とも有意に相関した( $p < 0.001 \sim 0.03$ )。

第1主成分得点値は、健常群と患者群で有意に異なる分布を示した( $p < 0.001$ )。健常群に加え、SARA(歩行)スコアにより分けた患者群各群における群間比較では、

健常群とSARA(歩行)スコア1~6点の各群、同じく0点の群と5~6点の各群、1点の群と5~6点の各群、2点の群と5~6点の各群間で第1主成分得点値は有意に異なる分布を示した( $p < 0.001 \sim p < 0.05$ )。

## D. 考察

SCA31群での多数の測定指標における有意な相関は、SCA31が臨床的に比較的均一であること(発症年齢、発症後の症状悪化が直線的であり個体差が少ない)を反映している可能性がある。今後、更に病型別の被験者数を増やして詳細な検討を行う予定である。

また、多変量解析(主成分分析)により算出されたスコア(第1主成分得点値)は健常群と患者群の弁別に加えてSARA(歩行)スコアや患者群の罹病期間とも強く相関し、それらは歩行速度のみを変数とした場合より強い相関であった。第1主成分得点値は、健常群とSARA(歩行)点数が0点の患者群間では統計学的に有意な差を見出すことはできなかったが、健常群とSARA(歩行)1点以上の患者群とは統計学的に有意な差を認めた。さらに、患者群内でもSARA(歩行)スコアが異なる群間の一部で統計学的に有意な差を認めた。以上のことから、第一主成分得点値は歩行機能を反映する総合的な指標の1つであり、新たな連続変数による失調症の重症度評価スケールとなる可能性が示された。

同一被験者に対する一定の期間をおいた反復測定も並行して続け、今回主成分分析を用いて構築を試みたスコアリング法の有用性や妥当性の検討も含めた経時変化を解析・検証していく。

## E. 結論

SCA/MSA-C の患者を対象とし、3 軸加速度計を用いて 3 次元空間における立位・歩行機能の定量的な測定を行った。多数の患者群の測定データを用いた多変量解析の結果、歩行能力を総合的に評価でき、新しい失調症の重症度評価スケールとなり得るスコアリング法の構築の可能性が示された。

#### [参考文献]

- 1) Moe-Nilssen R. A new method for evaluating motor control in gait under real-life environmental conditions. Part 1: The instrument. *Clin Biomech.* 1998; 13: 320-327.
- 2) Moe-Nilssen R. A new method for evaluating motor control in gait under real-life environmental conditions. Part 2: Gait analysis. *Clin Biomech.* 1998; 13: 328-335.
- 3) Auvinet B, Berrut G, Touzard C, Moutel L, Collet N, Chaleil D, et al. Reference data for normal subjects obtained with an accelerometric device. *Gait Posture* 2002; 16: 124-134.

#### F.健康危険情報

なし

#### G.研究発表 (2015/4/1~2016/3/31 発表)

##### 1.論文発表

著者名.題名.誌名.発行年:巻数;頁-頁

1. Yahikozawa H, Yoshida K, Shunichi S, Hanyu N, Doi H, Miyatake S, Matsumoto N. Predominant cerebellar phenotype in spastic paraplegia 7 (SPG7). *Hum Genome Variat* 2015; 2: 15012. (doi:10.1038/hgv.2015.12)
2. 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* 2015; 350 (1-2); 90-92.

3. Matsushima A, Yoshida K, Genno H, Murata A, Matsuzawa S, Nakamura K, Nakamura A, Ikeda S. Clinical assessment of standing and gait in ataxic patients using a triaxial accelerometer. *Cerebellum Ataxias* 2015; 2; 9. doi: 10.1186/s40673-015-0028-9. eCollection 2015.

##### 2.学会発表

発表者名.題名.学会名.発表地,発表日.

1. 松嶋聡, 吉田敏一, 吉田邦広, 池田修一. 無セルロプラスミン血症に対する経口鉄キレート剤の治療効果の検討. 第 19 回ウイルソン病研究会. 東京, 2015. 5. 9.
2. 所宏美, 岡野透, 橋本稔, 吉田邦広, 中村昭則, 中村勝哉. 脊髄小脳変性症患者の歩行解析. ロボティクス・メカトロニクス講演会 2015. 京都, 2015. 5. 18.
3. 吉田邦広, 中村勝哉, 松嶋聡, 池田修一. 皮質性小脳萎縮症の臨床診断の深度に関する検討—診断基準案の策定に向けて—. 第 56 回日本神経学会学術大会. 新潟, 2015. 5. 21.
4. Matsushima A, Yoshida K, Genno H, Murata A, Nakamura K, Nakamura A, Ikeda S. Estimation of gait and balance in ataxic patients using a triaxial accelerometer. 第 56 回日本神経学会学術大会. 新潟, 2015. 5. 20.
5. 中村勝哉, 吉田邦広, 清水雄策, 日根野晃代, 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, 松嶋聡, 井上敦, 池田修一.

脊髄小脳失調症 31 型の自然史 . 第 56 回日本神経学会学術大会 . 新潟 , 2015. 5. 21 .

6. 土井宏 , 吉田邦広 , 牛山雅夫 , 谷佳津子 , 松本直通 , 田中章景 . Late-onset spstic ataxia phenotype related to a novel homozygous DDHD2 mutation . 第 56 回日本神経学会学術大会 . 新潟 , 2015. 5. 23 .
7. 吉田邦広 , 矢彦沢裕之 , 佐藤俊一 , 羽生憲直 , 土井 宏 , 宮武聡子 , 松本直通 . 小脳失調症状を主徴とした SPG7 の 1 家系 . 第 20 回 Nagano Neurology Conference . 松本 , 2015. 9. 26 .
8. 中村勝哉 , 吉田邦広 , 古庄知己 , 高野亨子 , 涌井敬子 , 佐藤俊一 , 関島良樹 , 福嶋義光 . 次世代シーケンサを併用した脊髄小脳変性症関連遺伝子解析の試み . 日本人類遺伝学会第 60 回大会 . 東京 , 2015. 10. 15 .
9. 安井建一 , 矢部一郎 , 吉田邦広 , 金井数明 , 澤井撰 , 新井公人 , 伊藤瑞規 , 小野寺理 , 足立芳樹 , 佐々木秀直 , 桑原聡 , 祖父江元 , 西澤正豊 , 中島健二 . 脊髄小脳失調症 6 型の多施設共同自然史研究 . 第 33 回日本神経治療学会総会 . 名古屋 , 2015. 11. 26 .
10. 松嶋聡 , 吉田邦広 , 源野広和 , 松澤節子 , 池田修一 . 3 軸加速度計を用いた小脳失調症に対する立位・歩行機能の定量的評価 . 第 33 回日本神経治療学会総会 . 名古屋 , 2015. 11. 26 .

## 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

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

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
Kokubo K, Suzuki K, Hattori N, Miyai I, Mori E	Executive dysfunction in patients with putaminal hemorrhage	J Stroke Cerebrovasc Dis	24	1978-85	2015	無
Dorsch AK, Thomas S, Xu X, Kaiser W, Dobkin BH, on behalf of the Si, and 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.	Neurorehabil Neural Rep	29	407-15	2015	無
宮井一郎	脳卒中リハビリテーションの新潮流.	脳21	18	192-197	2015	無
三原雅史,宮井一郎	Functional NIRS	Clinical Neurosci	33	787-800	2015	無
宮井一郎	小脳性運動失調症のリハビリテーション	医学のあゆみ	255	1068-73	2015	無
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.	J Neurol Sci.	349(1-2)	174-178	2015	無
Yamamoto T, Asahina M, Yamanaka Y, Uchiyama T, Hirano S, Sugiyama A, Sakakibara R, Kuwabara S.	Urinary dysfunctions are more severe in the parkinsonian phenotype of multiple system atrophy	Movement Disorders Clinical Practice	印刷中		2016	無
桑原 聡	小脳の最新知見 「皮質性小脳萎縮症」	医学のあゆみ	255(10)	1052-54	2015	無
荒木信之, 山中義崇, Anupama Poudel, 藤沼好克, 片桐明, 桑原聡, 朝比奈正	脊髄小脳失調症6型の皮膚交感神経機能(原著論文)	発汗学	22(1)	10-12	2015	無

人.						
桑原 聡	多系統萎縮症の生命予後予測因子	SCD・MSA(脊髄小脳変性症・多系統萎縮症)情報誌『Update on SCD』	9	2-3	2015	無
Koh K, Kobayashi F, Miwa M, Shindo K, Isozaki E, Ishiura H, Tsuji S, and Takiyama Y.	Novel mutations in the PNPLA6 gene in Boucher-Neuhauser syndrome.	J Hum Genet	60	217-220	2015	有
Wang Y, Koh K, Namekawa M, and Takiyama Y.	Whole-exome sequencing reveals a missense mutation in the KCND3 gene in a patient with SCA19/22.	Neurology and Clinical Neuroscience	3	197-199	2015	有
三井 純	多系統萎縮症	医学のあゆみ	255	1047-1051	2015年	無
三井 純	多系統萎縮症の遺伝学	Annual Review神経内科2015		35-41	2015年	無
Mitsui, J., Matsukawa, T., Sasaki, H., Yabe, I., Matsushima, M., Durr, A., Brice, A., Takashima, H., Kikuchi, A., Aoki, M., Ishiura, H., Yasuda, T., Date, H., Ahsan, B., Iwata, A., Goto, J., Ichikawa, Y., Nakahara, Y., Momose, Y., Takahashi, Y., Hara, K., Kakita, A., Yamada, M., Takahashi, H., Onodera, O., Nishizawa, M., Watanabe, H., Ito, M., Sobue, G., Ishikawa, K., Mizusawa, H., Kanai, K., Hattori, T., Kuwabara, S., Arai, K., Koyano, S., Kuroiwa, Y., Hasegawa, K., Yuasa, T., Yasui, K., Nakashima, K., Ito, H., Izumi, Y., Kaji, R., Kato, T., Kusunoki, S., Osaki, Y., Horiuchi, M., Kondo, T., Murayama, S., Hattori, N., Yamamoto, M., Murata, M., Satake, W.,	Variants associated with Gaucher disease in multiple system atrophy	Annals of clinical and translational neurology	2	417-426	2015	無

Toda, T., Filla, A., Klockgether, T., Wullner, U., Nicholson, G., Gilman, S., Tanner, C.M., Kukull, W.A., Stern, M.B., Lee, V.M., Trojanowski, J.Q., Masliah, E., Low, P.A., Sandroni, P., Ozelius, L.J., Foroud, T. & Tsuji, S.						
Fujisawa, T., Yamaguchi, N., Kadowaki, H., Tsukamoto, Y., Tsuburaya, N., Tsubota, A., Takahashi, H., Naguro, I., <u>Takahashi, Y.</u> , Goto, J., Tsuji, S., Nishitoh, H., Homma, K. & Ichijo, H.	systematic immunoprecipitation approach reinforces the concept of common conformational alterations in amyotrophic lateral sclerosis-linked SOD1 mutants.	Neurobiology of Diseases	82	478-486	2015	無
Mitsui J, Matsukawa T, Sasaki H, Yabe I, Matsushima M, Dürr A, Brice A, Takashima H, Kikuchi A, Aoki M, Ishiura H, Yasuda T, Date H, Ahsan B, Iwata A, Goto J, Ichikawa Y, Nakahara Y, Momose Y, Takahashi Y, Hara K, Kakita A, Yamada M, Takahashi H, Onodera O, Nishizawa M, Watanabe H, Ito M, Sobue G, Ishikawa K, Mizusawa H, Kanai K, Hattori T, Kuwabara S, Arai K, Koyano S, Kuroiwa Y, Hasegawa K, Yuasa T, Yasui K, Nakashima K, Ito H, Izumi Y, Kaji R, Kato T, Kusunoki S, Osaki Y, Horiuchi M, Kondo T, Murayama S, Hattori N, Yamamoto M, Murata M, Satake W, Toda T, Filla A, Klockgether T, Wüllner U, Nicholson G, Gilman S, Tanner CM, Kukull WA, Stern MB, Lee VM, Trojanowski JQ, Masliah E, Low PA, Sandroni P, Ozelius LJ, Foroud T, Tsuji S.	Variants associated with Gaucher disease in multiple system atrophy.	Ann Clin Transl Neurol.	2(4)	417-26	2015	有
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.	35(3)	273-279	2015	有

Ozaki K, Doi H, Mitsui J, Sato N, Iikuni Y, Majima T, Yamane K, Irioka T, Ishiura H, Doi K, Morishita S, Higashi M, Sekiguchi T, Koyama K, Ueda N, Miura Y, Miyatake S, Matsumoto N, Yokota T, Tanaka F, Tsuji S, <u>Mizusawa H</u> , <u>Ishikawa K</u> .	A novel mutation in ELOVL4 leading to spinocerebellar ataxia (SCA) with the hot cross bun sign but lacking erythrokeratoderma: a broadened spectrum of SCA34.	JAMA Neurology	72	797-805	H27年	有
Pedroso JL, Abrahao A, <u>Ishikawa K</u> , Raskin S, de Souza PV, de Rezende Pinto WB, Braga-Neto P, de Albuquerque MV, <u>Mizusawa H</u> , Barsottini OG	When should we test patients with familial ataxias for SCA31? A misdiagnosed condition outside Japan?	J Neurol Sci.	355(1-2)	206-208	H27年	無
Aikawa T, Mogushi K, Iijima-Tsutsui K, <u>Ishikawa K</u> , Sakurai M, Tanaka H, <u>Mizusawa H</u> , Watase K.	Loss of MyD88 alters neuroinflammatory response and attenuates early Purkinje cell loss in a spinocerebellar ataxia type 6 mouse model.	Hum Mol Genet.	24(17)	4780-4791	H27年	無
Ishibashi K, Miura Y, <u>Ishikawa K</u> , Ishii K, Ishiwata K.	Decreased metabotropic glutamate receptor type 1 availability in a patient with spinocerebellar ataxia type 6: A (11)C-ITMM PET study.	J Neurol Sci.	355(1-2)	202-205	H27年	無
Mitsui J, Matsukawa T, Sasaki H, Yabe I, Matsushima M, Dürr A, Brice A, Takashima H, Kikuchi A, Aoki M, Ishiura H, Yasuda T, Date H, Ahsan B, Iwata A, Goto J, Ichikawa Y, Nakahara Y, Momose Y, Takahashi Y, Hara K, Kakita A, Yamada M, Takahashi H, Onodera O, Nishizawa M, Watanabe H, Ito M, Sobue G, <u>Ishikawa K</u> , <u>Mizusawa H</u> , Kanai K, Hattori T, Kuwabara S, Arai K, Koyano S, Kuroiwa Y, Hasegawa K, Yuasa T, Yasui K, Nakashima K, Ito H, Izumi Y, Kaji R, Kato T, Kusunoki S, Osaki Y, Horiuchi M, Kondo T, Murayama S, Hattori N, Yamamoto M, Murata M, Satake W, Toda T, Filla A, Klockgether T, Wüllner U, Nicholson G, Gilman S, Tanner CM, Kukull WA, Stern	Variants associated with Gaucher disease in multiple system atrophy.	Ann Clin Transl Neurol.	2(4)	417-426	H27年	無

MB, Lee VM, Trojanowski JQ, Masliah E, Low PA, Sandroni P, Ozelius LJ, Foroud T, Tsuji S.						
Ohmori H, Hara A, <u>Ishikawa K</u> , <u>Mizusawa H</u> , Ando Y.	Clinical characteristics of combined cases of spinocerebellar ataxia types 6 and 31.	J Neurogenet. 2015 Jun-Sep;:	29(2-3)	80-84.	H27年	無
Matsuura E, Kubota R, Tanaka Y, Takashima H, Izumo S.	Visualization of HTLV-1-specific cytotoxic T lymphocytes in the spinal cords of patients with HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis.	J Neuropathol Exp Neurol.	74(1)	2-14	2015	無
Matsuura E, Yoshimura A, Nozuma S, Higuchi I, Kubota R, Takashima H.	Clinical presentation of axial myopathy in two siblings with HTLV-1 associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP).	BMC Neurol.	28	15:18	2015	有
Mitsui J, Matsukawa T, Sasaki H, Yabe I, Matsushima M, Dürr A, Brice A, Takashima H, Kikuchi A, Aoki M, Ishiura H, Yasuda T, Date H, Ahsan B, Iwata A, Goto J, Ichikawa Y, Nakahara Y, Momose Y, Takahashi Y, Hara K, Kakita A, Yamada M, Takahashi H, Onodera O, Nishizawa M, Watanabe H, Ito M, Sobue G, Ishikawa K, Mizusawa H, Kanai K, Hattori T, Kuwabara S, Arai K, Koyano S, Kuroiwa Y, Hasegawa K, Yuasa T, Yasui K, Nakashima K, Ito H, Izumi Y, Kaji R, Kato T, Kusunoki S, Osaki Y, Horiuchi M, Kondo T, Murayama S, Hattori N, Yamamoto M, Murata M, Satake W, Toda T, Filla A, Klockgether T, Wüllner U, Nicholson G, Gilman S, Tanner CM, Kukull WA, Stern MB, Lee VM, Trojanowski JQ, Masliah E, Low PA, Sandroni P, Ozelius LJ, Foroud T, Tsuji S.	Variants associated with Gaucher disease in multiple system atrophy.	Ann Clin Transl Neurol.	2(4)	417-26	2015	有

Nakazato Y, Mochizuki H, Ishii N, Ohkubo R, Hirano R, Takashima H, Shiomi K, Nakazato M.	Spinocerebellar ataxia 36 accompanied by cervical dystonia.	J Neurol Sci.	357(1-2)	304-6	2015	無
Sakiyama Y, Kanda N, Higuchi Y, Yoshimura M, Wakaguri H, Takata Y, Watanabe O, Yuan J, Tashiro Y, Saigo R, Nozuma S, Yoshimura A, Arishima S, Ikeda K, Shinohara K, Arata H, Michizono K, Higashi K, Hashiguchi A, Okamoto Y, Hirano R, Shiraishi T, Matsuura E, Okubo R, Higuchi I, Goto M, Hirano H, Sano A, Iwasaki T, Matsuda F, Izumo S, Takashima H.	New type of encephalomyelitis responsive to trimethoprim/sulfamethoxazole treatment in Japan.	Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.	Aug 13:2(5)	e143	2015	有
Koichihara R, Saito T, Ishiyama A, Komaki H, Yuasa S, Saito Y, Nakagawa E, Sugai K, Shiihara T, Shioya A, Saito Y, Higuchi Y, Hashiguchi A, Takashima H, Sasaki M.	A mild case of giant axonal neuropathy without central nervous system manifestation	Brain Dev.	Sep 14. pii:S0387-7604(15)	00180-1	2015	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	25	552-564	2015	有
Nakamura K, Mori F, Tanji K, Miki Y, Yamada M, Kakita A, Takahashi H, Utsumi J, Sasaki H, Wakabayashi K	Isopentenyl diphosphate isomerase, a cholesterol synthesizing enzyme, is localized in Lewy bodies	Neuropathology	35	432-440	2015	有
Kon T, Miki Y, Tanji K, Mori F, Tomiyama M, Toyoshima Y, Kakita A, Takahashi H, Utsumi J, Sasaki H, Wakabayashi K	Localization of nuclear receptor subfamily 4, group A, member 3 (NR4A3) in Lewy body disease and multiple system atrophy	Neuropathology	35	503-509	2015	有
Nakamura K, Mori F, Kon T, Tanji K, Miki Y, Tomiyama M, Kurotaki H, Toyoshima Y, Kakita A, Takahashi H, Yamada M, Wakabayashi K	Filamentous aggregations of phosphorylated $\alpha$ -synuclein in Schwann cells (Schwann cell cytoplasmic inclusions) in multiple system atrophy	Acta Neuropathol Comm	3	29	2015	有

Tanji K, Miki Y, Maruyama A, Mimura J, Matsumiya T, Mori F, Imaizumi T, Itoh K, Wakabayashi K	Trehalose intake induces chaperone molecules along with autophagy in a mouse model of Lewy body disease	Biochem Biophys Res Com	465	746-752	2015	有
Mori F, Tanji K, Miki Y, Toyoshima Y, Yoshida M, Kakita A, Takahashi H, Utsumi J, Sasaki H, Wakabayashi K	G protein-coupled receptor 26 immunoreactivity in intranuclear inclusions associated with polyglutamine and intranuclear inclusion body diseases	Neuropathology			in press	有
Nakamura K, Mori F, Kon T, Tanji K, Miki Y, Tomiyama M, Kurotaki H, Toyoshima Y, Kakita A, Takahashi H, Yamada M, Wakabayashi K	Accumulation of phosphorylated $\alpha$ -synuclein in subpial and periventricular astrocytes in multiple system atrophy of long duration	Neuropathology			in press	有
Miki Y, Tanji K, Mori F, Utsumi J, Sasaki H, Kakita A, Takahashi H, Wakabayashi K	Alteration of upstream autophagy-related proteins (ULK1, ULK2, Beclin1, VPS34, and AMBRA1) in Lewy body disease	Brain Pathol			in press	有
Nakamura K, Mori F, Tanji K, Miki Y, Toyoshima Y, Kakita A, Takahashi H, Yamada M, Wakabayashi K	$\alpha$ -Synuclein pathology in the cranial and spinal nerves in Lewy body disease	Neuropathology			in press	有
Tanji K, Miki Y, Maruyama A, Mori F, Mimura J, Itoh K, Kamitani T, Wakabayashi K	The role of NUB1 in $\alpha$ -synuclein degradation in Lewy body disease model mice	Biochem Biophys Res Com			in press	有
Sato Y, Nakatani E, Watanabe Y, Fukushima M, Nakashima K, Kannagi M, Kanatani Y, Mizushima H.	Prediction of prognosis of ALS: Importance of active denervation findings of the cervical-upper limb area and trunk area.	Intractable & Rare Diseases Research.	4	181-189	2015	有
金谷泰宏	難病制圧に向けてーアカデミアにおけるイノベーション創出の現状と展望.	ビオフィリア	14	7-12	2015	無
金谷泰宏	わが国における難病とは.	日医雑誌	144	1137-1139	2015	無
田中 洋康、武田 篤	内の神経伝達物質と関連症状 パーキンソン病に於けるドパミン系・アセチルコリン系の低下とそれに伴う神経徴候	神経心理学	31(2)	99-107	2015	無

谷口さやか、武田篤	【Parkinson病の治療 内科医に必要な新しい治験】Parkinson病の新しい理解 非運動症状を含めて	日本内科学会雑誌	104(8)	1546-1551	2015	無
大泉 英樹、武田 篤	【嗅覚障害臨床の最近の進歩】他科疾患と嗅覚障害 パーキンソン病と嗅覚障害	Progress in Medicine	35(4)	687-691	2015	無
吉岡 勝、武田 篤	【内科疾患の診断基準・病型分類・重症度】(第7章)神経・筋 Parkinson病	臨床雑誌内科	115(6)	1198-1202	2015	無
吉岡 勝、武田 篤	【内科疾患の診断基準・病型分類・重症度】(第7章)神経・筋 診断メモ 本態性振戦	臨床雑誌内科	115(6)	1251	2015	無
吉岡 勝、武田 篤	【内科疾患の診断基準・病型分類・重症度】(第7章)神経・筋 診断メモ Parkinson症候群	臨床雑誌内科	115(6)	1252-1253	2015	無
Uchiyama M., Nishio Y., Yokoi K., Hosokai Y., Takeda A., Mori E.	Pareidolia in Parkinson's disease without dementia: A positron emission tomography study.	Parkinsonism & relat. disord	21	603-609	2015	無
Kawasaki I., Baba T., Takeda A., Mori E.	Loss of awareness of hyposmia is associated with mild cognitive impairment in Parkinson's disease.	Parkinsonism & related dis.	22	74-79	2016	無
Ito K, Sasaki M, Ohtsuka C, Yokosawa S, Harada T, Uwano I, Yamashita F, Higuchi S, Terayama Y	Differentiation among parkinsonisms using quantitative diffusion kurtosis imaging	NeuroReport	26	267-272	2015	有
Tsuboi T, Watanabe H, Tanaka Y, Ohdake R, Yoneyama N, Hara K, Ito M, Hirayama M, Yamamoto M, Fujimoto Y, Kajita Y, Wakabayashi T, Sobue G	Characteristic laryngoscopic findings in Parkinson's disease patients after subthalamic nucleus deep brain stimulation and its correlation with voice disorder.	J Neural Transm (Vienna)	122(12)	1663-72.	2015	無
Watanabe H, Sobue G	Filling in the missing puzzle piece between cardiac MIBG scintigraphy findings and Parkinson's disease pathology.	J Neurol Neurosurg Psychiatry.	86(9)	937	2015	無

原一洋, 渡辺宏久, 伊藤瑞規, 祖父江元	拡散強調画像を用いた多系統萎縮症の上小脳脚病変の評価	神経内科	82(6)	562-6	2015	無
Matsuda S, Matsumoto H, Furubayashi T, Fukuda H, Hanajima R, Tsuji S, Ugawa Y, Terao Y	Visual Scanning Area is Abnormally Enlarged in Hereditary Pure Cerebellar Ataxia.	Cerebellum	14	63-71	2015	有
Hanajima R, Shadmehr R, Ohminami S, Tsutsumi R, Shirota Y, Shimizu T, Tanaka N, Terao Y, Tsuji S, Ugawa Y, Uchimura M, Inoue M, Kitazawa S	Modulation of error-sensitivity during a prism adaptation task in people with cerebellar degeneration,	J Neurophysiol	114	:2460-71	2015	有
Yabe, I., Matsushima, M., Yoshida, K., Ishikawa, K., Shirai, S., Takahashi, I., <u>Sasaki, H</u>	Rare frequency of downbeat positioning nystagmus in spinocerebellar ataxia type 31	J Neurol Sci	350	90-92	2015	有
Sakushima, K., Nishimoto, N., Nojima, M., Matsushima, M., Yabe, I., Sato, N., Mori, M., <u>Sasaki, H</u>	Epidemiology of Multiple System Atrophy in Hokkaido, the Northernmost Island of Japan	Cerebellum	14	682-687	2015	有
Matsushima, M., Yabe, I., Oba, K., Sakushima, K., Mito, Y., Takei, A., ouzen, H., Tsuzaka, K., Yoshida, K., Maruo, Y., <u>Sasaki, H</u>	Comparison of Different Symptom Assessment Scales for Multiple System Atrophy	Cerebellum [Epub ahead of print]				有
Shirai, S., Yabe, I., Matsushima, M., Ito, Y., M., Yoneyama, M., <u>Sasaki, H</u>	Quantitative evaluation of gait ataxia by accelerometers	J Neurol Sci	358	253-258	2015	有
矢部一郎, <u>佐々木秀直</u>	脊髄小脳変性症の治療の進歩	神経治療	32	470-474	2015	無
Yahikozawa H, <u>Yoshida K</u> , Shunichi S, Hanyu N, Doi H, Miyatake S, Matsumoto N	Predominant cerebellar phenotype in spastic paraplegia 7 (SPG7)	Hum Genome Variat	2	15012	2015	有
Yabe I, Matsushima M, <u>Yoshida K</u> , Ishikawa K, Shirai S, Takahashi I, Sasaki H	Rare frequency of downbeat positioning nystagmus in spinocerebellar ataxia type 31	J Neurol Sci	350	90-92	2015	有
Matsushima A, <u>Yoshida K</u> , Genno H, Murata A, Matsuzawa S, Nakamura K, Nakamura A, Ikeda S	Clinical assessment of standing and gait in ataxic patients using a triaxial accelerometer.	Cerebellum Ataxias	2	9	2015	有

吉田邦広, 佐藤俊一	小脳の感染症（小脳の最新知見 —基礎研究と臨床の最前線—）	医学のあゆみ	255	1005-1010	2015	無
Kuwabara S, Misawa S.	Acquired and genetic channelopathies: in vivo assessment of axonal excitability.	Experimental neurology	263	368-371	2015	
Kuwabara S, Misawa S, Mori M.	Paranodal destruction and axo-glial dysfunction in a subtype of CIDP with anti-contactin-1 antibodies.	J Neurol Neurosurg Psychiatry	86	707	2015	
Katayama K, Misawa S, Sato Y, Sobue G, Yabe I, Watanabe O, Nishizawa M, Kusunoki S, Kikuchi S, Nakashima I, Ikeda S, Kohara N, Kanda T, Kira J, Hanaoka H, Kuwabara S; J-POST Trial study investigators	Japanese POEMS syndrome with Thalidomide (J-POST) Trial: study protocol for a phase II/III multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial.	BMJ Open	5	e007330	2015	
Kuwabara S, Iose S, Mori M, Mitsuma S, Sawai S, Beppu M, Sekiguchi Y, Misawa S.	Different electrophysiological profiles and treatment response in 'typical' and 'atypical' chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy.	J Neurol Neurosurg Psychiatry	86	1054-59	2015	
Mitsui Y, Kusunoki S, Arimura K, Kaji R, Kanda T, Kuwabara S, Sonoo M, Takada K; and the Japanese GBS Study Group.	A multicentre prospective study of Guillain-Barre Syndrome in Japan: a focus on the incidence of subtypes.	J Neurol Neurosurg Psychiatry.	86	110-4	2015	
Mitsuma S, Van den Bergh P, Rajabally YA, Van Parijs V, Martin-Lamb D, Sonoo M, Inaba A, Shimizu T, Iose S, Sato Y, Komori T, Misawa S, Kuwabara S, and The Tokyo Metropolitan Neuromuscular Electrodiagnosis Study Group.	Effects of low frequency filtering on distal compound muscle action potential duration for diagnosis of CIDP: A Japanese-European multicenter prospective study.	Clinical Neurophysiology	126	1805-10	2015	

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

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
吉田邦広	無セルロプラスミン血症	永井良三 （総監修） 鈴木則宏 （責任編集）	神経内科研修ノート	診断と治療社	東京	2015	394-397	無
小林千夏、 吉田邦広	Wilson 病	永井良三 （総監修） 鈴木則宏 （責任編集）	神経内科研修ノート	診断と治療社	東京	2015	389-393	無
吉田邦広	遺伝カウンセリング	辻 省次 （総編集） 西澤正豊 （専門編集）	すべてがわかる 神経難病 医療（アクチュアル脳・神経 疾患の臨床）	中山書店	東京	2015	345-349	無
Miyai I	Physical therapy and rehabilitation in patients with degenerative cerebellar diseases: current evidence and future direction	Wada K	Neurodegenerative Disorders as Systemic Diseases.	Springer	Tokyo	2015	217-235	有
宮井一郎	神経難病のリハビリテーション 脊髄小脳変性症に対する短期集中リハ	西沢正豊	すべてがわかる神経難病医療	中山書店	東京	2015	196-201	無

	ビリテーション							
宮井一郎	Use-dependent plasticity	里宇明元	神経科学の最前線とリハビリテーション 脳の可塑性と運動	医歯薬出版	東京	2015	26-29	無
宮井一郎	ニューロモデュレーション.各種治療の使い分けと適応判断	里宇明元	神経科学の最前線とリハビリテーション 脳の可塑性と運動	医歯薬出版	東京	2015	34-37	無
宮井一郎	意欲・モチベーションとリハビリテーション	里宇明元	神経科学の最前線とリハビリテーション 脳の可塑性と運動	医歯薬出版	東京	2015	235-237	無
瀧山嘉久	遺伝性痙性対麻痺	水澤英洋	医学のあゆみ	医歯薬出版株式会社	東京	2015	1055-1061	有
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	300-302	無
高橋祐二、水澤英洋	脊髄小脳変性症(SCD)	尾崎承一	難病事典	株式会社 学研メディカル秀潤社	日本	2015	35-40	無
石川欽也	日本に多い優性遺伝性脊髄小脳変性症(SCA3, 6, 31, DRPLA)	水澤英洋	週刊 医学のあゆみ「小脳の最新知見 基礎研究と臨床の最前線」	医歯薬出版株式会社	東京	2015	1026-1032	無