

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 29 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 水澤 英洋

平成 30 年（2018 年）3 月

目 次

I. 総括研究報告書

運動失調症の医療基盤に関する調査研究	1
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)	

II. 分担研究報告書

1. 常染色体劣性遺伝性小脳変性症 (ARCA) の原因遺伝子同定に向けた当科の取り組み	17
阿部 康二 (岡山大学大学院医歯薬学総合研究科)	
2. 赤外線深度センサーを用いた定量的運動失調評価法の検討	19
池田 佳生 (群馬大学大学院医学系研究科)	
3. 小脳失調症患者 797 症例における脊髄小脳失調症 8 型 (SCA8) の疾患頻度と内部リピート配列に関する研究	21
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)	
4. 眼球運動を用いた小脳症状のバイオマーカーの確立	24
宇川 義一 (福島県立医科大学医学部)	
5. iPad による視標追跡課題を用いた小脳性運動失調の定量的評価 ～SCD 患者における自然歴評価と治療効果判定～	26
小野寺 理 (新潟大学脳研究所 神経内科学)	
6. 脊髄小脳変性症における上肢運動失調の定量評価に関する研究	29
勝野 雅央 (名古屋大学大学院医学系研究科)	
7. 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	31
吉良 潤一 (九州大学大学院医学研究院)	
8. MSA 診断に適切な自律神経機能評価	34
桑原 聡 (千葉大学大学院医学研究院)	
9. 脊髄小脳変性症における歩行解析 (第四報)	37
佐々木 秀直 (北海道大学大学院医学研究院)	
10. 多系統萎縮症における血漿 microRNA 発現量変化の検討	42
佐々木 秀直 (北海道大学大学院医学研究院)	
11. 脳表ヘモシデリン沈着症の診断基準の構築の実態調査	44
高尾 昌樹 (埼玉医科大学国際医療センター)	
12. 遺伝性小脳失調症の次世代シーケンサーを用いた網羅的遺伝子解析	47
高嶋 博 (鹿児島大学大学院医歯学総合研究科)	
13. 痙性対麻痺に対する ITB 療法の有用性の検討	50
瀧山 嘉久 (山梨大学大学院総合研究部医学域)	
14. 多系統萎縮症における認知機能評価	52
武田 篤 (国立病院機構仙台西多賀病院臨床研究部)	
15. 常染色体劣性遺伝性脊髄小脳失調症における非運動症状	55
田中 章景 (横浜市立大学大学院医学研究科)	
16. 多系統萎縮症に関する研究	57
辻 省次 (東京大学医学部附属病院)	
17. 多系統萎縮症患者におけるレム睡眠行動障害の特徴	59
花島 律子 (鳥取大学医学部医学科)	
18. 脊髄小脳変性症・多系統萎縮症における病期の違いが短期集中リハビリ効果に与える影響	61
宮井 一郎 (社会医療法人大道会森之宮病院神経リハビリテーション研究部)	
19. 特発性小脳失調症 (idiopathic cerebellar ataxia) 63 名の follow up	65
吉田 邦広 (信州大学医学部神経難病学講座)	
20. 臨床応用に向けた 3 軸加速度計による失調性歩行の定量的評価法の構築	68
吉田 邦広 (信州大学医学部神経難病学講座)	
21. 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	71
金谷 泰宏 (国立保健医療科学院 健康危機管理研究部)	

2 2 . 運動失調症医療基盤班疫学分科会の立ち上げと今後の活動について	73
大西 浩文 (札幌医科大学医学部公衆衛生学講座)	
2 3 . 運動失調症患者登録・自然歴調査 J-CAT	76
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)	
III . 研究成果の刊行に関する一覧表	78
IV . 特筆業績	88

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：H29-難治等(難)-一般 009

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 理事長

氏名 水澤 英洋

研究分担者 所属機関 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科脳神経内科学 教授

氏名 阿部 康二

所属機関 群馬大学大学院医学系研究科脳神経内科学 教授

氏名 池田 佳生

所属機関 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

氏名 石川 欽也

所属機関 福島県立医科大学神経内科学 教授

氏名 宇川 義一

所属機関 新潟大学脳研究所 神経内科学分野 教授

氏名 小野寺 理

所属機関 名古屋大学医学部医学系研究科神経内科学 教授

氏名 勝野 雅央

所属機関 九州大学大学院医学研究院神経内科学 教授

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 教授

氏名 桑原 聡

所属機関 北海道大学大学院医学研究院神経病態学分 神経内科学教室
特任教授

氏名 佐々木 秀直

所属機関 埼玉医科大学国際医療センター神経内科・脳卒中内科 教授

氏名 高尾 昌樹

所属機関 鹿児島大学大学院神経内科・老年病学講座 教授

氏名 高嶋 博

所属機関 山梨大学大学院総合研究部医学域 神経内科学 教授

氏名 瀧山 嘉久

所属機関 国立病院機構仙台西多賀病院 院長
氏名 武田 篤
所属機関 横浜市立大学大学院医学研究科神経内科学 教授
氏名 田中 章景
所属機関 東京大学医学部附属病院神経内科 特任教授
氏名 辻 省次
所属機関 鳥取大学医学部脳神経医学講座 脳神経内科分野 教授
氏名 花島 律子
所属機関 社会医療法人大道会森之宮病院 院長代理
氏名 宮井 一郎
所属機関 信州大学医学部神経難病学講座神経遺伝学部門 特任教授
氏名 吉田 邦広
所属機関 国立保健医療科学院健康危機管理研究部 部長
氏名 金谷 泰宏
所属機関 札幌医科大学医学部公衆衛生学講座 教授
氏名 大西 浩文
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病院
脳神経内科診療部 部長
氏名 高橋 祐二

研究要旨

本研究の目的は、診断基準・重症度指標・臨床調査個人票（個票）の検証と見直し・改訂による実態把握・診断精度向上・国際共同研究、診療ガイドラインの公開・普及と評価による診療の質の標準化、個票のデータ収集・分析による疫学解明、患者レジストリを活用した自然歴研究・診断支援・生体試料収集による診療・研究基盤および病型別自然歴確立と確定診断・病態解明、バイオマーカー開発による定量評価指標確立、治療法・リハビリテーション法の最適化と普及による診療支援を達成し、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)診断基準・重症度分類**：「特発性小脳失調症 (IDCA)」の診断基準案に基づいて実態を明らかにした。多系統萎縮症の臨床評価 UMSARS の日本語版を完成した。多系統萎縮症の早期診断基準を検討し、自律神経基準の緩和を提唱した。脳表ヘモシデリン沈着症の実態を把握した。 **(2)診療ガイドライン**：評価調整委員・統括委員・外部評価委員の査読およびパブリックコメントを経て内容を確定した。 **(3)疫学的研究 1**：臨床調査個人票に基づき人工知能を用いた診断検討を行った。 **(4)疫学的研究 2**：運動失調症の患者登録・自然歴調査 J-CAT (Japan Consortium of ATaxias) を運用し、438 例

の登録を達成した。SCA31 ,SCA1 ,IDCA の前向き自然歴研究分科会を構成した。JASPAC 及び JAMSAC の従来の臨床試料収集も順調に進捗した。SCA8 の分子疫学を解明した。(5) **診断支援** : J-CAT 218 例の遺伝子検査を行い結果を報告した。若年性 SCD の診断における脂肪酸分析の有用性を明らかにした。エクソーム解析により稀な病型の SCD を複数診断した。(6) **バイオマーカー** : 赤外線深度センサー、サッケード課題、iPatax、3次元触覚/力覚インターフェイスデバイス、3軸加速度計を用いて小脳機能の定量的評価を行い、バイオマーカーとしての妥当性・有用性を検討した。診断における認知機能検査の有用性、早期診断におけるレム睡眠障害の重要性について検討した。患者血清等の生体試料を用いた末梢血単球、miRNA の分析を行いバイオマーカーの候補を同定した。(7) **治療支援** : ITB 療法の痙性対麻痺に対する治療効果を検証する多施設共同研究の基盤を整備した。リハビリテーションの最適化に向けて、短期集中リハビリテーションプログラムの有効性を分析した。このように、運動失調症の医療基盤の整備に向けて、着実に研究が遂行された。

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・重症度指標・臨床調査個人票(個票)の検証と見直し・改訂による実態把握・診断精度向上・国際共同研究、診療ガイドラインの公開・普及と評価による診療の質の標準化、個票のデータ収集・分析による疫学解明、患者レジストリを活用した自然歴研究・診断支援・生体試料収集による診療・研究基盤および病型別自然歴確立と確定診断・病態解明、バイオマーカー開発による定量評価指標確立、治療法・リハビリテーション法の最適化と普及による診療支援を実施する。脊髄小脳変性症については、診断基準検証・国際化、患者登録・病型別自然歴調査・生体試料収集、鑑別診断・未診断疾患の診断などの診断支援体制構築、小脳機能定量評価法の開発、リハビリテーション法の開発と普及を実施する。小児科領域や、他の難病・ゲノム研究班との連携も推進する。多系統萎縮症については、早期診断実態調査と、それに基づく早期診断基準策定・運用、患者レジストリの推進と自然歴収集、早期鑑別診断のバイオマーカー開発、治験への協力推進を実施する。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。ITB療法の検証と最適化を行う。

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)診断基準・重症度分類

特発性小脳失調症 (idiopathic cerebellar ataxia, IDCA) の臨床診断基準案 (Yoshida K, et al. J Neurol Sci 384: 30-35, 2018)、に基づく IDCA 63 名について、現時点での状態を把握するように努めた。同意が得られた probable IDCA 11 名の患者に対して、脊髄小脳変性症関連遺伝子 (159 遺伝子) の解析を行った。さらに孤発性失調症患者の前方視的な実態調査を開始した。(吉田、桑原、水澤)

国際医薬経済・アウトカム研究学会 (International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research : ISPOR) タスクフォースのガイドラインに従い、多系統萎縮症統一臨床評価尺度 (United Multiple System Atrophy Rating Scale, UMSARS) の日本語訳版完成作業を行った。2 種類の順翻訳を統合する調整作業、統合した翻訳版を第三者に英訳してもらい、逆翻訳作業、逆翻訳版を原著者にレビューしてもらい、日本語訳を調整する作業を行った。(辻)

早期からの MSA 診断に適切な自律神経機能評価項目の組み合わせについて検討を行った。MSA117 例の自律神経機能検査における「起立性低血圧 (Orthostatic hypotension: OH) 30mmHg 以上」「OH 20mmHg 以上」「尿失禁」「陰萎」「残尿 100ml 以上」の感度を算出した。「OH 20mmHg 以上」および「残尿 100ml 以上」を加えることによる診断感度の変化を検討した。「Gilman 基準の probable MSA」と「残尿測定、OH 20mmHg を併用した基準」における自律神経障害の出現時期についても比較した。(桑原)

本邦における脳表へモジデリン沈着症本疾患の

実態を明らかにするために、平成 28 年度に施行した日本神経学会の認定施設 792 施設に対するアンケート調査の結果を詳細に検討した。日本神経学会会員のうち、まず約 2000 名の専門医に対する本疾患の治療に関するアンケートを作成し郵送した。(高尾)

2)診療ガイドライン(GL)

ガイドライン推奨草案に対するガイドライン評価調整委員・統括委員・外部評価委員の校閲とパブリックコメント募集を行い、内容に反映させてガイドライン完成とした。(水澤、佐々木、阿部、池田、小野寺、勝野、吉良、桑原、高嶋、瀧山、武田、田中、辻、花島、高橋)。

3)疫学的研究1:

厚生労働省が管理する難治性疾患データベースを活用し、診断基準の妥当性、診断基準との関連性が高い項目を明らかにした。初発症状、発病様式・経過、神経学的初見、画像所見、生活状況、治療の各項目をニューラルネットワークに入力し、アウトプットとして SCD、MSA を設定した。各項目の重みづけについては、厚生労働省における診断基準を用いた。(金谷)

4)疫学的研究2

脊髄小脳変性症(SCD)を対象に、患者登録システム J-CAT(Japan Consortium of ATaxias)の構築を行い研究期間内に患者登録を推進した。登録全例において頻度の高い疾患の遺伝子検査を行った。変異陰性症例については全エクソーム解析を

含めた追加解析に進んだ。重要な疾患については、研究分科会を形成し病型別自然歴研究の体制を構築した。(水澤、花島、石川、佐々木秀直、吉田、小野寺、高橋)

わが国の脊髄小脳変性症の全体像の推計の可能性について検討を行った。またJ-CATのデータの活用の可能性について検討を行うとともに、今後行われる自然歴調査について追跡方法、登録内容、脱落率減少のための工夫などの検討も行うことで、実臨床および治療法の開発、政策立案に資する結果が得られるよう支援を行った。(大西)

SCA8 の分子疫学について検討を行った。ATXN8OS (Ataxin 8 opposite strand) における CTG リピートの伸長を既報告の通り PCR 法で増幅して解析し、異常伸長がある症例においては伸長アレルの内部配列をクローニングしたうえで塩基配列を確認した。(石川)

5)診断支援:

J-CAT、JASPAC登録例のなかで検体提出が完了した全例において頻度の高い疾患の遺伝子検査を行った。変異陰性症例については全エクソーム解析を含めた追加解析に進んだ(水澤、佐々木、辻、瀧山、高嶋、小野寺、武田、田中、高橋)。

若年発症(40歳未満での発症)でARもしくは孤発例と思われた脊髄小脳変性症患者計13例に対してペルオキシソーム病のスクリーニング検査である脂肪酸分析)をガスクロマトグラフ質量分析装置(GC/MS)を用いて行った。(阿部)

遺伝性小脳失調症患者の症例中 SCA1, 2, 3, 6, 7, 8, 12, 31, DRPLA のリピート伸張異常がなく、プリオン蛋白遺伝子に異常を認めない 543 例の

中から家族歴の有無や血族婚の有無より遺伝性小脳失調症の可能性が強く示唆される 55 症例を選出・対象とし次世代シーケンサー (Ion Proton) を用いたエクソーム解析を行った。(高嶋)

25 歳～43 歳発症の緩徐進行性の小脳失調、認知機能障害、舞踏運動を呈する 3 家系 4 名の患者において、全エクソーム解析による原因遺伝子の同定を行なった。また、患者培養線維芽細胞を用い、紫外線照射後の不定期 DNA 合成能を測定した。(田中)

6) バイオマーカー

赤外線深度センサーと独自に開発した解析ソフトを用いて、被験者には普段通りの速度と歩幅で 4m の直線を歩行してもらい各種の計測を行った。また、既存の運動失調症臨床評価スケールと本装置による計測値との相関について検討を行った。運動失調症を呈する患者群と、歩行障害を認めない健常者群の 2 群における計測と比較を行った。(池田)

純粋小脳型の遺伝性脊髄小脳変性症 20 例と健常者 19 名を対象にして、視覚誘導性サッケード課題 (VGS) と記憶誘導性サッケード課題 (MGS) を行った。中央固視点より 8 方向 10° または 20° の位置にランダムに LED 点灯を行う形で呈示し、中央固視点消灯後最初のサッケードの各パラメーターを比較した。(宇川)

SCD 18 例を対象に、SARA、iPatax 検査の各変数、重心動揺検査、Timed Up & Go Test のデータを 24～48 週間収集した。iPatax 検査では、直線上を等速で反復移動する視標を被験者が利き指で 1 分間追跡する視標追跡課題の測定値を

解析した。バレニクリン酒石酸塩を用いた治療期間 (24 週間) の各評価項目の経時的变化を解析した。(小野寺)

3 次元触覚/力覚インターフェイスデバイスを使用し、運動失調計測用の装置を自作した。運動失調の計測は、水平方向に 17.0cm 離れた 2 点間の中央に 11.2cm の障壁を設置し、左側の点には底面に垂直方向に押すボタンを、右側の点には高さ 8.0cm の位置に水平方向に押すボタンを設置し、左右のボタン間を 9 往復するのにかかる時間、及び軌跡を分析した。(勝野)

3 軸加速度計を用い、患者群 76 名と健常群 57 名で 10m 歩行を 6 回、ないし 12 回繰り返し前後・左右・上下各軸の加速度を測定した。SARA スコアも測定時に毎回評価した。主成分分析を行い、平均 0、標準偏差 1 に標準化された主成分得点値を算出した。SCA6、SCA31 群においては罹病期間と主成分得点値について回帰分析を行った。(吉田)

MSA 患者 32 名、PD 患者 9 名、PSP 患者 13 名 (PSP-RS 10 名、PSP-P 3 名)、CBS 患者 10 名に Addenbrooke's Cognitive Examination Revised (ACE-R)、MoCA-J、MMSE の各認知機能検査を施行した。ACE-R については 5 つの認知領域 (注意/見当識、記憶、流暢性、言語、視空間認知) に細分化して追加検討した。(武田)

REM 睡眠行動障害 (REM sleep Behavior Disorder: RBD) の有無による MSA 患者においての自律神経機能を評価することにより RBD 患者において MSA へ進行する患者の特徴を検討した。MSA 患者 33 人に問診による RBD 症状の確認と睡眠ポリグラフ検査 (PSG) にて RBD の有無を診断した。RBD 有無による、起立試験、

MIBG 心筋シンチ検査の特徴を検討した。さらに、RBD 合併 MSA と特発性 RBD 患者 16 人の比較を行った。(花島)

健常者 20 例、MSA-C 20 例、hSCD 20 例の末梢血より単球を分離し、表面マーカーを標識し、フローサイトメトリー法で評価した。MSA-C、hSCD 患者末梢血において、Classical (CD14⁺⁺CD16⁻)、Intermediate (CD14⁺⁺CD16⁺)、Non-classical (CD14⁺CD16⁺⁺)の単球の比率を比較した。それぞれの単球で表面マーカーを発現している比率を比較した。患者の臨床データとの関連性を検討した。(吉良)

MSA 患者の血漿における microRNA (miRNA) 発現量の変化を Microarray 法、qPCR 法を用いて検討した。Microarray 法では 1720 種の miRNA の発現量を比較検討した。健常対照、MSA、疾患対照 (パーキンソン病群)を対象とした。同定された up-/down-regulated miRNA のうち各 5 種の miRNA を qPCR で半定量的に測定し、群間比較をおこなった。(佐々木)

7)治療支援

ITB 療法：痙性対麻痺に対する ITB 療法の治療効果を実証するために、多施設共同研究の計画を以下のように立案した。ITB 療法導入済/非導入痙性対麻痺患者各 50 例において、Spastic Paraplegia Rating Scale (SPRS)、SF-36v2、当院作成の症状自己評価票の 3 つをスコアリングする。サブ解析として各スコアと罹病期間や ITB 療法投与量の関連、病型毎の比較などを行う。独自に作成した症状自己評価票の有用性を検討する。(瀧山)

リハビリテーション：SCD・MSA に対する短期集中リハの即時効果について病型・病期別に検討した。ADL の改善内容についても検証した。対象は SCD84 例と MSA20 例の延べ 146 回の入院とした。約 4 週間の短期集中リハの効果について、病型および重症度で比較した。効果判定として、運動失調は SARA、ADL は FIM-M を用いて評価した。ADL の改善項目については FIM 下位項目の効果量を算出して検討した。また、入院時 SARA と FIM の関連性には単回帰分析を用いた。(宮井)

(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、対象者の個人情報の保護などに十分に配慮し、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) 診断基準・重症度分類

IDCA: 63名の患者コホートのうち、19名が死亡、施設入所により脱落、ないしは追跡不可であった。追跡できた44名のうち2名でMSA-Cへのconversionが見られた。いずれも初回調査時には罹病期間が5年以内のpossible IDCAであった。また、possible IDCAの1名は遺伝子検査によりSCA6であることが判明した。残りの41名は依然としてIDCAとして経過観察されていた。同意が得られたprobable IDCA 11名の患者に対してターゲット・リシークエンシングを施行したが、現時点までにpathogenic variantsの同定には至っていない。(吉田、桑原、水澤)

MSA: MSAについては、ISPORタスクフォースのガイドラインに基づき、UMSARSの日本語訳を完成させた。(辻)

MSA 117例において、OH 30mmHg以上を46例(39%)、OH 20mmHg以上を73例(62%)で認めた。尿失禁を52例(44%)、陰萎を18例(27%)、残尿100ml以上を69例(59%)に認めた。Probable MSAの条件を満たす症例は82例(70%)であった。OH 30mmHg以上、尿失禁、陰萎あるいは残尿100ml以上を満たす症例は96例(82%)であり、OH 20mmHg以上、尿失禁あるいは残尿100ml以上を満たす症例は102例(87%)であった。「Gilman基準のprobable MSA」と「OH 20mmHg以上と緩和し、残尿測定を併用した基準」を比較すると、後者で発症1,2,3年目における診断感度が上昇する。(桑原)

脳表ヘモシデリン沈着症: アンケート調査により総数129例の症例が確認された。古典型81例、限

局34例、非典型13例であり、平均発症年齢64.6歳、平均罹病期間約7年であった。初発症状としては感音性難聴が最も多く(44%)、次いで小脳失調が多かった(35%)。古典型、限局型および非典型では69%、55%、48%に原因疾患が認められた。古典型は脊髄管内の嚢胞性疾患・硬膜異常症が最も多く、限局型ではアミロイド血管症が最多であった。治療は全症例のうち61%に施行されており、止血剤の使用、外科的手術の頻度が目立った。(高尾)

2) 診療ガイドライン(GL)

年度内に評価調整委員・統括委員・外部氷塊委員・パブリックコメントへの対応を完了し、ガイドラインの校訂を完了して出版社校正を開始した。(水澤、佐々木、阿部、池田、小野寺、勝野、吉良、桑原、高嶋、瀧山、武田、田中、辻、花島、高橋)

3) 疫学的研究1

多系統萎縮症(3病型)に関して、人工知能による検証を行い、画像診断の有無が診断確定率に大きく関与することが認められた。一方で、脊髄小脳変性症(5病型)に関しては、画像診断の結果の有無にかかわらず、常染色体劣性遺伝型は0%の確定率にとどまるなど、疾患毎で大きく異なる結果となっていた。(金谷)

4) 疫学的研究2

J-CAT: 全国43都道府県163施設から合計438名の登録が得られ、月40名前後の登録を常時達成した。男女比はほぼ1:1、全体の2/3が家族性

であった。発症年齢は50代、ついで40代が多かったが、30歳以下の若年発症例も全体の15%程度を占めていた。SARAは15点以下が全体の60%以上を占め、比較的軽症の段階からの登録が達成できた。SCA31、SCA1、IDCA(CCA)については、班会議に合わせて研究分科会を形成し病型別自然歴研究の体制を構築した。(水澤、花島、石川、佐々木秀直、吉田、小野寺、高橋)

臨床調査個人票：2002年度の23,483名の申請があった中で11,691名の登録データの分析結果では、SCAの有病率18.5/100,000人であった。また、鳥取県での悉皆調査の結果、年齢・性での調整後のSCAの有病率は12.6/100,000人と報告され、北陸地方で行われた調査では、常染色体優性遺伝の有病率が12.6/100,000人と報告されている。海外においてはわが国のような全国調査はほとんど行われていない結果であった。(大西)

分子疫学：SCD 797人中14人(疾患頻度：1.76%)、16アレル(アレル頻度：1.0%)にSCA8領域における89~180リピートの伸長を認めた。14人の内、7名は他疾患のリピート伸長(MJD 1例、SCA6 3例、SCA31 3例)を有した症例であった。これらの7例のうち6例はSCA8のCTGリピートの重症度への関与は不明確であった。残る1例はSCA31の症例で、SCA31の平均発症年齢より若い、38歳での発症であった。一方、残る7例は明確な他のSCA疾患の遺伝子変異は見られなかった。16アレルの内部配列を解析すると、interruption配列が8配列、pure repeat expansionが8配列で同数であった。(石川)

5)診断支援

J-CAT:218例で一次スクリーニングが完了した。遺伝子解析の結果は、SCA6: 30例(14%)、SCA31:24例(11%)、MJD/SCA3: 18例(8%)、DRPLA:7例(3%)、SCA1: 3例(1%)、SCA2: 2例(1%)、SCA36: 2例、SCA8: 1例、病原性変異未同定:132例(60%)であった。これら病原性変異未同定の家系のうち、30家系に対しては、全エクソーム解析を開始した。(水澤、花島、石川、佐々木秀直、吉田、小野寺、高橋)

脂肪酸分析：若年発症(40歳未満での発症)でARもしくは孤発例と思われた脊髄小脳変性症患者計13例中1例で極長鎖脂肪酸、1例でフィタン酸の増加を認めた。後者の1名は食前食後で採血をして脂肪酸分析を行ったところフィタン酸を含め全て正常値であった。一方、前者は本人のみ遺伝子採血と皮膚生検を施行した。今後、皮膚線維芽細胞の抗catalase抗体染色で異常所見があれば、whole genome sequenceを行う予定としている。(阿部)

エクソーム解析:常染色体優性遺伝性小脳失調症では2家系に*KCNA1*新規変異(いずれも同一変異)、1家系に*CACNA1A*の既報告の点変異、1家系に*NOTCH3*の既報告変異、1家系に*TMEM240*(SCA21)の新規変異を、1家系に*CCDC88C*(SCA40)の新規変異、常染色体劣性遺伝子性小脳失調症1家系に*SPG7*のホモ接合性新規変異を認めた。(高嶋)

エクソーム解析の結果、色素性乾皮症F型(Xeroderma pigmentosum type F: XP-F)の原因遺伝子*ERCC4*のホモ接合性または複合ヘテロ接合性変異を同定した。緩徐進行性の小脳失調が主徴であり、全例で軽度の舞踏運動と錐体路

症状を認めた。また、1例を除いて認知機能障害を認めた。脳MRIでは全例で小脳、脳幹に加え、大脳の萎縮を認めた。幼少時の日焼けのエピソード、日光性色素斑の存在が確認された。さらに、UVB照射による最小紅斑量試験で軽度の光線過敏が確認され、また患者培養線維芽細胞で、紫外線照射後の不定期DNA合成能の低下が認められた。(田中)

6) バイオマーカー

赤外線深度センサー：5名の運動失調症患者で解析を実施した。「歩幅の変動係数」と「SARA・ICARSスコア」、「歩行時の左右の足幅の平均値」と「SARA・ICARSスコア」の間で統計学的に有意な相関を持つことが判明した。また、歩行障害を認めない健常者群(n=6)との比較においては、歩幅の平均値・変動係数ともに有意差を持つことが判明した。(池田)

サッケード課題：潜時の延長、振幅のばらつきの増大、加速時間の短縮と減速時間の延長を認め、重症度との相関が認められた。ピーク速度は両群で有意差を認めなかった。有意の変化は、刺激呈示が縦方向あるいは斜め方向の施行である場合に出ることが多かった。MGSよりVGSで有意差を認めることが多かった。(宇川)

iPatax: SARA合計スコアの年変化量は、MJDで平均1.67、SCA6で1.75、CCAで0.40であり、既報とほぼ同程度～やや大きい傾向がみられた。iPatax検査の速度の変動係数の年変化量は、MJDで1.17、SCA6で6.46、CCAで0.14で、他の定量評価項目に比して数値のばらつきが小さく、SARA合計スコアに最も近似した推移を示した。varenicline(Champix®)投与後の変化量

/変化率は、SARA合計スコアが-1.14/-10.6%(マイナスが改善)、速度の変動係数が-1.41/-2.22%で、いずれも治療による数値の改善を認めた。測定値のばらつき(変動係数)はSARA合計スコアが-1.29、速度の変動係数が-3.00で、他の検査項目に比して低値であった。(小野寺)

3次元触覚/力覚インターフェイスデバイス: 脊髄小脳変性症患者4例(年齢 64.5 ± 13.3 歳、SARA総点は 18.8 ± 4.3)及び健康被験者3例(年齢 45.7 ± 6.7 歳)を対象とした。左右のボタン間の一往復移動にかかる平均軌跡長は、脊髄小脳変性症患者で 583.2 ± 48.8 mmであり、健康被験者では 487.4 ± 20.0 mmであった。また、平均所要時間は、脊髄小脳変性症患者で 2.30 ± 0.33 秒であり、健康被験者では 0.91 ± 0.11 秒であった。SARAが重症である脊髄小脳変性症患者において、総軌長が延長する傾向がみられた。(勝野)

3軸加速度計：経時変化において健常群における得点値の変化量は -0.01 ± 0.61 (平均 \pm 標準偏差)であり、変化量の95%予測区間は-1.21~1.35となった。IDCA群で1名「改善」、MSA-C群で2名「悪化」が認められた以外の17名で「不変」であった。SARA歩行スコアは20名中4名のみでそれぞれ1点の増加が認められた。罹病期間と主成分得点値の回帰分析では、SCA6群では有意な回帰が認められなかったが($p=0.608$)、SCA31群では有意な回帰式が得られた($p=0.005$)。(吉田)

認知機能検査: ACE-R、MoCA-J、MMSEのcut off値を78/79、20/21、23/24とすると、それぞれの検査においてMSAの25%、31%、9.4%が認知機能障害ありと判断された。ACE-R、MoCA-J、MMSEならびにACE-Rの3つの認知領域において、MSAとPSP、MSAとCBS、PDとPSP、

PD と CBS の患者群間に有意差を認めたが ($p < 0.05$) MSA と PD、PSP と CBS の患者群間では有意差を認めなかった ($p > 0.05$)。視空間認知においては MSA (得点率 $84.6 \pm 15.6\%$) や PD ($88.9 \pm 11.6\%$) に比較して PSP ($58.7 \pm 20.8\%$) や CBS ($43.1 \pm 34.0\%$) の方がより低下を示していた。MSA-C (23 名、年齢 62.5 ± 10.6 歳) と MSA-P 患者 (9 名、年齢 66.0 ± 7.89 歳) の群間比較ではいずれの認知機能検査も有意差を認めなかった。MSA 患者群において、年齢、罹病期間と ACE-R、MoCA-J、MMSE の間に相関を認めなかった。MSA 群において、ACE-R と MoCA-J、MoCA-J と MMSE、MMSE と ACE-R の間に相関を認めた ($p < 0.05$) (武田)

RBD: PSG にて REM sleep without atonia (RWA) は 23 人 (69.7%) で認めた。RWA を示す患者のうち 19 人 (57.8%) で RBD 症状を認めた。MSA 患者において RWA の有無のみでは起立試験による起立性低血圧の有無、収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍の変動に有意な相違はなく、MIBG 心筋シンチの取り込みも変化はみられなかった。RBD 合併 MSA 患者と特発性 RBD 患者の比較では、起立試験の拡張期血圧が MSA 例では有意に低く、心拍数は有意に増加し、MIBG 心筋シンチの後期像が有意に高かった。(花島)

末梢血単球: 健常者 ($n=7$)、hSCD ($n=9$)、MSA-C ($n=8$) での解析を行った。Intermediate ($CD14^{++}CD16^{+}$) \cdot $CD62L^{+}$ /Intermediate ($CD14^{++}CD16^{+}$) \cdot $CCR2^{+}$ / Non-classical ($CD14^{+}CD16^{++}$) 単球の割合は、いずれも MSA-C で低下傾向であった。また、MSA-C 患者において、これらの傾向と罹病期間との関連を調べたところ、Intermediate ($CD14^{++}CD16^{+}$) 単球の割合が罹病期間と正の相関を認めた。(吉良)

miRNA: Microarray 法では健常コントロール 6 例、MSA-C 症例 11 名を対象として解析を行った。MSA-C 群で up-regulated miRNA 6 種、down-regulated miRNA 16 種を同定した。qPCR 法では健常コントロール、MSA-C 群、MSA-P 群、PD 群それぞれ 30 例を対象とし解析を行った。血漿中 hsa-miR-19b-3p の発現量は、パーキンソン病群と比較して、MSA-C 群、MSA-P 群で優位に上昇していた。血漿中 hsa-miR-24-3p の発現量が PD 群に比較し MSA-C 群で有意に低下していた。(佐々木)

7) 治療支援

ITB療法: 現在、研究の具体的な実施に向け、SPRSの日本語版の作成を行なっている。完成後、全国多施設共同研究を開始する予定である。(瀧山)

リハビリテーション: 病型 (SCD、MSA) での比較として短期集中リハ前/後での各指標の中央値は、SARA ではそれぞれ $15.5/12.5$ 、 $15.25/12.75$ 点、FIM-M では $73.5/81.0$ 点、 $69.5/80.0$ 点へと改善した。病期別 (軽度、中等度、重度) の比較として、短期集中リハ前/後の各指標の中央値は、SCD では SARA が $10.5/8.5$ 、 $15.0/12.25$ 、 $21.0/17.5$ 、FIM-M がそれぞれ $79.0/87.0$ 、 $78.0/81.0$ 、 $63.0/72.0$ 、MSA では SARA がそれぞれ $12.0/10.0$ 、 $15.5/13.0$ 、 $22.5/17.5$ 、FIM-M が $79.0/85.$ 、 $74.0/80.0$ 、 $57.5/67.5$ へと改善した。ADL の改善項目については病期が進行するにつれて SCD \cdot MSA とともに移乗や更衣項目の改善度が大きくなった。(宮井)

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・遺伝子検査・自然歴研究の推進と診断支援、臨床試料収集、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、治療法・リハビリテーションの最適化を通じて、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1年目であり、研究基盤を構築する期間であった。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た。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)診断基準・重症度分類

IDCA：診断基準には罹病期間を考慮に入れる付帯条件が必要である。今後はIDCAの臨床像をより明確にするため、遺伝子検査によりすでに主要な既知の遺伝性失調症が否定され、かつ5年以上の罹病期間を有するprobable IDCAに焦点を絞って、全国的な調査を行う予定である。(吉田、桑原、水澤)

MSA：これまで、公開されているUMSARSの日本語訳は2種類あり、日本における多施設共同の自然歴調査や治験を行う上での問題の一つになっていた。今回、日本語訳を標準化したことで、多施設共同の多系統萎縮症の臨床研究が促進されることが期待される。今後、信頼性と妥当性の検証を行う。我が国における標準的な臨床評価尺度として、治験や自然歴調査への活用が期待される。(辻)

MSAにおいてGilman基準を満たす自律神経障害は、特に発症から3年以内では少ないことが考えられる。自律神経障害の基準を「(1)尿失禁、(2)残尿>100ml、(3)起立性低血圧20mmHg以上のいずれか」と規定することで特異度を保ったまま感度を向上することが可能である。(桑原)

脳表ヘモジデリン沈着症：現状を把握したところ、各病型により異なる病態が含まれている可能性がある。また治療としては未確立であるものの実際の医療現場では積極的な治療が試みされており、今後さらなる調査により本疾患の診療実態を把握する必要がある。29年度からは、個別具体的に担当医から情報提供を得ることを開始したので、本疾患に対する適切な診断のための検査および治療を判断するための基礎資料となることが期待される。(高尾)

2)診療ガイドライン(GL)

診療ガイドラインは内容を確定して出版の準備に着手した。次年度はガイドラインの普及と評価を進める。(水澤、佐々木、阿部、池田、小野寺、勝野、吉良、桑原、高嶋、瀧山、武田、田中、辻、花島、高橋)

3)疫学的研究1

個票を用いた疫学研究は、国レベルでの疾病登録情報を用いて運動失調症の病態を明らかにするものであり、今年度は運動失調症を人工知能エンジンにより解析を試みた。診断正答例と診断乖離例を比較することで診断に影響をもたらす因子を抽出する。どの診断項目が、診断を有意に左右するのか検証を進めている。(金谷)

4)疫学的研究2

J-CAT：発足後順調に進捗している。今後は、病原性変異未同定家系の遺伝子解析をさらに進め、診断精度の向上・分子疫学の解明・新規病因遺伝子の探索を目指す。さらに、SCA31、本研究班において疾患概念を提唱した IDCA を代表とする重要な病型の前向き自然歴調査体制を整備していく。(水澤、花島、石川、佐々木秀直、吉田、小野寺、高橋)

J-CAT について、今年度設置された疫学分科会を中心に、今後も引き続き患者数推計の方法の検討および J-CAT のデータ分析および自然歴調査への協力を行っていく。(大西)

分子疫学：SCA8 の CTG リピート伸長の頻度は、常染色体優性遺伝性脊髄小脳変性症を中心とした患者集団に限って調べても、個体ベースでは 1.76%しか存在せず、頻度は決して高くない。さらにその半数は他疾患との合併例であった。したがって、今後さらに多数の患者および健常対照者集団を含めた解析を行って、SCA8 の CTG リピート伸長の意義を明らかにしてゆく必要がある。(石川)

5)診断支援

J-CAT：全国 43 都道府県 160 施設以上からの登録を受け付けており、遺伝子検査の Accessibility の問題を解決して、全国の SCD の診断支援を実施している。今後も積極的に広報を行い、全国の SCD のさらなる診断精度向上に貢献する。(水澤、花島、石川、佐々木秀直、吉田、小野寺、高橋)

脂肪酸分析：解析を行った 13 名のうち、脂肪酸分析で異常が指摘されたのは 2 名であるが、15 歳

未満で発症した患者だけに限ると 6 名中 2 名 (33%) が脂肪酸分析で異常であった。加えて PEX10 遺伝子に複合ヘテロ接合体変異を有する兄弟例は 3 名とも 8-9 歳に発症しており、脂肪酸分析で極長鎖脂肪酸高値が指摘されている。以上のことから、15 歳未満の若年発症 SCD 患者ではスクリーニング検査として脂肪酸分析を考慮すべきと考えられた。(阿部)

エクソーム解析：小脳失調症の診断において遺伝子診断は重要であるものの、未診断の遺伝性小脳失調症が数多く存在している。特に成人発症の常染色体優性遺伝の場合はリピート伸長異常の検査が主になるが、伸長異常が確認されない場合エクソーム解析をはじめとした網羅的遺伝子診断の検討が必要である。今回報告した原因遺伝子の中には *CACNA1A* の点変異や *KCNA1* などの Episodic ataxia の原因となる遺伝子が含まれていた。*TMEM240* と *CCDC88C* の変異による小脳失調症は渉猟しえた範囲では本邦初であり、世界的にも小脳失調症の原因としては極めて稀な遺伝子である。(高嶋)

皮膚症状が極めて軽微で、臨床上、ほぼ脊髄小脳変性症に限局する表現型を呈する *ERCC4* 変異例が存在する。これらの患者の早期診断は、皮膚がん発症予防の観点から重要な臨床的意義を有する。小脳失調に加え、認知機能障害、舞踏運動を呈する脊髄小脳失調症では、XP-F を念頭に置き、患者の訴えがなくとも軽微な皮膚所見を見逃さないことが重要である。(田中)

6)バイオマーカー

赤外線深度センサー：運動失調症による歩行障害の数値化・定量化に向けて期待される結果が得

られた。今後さらに本研究を発展させ、定量化が難しかった失調性歩行の新しい評価指標として臨床応用する。さらに、将来的には治療開発研究における治療効果判定のための評価指標として活用する。(池田)

サッケード課題: latency の延長: サッケードのタイミング調節に小脳が関与している可能性あるいは SCA6/31 での脳幹への病変の拡大の可能性が考えられる。 振幅のばらつきの増大: 障害の左右差を反映するのがあるいは SCA6/31 での室頂核への病変の拡大の可能性が考えられる。 加速時間の短縮・減速時間の延長 小脳皮質からの抑制低下により、加速が増加・減速が障害されたと考えられる。 パラメーターの中で臨床症状との相関を認める項目が検出された。同一患者の経時的比較や脊髄小脳変性症の病型による眼球運動異常の違いも検討することによって、これらの眼球運動の異常を小脳症状のバイオマーカーとして役立てることができる可能性がある。(宇川)

iPatax: 解析した SCD 患者 18 例の SARA 合計スコアの年変化量/変化率は、既報と同程度の値を示した。SCD 患者の自然歴の評価および治療効果判定において、iPatax 視標追跡検査における速度の変動係数は、SARA 合計スコアと同様の経時変化を示し、かつ数値のばらつきも小さいことがわかった。連続変数を用いた定量的評価法である iPatax 視標追跡検査も簡便で有用な方法であると考えられた。(小野寺)

3次元触覚/力覚インターフェイスデバイス: 失調を定量的に評価できる可能性があり、特に総軌跡長ならびに平均所要時間が、既存の評価指標である SARA と相関することが示唆された。定量的に失調を測定できる可能性があり、既存の評価指

標と良好に相関することが示された。(勝野)

3軸加速度計: 得点値による失調性歩行の定量的評価法の妥当性は担保されていると考えられた。3軸加速度計を用いた歩行計測により、客観的かつ定量的な失調性歩行の重症度を評価することができる。特に、一部の病型においては約半年間という短期間での病型別の進行スピードの違いを描出し、将来的な歩行機能の低下量を予測し得ると考えられた。(吉田)

認知機能検査: MSA と PSP の比較では、MMSE より MoCA-J において有意差が明瞭であり、認知機能検査にて MSA と PSP を鑑別するには MoCA-J の方が優れていると考えられる。ACE-R のサブグループの中では、視空間認知がシヌクレイノパチー (MSA、PD) とタウオパチー (PSP、CBS) の間で得点率の解離がもっともみられた。シヌクレイノパチーとタウオパチーの認知機能障害は異なる可能性が示唆された。特に、ACE-R の視空間認知検査においては、両者の鑑別に有用である可能性が示唆された。(武田)

RBD: MSA 患者において RBD は高頻度認めるものの、RBD の有無で自律神経系検査には差は認めなかった。特発性 RBD と比較して、RBD を有する MSA では起立試験の拡張期血圧、脈拍の変動に有意差をみとめ、特発性 RBD から MSA へ移行するバイオマーカーとして使用できる可能性がある。一方、MIBG 心筋シンチでは差がみられなかった。RBD の検出と起立時拡張期血圧低下、脈拍上昇、MIBG 心筋シンチの取り込み低下なしを組み合わせることで、MSA の診断に役立つ可能性がある。(花島)

末梢血単球: 本研究結果は MSA-C 初期の病態における炎症性機序の重要性を示しており、炎

症性サイトカインの代用マーカーとしての利用とともに、疾患初期における抗炎症性治療の可能性を強く示唆するものであった。今後、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。(吉良)

miRNA:本研究では複数の miRNA の発現量が、健常コントロール、MSA-C 群、MSA-P 群、パーキンソン病群で異なることが示された。MSA の病態解析や、MSA-P とパーキンソン病との鑑別診断に活用ができる可能性が示唆された。hsa-miR-19b-3p と hsa-miR-24-3p は、バイオマーカーとしての有用性や病態機序への関与の可能性があると考えられた。本検討では、健常コントロールと MSA-C 群で発現が異なる miRNA の同定に至っていない。さらに複数の miRNA について、qPCR 法による解析を継続している。(佐々木)

7)治療支援

ITB 療法:研究実施にあたり、どのように対象患者をリクルートするかが課題である。全国 ITB 療法実施施設へ本研究の情報提供と協力を書面で呼びかけ、多施設共同研究を開始する。分担者施設と研究班ホームページへの研究情報掲載も行う予定である。また、分担者が事務局をしている JASPAC の登録患者の主治医にも広く協力を呼びかけようと考えている。HSP における本邦初のエビデンスデータとすること、治療ガイドラインの作成へ繋げることを目標に本研究を進めたいと考えている。(瀧山)

リハビリテーション:SCD・MSA とともに短期集

中り八前後で運動失調・ADL の改善が得られ、その効果は病型に関わらず同等であった。一方で病期別には SCD・MSA とともに病期が進行するにつれて SARA および FIM-M の改善度が大きくなった。この背景には、重症化による身体活動の低下に起因した廃用性要因の影響が大きくなったため、軽症者における天井効果が影響していると考えられる。この結果、運動失調の重症化に比して FIM-M の減少が大きくなっていったと思われる。また、MSA では SCD に比べて失調以外の神経学的要因が影響していたことを示唆している。最後に、これらの長期的な効果や利得を維持する方法、改善に寄与した介入の特異的要素については、今後の課題である。(宮井)

E. 結論

本年度は、IDCA 診断基準案の検証・MSA 早期診断基準の提唱、診療ガイドライン確定、患者登録システムの稼働とそれを活用した診断支援・前向き自然歴研究体制、疫学情報の充実、生体試料の収集、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、治療支援の基盤構築を達成した。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た。今後本研究の成果を踏まえて運動失調症の疾患研究をさらに強力に推進していく必要がある。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。

常染色体劣性遺伝性小脳変性症（ARCA）の原因遺伝子同定に向けた当科の取り組み

研究分担者 阿部康二¹⁾，山下徹¹⁾，下澤伸行²⁾，佐藤恒太¹⁾，武本麻美¹⁾，菱川望¹⁾，商敬偉¹⁾，
太田康之¹⁾

1) 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科脳神経内科学

2) 岐阜大学生命科学総合研究支援センター ゲノム研究分野

研究要旨

常染色体劣性遺伝性小脳変性症（以下 ARCA）は、非進行性の小脳低形成や進行性の脊髄小脳変性症を含む不均一な疾患の総称であるが、原因遺伝子が特定されていない患者も多数存在するのが現状である。最近、ARCA には様々なペルオキシソーム病が含まれることが分かってきており、当科からもペルオキシソーム形成に関与する PEX10 遺伝子に複合ヘテロ接合体変異 c.2T>C (p.M1T)/c.920G>A (p.C307Y)も持つ 3 兄弟例を報告している。

そこで今回、当科外来の若年発症（40 歳未満での発症）で AR もしくは孤発例と思われた脊髄小脳変性症患者計 13 例に対してペルオキシソーム病のスクリーニング検査である脂肪酸分析（血中極長鎖脂肪酸、フィタン酸、プラスマローゲン）を行った。その結果、14 例中 1 例で極長鎖脂肪酸、1 例でフィタン酸の増加を認めた。

脂肪酸分析によるスクリーニング検査は、AR-SCD 患者のスクリーニング検査として有用な可能性があり、今後更なる検討を行う予定である。

A. 研究目的

常染色体劣性遺伝性小脳変性症（以下 ARCA）は、非進行性の小脳低形成や進行性の脊髄小脳変性症を含む不均一な疾患の総称であるが、原因遺伝子が特定されていない患者も多数存在するのが現状である。最近、ARCA には様々なペルオキシソーム病が含まれることが分かってきており、当科からもペルオキシソーム形成に関与する PEX10 遺伝子に複合ヘテロ接合体変異 c.2T>C (p.M1T)/c.920G>A (p.C307Y)も持つ 3 兄弟例を報告している（文献 1）。そこで今回 ARCA 患者に対してペルオキシソーム病のスクリーニング検査である脂肪酸分析を行い、その有用性を検討した。

B. 研究方法

外来の若年発症（40 歳未満での発症）で AR もしくは孤発例と思われた脊髄小脳変性症患者計 13 例に対してペルオキシソーム病のスクリーニング検査である脂肪酸分析を行った。

脂肪酸分析検査時に患者から書面で同意を取った上で採血を行い、患者血清を共同研究施設である岐阜大学生命科学総合研究支援センターに送付してガスクロマトグラフ質量分析装置（GC/MS）で以下の脂肪酸分析を行った。

- ・ 飽和極長鎖脂肪酸：C24:0/C22:0, C25:0/C22:0, C26:0/C22:0
- ・ フィタン酸：Phytanic acid/C16:0
- ・ プラスマローゲン：C16:0 dimethyl acetal(DMA)/C16:0
- ・ DHA：docosahexanoic acid(DHA)/C16:0

C. 研究結果

脂肪酸分析の結果、13 例中 1 例で極長鎖脂肪酸、1 例でフィタン酸の増加を認めた。後者の 1 名は食事の影響も考慮して、食前食後で採血をして脂肪酸分析を行ったところフィタン酸を含め全て正常値であった。一方、前者は類症である兄弟が 2 名とも亡くなっており、本人のみ遺伝子採血と皮膚生検を施行。

今後、皮膚線維芽細胞の抗 catalase 抗体染色で異常所見があれば、whole genome sequence を行う予定としている。

D. 考察

今回脂肪酸分析を行った 13 名のうち、脂肪酸分析で異常が指摘されたのは 2 名にとどまった。しかしながら 15 歳未満で発症した患者だけに限ると 6 名中 2 名 (33 %) が脂肪酸分析で異常であった。加えて PEX10 遺伝子に複合ヘテロ接合体変異 c.2T>C (p.M1T)/c.920G>A (p.C307Y) も持つ 3 兄弟は 3 名とも 8-9 歳に発症しており、脂肪酸分析で極長鎖脂肪酸高値が指摘されている。以上のことから、15 歳未満の若年発症している SCD 患者ではスクリーニング検査として脂肪酸分析を考慮すべきと考えられた。

E. 結論

15 歳未満の若年発症している SCD 患者ではスクリーニング検査として脂肪酸分析を考慮すべきと考えられた。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Yamashita T, Mitsui J, Shimozawa N, Takashima S, Umemura H, Sato K, Takemoto M, Hishikawa N, Ohta Y, Matsukawa T, Ishiura H, Yoshimura J, Doi K, Morishita S, Tsuji S, Abe K (2017) Ataxic form of autosomal recessive PEX10-related peroxisome biogenesis disorders with a novel compound heterozygous gene mutation and characteristic clinical phenotype. J Neurol Sci 375: 424-429.

2. 学会発表

該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

赤外線深度センサーを用いた定量的運動失調評価法の検討

研究分担者 池田佳生¹⁾、塚越設貴¹⁾、古田みのり¹⁾、平柳公利¹⁾、古田夏海¹⁾、弓仲康史²⁾
1) 群馬大学大学院医学系研究科脳神経内科学
2) 群馬大学理工学府電子情報部門

研究要旨

赤外線深度センサーを備えた歩行解析装置を用いて、運動失調を客観的かつ定量的に評価する方法を確立することを目的とし、運動失調を呈する患者群を対象として解析を行なった。2018年2月現在、15名の運動失調症患者の解析を実施した。歩幅や足幅といった項目に関しては、既存の運動失調症臨床評価スケールであるSARAやICARSと有意な相関があることが判明し、これまで困難であった運動失調症による歩行障害の数値化・定量化に向けて期待される結果が得られている。

A. 研究目的

本研究では、運動失調症を呈する患者群を対象に、赤外線深度センサーを備えた歩行解析装置を用いて、運動失調を客観的かつ定量的に評価する方法を確立することを目的とする。

B. 研究方法

本装置は赤外線センサーにより、人体へのマーカー装着を必要とせず非接触・非侵襲的に骨格の3次元データを取得し、動作を追尾する機能を有するモーションキャプチャデバイスである。群馬大学理工学府電子情報部門の協力を得て独自に開発した解析ソフトを用いて、被験者には普段通りの速度と歩幅で4mの直線を歩行してもらい各種の計測を行った。施行間のデータ動揺を考慮し、同様の歩行を計3回施行し解析をした。また、既存の運動失調症臨床評価スケール（SARA、ICARSなど）の評価も同時に行い、本装置による計測値との相関について検討を行った。対象者につ

いては、運動失調症を呈する患者群と、歩行障害を認めない健常者群の2群とし、両群における計測と比較を行った。運動失調症を呈する患者群は、SCA6、DRPLA、MSA-Cなどの

小脳失調を呈する神経変性疾患に加えて、感覚性運動失調を呈する患者も対象とした。

（倫理面への配慮）

本研究は、2016年11月に当院の臨床試験審査委員会(IRB)の承認を得た。非接触・非侵襲で安全に施行可能な検査であり、骨格の3次元データのみを扱うため、個人を特定できる情報を用いずに研究を行うことができる。

C. 研究結果

2018年2月現在、15名の運動失調症患者の解析を実施した。評価項目として、1. 歩幅（かかと同士の縦軸の距離）2. 足幅（左右の足幅の横軸の距離）3. 歩行のリズム（一歩行毎の時間の間隔）4. 頸部点が移動した実測距離÷直線距離（歩行の動揺を反映）の4項目を設定し、それぞれの平均値、標準偏差、変動係数（標準偏差÷平均値）を求めた。「歩幅の変動係数」と「SARA・ICARSスコア」、「歩行時の左右の足幅の平均値」と「SARA・ICARSスコア」の間で統計学的に有意な相関を持つことが判明した。また、歩行障害を認めない健常者群（n=6）との比較においては、歩幅の平均値・変動係数ともに有意差を持つことが判明した。

D. 考察

今後は対象となる症例数を増やして、さらなる検討を行う。また同一患者で6か月後、

12 か月後と経時的な測定を行い、本装置による計測値と臨床評価スケール点数の変化と相関について比較検討を行う。

E. 結論

これまで困難であった運動失調症による歩行障害の数値化・定量化に向けて期待される結果が得られた。今後さらに本研究を進展させ、定量化が難しかった失調性歩行の新しい評価指標として臨床応用することを目標とする。さらに、将来的には治療開発研究における治療効果判定のための評価指標として本装置の活用が可能となることを目標としている。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1.論文発表

- 1) Yabe I, Yaguchi H, Kato Y, Miki Y, Takahashi H, Tanikawa S, Shirai S, Takahashi I, Kimura M, Hama Y, Matsushima M, Fujioka S, Kano T, Watanabe M, Nakagawa S, Kunieda Y, Ikeda Y, Hasegawa M, Nishihara H, Ohtsuka T, Tanaka S, Tsuboi Y, Hatakeyama S, Wakabayashi K, Sasaki H. Mutations in bassoon in individuals with familial and sporadic progressive supranuclear palsy-like syndrome. *Sci Rep*. 2018; 8: 819.
- 2) Hirayanagi K, Ikeda Y. Response to the letter to the editor regarding an article "Bilateral striatal necrosis caused by a founder mitochondrial 14459G>A mutation in two independent Japanese families". *J Neurol Sci*. 2017; 380: 283-284.
- 3) Hirayanagi K, Okamoto Y, Takai E, Ishizawa K, Makioka K, Fujita Y, Kaneko Y, Tanaka M, Takashima H, Ikeda Y. Bilateral striatal necrosis caused by a founder mitochondrial 14459G>A mutation

in two independent Japanese families. *J Neurol Sci*. 2017; 378: 177-181.

- 4) Nagashima K, Furuta N, Makioka K, Fujita Y, Ikeda M, Ikeda Y. An analysis of prognostic factors after percutaneous endoscopic gastrostomy placement in Japanese patients with amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci*. 2017; 376: 202-205.
- 5) Harigaya Y, Matsukawa T, Fujita Y, Mizushima K, Ishiura H, Mitsui J, Morishita S, Shoji M, Ikeda Y, Tsuji S. Novel GBE1 mutation in a Japanese family with adult polyglucosan body disease. *Neurol Genet*. 2017; 3: e138.
- 6) Iwama K, Mizuguchi T, Takanashi JI, Shibayama H, Shichiji M, Ito S, Oguni H, Yamamoto T, Sekine A, Nagamine S, Ikeda Y, Nishida H, Kumada S, Yoshida T, Awaya T, Tanaka R, Chikuchi R, Niwa H, Oka YI, Miyatake S, Nakashima M, Takata A, Miyake N, Ito S, Saitsu H, Matsumoto N. Identification of novel SNORD118 mutations in seven patients with leukoencephalopathy with brain calcifications and cysts. *Clin Genet*. 2017; 92: 180-187.

2.学会発表

該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1.特許取得

該当なし

2.実用新案登録

該当なし

3.その他

該当なし

小脳失調症患者797症例における脊髄小脳失調症8型(SCA8)の疾患頻度と内部リピート配列に関する研究

研究分担者 石川欽也 東京医科歯科大学医学部附属病院長寿・健康人生推進センター教授

研究要旨

脊髄小脳失調症(SCA)は常染色体優性遺伝性脊髄小脳変性症を指し、多数の病型(疾患)が混在する一群である。これまで多数のSCAについて疾患頻度と重症度が明らかになってきた。ただ、SCA8は遺伝子ATXN8OSにあるCTGリピートの異常伸長によって発病する疾患であるとされているが、異常伸長が著しい症例は必ずしも小脳性運動失調症を呈さないことなど様々な点から、日本神経学会が作成を進めている脊髄小脳変性症・多系統萎縮症診療ガイドラインにおいてもSCA8のリピート伸長を検索する意義については不明確な点が残っている。本研究ではSCA8のCTGリピート伸長の意義を解明すべく、797例の脊髄小脳変性症患者内でのCTGリピート伸長の頻度と内部配列を精査した。その結果、患者群での同リピートの頻度は低く、797人中14人(1.76%)にのみ認められた。このうち7人はSCA6やSCA31など他の疾患を合併しており、残る7名のみが純粋にSCA8と暫定的に判断される患者であった。伸長リピートの内部配列の差では、純粋なCTGリピート伸長の方がCGGなど別の配列でCTGリピートが途切れる配列より病的意義が強いことが示唆された。

A. 研究目的

脊髄小脳失調症(SCA)は常染色体優性遺伝性脊髄小脳変性症を指し、多数の病型(疾患)が混在する一群である。これまで多数のSCAについて疾患頻度と重症度が明らかになってきた。SCA8はATXN8OS/ATXN8にあるCTG/CAGリピートの異常伸長によって発病する疾患であるが、異常伸長が著しい症例は必ずしも小脳性運動失調症を呈さないことなどから病的意義が判然としない疾患である。このため、ガイドラインでもSCA8のリピート伸長を検索する意義については不明確な点が残っている。

今回我々はこの課題を追求し、本邦におけるSCA8の頻度を解明する目的で、当施設における797名の小脳失調症患者におけるSCA8のリピート伸長頻度と内部配列、そして発症年齢との関連を検証した。

B. 研究方法

方法はATXN8OSにおけるCTGリピートの伸長を既報告の通りPCR法で増幅して解析

し、異常伸長がある症例においては伸長アレルの内部配列をクローニングしたうえで塩基配列を確認した。

(倫理面への配慮)

検体を採取する時点で、提供者には脊髄小脳失調症の原因となる遺伝子変異の解析であることを文書と口頭の両方で説明し、同意を得ている。その説明文書と研究計画書を含む研究実施内容は、東京医科歯科大学医学部の遺伝子解析研究に関する倫理審査委員会で審査され、承認を得てから行ったものである。

C. 研究結果

797人中14人(疾患頻度:1.76%)、16アレル(アレル頻度:1.0%)に89~180リピートの伸長を認めた。残りはすべて18~40リピートの正常なリピート数であった。14人の内、7名は他疾患のリピート伸長を有した症例であった。その内訳はMachado-Joseph病1例、SCA6 3例、SCA31 3例であった。これらの7例のうち6例は合併疾患の臨床像で了解可能な程度の臨床像であったことから、SCA8のCTGリピートの重症度への関

与は不明確であった。残る1例はSCA31の症例発症であった。一方、残る7例は明確な他のSCA疾患の遺伝子変異は見られなかった症例である。

16アレルの内部配列を解析すると、CTAリピートに続くCTGリピートが数回のCTAやCGGによって途切れる(interruption)配列が8配列あり、CTAリピートのあとのCTGリピートが途切れない配列(pure repeat expansion)が8配列で同数であった。

D. 考察

今回の研究で明らかになった interruption 配列と pure repeat expansion との病的効果における差は、これまでの研究でも考察されてきた。今回の研究ではSCA8のCTGリピート伸長を有し、他のSCA変異を有さない7例に限定して解析した場合、pure repeat expansion は3例、interruption は2例、pure repeat expansion と interruption の複合ヘテロ接合体症例2例であった。ただし、1つを除いてほとんどの interruption は5'側に位置し、これらはCTGのpure repeat expansion と大きな差はないとも判断できる内部配列であった。また、患者の発症年齢と内部配列の種類を区別(pure repeat expansion; interruption; 複合ヘテロ接合体)して、CTG repeat 長との差を解析したところ、発症年齢の若い症例はpure repeat expansion 患者()であった(図1)。この結果は、pure repeat expansion では interruption がある配列よりも疾患への寄与度が大きい可能性を示唆している。

SCA8のCTGリピート伸長は、それ自体に内部配列の違いがあるため、2000症例程度を目標にして、より多数の症例で細分化した解析によって、発症年齢との相関を調べる解析が必要と考えられた。

E. 結論

SCA8のCTGリピート伸長の頻度は、常染色体優性遺伝性脊髄小脳変性症を中心とした患者集団に限って調べても、個体ベースでは1.76%しか存在せず、頻度は決して高くない。さらにその半数は他疾患との合併例であった。したがって、今後さらに多数の患者および健康対照者集団を含めた解析を行って、SCA8のCTGリピート伸長の意義を明らかにしてゆく必要がある。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1.論文発表

で、SCA31の平均発症年齢より若い、38歳での

- 1) Itaya S, Kobayashi Z, Ozaki K, Sato N, Numasawa Y, Ishikawa K, Yokota T, Matsuda H, Shintani S. Spinocerebellar Ataxia Type 31 with Blepharospasm. Intern Med. 2018 Feb 9. doi: 10.2169/internalmedicine.0068-17. [Epub ahead of print]
- 2) 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. 2017 Nov 15;382:87-90. doi: 10.1016/j.jns.2017.08.3256. Epub 2017 Aug 31.
- 3) 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. doi: 10.1016/j.jns.2017.07.040. Epub 2017 Jul 27. No abstract available.
- 4) 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. 2017 Apr 5;94(1):108-124.e7. doi: 10.1016/j.neuron.2017.02.046. Epub 2017 Mar 23.

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

発明の名称: 脳機能評価システム及び脳機能評価システムの作動方法

登録番号: 第6218286号

登録日: 2017/10/06

特許権者: 国立大学法人東京医科歯科大学

発明者: 石川 欽也、水澤 英洋、永雄 総一、

本多 武尊、橋本 祐二

整理番号: P12-008P-JP

2.実用新案登録
なし

3.その他
なし

眼球運動を用いた小脳症状のバイオマーカーの確立

研究分担者 宇川義一¹⁾，寺田さとみ²⁾，徳重真一³⁾，松田俊一⁴⁾，濱田雅⁵⁾，
寺尾安生²⁾

1) 福島県立医科大学神経内科学，2) 杏林大学医学部細胞生理学，
3) 杏林大学医学部第一内科（神経内科），4) NTT 東日本関東病院神経内科，
5) 東京大学大学院医学系研究科脳神経医学専攻神経内科

研究要旨

小脳は他の神経構造と共働して運動の調節に関与するが、眼球運動についても同様である。しかしヒト小脳疾患での眼球運動に関する報告は数少なく、異常について的一致した意見がない。純粋小脳型の遺伝性脊髄小脳変性症と健常者について、衝動性眼球運動（サッケード）をビデオ式アイトラッキングシステムで計測し、各パラメーターを比較した。重症度とともに潜時延長や、振幅のばらつき増大が認められ、脊髄小脳変性症の早期診断・鑑別診断、病状の定量的評価に有用である可能性がある。同一患者の経時的比較や脊髄小脳変性症の病型による眼球運動異常の違いも確認することによって、小脳症状のバイオマーカーとして役立てることができる可能性がある。

A. 研究目的

本研究では、純粋小脳型の遺伝性脊髄小脳変性症を対象にサッケードを計測し、各パラメーターを健常者のものと比較し、臨床症状との対応を検討する。小脳障害に伴う眼球運動の特徴を抽出し、病態の定量的評価に有用な指標を検討する。

B. 研究方法

対象は純粋小脳型の遺伝性脊髄小脳変性症 20 例と健常者 19 名で行った。課題は視覚誘導性サッケード課題（VGS）と記憶誘導性サッケード課題（MGS）で、中央固視点より 8 方向 10°または 20°の位置にランダムに LED 点灯を行う形で呈示し、中央固視点消灯後最初のサッケードの各パラメーターを比較した。

（倫理面への配慮）

本研究は研究施行施設である東京大学病院にて倫理委員会の認可を得ている。

C. 研究結果

潜時の延長、振幅のばらつき増大、加速時

間の短縮と減速時間の延長を認め、重症度との相関が認められた。ピーク速度は両群で有意差を認めなかった。有意の変化は、刺激呈示が縦方向あるいは斜め方向の施行である場合に出ることが多かった。MGS より VGS で有意差を認めることが多かった。

D. 考察

latency の延長

小脳は加速と減速の調整を担っていると言われるが、サッケード開始についての役割は明らかではない。今回の結果より、サッケードのタイミング調節に小脳が関与している可能性あるいは SCA6/31 での脳幹への病変の拡大の可能性を考えた。

振幅のばらつき増大

動物実験では両側小脳虫部不活化により hypometria の報告があるが、今回の結果では hypometria と hypermetria の混在が認められた。障害の左右差を反映するのがあるいは SCA6/31 での室頂核への病変の拡大の可能性を考えた。

加速時間の短縮・減速時間の延長
小脳皮質からの抑制低下により、加速が増加・

減速が障害されたと考えた。

以上のパラメーターでは重症度との相関も認められ、SCA の病態生理との関連が疑われた。

方向では、垂直・斜め方向で異常を認めることが多く、少なくとも SCA では、疾患の影響を受けやすいようである。水平方向サッケードと垂直方向サッケードの経路の違いを反映している可能性を考えた。

小脳疾患では、VGS での異常が MGS より目立ち、MGS の異常が強く現れる基底核疾患とは異なると考えられた。

E. 結論

パラメーターの中で臨床症状との相関を認める項目が検出された。同一患者の経時的比較や脊髄小脳変性症の病型による眼球運動異常の違いも検討することによって、これらの眼球運動の異常を小脳症状のバイオマーカーとして役立てることができる可能性がある。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1.論文発表

- 1) Inomata-Terada S, Tokushige S, Matsuda S, Yugeta A, Hamada M, Ugawa Y, Terao Y Saccadic eye movements in Spinocerebellar Degeneration – study of saccades in eight directions Clin Neurophysiol 2017 ;128(9):e176,
- 2) Terao Y, Fukuda H, Tokushige S, Inomata-Terada S, Ugawa Y How Saccade Intrusions Affect Subsequent Motor and Oculomotor Actions? Front Neurosci 2017 ;12(10):608
- 3) Terao Y, Fukuda H, Tokushige S, Inomata-Terada S, Hamada M, Ugawa Y Saccades abnormalities in posterior cortical atrophy - A case report. Clin Neurophysiol 2017;128(2):349-350
- 4) Terao Y, Fukuda H, Tokushige S, Inomata-Terada S, Yugeta A, Hamada M, Ugawa Y Distinguishing spinocerebellar ataxia with pure cerebellar manifestation from multiple system atrophy (MSA-C) through saccade profiles. Clin Neurophysiol 2017;128(1):31-43

2.学会発表

Inomata-Terada S, Tokushige S, Matsuda S, Yugeta A, Hamada M, Ugawa Y, Tsuji S, Terao Y Saccadic eye movements in hereditary spinocerebellar degeneration – horizontal and vertical saccades

The 23th World Congress of Neurology,
Kyoto, Japan, Sept 17, 2017

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

iPad による視標追跡課題を用いた小脳性運動失調の定量的評価 ～SCD 患者における自然歴評価と治療効果判定～

研究分担者 小野寺理¹⁾，他田正義¹⁾，永井貴大¹⁾，徳永純¹⁾

1) 新潟大学脳研究所 神経内科学分野

研究要旨

鋭敏で安定性の高い小脳性運動失調の定量化法の開発を目的に、iPad を用いた上肢運動機能評価システム、通称 iPatax (iPad Application for Evaluating Ataxia) を開発した。前年度までの検討において、(1) iPatax 視標追跡検査における指の速度の変動係数が小脳性運動失調の臨床重症度 SARA (Scale for the assessment and rating of ataxia) を反映する（高い正の相関を示す）こと、(2) 1 分間の課題遂行における運動学習の効率は SARA 重症度と負の相関を示すことを明らかにした。本研究では、運動失調の長期経時的变化（自然歴）の評価や治療効果判定における iPatax 検査システムの有用性を検証した。その結果、自然歴の評価および治療効果判定の両者において、iPatax 視標追跡検査における速度の変動係数は SARA 合計スコアに類似した変化の推移を示し、測定値のばらつき（変動係数）も小さく、定量化法として有用であることを明らかにした。

A. 研究目的

鋭敏で汎用性の高い小脳性運動失調の定量化法を確立することを目的に、研究者らは iPad を用いた上肢運動機能評価システム、通称 iPatax (iPad Application for Evaluating Ataxia) を開発した。健常者と脊髄小脳変性症（Spinocerebellar degeneration: SCD）患者での検討により、SCD 患者では、iPatax における視標追跡課題遂行時の被験肢の運動分解や測定障害を反映して、(1) 指の速度のばらつき（変動係数）が小脳性運動失調の臨床重症度 SARA (Scale for the assessment and rating of ataxia) と高い正の相関を示すこと、(2) 速度の変動係数は 1 分間の課題遂行の後半に減少し（運動学習効果）、運動学習効率は SARA 重症度と負の相関を示すことを明らかにした。しかし、運動失調の長期経時的变化（自然歴）の評価や治療効果判定において本評価システムが有用であるかどうかは明らかにできていない。本研究では、運動失調症状の自然歴や治療効果の評価における iPatax 視標追跡検査の有用性を検証した。

B. 研究方法

[1] SCD 患者の自然歴の評価（各評価法の比較検討）： マチャド・ジョセフ病（MJD）9 例、

遺伝性脊髄小脳失調症 6 型（SCA6）4 例、皮質性小脳萎縮症（CCA）5 例（全 18 例）を対象に、SARA、iPatax 検査の各変数（速度の変動係数、運動学習効率）、重心動揺検査（総軌跡長、矩形面積）、Timed Up & Go Test のデータを 24～48 週間収集した。iPatax 検査では、直線上を等速で反復移動する視標を被験者が利き指で 1 分間追跡する視標追跡課題の測定値を解析した。

[2] 治療介入試験における効果判定： [1] の SCD 患者 18 例を対象に、バレニクリン酒石酸塩（Champix®、ファイザー株式会社）を 1 日 2mg または 0.5mg 服用し、治療期間（24 週間）の [1] の各評価項目の経時的变化を解析した。治療介入試験は、研究課題「脊髄小脳変性症を対象とした varenicline (Champix®) の治療効果の検討」(UMIN000011560) として実施した。

（倫理面への配慮）

研究課題「脊髄小脳変性症の臨床評価方法およびバイオマーカーの開発」および「脊髄小脳変性症を対象とした varenicline (Champix®) の治療効果の検討」(UMIN000011560) として倫理申請を行い、各々、倫理委員会および治験審査委員会による承認を得た。

F.健康危険情報

なし

C.研究結果

[1] SCD 患者の自然歴の評価(図[1]) : SARA 合計スコアの年変化量は、MJD で平均 1.67、SCA6 で 1.75、CCA で 0.40 であり、既報¹⁾²⁾³⁾ (MJD 1.10~1.61、SCA6 1.33~1.60) とほぼ同程度~やや大きい傾向がみられた。CCA は最も変化量が小さく、MJD と SCA6 は同程度を示した。iPatax 検査の速度の変動係数の年変化量は、MJD で 1.17、SCA6 で 6.46、CCA で 0.14 で、他の定量評価項目に比して数値のばらつきが小さく、SARA 合計スコアに最も近似した推移を示した。

[2] 治療介入試験における効果判定(図[2]) : この SCD 患者 18 例に varenicline(Champix®) 2mg または 0.5mg を 20 週間経口投与した時点のベースラインからの変化量/変化率は、SARA 合計スコアが-1.14/-10.6%(マイナスが改善)、速度の変動係数が-1.41/-2.22%で、いずれも治療による数値の改善を認めた。測定値のばらつき(変動係数)は SARA 合計スコアが-1.29、速度の変動係数が-3.00 で、他の検査項目(重心動揺検査の矩形面積 -15.6%) に比して低値であった。

D.考察

解析した SCD 患者 18 例の SARA 合計スコアの年変化量/変化率は、既報と同程度の値を示した。SCD 患者の自然歴の評価および治療効果判定において、iPatax 視標追跡検査における速度の変動係数は、SARA 合計スコアと同様の経時的変化を示し、かつ数値のばらつきも小さいことがわかった。

E.結論

自然歴の評価や治療効果判定はいくつかの評価法を組み合わせる必要があるが、連続変数を用いた定量的評価法である iPatax 視標追跡検査も簡便で有用な方法であると考えられた。

[参考文献]

- 1) Yasui K, et al. Orphanet J Rare Dis 2014;9:118. doi: 10.1186/s13023-014-0118-4.
- 2) Schmitz-Hübsch T, et al. Neurology 2010;74:678-684.
- 3) Jacobi H, et al. Neurology 2011;77:1035-1041.

G.研究発表(2016/4/1~2017/3/31 発表)

1.論文発表

- 1) 安藤昭一郎, 他田正義, 小野寺理. 【小脳疾患の分子病態】 遺伝性脊髄小脳変性症の分子病態. 運動失調のみかた、考え方 -小脳と脊髄小脳変性症. 中外医学社 2017 年 p228-241
- 2) 他田正義, 小野寺理. 【小脳疾患の治療戦略】 薬物療法. 運動失調のみかた、考え方 -小脳と脊髄小脳変性症. 中外医学社 2017 年 p310-320
- 3) 他田正義, 横関明男, 小野寺理. 【遺伝性脊髄小脳失調症の病態と治療展望】 本邦における遺伝性脊髄小脳変性症の全体像. Brain Nerve 2017;69(8):879-890.
- 4) 他田正義, 小野寺理. 【脊髄小脳変性症(SCD)-最新診療マニュアル】 治療と介護の現状 パーキンソニズム. Clinical Neuroscience 2017;35:1097-1100.

2.学会発表

発表者名, 題名, 学会名, 発表地, 発表日.

- 1) Takahiro Nagai, Masayoshi Tada, Jun Tokunaga, Osamu Onodera. iPatax: iPad Application Software for Evaluating Ataxia. WCN 2017. Kyoto, Japan Sept. 16-21, 2017.

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

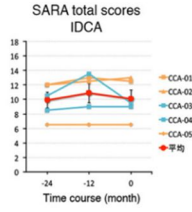
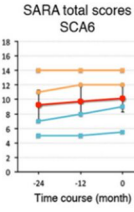
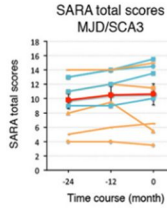
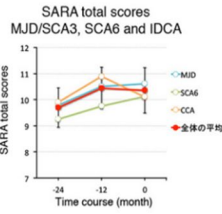
なし

[1] SCD 患者の自然歴の評価

SARA 合計スコアの年変化量

病型	既報 ¹⁾²⁾³⁾	年変化量	年変化率	CV*
MJD	1.10~1.61	1.67 (3.12)	13.9 (37.5)	1.87 / 2.70
SCA6	1.33~1.60	1.75 (1.70)	23.8 (24.0)	0.98 / 1.01
IDCA	—	0.40 (1.52)	3.54 (14.0)	3.79 / 3.96
全体	—	1.33 (2.44)	13.2 (29.4)	1.84 / 2.22

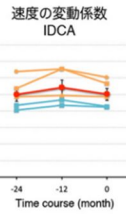
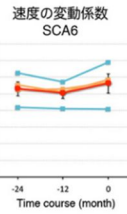
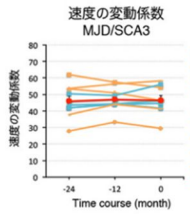
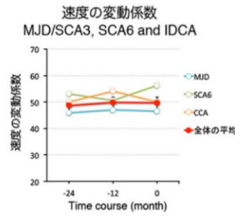
1) Yasui K, et al. 2014 2) Schmitz-Hübisch T, et al. 2010 3) Jacobi H, et al. 2011
*年変化量と年変化率の変動係数を表す (CV)



速度の変動係数の年変化量

病型	年変化量	年変化率	CV*
MJD	1.17 (9.75)	4.50 (18.5)	8.36 / 4.10
SCA6	6.46 (6.60)	10.9 (11.9)	1.02 / 1.09
IDCA	0.14 (4.99)	1.00 (9.08)	35.0 / 9.09
全体	2.06 (8.02)	4.94 (14.8)	3.90 / 2.98

*年変化量と年変化率の変動係数 (CV) を表す

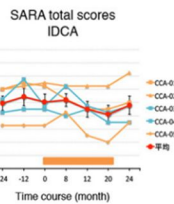
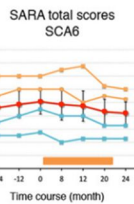
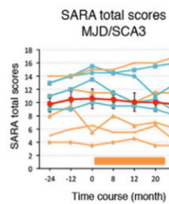
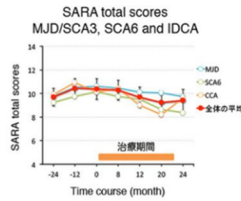


[2] 治療効果の判定

SARA 合計スコアの変化量 (20週)

病型	変化量	変化率	CV*
MJD	-0.56 (1.69)	-2.49 (15.4)	-3.03 / -6.02
SCA6	-1.50 (0.71)	-16.3 (8.75)	-0.47 / -0.54
IDCA	-1.90 (1.19)	-20.6 (13.8)	-0.63 / -0.67
全体	-1.14 (1.46)	-10.6 (15.6)	-1.29 / -1.47

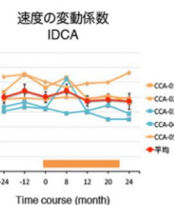
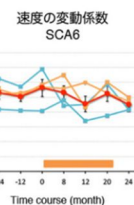
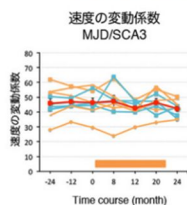
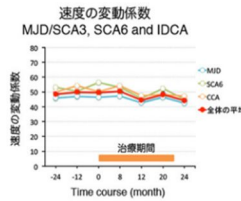
0週に対する20週のデータの総変化量と変化率を算出した。
*年変化量と年変化率の変動係数 (CV) を表す



速度の変動係数の変化量 (20週)

病型	変化量	変化率	CV*
MJD	-0.11 (3.72)	0.49 (8.98)	-33.2 / -18.3
SCA6	-3.89 (4.85)	-6.64 (7.23)	-1.25 / -1.09
IDCA	-1.75 (4.51)	-3.58 (9.71)	-2.58 / -2.71
全体	-1.41 (4.22)	-2.22 (8.85)	-3.00 / -3.98

0週に対する20週のデータの総変化量と変化率を算出した。
*年変化量と年変化率の変動係数 (CV) を表す



脊髄小脳変性症における上肢運動失調の定量評価に関する研究

研究分担者 勝野雅央 名古屋大学医学部医学系研究科 神経内科学

研究要旨

脊髄小脳変性症患者の運動機能を定量的に評価し、その重症度を適切に反映する臨床的バイオマーカーを開発することである。今年度は、上肢運動機能評価のためのデバイスを用い、上肢運動失調の定量評価を行った。評価デバイスには、3次元触覚/力覚インターフェイスデバイスである Geomagic Touch®（日本バイナリー株式会社）を使用し評価した。失調測定デバイスでは、定量的に失調を測定できる可能性があり、既存の評価指標と良好に相関することが分かった。本法によって、小脳失調症の失調が適切かつ精度高く定量評価できることが示唆され、自然歴の確立、治験における評価指標等への応用が期待できる。

A. 研究目的

脊髄小脳変性症は確立された根本的治療の存在しない緩徐進行性の希少疾患群である。近年の研究により分子レベルの病態解明が進んでおり、病態を反映する客観的指標を同定し、各疾患・病型の自然歴を定量的に解析することが、疾患修飾治療法の開発に向けて重要となってきた¹⁾²⁾。しかし、比較的研究が進んでいる多系統萎縮症を除き、脊髄小脳失調症のバイオマーカーや自然歴に関する詳細な検討を行った研究は極めて少ない³⁾⁴⁾。本研究の最終目的は、脊髄小脳変性症患者の運動機能を定量的に評価し、その重症度を適切に反映する臨床的バイオマーカーを開発することである。今年度は、上肢運動機能評価のためのデバイスを用い、上肢運動失調の定量評価を行った。

B. 研究方法

評価デバイスには、3次元触覚/力覚インターフェイスデバイスである Geomagic Touch®（日本バイナリー株式会社）を使用し、運動失調計測用の装置を自作した。運動失調の計測は、水平方向に17.0cm離れた2点間の中央に

11.2cmの障壁を設置し、左側の点には底面に垂直方向に押すボタンを、右側の点には高さ8.0cmの位置に水平方向に押すボタンを設置し、左右のボタン間を9往復するのにかかる時間、及び軌跡を分析した。

（倫理面への配慮）

本研究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

評価対象は、脊髄小脳変性症患者4例（SCA 31 2例、遺伝子検査未実施の遺伝性脊髄小脳変性症2例）及び健康被験者3例である。被験者の年齢は、脊髄小脳変性症患者 64.5 ± 13.3 歳、健康被験者 45.7 ± 6.7 歳であった。脊髄小脳変性症患者の SARA 総点は 18.8 ± 4.3 であった。左右のボタン間の一往復移動にかかる平均軌跡長は、脊髄小脳変性症患者で 583.2 ± 48.8 mm であり、健康被験者では 487.4 ± 20.0 mm であった（図1）。また、平均所要時間は、脊髄小脳変性症患者で 2.30 ± 0.33 秒であり、健康被験者では 0.91 ± 0.11 秒であった。SARA が重症である脊髄小脳変性症患者において、総軌長が延長する傾向がみ

られた。

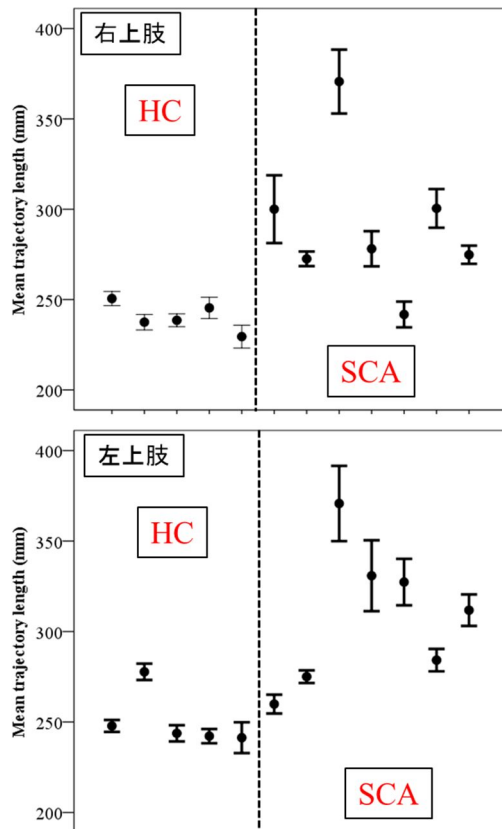


図 1. 各被験者の平均軌跡長分布

D. 考察

我々が開発した失調評価デバイスでは、失調を定量的に評価できる可能性があり、特に総軌跡長ならびに平均所要時間が、既存の評価指標である SARA と相関することが示唆された。

E. 結論

我々が開発した失調測定デバイスでは、定量的に失調を測定できる可能性があり、既存の評価指標と良好に相関することが示された。

[参考文献]

- 1) Nakamura K, Yoshida K, Matsushima A, Shimizu Y, Sato S, Yahikozawa H, Ohara S, Yazawa M, Ushiyama M, Sato M, Morita H, Inoue A, Ikeda SI. Natural History of Spinocerebellar Ataxia Type 31: a 4-Year Prospective Study. *Cerebellum*. 2017; 16(2).
- 2) Moriarty A, Cook A, Hunt H, Adams ME, Cipolotti L, Giunti P. A longitudinal investigation into cognition and disease progression in spinocerebellar ataxia types 1, 2, 3, 6, and 7. *Orphanet J Rare Dis*. 2016 22; 11: 82.
- 3) Ashley M. Brouillette, Gülin Öz,

Christopher M. Gomez. Cerebrospinal Fluid Biomarkers in Spinocerebellar Ataxia: A Pilot Study. *Dis Markers*. 2015: 413098.

- 4) Maas RP, van Gaalen J, Klockgether T, van de Warrenburg BP. The preclinical stage of spinocerebellar ataxias. *Neurology*. 2015 7; 85: 96-103.

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

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 吉良潤一¹⁾

研究協力者 松瀬大¹⁾, 山口浩雄¹⁾, グザリアイ ママティジャン¹⁾, 山崎亮¹⁾,
樋渡昭雄²⁾, 松下拓也¹⁾

1) 九州大学大学院医学研究院 神経内科学

2) 九州大学大学院医学研究院 臨床放射線科学

研究要旨

背景：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。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。私たちはすでに、MSAおよびhSCD両疾患の鑑別および疾患進行度を反映するバイオマーカーを探索するため、MSAおよびhSCDにおける髄液サイトカインレベルと、罹病期間や脳萎縮等の疾患進行度とを比較検討した。その結果、MSA-C群では、単球の機能制御に関わる炎症性髄液サイトカイン(IL-1 β 、IL-1 α 、IFN- γ)が高値であること、MSA-C群では髄液中MCP-1(CCL-2)レベルが罹病期間と有意な負の相関を示すこと、MRI画像所見の比較では、MSA-C群では橋の萎縮と髄液中IL-6レベルが正の相関を示すことを見出した。これらの結果は、MSA-Cの病態における炎症性機序の存在を示している。しかし本疾患の末梢血におけるバイオマーカーについては未解明である。

目的：MSAおよびhSCD両疾患の鑑別および疾患進行度を反映する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った。

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、それらを表面マーカー(CD14, CD16, CX3CR1, CCR2, CD62L, CD64など)で標識し、フローサイトメトリー法で評価する。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、hSCD20例、MSA-C20例を目標に計測を実施する。

結果と結論：現時点で、健常者(n=7)、hSCD(n=9)、MSA-C(n=8)での解析を行った。Intermediate (CD14⁺⁺CD16⁺)単球の割合は、健常者、hSCD、MSA-Cでそれぞれ4.3 \pm 1.0%、4.4 \pm 0.8%、1.9 \pm 0.3%と、MSA-Cで低下傾向であった。また、CD62L⁺/Intermediate (CD14⁺⁺CD16⁺)単球の割合は、健常者、hSCD、MSA-Cでそれぞれ27.7 \pm 8.6%、19.1 \pm 2.3%、8.5 \pm 1.4%でMSA-Cで低下傾向であった。さらにCCR2/Non-classical (CD14⁺CD16⁺⁺)単球の割合は、健常者、hSCD、MSA-Cでそれぞれ9.0 \pm 3.0%、6.8 \pm 2.1%、2.0 \pm 0.5%でMSA-Cで低下傾向であった。また、MSA-C患者において、これらの傾向と罹病期間との関連を調べたところ、Intermediate (CD14⁺⁺CD16⁺)単球の割合が罹病期間と正の相関を認めた。

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

私たちは、MSAおよびhSCD両疾患の鑑別および疾患進行度を反映するバイオマーカーを探索するため、これまでにMSAおよびhSCDにおける髄液サイトカインレベルと、罹病期間や脳萎縮等の疾患進行度とを比較検討した。その結果、MSA-C群では、単球の機能制御に関わる炎症性髄液サイトカイン(IL-1 β 、IL-1 α 、IFN- γ)が高値であること、MSA-C群では髄液中MCP-1レベルが罹病期間と有意な負の相関を示すこと、MRI画像所見の比較では、MSA-C群では橋の萎縮と髄液中IL-6レベルが正の相関を示すことを見出した[3]。これらの結果は、MSA-Cの病態における炎症性機序の重要性を示している。

目的：MSAおよびhSCD両疾患の鑑別および疾患進行度を反映する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う。

B. 研究方法

フローサイトメーターによる末梢血単球の分類および機能解析

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⁺⁺CD16⁻)、Intermediate (CD14⁺⁺CD16⁺)、Non-classical (CD14⁺CD16⁺⁺)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-C20例、hSCD20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 24-218、26-398)。

C. 研究結果

末梢血単球の分類および機能解析

現時点で、健常者(n=7)、hSCD(n=9)、MSA-C(n=8)での解析を行った。Intermediate (CD14⁺⁺CD16⁺)単球の割合は、健常者、hSCD)、MSA-Cでそれぞれ4.3 \pm 1.0%、4.4 \pm 0.8%、1.9 \pm 0.3%と、MSA-Cで低下傾向であった(vs cont: p=0.036, vs SCD: p=0.025)。また、CD62L⁺/Intermediate (CD14⁺⁺CD16⁺)単球の割合は、健常者、hSCD、MSA-Cでそれぞれ27.7 \pm 8.6%、19.1 \pm 2.3%、8.5 \pm 1.4%でMSA-Cで低下傾向であった(vs cont: p=0.049, vs SCD: p=0.003)。さらにCCR2/Non-classical (CD14⁺CD16⁺⁺)単球の割合は、健常者、hSCD、MSA-Cでそれぞれ9.0 \pm 3.0%、6.8 \pm 2.1%、2.0 \pm 0.5%でMSA-Cで低下傾向であった。(vs cont: p=0.059, vs SCD: p=0.085)。また、MSA-C患者において、これらの傾向と罹病期間との関連を調べたところ、Intermediate (CD14⁺⁺CD16⁺)単球の割合が罹病期間と正の相関を認めた(p=0.04、R²=0.53)。

D. 考察

私たちがすでに報告しているように、MSA-Cでは髄液中炎症性サイトカインレベルが上昇しており、同様に運動失調症を呈するhSCDでは上昇を示さなかった[3]。このことは、MSAの病態形成に炎症性機序が存在することを示唆する。さらに髄液中MCP-1(CCL-2)レベルについては、MSAで罹病期間と負の相関を認め、またIL-6は橋の萎縮と相関関係が見られた。MCP-1レベルは、疾患初期は正常値より高値で、慢性期には正常値を下回っていたことから、MCP-1による末梢のCCR2(MCP-1の受容体)発現細胞(単球、T細胞、NK細胞、B細胞など)の病変部への動員は疾患初期に行われ、慢性期にはこれらの末梢炎症細胞の関与は少ないことが考えられる。また、IL-6は主に単球系細胞から放出され、脳内ではグリア細胞が主要な産生細胞として知られている[3]。疾患初期に脳内へ浸潤した単球とともに、脳内で活性化したミクログリアもIL-6を産生し、これらの炎症性サイトカインがグリア炎症に寄与している⁽³⁾可能性が考えられている。他施設からの既報告でも、MSA患者血清中の炎症性サイトカイン上昇[1]や剖検脳における泡沫状マクロファージ浸潤[2]な

どの報告があり、MSA 病態における炎症性機序を支持している。

今回の私たちの研究結果では、CD62L+/Intermediate (CD14⁺⁺CD16⁺)単球の比率は、健常者に比べ MSA-C 患者では低い傾向であった。また、CCR2/ Non-classical (CD14⁺CD16⁺⁺)単球の比率についても、MSA-C で低下傾向を認めた。CD62L は細胞接着分子で、発現細胞を炎症部位へ遊走させることが知られている。また、前述のように髄液中 MCP-1 レベルは、MSA-C では疾患初期に高値であり、罹病期間との逆相関が認められている[3]。MCP-1 は CCR2 発現細胞を炎症部位に誘導することが知られており[4]、これらの単球が、BBB を通過して炎症部位である脳内に移行し、末梢血の割合が減少した可能性が考えられる。さらに、MSA-C 患者における Intermediate (CD14⁺⁺CD16⁺)単球の割合が罹病期間と正の相関を認めていたことも合わせると、MSA-C の炎症性変化が、病初期に目立ち、徐々に軽減していくことを示唆している可能性が考えられる。まだ解析症例数が少なく、今後症例数を増やしてもこれらの傾向が確認されるかの検証が必要であるが、MSA-C 患者の髄液と末梢血単球の結果から見出された CCR2-CCL2 axis の異常が本疾患の病因に関わるとすれば、これをターゲットとした抗炎症治療を確立できる可能性が考えられる。

E. 結論

今回の研究結果は、MSA-C 初期の病態における炎症性機序の重要性を示しており、炎症性サイトカインの代用マーカーとしての利用とともに、疾患初期における抗炎症性治療の可能性を強く示唆するものであった。今後、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., et al., Proinflammatory cytokines are elevated in serum of

patients with multiple system atrophy. PLoS One, 2013. **8**(4): p. e62354.

- 2) Yokoyama, T., et al., Multiple system atrophy (MSA) with massive macrophage infiltration in the pontocerebellar afferent system. *Neuropathology*, 2007. **27**(4): p. 375-7.
- 3) Yamasaki, R., et al., Early strong intrathecal inflammation in cerebellar type multiple system atrophy by cerebrospinal fluid cytokine/chemokine profiles: a case control study. *J Neuroinflammation*, 2017. **14**(1): p. 89.
- 4) Henkel, J.S., et al., Presence of dendritic cells, MCP-1, and activated microglia/macrophages in amyotrophic lateral sclerosis spinal cord tissue. *Ann Neurol*, 2004. **55**(2): p. 221-35.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Yamasaki R, Yamaguchi H, Matsushita T, Fujii T, Hiwatashi A, Kira J. Early strong intrathecal inflammation in cerebellar type multiple system atrophy by cerebrospinal fluid cytokine/chemokine profiles: a case control study. *J Neuroinflammation*. 2017 Apr 24;14(1):89. doi: 10.1186/s12974-017-0863-0.

2. 学会発表

吉良 潤一, 松瀬 大, 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 28 年度運動失調班合同研究報告会. 東京. 2018 年 1 月 11-12 日.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

MSA診断に適切な自律神経機能評価

研究分担者 桑原 聡 千葉大学大学院医学研究院神経内科学 教授

研究要旨

1年以上経過観察を行い最終的に Gilman 基準の probable MSA と診断された MSA 症例における初診時の自律神経機能検査において、probable MSA を満たす症例頻度、ならびに（1）起立性低血圧（OH）基準緩和、（2）残尿測定を加えた場合の診断感度を検討し、早期からの MSA 診断に適切な自律神経機能評価項目の組み合わせについて検討を行った。Probable MSA の条件（OH30mmHg、尿失禁または陰萎）を満たす症例は 82 例（70%）であった。「OH30mmHg、尿失禁、陰萎または残尿 100ml 以上」を満たす症例は 96 例（82%）、「OH20mmHg、尿失禁または残尿 100ml 以上」を満たす症例は 102 例（87%）であった。OH 基準を 20mmHg に緩和し、残尿測定を併用することは MSA 診断感度を 70%から 87%まで上昇させ、MSA の早期診断に有用であると考えた。

A. 研究目的

多系統萎縮症(MSA)の診断には自律神経機能の評価が必須である。Gilman らの MSA 診断基準¹⁾における起立性低血圧(OH)の判定は「起立試験の収縮期血圧変化 30mmHg 以上、あるいは拡張期血圧変化 15mmHg 以上(OH30mmHg)」と厳しい基準であり、上記基準を満たす possible/probable MSA-C は初診時で 32%、全観察期間でも 64%程度にとどまるとの報告がある²⁾。また MSA349 症例の検討では、OH30mmHg を満たす症例は 38%であるが、「起立試験の収縮期血圧変化 20mmHg 以上、あるいは拡張期血圧変化 10mmHg 以上(OH20mmHg)」を満たす症例は 54%に上昇すると報告されている³⁾。一方、排尿障害（性機能障害をふくむ）は「尿失禁」「陰萎」のみで規定され具体的な数値設定はない。我々は昨年の本研究報告会にて OH 判定基準を OH20mmHg と緩和することと排尿障害判定に残尿測定を併用することで診断感度が上昇することを報告した。

本年度は Gilman 基準の probable MSA を満たしてから 1 年以上の経過観察を行った MSA 症例（gold standard MSA cohort）の初

診時において、Gilman 基準をそのままあては

めた場合の診断感度、および OH 基準を緩める、あるいは残尿測定を加えたときの診断感度を検討し、早期からの MSA 診断に適切な自律神経機能評価項目の組み合わせについて検討を行った。

B. 研究方法

対象は 1998 年から 2016 年の間に当院を受診した 117 例（MSA-C：MSA-P = 76：41 .男：女 = 66：51、年齢 64±7.2 歳、診断確定：発症 2.8±1.3 年）。評価項目は、当院初診時（罹病期間 2.4±1.3 年）に実施した自律神経機能検査における「OH30mmHg」「OH20mmHg」「尿失禁」「陰萎」「残尿エコー（あるいは尿流動態検査）における残尿 100ml 以上」（残尿 100ml 以上）とし、それぞれの感度を算出した。次に Gilman 診断基準の probable MSA を満たす割合を算出し、「OH20mmHg」および「残尿 100ml 以上」を加えることによる診断感度の変化を検討した。

次に「Gilman 基準の probable MSA」と「残尿測定、OH20mmHg を併用した基準」における自律神経障害の出現時期について比較した。

(倫理面への配慮)

本研究に際しては、千葉大学大学院医学研究院および医学部附属病院の倫理規定を遵守して行った。個人の情報は決して公表されない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

OH30mmHgを46例(39%)、OH20mmHgを73例(62%)で認めた。尿失禁を52例(44%)、陰萎を18例(27%)、残尿100ml以上を69例(59%)に認めた。Probable MSAの条件(OH30mmHg、尿失禁または陰萎)を満たす症例は82例(70%)であった。OH30mmHg、尿失禁、陰萎あるいは残尿100ml以上を満たす症例は96例(82%)であり、OH20mmHg、尿失禁あるいは残尿100ml以上を満たす症例は102例(87%)であった(図1)。

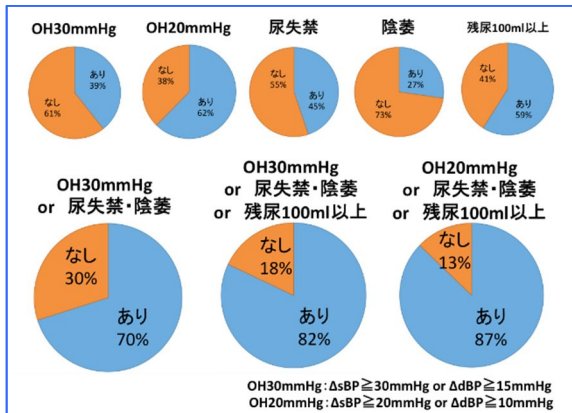


図1：各評価項目における診断感度(上段)と組合せによる感度の変化(下段)

「Gilman 基準の probable MSA」と「OH20mmHgを緩和し、残尿測定を併用した基準」における自律神経障害出現時期は以下の図2に示す。発症1,2,3年目における診断感度が上昇する。

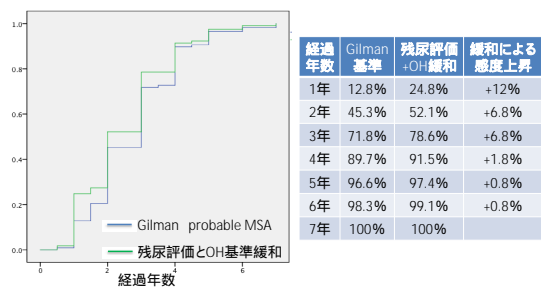


図2：経過年数と自律神経障害出現

D. 考察

Gilman 診断における OH 診断基準を満たす症例は 39%であり、既報告と概ね大きな変化はない。他疾患における OH 診断基準を確

認すると、MSA と同様に重篤な OH をきたす神経変性疾患である pure autonomic failure における OH の診断基準は OH20mmHg が採用されている⁴⁾。また Freeman らにおける OH 診断基準でもやはり基本は OH20mmHg とされ、臥位高血圧が目立つ症例では OH30mmHg とされている⁵⁾。故に OH 基準を 20mmHg に緩めることは検討に値する内容と思われる。

本検討からは Gilman 基準を満たす自律神経障害は、特に発症から 3 年以内では少ないことが考えられる。Watanabe らの MSA230 症例における検討でも発症 2 年の段階で自律神経障害が出現している症例は 57.4%とされ⁶⁾、その頻度は大きくない。本検討による OH 基準緩和と残尿測定の併用による自律神経障害判定は、これまでは難しいと考えられた発症 3 年以内といった MSA の早期診断に有効である可能性がある。

E. 結論

gold standard MSA cohort において、OH 基準を OH20mmHg に緩和し、残尿測定を併用することは MSA 診断感度を 70%から 87%まで高めることができる。自律神経障害の基準を「(1)尿失禁、(2)残尿 > 100ml、(3)OH 20mmHg のいずれか」と規定することで特異度を保ったまま感度を向上することが可能である。

[参考文献]

- 1) Gilman S, Wenning GK, Low PA, et al. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. Neurology 2008; 71: 670-6
- 2) Lin DJ, Hermann KL, Schmahmann, JD. The Diagnosis and Natural History of Multiple System Atrophy, Cerebellar Type. Cerebellum 2016; 15: 663-79
- 3) Pavy-Le Traon A, Piedvache A, Perez-Lioret, et al. New insights into orthostatic hypotension in multiple system atrophy: a European multicentre cohort study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2016; 87: 554-61
- 4) Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, pure autonomic failure, and multiple system atrophy. The Consensus Committee of the American Autonomic Society and the American Academy of Neurology. Neurology, 1996; 46: 1470.
- 5) Freeman R, et al., Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope

and the postural tachycardia syndrome.
Auton Neurosci, 2011; 161: 46-8.

- 6) Watanabe H, et al. Progression and prognosis in multiple system atrophy: an analysis of 230 Japanese patients. Brain 2002; 125:1070-83.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1.論文発表

- 1) Yamamoto T, Asahina M, Yamanaka Y, Uchiyama T, Hirano S, Fuse M, Koga Y, Sakakibara R, Kuwabara S. Postvoid residual predicts the diagnosis of multiple system atrophy in Parkinsonian syndrome. J Neurol Sci 2017; 381: 230-4
- 2) Yoshida K, Kuwabara S, Nakamura K, Abe R, Matsushima A, Beppu M, Yamanaka Y, Takahashi Y, Sasaki H, Mizusawa H; Research Group on Ataxic Disorders. Idiopathic cerebellar ataxia (IDCA): Diagnostic criteria and clinical analyses of 63 Japanese patients. J

Neurol Sci. 2018;384:30-35

2.学会発表

Yoshitaka Yamanaka, Minako Beppu, Nobuyuki Araki, Akira Katagiri, Yoshikatsu Fujinuma, Tatsuya Yamamoto, Shigeki Hirano, Masato Asahina, Satoshi Kuwabara. Proposal of modified autonomic failure criteria for the diagnosis of multiple system atrophy. WCN2017. Kyoto, Japan. Sep 16-21 2017

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1.特許取得

なし

2.実用新案登録

なし

3.その他

なし

脊髄小脳変性症における歩行解析(第四報)

研究分担者 佐々木秀直¹⁾

研究協力者 白井慎一¹⁾、高橋育子¹⁾、松島理明¹⁾、矢部一郎¹⁾

1) 北海道大学大学院医学研究院神経病態学分野 神経内科学教室

研究要旨

小脳性運動失調の重症度評価において、重症度の変化を定量的に評価できる鋭敏な評価法の開発が臨床治験に必要である。そこで我々は、モーションレコーダーを用いて純粋小脳型脊髄小脳変性症(SCD)の定量解析法を開発し報告した。今回は、その測定法を用いて多系統萎縮症(MSA)において評価を行った。起立・歩行機能は閉眼起立各1分間、30m距離の6分間往復歩行により行なった。記録データの解析法は先の報告と同一である。歩行解析と同時に、上肢機能については9 hole peg test、運動失調の全体的な評価はSARAをスコアリングした。MSA-C患者10名、純粋小脳型である脊髄小脳失調症6型(SCA 6)患者19名、パーキンソン病患者25名で比較した。MSA10例で施行した解析においては、方向転換時のML($R = 0.6656$, $p = 0.0357$)で有意な正の相関を認めた。また小脳性運動失調を主徴とする患者53例において、9 hole peg test (9HPT)を施行し、SARA上肢機能項目および、SARAと有意に相関することを確認した。一方で、歩行解析測定値と9HPTの測定値の相関は認めず、歩行解析と相補うものとなる可能性がある。また、7名で経時変化を評価したが、一部改善例が存在し、学習効果を観察している可能性を考えた。

A. 研究目的

運動失調の重症度評価は従来、症候学とADLの評価によりなされている。これらの指標は発病早期の重症度を適切に捉えられないので、連続変数として評価できる新たな神経生理学的検査にも基づいた鋭敏な指標の開発を目的とした。

B. 研究方法

1) 非純粋小脳型 SCD における歩行解析

対象: 小脳性運動失調を主症状とするMSA-C患者10名、純粋小脳型であるSCA6患者10名、疾患対照としてパーキンソン病(PD)患者25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Scale for the assessment of rating ataxia (SARA)

とUnified MSA rating scale (UMSARS)、Unified parkinson's disease rating scale (UPDRS)で評価

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(図1)。

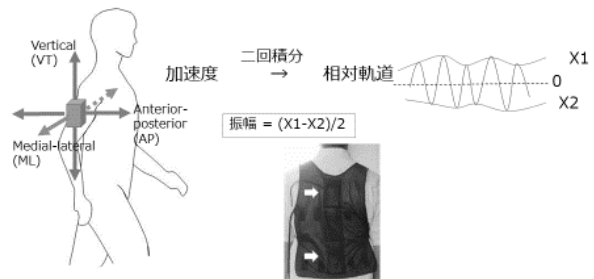


図1. 歩行解析

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。これらの指標と症候による重症度指標 (SARA および UMSRS, UPDRS) との相関を検討する。

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。腰背部および胸背部にレコーダーを装着し測定した。

2) 上肢機能評価の検証

対象: 2016年2月から2017年12月まで脊髄小脳変性症患者53名に対して9HPTを施行した。

方法: 9本のペグを1本ずつ9カ所の穴に立て、立て終わったらすべてを受け皿に戻すタスクを利き手、非利き手で行いそれぞれの所要時間を測定した (図2)。この9HPTを施行する前に重症度をSARAで評価し、合計項、上肢に関連する各項目と9HPTとの相関を検討した。また、歩行可能な27名においては、歩行解析測定値との相関も検討し、7名で経時変化を検討した。



図2. 9 hole peg test (9HPT)

(倫理面への配慮)

本研究は北海道大学病院自主臨床研究、釧路労災病院自主臨床試験として承認されており、対象者からは文書にて説明し同意を得た。

C. 研究結果

1) 非純粋小脳型 SCD における歩行解析: 各群のプロファイルは表1の通りであった。

	年齢	M/F	罹病期間	重症度	歩行距離(m)
MSA-C n = 10	60.4 ± 11.2	5/5	1.6 ± 0.8	SARA 11.1 ± 3.1 UMSARS Part II 10.9 ± 3.1	363 ± 54.7
SCA6 n = 19	63.6 ± 9.6	7/12	12.4 ± 7.4	SARA 13.2 ± 5.2	289 ± 120
PD n = 25	63.3 ± 9.0	13/12	11.3 ± 7.5	UPDRS Part III 18.5 ± 8.5	357 ± 75.6

表1. 歩行解析の対象

過去に我々が、純粋小脳型 SCD で、SARA との相関、また経時変化における症状進行検出の鋭敏性を発表していた、胸背部測定の前直進歩行の左右平均振幅 (以下: 直進 ML) では、 $R = 0.6021$, $p = 0.0655$ と有意ではないものの正の相関を認めた (図3)。

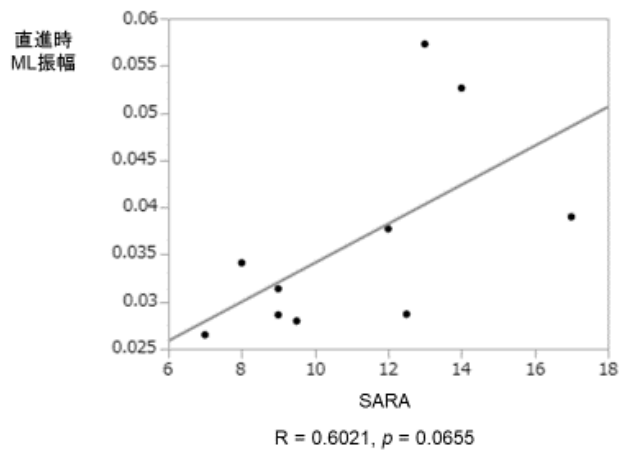


図3 MSA 患者の直進歩行時の ML と SARA の相関

UMSARS とは、 $R=0.4753$, $p = 0.165$ と有意ではないが正の相関を認めた (図4)。

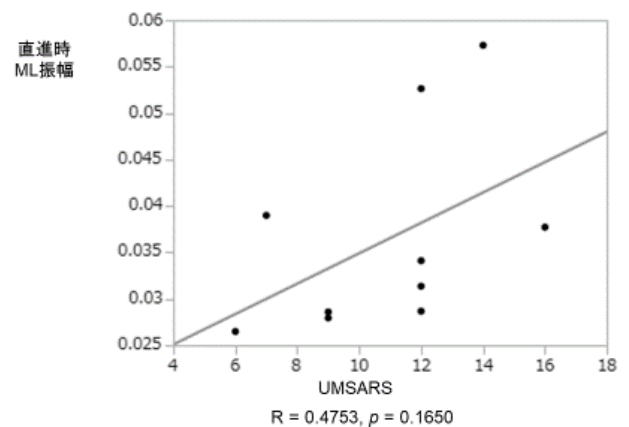


図4. MSA 患者の直進歩行時の ML と UMSARS の相関

一方で SCA6 では、直線歩行の ML と SARA は $R = 0.5915$, $p = 0.0076$ と有意な正の相関を認めた (図5)。

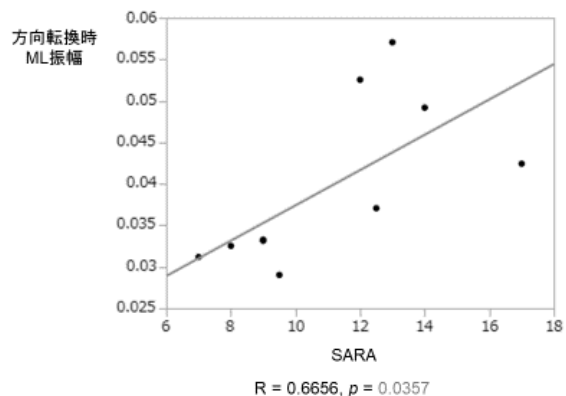


図5. SCA6 患者の直進歩行の ML と SARA の相関

今回得られた MSA 患者のパラメーターの中で、SARA と有意に相関したのは、胸背部測定による方向転換時の ML 振幅であった。(R

= 0.6656, $p = 0.0357$, 図 6)

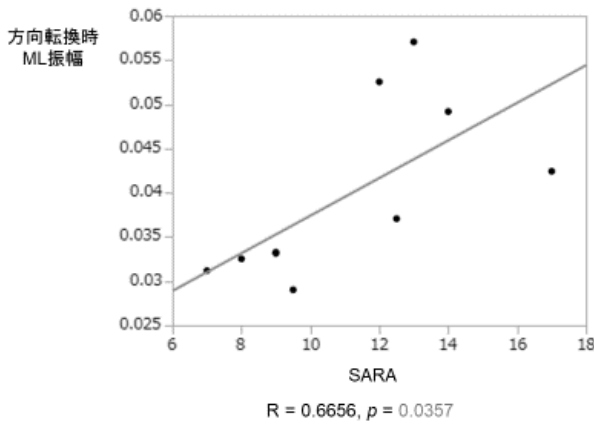


図 6 MSA 患者の方向転換時の ML と SARA の相関

また、方向転換時の ML 振幅は、UMSARS とも有意ではないが正の相関を認めた ($R = 0.6295$, $p = 0.0512$, 図 7)。

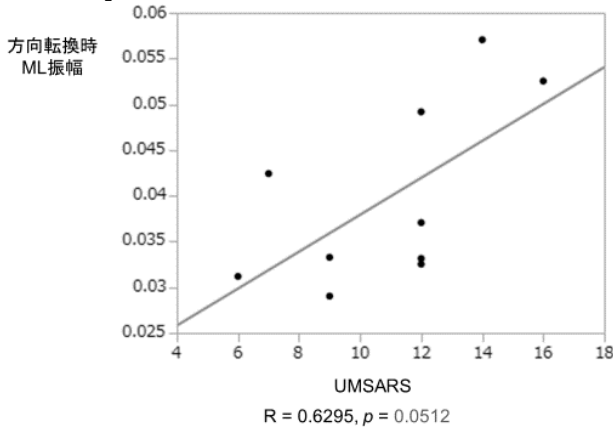


図 7. MSA 患者における方向転換時の ML と UMSARS の相関

一方で、方向転換時の ML は SCA6 においては、有意な相関を認めていない ($R = 0.2025$, $p = 0.4057$, 図 8)。

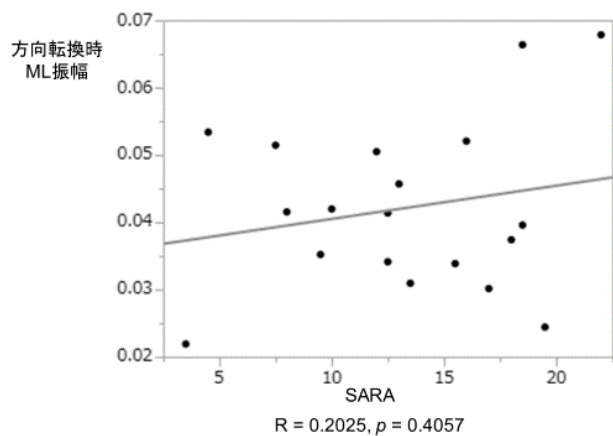


図 8. SCA6 患者の方向転換時の ML と SARA の相関

また、方向転換時の ML 振幅を PD 群、MSA-C 群、SCA6 群で比較したところ、平均値は PD、MSA-C、SCA6 の順に小さかった(図 9)。

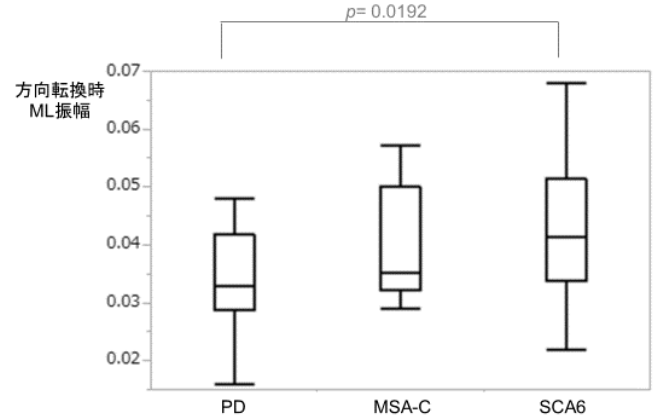


図 9. PD, MSA-C, SCA6 における方向転換時の ML の比較

MSA-C 患者の 10 名中 2 名は半年～1 年の間に再検し得た(表 2)が、他 3 名は歩行不能となっていた。より多数例での検討が必要と考える。

	SARA	歩行距離 (m)	直進歩行時の左右平均振幅(m)	方向転換時の左右平均振幅(m)
Case 1 初回	17	445	0.039	0.042
Case 1 2回目	15	375	0.044	0.040
Case 2 初回	12.5	335	0.029	0.037
Case 2 2回目	14	275	0.026	0.032

表 2. MSA-C 患者の経時変化

2) 上肢機能評価の検証

対象は男性 25 名、女性 28 名であり、平均年齢 60.2 歳であった。また、SARA の平均は total score 14.4 点、歩行スコア 3.7 点、立位スコア 2.2 点、上肢スコア 3.5 点(指追い 1 点、指鼻試験 1.1 点、回内回外 1.4 点、膝腫試験 2.2 点)であった。

9HPT の平均は利手で 37.87 秒(標準偏差: S.D. 16.48)、非利手 45.41 秒(S.D. 14.95) 平均 41.64 秒(S.D. 15.19)であった。

SARA との相関については、Total score で $R = 0.4869$, $p = 0.0003$, 指追いで $R = 0.3133$, $p = 0.0237$, 指鼻試験で $R = 0.3785$, $p = 0.0057$, 回内回外にて $R = 0.5194$, $p = 0.0001$ と有意な正の相関を認めた(図 10)。

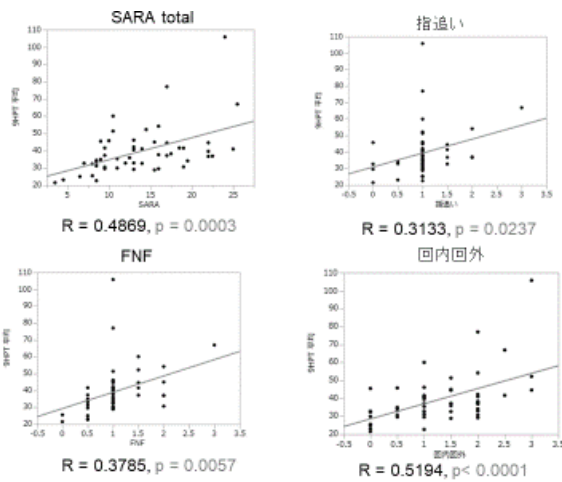


図 10 SARA,SARA 下位項目と 9HPT の相関

また、歩行解析測定値と、9 hole peg test の相関も検討したが、相関を認めなかった($R = -0.0097, p = 0.9617$, 図 11)。

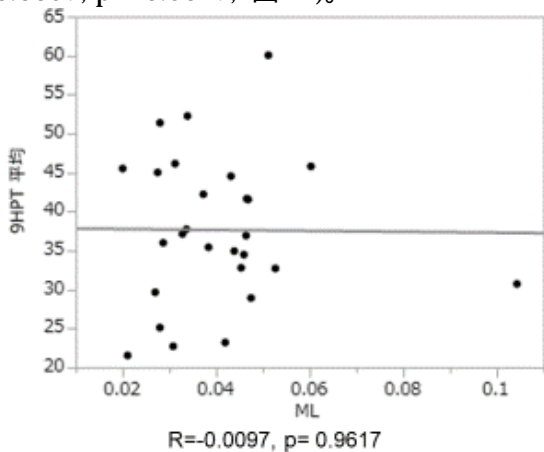


図 11. 歩行解析測定値と 9HPT の相関

7 名で 1 年間の間隔をあけてフォローアップを施行した(DCCA 3 名 SCA14 1 名 SCA1 1 名 MSA-C 2 名)。SARA は平均 $11.2 \pm 3.12 \rightarrow 12.3 \pm 2.34$, 指追いは平均 $0.78 \pm 0.39 \rightarrow 0.92 \pm 0.18$, 指鼻試験は平均 $0.78 \pm 0.27 \rightarrow 0.85 \pm 0.24$, 回内回外は平均 $1.00 \pm 0.58 \rightarrow 1.14 \pm 0.69$ と推移し、9HPT の両手平均は $40.8 \pm 6.74 \rightarrow 40.6 \pm 7.68$ と推移した。9HPT は一部改善している群があり、学習効果によるものと推測した(図 12)。

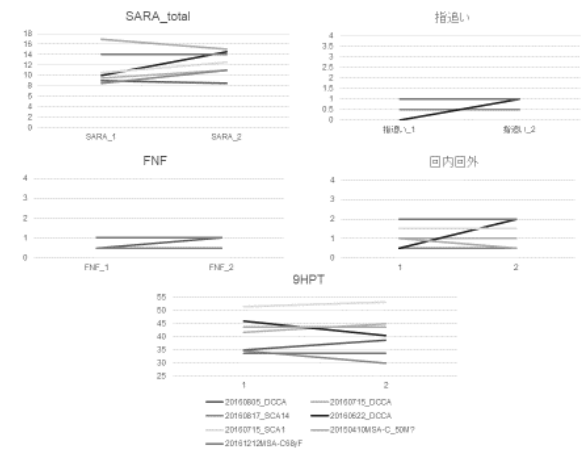


図 12 SARA 各項目と、9HPT の 1 年間の変化。

D. 考察

SARA や、UMSARS などの非連続変数のスケールでは治療効果を検出するのにより多くの被験者を必要とする。既報では、SARA: 1 年間で 50% の進行抑制を検出するのに 250 名、UMSARS: 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 名を必要としている。連続変数で評価される 9HPT が最も進行抑制を検出するのに少ない患者ですみ、我々も前回の報告において歩行解析でも同様であることを報告した。

純粹小脳型と考えられる SCA においても病態機序は一樣ではないことが知られている。歩行障害は代表的初発症状であるが、歩行障害も一樣ではないと考えられる。本検討の結果から、疾患ごとに、どのパラメーターが有用であるか検討する必要がある。

E. 結論

- 1) MSA を含む多系統障害型の脊髄小脳変性症の歩行解析を報告した。胸部背部測定による方向転換時の左右平均振幅が、有用な生理学的マーカーとなる可能性がある。
- 2) 9 hole peg test は SARA 上肢機能との相関を認め上肢機能の評価として有望である。

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

- 1) 白井慎一． シンポジウム 運動失調性歩行の定量解析とその可能性-． 第 35 回日本神経治療学会総会． 2017 年 11 月 16 日-18 日，大宮
- 2) Shirai S, Matsushima M, Yabe I, Sasaki

H: Quantitative evaluation of spinocerebellar degeneration by triaxial accelerometers and 9-hole peg test. 23rd World Congress of Neurology, Sep 16-21, 2017, Kyoto, Japan

- 3) Shirai S, Yabe I, Matsushima M, Ito Y, Yoneyama M, Sasaki H: Quantitative evaluation of gait ataxia by triaxial accelerometers is more sensitive than SARA within 1.5 Years. 21st International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Jun4-7, 2017, Vancouver, Canada

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

多系統萎縮症における血漿microRNA発現量変化の検討

研究分担者 佐々木秀直¹⁾

研究協力者 上床 尚¹⁾, 浜 結香¹⁾, 高橋育子¹⁾, 松島理明¹⁾, 矢部一郎¹⁾, 内海 潤¹⁾

1) 北海道大学大学院医学研究院神経病態学分野 神経内科学教室

研究要旨

多系統萎縮症(MSA)の病態を反映する分子バイオマーカー検索のため、血漿内 microRNA (miRNA)の発現量を microarray 法および quantitative polymerase chain reaction (qPCR)で検討した。Microarray 法では、健常コントロール群、MSA-C 群間での 1720 種の血漿中 miRNA 発現量を比較検討し、up-regulated miRNA 6 種、down-regulated miRNA 16 種を同定した。これらのうち 10 種の miRNA を qPCR で解析し、健常コントロール群、MSA-C 群、MSA-P 群、パーキンソン病(PD)群間で比較検討した。hsa-miR-19b-3p, hsa-miR-24-3p の発現量がパーキンソン病群と比較して、MSA-C 群で低下しており、また、hsa-miR-A (名称未公表)が、MSA-P 群、PD 群と比較して MSA-C 群で発現が上昇していた。疾患群間で発現の異なる miRNA が複数同定され、疾患バイオマーカーになり得ることが示唆された。

A. 研究目的

MSA の診断もしくは病態を反映する分子バイオマーカーを検索するため、MSA 患者の血漿における microRNA (miRNA)発現量の変化を比較検討した。

B. 研究方法

Microarray 法、quantitative polymerase chain reaction (qPCR)法を用いて血漿中の miRNA 発現を検討した。Microarray 法では、3D-gene[®] Human miRNA oligo chips (ver. 17)を用い、健常コントロール、MSA-C 群の血漿を対象として、1720 種の miRNA の発現量を比較検討した。発現量を群間比較することによって、MSA 群で発現が上昇しているもの (up-regulated miRNA)、低下しているもの (down-regulated miRNA)を抽出した。

次に健常コントロール、MSA (MSA-C 群、MSA-P 群)、疾患コントロール群 (パーキンソン病群)を対象とし、microarray 法で同定された up-regulated miRNA、down-regulated miRNA のうち各 5 種の miRNA を qPCR で半定量的に測定し、群間比較をおこなった。qPCR では、血漿中より抽出した total RNA 1 ng を逆転写し、miScript[®] SYBR Green PCR

Kit を用いて qPCR を行い、 $\Delta\Delta Ct$ 法を用いて対象 miRNA の発現量を群間比較した。

血液の提供においては、口頭に加えて文書で説明し、文書で同意を得た。本研究は医の倫理委員会の承認を得て行なった。

C. 研究結果

Microarray 法では健常コントロール 6 例、MSA-C 症例 11 名を対象として解析を行った。979 種の miRNA が検出され、平均発現量が全 miRNA の中央値以上であった miRNA 489 種を抽出した。この中で student *t* 検定で MSA-C 群で有意に上昇していた miRNA 7 種、低下していた miRNA 120 種が同定された。これらの miRNA のうち、全ての検体で検出可能であったもの、発現量が高かったものを抽出し、up-regulated miRNA 6 種、down-regulated miRNA 16 種を同定した。

qPCR 法では健常コントロール、MSA-C 群、MSA-P 群、PD 群それぞれ 30 例を対象とし解析を行った。hsa-miR-371b-5p, hsa-miR-4708-3p, hsa-miR-1538, hsa-miR-4467m, hsa-miR-4513 は primer dimer 形成もしくは PCR 不良のため対象より除外した。血漿中 hsa-miR-19b-3p の発現量は、パーキンソン病群と比較して、MSA-C 群、MSA-P 群で優位に上昇していた。血漿中 hsa-miR-24-3p の発

現量が PD 群に比較し MSA-C 群で有意に低下していた。また、血漿中 hsa-miR-A (名称未公表)の発現量が、健常コントロール群、MSA-C 群に対して MSA-P 群、PD 群で有意に低下していた。また、hsa-miR-15b-5p、hsa-miR-4736 は群間で有意差が認められなかった。

D. 考察

本研究では複数の miRNA の発現量が、健常コントロール、MSA-C 群、MSA-P 群、パーキンソン病群で異なることが示された。

hsa-miR-19b-3p と hsa-miR-24-3p は、MSA 患者の血清内、髄液内で発現が変動することが既に報告されており、血漿中でも変動を認めたことより、バイオマーカーとしての有用性や病態機序への関与の可能性があると考えられた。

hsa-miR-A の発現量が神経変性疾患で変動することはこれまで報告されておらず、新規の指標候補になり得ると考えられる。

E. 結論

本研究で同定された複数の miRNA によって MSA の病態解析や、MSA-P とパーキンソン病との鑑別診断を行うことができる可能性が示唆された。本検討では、健常コントロールと MSA-C 群で発現が異なる miRNA の同定に至っていない。さらに複数の miRNA について、qPCR 法による解析を継続している。

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

- 1) Uwatoko H, Hama Y, Takahashi I, Matsushima M, Kanoh H, Yabe I, Sasaki H: A search for plasma microRNAs as diagnostic biomarkers of multiple system atrophy.23rd World Congress of Neurology, Kyoto, Japan, Sep16-21, 2017

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

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班 分担研究報告書

脳表ヘモジデリン沈着症の診断基準の構築の実態調査

研究分担者 高尾昌樹¹⁾，大平雅之¹⁾，大平雅之¹⁾，百島祐貴²⁾，山脇健盛³⁾

1) 埼玉医科大学国際医療センター神経内科・脳卒中内科

2) 慶應義塾大学予防医療センター

3) 広島市民病院脳神経内科

研究要旨

脳表ヘモジデリン沈着症につき、本邦における実態を再度調査し、診断方法や治療方法の試みなどを明らかにするため、以下の2点を施行した。1)平成28年度に施行した日本神経学会会員の認定施設792施設に対するアンケート調査の結果を詳細に検討した。回収された287施設(36.2%)からの結果により、総数129例の症例が確認された。古典型81例、限局34例、非典型13例であり、平均発症年齢64.6歳、平均罹病期間約7年であった。初発症状としては感音性難聴が最も多く(44%)、次いで小脳失調が多かった(35%)、mRSは1~3が多く、古典型と限局型ではその分布に大きな差異は認められなかった。原因疾患は種々にわたるが、古典型では69%に認められたのに対して、限局型および非典型ではそれぞれ55%、48%とその割合はやや少なかった。原因疾患としても古典型は脊柱管内の嚢胞性疾患・硬膜異常症が最も多く、限局型ではアミロイド血管症が最多であるなど、原因疾患の分布が異なる可能性があり、同じ脳表ヘモジデリン沈着症であっても病型により異なる病態を含んでいることが示唆された。古典型のうち難病申請が行われていたのは41%であった。診断の際にはMRIが主な検査手段となるが、1.5T、3Tのいずれの磁場強度も用いられており、T2*を中心として種々のシークエンスが用いられていた。治療は全症例のうち61%に施行されており、止血剤の使用、外科的手術の頻度が目立った。2)上記の結果をふまえて、治療内容などを中心として、施設ごとではなく個別の主治医に対して実態の調査を開始した。具体的には日本神経学会会員のうち、まず約2000名の専門医に対する本疾患の治療に関するアンケートを作成し郵送した。未だ診断がなされていない症例も多いものと思われ、本疾患の早期発見と治療を見据えた検討をさらに進めていくことが重要である。

A. 研究目的

本邦における脳表ヘモジデリン沈着症本疾患の実態を明らかにするために平成23年度と同疾患に関する研究班による調査研究において日本神経学会などの認定施設を対象にアンケート調査を施行し、その結果を参考に診断指針を作成、本疾患が指定難病に指定された。これにより認知度も上昇したと考えられるところ、本年度に再度本邦における実態を調査

し、診断方法や治療方法の試みなどを明らかにすること。

B. 研究方法

平成28年度に施行した日本神経学会会員の認定施設792施設に対するアンケート調査の結果を詳

細に検討した。さらに、上記の結果をふまえ、施設ごとではなく個別の主治医に対して実態の調査を開始した。具体的には日本神経学会会員のうち、まず約 2000 名の専門医に対する本疾患の治療に関するアンケートを作成し郵送した。

(倫理面への配慮)

研究分担者所属の倫理委員会の承認を得ている。アンケートにより収集する情報には、患者の指名など患者個人を特定可能な情報は含まれず、プライバシーおよび個人情報に対する配慮を十分に行った。

C. 研究結果

回収された 287 施設 (36.2%) からの結果により、総数 129 例の症例が確認された。古典型 81 例、限局 34 例、非典型 13 例であり、平均発症年齢 64.6 歳、平均罹病期間約 7 年であった。初発症状としては感音性難聴が最も多く (44%)、次いで小脳失調が多かった (35%)。mRS は 1~3 が多く、古典型と限局型ではその分布に大きな差異は認められなかった。

原因疾患は種々にわたるが、古典型では 69% に認められたのに対して、限局型および非典型ではそれぞれ 55%、48% とその割合はやや少なかった。原因疾患としても古典型は脊柱管内の嚢胞性疾患・硬膜異常症が最も多く、限局型ではアミロイド血管症が最多であった。

古典型のうち難病申請が行われていたのは 41% であった。

診断の際には MRI が主な検査手段となるが、1.5T、3T のいずれの磁場強度も用いられており、T2* を中心として種々のシークエンスが用いられていた。治療は全症例のうち 61% に施行されており、止血剤の使用、外科的手術の頻度が目立った。

D. 考察

脳表ヘモジデリン沈着症は、鉄 (ヘモジデリン) が脳表、脳実質に沈着し、神経障害を来す疾患である。小脳、脳幹など後頭蓋窩や脊髄を中心に中枢神経系にびまん性・対称性に病変が生じるタイプ (古典型) と、限局性に生じるタイプ (限局型)、典型的な症状を伴わないタイプ (非典型) の 3 種類に区別できる。この分類のうち、今回は古典型が半分以上の症例を占めた。初発症状としては感音性難聴、小脳失調の順に頻度が高く、神経内科のみならず耳鼻咽喉科など他科を受診している可能性があると考えられる。

mRS は 1~3 が多く、古典型と限局型では

その分布に大きな差異は認められなかったが、原因疾患は古典型が限局型および非典型に比較して多く、その原因疾患の内容も原因疾患の分布が異なる可能性があり、同じ脳表ヘモジデリン沈着症であっても病型により異なる病態を含んでいることが示唆された。

古典型のうち難病申請が行われていたのは 41% にとどまっており、さらなる同疾患および難病申請制度の周知が潜在的な患者の援助に重要である。

これらの診断に最も有益であるのは MRI であり、その磁場強度、T2* を含めた各シークエンスを含めて様々な組み合わせで診断されており、今後本疾患の認知および MRI の普及によりさらに今後の本疾患の症例数の増加が見込まれるところである。

本疾患の治療は確立したものは現時点ではないが、実際の臨床現場では種々の試みがなされているところであり、今回初めて具体的な治療についても調査が行われた。なんらかの治療は全症例のうち 61% と過半数に対して行われており、その内容としては止血剤の使用、外科的手術が多かった。止血剤の内容、手術の術式に関する詳細な把握はなされておらず、その詳細は不明であり、さらには治療効果についても確認できていない。

29 年度からは、これらの諸点を踏まえて、各病型に違いを加味した治療内容およびその効果、予後について個別具体的に担当医から情報提供を得ることを開始したので、本疾患に対する適切な診断のための検査および治療を判断するための基礎資料となることが期待される。

E. 結論

脳表ヘモジデリン沈着症の現状を把握したところ、各病型により異なる病態が含まれている可能性がある。また治療としては未確立であるものの実際の医療現場では積極的な治療が試みされており、今後さらなる調査により本疾患の診療実態を把握する必要がある。

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
なし

2.実用新案登録
なし

3.その他
なし

遺伝性小脳失調症の次世代シーケンサーを用いた網羅的遺伝子解析

研究分担者 高嶋 博¹⁾
研究協力者 安藤匡宏¹⁾, 崎山佑介¹⁾, 樋口雄二郎¹⁾, 吉村明子¹⁾, 西郷隆二¹⁾,
兒玉憲人¹⁾, 田代雄一¹⁾, 岡本裕嗣¹⁾
1) 鹿児島大学大学院 神経内科・老年病学講座

研究要旨

遺伝性小脳失調症の網羅的遺伝子解析として次世代シーケンサーを用いた whole exome sequencing を行った。リピート異常伸張を認めない遺伝性小脳失調症 55 例中 16 例 (既報告変異 6 症例、新規変異 10 症例) に遺伝子変異を同定した。遺伝子変異の中には周期性失調症の遺伝子や遺伝性小脳失調症の原因として極めて稀な遺伝子も含まれており、網羅的遺伝子診断法としてエクソーム解析は有用と考えられた。

A. 研究目的

平成 28 年度の本班会議において、我々は遺伝性小脳失調症の網羅的遺伝子解析として次世代シーケンサーを用いたエクソーム解析により遺伝性小脳失調症が疑われ SCA1, 2, 3, 6, 7, 8, 12, 31, DRPLA の原因となるリピート伸長異常と PRNP 遺伝子変異が陰性であった 34 例中 9 例 (26%) に遺伝性小脳失調症の既知原因遺伝子における変異を認めたことを報告し、遺伝性小脳失調症の診断におけるエクソーム解析を含めた網羅的遺伝子解析の必要性を報告した。我々はこの一年で遺伝性小脳失調症に対するエクソーム解析の解析を進めてきた。その結果について報告を行う。

B. 研究方法

2004 年～2016 年に当施設に遺伝子検査依頼のあった遺伝性小脳失調症患者の症例を対象とし、SCA1, 2, 3, 6, 7, 8, 12, 31, DRPLA のリピート伸張異常がなく、プリオン遺伝子に異常を認めない 543 例の中から家族歴の有無や血族婚の有無より遺伝性小脳失調症の可能性が強く示唆される 55 症例を選出・対象とし次世代シーケンサー (Ion Proton) を用いたエクソーム解析を行った。

C. 研究結果

昨年度の報告では *GRID2*, *PEX10*, *DNMT1*,

ELOVL4 (*SCA34*), *KCND3* (*SCA22*), *PRKCG* (*SCA14*), *KIF1A*, *SPG21*, *AP5Z1* (*SPG48*) において既報告並びに新規変異を認めたことを報告した。今回は解析症例数を増やすことで新たに常染色体優性遺伝性小脳失調症では 2 家系に *KCNA1* 新規変異 (いずれも同一変異)、1 家系に *CACNA1A* の既報告の点変異、1 家系に *NOTCH3* の既報告変異、1 家系に *TMEM240* (*SCA21*) の新規変異を、1 家系に *CCDC88C* (*SCA40*) の新規変異、常染色体劣性遺伝子性小脳失調症 1 家系に *SPG7* のホモ接合性新規変異を認めた。

D. 考察

エクソーム解析を行うことで遺伝性小脳失調症が強く疑われる 55 症例のうち 16 症例 (29.1%) において遺伝学的診断をつけることが可能であった。過去の報告における遺伝性小脳失調症のエクソーム解析を用いた診断率は 21%～41% であり、今回の結果と一致するものであり、前年度の報告 (26%) よりも若干の向上を認めた。また今回報告した原因遺伝子の中には *CACNA1A* の点変異や *KCNA1* などの Episodic ataxia の原因となる遺伝子が含まれていた。今回同定された *CACNA1A* の既報告変異では同変異にて Episodic ataxia, SCA, 家族性片頭痛片麻痺など複数の表現型をとることが報告されている変異であった。同様に *KCNA1* も Episodic ataxia 以

外に周期性のない小脳失調症の表現型が報告されており、解析をする上で周期性小脳失調症の遺伝子も検討する必要がある。また *TMEM240* と *CCDC88C* の変異による小脳失調症は渉猟しえた範囲では本邦初であり、世界的にも小脳失調症の原因としては極めて稀な遺伝子である。このような原因遺伝子を同定する上でもエクソーム解析は非常に有用な診断法である。

E. 結論

小脳失調症の診断において遺伝子診断は重要であるものの、未診断の遺伝性小脳失調症が数多く存在している。特に成人発症の常染色体優性遺伝の場合はリピート伸長異常の検査が主になるが、伸長異常が確認されない場合エクソーム解析をはじめとした網羅的遺伝子診断の検討が必要である。

[参考文献]

- 1) Alonso I, Barros J, Tuna A, et al. Phenotypes of spinocerebellar ataxia type 6 and familial hemiplegic migraine caused by a unique *CACNA1A* missense mutation in patients from a large family. *Arch Neurol* 2003;60:610-614.
- 2) Demos MK, Macri V, Farrell K, et al. A novel *KCNA1* mutation associated with global delay and persistent cerebellar dysfunction. *Movement Disord* 2009;24:778-782.
- 3) Delplanque J, Devos D, Huin V, et al. *TMEM240* mutations cause spinocerebellar ataxia 21 with mental retardation and severe cognitive impairment. *Brain* 2014;137:2657-2663.
- 4) Tsoi H, Yu AC, Chen ZS, et al. A novel missense mutation in *CCDC88C* activates the JNK pathway and causes a dominant form of spinocerebellar ataxia. *J Med Genet* 2014;51:590-595.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表 (2017/4/1~2018/3/31 発表)

- 1) Yujiro Higuchi, Ryuta Okunushi, Taichi Hara, Akihiro Hashiguchi, Junhui Yuan, Akiko Yoshimura, Kei Murayama, Akira Ohtake MD, Masahiro Ando, Yu

Hiramatsu, Satoshi Ishihara, Hajime Tanabe, Yuji Okamoto, Eiji Matsuura, MD, Takehiro Ueda, Tatsushi Toda, Sumimasa Yamashita, Kenichiro Yamada, Takashi Koide, Hiroaki Yaguchi, Jun Mitsui, Hiroyuki Ishiura, MD, Jun Yoshimura, Koichiro Doi, Shinichi Morishita, Ken Sato, Masanori Nakagawa, Masamitsu Yamaguchi, Shoji Tsuji, Hiroshi Takashima. Mutations in *COA7* cause spinocerebellar ataxia with axonal neuropathy. *Brain* (in press)

- 2) Tanabe H, Higuchi Y, Yuan JH, Hashiguchi A, Yoshimura A, Ishihara S, Nozuma S, Okamoto Y, Matsuura E, Ishiura H, Mitsui J, Takashima R, Kokubun N, Maeda K, Asano Y, Sunami Y, Kono Y, Ishigaki Y, Yanamoto S, Fukae J, Kida H, Morita M, Tsuji S, Takashima H. Clinical and genetic features of Charcot-Marie-Tooth disease 2F and hereditary motor neuropathy 2B in Japan. *J Peripher Nerv Syst*. 2018 Jan 30.
- 3) Yuan JH, Hashiguchi A, Okamoto Y, Yoshimura A, Ando M, Shiomi K, Saito K, Takahashi M, Ichinose K, Ohmichi T, Ichikawa K, Tadashi A, Takigawa H, Shibayama H, Takashima H. Clinical and mutational spectrum of Japanese patients with recessive variants in *SH3TC2*. *J Hum Genet*. 2018 Mar;63(3):281-287.
- 4) Minami K, Takahashi S, Nihei Y, Oki K, Suzuki S, Ito D, Takashima H, Suzuki N. The First Report of a Japanese Case of Seipinopathy with a *BSCL2* N88S Mutation. *Intern Med*. 2018 Feb 15;57(4):613-615.
- 5) Hikiami R, Yamashita H, Koita N, Jingami N, Sawamoto N, Furukawa K, Kawai H, Terashima T, Oka N, Hashiguchi A, Takashima H, Urushitani M, Takahashi R. Charcot-Marie-Tooth disease type 2A with an autosomal-recessive inheritance: the first report of an adult-onset disease. *J Hum Genet*. 2018 Jan;63(1):89-92.
- 6) Kondo D, Shinoda K, Yamashita KI, Yamasaki R, Hashiguchi A, Takashima H, Kira JI. A novel mutation in *FGD4* causes Charcot-Marie-Tooth disease type 4H with cranial nerve involvement. *Neuromuscul Disord*. 2017 Oct;27(10):959-961.

- 7) Ando M, Hashiguchi A, Okamoto Y, Yoshimura A, Hiramatsu Y, Yuan J, Higuchi Y, Mitsui J, Ishiura H, Umemura A, Maruyama K, Matsushige T, Morishita S, Nakagawa M, Tsuji S, Takashima H. Clinical and genetic diversities of Charcot-Marie-Tooth disease with MFN2 mutations in a large case study. J Peripher Nerv Syst. 2017Sep;22(3):191-199.
- 8) Yuan JH, Hashiguchi A, Yoshimura A, Yaguchi H, Tsuzaki K, Ikeda A, Wada-Isoe K, Ando M, Nakamura T, Higuchi Y, Hiramatsu Y, Okamoto Y, Takashima H. Clinical diversity caused by novel IGHMBP2 variants. J Hum Genet. 2017 Jun;62(6):599-604.
- 9) Motokura E, Yamashita T, Takahashi Y, Tsunoda K, Sato K, Takemoto M, Hishikawa N, Ohta Y, Hashiguchi A, Takashima H, Abe K. An AOA2 patient with a novel compound heterozygous SETX frame shift mutations. J Neurol Sci. 2017 Jan 15;372:294-296.

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

なし

3.その他

なし

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班 分担研究報告書

痙性対麻痺に対するITB療法の有用性の検討

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 教授
研究協力者 一瀬佑太，高 紀信 山梨大学医学部神経内科学

研究要旨

痙性対麻痺に対する ITB 療法の有用性を示すため、全国多施設共同研究の立案を行なった。ITB 療法導入済痙性対麻痺患者 50 例と ITB 療法非導入痙性対麻痺患者 50 例において、Spastic Paraplegia Rating Scale、SF-36v2、当院作成の症状自己評価票の 3 つをスコアリングする。今後、全国 ITB 療法実施施設や当院が事務局をしている JASPAC の登録患者の主治医に本研究の情報提供と協力を呼びかけ、研究を進めていく。

A.研究目的

本研究では痙性対麻痺に対する髄腔内バクロフェン（ITB：intrathecal baclofen）療法の有用性を示すことが目的である。

B.研究方法

多症例で ITB 療法の治療効果を実証するために、多施設共同研究の計画を立案した。

ITB 療法導入済痙性対麻痺患者 50 例と ITB 療法非導入痙性対麻痺患者 50 例において、Spastic Paraplegia Rating Scale（SPRS）、SF-36v2、当院作成の症状自己評価票の 3 つをスコアリングする。SPRS は、ITB 療法導入前後の治療効果を検討するための臨床評価において我々がこれまで評価してきた 10 メートル歩行機能と modified Ashworth scale(MAS)に加えて、階段昇降、椅子からの立ち上がり、筋力、痙縮による痛み、排尿障害などを含めた計 13 項目からなる評価スケールであり、スコアの高さと罹病期間や重症度との相関が報告されている^{1, 2)}。SF-36v2 は健康関連 QOL の国際的評価尺度であり、どのような疾病においても科学的な信頼性と妥当性を持った QOL 評価が可能である³⁾。サブ解析として各スコアと罹病期間や ITB 療法投与量の関連、病型毎の比較などを行う。また、当院作成の症状自己評価票と SF-36v2 の相関の有無についても検討し、自己評価票の有用性を検討する。

(倫理面への配慮)

個人情報の取り扱いについて、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

現在、研究の具体的な実施に向け、SPRS の日本語版の作成を行なっている。完成後、全国多施設共同研究を開始する予定である。

D.考察

研究実施にあたり、どのように対象患者をリクルートするかが課題である。全国 ITB 療法実施施設へ本研究の情報提供と協力を書面で呼びかけ、当院ホームページへの研究情報掲載も行う予定である。また、当院が事務局をしている JASPAC の登録患者の主治医にも広く協力を呼びかけようと考えている。ITB 療法認可後 10 年を経過し、HSP における本邦初のエビデンスデータとすること、治療ガイドラインの作成へ繋げることを目標に本研究を進めたいと考えている。

E.結論

痙性対麻痺に対する ITB 療法の有用性を示すために、全国多施設共同研究を開始する予定である。

[参考文献]

- 1) R Schule, et al. The Spastic Paraplegia Rating Scale (SPRS) A reliable and valid measure of disease severity. Neurology 2006; 67: 430-434.
- 2) 一瀬佑太ら。 遺伝性痙性対麻痺における髄腔内バクロフェン療法の治療効果の検討。 山梨医学 2016; 43: 25-29 .
- 3) Fukuhara S, et al. Translation, adaptation, and validation of the SF-36 Health Survey for use in Japan. J Clin Epidemiol 1998; 51: 1037-44.

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

一瀬佑太、高紀信、長坂高村、新藤和雅、石浦浩之、辻省次、瀧山嘉久 .痙性対麻痺に対するITB療法の治療効果の検討。第35回日本神経治療学会総会。埼玉県さいたま市。2017年11月18日。

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

多系統萎縮症における認知機能評価

研究分担者 武田 篤¹⁾、菊池昭夫²⁾、江面道典²⁾、長谷川隆文²⁾、菅野直人²⁾、吉田 隼²⁾、小林潤平²⁾、青木正志²⁾

1) 国立病院機構仙台西多賀病院神経内科

2) 東北大学大学院医学系研究科神経感覚器病態学講座神経内科学分野

研究要旨

近年、多系統萎縮症（MSA）では多くの患者が認知機能障害を有するとされている。本研究では種々の認知機能検査を用いて、MSA における認知機能障害の有病率を明らかにするとともに、パーキンソン病（PD）、進行性核上性麻痺（PSP）、大脳皮質基底核症候群（CBS）との鑑別にどの検査が最適であるかを検討した。MSA 患者 32 名、PD 患者 9 名、PSP 患者 13 名、CBS 患者 10 名に Addenbrooke's Cognitive Examination Revised (ACE-R)、Japanese version of Montreal Cognitive Assessment (MoCA-J)、Mini-Mental State Examination (MMSE) の各認知機能検査を施行した。各種の認知機能検査から、MSA の認知機能障害率は 9.4~31%と推定された。MSA と PD の鑑別に有効な検査はなかったが、タウオパチー（PSP、CBS）との鑑別には、MoCA-J ならびに ACE-R の視空間認知検査が有効と考えられた。

A. 研究目的

多系統萎縮症（MSA）患者の 31%において認知機能障害がみられるとされている¹⁾。罹病期間が 8 年以上になると、その比率は 50%まで上昇するとの報告がある²⁾。MSA の認知機能障害として、実行機能障害、記憶障害、視空間認知機能障害などが知られている。今回我々は様々な認知機能検査を用いて、MSA の認知機能を評価し、他の神経変性疾患（パーキンソン病（PD）、進行性核上性麻痺患者（PSP）、大脳皮質基底核症候群（CBS））と比較することによって、MSA に特徴的な認知機能障害のパターンについて検討した。

B. 研究方法

MSA 患者 32 名（MSA-C 23 名、MSA-P 9 名）、PD 患者 9 名、PSP 患者 13 名（PSP-RS 10 名、PSP-P 3 名）、CBS 患者 10 名に Addenbrooke's Cognitive Examination Revised (ACE-R)、Japanese version of Montreal Cognitive Assessment (MoCA-J)、Mini-Mental State

Examination (MMSE) の各認知機能検査を施行した。各検査項目の 4 群間比較に Tukey 多重比較検定、MSA-C と MSA-P の 2 群間比較に Mann-Whitney 検定を用いた。ACE-R については 5 つの認知領域（注意/見当識、記憶、流暢性、言語、視空間認知）に細分化して追加検討した。

（倫理面への配慮）

今年度はパイロットスタディとして通常診療の一環として得られていた認知機能評価結果を後方視的に解析した。今回の結果を踏まえて次年度以降、前方視的研究として倫理委員会に申請予定である。

C. 研究結果

年齢において MSA（63.5±9.89 歳）と PSP（77.7±5.47 歳）の間で有意差を認めていた。その他の群間比較では年齢に有意差を認めなかった。ACE-R、MoCA-J、MMSE の cut off 値を 78/79、20/21、23/24 とすると、それぞれの検査において MSA の 25%、31%、9.4%が

認知機能障害ありと判断された。

ACE-R、MoCA-J、MMSE ならびに ACE-R の 3 つの認知領域（注意/見当識、記憶、視空間認知）において、MSA と PSP、MSA と CBS、PD と PSP、PD と CBS の患者群間に有意差を認めたが ($p < 0.05$) MSA と PD、PSP と CBS の患者群間では有意差を認めなかった ($p > 0.05$)。MSA と PSP あるいは CBS との比較においては、MMSE より ACE-R や MoCA-J の方がより有意差が明瞭であった。特に視空間認知においては MSA（得点率 $84.6 \pm 15.6\%$ ）や PD（ $88.9 \pm 11.6\%$ ）に比較して PSP（ $58.7 \pm 20.8\%$ ）や CBS（ $43.1 \pm 34.0\%$ ）の方がより低下を示していた。

MSA-C（23 名、年齢 62.5 ± 10.6 歳）と MSA-P 患者（9 名、年齢 66.0 ± 7.89 歳）の群間比較ではいずれの認知機能検査も有意差を認めなかった。MSA 患者群において、年齢、罹病期間と ACE-R、MoCA-J、MMSE の間に相関を認めなかった。また、MSA 群を罹病期間 5 年以上（11 名、年齢 66.2 ± 9.27 歳）と 5 年未満（21 名、年齢 62.1 ± 10.1 歳）に分類して、ACE-R、MoCA-J、MMSE を比較したが、有意差はなかった ($p > 0.05$)。MSA 群において、ACE-R と MoCA-J、MoCA-J と MMSE、MMSE と ACE-R の間に相関を認めた ($p < 0.05$)。

D. 考察

各種の認知機能検査から、MSA の認知機能障害率は 9.4～31%と推定される。ACE-R では本研究の MSA 患者の 25 %が認知機能障害を有することになるが、既報告の 32.7%より低かった³⁾。既報告では MSA の教育年数（6.9 年）が正常コントロール（8.6 年）より短かったことが、MSA の認知機能障害率の増加に関連しているのではないかと考えられる。

MSA と PSP の比較では、MMSE より MoCA-J において有意差が明瞭であったが、この結果は既報告と一致していた⁴⁾。MMSE と MoCA-J の検査に有する時間はほぼ同じであることから、認知機能検査にて MSA と PSP を鑑別するには MoCA-J の方が優れていると考えられる。

ACE-R のサブグループの中では、視空間認知がシヌクレイノパチー（MSA、PD）とタウオパチー（PSP、CBS）の間で得点率の解離がもっともみられた。ACE-R の視空間認知検査のみであれば簡便に行うことができ、日常診療に活用できると考えられる。このように、シヌクレイノパチーとタウオパチーの鑑別には、MoCA-J ならびに ACE-R の視空間認知検査が有効と考えられた。一方で、シヌクレイノパチー（MSA、PD）間での鑑別に有効な検査はな

かった。

本研究の限界点として、第一に正常コントロールをおいていないこと、第二に PD 患者数が少ないことが挙げられる。今後は、正常コントロールとより多くの PD 患者に認知機能検査を施行し再検討する予定である。

E. 結論

シヌクレイノパチー（MSA、PD）とタウオパチー（PSP、CBS）の認知機能障害は異なる可能性が示唆された。特に、ACE-R の視空間認知検査においては、両者の鑑別に有用である可能性が示唆された。

[参考文献]

- 1) Stankovic I, Krismer F, Jesic A, et al. Cognitive impairment in multiple system atrophy: a position statement by the Neuropsychology Task Force of the MDS Multiple System Atrophy (MODIMSA) study group. *Mov Disord.* 2014; 29:857-867.
- 2) Brown RG, Lacomblez L, Landwehrmeyer BG, et al. Cognitive impairment in patients with multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy. *Brain.* 2010; 133:2382-2393.
- 3) Cao B, Zhao B, Wei QQ, et al. The Global Cognition, Frontal Lobe Dysfunction and Behavior Changes in Chinese Patients with Multiple System Atrophy. *PLoS One.* 2015; 10:e0139773.
- 4) Fiorenzato E, Weis L, Falup-Pecurariu C, et al. Montreal Cognitive Assessment (MoCA) and Mini-Mental State Examination (MMSE) performance in progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy. *J Neural Transm.* 2016;123:1435-1442.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Takeda A, Perlmutter JS., Striatal molecular imaging of presynaptic markers: Ready, fire, aim. *Neurology.* 88:1388-1389, 2017.
- 2) Baba T, Hosokai Y, Nishio Y, Kikuchi A, Hirayama K, Suzuki K, Hasegawa T, Aoki M, Takeda A, Mori E. Longitudinal study of cognitive and cerebral metabolic changes in Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 372: 288-293, 2017.
- 3) Nishio Y, Yokoi K, Uchiyama M, Mamiya Y, Watanabe H, Gang M, Baba T, Takeda

A, Hirayama K, Mori E. Deconstructing psychosis and misperception symptoms in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 88:722-729, 2017.

- 4) Yoshida S, Hasegawa T, Suzuki M, Sugeno N, Kobayashi J, Ueyama M, Fukuda M, Ido-Fujibayashi A, Sekiguchi K, Ezura M, Kikuchi A, Baba T, Takeda A, Mochizuki H, Nagai Y, Aoki M. Parkinson's disease-linked DNAJC13 mutation aggravates alpha-synuclein-induced neurotoxicity through perturbation of endosomal trafficking. *Hum Mol Genet*. 27: 823-836, 2018.

2.学会発表

- 1) Kikuchi A, Okamura N, Hasegawa T, Ezura M, Baba T, Sugeno N, Yoshida S,

Kobayashi J, Arai H, Furumoto S, Tashiro M, Yanai K, Kudo Y, Takeda A, Aoki M. ¹⁸F-THK5351 PET in corticobasal syndrome. XXIII World Congress of Neurology (Kyoto: September 19, 2017)

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

常染色体劣性遺伝性脊髄小脳失調症における非運動症状

研究分担者 田中章景 横浜市立大学大学院医学研究科神経内科学 教授

研究要旨

原因遺伝子不明の常染色体劣性遺伝性脊髄小脳失調症家系において、全エクソーム解析を行ったところ、色素性乾皮症 XP-F の原因遺伝子として知られる *ERCC4* に変異を同定した。患者本人も診察医も皮膚症状には気づいておらず、25歳～43歳発症の緩除進行性の小脳失調、舞踏運動、認知機能障害を特徴とした。原因遺伝子確定後、皮膚への UVB 照射による最小紅斑量試験、患者培養線維芽細胞を用いた紫外線照射後の不定期 DNA 合成能を測定したところ、色素性乾皮症として矛盾しなかった。これらの患者では、皮膚癌発症リスクが高いため、遺伝子解析による早期診断に基づく発症予防が極めて重要な意義を持つと考えられる。

A. 研究目的

常染色体劣性遺伝性脊髄小脳失調症は、優性遺伝性のものに比べ、家族歴が明らかでないことが多いなどの点で、全貌の解明が遅れており、診断未確定のままフォローされているケースも多い。根本的治療が存在しない現時点では、原因遺伝子不明のままでも患者にとって、大きな不利益は生じないと一般的には考えられている。しかし、一部の病型では、早期の診断によって合併する他臓器疾患の進展を防ぐことができる場合もあり、運動失調症患者の臨床的、重要な意義を持つ。我々は、原因遺伝子解析を通じて、これまでほとんど注目されていないものの、早期診断が患者の予後にとって非常に重要な常染色体劣性遺伝性脊髄小脳失調症例を見いだした。そこで、これらの臨床的特徴を明らかにする。

B. 研究方法

25歳～43歳発症の緩除進行性の小脳失調、認知機能障害、舞踏運動を呈する3家系4名の患者において、全エクソーム解析による原因遺伝子の同定を行った。また、患者培養線維芽細胞を用い、紫外

線照射後の不定期 DNA 合成能 を測定した。

（倫理面への配慮）

ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に基づき、患者より文書による同意を得て遺伝子解析を行った。

C. 研究結果

エクソーム解析の結果、*ERCC4* のホモ接合性 (p.Glu239Gln および p.Arg799Trp) または複合ヘテロ接合性変異

(p.Trp193Glyfs*6/p.Arg799Trp) を同定した。*ERCC4* は色素性乾皮症のうちヌクレオチド除去修復欠損型 F 群 (XP-F)、の責任遺伝子として知られているが、これらの患者は、皮膚症状を自覚せず皮膚科受診歴もなく、診察上は、孤発性または常染色体劣性遺伝性が疑われる脊髄小脳失調症の所見を呈していた。緩除進行性の小脳失調が主徴であり、3家系4例中、全例で軽度の舞踏運動と錐体路症状を認めた。また、3例では認知機能障害が存在したが、末梢神経障害をきたした例はなかった。脳 MRI では全例で小脳、脳幹に加え、大脳の萎縮を認めた。責任遺伝子が *ERCC4* であることを確定

後、詳細に病歴を聴取すると、幼少時の日焼けのエピソードが得られ、また皮膚所見の観察で、ごく軽度の日光性色素斑の存在が確認された。さらに、UVB 照射による最小紅斑量試験を実施したところ、軽度の光線過敏が確認され、また患者培養線維芽細胞を用い、紫外線照射後の不定期 DNA 合成能 を測定したところ、低下が認められた。

D. 考察

色素性乾皮症では、半数以上の患者で神経症状を伴うが、XP-F において神経症状を伴う頻度は高くないとされる。しかし、2017 年、フランスのグループより、我々と同様に、小脳失調、舞踏運動、遂行機能障害を主徴とし、皮膚所見が極めて軽い患者において *ERCC4* 変異が報告された。色素性乾皮症の中でも、XP-F は白人に比べ日本人に多いことより、本邦においても、軽微な皮膚症状に気づかれていない XP-F で脊髄小脳失調症の表現型が前景に立つ患者が多く存在する可能性がある。これらの患者では、皮膚がん発症のリスクが高いため、紫外線防御を厳重に行う必要があり、早期診断の重要性が極めて高い。特に、小脳失調に加え、認知機能障害、舞踏運動を呈する脊髄小脳失調症では、XP-F を念頭に置き、患者の訴えがなくとも軽微な皮膚所見を見逃さないことが重要である。

E. 結論

皮膚症状が極めて軽微で、臨床上、ほぼ脊髄小脳変性症に限局する表現型を呈する *ERCC4* 変異例が存在する。これらの患者の早期診断は、皮膚がん発症予防の観点から重要な臨床的意義を有する。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Doi H, Koyano S, Miyatake S, Nakajima S, Nakazawa Y, Kunii M, Tomita-Katsumoto A, Oda K, Yamaguchi Y, Fukai R, Ikeda S, Kato R, Ogata K, Kubota S, Hayashi N, Takahashi K, Tada M, Tanaka K, Nakashima M, Tsurusaki Y, Miyake N, Saitsu H, Ogi T, Aihara M, Takeuchi H, Matsumoto N, Tanaka E. Cerebellar ataxia-dominant phenotype in patients with *ERCC4* mutations. *J Hum Genet.* 2018 Feb 5. [Epub ahead of print]

2. 学会発表

Doi H, Koyano S, Kunii M, Miyatake S, Nakajima S, Hashiguchi S, Ikeda S, Kubota S, Hiramata N, Ogawa Y, Takahashi K, Tada M, Tanaka K, Takeuchi H, Matsumoto N, Tanaka E. Exome analysis of autosomal recessive or sporadic cases of cerebellar ataxia and spastic paraplegia. XXIII World Congress of Neurology, Kyoto, Sep 2017

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

多系統萎縮症に関する研究

研究分担者 辻 省次 東京大学医学部附属病院神経内科

研究要旨

多系統萎縮症に対する自然歴の調査、治験を行っていく上で必要となる臨床評価尺度の標準化を行った。今後、信頼性と妥当性の検証を行い、我が国における標準的な臨床評価尺度として、治験や自然歴調査への活用を期待する。

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が見つかっておらず、新たな治療法の開発が強く望まれている。我々は、CoQ10 補充療法が MSA の病態進行抑制に有効であるという仮説に基づく医師主導治験を計画しており、それを背景にして、患者レジストリーの運用、臨床評価尺度の標準化、自然歴の調査を行っている。

B. 研究方法

ISPOR タスクフォースのガイドラインに従い、多系統萎縮症統一臨床評価尺度（United Multiple System Atrophy Rating Scale, UMSARS）の日本語訳版完成作業を行った。具体的には原著者に了承を得たうえで、2 種類の順翻訳を統合する調整作業、統合した翻訳版を第三者に英訳してもらった逆翻訳作業、逆翻訳版を原著者にレビューしてもらい、日本語訳を調整する調和作業を行った。

（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（平成 26 年文部科学省・厚生労働省告示第 3 号）を遵守し、所属施設の研究倫理審査委員会の承認のもと行った。

C. 研究結果

ISPOR タスクフォースのガイドラインに基づき、UMSARS の日本語訳を完成させた。

D. 考察

これまで、公開されている UMSARS の日本語訳は 2 種類あり、日本における多施設共同の自然歴調査や治験を行う上での問題の一つになっていた。今回、日本語訳を標準化したことで、多施設共同の多系統萎縮症の臨床研究が促進されることが期待される。

E. 結論

ISPOR タスクフォースのガイドラインに基づき、UMSARS の日本語訳を完成させた。今後、信頼性と妥当性の検証を行う。我が国における標準的な臨床評価尺度として、治験や自然歴調査への活用が期待される。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Walsh RR, Krismer F, Galpern WR, Wenning GK, Low PA, Halliday G, Koroshetz WJ, Holton J, Quinn NP, Rascol O, Shaw LM, Eidelberg D, Bower P, Cummings JL, Abler V, Biedenharn J, Bitan G, Brooks DJ, Brundin P, Fernandez H, Fortier P, Freeman R, Gasser T, Hewitt A, Höglinger GU, Huettelmann MJ, Jensen PH, Jeromin A, Kang UJ, Kaufmann H, Kellerman L, Khurana V, Klockgether T, Kim WS, Langer C, LeWitt P, Masliah E, Meissner W, Melki R, Ostrowitzki S, Piantadosi S, Poewe W, Robertson D, Roemer C, Schenk D,

Schlossmacher M, Schmahnmann JD, Seppi K, Shih L, Siderowf A, Stebbins GT, Stefanova N, Tsuji S, Sutton S, Zhang J. Recommendations of the Global Multiple System Atrophy Research Roadmap Meeting. *Neurology*. 2018 Jan 9;90(2):74-82.

- 2) Tsuji S, Mitsui J. Letter re: A genome-wide association study in multiple system atrophy. *Neurology*. 2017 Mar 28;88(13):1296.
- 3) Mitsui J, Koguchi K, Momose T, Takahashi M, Matsukawa T, Yasuda T, Tokushige SI, Ishiura H, Goto J, Nakazaki S, Kondo T, Ito H, Yamamoto Y, Tsuji S. Three-Year Follow-Up of High-Dose Ubiquinol Supplementation in a Case of Familial Multiple System Atrophy with Compound Heterozygous COQ2 Mutations. *Cerebellum*. 2017 Jun;16(3):664-672.

2.学会発表

- 1) 近田彩香, 松川敬志, 三井純, 辻省次. 多系統萎縮症の自然歴・予後解析のための単施設後ろ向き調査. 第11回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres. 2017年10月28日. 品川プリンスホテル, 東京, 日本.

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

多系統萎縮症患者におけるレム睡眠行動障害の特徴

研究分担者 花島律子，野村哲志

所属 鳥取大学医学部脳神経医学講座 脳神経内科分野

研究要旨

レム睡眠行動障害（RBD）は多系統萎縮症（MSA）で高率に認められる。RBD では嗅覚機能低下、パーキンソンニズム、起立性低血圧、MIBG 心筋シンチを含めた自律神経機能障害が認められるが、どのような特徴をもつ RBD 患者が MSA へ移行するのか検討した。

MSA 患者において RBD の有無で自律神経系検査には差は認めなかった。特発性 RBD と比較して、RBD を有する MSA では起立試験の拡張期血圧、脈拍の変動に有意差をみとめ、特発性 RBD からの MSA へ移行するバイオマーカーとして使用できる可能性がある。一方、MIBG 心筋シンチでは差がみられなかったことより、RBD の検出と起立時拡張期血圧変動、脈拍変動を組み合わせることで、MSA の診断に役立つ可能性がある。

A. 研究目的

レム睡眠行動障害（RBD）はシヌクレイノパチーとの関連が示唆されており、有病率は 0.5%とされている¹⁾。多系統萎縮症（MSA）の診断基準では RBD の合併は red flag と位置付けられているが²⁾、実際にはパーキンソン病（PD）患者に比べ MSA の RBD の頻度は多く³⁾、MSA 発症前後に RBD 症状が出現することが多い。RBD では嗅覚機能低下、パーキンソンニズム、起立性低血圧、MIBG 心筋シンチを含めた自律神経機能障害が認められるが、どのような特徴をもつ RBD 患者が MSA へ移行するのか検討することは、MSA の診断基準を見直す上でも重要である。今回、RBD の有無による MSA 患者においての自律神経機能を評価することにより RBD 患者において MSA へ進行する患者の特徴を検討した。

B. 研究方法

MSA 患者 332 人（男性 16 人、女性 17 人、63.4

±8.4 歳）に問診による RBD 症状の確認と睡眠ポリグラフ検査（PSG）にて RBD の有無を診断した。RBD 有無による、起立試験、MIBG 心筋シンチ検査の特徴を検討した。さらに、RBD 合併 MSA と特発性 RBD 患者 16 人（男性 10 人、女性 6 人、74.4 ± 6.6 歳）の比較を行った。

（倫理面への配慮）

パーキンソン病及び関連疾患における非運動症状 - 睡眠関連症状、精神症状、認知障害 - に関する研究について倫理申請を行い、倫理委員会の申請を得ている。

C. 研究結果

PSG にて REM sleep without atonia（RWA）は 23 人（69.7%）で認めた。RWA を示す患者のうち 19 人（57.8%）で RBD 症状を認めた。MSA 患者において RWA の有無のみでは起立試験による起立性低血圧の有無、収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍の変動に有意な相違はなく、MIBG 心筋シンチの取り込みも変化はみられなかった。RBD 合併 MSA 患者と特発性 RBD 患者の比較では、起立試験の拡

張期血圧が MSA 例では有意に低く、心拍数は有意に増加し、MIBG 心筋シンチの後期像が有意に高かった。

D. 考察

MSA 患者において RBD は高頻度認めるものの、RBD の有無で自律神経系検査には差は認めなかった。特発性 RBD と比較して、RBD を有する MSA では起立試験の拡張期血圧、脈拍の変動に有意差をみとめ、特発性 RBD からの MSA へ移行するバイオマーカーとして使用できる可能性がある。一方、MIBG 心筋シンチでは差がみられなかった。RBD の検出と起立時拡張期血圧低下、脈拍上昇、MIBG 心筋シンチの取り込み低下なしを組み合わせることで、MSA の診断に役立つ可能性がある。

E. 結論

MSA の早期診断に RBD の確認、起立性低血圧、MIBG 心筋シンチは有用である。

[参考文献]

- 1) Nomura T, Inoue Y, Kagimura T, et al.
Validity of the Japanese version of the REM sleep behavior disorder screening questionnaire for detecting probable RBD in the general population. *Psychiatry Clin Neurosci* 2015; 69: 477-82.
- 2) Kollensperger M, Geser F, Seppi K, et al.
Red flags for multiple system atrophy. *Mov*

Disord 2008; 23: 1093-9.

- 3) Nomura T, Inoue Y, Hogg B, et al.
Comparison of the clinical features of rapid eye movement sleep behavior disorder in patients with Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Psychiatry Clin Neurosci* 2011; 65: 264-71.

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

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

脊髄小脳変性症・多系統萎縮症における病期の違いが短期集中リハビリ効果に与える影響

研究分担者 宮井一郎¹⁾

共同研究者 平松佑一²⁾，乙宗宏範²⁾，藤本宏明²⁾，畠中めぐみ²⁾，矢倉 一²⁾，服部憲明³⁾

1) 社会医療法人大道会 森之宮病院 院長代理

2) 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

3) 大阪大学国際情報医工情報センター臨床神経医工学寄付研究部門

研究要旨

脊髄小脳変性症では4週間の短期集中リハビリにより、運動失調、歩行、ADLが改善することが示唆されている。今年度は脊髄小脳変性症および多系統萎縮症における短期集中リハビリの効果について病型または病期別に検証した。SCD84例(SCA3:7例、SCA6:24例、SCA31:8例、CCA:18例、不明:27例、平均年齢 60.0 ± 12.6 歳、罹患年数 10.3 ± 5.1)とMSA20例(MSA-C:19例、MSA-P:1例、平均年齢 61.3 ± 8.8 歳、罹患年数 5.6 ± 4.5)に対して約4週間の短期集中リハビリ(PT1時間、OT1時間、必要に応じST1時間/日)を実施し、病型(SCD vs MSA)および重症度(SARA5-12:軽度 vs 13-18:中等度 vs 19-30:重度)で効果を比較した。転帰指標として、失調にはSARA、ADLにはFIM運動項目(FIM-M)を評価した。病型や病期に関わらず短期集中リハビリは効果的であり、病期に応じたADLの改善が得られていた。介入の長期効果や利得を維持するための方法、介入内容の特異的要素の検討については、今後の課題である。

A. 研究目的

脊髄小脳変性症(SCD)による病状の進行に対して短期集中リハビリテーション(短期集中リハビリ)および自主練習は短期的かつ長期的に運動失調・歩行・ADLを改善させることが報告されている(Ilg et al, Neurology 2009; Miyai et al, Neurorehab Neural Rep 2012; Kellear & Bastian et al, Neurorehab Neural Rep 2014)。しかし、短期集中リハビリが病型(SCD・MSA)や病期(運動失調の重症度)に関わらず有効であるかどうかは不明である。本研究ではSCD・MSAに対する短期集中リハビリの即時効果について病型・病期別に検討した。また、ADLの改善内容についても検証した。

B. 研究方法

対象はSCD84例(SCA3:7例、SCA6:24例、SCA31:8例、CCA:18例、不明:27例、平均年齢 60.0 ± 12.6 歳、罹患年数 10.3 ± 5.1)とMSA20

例(MSA-C:19例、MSA-P:1例、平均年齢 61.3 ± 8.8 歳、罹患年数 5.6 ± 4.5)の延べ146回の入院(複数回SCD17名・MSA4名)とした。約4週間の短期集中リハビリ(PT1時間、OT1時間、必要に応じST1時間/日)の効果について、病型(SCD vs MSA)および重症度(SARA5-12:軽度 vs 13-18:中等度 vs 19-30:重度)で比較した。効果判定として、運動失調はSARA(Scale for the Assessment and Rating of Ataxia)、ADL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)を用いて評価した。ADLの改善項目についてはFIM下位項目の効果量(ES: Effect Size)を算出して検討した。また、入院時SARAとFIMの関連性には単回帰分析を用いた。

(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

病型 (SCD、MSA) での比較として短期集中リハ前/後での各指標の中央値は、SARA ではそれぞれ 15.5/12.5、15.25/12.75 点、FIM-M では 73.5/81.0 点、69.5/80.0 点へと改善した。改善度の中央値は SARA で-2.0,-2.0 点、FIM-M で 6.0,7.5 であった (図 1)。改善度は SARA,FIM-M とともに病型による差は認めなかった (図 2)。

病期別 (軽度、中等度、重度) の比較として、短期集中リハ前/後の各指標の中央値は、SCD では SARA が 10.5/8.5、15.0/12.25、21.0/17.5、FIM-M がそれぞれ 79.0/87.0、78.0/81.0、63.0/72.0、MSA では SARA がそれぞれ 12.0/10.0、15.5/13.0、22.5/17.5、FIM-M が 79.0/85.、74.0/80.0、57.5/67.5 へと改善した。改善度の中央値は、SCD では SARA が-1.0,-2.5,-3.0、運動 FIM が 5.0,4.0,9.0、MSA では SARA が -1.0,-3.0,-3.0、FIM-M が 3.0,12.0,10.5 であった (図 3-4)。改善度は SCD では中・重度の SARA 改善、重度の FIM-M 改善が大きかった。MSA では中・重度の SARA 改善が大きかったが、FIM では中・重度で大きくなる傾向を認めた (図 5)。

ADL の改善項目については病期が進行するにつれて SCD・MSA とともに移乗や更衣項目の改善度 (ES) が大きくなった。SARA と運動 FIM の 2 次多項式による近似の適合度は SCD ($R^2 = 0.55$)、MSA ($R^2 = 0.67$) とともに最も高く、SCD に比べて MSA では SARA 18 点以上から FIM-M の急峻な減少を認めた (図 6)。

D. 考察

SCD・MSA とともに短期集中リハ前後で運動失調・ADL の改善が得られ、その効果は病型に関わらず同等であった。一方で病期別には SCD・MSA とともに病期が進行するにつれて SARA および FIM-M の改善度が大きくなった。この背景には、重症化による身体活動の低下に起因した廃用性要因の影響が大きくなったため、軽症者における天井効果が影響していると考えられる。この結果、運動失調の重症化に比して FIM-M の減少が大きくなっていったと思われる。また、MSA では SCD に比べて失調以外の神経学的要因が影響していたことを示唆している。FIM 下位項目の改善内容としては歩行が難しくなるにつれて座位や立ち上がりで実施できる ADL が改善しやすくなっていた。最後に、これらの長期的な効果や利得を維持する方法、改善に寄与した介入の特異的要素については、今後の課題である。

E. 結論

短期集中リハは病型や病期に関わらず、効果的であり、病期が進行するにつれて改善効果が大きくなること、病期に応じた ADL の改善が得られることが示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kawano T, Hattori N, Uno Y, Kitajo K, Hatakenaka M, Yagura H, Fujimoto H, Yoshioka T, Nagasako M, Otomune H, Miyai I. Large-Scale Phase Synchrony Reflects Clinical Status After Stroke: An EEG Study. *Neurorehabilitation and Neural Repair*. 2017;31(6) 561–570.
- 2) Fujimoto H, Mihara M, Hattori N, Hatakenaka M, Yagura H, Kawano T, Miyai I, Mochizuki H. Neurofeedback-induced facilitation of the supplementary motor area affects postural stability. *Neurophotronics*. 2017;4(4):045003.
- 3) Yang N, An Q, Yamakawa H, Tamura Y, Yamashita A, Takahashi K, Kinomoto M, Yamasaki H, Itkonen M, Alnajjar FS, Shimoda S, Asama H, Hattori N, Miyai I. Clarification of muscle synergy structure during standing-up motion of healthy young, elderly and post-stroke patients. *IEEE International Conference on Rehabilitation Robotics*. 2017; 19-24.
- 4) 乙宗宏範, 三原雅史, 宮井一郎. パーキンソン病診療 Q&A Paradoxical gait の機序とリハビリテーション. *Frontiers in Parkinson Disease*. 2017;10(2): 104-106.
- 5) 宮井一郎. ニューロモデュレーションを用いたリハビリテーション. *Clinical Neuroscience*. 2017;35(5):593-595.
- 6) 畠中めぐみ, 矢倉 一, 宮井一郎. どうする? リハビリテーションにおける DVT リハビリテーション病院における深部静脈血栓対策 森之宮病院. *Journal of CLINICAL REHABILITATION*. 2017;264 352-358.
- 7) 宮井一郎. 運動失調のリハビリテーション. *Clinical Neuroscience*. 2017;359 1092-1096.
- 8) 藤本宏明, 三原雅史, 宮井一郎. 歩行再建とニューロモデュレーション. *理学療法ジャーナル*. 2017;51(10) 913-920.
- 9) 宮井一郎. 神経疾患の治療法 運動療法・リハビリテーション 次世代型リハビリテーション. 辻省次, 祖父江元編. *神経疾患治療ス*

トラテジー 既存の治療・新規治療・今後の治療と考え方 187-194.中山書店.2017年6月.

- 10) 服部憲明,宮井一郎. 小脳疾患の治療戦略リハビリテーション. 運動失調のみかた,考えかた -小脳と脊髄小脳変性症-. 321-331. 中外医学社.2017年9月.
- 11) 宮井一郎編著. 脳卒中の神経リハビリテーション 新しいロジックと実践. 中外医学社.2017年9月.

2. 学会発表(国際学会のみ記載)

- 1) Hattori N, Otomune H, Fujimoto H, Hatakenaka M, Yagura H, Mihara M, Mochizuki H, Miyai I. Correlation between progression of ataxia and cerebellar degeneration detected by mr spectroscopy in spinocerebellar degeneration. 23th World Congress of Neurology, Sep 17, 2017, Kyoto, Japan.
- 2) Hatakenaka M, Furukawa J, Teramae T, Jino A, Hiramatsu Y, Hattori N, Kawano T, Otomune H, Fujimoto H, Yagura H, Gloger M, Noda T, Miyai I, Morimoto J. Optimizing neurorehabilitation for stroke using an exoskeleton robot. 23th World Congress of Neurology, Sep 17, 2018, Kyoto, Japan
- 3) Kawano T, Hattori N, Uno Y, Hatakenaka M, Yagura H, Fujimoto H, Yoshioka T, Nagasako M, Otomune H, Kitajo K, Miyai I. Electroencephalogram phase synchrony correlates with post-stroke upper limb motor impairment. 23th World Congress of Neurology, Sep 17, 2018, Kyoto, Japan.
- 4) Otomune H, Hattori N, jimoto H, Nagasako M, Yoshioka T, Hatakenaka H, Yagura H, Mihara M, Miyai I, Omori T, Mochizuki H. Comparing and approximating the data of kinect and 3d motion capture analysis for gait. 23th World Congress of Neurology, Sep 19, 2018, Kyoto, Japan.
- 5) Kawano T, Hattori N, Uno Y, Hatakenak M,

Yagura H, Fujimoto H, Yohioka T, Nagasako M, Kitajo K, Otomune H, Miyai I. Electroencephalogram phase synchrony reflects the clinical status of the post stroke aphasia. 47th Society for Neuroscience, Nov 11, 2017, Washington DC, USA.

- 6) Hattori N, Shibata K, Hatakenaka M, Kawano T, Yagura H, Sasaki Y, Watanabe T, Kawato M, Mochizuki H, Miyai I. Decoding neurofeedback training to improve hemiparesis after stroke-a pilot study. Real-time functional imaging and neurofeedback conference (rtFIN2017). Nov 27, Nara, Japan.
- 7) Kawano T, Hattori N, Uno Y, Hatakenak M, Yagura H, Fujimoto H, Yoshioka T, Nagasako M, Otomune H, Kitajo K, Miyai I. Assessments of post-stroke aphasia and recovery with the resting state EEG phase synchrony index. Real-time functional imaging and neurofeedback conference (rtFIN2017). Nov 30, Nara, Japan.
- 8) Fujimoto H, Mihara M, Hattori N, Otomune H, Hiramatsu Y, Hatakenaka M, Yagura H, Kawano T, Yoshioka T, Nagasako M, Mochizuki H, Miyai I. fNIRS-mediated neurofeedback for cerebella ataxia: potential for augmenting rehabilitation outcome. Real-time functional imaging and neurofeedback conference (rtFIN2017). Dec 1, Nara, Japan

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

図1 短期集中リハビリ前後における SARA および FIM-M の変化について

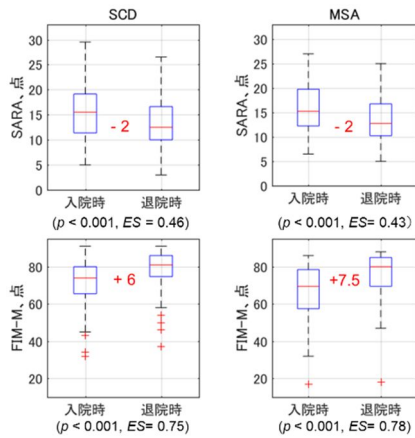


図5 SCD vs MSA における改善効果の病期別の比較

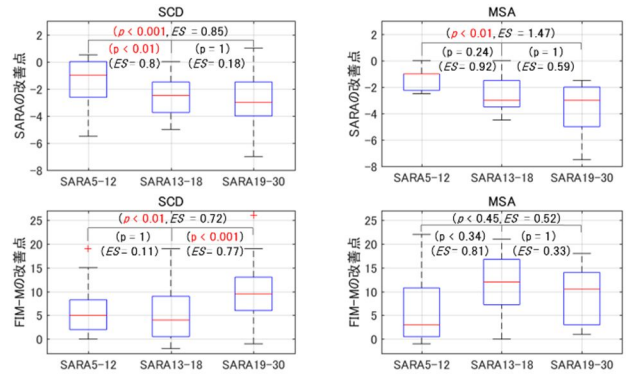


図6 SARA (運動失調) と FIM-M(ADL)の関連

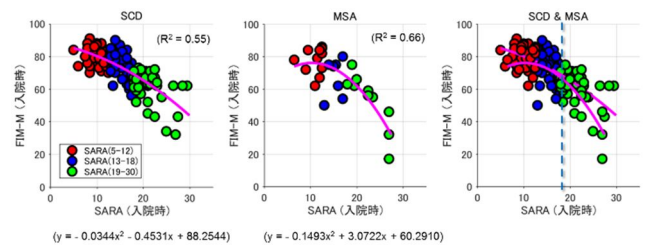


図2 SCD vs MSA における改善効果の比較

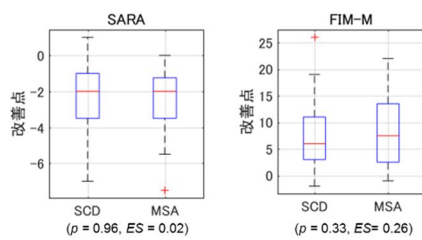


図3 短期集中リハビリ前後における SARA の変化 (病期別)

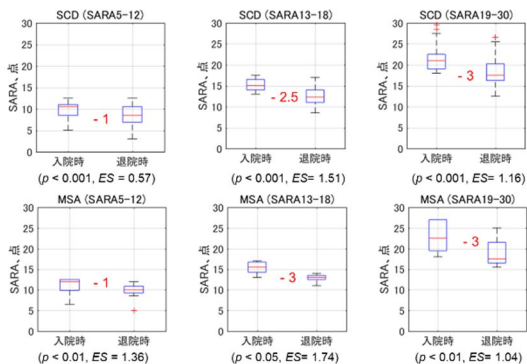
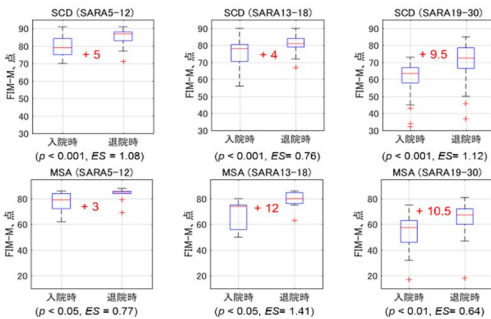


図4 短期集中リハビリ前後における FIM-M の変化 (病期別)



特発性小脳失調症（idiopathic cerebellar ataxia）63名のfollow up

研究分担者 吉田邦広¹⁾

研究協力者 桑原 聡²⁾，松嶋 聡³⁾⁴⁾，中村勝哉³⁾，山中義崇²⁾，別府美奈子²⁾

1) 信州大学医学部神経難病学講座 神経遺伝学部門

2) 千葉大学大学院神経内科学

3) 信州大学医学部脳神経内科，リウマチ・膠原病内科

4) JA 長野厚生連鹿教湯三才山リハビリテーションセンター鹿教湯病院

研究要旨

昨年度までに策定した特発性小脳失調症（idiopathic cerebellar ataxia, IDCA）の診断基準に従って、2大学（信州大学、千葉大学）における346名の孤発性失調症の患者の中からIDCAに該当する63名を抽出した。それらの患者に対して約1年後のfollow upを行った。追跡できた44名のうち2名でMSA-Cへのconversionが見られた。いずれも初回調査時には罹病期間が5年以内のpossible IDCAであった。また、possible IDCAの1名は遺伝子検査によりSCA6であることが判明した。残りの41名（probable 12名、possible 29名、平均発症年齢56.0歳、平均診断時年齢62.8歳、平均罹病期間10.0年）は依然としてIDCAとして経過観察されていた。やはりIDCAの診断には発症から少なくとも5年以上の経過観察は必要であると考えられる。後方視的調査ではどうしても臨床情報の内容や精度が不均一であり、かつ遺伝子検査の実施率が低いため、今後は遺伝子検査によりすでに既知の主要な遺伝性失調症が否定され、かつ5年以上の罹病期間を有するprobable IDCAに焦点を絞って、全国的な調査を行う予定である。

A. 研究目的

我々は昨年度までに特発性小脳失調症（idiopathic cerebellar ataxia, IDCA）の臨床診断基準案を提示し（Yoshida K, et al. J Neurol Sci 384: 30-35, 2018）、それに従って後方視的に集積した346名の孤発性失調症患者の中から63名のIDCA患者を抽出した（初回調査）。内訳はprobable 15名、possible 48名であった。これら63名の患者の追跡調査を行うとともに、今年度から新たに前方視的な調査を開始した。

B. 研究方法

IDCA 63名について、直接の面談・診察、電話による主治医、患者本人・家族からの聞き取り、

あるいは診療録から現時点での状態を把握するように努めた。同意が得られたprobable IDCA 11名の患者に対して、TruSight™One シークエンスパネルにより、MiSeq™システムを用いた脊髄小脳変性症関連遺伝子（159遺伝子）の解析を行った。さらに孤発性失調症におけるIDCAの頻度をより明確にするために2017年度から当院における孤発性失調症患者の前方視的な実態調査を開始した。

（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、2017年5月2日）。また「特発性小脳失調症（idiopathic cerebellar

ataxia)の臨床調査研究」として信州大学医倫理委員会の承認を得た(承認番号 3713、2017年6月6日)。

C. 研究結果

2017年12月時点で63名のIDCA患者のうち、19名が死亡、施設入所により脱落、ないしは追跡不可であった。追跡できた44名のうち2名でMSA-Cへのconversionが見られた。いずれも初回調査時には罹病期間が5年以内のpossible IDCAであった。また、possible IDCAの1名は遺伝子検査によりSCA6であることが判明した。残りの41名(probable 12名、possible 29名、平均発症年齢56.0歳、平均診断時年齢62.8歳、平均罹病期間10.0年)は依然としてIDCAとして経過観察されていた。同意が得られたprobable IDCA 11名の患者に対してターゲット・リシーケンシングを施行したが、現時点までにpathogenic variantsの同定には至っていない。

当院の前方視的調査(2017年6月以降)では現時点までに43名の孤発性失調症を集積したが、19名がMSA-C(疑い例を含む)、4名が二次性(獲得性)失調症であった。また、遺伝子検査を実施した18名(遺伝子検査の実施率は41.9%)のうち6名が既知の優性遺伝性失調症(SCA6:4名; SCA31:2名)と判明した。結果的に診断基準を満たすIDCA患者は14名(32.6%)だった。

D. 考察

診断基準案では、遺伝子検査で既知の遺伝性失調症が否定されても発症からの罹病期間が5年未満の患者はpossible IDCAとしたが、今回、初回調査から約1年を経てpossible IDCAとした患者のうち3名(MSA-C:2名; SCA6:1名)が脱落した。やはりIDCAの診断基準には罹病期間を考慮に入れる付帯条件が必要である。初回調査では、かなり以前(MSAの2nd consensus statement以前)の症例も含まれたため臨床情報の不均一が見られ、遺伝子検査の実施率も23.7%に留まった。これらの点を改善し、IDCAの頻度をより詳細に明らかにするため2017年6月から、当院で前方視的調査を開始している。今後はIDCAの臨床像をより明確にするため、遺伝子検査によりすでに主要な既知の遺伝性失調症が否定され、かつ5年以上の罹病期間を有するprobable IDCAに焦点を絞って、全国的な調査を行う予定である。

E. 結論

初回調査でIDCA診断基準に該当した63名に対して1年後にfollow upを行った。死亡や追跡不能などによる脱落例を除いた44名のう

ち、初回調査でpossible IDCAと診断した3名が新たにMSA-C(2名)、SCA6(1名)と診断され、現状では41名のIDCAが残存した。今後はこれらの症例の前向き調査を続けるとともに、IDCAの実態をより明確にするため、probable IDCA基準を満たす患者に焦点を絞って、全国的な症例集積を図る予定である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Nakamura K, Yoshida K, Matsushima A, Shimizu Y, Sato S, Yahikozawa H, Ohara S, Yazawa M, Ushiyama M, Sato M, Morita H, Inoue A, Ikeda S. Natural history of spinocerebellar ataxia type 31: a 4-year prospective study. *Cerebellum* 16: 518-524, 2017 (doi:10.1007/s12311-016-0833-6)
- 2) Satake T, Yamashita K, Hayashi K, Miyatake S, Tamura-Nakano M, Doi H, Furuta Y, Shioi G, Miura E, Takeo YH, Yoshida K, Yahikozawa H, Matsumoto N, Yuzaki M, Suzuki A. MTCL1 plays an essential role in maintaining Purkinje neuron axon initial segment. *EMBO J* 36(9):1227-1242, 2017. (doi: 10.15252/embj.201695630)
- 3) Matsushima A, Yoshida K, Genno H, Ikeda S. Principal component analysis for ataxic gait using a triaxial accelerometer. *J NeuroEng Rehabil* 14: 37, 2017. (doi: 10.1186/s12984-017-0249-7)
- 4) Yoshida K, Matsushima A, Nakamura K. Inter-generational instability of inserted repeats during transmission in spinocerebellar ataxia type 31. *J Hum Genet* 62(10):923-925, 2017. (doi: 10.1038/jhg.2017.63).
- 5) Yoshinaga T, Nakamura K, Ishikawa M, Yamaguchi T, Takano K, Wakui K, Kosho T, Yoshida K, Fukushima Y, Sekijima Y. A novel frameshift mutation of *SYNE1* in a Japanese family with autosomal recessive cerebellar ataxia type 8. *Hum Genome Variat* 4: 17052, 2017. (doi:10.1038/hgv.2017.52)
- 6) Yoshida K, Kuwabara S, Nakamura K, Abe R, Matsushima A, Beppu M, Yamanaka Y, Takahashi Y, Sasaki H, Mizusawa H, on behalf of The Research Group on Ataxic Disorders. Idiopathic cerebellar ataxia (IDCA): diagnostic criteria and clinical

analyses of 63 Japanese patients. J Neurol Sci 384: 30-35, 2018.
(doi.org/10.1016/j.jns.2017.11.008)

2.学会発表

- 1) Matsushima A, Yoshida K, Genno H, et al. Gait analysis in SCA6 and SCA31 with a triaxial accelerometer. 第23回世界神経学会議. 2017.9.17, 京都.
- 2) 吉田邦広. 皮質性小脳萎縮症とは何か. 第35回日本神経治療学会総会. 2017.11.16, 大宮.

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

臨床応用に向けた3軸加速度計による失調性歩行の定量的評価法の構築

研究分担者 吉田邦広¹⁾

研究協力者 松嶋 聡²⁾³⁾, 源野広和⁴⁾, 池田修一²⁾

1) 信州大学医学部神経難病学講座 神経遺伝学部門

2) 信州大学医学部脳神経内科、リウマチ・膠原病内科

3) JA 長野厚生連鹿教湯三才山リハビリテーションセンター鹿教湯病院

4) キッセイコムテック株式会社

研究要旨

脊髄小脳失調症と多系統萎縮症（MSA-C）における失調性歩行の重症度評価を目的に、3軸加速度計で計測した歩行時の加速度データの主成分分析により得られた主成分得点値をより詳細に検討した。健常群における6ヶ月間の主成分得点値変化量の95%予測区間を基準とし、同期間における各病型の主成分得点値変化を検討した。SCA6とSCA31では罹病期間と主成分得点値との間で回帰分析を行い、重症度の予測性を検証した。

約6ヶ月の間でMSA-C群で有意な主成分得点値の悪化が認められた。また、SCA31群では有意な回帰式が得られ、失調性歩行の重症度は直線的に悪化することが示された。3軸加速度計を用いた歩行計測により、約6ヶ月間という短期間での失調性歩行の悪化を定量的にとらえ、将来的な歩行機能の悪化量を予測し得る。加速度データに基づく主成分得点値は実臨床の場で簡便に失調性歩行の重症度を定量化する方法として、有力であると考えられた。

A. 研究目的

私たちは脊髄小脳変性症(SCA)と多系統萎縮症(MSA-C)患者における失調性歩行の定量的、かつ客観的な評価法の確立を目的に3軸加速度計を用いた計測を継続的に行っている。昨年度までに、計測された歩行パラメータを組み入れた主成分分析の結果として得られた主成分得点値に注目し、その信頼性と有用性について報告した。今回、主成分得点値の同一被験者の経時変化や病型別の特徴を検討し、実臨床への応用に向けた可能性を検討した。

B. 研究方法

初回測定の対象となったのは患者群 76 名 (SCA1: 1 名、SCA2: 1 名、MJD: 3 名、SCA6: 14

名、SCA31: 21 名、遺伝性 SCA であるが、遺伝学的検査未施行: 11 名、IDCA: 14 名、MSA-C: 11 名)

と健常群 57 名。3 軸加速度計を対象者の背側 L3 棘突起付近に固定し、10m 歩行を 6 回、ないし 12 回繰り返し前後・左右・上下各軸の加速度を測定した。SARA スコアも測定時に毎回評価した。歩行パラメータとして、速度、cadence (1 分間の歩数)、ステップ長、規則性、対称性と動揺性を既報で定義された方法により算出した。全ての患者群のデータを用いて主成分分析を行い、得られた主成分負荷量と各被験者の歩行パラメータから平均 0、標準偏差 1 に標準化された主成分得点値 (以下、得点値) を個々の被験者に対して算出した。健常群の 18 名と患者群の 20 名 (SCA6: 3 名、SCA31: 10 名、IDCA: 4 名、MSA-C: 3 名) では 6 ± 1 ヶ月の間隔

で 2 回の測定を行った。健常群における得点値の変化量から 95%予測区間を算出し、患者群においてその区間を超えて得点値が低下した場合を「悪化」、得点値の上昇が認められた場合を「改善」、いずれでもない場合を「不変」と定義した。さらに、遺伝学的検査による確定診断が得られている SCA6、SCA31 群においては罹病期間と主成分得点値について回帰分析を行った。

C. 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

経時変化において健常群における得点値の変化量は -0.01 ± 0.61 (平均 \pm 標準偏差)であり、変化量の 95%予測区間は $-1.21 \sim 1.35$ となった。これを基にした患者群の評価では IDCA 群で 1 名「改善」、MSA-C 群で 2 名「悪化」が認められた以外の 17 名で「不変」であった。SARA 歩行スコアは 20 名中 4 名のみでそれぞれ 1 点の増加が認められた(得点値の変化量の評価は SCA6、IDCA のそれぞれ 1 名はいずれも「不変」、MSA-C の 2 名は「不変」と「悪化」)。

罹病期間と主成分得点値の回帰分析では、SCA6 群では有意な回帰が認められなかったが($p = 0.608$) SCA31 群では有意な回帰式が得られた($p = 0.005$)。

D. 考察

昨年度より測定対象となった患者数は増加したが、主成分分析の結果得られた主成分負荷量は著変なく SARA 歩行スコアとの相関も全体としては良好であり、得点値による失調性歩行の定量的評価法の妥当性は担保されていると考えられた。一方、将来的に治験等での評価に応用することを念頭に半年間における得点値の変化を検証した。SCA31 群と SCA6 群では全例で「不変」である一方、MSA-C 群では 3 名中 2 名で有意な悪化、残る 1 名でも大きな得点値の減少が認められ、病型別の進行速度の違いを定量化し得ると考えられた。得点値と罹病期間との関連では、当科における SCA6 の患者群は他の疾患群と比して罹病期間が長い例が多いことが回帰分析に影響を与えた可能性がある。一方、SCA31 群では非常に強い線形相関が得られた。特に SCA31 群では得点値が経過年数とともに直線的に悪化し、将来的な進行度の予測への応用可能性は

十分あると考えられた。

E. 結論

3 軸加速度計を用いた歩行計測により、客観的かつ定量的な失調性歩行の重症度を評価することができる。特に、一部の病型においては約半年間という短期間での病型別の進行スピードの違いを描出し、将来的な歩行機能の低下量を予測し得ると考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Nakamura K, Yoshida K, Matsushima A, Shimizu Y, Sato S, Yahikozawa H, Ohara S, Yazawa M, Ushiyama M, Sato M, Morita H, Inoue A, Ikeda S. Natural history of spinocerebellar ataxia type 31: a 4-year prospective study. *Cerebellum* 16: 518-524, 2017 (doi:10.1007/s12311-016-0833-6)
- 2) Satake T, Yamashita K, Hayashi K, Miyatake S, Tamura-Nakano M, Doi H, Furuta Y, Shioi G, Miura E, Takeo YH, Yoshida K, Yahikozawa H, Matsumoto N, Yuzaki M, Suzuki A. MTCL1 plays an essential role in maintaining Purkinje neuron axon initial segment. *EMBO J* 36(9):1227-1242, 2017. (doi: 10.15252/embj.201695630)
- 3) Matsushima A, Yoshida K, Genno H, Ikeda S. Principal component analysis for ataxic gait using a triaxial accelerometer. *J NeuroEng Rehabil* 14: 37, 2017. (doi: 10.1186/s12984-017-0249-7)
- 4) Yoshida K, Matsushima A, Nakamura K. Inter-generational instability of inserted repeats during transmission in spinocerebellar ataxia type 31. *J Hum Genet* 62(10):923-925, 2017. (doi: 10.1038/jhg.2017.63).
- 5) Yoshinaga T, Nakamura K, Ishikawa M, Yamaguchi T, Takano K, Wakui K, Kosho T, Yoshida K, Fukushima Y, Sekijima Y. A novel frameshift mutation of *SYNE1* in a Japanese family with autosomal recessive cerebellar ataxia type 8. *Hum Genome Variat* 4: 17052, 2017. (doi:10.1038/hgv.2017.52)
- 6) Yoshida K, Kuwabara S, Nakamura K, Abe R, Matsushima A, Beppu M, Yamanaka Y, Takahashi Y, Sasaki H, Mizusawa H, on behalf of The Research Group on Ataxic Disorders. Idiopathic cerebellar ataxia

(IDCA): diagnostic criteria and clinical analyses of 63 Japanese patients. J Neurol Sci 384: 30-35, 2018. (doi.org/10.1016/j.jns.2017.11.008)

2.学会発表

- 1) Matsushima A, Yoshida K, Genno H, et al. Gait analysis in SCA6 and SCA31 with a triaxial accelerometer. 第23回世界神経学会議. 2017.9.17, 京都.
- 2) 吉田邦広. 皮質性小脳萎縮症とは何か. 第35回日本神経治療学会総会.

2017.11.16, 大宮.

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

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長

研究要旨

難治性神経難病の多くは、診断に苦慮することが多く、結果として確定診断に至ることが送れることで、受けられる公的サービスを逃すリスクを有している。平成 27 年より難病法が施行され、全国一律での指定難病の診断が要求されるが、必ずしも一致を見ない。加えて、神経内科の少ない地域においては、確定診断に結びつけることは難しい。本研究では、診断基準の策定に必要なかつ十分な要素は何か、過去の症例データベースをニューラルネットワークにより解析させることで、専門医の診断と人工知能の診断が合致するものとし、ないものに区分し、統計比較することにより、有意に影響する因子を明らかにするものである。初年度においては、ニューラルネットワークの開発を行い、国データベースに登録のあった運動失調症症例を用いて検証を行った。

A. 研究目的

我々は、わが国の希少・難治性疾患の予後評価指標の確立に向けて、平成 22 年度より特定疾患治療研究事業として厚生労働省に登録された疾患データベースの利用承認（健疾発 0708 第 1 号。平成 22 年 7 月 8 日）を受け、神経難病の加イワヰト・ヤコフ病(CJD)、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、もやもや病、脊髄小脳変性症(SCD)、多系統萎縮症(MAS)を対象に予後評価指標の探索を進めてきたところである。この中で、CJD の予後評価指標として初診時における小脳症状、精神症状の有無がアウトカムとしての無動無言に至る期間を著しく短縮することを見出した（Euro. J. Neurology, 2016）。また、ALS の予後評価指標として初診時の筋電図における頸部、体幹の脱神経所見が早期の重症化と有意に関連することを報告した（Intractable & Rare Disease Res, 2015）。この中で明らかとなってきた事は、疾病登録における項目選択の重要性であり、診断基準に紐付けされた項目の設定が予後解析に極めて重要であることを指摘した（Neurol Med Chir.2017）。さらに、SCD、MAS の解析の中で新たな疾患概念である“特発性小脳失調症(ICA)”という概念を当てはめることで、SCD、MAS に該当する集団の中から ICA に含まれる集団を抽出

できた。このように診断基準とは、経験則から

ある疾病集団を定義づけるものであるが、人工知能（Deep Learning）に 家族歴、臨床所見、検査所見、投薬、ADL 等のデータセットをあてはめることで、どの項目が診断基準としてふさわしいか、確率値で示すことが可能となる。本研究では、厚生労働省が管理する難治性疾患データベースを活用し、人工知能を用いて診断基準の妥当性、診断基準との関連性が高い項目を明らかにする。

B. 研究方法

2004 年度から 2008 年度ま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(SCD)の新規登録症例 6,498 件、多系統萎縮症(MSA)の新規登録症例 4,949 例のデータクリーニングを行い解析用のデータベースを構築した。初年度においては、試行的に初発症状、発病様式・経過、神経学的初見、画像所見、生活状況、治療の各項目(SCD 33 項目、MSD 54 項目)をニューラルネットワークに入力し、アウトプットとして SCD(その他を除く 10 疾患)、MSA(その他を除く 3 疾患)を設定した。また、各項目の重みづけについては、厚生労働省における診断基準を

用いた。

(倫理面への配慮)

厚生労働省健康局難病課より利用承認を得た(健疾発0708第1号。平成22年7月8日)。

C. 研究結果

多系統萎縮症(3病型)に関して、人工知能による検証を行い、多系統萎縮症に関してデータ欠損値の多い画像診断の有無で、診断確定率の影響を把握している。この中で、画像所見無しの場合、病型別にSND64%、SDS 0%、OPCA85%であったが、有りの場合、SNDとOPCAは90%、SDSは70%まで向上した。すなわち多系統萎縮症における画像診断の有無が大きく関与することが認められた。一方で、脊髄小脳変性症(5病型)に関しては、画像診断の結果の有無にかかわらず、常劣型は0%の確定率にとどまるなど、疾患毎で大きく異なる結果となっている。

D. 考察

本研究は、国レベルでの疾病登録情報を用いて運動失調症の病態を明らかにするものであり、これまでは記述疫学により、運動失調症を構成する脊髄小脳変性症と多系統萎縮症に関して特定疾患調査解析システムに登録された症例情報を用いて解析を試みたところである。今年度においては、これらの情報を用いて診断項目のどの要素が確定診断に大きく関与するのか、ニューラル型人工知能(Chainer(<https://chainer.org>))を用いて検証を行った。この中で、ニューラルネットワークの構造が2層では解を得ることができず、3層にしてはじめて解を得ることができた。とりわけ、各項目に関して空白が多く、データクリーニングにより一部の疾患については100例に満たないものも生じる等、稀少な疾患に関しては十分な人工知能に対する学習効果を得ることができず、神経内科医による診断との乖離が認められた。この傾向は、脊髄小脳変性症で顕著で、とりわけ遺伝子診断の結果が確定診断に大きく影響し、画像、身体所見等の情報のみから確定診断に導ける症例はなかった。一方で、多系統萎縮症においては、人工知能による診断正答率が、SND 97%、SDS 70%、OPCA 88%と必ずしも学習可能な症例数が多いほうが、診断正答率が高いとは言えず、疾患の特性もあるものと思わ

れた。とりわけ、SDSは70%が正答であったが、各15%の確率でSND、OPCAと診断された。現在、これらの診断に乖離のあった症例を正答した症例と比較することで、どの診断項目が、診断を有意に左右するのか検証を進めている。

E. 結論

運動失調症を人工知能エンジンにより解析を試みた。診断正答例と診断乖離例を比較することで診断に影響をもたらす因子を抽出する。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1.論文発表

- 1) Kanatani Y, Tomita N, Sato Y, Eto A, Omoe H, Mizushima H. National Registry of Designated Intractable Diseases in Japan: Present Status and Future Prospects. *Neurologia medico-chirurgica*, 2017;57(1): pp1-7.
- 2) 金谷泰宏、市川 学. 医療白書 2017-2018年版 AI が創造する次世代型医療. 東京. 独立行政法人情報処理推進機構 AI 白書編集委員会. 2017, pp34-39.

2.学会発表

- 1) Tomita N, Mano S, Nakagawa Y, Kanatani Y. Severity of Kidney Disease In Systemic Lupus Erythematosus. *Value in Health* 2017; 20(9): A492.
- 2) 松島 理明, 佐久嶋 研, 矢部 一郎, 金谷泰宏, 伊藤 陽一, 松岡 健, 片山 隆行, 上杉 春雄, 佐光 一也, 武井 麻子, 下濱 俊, 佐藤 典宏, 菊地 誠志, 佐々木 秀直. 北海道における多系統萎縮症レジストリ研究:HoRC-MSA2014-2017. *臨床神経学*, 57 巻 12 号 2017, pp813.

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

運動失調症医療基盤班疫学分科会の立ち上げと今後の活動について

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 教授

研究要旨

わが国における難病対策を進める上で、患者数や臨床像などの疫学的情報を明らかにすることは極めて重要である。本研究班としては、わが国の運動失調症患者数や有病率・罹患率および自然歴に関して最新の疫学的データの把握を行っていく必要があることから、今年度新たに疫学分科会を立ち上げることとした。疫学分科会としての活動内容としては、現在進行中の2004年～2010年の臨床調査個人票に基づく運動失調症の発症率の推定に加え、今後さらに蓄積される J-CAT のデータ分析および自然歴調査への協力、さらには今後の運動失調症の疫学に関する調査方法の検討である。運動失調症患者の全体像を把握する上で、難病法に基づく指定難病となった後は臨床調査個人票の活用は難しい状況であり、今後は新たな方法を検討していく必要がある。今年度は、運動失調症有病率推定に関する国内外の事例の集積を行ったので報告する。

A. 研究目的

わが国における難病対策を進める上で、患者数や臨床像などの疫学的情報を明らかにすることは極めて重要である。本邦における脊髄小脳変性症（SCD）の有病率は人口10万人あたり18.5人と推定され、内訳としては遺伝性が約1/3、孤発性が約2/3を占めるとされる¹⁾。本データは2002年の臨床調査個人票に基づくものであり、本研究班としては今後も最新の疫学的データの把握を定期的に行っていく必要があると考えられることから、今年度、新たに疫学分科会を立ち上げることとした。現在の活動と今後の方針について報告する。

B. 研究方法

患者数推計に関する国内外の先行研究の事例を集積することに加えて、現在わが国で利用できるデータとその分析によって得られる結果からわが国の脊髄小脳変性症の全体像の推計の可能性について検討を行う。また J-CAT において現在患者レジストリーが行われており、そのデータの活用の可能性について検討を行うとともに、今後行われる自然歴調

査について追跡方法、登録内容、脱落率減少のための工夫などの検討も行うことで、実臨床および治療法の開発、政策立案に資する結果が得られるよう支援を行う。

（倫理面への配慮）該当なし

C. 研究結果

患者数の推計方法の検討に関しては、今年度は国内外の運動失調症の有病率の推定に関する先行研究の事例の集積を行った。

わが国における運動失調症の患者数推計の先行研究としては、大きく全国調査と地域疫学研究に分けられる。全国調査としては、1994年に報告された全国疫学調査がある。全国6,148診療科を対象とし回答率60.3%のデータに基づく結果としてSCDの有病率は4.5/100,000人であった²⁾。またその後の報告としては、臨床調査個人票に基づく結果が2008年に報告されている¹⁾。2002年度の23,483名の申請があった中で11,691名の登録データの分析結果では、SCAの有病率18.5/100,000人であった。また、地域疫学研究として、鳥取県での悉皆調査の結果、年齢・性

での調整後のSCAの有病率は12.6/100,000人と報告され³⁾、北陸地方で行われた調査では、常染色体優性遺伝の有病率が12.6/100,000人と報告されている⁴⁾。

海外においては、近年遺伝性運動失調症と痙性対麻痺の有病率推定研究のシステムティックレビューが行われている⁵⁾。それによると、海外においては地域疫学研究としての悉皆的調査や genetic center のような遺伝子型調査で全国から生体試料が集まる施設での分析結果に基づくものが中心であり、わが国のような全国調査はほとんど行われていない結果であった。

D. 考察

疫学分科会としての活動内容として、現在、国立保健医療科学院で2004年～2010年の臨床調査個人票に基づくSCDの有病率・罹患率の推定を行っている。臨床調査個人票は、難病法に基づいて国が指定した難病(指定難病)に対して医療費の公費負担が行われており、その受給者数は有病患者数の一指標である。ただし、いくつか解釈の上での注意点がある。一つは、後期高齢者医療制度や障害者医療費助成制度などの利用で難病患者がすべて特定疾患医療受給制度による医療を受給しているわけではない点である。また、都道府県により医療受給者証の交付基準が一律ではない点にも注意が必要である。さらに平成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、運動失調症の重症度基準として「Modified Rankin Scale, 食事・栄養, 呼吸のいずれかが3度以上」を満たす必要が生じたことから、この基準を満たす症例のデータのみが登録されることとなり、従来のように診断がついた全ての症例を把握することはできないという問題がある。

他に全国疫学調査という方法があるが、患者数推計の妥当性が高い結果が得られる一方で、調査者の作業負担が大きいこと、作業委託を考慮する場合の費用的負担が大きいことが課題となっている。

本研究班で行われている運動失調症の患者登録・自然歴調査 J-CAT(Japan Consortium of ATaxias)は、全国から患者登録が行われることから患者数推計に活用できる可能性があるが、現時点では遺伝子検査未施行例の遺伝性SCAの登録が中心となっていることから現時点では全体像の把握には用いることはできない。今後はJ-CATを有病率の推定に活用する具体的方法の検討や全国疫学調査の可能性などについても検討を行っていく必要があると考えられる。

E. 結論

今年度設置された疫学分科会を中心に、今後も引き続き患者数推計の方法の検討およびJ-CATのデータ分析および自然歴調査への協力を行っていく。

参考文献

- 1) Tsuji S, Onodera O, Goto J, et al. Sporadic ataxias in Japan--a population-based epidemiological study. *Cerebellum* 2008; 7: 189-197
- 2) Hirayama K, Takayanagi T, Nakamura R, et al. Spinocerebellar degenerations in Japan: a nationwide epidemiological and clinical study. *Acta Neurol Scand* 1994; 153: 1-22.
- 3) Mori M, Adachi Y, Kusumi M, et al. A genetic epidemiological study of spinocerebellar ataxias in Tottori prefecture, Japan. *Neuroepidemiology* 2001; 20: 144-149.
- 4) Shibata-Hamaguchi A, Ishida C, Iwasa K, et al. Prevalence of spinocerebellar degenerations in the Hokuriku district in Japan. *Neuroepidemiology* 2009; 32: 176-183.
- 5) Ruado L, Melo C, Silva MC, et al. The global epidemiology of hereditary ataxia and spastic paraplegia: a systematic review of prevalence studies. *Neuroepidemiology* 2014; 42: 174-83.

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

なし

2.実用新案登録

なし

3.その他
なし

運動失調症患者登録・自然歴調査 J-CAT

研究分担者 高橋祐二¹⁾、石川欽也²⁾、宇川義一³⁾、吉良潤一⁴⁾、桑原 聡⁵⁾、佐々木秀直⁶⁾、勝野雅央⁷⁾、高嶋 博⁸⁾、瀧山嘉久⁹⁾、辻 省次¹⁰⁾、花島律子¹¹⁾、小野寺理¹²⁾、吉田邦広¹³⁾、阿部康二¹⁴⁾、池田佳生¹⁵⁾、水澤英洋¹⁾

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

研究要旨

脊髄小脳変性症(SCD)を対象とした患者登録システム J-CAT を構築し、臨床情報の収集、遺伝子検査による病型確定、病型別の前向き自然歴調査、新規原因遺伝子探索を行った。2018年3月時点で438例の登録が得られ、218例で遺伝子検査（一次スクリーニング）が完了した。全体の40%で病型が確定した。病原性変異未同定の家系の一部は、臨床ゲノム情報統合データベース整備事業と連携し、全エクソーム解析を開始した。

このように J-CAT は発足後順調に進捗している。今後は、病原性変異未同定家系の遺伝子解析をさらに進め、診断精度の向上・分子疫学の解明・新規病因遺伝子の探索を目指す。さらに、SCA31 を代表とする重要な病型の前向き自然歴調査体制を整備していく。

A. 研究目的

本研究では、脊髄小脳変性症(SCD)を対象に、患者登録システム J-CAT(Japan Consortium of ATaxia)を構築し、1) 必要な臨床情報を伴う患者登録、2) 遺伝子検査による診断精度の向上、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。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、の構築を行った。研究期間内に患者登録を推進した。実際にシステム稼働後に寄せられた要望に対応して、より登録・臨床情報入力が簡便にかつ正確に行われるよう、システム改修を行った。

登録された症例に関しては、全例において頻度の高い疾患(SCA1, SCA2, MJD/SCA3, SCA6, SCA8, SCA12, SCA17, SCA31, SCA36, DRPLA)のスクリーニングを行った。その結果を検体提出後3ヶ月以内に主治医に報告する。変異陰性症例については全エクソーム解析を含めた追加解析に進んだ。

(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

2018年3月現在、全国43都道府県163施設から合計438名の登録が得られた。特に年度後半は、月40名前後の登録がコンスタントに得られている。登録患者の男女比はほぼ1:1、全体の2/3が家族性であった。発症年齢は50代、ついで40代が多かったが、30歳以下の若年発症例も全体の15%程度を占めていた。SARA scoreは15点以下が全体の60%以上を占め、比較的軽症の段階からの登録が達成できていると考えられた。

登録した症例に対しては、一次解析としてトリプレットリピート病及びSCA31の遺伝子検査を行い結果を返却している。現在のところ218例において一次スクリーニングが完了している。turn around time(登録から一次解析結果返却まで)は3ヶ月以内を達成している。遺伝子解析の結果は、SCA6: 30例(14%)、SCA31:24例(11%)、MJD/SCA3: 18例(8%)、DRPLA:7例(3%)、SCA1: 3例(1%)、SCA2: 2例(1%)、SCA36: 2例、SCA8: 1例、病原性変異未同定:132例(60%)であった。これら病原性変異未同定の家系のうち、30家系に対しては、臨床ゲノム情報統合データベース整備事業と連携し、全エクソーム解析を開始した。

D. 考察

遺伝子解析を進めた結果、病型が確定された患者の登録数も増えてきている。代表的な病型については研究分科会を構成して、登録情報を活用した前向き自然歴調査を推進する必要がある。その為の基礎データとして、担当医師の協力の下に、各登録患者の年次データをアップデートしていく予定である。

E. 結論

J-CATは発足後順調に進捗している。今後は、病原性変異未同定家系の遺伝子解析をさらに進め、診断精度の向上・分子疫学の解明・新規病因遺伝子の探索を目指す。さらに、SCA31、本研究班において疾患概念を提唱したIDCA (Idiopathic Cerebellar Ataxia)を代表とする重要な病型の前向き自然歴調査体制を整備していく。そのために、

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を整備する。

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

Yuka Hama, Masahiro Kanai, Shoko Watanabe, Hiroyuki Ishiura, Jun Mitsui, Jun Yoshimura, Koichiro Doi, Shinichi Morishita, Shoji Tsuji, Miho Murata, Yuji Takahashi. A stratified approach for mutational analysis delineates molecular epidemiology of early-onset SCD in the Japanese population. The 69th American Academy of Neurology Annual Meeting Boston, USA (2017)

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

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	29. 脊髄小脳変性症	水澤英洋、 山口修平、 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	3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 神経2018	中外医学社	東京	2018	216-221
池田佳生	遺伝性脊髄小脳変性症 分子病態の最新トピッ クス	鈴木則宏ら	Annual Review 神経 2018	中外医学社	東京	2018	34-43
石川欽也	脊髄小脳変性症、筋萎 縮性側索硬化症	星恵子、 青木峰芳、 齋藤英胤、 増子佳世、 三木知博、 水谷顕洋、 武藤章弘、 山下直美	やさしい臨床医 学テキスト第4版	薬事日報社	東京	2018	37-40
安藤昭一郎、 他田正義、 小野寺理	【小脳疾患の分子病 態】 遺伝性脊髄小脳変 性症の分子病態.	宇川 義一	運動失調のみか た、考え方 -小脳 と脊髄小脳変性 症	中外医学社	東京	2017	228-241
他田正義、 小野寺理	【小脳疾患の治療戦 略】 薬物療法	宇川 義一	運動失調のみか た、考え方 -小脳 と脊髄小脳変性 症	中外医学社	東京	2017	310-320
瀧山嘉久	痙性対麻痺 (HAMを 含む).	福井次矢ら	今日の治療指針 2017	医学書院	東京	2017	922-923
瀧山嘉久	Baclofen髄注療法	水澤英洋ら	神経疾患最新の 治療2018-2020	南江堂	東京	2018	74-76
宮井一郎	運動療法・リハビリテ ーション 次世代型リ ハビリテーション	辻省次、 祖父江元	神経疾患治療ス トラテジー 既存 の治療・新規治 療・今後の治療と 考え方	中山書店	東京	2017	187-194

服部憲明, 宮井一郎	小脳疾患の治療戦略 リハビリテーション	宇川義一	運動失調のみか た,考えかた-小脳 と脊髄小脳変性 症-	中外医学社	東京	2017	321-331
宮井一郎	脳卒中の神経リハビリ テーション 新しい ロジック	宮井一郎	脳卒中の神経リ ハビリテーション 新しいロジック と実践	中外医学社	東京	2017	1-29
吉田邦広	孤発性SCDとはなにか	宇川義一	運動失調のみか た,考えかた-小脳 と脊髄小脳変 性症-	中外医学社	東京	2017	242-250

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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
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
Hu Y, Hashimoto Y, Ishii T, Rayle M, Soga K, Sato N, Okita M, Higashi M, Ozaki K, Mizusawa H, Ishikawa K, Yokota T	Biochemical features of genetic Creutzfeldt-Jakob disease with valine-to-isoleucine substitution at codon 180 on the prion protein gene.	Biochem Biophys Res Commun.	496(4)	1055-1061	2017
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	23(2)	20-23	2017

Yamashita T, Mitsui J, Shimozawa N, akashi ma S, Umemura H, Saito K, Takemoto M, Hishikawa N, Ohta Y, Matsukawa T, Ishiura H, Yoshimura J, Doi K, Morishita S, Tsuji S, <u>Abe K</u>	Ataxic form of autosomal recessive PEX10-related peroxisome biogenesis disorders with a novel compound heterozygous gene mutation and characteristic clinical phenotype.	J Neurol Sci.	375	424-429	2017
Yabe I, Yaguchi H, Kato Y, Miki Y, Takahashi H, Tanikawa S, Shirai S, Takahashi I, Kimura M, Hama Y, Matsushima M, Fujioka S, Kano T, Watanabe M, Nakagawa S, Kunieda Y, <u>Ikeda Y</u> , Hasegawa M, Nishihara H, Ohtsuka T, Tanaka S, Tsuboi Y, Hatakeyama S, Wakabayashi K, Sasaki H.	Mutations in bassoon in individuals with familial and sporadic progressive supranuclear palsy-like syndrome.	Sci Rep.	8	819	2018
Hirayanagi K, <u>Ikeda Y</u> .	Response to the letter to the editor regarding an article "Bilateral striatal necrosis caused by a founder mitochondrial 14459 G>A mutation in two independent Japanese families".	J Neurol Sci.	380	283-284	2017
Hirayanagi K, Okamoto Y, Takai E, Ishizawa K, Makioka K, Fujita Y, Kaneko Y, Tanaka M, Takashima H, <u>Ikeda Y</u> .	Bilateral striatal necrosis caused by a founder mitochondrial 14459 G>A mutation in two independent Japanese families.	J Neurol Sci.	378	177-181	2017
Nagashima K, Furuta N, Makioka K, Fujita Y, <u>Ikeda M</u> , <u>Ikeda Y</u> .	An analysis of prognostic factors after percutaneous endoscopic gastrostomy placement in Japanese patients with amyotrophic lateral sclerosis.	J Neurol Sci.	376	202-205	2017
Harigaya Y, Matsukawa T, Fujita Y, Mizushima K, Ishiura H, Mitsui J, Morishita S, Shoji M, <u>Ikeda Y</u> , Tsuji S.	Novel GBE1 mutation in a Japanese family with adult polyglucosan body disease.	Neurol Genet.	3	e138	2017

Iwama K, Mizuguchi T, Takanashi JI, Shibayama H, Shichiji M, Ito S, Oguni H, Yamamoto T, Sekine A, Nagamine S, Ikeda Y, Nishida H, Kumada S, Yoshida T, Awaya T, Tanaka R, Chikuchi R, Niwa H, Oka YI, Miyatake S, Nakashima M, Takata A, Miyake N, Ito S, Saitsu H, Matsumoto N.	Identification of novel SNORD118 mutations in seven patients with leukoencephalopathy with brain calcifications and cysts.	Clin Genet.	92	180-187	2017
池田佳生	脊髄小脳変性症 (SCD)-最新診療マニュアル 血液・髄液検査.	Clinical Neuroscience	35	1076-1079	2017
池田佳生	常染色体優性遺伝性脊髄小脳変性症の最近の話題	Brain and Nerve	69	891-900	2017
池田佳生	脊髄小脳変性症・多系統萎縮症の病態と治療に関する話題.	難病と在宅ケア	23	56-60	2017
池田佳生	ニューロジェネティクス新時代：脊髄小脳変性症.	Clinical Neuroscience	36	210-212	2018
Itaya S, Kobayashi Z, Ozaki K, Sato N, Numasawa Y, <u>Ishikawa K</u> , Yokota T, Matsuda H, Shintani S.	Spinocerebellar ataxia type 31 with blepharospasm.	Internal Medicine	Feb 9. [Epub ahead of print]		2018
Hu Y, Hashimoto Y, Ishii T, Rayle M, Soga K, Sato N, Okita M, Higashi M, Ozaki K, Mizusawa H, <u>Ishikawa K</u> , Yokota T.	Sequence configuration of spinocerebellar ataxia type 8 repeat expansions in a Japanese cohort of 797 ataxia subjects.	Journal of the Neurological Sciences	Nov15; 382	87-90	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.	Journal of the Neurological Sciences.	Oct 15;381	4-6	2017
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, Iizusawa H, Nagai Y, <u>Ishikawa K</u> .	Regulatory role of RNA chaperone TDP-43 for RNA misfolding and repeat-associated translation in SCA31.	Neuron	Apr 5;94(1)	108-124	2017
Hanajima R, Tanaka N, Tsutsumi R, Enomoto H, Abe M, Nakamura K, Kobayashi S, Hamada M, Shimizu T, Terao Y, <u>Ugawa Y</u> .	The effect of age on the homotopic motor cortical long-term potentiation-like effect induced by quadripulse stimulation.	Exp Brain Res.	235(7)	2103-2108.	2017
Groiss SJ, Mochizuki H, Nakatani-Enomoto S, Otani AK, <u>Ugawa Y</u> .	Impairment of triad conditioned facilitation in amyotrophic lateral sclerosis.	Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration	http://dx.doi.org/10.1080/21678421.2017.13216		
Matsumoto H, <u>Ugawa Y</u>	A pitfall in magnetic stimulation for measuring central motor conduction time.	Clin Neurophysiol	128(11)	2332-2333	2017
Ilkka L, Murakami T, Hirata A, <u>Ugawa Y</u>	Where and what TMS activates: experiments and modeling.	Brain Stimul	11(1)	166-174.	2018
Iwamuro H, Tachibana Y, <u>Ugawa Y</u> , Saito N, Nambu A.	Information processing from the motor cortices to the subthalamic nucleus and globus pallidus and their somatotopic organizations revealed electrophysiologically in monkeys.	Eur J Neurosci	46(11):	2684-2701.	2017
Inomata-Terada S, Tokushige S, Matsuda S, Yugeta A, Hamada M, <u>Ugawa Y</u> , Terao Y	Saccadic eye movements in Spinocerebellar Degeneration – study of saccades in eight directions	Clin Neurophysiol	128(9)	e176,	2017

Terao Y, Fukuda H, Tokushige S, Inomata-Terada S, <u>Ugawa Y</u>	How Saccade Intrusions Affect Subsequent Motor and Oculomotor Actions?	Front Neurosci	12(10)	608	2017
Terao Y, Fukuda H, Tokushige S, Inomata-Terada S, Yugeta A, Hamada M, <u>Ugawa Y</u>	Distinguishing spinocerebellar ataxia with pure cerebellar manifestation from multiple system atrophy (MSA-C) through saccade profiles.	Clin Neurophysiol	28(1)	31-43	2017
他田正義、横関明男、小野寺理	【遺伝性脊髄小脳失調症の病態と治療展望】 本邦における遺伝性脊髄小脳変性症の全体像	Brain Nerve	69	879-890	2017
他田正義、小野寺理	脊髄小脳変性症(SCD)-最新診療マニュアル】 治療と介護の現状 パーキンソンズム	Clinical Neuroscience	35	1097-1100	2017
Yamasaki R, Yamaguchi H, Matsushita T, Fujii T, Hiwatashi A, <u>Kikura J.</u>	Early strong intrathecal inflammation in cerebellar type multiple system atrophy by cerebrospinal fluid cytokine/chemokine profiles: a case control study.	J Neuroinflammation	14	89	2017
Yamamoto T, Asahina M, Yamanaka Y, Uchiyama T, Hirano S, Fuse M, Koga Y, Sakakibara R, <u>Kuwabara S</u>	Postvoid residual predicts the diagnosis of multiple system atrophy in Parkinsonian syndrome. J Neurol Sci 2017; 381: 230-4	J Neurol Sci	381	230-234	2017
Yoshida K, <u>Kuwabara S</u> , Nakamura K, Abe R, Matsushima A, Bepu M, Yamanaka Y, Takahashi Y, Sasaki H, Mizusawa H;	Idiopathic cerebellar ataxia (IDCA): Diagnostic criteria and clinical analyses of 63 Japanese patients.	J Neurol Sci.	384	30-35	2018
Shirai S, Yabe I, Matsushima M, Ito YM, Yoneyama M, <u>Sasaki H</u>	Quantitative evaluation of gait ataxia by accelerometers.	J Neurol Sci	358(1-2)	253-8	2015
Hama Y, Katsu M, Takigawa I, Yabe I, Matsushima M, Takahashi I, Katayama T, Utsumi J, <u>Sasaki H</u>	Genomic copy number variation analysis in multiple system atrophy.	Mol Brain	10(1)	54	2017;

Shindo K, Tsuchiya M, Ichinose Y, Koh K, Hata T, Yamashiro N, Kobayashi F, Nagasaka T, <u>Takiyama Y</u>	Vasomotor regulation in patients with multiple system atrophy.	J Neural Transm (Vienna)	124	477-481	2017
Shindo K, Tsuchiya M, Ichinose Y, Koh K, Hata T, Yamashiro N, Kobayashi F, Nagasaka T, and <u>Takiyama Y</u>	Pre- and postganglionic vasomotor dysfunction causes distal limb coldness in multiple system atrophy.	J Neurol Sci	380	191-195	2017
瀧山嘉久	遺伝性痙性対麻痺のゲノム医療	神経内科	86	672-677	2017
瀧山嘉久	遺伝性痙性対麻痺とその分類	Clinical Neuroscience	35	1053-1056	2017
高 紀信、 瀧山嘉久	Boucher-Neuhauser症候群の新規原因遺伝子 <i>PNPLA6</i>	神経内科	88	204-210	2018
Doi H et al.	Cerebellar ataxia-dominant phenotype in patients with ERCC4 mutations	J Hum Genet.	Feb 5.	[Epub ahead of print]	2018

Walsh RR, Krismer F, Galpern WR, Wenning GK, Low PA, Halliday G, Koroshetz WJ, Holtzman J, Quinn NP, Rascol O, Shaw LM, Eidelberg D, Bower P, Cummings JL, Abler V, Biederman J, Bitan G, Brooks DJ, Brundin P, Fernandez H, Fortier P, Freeman R, Gasser T, Hewitt A, Höglinger GU, Huentelman MJ, Jensen PH, Jeromin A, Kang UJ, Kaufmann H, Kellerman L, Khurana V, Klockgether T, Kim WS, Langer C, LeWitt P, Masliah E, Meissner W, Melki R, Ostrowitzki S, Piantadosi S, Poewe W, Robertson D, Roemer C, Schenk D, Schlossmacher M, Schmahmann JD, Seppi K, Shih L, Siderowf A, Stebbins GT, Stefanova N, <u>Tsuji S</u> , Sutton S, Zhang J.	Recommendations of the Global Multiple System Atrophy Research Roadmap Meeting.	Neurology.	90	74–82	2018
<u>Tsuji S</u> , Mitsui J.	Letter re: A genome-wide association study in multiple system atrophy.	Neurology	88	1296	2017
Mitsui J, Koguchi K, Momose T, Takahashi M, Matsukawa T, Yasuda T, Tokushige SI, Isehiura H, Goto J, Nakazaki S, Kondo T, Ito H, Yamamoto Y, <u>Tsuji S</u> .	Three-Year Follow-Up of High-Dose Ubiquinol Supplementation in a Case of Familial Multiple System Atrophy with Compound Heterozygous COQ2 Mutations.	Cerebellum	16	664–972	2017
Kawano T, Hattori N, Uno Y, Kitajo K, Hatakenaka M, Yagura H, Fujimoto H, Yoshioka T, Nagasako M, Otomune H, <u>Miyai I</u> .	Large-Scale Phase Synchrony Reflects Clinical Status After Stroke: An EEG Study.	Neurorehabilitation and Neural Repair	31(5)	561-570	2017

Fujimoto H, Mihara M, Hattori N, Hatakenaka M, Yagura H, Kawano T, <u>Miyai I</u> , Mochizuki H.	Neurofeedback-induced facilitation of the supplementary motor area affects postural stability.	Neurophotonics	4(4)	045003	2017
Yang N, An Q, Yamakawa H, Tamura Y, Yamashita A, Takahashi K, Kinomoto M, Yamasaki H, Itkonen M, Alnajjar FS, Shimoda S, Asama H, Hattori N, <u>Miyai I</u> .	Clarification of muscle synergy structure during standing-up motion of healthy young, elderly and post-stroke patients.	IEEE International Conference on Rehabilitation Robotics	1(1)	19-24	2017
乙宗宏範, 三原雅史, <u>宮井一郎</u>	パーキンソン病診療Q&A Paradoxical gaitの機序とリハビリテーション	Frontiers in Parkinson Disease	10(2)	104-106	2017
<u>宮井一郎</u>	ニューロモデュレーションを用いたリハビリテーション	Clinical Neuroscience	35(5)	593-597	2017
畠中めぐみ, 矢倉 一, <u>宮井一郎</u>	どうする？ リハビリテーションにおけるDVT リハビリテーション病院における深部静脈血栓対策 森之宮病院	Journal of Clinical Rehabilitation	26(4)	352-358	2017
<u>宮井一郎</u>	運動失調のリハビリテーション	Clinical Neuroscience	35(9)	593-597	2017
藤本宏明, 三原雅史, <u>宮井一郎</u>	歩行再建とニューロモジュレーション	理学療法ジャーナル	51(10)	913-920.	2017
Nakamura K, <u>Yoshida K</u> , Matsushima A, et al. (計13名)	Natural history of spinocerebellar ataxia type 31: a 4-year prospective study.	Cerebellum	16	518-524	2017
Satake T, Yamashita K, Hayashi K, et al. (計15名)	MTCL1 plays an essential role in maintaining Purkinje neuron axon initial segment.	EMBO J	36	1227-1242	2017
Matsushima A, <u>Yoshida K</u> , Genno H, et al. (計4名)	Principal component analysis for ataxic gait using a triaxial accelerometer.	J NeuroEng Rehabil	14	37	2017

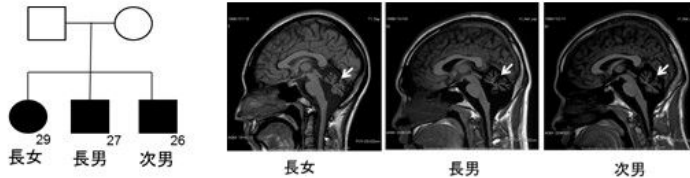
Yoshida K, Matsushima A, Nakamura K	Inter-generational instability of inserted repeats during transmission in spinocerebellar ataxia type 31.	J Hum Genet	62	923-925	2017
Yoshinaga T, Nakamura K, Ishikawa M, et al. (計10名)	A novel frameshift mutation of <i>SYNE1</i> in a Japanese family with autosomal recessive cerebellar ataxia type 8.	Hum Genome Variat	4	17052	2017
吉田邦広	皮質性小脳萎縮症	Clinical Neuroscience	35	1062-1065	2017
Yoshida K, Kuwabara S, Nakamura K, et al.(計10名)	Idiopathic cerebellar ataxia (IDCA): diagnostic criteria and clinical analyses of 63 Japanese patients.	J Neurol Sci	384	30-35	2018

常染色体劣性遺伝性小脳変性症(ARCA)の原因遺伝子同定に向けて

運動失調症の医療基盤に関する調査研究班
岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 脳神経内科学 阿部康二

最近、常染色体劣性遺伝性小脳変性症(以下ARCA)に様々なペルオキシソーム病が含まれることが分かってきており、当科からもペルオキシソーム形成に関与するPEX10遺伝子に複合ヘテロ接合体変異c.2T>C (p.M11T)/c.920G>A (p.C307Y)も持つ3兄弟例を報告している。

Yamashita T & Abe K. J Neurol Sci. 2017



遺伝子検査からのアプローチ

J-CAT(Japan Consortium of Ataxias)に積極的にARCA患者を登録し、必要に応じて全エクソーム解析等を行っていく。

その際、なるべく家系ごとに多数症例を同時登録することで、原因遺伝子特定につなげていく。

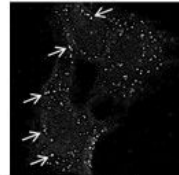
ペルオキシソーム代謝産物の測定からのアプローチ

①血清脂肪酸分析(スクリーニング)

- ・ 飽和極長鎖脂肪酸 (C24:0/C22:0, C25:0/C22:0, C26:0/C22:0)
- ・ フィタン酸
- ・ プラズマローゲン
- ・ DHA

異常があれば

②皮膚線維芽細胞の免疫染色

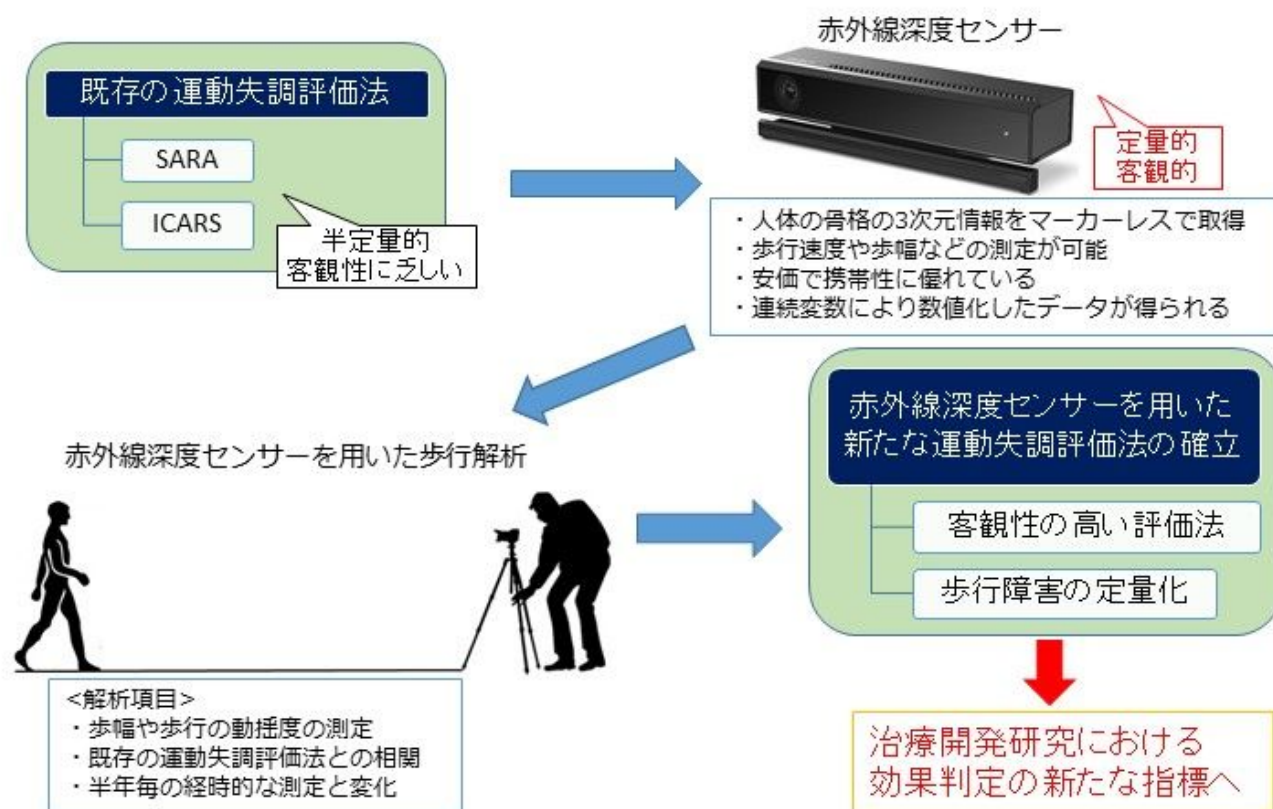


ペルオキシソーム膜タンパクである抗PMP70抗体を用いた染色例

ARCAの原因遺伝子を明らかにし、新規治療法開発へつなげる。

赤外線深度センサーを用いた定量的運動失調評価法の検討

研究分担者: 池田 佳生 (群馬大学大学院医学系研究科 脳神経内科学)



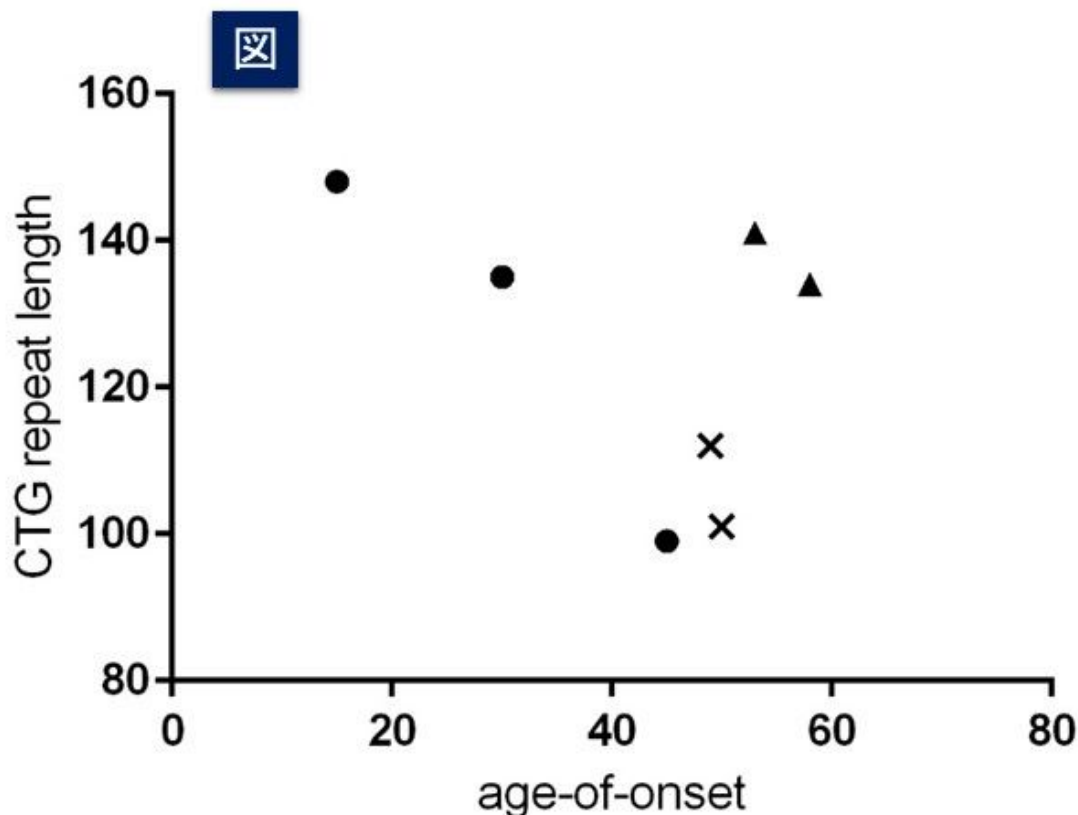
【目的】

赤外線深度センサーを備えた歩行解析装置を用いて、運動失調を客観的かつ定量的に評価する方法を確立することを目的とする。

【成果】

- 本研究にかかる施設内研究倫理申請を行い承認された。
- 対象者の登録と本装置による測定を開始した。
- 運動失調症の重症度を反映する、評価指標についての検討を行った。
- 運動失調症による歩行障害の重症度に関して、数値化・定量化に向けて期待される結果が得られた。

脊髄小脳失調症8型(SCA8)の疾患頻度解明



研究分担者: 石川欽也(東京医科歯科大学)

Hu Y. et al. "Sequence configuration of spinocerebellar ataxia type 8 repeat expansions in a Japanese cohort of 797 ataxia subjects." J Neurol Sci. 2017 Nov 15;382:87-90.より。●(は純粋なCTGリピート、×(はCTA挿入リピート、▲(は純粋なCTGリピートとCTAまたはCTG挿入型リピートのホモ接合体患者。

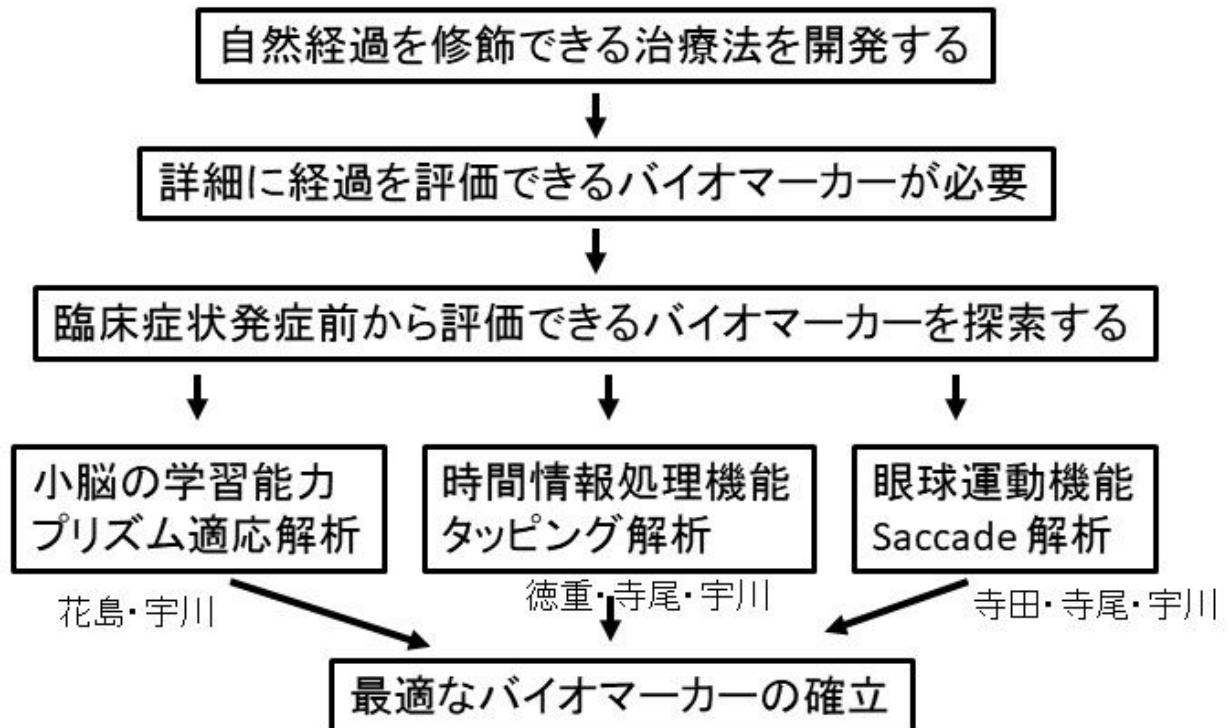
【目的】

これまで不明確であったSCA8の遺伝子診断の意義を明らかにし、同時にこの疾患の頻度と臨床像を明らかにすること。

【成果】

1. SCA8の疾患頻度は自験797名の脊髄小脳変性症患者の1.7%であった。
2. SCA8の内部配列には大まかに3種類あり、①純粋なCTGリピート、②CTA挿入リピート、③CCG挿入リピート、である。
3. SCA8の内部配列を各症例で確認し、その臨床像や発症年齢との関連を細かく検討してゆくことが本疾患の遺伝子診断の意義を明らかにするうえで非常に重要と考えられた。

運動失調症のバイオマーカーの探索



研究分担者: 宇川義一(福島県立医大神経内科)
寺尾安生、徳重真一、寺田さとみ(杏林大学細胞生理学、神経内科)
花島律子(鳥取大学神経内科)

【目的】

臨床経過フォローに最適なバイオマーカーを確立する

【成果】

1. プリズム学習による小脳学習機能解析法を確立した
2. プリズム学習の疾患における解析を施行した
3. 多施設共同でのタッピング解析システムを確立した
4. 他施設共同でタッピング解析を患者で施行している
5. 眼球運動をバイオマーカーの一つとして提案した

小脳性運動失調の新たな定量評価法開発

iPatax: iPadを用いた 上肢運動機能評価システム



検査説明と条件設定

試験の実際

Li 等速直線運動



Ci 等速曲線運動



視標追跡法による等速直線反復運動試験と等速曲線反復運動試験：直線上または円周上等速で反復移動する視標を利き手示指で1分間追跡し、視標と指の距離、速度、加速度を測定し、変動係数(CV=母集団の標準偏差/平均値)を算出した。

Kinectを用いた 3次元歩行解析システム



アプリケーション画面における骨格認識



歩行課題と測定の実際



研究分担者：小野寺 理 (新潟大学脳研究所 神経内科)

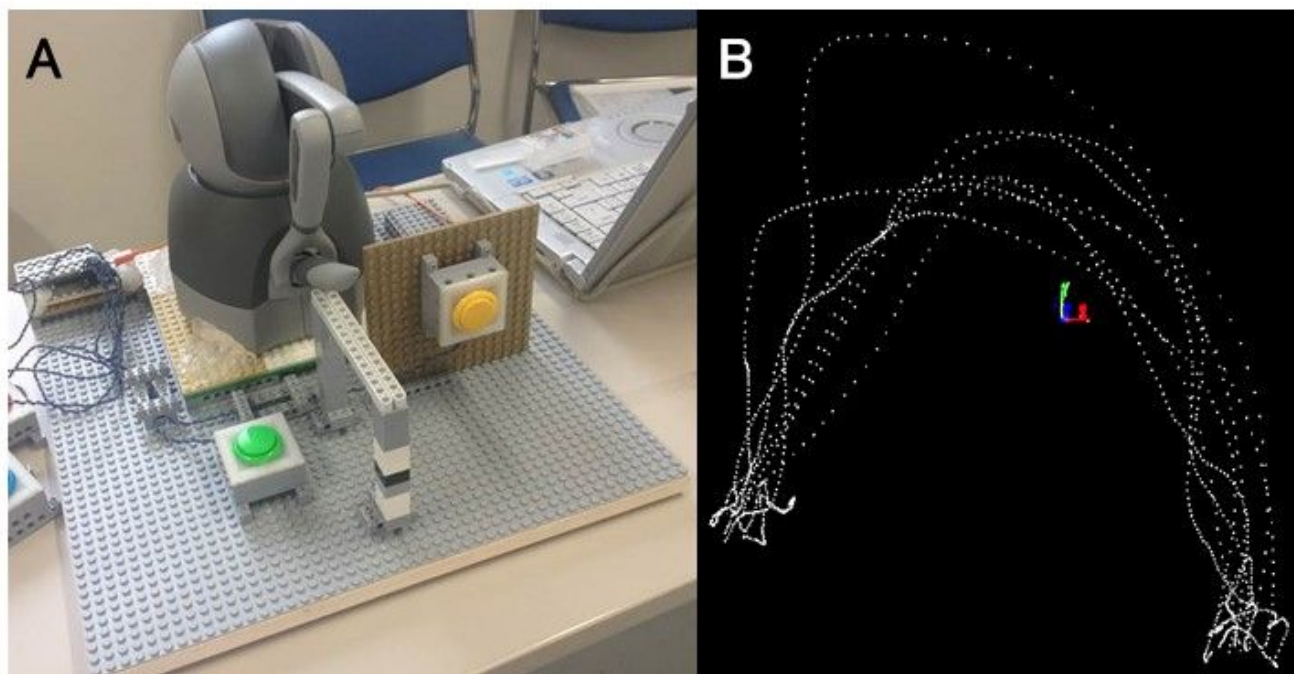
【目的】

運動失調症の臨床試験において病態抑止薬の有効性を示すためには、緩徐に進行する症状を鋭敏に検出する定量評価法の開発が欠かせない。本研究では、「いつでも、どこでも、誰でも簡単に」実施可能な小脳性運動失調の定量評価法を開発した。

【成果】

1. iPad® (Apple) を用いた上肢運動機能評価システム (iPatax: iPad Application for Evaluating Ataxia) を開発した：iPatax が小脳性運動失調の重症度、自然歴、治療効果の判定に有用であること、小脳機能として重要な運動学習を評価できることを示した。
2. Kinect® (Microsoft) を用いた3次元歩行解析システムを開発した：小脳性歩行の特徴と重症度評価における有用性を示した。

小脳失調症患者の定量的上肢機能評価



研究分担者: 勝野雅央(名古屋大学)

【目的】

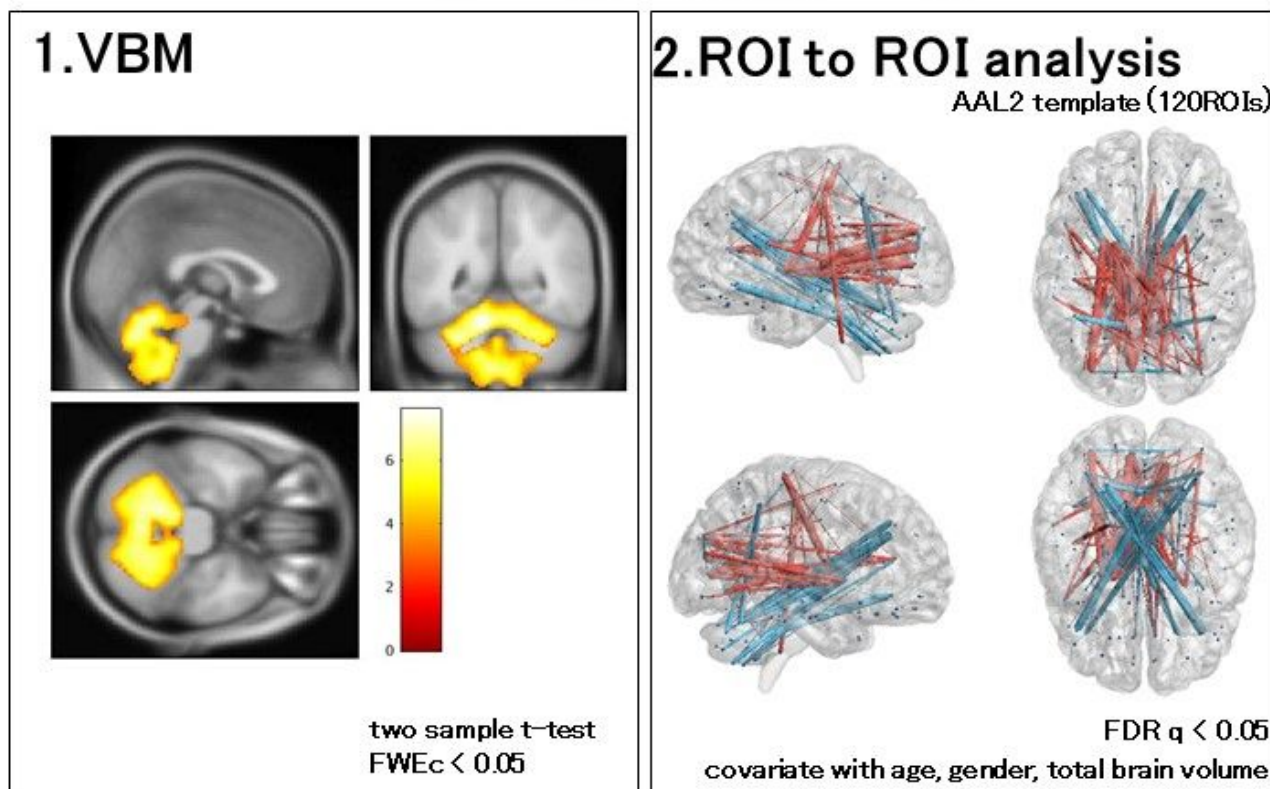
脊髄小脳変性症患者の上肢運動機能を定量的に評価し、その重症度を適切に反映する臨床的バイオマーカーを開発する。

【成果】

1. 3次元触覚/力覚インターフェイスデバイスであるGeomagic Touch (日本バイナリー株式会社)を使用し、運動失調計測装置を試作した。
2. 小脳失調患者及び健康被験者を対象に、失調の測定を試行した。

多系統萎縮症の機能的神経回路解析

MSA群 30例 vs 健常群 30例



研究分担者: 勝野雅央(名古屋大学)

【目的】

多系統萎縮症における大脳・小脳の機能的神経回路の解明。

【成果】

1. 解剖学的脳容積解析であるVBMでは小脳萎縮のみを認め大脳萎縮は認めなかった。
2. 機能的神経回路解析であるROI to ROI解析では小脳から前頭葉への神経ネットワークの機能低下と後頭葉から前頭葉及び基底核への神経ネットワークの機能亢進を認めた。

多系統萎縮症のバイオマーカー探索

多系統萎縮症(MSA-C)と脊髄小脳変性症(SCD)

MSA-C

孤発性SCD

遺伝性SCD

これらは初発症状が類似しているため病初期での鑑別が困難
しかし予後は大きく異なる

**早期診断のために
バイオマーカーの検索が重要!**

【目的】

多系統萎縮症(MSA-C)と脊髄小脳変性症(SCD)の早期鑑別のため、および治療ターゲットとなるバイオマーカーについて研究する。

【方法】

MSA-CとSCD患者の臨床所見(年齢、性別、身長、体重、病歴に関する情報、神経学的所見)、画像所見(頭部MRI、頭部CT、脳血流シンチ)、検査所見(血液)を収集、比較解析する。

血液バイオマーカー探索

患者末梢血より単球を分離し、それらを炎症関連表面マーカーで標識し、フローサイトメトリー法で解析する。

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)

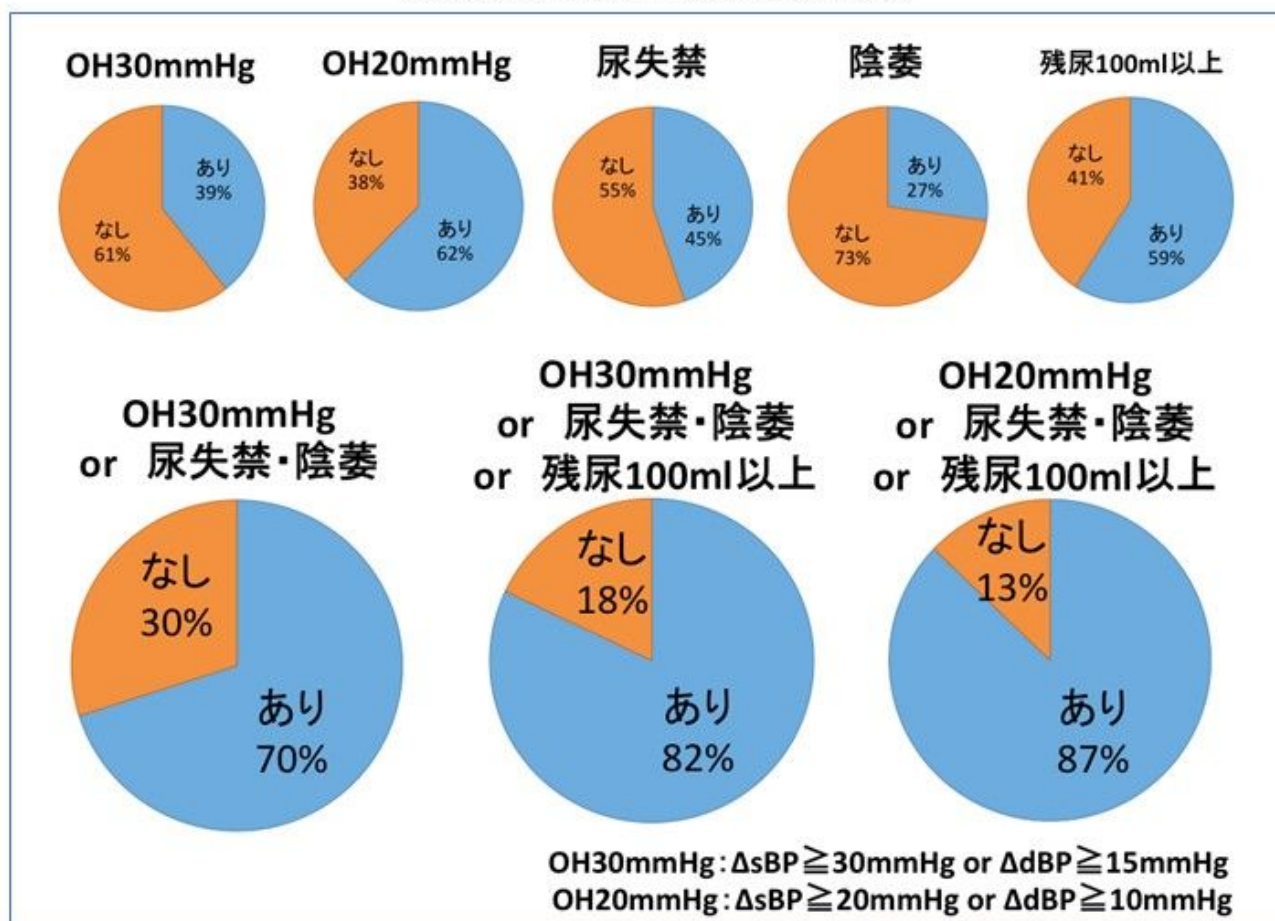
【成果】

- 1 Intermediate 単球の割合は、健常者、遺伝性SCDと比較し、MSA-Cで低下傾向であった。
- 2 CD62L+/Intermediate 単球の割合は、健常者、遺伝性SCDと比較し、MSA-Cで低下傾向であった。
- 3 CCR2+/Non-classical 単球の割合は、健常者、遺伝性SCDと比較し、MSA-Cで低下傾向であった。

多系統萎縮症診断に適切な自律神経評価

研究分担者: 桑原 聡(千葉大学大学院医学研究院・神経内科学)

自律神経機能検査項目の診断感度



【目的】

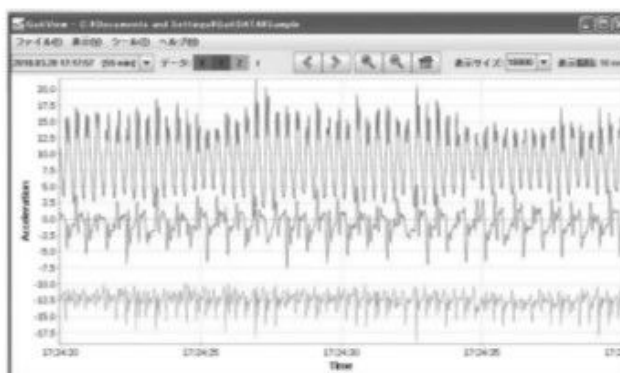
1年以上経過観察を行い最終的にGilman基準のprobable MSAと診断されたMSA症例における初診時の自律神経機能検査において、probable MSAを満たす症例頻度、ならびに(1)起立性低血圧(OH)基準緩和、(2)残尿測定を加えた場合の診断感度を検討し、早期からのMSA診断に適切な自律神経機能評価項目の組み合わせについて検討を行った。

【成果】

Probable MSAの条件(OH30mmHg、尿失禁または陰萎)を満たす症例は82例(70%)であった。「OH30mmHg、尿失禁、陰萎または残尿100ml以上」を満たす症例は96例(82%)、「OH20mmHg、尿失禁または残尿100ml以上」を満たす症例は102例(87%)であった。OH基準を20mmHgに緩和し、残尿測定を併用することはMSA診断感度を70%から87%まで上昇させることから、MSAの早期診断に有用であると考えた。

運動失調症のバイオマーカー

三次元加速度センサーを用いた運動失調性歩行の定量解析



(ベッドサイドで評価可能)

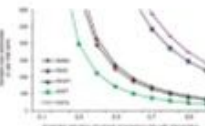
- 生理学的重症度指標
失調性歩行の定量化
上肢機能の定量化

(血液・髄液で分析)

- 鑑別診断、病態と相関する分子マーカー
例 :miRNA

9-Hole Peg Test (9HPT)

- 9つのピンを9カ所の穴に立てて戻すのにかかる時間を測定する。
- 上肢機能を反映する。
- 利手、非利手でそれぞれ行う。
- 進行抑制を検出するのに、SARAよりもsample sizeが少なく済むと報告されている。



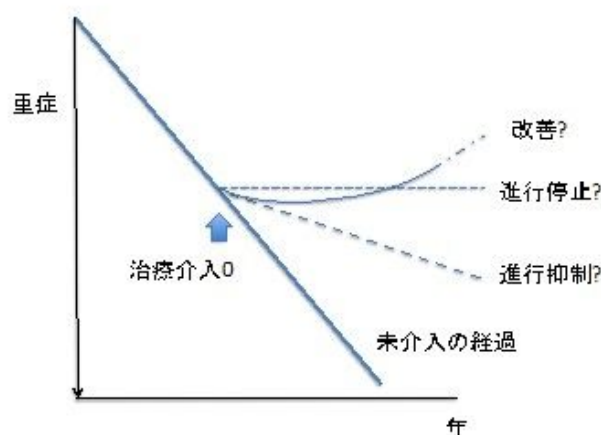
Schmitz-Hübich T, et al. Neurology 2010



- 目的
早期診断
診断と治療評価

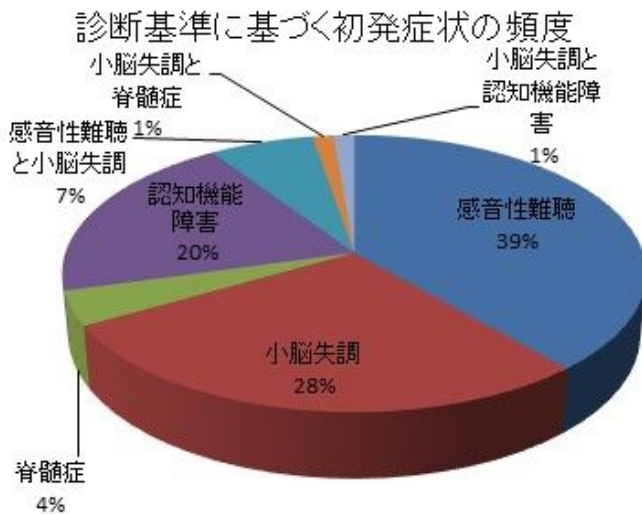


進行度の継時的変化

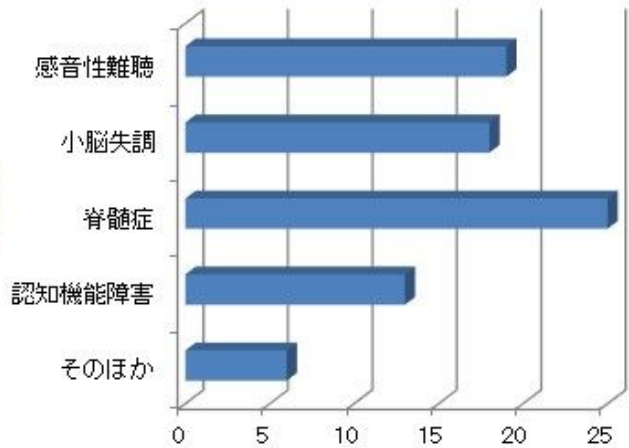


- ⊗ 評価には自然歴データが必要
- ⊗ 対象は独歩可能な早期例
- ⊗ SCA1は運動失調で初発 → 歩行障害の鋭敏な評価法が必要

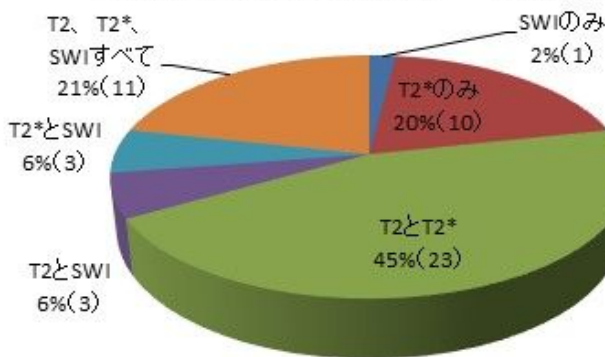
脳表ヘモジデリン沈着症の実態調査



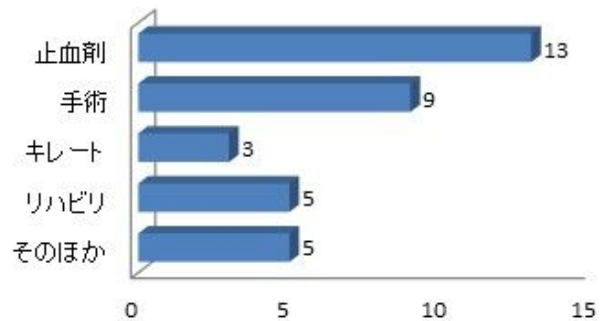
続発症状の分布



診断に用いられたMRIシーケンス



治療の有無、内容



研究分担者: 高尾昌樹(埼玉医科大学国際医療センター)

【目的】

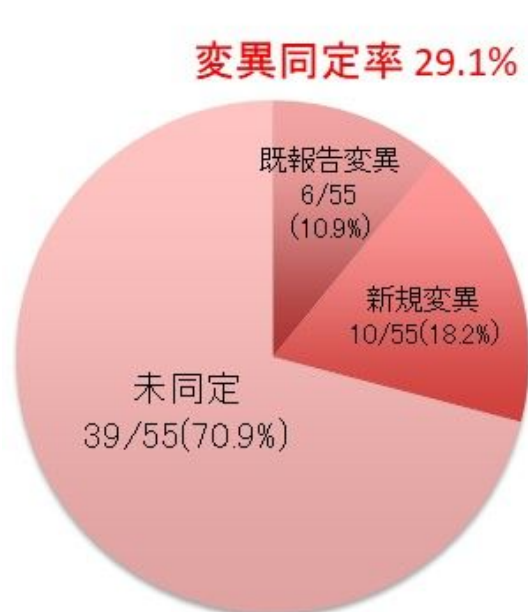
①脳表ヘモジデリン沈着症の本邦における診断・治療実態の調査②本疾患の早期発見と治療の検討

【成果】

1. 日本神経学会会員を対象としたアンケートを作成・発送を終了した。2. アンケートの結果を整理、集計し、現時点における本邦でのヘモジデリン沈着症につき、古典型、限局型、非典型に分けたうえでの疾患特性および本疾患の診断のために行われてる検査、治療内容について明らかにした。3. 本邦において本疾患に対して積極的に治療が行われていることに鑑み、次年度は治療内容を詳細に調査するととして準備を開始した。

小脳失調症の網羅的遺伝子診断

- ▶ 遺伝性小脳失調症 (SCA1, 2, 3, 6, 7, 8, 12, 31, DRPLA) のリピート伸張異常陰性、プリオン遺伝子変異陰性) 55 症例のエクソーム解析結果



既報告変異	
遺伝子	報告されている表現型
<i>CACNA1A</i>	SCA6/episodic ataxia
<i>KCND3</i>	SCA13
<i>GRID2</i>	mild adult-onset cerebellar ataxia
<i>DNMT1</i>	Cerebellar ataxia, Deafness & Narcolepsy
<i>PEX10</i>	Ataxia + Motor Neuropathy
<i>NOTCH3</i>	CADASIL
新規変異	
遺伝子	報告されている表現型
<i>PRKCG</i>	SCA14
<i>TMEM240</i>	SCA21
<i>ELOVL4</i>	SCA34
<i>CCDC88C</i>	SCA40
<i>KCNA1 (2 family)</i>	Episodic ataxia
<i>SPG7</i>	SPG7
<i>SPG21</i>	SPG21
<i>KIF1A</i>	SPG30
<i>AP5Z1</i>	SPG40

研究分担者: 高嶋博, 崎山佑介, 安藤匡宏, 樋口 雄二郎, 吉村明子, 西郷隆二, 兒玉憲人, 田代雄一, 岡本裕嗣 (鹿児島大学)

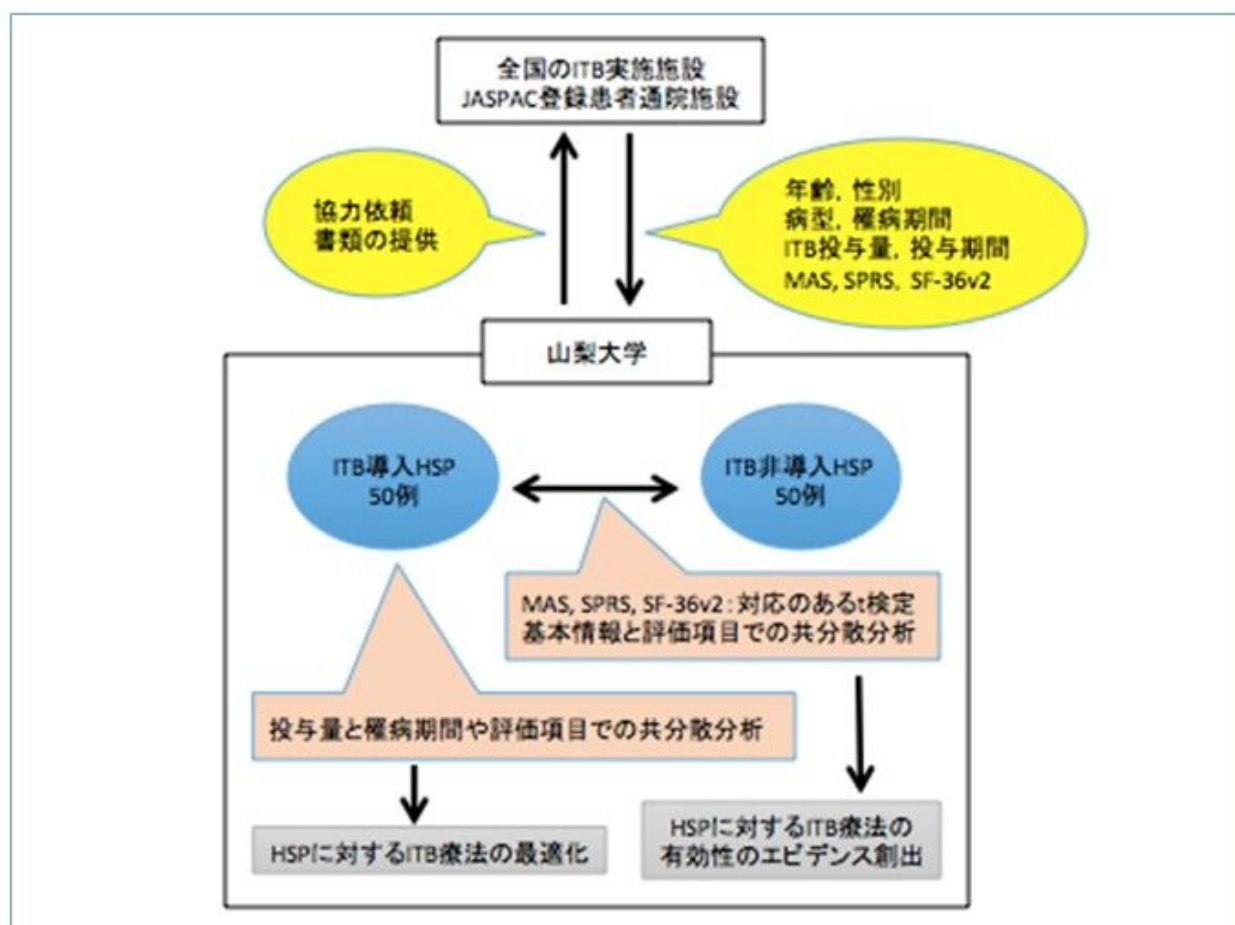
【目的】

- ① 平成28年度の本班会議において、我々は遺伝性小脳失調症の網羅的遺伝子解析として次世代シーケンサーを用いた whole exome sequencing (による網羅的遺伝子解析(エクソーム解析)の有用性を報告した。
- ② 遺伝性小脳失調症に対するエクソーム解析の解析を進め、症例数を増やしてきた。その結果について報告を行う

【成果】

1. 遺伝性小脳失調症が疑われる55症例にエクソーム解析を行い、6症例に既報告変異、10症例に新規変異を認めた。変異の同定率は29.1% (16例/55例)であった。
2. 本研究で同定された *CACNA1A* 遺伝子点変異や *KCNA1* 遺伝子変異は一般的に周期性失調症の原因として知られている。エクソーム解析は、同一遺伝子による新しい表現型を見いだす上でも有用であると考えられた。

痙性対麻痺に対するITB療法の最適化のための多施設評価



研究分担者: 瀧山嘉久・一瀬佑太(山梨大学神経内科)

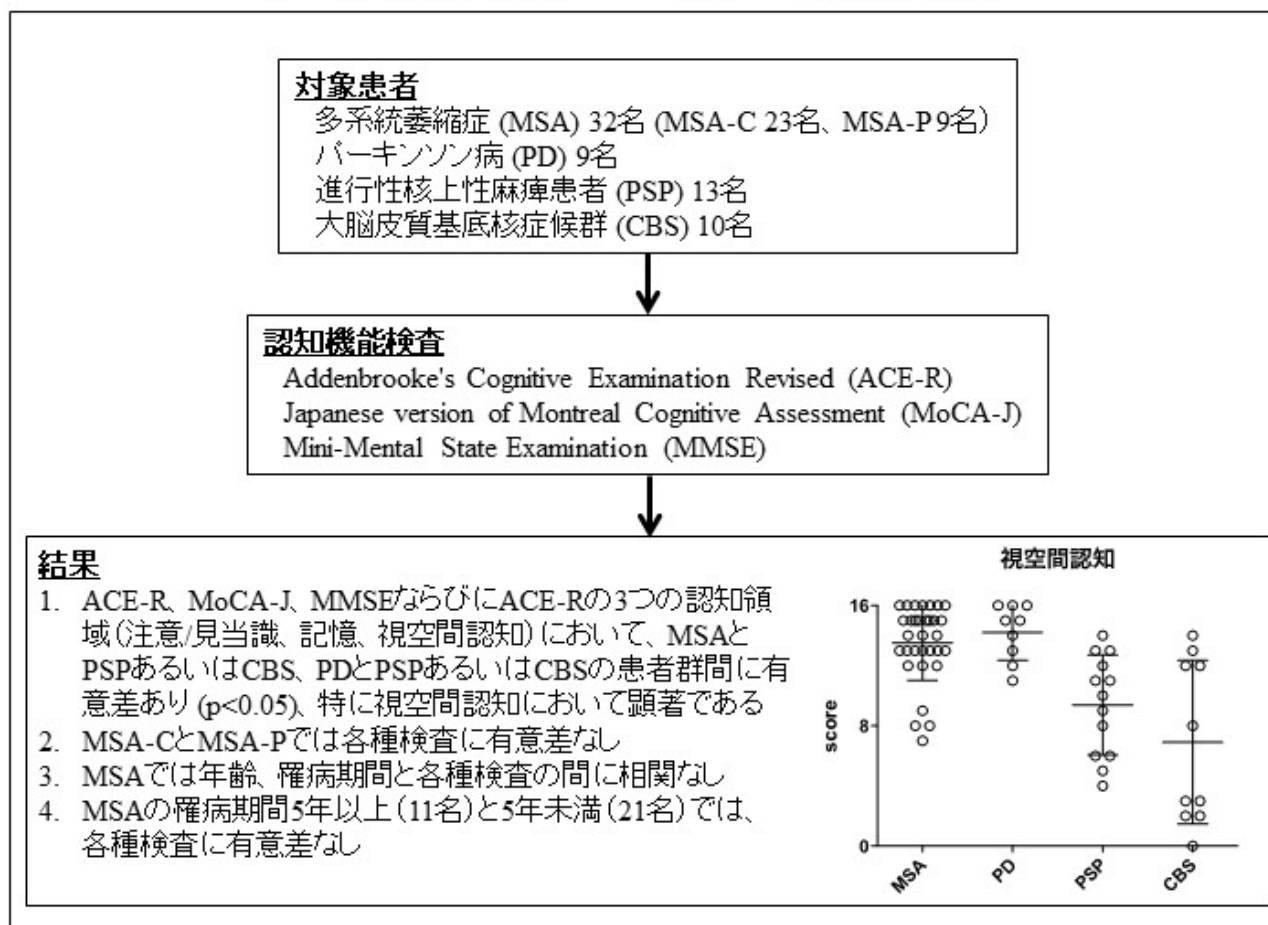
【目的】

- ①痙性対麻痺に対するITB療法治療効果の臨床的検討
- ②痙性対麻痺に対するITB療法の有効性のエビデンス創出
- ③痙性対麻痺に対するITB療法の最適化
- ④痙性対麻痺に対するITB療法の更なる普及

【成果】

1. 臨床評価項目の妥当性を検討した
2. 多施設共同研究計画を作成し, 近日施設内倫理申請を行う

多系統萎縮症の認知機能評価



研究分担者: 武田篤

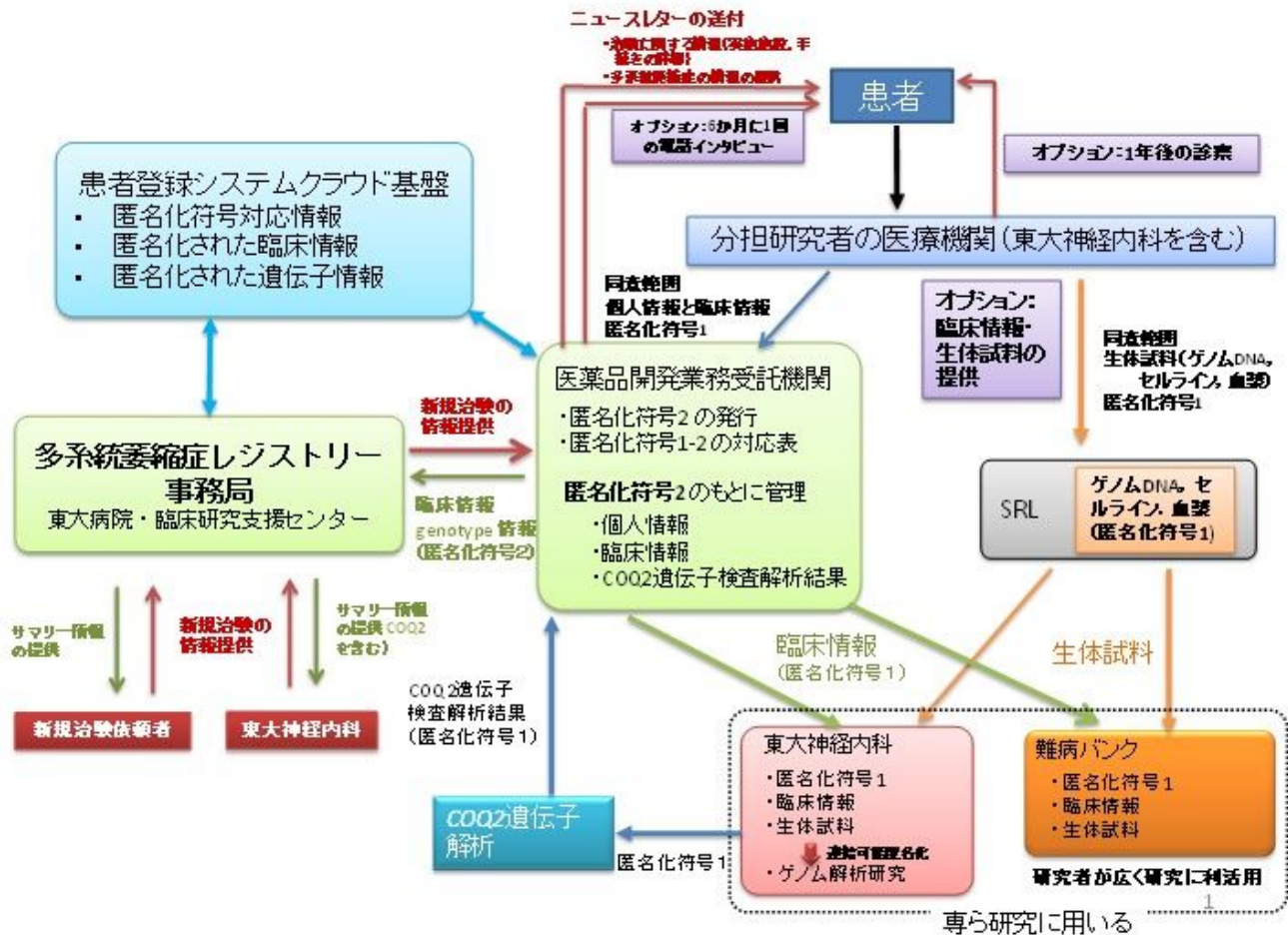
【目的】

多系統萎縮症患者の31%において認知機能障害がみられ、実行機能障害、記憶障害、視空間認知機能障害などが知られている。様々な認知機能検査を用いて、MSAの認知機能を評価し、他の神経変性疾患(パーキンソン病、進行性核上性麻痺患者、大脳皮質基底核症候群)と比較することによって、多系統萎縮症に特徴的な認知機能障害のパターンについて検討する。

【成果】

多系統萎縮症とタウオパチー(進行性核上性麻痺、大脳皮質基底核症候群)の認知機能障害は異なり、Addenbrooke's Cognitive Examination Revised (ACE-R)の視空間認知検査が両者の鑑別に有用であった。

多系統萎縮症の標準評価尺度の作成と患者登録・自然歴の調査



研究分担者:辻 省次(東京大学 分子神経学講座)

【目的】

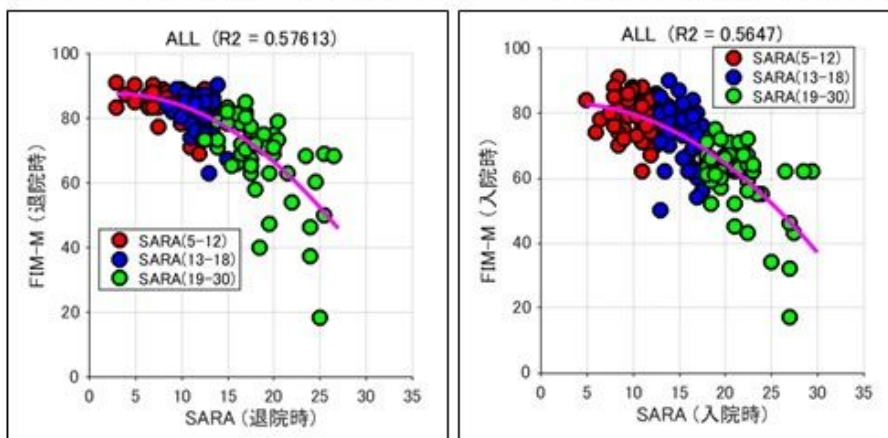
- ① 国際的に広く使用されている臨床症状の評価尺度の日本語訳を標準化し、信頼性・妥当性を検証する。
- ② 多施設共同で患者登録を行い、生体試料のバンキングと、前向きに自然歴を調査する。

【成果】

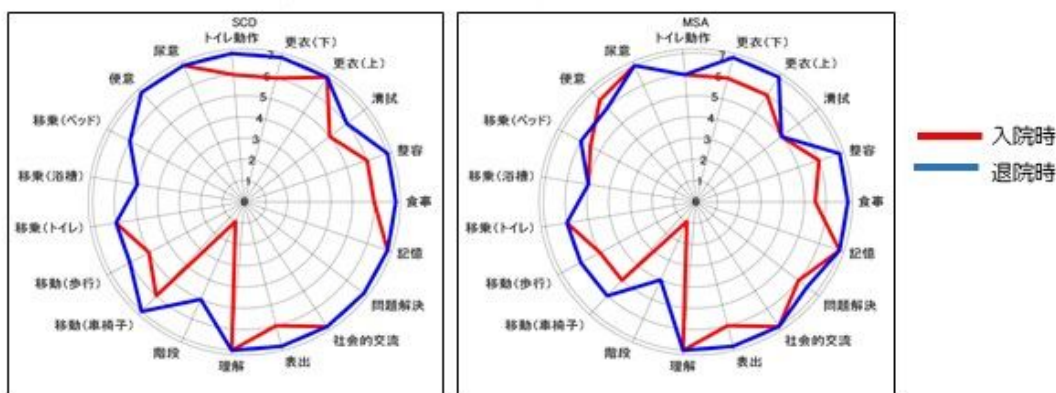
1. 日本語訳の標準化作業を行っており、今年度中に完了する見込みである。
2. 多施設共同で多系統萎縮症患者レジストリーのロジスティックスを整備した。生体試料、臨床情報の収集を開始している。

SCD・MSAに対するリハビリテーションの検証と開発・普及

運動失調の重症度(SARA)と日常生活動作(FIM-M)の関連性



リハ前後のFIM下位項目の変化



研究分担者：宮井一郎 (大道会森之宮病院神経リハビリテーション研究部)、
研究協力者：平松佑一, 乙宗宏範, 藤本宏明, 畠中めぐみ, 矢倉一 (同上),
服部憲明 (大阪大学国際情報医工情報センター臨床神経医工学寄付研究部門)

【目的】

運動失調症に対するリハ効果を臨床尺度と動作分析や脳活動測定を関連づけて評価することにより、機能改善に寄与する運動学習や運動制御機構を明らかにし、科学的根拠のあるリハ介入の質の向上に寄与する。

【成果】

1. 脊髄小脳変性症84例と多系統萎縮症20例の延べ146回の約4週間の短期集中リハ前後のSARAとFIMのデータを収集した。それと並行して、動作解析装置による歩行時のデータやバランス保持時の脳活動データも収集した。
2. 病型に関わらずSARAやFIMに対する効果は同等であった。運動失調の増悪によりFIMが急峻に低下したが、失調以外の神経学的要因、廃用性要因の改善がより重度な群での改善に繋がった可能性がある。

1. 主要項目

- 1) 孤発性 (家族歴がない*)
- 2) 成人期 (30歳以上) に緩徐に発症し, かつ進行する小脳失調症
- 3) 脳CT/MRIにて両側性の小脳萎縮

2. 除外項目 (以下に該当する患者は除外する)

- 1) 多系統萎縮症 (第2回コンセンサス会議のMSA診断基準[†]によるprobable, あるいはpossible MSAを満たす) possible MSAの基準を満たしていなくても, MSAを示唆するMRI所見[‡]がある
- 2) 遺伝性失調症 (遺伝学的検査でSCA1, 2, MJD/SCA3, 6, 8, 17, 31, DRPLAのいずれかが陽性である)
- 3) 続発性失調症 (獲得性失調症):
 - 腫瘍
 - 血管障害
 - 感染 (Epstein-Barr virus, varicella-zoster virus, など)
 - 免疫介在性 (橋本脳症, 傍腫瘍性神経症候群, グルテン失調症, 抗GAD抗体陽性失調症, など)
 - 非特異的炎症 (サルコイドーシス, Behçet病, など)
 - 脱髄性疾患 (多発性硬化症, など)
 - ミトコンドリア病
 - 中毒 (アルコール, 薬剤, など)
 - 代謝異常 (ビタミンB1, B12, E欠乏症, 甲状腺機能低下症, など)
 - その他 (小脳失調優位型の進行性核上性麻痺, Creutzfeldt-Jakob病, 脳表ヘモジデリン沈着症, など)

*以下の項目を満たす: i) 第一度, 二度近親者に類似疾患がない, ii) 両親が血族婚ではない, iii) 両親が60歳以上である, あるいは60歳以上生存した

[†] Gilman S, et al. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Neurology*. 2008;71(9):670-676.

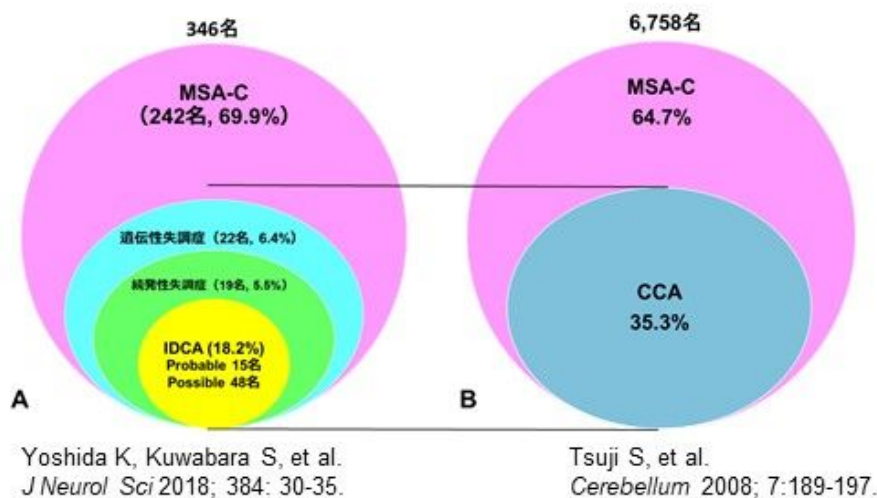
[‡] 被殻, 中小脳脚, あるいは橋の萎縮, 大脳基底核や脳幹におけるT2信号異常 (被殻後部の低信号, 被殻外側の高信号病変 (hyperintense lateral putaminal rim), 橋十字サイン (hot cross bun sign), 中小脳脚サイン (MCP hyperintensities)を含む)

<probable IDCA> 主要項目 1)–3) と除外項目 1)–3) を満たす

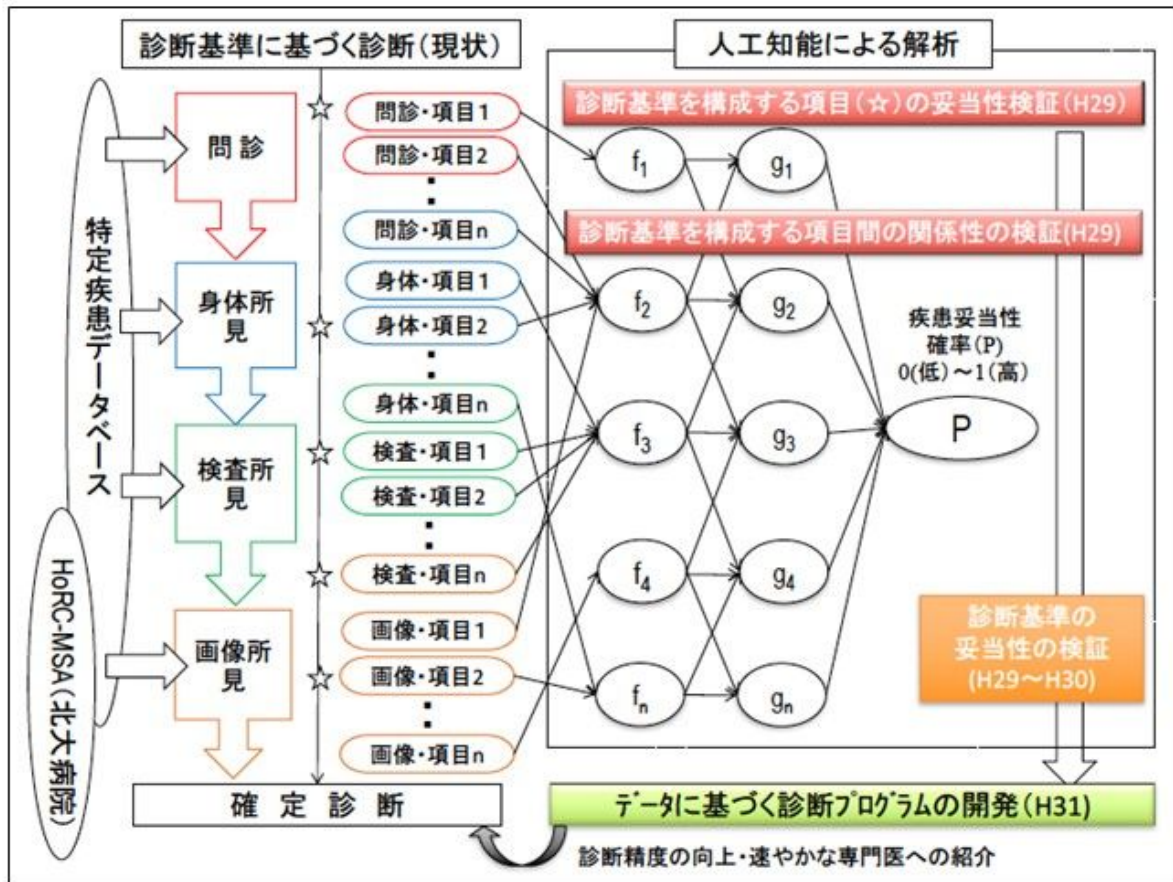
**<possible IDCA> 主要項目 1)–3) と除外項目 1), 3) を満たすが, 遺伝学的検査が未施行である
いかなる場合も発症から5年以内であれば, <possible>に含める**



上記の診断基準に基づいて信州大学, 千葉大学の過去の孤発性失調症患者を後方視的に再検討した (下図A)。その結果, 主要3項目を満たす346名の患者のうち, 約70%はMSA-Cが占めた。特発性失調症は63名 (約18%) であり, 以前の臨床調査個人票に基づいたCCAの頻度 (約35%) (下図B) の約1/2であった。本診断基準を適正に使用することにより, 従来はCCAとされた患者群から初期のMSA-C, 遺伝性失調症, 続発性失調症の一部が除外され, より精度の高い特発性小脳失調症 (IDCA) 群が抽出できると期待される。



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



【目的】

難病法制度下においては、重症度を満たす場合にのみ公費による医療費負担と疾患登録が行われることから、従来の特定疾患治療研究事業のように全症例を把握することはできない。本研究では、2004～8年度に特定疾患治療研究事業に登録のあった症例を対象に、疫学、病態、予後について明らかにする。

【成果】

1 個々の人のデータに対し、以下の式により疾患確率値を求められることを示した。

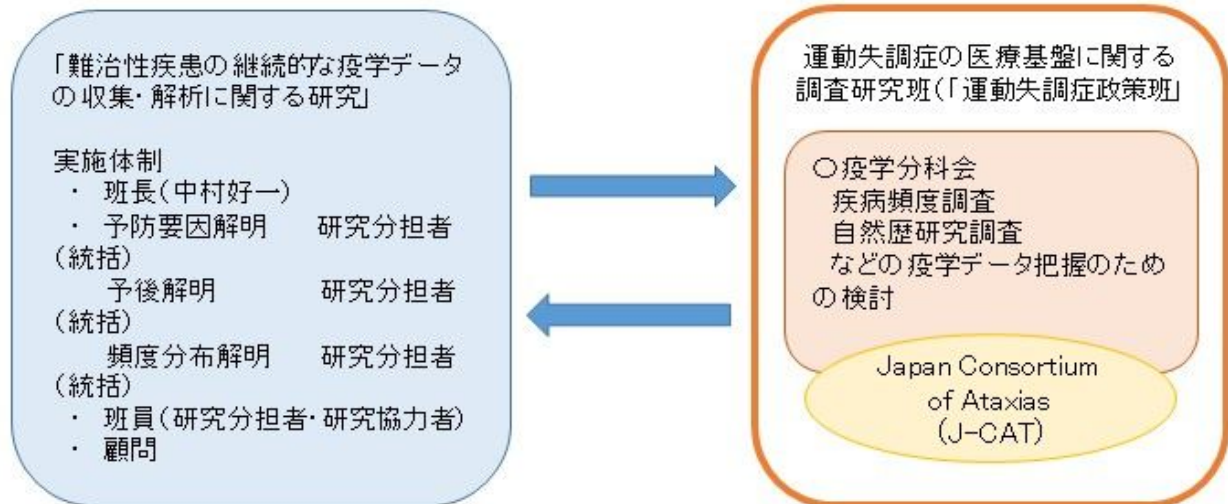
$$V_j = ((P(S_1 | ill) \times P(S_2 | ill) \times \dots \times P(S_{26} | ill)) - \frac{P(S_1)P(S_2) \dots P(S_{26})}{P(ill)})^2$$

$$\text{評価関数} = \min \sum_{j=1}^{3708} V_j$$

2 1の式に従い、疾患妥当性を検証できる人工知能プログラムを設計し得た。

https://github.com/h-crisis/assistant/tree/master/test/xue/Nan_disease

難病疫学研究班と臨床研究班との協力体制の構築



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)

【目的】 難病疫学研究班と臨床調査研究班との協力体制の構築

【成果】

難病疫学研究班から疫学リエゾンとして本研究班へ参画し、また本研究班に疫学分科会を設置することで、疫学・臨床の両方の視点を加えた疾病頻度の把握や自然歴調査の推進など、本研究班での疫学データ把握のための体制の構築ができています。

J-CA 運動失調症の患者登録・自然歴調査



図1 累積登録件数

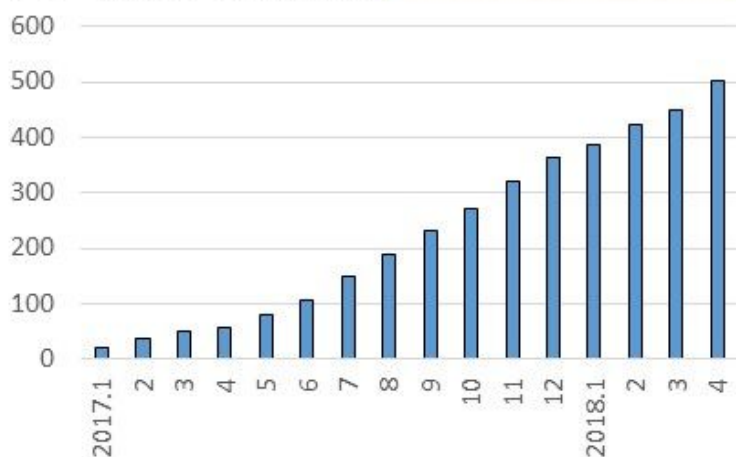


図3 遺伝子検査結果

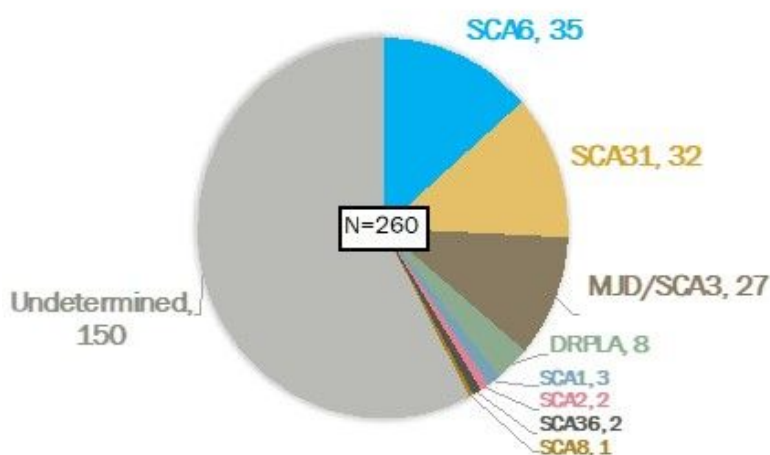
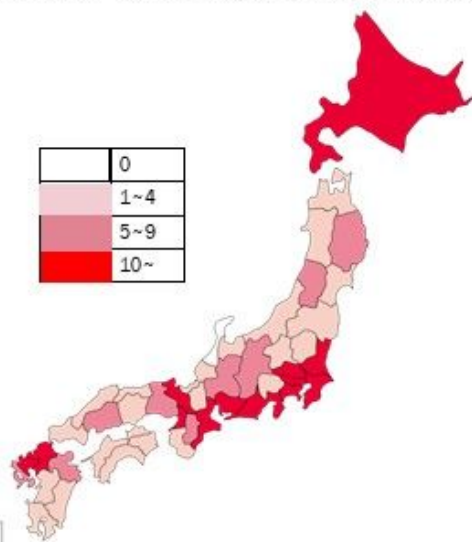


図2 都道府県別登録症例数



【目的】

- 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遺伝子異常未確定例における分子遺伝学的研究

【成果】

- 2018年4月終了時点で501例の登録を達成(図1)。
- 全国45都道府県・216病院/クリニックからの登録(図2)。
- 取得検体全例にトリプレットリピート病・SCA31の遺伝子検査を実施。40%で診断を確定(図3)。

研究分担者: 水澤英洋・高橋祐二(国立精神・神経医療研究センター)、
Japan Consortium of Ataxias (J-CAT)*

*J-CAT: 水澤英洋、高橋祐二、石川 欽也、宇川 義一、吉良 潤一、桑原 聡、佐々木 秀直、勝野 雅央、高嶋 博、瀧山 嘉久、辻 省次、花島 律子、小野寺 理、吉田 邦広、阿部 康二、池田 佳生