

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))

本邦における反復発作性運動失調症の 実態把握調査研究

平成29年度 総括研究報告書

研究代表者 高橋 正紀

大阪大学大学院医学系研究科保健学専攻機能診断科学講座

臨床神経生理学

平成29(2017)年3月

目次

I.	総括研究報告書	
	本邦における反復発作性運動失調症の実態把握調査研究	・・・ 1
	大阪大学大学院医学系研究科・保健学科・教授	
	高橋 正紀	
	(資料1 一次調査アンケート)	・・・ 4
	(資料2 二次調査アンケート)	・・・ 6
II.	分担研究報告書	
1.	一次調査質問票考案、二次調査(関連学会経由情報収集)、データ解析	・・・ 14
	国立精神・神経医療研究センター・理事長	
	水澤 英洋	
2.	一次調査質問票考案、二次調査(関連学会経由情報収集)、データ解析	・・・ 17
	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・教授	
	石川 欽也	
3.	一次調査質問票考案、二次調査(関連学会経由情報収集)、データ解析	・・・ 20
	福島県立医科大学・神経内科学・准教授	
	杉浦 嘉泰	
4.	一次調査質問票考案、二次調査(関連学会経由情報収集)、データ解析	・・・ 22
	大阪大学大学院医学系研究科・保健学科・助教	
	久保田 智哉	
	(資料1)	・・・ 24
III.	研究成果の刊行に関する一覧表	・・・ 25

本邦における反復発作性運動失調症の実態把握調査研究

研究代表者：高橋 正紀¹⁾

1) 大阪大学大学院医学系研究科 保健学科 教授

研究要旨

反復発作性運動失調症（episodic ataxia：EA）は、間欠的な運動失調を呈する希少疾患であり、根本的な治療法が存在しない難病である。主に国外の研究により、現在8つの病型が知られており、EA2型（EA2）が最多、EA1型が次に多いとされている。ともに常染色体優性遺伝の遺伝病であり、EA2はカルシウムチャンネル、EA1はカリウムチャンネル遺伝子に変異を持つ。本邦におけるEAについては、EA2の症例報告が散見されるものの、遺伝子診断確定例は数例にとどまり、各病型の有病率・自然歴など実態は不明である。失調に対してアセタゾラミドがEA2の50-75%で有効という報告もあり、正確な診断は重要である。本研究は、本邦におけるEAの実態を把握するとともに、神経内科医・小児神経科医の協力を得て、EA患者の診断・治療体制の基盤を作ることとを目的とした。初年度である平成29年度では、EA診療に携わる可能性の高い医療機関に対し、郵送による記述式質問表を用いた一次調査を行い、EA診療の現状について情報を得た。576施設に送付し、計259施設より回答を得た（回収率45.0%）。内訳は、日本神経学会教育施設376施設中155施設、小児神経学会教育施設145施設中80施設、てんかん学会教育施設（神経学会との重複除）57施設中24施設であった。EAの経験施設は、全部で21施設、29症例（EA1：2例、EA2：19例、その他：1例、不明無記載：7例）であった。遺伝子解析施行例は9例で、全てEA2であった。

研究分担者

水澤 英洋（国立精神・神経医療研究センター・理事長）

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・教授）

杉浦 嘉泰（福島県立医科大学・神経内科学・准教授）

久保田 智哉（大阪大学大学院医学系研究科・保健学科・助教）

A：研究目的

反復発作性運動失調症（episodic ataxia：EA）は、間欠的な運動失調を呈する希少疾患であり、根本的な治療法が存在しない難病である。主に国外の研究により、現在8つの病型が知られており、EA2型（EA2）が最多、EA1型が次に多いとされている。ともに常染色体優性遺伝の遺伝病であり、EA2はカルシウムチャンネル、EA1はカリウムチャンネル遺伝子に変異を持つ。本邦におけるEAについては、EA2

の症例報告が散見されるものの、遺伝子診断確定例は数例にとどまり、各病型の有病率・自然歴など実態は不明である。失調に対してアセタゾラミドがEA2の50-75%で有効という報告もあり、正確な診断は重要である。本研究は、本邦におけるEAの実態を把握するとともに、神経内科医・小児神経科医の協力を得て、EA患者の診断・治療体制の基盤を作ることを目的とした。

B：研究方法

EA診療に携わる可能性の高い医療機関に対し、郵送による記述式質問表（資料1）を用いた一次調査を行った。EA診療の経験の有無、臨床診断のみで診療をしているか、遺伝子解析まで施行しているか、など本邦におけるEA診療の実態を把握できる内容を盛り込むようにした。また、前述のような事実確認条項とは別に、典型的でない軽症の失調症状患者に対して脳波検査まで実施しているかどうかなど、意識調査の内容も盛り込んだ。

（倫理面への配慮）

質問票を含めた研究計画について研究代表機関での倫理委員会での審査を完了した。

C：研究結果

平成30年1月中旬に日本神経学会、てんかん学会ならびに日本小児神経学会の研修認定施設の責任者宛に送付し、2月28日までに回収できたアンケート結果について集計を行った。全体で576施設に送付し、計259施設より回答を得た（回収率45.0%）。内訳は、日本神経学会教育施設376施設中155施設、小児神経学会教育施設145施設中80施設、てんかん学会教育施設（神経学会との重複除）57施設中24施設であった。EAの経験施設は、

全部で21施設、29症例であり、EA1が2例、EA2が19例、その他が1例、不明無記載が7例であった。遺伝子解析施行例は9例で、全てEA2であった。

D：考察

EA診療に携わる可能性の高い医療機関からの一次調査の結果、29例のEAの経験例があることがわかり、希少疾患であることが再認識された。遺伝子解析施行はその半数に満たず、全てEA2であった。本邦におけるEAの大部分がEA2であるという従来の見解を支持するデータである。有病率の推定のために、頭痛・てんかん・脊髄小脳変性症の経験数の情報を取得したが、それら自体が施設により大きな幅があった。有病率の推定には更なる検討を要する。また、今回、存在が示唆された19例について、その臨床的特徴について二次調査を通じて行っていくことが、本邦でのEAの実態を把握することに繋がると考えられる。

E：結論

本年度行った一次調査で、本邦では19例のEAの存在が示唆され、希少疾患であることがあらためて確認された。

F：健康危険情報

該当なし

G：研究発表

（発表雑誌名、巻号、頁、発行年なども記入）

1：論文発表

1. Zhu W, Eto M, Mitsuhashi S, Takata K, Beck G, Sumi-Akamaru H, Mochizuki H, Sakoda S, Takahashi

MP, Nishino I. GNE myopathy caused by a synonymous mutation leading to aberrant mRNA splicing.

Neuromuscul Disord. 2018

Feb;28(2):154-157. doi:

10.1016/j.nmd.2017.11.003. Epub

2017 Nov 22. PubMed PMID:

29307446.

2. Yuan JH, Hashiguchi A, Yoshimura A, Sakai N, Takahashi MP, Ueda T, Taniguchi A, Okamoto S, Kanazawa N, Yamamoto Y, Saigoh K, Kusunoki S, Ando M, Hiramatsu Y, Okamoto Y, Takashima H. WNK1/HSN2 founder mutation in patients with hereditary sensory and autonomic neuropathy: A Japanese cohort study. Clin Genet. 2017 Dec;92(6):659-663. doi: 10.1111/cge.13037. Epub 2017 Jul 20. PubMed PMID: 28422281.

3. 高橋正紀 遺伝学的検査の最近の進歩と臨床的課題 難病と在宅ケア 印刷中

* 各研究分担者の発表論文については、それぞれの項目に譲る。

2 : 学会発表

1. 四本由郁、佐藤智佳、覚道真理子、階堂三砂子、高橋正紀、中川正法、戸田達史、狭間敬憲、澤田甚一、玉置知子 遺伝性神経難病ケア研究会における症例検討ロールプレイ研修の経験 第41回日本遺伝カウンセリング学会学術集会 東大阪市 2017年6月23-24日

2. 奈古由美子 小仲邦 隅寿恵 井狩知幸 小西かおる 高橋正紀 望月秀樹。同行訪問事業を通じた神経筋難病患者の在宅医療支援に対する当院の現状と課題 難病医療ネットワーク学会 2017年9月29-30日 金沢市

3. 木村円、高橋正紀 Remudyの現状 平成29年度AMED臨床研究・治験推進研究事業「難病、希少疾患の医薬品開発におけるクリニカルイノベーションネットワーク構想の推進を目指した疾患登録システム(患者レジストリ)の構築」班(中村班)班会議 平成29年12月22日(金)フクラシア東京ステーション会議室L

* 各研究分担者の研究発表については、それぞれの項目に譲る。

H : 知的所有権の取得状況(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

なし

<資料1 一次調査質問票（本来は往復はがきのサイズだが、A4に拡大）>

本邦における反復性発作性運動失調症の実態調査研究
一次調査のお願い

反復発作性運動失調症（episodic ataxia：EA）は、間欠的な運動失調を呈する希少疾患であり、根本的な治療法が存在しない難病です。主に国外の研究により、現在8つの病型が知られており、CACNA1A 遺伝子変異によるEA2型（EA2）が最多、KCNA1 遺伝子変異によるEA1型が次に多いとされています。本邦におけるEAについては、EA2の症例報告が散見されるものの、遺伝子診断確定例は数例にとどまり、各病型の有病率・自然歴など実態は不明です。

本研究は、本邦におけるEAの実態を把握するとともに、EA患者の正確な診断・治療体制の基盤を構築していくことを目的として、平成29年度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）に採択されました。そこでEAの診療機会をお持ちと考えられる神経内科医・小児神経科医の先生方のご協力を得て、小児例から成人例に広がるEAの実態全容の把握を図りたいと考えております。

つきましては、一次調査として、EA疑い例のご経験の有無を含めた裏面の調査にご協力頂きたく存じます。ご多忙中、大変恐縮ですが、2018年2月28日までにご返送を頂ければ幸いです。また、EA疑い例のご経験のあるご施設には、二次調査で個別患者情報を調査させて頂く予定です。二次調査へのご協力意思の有無につきましても御教示頂ければ幸いです。不明点・ご質問などありましたら、下記までお問い合わせください。

2018年1月5日

研究班員

大阪大学大学院医学系研究科 臨床神経生理学 教授 高橋 正紀

国立精神・神経医療研究センター 理事長 水澤 英洋

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

教授 石川 欽也

福島県立医科大学 神経内科学 准教授 杉浦 嘉泰

大阪大学大学院医学系研究科 臨床神経生理学 助教 久保田 智哉

連絡先：〒565-0871 大阪府吹田市山田丘1-7 D504

TEL/FAX：06 - 6879 - 2587 E-mail: tomoya-k@sahs.med.osaka-u.ac.jp

本邦における反復発作性運動失調症の実態把握調査研究一次調査

ご協力頂ける場合には、下記 にチェックを入れてください。

同研究の主旨を理解し、本状のアンケート回答を研究利用されることに同意します。

ご施設名・診療科を御教示ください。

ご施設名 () 病院
() 科

調査項目

1 Episodic ataxia (EA) 疑い例の症例経験をお教えてください。

有 (症例)

内訳：臨床診断 EA1 例、EA2 例、他 例
そのうち遺伝子検索例 EA1 例、EA2 例、
他 例 (未確定例含む)

二次調査で個別患者情報を調査させて頂く予定です。

二次調査への協力意思の有無 (有り 無し)

有りの場合、ご施設名・診療科を御教示ください。

ご施設名 () 病院
() 科

無

2 貴科における各疾患の通院患者の概算をお教えてください。

前兆を伴う片頭痛 (例/年)

明らかな脳波異常を伴う全般性てんかん (例/年)

脊髄小脳変性症 (例/年)

ご協力有難うございました。

< 資料2 二次調査質問票 >

本邦における反復性発作性運動失調症の実態調査研究 二次調査のお願い

皆様におかれましては益々のご健勝のこととお慶び申し上げます。過日は、当研究班の一次調査にご協力を頂きまして、有難うございました。先生方から頂いた一次調査の結果から、日本における反復性発作性運動失調症（Episodic Ataxia：以下 EA）について、非常に有用な疫学的情報が得られてきております。皆さまのご協力に心より深謝致します。

今回、一次調査でご提供頂いた先生方の中で、EA 疑い症例のご経験をお持ちの先生方に、各症例のより詳細な臨床情報についてご教示頂きたく、二次調査として本調査票をお送りさせて頂きました。EA は、主に EA1 もしくは EA2 とされていますが、稀なものも含めると 8 型以上に及びます。また、EA1 や EA2 でもその臨床像が多岐にわたることが報告されております。

本邦での EA の臨床像の特徴を明らかにするとともに、より確実な診断をするために有用な臨床情報は何かを同定・抽出する目的で、先生方のご協力をお願いしたいと考えております。

ご多忙中、大変恐縮ですが、本二次調査にご協力賜りますよう、何卒よろしくお願い申し上げます。

本調査票は、患者別に記載する情報シートになっております。可能な限り、選択肢から該当するものに をして頂けるようにしておりますが、当てはまる項目がない場合や特記次項がある場合は（ ）空欄にご記入頂ければと存じます。以下に、EA の文献的なまとめをしております。ご回答頂く際の一助となれば幸いです。

貴施設の既存情報を受けるにあたりまして、「既存情報提供記録および届出書 様式 2-2」を同封させていただきました。貴施設は、本研究において「既存試料・情報の提供のみを行う機関（共同研究機関でない）」にあたり、指針に従いまして「既存情報提供記録および届出書 様式 2-2」による貴施設長への報告をもって、情報提供頂けることとなります。つきましては、お手数ですが、「既存情報提供記録および届出書 様式 2-2」記入の上、貴施設長への報告完了の後、その写しを本質問票の返信に同封頂きたく存じます。

また、指針において必須とはされておりませんが、可能であれば、貴施設の患者様に本研究の内容についてご通知頂ければと思ひ、本研究の研究代表機関である大阪大学での情報公開文書を同封させて頂いております。患者様にお渡し頂ければ幸いです。

ご不明点などございましたら、下記までご連絡頂ければと存じます。なにとぞよろしくお願い申し上げます。

2017 年 XX 月 XX 日

研究班員

大阪大学大学院医学系研究科保健学専攻 臨床神経生理学	教授	高橋 正紀
国立精神・神経医療研究センター	理事長	水澤 英洋
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	教授	石川 欽也
福島県立医科大学 神経内科学	准教授	杉浦 嘉泰
大阪大学大学院医学系研究科保健学専攻 臨床神経生理学	助教	久保田 智哉

連絡先：

大阪大学大学院医学系研究科保健学専攻 臨床神経生理学

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 1 - 7 D504

TEL/FAX : 06 - 6879 - 2587 E-mail: tomoya-k@sahs.med.osaka-u.ac.jp

反復性発作性運動失調症（Episodic Ataxia：以下EA）の臨床症状について

EAとして、同定されている症候群は下記の表1に示すものが過去に報告されていますが、その多くはEA1ならびにEA2です。EA1とEA2の臨床症状について、文献上報告されている知見について下記に述べます。

表1 現在までに同定されている Episodic ataxia 症候群¹⁾²⁾

症候群名	随伴症状	原因遺伝子または遺伝座	備考
EA1	ミオキミア、てんかん	<i>KCNA1</i>	詳細は下記
EA2	Downbeat gaze-evoked nystagmus、てんかん、頭痛、片麻痺、	<i>CACNA1A</i>	詳細は下記
EA3	てんかん、耳鳴り、頭痛	1q42に連鎖	
EA4	てんかん、耳鳴り	unknown	30 - 60歳発症
EA5	てんかん、	<i>CACNB4</i>	
EA6	てんかん、片麻痺、頭痛	<i>SLC1A3</i>	
EA7		19q13に連鎖。一家系のみ	成人発症
EA8		1q36.13-p.34.3に連鎖。一家系のみ	乳児期発症
Episodic ataxia with paroxysmal choreoathetosis and spasticity	発作性舞踏様アテトーゼ、痙性、ジストニー		
Episodic ataxia of late onset	緩徐進行性、アセタゾラミド反応性低い	家族歴なし	60歳以降で発症

Episodic ataxia type1 (EA1)³⁾

EA1は、主に小脳と末梢神経の症状を呈する常染色体優性遺伝型のチャンネル病で、発作性の小脳失調を主症状とします。発作のないときは、患者はほとんど無症状か、非常に軽微な神経症状を呈するのみで一般にその症状は進行しないとされています。失調発作は、頻繁で多くの場合は数分の発作です。失調症状発作時の訴えの頻度は下記表2のとおりです。また、失調発作のきっかけとして挙げられているものは表3のとおりです

失調症状は発作性のものが大部分ですが、中には失調症状を継続的に訴える例もあります。また、随伴症状の中で最多はミオキミア（21.2%）です。原因遺伝子は、神経細胞に発現する電位依存性カリウム

チャンネル (Kv1.1) をコードする *KCNA1* 遺伝子で、遺伝子変異によりチャンネル機能低喪失 (Loss of function) により症状が呈するとされています。

表 2 発作時の訴え

症状	頻度 (%)
ふらつき・アンバランス	93.9
構音障害	93.9
上肢協調性運動障害	84.8
筋力低下	84.8
振戦	81.8
筋肉のびくつき	78.8
筋肉のこわばり	63.6
回転性めまい	42.4
視覚障害	39.4
嘔気	18.2
頭痛	12.1
嘔吐	3.0

表 3 発作のきっかけ

発作のきっかけ	頻度 (%)
運動	87.9
精神的ストレス	84.8
気温上昇	54.5
発熱	30.3
カフェイン	27.3
アルコール	27.3
急な動き	27.3
食事	27.3
運動後の休息	27.3
驚いた時	24.2
長時間の休息	21.2
妊娠	31.6 (女性比)
月経時	26.3 (女性比)
疲労	6.1
刺激臭	3.0
不安	3.0
身体を曲げた時、見下ろした時	3.0

。

Episodic ataxia type 2 (EA2)²⁵⁾

EA の中で、最多の常染色体優性遺伝形式を取るチャンネル病です。有病率は、本邦より報告の多い欧米でも 10 万人あたり 1 人以下とされています。一般に思春期に発症することが多く、主症状は数時間から数日に及ぶ小脳失調発作で、発作間欠期にはしばしば眼振を認め、下方視時に Downbeat nystagmus が誘発されやすいとされます。随伴症状として、頭痛、片麻痺などの報告もあり、脳波での脳波異常も報告があります。原因遺伝子は、P/Q 型電位依存性カルシウムチャンネル (*Cav2.1*) をコードする *CACNA1A* 遺伝子です。80 以上の遺伝子変異が同定されていますが、典型的には、ナンセンス変異もしくはフレームシフトにより不完全なチャンネルが生成されることによると考えられています。*CACNA1A* 遺伝子は、脊髄小脳失調症 6 型 (SCA6) ならびに片麻痺性片頭痛 1 型 (HM1) の原因遺伝子でもあり、EA2 とは Allelic disorder の関係になります。発作時の治療に関しては、アセタゾラミドに対する反応性が良いとされます。

参考文献

- 1) National Ataxia Foundation FAQ
- 2) Guterman EL, Yurgionas B and Nelson AB. Pearls & Oysters: Episodic ataxia type 2. *Neurology* 2016;86:e239-241.
- 3) Graves TD, et al. Episodic ataxia type 1: clinical characterization, quality of life and genotype-phenotype correlation. *Brain* 2014; 137; 1009-1018.
- 4) D'Adamo MC, et.al. New insights into the pathogenesis and therapeutics of episodic ataxia type. *Front. Cell. Neurosci.* 2015; 9: 317.
- 5) OMIM # 108500 Episodic ataxia type 2; EA2. <https://www.omim.org/entry/108500>.

該当するもの全てに を付けてください。該当するものが無い場合は、() 内に記述ください

患者 # 1

性別 (男 女) 発症年齢 歳 (現在 歳)
診断 (EA1 EA2 他) 家族歴 (有 無)

遺伝子解析 (未 済)
(原因遺伝子 *KCNA1*、*CACNA1A*、*CACNB4*、*SLC1A3*、他 ()、まだ原因が特定で
きていない)
(変異)

現在の症状

小脳症状 (ふらつき、構音障害、協調運動障害、回転性めまい、他 ())
随伴症状 (筋力低下、片麻痺、振戦、頭痛、てんかん発作、筋肉のぴくつき、筋肉のこわばり、
視覚障害、耳鳴り、他 ())

modified Rankin Scale ()、社会生活 (支援不要・支援を要する・介護を要する)

発症時から診断までの経過について

初発症状

(ふらつき、構音障害、協調運動障害、回転性めまい、筋力低下、片麻痺、振戦、頭痛、てん
かん発作、筋肉のぴくつき、筋肉のこわばり、視覚障害、耳鳴り、他 ())

初診から診断までの期間 (年 ヶ月)

発症から診断までにいくつの医療機関を受診したか？ (当該医療機関を含めて合計 _____
施設)

確定診断前の暫定的な診断 (複数回答可)
()

発作の引き金 (運動、精神的ストレス、気温上昇、発熱、カフェイン、アルコール、急な動き、
食事、運動後の休息、驚いた時、長時間の休息、妊娠、月経、疲労、刺激臭、不安、身体を曲
げた時、他 ())

発作の持続時間 (およそ 日 時間 分)

検査所見 (現在までで指摘された異常所見をすべてご記載ください)

筋電図：未施行、異常なし、ミオキミア、他 ()

脳波：未施行、異常なし、Spike、Slow wave、他 ()

MRI：未施行、異常なし、萎縮 (部位)、他 ()

他検査：
()

治療

アセタゾラミド： 未使用、 使用、反応性：良・部分奏功・無効、
他 ()

該当するもの全てに を付けてください。該当するものが無い場合は、() 内に記述ください
患者 # 2

性別 (男 女) 発症年齢 歳 (現在 歳)
診断 (EA1 EA2 他) 家族歴 (有 無)
遺伝子解析 (未 済)
(原因遺伝子 KCNA1、CACNA1A、CACNB4、SLC1A3、他 ()) まだ原因が特定で
きていない)
(変異)

現在の症状

小脳症状 (ふらつき、構音障害、協調運動障害、回転性めまい、他 ())
随伴症状 (筋力低下、片麻痺、振戦、頭痛、てんかん発作、筋肉のぴくつき、筋肉のこわばり、
視覚障害、耳鳴り、他 ())

modified Rankin Scale () 社会生活 (支援不要・支援を要する・介護を要する)

発症時から診断までの経過について

初発症状

(ふらつき、構音障害、協調運動障害、回転性めまい、筋力低下、片麻痺、振戦、頭痛、てん
かん発作、筋肉のぴくつき、筋肉のこわばり、視覚障害、耳鳴り、他 ())

初診から診断までの期間 (年 ヶ月)

発症から診断までにいくつの医療機関を受診したか？ (当該医療機関を含めて合計
施設)

確定診断前の暫定的な診断 (複数回答可)
()

発作の引き金 (運動、精神的ストレス、気温上昇、発熱、カフェイン、アルコール、急な動き、
食事、運動後の休息、驚いた時、長時間の休息、妊娠、月経、疲労、刺激臭、不安、身体を曲
げた時、他 ())

発作の持続時間 (およそ 日 時間 分)

検査所見 (現在までで指摘された異常所見をすべてご記載ください)

筋電図：未施行、異常なし、ミオキミア、他

()

脳波：未施行、異常なし、Spike、Slow wave、他

()

MRI：未施行、異常なし、萎縮 (部位) 他

()

他検査：

()

治療

アセタゾラミド： 未使用、 使用、反応性：良・部分奏功・無効、

他 ()

該当するもの全てに を付けてください。該当するものが無い場合は、() 内に記述ください
患者 # _____ (3 症例以上の場合には、こちらをコピーしてお使いください。)

性別 (男 女) 発症年齢 歳 (現在 歳)

診断 (EA1 EA2 他) 家族歴 (有 無)

遺伝子解析 (未 済)

(原因遺伝子 KCNA1、CACNA1A、CACNB4、SLC1A3、他 ()) まだ原因が特定で
きていない)

(変異)

現在の症状

小脳症状 (ふらつき、構音障害、協調運動障害、回転性めまい、他 ())

随伴症状 (筋力低下、片麻痺、振戦、頭痛、てんかん発作、筋肉のぴくつき、筋肉のこわばり、
視覚障害、耳鳴り、他

())

modified Rankin Scale () 社会生活 (支援不要・支援を要する・介護を要する)

発症時から診断までの経過について

初発症状

(ふらつき、構音障害、協調運動障害、回転性めまい、筋力低下、片麻痺、振戦、頭痛、てん
かん発作、筋肉のぴくつき、筋肉のこわばり、視覚障害、耳鳴り、他

())

初診から診断までの期間 (年 ヶ月)

発症から診断までにいくつの医療機関を受診したか？ (当該医療機関を含めて合計
施設)

確定診断前の暫定的な診断 (複数回答可)

())

発作の引き金 (運動、精神的ストレス、気温上昇、発熱、カフェイン、アルコール、急な動き、
食事、運動後の休息、驚いた時、長時間の休息、妊娠、月経、疲労、刺激臭、不安、身体を曲
げた時、他 ())

発作の持続時間 (およそ 日 時間 分)

検査所見 (現在までで指摘された異常所見をすべてご記載ください)

筋電図：未施行、異常なし、ミオキミア、他

())

脳波：未施行、異常なし、Spike、Slow wave、他

())

MRI：未施行、異常なし、萎縮 (部位) 他

())

他検査：

())

治療

アセタゾラミド： 未使用、 使用、反応性：良・部分奏功・無効、

他())

一次調査質問票考案、二次調査（関連学会経由情報収集）

データ解析

研究分担者：水澤 英洋¹⁾

共同研究者：高橋 祐二¹⁾

1) 国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター

研究要旨 【目的】反復発作性失調症(Episodic Ataxia: EA)の実態を把握するとともに、EA 患者の正確な診断・治療体制の基盤を構築する。【方法】記述式質問表による一次調査を行い、EA 診療の現状を調査する。判明した EA 経験例について、詳細な情報を収集する二次調査を行う。一次・二次調査を通じて、本邦での EA の実態を明らかにし、EA の診断基準・重症度分類作成をめざす。【結果】研究代表者とのメール協議により、一次調査質問票と二次調査質問票の作成を完了した。調査対象としては日本神経学会、日本てんかん学会、日本小児神経学会の教育施設とし、EA の実態全容の把握を図ることとした。【結論】本研究は、本邦における EA の実態の把握と、EA の正確な診断・治療基盤の構築に貢献すると考えられる。

A：研究目的

本邦における EA の実態を把握するとともに、神経内科医・小児神経科医の協力を得て、EA 患者の正確な診断・治療体制の基盤を作っていくことを目的とする。

らかにし、EA の診断基準・重症度分類作成をめざす。

（倫理面への配慮）

質問票を含めた研究計画について研究代表機関での倫理委員会での審査を完了した。

B：研究方法

EA 診療に携わる可能性の高いと考えられる医療機関に対し、記述式質問表による一次調査を行い、EA 診療の現状ならびに EA に対する認識について情報を得る。その結果、判明した EA 経験例について、さらに一次調査で捉えきれない EA 経験例については関連する厚生労働省研究班や学会を通じて、詳細な情報を収集する二次調査を行う。一次・二次調査を通じて、本邦での EA の実態を明

C：研究結果

研究代表者とのメール協議により、一次調査質問票と二次調査質問票の作成を完了した。一次調査においては、EA 疑い例の症例経験と、そのうち遺伝子検査を行っている割合に関する調査項目を設定した。また、前兆を伴う片頭痛、明らかな脳波異常を伴う全般性てんかん、脊髄小脳変性症の症例数についても調査項目を追加した。また、調査対象としては日本神経学会、日本てんかん学会、日本小

児神経学会の教育施設とし、小児例から成人例に広がる EA の実態全容の把握を図ることとした。

D：考察

本邦における EA の実態を明らかにするためには、臨床診断のみならず遺伝子検査によって診断が確定している症例数を明らかにすることが必要である。また小児例から成人例まで幅広い年齢にわたって症例が存在しており、もれなく調査研究の対象とするためには小児科領域を含めた複数の関連学会の連携が重要である。本年度はそれらの条件を満たした調査研究体制を確立した。

E：結論

本研究は、本邦における EA の実態の把握と、EA の正確な診断・治療基盤の構築に貢献すると考えられる。

F：健康危険情報

無し。

G：研究発表

1：論文発表

1. Ishiguro T, Sato N, Ueyama M, Fujikake N, Sellier C, Kanegami A, Tokuda E, Zamiri B, Gall-Duncan T, Mirceta M, Furukawa Y, Yokota T, Wada K, Taylor JP, Pearson CE, Charlet-Berguerand N, Mizusawa H, Nagai Y, Ishikawa K. Regulatory Role of RNA Chaperone TDP-43 for RNA Misfolding and Repeat-Associated Translation in SCA31. *Neuron*.94(1): 108-124, 2017 Apr.5
2. Aikawa T, Watanabe T, Miyazaki T, Mikuni

T, Wakamori M, Sakurai M, Aizawa H, Ishizu N, Watanabe M, Kano M, Mizusawa H, Watase K. Alternative splicing in the C-terminal tail of Cav2.1 is essential for preventing a neurological disease in mice. *Hum Mol Genet*. 26(16):3094-3104, 2017 Aug 15

3. Hu Y, Hashimoto Y, Ishii T, Rayle M, Soga K, Sato N, Okita M, Higashi M, Ozaki K, Mizusawa H, Ishikawa K, Yokota T. Sequence configuration of spinocerebellar ataxia type 8 repeat expansions in a Japanese cohort of 797 ataxia subjects. *J Neurol Sci*. 382:87-90, 2017 Nov 15
4. 板東杏太、水澤英洋．多系統萎縮症におけるリハビリテーションのポイント．*難病と在宅ケア* 5．23(2)，20-23, 2017.5.1

2：学会発表

1. Mizusawa H: SCA31 -Is there any relation to ALS ?-. Department of Neurology Seminar. Shin Kong WHS Memorial Hospital, Taipei, 2017.5.20
2. 水澤英洋：脊髄小脳変性症 31 型 (SCA31) の発生機序について 第 125 回ニューロサイエンス談話会．北海道大学大学院医学研究院，札幌市，2017.7.10
3. Mizusawa H: Measuring cerebellar function: Development of objective evaluation methods for cerebellar function. Educational Symposium 第 40 回日本神経科学大会，千葉市，2017.7.21
4. 水澤英洋：運動失調症の克服 - プリズム順応テスト (PAT) と SCD・MSA 診断

- ガイドライン．第 60 回神経内科懇話会，東京，2017.8.5
5. 水澤英洋：遺伝性脊髄小脳変性症の最近の知見．第 14 回遺伝性神経難病ケア，大阪市，2017.8.19
 6. 水澤英洋：昔難病、現在は治療可能 市民公開講座 神経難病に挑む -明るい未来に向けて-. 第 58 回日本神経学会学術大会/第 23 回世界神経学会議，京都，2017.9.3
 7. 水澤英洋：神経疾患における最新研究と治療のアップデート．Web Conference Neurological Disease Conference，東京，2017.11.22
 8. Mizusawa H: ALS-TOP43 may be cured with SCA31 related RNA repeats. 142nd annual meeting of the American Neurological Association. San Diego America, 2017.10.16
 9. Mizusawa H: SCA31 and its pathomechanism. The 7th Xiangya International clinical and Research of Neurodegenerative Disorders. Chsngsha China, 2017.11.25
 10. 水澤英洋：SCD・MSA 診療ガイドラインのめざす処．大阪神経内科コロキウム，大阪，2018.2.10

H：知的所有権の取得状況（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

なし

一次調査質問票考案、二次調査（関連学会経由情報収集）

データ解析

研究分担者：氏名 石川欽也¹⁾²⁾

- 1) 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
- 2) 東京医科歯科大学大学院脳神経病態学分野

研究要旨

反復発作性運動失調症（以下、発作性小脳失調症）は、遺伝子異常によって起こされる比較的均一な疾患を数疾患含む概念と理解されているが、実際にはそれ以外の、未だ疾患の特徴や頻度が不明確な病態を多数含む概念である。本研究では、分担研究者自身の外来を受診中の患者の中に、発作性に病状が悪化するなど、発作性小脳失調症に特徴的な症例を後方視的に検索した。その結果、3名の患者が見いだされた。その臨床的特徴は均一ではなく、50歳代で発症する患者や、慢性化して脊髄小脳変性症と診断しうる症例もあることが確認された。発作性小脳失調症は、これまで以上に不均一な疾患群である可能性がある。

A：研究目的

発作性小脳失調症は、脊髄小脳変性症の中に分類される比較的まれな病型であるが、病態は脊髄小脳変性症の中でも解明が遅れている重要な疾患である。また、脊髄小脳変性症としてとらえられている疾患の中にも、反復発作性小脳失調症を呈する病期があることが知られ、特に我が国における頻度が高い脊髄小脳変性症である SCA6 ではこのことが有名である。すなわち、正確な発作性小脳失調症の概念を確定し、実態を把握することが重要である。

本班の目的である、本邦における反復発作

性運動失調症の実態把握のために、当研究分担者はまず脊髄小脳変性症患者の中に、反復発作性運動失調症（小脳失調症）を示す症例を探索し、その存在を確認することを目的とした。

B：研究方法

東京医科歯科大学医学部附属病院における分担研究者の外来を受診している脊髄小脳変性症患者において、発作性の失調症状の悪化がある症例について、後方視的に観察した。ただし、発作性失調症が合併することが明確に知られている脊髄小脳失調症 6 型(SCA6)

は対象から除いた。

(倫理面への配慮)

研究は東京医科歯科大学医学部遺伝子解析に関する倫理審査委員会の承認を得て行なわれた。

C：研究結果

調査の結果、発作性の失調症状の悪化が明確に患者によって供述されており、さらに、発作症状が患者の病状の主訴となるほど中心的な症状である症例を3症例見出した。

表1

症例	発症年齢(歳)	初診時年齢(歳)	経過観察年数	家族歴
1	7歳	28歳	5年	同胞間発症
2	48歳	55歳	10年	なし
3	52歳	57歳	10年	常・優

症例1は、小学生のころからバランスがとりにくく、めまいを自覚し、その症状が発作性に悪くなるという主訴で28歳時に当院を初診した患者であり、発症後23年経過していたにもかかわらず、小脳失調症状は軽く、発作時にめまいや体幹のバランス障害がみられるという症例であった。

症例2と症例3は、いずれも50歳代で発症し、経過10年であった。歩行は症例2では軽度的小脳障害、症例3は伝い歩きで、かなり重症であった。このため、特に症例3は、慢性的な小脳失調症、すなわち、脊髄小脳変性症としても大きな矛盾はない症例であった。症例3には、3人以上発症者が存在し、父親から

息子への疾患の遺伝が確認されていることから、常染色体優性遺伝性の疾患であることが考えられた。

頭部MRI検査では、いずれの症例でも小脳の萎縮が認められたが、症例3での小脳萎縮は非常に軽度であった。また、遺伝子解析は症例3でのみ実施され、少なくとも発作性失調症2型(EA2)でみられる1A-カルシウムチャンネル遺伝子の翻訳領域内の点変異は認められなかった。

D：考察

今回の研究で、発作性小脳失調症を呈する患者は、確かに存在することが確認された。また、これまでによく認識されているEA2とは異なる、病態の緩徐進行性や、高齢発症患者などが混在しており、かなり不均一な病像と思われた。この不均一性の解明のためには、同意を得られる症例においてゲノム解析などにより、原因を探求する研究が必要である。

E：結論

発作性小脳失調症は、小児期に発症する病型だけでなく中年期発症例もあり、病状の進行も遅い症例から速い症例まで、さまざまであることを確認した。一部は、高度の小脳失調症を呈して脊髄小脳変性症として扱われる症例もあり、今後正確な疾患概念の確立が必要である。

F：健康危険情報

なし

G：研究発表

1：論文発表

1. Shimmura M, Uehara T, Yamashita K, Shigeto H, Yamasaki R, Ishikawa K, Kira JI. Slowed abduction during smooth pursuit eye movement in episodic ataxia type 2 with a novel CACNA1A mutation. J Neurol Sci. 2017 Oct 15;381:4-6.

2 : 学会発表

なし

H : 知的所有権の取得状況 (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

なし

一次調査質問票考案、二次調査（関連学会経由情報収集）

データ解析

研究分担者：杉浦 嘉泰¹⁾

1) 福島県立医科大学医学部神経内科学講座

研究要旨

本邦における反復発作性運動失調症（episodic ataxia：EA）については、EA2型の症例報告が散見されるものの、遺伝子診断確定例は数例にとどまり、有病率・自然歴など実態は不明である。記述式質問表による一次調査を行い、EA診療の現状を調査する。判明したEA経験例について、詳細な情報を収集する二次調査を行う。一次・二次調査を通じて、本邦でのEAの実態を明らかにし、EAの診断基準・重症度分類作成をめざす。初年度である平成29年度は、研究代表者ならびに他の研究分担者とのメール協議により、一次調査質問票と二次調査質問票の作成を完了、一次調査については集計まで完了した。

A：研究目的

未だ全容が明らかではない、本邦における反復発作性運動失調症（episodic ataxia：EA）の推定される有病率、臨床実態を明らかにし、その診断や治療の体制基盤構築を目指す。

B：研究方法

研究代表者ならびに他の研究分担者とのメール協議により、一次調査質問票と二次調査質問票の作成を行う。本邦でEAの診療に携わる可能性が高いと考えられる医療機関として、日本神経学会、日本てんかん学会、日本小児神経学会の教育施設とし、その神経内科、脳外科、小児科の診療責任者宛に一次調査票を

送付し、回答を解析する。回答の中で、EA診療経験のある施設で、二次調査協力に同意された施設に対して、二次調査を行い、より詳しい情報収集を行う。これらの調査結果を通じて、本邦におけるEAの特徴とその診療実態を明らかにし、診断基準ならびに重症度分類の作成を目標とする。

C：研究結果

一次調査では、臨床診断に至ったEAの経験例と、遺伝子解析まで行い、確定診断できた例とを分類して集計できるように質問を設定した。また、他の神経疾患との対比から、有病率を推定できるように、頭痛、てんかん、

脊髄小脳変性症の年間経験例も質問に盛り込んだ。二次調査では、EAの診断の難しさの指標として、発症から診断までの年数およびかかった医療機関数を質問として盛り込んだ。

平成30年1月に、該当の医療機関への一次調査票送付を完了、2月28日〆切とし、現在、集計を研究代表機関にて完了、詳細については解析中である。

D：考察

EAの症状は多岐にわたり、また一過性の症状であることも多く、診断が難しい。また、患者が受診する診療科として、小児科、精神科、神経内科、脳神経外科など多岐にわたることが予想される。本邦で診断に至ったEA症例の診断までの過程を解析することで、神経内科のみならず、どの診療科にもEAについて周知広報していくかは、今後のEAの診療体制構築に向けて重要な課題である。

E：結論

本研究で得られる情報は、稀少難病であるEAの診断・診療体制の構築に貢献する。

F：健康危険情報

無し

G：研究発表

1：論文発表

該当なし

2：学会発表

該当なし

H：知的所有権の取得状況（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

なし

一次調査質問票考案、二次調査（関連学会経由情報収集）

データ解析

研究分担者：氏名 久保田 智哉¹⁾

1) 大阪大学大学院医学系研究科 保健学科 助教

研究要旨

反復発作性運動失調症（episodic ataxia：EA）は、間欠的な運動失調を呈する希少疾患であり、欧米ではEA2型（EA2）が最多、EA1型が次に多い。ともに常染色体優性遺伝の遺伝病であり、EA2はカルシウムチャンネル、EA1はカリウムチャンネル遺伝子に変異を持つ。本邦におけるEAについては、EA2の症例報告が散見されるものの、遺伝子診断確定例は数例にとどまり、各病型の有病率・自然歴など実態は不明である。本研究は、本邦におけるEAの実態を把握するとともに、神経内科医・小児神経科医の協力を得て、EA患者の診断・治療体制の基盤を作ることを目的とする。EA診療に携わる可能性の高い医療機関に対し、郵送による記述式質問表を用いた一次調査を行い、EA診療の現状について情報を得た。全体で576施設に送付し、計259施設より回答を得た（回収率 45.0%）。EAの経験施設は、全部で21施設、29症例であり、EA1が2例、EA2が19例、その他が1例、不明無記載が7例であった。遺伝子解析施行例は9例で、全てEA2であった。また、大阪大学での経験症例を調査、2家系を見出し、その特徴についても解析を開始した。実施予定の二次調査も含め、本研究はEA診療基盤の構築に寄与する。

A：研究目的

反復発作性運動失調症（episodic ataxia：EA）は、間欠的な運動失調を呈する希少疾患であり、根本的な治療法が存在しない難病である。本研究は、本邦におけるEAの実態を把握するとともに、神経内科医・小児神経科医の協力を得て、EA患者の診断・治療体制の基盤を作ることを目的とする。

B：研究方法

本邦におけるEAの実態を調査するため、研究代表者ならびに他の研究分担者との、メールによる合議により、一次調査票と二次調査票を作成した。EA診療に携わる可能性の高い医療機関として、日本神経学会、日本てんかん学会、日本小児神経学会の教育施設を選定した。研究代表機関において研究計画の倫理申請・認可の後、上記医療機関に対して郵送

による記述式質問表を用いた一次調査を行い、EA 診療の現状について情報を得た。

また、大阪大学神経内科で経験された EA についても後方的に調査した。

(倫理面への配慮)

質問票を含めた研究計画について、研究代表機関での倫理委員会での審査を終了、認可を受けた。

C：研究結果

一次調査の結果は以下の通りであった。全体で 576 施設に送付し、計 259 施設より回答を得た(回収率 45.0%)。内訳は、日本神経学会教育施設 376 施設中 155 施設、小児神経学会教育施設 145 施設中 80 施設、てんかん学会教育施設(神経学会との重複除) 57 施設中 24 施設であった。EA の経験施設は、全部で 21 施設、29 症例であり、EA1 が 2 例、EA2 が 19 例、その他が 1 例、不明無記載が 7 例であった。遺伝子解析施行例は 9 例で、全て EA2 であった。

大阪大学での EA 経験例について後方視的に調査し、見出した 2 家系 4 症例の特徴について解析を始めた(資料 1)。

D：考察

一次調査の結果から、EA が希少疾患であることが再確認できた。また、本邦でも EA2 が多い傾向であることが示唆された。代表施設からの 2 家系 4 症例の特徴について解析を開始し、脳波異常やてんかん合併例の中に EA が潜在している可能性が示唆されている。また、年齢と共に症状の変遷が見られる症例もあり、今後の二次調査においても留意すべき点であると考えられた。

E：結論

EA は本邦でも 20 症例強しか確認できず、希少疾患であることが再認識された。その症状の多彩さに留意し、二次調査解析を進めることが重要であると考えられた。

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：知的所有権の取得状況(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

なし

< 分担研究報告書 (久保田智哉) 資料 1 >

症例# (家系#) -A (症例)	1 - A (息子)	1 - B (母親)	2 - A (母親)	2 - B (次女)
情報提供施設	阪大	阪大	阪大	阪大
臨床診断	EA2	EA2	EA2	EA2
遺伝子確定診断	CACNA1A : H253R SCA1,2,3,6,DRPLA : 正常	CACNA1A : H253R	CACNA1A : c3575delA(p.N1192TfsX49), c.383C>T(p.P128L)。SCA6 : 正常。	CACNA1A : c3575delA(p.N1192TfsX49), c.383C>T(p.P128L)
診断時年齢	31	62	63	36
初発年齢	27	不明	41	16
発作時症状	小脳症状、失調歩行	めまい、ふらつき、複視	起立困難、呂律障害、四肢の動作困難	起立困難、呂律障害、四肢の動作困難 頭痛へ変化(33歳)
発作持続時間	数時間	不明	4 - 5 時間睡眠 (起立困難、呂律困難)、短時間 (四肢の動作困難)	5 - 10 分
発作頻度	2 - 3 回 / Week	過去数回	2 回 / Month	ほぼ毎日 (16 - 17 歳時)。年齢が上 がると共に発作が 減り、33歳でほぼ 消失 頭痛発作へ 変化 (月数回、片側 性・非拍動性)。
発作誘発因子	疲労	不明	特記すべき誘因なし	緊張
間欠期症状	体幹失調、測定障害、衝動性眼球運動障害、眼振	なし	両側方注視眼振	極軽度の構音障害 と軽微な四肢体幹 失調。眼振 (-)、 複視 (-)、EOM正 常。
随伴症状	てんかん、精神発達遅滞	てんかん	てんかん	てんかん
脳波異常	鋭波散発、徐波	なし (現在)	徐波群発、棘波、棘徐波複合 (左P3)、波群発 (光刺激)	基礎波の徐波化。棘波、鋭波、棘徐波複合。光過敏性あり。
画像異常	小脳虫部萎縮	なし	小脳虫部萎縮	小脳虫部萎縮
治療	アセタゾラミド		アセタゾラミド	
反応性	著効 (年一回の発作)		著効 (ほぼ消失)	
備考	処女歩行 20ヶ月、精神発達遅滞、3歳時に意識消失発作でてんかんの診断			姉 (長女) は幼少期から嘔吐・めまいあり、性格変化あり、脳波異常を指摘され、抗てんかん薬処方も発作既往はなし。

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

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	ページ
高橋祐二, 水澤英洋	脊髄小脳変性症	水澤英洋、山口周平、園生雅弘	神経疾患最新の治療2018-2020	南江堂	東京	2018	196-199
高橋祐二, 水澤英洋	脊髄小脳変性症・多系統萎縮症診療ガイドライン	鈴木則宏、荒木信夫、宇川義一、桑原聡、塩川芳昭	Annual Review of Neurology 2018	中外医学社	東京	2018	216-221

雑誌

発表者名	論文タイトル名	発表誌	巻・号	ページ	出版年
Zhu W, Eto M, Mitsuhashi S, Takata K, Beck G, Sumi-Akamaru H, Mochizuki H, Sakoda S, <u>Takahashi MP</u> , Nishino I.	GNE myopathy caused by a synonymous mutation leading to aberrant mRNA splicing.	Neuromuscul Disord.	28(2)	154-157.	2018
Yuan JH, Hashiguchi A, Yoshimura A, Sakai N, <u>Takahashi MP</u> , Ueda T, Taniguchi A, Okamoto S, Kanazawa N, Yamamoto Y, Saigoh K, Kusunoki S, Ando M,	WNK1/HSN2 founder mutation in patients with hereditary sensory and autonomic neuropathy: A Japanese cohort study.	Clin Genet.	92(6)	659-663	2017.

Hiramatsu Y, Okamoto Y, Takashima H.					
<u>高橋正紀</u>	遺伝学的検査の最近の進歩と臨床的課題	難病と在宅ケア	印刷中	印刷中	印刷中
Ishiguro T, Sato N, Ueyama M, Fujikake N, Sellier C, Kanegami A, Tokuda E, Zamiri B, Gall-Duncan T, Mirceta M, Furukawa Y, Yokota T, Wada K, Taylor JP, Pearson CE, Charlet-Berguerand N, <u>Mizusawa H</u> , Nagai Y, <u>Ishikawa K</u> .	Regulatory Role of RNA Chaperone TDP-43 for RNA Misfolding and Repeat-Associated Translation in SCA31.	Neuron.	94(1)	108-124	2017
Aikawa T, Watanabe T, Miyazaki T, Mikuni T, Wakamori M, Sakurai M, Aizawa H, Ishizu N, Watanabe M, Kano M, <u>Mizusawa H</u> , Watase K	Alternative splicing in the C-terminal tail of Cav2.1 is essential for preventing a neurological disease in mice.	Hum Mol Genet.	26(16)	3094-3104	2017
Hu Y, Hashimoto Y, Ishii T, Rayle M, Soga K, Sato N, Okita M, Higashi M, Ozaki K,	Sequence configuration of spinocerebellar ataxia type 8 repeat expansions	J Neurol Sci.	382	87-90	2017

<u>Mizusawa H</u> , <u>Ishikawa K</u> , Yokota T	in a Japanese cohort of 797 ataxia subjects.				
板東杏太、 <u>水澤英洋</u>	多系統萎縮症におけるリハビリテーションのポイント。	難病と在宅ケア5	23(2)	20-23	2017
Shimmura M, Uehara T, Yamashita K, Shigeto H, Yamasaki R, <u>Ishikawa K</u> , Kira JI.	Slowed abduction during smooth pursuit eye movement in episodic ataxia type 2 with a novel CACNA1A mutation.	J Neurol Sci.	381	4-6	2017