

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 30 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 水澤 英洋

国立精神・神経医療研究センター

平成 31 年（2019 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. Spinocerebellar ataxia type 36 (Asidan病) の病態解明に向けて	18
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	20
池田 佳生 (群馬大学大学院医学系研究科)	
3. SCA34 の遺伝疫学的調査	23
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に関する研究	26
宇川 義一 (福島県立医科大学医学部)	
5. 短期集中的な上肢視標追跡課題訓練による上肢協調性の変化	29
小野寺 理 (新潟大学脳研究所)	
図 1 iPad を用いた上肢運動機能評価システム iPatax	
図 2 iPatax の速度の変動係数の変化	
図 3 STEF 総時間の変化	
図 4 SARA の変化	
6. 難病指定医の経験の差による画像所見読影の差異について	33
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	37
吉良 潤一 (九州大学大学院医学研究院)	
8. 多系統萎縮症の診断における適正な起立性低血圧判定基準の策定	41
桑原 聡 (千葉大学大学院医学研究院)	
9. 多系統萎縮症における歩行解析	46
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・パーキンソン病における血漿microRNA発現量変化の検討	51
佐々木 秀直 (北海道大学大学院医学研究院)	
11. 脳表ヘモジデリン沈着症の診断基準の構築の実態調査	55
高尾 昌樹 (埼玉医科大学国際医療センター)	
12. 脊髄小脳変性症の診断支援・未診断疾患の原因同定に関する研究	58
高嶋 博 (鹿児島大学大学院医歯学総合研究科)	
13. 本邦の痙性対麻痺のITB療法に関する全国多施設共同研究	63
瀧山 嘉久 (山梨大学大学院総合研究部医学域)	
14. MAO-B選択的PETトレーサーの開発と多系統萎縮症患者への応用に関する研究	66
武田 篤 (国立病院機構仙台西多賀病院臨床研究部)	

15.	小脳障害による錯視の知覚変化についての検討	69
	田中 章景 (横浜市立大学大学院医学研究科)	
16.	UMSARS の日本語版の作成および日本語版 UMSARS の信頼性・妥当性の検討 に関する研究	71
	辻 省次 (東京大学医学部附属病院)	
17.	鳥取大学における遺伝性脊髄小脳変性症の遺伝型頻度に関する調査	73
	花島 律子 (鳥取大学医学部医学科)	
18.	短期集中リハビリテーションにおける Goal Attainment Scale (GAS) の活用	75
	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 (IDCA) の全国実態調査 第1報	81
	吉田 邦広 (信州大学医学部)	
20.	3軸加速度計による失調性歩行の定量的評価: 時系列データの解析	84
	吉田 邦広 (信州大学医学部)	
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	87
	金谷 泰宏 (国立保健医療科学院 健康危機管理研究部)	
22.	J-CATを活用した自然歴研究における予後分析方法についての考察	90
	大西 浩文 (札幌医科大学医学部公衆衛生学講座)	
23.	運動失調症患者登録・自然歴調査 J-CAT	92
	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	95
IV.	研究報告会・小脳研究会・分科会プログラム	104
V.	特筆業績	110

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

総括研究報告書

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 福島県立医科大学医学部神経再生医療学講座 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 名古屋大学大学院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脳神経内科学 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野 神経内科学教室
特任教授

氏名 佐々木 秀直

所属機関 埼玉医科大学医学部神経内科・脳卒中内科 教授

氏名 高尾 昌樹

所属機関 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科神経病学講座 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 神経内科学講座 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・脳卒中医学 教授
氏名 田中 章景
所属機関 東京大学医学部附属病院分子神経学 特任教授
氏名 辻 省次
所属機関 鳥取大学医学部医学科脳神経医科学講座 脳神経内科学分野
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 病院長代理
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く全国調査を開始した。多系統萎縮症の臨床評価 UMSARS の日本語版の信頼性・妥当性を確認した。多系統萎縮症分科会にて早期診断基準を検討し、適正な起立性低血圧の判定基準を提唱した。脳表ヘモジデリン沈着症の診療の現状を把握し

た。(2)診療ガイドライン：2018年5月にガイドラインを刊行した。学会・講演会・総説等で周知を行い活用を推進した。(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て診断基準の必要十分要素を抽出した。(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、936例の登録を達成した。自然歴研究分科会を構成し SCA31, SCA1, IDCA の前向き研究を準備した。JASPAC 及び JAMSAC の従来臨床試料収集も順調に進捗した。地域別の遺伝型頻度の調査を行った。SCA34・SCA36 の疫学を示した。SCAN3 の新規原因遺伝子 *COA7* を同定し新しい表現型を確立した。(5)診断支援：J-CAT 381 例の遺伝子検査を行い結果を報告した。若年性 SCD における脂肪酸分析を行った。(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、モーションレコーダー、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。小脳障害における錯視知覚を検討した。MAO-B 選択的 PET トレーサーを開発し MSA に応用した。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を開始した。短期集中リハビリテーションプログラムの有効性を Goal Attainment Scale を用いて分析した。リハビリテーション分科会にて統一メニューの作成を開始した。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

IDCA：診断基準にてprobable IDCAの基準を満たす患者を対象とした全国実態調査を開始した。本研究班の班員を中心に、小脳失調症患者の診療を行っている脳神経内科医に調査を依頼した。加えて、日本運動失調症コンソーシアム(J-CAT)事務局に協力を依頼し、J-CATに登録された孤発性失調症症例の中からprobable IDCAに該当する症例を抽出、該当症例の主治医に対して文書にて研究協力を依頼した。本調査のために作成した調査票シートに基づいて主治医より提供された患者の臨床情報を解析した。(吉田、桑原、水澤)

UMSARS 日本語版：原著者から邦訳作成の承諾を得て協力を要請した後、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沿って日本語版を完成させた。信頼性・妥当性の検証のため、それぞれの症例で神経内科医 2 人がUMSARS で評価を行い、同時に Barthel Index 等他の臨床評価尺度の評価を行った。(辻)

起立性低血圧判定基準：早期からのMSA診断における適正な起立性低血圧判定基準について検討を行った。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MSA117例、MDS 診断基準における probable PD184 例および IDCA 診断基準における possible または probable IDCA13 例を対象にして、1.起立試験における血圧低下、2.「30mmHg-OH」「20mmHg-OH」の感度(年齢別分類も含む)、3.MSA 群の ROC 解析(疾患対照群:PD・IDCA)

の解析を行った。(桑原)

MSA 脳画像：難病指定の経験の差による MSA の画像所見読影の差異について検討した。多系統萎縮症 20 例と進行性核上性麻痺 16 例において、同一の 3.0T MRI した同一のスライス面の T1 の縦断像と T2 の横断像を対象とした。評価者は臨床研修歴が 10 年以上の指定医 2 名と 10 年未満の指定医 2 名で評価した。なお評価者全員は臨床情報については盲検化で読影した。画像所見の項目は、大脳萎縮/白質病変、第三脳室拡大、中脳被蓋の萎縮、橋の萎縮、小脳の萎縮、橋の異常信号(十字サイン)、線条体の異常信号と萎縮、上小脳脚の異常信号と萎縮、中小脳脚の異常信号と萎縮を評価項目とした。また画像所見のみによる診断の正診率についても解析を行った。(勝野) MSA については分科会を立ち上げて診断基準の改定を検討した(水澤、佐々木、辻、桑原、勝野、高橋、ほか)

脳表ヘモジデリン沈着症：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、日本神経学会認定神経内科専門医 5746 名(平成 30 年 1 月時点)に対して、アンケート調査を実施した。(高尾)

2)診療ガイドライン(GL)

ガイドラインを刊行し、学会・講演会・総説等で普及を行った。(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。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多系統萎縮症(MSA)の新規登録症例 4,949 例、脊髄小脳変性症(SCD)の新規登録症例 6,498 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。(金谷)

4)疫学的研究2

J-CAT：運動失調症の患者登録システム 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。登録情報を活用して IDCA の候補症例を抽出した。(水澤、班員全員)

自然歴分析手法：運動失調症自然歴に関する先行研究の事例に基づいて、自然歴研究における集積データの特徴と用いられる分析方法について検討を行い、今後行われる J-CAT 自然歴研究への応用の可能性を考察した。(大西)

地域別分子疫学：1998 年 4 月～2018 年 10 月に鳥取大学を受診した脊髄小脳変性症患者について、SCA1, SCA2, SCA3, SCA6, SCA7, SCA8, SCA12, SCA17, SCA31, DRPLA 遺伝子検査結果を調査した患者の病型別の頻度を後ろ向きにカルテ記載にて検討した。(花島)

SCA34：分子疫学について検討を行った。150 例の未同定 SCA 発端者について、*ELOVL4* の変異スクリーニングを行った。サンガー法にて coding 領域のシーケンスを行った。(石川)

SCA36：多系統への神経変性の拡がり进行评估するため、dopamine transporter single photon emission computed tomography (DAT-SPECT) および 123 I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) 心筋交感神経シンチグラフィを施行した。(阿部)

エクソーム解析：小脳性運動失調・軸索型ニューロパチーの家系に全エクソーム解析 (whole exome sequencing; WES) を行った。変異抽出アルゴリズムESVDシステムを独自に開発し原因遺伝子を同定した。臨床的特徴を明らかにし、さらに患者由来の皮膚組織から培養した線維芽細胞を用いた機能解析・HeLa細胞を用いた細胞内発現解析を行った。また、ショウジョウバエの疾患モデルを作成し、運動機能解析や神経筋接合部のシナプス形態へ及ぼす影響を評価した。(高嶋)

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。事務局において患者・医師からの遺伝子検査に関する相談に対応した。(水澤、班員全員)

6) バイオマーカー

赤外線深度センサー：25名の運動失調症患者と25名の歩行障害を認めないコントロール群の解析を施行した。評価項目として、1. 歩幅(踵同士の間隔の距離)、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(耳)が移動した実測距離÷直線距離(歩行の動揺度を反映)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。(池田)

サッケード解析：対象は純粋小脳型のSCA 20例(SCA6とSCA31)とNC 19名。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点灯を行う形で提示し、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。眼と指の協働運動：対象は純粋小脳型のSCA 8例(SCA6とSCA31)とNC 11名。サッケードと同様の課題(VGR, MGR)で、中央固視点から指標までタッチパネル上を指で滑らせる際の眼と指の動きを計測・解析した。(宇川)

iPatax：多系統萎縮症・小脳型(MSA-C)患者9名(男性5名、女性4名、平均年齢63.3±8.8歳、平均SARA合計スコア16.7点)に対し、TraceCoder™(システムネットワーク社)・タブレットPCを使用した視標追跡課題訓練を実施した。評価指標は、SARAとiPataxの等速直線運動検査と等速曲線運動検査、および簡易上肢機能検査(STEF)を使用し、訓練の前後で評価した。統計処理は、IBM SPSS Statistics 19を使用し、有意水準は5%未満とした。(小野寺)

立位・歩行解析：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の定量解析を開発し報告している。今回は、その測定法を用いて多系統萎縮症(MSA)患者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、重症度を、歩行距離とUMSARS、SARAをスコアリングした。MSA患者17名、純粋小脳型の脊髄小脳変性症(SCD)患者25名、パーキンソン病(PD)患者25名、健常対照者25名で比較した。(佐々木)

3軸加速度計：運動失調症患者93名(SCA1: 1名、SCA2: 2名、MJD/SCA3: 3名、SCA6: 17名、SCA31: 24名、遺伝性SCAであるが、遺伝

学的検査未施行: 9名、IDCA: 18名、MSA-C: 19名) 健常対照者 60名を対象とし、加速度計を背側 L3 棘突起付近に固定し、10m 歩行を 6 回繰り返し前後・左右・上下各軸の加速度を測定した。SARA も同時に評価した。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、動揺性を算出した。全ての歩行パラメータを用いた主成分分析の結果と各被験者の計測データから得られた PCS も被験者ごとに算出した。また、一部の患者群では約 6 ヶ月の間隔で同じ計測を繰り返した。SCA6、SCA31、IDCA、MSA-C 群を対象に、得られた時系列データを初回測定値と計測時の年齢、初回測定からの経過月数を固定効果とし、被験者要因と計測回数番号を変量効果とした線形混合モデルを用いて解析した。(吉田)

錯視知覚: 小脳損傷が錯視知覚に与える影響について検討した。小脳のみ有病巣をもつ脳卒中 (CS)24 例、小脳変性症 (CD)20 例、非小脳脳卒中 (NS)31 例、健常者 (NC)18 例の 4 群 93 例を対象に、Poggendorff 図形を用いた錯視課題 (9 課題)、非錯視図形を用いた control 課題を施行し、錯視率 (%) を算出し各群で統計比較を行った。CS 群 18 例についてビデオ眼振計を用いた衝動性・滑動性眼球運動の定量評価を行い、錯視率との統計比較を行った。錯視の知覚変化と関連する病巣局在を検索するため、CS・NS 群について錯視率を目的変数とした voxel-based lesion symptom mapping (VLSM) 解析を行った。(田中)

MAO-B 特異的 PET: THK5351 を改良した SBMT-1 (THK5470) の MAO-B 蛋白に対する結合性を ^3H -THK5351 との競合結合実験によって評価した。SBMT-1 に ^{18}F を結合させて、MAO-B との結合性を検討した。SBMT-1 における MAO-B (4.2nM) 以外の MAO-A やアミロイド、タウ蛋白との結合性を検討した。SBMT-1 と

MAO-B との結合反応速度を検討した。人の凍結脳切片を用いて、 ^{18}F -SBMT-1 のオートラジオグラフィと lazabemide でブロックした後の ^{18}F -SBMT-1 のオートラジオグラフィを検討した。マウスにおける脳、血液、骨における ^{18}F -SBMT-1 と ^{18}F -THK5351 の取り込みの時間的分布を検討した。マウスでの ^{18}F -SBMT-1 の代謝を検討した。(武田)

末梢血単球: 健常者 13 例、hSCD 11 例、MSA-C 18 例に対し、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)

MicroRNA: 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。(佐々木)

7) 治療支援

ITB 療法: ITB 療法導入済痙性対麻痺患者 50 例と未導入痙性対麻痺患者 50 例において、Spastic Paraplegia Rating Scale (SPRS) 日本語版と症状自己評価票、加えて SF-36v2 の 3 つをスコアリングして比較評価することを目標とした。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った。また、症状自己評価票と SF-36v2 の相関の有無についても解析し、自己評価票の有用性を検討した。(瀧山)

リハビリテーション：SCD・MSA に対する短期集中リハビリテーションが個人の生活スタイルや希望、重症度に応じた活動や参加（社会的機能）を改善させるかどうかを検証するために、Goal Attainment Scale (GAS)を導入することの有用性について検討を行った。事前に短期集中リハビリテーションによって達成すべき ICF 活動・参加領域の目標について GAS を用いて患者・家族・医療スタッフで共有した。GAS によるスコアリングおよび重みづけの結果は Turner らの方法を用いて T スコアに変換して演算処理が行われ、短期集中リハビリテーションの標的となる活動や参加（社会的機能）については、各目標について Cieza らの ICF linking rule に従って ICF コードに分類した。（宮井）リハビリテーション分科会を構成して統一メニューの検討を行った（水澤、宮井、高橋、ほか）。

（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：2018年6月より調査依頼を開始し、2019年1月現時点で、31名のprobable IDCAが集積された。登録時年齢は 69.1 ± 12.3 歳 (mean \pm SD)、発症年齢は 55.9 ± 11.8 歳、罹病期間は 14.2 ± 6.8 年、登録時のSARA score は、 15.1 ± 4.1 点であった。臨床症状は、脳神経領域で、眼球運動障害を68%、眼振を42%、構音障害を90%に認めたが、舌萎縮を認めた症例はなく、嚥下障害も10%に認めるのみであった。また、深部腱反射の低下を39%、深部腱反射の亢進、Babinski 徴候陽性をそれぞれ10%に認めた。感覚系では振動覚低下が23%に見られた。さらに、軽微な自律神経障害を19%に認めた。診断においては、続発性失調症の除外のために甲状腺ホルモン関連(58%)や抗GAD抗体(32%)、各種血中ビタミン濃度(32%)など、一般的に提出可能な検査項目であっても、一部で検討されているのみであり、抗神経細胞抗体(10%)や、抗グリアジン抗体(0%)はあまり検討されていない実態が伺えた。（吉田、桑原、水澤）

UMSARS 日本語版：49症例で妥当性を検討し、Cronbach の係数が Part I で 0.91、Part II で 0.88 と内部整合性が保たれていた。また、Part I(ADLの評価)、Part II(運動機能の評価)の総スコアは、他の臨床評価尺度と十分相関していた。Part I は 49 症例、Part II は 20 症例で検者間の信頼性の評価を行った。UMSARS 各項目における2次の重み付け Kappa は、Part I では 0.4~0.6 が 3/12、0.6~0.8 が 8/12、0.8~1.0 が

1/12 項目だった。Part II では 0.4~0.6 が 4/14、0.6~0.8 が 7/14、0.8~1.0 が 3/14 項目だった。
(辻)

起立性低血圧判定基準：起立試験における 30mmHg-OH を満たす症例は MSA52 例(44%)、PD29 例(16%)、IDCA 群 0 例(0%)、20mmHg-OH を満たす症例は MSA76 例(65%)、PD51 例(28%)、IDCA 群 0 例(0%)であった。PD 群を対象群とする MSA 群の ROC 解析では OH 診断基準を緩和することで SBP における感度は 31%から 51%と大きく上昇する一方で、特異度の低下は 90%から 80%に留まった。IDCA 群を対照群とする MSA 群の ROC 解析では 20mmHg-OH でも特異度 100%であった。(桑原)

MSA 脳画像：臨床研修 10 年以上の指定医は 10 年未満の指定医と比べ有意に線条体・上小脳脚・中小脳脚の萎縮と異常信号をよく捉えることが出来た。しかし正診率には差がなかった。橋の異常信号(十字サイン)を捉えることが出来ないと多系統萎縮症の診断が難しいこと、中脳被蓋の萎縮を捉えると進行性核上性麻痺と誤診してしまうこと、線条体の異常を捉えても必ずしも多系統萎縮症の診断には結びつかないとの結果であった。(勝野)これらの成果を踏まえて MSA 分科会では診断基準の改訂案を作成した。(水澤、佐々木、辻、桑原、勝野、高橋、ほか)

脳表ヘモジデリン沈着症：専門医 5746 名中 1048 名(18.2%)から回答を得、93 施設から総数 150 例の症例が確認された。古典型 122 例(80.8%)、限局 21 例(13.9%)、非典型 7 例(4.6%)であり、平均年齢 64.2 歳であった。古典型における初発症状としては小脳失調が最も多く(64 例)、次いで感音性難聴が多かった(52 例)。原因疾患は全体では 77 例(51.0%)、古典型のうち 54 例(45.8%)に確認できた。古典型の原因疾患としては、脊柱管内の嚢胞性疾患・硬膜異常症が最も

多く(27 例)、限局型ではアミロイド血管症が大半を占めた(13 例)。対症療法以外のなんらかの治療が 73 例(50.3%)に施行され、古典型では止血剤の使用が最も多い(34 例)が、限局型と非典型では止血剤を使用している症例はなかった。難病申請は古典型のうち 48 例(39.3%)で行われ、介護申請は古典型のうち 50 例に対して申請されていた。(高尾)

2)診療ガイドライン(GL)

2018年5月にガイドラインを刊行した。学会・講演会・総説等で周知を行い活用を推進した。(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、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。

sSCD、AD_SCD、SPのAIによる診断確率はそれぞれ、0.965、0.96、0.83と極めて高い値が得られた。しかしながら、AR_SCD、Other_SCDの診断確率は0.04、0.03と極めて低い値を示した。さらに、これらの症例は、家族歴に関する情報を全て入力されているにも関わらずsSCD、AD_SCDに分類されることが示された。(金谷)

4)疫学的研究2

J-CAT：2019年3月31日時点で936例の登録が得られ、700検体の生体試料収集を達成し、381例で遺伝子検査(一次スクリーニング)が完了し、

160 例で病型を確定した。遺伝子解析の結果は、SCA6: 48 例 (13%)、SCA31: 47 例 (12%)、MJD/SCA3: 40 例 (10%)、DRPLA: 10 例 (2.6%)、SCA1: 5 例 (1.3%)、SCA2: 4 例 (1%)、SCA8: 3 例、HD 2 例、SCA36: 1 例、病原性変異未同定: 221 例 (58%)であった。病原性変異未同定の症例のうち、家族歴陽性例・若年発症例 159 例においては全エクソーム解析を施行した。孤発例 121 例から登録情報を利用して IDCA の候補症例 19 例を抽出した。SCA31、SCA1、IDCA(CCA)については、班会議に合わせ研究分科会を開催し病型別自然歴研究の体制を更新した。(水澤、班員全員)

自然歴分析手法： 先行研究としては、EUROSCA において SCA1, 2, 3, 6 患者を対象に SARA score をアウトカムとした病態進展予後について報告されている。SARA score の経年変化は全ての genotype において線形回帰モデルが最も適合していたことから、線形混合効果モデル(マルチレベルモデル)が用いられている。同じく EUROSCA のデータで、各病型の生命予後に関する検討も報告されている。各 genotype の 10 年累積生存率を Kaplan-Meier 曲線で示し、Cox 比例ハザードモデルを用いて各 genotype における生命予後規定要因の検討を行っている。また、ノモグラムに基づく予後予測スコアの作成も行われていた。(大西)

地域別分子疫学： 約 20 年間の調査期間に鳥取大学を受診した遺伝性脊髄小脳変性症の患者は合計 47 例であった。その内訳は、SCA1: 2 例 (4.3%)、SCA3: 4 例 (8.5%)、SCA6: 26 例 (55.2%)、SCA8: 2 例 (4.3%)、SCA31: 11 例 (23.4%)、DRPLA: 2 例 (4.3%) であった。(花島)

SCA34： 150 例の未同定 SCA 発端者中 1 例において *ELOVL4* に英系加人一例に報告されていたミスセンス変異(c.698C>T, p.T233M)をヘテロ

接合性に認めた。従って、疾患の頻度は、頻度の多い SCA を除外した集団の中でも 0.67%と非常に低いことが分かった。臨床像は、歩行失調で発症し、進行は比較的緩徐で、神経学的には、垂直方向を中心とした眼球運動制限、腱反射亢進・下肢痙縮、頭部 MRI での橋底部の十字サイン、脳幹萎縮が共通し、既報告の臨床徴候と共通していた。(石川)

SCA36： 患者の 60%において、Parkinson 症状および自律神経障害を臨床的に認めないのにも関わらず、DAT-SPECT での線条体取り込み低下と正常範囲の MIBG 取り込みを認めた。(阿部)

エクソーム解析： *COA7* 変異を有する症例を 4 家系同定した。臨床的には、全例とも軸索型ニューロパチーに加え小脳性運動失調を認めており、発症年齢は 15 歳未満と若年発症であった。また、MRI 検査では全例で小脳萎縮を呈しており、一部の症例では大脳白質病変、脊髄萎縮を伴っていた。末梢神経病理では慢性の軸索変性所見を呈しており、筋病理では ragged red fiber や CCO 欠損線維を認め、mitochondrial myopathy に矛盾しない所見を呈していた。HeLa 細胞を用いた解析では、*COA7* 蛋白はミトコンドリア内に局在していることを明らかにした。また変異 *COA7* タンパク質の細胞内局在への明らかな影響は認められなかった。患者由来の皮膚線維芽細胞ではミトコンドリア呼吸鎖複合体である complex I もしくは complex IV の酵素活性ないし発現低下を認めた。ショウジョウバエモデルでは、複眼の形態異常や運動機能の低下、寿命の短縮、神経筋接合部のシナプス形態異常が誘導されることを明らかにした。(高嶋)

5)診断支援

J-CAT： 380 例で一次スクリーニングが完了し 160 例で病型を確定した。事務局には、患者・医

師より、遺伝子検査に関する問い合わせや、発症前診断に関する相談なども寄せられており、J-CAT に登録できない場合でも、遺伝カウンセリングへの紹介など適切な方法を提案している。(水澤、班員全員)

6)バイオマーカー

赤外線深度センサー：運動失調症患者群では有意に歩幅が小さく、1歩毎の歩幅の変動が大きく、足幅が拡大し、リズムの変動係数が増加し、動揺度の比の平均値・施行回後とのバラツキが高値だった。歩幅の変動係数・足幅は、SARA・ICARSスコアとも有意な正の相関を認め、動揺度と標準偏差とSARAスコアとの間には有意な正の相関を認めた。(池田)

サッケード解析：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。眼と指の協働関係：SCA では NC に比べて指が最終地点に到達するまでの時間が有意に延長していた。VGR 課題では、眼の動きの最終地点と指標との距離が近いほどより正確になるという関係が認められたが、SCA で眼の最終地点の正確さと指の動きにかかる時間の間には相関関係を認めなかった。(宇川)

iPatax：等速直線検査および等速曲線検査ともに、訓練後に速度の CV が有意に低下した。9 例全例で訓練後に速度の CV が低下した。STEF 総時間は訓練後に有意に低下した。6 秒から 113 秒の範囲でばらつきがあるが、全例で時間短縮が認められた。SARA 合計スコア、上肢機能スコアとも、訓練前後では有意な変化は認められなかった。(小野寺)

立位・歩行解析：モーションレコーダーで左右

の揺れの振幅は、MSA 群において PD 群と比較して有意に大きく、純粋小脳型 SCD 群とほぼ同程度であった。直進歩行時の上下方向の振幅は健常対照群より有意に低かった。重症度スコアとの相関では、左右平均振幅が SARA と有意ではないが正の相関を認め、上下平均振幅は UMSARS や歩行距離と有意な相関を認めた。歩行解析による測定値は、MSA の重症度と相関した。(佐々木)

3 軸加速度計：SARA スコアとの相関では、合計スコアと歩行スコアいずれとも単一の歩行パラメータでは前後軸の規則性が最も強く相関し、相関係数はそれぞれ-0.664 と-0.642 であった。時系列データの解析対象となったのは患者 46 名であった。線形混合モデルの解析では SARA スコア、歩行速度、PCS はいずれも経過月数に対して直線的に変化することが確認できた。なお、健常対照者 18 名での約 6 ヶ月間での PCS 変化量の平均値は 0.01 であった。(吉田)

錯視知覚：control 課題では群間に有意差は認めなかったが、Poggendorff 図形を用いた錯視率は CS、CD、NS、NC 群それぞれ、平均 67.6%、66.7%、87.1%、89.5%と小脳損傷群で有意に低値であった。一方で、各種眼球運動指標と錯視率の間に有意な相関は認めなかった。VSLM の結果、錯視率変化と小脳後内側病巣との関連が示唆された。(田中)

MAO-B 選択的 PET：SMBT-1 の MAO-B に対する結合は THK5351 や Ro43-0463 より高く、lazabemide、rasagiline とほぼ変わらない結果であった。前頭葉、海馬、基底核、中脳(正常者)において、部位によって ^{18}F -SMBT-1 の集積が異なるが、lazabemide でブロッキング後にはほとんど ^{18}F -SMBT-1 の集積が消失していた。 ^{18}F -THK5351 と比較すると脳への移行は ^{18}F -SMBT-1 の方が 2 倍速く、 ^{18}F -THK 同様にすぐに脳から

排出された。¹⁸F-SMBT-1 は ¹⁸F-THK5351 同様に血液や骨での取り込みはほとんどなかった。(武田)

末梢血単球：Intermediate (CD14⁺⁺CD16⁺) 単球の割合の割合は MSA-C で有意に低下していた。Classical 単球・Intermediate 単球の中で CD62L⁺ 単球の割合は、いずれも MSA-C で有意に低下していた。Non-classical 単球の中での CCR2⁺単球の割合は、MSA-C で低下傾向、健常者群と有意差を認めた。Intermediate (CD14⁺⁺CD16⁺) 単球の割合が MSA-C の罹病期間と正の相関を認めた。(吉良)

MicroRNA：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 8 種、down-regulated miRNA 129 種が選定された。これらのうち 16 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 の発現量は、PD 群で他群と比較し有意に上昇しており、hsa-miR-24-3p は PD 群で MSA-C 群より有意に発現が上昇していた。hsa-miR-671-5p は健常コントロール群、MSA-C 群に対して MSA-P 群、PD 群で有意な低下を認めた。また、hsa-miR-19b-3p hsa-miR-24-3p の発現量には強い相関が認められた。(佐々木)

7)治療支援

ITB 療法：2018 年 12 月までに計 15 例を評価した。ITB 療法導入例は 6 例、未導入例は 9 名、平均年齢は両グループとも 56 歳であった。SPRS の総点・各 13 項目の得点に有意差はなかったが、痙縮に関わる 2 項目と関節拘縮に関わる 1 項目は ITB 療法導入例で点数が低い傾向にあった。10メートル歩行速度は ITB 療法導入例の方がやや遅かったが有意差は認めなかった。SF-36v2 は、8 つの

下位尺度のうち社会生活機能以外の 7 つの下位尺度で ITB 療法未導入例の方が導入例に比べて満足感が高く、体の痛みに関しては ITB 療法未導入例の方が有意に軽いという結果であった。症状自己評価票の結果からは、全 8 項目とも ITB 療法未導入例の方が導入例に比べて自己評価が良く、歩行機能と日常生活への症状の影響の 2 項目に有意差が生じた。(瀧山)

リハビリテーション：これまでに SCD8 例および MSA4 例の計 12 例の症例が集積された。短期集中リハ前後で SARA が 21.5/18.5 点、FIM-M が 59.5/76.5 点、BBS が 15.0/16.5 点、10MWT が 26.6/23.8 秒への改善が得られており、GAS は PT が 30.0/55.0、OT が 30.0/55.8、ST が 30.8/51.7 と改善が得られていた。短期集中リハによって達成されたリハ目標は、PT では運動・移動、OT ではセルフケア、家庭生活、コミュニティ、運動・移動、ST ではコミュニケーション、コミュニティ、一般的な課題と要求の ICF 領域を改善させた。(宮井) リハビリテーション分科会にて統一メニュー案を作成した(水澤、宮井、高橋、ほか)

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 2 年目であり、1 年目の成果に立脚して研究を推進する期間であった。各分担研究の進捗状況を概観すると、当初の設定目標を越える成果が得られており、きわめて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: CCA として指定難病を申請されている患者数を考慮すると、IDCA 診断基準を満たす患者の集積は思うように進捗していない。その原因は、MSA-C に比べて probable IDCA 基準を満たす患者自体が圧倒的に少ない、IDCA 診断基準が十分に脳神経内科医に周知されていない、孤発性失調症患者の診療において、遺伝性失調症および続発性失調症（特に免疫介在性失調症）が体系的に検索・除外されていない、その他（医師が多忙、など）などと考えられる。遺伝性失調症の希少病型、および免疫介在性失調症を除外するための解析手法の確立など、孤発性失調症患者の診断ワークフローを標準化することが今後の課題と考えられた。今後も IDCA の全国実態調査を継続し、登録患者数を増やしていく予定であるが、そのためにも本研究班の活動等を通じて、脳神経内科医に IDCA 診断基準を周知していく必要がある。（吉田、桑原、水澤）

UMSARS 日本語版：検討の結果、作成した日本語版 UMSARS の信頼性・妥当性を確認した。検者間の信頼性では、便秘に関する 1 項目の質問でのみ 2 次の重み付け Kappa が 0.46 と 0.5 を下回ったが、他の項目ではすべて 0.5 を上回った。信頼性・妥当性を確認した日本語版 UMSARS が完成した。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）

起立性低血圧判定基準：MSA では進行期に入ってからではじめて 30mmHg-OH の基準を満たす症例も多く、MSA の OH 基準を 20mmHg-OH に緩和しても PD・IDCA との鑑別には大きな影響は

与えないと思われる。MSA 診断における OH 判定基準の緩和は診断精度を向上させると考えられる。（桑原）

MSA 脳画像：読影においては、指定医の中でも臨床研修歴の差により読影結果に変化があることが示唆された。そのため国内の学会における臨床経験年数は妥当と思われる。今後は読影にとり臨床経験がとても重要であるため、出来るだけ効果的かつ画一的な学習方法の開発や人工知能の利用などが必要である。また一方で経験のある指定医でも診断が出来ない症例があり、病理学的所見を裏付ける橋の異常信号、中脳被蓋の萎縮、被蓋の異常信号を簡便に、そして客観的に評価出来る画像手法の開発が正診率の向上に役立つと思われる。（勝野）今後指定難病における MSA 診断基準の改定に向けて努力する。（水澤、佐々木、辻、桑原、勝野、高橋、ほか）

脳表へモジデリン沈着症：今回の調査により、治療の有無、その内容および社会的資源の活用の現状を中心とした本疾患の診療の現状が把握しえた。今後本調査結果な資料に基づき、本疾患に対する周知を進めることが重要であると考えられた。（高尾）

2) 診療ガイドライン(GL)

診療ガイドラインを刊行し普及を進めた。次年度はガイドラインの評価・見直しを進める。（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

希少神経疾患は、様々な要因が関わることから診断基準は、症例が増えるに従い、適宜見直されることとなる。本研究では、これら典型的な症例を機械学習させることで正確に疾患を分類でき

ることが示された。本研究成果である人工知能による機械学習を用いることでその精度をさらに向上できることを示した。(金谷)

4)疫学的研究2

J-CAT： 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。すでに SCA31、IDCA、SCA1 の研究体制が構築され、個別の研究費が獲得できれば直ちに研究を開始できる。IDCA については実際に調査研究が進んでいる。今後は DRPLA など他の病型についても体制構築を進める。

一方で、一次スクリーニングを行った遺伝性 SCD の 35%は病原性変異未同定であった。これは従来の報告と比較しても多い数字である。理由として、既にスクリーニングを行って陰性だった症例の登録、若年性において常染色体劣性遺伝性 SCD が含まれている可能性、などが考えられた。今後 WES のデータ解析を完了することにより、既知の遺伝性 SCD 症例の切り分けが進み、より精緻な分子疫学が解明される。さらに、新規原因遺伝子が同定される可能性もある。(水澤、班員全員)

自然歴分析手法： 脊髄小脳変性症の病態進展予後の検討は SARA score をアウトカムとして行われ、経年的に反復測定が行われる。欠損値が発生することや必ずしも同じ時間間隔で SARA score が測定されない場合、EUROSCA でも用いられたマルチレベルモデル(混合効果モデル)が有用である。J-CAT 自然歴研究については、欠損値の発生を防ぎ、使用する統計手法を考慮して、生命予後も含めた共通の追跡プロトコルの作成が重要になると考えられた。(大西)

地域別分子疫学： 山陰地域では SCA6 の頻度が最も高く、全国的には頻度が高い SCA3 の頻度が低かった。この傾向は前回調査と同様であり、山陰地域の特徴であると考えられた。(花島)

SCA34： SCA34 は本邦に頻度は低いものの患者・家系が存在する。頭部 MRI で橋底部の十字サインや萎縮が見られた場合は特に本疾患を疑う必要がある。(石川)

SCA36： DAT-SPECT の結果については、Declined DAT Without Evident Parkinsonism (DWEPI)と命名し、SCA36 の病態解明に向けてさらなる解析を検討中である。(阿部)

エクソーム解析： *COA7* は軸索型ニューロパチーを伴う脊髄小脳変性症の新規原因遺伝子であり、その表現型を spinocerebellar ataxia with axonal neuropathy type 3 (SCAN3)と命名し、脊髄小脳変性症の亜型として新しい疾患概念を確立した。*COA7*の同定は、遺伝性末梢神経障害や脊髄小脳変性症を含むさまざまな神経変性疾患に共通する神経変性メカニズムの解明および今後の治療開発に貢献するものと思われる。さらに本研究で樹立したショウジョウバエ疾患モデルを用いることで、今後は薬剤スクリーニング系を用いた治療開発が期待される。(高嶋)

5)診断支援

J-CAT： 全国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)

6) バイオマーカー

赤外線深度センサー：「歩幅のばらつき」、「足幅の平均値」の項目においては、コントロール群との鑑別が可能で、重症度も反映する結果となり、新たな定量的運動失調評価法としての有用性を明らかにした。今後は同一患者で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得点の変化について比較検討を行う。(池田)

サッケード課題：サッケードの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。眼と指の協働関係については、今回の課題では、小脳障害症例においても健常者と同様、眼の正確さが高いほど指の動きをより正確にしている一方、指の動きの遅さには相関が認められず、健常者との違いが示唆された。今後小脳障害症例の運動障害に、眼の動きがどのように関与しているのか、さらに検討をすすめていく。(宇川)

iPatax：10日間の訓練により、iPataxの速度の変動係数が有意に減少し、STEFの総時間も有意に短縮した。小脳性運動失調患者に対する上肢視標追跡課題訓練は、少なくとも短期的には上肢の協調性やパフォーマンスの改善に有効だと考えられた。iPataxは、SARAには反映されない症状の微小な変化をより鋭敏に検出可能であり、自然歴評価や治療効果判定にも有用と考えられた。(小野寺)

立位・歩行解析：経時的変化のフォローも重要であるが、従来の1年間のフォローの場合、進行により歩行不可能となるため、現在3ヶ月毎にフォローアップを行っている。Gilmanの診断基準で

probable MSA と診断される時点においては既に歩行不可能となっている例が多かった。そのため、possible MSA の段階、さらには診断基準を満たさなくても、MSA が疑われた早期から継続して評価していく必要がある。(佐々木)

3軸加速度計：SARA スコアは1点を単位とする順序尺度スケールであり、MSA-C 以外の病型では1年以内の変化を捉えることは困難と考えられる。歩行速度は簡便な評価法ではあるが、測定時の状況や被験者本人の努力次第で容易に変化し得る値であることが問題である。PCS は多変量の歩行パラメータから多変量解析法の1つである主成分分析により合理的に算出された指標であり、単一のパラメータより SARA スコアとの相関も強く、疾患別の失調性歩行の悪化スピードの差異を定量化するだけでなく、機能予後の予測についても有用な可能性がある。(吉田)

錯視知覚：変性疾患を含む小脳損傷例では錯覚が生じにくく幾何学的に正しい選択肢を選ぶ傾向が明らかとなった。また錯視率は control 課題の成績や眼球運動指標と関連していないことから、錯視知覚の変化は眼球運動や低次視機能障害によるものではないと考察した。運動学習に重要とされる小脳だが、本検討より錯視図形の知覚にも関与している可能性が示唆された。(田中)

MAO-B 選択的 PET：¹⁸F-SMBT-1 は選択的 MAO-B PET トレーサーの有力な候補であり、生体脳内のアストログリオシスを質的にモニターリングすることができる可能性がある。今後、MSA 凍結脳切片のオートラジオグラフィーにおいて MAO-B への結合を確認後に、¹⁸F-SMBT-1 トレーサーを用いた PET 検査を MSA 患者に応用することを考えている。(武田)

末梢血単球：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。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)

MicroRNA : 本研究では血漿中の複数の 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、PD 患者および MSA 患者の血清と髄液で発現の変動することが既に報告されている。また、hsa-miR-19b-3p と hsa-miR-24-3p の各発現量には強い相関が認められた。このことから、両者には共通の pathway に関与している可能性が考慮された。GO process 検索においてはドパミン・カテコラミンのシナプス伝達に関する pathway との関与が示唆された。複数のサンプルで発現変動が認められること、シナプス伝達などの GO process との関連が示唆されたことより、これらの miRNA は PD や MSA の病態や反映している可能性がある。(佐々木)

7)治療支援

ITB 療法 : ITB 療法により ADL 改善・維持効果が証明できるのか、今後の評価の蓄積が必要である。痙縮や関節拘縮については、ITB 療法による痙縮緩和効果が反映できる可能性があると考えられる。SF-36v2 と自己評価票のような主観的な評価においては、ITB 療法導入例は未導入例に比し評価が悪い傾向にあった。選択バイアスとして、病状の重い患者ほど ITB 療法を導入している可能性があることや、対象者バイアスとして患者の性格や ITB 療法への期待と現実のギャップが関わっている可能性がある。ITB 療法による ADL の改善効果について、客観的かつ有意な治療効果

であるのかどうかをさらに評価症例を増やして検討を続ける必要がある。(瀧山)

リハビリテーション : 短期集中リハビリテーションに GAS を導入することは、個人の生活スタイルや希望、重症度に応じた活動・参加領域に対する「目標設定」や「効果判定」を行うために有用であると考えられる。今後は、1)GAS による目標設定の有無が介入内容と効果を変化させるかどうか、2)GAS による変化と患者・医療者が感じる効果は関連しているのかどうかを検証する必要がある。(宮井) 今後、わが国の SCD・MSA リハビリテーションの現状を明らかにすると共に、統一メニューの普及に努める。(水澤、宮井、高橋、ほか)

E. 結論

本年度は、IDCA 診断基準案の検証と全国調査の開始、MSA 早期診断基準の提唱、診療ガイドライン刊行と普及、患者登録システムの運用とそれを活用した診断支援・前向き自然歴研究開始、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。

Spinocerebellar ataxia type 36 (Asidan病) の病態解明に向けて

研究分担者 阿部康二¹⁾, 佐藤恒太¹⁾, 山下徹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

研究要旨

Spinocerebellar ataxia type 36 (SCA 36、別名 Asidan) は、50 歳以降に小脳失調で発症し、数年後に舌・四肢の筋萎縮、筋力低下、線維束性収縮および四肢深部腱反射亢進などの運動ニューロン徴候を合併する常染色体優性遺伝の脊髄小脳変性症であり、nucleolar protein (NOP) 56 遺伝子イントロン 1 に存在する GGCCTG 6 塩基繰り返し配列の異常伸長が原因遺伝子である。岡山大学神経内科では、新規の Asidan 6 家系の 11 人の患者の臨床的特徴をまとめて報告しているが、軽度の筋強剛と起立性低血圧の合併を 1 人の高齢患者 (83 歳) に認めたと、他の患者では Parkinson 症状および自律神経障害を認めなかった。Asidan の多系統への神経変性の拡がり进行评估するため、dopamine transporter single photon emission computed tomography (DAT-SPECT) および ¹²³I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) 心筋交感神経シンチグラフィーで Asidan 患者を評価したところ、Parkinson 症状および自律神経障害を臨床的に認めないのにも関わらず、60% の Asidan 患者において、DAT-SPECT での線条体取り込み低下と正常範囲の MIBG 取り込みを認めた。これを我々は Declined DAT Without Evident Parkinsonism (DWEPE) と命名し、Asidan の病態解明に向けてさらなる解析を検討中である。

A. 研究目的

Spinocerebellar ataxia type 36 (SCA 36、別名 Asidan) は、50 歳以降に小脳失調で発症し、数年後に舌・四肢の筋萎縮、筋力低下、線維束性収縮および四肢深部腱反射亢進などの運動ニューロン徴候を合併する常染色体優性遺伝の脊髄小脳変性症であり、nucleolar protein (NOP) 56 遺伝子イントロン 1 に存在する GGCCTG 6 塩基繰り返し配列の異常伸長が原因遺伝子である。Asidan 患者においてはこれら小脳失調や運動ニューロン徴候以外に、難聴や前頭葉機能、Parkinsonism など多系統への神経変性の拡がり報告されている。Asidan の病態解明のため、臨床所見や脳機能画像解析を行い、Asidan 患者における神経変性の拡がり进行评估した。

B. 研究方法

Asidan (6 家系 11 人) Parkinson 病 (PD、21 人)、進行性核上性麻痺 (PSP、13 人) それぞれの患者において、dopamine transporter single photon emission computed tomography (DAT-SPECT) および ¹²³I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) 心筋交感神経シンチグラフィーを施行し、臨床所見との対比を行う。

(倫理面への配慮)

当院倫理委員会の承認を得て施行している (#777)。

C. 研究結果

PD 患者では DAT-SPECT および MIBG

双方で集積低下を認め、PSP 患者では DAT-SPECT で集積低下、MIBG は正常のパターンを示した。一方 Asidan 患者においては、驚くべきことに DAT-SPECT での線条体取り込み低下を 60%(10 人中 6 人)に認めたが、MIBG の集積は正常であった。

D. 考察

これまで Asidan 患者においては当科で経験した高齢(83 歳)の症例で軽度筋強剛を認めたほかは錐体外路障害の報告はない。一方今回の検討で、60%の Asidan 患者においてはドパミン神経系においても、潜在的にシナプス前ニューロンの脱落が示唆された。我々は Asidan 患者に見られたこれらの所見を Declined DAT Without Evident Parkinsonism (DWEP)と命名し、Asidan の病態解明に向けてさらなる解析を検討中である。

E. 結論

Asidan の病態にはドパミンニューロンなどより多系統な神経変性が合併している可能性がある。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1.論文発表

- 1) Ohta Y, Yamashita T, Hishikawa N, Sato K, Matsuzono K, Tsunoda K, Hatanaka N, Takemoto M, Takemi T, Takamatsu K, Abe K. Potential multisystem degeneration in Asidan patients. J Neurol Sci. 2017;373:216-222.
- 2) Abe K. An early history of Japanese amyotrophic lateral sclerosis (ALS)-related diseases and the current development. Rinsho Shinkeigaku. 2018 Mar 28;58(3):141-165.

2.学会発表

該当なし

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

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、運動失調症を呈する患者群を対象として解析を行なった。2019年2月現在、25名の運動失調症患者の解析を施行した。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。特に「歩幅のばらつき」、「足幅の平均値」の項目においては、コントロール群との鑑別が可能で、SARA・ICARS スコアとも有意な相関関係を示し、新たな定量的運動失調評価法としての有用性を明らかにした。

A. 研究目的

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した。

B. 研究方法

本研究で用いた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、動作を追跡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関連について検討を行った。対象として、運動失調症を呈する患者群と、歩行障害を認めないコントロール群において解

析を行った。運動失調症を呈する患者群は、MJD、SCA6、DRPLA、MSA-Cといった疾患の25名を対象とした。

（倫理面への配慮）

本研究は、2016年11月に群馬大学医学部附属病院臨床研究審査委員会(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

2019年2月現在、25名の運動失調症患者と25名の歩行障害を認めないコントロール群の解析を施行した。評価項目として、1. 歩幅（踵同士の縦軸の距離）、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（歩行の動揺度を反映）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。運動失調症患者群では有意差($p<0.001$)をもって、歩幅が小さく、1歩毎の歩幅の変動が大きかった。歩幅の変動係数と SARA・

ICARS には有意な正の相関を認めた(SARA・ICARS ともに $r=0.43$ 、 $p=0.03$)。また、運動失調症患者群では有意差($p<0.001$)をもって足幅が拡大し、SARA・ICARS スコアともに有意な正の相関を認めた(SARA: $r=0.46$ 、 $p=0.02$ 、ICARS: $r=0.59$ 、 $p=0.002$)。歩行のリズムの平均では両群間に有意差を認めなかったが、変動係数は運動失調症患者群で有意差($p<0.001$)をもって高値を示した。歩行の動揺度については、失調症患者群では比の平均値、施行回毎のばらつき(標準偏差)ともに有意差($p<0.001$)をもって高値を示した。また、標準偏差と SARA スコアとの間には有意な正の相関を認めた($r=0.45$ 、 $p=0.02$)。

D. 考察

「歩幅のばらつき」、「足幅の平均値」の項目においては、コントロール群との鑑別が可能で、重症度も反映する結果となり、新たな定量的運動失調評価法としての有用性を明らかにした。今後は同一患者で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得点の変化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。今後さらに歩行解析研究を発展させ、定量的評価が難しかった失調性歩行の新しい指標として活用することを目標とする。また、将来的には治療開発研究における治療効果判定指標として活用することを目指していく。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1.論文発表

- 1) Kasahara H, Ikeda M, Nagashima K, Fujita Y, Makioka K, Tsukagoshi S, Yamazaki T, Takai E, Sanada E,
- 2) Kobayashi A, Kishi K, Suto T, Higuchi T, Tsushima Y, Ikeda Y, Deep White Matter Lesions Are Associated with Early Recognition of Dementia in Alzheimer's Disease. J Alzheimers Dis. 2019 Feb 11. doi: 10.3233/JAD-180939. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 30775989.
- 3) Kasahara H, Sato M, Nagamine S, Makioka K, Tanaka K, Ikeda Y.. Temporal Changes on (123)I-Iomazenil and Cerebral Blood Flow Single-photon Emission Computed Tomography in a Patient with Anti-N-methyl-D-aspartate Receptor Encephalitis. Intern Med. 2019 Feb 1. doi: 10.2169/internalmedicine.0987-18. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 30713292.
- 4) Furuta N, Tsukagoshi S, Hirayanagi K, Ikeda Y.. Suppression of the yeast elongation factor Spt4 ortholog reduces expanded SCA36 GGCCUG repeat aggregation and cytotoxicity. Brain Res. 2019 Jan 2. pii: S0006-8993(18)30671-1. doi: 10.1016/j.brainres.2018.12.045. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 30610877.
- 5) Kikuchi Y, Shibata M, Hirayanagi K, Nagashima K, Mihara B, Ikeda Y.. Putaminal iron deposition precedes MSA-P onset by 2 years. Neurology. 2018 Jun 5;90(23):1071-1072. doi: 10.1212/WNL.0000000000005637. Epub 2018 May 4. PubMed PMID: 29728526.

2.学会発表

- 1) 塚越設貴, 古田みのり, 平柳公利, 古田夏海, 弓仲康史, 池田佳生. 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. 第 59
回日本神経学会学術大会. 札幌. 2018.5.26.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1.特許取得

なし

2.実用新案登録

なし

1

3.その他

なし

SCA34の遺伝疫学的調査

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

研究協力者 ○尾崎心¹⁾，安斉綾香¹⁾，水澤英洋^{1,2)}，横田隆徳¹⁾

1) 東京医科歯科大学大学院脳神経病態学分野（神経内科）

2) 国立精神・神経医療研究センター

研究要旨

脂肪酸伸長酵素 ELOVL4 のミスセンス変異による脊髄小脳失調症 34 型 (SCA34) は常染色体優性遺伝性の神経変性疾患である。これまで数種類のミスセンス変異がカナダ、日本、南米人で認められているが、多数例における疾患頻度や変異のスペクトラムは報告されていない。本研究では日本人の未同定 (頻度の高い SCA1,2,3/MJD, 6, 31, DRPLA が遺伝子検査で陰性) SCA 患者 150 例で ELOVL4 の変異スクリーニングを行なった。うち 1 例で、変異を認め、新たな本邦における SCA34 症例と考えられた。臨床的には小脳失調に加え錐体路徴候・パーキンソニズム等を呈し、脳 MRI 画像では橋底部・小脳の萎縮と橋十字サインを認めた。本研究は SCA34 の疾患頻度や症状・画像所見のスペクトラムを考えるうえで重要な成果であり、当該症例のような、脳 MRI で橋・小脳萎縮および十字サインを有する患者を診断する際には鑑別上考慮に入れるべきと考えられた。

A. 研究目的

脊髄小脳失調症 34 型 (spinocerebellar ataxia type 34;以下 SCA34) は、脂肪酸伸長酵素 ELOVL4 のミスセンス変異による優性遺伝性の神経変性疾患である。

(別の脂肪酸伸長酵素 ELOVL5 のミスセンス変異による SCA38 も欧州で報告されている。)

SCA34 は本邦で 2 家系、カナダ(仏系)1 家系、(孤発例)2 例(英系加入、南米人)の報告がある、合計 4 つのミスセンス変異が知られている。

これまで遺伝疫学的な報告がされておらず、疾患頻度や mutation spectrum の点について未知な部分が多い。

本研究では本邦において SCA34 の頻度を調査することを目的とした。

B. 研究方法

150 例の未同定 SCA 発端者について、ELOVL4 の変異スクリーニングを行った。サンガー法にて coding 領域のシーケンスを行なった。

(倫理面への配慮)

本研究は東京医科歯科大学倫理委員会の承認を経て行われた。

C. 研究結果

1 例において ELOVL4 に英系加入一例に報告されていたミスセンス変異(c.698C>T, p.T233M)をヘテロ接合性に認めた。従って、疾患の頻度は、頻度の多い SCA を除外した集団

の中でも 0.67%と非常に低いことが分かった。

これらの症例について、神経症候をまとめた表を提示する。

表 1

	発端者 58 歳男性	父親 85 歳男性
発症年齢	39 歳	60 歳代
主訴	歩行失調	歩行失調
進行程度	発症 14 年で杖歩行 発症 18 年で歩行器使用	発症 20 年程度で、軽～中等量の介助で歩行
神経学的所見	眼球上転制限 水平方向注視眼振 構音障害 四肢体幹失調（下肢優位） 下肢腱反射亢進・病的反射陽性 下肢痙性 下肢遠位での振動覚低下 膀胱直腸障害はなく、シェロング陰性	認知機能低下（記銘力低下・易怒性） 上転優位の垂直方向眼球運動制限 水平方向注視眼振 構音障害 四肢体幹失調（下肢優位） 下肢腱反射亢進・病的反射陽性 下肢痙性 下肢遠位での振動覚低下 尿失禁あり。シェロング陰性
MRI	橋小脳萎縮・橋十字サイン	大脳・橋小脳萎縮・橋十字サイン
皮膚病変	内果後方などに 紅斑角皮症	明らかには認めず

太字は重要な共通症候。

以上の比較から、今回の 1 家系 2 症例は、歩行失調で発症し、進行は比較的緩徐で、神経学的には、垂直方向を中心にした眼球運動制限、腱反射亢進・下肢痙縮、頭部 MRI での橋底部の十字サイン、脳幹萎縮が共通することが分かった。これらの臨床的特徴は、これまで報告された SCA34 の家系の臨床徴候と複数の点で共通する所見であり、遺伝子レベルでも神経徴候の点からも今回の家系は SCA34 であると考えられた。

D. 考察

SCA34 の頻度は非常に低いですが、今回の研究により新たに本邦で SCA34 の 1 家系を同定したことから、今後も留意する必要がある病型であると考えられた。

これまで報告された SCA34 の 4 つの変異のうち、3 つでは脳幹・小脳萎縮に加えて橋十字サインといった MSA-c にも似た画像的特徴もあることが分かる。したがって、臨床家は、家族歴があり進行が非常に緩徐で MSA-c に似た画像所見がある多系統障害型の SCA や、小脳失調 + 皮膚病変(紅斑角皮症)を認める場合においては本疾患を念頭に置くべきであると考えられた。

E. 結論

SCA34 は本邦に頻度は低いものの患者・家系が存在する。頭部 MRI で橋底部の十字サインや萎縮が見られた場合は特に本疾患を疑う必要がある。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1.論文発表

- 1) Higashi M, Ozaki K, Hattori T, Ishii T, Soga K, Sato N, Tomita M, Mizusawa H, Ishikawa K, Yokota T. A diagnostic decision tree for adult cerebellar ataxia based on pontine magnetic resonance imaging. J Neurol Sci. 2018 Apr 15;387:187-195.
- 2) Honda T, Nagao S, Hashimoto Y, Ishikawa K, Yokota T, Mizusawa H, Ito M. Tandem internal models execute motor learning in the cerebellum. Proc Natl Acad Sci U S A. 2018 Jul 10;115(28):7428-7433.
- 3) 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 Jun 1;57(11):1651-1654.

2.学会発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1.特許取得

SCA31 の治療剤 . 特願 2014-244350(P2014-244350) 出願年月日 平成 26 年 (2014 年) 12 月 2 日、特許登録日 平成 30 年 (2018 年) 11 月 16 日 . 特許第 6432023 号 . 特許権者 国立大学法人 東京医科歯科大学、国立大学法人 大阪大学 . 発明者石川欽也、水澤英洋、永井義隆、石黒太郎、佐藤望、和田圭司 .

2.実用新案登録

該当なし

3.その他

特になし

眼球運動を用いた小脳症状のバイオマーカーの確立に関する研究

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、異常についての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、また指を動かしたときの眼と指の動きをタッチパネルも用いて同時計測を行い、各パラメーターを比較した。サッケードでは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。眼と指の協働関係では、脊髄小脳変性症で健常者と異なるものが示唆された。今後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を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つ可能性がある。

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（SCA）を対象にサッケードを計測し、各パラメーターを健常者（NC）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。さらに指を動かしたときの眼と指の動きの同時計測を行い、指の動きに対する眼の協働関係を探り、小脳障害による変化を検討する。

B. 研究方法

サッケード解析：対象は純粋小脳型の SCA 20 例（SCA6 と SCA31）と NC 19 名。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。

眼と指の協働運動：対象は純粋小脳型の SCA 8 例（SCA6 と SCA31）と NC 11 名。サッケードと同様の課題（VGR, MGR）で、中央固視点から指標までタッチパネル上を指で滑らせる際の眼と指の動きを計測・解析した。

（倫理面への配慮）

本研究は研究施行施設である杏林大学医学部、共同研究施設の東京大学病院にて倫理委員会の認可を得て行った。

C. 研究結果

サッケード解析：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。

眼と指の協働関係：SCA では NC に比べて指が最終地点に到達するまでの時間が有意に長く特に指の動きにかかる時間が延長していた。VGR 課題では、眼の動き of 最終地点と指標との距離が近いほど指の動き of 最終地点と指標とがより近く正確になるという関係が認められたが、SCA で眼の最終地点の正確さと指の動きにかかる時間の間には相関関係を認めず、NC では認められた眼の最終地点の正確さと眼の動きははじめから指の動き始めまでの間隔との相関も認めず、SCA の指の遅さには眼の正確さが NC より関与していないと考えられた。

D. 考察

1. 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。

2. 振幅のばらつきが増大

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かあるいは SCA6/31 での室頂核への病変の拡大の可能性を考えた。

3. 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。

4. 方向による差異

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。

5. 眼と指の協働関係

SCA では NC に比べて指が最終地点に到達するまでの時間が有意に長く特に指の動きにかかる時間が延長していた。視覚誘導性課題では、眼の動き of 最終地点と指標との距離が近いほど指の動き of 最終地点と指標とがより近く正確になるという関係が認められたが、眼の最終地点の正確さと指の動きにかかる時間の間には相関関係を認めず、健常者では認められた眼の最終地点の正確さと眼の動きははじめから指の動きははじめまでの間隔の間の相関も認めず、SCA の指の遅さには眼の正確さが NC より関与していないと考えられた。

E. 結論

サッケードの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。

眼と指の協働関係については、今回の課題では、小脳障害症例においても健常者と同様、眼の正確さが高いほど指の動きをより正確にしている一方、指の動きの遅さには相関が認められず、健常者との違いが示唆された。今後小脳障害症例の運動障害に、眼の動きがどのように関与しているのか、さらに検討をすすめていく。

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, Hamada M, Tsuji S, Ugawa Y, Terao Y Eye-hand coordination in hereditary spinocerebellar degeneration. *Clin Neurophysiol* 2018 ;129(Supp1):e201-202
- 2) Terao Y, Fukuda H, Sugiyama H, Inomata-Terada S, Tokushige SI, Hamada M, Ugawa Y Recording horizontal saccade performances Accuracy in neurological patients using electro-oculogram. *J Vis Exp* 2018 Mar 13;(133)
- 3) 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,
- 4) 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
- 5) 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
- 6) 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

- 1) Inomata-Terada S, Tokushige S, Matsuda S, Yugeta A, Hamada M, Tsuji S, Ugawa Y, Terao Y The interaction of eye and hand movements in visual reaching task in hereditary spinocerebellar degeneration. *Neuroscience* 2018, San Diego, November 5, 2018
- 2) Inomata-Terada S, Tokushige S, Matsuda S, Yugeta A, Hamada M, Tsuji S, Ugawa Y, Terao Y Eye-hand coordination in hereditary spinocerebellar degeneration. *The 31th ICCN*, Washington D.C., May 5, 2018
- 3) 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

短期集中的な上肢視標追跡課題訓練による上肢協調性の変化

研究分担者 小野寺理¹⁾， 田畑智²⁾， 他田正義³⁾， 永井貴大¹⁾³⁾

- 1) 新潟大学脳研究所 神経内科学分野
- 2) 新潟大学医歯学総合病院 総合リハビリテーションセンター
- 3) 新潟市民病院 脳神経内科

研究要旨

多系統萎縮症・小脳型 (MSA-C) 患者に対する集中的な視標追跡課題訓練が上肢協調性に及ぼす影響を検討した。対象は当院に入院した MSA-C 患者 9 名。視標追跡課題訓練では、TraceCoder™(system network 社)を使用し、タブレット PC 画面上の単純な図形を右示指で追跡する課題を 1 日 10 分、10 日間実施した。評価指標は、Scale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA)と iPatax (iPad Application for Evaluating Ataxia)の等速直線検査と等速曲線検査、および簡易上肢機能検査(STEF)を使用し、訓練前後で評価した。10 日間の訓練により、iPatax の速度の変動係数が有意に減少し、STEF 総時間も有意に短縮した。小脳性運動失調患者に対する上肢視標追跡課題訓練は、少なくとも短期的には上肢の協調性やパフォーマンスの改善に有効であると考えられた。また、iPatax は、SARA には反映されない症状の微小な変化をより鋭敏に検出可能であり、自然歴評価や治療効果判定にも有用と考えられた。

A. 研究背景と目的

従来、脊髄小脳変性症 (spinocerebellar degeneration: SCD) の小脳性運動失調に対する上肢協調性訓練では、小脳への感覚入力を強化して運動学習を促す介入が実践されてきた。しかし、上肢協調性を定量的に評価することが困難であったため、効果の検証が十分にできないことが課題であった。

筆者らは、iPad®(Apple 社) 用いた上肢運動機能評価システム、通称 iPatax (iPad Application Program for Evaluating Ataxia)を開発し、小脳性運動失調の定量評価における有用性を実証してきた。iPatax は、iPad の画

面上を等速移動する視標を示指で追跡する検査法で、1 分間の検査で追跡する指の速度、加速度、視標と指の距離を測定することができる(図 1)。健常者と SCD 患者を対象とした iPatax の解析により、1) 指の速度の変動係数 (CV: coefficient of variation) 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(図 1)、2) 速度の変動係数は 1 分間の課題遂行の後半に減少し、その運動学習効率は SARA 重症度と負の相関を示すことを明らかにした。

iPatax による検査の実施過程では、健常者でも患者でも、検査の後半に速度の変動係数が減

少する傾向がみられた(図 1)。速度の CV の減少は追跡速度が安定することを示している。このことから、視標追跡課題を繰り返し訓練することにより、上肢運動の協調性が改善し、上肢の追跡速度が安定する可能性があると考えられた。これまでに SCD 患者に対して視標追跡課題によるリハビリ効果を示した報告はない。

そこで本研究では、評価指標として iPatax を用い、SCD 患者に対する集中的な上肢の視標追跡課題訓練が上肢動作に及ぼす影響を検討した。

B. 研究方法

[対象・方法] 対象は、当院に入院した多系統萎縮症・小脳型(MSA-C)患者 9 名(男性 5 名、女性 4 名、平均年齢 63.3 ± 8.8 歳、平均 SARA 合計スコア 16.7 点)。視標追跡課題訓練では、TraceCoder™ (システムネットワーク社)を使用し、タブレット PC 画面上の単純図形(4 種類)上を等速移動する視標を利き手の示指で追跡する課題を 1 日 10 分、10 日間実施した (iPatax とは異なるシステムで、全く異なる図形を訓練に用いた)。評価指標は、SARA と iPatax の等速直線運動検査と等速曲線運動検査、および簡易上肢機能検査(STEF)を使用し、訓練の前後で評価した。iPatax では、直線及び曲線を反復移動する視標を右示指で 60 秒間追跡する検査を実施し、追跡速度の変動係数(直線 CV と曲線 CV)を算出した。STEF では、利き手の 10 項目の所要時間から総時間を求めた。統計処理は、IBM SPSS Statistics 19 を使用し、有意水準は 5%未満とした。本研究は本学倫理審査委員会の承認を得て実施した。

C. 結果

1. iPatax の速度の CV： 等速直線検査および等速曲線検査ともに、訓練後に速度の CV が有意に低下した (直線検査の速度の %CV：訓練前

69.6 ± 11.3 /訓練後 59.0 ± 8.5 , $p < 0.01$ 、曲線検査の速度の %CV：訓練前 55.7 ± 12.6 /訓練後 46.9 ± 8.0 , $p < 0.01$)。9 例全例で訓練後に速度の CV が低下した(図 2)。

2. STEF 総時間の変化： STEF 総時間は訓練後に有意に低下した (訓練前 182.1 ± 74.0 秒/訓練後 162.2 ± 69.1 秒, $p < 0.05$)。6 秒から 113 秒の範囲でばらつきがあるが、全例で時間短縮が認められた(図 3)。

3. SARA の変化： 合計スコア、上肢機能スコアとも、訓練前後では有意な変化は認められなかった(図 4)。

D. 考察

[視標追跡課題訓練の有効性]

TraceCoder™ を用いた指標追跡課題訓練により、iPatax の直線・曲線の速度 CV および STEF 総時間が有意に減少した。したがって、10 日間の集中的な上肢視標追跡課題訓練は、上肢の小脳性運動失調の改善に少なくとも短期的には効果があると考えられた。

STEF は、課題の遂行に粗大動作や巧緻動作の正確性と俊敏性が求められる。訓練後には、全例で STEF の総時間が短縮しているため、訓練により動作の正確性と俊敏性が向上し、パフォーマンスの改善につながったと考えられた。

[定量評価の鋭敏性]

今回実施した訓練後には、評価者の観察からは上肢の巧緻性が向上している場面がみられた。しかし、SARA による評価では、合計スコアと上肢機能スコアは訓練の前後で変化は認められなかった。一方、iPatax では速度の変動係数が有意に低下し、STEF では総時間が有意に低下した。

したがって、連続変数による定量評価の長所として、iPatax と STEF は SARA に反映されない微小な症状の変化を検出することが可能

と考えられた。

E. 結論

10 日間の訓練により、iPatax の速度の変動係数が有意に減少し、STEF の総時間も有意に短縮した。

小脳性運動失調患者に対する上肢視標追跡課題訓練は、少なくとも短期的には上肢の協調性やパフォーマンスの改善に有効だと考えられた。

iPatax は、SARA には反映されない症状の微小な変化をより鋭敏に検出可能であり、自然歴評価や治療効果判定にも有用と考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表 (2016/4/1~2017/3/31 発表)

1. 論文発表

- 1) Hatakeyama M, Sato T, Takahashi T, Kanazawa M, Onodera O, Nishizawa M, Shimohata T. Predictors of cognitive impairment in multiple system atrophy. J Neurol Sci. 2018;388:128-132.
- 2) Saito R, Tada M, Toyoshima Y, Nishizawa M, Onodera O, Takahashi H, Kakita A. Loss of Motor Neurons Innervating Cervical Muscles in Patients With Multiple System Atrophy and Dropped Head. J Neuropathol Exp Neurol. 2018;77:317-324.
- 3) Saito N, Ishihara T, Kasuga K, Nishida M, Ishiguro T, Nozaki H, Shimohata T, Onodera O, Nishizawa M. Case Report: A patient with spinocerebellar ataxia type 31 and sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. Prion. 2018;12:147-149.

2. 学会発表

発表者名・題名・学会名・発表地・発表日。

- 1) 横関明男, 他田正義, 小野寺理. 本邦における常染色体劣性遺伝、X 染色体連鎖性の失調症. 第 59 回日本神経学会学術大会 札幌 2018 年 5 月
- 2) 永井貴大, 他田正義, 徳永純, 西澤正豊, 小野寺理. 視標追跡課題を用いた脊髄小脳変性症患者の自然歴評価と治療効果判定. 第 59 回日本神経学会学術大会 札幌 2018 年 5 月.
- 3) 永井貴大, 他田正義, 徳永純, 西澤正豊, 小野寺理. iPad を用いた小脳性運動失調の定量評価法の開発: 脊髄小脳変性症患者の自然歴評価と治療効果判定. 第 36 回日本神経治療学会総会 2018 年 11 月.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む.)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

図1. iPadを用いた上肢運動機能評価システム

iPatax (iPad Application Program for Evaluating Ataxia)

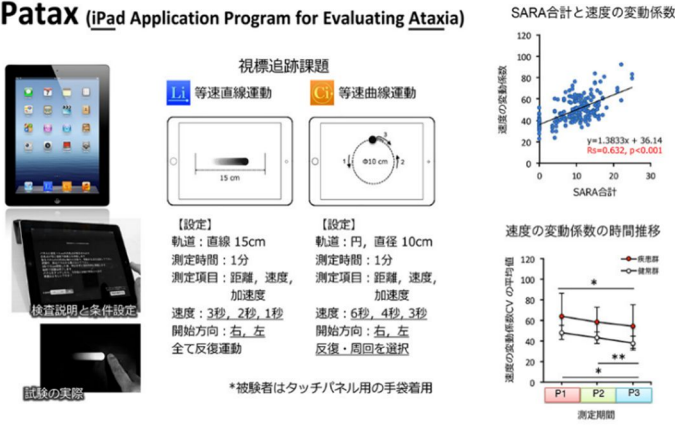


図2. iPatax の速度の変動係数の変化

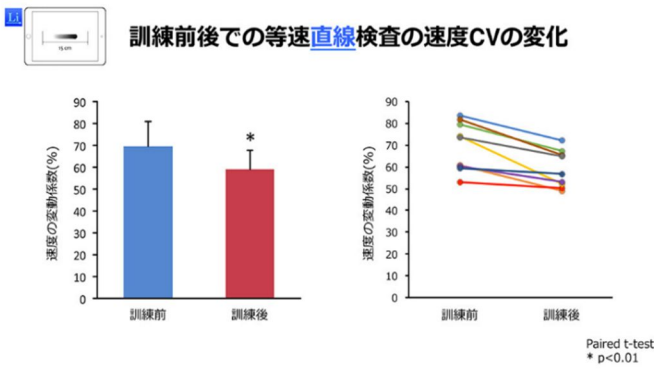


図3. STEF 総時間の変化

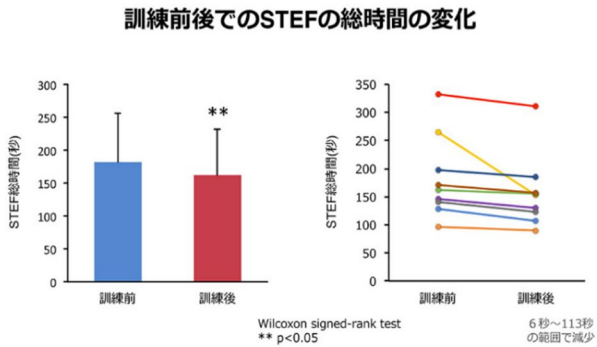
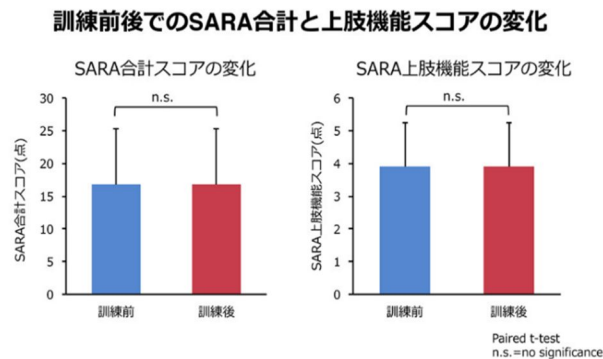


図4. SARA の変化



難病指定医の経験の差による画像所見読影の差異について

研究分担者 勝野 雅央 名古屋大学神経内科教授

研究要旨

我が国の難病対策の一つである医療費助成制度において難病指定医の役割は大きい。しかしながら臨床研修歴の差が臨床調査個人票の画像所見に及ぼす影響について調査した報告はない。一方、日常臨床において多系統萎縮症と進行性核上性麻痺の診断においては、頭部 MRI における橋の異常信号（十字サイン）や中脳被蓋の萎縮の読影が診断にとっても重要であるが、その評価者において臨床経験がどのように影響を与えるのか検討した報告はない。そこで今回我々は難病指定医をもち臨床研修歴が10年以上と10年未満の指定医で多系統萎縮症と進行性核上性麻痺の画像所見についての臨床研修歴の違いが読影に及ぼす影響について検討を行った。その結果は多系統萎縮症の読影について、10年以上の指定医は10年未満の指定医と比べ有意に線条体・上小脳脚・中小脳脚の萎縮と異常信号を捉えることができたが正診率には差がなかった。また進行性核上性麻痺の読影は10年以上の指定医が10年未満の指定医と比べ有意に中脳被蓋の萎縮を捉えることができ、正診率も10年以上の指定医の方が有意に高かった。更に多系統萎縮症症例で指定医全員が多系統萎縮症だと診断することができなかった症例について検討を行ったところ、橋の異常信号（十字サイン）を捉えることができないと多系統萎縮症の診断が難しいこと、中脳被蓋の萎縮を捉えると進行性核上性麻痺と誤診してしまうこと、線条体の異常を捉えても必ずしも多系統萎縮症の診断には結びつかないとの結果であった。本研究から臨床調査個人票の作成ができる指定医の中でも臨床研修歴の差により読影結果に変化があることが示唆された。今後は読影にとり臨床経験がとても重要であるため、できるだけ効果的かつ画一的な学習方法の開発や人工知能の利用などが必要である。また一方で経験のある指定医でも診断ができない症例があり、病理学的所見を裏付ける橋の異常信号、中脳被蓋の萎縮、被殻の異常信号を簡便に、そして客観的に評価できる画像手法の開発が正診率の向上に役立つと思われる。

A. 研究目的

我が国の難病対策の一つである医療費助成制度は「難病の患者に対する医療等に関する法律」（平成26年法律第50号）に基づき指定される指定難病について、治療方法の確立等に資するため、難病患者データの収集を効率的に行い治療研究を推進することに加え、効果的な治療方法が確立されるまでの間、長期の療養による医療費の経済的な負担が大きい患者を支援する制度と定義されている。その制度を申請するためには臨床調査個人票の提出が必要である。一方で臨床調査個人票の作成は平成27年1月1日以降、都道府県知事の定める医師（「指定医」）がしなければならない。その指定医の中の「難病指定医」は診断又は

治療に5年以上従事した経験を有することに加え、学会が認定する専門医の資格を有することが必須となっている。他方、日本神経学会では専門医の条件として初期研修を含む臨床研修歴が6年以上あることが条件となっており、日本神経学会の専門医をもち難病指定医は臨床研修歴が6年以上となる。このように医療費助成において難病指定医の役割は大きい。しかしながら臨床研修歴の差が臨床調査個人票の画像所見に及ぼす影響について調査した報告はない。

一方、日常臨床において多系統萎縮症と進行性核上性麻痺の診断はしばしば判断に迷う場合がある。このような場合、頭部 MRI における橋の異常信号（十字サイン）や中脳被蓋の萎縮の読影が

診断においてとても重要である。しかしその評価者は経験豊富な神経内科医もしくは放射線科医が行うものの経験がどのように影響を与えるのか検討した報告はない。

そこで今回我々は難病指定医をもち臨床研修歴が10年以上の指定医と10年未満の指定医で多系統萎縮症と進行性核上性麻痺の画像所見についての臨床研修歴の違いが読影に及ぼす影響について検討を行った。

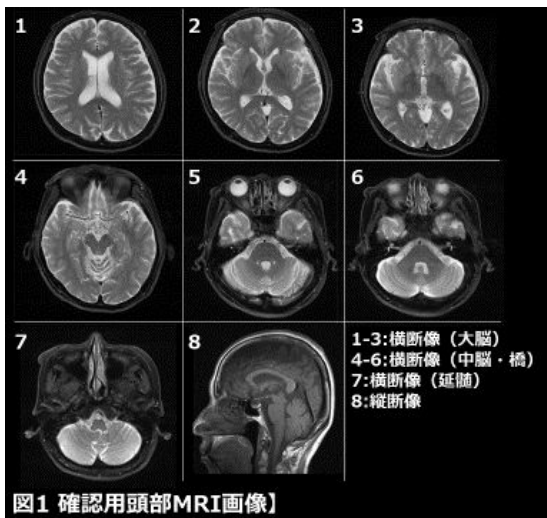


図1 確認用頭部MRI画像】

B. 研究方法

読影対象は平成23年4月から平成24年9月までに当院神経内科で臨床診断を行い、その後の経過で臨床診断が十分に確認しえた多系統萎縮症20例と進行性核上性麻痺16例の画像を使用した。頭部画像は同一の3.0T MRIで撮影し、同一のスライス面のT1の縦断像とT2の横断像を確認用の画像とした(図1)。評価者は臨床研修歴が10年以上の指定医2名(A・B)と10年未満の指定医2名(C・D)で同一日の同一条件で評価した。なお評価者全員は臨床情報については盲検化で読影した。

次に画像所見の項目は、主として多系統萎縮症の臨床調査個人票に中にある画像所見をもとに決定し、大脳萎縮/白質病変、第三脳室拡大、中脳被蓋の萎縮、橋の萎縮、小脳の萎縮、橋の異常信号(十字サイン)、線条体の異常信号と萎縮、上小脳脚の異常信号と萎縮、中小脳脚の異常信号と萎縮を評価項目とした。また画像所見のみによる診断

の正診率についても解析を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は人を対象とする医学系研究に関する倫理指針、ヘルシンキ宣言に基づく倫理原則を遵守して実施する。

C. 研究結果

多系統萎縮症の読影について、10年以上の指定医は10年未満の指定医と比べ有意に線条体・上小脳脚・中小脳脚の萎縮と異常信号を捉えることが出来た。しかし正診率には差がなかった。次に進行性核上性麻痺の読影は10年以上の指定医が10年未満の指定医と比べ有意に中脳被蓋の萎縮を捉えることが出来、正診率も10年以上の指定医の方が有意に高かった(図2)。

疾患群	MSA		PSP	
	AとB vs CとD	P値	AとB vs CとD	P値
大脳萎縮・白質病変	21/40 vs 29/40	0.065	28/32 vs 32/32	0.057
第三脳室拡大	20/40 vs 18/40	0.654	25/32 vs 23/32	0.564
中脳被蓋の萎縮	11/40 vs 5/40	0.094	24/32 vs 7/32	0.000
橋の萎縮	24/40 vs 23/40	0.820	5/32 vs 11/32	0.083
小脳の萎縮	27/40 vs 18/40	0.043	14/32 vs 10/32	0.302
橋の異常信号	26/40 vs 16/40	0.025	1/32 vs 2/32	0.500
線条体の異常信号	23/40 vs 11/40	0.007	10/32 vs 3/32	0.030
線条体の萎縮	24/40 vs 5/40	0.000	8/32 vs 3/32	0.098
上小脳脚の萎縮	18/40 vs 7/40	0.008	5/32 vs 3/32	0.450
上小脳脚の異常信号	18/40 vs 0/40	0.000	4/32 vs 0/32	0.057
中小脳脚の萎縮	24/40 vs 6/40	0.000	4/32 vs 3/32	0.500
中小脳脚の異常信号	23/40 vs 0/40	0.000	6/32 vs 0/32	0.012
正診率	32/40 vs 23/40	0.030	19/32 vs 4/32	0.000

図2 10年以上と10年未満の指定医による読影差

更に多系統萎縮症症例で指定医全員が多系統萎縮症だと診断することが出来なかった2症例(症例と症例)について検討を行った。その結果、橋の異常信号(十字サイン)を捉えることが出来ないと多系統萎縮症の診断が難しいこと、中脳被蓋の萎縮を捉えると進行性核上性麻痺と誤診してしまうこと、線条体の異常を捉えても必ずしも多系統萎縮症の診断には結びつかないとの結果であった(図3・図4)。

経験年数	10年以上		10年未満	
	A	B	C	D
画像所見				
大脳萎縮・白質病変	-	-	+	+
第三脳室拡大	+	+	-	-
中脳被蓋の萎縮	+	+	-	-
橋の萎縮	-	-	-	+
小脳の萎縮	-	-	-	-
橋の異常信号	-	-	-	-
線条体の異常信号	-	-	-	-
線条体の萎縮	-	-	-	-
上小脳脚の萎縮	-	-	-	-
上小脳脚の異常信号	-	-	-	-
中小脳脚の萎縮	-	-	-	-
中小脳脚の異常信号	-	-	-	-
診断	PSP	PSP	その他	その他

図3 症例①の読影結果

経験年数	10年以上		10年未満	
	A	B	C	D
画像所見				
大脳萎縮・白質病変	+	+	+	+
第三脳室拡大	+	+	+	+
中脳被蓋の萎縮	-	+	-	-
橋の萎縮	-	-	-	-
小脳の萎縮	-	-	-	-
橋の異常信号	-	-	-	-
線条体の異常信号	-	+	-	+
線条体の萎縮	-	+	-	-
上小脳脚の萎縮	-	-	-	-
上小脳脚の異常信号	-	-	-	-
中小脳脚の萎縮	-	-	-	-
中小脳脚の異常信号	-	-	-	-
診断	その他	PSP	その他	その他

図4 症例②の読影結果

D. 考察

本研究から臨床調査個人票の作成が出来る指定医の中でも臨床研修歴の差により読影結果に変化があることが示唆された。現在日本神経学会では専門医の条件として初期研修を含む臨床研修歴が6年以上あることが条件であり、更に日本神経学会指導医基準は専門科の診療経験10年以上が必要であるため、読影能力において経験年数が重要であると考えられた。

しかしながら多系統萎縮症20症例の中で指定医全員が多系統萎縮症だと診断することが出来ない症例も存在する。その症例における読影の特徴として1.橋の異常信号(十字サイン)を読影しないと多系統萎縮症と診断しないこと、2.中脳被蓋の萎縮を読影すると進行性核上性麻痺と誤診すること、3.線条体の異常を指摘しても必ずしも診断に結びつかないことが挙げられる。1や2の理由として既報告にあるように橋の異常信号(十字サイン)や中脳被蓋の萎縮については疾患における特異度が高い

ものの感度が低い点がある。そのため橋の異常信号(十字サイン)や中脳被蓋の萎縮の有無を正確に捉えることが診断にとり、とても重要である。最近では一般のT2強調画像より橋の異常信号(十字サイン)をより鋭敏に捉えることが出来る手法や中脳被蓋の萎縮をより客観的に評価することにより進行性核上性麻痺を診断することが出来るようになってきている。簡便で客観的な頭部MRI開発が正診率の向上に役立つ可能性が示唆される。

また3の理由としては読影所見の感度、特異度とも高くはないことが挙げられる。しかしながら病理学的には被蓋の萎縮は特異的であり、今後病理学的所見を反映した¹⁸F-シヌクレインのPET画像など他の画像手法と組み合わせることが必要である。

E. 結論

本研究から臨床調査個人票の作成が出来る指定医の中でも臨床研修歴の差により読影結果に変化があることが示唆された。そのため国内の学会における臨床経験年数は妥当と思われる。今後は読影にとり臨床経験がとても重要であるため、出来るだけ効果的かつ画一的な学習方法の開発や人工知能の利用などが必要である。

また一方で経験のある指定医でも診断が出来ない症例があり、病理学的所見を裏付ける橋の異常信号、中脳被蓋の萎縮、被蓋の異常信号を簡便に、そして客観的に評価出来る画像手法の開発が正診率の向上に役立つと思われる。

【参考文献】

- 1) Massey LA, Micallef C, Paviour DC, O'Sullivan SS, Ling H, Williams DR, Kallis C, et al. Conventional magnetic resonance imaging in confirmed progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy. *Mov Disord.* 2012; 27(14): 1754-62.
- 2) Deguchi K, Ikeda K, Kume K, Takata T, Kokudo Y, Kamada M, Touge T, et al. Significance of the hot-cross bun sign on T2*-weighted MRI for the diagnosis of

multiple system atrophy. J Neurol. 2015; 262(6): 1433-9.

- 3) Oba H, Yagishita A, Terada H, Barkovich AJ, Kutomi K, Yamauchi T, Furui S, et al. New and reliable MRI diagnosis for progressive supranuclear palsy. Neurology. 2005; 64(12): 2050-5.

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hara K, Watanabe H, Bagarinao E, Kawabata K, Yoneyama N, Ohdake R, Imai K, Masuda M, Yokoi T, Ogura A, Tsuboi T, Ito M, Atsuta N, Niwa H, Taoka T, Maesawa S, Naganawa S, Katsuno M, Sobue G. Corpus callosal involvement is correlated with cognitive impairment in multiple system atrophy. J Neurol. 2018; 265(9): 2079-2087.
- 2) Kawabata K, Watanabe H, Hara K, Bagarinao E, Yoneyama N, Ogura A, Imai K, Masuda M, Yokoi T, Ohdake R, Tanaka Y, Tsuboi T, Nakamura T, Hirayama M, Ito M, Atsuta N, Maesawa S, Naganawa S, Katsuno M, Sobue G. Distinct manifestation of cognitive deficits associate with different resting-state network disruptions in non-demented patients with Parkinson's disease. J Neurol. 2018; 265(3): 688-700.
- 3) Bagarinao E, Watanabe H, Maesawa S, Mori D, Hara K, Kawabata K, Yoneyama N, Ohdake R, Imai K, Masuda M, Yokoi T, Ogura A, Wakabayashi T, Kuzuya M, Ozaki N, Hoshiyama M, Isoda H, Naganawa S, Sobue G. An unbiased data-driven age-related structural brain parcellation for the

identification of intrinsic brain volume changes over the adult lifespan. Neuroimage. 2018; 169: 134-144.

- 4) Yoneyama N, Watanabe H, Kawabata K, Bagarinao E, Hara K, Tsuboi T, Tanaka Y, Ohdake R, Imai K, Masuda M, Hattori T, Ito M, Atsuta N, Nakamura T, Hirayama M, Maesawa S, Katsuno M, Sobue G. Severe hyposmia and aberrant functional connectivity in cognitively normal Parkinson's disease. PLoS One. 2018; 13(1): e0190072.

2. 学会発表

Hara K, Watanabe H, Kawabata K, Bagarinao E, Ohdake R, Masuda M, Yokoi T et al. Cerebellar atrophy influences on functional connectivities related to cognitive performances in patients with multiple system atrophy. 第 59 回日本神経学会学術大会/札幌/2018.5

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

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⁾

1) 九州大学大学院医学研究院 神経内科学

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-1β、IL-1ra、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した。健常者13例、hSCD11例、MSA-C18例に対し、計測を実施した。

結果と結論：Intermediate (CD14⁺⁺CD16⁺)単球の割合は、健常者(n=13)、hSCD(n=11)、MSA-C(n=18)でそれぞれ $3.7\pm 0.7\%$ 、 $4.4\pm 0.7\%$ 、 $2.5\pm 0.2\%$ と、MSA-Cで有意に低下していた(vs cont: $p<0.05$, vs SCD: $p<0.01$)。CD62L⁺単球の割合は、健常者、hSCD、MSA-Cにおいて、Classical単球の中ではそれぞれ $51.2\pm 9.7\%$ 、 $30.1\pm 6.4\%$ 、 $11.3\pm 1.8\%$ 、Intermediate単球の中ではそれぞれ $28.9\pm 5.2\%$ 、 $17.7\pm 2.2\%$ 、 $5.7\pm 1.1\%$ で、いずれもMSA-Cで有意に低下していた(vs cont: $p<0.01$, vs SCD: $p<0.01$)。Non-classical単球の中でのCCR2⁺単球の割合は、健常者、hSCD、MSA-Cでそれぞれ $11.3\pm 3.0\%$ 、 $7.1\pm 1.7\%$ 、 $3.4\pm 1.1\%$ でMSA-Cで低下傾向、健常者群と有意差を認めた(vs cont: $p<0.01$, vs SCD: $p=0.06$)。さらに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($p<0.05$)。

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。そのため、両者の鑑別は治療計画の立案や予後予測の面で重要である。近年の報告では、MSAの病態生理におけるグリア炎症の関与が指摘され[2]、髄液中の炎症性サイトカインレベルが疾患進行と連動していることが予想される。

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-1ra、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、フローサイトメーター法で評価する。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した。健常者13例、hSCD11例、MSA-C18例に対し、計測を実施した。

(倫理面への配慮)

本研究は、九州大学医系地区部局臨床研究倫理委員会にて承認されている(許可番号24-218、26-398)。

C. 研究結果

末梢血単球の分類および機能解析

Intermediate (CD14⁺⁺CD16⁺)単球の割合の割合は、健常者(n=13)、hSCD(n=11)、MSA-C(n=18)でそれぞれ $3.7 \pm 0.7\%$ 、 $4.4 \pm 0.7\%$ 、 $2.5 \pm 0.2\%$ と、MSA-Cで有意に低下していた(vs cont: $p < 0.05$, vs SCD: $p < 0.01$)。CD62L⁺単球の割合は、健常者、hSCD、MSA-Cにおいて、Classical単球の中ではそれぞれ $51.2 \pm 9.7\%$ 、 30.1 ± 6.4 、 11.3 ± 1.8 、Intermediate単球の中ではそれぞれ $28.9 \pm 5.2\%$ 、 $17.7 \pm 2.2\%$ 、 $5.7 \pm 1.1\%$ で、いずれもMSA-Cで有意に低下していた(vs cont: $p < 0.01$, vs SCD: $p < 0.01$)。Non-classical単球の中でのCCR2⁺単球の割合は、健常者、hSCD、MSA-Cでそれぞれ $11.3 \pm 3.0\%$ 、 $7.1 \pm 1.7\%$ 、 $3.4 \pm 1.1\%$ でMSA-Cで低下傾向、健常者群と有意差を認めたと(vs cont: $p < 0.01$, vs SCD: $p = 0.06$)。さらに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 ($p < 0.05$)。

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[3]。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、Intermediate (CD14⁺⁺CD16⁺)単球の割合が罹病期間と正の相関を認めた。CD62L は細胞接着分子で、発現細胞を炎症部位へ遊走させる。また、IL-1、IL-6、8 などの産生に関わり、炎症に関与することが知られている[4]。このことより CD62L⁺ Intermediate 単球が、MSA 初期に CNS に侵入し、グリア炎症に関与する可能性が考

えられる。Intermediate 単球は、Classical 単球から Non-classical 単球に移行中の状態と考えられており、完全に他の 2 つのサブセットと独立した集団というわけではないが、これらの 3 つのサブセットはそれぞれ独自の特徴を持つ[5]。また、気管支喘息や関節リウマチで増加し、病巣部位に遊走すること、TNF- α 、IL-1、IL-6、10 などの産生性が高いことが分かっている[6]。さらに、MHC class II 遺伝子の発現が、他の 2 つのサブセットに比べ高い傾向が知られている[7]。これらから、MSA-C の病初期、シヌクレインなどの抗原に反応し、炎症促進に関与している可能性が考えられた。

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。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 ponto-cerebellar 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) Cui., Y.W., et al., Decreased CCR2 and CD62L expressions on peripheral blood classical monocytes in amyotrophic lateral sclerosis. *Clinical and Experimental Neuroimmunology*, 2014. **5**: p. 92-96.
- 5) Ziegler-Heitbrock, L. and T.P. Hofer, Toward a refined definition of monocyte subsets. *Front Immunol*, 2013. **4**: p. 23.
- 6) Tsukamoto, M., et al., CD14(bright)CD16+ intermediate monocytes are induced by interleukin-10 and positively correlate with disease activity in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*, 2017. **19**(1): p. 28.
- 7) Wong, K.L., et al., Gene expression profiling reveals the defining features of the classical, intermediate, and nonclassical human monocyte subsets. *Blood*, 2011. **118**(5): p. e16-31.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1.論文発表

該当なし

2.学会発表

- 1) 松瀬 大, 山口 浩雄, Maimaitijiang Guzailiayi, 樋渡 昭雄, 松下 拓也, 山崎 亮, 吉良 潤一. 多系統萎縮症の病態形成における自然免疫関与とバイオマーカーの検索. 第 59 回日本神経学会学術大会. 札幌. 2018 年 5 月 23-26 日.
- 2) 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. 2019 年 1 月 10-11 日.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

多系統萎縮症の診断における適正な起立性低血圧判定基準の策定

研究分担者 桑原 聡 千葉大学大学院医学研究院 脳神経内科学

研究要旨

Gilman らの多系統萎縮症（MSA）診断基準における起立性低血圧（OH）の判定基準（30mmHg-OH）は、他の神経変性疾患における OH 診断基準（20mmHg-OH）より厳格であり、MSA の早期診断が難しい原因の一つと考えられる。我々は MSA117 例、および疾患対象集団としてパーキンソン病（PD）184 例、および特発性小脳失調症（IDCA）13 例を対象とし、初診時における OH 診断基準の精度（感度・特異度）を検討した。起立試験における 30mmHg-OH を満たす症例は MSA52 例（44%）、PD29 例（16%）、IDCA 群 0 例（0%）、20mmHg-OH を満たす症例は MSA76 例（65%）、PD51 例（28%）、IDCA 群 0 例（0%）であった。PD 群を対象群とする MSA 群の ROC 解析では OH 診断基準を緩和することで SBP における感度は 31% から 51% と大きく上昇する一方で、特異度の低下は 90% から 80% に留まった。IDCA 群を対照群とする MSA 群の ROC 解析では 20mmHg-OH でも特異度 100% であった。MSA では進行期に入ってから始めて 30mmHg-OH の基準を満たす症例も多く、MSA の OH 基準を 20mmHg-OH に緩和しても PD・IDCA との鑑別には大きな影響は与えないと思われる。MSA 診断における OH 判定基準の緩和は診断精度を向上させると考えられる。

A. 研究目的

多系統萎縮症(MSA)の診断において、自律神経機能評価は膀胱直腸障害と心循環系自律神経機能で行う。Gilman らの MSA 診断基準¹⁾では、排尿障害（性機能障害を含む）は「尿失禁」「陰萎」のみで規定され具体的な数値設定がないのに対し、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(30mmHg-OH)」と厳格な数値化された基準であり、この基準を満たす possible/probable MSA-C は初診時で 32%、全観察期間でも 64%程度にとどまるとされる²⁾。

ここで他の神経変性疾患における OH 診断基準を確認する。MSA と同様、重篤な OH をきたす神経変性疾患である pure autonomic failure (PAF)における OH 診断基準は「収縮期血圧変化 20mmHg 以上、あるいは拡張期血圧変化

10mmHg 以上(20mmHg-OH)」である³⁾。また Freeman らにおける OH 診断基準でも基本は 20mmHg-OH とされ、臥位高血圧が目立つ症例でのみ 30mmHg-OH で判断する⁴⁾。故に MSA 診断基準でも OH 診断基準を 20mmHg-OH に緩めることを検討する価値があると考えられる。

我々は昨年の本研究班にて、最終的に MSA と確定診断した患者において、OH 診断基準を 20mmHg-OH へと緩和し、排尿障害の判定に残尿測定を併用することで、初診時の段階で診断できるかを調査した。結果は、MSA 診断感度は 70% から 87%まで高まり、特に発症 1,2,3 年目における診断感度が上昇することが明らかになった。過去の報告でも 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%にすぎず⁵⁾、感度はさほど高くない。初診時に probable MSA を満たさな

かった患者は、臨床的には Isolated parkinsonism phase あるいは Isolated cerebella ataxia phase を呈していると考えられる⁶⁾。

今年度の研究では、Isolated parkinsonism phase における代表的な鑑別疾患であるパーキンソン病 (PD) 並びに Isolated cerebella ataxia phase における代表的な鑑別疾患である特発性小脳失調症 (IDCA) を疾患対象集団に設定し、最終的に MSA と確定診断した患者の初診時における OH 診断基準の精度 (感度・特異度) を調査した。

また OH の原因の一つに加齢があげられるが、50 歳代では 4.2%、60 歳代では 6.4%、70 歳代では 10.6%、80 歳以上では 18.5% と加齢とともに OH の比率は増加する⁷⁾。各疾患における年代別感度も合わせて確認した。

B. 研究方法

対象は 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 (gold standard MSA cohort) 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) MDS 診断基準⁸⁾における probable PD 184 例 (男 : 女 = 91 : 93、年齢 65 ± 9.5 歳) および IDCA 診断基準⁹⁾における possible または probable IDCA 13 例 (男 : 女 = 5 : 8 . 年齢 64 ± 14 歳)。当院初診時 (MSA 罹病期間 2.4 ± 1.3 年、PD 罹病期間 2.6 ± 1.9 年、IDCA 罹病期間 5.6 ± 4.4 年) に実施した起立試験の結果から、以下の解析を行った。

1. 起立試験における血圧低下

2. 「30mmHg-OH」「20mmHg-OH」の感度 (年齢別分類も含む)

3. MSA 群の ROC 解析 (疾患対照群 : PD・IDCA)

(倫理面への配慮)

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

C. 研究結果

1. 起立試験における血圧低下

臥位から立位での体位変化による拡張期変化 (Δ SBP) は MSA 群 : -22 ± 21 mmHg、PD 群 : -9.8 ± 15 mmHg、IDCA 群 : -0.8 ± 8 mmHg、収縮期変化 (Δ DBP) は MSA 群 : -10 ± 13 mmHg、PD 群 : -2.5 ± 10 mmHg、IDCA 群 : 1.5 ± 5 mmHg であった (図 1)。

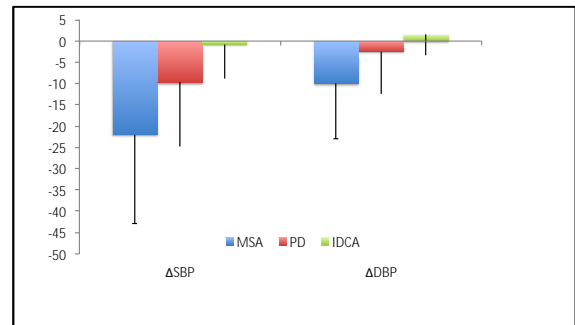


図 1 : 起立試験における血圧変化

2. 「30mmHg-OH」「20mmHg-OH」の感度 (年齢別分類も含む)

30mmHg-OH を満たす症例は MSA 52 例 (44%)、PD 29 例 (16%)、IDCA 群 0 例 (0%)、20mmHg-OH を満たす症例は MSA 76 例 (65%)、PD 51 例 (28%)、IDCA 群 0 例 (0%) であった (図 2)。MSA 群、PD 群における OH 比率を年齢別に分類したものを図 3 に示す。

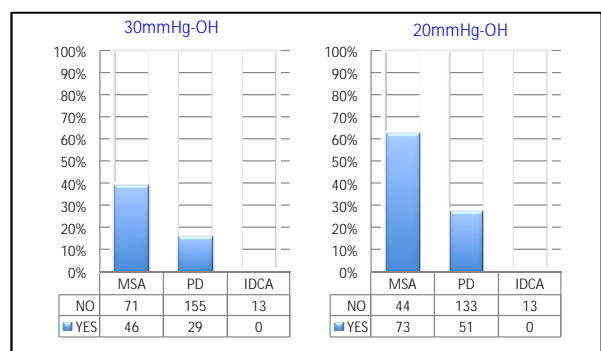


図 2 : 30mmHg-OH・20mmHg-OH 感度

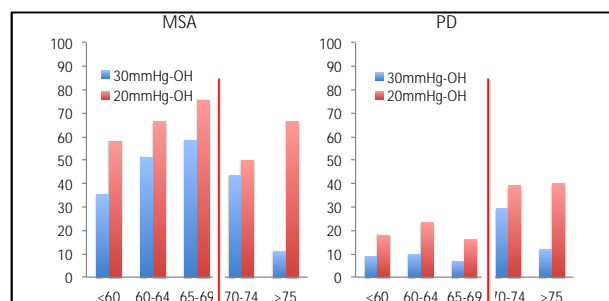


図 3 年齢別における OH 比率

3. MSA 群の ROC 解析(疾患対照群:PD・IDCA)

PD 群を対象群とする MSA 群の ROC 解析では、AUC は SBP:0.72、DBP:0.69 であった。

SBP における感度、特異度は 30mmHg-OH では感度 31%、特異度 90%、20mmHg-OH では感度 51%、特異度 80%であった(図 4 左)。ICDA 群を対象群とする MSA 群の ROC 解析では AUC は SBP:0.88、DBP:0.82 であった。SBP における感度、特異度は 30mmHg-OH では感度 31%、特異度 100%、20mmHg-OH では感度 51%、特異度 100%であった(図 4 右)。

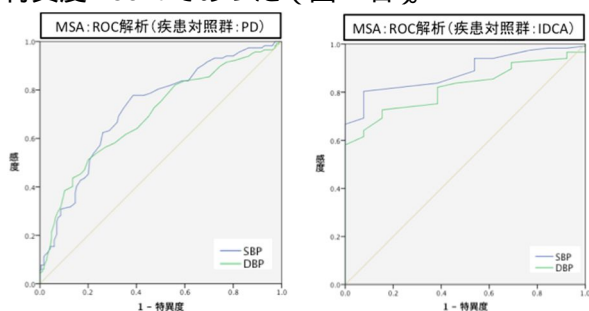


図 4 : MSA 群の ROC 解析

D. 考察

OH 基準を 30mmHg-OH から 20mmHg-OH に緩和することで、MSA における診断感度は 44%から 65%に増加する。PD でも同様に診断感度は 16%から 28%に増加するが、IDCA では OH 基準を緩和しても OH を満たす症例は存在しなかった ROC 解析では PD 群を対象とした場合でも、OH 診断基準を緩和することで SBP における感度は 31%から 51%と大きく上昇する。一方で、特異度の低下は 90%から 80%に留まった。IDCA 群を対象とした場合は、20mmHg-OH としても特異度 100%を保っていた。

現在の Gilman 診断基準による OH 診断基準は厳しいと考えられ、基準緩和を検討した報告は他にも存在する。Pavy-Le Traon らは MSA349 症例の検討において、30mmHg-OH から 20mmHg-OH への診断基準緩和と、起立性低血圧の判定時間を起立 10 分後まで拡大することが診断感度上昇に有効であることを報告している¹⁰⁾。起立 30 秒から 3 分までの起立性低血圧は classical OH、起立 3 分後以降に認める起立性低血圧は delayed OH と定義されるが、classical OH の原因は血管抵抗増加や脈拍増加であるが、delayed OH の原

因は進行する静脈還流量低下と考えられており、その原因は糖尿病や腎障害、心不全等の自律神経障害以外の要素にある可能性がある¹¹⁾。ゆえに、起立性低血圧の判定時間を起立 10 分後まで拡大することは MSA による自律神経障害による血圧低下まで過大に陽性と判断してしまうリスクも避けられないのが問題になる。

PD における OH については、MDS 診断基準では 30mmHg-OH は Red flags に相当する⁸⁾。一方で、Palma らによる報告では、PD 患者のうち、20mmHg-OH は 50%、30mmHg-OH は 30%に認めている¹²⁾。前述の通り OH の原因の一つに加齢があるが、この Palma らの報告でも、加齢により OH 比率は増加している¹²⁾。本研究でも図 3 において赤線で分けたように PD 群では 70 歳以上に OH 比率が高くなる。一方で、MSA 群では 70 歳代よりも 60 歳代までの OH 比率のほうが高い。この結果は PD では加齢による OH の要素が含まれているのに対し、MSA では加齢の要素は少なく、MSA による自律神経障害を反映した OH であることを示しているかもしれない。また、MSA の好発年齢は 50 歳～70 歳であることを合わせて考えると、特に 70 歳以下の MSA 早期診断において、OH 診断基準を緩和する意義は大きいと考える。

今回の検討では ICDA は緩和した OH 基準を満たす症例は存在しなかった。臨床的にも小脳症状を前景とする疾患で顕著な OH を呈する疾患はほとんど無いと考えられることもあり、MSA-C の早期診断には OH 基準緩和が極めて有効であると思われる。

さらに MSA では進行期に入ってから始めて 30mmHg-OH の基準を満たす症例も多いことをあわせて考えると、MSA の OH 基準を 20mmHg-OH に緩和しても PD・IDCA との鑑別には大きな影響はないと考えられる。

E. 結論

MSA 診断における OH 判定基準の緩和は診断精度を向上させると考えられる。

[参考文献]

- 1) Gilman S, et al. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Neurology* 2008; 71: 670-6
- 2) Lin DJ, et al. The Diagnosis and Natural History of Multiple System Atrophy, Cerebellar Type. *Cerebellum* 2016; 15: 663-79
- 3 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.
- 4) 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.
- 5) Watanabe H, et al. Progression and prognosis in multiple system atrophy: an analysis of 230 Japanese patients. *Brain* 2002; 125:1070-83.
- 6) Watanabe H, et al. Clinical and Imaging Features of Multiple System Atrophy: Challenges for an Early and Clinically Definitive Diagnosis. *J Mov Disord* 2018; 11: 107-20
- 7) Finucane C, et al. Age-related normative changes in phasic orthostatic blood pressure in a large population study: findings from The Irish Longitudinal Study on Ageing (TILDA). *Circulation* 2014; 130: 1780-9
- 8) Postuma RB, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2015; 30: 1591-1601
- 9) Yoshida K, et al. Idiopathic cerebellar ataxia (IDCA): Diagnostic criteria and clinical analyses of 63 Japanese patients. *J Neurol Sci* 2018; 384: 30-35
- 10) Pavy-Le Traon A, et al. New insights into orthostatic hypotension in multiple system

atrophy: a European multicentre cohort study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016; 87: 554-61

- 11) Fedorowski A, et al. Syndromes of orthostatic intolerance: a hidden danger. *J Intern Med* 2013; 273: 322-35
- 12) Palma JA, et al. Orthostatic hypotension in Parkinson disease: how much you fall or how low you go? *Mov Disord* 2015; 30: 639-45

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1.論文発表

- 1) 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 Jan 15;384:30-35.
- 2) Sugiyama A, Sato N, Kimura Y, Ota M, Maekawa T, Sone D, Enokizono M, Murata M, Matsuda H, Kuwabara S. MR findings in the substantia nigra on phase difference enhanced imaging in neurodegenerative parkinsonism. *Parkinsonism Relat Disord*. 2018 Mar;48:10-16.

2.学会発表

Yoshitaka Yamanaka, Minako Beppu, Nobuyuki Araki, Akira Katagiri, Yoshikatsu Fujinuma, Atsuhiko Sugiyama, Tatsuya Yamamoto, Shigeki Hirano, Satoshi Kuwabara. Proposal of modified autonomic failure criteria for the diagnosis of multiple system atrophy (second report) . 第 59 回日本神経学会学術集会 . 札幌 . 2018/5/24 (臨床神経学 2018 ; 第 58 巻別冊 : S384)

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歩行解析

研究分担者 佐々木秀直¹

研究協力者 白井慎一¹⁾, 佐藤智香¹⁾, 松島理明¹⁾, 矢部一郎¹⁾

¹⁾ 北海道大学大学院医学研究科神経病態学分野神経内科学教室

研究要旨

小脳性運動失調症の進行度評価において、進行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の定量解析を開発し報告している。今回は、その測定法を用いて多系統萎縮症(MSA)患者において評価を行った。起立・歩行機能は開閉眼起立各 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、重症度を、歩行距離と UMSARS、SARA をスコアリングした。MSA 患者 17 名、純粋小脳型の脊髄小脳変性症 (SCD)患者 25 名、パーキンソン病(PD)患者 25 名、健常対照者 25 名で比較した。今までの歩行解析結果で最も運動失調性歩行の評価に適している指標と結論づけている左右の揺れの振幅は、MSA16 例においては 0.0355 ± 0.0093 m (平均 \pm S.D.)であった。これは先行して行っていた健常対照群(0.0233 ± 0.0053 , n=25)、PD 群(0.0271 ± 0.0075 , n=25)と比較して有意に大きく、純粋小脳型 SCD の結果(0.0390 ± 0.0140 , n=25)とほぼ同程度であった。また、他のパラメーターも健常コントロールより高い傾向であったが、直進歩行時の上下方向の振幅は健常対照群 (0.0197 ± 0.0503 , n=25)より有意に低く、 0.0161 ± 0.0038 であった。重症度スコアとの相関では、左右平均振幅が SARA と有意ではないが正の相関($R = 0.5361$, $p = 0.059$)を認め、上下平均振幅は UMSARS や歩行距離と有意な相関を認めた (UMSARS; $R = -0.8213$, $p = 0.0006$, 歩行距離 $R = 0.8285$, $p = 0.0005$)。歩行解析による測定値は、MSA の重症度と相関した。継時的変化のフォローも重要であるが、従来の 1 年間のフォローの場合、進行により歩行不可能となるため、現在 3 ヶ月毎にフォローアップを行っている。Gilman の診断基準で probable MSA と診断される時点においては既に歩行不可能となっている例が多かった。そのため、possible MSA の段階、さらには診断基準を満たさなくても、MSA が疑われた早期から継続して評価していく必要がある。

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評価を的確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を開発する必要がある。

B. 研究方法

対象: Gilman の診断基準で possible MSA 以上と診断した MSA 患者 16 名を対象とした。健常対照者 25 名、疾患対照として純粋小脳型脊髄小脳変性症(SCD)患者 25 名、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

加えて、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**)を算出した。これらの指標と臨床症候による重症度である**SARA**、**UMSARS**、**UPDRS**、歩行距離との相関を検討した。

方法: 歩行解析装置はモーションレコーダー(見守りゲイト®、LSIメディエンス)を使用した。腰背部および胸背部にレコーダーを装着し測定した。

(倫理面への配慮)

本研究は北海道大学病院自主臨床研究として承認されており、対象者には文書で説明し文書で同意を得た。

C. 研究結果

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 n = 16	61.8 ± 10.1	8/8	2.3 ± 2.0	UMSARS Part II 11.5 ± 4.5	347 ± 68.7
SCD N = 25	62.4 ± 12.0	11/14	11.0 ± 7.2	SARA 13.26 ± 4.43	284 ± 114
NC n = 25	57.6 ± 17.1	12/13			479 ± 85.8
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 歩行解析を行った各群のプロファイル

昨年に我々が**MSA**において最も**SARA**と相関する**R = 0.6656, p = 0.0357**と報告した方向転換時の左右平均振幅は16例に例数を増やしたところ、**R = 0.4225, p = 0.1030**と相関が低下した(図2)。

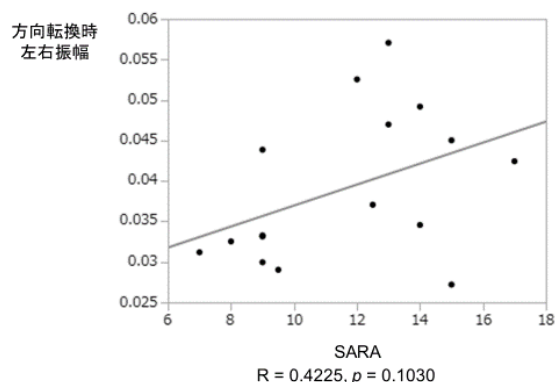


図2 MSA患者の方向転換時のMLとSARAの相関

UMSARSとは、**R=0.1999, p = 0.4579**と前回よりもさらに相関が低下した(図3)。

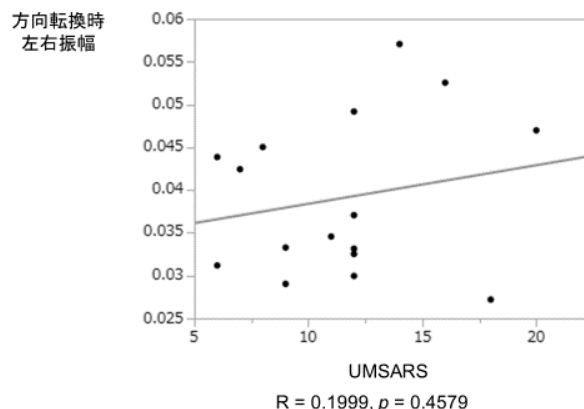


図3 MSA患者の方向転換時のMLとUMSARSの相関

先行研究において、**SCD**患者の歩行パラメータの多くは健常コントロール(**NC**)よりも大きかったが、唯一、上下方向の平均振幅は健常人より低く、また、直進歩行時の上下平均振幅(**VT**)は歩行距離と有意な相関を認めていた。(図4)

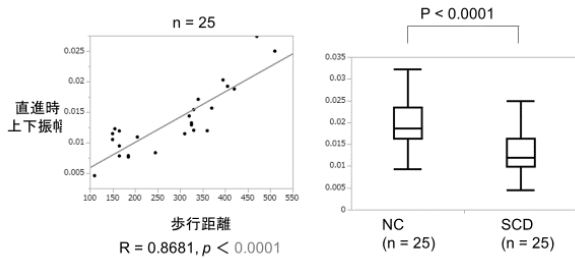


図 4 純粋小脳型 SCD における VT

ML 振幅は SCD で NC, PD と比較して、MSA で NC, PD と比較して有意に高いが(図 5)、VT は PD, SCD, MSA はいずれも NC, PD と比較して優位に低い、この 3 者内では有意な差を認めなかった(図 6)

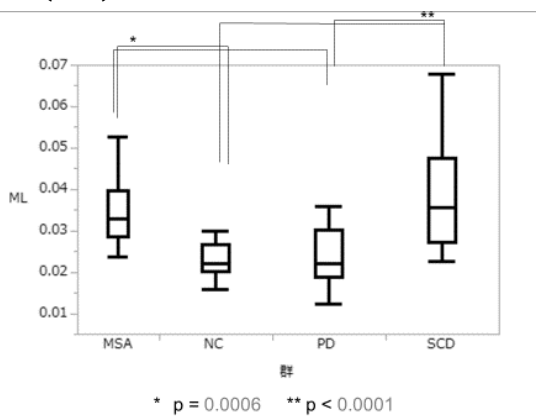


図 5 各病型における ML 振幅の比較

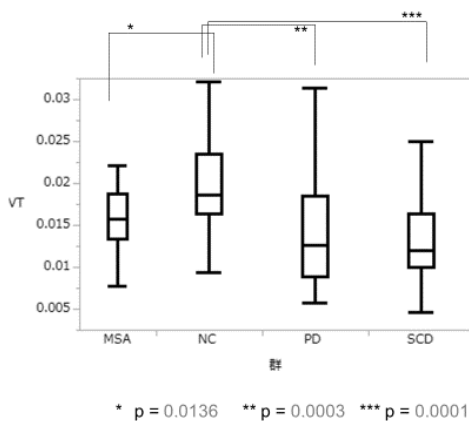


図 6 各病型における VT 振幅の比較

純粋小脳型 SCD における検討において、疾患特異性から ML 振幅を候補としたが、今回、歩行距離との有意な相関に注目し、VT で検討を行った。

UMSARS と VT は有意に相関した($R = -0.8213$, $p = 0.0006$, 図 7)

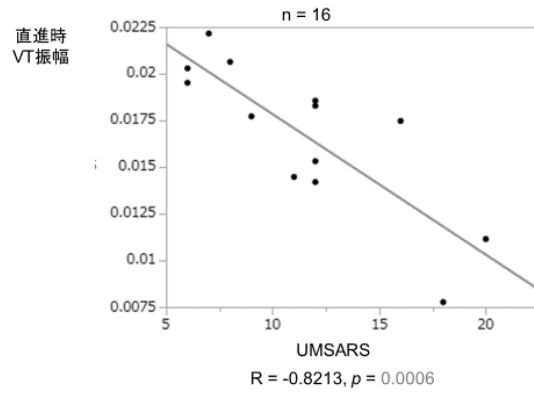


図 7 MSA 患者の VT と UMSARS の相関

SARA とは有意に相関せず($R = -0.0167$, $p = 0.9509$, 図 8)、歩行距離とは有意な相関を認めた($R = 0.8285$, $p = 0.0005$, 図 9)。

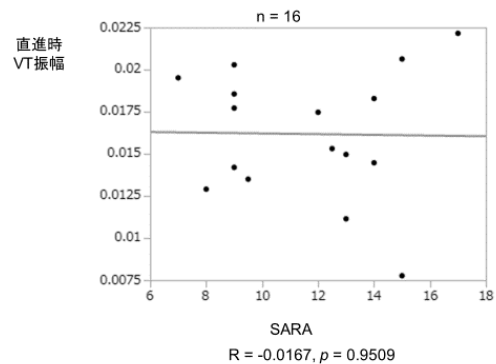


図 8 MSA 患者の VT と SARA の相関

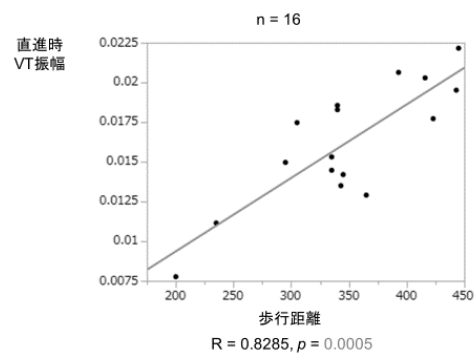


図 9 MSA 患者の VT と歩行距離の相関

MSA 患者において、歩行距離、SARA と UMSARS の相関を比較したところ、UMSARS と歩行距離のみ有意な相関を認めた($R = -0.9342$, $p < 0.0001$)。MSA 患者において、SARA よりも UMSARS の方が、より重症度を反映している可能性がある。

MSA-C 患者の 16 名中 6 名は 3 か月 ~ 1 年の間

に再検し得た(表 2)が、5 名は歩行不能となっていた。

	UMSARS		SARA total		SARA 歩行		歩行距離(m)	
	初回	2回目	初回	2回目	初回	2回目	初回	2回目
50 M	7	11	17	15	3	3	445	375
67 M	6	12	7	15	2	3	443	345
68 F	12	15	12.5	14	3	3	335	275
53 F	20	24	13	15	3	3	235	248
69 M	6	21	9	9.5	2	2	416	364
62 M	11	15	14	14	3	3	335	312
Average	10.3	16.3	12.1	13.8	2.7	2.8	368	319
S.D.	5.4	5.1	3.6	2.2	0.5	0.4	82	51

表 2 MSA 患者の経時変化

ここでもまた、VT は経時的に変化を示しており、SARA 歩行スケールで捉え切れていない差を検出できていた(図 10)。

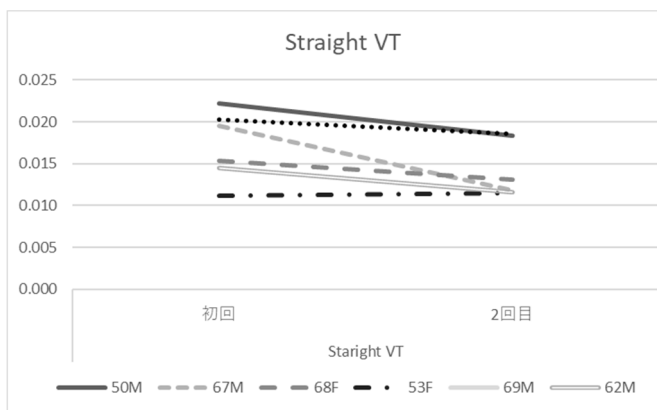


図10 MSA6例におけるVTの経時変化

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。

この既報において、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、我々も前々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。

今回、我々は MSA において健常人と比較しても VT の値は低くなり、これは歩行距離と非常に高い相関を示している。これには二つ可能性がある。一つは、筋緊張の低下により、床の蹴り上げが低くなっている可能性がある。小脳性運動失調では測定障害や協調運動障害を呈することは良く

知られているが、筋緊張も低下する。(Takakusaki K, et al. J Neural Transm (Vienna) 2016 123 695)

もう一つは、測定障害により左右の振幅が増してしまっており、その分上下の動きが減っている可能性を推測する。これには、患者の観察のみならず、ロボットなどによるシミュレーションが必要である

歩行は小脳機能以外に前頭頭頂葉を中心とした大脳皮質機能や前庭系を中心として脳幹機能、そして脊髄小脳路などの多彩な神経経路の関与が示唆される。おそらく、小脳はその全体の取り纏め役を担っているものと推定されるが、小脳の各領域によって繊細な役割分担があるはずである。

SCD においてその病像は均一ではない。例えば、SCA1, 2, 7 や MSA-C においては、運動の分解と平衡障害が主体である。また、歯状核からの出力が主病変となるジョセフ病では、小脳症状に加えて錐体外路症状として筋トーンの亢進が認められる。今回、SCA6, SCA31 や CCA、その他の純粋小脳型としている DCCA において、加速度計によって得られた左右平均振幅が SARA よりも 1 年半の期間でサンプルサイズ推計でより鋭敏であることを報告したが、これらの病気においても障害病巣は均一ではない。例えば SCA6 では頭位変換眼振をよく伴うのに対し、SCA31 では稀である(Yabe I, et al. J Neurol Sci 2015)。これは前者が前庭神経核に対する抑制経路の障害によるものであろうと推定されている。したがって、同じ純粋小脳型であっても、病型によって病態を反映するパラメーターが異なる可能性があり、今後さらに症例を蓄積し、病型ごとに有用なパラメーターを検討する必要がある。

E. 結論

- 1)MSA の歩行解析を報告した。上下方向の平均振幅が UMSARS や 6 分間歩行距離と有意に相関する。
- 2)経時変化の追跡が重要であるが、診断時点において既に歩行不可能となっている例が多い。診断基準を満たさなくても、MSA が疑われた早期から継続して評価していく必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1.論文発表

- 1) Shirai S, Yabe I, Naganuma R, Sato C, Takahashi I, Matsushima M, Kano T, Sasaki H; Tremor during orthostatism as the initial symptom of Machado-Joseph disease. Clin Neurol Neurosurg 173:173-175, 2018
- 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 384:30-35, 2018
- 3) Shirai S, Yabe I, Takahashi-Iwata I, Matsushima M, Ito M Y, Takakusaki K, Sasaki H: The responsiveness of triaxial accelerometer measurement of gait ataxia is higher than that of the Scale for the Assessment and Rating of Ataxia in the early stages of spinocerebellar ataxia. Cerebellum 2019 (In press)

2.学会発表

- 1) Shirai S, Matsushima M, Yabe I, Sasaki H. Quantitative Evaluation of Multiple System Atrophy by Triaxial Accelerometers. 第 59 回日本神経学会学術大会. 2018 年 5 月 22 日-25 日, 札幌
- 2) Shirai S, Yabe I, Matsushima M, Ito Y, Yoneyama M, Sasaki H. A comparison of relative displacement by double integration with root mean square in the quantitative evaluation of gait ataxia by triaxial accelerometers. 22nd International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Oct 5-9, 2019, Hong Kong, China
- 3) 松島理明、佐々木秀直: 教育講演- 多系統萎縮症の標準的治療と新規治療. 第 36 回日本神経治療学会学術集会抄録集 神経治療 35:S108, 2018

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・パーキンソン病における血漿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⁾, 岩田育子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)の早期診断・正確な診断に有用な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 8 種、down-regulated miRNA 129 種が選定された。これらのうち 16 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 の発現量は、PD 群で他群と比較し有意に上昇しており、hsa-miR-24-3p は PD 群で MSA-C 群より有意に発現が上昇していた。hsa-miR-671-5p は健常コントロール群、MSA-C 群に対して MSA-P 群、PD 群で有意な低下を認めた。また、hsa-miR-19b-3p hsa-miR-24-3p の発現量には強い相関が認められ、共通の pathway をターゲットとしている可能性が考慮された。

これらの miRNA の他コホート、他サンプル内での変動、経時的変化、標的遺伝子などの更なる解析が望まれる。

A. 研究目的

多系統萎縮症(MSA)とパーキンソン病(PD)はともに、 α -synucleinopathy に分類され、緩徐進行性のパーキンソニズム、自律神経障害を呈するなどの共通点もあり、病型によっては発症早期の鑑別診断は難しい場合がある。

MicroRNA (miRNA)は 22 塩基前後の低分子 1 本鎖 RNA で、mRNA に相補的に結合し、mRNA の分解促進や翻訳阻害を行うことによって、タンパク発現の post-transcriptional regulation に関与する。miRNA の発現量は悪性腫瘍、感染症、神経変性疾患など多種の疾患で変動することが知られており、有用なバイオマーカーの候補と考えられる。

本研究では、MSA 患者、パーキンソン病患者の血漿より抽出した miRNA の発現量を比較することによって、病態や症状を反映するバイオ

マーカーを検索した。

B. 研究方法

MSA 患者、PD 患者、健常コントロールより抽出した血漿中の miRNA 発現量を、microarray 法と qPCR を用いて比較検討した。対象: 北海道大学病院、帯広厚生病院、釧路労災病院で診断された MSA 患者、PD 患者および健常コントロールを対象とした。MSA の診断は Gilman の診断基準に準じて行い、probable MSA の症例のみを対象とした。また、悪性腫瘍、感染症、膠原病、内分泌疾患、精神疾患は miRNA 発現量を変化させることが報告されていることから、これらの疾患を合併する症例は対象より除外した。

(倫理面への配慮)

本研究は北海道大学医学研究院 医の倫理

委員会の承認を得た。患者及び健常対照者へ口頭に加えて文面で説明し、文書で同意を得た。

Microarray 法: 3D-gene® Human miRNA oligo chips (ver. 17)を用い、MSA 群 13 例、健常コントロール群 6 例の血漿を対象として、1720 種の miRNA の発現量を比較検討した。

qPCR: MSA-C 群 31 例、MSA-P 群 30 例、PD 群 28 例、健常コントロール群 28 例を対象とし(MSA-C 群、MSA-P 群)、疾患コントロール群を対象とし、microarray 法で選定された up-regulated miRNA および down-regulated miRNA の各 8 種の miRNA を qPCR で定量的に測定した。血漿中より抽出した total RNA 1ng を miScript® RT II kit (QIAGEN Inc.) で逆転写し、miScript® SYBR PCR kit (QIAGEN Inc.)を用いて qPCR を施行した。発現量比較には hsa-miR-4516 を内在性コントロールとした $\Delta\Delta CT$ 法を用いた。

標的遺伝子、GO pathway 検索: qPCR で発現量変化が認められた miRNA を対象とし、標的予測ツール miRmap (mirmap. ezlab. org)を用いて標的遺伝子を検出し、それらの遺伝子が関与する GO (Gene Ontology) pathway を MetaCore™ を用いて検索した。

C. 研究結果

Microarray 法では健常コントロール群 6 例、MSA 群症例 13 例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。MSA 群で有意に上昇していた miRNA 8 種、低下していた miRNA 129 種が選定された (Student *t* 検定。 $P < 0.05$)。

qPCR 法では MSA-C 群 28 例、MSA-P 群 30 例、PD 群 28 例、健常コントロール群 28 例を対象とした。また、測定対象の miRNA として microarray 法で選定された up-regulated miRNA 8 種(hsa-miR-371b-5p、hsa-miR-663、hsa-miR-887、hsa-miR-1469、hsa-miR-1538、hsa-miR-4467、hsa-miR-4708 -3p、hsa-miR-4736)、および down-regulated miRNA のうち 8 種 (hsa-miR-15b-5p、hsa-miR-19b-3p、hsa-miR-24-3p、hsa-miR -671-5p、hsa-miR-920、

hsa-miR-1722-5p、hsa-miR-3622-5p、hsa-miR-4513)を選択した。

hsa-miR-19b-3p の発現量は、PD 群で他群と比較し有意に上昇しており、hsa-miR-24-3p は PD 群で MSA-C 群より有意に発現が上昇していた (図 1、2)。また、hsa-miR-19b-3p と hsa-miR-24-3p の発現量には強い相関を認めた(図 3)。

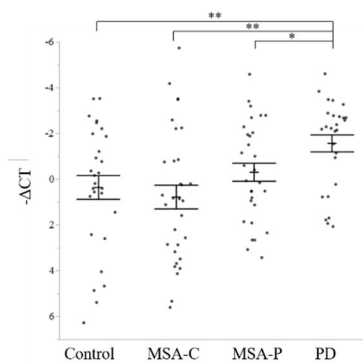


図 1 hsa-miR-19b-3p の発現比較

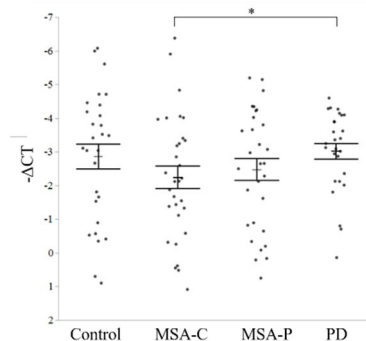


図 2 hsa-miR-24-3p の発現比較

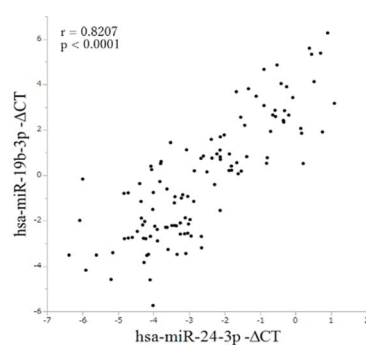


図 3。 hsa-miR-19b-3p , hsa-miR-24-3p の発現の相関

hsa-miR-671-5p は健常コントロール群、MSA-C 群に対して MSA-P 群、PD 群で有意な低下を認めた (図 4)。

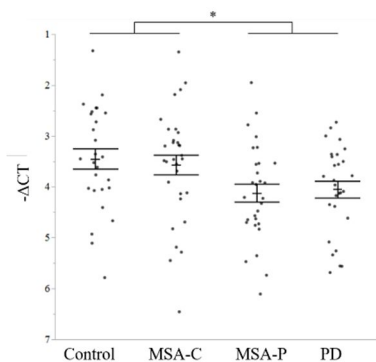


図 4 hsa-miR-671-5p 発現量の比較

これらの miRNA と性別、年齢、罹病期間、各種臨床スケール(UPDRS、UMSARS、SARA、Barthel Index、SCOPA-AUTO)には相関が認められなかった。また、対象の miRNA を昨年度より 6 種追加したが、これらには有意な発現量の差は認められなかった。

MetaCore™ による GO term 検索では、miRmap で予測された hsa-miR-671-5p の標的遺伝子が、神経発達や平滑筋収縮に関連した複数の GO process に関与することが示された(図 5)。また、hsa-miR-19b-3p、hsa-miR-24-3p の予測標的遺伝子に、ドパミン、カテコラミンのシナプス伝達や平滑筋収縮に関連する GO process が関与することが示唆された(図 6)。

D. 考察

本研究では血漿中の複数の 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、PD 患者および MSA 患者の血清と髄液で発現の変動することが既に報告されている。また、hsa-miR-19b-3p と hsa-miR-24-3p の各発現量には強い相関が認められた。このことから、両者には共通の pathway に関与している可能性が考慮された。GO process 検索においてはドパミン・カテコラミンのシナプス伝達に関する pathway との関与が示唆された。複数のサンプルで発現変動が認められること、シナプス伝達などの GO process との関連が示唆されたことより、これらの miRNA は PD や MSA の病態や反映している可能性がある。

hsa-miR-671-5p の発現量が神経変性疾患で変動することは従来には報告されていない。また、qPCR を用いた解析で MSA-C、MSA-P 間で発現が異なる miRNA はこれまで報告されておらず、MSA-C、MSA-P の病態の違いや症状の違いを反映している可能性がある。

E. 結論

血漿中 miRNA の発現量解析により、PD 群、MSA-C 群、MSA-P 群で発現量に差が認められる miRNA を複数同定した。更なる症例の蓄積、他サンプルを用いた解析、経時的变化解析や同定された miRNA の標的遺伝子や機能解析が望まれる。

	GO processes	p-value	FDR
1	regulation of vascular smooth muscle contraction	5.47E-12	1.95E-08
2	positive regulation of smooth muscle contraction	7.63E-11	1.36E-07
3	positive regulation of muscle contraction	1.69E-09	2.01E-06
4	regulation of neuron differentiation	3.71E-09	2.38E-06
5	positive regulation of neuron differentiation	3.75E-09	2.38E-06
6	nervous system development	4.14E-09	2.38E-06
7	phospholipase C-activating G-protein coupled acetylcholine receptor signaling pathway	4.67E-09	2.38E-06
8	regulation of system process	6.77E-09	2.77E-06
9	saliva secretion	7.77E-09	2.77E-06
10	adenylate cyclase-inhibiting G-protein coupled acetylcholine receptor signaling pathway	7.77E-09	2.77E-06
11	secretion by tissue	1.43E-08	4.55E-06
12	regulation of blood circulation	1.53E-08	4.55E-06
13	regulation of muscle contraction	2.27E-08	5.66E-06
14	negative regulation of catecholamine secretion	2.33E-08	5.66E-06
15	regulation of smooth muscle contraction	2.39E-08	5.66E-06

FDR, False discovery rate

図 5 hsa-miR-671-5p との関連が示唆された GO process

	GO processes	err(-log(p-Value))	miR-19b-3p		miR-24-3p	
			p-value	FDR	p-value	FDR
1	cation transport	8.91E-03	1.95E-01	2.62E-01	2.01E-01	2.99E-01
2	organonitrogen compound catabolic process	1.13E-02	4.91E-01	5.33E-01	4.99E-01	5.63E-01
3	developmental process involved in reproduction	1.13E-02	5.35E-02	1.02E-01	5.01E-02	1.34E-01
4	nitrogen compound transport	1.27E-02	5.37E-03	1.80E-02	4.70E-03	4.43E-02
5	Golgi reassembly	2.03E-02	2.43E-02	5.67E-02	2.08E-02	8.85E-02
6	positive regulation of glomerular filtration	2.13E-02	2.91E-02	6.45E-02	2.49E-02	9.58E-02
7	regulation of systemic arterial blood pressure by vasopressin	2.30E-02	3.86E-02	7.98E-02	3.31E-02	1.11E-01
8	operant conditioning	2.30E-02	3.86E-02	7.98E-02	3.31E-02	1.11E-01
9	regulation of dopamine uptake involved in synaptic transmission	2.32E-02	1.53E-03	6.62E-03	1.12E-03	2.07E-02
10	regulation of catecholamine uptake involved in synaptic transmission	2.32E-02	1.53E-03	6.62E-03	1.12E-03	2.07E-02
11	platelet dense granule organization	2.38E-02	4.33E-02	8.70E-02	3.72E-02	1.18E-01
12	negative regulation of dopamine secretion	2.38E-02	4.33E-02	8.70E-02	3.72E-02	1.18E-01
13	intestine smooth muscle contraction	2.45E-02	4.80E-02	9.42E-02	4.12E-02	1.23E-01
14	interleukin-1 beta secretion	2.45E-02	4.80E-02	9.42E-02	4.12E-02	1.23E-01
15	mast cell chemotaxis	2.45E-02	4.80E-02	9.42E-02	4.12E-02	1.23E-01

FDR, False discovery rate

図 6 hsa-miR-19b-5p, hsa-miR-24-3p との関連が示唆された GO process

F. 健康危険情報

該当なし

Neurology , Kyoto , Japan, Sep16-21 ,
2017

G. 研究発表

1.論文発表

投稿中。

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

H. 知的財産権の出願・登録状況

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

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 ¹⁾高尾昌樹, ¹⁾大平雅之, ²⁾百島祐貴, ³⁾山脇健盛

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、日本神経学会認定神経内科専門医 5746 名（平成 30 年 1 月時点）に対して、アンケート調査を実施した。1048 名（18.2%）から回答を得、総数 150 例の症例が確認された。症例を把握している専門医の所属先施設は 93 施設であった。古典型 122 例（80.8%）、限局 21 例（13.9%）、非典型 7 例（4.6%）であり、平均年齢 64.2 歳であった。古典型における初発症状としては小脳失調が最も多く（64 例）、次いで感音性難聴が多かった（52 例）。原因疾患は種々にわたるが、原因疾患は全体では 77 例（51.0%）、古典型のうち 54 例（45.8%）に確認できた。古典型の原因疾患としては、脊柱管内の嚢胞性疾患・硬膜異常症が最も多く（27 例）、限局型ではアミロイド血管症が大半を占めた（13 例）。対処療法以外のなんらかの治療が 73 例（50.3%）に施行され、古典型では止血剤の使用が最も多い（34 例）が、限局型と非典型では止血剤を使用している症例はなかった。止血剤などの薬剤を使用した治療はカルバゾクロムスルホン酸ナトリウムとトラネキサム酸の使用が大半であった。難病申請は古典型のうち 48 例（39.3%）で行われ、介護申請は古典型のうち 50 例に対して申請されていた。

今回の調査により、治療の有無、その内容および社会的資源の活用を中心とした本疾患の診療の現状が把握しえた。今後本調査結果な資料に基づき、本疾患に対する周知を進めることが重要であると考えられた。

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。平成 29 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ため医療機関に対してアンケート調査を実施したところ、本邦内の多数の施設において本疾患の患者が把握されてい

ることが判明した。特に本疾患には確立された治療法が存在しないにも関わらず、本疾患患者を把握している施設のうち 61%がなんらかの治療を行っていることも判明した。

そのため、本疾患の治療実態および介護保険制度や難病申請の有無など社会的資源の利用を含めた本疾患患者のケアの実態を把握することを目的とし、患者の具体的なケア内容を知る個別の神経内科専門医に対してアンケート調査を行った。

B. 研究方法

日本神経学会認定神経内科専門医 5746 名（平

成 30 年 1 月時点)に対して、別紙添付のアンケート調査を実施した。各専門医宛てで郵送にてアンケートを送付した。

(倫理面への配慮)

研究分担者所属の倫理委員会に事前に申請の上で同委員会の許可を得ている。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ている。

C. 研究結果

回収された 1048 名(18.2%)からの結果により、114 名(19.2%)の専門医が本疾患患者を診察しており、総数 150 例の症例が確認された。症例を把握している専門医の所属先施設は 93 施設あり、そのうち大学病院は 42 施設(43.8%)であった。今回の調査における症例の内訳は古典型 122 例(80.8%)、限局型 21 例(13.9%)、非典型 7 例(4.6%)、詳細不明 1 例であり、平均年齢 64.2 歳であった。古典型における初発症状としては小脳失調が最も多く(64 例)、次いで感音性難聴が多かった(52 例)。初診時の mRS は 2 が多く、本調査施行時の mRS では 4 が多くなっていた。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。

原因疾患は全体では 77 例(51.0%)、古典型のうち 54 例(45.8%)に確認できた。古典型の原因疾患の内訳としては、脊柱管内の嚢胞性疾患・硬膜異常症が最も多い(27 例)のに対して、限局型ではアミロイド血管症が大半を占めた(13 例)。

全症例のうち、対処療法以外のなんらかの治療が 73 例(50.3%)に施行されていた。病型別では古典型の 66 例、限局型 5 例、非典型 2 例であった。症例全体としては止血剤の使用が最も多く、次いで外科的手術が目立った。病型別では古典型では止血剤が最も多い(34 例)のに対して限局型、非典型では止血剤を使用している症例はなかった。止血剤などの薬剤を使用した治療はカルバゾクロ

ムスルホン酸ナトリウムとトラネキサム酸の使用が大半であったが、本邦未承認の鉄キレート剤である deferipone が 1 例のみ存在した。

難病申請は古典型のうち 48 例(39.3%)で行われていたが、その他 2 例が脊髄小脳変性症として難病申請がされていた。介護申請は古典型のうち 50 例に対して申請されていた。

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。今回の検討でも古典型が全体の 8 割以上を占め、その初発症状としては小脳失調、感音性難聴の順に頻度が高かった。限局型は認知機能障害の頻度が高く、本疾患を診療・把握している当該科としては脳神経内科が想定されるが、外科的手術を受けている症例や、難聴を主訴としている患者も存在することが予想されるため、耳鼻咽喉科、脳神経外科、リハビリテーション科など他科にて診療を受けている患者も相当数存在すると思われる。包括的な本疾患患者の病態ないしは受診状況の把握には、これらの科に対する調査も今後検討されるべきである。

本疾患の初診時の mRS は 2 が最も多く、大半の患者は 1~4 に分布していたが、本調査時、すなわち初診時より時間が経過した時点では 4 が最も多く、1~6 に広く分布していた。本疾患が基本的には進行性であることが指摘されているが、時間経過により症状が重篤化していることが確認された。

本疾患の原因疾患については、詳細な検査によっても原因疾患が判明しない症例が多いことも指摘されているところである。原因疾患が判明した症例を病型ごとに比較すると、古典型は脊柱管内

の嚢胞性疾患・硬膜異常症が最も頻度が高かったが、限局型ではアミロイド血管症が大半を占め、脊柱管内の嚢胞性疾患・硬膜異常症は全く認められなかった。本疾患は多様な病態が含まれていると思われるが、古典型と限局型では明らかに原疾患が異なり、脳表にヘモジデリン沈着が認められる病態であっても、その範囲、局在によって原因疾患として想定すべき疾患が異なることが示唆される。

原因疾患の違いに応じて、施行されるべき治療内容も異なると思われるところ、古典型では止血剤および外科的治療が最も頻度が高かったが、限局型では外科的治療は行われておらず、止血剤の使用の頻度も少なかった。特に外科的治療が多いのは、原因疾患として脊柱管内の嚢胞性疾患・硬膜異常症が多く、これが潜在的な出血源として考えられ、外科的治療により本疾患の改善ないしは進行の停止が期待されると考えられているからであると推測される。止血剤を含む薬剤による治療としては、カルバゾクロムスルホン酸ナトリウムおよびトラネキサム酸の二剤の使用が大半を占めた。ただ、少数ながら鉄キレート剤も使用されていた。特に deferipone に関しては、本邦では使用困難であるもののすでに海外で少数例の報告ながら有益である可能性が指摘されており、今後本邦でも使用可能となることが期待される。

古典型のうち難病申請が行われていたのは今回も4割程度にとどまっていた。同疾患および難病申請制度の周知が今後とも重要ではある。ただ、少数ながら他疾患として難病申請が行われている症例も確認でき、多くの患者で介護制度がなされているなど、社会的資源の活用は積極的に検討されていることが想定され、本疾患が未だにエビデンスを伴う治療法が存在しないことも併せて、患者の援助のためにこれらの資源の活用・周知が継続的に試みられるべきであろう。

今回の調査により、治療の有無、その内容および社会的資源の活用の現状を中心とした本疾患の診

療の現状が把握しえたところである。今後、脳神経内科以外の専門科にて把握されている本疾患患者の現状の把握も必要であり、さらにはこれらの基礎的な資料に基づき、本疾患に対する周知を進めることが重要であると考えられた。

E. 結論

なし

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 高尾昌樹 . 脳表ヘモジデリン沈着症(古典型) , 新薬と臨牀 , 67(8) , 982-986 , 2018.
- 2) 大平雅之, 高尾昌樹 .脳表ヘモジデリン沈着症 , BRAIN and NERVE:神経研究の進歩 , 70(10), 1107-1113, 2018.
- 3) 大平雅之, 高尾昌樹 .脳表ヘモジデリン沈着症 , Clinical Neuroscience. 37(3), 310-315, 2019.

2.学会発表

- 1) 大平雅之, 高尾昌樹 . 脳表ヘモジデリン沈着症 診療に関する実態調査 . 第 116 回日本内科学会 講演会 . 名古屋 . 4 月 26 日 ~ 28 日 , 2019

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

脊髄小脳変性症の診断支援・未診断疾患の原因同定に関する研究

研究分担者 高嶋 博 鹿児島大学大学院 脳神経内科・老年病学講座

研究協力者 樋口雄二郎¹⁾, 橋口昭大¹⁾, 吉村明子¹⁾, 岡本裕嗣¹⁾, 松浦英治¹⁾, 上田 健博²⁾, 小出隆司³⁾, 矢口裕章⁴⁾, 中川正法⁵⁾, 石浦浩之⁶⁾, 三井 純⁶⁾, 戸田 達史²⁾⁶⁾, 辻 省次⁶⁾, 村山 圭⁷⁾, 大竹 明⁸⁾, 原 太一⁹⁾, 山口政光¹⁰⁾

1) 鹿児島大学大学院 脳神経内科・老年病学講座、2) 神戸大学大学院医学研究科 神経内科、3) 平塚市民病院神経内科、4) 市立札幌病院神経内科、5) 京都府立医科大学附属北部医療センター神経内科、6) 東京大学医学部附属病院 神経内科、7) 千葉県こども病院代謝科、8) 埼玉医科大学小児科、9) 早稲田大学人間科学学術院 健康福祉科学科 細胞制御学、10) 京都工芸繊維大学 応用生物学系・染色体工学研究室

研究要旨

大規模な数の原因未同定の遺伝性ニューロパチー患者を対象にエクソーム解析を実施し、複数の症例間で共有する新規のホモ接合性変異を抽出することで常染色体劣性遺伝性ニューロパチーの新規原因遺伝子を3つ同定した。その1つはミトコンドリア呼吸鎖複合体アセンブリに關与する遺伝子 *COA7* (Cytochrome C Oxidase Assembly Factor 7) である。*COA7* 変異症例は、脊髄小脳変性症の臨床像に加え軸索型ニューロパチーを伴うという特徴的な表現型を呈していたことから、その表現型を spinocerebellar ataxia with axonal neuropathy type 3 (SCAN3) と命名し、脊髄小脳変性症の亜型として新しい疾患概念を確立した。本疾患の詳細な臨床像、画像所見、病理所見を明らかにし、さらに生化学的および細胞生物学的解析、ショウジョウバエ疾患モデルを用いた機能解析を行い、本疾患の病態を解明した。

A. 研究目的

遺伝性ニューロパチー (inherited peripheral neuropathy: IPN) や脊髄小脳変性症 (spinocerebellar degeneration: SCD) は臨床的にも遺伝的にも多様な疾患で多くの原因遺伝子が同定されているが、いまだ未知の原因遺伝子が多数存在する。また、ミトコンドリア機能に関連するさまざまな遺伝子が、ニューロパチーや小脳失調症などの遺伝性疾患の原因として多数同定され

ている。当教室では以前より原因未同定の IPN 多数例を対象にエクソーム解析を行い、新規原因遺伝子の探索を行っている。本研究では、小脳失調を伴う軸索型ニューロパチーの新規原因遺伝子として *COA7* (Cytochrome c oxidase assembly factor 7) を同定した。*COA7* 変異の病的意義を検証し、さらに生物モデルを用いて病態解明を試みた。

B. 研究方法

IPN の新規候補遺伝子を同定するため、IPN が疑われた症例 1369 例の DNA 検体を収集し、次世代シーケンサーを用いた遺伝子解析を行った。既知遺伝子異常のない原因未同定の IPN の症例を選出し、その一部を対象に全エクソーム解析 (whole exome sequencing; WES) を行った。WES から得られる大量の変異データから効率よく原因となる遺伝子変異を同定するために、overlap-based strategy というアプローチ法を応用した ESVD システム (exome-based shared variants detection system) という解析ソフトを独自に開発した。これを用いて、WES から得られた大量の変異データの中からミスセンス変異やナンセンス変異、スプライス部位変異などの翻訳された蛋白の機能に強い影響を与えると予想される変異を選択的に抽出し、さらに複数の症例間で共有する変異を抽出することで、最終的に 4 家系に *COA7* 遺伝子の劣性変異を有していることを同定した。*COA7* 変異の病的意義を検証するため、臨床所見、電気生理学的所見、MRI 画像、末梢神経および筋組織の病理像などから臨床的特徴を明らかにし、さらに患者由来の皮膚組織から培養した線維芽細胞を用いて、ミトコンドリア呼吸鎖複合体 (MRC complexes) の酵素活性を測定した。また HeLa 細胞を用いて *COA7* 変異体の細胞内での発現解析を行った。また、d*COA7* をノックダウンしたショウジョウバエの疾患モデルを作成し、運動機能解析や神経筋接合部のシナプス形態へ及ぼす影響を評価した。

(倫理面への配慮)

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

同意書を得ている。

C. 研究結果

COA7 変異を有する症例を 4 家系同定した。臨床的には、全例とも軸索型ニューロパチーに加え小脳性運動失調を認めており、発症年齢は 15 歳未満と若年発症であった。また、MRI 検査では全例で小脳萎縮を呈しており、一部の症例では大脳白質病変、脊髄萎縮を伴っていた。末梢神経病理では慢性の軸索変性所見を呈しており、筋病理では ragged red fiber や CCO 欠損線維を認め、mitochondrial myopathy に矛盾しない所見を呈していた。HeLa 細胞を用いた解析では、*COA7* 蛋白はミトコンドリア内に局在していることを明らかにした。また変異 *COA7* タンパク質の細胞内局在への明らかな影響は認められなかった。患者由来の皮膚線維芽細胞ではミトコンドリア呼吸鎖複合体である complex I もしくは complex IV の酵素活性ないし発現低下を認めた。ショウジョウバエモデルでは、複眼の形態異常や運動機能の低下、寿命の短縮、神経筋接合部のシナプス形態異常が誘導されることを明らかにした。

D. 考察

COA7 遺伝子がコードするシトクロム c オキシダーゼ・アセンブリ因子 (Cytochrome C Oxidase Assembly Factor 7) というタンパク質は、様々な組織の細胞のミトコンドリア内に豊富に発現しており、呼吸鎖複合体 (特に complex I と complex IV) のアセンブリ (集合) に重要な役割をもつ。*COA7* は神経系においては小脳や大脳皮質、基底核など中枢神経系に発現していることが分かっていたが、我々はヒト末梢神経系にも *COA7* が発現していることを明らかにした。*COA7* と相互作用するタンパク質にはどのようなものが存在するのか、またミトコンドリア内での *COA7* の局在や呼吸鎖複合体のアセンブリに関する詳細な分子動態については、未だ不明な点が多い。しかし、我々

は、SCAN3 患者から採取した末梢神経組織にて軸索障害をきたしていること、筋組織にてミトコンドリア異常をきたしていること、患者皮膚組織から培養した線維芽細胞を用いて、ミトコンドリア呼吸鎖複合体の酵素活性や蛋白発現が非常に低下していることを明らかにした。さらに、*COA7* をノックダウンしたショウジョウバエの疾患モデルの樹立に成功し、運動機能の低下や寿命の短縮、神経筋接合部のシナプス形態異常が誘導されることを明らかにし、*COA7* の機能障害による神経変性のメカニズムの一部を解明した。一方、本研究において新規候補遺伝子を効率よく同定するために開発した ESVD システムは、同時に 3 つの IPN の新規原因遺伝子を同定に貢献した（国内特許取得）。このシステムは、多数例を解析して初めて行いうる手法であるが、他疾患にも応用も可能性であり、今後、IPN や SCD 以外の複数の遺伝性疾患の新規原因遺伝子の同定に用いることが可能である。

E. 結論

COA7 は軸索型ニューロパチーを伴う脊髄小脳変性症の新規原因遺伝子であり、その表現型を spinocerebellar ataxia with axonal neuropathy type 3 (SCAN3) と命名し、脊髄小脳変性症の亜型として新しい疾患概念を確立した。*COA7* の同定は、遺伝性末梢神経障害や脊髄小脳変性症を含むさまざまな神経変性疾患に共通する神経変性メカニズムの解明および今後の治療開発に貢献するものと思われる。さらに本研究で樹立したショウジョウバエ疾患モデルを用いることで、今後は薬剤スクリーニング系を用いた治療法開発が期待される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Higuchi Y, Okunushi R, Hara T, Hashiguchi A, Yuan J, Yoshimura A, Murayama K, Ohtake A, Ando M, Hiramatsu Y, Ishihara S, Tanabe H, Okamoto Y, Matsuura E, Ueda T, Toda T, Yamashita S, Yamada K, Koide T, Yaguchi H, Mitsui J, Ishiura H, Yoshimura J, Doi K, Morishita S, Sato K, Nakagawa M, Yamaguchi M, Tsuji S, Takashima H: Mutations in *COA7* cause spinocerebellar ataxia with axonal neuropathy. *Brain*. 2018 Jun 1;141(6):1622-1636. doi: 10.1093/brain/awy104.PMID: 29718187
- 2) Yoshimura A, Yuan JH, Hashiguchi A, Ando M, Higuchi Y, Nakamura T, Okamoto Y, Nakagawa M, Takashima H: Genetic profile and onset features of 1005 patients with Charcot-Marie-Tooth disease in Japan. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018 Sep 26. pii: jnnp-2018-318839. doi: 10.1136. PMID: 30257968
- 3) Yoshimura M, Yuan JH, Higashi K, Yoshimura A, Arata H, Okubo R, Nakabeppu Y, Yoshiura T, Takashima H: Correlation between clinical and radiologic features of patients with Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome (Pro102Leu). *J Neurol Sci*. 2018 Aug 15;391:15-21. doi: 10.1016/j.jns.2018.05.012. Epub 2018 May 17. PMID: 30103963
- 4) Miyabayashi T, Ochiai T, Suzuki N, Aoki M, Inui T, Okubo Y, Sato R, Togashi N, Takashima H, Ishiura H, Tsuji S, Koh K, Takiyama Y, Haginoya K: A novel homozygous mutation of the *TFG* gene in a patient with early onset spastic paraplegia and lat

- er onset sensorimotor polyneuropathy. *J Hum Genet.* 2018 Nov 22. doi: 10.1038/s10038-018-0538-4. [Epub ahead of print] PMID: 30467354
- 5) Takanashi M, Funayama M, Matsuura E, Yoshino H, Li Y, Tsuyama S, Takashima H, Nishioka K, Hattori N: Isolated nigral degeneration without pathological protein aggregation in autopsied brains with LRRK2 p.R1441H homozygous and heterozygous mutations. *Acta Neuropathol Commun.* 2018 Oct 17;6(1):105. doi: 10.1186/s40478-018-0617-y. PMID: 30333048
 - 6) Nishikura N, Yamagata T, Morimune T, Matsui J, Sokoda T, Sawai C, Sakaue Y, Higuchi Y, Hashiguchi A, Takashima H, Takeuchi Y, Maruo Y: X-linked Charcot-Marie-Tooth disease type 5 with recurrent weakness after febrile illness. *Brain Dev.* 2018 Aug 31. pii: S0387-7604(18)30167-0. doi: 10.1016/j.braindev.2018.08.006. [Epub ahead of print] PMID: 30177296
 - 7) Sakiyama Y, Matsuura E, Maki Y, Yoshimura A, Ando M, Nomura M, Shinohara K, Saigo R, Nakamura T, Hashiguchi A, Takashima H: Peripheral neuropathy in a case with CADASIL: a case report. *BMC Neurol.* 2018 Aug 31;18(1):134. doi: 10.1186/s12883-018-1131-3. PMID: 30170552
 - 8) Yamaguchi M, Takashima H: Drosophila Charcot-Marie-Tooth Disease Models. *Adv Exp Med Biol.* 2018;1076:97-117. doi: 10.1007/978-981-13-0529-0_7. Review. PMID: 29951817
 - 9) 竹丸 誠, 下江 豊, 佐藤 恒太, 橋口 昭大, 高嶋 博, 栗山 勝: 一過性の繰り返す大脳白質病変を示し, GJB1 遺伝子点変異ヘテロ接合体の X 連鎖 Charcot-Marie-Tooth 病の女性例. *臨床神経学.* 2018 May 25;58(5):302-307. doi: 10.5692/clinicalneuro.cn-001138. Epub 2018 Apr 28. Review. Japanese. PMID: 29710024
 - 10) Fujisaki N, Suwazono S, Suehara M, Nakachi R, Kido M, Fujiwara Y, Oshiro S, Tokashiki T, Takashima H, Nakagawa M: The natural history of hereditary motor and sensory neuropathy with proximal dominant involvement (HMSN-P) in 97 Japanese patients. *Intractable Rare Dis Res.* 2018 Feb;7(1):7-12. doi: 10.5582/irdr.2017.01084. PMID: 29552439
 - 11) Dung VM, Suong DNA, Okamoto Y, Hiramatsu Y, Thao DTP, Yoshida H, Takashima H, Yamaguchi M: Neuron-specific knockdown of Drosophila PDHB induces reduction of lifespan, deficient locomotive ability, abnormal morphology of motor neuron terminals and photoreceptor axon targeting. *Exp Cell Res.* 2018 May 15;366(2):92-102. doi: 10.1016/j.yexcr.2018.02.035. Epub 2018 Mar 6. PMID: 29501567
 - 12) 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 Mar;23(1):40-48. doi: 10.1111/jns.12252. Epub 2018 Feb 14. PMID: 29381233
 - 13) 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. doi: 10.1038/s10038-017-0388-5. Epub 2018 Jan 10. PMID: 29321516
- 14) 浜田 恭輔, 武井 藍, 崎山 佑介, 森山 宏遠, 橋口 昭大, 高嶋 博: 広範な脳萎縮と髄液 IL-6 上昇を伴いインフリキシマブを使用した慢性進行型神経ペーチェット病の 1 例. *臨床神経学.* 2018 Jan 26;58(1):30-34. doi: 10.5692/clinicalneurolog.cn-001086. Epub 2017 Dec 22. Japanese. PMID: 29269695
- 15) 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. doi: 10.2169/internalmedicine.8765-16. Epub 2017 Dec 21. PMID: 29269637
- 16) 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. doi: 10.1038/s10038-017-0353-3. Epub 2017 Nov 13. PMID: 29215088
- 17) Yuan JH, Sakiyama Y, Hashiguchi A, Ando M, Okamoto Y, Yoshimura A, Higuchi Y, Takashima H. Genetic and phenotypic profile of 112 patients with X-linked Charcot-Marie-Tooth disease type 1. *Eur J Neurol.* 2018 Jul 11. doi: 10.1111/ene.13750.
- 18) Shimizu C, Kasahara H, Furuta N, Shibata M, Nagashima K, Hashiguchi A, Takashima H, Ikeda Y. Charcot-Marie-Tooth disease showing transient central nervous system lesions after a large amount of alcohol intake: A case report]. *Rinsho Shinkeigaku.* 2018 Aug 31;58(8):479-484. doi: 10.5692/clinicalneurolog.cn-001130. Epub 2018 Jul 31. Japanese.

2.学会発表

樋口雄二郎¹⁾、橋口昭大¹⁾、袁 軍輝¹⁾、吉村 明子¹⁾、岡本裕嗣¹⁾、松浦英治¹⁾、上田 健博²⁾、石浦浩之³⁾、三井 純³⁾、戸田 達史²⁾³⁾、辻 省次²⁾、高嶋 博¹⁾ *COA7* は小脳失調を伴う軸索型ニューロパチーの新規原因遺伝子である . 第 29 回日本末梢神経学会学術集会, 2018 年 9 月 8 日.

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(特許第 6378529 号, 出願日: 平成 26 年 4 月 28 日、取得年月日: 平成 30 年 8 月 3 日、利権者: 高嶋 博、樋口雄二郎)

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

本邦の痙性対麻痺のITB療法に関する全国多施設共同研究

研究分担者 瀧山嘉久¹⁾，一瀬佑太¹⁾，高紀信¹⁾，石浦浩之²⁾，戸田達史²⁾，辻省次³⁾，JASPAC⁴⁾

1)山梨大学大学院総合研究部医学域神経内科学 2)東京大学大学院医学系研究科脳神経医学専攻神経内科 3)東京大学医学部附属病院神経内科・ゲノム医学センター 4)Japan Spastic Paraplegia Research Consortium

研究要旨

痙性対麻痺に対する ITB 療法の治療効果を実証し、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的に、ITB 療法導入例と未導入例の臨床データの比較研究を立ち上げ、我々が作成した Spastic Paraplegia Rating Scale (SPRS) 日本語版と症状自己評価票、加えて SF-36v2 の3つを評価した。現時点で ITB 療法導入例 6 例と未導入例 9 名の計 15 例を評価し終えた。両群に有意差を認める結果ではなかったが、痙縮や関節拘縮、体の痛みに関わる評価項目は ITB 療法導入例で良い傾向にあることが判明した。本研究は、多施設共同研究として今後の症例蓄積による検討が必要である。

A. 研究目的

痙性対麻痺の ITB 療法に関するまとまった臨床評価はこれまで成されておらず、治療効果のエビデンスに乏しい。我々は新規 ITB 導入患者の全国臨床評価を研究班内で試みたが、患者のリクルートに至らなかった。2008 年の ITB 療法認可以来、導入患者は 220 例以上存在しているが、新規導入患者を調査対象としたことがリクルート困難であった要因であると思われる。そこで今回我々は、既に ITB 療法を導入された患者と未だ導入していない患者の臨床データの比較研究について研究班内施設を中心に全国十数施設での評価を開始した。痙性対麻痺に対する ITB 療法の治療効果を実証し、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的に研究を進めている。今回、2018 年 12 月時点までに評価し得た、当施設の ITB 導入患者 9 名、未導入患者 7 名の解析結果を報告する。加えて、昨年 ITB 療法を導入し、歩容がきわめて改善した痙性対麻痺患者 2 名について報告する。

B. 研究方法

全国で対象患者をリクルートし、ITB 療法導入済痙性対麻痺患者 50 例と未導入痙性対麻痺患者 50 例において、我々が作成した Spastic Paraplegia Rating Scale (SPRS) 日本語版と症状自己評価票、加えて SF-36v2 の3つをスコアリングして比較評価することを目標とした。SPRS 日本語版は、10 メートル歩行機能と Modified Ashworth Scale (MAS) に加え、階段昇降、椅子からの立ち上がり、筋力、痙縮による痛み、排尿障害など計 13 項目の評価スケールとしているが、そのスコアと罹病期間や重症度との相関は既に報告されている¹⁾。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²⁾。本研究では、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った。また、症状自己評価票と SF-36v2 の相関の有無についても解析し、自己評価票の有

用性を検討した。

(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

2018年12月までに計15例を評価した。ITB療法導入例は6例(男性4名、女性2名、導入までの平均罹病期間12年6ヶ月、ITB療法平均治療期間3年9ヶ月)、未導入例は9名(男性6名、女性3名、平均罹病期間16年)、平均年齢は両グループとも56歳であった。SPRSの総点はITB療法導入例21.2点、未導入例19.6点で有意差なく、各13項目の得点にも有意差はなかったが、痙縮に関わる2項目と関節拘縮に関わる1項目はITB療法導入例で点数が低い傾向にあった。10メートル歩行速度はITB療法導入例で0.40m/s、未導入例で0.47m/sとITB療法導入例の方がやや遅かったが有意差は認めなかった。SF-36v2は、8つの下位尺度のうち社会生活機能以外の7つの下位尺度でITB療法未導入例の方が導入例に比べて満足感が高く、体の痛みに関してはITB療法未導入例の方が有意に軽いという結果であった($p=0.014$)。症状自己評価票の結果からは、全8項目ともITB療法未導入例の方が導入例に比べて自己評価が良く、歩行機能($p=0.042$)と日常生活への症状の影響($p=0.010$)の2項目に有意差が生じた。昨年ITB療法を導入した65歳女性例は、発症から2年時点での導入であった。術前は二本杖での痙性歩行で、上半身の体重を杖に預けるようにしてつま先をわずかに引きずりながらの歩行であったが、導入後2ヶ月の時点で一本杖でのつま先を引きずらぬ歩行が可能になった。バクロフェンは少量で有効であり、現在 $19\mu\text{g/day}$ である。別の症例は36歳男性で、発症から4年時点での導入で術前はロフトランドクラッチ二本での痙性歩行、痙縮により右脚はCircumduction gaitであったが、ITB

療法導入とリハビリによって歩容は改善傾向を示した。

D. 考察

ITB療法により下肢痙縮や関節可動域の改善を得ている実臨床での実感があり、客観的にもSPRSの痙縮・関節拘縮に関わる項目にその傾向は反映されていたが、現時点では有意差を認めなかった。ITB療法により発症前のADLほどに改善するわけではないが、未導入例との比較検討でITB療法のADL改善・維持効果が証明できるのか、今後の評価の蓄積が必要である。痙縮や関節拘縮については、ITB療法による痙縮緩和効果が反映できる可能性があると考えられる。SF-36v2と自己評価票のような主観的な評価においては、ITB療法導入例は未導入例に比し評価が悪い傾向にあった。現時点で対象者の年齢や罹病期間はほぼ同等であるが、選択バイアスとして、病状の重い患者ほどITB療法を導入している可能性があることや、対象者バイアスとして患者の性格やITB療法への期待と現実のギャップが関わっている可能性がある。性格に関しては偶然誤差であるため症例の蓄積により軽減されると考えているが、ITB療法への期待からくる現実とのギャップに関しては系統誤差であり軽減は難しい可能性がある。記述した2症例のように、我々の経験では、比較的発症早期で廃用性筋萎縮が進んでいない患者では、筋力増加に合わせて少しずつバクロフェンの投与量を増やしながらいハビリテーションを継続していくことにより、歩容の改善を得ることができると考えられる。ITB療法によるADLの改善効果について、客観的かつ有意な治療効果であるのかどうかをさらに評価症例を増やして検討を続ける必要がある。

E. 結論

痙性対麻痺患者15例のITB療法に関する臨床評価を行った。本研究は多施設共同研究として継

続中であり、今後も症例数を増やして検討する予定である。

[参考文献]

- 1) Schule R et al. The Spastic Paraplegia Rating Scale (SPRS) A reliable and valid measure of disease severity. Neurology 2006; 67: 430-434.
- 2) 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

なし

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

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

MAO-B選択的PETトレーサーの開発と多系統萎縮症患者への応用に関する研究

研究分担者 武田 篤¹⁾、菊池昭夫²⁾、岡村信行³⁾、江面道典²⁾、原田龍二⁴⁾、長谷川隆文²⁾、菅野直人²⁾、吉田 隼²⁾、小林潤平²⁾、荒井啓行⁵⁾、谷内一彦⁴⁾、岩田練⁶⁾、古本祥三⁶⁾、工藤幸司⁷⁾、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、3)東北医科薬科大学医学部薬理学、4)東北大学大学院医学系研究科生体機能学講座機能薬理学分野、5)東北大学加齢医学研究所老年医学分野、6)東北大学サイクロトロン核薬学研究部、7)東北大学加齢医学研究所

研究要旨

脳局所モノアミン酸化酵素 B (MAO-B) は様々な神経変性疾患のアストログリオシスで増加し、分子イメージングの標的として重要と考えられる。多系統萎縮症 (MSA) では被殻、黒質で増加していると言われている。本研究では MAO-B に選択的に結合するトレーサーを開発することを目的とする。THK5351 を改良した SBMT-1 (THK5470) を用いて、MAO-B 蛋白に対する結合性を binding assay や凍結脳切片のオートラジオグラフィ、マウスを用いて検討した。SBMT-1 の MAO-B に対する感度、特異度は非常に優れていた。正常組織やアルツハイマー病患者、進行性核上性麻痺患者の MAO-B を ¹⁸F-SBMT-1 で検出できた。¹⁸F-SBMT-1 は脳への移行が速やかであり、正常組織からのクリアランスが非常に良好であった。¹⁸F-SBMT-1 は選択的 MAO-B PET トレーサーの有力な候補であり、生体脳内のアストログリオシスを質的にモニターリングすることができる可能性が示唆された。

A. 研究目的

反応性アストロサイトはアルツハイマー病 (AD)、筋萎縮性側索硬化症、多系統萎縮症 (MSA) など様々な神経変性疾患の病態で重要な役割を果たしている。脳局所モノアミン酸化酵素 B (MAO-B) はアストログリオシスで増加し、分子イメージングの標的として重要と考えられる。MSA 患者の剖検脳を用いた MAO-B の検討では、被殻、黒質で増加し病変部位と一致していることが示されている¹⁾。今回、MAO-B とタウ凝集体に結合する PET トレーサーである ¹⁸F-THK5351²⁾ を改良して、MAO-B に選択的に結合するトレーサーを開発することを目的とし、最終的に MSA 患者の PET 検

査に応用しサロゲートマーカーとしての有効性について検証することを目的とする。

B. 研究方法

1) THK5351 を改良した SBMT-1 (THK5470)、THK5351、Ro43-0463、lazabemide (MAO-B inhibitor)、rasagiline (MAO-B inhibitor) の MAO-B 蛋白に対する結合性を ³H-THK5351 との競合結合実験によって評価した。2) SBMT-1 に ¹⁸F を結合させて、MAO-B との結合性を検討した。3) SBMT-1 における MAO-B (4.2nM) 以外の MAO-A やアミロイド、タウ蛋白との結合性を検討した。4) SBMT-1 と MAO-B との結合反応速度

を検討した。5) 人の凍結脳切片を用いて、¹⁸F-SMBT-1 のオートラジオグラフィーと lazabemide でブロッキングした後の ¹⁸F-SMBT-1 のオートラジオグラフィーを検討した。6) マウスにおける脳、血液、骨における ¹⁸F-SMBT-1 と ¹⁸F-THK5351 の取り込みの時間的分布を検討した。7) マウスでの ¹⁸F-SMBT-1 の代謝を検討した。

(倫理面への配慮)

今年度は凍結脳切片のオートラジオグラフィーやマウスを用いた MAO-B トレーサーの開発であった。今回の結果を踏まえて次年度以降、人を対象とした PET 研究を予定しており倫理委員会に申請予定である。

C. 研究結果

1) SMBT-1、THK5351、Ro43-0463、lazabemide、rasagiline の IC₅₀ は、それぞれ 4.2、7.3、10.5、2.6、3.6 nM であった。SMBT-1 の MAO-B に対する結合は THK5351 や Ro43-0463 より高く、lazabemide、rasagiline とほぼ変わらない結果であった。2) B_{max} が 110.4 であり、K_D 値は 3.7nM であった。3) MAO-A は 713nM、アミロイドやタウは 1000nM 以上だった。4) MAO-B との結合が徐々に低下していた。5) 前頭葉 (正常者、AD 患者)、海馬 (正常者、AD 患者)、基底核 (正常者、進行性核上性麻痺患者)、中脳 (正常者) において、部位によって ¹⁸F-SMBT-1 の集積が異なるが、lazabemide でブロッキング後にはほとんど ¹⁸F-SBMT-1 の集積が消失していた。6) ¹⁸F-THK5351 と比較すると脳への移行は ¹⁸F-SMBT-1 の方が 2 倍速く、¹⁸F-THK 同様にすぐに脳から排出された。¹⁸F-SMBT-1 は ¹⁸F-THK5351 同様に血液や骨での取り込みはほとんどなかった。7) ¹⁸F-SMBT-1 の代謝産物として、M1、M2、M3 があり、脳では 30 分経過しても MAO-B は ¹⁸F-SBMT-1 との結合であり、¹⁸F-SMBT-1 の代謝産物との結合はほとんどなかった。一方、血漿では M1 の代謝産物が 30 分後には約 50%まで増加していた。

D. 考察

K_D 値が小さければ小さいほど結合能力が高い (感度が高い) ことになり、一般的には 20nM 未満であれば PET トレーサーとして有用であると言われている。今回、SMBT-1 の MAO-B に対する K_D 値は 3.7nM であり、感度は十分に満たしていた。

また、SBMT-1 との結合において、MAO-B 以外の蛋白と MAO-B との比 (標的蛋白/ 標的蛋白以外) は特異度を意味しており、その値が 20 倍以上であると特異度が高く、PET トレーサーとして有用であると言われている。MAO-A と MAO-B の比が約 170、アミロイドやタウは約 238 以上であることから、特異度は PET トレーサーとして十分に満たしていた。このように、SBMT-1 は MAO-B に対して感度も特異度も非常に優れた PET トレーサーであった。さらに、SBMT-1 と MAO-B との結合性は可逆性であった。

凍結脳切片を用いた検討において正常組織や AD、進行性核上性麻痺の MAO-B を ¹⁸F-SBMT-1 で検出できていた。脳への移行が速く、正常組織からのクリアランスが非常に良好であった。¹⁸F-SBMT-1 の代謝産物は血液から脳へほとんど移行することはなく、脳において ¹⁸F-SBMT-1 から代謝産物が産生されないことが明らかになった。以上から、¹⁸F-SBMT-1 は各疾患の MAO-B を検出する有用な PET トレーサーと考えられた。

E. 結論

¹⁸F-SBMT-1 は選択的 MAO-B PET トレーサーの有力な候補であり、生体脳内のアストログリアーシスを質的にモニターリングすることができる可能性がある。今後、MSA 凍結脳切片のオートラジオグラフィーにおいて MAO-B への結合を確認後に、¹⁸F-SBMT-1 トレーサーを用いた PET 検査を MSA 患者に応用することを考えている。

[参考文献]

1) Tong J, Rathitharan G, Meyer JH, et al.

Brain monoamine oxidase B and A in human parkinsonian dopamine deficiency. Brain. 2017; 140:2460-2467.

- 2) Kikuchi A, Okamura N, Hasegawa T, et al. In vivo visualization of tau deposits in corticobasal syndrome by ¹⁸F-THK5351 PET. Neurology 2016; 87:2309-2316.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1.論文発表

- 1) Nomoto M, Nagai M, Nishikawa N, Ando R, Kagamiishi Y, Yano K, Saito S, Takeda A. Pharmacokinetics and safety/efficacy of levodopa pro-drug ONO-2160/carbidopa for Parkinson's disease. eNeurologicalSci. 13: 8-13, 2018.
- 2) Nishio Y, Yokoi K, Hirayama K, Ishioka T, Hosokai Y, Gang M, Uchiyama M, Baba T, Suzuki K, Takeda A, Mori E. Defining visual illusions in Parkinson's disease: Kinetopsia and object misidentification illusions. Parkinsonism Relat Disord. 55: 111-116, 2018.
- 3) Abe N, Kawasaki I, Hosokawa H, Baba T, Takeda A. Do Patients With Parkinson's Disease Exhibit Reduced Cheating Behavior? A Neuropsychological Study. Front Neurol. 9: 378, 2018.
- 4) Watanabe H, Nishio Y, Mamiya Y, Narita W, Iizuka O, Baba T, Takeda A, Shimomura T, Mori E. Negative mood invites psychotic false perception in dementia. PLoS One. 13: e0197968, 2018.
- 5) Hattori N, Takeda A, Takeda S, Nishimura A, Kato M, Mochizuki H, Nagai M,

Takahashi R. Efficacy and safety of adjunctive rasagiline in Japanese Parkinson's disease patients with wearing-off phenomena: A phase 2/3, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study. Parkinsonism Relat Disord. 53: 21-27, 2018.

- 6) 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) 菊池昭夫、江面道典、岡村信行、長谷川隆文、石木愛子、原田龍一、菅野直人、吉田隼、小林潤平、荒井啓行、谷内一彦、古本 祥三、田代学、工藤幸司、武田 篤、青木正志. 大脳皮質基底核症候群における ¹⁸F-THK5351 PET の経時的変化. 第 59 回日本神経学会学術大会 (札幌: 2017.5.23)
(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

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

小脳障害による錯視の知覚変化についての検討

研究分担者 田中 章景 横浜市立大学医学研究科 教授

研究要旨

小脳損傷により遂行・言語・空間認知・情動障害が生じることが注目されている。小脳損傷が、斜線を垂直な障害物で遮蔽した際に斜線がずれているように見える錯覚現象である Poggendorff 図形の錯視知覚に与える影響について検討した。小脳のみ有病巣をもつ脳卒中(CS)24 例、小脳変性症(CD)20 例、非小脳脳卒中(NS)31 例、健常者(NC)18 例を対象に、Poggendorff 図形を用いた錯視課題、非錯視図形を用いた control 課題を施行し、錯視率(%)を算出した。錯視率は CS、CD、NS、NC 群それぞれ、平均 67.6%、66.7%、87.1%、89.5% と小脳損傷群で錯覚が生じにくいことが明らかとなった。一方で、各種眼球運動指標と錯視率の間に有意な相関は認めなかった。また、VSLM の結果、錯視率変化と小脳後内側病巣との関連が示唆された。本検討により、小脳が錯視図形の知覚にも関与している可能性が示唆された。

A. 研究目的

小脳損傷により遂行・言語・空間認知・情動障害が生じることが Cerebellar Cognitive Affective Syndrome として報告されており、小脳と高次脳機能との関連が近年注目されている¹⁻³⁾。一方で、斜線を垂直な障害物で遮蔽した際に斜線がずれているように見える錯覚現象である Poggendorff 図形などのいくつかの錯視図形⁴⁾の知覚は、生活環境における視覚情報から経験的に修得されるとの仮説があり⁵⁾、Ito ら⁶⁾の提唱する内部モデルの中核とされる小脳が錯視形成に関与している可能性がある。そこで我々は、小脳損傷が Poggendorff 図形の錯視知覚に与える影響について検討した。さらに錯視の知覚変化と眼球運動との関連性、病巣局在についても検討を行った。

B. 研究方法

小脳のみ有病巣をもつ脳卒中(CS)24 例(出血 4 例、梗塞 20 例、平均 73 歳)、小脳変性症(CD)20 例(SCA6 7 例、SCA31 7 例、CCA 6 例、平均 69 歳)、非小脳脳卒中(NS)31 例(出血 13 例、梗塞 20 例、平均 67 歳)、健常者(NC)18 例(平均 64 歳)の 4 群 93 例(4 群間の年齢性別に有意差なし)を対象に、Poggendorff 図形を用いた錯視課題(9 課題)、非錯視図形を用いた control 課題(12 課題)を施行し、錯視率(%)を算出し各群で統計比較を行った。なお、検査に支障をきたす視覚・認知障害がないことを全例で確認した。さらに CS 群 18 例についてビデオ眼振計を用いた衝動性・滑動性眼球運動の定量評価を行い、錯視率との統計比較を行った。最後に錯視の知覚変化と関連する病巣局在を検索するため、CS・NS 群について錯視率を目的変数とした voxel-

based lesion symptom mapping (VLSM)解析を行った。なお、CS、NS 群で病巣体積に有意差は認めなかった。

(倫理面への配慮)

患者より文書による同意を得て研究を行った。

C. 研究結果

control 課題では群間に有意差は認めなかったが、Poggendorff 図形を用いた錯視率は CS、CD、NS、NC 群それぞれ、平均 67.6%、66.7%、87.1%、89.5%と小脳損傷群で有意に低値であった。一方で、各種眼球運動指標と錯視率の間に有意な相関は認めなかった。VLSM の結果、錯視率変化と小脳後内側病巣との関連が示唆された。

D. 考察

以上より、変性疾患を含む小脳損傷例では錯覚が生じにくく幾何学的に正しい選択肢を選ぶ傾向が明らかとなった。また錯視率は control 課題の成績や眼球運動指標と関連していないことから、錯視知覚の変化は眼球運動や低次視機能障害によるものではないと考察した。運動学習に重要とされる小脳だが、本検討より錯視図形の知覚にも関与している可能性が示唆された。

E. 結論

変性疾患を含む小脳損傷例では錯覚が生じにくく、錯視率変化と小脳後内側病巣との関連が示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

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. 63(4):417-423, 2018

2. 学会発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

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

UMSARSの日本語版の作成および日本語版UMSARSの信頼性・妥当性の検討に関する研究

研究分担者 辻 省次 東京大学医学部附属病院・特任教授

研究要旨

多系統萎縮症(MSA)は多彩な臨床症状を呈する疾患であるが、欧州で作成された多系統萎縮症の統一臨床評価尺度(UMSARS)は、MSAの標準的な評価項目として国際的に採用されている。日本でUMSARSを使用するため、UMSARSの日本語版を作成し、日本語版UMSARSの信頼性・妥当性の評価を行った。

まず、原著者から邦訳作成の承諾を得て協力を要請した後、International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR)タスクフォースのガイドラインに沿って日本語版を完成させた。次に、信頼性と妥当性の確認を行った。49症例で検討し内部整合性が保たれていること、Barthel Index等他の基準となる検査と関連しており妥当性があることを確認した。Part Iは49症例、Part IIは20症例で検討した検者間の信頼性の評価ではUMSARS項目の検査で2次の重み付けKappaがいずれも0.4以上であった。

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実施しており、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。

2004年、欧州多系統萎縮症研究グループが中心となって作成された多系統萎縮症の統一臨床評価尺度 United Multiple System Atrophy Rating Scale, UMSARSは、標準的な臨床評価尺度として国際的に採用されており(Mov Disord 2004;19:1391-40)、我々も治験において主要評価項目として採用した。わが国でUMSARSを使用するため、UMSARSの日本語版の作成と、日本語版UMSARSの信頼

性・妥当性の評価を行った。

B. 研究方法

原著者から邦訳作成の承諾を得て協力を要請した後、ISPORタスクフォースのガイドラインに沿って日本語版を完成させた。信頼性・妥当性の検証のため、それぞれの症例で神経内科医2人がUMSARSで評価を行い、同時にBarthel Index等他の臨床評価尺度の評価を行った。

(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

49症例で妥当性を検討し、Cronbachの係数がPart Iで0.91、Part IIで0.88と内部整

合性が保たれていた。また、Part I (ADL の評価) Part II (運動機能の評価) の総スコアは、Barthel Index 等、対応する他の臨床評価尺度と十分相関していた。Part I は 49 症例、Part II は 20 症例で検者間の信頼性の評価を行った。UMSARS 各項目における 2 次の重み付け Kappa は、Part I では 0.4~0.6 が 3/12、0.6~0.8 が 8/12、0.8~1.0 が 1/12 項目だった。Part II では 0.4~0.6 が 4/14、0.6~0.8 が 7/14、0.8~1.0 が 3/14 項目だった。

D. 考察

検討の結果、作成した日本語版 UMSARS の信頼性・妥当性を確認した。検者間の信頼性では、便秘に関する 1 項目の質問でのみ 2 次の重み付け Kappa が 0.46 と 0.5 を下回ったが、他の項目ではすべて 0.5 を上回った。

E. 結論

信頼性・妥当性を確認した日本語版 UMSARS が完成した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) 近田 彩香, 松川 敬志, 三井 純, 尾方 克久, 戸田 達史, 辻 省次. 日本語版統一多系統萎縮症評価尺度の信頼性・妥当性について. 第 59 回日本神経学会学術大会. 2018/5/24. ロイトン札幌, 札幌, 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

鳥取大学における遺伝性脊髄小脳変性症の遺伝型頻度に関する調査

研究分担者 花島 律子 鳥取大学医学部脳神経内科分野 教授

研究要旨

脊髄小脳変性症 (SCD) の遺伝型頻度に関して、人種差や地域差が報告されている。当施設では、1998年4月に鳥取県におけるSCDの遺伝型頻度を調査・報告した。今回、我々は前回調査後20年間の当施設におけるSCDの遺伝型頻度について後ろ向きに再調査を行った。1998年4月～2018年10月に当施設を受診した脊髄小脳変性症患者について、SCA1, SCA2, SCA3, SCA6, SCA7, SCA8, SCA12, SCA17, SCA31, DRPLA 遺伝子検査結果の病型別の頻度を検討した。

SCA6の頻度が最も高く、全国的には頻度が高いSCA3の頻度が低かった。この傾向は前回調査と同様であり、山陰地域の特徴であると考えられた。

A. 研究目的

研究の目的：脊髄小脳変性症の遺伝型頻度についての地域性を分析することを目的とする。脊髄小脳変性症 (SCD) の遺伝型頻度に関して、人種差や地域差が報告されており、当施設では、1998年4月に鳥取県におけるSCDの遺伝型頻度を調査・報告しているが、20年経過して変化が生じているか明らかにする。

B. 研究方法

1998年4月～2018年10月に当施設を受診した脊髄小脳変性症患者について、SCA1, SCA2, SCA3, SCA6, SCA7, SCA8, SCA12, SCA17, SCA31, DRPLA 遺伝子検査結果を調査した患者の病型別の頻度を後ろ向きにカルテ記載にて検討した。

(倫理面への配慮)

C. 研究結果

約20年間の調査機関に当施設を受診した遺伝性脊髄小脳変性症の患者は合計47例であった。

その内訳は、SCA1 2例 (4.3%)、SCA3 4例 (8.5%)、SCA6 26例 (55.2%)、SCA8 2例 (4.3%)、SCA31 11例 (23.4%)、DRPLA 2例 (4.3%) であった。

D. 考察

SCA6の頻度が最も高く、全国的には頻度が高いSCA3の頻度が低かった。この傾向は前回調査と同様であり、山陰地域の特徴であると考えられた。

E. 結論

SCA6の頻度が高く、SCA3の頻度が低いという特徴は20年前の調査と変化がなかった。今後の多施設との共同研究の前段階の調査として有意義な結果であった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1.論文発表

なし

12.学会発表

なし

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

2.実用新案登録

なし

3.その他

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

短期集中リハビリテーションにおけるGoal Attainment Scale (GAS) の活用

研究分担者 宮井 一郎¹⁾

研究協力者 平松 佑一¹⁾、藤本 宏明¹⁾、乙宗 宏範¹⁾、畠中 めぐみ¹⁾、矢倉 一¹⁾、服部 恵明¹⁻³⁾

1) 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、

2) 大阪大学国際情報医工情報センター臨床神経医工学寄附研究部門

3) 大阪大学大学院医学系研究科 神経内科学

研究要旨

SCD・MSA に対する短期集中リハビリテーションが個人の生活スタイルや希望、重症度に
応じた活動や参加（社会的機能）を改善させるかどうかを検証するために、Goal
Attainment Scale (GAS)を導入することの有用性について検討を行った。事前に短期集中リ
ハビリテーションによって達成すべき ICF 活動・参加領域の目標について GAS を用いて患
者・家族・医療スタッフで共有した。約 4-6 週間の短期集中リハビリテーション（PT・OT・
ST を各 1 時間/日）によって運動失調、ADL、バランスや歩行能力の改善に加えて、PT で
は運動・移動、OT ではセルフケアと家庭生活、ST ではコミュニケーションについての GAS
目標が達成された。短期集中リハビリテーションは個別性の高い活動や参加（社会的機能）
を改善できることを示唆しており、GAS を用いて目標設定および効果判定を実施するこ
とは有用であると考えられた。

A. 研究目的

本研究では、脊髄小脳変性症(SCD)、多系統萎縮症(MSA)を対象に、1) 短期集中入院リハビリテーションが WHO-ICF(International Classification of Functioning, Disability and Health) における活動や参加（社会的機能）の改善および促進に効果的であるかどうか、2) どのような活動や参加（ICF コード）を改善させるのかを検証することを目的とした。

B. 研究方法

活動や参加（社会的機能）に対する患者・家族の期待は生活スタイルや願望など個性が高く、短期集中リハビリテーションの効果判定をする上で個人の生活機能に応じた目標設定および効果

判定が重要である。当院では短期集中リハビリテーション目的にて入院された SCD・MSA 患者に対して、理学療法・作業療法・言語聴覚療法(各 1 時間/日)を提供している。WHO-ICF における心身機能や活動に対する短期集中リハビリテーションの効果については SARA(Scale for the Assessment and Rating of Ataxia)、FIM (Functional Independence Measure)、10MWT (10m walking test)に加えて BBS (Berg Balance Scale)、TUG (Timed Up and Go)で効果判定を進めてきたが、個性の高い活動や参加（社会的機能）の改善効果については Goal Attainment Scale(GAS) を用いた目標設定および効果判定が必要となる。

GASでは、短期集中リハビリテーションによる活動や参加の達成目標について、リハビリテーションチームと患者・家族が共有するために5段階のスコアリング(-2:現状、-1:やや低い成果、±0:期待される成果、+1:やや高い成果、+2:高い成果)を設定する。各目標の重みづけとして「重要性」および「難しさ」について4段階(0:重要でない、1:少し重要、2:まあまあ重要、3:とても重要)で判断する。GASによるスコアリングおよび重みづけの結果はTurnerらの方法を用いてTスコアに変換して演算処理が行われる。

短期集中リハビリテーションの標的となる活動や参加(社会的機能)については、各目標についてCiezaらのICF linking ruleに従ってICFコードに分類する。

(倫理面への配慮)

当院倫理委員会で承認済みの脊髄小脳変性症・多系統萎縮症に対する短期集中リハビリテーションプロトコルに従って評価・介入を行った。患者家族からは入院診療計画および評価データの匿名化使用に対して書面で同意を得た。

C. 研究結果

これまでにSCD8例(SCA3:3、SCA6:1、CCA:1、DRPLA:2、不明:1)およびMSA4例(MSA-C:3、MSA-P:1)の計12例の症例が集積された。

先行研究^{1, 9, 10)}と同様に、短期集中リハ前/後でSARAが21.5/18.5点、FIM-Mが59.5/76.5点、BBSが15.0/16.5点、10MWTが26.6/23.8秒への改善が得られており($p < 0.05$)、GASはPTが30.0/55.0、OTが30.0/55.8、STが30.8/51.7と改善が得られていた。

短期集中リハによって達成されたリハ目標は、PTでは運動・移動(d450:屋内歩行、d460:屋外歩行、d410:立ち上がり、d415:立位保持、d455:四つ這い移動、d420:移乗)、OTではセ

ルフケア(d540:排泄、d510:洗体、d540:更衣、d550:食事)、家庭生活(d630:調理)、コミュニティ(d9202:芸術と文化、d9205:社交)、運動・移動(d415:立位保持、d4108:床からの立ち上がり)、STではコミュニケーション(d330:話すこと、d350:会話)、コミュニティ(d9204:趣味)、一般的な課題と要求(d230:日課の遂行)のICF領域を改善させた。

D. 考察

短期集中リハビリテーションにGASを活用することの有用性について以下の点が見いだされた。

GASによって短期集中リハビリテーションの目標をスコアリングすることは、段階的に期待される成果について患者・家族・医療スタッフが共有することができる。具体的な目標設定は対象者のモチベーションやパフォーマンスを高めることが報告されている。GASによる具体的な目標設定に基づいてリハビリテーションを実施した場合、標準的介入単独と比べて目標志向型に上肢機能を改善させることがパーキンソン病患者におけるRCTで報告されている。

リハビリテーション現場において普及しているFIMやBI(Barthel Index)では活動の内容は構造化されているため個別性は考慮しにくい、GASでは個人の生活スタイルや希望、重症度に応じた目標設定が可能となる。本研究においてもPTでは四つ這い移動~屋外歩行、OTではセルフケア~家庭生活までの幅広い重症度に応じたICF活動領域の目標が設定されていた。一方でSTでは重症度に関わらず「話すこと:d330」が短期集中リハビリテーションの対象となっていることも特徴であった。

SCDに対する短期集中リハビリテーションによって改善することが報告されているICF活動や参加領域のほとんどは、FIMやBIによって構造化された限られた項目で効果判定が行われて

いる。GAS-T スコアは妥当な目標設定が行われた場合には結果が0スコアを中心に正規分布することが仮定されているため、本研究において PT・OT・ST の GAS-T スコアが 50 前後となっていたことは、個人の生活スタイルや希望、重症度に応じた ICF 活動領域を改善させたことを示していた。

E. 結論

短期集中リハビリテーションに GAS を導入することは、個人の生活スタイルや希望、重症度に応じた活動・参加領域に対する「目標設定」や「効果判定」を行うために有用であると考えらえる。今後は、1) GAS による目標設定の有無が介入内容と効果を変化させるかどうか、2) GAS による変化と患者・医療者が感じる効果は関連しているかどうかを検証する必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Houkin K, Shichinohe H, Abe K, Arato T, Dezawa M, Honmou O, Horie N, Katayama Y, Kudo K, Kuroda S, Matsuyama T, Miyai I, Nagata I, Niizuma K, Sakushima K, Sasaki M, Sato N, Sawanobori K, Suda S, Taguchi A, Tominaga T, Yamamoto H, Yamashita T, Yoshimine T. Accelerating Cell Therapy for Stroke in Japan : Regulatory Framework and Guidelines on Development of Cell-Based Products. *Stroke* 2018;49(4):145-152
- 2) Kogami H, An Q, Yang N, Yamakawa H, Tamura Y, Yamashita A, Asama H, Shimoda S, Yamasaki H, Itkonen M,

Alnajjar FS, Hattori N, Kinomoto M, Takahashi K, Fujii T, Otomune H, Miyai I. Effect of Physical Therapy on Muscle Synergy Structure During Standing-Up Motion of Hemiplegic Patients. *IEEE Robotics and Automation Letters* 2018;3(3): 2229-2236

- 3) Takayama M, Nishioka S, Okamoto T, Urushihara M, Kiriya Y, Shintani K, Nakagomi H, Hijioka S, Watanabe M, Sugawara H, Ishikawa M, Miyai I, Sonoda S. Multicenter survey of dysphagia and nutritional status of stroke patients in Kaifukuki (convalescent) rehabilitation wards. *Japanese Journal of Comprehensive Rehabilitation Science*. 2018;9:11-21
- 4) 畠中めぐみ、宮井一郎. 脳卒中リハビリテーション. *Medical Rehabilitation* 2018;222 42-47
- 5) 藤本宏明、宮井一郎. 片麻痺歩行練習における課題指向型リハビリテーション. *J Clinical Rehabilitation* 2018;28(5) 532-537.
- 6) 服部憲明、宮井一郎. 脳卒中の病巣解析による予後予測の動向. *総合リハビリテーション*. 2018;46(7):601-607
- 7) 三浦教一、畠中めぐみ、乙宗宏範、藤本宏明、平松佑一、服部憲明、宮井一郎. 在宅生活に活かすための短期入院集中リハビリテーション. *難病と在宅ケア*. 2018;24(9):26-30.
- 8) 服部憲明、宮井一郎. イメージングを活用したニューロリハビリテーションの現在と展望. *BIO Clinica* 2018;33(14):30-34
- 9) 河野悌司、宮井一郎. 脳波バイオマーカーによる脳卒中患者の ADL 評価. *J Clinical Rehabilitation* 2019;28(1):81-84
- 10) 宮井一郎. リハビリテーション・福祉サービス. 日本神経学会・厚生労働省「運動失調症の医療基盤に関する調査研究班」編. 脊

髄小脳変性症・多系統萎縮症 診療ガイドライン 2018. 257-275.南江堂. 2018/6/5.

- 11) 宮井一郎. トレッドミルを用いたリハビリテーションとは? 林明人編. パーキンソン病の医学的リハビリテーション. 53-58. 日本医事新報社. 2018/11/24

2.学会発表

- 1) Kogami H, An Q, Yang N, Yamakawa H, Tamura Y, Yamashita A, Asama H, Shimoda S, Yamasaki H, Itkonen M, Alnajjar FS, Hattori N, Kinomoto M, Takahashi K, Fujii T, Otomune H, Miyai I. Effect of Physical Therapy on Muscle Synergy Structure during Standing-up Motion of Hemiplegic Patients. International Conference on Robotics and Automation, Brisbane, Australia, 2018/5/22
- 2) Kogami H, An Q, Yang N, Yamakawa H, Tamura Y, Yamashita A, Asama H, Shimoda S, Yamasaki H, Itkonen M, Alnajjar F, Hattori N, Kinomoto M, Takahashi K, Fujii T, Otomune H, Miyai I. Muscle Activity Analysis of Physical Therapist Intervention during Standing-up Motion of Hemiplegic Patients. CogRob-CoRo Joint Workshop, Brisbane, Australia, 2018/5/22
- 3) Kawano T, Hattori N, Uno Y, K, Hatakenaka M, Yagura H, Fujimoto H, Yoshioka T, Nagasako M, Otomune H, Kitajo K, Miyai I. Comparison of EEG synchrony measures for post-stroke neurorehabilitation. IEEE SMC conference 2018, Miyazaki, 2018/10/7

- 4) Miyai I. Asian Attitude of Neurorehabilitation from Medical Viewpoint International conference on neurorehabilitation 2018, Pisa, Italy, 2018/10/16
- 5) Mihara M, Fujimoto H, Otomune H, Hattori N, Watanabe Y, Kawano T, Hatakenaka M, Yagura H, Miyai I, Mochizuki H "Effect of the Gait Imagery Related Supplementary Motor Area Facilitation Using Functional Near Infrared Spectroscopy Mediated Neurofeedback on Post Stroke Balance and Upper Limb Function. 2018 American society of neurorehabilitation annual meeting, San Diego 2018/11/2
- 6) Okazaki Y, Hattori N, Kawano T, Hatakenaka M, Miyai I, Kitajo K. Flexible brain networks during stroke recovery. 48th annual meeting of society for neuroscience, San Diego 2018/11/3
- 7) Kawano T, Hattori N, Uno Y, Hatakenaka M, Yagura H, Fujimoto H, Yoshioka T, Nagasako M, Otomune H, Mochizuki H, Kitajo K, Otomune H, Miyai I. Assessment of neural networks related to post-stroke aphasia with the EEG phase synchrony index. 48th annual meeting of society for neuroscience, San Diego, 2018/11/7
- 8) Kogami H, Yang N, An Q, Yamakawa H, Tamura Y, Yamasaki H, Itkonen M, Alnajjar FS, Shimoda S, Hattori N, Kinomoto M, Takahashi K, Fujii T, Otomune H, Miyai I, Yamashita A, Asama H. Effect of Physical Therapy on the Joint Angle during Standing-up Motion of Hemiplegic Patients. The 2nd

- International Symposium on Embodied-Brain Systems Science (EmboSS 2018)、Osaka、2018/12/6
- 9) An Q, Kogami H, Yang N, Yamakawa H, Tamura Y, Yamasaki H, Itkonen M, Shibata-Alnajjar F, Shimoda S, Hattori N, Kinomoto M, Takahashi K, Fujii T, Otomune H, Miyai I, Yamashita A, Asama H. Rehabilitation Intervention of Physical Therapists Improves Muscle Synergy during Standing-up Motion of Stroke Patients. The 2nd International Symposium on Embodied-Brain Systems Science (EmboSS 2018)、Osaka、2018/12/6
 - 10) 宮井一郎. 脳卒中後の運動機能回復における Neuromodulation の役割. 第 9 回日本ニューロリハビリテーション学会学術集会、盛岡、2018/5/12.
 - 11) 平松佑一、服部憲明、藤本宏明、乙宗宏範、畠中めぐみ、矢倉一、宮井一郎. 脊髄小脳変性症における重症度の違いが短期集中リハビリ効果に与える影響. 第 9 回日本ニューロリハビリテーション学会学術集会. 2018 年 5 月 12 日. 盛岡.
 - 12) 河野悌司、服部憲明、畠中めぐみ、宇野裕、矢倉一、藤本宏明、乙宗宏範、北城圭一、宮井一郎. 脳卒中後の失語症評価における脳波位相同期の有用性. 第 9 回日本ニューロリハビリテーション学会学術集会. 2018 年 5 月 12 日. 盛岡.
 - 13) 宮井一郎. 脳卒中後の運動機能回復促進に対する生体信号の活用. 第 59 回日本神経学会学術大会、札幌、2018/5/25
 - 14) 河野悌司、服部憲明、畠中めぐみ、宇野裕、矢倉一、藤本宏明、吉岡知美、長廻倫子、乙宗宏範、北城圭一、宮井一郎. 脳波位相同期による脳卒中後の失語症評価. 第 59 回日本神経学会学術大会. 2018 年 5 月 25 日. 札幌.
 - 15) 畠中めぐみ、古川淳一郎、寺前達也、神尾昭宏、平松佑一、服部憲明、乙宗宏範、藤本宏明、河野悌司、河原田倫子、吉岡知美、矢倉一、野田智之、宮井一郎、森本淳. 脳卒中患者に対する上肢外骨格ロボット端末適用の臨床的検証. 第 55 回日本リハビリテーション医学会学術集会、福岡、2018/6/28
 - 16) 宮井一郎. 脳卒中後の機能回復のバイオマーカーとそのモデレーション. 第 55 回日本リハビリテーション医学会学術集会、福岡、2018/6/30
 - 17) 河野悌司、服部憲明、畠中めぐみ、宇野裕、矢倉一、藤本宏明、吉岡知美、長廻倫子、北城圭一、宮井一郎. 脳卒中後の運動回復における脳波位相同期指数の有用性に関する検討. 第 55 回日本リハビリテーション医学会学術集会. 2018 年 6 月 29 日. 福岡.
 - 18) 平松佑一、服部憲明、乙宗宏範、藤本宏明、畠中めぐみ、矢倉一、宮井一郎. 脊髄小脳変性症・多系統萎縮症に対する短期集中リハビリ効果の重症度別検討. 第 55 回日本リハビリテーション医学会学術集会. 2018 年 6 月 29 日. 福岡.
 - 19) 矢倉一、宮井一郎、畠中めぐみ、河野悌司、藤本宏明、吉岡知美、長廻倫子、乙宗宏範. 回復期リハビリテーション病棟へ入院した脳卒中患者の再発例の転帰. 第 55 回日本リハビリテーション医学会学術集会. 2018 年 6 月 30 日. 福岡.
 - 20) 宮井一郎. 脳卒中の回復期リハビリテーション. 大阪脳卒中ネットワーク 10 周年記念市民公開講座、大阪 2018/10/28
 - 21) 宮井一郎. ニューロリハビリテーションは機能回復の生物学的運命を変えることができるか. ニューロリハビリテーション シンポジウム 2018「介入研究のフロンティア」.

2018年11月17日. 東京.

- 22) 宮井一郎. 神経リハビリテーションの現状と課題. 滋賀脳神経疾患治療研究会、滋賀、2018/12/7
- 23) 河野悌司, 服部憲明, 宇野裕, 畠中めぐみ, 矢倉一, 藤本宏明, 吉岡知美, 長廻倫子, 乙宗宏範, 望月秀樹, 北城圭一, 宮井一郎. 脳波位相同期指数による脳卒中後の失語症評価. 第45回日本リハビリテーション医学会近畿地方会学術集会 2019年3月9日大阪
- 24) 藤本宏明, 乙宗宏範, 畠中めぐみ, 平松佑一, 河野悌司, 矢倉一, 服部憲明, 宮井一郎. 脊髄小脳変性症患者に対するリハビリテーション治療による上肢巧緻運動障害の評価法についての検討. 第45回日本リハビリテーション医学会 近畿地方会学術集会. 2019年3月9日 大阪
- 25) 平松佑一, 藤本宏明, 乙宗宏範, 畠中めぐみ, 矢倉一, 服部憲明, 宮井一郎. 脊髄小脳変性症・多系統萎縮症に対する短期集中リハビリテーションが活動や参加に与える効果. 第45回日本リハビリテーション医学会近畿地方会学術集会 2019年3月9日 大阪
- 26) 三浦教一, 畠中めぐみ, 藤本宏明, 平松佑一, 乙宗宏範, 河野悌司, 矢倉一, 服部憲明, 宮井一郎. Goal Attainment Scale(GAS)をリハビリテーション目標設定に導入した脊髄小脳変性症の1例. 第45回日本リハビリテーション医学会 近畿地方会学術集会 2019年3月9日大阪
- 27) 森和実, 平松佑一, 藤本宏明, 乙宗宏範, 畠中めぐみ, 高橋幸治, 服部憲明, 宮井一郎. Goal Attainment Scale(GAS)を歩容の改善の定量化に活用した脊髄小脳変性症患者の1例. 第45回日本リハビリテーション医学会 近畿地方会学術集会 2019年3月9日 大阪
- 28) 藤田暢一, 藤本宏明, 乙宗宏範, 平松佑

- 一, 畠中めぐみ, 服部憲明, 宮井一郎. 短期集中リハビリテーション治療と自宅訪問指導によって、転倒が長期に予防できた脊髄小脳変性症の一例 第45回日本リハビリテーション医学会 近畿地方会学術集会 2019年3月9日 大阪
- 29) 神尾昭宏, 畠中めぐみ, 服部憲明, 宮井一郎. 脳卒中後片麻痺に対する随意運動介助型電気刺激装置(IVES)併用下課題指向型アプローチの経験. 第45回日本リハビリテーション医学会 近畿地方会学術集会. 2019年3月9日 大阪
- 30) 宮井一郎. 脳機能計測と脳卒中リハのパラダイムシフト. 高崎健康福祉大学 公開講座 脳機能計測とニューロリハビリテーション - 神経科学の最新の知見と研究の進むべき道 -. 2019年3月14日. 群馬.
- 31) 服部憲明, 小久保香江, 平松佑一, 藤本宏明, 河野悌司, 畠中めぐみ, 矢倉一, 望月秀樹, 宮井一郎. 脳梗塞患者の心理特性と片麻痺回復の関連について 第44回日本脳卒中学会学術集会 2019年3月23日 神奈川.
- 32) 宮井一郎. 脳卒中リハビリテーションにおけるバイオマーカーの活用. 第44回日本脳卒中学会学術集会 シンポジウム「脳の可塑性から考える脳卒中リハビリテーション」. 2019年3月22日. 神奈川.
- (発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

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

特発性小脳失調症（IDCA）の全国実態調査 第1報

研究分担者 吉田邦広¹⁾、中村勝哉²⁾、松嶋 聡³⁾、関島良樹⁴⁾、桑原 聡⁵⁾、高橋祐二⁶⁾、
佐々木秀直⁷⁾、水澤英洋⁶⁾

1) 信州大学医学部神経難病学講座, 2) 信州大学医学部附属病院遺伝子医療研究センター, 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脳神経内科, 4) 信州大学医学部内科学第三講座, 5) 千葉大学大学院医学系研究院脳神経内科学, 6) 国立精神・神経医療研究センター病院神経内科, 7) 北海道大学医学研究院専門医学系部門神経病態学分野

研究要旨

従来から孤発性失調症は皮質性小脳萎縮症(CCA)とオリブ橋小脳萎縮症(OPCA, MSA-C)に大別されてきたが、前者は明確な診断的マーカーがなく、実臨床上、種々の病態が混在することが指摘されてきた。我々は神経病理学的な所見に基づくCCAという病名に代わる臨床診断名として特発性小脳失調症(idiopathic cerebellar ataxia, IDCA)を提唱し、その診断基準を策定した。さらにIDCAの実態を明らかにすることを目的に、全国的にprobable IDCA診断基準を満たす症例を収集し始めた。全国からJ-CATに登録された症例から、および運動失調班研究を通して培った診療ネットワークを駆使して個別的に症例を集積した。2019年1月の班会議時点でprobable IDCA 31名(16施設、男性14名、女性17名)が集積された。登録時年齢は 69.1 ± 12.3 歳(mean \pm SD)、発症年齢は 55.9 ± 11.8 歳、罹病期間は 14.2 ± 6.8 年、登録時のSARA scoreは、 15.1 ± 4.1 点であった。小脳外症状・徴候としては、深部腱反射低下を39%、振動覚低下を23%、軽微な自律神経障害を19%、深部腱反射亢進、Babinski徴候陽性、嚥下障害を各10%に認めた。引き続き症例の集積、臨床データの解析を進めていく予定である。

A. 研究目的

脊髄小脳変性症・多系統萎縮症(MSA-C)は、日本には約40,000人超の患者が存在し、その約2/3が孤発性である。孤発性の代表的病型である皮質性小脳萎縮症(cortical cerebellar atrophy; CCA)は、病理学的所見に基づいた疾患名であるが、実際にはその大半が臨床的に診断されている。その場合、遺伝性失調症や続発性失調症などが体系的に除外されず、結果として、指定難病におけるCCAには多様な疾患群が混在していると考えら

れる。そこで、本研究班においてCCAに代わる臨床的な疾患概念・名称として‘特発性小脳失調症’(idiopathic cerebellar ataxia, IDCA)を提唱し、その診断基準を作成した¹⁾。

今回我々は、本診断基準にてIDCAと診断される患者の臨床像を明らかにすることを目的に、全国実態調査を開始した。

B. 研究方法

IDCA診断基準¹⁾にてprobable IDCAの基準

を満たす患者を対象とした。本研究班の班員を中心に、小脳失調症患者の診療を行っている脳神経内科医に調査を依頼した。加えて、日本運動失調症コンソーシアム（J-CAT）事務局に協力を依頼し、J-CAT に登録された孤発性失調症症例の中から probable IDCA に該当する症例を抽出、該当症例の主治医に対して文書にて研究協力を依頼した。本調査のために作成した調査票シートに基づいて主治医より提供された患者の臨床情報を解析した。

（倫理面への配慮）

研究に際して、信州大学医倫理委員会での承認を得た（試験番号 4050）。

C. 研究結果

2018 年 6 月より調査依頼を開始し、2019 年 1 月現時点で、31 名（16 施設、男性 14 名、女性 17 名）の probable IDCA が集積された。登録時年齢は 69.1 ± 12.3 歳（mean \pm SD）、発症年齢は 55.9 ± 11.8 歳、罹病期間は 14.2 ± 6.8 年、登録時の SARA score は、 15.1 ± 4.1 点であった。

臨床症状は、脳神経領域で、眼球運動障害を 68%、眼振を 42%、構音障害を 90% に認めたと、舌萎縮を認めた症例はなく、嚥下障害も 10% に認めるのみであった。また、深部腱反射の低下を 39%、深部腱反射の亢進、Babinski 徴候陽性をそれぞれ 10% に認めた。感覚系では振動覚低下が 23% に見られた。さらに、軽微な自律神経障害を 19% に認めた。

診断においては、続発性失調症の除外のために甲状腺ホルモン関連（58%）や抗 GAD 抗体（32%）、各種血中ビタミン濃度（32%）など、一般的に提出可能な検査項目であっても、一部で検討されているのみであり、抗神経細胞抗体（10%）や、抗グリアジン抗体（0%）はあまり検討されていない実態が伺えた。

その後、症例が追加され、2019 年 3 月時点では 38 名（男性 21 名、女性 17 名）となっている。

D. 考察

IDCA 診断基準¹⁾に基づいて probable IDCA の全国実態調査を開始し、2019 年 3 月時点では 38 名が集積された。CCA として指定難病を申請されている患者数を考慮すると、IDCA 診断基準を満たす患者の集積は思うように進捗していない。その原因は、MSA-C に比べて probable IDCA 基準を満たす患者自体が圧倒的に少ない、IDCA 診断基準が十分に脳神経内科医に周知されていない、孤発性失調症患者の診療において、遺伝性失調症および続発性失調症（特に免疫介在性失調症）が体系的に検索・除外されていない（学術的な診断基準レベルと実臨床との解離）、その他（医師が多忙、など）などと考えられる。遺伝性失調症の希少病型、および免疫介在性失調症を除外するための解析手法の確立など、孤発性失調症患者の診断ワークフローを標準化することが今後の課題と考えられた。今後も IDCA の全国実態調査を継続し、登録患者数を増やしていく予定であるが、そのためにも本研究班の活動等を通じて、脳神経内科医に IDCA 診断基準の活用を周知していく必要がある。

E. 結論

従来 of 神経病理学的な疾患名に代わる臨床診断名である IDCA を提唱し、その診断基準に基づいて probable IDCA の全国調査に着手した。今後、J-CAT 登録症例の中の孤発例を中心に地道に probable IDCA 症例を集積し、その実態を明らかにして行く予定である。また、Web ベースでの登録システムを確立するなど、多忙な医師が参加しやすい仕組みを構築し、登録患者数の増加を目指す。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1.論文発表

- 1) Yoshida K, Kuwabara S, Nakamura K, et al. 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

- 1) 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.
- 2) 吉田邦広. 運動失調症の診察法と補助診断. SCD・MSAの診断と療養指導 (EC-17, 教育コース17). 2018.5.25, 札幌.

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

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

3軸加速度計による失調性歩行の定量的評価: 時系列データの解析

研究分担者 吉田 邦広¹⁾, 松嶋 聡^{2), 3)}, 中村 勝哉⁴⁾, 関島 良樹³⁾

1)信州大学医学部神経難病学講座, 2)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脳神経内科, 3)信州大学医学部内科学第三講座,
4)信州大学医学部附属病院遺伝子医療研究センター

研究要旨

失調性歩行は小脳失調症患者にとって最も中核的な症状である。臨床治験では比較的短期間（6ヶ月～1年程度）で失調性歩行の重症度を客観的、かつ定量的に評価する方法が不可欠である。我々は従来から3軸加速度計による失調性歩行の定量的評価を試みてきた。今回、比較的頻度の高いSCA6、SCA31、IDCA、MSA-C群を対象に、3軸加速度計から得られた時系列データを検討した。多変量の歩行パラメータの統合・縮約である主成分得点値（principal component score, PCS）はそれぞれの病型で-0.22/年、-0.17/年、-0.08/年、-1.16/年と変化した。これは6ヶ月間での健常対照者の経時変化量（0.01）と比べて有意な差異であった。この変化量は単一の歩行パラメータ以上にSARAスコアの変化量との相関も高く（ $\rho=-0.678$ ）、PCSは失調性歩行の経時変化を定量的に捉えるバイオマーカーとして活用できる可能性がある。

A. 研究目的

当グループは脊髄小脳変性症（SCA）と多系統萎縮症（MSA-C）における失調性歩行の定量的評価を目的として、継続的に3軸加速度計を用いた計測を行ってきた。その結果、主成分分析により多変量の計測データから、失調性歩行の重症度を表現するスケールの1つとして主成分得点値（principal component score, PCS）を構築した。今回、約4年間に蓄積された、おおよそ6ヶ月ごとの計測を繰り返した時系列データを解析し、特にSCA6、SCA31、IDCA、MSA-Cの4病型における各計測値の経時的な変化量を検討した。

B. 研究方法

初回計測を終了した運動失調症患者は93名

（SCA1: 1名、SCA2: 2名、MJD/SCA3: 3名、SCA6: 17名、SCA31: 24名、遺伝性SCAであるが、遺伝学的検査未施行: 9名、IDCA: 18名、MSA-C: 19名）健常対照者60名であった。

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回繰り返し前後・左右・上下各軸の加速度を測定した。SARAも同時に評価した。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、動揺性を既報で定義された方法により算出した。全ての歩行パラメータを用いた主成分分析の結果と各被験者の計測データから得られたPCSも被験者ごとに算出した。PCSは全ての被験者間で平均0、標準偏差1となるように標準化した（従って全被験者のおおよそ95%のPCSは-2から+2点の間に

分布する)。また、一部の患者群では約6ヶ月の間隔で同じ計測を繰り返した。SCA6、SCA31、IDCA、MSA-C群を対象に、得られた時系列データを初回測定値と計測時の年齢、初回測定からの経過月数を固定効果とし、被験者要因と計測回数番号を変量効果とした線形混合モデルを用いて解析した。

(倫理面への配慮)

研究に際して、信州大学医倫理委員会での承認を得た(試験番号2667)。

C. 研究結果

SARAスコアとの相関では、合計スコアと歩行スコアいずれとも単一の歩行パラメータでは前後軸の規則性が最も強く相関し、相関係数はそれぞれ-0.664と-0.642であった。PCSはそれより相関は強く、それぞれ-0.678と-0.657であった。

時系列データの解析対象となったのは患者46名(SCA6 11名、SCA31 15名、IDCA 7名、MSA-C 13名)で計測期間の範囲はそれぞれの病型で5.4~53.8ヶ月、5.4~58.5ヶ月、6.1~53.6ヶ月、6.0~27.6ヶ月であった。線形混合モデルの解析ではSARAスコア、歩行速度、PCSはいずれも経過月数に対して直線的に変化することが確認できた。SARAスコアの変化量はそれぞれ0.70/年、0.91/年、0.30/年、3.36/年であった。歩行速度の変化量はそれぞれ-0.03m/s/年、-0.06m/s/年、-0.02m/s/年、-0.16m/s/年、PCSの変化量はそれぞれ-0.22/年、-0.17/年、-0.08/年、-1.16/年であった。なお、健常対照者18名での約6ヶ月間でのPCS変化量の平均値は0.01であった。

D. 考察

SARAスコアは1点を単位とする順序尺度スケールであり、MSA-C以外の病型では1年以内の変化を捉えることは困難と考えられる。歩行速度は簡便な評価法ではあるが、測定時の状況や被験者本人の努力次第で容易に変化し得る値であること

が問題である。PCSは多変量の歩行パラメータから多変量解析法の1つである主成分分析により合理的に算出された指標であり、単一のパラメータよりSARAスコアとの相関も強く、疾患別の失調性歩行の悪化スピードの差異を定量化するだけでなく、機能予後の予測についても有用な可能性がある。

E. 結論

多変量の歩行パラメータの統合・縮約である主成分得点値(principal component score, PCS)はSARAスコアとの相関も高く、失調性歩行の経時的变化を定量的に捉えるバイオマーカーとして活用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) Matsushima A, Yoshida K, Genno H, et al. Principal component analysis for ataxic gait using a triaxial accelerometer. *J Neuroeng Rehabil* 2017;14:37.
- 2) Matsushima A, Yoshida K, Genno H, et al. Clinical assessment of standing and gait in ataxic patients using a triaxial accelerometer. *Cerebellum Ataxias* 2015;2:9.

2. 学会発表

- 1) Matsushima A, Yoshida K, Genno H, Ikeda S. Gait analysis in SCA6 and SCA31 with a triaxial accelerometer. XXIII World Congress of Neurology. 2017.9.17, Kyoto.
- 2) Matsushima A, Yoshida K, Genno H. Quantitative measurement of ataxic gait with a triaxial accelerometer: for clinical application. 第59回日本神経学会学術大会,

2018.5.23, 札幌.

- 3) 松嶋聡, 吉田邦広, 源野広和. 歩行能力に注目した SCA6, SCA31, MSA-C における経時変化と予後予測. 第 36 回日本神経治療学会学術集会, 2018.11.25, 東京.

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

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

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、神経難病の加イツェルト・ヤコブ病(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

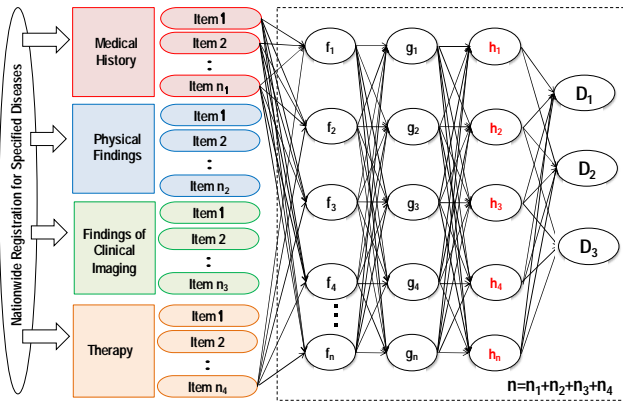
Chir.2017)。さらに、SCD、MAS の解析の中で新たな疾患概念である“特発性小脳失調症(ICA)”という概念を当てはめることで、SCD、MAS に該当する集団の中から ICA に含まれる集団を抽出できた。このように診断基準とは、経験則からある疾病集団を定義づけるものであるが、人工知能(Deep Learning)に1)家族歴、2)臨床所見、3)検査所見、4)投薬、5)ADL等のデータセットをあてはめることで、どの項目が診断基準としてふさわしいか、確率値で示すことが可能となる。本研究では、厚生労働省が管理する難治性疾患データベースを活用し、人工知能を用いて診断基準の妥当性、診断基準との関連性が高い項目を明らかにする。

B. 研究方法

試行的に1)初発症状、2)発病様式・経過、3)神経学的初見、4)画像所見、5)生活状況、6)治療の各項目をニューラルネットワーク(図1)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。

図 1 ニューラルネットワークの構造



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多系統萎縮症 (MSA) の新規登録症例 4,949 例、脊髄小脳変性症 (SCD) の新規登録症例 6,498 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。

図 2.1 MSA 症例の解析の流れ

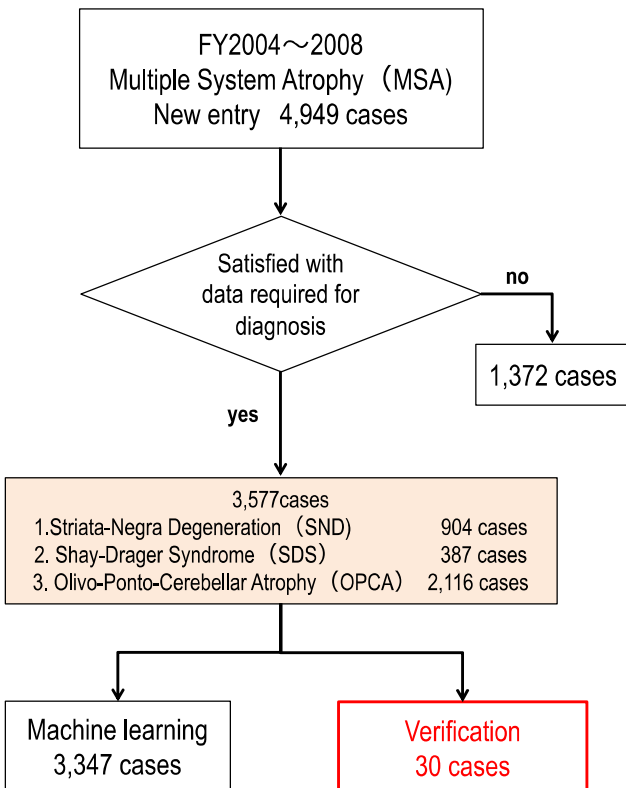
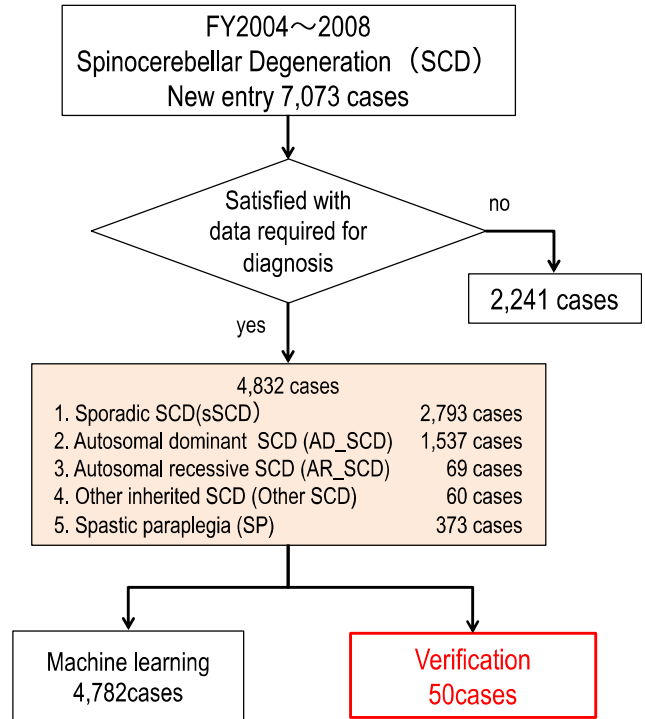


図 2.2 SCD 症例の解析の流れ



(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。

表 1 MSA 症例に対する AI による診断確率

Diagnoses by reviewing committee	n	Diagnostic probability estimated by AI		
		SND	SDS	OPCA
SND	n=10	0.97 ± 0.03	0.02 ± 0.02	0
SDS	n=10	0.15 ± 0.06	0.71 ± 0.08	0.14 ± 0.06
OPCA	n=10	0.12 ± 0.12	0.01 ± 0.01	0.88 ± 0.13

表 2 に示すとおり、sSCD、AD_SCD、SP の診断確率はそれぞれ、0.965、0.96、0.83 と極めて高い値が得られた。しかしながら、AR_SCD、

Other_SCD の診断確率は 0.04、0.03 と極めて低い値を示した。さらに、これらの症例は、家族歴に関する情報を全て入力されているにも関わらず sSCD、AD_SCD に分類されることが示された（表 3）。

表 2 SCD 症例に対する AI による診断確率

Diagnoses by reviewing committee		Diagnostic probability with AI				
		sSCD	AD_SCD	AR_SCD	Other_SCD	SP
sSCD	n=10	0.95 ± 0.07	0.04 ± 0.06	0.00	0.00	0.00
AD_SCD	n=10	0.09 ± 0.26	0.86 ± 0.30	0.01 ± 0.03	0.02 ± 0.01	0.00 ± 0.04
AR_SCD	n=10	0.30 ± 0.34	0.38 ± 0.22	0.04 ± 0.07	0.04 ± 0.03	0.19 ± 0.23
Other_SCD	n=10	0.34 ± 0.39	0.60 ± 0.35	0.03 ± 0.03	0.03 ± 0.02	0.00 ± 0.06
SP	n=10	0.09 ± 0.21	0.07 ± 0.19	0.00 ± 0.03	0.00 ± 0.02	0.83 ± 0.31

表 3 各症例別の診断確率

Diagnosis by reviewing committee	Diagnostic probability with AI					Diagnostic probability with AI				
	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
1		0.026	0.004	0.002	-0.010	2	0.044	0.029	0.038	0.012
1		0.073	0.008	0.003	0.022	2	-0.016	0.003	0.020	-0.005
1		0.105	-0.004	-0.009	-0.021	2	-0.066	0.033	0.037	-0.002
1		-0.009	0.007	-0.003	0.001	2	-0.056	-0.001	-0.009	-0.069
1		-0.098	-0.004	-0.016	-0.014	2	0.566	0.030	0.021	0.018
1		0.032	0.011	0.007	-0.008	2	0.626	0.050	0.032	0.073
1		0.056	-0.006	0.000	0.000	2	-0.124	0.017	0.034	0.008
1		0.094	0.009	0.007	-0.006	2	0.056	0.007	0.025	-0.011
1		0.113	0.027	0.013	0.007	2	-0.176	-0.046	0.022	0.043
1		0.028	0.004	-0.005	-0.002	2	-0.014	0.025	0.025	0.031
3	-0.176	0.303		0.126	0.497	4	0.125	0.739	0.067	0.017
3	0.664	0.326		0.021	-0.092	4	0.055	0.901	0.009	-0.008
3	0.262	0.257		0.029	0.253	4	0.380	0.492	0.065	0.008
3	0.196	0.095		0.023	0.611	4	0.769	0.225	-0.014	0.013
3	0.118	0.660		0.023	0.082	4	-0.012	0.991	-0.029	0.040
3	0.869	0.078		0.009	0.030	4	0.102	0.830	0.011	0.035
3	0.656	0.222		0.021	0.047	4	0.095	0.802	0.045	0.008
3	0.184	0.770		0.021	-0.045	4	0.111	0.851	0.025	-0.015
3	0.400	0.465		0.029	0.054	4	0.507	0.345	0.059	0.048
3	-0.220	0.591		0.062	0.426	4	1.301	-0.151	0.089	-0.184
5	-0.179	0.066	0.051	0.018						
5	0.315	-0.118	0.020	0.004						
5	0.233	0.100	0.060	0.019						
5	0.058	-0.096	-0.005	0.000						
5	0.092	0.030	-0.022	-0.034						
5	-0.271	0.313	-0.037	0.011						
5	0.068	-0.086	0.004	-0.001						
5	0.130	-0.019	-0.017	-0.012						
5	0.507	0.522	0.009	-0.012						
5	-0.017	-0.033	0.016	-0.001						

D. 考察

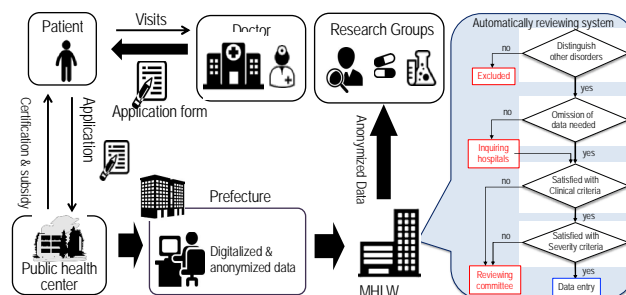
人工知能は、高い精度で SND、OPCA、sSCD、AD_SCD、SP の診断を下すことができた。とりわけ、家族性 SCD の確定診断を行うには遺伝子検査が必須であるが、機械学習を用いることで AD_SCD を正確に診断できた。本研究成果は、典型的な遺伝性疾患を人工知能により正確に分類できることが明らかとなった。

一方で、いくつかの亜型については、低い診断確率となったが、この背景に診断の鍵となる検査項目の欠損値が少なからず影響したものと考えられた。

E. 結論

これら希少神経疾患は、様々な要因が関わることから診断基準は、症例が増えるに従い、適宜見直されることとなる。本研究では、これら典型的な症例を機械学習させることで正確に疾患を分類できることが示された。図 3 に特定疾患治療研究事業における診断制度の向上の一端として自動診断アルゴリズムを搭載していたが、本研究成果である人工知能による機械学習を用いることでその精度をさらに向上できることを示した。

図 3 特定疾患調査解析システムの概要



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

Kanatani Y, Mizushima H. National registry of designated intractable diseases in Japan: Present status and future prospects.

Japan-Korea Joint Session of the 92th annual meeting of the Japanese pharmacological society. March 16, 2019, Osaka, Japan.

（発表誌名巻号・頁・発行年等も記入）

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

J-CATを活用した自然歴研究における予後分析方法についての考察

研究分担者 大西 浩文 札幌医科大学医学部公衆衛生学講座

研究要旨

J-CATの登録数が順調に増え、重要な病型について自然歴研究の検討が進んでいる。先行研究としては、多施設共同研究 **EUROSCA** のデータに基づき、**SCA1、2、3、6** 患者を対象に **SARA score** をアウトカムとした病態進展予後について報告され、その後、各病型の生命予後に関する検討も行われている。**SARA score** をアウトカムとした分析に関しては、繰り返し測定データに基づく分析が行われるが、欠測値の有無や測定間隔の違いといった要因によって分析方法を考慮する必要が考えられる。マルチレベルモデルは、ネストされた構造を考慮した分析が可能であり、上記の問題を解決する有効な手段と考えられる。また、生命予後に関しては、病型別の予後の検討に加えて、予後予測要因の検討やそれらの要因による予測モデルの作成等の分析が考えられ、今後の **J-CAT** における自然歴研究への応用が期待できる。

A. 研究目的

運動失調症の患者登録・自然歴調査 **J-CAT**(Japan Consortium of ATaxias)においては、**2018** 年 **5** 月に発刊された脊髄小脳変性症・多系統萎縮症診療ガイドライン **2018** の中で、脊髄小脳変性症の遺伝学的検査の実施先として **J-CAT** が記載されていることもあり、**2016** 年 **12** 月より登録数が順調に増え、**2018** 年 **11** 月までに **719** 例が登録されている。今後 **SCA31** といった重要な病型については、分科会が設置され、自然歴研究が予定されている。

これまで行われてきた自然歴に関する先行研究の結果に基づき、今後の **J-CAT** における自然歴研究への応用の可能性について考察・報告する。

B. 研究方法

運動失調症自然歴に関する先行研究の事例に基づいて、自然歴研究における集積データの特徴と用いられる分析方法について検討を行い、今後行われる **J-CAT** 自然歴研究への応用の可能性を考察した。

(倫理面への配慮) 該当なし

C. 研究結果

J-CAT 自然歴調査におけるデータ分析方法の検討に関しては、今年度は運動失調症の自然歴に関する先行研究の事例に基づいた検討を行った。

先行研究としては、**EUROSCA** において **SCA1、2、3、6** 患者を対象に **SARA score** をアウトカムとした病態進展予後について報告されている¹⁾。欧州の **17** の運動失調センターから、**2005** 年 **7** 月 **1** 日から **2006** 年 **8** 月 **31** 日までに **18** 歳以上の **SCA1、SCA2、SCA3、SCA6** の患者系 **526** 名が登録され、少なくとも **1** 回以上の追跡がある **462** 名が解析対象となっている。患者は登録後 **3** 年までは **1** 年毎(±**3** ヶ月まで許容)の受診、その後は不定期な間隔での受診を許容した。**SARA score** の経年変化は全ての **genotype** において線形回帰モデルが最も適合していたことから、線形混合効果モデルが用いられている。各 **genotype** の **SARA score** の経年変化は、**SCA** で **2.11**/年、**SCA 2** で **1.49**/年、**SCA3** で **1.56**/年、**SCA6** で **0.80**/年であった。**SCA1** と **SCA2** に関しては、最大 **3** 年までの追跡しかできなかった対象と長期に追跡できた対象を分けて検討していた。

同じく **EUROSCA** のデータで、各病型の生命予後に関する検討も報告されている²⁾。**17** の運動失調センターから登録された **SCA1**、**SCA2**、**SCA3**、**SCA6** の患者計 **525** 名を対象に、総死亡をエンドポイントとして最大 **10** 年間の追跡が行われている。各 **genotype** の **10** 年累積生存率を **Kaplan-Meier** 曲線で示し、**Cox** 比例ハザードモデルを用いて各 **genotype** における生命予後規定要因の検討を行っている。**SCA1** では初年度年齢、嚔下障害の有無と **SARA score** が、**SCA2** では初年度年齢、**CAG** リピート長と **SARA score** が、**SCA3** では初年度年齢、ジストニア有、**CAG** 長、**SARA score** と年齢と **CAG** 長の交互作用項が、**SCA6** では初年度年齢と **SARA score** が生命予後の規定要因であった。また、ノモグラムに基づく予後予測スコアの作成も行われていた。

D. 考察

EUROSCA は欧州で行われた多施設共同患者レジストリに基づく比較的大規模の自然歴研究であり、**J-CAT** 自然歴研究の参考になると考えられる。脊髄小脳変性症の病態進展予後の検討は **SARA score** をアウトカムとして行われ、経年的に反復測定が行われる。継時的繰り返し測定デザインの統計解析としては、反復測定分散分析 (**repeated ANOVA**) が用いられることが多いが、欠測値がなく、測定感覚も一定であることが前提となり、実験系の研究でよく用いられる。しかし、多施設共同の観察研究においては、施設によって追跡プロトコル遵守状況が異なる場合も多く、欠損値が発生することや必ずしも同じ時間間隔で **SARA score** が測定されない場合も考えられ、その場合は **repeated ANOVA** の適応は難しい。その問題を解決する一つの方法が、**EUROSCA** でも用いられたマルチレベルモデル(混合効果モデル)である。ネストされたデータ構造を考慮した分析が可能となり、時点データにおける欠測値の存在や測定間隔の不一致も許容できるメリットがある一方で、データによってはマルチレベルモデルのメリットが享受できない場合があることや、統計モデルの仮定によっては計算が複雑になり解が得られない場合も考慮して適応を考える必要がある。**J-CAT** 自然歴研究の追跡プロトコルが参加施設間でどの程度遵守され、欠測値が発生せずデータ収集ができ

るか、また使用する統計手法を考慮して追跡プロトコルを作成することも重要であると考えられる。また生命予後の規定要因の検討や予後予測スコアの作成は**J-CAT** 自然歴研究においても検討できる課題であり、生命予後も含めた追跡プロトコルの作成が重要になると考えられた。また、病型間の差異の検討を考慮するのであれば、共通のプロトコルで追跡していくことが重要になる。

E. 結論

アウトカムによって追跡プロトコルの設定を行い、それに合わせた統計解析方法の選択が重要になると考えられ、今後の**J-CAT** 自然歴研究における検討課題であると考えられた。

参考文献

- 1) **Jacobi H, du Montcel ST, Bauer P, et al. Long-term disease progression in spinocerebellar ataxia types 1, 2, 3, and 6: a longitudinal cohort study. Lancet Neurol. 2015; 14: 1101-8. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00202-1.**
- 2) **Diallo A, Jacobi H, Cook A, et al. Survival in patients with spinocerebellar ataxia types 1, 2, 3, and 6 (EUROSCA): a longitudinal cohort study. Lancet Neurol. 2018; 17: 327-334. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30042-5.**

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

運動失調症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。2019年3月時点で936例の登録が得られ、381例で遺伝子検査（一次スクリーニング）が完了した。遺伝子解析の結果は、SCA6: 48例(13%)、SCA31: 47例(12%)、MJD/SCA3: 40例(10%)、DRPLA: 10例(2.6%)、SCA1: 5例(1.3%)、SCA2: 4例(1%)、SCA8: 3例、HD 2例、SCA36: 1例、病原性変異未同定: 221例(58%)であった。病原性変異未同定の症例のうち、家族歴陽性例・若年発症例 159例においては全エクソーム解析を施行した。孤発例 121例から登録情報を活用して IDCA の候補症例 19例を抽出した。

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、診断精度向上・分子疫学解明・新規病因遺伝子同定を目指す。さらに、SCA31、IDCAなどを代表とする重要な病型の前向き自然歴調査研究を推進していく。

A. 研究目的

本研究では、運動失調症を対象に、クラウドサーバーを活用した患者登録システム J-CAT (Japan Consortium of ATaxias) 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と分子疫学の解明、3) 重要な病型の前向き自然歴研究、4) 病原性変異未同定例における新規原因遺伝子同定を中心とした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

運動失調症の患者登録・自然歴調査 J-CAT (Japan Consortium of ATaxias) を構築した。1) クラウドサーバーを用いた Web 患者登録システム、2) 専任業者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 (SCD) の遺伝子検査体制 を確立し患者登録を推進した。DNA・Cell line リソース収集を推進した。ホームページ (HP) を開設し広報を推進した。

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, HD)のスクリーニングを行った。その結果を検体受領後4ヶ月以内に主治医に報告した。変異陰性症例については家族歴陽性例・若年発症例を中心として、全エクソーム解析(WES)を含めた追加解析を行った。

代表的な病型については研究分科会を構成して、J-CATの登録情報を活用した前向き自然歴調査研究の準備を行った。J-CAT登録症例からIDCAの診断基準を満たす症例を抽出した。

(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

2019年3月31日現在、全国から合計936名の登録が得られた。700検体のDNA・Cell lineリソース収集を達成した。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。HPは13779ユーザー、36070ページビューを達成した。

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た。381例において一次スクリーニングが完了した。turn around time(登録から一次解析結果返却まで)は4ヶ月以内を達成した。遺伝子解析の結果は、SCA6: 48例(13%)、SCA31: 47例(12%)、MJD/SCA3: 40例(10%)、DRPLA: 10例(2.6%)、SCA1: 5例(1.3%)、SCA2: 4例(1%)、SCA8: 3例、HD 2例、SCA36: 1例、病原性変異未同定: 221例(58%)であった。これら病原性変異未同定221症例のうち、家族歴陽性例・若年発症例を中心に、159症例に対しては、臨床ゲノム情報統合データベース整備事業と連携し、WESを施行した。

J-CATの登録情報を活用してIDCAの診断基準を満たす症例を抽出した。孤発性SCD 121例中、自律神経障害あり(45例)、脳幹萎縮あり(51例)遺伝子変異あり(6例、SCA6: 3例、SCA31: 2例、MJD/SCA3: 1例)を除いた19例(15%)がIDCAの候補症例と考えられた。

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。すでにSCA31、IDCA、SCA1の研究体制が構築され、個別の研究費が獲得できれば直ちに研究を開始できる。IDCAについては実際に調査研究が進んでいる。今後はDRPLAなど他の病型についても体制構築を進める。

一方で、一次スクリーニングを行った遺伝性SCDの35%は病原性変異未同定であった。これは従来報告と比較しても多い数字である。理由として、既にスクリーニングを行って陰性だった症例の登録、若年性において常染色体劣性遺伝性SCDが含まれている可能性、などが考えられた。今後WESのデータ解析を完了することにより、既知の遺伝性SCD症例の切り分けが進み、より精緻な分子疫学が解明される。さらに、新規原因遺伝子が同定される可能性もある。

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達成する。さらに、J-CATを活用して重要な病型の前向き自然歴調査研究を推進していく。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Yoshida K, Kuwabara S, Nakamura K, Abe R, Matsushima A, Beppu M, Yamanaka Y, Takahashi Y, Sasaki H, Mizusawa H. Idiopathic cerebellar ataxia (IDCA): Diagnostic criteria and clinical analyses of 63 Japanese patients. *Journal of the neurological sciences* 2018;384:30-35.

2. 学会発表

Shinji Oda, Yuji Saitoh, Shoko Watanabe, Yuji Takahashi, Hidehiro Mizusawa, Japan Consortium of Ataxias. Availability of J-CAT for Nation-Wide Prospective Cohort Studies of Spinocerebellar Degeneration. 59th Annual Meeting of the Japan Society of Neurology. Sapporo, Japan, May 23-26, 2018

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

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
水澤英洋(委員長)、佐々木秀直(副委員長)、その他委員12名		脊髄小脳変性症・多系統萎縮症診療ガイドライン作成委員会	脊髄小脳変性症・多系統萎縮症診療ガイドライン2018	南江堂	東京	2018	1- 280
池田佳生	DNA反復配列の異常伸長が神経障害を引き起こすことがある	坂井健雄・石崎泰樹	人体の細胞生物学	日本医事新報社	東京	2018	256-257
高尾昌樹、大平雅之	8 脳表へモジデリン沈着症	鈴木則宏 荒木信夫他	Annual Review 神経 2019	中外医学社	東京	2019	123-132
樋口雄二郎、高嶋 博	Whole exome sequencingでわかること	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	75-81
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
瀧山嘉久	痙性対麻痺	水澤英洋	神経変性疾患ハンドブック	南江堂	東京	2018	237-251
瀧山嘉久	遺伝性痙性対麻痺、症状改善治療-自律神経症候	脊髄小脳変性症・多系統萎縮症診療ガイドライン委員会	脊髄小脳変性症・多系統萎縮症診療ガイドライン2018	南江堂	東京	2018	95-117, 222-235
宮井一郎	リハビリテーション・福祉サービス	日本神経学会・厚生労働省「運動失調症の医療基盤に関する調査研究班」編	脊髄小脳変性症・多系統萎縮症診療ガイドライン2018	南江堂	東京	2018	257-275
宮井一郎	トレッドミルを用いたリハビリテーションとは？	林明人	パーキンソン病の医学的リハビリテーション. 53-58.	日本医事新報社	東京	2018	53-58
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

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Abe K.	An early history of Japanese amyotrophic lateral sclerosis (ALS)-related diseases and the current development	Rinsho Shinkeigaku.	58	141-165	2018
Kasahara H, Ikeda M, Nagashima K, Fujita Y, Makioka K, Tsukagoshi S, Yamazaki T, Takai E, Sanada E, Kobayashi A, Kishi K, Suto T, Higuchi T, Tsushima Y, <u>Ikeda Y.</u>	Deep White Matter Lesions Are Associated with Early Recognition of Dementia in Alzheimer's Disease.	J Alzheimers Dis.	in press		2019
Kasahara H, Sato M, Nagamine S, Makioka K, Tanaka K, <u>Ikeda Y.</u>	Temporal Changes on (123)I-Iomazenil and Cerebral Blood Flow Single-photon Emission Computed Tomography in a Patient with Anti-N-methyl-D-aspartate Receptor Encephalitis.	Intern Med.	in press		2019
Furuta N, Tsukagoshi S, Hirayanagi K, <u>Ikeda Y.</u>	Suppression of the yeast elongation factor Spt4 ortholog reduces expanded SCA36 GGCCUG repeat aggregation and cytotoxicity.	Brain Res.	1711	29-40	2019
Kikuchi Y, Shibata M, Hirayanagi K, Nagashima K, Mihara B, <u>Ikeda Y.</u>	Putaminal iron deposition precedes MSA-P onset by 2 years.	Neurology.	90(23)	1071-1072	2018
池田佳生	神経・筋疾患に対する新たな治療	日本内科学会雑誌	107(8)	1453-1456	2018
池田佳生	認知症・神経変性疾患とてんかん	Pharma Medica	36(8)	45-48	2018
Higashi M, Ozaki K, Hattori T, Ishii T, Soga K, Sato N, Tomita M, Mizusawa H, <u>Ishikawa K</u> , Yokota T.	A diagnostic decision tree for adult cerebellar ataxia based on pontine magnetic resonance imaging.	J Neurol Sci.	Apr 15;387	187-195	2018
Honda T, Nagao S, Hashimoto Y, <u>Ishikawa K</u> , Yokota T, Mizusawa H, Ito M.	Tandem internal models execute motor learning in the cerebellum.	Proc Natl Acad Sci U S A.	Jul 10;115(28)	7428-7433	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.	Intern Med.	Jun 1;57(11)	1651-1654	2018
Terao Y, Fukuda H, Sugiyama H, Inomata-Terada S, Tokushige S I, Hamada M, <u>Ugawa Y</u>	Recording horizontal saccade performances Accuracy in neurological patients using electro- oculogram.	J Vis Exp	Mar 13; (133)		2018
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	608	2017
Terao Y, Fukuda H, Tokushige S, Inomata-Terada S, Hamada M, <u>Ugawa Y</u>	Saccades abnormalities in posterior cortical atrophy – A case report.	Clin Neurophysiol	28(2):	349-350	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
Çan, M.; Laakso, I; Nieminen, J; Murakami, T; <u>Ugawa, Y</u>	Coil model comparison for cerebellar transcranial magnetic stimulation.	Biomedical Physics & Engineering Express	In press		2019
Hatakeyama M, Sato T, Takahashi T, Kanazawa M, <u>Onodera O</u> , Nishizawa M, Shimohata T.	Predictors of cognitive impairment in multiple system atrophy	J Neurol Sci	388	128-132	2018
Saito R, Tada M, Toyoshima Y, Nishizawa M, <u>Onodera O</u> , Takahashi H, Kakita A.	Neurons Innervating Cervical Muscles in Patients With Multiple System Atrophy and Dropped Head	Neuropathol Exp Neurol	77	317-324	2018
Saito N, Ishihara T, Kasuga K, Nishida M, Ishiguro T, Nozaki H, Shimohata T, <u>Onodera O</u> , Nishizawa M.	Case Report: A patient with spinocerebellar ataxia type 31 and sporadic Creutzfeldt-Jakob disease	Prion	12	147-149	2018

Hara K, Watanabe H, Bagarinao E, Kawabata K, Yoneyama N, Ohdake R, Imai K, Masuda M, Yokoi T, Ogura A, Tsuboi T, Ito M, Atsuta N, Niwa H, Taoka T, Maesawa S, Naganawa S, <u>Katsuno M</u> , Sobue G	Corpus callosal involvement is correlated with cognitive impairment in multiple system atrophy.	J Neurol.	265(9)	2079-2087	2018
Kawabata K, Watanabe H, Hara K, Bagarinao E, Yoneyama N, Ogura A, Imai K, Masuda M, Yokoi T, Ohdake R, Tanaka Y, Tsuboi T, Nakamura T, Hirayama M, Ito M, Atsuta N, Maesawa S, Naganawa S, <u>Katsuno M</u> , Sobue G.	Distinct manifestation of cognitive deficits associate with different resting-state network disruptions in non-demented patients with Parkinson's disease.	J Neurol.	265(3)	688-700	2018
Bagarinao E, Watanabe H, Maesawa S, Mori D, Hara K, Kawabata K, Yoneyama N, Ohdake R, Imai K, Masuda M, Yokoi T, Ogura A, Wakabayashi T, Kuzuya M, Ozaki N, Hoshiyama M, Isoda H, Naganawa S, Sobue G.	An unbiased data-driven age-related structural brain parcellation for the identification of intrinsic brain volume changes over the adult lifespan.	Neuroimage	169	134-144	2018
Yoneyama N, Watanabe H, Kawabata K, Bagarinao E, Hara K, Tsuboi T, Tanaka Y, Ohdake R, Imai K, Masuda M, Hattori T, Ito M, Atsuta N, Nakamura T, Hirayama M, Maesawa S, <u>Katsuno M</u> , Sobue G.	Severe hyposmia and aberrant functional connectivity in cognitively normal Parkinson's disease.	PLoS One	13(1)	e0190072	2018
<u>Yoshida K</u> , <u>Kuwabara S</u> , Nakamura K, Abe R, Matsushima A, Beppu M, Yamanaka Y, <u>Takahashi Y</u> , <u>Sasaki H</u> , <u>Mizusawa H</u> ; 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

Sugiyama A, Sato N, Kimura Y, Ota M, Maekawa T, Sone D, Enokizono M, Murata M, Matsuda H, Kuwabara S	MR findings in the substantia nigra on phase difference enhanced imaging in neurodegenerative parkinsonism	Parkinsonism Relat Disord.	48	10-16	2018
佐々木秀直、水澤英洋	脊髄小脳変性症・多系統萎縮症診療ガイドライン	難病と在宅ケア	24(9)	9-11	2018
佐々木秀直	多系統萎縮症に関する研究の紹介	全国脊髄小脳変性症・多系統萎縮症友の会ニュース	233	15-22	2018
Shirai S, Yabe I, Naganuma R, Sato C, Takahashi I, Matsushima M, Kano T, <u>Sasaki H.</u>	Tremor during orthostatism as the initial symptom of Machado-Joseph disease.	Clin Neurol Neurosurg.	173	173-175	2018
Shirai S, Yabe I, Iwata-Takahashi I, Matsushima M, Ito Y-M, Takakusaki K, <u>Sasaki H</u>	The responsiveness of triaxial accelerometer measurement of gait ataxia is higher than that of the Scale for the Assessment and Rating of Ataxia in the early stages of spinocerebellar ataxia.	Cerebellum	in press		2019
高尾昌樹	脳表ヘモジデリン沈着症(古典型)	新薬と臨牀	67(8)	982-986	2018
大平雅之、高尾昌樹	脳表ヘモジデリン沈着症	BRAIN and NERVE	70(10)	1107-1113	2018
高尾昌樹、大平雅之	脳表ヘモジデリン沈着症	Clinical Neuroscience	37(3)	310-315	2019
樋口雄二郎、高嶋 博	遺伝性末梢神経障害の新しい遺伝子 - 新しく発見された神経疾患遺伝子 -	脳神経内科 (神経内科)	87(2)	155-160	2017
樋口雄二郎、高嶋 博	Charcot-Marie-Tooth 病の新規遺伝子 MME	脳神経内科 (神経内科)	88(2)	175-182	2018
Tsuchiya M, Koh K, Ishida A, Ichinose Y, Shindo K, <u>Takiyama Y.</u>	A Japanese family with a novel nonsense mutation in the spastin gene associated with both cerebellar ataxia and cognitive impairment.	J Neurol Sci	397	114-116	2019

Miyabayashi T, Ochiai T, Suzuki N, Aoki M, Inui T, Okubo Y, Sato R, Togashi N, Takashima H, Ishiura H, Tsuji S, Koh K, <u>Takiyama Y</u> , Haginoya K.	A novel homozygous mutation of the TFG gene in a patient with early onset spastic paraplegia and later onset sensorimotor polyneuropathy.	J Hum Genet	64	171-176	2019
Koh K, Tsuchiya M, Nagasaka T, Shindo K, <u>Takiyama Y</u> .	Decreasing 123I-ioflupane SPECT accumulation and 123I-MIBG myocardial scintigraphy uptake in a patient with a novel homozygous mutation in the ZFYVE26 gene.	Neurol Sci	40	429-431	2019
Koh K, Ichinose Y, Ishiura H, Nan H, Mitsui J, Takahashi J, Sato W, Itoh Y, Hoshino K, Tsuji S, <u>Takiyama Y</u> , JASPAC.	PLA2G6-associated neurodegeneration presenting as a complicated form of hereditary spastic paraplegia.	J Hum Genet	64	55-59	2019
Koh K, Ishiura H, Beppu M, Shimazaki H, Ichinose Y, Mitsui J, Kuwabara S, Tsuji S, <u>Takiyama Y</u> , JASPAC.	Novel mutations in the ALDH18A1 gene in complicated hereditary spastic paraplegia with cerebellar ataxia and cognitive impairment.	J Hum Genet	63	1009-1013	2018
Mukai M, Koh K, Ohnuki Y, Nagase E, <u>Takiyama Y</u> , Takizawa S.	Novel SPG11 mutations in a patient with symptoms mimicking multiple sclerosis.	Intern Med	57	3183-3186	2018
Nan H, Shimozono K, Tsuchiya M, Koh K, Hiraide M, <u>Takiyama Y</u> .	Exome sequencing reveals a novel homozygous frameshift mutation in the CYP7B1 gene in a Japanese patient with SPG5.	Intern Med	Epub ahead of print		2018
Koh K, Ishiura H, Tsuji S, <u>Takiyama Y</u> .	JASPAC: Japan Spastic Paraplegia Research Consortium.	Brain Sci	8	Pii: E153	2018
高 紀信、瀧山嘉久	Boucher-Neuhauser症候群の新規原因遺伝子PNPLA6	神経内科	88	204-210	2018
下園啓介、一瀬佑太、南海天、諏訪裕美、佐竹紅音、佐藤統子、羽田貴礼、土屋 舞、高 紀信、長坂高村、瀧山嘉久	新規REEP1遺伝子変異を認めたSPG31の一例	山梨医科学雑誌	33	63-68	2018
瀧山嘉久	遺伝性痙性対麻痺の最前線の概略	難病と在宅ケア	24	5	2018
Doi H et al.	Cerebellar ataxia-dominant phenotype in patients with ERCC4 mutations	J Hum Genet.	63(4)	417-423	2018

Nomoto M, Nagai M, Nishikawa N, Ando R, Kagamiishi Y, Yano K, Saito S, <u>Takeda A.</u>	Pharmacokinetics and safety/efficacy of levodopa pro-drug ONO-2160/carbidopa for Parkinson's disease.	eNeurologicalSci.	13	8-13	2018
Nishio Y, Yokoi K, Hirayama K, Ishioka T, Hosokai Y, Gang M, Uchiyama M, Baba T, Suzuki K, <u>Takeda A.</u> , Mori E.	Defining visual illusions in Parkinson's disease: Kinetopsia and object misidentification illusions.	Parkinsonism Relat Disord.	55	111-116	2018
Abe N, Kawasaki I, Hosokawa H, Baba T, <u>Takeda A.</u>	Do Patients With Parkinson's Disease Exhibit Reduced Cheating Behavior? A Neuropsychological Study.	Front Neurol.	9	378	2018
Watanabe H, Nishio Y, Mamiya Y, Narita W, Iizuka O, Baba T, <u>Takeda A.</u> , Shimomura T, Mori E.	Negative mood invites psychotic false perception in dementia.	PLoS One.	13	e0197968	2018
Hattori N, <u>Takeda A.</u> , Takeda S, Nishimura A, Kato M, Mochizuki H, Nagai M, Takahashi R.	Efficacy and safety of adjunctive rasagiline in Japanese Parkinson's disease patients with wearing-off phenomena: A phase 2/3, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study.	Parkinsonism Relat Disord.	53	21-27	2018
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, <u>Takeda A.</u> , 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
Houkin K, Shichinohe H, Abe K, Arato T, Dezawa M, Honmou O, Horie N, Katayama Y, Kudo K, Kuroda S, Matsuyama T, <u>Miyai I.</u> , Nagata I, Niizuma K, Sakushima K, Sasaki M, Sato N, Sawanobori K, Suda S, Taguchi A, Tominaga T, Yamamoto H, Yamashita T, Yoshimine T	Accelerating Cell Therapy for Stroke in Japan : Regulatory Framework and Guidelines on Development of Cell-Based Products	Stroke	49(4)	145-152	2018

Kogami H, An Q, Yang N, Yamakawa H, Tamura Y, Yamashita A, Asama H, Shimoda S, Yamasaki H, Itkonen M, Alnajjar FS, Hattori N, Kinomoto M, Takahashi K, Fujii T, Otomune H, <u>Miyai I</u>	Effect of Physical Therapy on Muscle Synergy Structure During Standing-Up Motion of Hemiplegic Patients	IEEE Robotics and Automation Letters	3(3)	2229-2236	2018
Takayama M, Nishioka S, Okamoto T, Urushihara M, Kiriya Y, Shintani K, Nakagomi H, Hijioka S, Watanabe M, Sugawara H, Ishikawa M, <u>Miyai I</u> , Sonoda S	Multicenter survey of dysphagia and nutritional status of stroke patients in Kaifukuki (convalescent) rehabilitation wards	Japanese Journal of Comprehensive Rehabilitation Science	9	11-21	2018
畠中めぐみ、宮井一郎	脳卒中リハビリテーション	Medical Rehabilitation	222	42-47	2018
藤本宏明、宮井一郎	片麻痺歩行練習における課題指向型リハビリテーション	J Clinical Rehabilitation	28(5)	532-537	2018
服部憲明、宮井一郎	脳卒中の病巣解析による予後予測の動向	総合リハビリテーション	46(7)	601-607	2018
服部憲明、宮井一郎	イメージングを活用したニューロリハビリテーションの現在と展望	BIO Clinica	33(14)	30-34	2018
三浦教一、畠中めぐみ、乙宗宏範、藤本宏明、平松佑一、服部憲明、宮井一郎	在宅生活に活かすための短期入院集中リハビリテーション	難病と在宅ケア	24(9)	26-30	2018
河野悌司、宮井一郎	脳波バイオマーカーによる脳卒中患者のADL評価	J Clinical Rehabilitation	28(1)	81-84	2019
Tsukahara A, <u>Yoshida K</u> , Matsushima A, Ajima K, Kuroda C, Mizukami N, Hashimoto M.	Effects of gait support in patients with spinocerebellar degeneration by a wearable robot based on synchronization control.	J NeuroEng Rehabil	15	84	2018
Yahikozawa H, Miyatake S, Sakai T, Uehara T, Yamada M, Hanyu N, Futatsugi Y, Doi H, Koyano S, Tanaka F, Suzuki A, Matsumoto N, <u>Yoshida K</u> .	A Japanese family of spinocerebellar ataxia type 21: clinical and neuropathological studies.	Cerebellum	17	525-530	2018

Hashimoto T, Muralidharan A, <u>Yoshida K</u> , Goto T, Yako T, Baker KB, Vitek JL.	Neuronal activity and outcomes from thalamic surgery for spinocerebellar ataxia.	Ann Clin Translation Neurol	5	52-63	2018
Matsushima A, <u>Yoshida K</u> , Genno H, Ikeda S.	Principal component analysis for ataxic gait using a triaxial accelerometer.	J NeuroEng Rehabil	14	37	2017
Nakamura K, <u>Yoshida K</u> , 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
<u>Yoshida K</u> , 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, Yamaguchi T, Takano K, Wakui K, Kosho T, <u>Yoshida K</u> , Fukushima Y, Sekijima Y.	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
Matsushima A, <u>Yoshida K</u> , Genno H, Murata A, Matsuzawa S, Nakamura K, Nakamura A, Ikeda S.	Clinical assessment of standing and gait in ataxic patients using a triaxial accelerometer.	Cerebellum Ataxias	2	9	2015
吉田邦広	臨床的に診断されている皮質性小脳萎縮症とは何か	難病と在宅ケア	24	17-20	2018
吉田邦広	皮質性小脳萎縮症.	Clinical Neuroscience	35	1062-1065	2017
中村勝哉, 吉田邦広	脊髄小脳失調症 31 型の自然史	難病と在宅ケア	21	7-10	2015
Sato Y and <u>Kanatani Y</u> .	A comparative analysis of demographic information among 12 neural intractable diseases in a national registry of a rare disease in Japan	J Gene Syndr Gene Ther	9		2018

厚生労働科学研究費補助金 運動失調症の医療基盤に関する調査研究班
リハビリテーション分科会 議事次第

日時：2018年11月19日(月)16:30~19:30

会場：八重洲倶楽部 第8会議室 <http://www.yaechika.com/club.php>

東京都中央区八重洲2丁目1番八重洲地下街地下2階

TEL：03-3275-0801

出席：水澤 英洋 国立精神・神経医療研究センター 理事長
宮井 一郎 社会医療法人大道会森之宮病院 法人副理事長・院長代理
早乙女貴子 国立精神・神経医療研究センター病院 身体リハビリテーション部
板東 杏太 国立精神・神経医療研究センター病院 身体リハビリテーション部
高橋 祐二 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

議題：

(1) リハビリテーションが有効な運動失調症

脊髄小脳変性症

多系統萎縮症

痙性対麻痺

(2) 運動失調症に対するリハビリテーション

具体的なメニュー

入院リハビリテーション

外来リハビリテーション

自宅でのリハビリテーション

(3) 運動失調症に対するリハビリテーションの現状

(4) 運動失調症に対するリハビリテーションの推進

その他

平成30年度 厚生労働省科学研究費補助金 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」
研究報告会

会場：砂防会館(シェーンバッハ・サボー)別館1階「木曾」

1日目：平成31年1月10日(木) 13時00分～17時35分

時間	演題番号	研究者氏名	演題名	発表者
13:00		研究代表者 挨拶	国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター 水澤 英洋	
13:05-13:15		来賓 挨拶 厚生労働省健康局難病対策課・国立保健医療科学院FA事務局		
I. 疫学・診断基準(1)		座長：瀧山 嘉久		
13:15	1-1	金谷 泰宏	特定疾患治療研究事業により登録された運動失調症の症例解析について	金谷 泰宏
13:30	1-2	吉田 邦広	特発性小脳失調症(IDCA)の全国実態調査	中村 勝哉
13:40	1-3	高尾 昌樹	脳表ヘモジデリン沈着症の診断基準の構築の実態調査	大平 雅之
II. 疫学・診断基準(2)		座長：金谷 泰宏		
13:55	1-4	石川 欽也	SCA34の遺伝疫学的調査	尾崎 心
14:10	1-5	花島 律子	鳥取大学における脊髄小脳変性症の遺伝型頻度に関する検討	清水 崇宏
14:25	1-6	高橋 正紀	本邦における反復発作性運動失調症の実態把握調査研究	久保田 智哉
III. 患者登録・画像		座長：佐々木 秀直		
14:40	1-7	高橋 祐二	運動失調症患者登録・自然歴調査J-CATの現状と活用	高橋 祐二
14:55	1-8	大西 浩文	J-CATを活用した自然歴研究における予後分析方法についての考察	大西 浩文
15:10	1-9	勝野 雅央	難病指定医の経験の差による脊髄小脳変性症の画像所見読影の差異について	原 一洋
15:20-15:40		コーヒープレイク		
IV. 遺伝子・臨床像		座長：石川 欽也		
15:40	1-10	高嶋 博	軸索型ニューロパチーを伴う脊髄小脳変性症の新規原因遺伝子COA7の同定	樋口 雄二郎
15:55	1-11	小野寺 理	aprataxin遺伝子変異陰性例の臨床像の解析	横関 明男
16:05	1-12	佐々木 征行	孤発性小脳失調症を呈す小児で認められた脊髄小脳失調症(SCA)29の臨床像	佐々木 征行
V. 治療		座長：花島 律子		
16:20	1-13	瀧山 嘉久	本邦の痙性対麻痺のITB療法に関する全国多施設共同研究計画	一瀬 佑太

16:35	1-14	宮井 一郎	短期集中リハビリテーションにおけるGoal Attainment Scale (GAS)の活用	平松 佑一
16:50	1-15	阿部 康二	Adrenomyeloneuropathyに対する同種骨髄移植の症例の経験	佐藤 恒太
17:05-17:35 「運動失調症の医療基盤に関する調査研究」 研究者会議 全国SCD・MSA友の会 挨拶				
2日目 : 平成31年1月11日(金) 9時00分～16時00分				
時間	演題番号	研究者氏名	演題名	発表者
IV. 生理学的解析 (1)		座長 : 宇川 義一		
9:00	2-1	田中 章景	小脳障害による錯視の知覚変化についての検討	東山 雄一
9:15	2-2	吉田 邦広	3軸加速度計による失調性歩行の定量的評価: 時系列データの解析	松嶋 聡
9:25	2-3	小野寺 理	短期集中的な上肢視標追跡課題訓練による上肢協調性の変化	田畑 智
V. 生理学的解析 (2)		座長 : 武田 篤		
9:35	2-4	池田 佳生	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 - 第2報 -	塚越 設貴
9:50	2-5	勝野 雅央	脊髄小脳変性症の運動機能解析による客観的指標の開発	橋詰 淳
10:00	2-6	宇川 義一	脊髄小脳変性症の眼と手の協調関係	寺田 さとみ
10:15-10:35		コーヒープレイク		
VI. 多系統萎縮症 (1)		座長 : 吉良 潤一		
10:35	2-7	辻 省次	多系統萎縮症患者の自然歴調査	近田 彩香
10:50	2-8	桑原 聡	多系統萎縮症の診断における適正な起立性低血圧判定基準の策定	山中 義崇
11:05	2-9	佐々木 秀直	多系統萎縮症における歩行解析	白井 慎一
VII. 多系統萎縮症 (2)		座長 : 高橋 祐二		
11:15	2-10	武田 篤	MAO-B選択的PETトレーサーの開発と多系統萎縮症患者への応用	菊池 昭夫
11:30	2-11	佐々木 秀直	多系統萎縮症・パーキンソン病における血漿microRNA発現量変化の検討	上床 尚
11:40	2-12	吉良 潤一	多系統萎縮症の病態形成における自然免疫の関与とバイオマーカーの探索	松瀬 大
11:55-13:00 昼 食 「運動失調症の医療基盤に関する調査研究」 研究者会議				
13:00～16:00	第8回小脳研究会 学術集会・総会			

運動失調症の医療基盤に関する調査研究班
第3回 MSA 分科会 議事次第

日時：2019年1月10日(木)17:40(班員会議終了後)～20:50
会場：砂防会館(シェーンバッハ・サボー)別館2階 特別会議室

出席：水澤英洋、佐々木秀直、辻 省次、桑原 聡、伊藤瑞規、原 一洋、
高橋祐二

欠席：勝野雅央
(敬称略、順不同)

資料：

1. 前回議事要旨
2. 現行のMSA指定難病診断基準、臨床調査個人票
3. 臨床調査個人票診断カテゴリー改訂案

議題：

1. 前回議事要旨
2. 臨床調査個人票診断カテゴリーの当面の改良
3. その他

運動失調症医療基盤班 自然歴等個別疾患研究分科会 議事次第

日時：平成 31 年 1 月 11 日（金）7:30 – 8:45

場所：都市センターホテル 6 階 603 号室

〒102-0093 東京都千代田区平河町2-4-1

TEL：（03）3265-8211 FAX：（03）3262-1705

出席：水澤英洋、石川欽也、池田佳生、小野寺理、勝野雅央、佐々木秀直、
瀧山嘉久、高橋祐二、田中章景、辻省次、花島律子、吉田邦広
（順不同、敬称略）

欠席：吉良潤一、高嶋 博（順不同、敬称略）

議事

1．前回議事要旨

2．進捗状況報告

SCA31：石川委員

IDCA：吉田委員

3．今後の方針

4．その他

平成 30(2018)年度 第 9 回小脳研究会 学術集会・総会

日時：2019 年 1 月 11 日（金）13：00～16：00

会場：砂防会館（シェーンバッハ・サボール）別館1階「木曾」

[運動失調症班会議会場と同じ]

〒102-0093 東京都千代田区平河町2-7-4

TEL:03-3261-8386

<http://www.sabo.or.jp/kaikan-annnai.htm>

プログラム

- | | | |
|-------------|---|-------|
| 13：00～13：05 | 小脳研究会の目的と歩み
国立精神・神経医療研究センター | 水澤英洋 |
| 13：05～14：05 | 小脳の運動機能と非運動機能：マウスを用いた研究
山梨大学大学院総合研究部神経生理学 | 喜多村和郎 |
| 14：05～14：35 | モーションキャプチャー技術を応用した小脳失調症状
の定量評価
東京都医学総合研究所運動障害プロジェクト | 本多武尊 |
| 14：35～14：50 | 休憩 | |
| 14：50～15：50 | 小児期の運動失調症
国立精神・神経医療研究センター小児神経診療部 | 佐々木征行 |
| 15：50～16：00 | 総会 | |

発起人：佐々木秀直、祖父江元、辻 省次、西澤正豊、水澤英洋

狩野方伸、川人光男、北澤 茂、杉原 泉、三品昌美

顧問：伊藤正男、篠田義一、御子柴克彦

連絡先：和田圭司

〒187-8551 東京都小平市小川東町 4-1-1

国立精神・神経医療研究センター

神経研究所

電話：042-346-1711 F A X：042-346-1741

e-mail：wada@ncnp.go.jp

本学術集会は、小脳研究会と運動失調症の医療基盤に関する調査研究班との共催です。

脊髄小脳変性症の診断・治療支援における当科の取り組み

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

【診断支援】

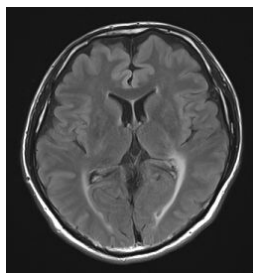
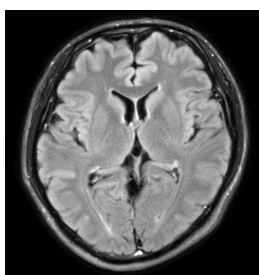
- ・ Asidan/SCA36の診断支援を行った。

【治療支援】

- ・ 小脳失調や痙性対麻痺を呈する重要な鑑別疾患の一つである副腎白質ジストロフィーに対する造血幹細胞移植の体制を整えた。
- ・ 早期の大病変を呈する副腎白質ジストロフィー（AMN）の成人患者に対して造血幹細胞移植を実施した。

< AMN診断時 >

< 8年後 >



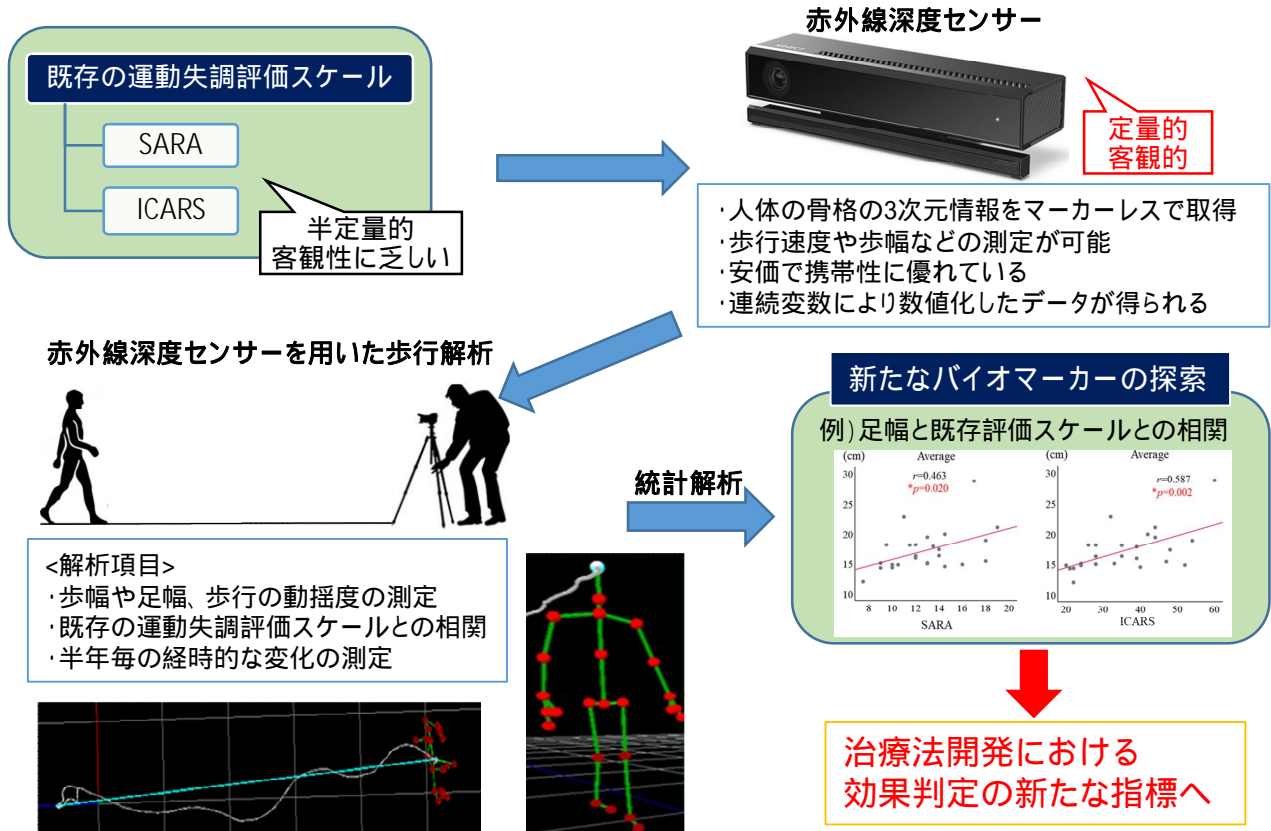
倫理委員会の承認後
同種造血幹細胞移植
を実施
重篤な有害事象なく
経過

【生体試料収集】

J-CAT (Japan Consortium of Ataxias)、JASPAC (Japan Spastic Paraplegia Research Consortium) に積極的にSCA / HSP患者を登録し、必要に応じて全エクソーム解析等を行った。

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】

- ・対象者の登録と本装置による測定を開始し、25名の測定を終了した。
- ・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。
- ・運動失調症における失調性歩行の定量化が可能となり、疾患の重症度を反映する結果が得られた。

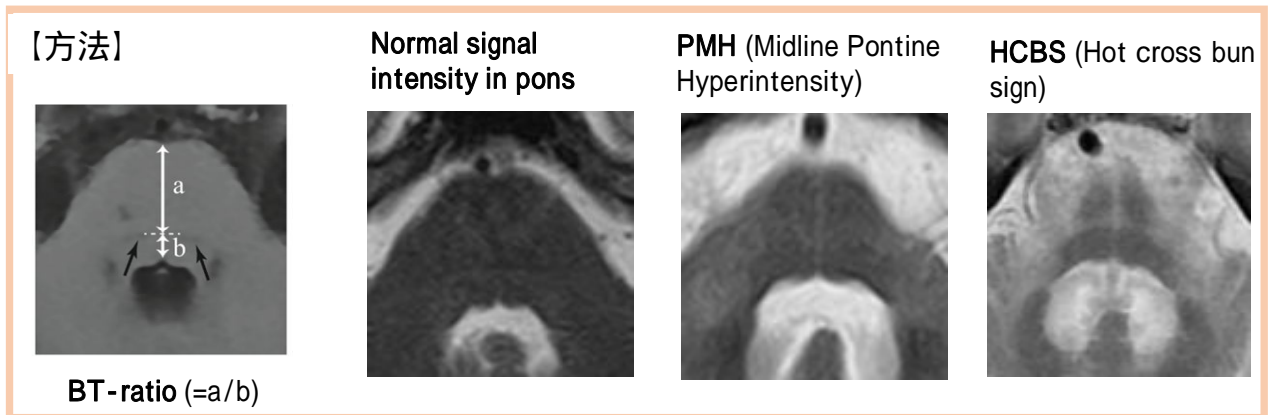
運動失調症の画像診断

研究分担者: 石川欽也 (東京医科歯科大学)
 研究協力者: 東美和、尾崎心、服部高明、石井俊、佐藤望、横田隆徳

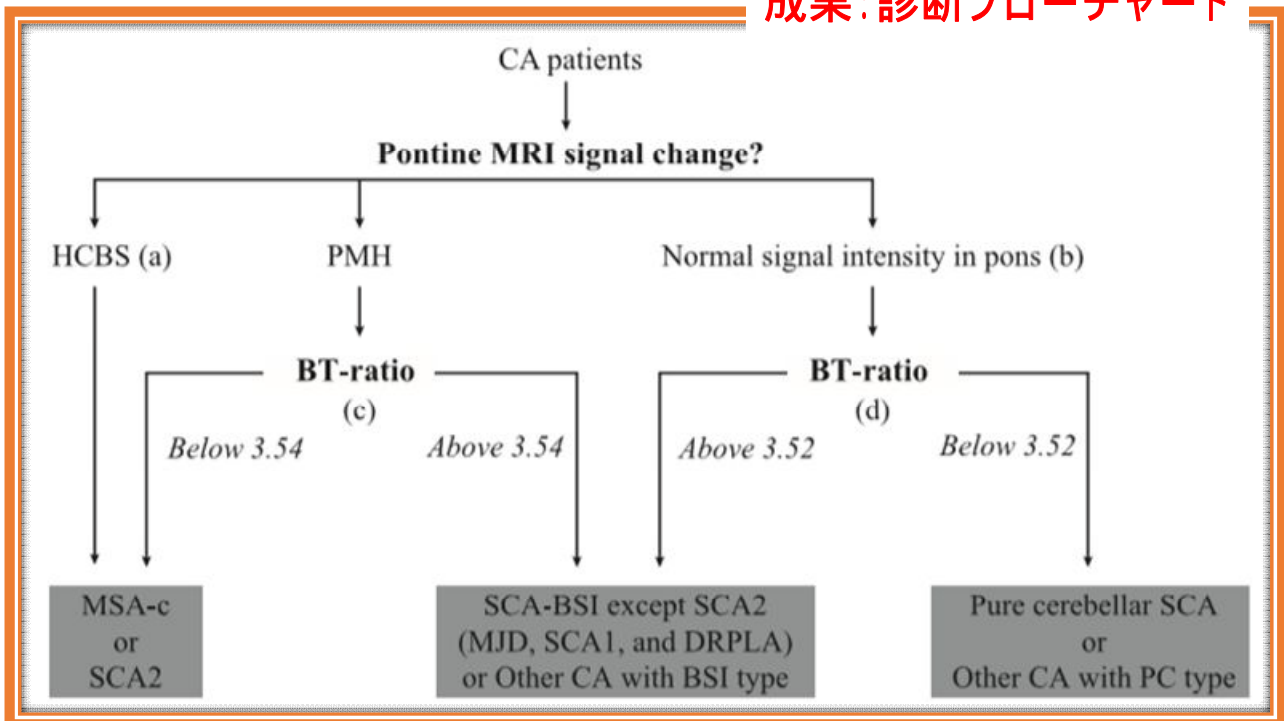
【背景と目的】

脊髄小脳失調症には様々な病型があるため、非専門家には診断が難しい場合も多い。したがって頭部MRI所見から、簡単に正確な診断に至る方法を生み出すことは非常に重要である。本研究は遺伝子診断などで正確な診断に至った症例の画像解析結果から、異なる疾患から正確な診断に導くフローチャートを作成することである。

【成果】 橋のシグナル変化と、橋底部と被蓋の距離比(BT-ratio)を組み合わせることで、正確な診断に至ることが容易になった。



成果: 診断フローチャート



(成果文献: Miwa Higashi, et al. A diagnostic decision tree for adult cerebellar ataxia based on pontine magnetic resonance imaging. Journal of the Neurological Sciences 387 (2018) 187-195.)

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)

自然経過を修飾できる治療法を開発する

詳細に経過を評価できるバイオマーカーが必要

臨床症状発症前から評価できるバイオマーカーを探索する

小脳の学習能力
プリズム適応解析

花島・宇川

時間情報処理機能
タッピング解析

徳重・寺尾・宇川

眼球運動機能
Saccade 解析
眼と手の協働運動解析

寺田・寺尾・宇川

最適なバイオマーカーの確立

【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解析について患者症例を蓄積中
2. 多施設共同でのタッピング解析について患者症例を蓄積中
3. 眼球運動の患者症例を解析
4. 眼と手の協働運動の解析を評価方法の一つとし提案

Aprataxin遺伝子変異陰性例の解析

研究分担者:小野寺理・横関明男 (新潟大学脳研究所 神経内科学分野)

【目的】

眼球運動失行と低アルブミン血症を伴う早発型失調症(Early onset Ataxia with Ocular motor apraxia and Hypoalbuminemia, EAOH)の鑑別診断に有用なマーカーを探索する。

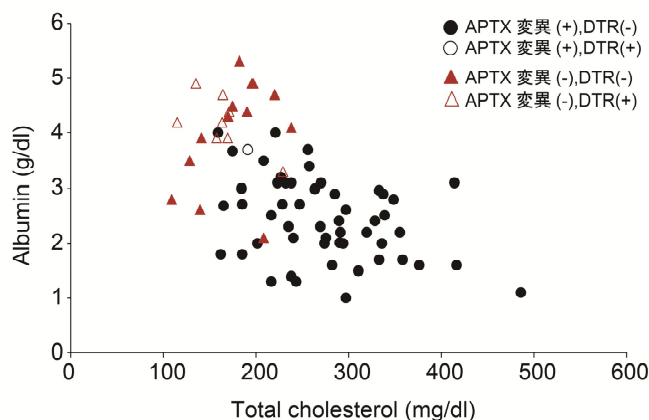
【成果】

1. 成人症例の場合、「低アルブミン血症」「高コレステロール血症」「腱反射消失または低下」の3項目がすべてがそろわない場合、EAOHの可能性は極めて低い。
2. てんかん, 出生児からの精神発達遅滞, 視神経萎縮, 小頭症の合併例は, EAOHの可能性は低い。

【EAOHの成人患者】

低アルブミン血症
高コレステロール血症
腱反射消失または低下
→すべて合併

感度	0.976
特異度	0.563
陽性尤度比	2.230
陰性尤度比	0.043

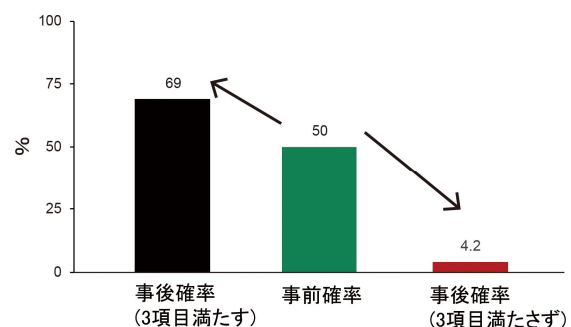


低アルブミン血症, 高コレステロール血症,
腱反射(DTR)の関係

【成人のEAOH診断

事前確率が50%の場合】

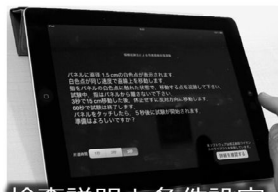
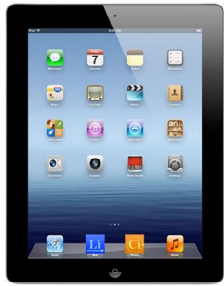
- ・3項目(+): 事後確率 69.0%
- ・3項目(-): 事後確率 4.2%



小脳性運動失調の新たな定量評価法開発

研究分担者：小野寺 理 (新潟大学脳研究所 神経内科)

iPatax: iPadを用いた 上肢運動機能評価システム

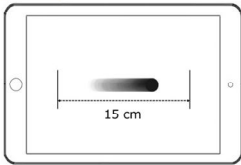


検査説明と条件設定

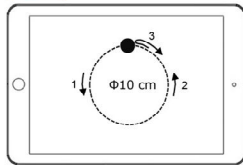


試験の実際

Li 等速直線運動



Ci 等速曲線運動

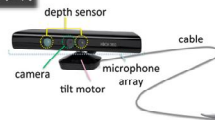


視標追跡法による等速直線反復運動試験と等速曲線反復運動試験：直線上または円周上等速で反復移動する視標を利き手示指で1分間追跡し、視標と指の距離、速度、加速度を測定し、変動係数(CV=母集団の標準偏差/平均値)を算出した。

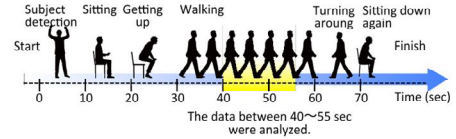
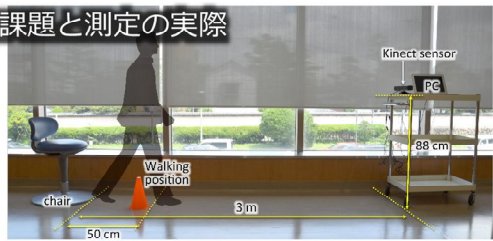
Kinectを用いた 3次元歩行解析システム



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



【目的】

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、自然歴調査や治療効果判定における有用性を検証する。

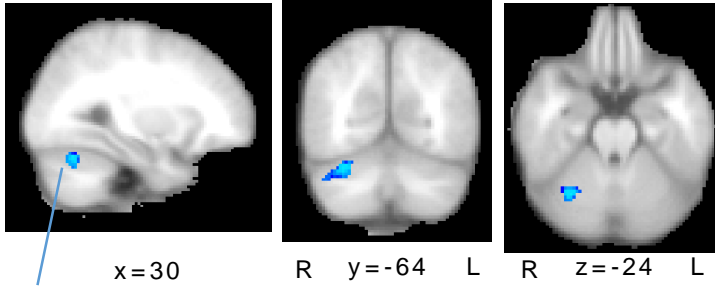
【成果】

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 における速度の変動係数が小脳性運動失調の重症度と高い正の相関を示すこと、自然歴および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：小脳性歩行の特徴および重症度評価における有用性を示した。

多系統萎縮症の認知機能における神経基盤

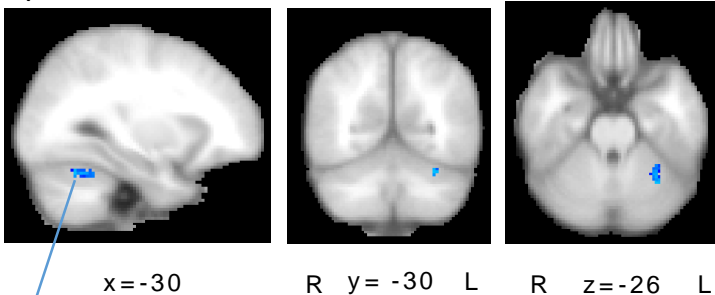
研究分担者：勝野雅央(名古屋大学神経内科)

(a) 左遂行機能ネットワーク

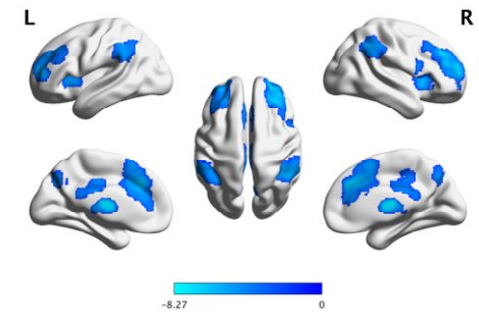
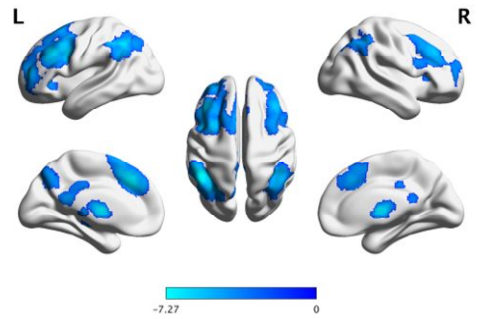


right lobules VI/Crus I (右小脳小葉)

(b) サリエンスネットワーク

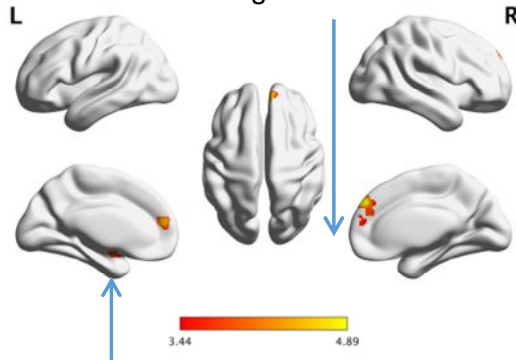


left lobule VI (左小脳小葉)

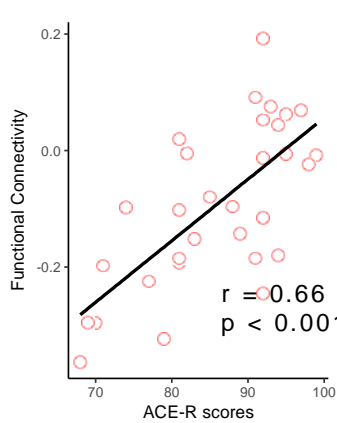


左図:独立成分分析 右図:Seed-based analysis

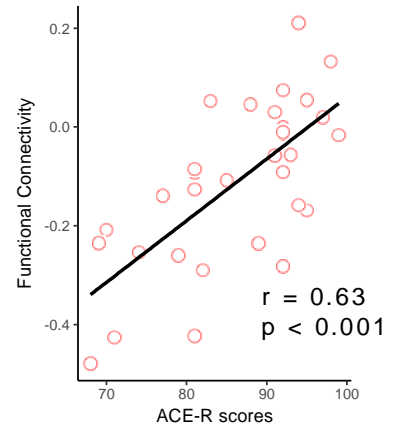
(a) medial frontal gyrus / anterior cingulate cortex



(b) amygdala / parahippocampal gyrus



(a) medial frontal gyrus / anterior cingulate cortex



(b) amygdala / parahippocampal gyrus

左図:高次機能と関連している領域 右図:領域と認知機能スコアとの関連

- ・多系統萎縮症は小脳-大脳ネットワークが広範に障害されている。
- ・多系統萎縮症の高次機能障害は小脳-前頭前野、小脳-扁桃体ネットワークが関連している。

多系統萎縮症のバイオマーカー探索

研究分担者：吉良 潤一（九州大学大学院医学研究院 神経内科学）

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。

【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。
- 4 MSA-C群において、Intermediate単球の割合が、罹病期間と正の相関を認めた。

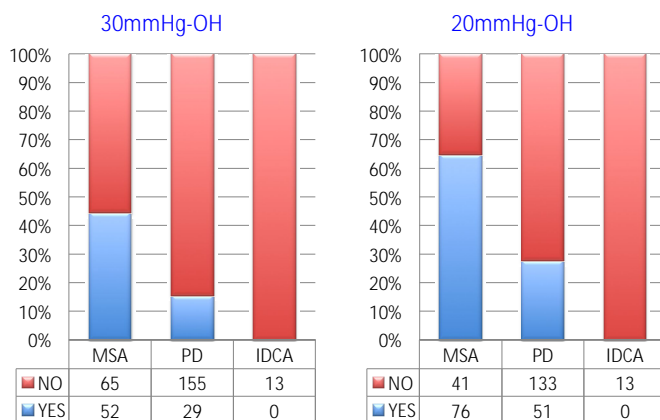
多系統萎縮症診断における 適正な起立性低血圧判定基準の策定

研究分担者: 桑原 聡 (千葉大学大学院医学研究院・脳神経内科学)

【目的】MSAにおける起立性低血圧(OH)の診断基準の精度(感度・特異度)をパーキンソン病(PD)、特発性小脳失調症(IDCA)を疾患対象集団に設定して検討する。

【成果】OH判定基準を30mmHgから20mmHgに緩和することにより、MSAの診断精度は向上すると考えられる。

30mmHg-OH・20mmHg-OH感度



30mmHg-OHの定義:

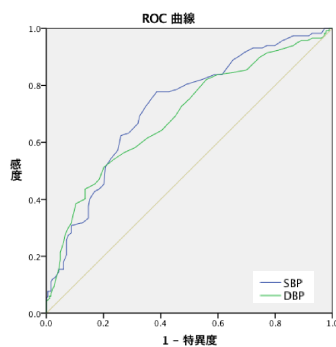
収縮期血圧低下 30mmHg
または
拡張期血圧低下 15mmHg

20mmHg-OHの定義:

収縮期血圧低下 20mmHg
または
拡張期血圧低下 10mmHg

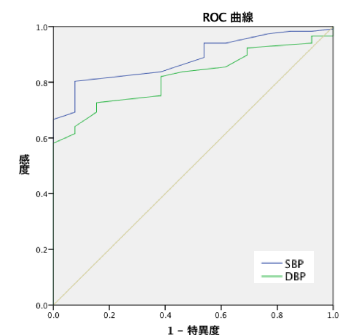
PDを疾患対照群としたROC解析

- AUC
 - Δ SBP: 0.72
 - Δ DBP: 0.69
- 感度・特異度 (Δ SBP)
 - 30mmHg-OH
 - 感度31%
 - 特異度90%
 - 20mmHg-OH
 - 感度51%
 - 特異度80%



IDCAを対照群としたROC解析

- AUC
 - Δ SBP: 0.88
 - Δ DBP: 0.82
- 感度・特異度 (Δ SBP)
 - 30mmHg-OH
 - 感度31%
 - 特異度100%
 - 20mmHg-OH
 - 感度51%
 - 特異度100%



OH診断基準を緩和することで感度は31%から51%と大きく上昇し、特異度低下は90%から80%に留まる

OH診断基準を緩和することで感度は31%から51%に上昇し、特異度100%は保持される

多系統萎縮症における歩行解析

佐々木 秀直、白井 慎一、佐藤 智香、松島 理明、矢部 一郎
所属：北海道大学大学院医学研究院 神経病態学講座 神経内科学教室

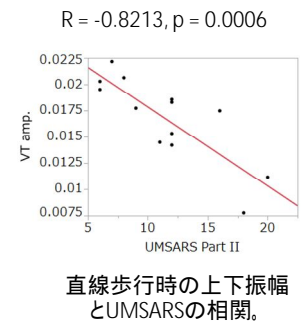
多系統萎縮症(MSA)の新規薬物療法の開発時、
鋭敏な評価指標が必要。



MSA及びMSA疑い患者17名に三次元加速度計を腰背部・胸背部に装着し測定し、
健常者25名とパーキンソン病患者(PD) 25名、純粋小脳型脊髄小脳変性症(SCD) 25名
を比較。



1. これまで失調性歩行の評価に有用と報告した直線歩行時の左右平均振幅は、PD、健常コントロールよりも有意に大きく。
2. 他のパラメーターも健常コントロールよりも有意に大きい傾向だが、直進歩行時の上下平均振幅は有意に低い結果であった。
3. 直進歩行時の上下平均振幅は、UMSARSや歩行距離と有意な相関を認めた。
4. 経時的フォローについて
 1. 1年間では進行により歩行不可能となるため、現在、3ヶ月毎にフォローアップを行っている。
 2. Gilmanの診断基準でprobable MSAと診断した時点では既に歩行不可能である例が多く、possibleの段階、あるいはそれ以前からフォローする必要がある。



多系統萎縮症の重症度評価においても歩行解析が有用である可能性がある。
MSAが疑われた早期からフォローする必要がある。

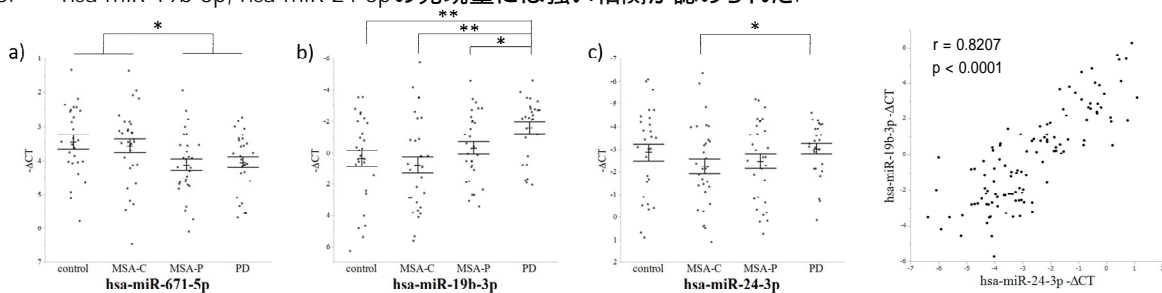
多系統萎縮症・パーキンソン病における 血漿microRNA発現量変化の検討

佐々木秀直, 上床 尚, 浜 結香, 矢部一郎, 高橋育子, 松島理明, 矢部一郎
所属: 北海道大学大学院医学研究院神経内科学教室

microRNAは様々な疾患で発現が変化することが知られている。
多系統萎縮症(MSA)・パーキンソン病(PD)は早期には類似する症例が多く、
病態評価、鑑別診断に有用なバイオマーカーが望まれる。

MicroarrayおよびqPCR法を用いて、MSA群、PD群の血漿中のmiRNA発現の変化を検索した。

- 1,720種のmiRNAを検出する3D-gene Human miRNA oligo chipsを用いて、MSA群でup-regulate, down-regulateされているmiRNAを同定した。
- qPCRによる解析ではhsa-miR-671-5p, hsa-miR-19b-3p, hsa-miR-24-3pで群間差が認められた。
- hsa-miR-19b-3p, hsa-miR-24-3pの発現量には強い相関が認められた。



- hsa-miR-19b-3p, hsa-miR-24-3pはPD, MSAにおいて、血清・髄液でも変化することが報告されており、病態機序を反映している可能性が考慮された。
- hsa-miR-671-5pの変化はこれまで報告されていないが、MSA-CとMSA-Pで発現が異なり、これらの病態の違いを反映している可能性がある。

脳表ヘモジデリン沈着症の実態調査

研究分担者：高尾昌樹(埼玉医科大学国際医療センター)

脳表ヘモジデリン沈着症に関するアンケート調査

お忙しいとは存じますが、2018年2月28日までに、同封の封筒にてご返送のほどお願い申し上げます。

質問1 先生のご所属のご施設およびご専門の分野をお選びください。
 ご施設名 ()
 神経内科
 脳神経外科
 耳鼻咽喉科
 その他 ()

質問2 上記診断基準を参考にいただき、脳表ヘモジデリン沈着症と考えられる症例を過去5年間(2013～2017年)に経験されたことがありますか?
 (あり、なし、MRIが施行できないので判定不能)

1 「なし」 → アンケートは終了です。何かご意見があれば最後のページにご記入ください。ご協力ありがとうございました。
 2 「あり」 の場合 質問3以降へお進みください。

質問3 上記診断基準に照らし合わせて、先生が診察された症例について古典型と限局型、非典型例それぞれについてご教えてください。(欄が足りない場合は、申し訳ありませんがコピーしてご記入ください)

古典型 (例)
 限局型 (例)
 非典型例 (例)

質問4 質問3のご経験症例に関して、可能な範囲で以下の表にご記入ください。

古典型	1	2	3	4	5
発症年齢・性	男・女	男・女	男・女	男・女	男・女
発症から初診時までの経過年数					
初発症状 (診断基準の番号でも可)					
その他の症状 (診断基準の番号でも可)					
mRS (初診時)					
mRS (現在または終診時)					
原因疾患	なし・あり	なし・あり	なし・あり	なし・あり	なし・あり
原因疾患あり	<input type="checkbox"/> 脳動脈/脳動脈瘤 <input type="checkbox"/> アミロイド血管症 <input type="checkbox"/> 脳及び脊髄腫瘍 <input type="checkbox"/> 外傷 <input type="checkbox"/> 脳脊髄液減少症 <input type="checkbox"/> 脊髄管内の腫瘍性疾患・硬膜嚢腫 <input type="checkbox"/> その他の病変 ()	<input type="checkbox"/> 脳動脈/脳動脈瘤 <input type="checkbox"/> アミロイド血管症 <input type="checkbox"/> 脳及び脊髄腫瘍 <input type="checkbox"/> 外傷 <input type="checkbox"/> 脳脊髄液減少症 <input type="checkbox"/> 脊髄管内の腫瘍性疾患・硬膜嚢腫 <input type="checkbox"/> その他の病変 ()	<input type="checkbox"/> 脳動脈/脳動脈瘤 <input type="checkbox"/> アミロイド血管症 <input type="checkbox"/> 脳及び脊髄腫瘍 <input type="checkbox"/> 外傷 <input type="checkbox"/> 脳脊髄液減少症 <input type="checkbox"/> 脊髄管内の腫瘍性疾患・硬膜嚢腫 <input type="checkbox"/> その他の病変 ()	<input type="checkbox"/> 脳動脈/脳動脈瘤 <input type="checkbox"/> アミロイド血管症 <input type="checkbox"/> 脳及び脊髄腫瘍 <input type="checkbox"/> 外傷 <input type="checkbox"/> 脳脊髄液減少症 <input type="checkbox"/> 脊髄管内の腫瘍性疾患・硬膜嚢腫 <input type="checkbox"/> その他の病変 ()	<input type="checkbox"/> 脳動脈/脳動脈瘤 <input type="checkbox"/> アミロイド血管症 <input type="checkbox"/> 脳及び脊髄腫瘍 <input type="checkbox"/> 外傷 <input type="checkbox"/> 脳脊髄液減少症 <input type="checkbox"/> 脊髄管内の腫瘍性疾患・硬膜嚢腫 <input type="checkbox"/> その他の病変 ()
治療	なし・あり	なし・あり	なし・あり	なし・あり	なし・あり
治療内容	<input type="checkbox"/> 対症療法のみ <input type="checkbox"/> 外科的治療 (術式) <input type="checkbox"/> キレート剤 (薬品名) <input type="checkbox"/> 止血剤 (薬品名) <input type="checkbox"/> その他の治療 ()	<input type="checkbox"/> 対症療法のみ <input type="checkbox"/> 外科的治療 (術式) <input type="checkbox"/> キレート剤 (薬品名) <input type="checkbox"/> 止血剤 (薬品名) <input type="checkbox"/> その他の治療 ()	<input type="checkbox"/> 対症療法のみ <input type="checkbox"/> 外科的治療 (術式) <input type="checkbox"/> キレート剤 (薬品名) <input type="checkbox"/> 止血剤 (薬品名) <input type="checkbox"/> その他の治療 ()	<input type="checkbox"/> 対症療法のみ <input type="checkbox"/> 外科的治療 (術式) <input type="checkbox"/> キレート剤 (薬品名) <input type="checkbox"/> 止血剤 (薬品名) <input type="checkbox"/> その他の治療 ()	<input type="checkbox"/> 対症療法のみ <input type="checkbox"/> 外科的治療 (術式) <input type="checkbox"/> キレート剤 (薬品名) <input type="checkbox"/> 止血剤 (薬品名) <input type="checkbox"/> その他の治療 ()
治療後改善の有無	なし・あり・不明	なし・あり・不明	なし・あり・不明	なし・あり・不明	なし・あり・不明
診断確定の有無	なし・あり	なし・あり	なし・あり	なし・あり	なし・あり
介護認定の有無	なし・あり 英文訳・要介護 級	なし・あり 英文訳・要介護 級	なし・あり 英文訳・要介護 級	なし・あり 英文訳・要介護 級	なし・あり 英文訳・要介護 級

【目的】

脳表ヘモジデリン沈着症の本邦における治療実態、具体的な使用薬剤などの把握

本疾患の適切な治療の検討および公的補助の活用の周知

【成果】

1. 日本神経学会認定専門医を対象とし、各症例に関するアンケートを作成し、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、非典型の各型に対して行われている治療内容(使用薬剤、術式など)について明らかにした。3. 本邦において本疾患に対し積極的に治療が行われているにも関わらず、担当医らが効果を実感しうる治療法は未だ存在せず、このような現状では難病申請による経済的補助も含めた包括的な患者サポートが重要であると考えられた。

軸索型ニューロパチーを伴う脊髄小脳変性症の新規原因遺伝子COA7の同定

研究分担者 高嶋 博 鹿児島大学 脳神経内科・老年病学

【目的】

原因未同定の脊髄小脳変性症および遺伝性ニューロパチーの症例を対象に次世代シーケンサーを用いた網羅的遺伝解析を行い、新規原因遺伝子を同定し、その遺伝子の機能および臨床像を明らかにする。

【成果】

1. 次世代シーケンサーを用いて、ニューロパチーを伴う脊髄小脳変性症の新規原因遺伝子COA7 (Cytochrome c oxidase assembly factor 7)を同定した(図1)。
2. COA7はミトコンドリア呼吸鎖複合体のアセンブリに関与し、COA7変異は呼吸鎖複合体酵素活性の低下を引き起こし、ショウジョウバエ疾患モデルでは、運動能力低下や寿命短縮、神経筋接合部のシナプス形態異常を誘導することを明らかにした(図2)。
3. COA7変異症例は、軸索型ニューロパチーと脊髄小脳変性症の臨床的特徴を併せもつことを明らかにし、spinocerebellar ataxia with axonal neuropathy (SCAN) type 3と命名し、新しい表現型を確立した(図3)。

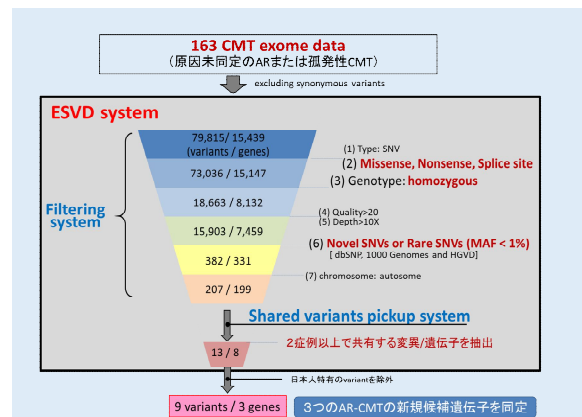


図1:新規原因遺伝子COA7同定のプロセス

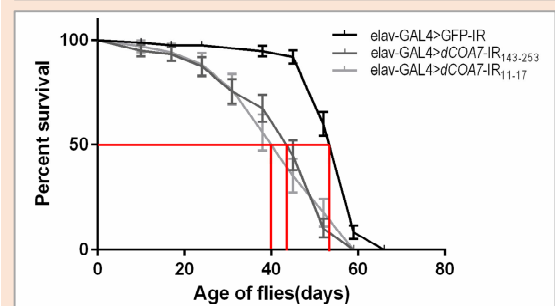
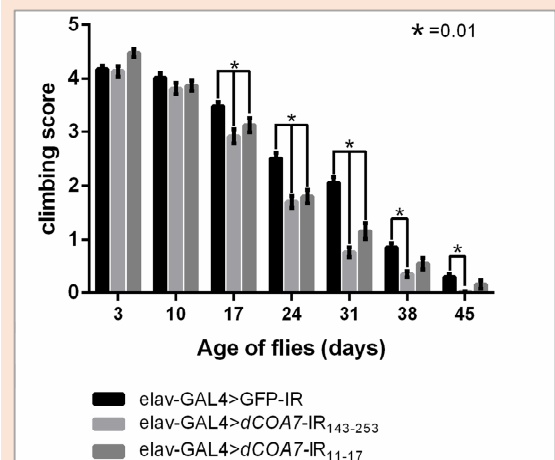


図2:ショウジョウバエ疾患モデル (運動能力低下や寿命短縮を誘導)

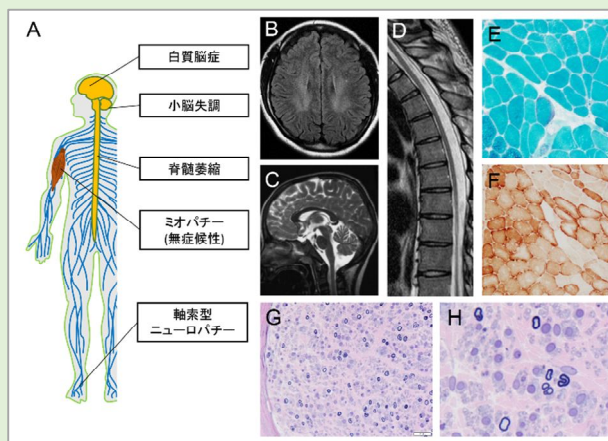


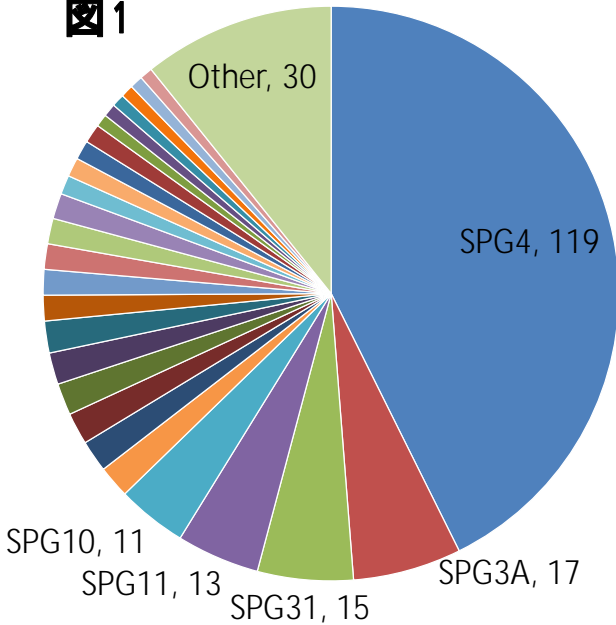
図3:SCAN3の臨床像

JASPAC

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

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

図1



全国47都道府県 283施設
登録済み家系 736
HSP遺伝子診断 (H.30.12.6現在) 279

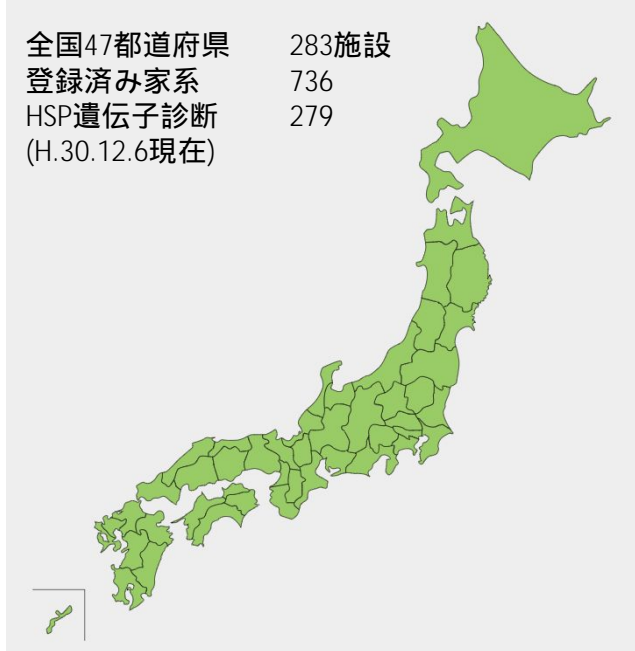
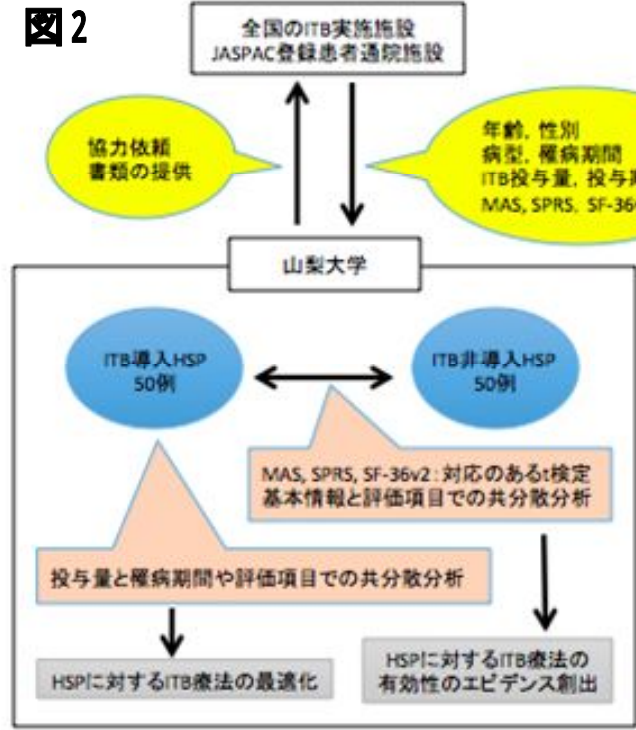


図2



【目的】

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

【成果】

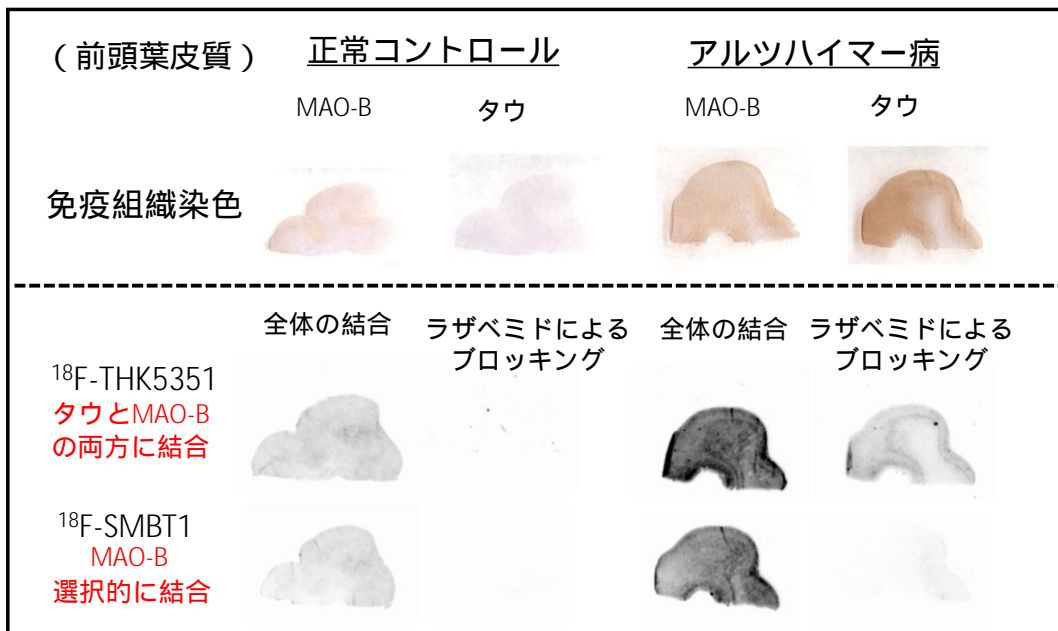
- これまでに736家系の臨床情報を収集し, 279例の遺伝子診断が終了した. SPG4, SPG3A, SPG31, SPG11, SPG10に加え, 他51病型の遺伝子を同定した(図1).
- HSPの臨床評価のためSPRS (Spastic paraplegia rating scale) 日本語版を作成した
- 2018年7月からHSPに対するITB療法の全国多施設共同研究を開始した(図2)

モノアミン酸化酵素B(MAO-B) PETプローブ ¹⁸F-SMBT1の開発

研究分担者 武田 篤 国立病院機構仙台西多賀病院 神経内科学

【背景】

多系統萎縮症ではアストロサイトに多く局在するMAO-B濃度が被殻、黒質で増加している



【目的】

MAO-B選択的PETプローブの開発

【成果】

¹⁸F-THK5351を改良し開発した¹⁸F-SMBT1は、アルツハイマー病患者においてMAO-B阻害剤であるラザベミドによるブロッキングでほぼ完全に消失することから、タウ凝集体には結合せず、MAO-Bに選択的に結合する

【今後の予定】

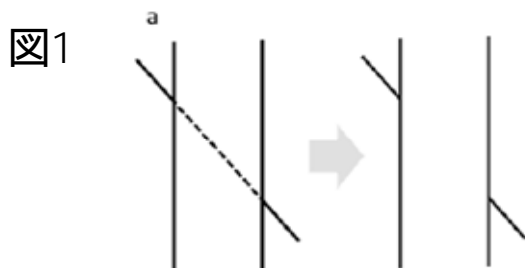
¹⁸F-SMBT1 PETを用いて多系統萎縮症患者の生体脳内のMAO-Bを可視化する

小脳障害におけるCerebellar Cognitive Affective Syndrome

研究分担者: 田中 章景 (横浜市立大学)

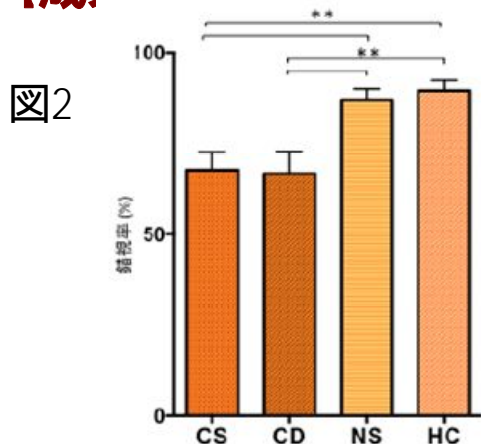
【目的】

小脳損傷がPoggendorff図形(図1)の錯視知覚に与える影響について明らかにする



Poggendorff錯視図形. 斜めの直線を隠すと, 線はつながっていないように見える(錯視あり)

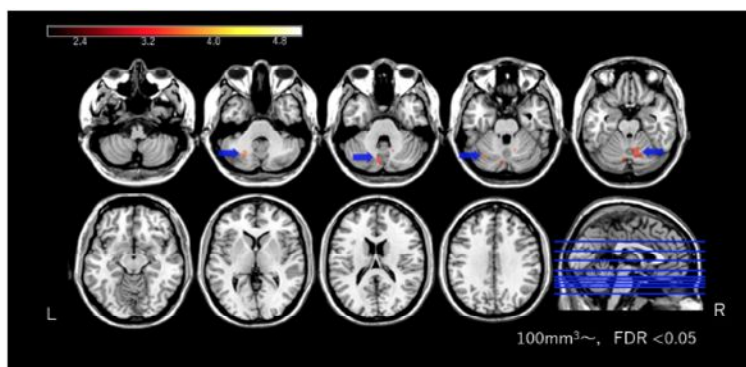
【成果】



小脳障害群では非障害群に比べて有意に錯視率が低い(図2)

CS: cerebellar stroke, n=24
CD: cerebellar degeneration, n=20
NS: non-cerebellar stroke, n=31
HC: healthy control, n=18
** : p<0.01

図3



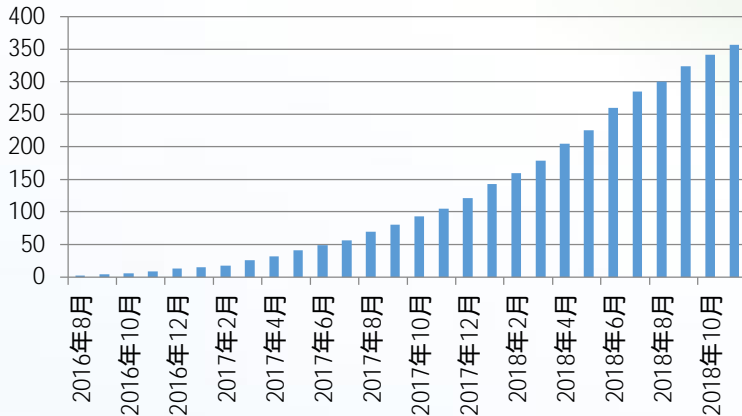
錯視率変化と小脳後内側病変が関連している(図3)

3000回の permutation test と false discovery rate による多重比較補正を行い, 有意水準は $p < 0.05$ とした. 100mm^3 以上の病巣クラスターを図示した. (矢印)

多系統萎縮症の患者登録・自然歴調査

研究分担者 辻 省次 東京大学医学部附属病院 分子神経学

• MSAレジストリー



MSAレジストリーの登録人数は増加が続いている。
今後も増加を見込んでいる。

• 日本語版UMSARS

UMSARSの日本語版を作成し、信頼性と妥当性の検討を行っている。

APPENDIX: UNIFIED MSA RATING SCALE (UMSARS) Part I: Historical Review

Rate the average functional situation for the past 2 weeks (unless specified) according to the patient and caregiver interview. Indicate the score that best fits with the patient status. Rate the function independently from the nature of the signs.

- Speech
 - 0 Not affected.
 - 1 Mildly affected. No difficulties being understood.
 - 2 Moderately affected. Sometimes (less than half of the time) asked to repeat statements.
 - 3 Severely affected. Frequently (more than half of the time) asked to repeat statements.
 - 4 Unintelligible most of the time.
- Swallowing
 - 0 Normal.
 - 1 Mild impairment. Choking less than once a week.
 - 2 Moderate impairment. Occasional food aspiration with choking more than once a week.
 - 3 Marked impairment. Frequent food aspiration.
 - 4 Nasogastric tube or gastrostomy feeding.

CK Wenning, et al. Development and validation of the Unified Multiple System Atrophy Rating Scale (UMSARS). Movement Disorder 2004;19:1391-1402

統一日本語版 UMSARS

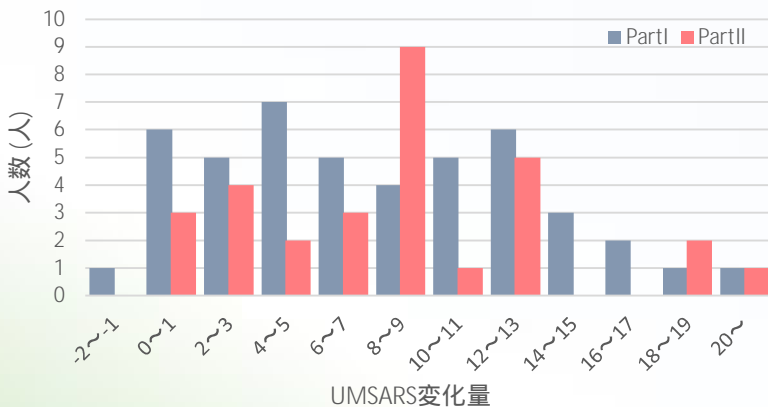
Part I 病態による日常生活動作の評価

文中に指定がないかぎり質問前2週間の平均的な機能を、患者本人および介護者への質問により評価する。患者の状態に最もよく当てはまる評点を選ぶ。臨床徴候とは独立して、患者の機能を評価する。

- 会話
 - 0 障害なし。
 - 1 軽度の障害はあるが、よく聞き取れる。
 - 2 中等度の障害。ときどき聞き逃される(2回に1回以下)。
 - 3 重度の障害。しばしば聞き逃される(3回に1回を超える)。
 - 4 ほとんど理解不能。
- 嚥下
 - 0 正常。
 - 1 軽度の障害。むせは週に1回未満。
 - 2 中等度の障害。食物の誤嚥によるむせが週に1回を超える。
 - 3 重度の障害。しばしば食事を誤嚥する。
 - 4 経鼻胃管ないし胃瘻による栄養。

• 多系統萎縮症の自然歴

登録12ヶ月後のUMSARS変化量



30名の12ヶ月後のUMSARS part I, part II の変化量を評価した。欧米の既報よりも、変化量が大きいい傾向があり、発症早期の症例が多く登録されていることを反映している可能性も考えられ、登録症例を増やして、さらに検討する。

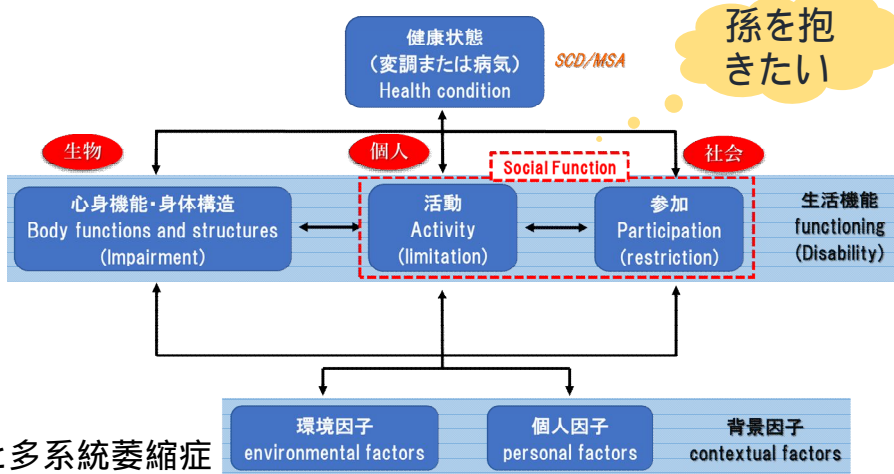
	12ヶ月後変化量の中央値(平均値)
Part I	7 (7.74)
Part II	8 (8.4)

SCD・MSAに対するリハビリテーションの検証と開発・普及

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, 藤本宏明, 乙宗宏範, 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】

SCDにおけるリハビリテーション効果の新たな評価指標として(図1)、Goal Attainment Scale (GAS)を導入し(図2)、重症度や病期に応じたリハビリテーション介入の最適化を図る。



【成果】

1. 脊髄小脳変性症8例と多系統萎縮症4例の約4週間の短期集中リハ前後のGASのデータを収集した。

図1 ICFとSocial Function

患者・家族と「目標」、「段階付け」、「重みづけ(重要性、難しさ)」を設定

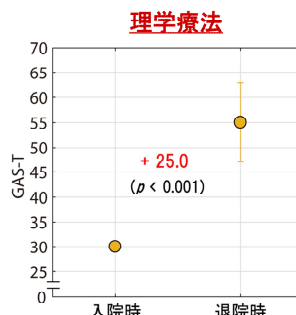
図2 個別化された目標設定

Tスコアに変換

図3 GAS-Tスコアの変化

スコア 目標: 孫を抱いてあやしたい(重要性:2、難しさ:3)

- +2 調整された車椅子であれば孫を抱いて10分の座位保持ができる
- +1 調整された車椅子、ベビースリング無しで孫を抱いて5分の座位が保持できる
- ±0 調整された車椅子、ベビースリング使用で孫を抱いて5分の座位が保持できる **退院時**
- 1 調整された車椅子で座位保持はできるが、孫を抱えることはできない
- 2 標準的な車椅子では座位保持が崩れており、孫を抱えることはできない **入院時**



目標である座位機能を獲得するために、運動失調、筋力、座位保持能力、シーティング、動作指導などにアプローチする

2. GASは理学療法、作業療法、言語聴覚療法における個別性のある目標設定とその評価に有用であることを確認した(図3)。さらに具体的な目標に関しては、ICFコードに紐づけると(表1)、客観性を持った分類が可能であった。

表1 ICFコード分類の内訳

GAS目標	ICF章	ICFコード	頻度 (n=12)	
			理学療法	言語聴覚療法
歩行	運動・移動	d4500 - 短距離歩行	5 (42%)	
四つ這いでの移動	運動・移動	d4550 - 這うこと	1 (8%)	
階段昇降	運動・移動	d4551 - 登り降りすること	1 (8%)	
屋外歩行	運動・移動	d4602 - 屋外の移動	1 (8%)	
ホースを持って歩行	運動・移動	d4301 - 持ち上げることと運ぶこと	1 (8%)	
トイレへの移乗	運動・移動	d4200 - 移乗	1 (8%)	
立ち上がり	運動・移動	d4104 - 立つこと	1 (8%)	1 (8%)
姿勢の保持	運動・移動	d4154 - 立位の保持	1 (8%)	1 (8%)
床からの立ち上がり	運動・移動	d4108 - 特定の基本的な姿勢の変換	1 (8%)	1 (8%)
トイレ動作	セルフケア	d5401 - 排泄の管理	1 (8%)	
更衣	セルフケア	d5400 - 衣服を着ること	1 (8%)	
洗体、洗顔	セルフケア	d5100 - 自分の一部の身体を洗うこと	2 (17%)	
食事、嚥下	セルフケア	d550 - 食べること	1 (8%)	1 (8%)
調理動作	家庭生活	d6300 - 調理	2 (17%)	
孫を抱く	コミュニティライフ	d9205 - 社交	1 (8%)	
絵を描く	コミュニティライフ	d9202 - 芸術と文化	1 (8%)	
歌唱	コミュニティライフ	d9204 - 趣味		1 (8%)
電話の明瞭度	コミュニケーション	d330 - 話すこと		8 (67%)
電話	コミュニケーション	d3500 - 会話の開始		1 (8%)
自主練習の定着	一般的な課題と要求	d2301 - 日課の管理		1 (8%)

特発性小脳失調症 (IDCA) の全国実態調査

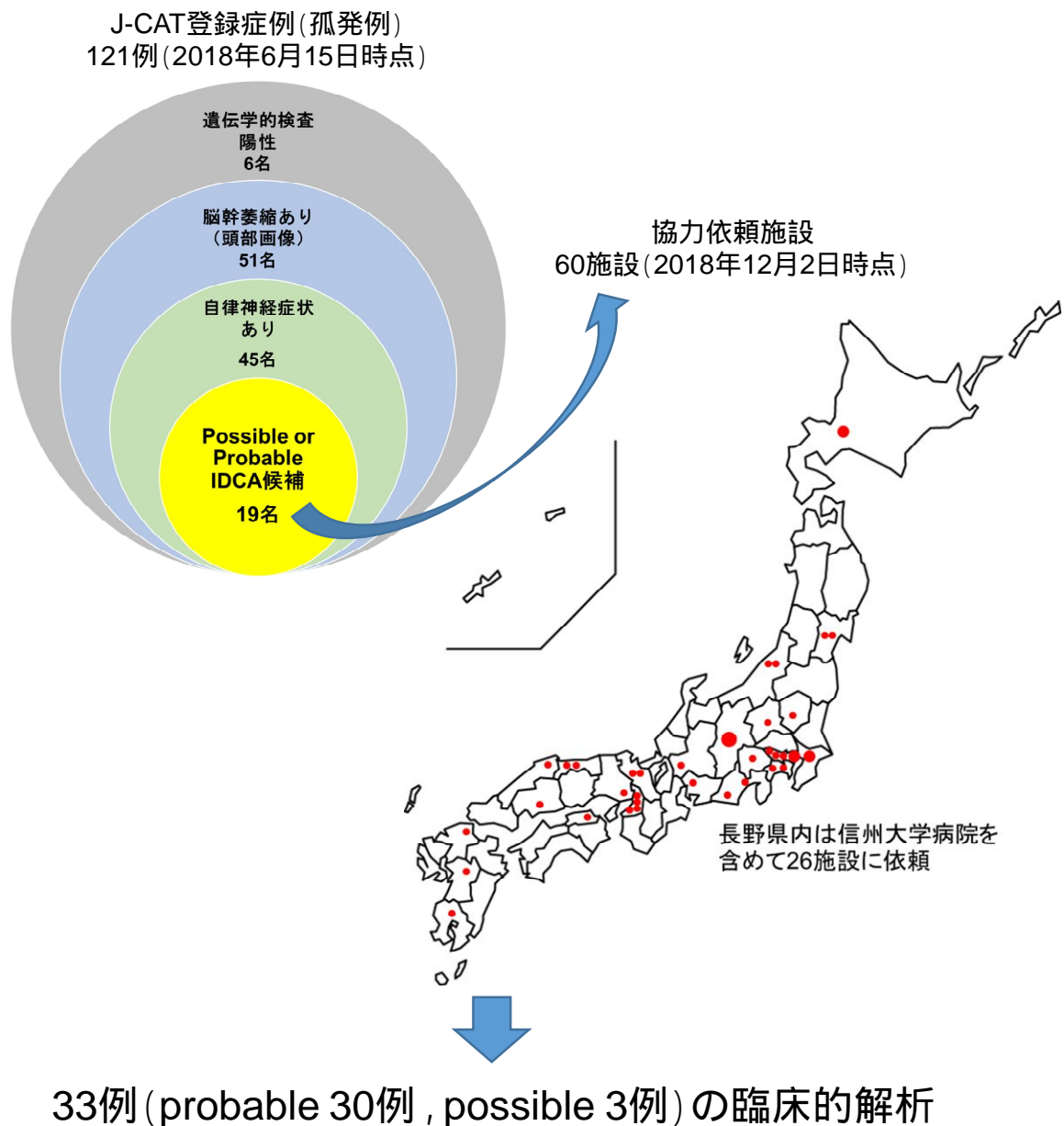
研究分担者: 吉田邦広, 中村勝哉, 松嶋 聡, 関島良樹, 桑原 聡, 高橋祐二, 佐々木秀直, 水澤英洋

【目的】 特発性小脳失調症 (idiopathic cerebellar ataxia, IDCA) の全国的な実態調査

【方法】

- J-CAT登録症例中の孤発性患者121名の追跡調査, および運動失調班 (医療基盤班) の班員, personal communication (吉田邦広) により全国からの情報提供を集積した.
- 情報提供には所定の臨床調査シートを用いた.

【成果】 2018年12月時点で, 全国から40例の情報提供があった. うち主要項目を満たさない14例, 除外項目に抵触する可能性のある3例を除外 → 33例 (probable 30例, possible 3例) を集積.



3軸加速度計を用いた，小脳失調症の臨床的バイオマーカー研究

研究分担者: 吉田邦広, 松嶋 聡, 中村勝哉, 関島良樹

【目的】 失調性歩行の客観的・定量的評価法として加速度データに着目し，病型毎の重症度の経時変化を反映するバイオマーカーとしての有用性を検証する。

【方法】 健常群と患者群(SCA/MSA-C患者)に対し，腰部に3軸加速度計を装着し，10m歩行における加速度データを解析した。計測パラメータとして表2に挙げる10種類を得た。患者群の計測データに対して主成分分析を行い，主成分負荷量と個々の計測値から被験者ごとに主成分得点値を計算した。一部の患者群において約6ヶ月の間隔で同様の計測を繰り返し，経時変化を検討した。

【成果】 2018年11月時点で，初回計測を終了したのは健常群58名，患者群89名。49名に対して複数回の計測を行った(表1)。SARAと比較して短期間における変化の鋭敏性の検討は必要だが，加速度データはリアルタイムに歩行能力を反映した失調性歩行の重症度評価法となり得る。

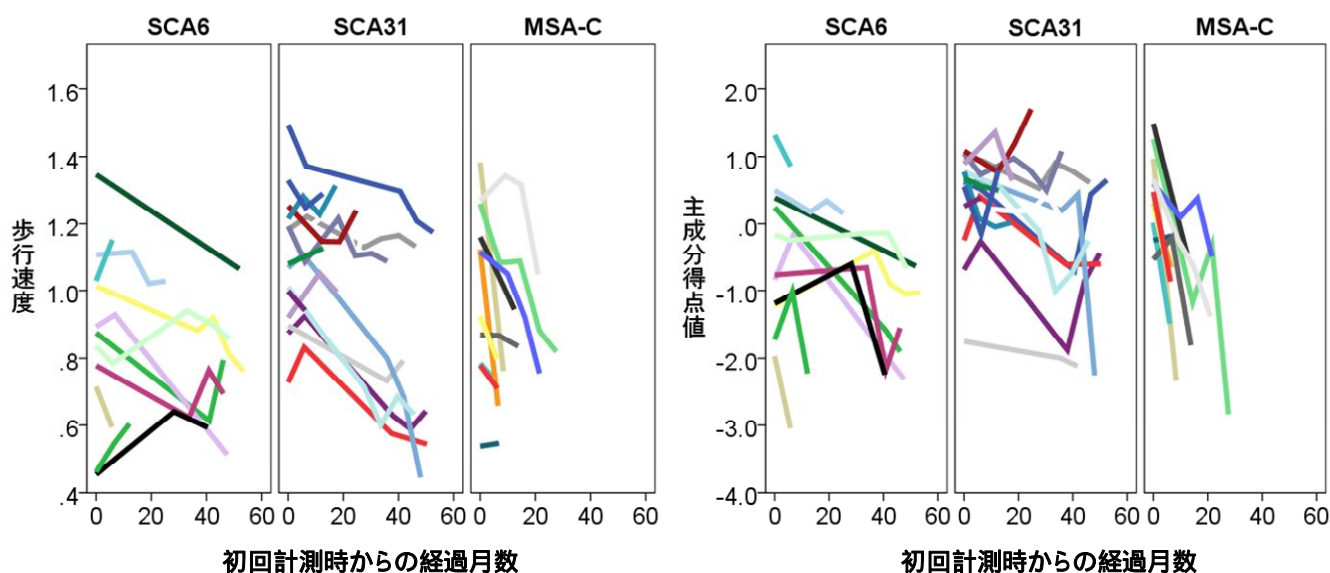
表1 計測対象者の内訳

疾患名	初回計測 (n = 89)		複数回計測 (n = 49)	
	人数	罹病期間 (年)	人数	計測期間の 範囲 (月)
SCA6	17	14.6 ± 10.2	12	5.4 ~ 52.5
SCA31	23	6.9 ± 4.2	15	5.4 ~ 52.5
MSA-C	18	1.5 ± 1.1	11	6.0 ~ 27.6
IDCA	16	6.4 ± 6.1	7	6.1 ~ 53.6
SCA2	2	8.0 ± 4.2	2	35.0 ~ 40.5
MJD	3	11.3 ± 9.0	2	6.3 ~ 13.7
その他	10	SCA1: 1名, 遺伝子検査未施行: 9名		

表2 主成分分析結果

計測パラメータ	第1主成分	第2主成分
歩行速度	0.589	0.759
ステップ長	0.548	0.654
Cadence	0.332	0.548
規則性(前後軸)	0.927	-0.013
規則性(上下軸)	0.909	0.107
対称性(前後軸)	0.800	0.020
対称性(上下軸)	0.784	0.103
動揺性(前後軸)	0.088	0.933
動揺性(左右軸)	-0.338	0.822
動揺性(上下軸)	-0.049	0.926

図1 初回計測時からの歩行速度と主成分得点値の変化 (SCA6, SCA31, MSA-C)



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¹ 研究協力者: 市川 学², 佐藤洋子³
 (1 国立保健医療科学院, 2 芝浦工業大学, 3 防衛医科大学校)

図1 データ解析用人工知能の構築

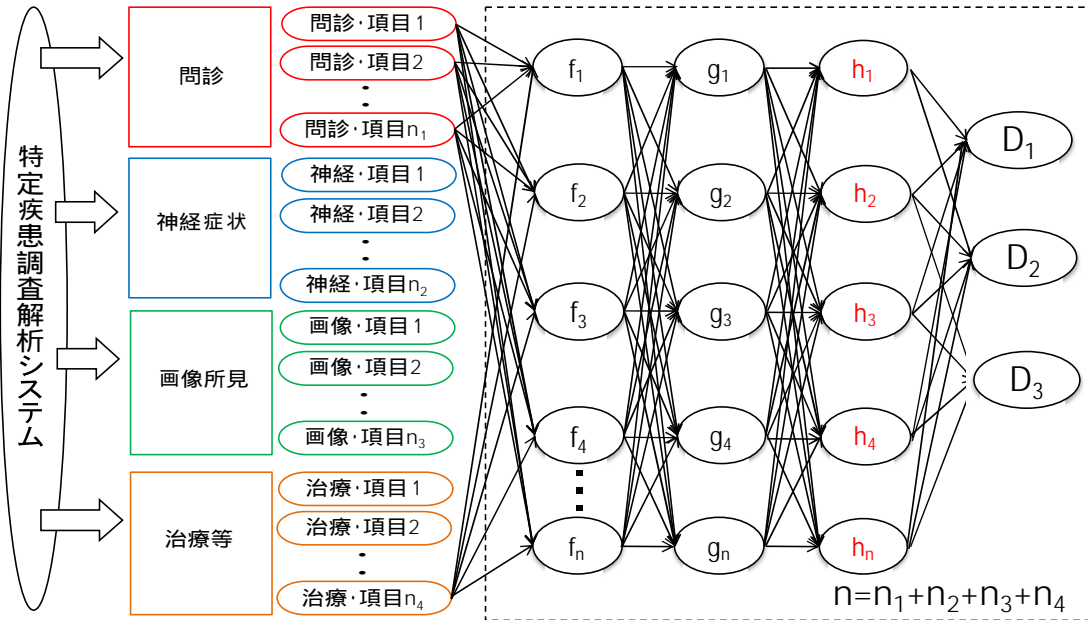
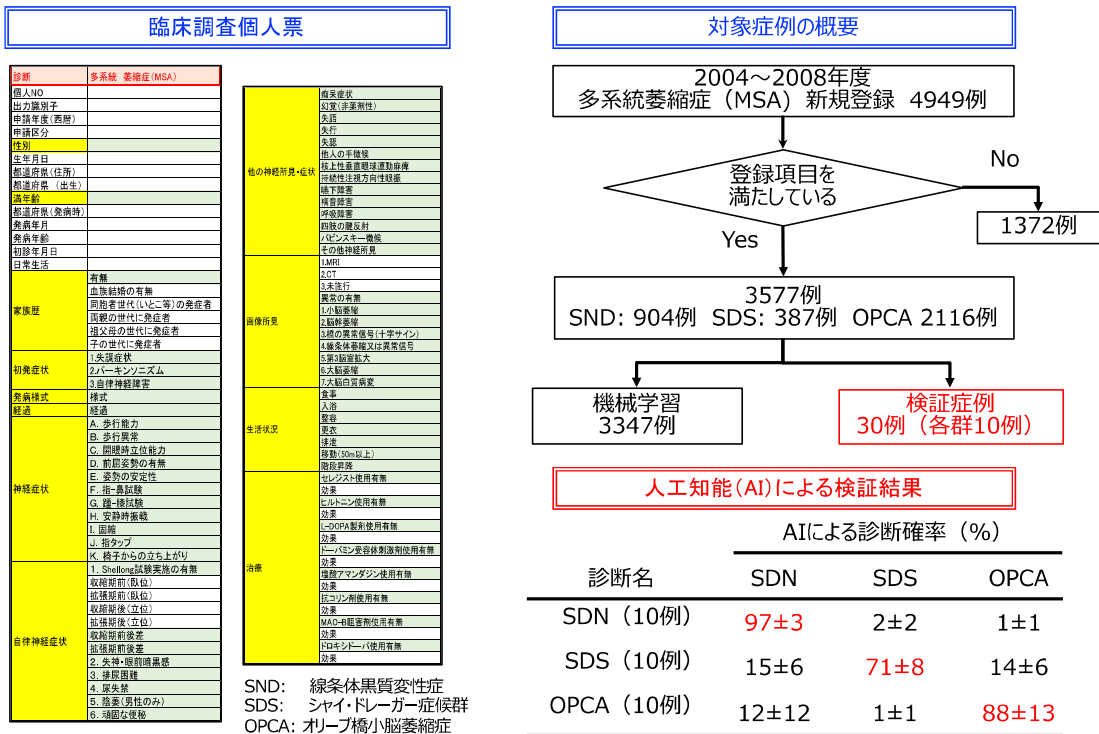
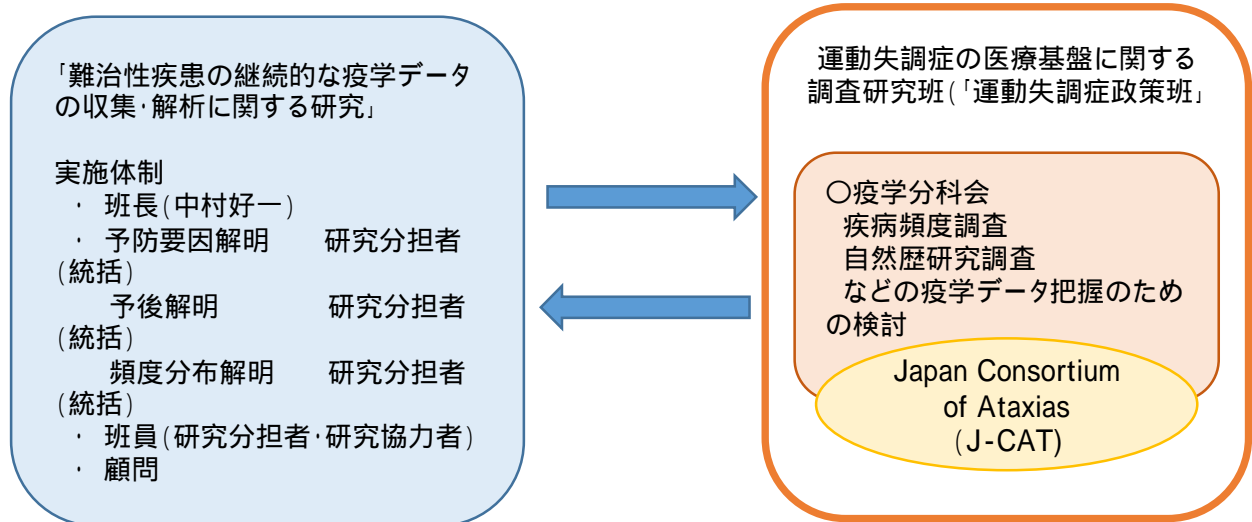


図2 既存症例を用いた機械学習による解析結果



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J-CAT自然歴研究の推進など、本研究班での疫学データ把握・分析のための体制の構築ができています。

運動失調症の患者登録・自然歴調査J-CAT

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

【目的】 必要な臨床情報を伴う患者登録の向上 重要な病型の前向き自然歴研究における分子遺伝学的研究
遺伝子検査による診断精度 遺伝子異常未確定例における分子遺伝学的研究

図1 累積登録件数

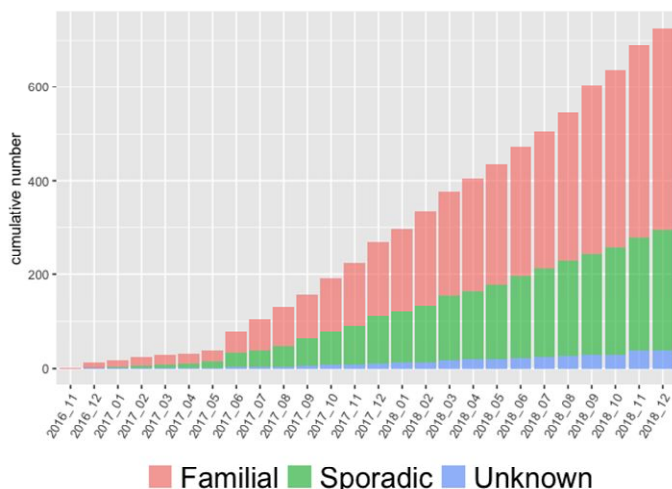


図2 遺伝子検査結果

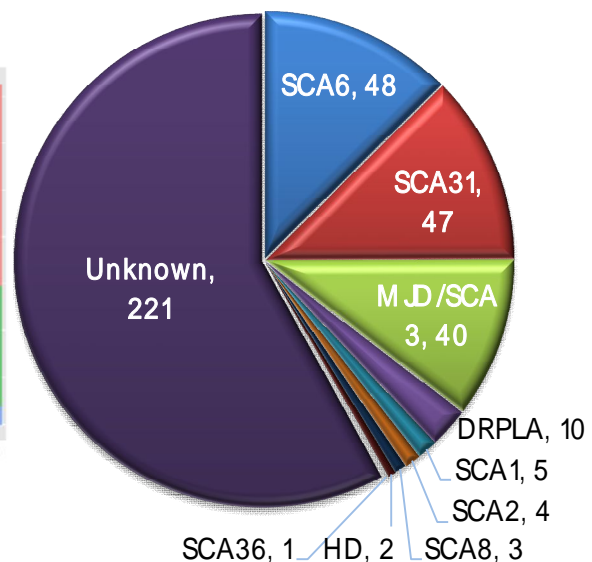
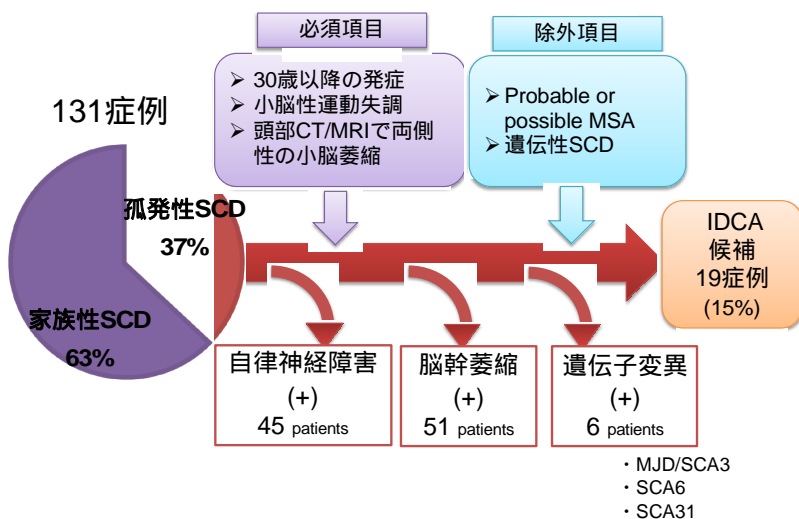


図3 J-CAT活用例
特発性失調症(IDCA)症例の抽出



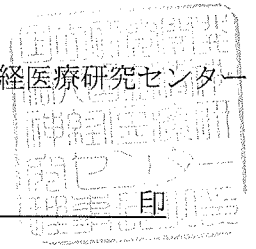
【成果】

- 2018年12月時点で817例の登録を達成した(図1)。
- 取得検体全例に遺伝子検査を実施し、40%で診断を確定した(図2)。
- 本研究班で提唱した特発性失調症の診断基準に当てはまる症例を抽出し、疫学・自然歴研究に活用した(図3)。

平成 30 年 3 月 4 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立精神・神経医療研究センター
所属研究機関長 職名 理事長
氏名 水澤 英洋 印



次の職員の平成 30 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
2. 研究課題名 運動失調症の医療基盤に関する調査研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 理事長
(氏名・フリガナ) 水澤 英洋・ミズサワ ヒデヒロ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立精神・神経医療研究センター	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立精神・神経医療研究センター	<input type="checkbox"/>
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	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

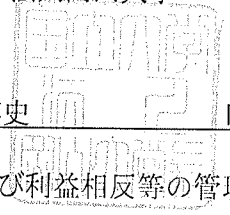
平成31年 3月13日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人岡山大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 榎野 博史 印



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 2. 研究課題名 運動失調症の医療基盤に関する調査研究
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 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・フリガナ) 阿部康二 ・アベコウジ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	岡山大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	岡山大学	<input type="checkbox"/>
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	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

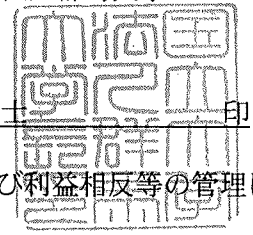
(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人群馬大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 平塚 浩一



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）2. 研究課題名 運動失調症の医療基盤に関する調査研究3. 研究者名（所属部局・職名） 大学院医学系研究科 教授（氏名・フリガナ） 池田佳生（イケダ ヨシオ）

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	群馬大学（臨床試験審査委員会）	<input type="checkbox"/>
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	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること （指針の名称： ）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査の場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由： ）
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合は委託先機関： ）
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由： ）
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> （有の場合はその内容： ）

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年3月28日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人東京医科歯科大学
所属研究機関長 職名 学長
氏名 吉澤靖之 印

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 研究課題名 運動失調症の医療基盤に関する調査研究
- 研究者名 (所属部局・職名) 医学部附属病院 長寿・健康人生推進センター・教授
(氏名・フリガナ) 石川 欽也 (イシカワ キンヤ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	東京医科歯科大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
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	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年 3 月 5 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 公立大学法人福島県立医科大学

所属研究機関長 職名 理事長

氏名 竹之下誠一



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業)
2. 研究課題名 運動失調症の医療基盤に関する調査研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部 神経再生医療学講座・教授
(氏名・フリガナ) 宇川義一・ウガワヨシカズ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	福島県立医科大学	<input type="checkbox"/>
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	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

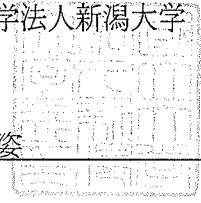
平成31年3月29日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人新潟大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 高橋 姿 印



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 研究課題名 運動失調症の医療基盤に関する調査研究
- 研究者名 (所属部局・職名) 新潟大学脳研究所・教授
(氏名・フリガナ) 小野寺 理・オノデラ オサム

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	新潟大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
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	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年 3 月 29 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 **名古屋大学**

所属研究機関長 職名 **大学院医学系研究科長**

氏名 **門松健治** 印

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 研究課題名 運動失調症の医療基盤に関する調査研究
- 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学系研究科 ・ 教授
(氏名・フリガナ) 勝野 雅央 ・ カツノ マサヒサ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	名古屋大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	名古屋大学	<input type="checkbox"/>
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	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

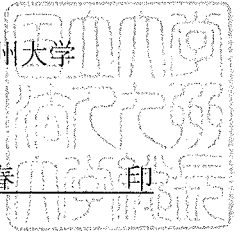
国立保健医療科学院長 殿

平成 30 年 3 月 20 日

機関名 国立大学法人九州大学

所属研究機関長 職名 総長

氏名 久保千春 印



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 研究課題名 運動失調症の医療基盤に関する調査研究
- 研究者名（所属部局・職名） 大学院医学研究院・教授
(氏名・フリガナ) 吉良 潤一・キラ ジュンイチ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
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	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年1月29日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人千葉大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 徳久 剛史 印

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 2. 研究課題名 運動失調症の医療基盤に関する調査研究
- 3. 研究者名（所属部局・職名） 大学院医学研究院・教授
 （氏名・フリガナ） 桑原 聡（クワバラ サトシ）

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	千葉大学	<input type="checkbox"/>
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	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること （指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

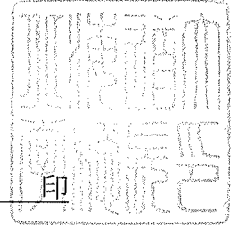
6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> （有の場合はその内容：)

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 北海道大学
 所属研究機関長 職名 総長職務代理
 氏名 笠原 正典



次の職員の平成 30 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
2. 研究課題名 運動失調症の医療基盤に関する調査研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学研究院・特任教授
 (氏名・フリガナ) 佐々木 秀直・ササキ ヒデナオ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	北海道大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	北海道大学病院	<input type="checkbox"/>
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	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容：)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
 ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

厚生労働科学研究費 担当者様

倫理審査状況等の報告書（押印版）を返送します。

※総長名について

名和総長が休職中のため、「国立大学法人北海道大学組織規則 第4条2 理事は、総長に事故があるときはその職務を代理し、総長が欠員のときはその職務を行う。」に基づき、「総長職務代理 笠原 正典」名で発行しています。

本件担当

医学系事務部会計課外部資金担当 関藤

内線：5516

メール：gaibu@med.hokudai.ac.jp

国立保健医療科学院長 殿

機関名 埼玉医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 別所 正美 印



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 研究課題名 運動失調症の医療基盤に関する調査研究
- 研究者名（所属部局・職名） 埼玉医科大学・医学部・教授
（氏名・フリガナ） 高尾 昌樹・タカオマサキ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	埼玉医科大学国際医療センター	<input type="checkbox"/>
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	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容：)

（留意事項） ・ 該当する□にチェックを入れること。
・ 分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

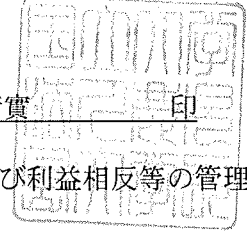
平成 31 年 3 月 7 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人鹿児島大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 前田 芳實 印



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
2. 研究課題名 運動失調症の医療基盤に関する調査研究
3. 研究者名（所属部局・職名） 大学院医歯学総合研究科・教授
（氏名・フリガナ） 高嶋 博（タカシマ ヒロシ）

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	鹿児島大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
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	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査の場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。

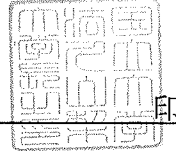
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年 3 月 25 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人 山梨大学
所属研究機関長 職名 学長

氏名 島田 眞路 印



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
2. 研究課題名 運動失調症の医療基盤に関する調査研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院総合研究部医学域神経内科学講座・教授
(氏名・フリガナ) 瀧山 嘉久・タキヤマ ヨシヒサ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	山梨大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
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	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年 3月 28日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 (独) 国立病院機構仙台西多賀病院
所属研究機関長 職 名 院長
氏 名 武田 篤 印

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業)
2. 研究課題名 運動失調症の医療基盤に関する調査研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 臨床研究部・院長
(氏名・フリガナ) 武田 篤・タケダ アツシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	東北大学臨床研究倫理委員会	<input type="checkbox"/>
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	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

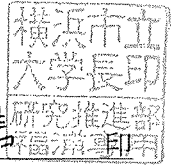
当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年 3月 22日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 横浜市立大学
所属研究機関長 職名 学長
氏名 窪田 吉信



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
2. 研究課題名 運動失調症の医療基盤に関する調査研究
3. 研究者名（所属部局・職名） 大学院医学研究科・教授
(氏名・フリガナ) 田中 章景・タナカ フミアキ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	横浜市立大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	横浜市立大学	<input type="checkbox"/>
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	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容：)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

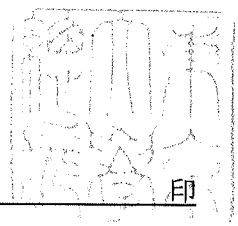
平成 31 年 2 月 8 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東京大学

所属研究機関長 職名 総長

氏名 五神 真



次の職員の平成 30 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業)
- 2. 研究課題名 運動失調症の医療基盤に関する調査研究
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部附属病院・特任教授
(氏名・フリガナ) 辻 省次・ツジ ショウジ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	東京大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	東京大学	<input type="checkbox"/>
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	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

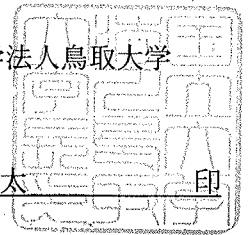
当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する口にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年1月31日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人鳥取大学
所属研究機関長 職名 学長
氏名 豊島 良太 印



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 2. 研究課題名 運動失調症の医療基盤に関する調査研究
- 3. 研究者名 （所属部局・職名）医学部・脳神経医科学講座・脳神経内科学分野・教授
（氏名・フリガナ）花島 律子・ハナジマ リツコ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
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	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査の場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容：)

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

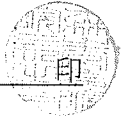
平成31年 3月 10日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 社会医療法人 大道会 森之宮病院

所属研究機関長 職名 理事長・院長

氏名 大道 道大



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 2. 研究課題名 運動失調症の医療基盤に関する調査研究
- 3. 研究者名（所属部局・職名）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・院長代理
 （氏名・フリガナ） 宮井 一郎・ミヤイイ チロウ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	大道会森之宮病院	<input type="checkbox"/>
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	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること （指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

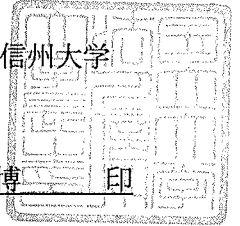
当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> （有の場合はその内容：)

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年 3月28日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人信州大学
所属研究機関長 職名 学長
氏名 濱田州博 印



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 2. 研究課題名 運動失調症の医療基盤に関する調査研究
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 信州大学医学部 神経難病学講座・特任教授
(氏名・フリガナ) 吉田 邦広 (ヨシダ クニヒロ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	信州大学医倫理委員会	<input type="checkbox"/>
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	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

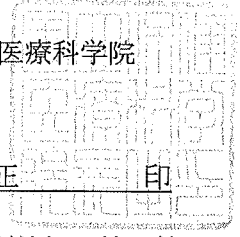
平成 31 年 3 月 26 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立保健医療科学院

所属研究機関長 職名 院長

氏名 福島 靖正 印



次の職員の平成 30 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

2. 研究課題名 運動失調症の医療基盤に関する調査研究

3. 研究者名（所属部局・職名） 健康危機管理研究部・部長

（氏名・フリガナ） 金谷 泰宏・カナタニ ヤスヒロ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
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	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること （指針の名称： ）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

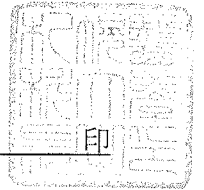
当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由： ）
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合は委託先機関： ）
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由： ）
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> （有の場合はその内容： ）

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年3月8日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 札幌医科大学
所属研究機関長 職名 学長
氏名 塚本 泰司



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 研究課題名 運動失調症の医療基盤に関する調査研究
- 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・教授
(氏名・フリガナ) 大西 浩文・オオニシ ヒロフミ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
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	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

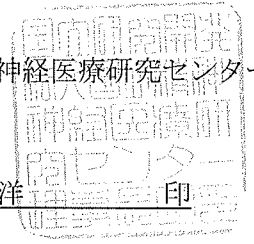
当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成 30 / 年 3 月 4 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立精神・神経医療研究センター
所属研究機関長 職名 理事長
氏名 水澤 英洋



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
2. 研究課題名 運動失調症の医療基盤に関する調査研究
3. 研究者名（所属部局・職名） 病院・脳神経内科診療部長
(氏名・フリガナ) 高橋 祐二・タカハシ ユウジ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立精神・神経医療研究センター	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立精神・神経医療研究センター	<input type="checkbox"/>
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	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。