

厚生労働科学研究費補助金

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

令和元年度 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

令和2年(2020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. 表現促進現象を認めたAsidan (SCA36) の1家系…………… 22  
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…………… 24  
池田 佳生（群馬大学大学院医学系研究科）
3. 後索性失調と前庭性障害を伴う小脳失調症の1例について…………… 27  
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…………… 31  
宇川 義一（福島県立医科大学医学部）
5. ゲノム編集を用いたDRPLA (Dentatorubral-Pallidoluysian Atrophy)の治療戦略研究…………… 35  
小野寺 理（新潟大学脳研究所）
6. 脊髄小脳変性症における上肢運動失調症の定量評価に関する研究…………… 38  
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…………… 42  
吉良 潤一（九州大学大学院医学研究院）
8. MSA-Cにおいて”Hot cross bun” sign は起立性低血圧よりも早期に出現する…………… 46  
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…………… 48  
佐々木 秀直（北海道大学大学院医学研究院）
10. 小児期発症孤発性小脳性運動失調症の遺伝学的解析と小脳萎縮について…………… 52  
佐々木 征行（国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター病院）
11. 脳表ヘモシデリン沈着症の診断基準の構築の実態調査…………… 54  
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…………… 57  
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…………… 61  
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トレーサーの多系統萎縮症患者への応用に関する研究…………… 64  
武田 篤（国立病院機構仙台西多賀病院臨床研究部）
15. 運動失調症における軽微な失調症状の解析…………… 67  
田中 章景（横浜市立大学大学院医学研究科）

16. 多系統萎縮症の患者登録・自然歴調査	70
辻 省次 (東京大学医学部附属病院)	
17. 鳥取県における脊髄小脳変性症の臨床疫学調査	72
花島 律子 (鳥取大学医学部医学科)	
18. 脊髄小脳変性症に対する短期集中リハビリテーションの標準化プログラム作成の試み	74
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. 特発性小脳失調症患者の全国調査	79
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	82
金谷 泰宏 (東海大学医学部)	
22. J-CATを活用した自然歴研究における欠測データの取り扱いについての考察	84
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	87
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	92
IV. 研究報告会・分科会・小脳研究会プログラム	104
V. 特筆業績	112

厚生労働科学研究費補助金 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 国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター病院  
小児神経診療部 部長

佐々木 征行

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、臨床調査個人票のデータ収集・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：「特異性小脳

失調症(IDCA)」の診断基準案に基づく全国調査を推進し、IDCA の実態を明らかにした。多系統萎縮症の臨床評価 UMSARS の日本語版の信頼性・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、適正な自律神経障害・画像所見の判定基準を提唱した。小脳高次機能分科会にて CCAS Scale の日本語版原案を作成した。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月に刊行した診療ガイドラインについて、学会・講演会・総説等で周知を行い活用を推進した。リハビリテーション分科会にて SCD・MSA のリハビリテーションの現状等について関連学会を通してアンケート調査を行った。(3)疫学的研究 1：臨床調査個人票に基づきデータベースを作成して統計学的分析を行った。(4)疫学的研究 2：運動失調症の患者登録・自然歴調査 J-CAT(Japan Consortium of ATaxias)を運用し、1460例の登録を達成した。自然歴研究分科会を構成し SCA31, SCA1, IDCA の前向き研究を推進した。JASPAC 及び JAMSAC の従来の臨床試料収集も順調に進捗した。小児期発症の SCD の分子疫学解明を推進した。地域別の遺伝型頻度の調査を行った。SCA34・CANVAS・SCA36 の疫学を示した。COA7変異陽性症例の臨床・筋病理学的特徴を明らかにした。(5)診断支援：J-CAT809例の遺伝子検査を行い結果を報告した。診療に対する問い合わせに対応した。二次性失調症の鑑別のため、特に自己抗体の検査体制の整備を進めた。(6)バイオマーカー：赤外線深度センサー、サッケード課題、3次元触覚/力覚インターフェースデバイス、モーションキャプチャー、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。MAO-B 選択的 PET トレーサー<sup>18</sup>F-SMBT1 を開発し MSA に応用した。患者末梢血単球のバイオマーカーとしての有用性を検証した。(7)治療支援：ITB 療法の痙性対麻痺に対する治療効果を多施設共同研究で検証した。ゲノム編集による DRPLA の治療可能性を示した。アンケート結果に基づきリハビリテーション分科会にて統一メニューを作成してホームページで公開した。患者・家族会との協力・連携のため、普段から電話相談などを担当するとともに、研究報告会にも参加、発信してもらい交流を深めた。SCA Global、ARCA Global、MSA International などの国際コンソーシアムに参加し、国際的連携も推進した。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: IDCA診断基準<sup>1)</sup>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、Japan Consortium of ATaxias (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、高橋、水澤)

MSA 早期診断基準: 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。Gilman の診断基準で probable と診断された MSA 80名(MSA-C 41名、MSA-P 39名)と SCA3 24 名を対象とし、1.5T の MRI 装置で撮像した頭部 MRI の T2 強調画像を評価した。橋の異常信号を grade 0;信号変化なし、grade 1;縦の高信号あり、grade 2;十字の高信号ありに分類し、grade 1 あるいは grade 2 を HCB 陽性とした。また、MSA 80 名において、head-up tilt 試験における OH(収縮期血圧 30mmHg または拡張期血圧 15mmHg 以上の低下)と HCB の出現時期を Kaplan-Meier curve を用いて比較した。(水澤、佐々木、辻、桑原、勝野、高橋、ほか)

小脳高次機能:分科会を立ち上げて小脳疾患における高次機能評価の重要性、大脳-小脳連関と運動学習に関する課題、Schmahmann による CCAS-Scale の日本語訳について検討を行った。(水澤、田中、高橋、ほか武田克彦 研究協力者)

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、水澤)

## 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

2004～08 年度まで厚生労働省特定疾患調査解析システムに登録のあった脊髄小脳変性症(SCA)の新規登録症例 7,073 例、多系統萎縮症(MSA)の新規登録症例 4,957 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。今年度においては、2009～2014 年度分のデータを新たに国に申請を行い、2004～2014 年度における疾患の全容を明らかにする。(金谷、水澤)

## 4)疫学的研究2

J-CAT: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ックス、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 6 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。(水澤、班員全員)

MSA 患者登録・自然歴調査: 本研究では、臨床評価スケールの UMSARS 日本語版の標準化し、多系統萎縮症に対して、多施設共同の患者レジストリーを構築し、日本の多系統萎縮症患者の自然歴の記述統計を行い、自然歴と関連する臨床因子を明らかにすることを目的にしている。前向きに、6 ヶ月に 1 回の電話インタビューによる ADL 評価(UMSARS part 1)、12 ヶ月に 1 回の運動機能評価(UMSARS part 2)の評価を継続している。(辻)

自然歴分析手法: 欠測データ発生メカニズムとその対処方法についての方法論について利点と欠点などについてまとめ、J-CAT 自然歴研究における収集される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、今後の応用の可能性を考察した。(大西)

地域別分子疫学: 鳥取県全域・島根県東部の主要な医療機関(脳神経内科)を対象にアンケート用紙を送付し回答を得た。

現在診療中の鳥取県に住民票のある脊髄小脳変性症患者について病型:CCA, MSA-C, SCA(遺伝型が分かれば明記), SCAR、年齢、性別について回答を得た。除外基準として、感染症、中毒、腫瘍、栄養素の欠乏、奇形、血管障害又は自己免疫性疾患の患者、診療録から収集したデータを用いることに対して拒否の申し出があった患者とした。(花島)



小児期発症 SCD：家族歴なく、15 歳以前に非進行性あるいは緩徐進行性の小脳性運動失調症を呈し、一般的に行われている中枢神経画像検査や血液検査などで診断確定ができず、次世代シーケンサーによる遺伝学的解析 (WES) を受けた患者 32 名を対象とした。(佐々木征行)

SCA34・CANVAS・SCA36：150 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。また CANVAS については固有感覚障害のある脊髄小脳変性症を対象に病歴から疑い例を発掘し、遺伝子検索は AAGGG repeat を挟む PCR と repeat-primed PCR の両方を実施した。(石川) 明確な表現促進現象を認めた SCSA36 家系について初めて報告した。(阿部)

エクソーム解析：*COA7* 変異の 7 例の臨床的特徴を臨床経過、神経所見、神経画像所見、電気生理学的所見、病理学的所見などから詳細に検討した。遺伝性小脳失調症患者の症例(1406 例)の中から SCA1、2、3、6、78、12、31、DRPLA のリピート伸張異常を認めず、またプリオン遺伝子 (*PRNP*) に異常を認めなかった症例の中から遺伝性小脳失調症の可能性が強く示唆される 96 症例を選出・対象とし、次世代シーケンサー (Ion Proton) を用いた全エクソーム解析を行った。得られた変異は既報告の変異と新規変異に分類し、新規変異に関しては ACMG ガイドラインにそって Pathogenic もしくは likely pathogenic 変異を選出した。(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(踵同士の縦軸の距離)、2. 足幅(左右の足幅の横軸の距離)、3. 歩行のリズム(一歩行毎の時間の間隔)、4. 頸部点が移動した実測距離÷直線距離(歩行の動揺度を反映)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)

サッカー解析・眼と指の協働運動：サッカー解析：対象は純粋小脳型の SCA 20 例(SCA6 と SCA31)、PD 10 名、NC 19 名。課題は視覚誘導性サッカー課題(VGS)と記憶誘導性サッカー課題(MGS)で、標的は中央固視点より 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カー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)、PD 6 名、NC 10 名。サッカーと同様の課題(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)

3次元触覚/力覚インターフェイスデバイス：遺伝性脊髄小脳変性症確定例またはその疑いのある患者と、健康被験者を対象とした。評価デバイ

スには、3次元触覚/力覚インターフェイスデバイスである Geomagic Touch®(3D Systems Corporation)を使用し、運動失調計測用の装置を自作した。運動失調の計測には、中央に 11.2cm の障壁を設置し、水平方向に 18.0cm 離れた 2 点間に高さ 8.0cm の水平方向に押すボタンを設置し、水平方向に 12.3cm 離れた 2 点間には底面に垂直方向に押すボタンを設置した。Geomagic Touch®では 10m 秒毎のペン先端の 3 次元座標が測定可能である。昨年度まではボタン間を 9.5 往復する時間、総軌跡長、平均速度を分析してきたが、本年度はこれに加えて、軌跡を水平方向に 3 分割した測定法や 1 往復毎の軌跡長と時間の変動係数の解析を行った。加えて SARA、ICARS、4.6m 歩行テスト、9-hole peg test の評価も同時に行った。来院可能な被験者には 12 ヶ月後にも同様の評価を行い、縦断的な解析も行った。(勝野)

立位・歩行解析：対象: Gilman の診断基準で possible MSA 以上と診断した MSA 患者 23 名を対象とした。歩行分析を行う直前に疾患重症度を Unified MSA rating scale (UMSARS)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。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。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。(佐々木秀直)

モーションキャプチャー：SCD 患者 30 名、PD 患者 30 名、HC30 名を対象目標症例数とする研究であるが、本年度は純粋小脳型 SCD8 例 (CCA 6 例, SCA6 1 例, SCA31 1 例)、PD8 例、HC 8 例で解析を行った。SCD 患者、PD 患者において、事前に神経内科専門医 2 名が指鼻指試験を観察し、明らかな運動失調やパーキンソニズムの存在を確認できず、正常範囲内～軽微な運動障害と判断した症例を選択した。SCD 患者では SARA を用いた評価も行った。参加者の示指および目標物にマーカーを装着後、指鼻指試験を行い、3D モーションキャプチャーである Optitrack V120 Trio を用いて指の軌跡を捉え解析した。目標物に対する指の相対速度に関して 指 - 目標間での最高速度に達する位置を同定し、指 - 目標間の前 1/3、中間 1/3、後 1/3 部位における平均速度をそれぞれ算出した。に関して対象群間で比較検討した。(田中)

MAO-B 特異的 PET：臨床診断は MSA-P で、病理学的検討において小脳及び基底核に  $\alpha$ -シヌクレインの蓄積が確認された 68 歳女性 MSA 患者の凍結脳(小脳)を使用した。クリオスタットを使用し、12  $\mu$ m の脳切片を作成した。ARG は、370 kBq/mL の  $^{18}$ F-SMBT1 を用いて結合評価を行なった。 $^{18}$ F-SMBT1 のみを加えた切片の他に、1  $\mu$ M の SMBT1 と MAO-B 阻害剤である lazabemide で結合阻害を行なった。ARG を行なった切片の隣接切片に対して、MAO-B および  $\alpha$ -シヌクレインの免疫染色を行った。(武田)

末梢血単球：MSA-C あるいは hSCD と診断された患者の末梢血より単球を分離し、それらの表面マーカー(CD14, CD16, CX3CR1, CCR2,

CD62L, CD64)を標識し、フローサイトメトリー法で評価する。MSA-C、hSCD 患者末梢血において、Classical (CD14<sup>++</sup>CD16<sup>-</sup>)、Intermediate (CD14<sup>++</sup>CD16<sup>+</sup>)、Non-classical (CD14<sup>+</sup>CD16<sup>++</sup>)それぞれの単球の比率を比較する。また、Classical、Intermediate、Non-classical それぞれの単球で表面マーカー (CX3CR1, CCR2, CD62L, CD64)を発現している比率を比較する。さらに患者の臨床データ(性別、発症年齢、採血時年齢、罹病期間)と、フローサイトメーターで得られた患者末梢血単球の解析結果との関連性を検討した。前年度から症例をさらに追加し、合計健康者(HC)17例、hSCD 11例、MSA-C 23例に対し、計測を実施した。(吉良)

## 7)治療支援

ITB 療法： 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、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。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。(瀧山、水澤ほか)

ゲノム編集治療：本研究には 112 CAG リピート伸長を有するヒト Atrophin-1 遺伝子を 1 コピー有する DRPLA モデルトランスジェニック (Tg)マウスを用いた。本モデルマウスは 5~6 週齢より運動機能・活動性の低下、振戦などの DRPLA 病態を呈する。6 週齢においてこれら行動学的指標の低下が確認されたモデルTg マウスに対して、経静脈的に血液脳関門を超える機能を

持つヒト Atrophin-1 ゲノム編集用 CRISPR/Cas9 AAV ベクターを投与し、中枢神経細胞の変異 Atrophin-1 遺伝子のゲノム編集を行った。AAV ベクター投与による中枢神経系組織内のゲノム編集効率は、ゲノム DNA を鋳型とした Droplet-Digital PCR 法によって行った。マウス運動機能はロータロッド試験、活動量はオープンフィールド試験によって評価を行った。伸長型 CAG リピートより産生されるポリグルタミンタンパク質封入体の評価は、脳組織を用いた免疫組織染色によって評価した。(小野寺)

リハビリテーション： 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、ほか板東杏太・水野勝広 研究協力者)。約 4~6 週間の短期集中リハビリテーション目的に当院に入院した SCD 患者に対して、1 日各 1 時間の理学療法(PT)、作業療法(OT)、言語聴覚療法(ST)を提供している。各担当のセラピストが提供したリハビリテーションプログラムについて書面調査を行った。調査項目は ICF (International Classification of Functioning, Disability and Health, WHO, 2001)に基づいて、心身機能・身体構造、活動と参加、環境因子・個人因子、自主練習とした。各項目は、運動療法の種類と内容、対象とした身体部位、実施姿勢に集計・類型化した。重症度別(SARA 歩行：2-7)のリハビリプログラムについても検討した。各調査項目の実施頻度について療法毎に割合(%)で算出した。加えて、調査結果に基づいて重症度別のリハビリプログラム案を作成した。(宮井)

(倫理面への配慮)

ヒトを対象とした全ての研究においては、対象者の個人情報の保護などに十分に配慮し、対象者

に対する不利益・危険性について予め十分に説明を行い、インフォームドコンセントを得て研究を行う。研究成果の公表においては、個人が特定されることのないように十分に配慮する。ヒト遺伝子解析研究はヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針を遵守する。ヒト髄液や血液等の生体採取試料を用いた研究は、人を対象とする医学的研究に関する倫理指針を遵守する。疫学研究については、疫学研究に関する倫理指針を遵守する。臨床情報を用いた研究についてはヘルシンキ宣言及び臨床研究に関する倫理指針に従って進める。実験動物を用いる場合は、厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針に準じる。いずれの研究も各施設の医の倫理委員会、自主臨床研究審査委員会など、それに準ずる倫理委員会等で研究の審査と承認を得て行うこととする。組換えDNA実験、動物実験は各施設のDNA実験施設安全委員会の承認を得て行う。

## C. 今年度の研究成果

### 1) 診断基準・重症度分類

IDCA：2018年6月からIDCAの全国調査を開始した。2020年1月時点で多系統萎縮症が除外されたIDCA候補112名が集積され、51名（男性29名、女性22名）のprobable IDCA患者の臨床情報が集積された。発症年齢は $53.0 \pm 12.7$ 歳であり、評価時年齢は $66.4 \pm 13.4$ 歳、罹病期間は $13.4 \pm 6.9$ 年であった。神経症候・所見としては、小脳失調性歩行98.0%、構音障害78.4%、眼球運動障害56.9%、眼振45.1%に認めた。小脳外徴候としては、アキレス腱反射の低下・消失27.4%、深部感覚障害17.6%、不随意運動13.7%、嚥下障害

11.8%、認知症9.8%、Babinski徴候陽性5.9%などであった。また、多系統萎縮症(multiple system atrophy, MSA)の診断基準を満たさない程度の排尿障害は9.8%に見られ、起立試験(Schellong試験)は25.5%で実施されていた。明らかな舌萎縮、筋力低下、筋強剛、表在感覚低下を認めた患者はいなかった。二次性失調症の鑑別に関しては、甲状腺ホルモンは70.6%、抗甲状腺抗体は60.8%の患者で検査され、次いで抗GAD抗体、血中ビタミンはともに37.3%で検査されていた。一方、抗神経細胞抗体は7.8%、抗グリアジン抗体は2.0%と検査実施率が低かった。髄液検査は31.4%で実施されていたが、髄液乳酸・ピルビン酸は11.8%の実施率にとどまった。(吉田、桑原、水澤)

MSA早期診断基準：発症2年以内に頭部MRIを撮像した症例において、HCBはMSA-Cの24例中21例(87.5%)に認められ、MJD/SCA3の4例中2例(50.0%)に認められた。発症3年以内に撮像した症例において、grade 2のHCBはMSA-Cの36例中22例(61.1%)に認めたが、SCA3では1例も認めなかった。OHは発症2年以内に検査施行したMSA-A-Cの25例中15例(60.0%)に認められ、Kaplan-Meier curveではMSA-CにおいてHCBの方がOHよりも有意に早期に認められた( $p=0.022$ )。(水澤、佐々木、辻、桑原、勝野、高橋、ほか)

小脳高次機能：分科会を立ち上げて小脳疾患における高次機能評価の重要性、大脳-小脳連関と運動学習に関する課題・画像検査との関連についての検討を行った。SchmahmannによるCCAS-Scaleの日本語訳の原案を作成し、Back translationの準備を進めた。(水澤、田中、高橋、ほか武田克彦 研究協力者)

脳表ヘモジデリン沈着症： アンケート調査に対して 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。(高尾、水澤)

## 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

厚生労働省・特定疾患調査解析システムより提供されたデータ(2004~2008 年度)では、SCA の発症率(人口 10 万人対)は 0.56~0.93、男女比 1:0.92 と男性にやや多いことが示され、病型別では孤発性、常染色体優性遺伝性、瘻性

対麻痺、常染色体劣性遺伝性の順に多いことが示された。また、MSA の年齢調整発症率(人口 10 万人対)は、0.45~0.53、男女比は 1:0.85 と男性に多い傾向を示した。病型別には、オリブ橋小脳変性症(OPCA)、線条体黒質変性症(SDN)、シャイ・ドレーガー症候群(SDS) の順に多い傾向を示した。(金谷、水澤)

## 4) 疫学的研究2

J-CAT： 2020年3月31日現在、全国から合計 1460名の登録が得られた。1165 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46033ユーザー、97402ページビューを達成した。事務局へのメール連絡件数は1355件、診療に関連するメール相談で事務局担当医師が回答した件数は77件であった。

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。809 例で遺伝子検査(一次スクリーニング)が完了し、363 例で病型を確定した。遺伝子解析の結果は、SCA31: 118 例(12.4%)、SCA6: 109 例(12.3%)、MJD/SCA3: 74 例(10.0%)、DRPLA: 25 例(3.3%)、SCA2: 15 例(1.7%)、SCA1: 11 例(1.5%)、SCA8: 6 例、HD4 例、SCA36: 1 例であった。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、SCAR8: 15 例、SCA5: 2 例、EA2: 2 例を同定した。合計で 382 例(47.2%)において病型を確定した。

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 232 例中、自律神経障害・脳幹萎縮あり(162 例)、遺伝子変異あり(23 例、SCA6: 12 例、SCA31: 8 例、MJD/SCA3: 1 例、DRPLA: 1 例、SCA8: 1 例)を除いた 16 例(7%)が IDCA の候補症例と

考えられた。(水澤、班員全員)

MSA患者登録・自然歴調査: 2016年8月より症例登録を開始し、2020年3月末時点で今年度30例、累積で448例の登録数を達成した。臨床データの入力、欠損データの照会、インタビューなどの業務を開発業務受託機関に委託して、試験の品質管理を行うことで、品質を保証している。UMSARS日本語版の標準化に関する論文、自然歴の記述統計に関する論文を準備している。(辻)

自然歴分析手法: これまでの欠測値の取り扱いに関しては、欠測値を含む対象のデータを削除して分析する簡易な方法が適用されていたが、近年、欠測値を補完するモデルを用いて欠測値の補完を行い、欠測値が埋められた完全データを複数作成し、完全データに対して予定された解析を行い、得られた複数の結果を併合する手法である多重補完法 (multiple imputation; MI)が行われるようになった。MI法は、平均値補完など単一の値を埋めて解析する手法と比較して、バラツキの過少評価を防ぐことができるため、欠測値を伴ったデータに対する手法として主要な手法の一つとなっている。(大西)

地域別分子疫学: 20/20施設(回収率100%)からの回答では患者数113例であり、脊髄小脳変性症の有病率は人口10万人あたり20.3人と計算された。孤発例は58.6%、ADSCA37.8%、ARSCA3.6%であった。ADSCAの遺伝型別頻度はSCA6 40.5%、SCA3121.4%、SCA8 7.1%、DRPLA 4.8%であった。MJD/SCA3は存在せず、分類不能が26.2%であった。(花島)

小児期発症SCD: 32例中WESで遺伝子異常が確定したのは19名(59%)で、確定しなかつ

たのは13名であった。確定例では優性(顕性)遺伝性が多く、11例(*ITPR1*3例、*CACNA1A*3例、*TUBB4A*、*SPTBN2*、*KCNC3*、*ATP1A3*、*NKX2-1*変異例が1例ずつ)であった。このうち*CACNA1A*変異の1例と*NKX2-1*変異例では頭部MRIで小脳萎縮を認めず、それ以外では軽度の小脳皮質萎縮を認めた。*TUBB4A*変異例は小脳萎縮に加え大脳萎縮と大脳白質異常信号を認めた。劣性(潜性)遺伝性は7例(*AHI1*2例、*POLR3B*、*SEPSECS*、*APTX*、*NUS1*、*MSTO1*変異が1例ずつ)であった。*POLR3B*変異例では小脳萎縮が強く大脳白質異常信号も伴っていた。*AHI1*変異の1例と*NUS1*変異例では小脳萎縮を認めず、他の4例は軽度小脳萎縮を呈した。X-linkedは*THOC2*変異1例で軽度小脳萎縮を認めた。一方遺伝子変異を認めなかった13例では、小脳萎縮の強い例が5例あり、小脳萎縮を認めなかったのは2例、残り7例は軽微な小脳萎縮を認めた。(佐々木征行)

SCA34・CANVAS・SCA36: SCA34に関しては、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、神経症候を整理すると、歩行失調で発症し、進行は比較的緩徐で、眼球運動において垂直方向の運動制限があること、下肢腱反射亢進・病的反射陽性、痙縮、頭部MRIで橋底部の十字サインが高頻度で認められることが判明した。紅斑角化症は低頻度であったが、陽性例はSCA34に極めて特徴的であると考えられた。

一方CANVASについては、孤発例1例のみ固有感覚障害を伴った運動失調症を見出した。症例は58歳で歩行失調をもって発症し、10年で杖歩

行と緩徐に進行した。神経学的には、注視方向性眼振と軽度の運動失調、深部感覚優位の感覚低下、Head impulse test での catch up saccade(CUS) を認めた。頭部 MRI では軽度の小脳萎縮(小脳虫部背側, a、b と外側半球 crus )を認め、後根神経節障害として矛盾しない感覚神経障害、caloric test 無反応を認めた。以上より小脳、感覚、前庭の3系統障害があり、臨床的に CANVAS と考えた。遺伝子レベルでも repeat-primed PCR にて CANVAS 患者と同様の RFC1 のイントロン 2 の AAGGG repeat の異常伸長を確認した。(石川)

SCA36 の症例は 36 歳男性。35 歳時より歩行時のふらつきで発症し、構音障害、四肢失調、失調性歩行など体幹失調主体の小脳失調と、舌の線維束性収縮、下顎反射亢進、下肢深部腱反射亢進など、運動ニューロン徴候を認めた。頭部 MRI では小脳虫部の萎縮を認め、遺伝子検査により SCA36 と診断した。本症例の祖父が 75 歳、父が 50 歳に発症し、明確な表現促進現象を呈していた(阿部)

エクソーム解析：COA7 変異症例 7 例全例とも軸索型ニューロパチーを呈していた。6 例で小脳失調および軽度の小脳萎縮を認めたが、1 例は認めなかった。興味深いことに、新規に同定した 2 症例では、パーキンソニズムやジストニアなどの錐体外路症状も呈しており、L-dopa が有効であった。1 例ではダットスキャンでは著明な集積低下を認め脳深部刺激療法が有効であった。認知機能面では 3 例で障害を認め、MRI でも大脳深部白質病変を認めた。また 2 例で脊髄萎縮を認めた。血液検査では、6 例で CK もしくは乳酸・ピルビン酸の上昇を認め、筋生検では少数の ragged-red fiber および CCO 欠損線維を認め、subclinical mitochondrial myopathy を示唆する所見を認めた。遺伝性小脳失調症 96 症例の全

エクソーム解析においては、10 例(10.4%)に既報告の病的変異を、18 例(18.8%)に新規変異を認めた。既報告の病的変異は、CACNA1A、KCND3、GRID2、DNMT1、PEX10、NOTCH3、KIF5A、PMP22 (deletion)、SH3TC2 であり、新規変異は ELOVL4、TMEM240、CACNA1A、CCDC88C、KCNA1、SPG7、SPG21、SPAST、KIF1A、AP5Z1、GRM1、ERCC6、ANO10、SYNE1、PTRH2 であった。(高嶋)

## 5)診断支援

J-CAT：809 例で一次スクリーニングが完了し 382 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：運動失調症を呈する患者群(25 名)と、歩行障害を認めないコントロール群(25 名)の 2 群間において、「歩幅(両かかと間の縦軸の距離)の変動係数」、「足幅(両かかと間の横軸の距離)の平均値」の項目で有意差( $p < 0.001$ )を認めた。また同項目においては、SARA スコアや ICARS スコアと有意な相関を認める結果が得られ、その成果を報告した。SARA 歩行サブスコアや ICARS 歩行サブスコアにおける解析でも同様に有意な相関を認める結果が得られた。

また、半年毎の経時的な測定においては、SCA6 のような進行が緩徐で SARA スコアや ICARS スコアの経時的な変動が乏しい運動失調症患者であっても、足幅の平均値が増大する傾向を認めた。一方で MSA-C のような比較的進行の

早い運動失調症では、SARA スコアや ICARS スコアの増悪に伴い各種計測値の増悪を認めたが、計測期間中に途中脱落した例が目立つ結果となった。足幅の経時的な測定は経過観察に有用である可能性が示唆された。(池田)

サッケード解析・眼と指の協働関係：サッケード解析：SCA では潜時の延長、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。一方 PD では、潜時は延長傾向を示したが重症度との相関は認めず、振幅は有意に減少し重症度との相関を認めた。SCA と異なりオーバーシュートするサッケードは少なかった。眼と指の協働関係：SCA では NC や PD に比べて指が最終到達点に到達するまでの時間が有意に長い。指の動きにかかる時間の延長が目立つが中心から 10°に標的を提示した場合は PD の方が SCA より有意に延長を認めた。VGR 課題では、眼の動きの最終到達点と指標との距離が近いほど指の動きの最終到達点と指標とがより近く reaching が正確になるという関係が認められたが、SCA ではその相関が NC や PD に比べて弱かった。SCA ではばらつきが大きく、眼と指の時間的カップリングが障害されている可能性が示唆された。(宇川)

3次元触覚/力覚インターフェイスデバイス：評価対象は、脊髄小脳変性症患者 42 例 (SCA2 1 例、MJD/SCA3 6 例、SCA6 6 例、SCA31 7 例、遺伝子検査未実施の遺伝性脊髄小脳変性症 22 例) 及び健康被験者 34 例である。このうち脊髄小脳変性症患者 30 例に対して 12 カ月後にも同様の評価を実施した。被験者の年齢は、脊髄小脳変性症患者 60.5 ± 10.7 歳、健康被験者 60.4 ± 11.3 歳であった。罹病期間は 9.1 ± 4.9 年で SARA スコアは 14.5 ± 5.9 点であった。

軌跡長、測定時間、速度のうち、患者群と健常

群で最も差が明確だったのは測定時間であった。総時間・総軌跡長・平均速度・1/3 毎の時間、軌跡長、速度・変動係数のうち、SARA スコアおよび上肢 SARA スコア、罹病期間との相関を解析した結果、SARA スコアと最も強く相関したのは平均速度であった ( $R=-0.743, p<0.001$ )。一方、上肢 SARA スコアは 3/3 の速度で最も強い相関を示し ( $R=-0.556, p<0.001$ )。罹病期間は 3/3 の測定時間で強い相関を示した ( $R=0.466, p=0.002$ )。12 カ月後に有意差を持って変化したのは総軌跡長のみであった。(勝野)

立位・歩行解析：MSA 患者 22 名で解析し、MSA-C、MSA-P 間の比較と 3 ヶ月ごとの経時変化を評価した。重症度スコアとの相関では、直進歩行時の上下平均振幅 (VT) は UMSARS や歩行距離と有意な相関を認めた (UMSARS;  $R = -0.7754, p = 0.0004$ , 歩行距離  $R = 0.9035, p < 0.0001$ )。歩行解析による測定値は、MSA の重症度と相関した。MSA-C 12 例と MSA-P 7 例を比較した。年齢、罹病期間は有意な差を認めなかったが、UMSARS は MSA-P の方が有意に高く (Ave 11.5 vs 15.0,  $p = 0.0385$ )、VT は MSA-P の方が有意に低かった (0.0161 vs 0.0120,  $p = 0.0451$ )。(佐々木秀直)

モーションキャプチャー：SCD 患者では、PD 患者、HC に比して最高速度に達する位置がやや後方に位置し、後 1/3 における平均速度が速い傾向がみられた。最高速度位置や平均速度と SARA との相関はみられなかった。(田中)

MAO-B 選択的 PET： $^{18}\text{F}$ -SMBT1 の集積パターンは MAO-B の免疫染色パターンに類似していた。また、SMBT1 による self block では、大部分の集積が消失した。MAO-B 阻害剤である lazabemide による結合阻害においても  $^{18}\text{F}$ -



SMBT1 の結合は大部分が阻害されていた。(武田)

#### 末梢血単球 : Intermediate

(CD14<sup>++</sup>CD16<sup>+</sup>) 単球の割合の割合は、HC (n=17)、hSCD (n=11)、MSA-C (n=23) でそれぞれ 5.7±1.0%、6.9±1.7%、3.0±0.3% と、MSA-C で有意に低下していた (vs HC: p<0.05, vs SCD: p<0.01)。CD62L<sup>+</sup>/Classical 単球の割合は、HC、hSCD、MSA-C において、それぞれ 50.4±7.9%、30.1±6.4%、20.4±5.1% であり、HC と比較して MSA-C で有意に低下していた (vs HC: p<0.01)。CD62L<sup>+</sup>/Intermediate 単球の割合は、HC、hSCD、MSA-C において、それぞれ 34.9±5.2%、17.8±2.2%、13.4±4.2% であり、HC と比較して MSA-C (vs HC: p<0.01)、hSCD (vs HC: p<0.01) いずれにおいても有意に低下していた。加えて MSA-C 患者において、これらの傾向と罹病期間、MRI 所見との関連を調べたところ、Intermediate (CD14<sup>++</sup>CD16<sup>+</sup>) 単球の割合が罹病期間と正の相関を認め (p<0.05)、さらに延髄横断径と有意な逆相関 (p<0.05)、小脳虫部垂直径とも逆相関の傾向が認められた (p=0.066) (吉良)

## 7) 治療支援

ITB 療法 : 2019 年 12 月までに計 23 例を評価した。ITB 療法導入例は 9 例 (男性 7 名、女性 2 名、導入までの平均罹病期間 16 年、ITB 療法平均治療期間 3 年 9 ヶ月)、未導入例は 14 名 (男性 8 名、女性 6 名、平均罹病期間 18 年)、平均年齢は ITB 療法導入例 54 歳、未導入例 49 歳であった。SPRS の総点は ITB 療法導入例 17.8 点、未導入例 19.4 点で有意差なく、各 13 項目の得点のうち、膀胱直腸障害に関する 1 項目は ITB 療法導入例において有意に点数が低かった。

10メートル歩行速度は ITB 療法導入例で 0.52m/s、未導入例で 0.53m/s と差は認めなかった。SF-36v2 は、8 つの下位尺度のうち、体の痛み、活力、社会生活機能の 3 項目で ITB 療法導入例において満足感が高い傾向、残る 5 項目は ITB 療法未導入例において満足感が高い傾向であったが、優位差を認めた項目はなかった。症状自己評価票の結果からは、全体的な満足感において ITB 療法導入例において優位に自己評価が良かった (p<0.05)。(瀧山、水澤ほか)

ゲノム編集治療 : AAV ベクター投与によりゲノム編集を受けた DRPLA モデル Tg マウス脳内のゲノム編集効率は、大脳皮質においておよそ 30~35% であり、脳組織内においてモザイク状に誘導されていた。

112 CAG リピート DRPLA モデル Tg マウスは、9 カ月以内に全頭が死亡したが、AAV 投与を受けた Tg マウスでは、全てのマウスが 9 カ月を超えて生存し、平均値で 10 カ月程度の寿命延長効果を認めた。

運動機能評価と活動量の評価を経時的に実施した結果、AAV ベクター非投与 DRPLA Tg マウスの機能は、死亡まで加齢に沿って低下した。一方で、AAV ベクター投与により、変異遺伝子の発現抑制を受けた DRPLA Tg マウスでは、野生型と比較して低いスコアであるものの、有意に AAV ベクター非投与群よりも高い機能スコアを維持し続けた。

脳組織の病理学的な評価の結果、AAV ベクター非投与 DRPLA Tg マウス神経細胞では全ての細胞でポリグルタミン封入体の形成を認めた。一方で AAV ベクター投与を受けた DRPLA Tg マウスでは、モザイク状にポリグルタミン封入体陰性の神経細胞を認め、その比率はゲノム編集効率と相関していた。(小野寺)

リハビリテーション: リハビリテーション分科会にて統一メニュー案を完成し、ホームページで公開した(水澤、宮井、高橋、ほか板東杏太・水野勝広 研究協力者)。心身機能に対しては1)運動失調の改善を目的とした協調性運動とバランス練習、2)廃用症候群の改善を目的とした関節可動域運動や筋力増強運動や全身持久力運動、活動と参加に対しては3)病期に応じて生活機能を最適化するためのADL練習、環境因子や個人因子に対しては4)転倒や廃用予防のための自主練習指導、5)福祉用具の選定や居住環境と在宅サービスの確認が行われていた。(宮井)

#### D. 考察

本研究班の到達目標は、診療ガイドライン及び診断基準・重症度分類の策定、患者登録・遺伝子検査・自然歴研究の推進と診断支援、臨床試料収集、画像指標・分子バイオマーカーの探索、小脳性運動失調症状の定量的評価法の確立、治療法・リハビリテーションの最適化を通じて、運動失調症の医療基盤を確立することである。

本年度は3年間の研究期間の3年目であり、3年間の集大成として研究成果をとりまとめ、課題を整理しさらなる発展を目指す期間であった。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。また、本報告書の最後に各研究者の特筆業績を示す。

##### 1)診断基準・重症度分類

IDCA: 海外で報告されているsporadic adult-

onset ataxia (SAOA)と比較すると、本調査のprobable IDCA患者では総体的に小脳外徴候の頻度が低く、特に錐体路徴候を伴う頻度が低かった。すなわち、より純粋な小脳型失調症の患者群であると言える。ただし、本IDCA患者群ではMSA-Cや遺伝性失調症はかなり慎重に除外されているが、二次性失調症の鑑別は必ずしも十分とは言えない実態が明らかになった。これには実臨床における必然性、検査のアクセシビリティや検査費用などが影響していると思われる。今後、学術的な意味での診断基準の精度向上のためには、二次性失調症の鑑別、特に自己免疫学的な検査をどのように体系づけて診断基準に組み入れるか、また同時にそのための診断支援体制をどのように構築するか、が課題である。

本調査の最も重要な点はある時点での単発的な調査にとどまらず、追跡調査を行ない、随時診断の見直しを図ることにある。特に罹病期間5年未満のpossible IDCA患者に対する追跡調査は必須である。その観点から2018年12月までに登録された33名(probable IDCA患者30名、possible IDCA患者3名)には文書にて追跡調査依頼を送付した。その結果、罹病期間37年のprobable IDCA患者で新たに抗TPO抗体異常高値が判明した。また、罹病期間3年のpossible IDCA患者1名でMSA-Cへの移行が疑われた。(吉田、桑原、高橋、水澤)

MSA 早期診断基準: MSA-CにおいてHCBは発症2年以内の早期でも感度が高い所見であり、OHよりも早期に出現する。発症3年以内と早期に出現するgrade2のHCBはMSA-CとMJD/SCA3の鑑別において、MSA-Cに特異的な所見である。(水澤、佐々木、辻、桑原、勝野、高橋、ほか)

小脳高次機能: 小脳における高次機能評価・運

動学習との関連性を研究していくことは重要であると考えられた。今後 CCAS-Scale の日本語版を完成し、この研究班で研究を進めていき、本邦のデータをとっていく方針である。(水澤、田中、高橋、ほか 武田克彦 研究協力者)

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、水澤)

## 2)診療ガイドライン(GL)

診療ガイドラインの普及・評価・見直しを進める。疫学・診断・評価指標・バイオマーカー・治療に関するさらなるエビデンスを創出する必要がある。(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

MSA及びSCAの解析に介して、解析に適さない症例が、MSAで4,949例中1372例、SCAで7,073例中2,241例が認められる等、欠損値の補正が今後の課題である。2008～2014年度のデータを追加することで、より長期の予後を評価するとともに、SCAについては2009～2014年度における常染色体劣性及びその他の遺伝性の症例を加えることで診断の精度向上を図る。追加症例については、国にデータ提供を申請した。(金谷、水澤)

## 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、DRPLA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。一方で、全体の半数以上は病原性変異未同定である。家族例については引き続きWESを進め、より網羅的かつ精緻な分子疫学を解明し、原因未確定例に関しては新規原因遺伝子探索を積極的に進めることにより、遺伝性SCDの全容解明を進める。孤発例に関しては多系統萎縮症早期例、遺伝性SCD、自己免疫性小脳失調症その他の二次性失調症の鑑別をさらに進め、IDCAの調査研究に貢献する。多系統萎縮症早期例疑いについては追跡調査により、MSA早期臨床像を明らかにする。自己免疫小脳失調症についてはJ-CATの検体ロジスティクスを活用して血漿等の臨床試料を収集し、診断支援システムを構築する(水澤、班員全員)

MSA患者登録・自然歴調査： 448例の累積登録数を達成し、多系統萎縮症患者を対象としたレジストリー、前向き観察研究として、世界最大規模である。欧米以外からの多系統萎縮症の自然歴に関する前向き報告は乏しく、本レジストリーのデータは、今後の多系統萎縮症の臨床研究の基盤となるだろう。(辻)

自然歴分析手法： J-CATの自然歴研究や除外診断が中心となるIDCAの臨床背景および自然歴研究においては、欠測値が発生する可能性が十分考えられる。欠測値を適切に処理しない分析は推定結果に無視できないバイアスが生じることから、多重代入法は一つの解決策として検討の余地があり、J-CAT自然歴研究への応用も期待できる。ただし、欠損のメカニズムによっては

必ずしも期待される効果が得られない可能性も念頭に置く必要がある。(大西)

地域別分子疫学： 脊髄小脳変性症の有病率は人口10万人あたり20.3人と計算された。ADSCAの中ではSCA6が最も多く、SCA31がそれに続き、この傾向は1998年と不変であった。有病率はSCA6 3.1人、SCA31 1.6人(いずれも人口10万人あたり)であり、1998年と比較してやや大きい値であった。高齢化・人口減少が進行した影響も考えられた。今回の調査では鳥取県にMJD/SCA3は存在しなかった。全国データと比較してSCA3が少ないことは鳥取県の特徴のひとつと考えられた。分類不能が26.2%と多かった。(花島)

小児期発症SCD： 遺伝子異常確定例19例のうち強い小脳萎縮を認めたのは1例だけであった。顕性遺伝性疾患ではいずれも小脳萎縮はあっても軽度であった。一方原因遺伝子が確定しなかった13例中5例では強い小脳萎縮を認めていた。強い小脳萎縮を認めても必ずしもWESで診断確定するわけではない。逆に小脳萎縮がなくても遺伝子異常が4例で確認され、小脳萎縮の有無はWES実施の指標にはならなさそうである。(佐々木征行)

SCA34・CANVAS・SCA36： SCA34、CANVASともに頻度は低い特徴的な臨床像を呈しており、臨床診断が非常に重要であることが分かった。この点で、今回の解析で重要と考えられたポイントを診療ガイドラインに盛り込むことで、遺伝子検査を経て診断に至ることが可能であると考えられた。(石川) SCA36家系において表現促進現象を生じる機序については、現在検討中である。(阿部)

エクソーム解析： COA7 異常は小脳失調、ニューロパチー、錐体外路徴候、痙性、認知機能障害、ミオパチーなど多系統の障害を引き起こすことが明らかになった。COA7 異常症の病態解明は、遺伝性ニューロパチー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さらなる病態解明および今後の治療開発に貢献するものと思われる。リピート伸長異常が同定されない遺伝性小脳失調症においては、引き続き全エクソーム解析を継続して実施し、今後は新規原因遺伝子の探索を進める。(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、班員全員)

## 6)バイオマーカー

赤外線深度センサー： 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進展させ、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、今後は治療法開発に向けた治療効果判定の新たな評価指標としての活用を目標とする。(池田)

サッケード課題： サッケードのパラメーターで臨床症状との相関を認める項目は、PDとは異なっていた。眼と指の協働関係については、SCAで眼と指の時間的空間的カップリングが障害されている可能性が示唆された。これらの異常所見はPDで

は認められないことから、SCA に特異的と考えられ、小脳症状のバイオマーカーとして治療やリハビリテーションの効果判定などに役立つ可能性がある。また、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も検討すれば、これらの異常所見が病型鑑別や早期診断を可能にするバイオマーカーとなることも期待される。(宇川)

3次元触覚/力覚インターフェイスデバイス：今回我々が開発した失調評価デバイスによる評価では、機械による評価であるため評価者間・評価者内誤差は生じる可能性はなく、また検査の再現性も良好であった。さらに今回の評価法は、従来の指標とは異なり連続変数による評価であるため、SARA や ICARS では検出できない経時的な微細な変化をとらえることができたと考える。本評価法を利用することで、既存の評価指標と比較して、治療効果を確認するのに必要な症例数を減らすことができ、今後治験における評価指標等への応用も期待できると考えた。(勝野)

立位・歩行解析：MSA において VT は歩行距離、UMSARS 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。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しま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。今回、直進歩行時の VT は Linear な悪化を示さなかった。リハビリによる代償の他、歩行悪化について、パーキンソン症状や小脳性運動失調の他、錐体路徴候や自律神経症状などが影響している可能性がある。(佐々木秀直)

モーションキャプチャー：SCD と PD の運動障害を比較する研究は、振戦、上肢運動、歩行に関する報告などがある。これらは進行した症例での比較であり、軽微な症状において検討した報告はみられない。現時点での予備的検討結果では、SCD 患者は他の参加者群よりもやや後半に最高速度に達し、その後も速度が保たれる傾向がみられた。これらのパラメーターは SARA 上肢項目との相関はみられなかったが、通常の観察では捉えにくい軽微な測定障害などの存在が結果に影響している可能性が考えられた。そこで、測定障害と目標物に対する指の相対速度の関係を明らかにするために、臨床上、上肢に明らかな測定障害を有する SCD 患者 4 名と有さない 3 名について追加検討を行った。この結果、測定障害を有する場合、やはり後 1/3 における平均速度が速いことが確認された。(田中)

MAO-B 選択的 PET： $^{18}\text{F}$ -SMBT1 が MAO-B を検出できることが確認できた。Cold 体の SMBT1 を用いた self block で結合の大部分が消滅したことから非特異的結合が少なく、また、MAO-B 阻害剤による結合阻害でも集積が著しく低下したことから、 $^{18}\text{F}$ -SMBT1 は、集積 MAO-B に特異性の高いトレーサーであると考えられた。

MAO-B とタウ凝集体に結合する PET トレーサーである  $^{18}\text{F}$ -THK5351 を使用して、MSA 患者の検討が行われており、MSA-C は橋、小脳白質の集積が有意に高集積であり、橋、小脳白質の集積は MSA 患者の症状に相関するとの報告がある<sup>4)</sup>。MSA に  $^{18}\text{F}$ -SMBT1 を用いることにより、 $^{18}\text{F}$ -THK5351 よりも、パーキンソン病等の他疾患との鑑別や、トレーサー集積から MSA の重症度の類推等に使用できる可能性がある。(武田)

末梢血単球：MSA-C では他の神経疾患と比較して髄液中炎症性サイトカインレベルが上昇して

いる[。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CCL2/MCP1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。CCL2/MCP1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、CCL2/MCP1による末梢のCCR2(CCL2/MCP1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。疾患初期に脳内へ浸潤した単球とともに、脳内で活性化したミクログリアもIL-6を産生し、これらの炎症性サイトカインがグリア炎症に寄与している可能性が考えられている。CD62L+/Intermediate (CD14<sup>++</sup>CD16<sup>+</sup>)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<sup>++</sup>CD16<sup>+</sup>)単球の割合が罹病期間と正の相関を認めた。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。αSynは、中枢神経内のグリア細胞からのCCL2/MCP1やIL-6の産生を促すことが知られており、これらのサイトカインがIntermediate単球を中枢神経へ誘導し、グリア炎症を引き起こしている可能性が考えられた。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が関与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)

## 7)治療支援

ITB療法:我々の経験では、ITB療法によって患者のADL、QOLの改善を得ることができると考え

ている。しかし、本研究において、現時点では全体として有意な効果を証明できていない。各評価スケールにおいて一部に良い傾向が反映されていたが、現在のところ実臨床での実感と解析データには乖離がある。そこには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り、さらに評価症例を増やして検討を続ける必要があると考えている。(瀧山、水澤ほか)

ゲノム編集治療:本研究成果によって、DRPLA病態の発症後であっても、毒性タンパク質産生を抑制することによって機能低下の進行を抑制し、治療効果を得ることが可能であることが示された。また、重要な点は、脳組織内の30%程度の神経細胞のゲノム編集でも明瞭な治療効果が得られた点である。本手法は永続的な毒性タンパク質産生の抑制が可能であり、オフターゲット効果の懸念がある一方で、生涯に渡る薬剤の投与を必要としない、有望な手法であることが示唆される。また、DRPLAは原因遺伝子であるAtrophin-1欠損が生存や機能に重篤な影響を与えないことから、本手法による発現抑制法が臨床応用可能な疾患であることが示唆される。(小野寺)

リハビリテーション:SCDに対する標準的リハビリテーションプログラムにはICFにおいて定義された生活機能と背景因子の各構成要素に対する多面的なアプローチが含まれる必要があることが明らかとなった。今後は、リハビリテーションプログラムについて実施時間から検討することによって、機能改善に寄与する特異的なリハビリテーションプログラムを明らかにしていくことを予定している。(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)

板東杏太・水野勝広 研究協力者)

## 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計画を越える成果が達成できた。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。

## 表現促進現象を認めたAsidan (SCA36) の1家系

研究分担者：阿部康二, 表芳夫, 太田康之, 山下徹, 武本麻美, 菱川望  
所属：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。これまでの報告では平均発症年齢は 53 歳と中高年で発症し、表現促進現象の報告はない。今回、我々は明確な表現促進現象を認めた Asidan 家系について初めて報告する。症例は 36 歳男性。35 歳時より歩行時のふらつきで発症し、構音障害、四肢失調、失調性歩行など体幹失調主体の小脳失調を認めた。また舌の線維束性収縮、下顎反射亢進、下肢深部腱反射亢進など、運動ニューロン徴候を認めた。頭部 MRI では小脳虫部の萎縮を認め、遺伝子検査により Asidan と診断した。本症例の祖父、父にも類似の神経徴候を認め、遺伝子検査の結果、Asidan と診断。発症年齢は祖父が 75 歳に対し、父が 50 歳、そして本症例が 35 歳と明確な表現促進現象を呈していた。Asidan において表現促進現象を生じる機序については、現在検討中である。

いて初めて報告する。

### 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。これまでの報告では平均発症年齢は 53 歳と中高年で発症し、表現促進現象の報告はない。今回、我々は明確な表現促進現象を認めた Asidan 家系につ

### B. 研究方法

症例は 36 歳男性。35 歳時より歩行時のふらつき、構音障害で発症し精査目的に入院した。神経学的には構音障害、四肢失調、失調性歩行、Mann test 陽性、継足歩行困難など体幹失調主体の小脳失調を認めた。また舌の線維束性収縮、下顎反射亢進、下肢深部腱反射亢進など、運動ニューロン徴候を認めた。頭部 MRI では小脳虫部の萎縮を認め、脳血流 SPECT では同部位の血流低下を認めた。遺伝子検査では NOP56 遺伝子の GGCC TG リピート数の延長を認め、Asidan と診断した。



### C. 研究結果

本症例の祖父、父についても類似の神経徴候を認め、遺伝子検査の結果、Asidanと診断された。発症年齢は祖父が70歳台に対し、父が50歳台、そして本症例が35歳と明確な表現促進現象 (paternal anticipation) を呈していた。

### D. 考察

常染色体優性遺伝性の脊髄小脳変性症においては世代を経る際のリピート数増大によって発症年齢が若年化し、症状が重症化する表現促進現象が知られている。Asidanと同様の6塩基 (GGGGCC) リピート病であるC9orf72 ALS/FTDにおいて、表現促進現象の報告はあるが、リピート数の増大と発症年齢には一定の見解が得られていない。

### E. 結論

Asidanにおいて表現促進現象を生じる機序については、現在検討中である。

### F. 健康危険情報

該当なし

### G. 研究発表

#### 1.論文発表

該当なし

#### 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<sup>1)</sup>、塚越設貴<sup>1)</sup>、古田みのり<sup>1)</sup>、平柳公利<sup>1)</sup>、古田夏海<sup>1)</sup>、弓仲康史<sup>2)</sup>

所属 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。2020年2月現在、25名の運動失調症患者の解析を達成した。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、その成果を英文誌に発表した。また、SCA6症例では足幅が緩徐に拡大する様子を経時的に計測し、その変化を実測値として測定することが可能となり、同一患者での経時的な測定の有用性を見出すことができた。

### A. 研究目的

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

### 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、動作を追尾する機能を有するモーションキャプチャデバイスである。群馬大学理工学府電子情報部門の協力を得て独自に開発した解析ソフトを用いて、被験者には普段通りの速度と歩幅で4mの直線を歩行してもらい各種の計測を行った。施行間のデータ動揺を考慮し、同様の歩行を計3回施行し解析をした。また、既存の失調症臨床評価スケール(SARA、ICARS)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。患者の選定にあたっては、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の2群間において解析を行った。失調症を呈する患者群は、MJD、SCA6、DRPLA、MSA-Cなどの小脳失調を呈する25名を対象とした。また、経時的に測定が可能であった5名については半年ごとに最大2年間の追跡調査を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は、2016年11月に当院の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

2020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達成した。評価項目として、1. 歩幅(か

かと同じの縦軸の距離) 2. 足幅(左右の足幅の横軸の距離) 3. 歩行のリズム(一歩行毎の時間の間隔) 4. 頸部点が移動した実測距離+直線距離(歩行の動揺度を反映)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。昨年度までの研究結果から、運動失調症を呈する患者群(25名)と、歩行障害を認めないコントロール群(25名)の2群間において、「歩幅(両かかと間の縦軸の距離)の変動係数」、「足幅(両かかと間の横軸の距離)の平均値」の項目で有意差( $p < 0.001$ )を認めた。また同項目においては、SARA スコアや ICARS スコアと有意な相関を認める結果が得られ、その成果を報告した<sup>1)</sup>。SARA 歩行サブスコアや ICARS 歩行サブスコアにおける解析でも同様に有意な相関を認める結果が得られた。

また、半年毎の経時的な測定においては、SCA6 のような進行が緩徐で SARA スコアや ICARS スコアの経時的な変動が乏しい運動失調症患者であっても、足幅の平均値が増大する傾向を認めた。一方で MSA-C のような比較的進行の早い運動失調症では、SARA スコアや ICARS スコアの増悪に伴い各種計測値の増悪を認めたが、計測期間中に独歩が不可能となり、途中脱落した例が目立つ結果となった。足幅の経時的な測定は経過観察に有用である可能性が示唆された。

#### 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見出すことができ、その成果を英文誌に発表した。SARA スコアや ICARS スコアの歩行に関連したサブスコア解析でも total スコアと同等、またはより有意な相関を認めた。

SCA6 症例では足幅が緩徐に拡大する様子を

経時的に計測し、その変化を実測値として測定することができた。

#### 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進展させ、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、今後は治療法開発に向けた治療効果判定の新たな評価指標としての活用を目標とする。

#### F. 健康危険情報

該当なし

#### G. 研究発表

##### 1.論文発表

- 1) Tsukagoshi S, Furuta M, Hirayanagi K, Furuta N, Nakazato S, Fujii M, Yuminaka Y, Ikeda Y. Noninvasive and quantitative evaluation of movement disorder disability using an infrared depth sensor. *J Clin Neurosci.* 2020; 71: 135-140.
- 2) 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; 1711: 29-40.

##### 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. 神経変性疾患における歩行障害定量化の検討. 第37回日本神経治療学会. 横浜. 2019.11.6.

- 2) 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. 神経変性疾患における  
歩行障害定量化の検討.第60回日本神経学会  
学術大会. 大阪. 2019.5.23.

#### 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



## 新しい脊髄小脳失調症に関する臨床像について：臨床的・分子遺伝学的研究

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

研究協力者 1) 尾崎 心, 1) 東 美和, 1) 安斉綾香, 1) 山形直毅, 1) 関口輝彦, 3) 田中宏明,  
1) 石黒太郎, 1) 水澤英洋, 1) 横田隆徳  
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、3) 横浜市立みなと赤十字病院神経内科

### 研究要旨

常染色体優性遺伝性脊髄小脳変性症は、運動失調症患者の原因の大きな割合を占め、人種によって疾患頻度も異なることが知られている。我が国においてはその約半数が脊髄小脳失調症 6 型(SCA6)、同 3 型(マシャド・ジョセフ病) 同 3 1 型などで占められるが、約半数程度は未だ原因が不明と言われている。本研究では近年原因が判明し、臨床像などが診療ガイドラインに含まれていない新しい病型について、臨床的、分子遺伝学的に解析した。その結果、SCA34 と CANVAS においてそれぞれ明確な臨床像を呈し、診療に役立つ特徴を規定することができた。この成果は運動失調症の疫学・頻度解明、診断精度向上、今後の自然歴確立とともに運動失調症全体の把握にも有用と考えられる。

### A. 研究目的

常染色体優性遺伝性脊髄小脳変性症は、運動失調症患者の原因の大きな割合を占め、人種によって疾患頻度も異なることが知られている。我が国においてはその約半数が脊髄小脳失調症 6 型(SCA6)、同 3 型(マシャド・ジョセフ病) 同 3 1 型などで占められるが、約半数程度は未だ原因が不明と言われている。本邦における運動失調症全体に対する診療レベルを向上させるためには、正確な臨床像を明らかにし診療ガイドラインに分かり易く盛り込むことが必須である。

本研究では近年原因が判明し、臨床像などが診療ガイドラインに含まれていない新しい病型について、臨床的、分子遺伝学的に解析した。

脊髄小脳失調症 34 型(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。

一方、CANVAS (Cerebellar Ataxia with Neuropathy and Vestibular Areflexia Syndrome)は小脳性運動失調、感覚神経障害、両側前庭機能障害を三徴とする症候群で、2011年に Szmulewicz らによって疾患の提唱がされて以降、臨床的概念は確立されてきた。2019年4月に Cortese らによって RFC1 遺伝子のイントロン2に存在する AAGGG repeat の異常伸長が存在する2本のアレルが原因であると報告された。また、同遺伝子異常が late onset cerebellar ataxia(LOCA)の22%にも存在することも報告され、その表現型や病態については未知な部分が多い。CANVAS は白人での頻度が高く、日本では臨床的な CANVAS が3例報告されるにとどまっております。遺伝学的な検討は行われていない。

本研究では本邦において SCA34 と CANVAS について、それぞれの頻度を分子遺伝学的検査によって調査し、陽性例の解析から両疾患の臨床像を明確に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。また CANVAS については固有感覚障害のある脊髄小脳変性症を対象に病歴から疑い例を発掘し、遺伝子検索は AAGGG repeat を挟む PCR と repeat-primed PCR の両方を実施した。

### (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

SCA34 に関しては、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、神経症候を整理すると、歩行失調で発症し、進行は比較的緩徐で、眼球運動において垂直方向の運動制限があること、下肢腱反射亢進・病的反射陽性、痙縮、頭部 MRI で橋底部の十字サインが高頻度で認められることが判明した。紅斑角化症は低頻度であったが、陽性例は SCA34 に極めて特徴的であると考えられた。

一方 CANVAS については、1例のみ固有感覚障害を伴った運動失調症を見出した。この例は故発令で、通常の遺伝性脊髄小脳変性症の基準は満たさないことに注意を要した。症例は58歳で歩行失調をもって発症し、10年で杖歩行と緩徐に進行した。神経学的には、注視方向性眼振と軽度の運動失調、深部感覚優位の感覚低下、Head impulse test での catch up saccade(CUS)を認めた。頭部 MRI では軽度の小脳萎縮(小脳虫部背側, a, b と外側半球 crus )を認め、後根神経節障害として矛盾しない感覚神経障害、caloric test 無反応を認めた。以上より小脳、感覚、前庭の3系統障害があり、臨床的に CANVAS と考えた。遺伝子レベルでも repeat-primed PCR にて CANVAS 患者と同様の RFC1 のイントロン2の AAGGG repeat の異常伸長を確認した。

## D. 考察

SCA34, CANVAS とともに頻度は低い特徴的な臨床像を呈しており、臨床診断が非常に重要であることが分かった。この点で、今回の解析で重要と考えられたポイントを診療ガイドラインに盛り込

むことで、遺伝子検査を経て診断に至ることが可能であると考えられた。

## E. 結論

新しい2つ運動失調症について、疾患頻度、臨床像の解明を行った。

### [参考文献]

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

## F. 健康危険情報

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.
- 4) *Neurotherapeutics*. Oct;16(4):1106-1114. doi: 10.1007/s13311-019-00804-6. Molecular mechanisms and future therapeutics for spinocerebellar ataxia type 31 (SCA31). 2019. Ishikawa K\*, Nagai Y.
- 5) *Front. Neurol.*, 14 November 2019. Impaired adaptive motor learning is correlated with cerebellar hemispheric gray matter atrophy in spinocerebellar

ataxia patients: a voxel-based morphometry study. Bando K, Honda T, Ishikawa K, Takahashi Y, Mizusawa H, Hanakawa T.

- 6) *Neurobiol Dis*. 2019 Jun 20;130:104516. doi: 10.1016/j.nbd.2019.104516. [Epub ahead of print]. Ataxic phenotype with altered Cav3.1 channel property in a mouse model for spinocerebellar ataxia 42. Hashiguchi S, Doi H, Kunii M, Nakamura Y, Shimuta M, Suzuki E, Koyano S, Okubo M, Kishida H, Shiina M, Ogata K, Hirashima F, Inoue Y, Kubota S, Hayashi N, Nakamura H, Takahashi K, Katsumoto A, Tada M, Tanaka K, Sasaoka T, Miyatake S, Miyake N, Saito H, Sato N, Ozaki K, Ohta K, Yokota T, Mizusawa H, Mitsui J, Ishiura H, Yoshimura J, Morishita S, Tsuji S, Takeuchi H, Ishikawa K, Matsumoto N, Ishikawa T, Tanaka F.
- 7) *Parkinsonism Relat Disord*. 2019 Aug; 65:238-242. doi: 10.1016/j.parkreldis.2019.05.019. Prevalence and clinico-radiological features of spinocerebellar ataxia type 34 in a Japanese ataxia cohort. Epub 2019 May 13. Ozaki K, Ansai A, Nobuhara K, Araki T, Kubodera T, Ishii T, Higashi M, Sato N, Soga K, Mizusawa H, Ishikawa K\*, Yokota T.
- 8) *Eur Neurol*. 2019;81(1-2):13-18. doi: 10.1159/000499909. Cross-Sectional Area Analysis of the Head of the Caudate Nucleus in Huntington's Disease. Epub 2019 Apr 23. Furukawa F, Ishikawa K, Yokota T, Sanjo N.
- 9) *Am J Hum Genet*. 2019 May 2;104(5):925-935. doi: 10.1016/j.ajhg.2019.03.004. Biallelic CSF1R Mutations Cause Skeletal Dysplasia of Dysosteosclerosis-Pyle Disease Spectrum and Degenerative Encephalopathy with Brain Malformation. Epub 2019 Apr 11. Guo L, Bertola DR, Takanohashi A, Saito A, Segawa Y, Yokota T, Ishibashi S, Nishida Y, Yamamoto GL, Franco JFDS, Honjo RS, Kim CA, Musso CM, Timmons M, Pizzino A, Taft RJ, Lajoie B, Knight MA, Fischbeck KH, Singleton AB, Ferreira CR, Wang Z, Yan L, Garbern JY,



Simsek-Kiper PO, Ohashi H, Robey PG, Boyde A, Matsumoto N, Miyake N, Spranger J, Schiffmann R, Vanderver A, Nishimura G, Passos-Bueno MRDS, Simons C, Ishikawa K, Ikegawa S.

## 2.学会発表

発表者名.題名.学会名.発表地,発表日.

Kinya Ishikawa. Pathogenesis and future therapy of spinocerebellar ataxia type 31 (SCA31), The 9<sup>th</sup> International Symposium of the Society for Research on the Cerebellum and Ataxias. National Taiwan University Hospital (NTUH) InternationalConvention Center (台北市), 2018.5.18-20.

## H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

### 1.特許取得

S C A 3 1 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 .



## 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<sup>1)</sup>、寺田 さとみ<sup>2)</sup>、徳重 真一<sup>3)</sup>、松田 俊一<sup>4)</sup>、濱田 雅<sup>5)</sup>、  
寺尾 安生<sup>2)</sup>

所属 1) 福島県立医科大学神経再生医療学、2) 杏林大学医学部病態生理学、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とパーキンソン病患者について、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、また標的に対して指で reaching 動作をするときの眼と指の動きを、タッチパネルを用いて同時計測し、各パラメータ(サッケードの潜時・振幅・速度・到達点と標的との距離、指の潜時・振幅・到達点と標的との距離など)を比較した。脊髄小脳変性症では、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る。眼と指の協働関係では、眼の正確さと指の正確さにみられる相関関係が弱く、眼と指の動きははじめのタイミングの同期性が緩く、眼と指の協働関係が障害されていることが示唆された。パーキンソン病では、サッケードでは振幅が小さくなり、眼と指の関係では健常者に近い結果が認められた。

眼球あるいは指運動の各パラメータや相互の関係が小脳症状の定量的バイオマーカーとして役立つ可能性があり、脊髄小脳変性症の早期診断・鑑別診断にも有用である可能性がある。

### A. 研究目的

本研究では、純粋小脳型の遺伝性脊髄小脳変性症(SCA)を対象にサッケードを計測し、各パラメータを健常者(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。さらに標的に対して指で reaching 動作をするときの眼と指の動きと同時計測を行い、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) PD 10名、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、標的は中央固視点より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) PD 6名、NC 10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：**SCA では潜時の延長、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。一方 PD では、潜時は延長傾向を示したが重症度との相関は認めず、振幅は有意に減少し重症度との相関を認めた。SCA と異なりオーバーシュートするサッケードは少なかった。

**眼と指の協働関係：**SCA では NC や PD に比べて指が最終到達点に到達するまでの時間が有意に長い。指の動きにかかる時間の延長が目立つが中心から 10° に標的を提示した場合は PD の方が SCA より有意に延長を認めた。VGR 課題では、眼の動き of 最終到達点と指標との距離が近いほど指の動き of 最終到達点と指標とがより近く reaching が正確になるという関係が認められたが、SCA ではその相関が NC や PD に比べて弱かった。SCA で眼の最終到達点の正確さと指の動きにかかる時間の間には相関を認めなかった。NC や PD では眼の動きははじめから指の動き始めまでの間隔がほぼ一定であったのに対して、SCA ではばらつきが大きく、眼と指の時間的カップリングが障害されている可能性が示唆された。

## D. 考察

### latency の延長

PD で延長傾向を認めるが、SCA では延長が重症度との相関を認めた。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 での上丘など小脳皮質以外の病変への拡大の可能性を考えた。

### 振幅のばらつきの増大

PD とは異なり、SCA では振幅は小さいものだけでなくオーバーシュートするサッケードも増加する。動物実験では両側小脳虫部不活化により hypometria の報告があるが、今回の結果では

hypometria と hypermetria の混在が認められた。障害の左右差を反映するのがあるいは SCA6/31 での室頂核への病変の拡大の可能性を考えた。

### 眼と指の協働関係

SCA では NC に比べて指が最終到達点に達するまでの時間が有意に長く PD よりも有意に長く、特に指の動きにかかる時間が延長していた。PD でも NC に比べて指が最終到達点に達するまでの時間が有意に長く、指の動きにかかる時間は SCA よりも長い場合が認められた。

特に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相関関係を認めたが、SCA では NC や PD と比べてその関係が弱かった。NC や PD では眼の動きははじめと眼の動きははじめから指の動き始めまでの間隔が一定となる傾向があったのに対して、SCA ではばらつきが大きく、SCA 特異的に眼と指の時間的空間的カップリングが障害されている可能性が示唆された。

## E. 結論

サッケードのパラメーターで臨床症状との相関を認める項目は、PD とは異なっていた。

眼と指の協働関係については、SCA で眼と指の時間的空間的カップリングが障害されている可能性が示唆された。これらの異常所見は PD では認められないことから、SCA に特異的と考えられ、小脳症状のバイオマーカーとして治療やリハビリテーションの効果判定などに役立つ可能性がある。また、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も検討すれば、これらの異常所見が病型鑑別や早期診断を可能にするバイオマーカーとなることも期待される。

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表

### 1.論文発表

- 1) Terao Y, Tokushige S, Inomata-Terada S, Fukuda H, Yugeta A, Ugawa Y. *Clin Neurophysiol* 2019;130(12):2203-2215. Differentiating early Parkinson's disease and multiple system atrophy with parkinsonism by saccade velocity profiles.
- 2) Tokushige S, Matsuda S, Ohyama G, Shimo Y, Umemura A, Sasaki T, Inomata-Terada S, Yugeta A, Hamada M, Ugawa Y, Tsuji S, Hattori N, Terao Y. Effect of subthalamic nucleus deep brain stimulation on visual scanning. *Clin Neurophysiol* 2018;129(11):2421-2432.
- 3) 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(Suppl1):e201-202.
- 4) 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(133).
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) 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.

- 8) 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) 寺田さとみ、徳重真一、松田俊一、濱田雅、宇川義一、辻省次、寺尾安生. 遺伝性脊髄小脳変性症でのリーチング課題施行時の眼と指の運動協調 (Eye-hand coordination in two types of reaching task in hereditary spinocerebellar degeneration.) 第49回日本臨床神経生理学会学術大会 (福島) 2019.11.30.
- 2) 寺田さとみ、徳重真一、松田俊一、弓削田晃弘、濱田雅、宇川義一、辻省次、寺尾安生. パーキンソン病における眼球運動の二次元的解析 第34回大脳基底核研究会 (米子) 2019.8.25.
- 3) Inomata-Terada S, Tokushige S, Matsuda S, Hamada M, Ugawa Y, Tsuji S, Terao Y. Eye-hand coordination in hereditary spinocerebellar degeneration- correlation with accuracy of eye position. The 42th Annual Meeting of The Japanese Neuroscience Society (Niigata, Japan) Jul., 2019.
- 4) Inomata-Terada S, Tokushige S, Matsuda S, Hamada M, Ugawa Y, Tsuji S, Terao Y. Eye-hand coordination in visually and memory guided reaching tasks in hereditary spinocerebellar degeneration. The 60th Annual Meeting of the Japanese Society of Neurology (Osaka, Japan) May 23th, 2019.

- 5) Inomata-Terada S, Tokushige S, Matsuda S, Yugeta A, Hamada M, Tsuji S, UgawaY, Terao Y. The interaction of eye and hand movements in visual reaching task in hereditary spinocerebellar degeneration. Neuroscience 2018, San Diego, November 5, 2018.
- 6) 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.
- 7) Inomata-Terada S, Tokushige S, Matsuda S, Yugeta A, Hamada M, UgawaY, 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.

## ゲノム編集を用いたDRPLA (Dentatorubral-Pallidoluysian Atrophy)の治療戦略研究

研究分担者 小野寺 理 新潟大学脳研究所神経内科学分野  
研究協力者 加藤 泰介 新潟大学脳研究所分子神経疾患資源解析学分野  
佐藤 俊哉 北里大学医学部実験動物学  
辻 省次 国際医療福祉大学大学院

### 研究要旨

本研究はゲノム編集による毒性タンパク質の発現抑制を用いて、遺伝性脊髄小脳変性症の一種である DRPLA (歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症)の治療を目的とする前臨床研究である。我々は疾患病態を呈した DRPLA モデルマウスに原因遺伝子である Atrophin-1 編集用 CRISPR/Cas9 搭載 AAV ベクターを投与し、脳内の毒性タンパク質の永続的な発現抑制を行い、その治療効果を評価した。結果、AAV ベクターの投与によって、DRPLA モデルマウスの運動機能・活動性低下は明らかに抑制され、生存日数に関しても平均値で 10 カ月程度の延長効果が認められた。本研究結果は、ゲノム編集による発現抑制治療法は病態発症後においても DRPLA の治療法として有効であることを示している。

### A. 研究目的

本研究では、Atrophin-1 遺伝子内の CAG リピートの伸長によって発症する遺伝性脊髄小脳変性症、DRPLA の新たな治療法として、ゲノム編集を用いた発現抑制法の有効性を検討することを目的として行われた<sup>(1)</sup>。

### B. 研究方法

本研究には 112 CAG リピート伸長を有するヒト Atrophin-1 遺伝子を 1 コピー有する DRPLA モデルトランスジェニック(Tg)マウスを用いた<sup>(2)</sup>。本モデルマウスは 5~6 週齢より運動機能・活動性の低下、振戦などの DRPLA 病態を呈する。6 週齢においてこれら行動学的指標の低下が確認されたモデル Tg マウスに対して、経静脈的に血液脳関門を超える機能を持つヒト Atrophin-1 ゲノム

編集用 CRISPR/Cas9 AAV ベクターを投与し、中枢神経細胞の変異 Atrophin-1 遺伝子のゲノム編集を行った<sup>(3)</sup>。AAV ベクター投与による中枢神経系組織内のゲノム編集効率は、ゲノム DNA を鋳型とした Droplet-Digital PCR 法によって行った。マウス運動機能はロータロッド試験、活動量はオープンフィールド試験によって評価を行った。伸長型 CAG リピートより産生されるポリグルタミンタンパク質封入体の評価は、脳組織を用いた免疫組織染色によって評価した。

### (倫理面への配慮)

遺伝子改変動物実験は新潟大学遺伝子倫理審査委員会と動物実験倫理審査委員会の承認を得て、実施した。

### C. 研究結果

AAV ベクター投与によりゲノム編集を受けた DRPLA モデル Tg マウス脳内のゲノム編集効率は、大脳皮質においておよそ 30~35%であり、脳組織内においてモザイク状に誘導されていた。

112 CAG リピート DRPLA モデル Tg マウスは、9 カ月以内に全頭が死亡したが、AAV 投与を受けた Tg マウスでは、全てのマウスが 9 カ月を超えて生存し、平均値で 10 カ月程度の寿命延長効果を認めた。

運動機能評価と活動量の評価を経時的に実施した結果、AAV ベクター非投与 DRPLA Tg マウスの機能は、死亡まで加齢に沿って低下した。一方で、AAV ベクター投与により、変異遺伝子の発現抑制を受けた DRPLA Tg マウスでは、野生型と比較して低いスコアであるものの、有意に AAV ベクター非投与群よりも高い機能スコアを維持し続けた。

脳組織の病理学的な評価の結果、AAV ベクター非投与 DRPLA Tg マウス神経細胞では全ての細胞でポリグルタミン封入体の形成を認めた。一方で AAV ベクター投与を受けた DRPLA Tg マウスでは、モザイク状にポリグルタミン封入体陰性の神経細胞を認め、その比率はゲノム編集効率と相関していた。

### D. 考察

本研究成果によって、DRPLA 病態の発症後であっても、毒性タンパク質産生を抑制することによって機能低下の進行を抑制し、治療効果を得ることが可能であることが示された。また、重要な点は、脳組織内の 30%程度の神経細胞のゲノム編集でも明瞭な治療効果が得られた点である。本手法は永続的な毒性タンパク質産生の抑制が可能であり、オフターゲット効果の懸念がある一方で、生涯に渡る薬剤の投与を必要としない、有望な手法であることが示唆される。また、DRPLA は原因遺伝子である Atrophin-1 欠損が生存や機能に重

篤な影響を与えないことから、本手法による発現抑制法が臨床応用可能な疾患であることが示唆される。

### E. 結論

ゲノム編集による毒性タンパク質産生の抑制法は DRPLA の有望な治療戦略の一つであることが示された。以降は、重篤な疾患病態の一つである難治性てんかんへの治療効果の評価を実施する。

#### [参考文献]

- 1) Tsuji S. Dentatorubral-pallidoluysian atrophy. *Handb Clin Neurol.* 2012;103:587-94.
- 2) Suzuki K, Zhou J, Sato T, Takao K, Miyagawa T, Oyake M, Yamada M, Takahashi H, Takahashi Y, Goto J, Tsuji S. DRPLA transgenic mouse substrains carrying single copy of full-length mutant human DRPLA gene with variable sizes of expanded CAG repeats exhibit CAG repeat length- and age-dependent changes in behavioral abnormalities and gene expression profiles. *Neurobiol Dis.* 2012 May;46(2):336-50.
- 3) Chan KY, Jang MJ, Yoo BB, Greenbaum A, Ravi N, Wu WL, Sánchez-Guardado L, Lois C, Mazmanian SK, Deverman BE, Gradinaru V. Engineered AAVs for efficient noninvasive gene delivery to the central and peripheral nervous systems. *Nat Neurosci.* 2017 Aug;20(8):1172-1179.

### 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

発表者名.題名.学会名.発表地,発表日.

- 1) Taisuke Kato<sup>1</sup>, Sachiko Hirokawa<sup>1</sup>, Kenta Kobayashi<sup>2</sup>, Shoji Tsuji<sup>3</sup> and Osamu Onodera. Phenotypic suppression of DRPLA model mice using CRISPR / Cas9 system. Keystone symposia. アメリカ合衆国. 2018. 口頭発表.
- 2) Taisuke Kato, Sachiko Hirokawa, Kenta

Kobayashi, Shoji Tsuji and Osamu Onodera  
Gene therapy for DRPLA model mice by AAV-delivered CRISPR / Cas9. Keystone symposia. カナダ. 2019. 口頭発表.

- 3) Shoichiro Ando, Taisuke Kato, Yuka Koike, Sachiko Hirokawa, Kenta Kobayashi, Shoji Tsuji and Osamu Onodera. Gene therapy for DRPLA model mice by AAV-delivered CRISPR / Cas9. Keystone symposia. アメリカ合衆国. 2020. 口頭発表.

## 脊髄小脳変性症における上肢運動失調症の定量評価に関する研究

研究分担者 勝野 雅央

所属 名古屋大学大学院医学系研究科 神経内科学

### 研究要旨

脊髄小脳変性症患者と健康被験者を対象に、我々は上肢運動機能評価のためのデバイスを用い、上肢運動失調の定量評価を行った。評価デバイスには、3次元触覚/力覚インターフェイスデバイスである Geomagic Touch®(3D Systems Corporation)を使用した。本年度は、新たな被験者を登録するとともに、Geomagic Touch®による詳細な測定法について検討した。Geomagic Touch®による測定は、総時間・総軌跡長・平均速度の他に、軌跡を3分割した解析や1往復毎の時間・軌跡長における変動係数の解析などが可能であり、新たな評価指標となりうると考えられた。これらの評価指標に経時的な変化があるかどうかを解析を行った。

### A. 研究目的

脊髄小脳変性症は確立された根本的治療の存在しない緩徐進行性の希少疾患群である。脊髄小脳変性症の病態修飾治療法の開発のためには、病態を適切に反映する客観的指標を同定することが重要である。しかし、比較的研究が進んでいる多系統萎縮症を除き、脊髄小脳変性のバイオマーカーに関する詳細な検討を行った研究は少ない<sup>1)2)</sup>。

本研究の最終目的は、脊髄小脳変性症患者の運動機能を定量的に評価し、その重症度を適切に反映する臨床的バイオマーカーを開発することである。本年度は新たな被験者を登録するとともに、新規デバイスを用いた新たな測定法について検討した。

### B. 研究方法

平成29年4月から令和2年3月までに当院脳神経内科を受診した、遺伝性脊髄小脳変性症確定例またはその疑いのある患者と、健康被験者を対象とした。

評価デバイスには、3次元触覚/力覚インターフェイスデバイスである Geomagic Touch®(3D Systems Corporation)を使用し、運動失調計測用の装置を自作した。運動失調の計測には、中央に11.2cmの障壁を設置し、水平方向に18.0cm離れた2点間に高さ8.0cmの水平方向に押すボタンを設置し、水平方向に12.3cm離れた2点間には底面に垂直方向に押すボタンを設置した(図1)。Geomagic Touch®では10m秒毎のペン先端の3次元座標が測定可能である。昨年度まではボタン間

を 9.5 往復する時間、総軌跡長、平均速度を分析してきたが、本年度はこれに加えて、軌跡を水平方向に 3 分割した測定法や 1 往復毎の軌跡長と時間の変動係数の解析を行った。

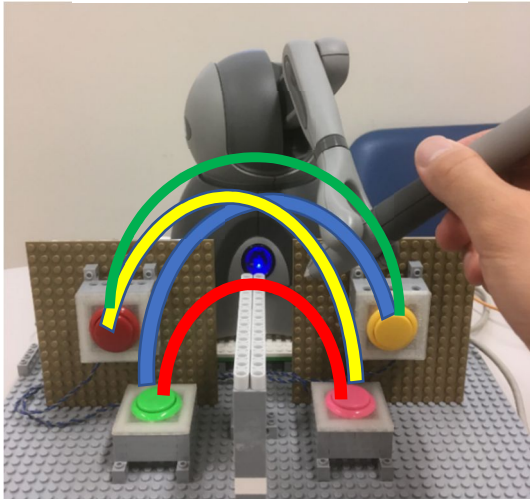


図 1 . Geomagic Touch®を用いた失調測定器

加えて SARA、ICARS、4.6m 歩行テスト、9-hole peg test の評価も同時に行った。来院可能な被験者には 12 ヶ月後にも同様の評価を行い、縦断的な解析も行った。

(倫理面への配慮)

本研究は名古屋大学医学部附属病院における倫理委員会の承認を受け実施した。被験者には文書で説明し文書による同意を得た。

C. 研究結果

評価対象は、脊髄小脳変性症患者 42 例 (SCA2 1 例、MJD/SCA3 6 例、SCA6 6 例、SCA31 7 例、遺伝子検査未実施の遺伝性脊髄小脳変性症 22 例) 及び健康被験者 34 例である。このうち脊髄小脳変性症患者 30 例に対して 12 カ月後にも同様の評価を実施した。

被験者の年齢は、脊髄小脳変性症患者 60.5 ± 10.7 歳、健康被験者 60.4 ± 11.3 歳であった。脊髄小脳変性症の罹病期間は 9.1 ± 4.9 年で

SARA スコアは 14.5 ± 5.9 点であった。

軌跡長、測定時間、速度のうち、患者群と健康群で最も差が明確だったのは測定時間であった (図 2)。

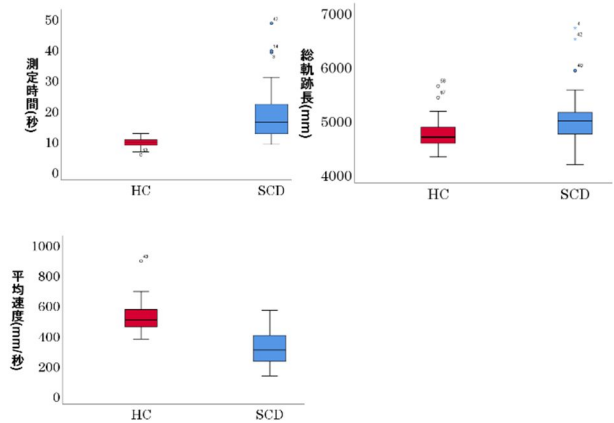


図 2 . 健康群と患者群との比較

ボタンの組み合わせによる検査結果の差は目立たなかったため、手前の 2 つのボタン間の運動 (図 1) で詳細な検討を行った。2 つのボタン間を水平方向に 3 分割し、往路と復路に関してそれぞれ 1/3 毎にかかる時間・軌跡長を測定し解析を行ったところ、1/3 < 2/3 < 3/3 の順に時間や軌跡長の健康群との差は目立つ傾向を認めた (表 1)。また、9.5 往復の運動のうち 1 往復毎の軌跡長・時間を測定し、変動係数を求めて解析を行った。変動係数に関しても患者群と健康群とで有意な差を認めた (表 1)。

	SCD (n = 42)	HC (n = 35)	平均値 比率	P 値
1/3 軌跡長 (mm)	1881 ± 259	1835 ± 149	1.03	0.333
2/3 軌跡長 (mm)	958 ± 92	884 ± 47	1.08	<0.001
3/3 軌跡長 (mm)	2221 ± 273	2027 ± 150	1.10	<0.001
1/3 測定時間 (sec)	5.63 ± 1.77	3.62 ± 0.48	1.56	<0.001
2/3 測定時間 (sec)	3.35 ± 1.46	1.77 ± 0.29	1.89	<0.001
3/3 測定時間 (sec)	10.40 ± 5.73	4.53 ± 0.96	2.30	<0.001
1/3 速度 (mm/sec)	357.4 ± 87.7	514.9 ± 79.1	1.44	<0.001
2/3 速度 (mm/sec)	326.4 ± 106.8	512.0 ± 83.0	1.57	<0.001
3/3 速度 (mm/sec)	257.6 ± 100.5	469.1 ± 113.9	1.82	<0.001
変動係数 軌跡長	0.083 ± 0.044	0.057 ± 0.032	1.46	0.003
変動係数 測定時間	0.126 ± 0.082	0.074 ± 0.055	1.70	0.001

表 1. 1/3 毎の測定時間・軌跡長・速度と変動係数

総時間・総軌跡長・平均速度・1/3 毎の時間、軌跡長、速度・変動係数のうち、SARA スコアおよび上肢 SARA スコア、罹病期間との相関を解析した結果、SARA スコアと最も強く相関したのは平均速度であった ( $R=-0.743$ ,  $p<0.001$ )。一方、上肢 SARA スコアは 3/3 の速度で最も強い相関を示し ( $R=-0.556$ ,  $p<0.001$ )、罹病期間は 3/3 の測定時間で強い相関を示した ( $R=0.466$ ,  $p=0.002$ ) (図 3)。

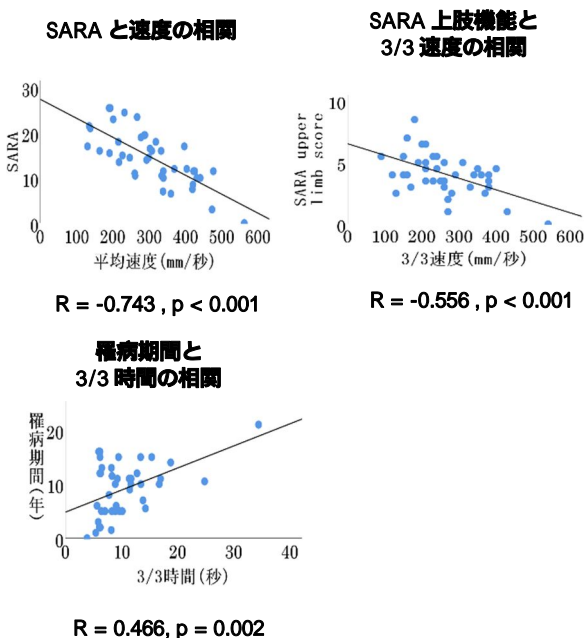


図 3. SARA スコア・上肢 SARA スコア・罹病期間と各パラメータとの相関

Geomagic Touch®で測定可能なデータの縦断的な解析を行ったところ、12 か月後に有意差を持って変化したのは総軌跡長のみであった (表 2)。

	SCD (n = 30)			P 値
	初回評価時	12 ヶ月後評価時	変化量	
SARA スコア	14.5 ± 5.7	15.1 ± 5.4	0.7 ± 2.6	0.174
ICARS	34.7 ± 13.6	36.4 ± 12.7	1.7 ± 5.6	0.110
9-hole peg test (sec)	40.8 ± 14.5	41.7 ± 17.6	0.9 ± 11.7	0.692
Geomagic Touch®				
総軌跡長 (mm)	4951 ± 440	5170 ± 631	218 ± 505	0.027
測定時間 (sec)	16.9 ± 5.6	18.3 ± 8.0	1.4 ± 5.5	0.178
平均速度 (mm/sec)	314 ± 101	318 ± 99	4 ± 54	0.723
3/3 軌跡長 (mm)	2196 ± 273	2339 ± 456	143 ± 388	0.056
3/3 時間 (sec)	9.7 ± 4.5	10.4 ± 6.0	0.7 ± 3.2	0.238
3/3 速度 (mm/sec)	264 ± 98	268 ± 99	3 ± 57	0.756

表 2. 初回評価時と 12 ヶ月後の評価

#### D. 考察

今回我々は、脊髄小脳変性症における小脳性運動失調の重症度を適切に反映するバイオマーカーを開発するために、新規デバイスによる様々な測定法を検討した。健常者との弁別には測定時間、特に運動終盤の上肢運動に要する時間が有用であると考えられた。SARA スコアとの相関や罹病期間との相関では、距離よりも測定時間や速度など時間に関連する項目で強い相関を認めた。一方、興味深いことに、12 カ月の縦断的解析では、時間よりも距離で有意差を認めた。

既報告では、重症度の指標として SARA スコアとの相関をみた研究が多いが、設定時間内での上下肢の tapping 回数<sup>3)</sup>、8m 歩行の所要時間と 9-hole peg test の所要時間と PATA test を組み合わせた SCA Functional Index (SCAFI)<sup>4)</sup>など、時間の要素を含む測定法で相関を認めているものが多く、今回の研究結果と合致した。

しかし、本研究のように一つの運動での距離のずれと所用時間とを、縦断的な解析も含めて同時に検討した報告は少ない。縦断的な評価では時間の要素よりも距離の要素の方が重要である可能性や、あるいはそれらの組み合わせが重要である可能性が考えられた。

#### E. 結論

今回我々は新規デバイスにより上肢の運動失調を、時間と距離の両観点から同時に解析した。脊髄小脳変性症の重症度をみるには時間の要素が重要であったが、経時的な変化をとらえるのには距離の要素が重要であった。

#### 【参考文献】

- 1) Nakamura K, Yoshida K, Matsushima A, Shimizu Y, Sato S, Yahikozawa H, Ohara S, Yazawa M, Ushiyama M, Sato M, Morita H, Inoue A, Ikeda S. Natural History of Spinocerebellar Ataxia Type 31: a 4-Year Prospective Study. *Cerebellum*. 2017; 16(2).
- 2) Moriarty A, Cook A, Hunt H, Adams ME, Cipolotti L, Giunti P. A longitudinal investigation into cognition and disease progression in spinocerebellar ataxia type 1, 2, 3, 6, and 7. *Orphanet J Rare Dis*. 2016 22; 11: 82.
- 3) Notermans NC, van Dijk GW, van der Graaf Y, et al. Measuring ataxia: quantification based on the standard neurological examination. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1994; 57: 22-6.
- 4) Schmitz-Hubsch T, Giunti P, Stephenson DA, et al. SCA Functional Index: a useful compound performance measure for spinocerebellar ataxia.

*Neurology* 2008; 71: 486-92.

#### 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) Kishimoto Y, Hashizume A, Hijikata Y, Yamada S, Ito D, Moriyoshi H, Katsuno M. New device for evaluation of ataxia quantitatively in the patients with SCD. 第 60 回日本神経学会学術大会. 2019 年 5 月 22 日-25 日, 大阪

#### H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

##### 1.特許取得

なし

##### 2.実用新案登録

なし

##### 3.その他

なし

### 多系統萎縮症の病態形成における自然免疫の関与とバイオマーカーの探索

研究分担者	吉良 潤一	九州大学大学院医学研究院	神経内科学
研究協力者	松瀬 大	九州大学大学院医学研究院	神経内科学
	山口 浩雄	九州大学大学院医学研究院	神経内科学
	グザリアイ ママティジャン	九州大学大学院医学研究院	神経内科学
	山崎 亮	九州大学大学院医学研究院	神経内科学

#### 研究要旨

背景：多系統萎縮症(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こと、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 群では炎症性サイトカイン CCL2/MCP1 や IL-6 が髄液中において、病初期に上昇する傾向にあることを見出した。これらの結果は、MSA-C の病態における炎症性機序の存在、特にマクロファージ、単球系の細胞の関与の可能性を示している。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、MRI)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(HC)17 例、hSCD 11 例、MSA-C 23 例に対し、計測を実施した。

結果と結論：Intermediate (CD14<sup>++</sup>CD16<sup>+</sup>)単球の割合は、HC (n=17)、hSCD (n=11)、MSA-C (n=23) でそれぞれ  $5.7 \pm 1.0\%$ ,  $6.9 \pm 1.7\%$ ,  $3.0 \pm 0.3\%$  と、MSA-C で有意に低下していた(vs HC:  $p < 0.05$ , vs SCD:  $p < 0.01$ )。CD62L<sup>+</sup> 単球の割合は、HC、hSCD、MSA-C において、Classical 単球の中ではそれぞれ  $50.4 \pm 7.9\%$ ,  $30.1 \pm 6.4\%$ ,  $20.4 \pm 5.1\%$ 、Intermediate 単球の中ではそれぞれ  $34.9 \pm 5.2\%$ ,  $17.8 \pm 2.2\%$ ,  $13.4 \pm 4.2\%$  で、いずれも HC と比較して MSA-C で有意に低下していた(vs HC:  $p < 0.01$ )。さらに MSA-C 患者において、これらの傾向と罹病期間、MRI 所見との関連を調べたところ、Intermediate (CD14<sup>++</sup>CD16<sup>+</sup>)単球の割合が罹病期間と正の相関を認め( $p < 0.05$ )、さらに延髄横断径、小脳虫部垂直径といずれとの間にも逆相関の傾向が認められた( $p < 0.05$ ,  $p = 0.066$ )。

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

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(GM-CSF、IL-6、12、13)が高値であること、MSA-C群では髄液中CCL2/MCP1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。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<sup>++</sup>CD16<sup>-</sup>)、Intermediate (CD14<sup>++</sup>CD16<sup>+</sup>)、Non-classical (CD14<sup>+</sup>CD16<sup>++</sup>)それぞれの単球の比率を比較する。また、Classical、Intermediate、Non-classicalそれぞれの単球で表面マーカー(CX3CR1, CCR2, CD62L, CD64)を発現している比率を比較する。さらに患者の臨床データ(性別、発症年齢、採血時年齢、罹病期間)と、フローサイトメーターで得られた患者末梢血単球の解析結果との関連性を検討した。前年度から症例をさらに追加し、合計健康者(HC)17例、hSCD11例、MSA-C23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26-398、2019-113)。

## C. 研究結果

### 末梢血単球の分類および機能解析

Intermediate (CD14<sup>++</sup>CD16<sup>+</sup>)単球の割合の割合は、HC (n=17)、hSCD (n=11)、MSA-C (n=23)でそれぞれ5.7±1.0%、6.9±1.7%、3.0±0.3%と、MSA-Cで有意に低下していた(vs HC: p<0.05, vs SCD: p<0.01)。CD62L<sup>+</sup>/Classical単球の割合は、HC、hSCD、MSA-Cにおいて、それぞれ50.4±7.9%、30.1±6.4%、20.4±5.1%であり、HCと比較してMSA-Cで有意に低下していた(vs HC: p<0.01)。CD62L<sup>+</sup>/Intermediate単球の割合は、HC、hSCD、MSA-Cにおいて、それぞれ34.9±5.2%、17.8±2.2%、13.4±4.2%であり、HCと比較してMSA-C(vs HC: p<0.01)、hSCD(vs HC: p<0.01)いずれにおいても有意に低下していた。加えてMSA-C患者において、これらの傾向と罹病

期間、MRI 所見との関連を調べたところ、Intermediate (CD14<sup>++</sup>CD16<sup>+</sup>)単球の割合が罹病期間と正の相関を認め(p< 0.05)、さらに延髄横断面と有意な逆相関(p< 0.05)、小脳虫部垂直径とも逆相関の傾向が認められた(p=0.066)。

#### D. 考察

私たちがすでに報告しているように、MSA-C では他の神経疾患と比較して髄液中炎症性サイトカインレベルが上昇している[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 CCL2/MCP1 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]。CCL2/MCP1 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、CCL2/MCP1 による末梢の CCR2(MCP1 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, 4]。疾患初期に脳内へ浸潤した単球とともに、脳内で活性化したミクログリアも IL-6 を産生し、これらの炎症性サイトカインがグリア炎症に寄与している可能性が考えられている。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<sup>+</sup>/Intermediate (CD14<sup>++</sup>CD16<sup>+</sup>)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<sup>++</sup>CD16<sup>+</sup>)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 $\beta$ 、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[5]。このこと

より CD62L<sup>+</sup> 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。 $\alpha$ Syn は、中枢神経内のグリア細胞からの CCL2/MCP1 や IL-6 の産生を促すことが知られており[4]、これらのサイトカインが Intermediate 単球を中枢神経へ誘導し、グリア炎症を引き起こ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が関与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) Roodveldt, C., et al., Glial innate immunity generated by non-aggregated alpha-synuclein in mouse: differences between wild-type and Parkinson's disease-linked mutants. *PLoS One*, 2010. **5**(10): p. e13481.
- 5) 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.

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1.論文発表

Matsuse D, Yamasaki R, Maimaitijiang G, Yamaguchi H, Masaki K, Isobe N, Matsushita T, Kira J. Early decrease of intermediate monocytes in peripheral blood is characteristic of multiple system atrophy-cerebellar type. (投稿中)

##### 2.学会発表

1) 松瀬 大, 山口 浩雄, Maimaitijiang Guzailiayi, 山崎 亮, 吉良 潤. 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60回日本神経学会学術大会. 大阪. 2018年5月22-25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. 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. 令和元年度運動失調班合同研究報告会. 東京. 2020年1月10-11日.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

## MSA-Cにおいて”Hot cross bun” signは起立性低血圧よりも早期に出現する

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

MSA の早期診断基準に重要な検査項目を明らかにするため、MSA における”Hot cross bun” sign(HCB)と起立性低血圧の出現時期を比較するとともに、MSA と MJD/SCA3 における HCB の出現頻度や出現時期を比較し、HCB が発症早期においても感度が高く、起立性低血圧よりも早期に出現することを明らかにした。

### A. 研究目的

多系統萎縮症(MSA)の診断基準として現在用いられているGilmanのsecond consensus criteriaでは、自律神経障害の一つとして起立性低血圧(OH)の存在が重視されているが、MSAに特徴的な頭部MRI所見の一つである”Hot cross bun” sign(HCB)は診断基準に含まれていない。一方で、OHは必ずしも発症早期にはみられず、HCBの方がOHよりも発症早期には感度が高い可能性がある。また、HCBはMSAのみならず脊髄小脳失調症3型(MJD/SCA3)でも認められうるが、発症早期での出現頻度を比較した報告はなく、出現時期によって疾患特異性があるかどうか十分に検討されていない。MSAにおけるOHとHCBの出現時期を比較するとともに、MSAとSCA3におけるHCBの出現時期を比較した。

### B. 研究方法

Gilmanの診断基準でprobableと診断されたMSA 80名(MSA-C 41名、MSA-P 39名)とSCA3 24名を対象とし、1.5TのMRI装置で撮像した頭部MRIのT2強調画像を評価した。橋の異常信号をgrade 0;信号変化なし、grade 1;縦の高信号あり、grade 2;十字の高信号ありに分類し、grade 1あ

るいはgrade 2をHCB陽性とした。また、MSA 80名において、head-up tilt試験におけるOH(収縮期血圧30mmHgまたは拡張期血圧15mmHg以上の低下)とHCBの出現時期をKaplan-Meier curveを用いて比較した。

(倫理面への配慮)

本研究は倫理委員会の承認を得ている。また個人情報保護に関しても細心の留意を行っている。

### C. 研究結果

発症2年以内に頭部MRIを撮像した症例において、HCBはMSA-Cの24例中21例(87.5%)に認められ、MJD/SCA3の4例中2例(50.0%)に認められた。発症3年以内に撮像した症例において、grade 2のHCBはMSA-Cの36例中22例(61.1%)に認めたが、SCA3では1例も認めなかった。OHは発症2年以内に検査施行したMSA-Cの25例中15例(60.0%)に認められ、Kaplan-Meier curveではMSA-CにおいてHCBの方がOHよりも有意に早期に認められた( $p=0.022$ )。

### D. 考察

MSA-CにおいてHCBは発症2年以内の早期でも

感度が高い所見であり、OHよりも早期に出現する。発症3年以内と早期に出現するgrade2のHCBはMSA-CとMJD/SCA3の鑑別において、MSA-Cに特異的な所見である。

## E. 結論

HCBはMSA-Cの発症早期診断において有用な所見であり、診断基準に含むことが望まれる。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Yamamoto T, Yamanaka Y, Sugiyama A, Hirano S, Uchiyama T, Asahina M, Sakakibara R, Kuwabara S. The severity of motor dysfunctions and urinary dysfunction is not correlated in multiple system atrophy. *J Neurol Sci.* 2019;400:25-29.
- 2) Sugiyama A, Sato N, Kimura Y, Shigemoto Y, Suzuki F, Morimoto E, Takahashi Y, Matsuda H, Kuwabara S. Exploring the fr

equency and clinical background of the "zebra sign" in amyotrophic lateral sclerosis and multiple system atrophy. *J Neurol Sci.* 2019;401:90-94.

- 3) Sugiyama A, Sato N, Kimura Y, Fujii H, Maikusa N, Shigemoto Y, Suzuki F, Morimoto E, Koide K, Takahashi Y, Matsuda H, Kuwabara S. Quantifying iron deposition in the cerebellar subtype of multiple system atrophy and spinocerebellar ataxia type 6 by quantitative susceptibility mapping. *J Neurol Sci.* 2019;407:116525.

## 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<sup>1</sup>  
研究協力者 白井慎一<sup>1</sup>、佐藤智香<sup>1</sup>、松島理明<sup>1</sup>、矢部一郎<sup>1</sup>  
所 属 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)患者を経時的評価した。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でスコアリングした。MSA患者22名で解析し、MSA-C, MSA-P間の比較と3ヶ月ごとの経時変化を評価した。重症度スコアとの相関では、直進歩行時の上下平均振幅(VT)はUMSARSや歩行距離と有意な相関を認めた(UMSARS;  $R = -0.7754$ ,  $p = 0.0004$ , 歩行距離  $R = 0.9035$ ,  $p < 0.0001$ )。歩行解析による測定値は、MSAの重症度と相関した。MSA-C 12例とMSA-P 7例を比較した。年齢、罹病期間は有意な差を認めなかったが、UMSARSはMSA-Pの方が有意に高く(Ave 11.5 vs 15.0,  $p = 0.0385$ )、VTはMSA-Pの方が有意に低かった(0.0161 vs 0.0120,  $p = 0.0451$ )。

これは、MSA-Pの方が、MSA-CよりもL-DOPA負荷などで鑑別に時間がかかっている可能性があると考えた。

経時評価では3ヶ月時点で8名中2名が歩行不可となり、6ヶ月時点で5名中2名が、9ヶ月時点で4名中2名が脱落し、12ヶ月時点で追跡している全員が6分間歩行不能となった。これら患者において、直進歩行時の上下平均振幅はLinearな悪化を示さなかった。自律神経症状など他症状が関与していると考察した。

また、歩行不可能になるまでの期間を比較するとMSA-P, MSA-Cで差を認めなかった。

### A. 研究目的

運動失調の重症度評価は従来、症候学とADLの評価によりなされている。これらの指標は発病早期の重症度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 23 名を対象とした。  
 方法: 歩行分析を行う直前に疾患重症度を Unified MSA rating scale (UMSARS) 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。

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

MSA 患者 22 名のうち、MSA-C が 12 名、MSA-P が 7 名、MSA 疑いが 3 名であった。

男性 9 名、女性 13 名、年齢は  $61.8 \pm 10.1$  (平均  $\pm$  S.D. 以下同様)、罹病期間  $2.3 \pm 1.8$ , UMSARS part II  $12.2 \pm 4.0$ , 歩行距離  $329 \pm 79.7$  であった。

昨年に我々が MSA16 例において最も UMSARS と相関する ( $R = -0.8213, p = 0.0006$ ) と報告した VT は 22 例に例数を増やし、 $R = -0.7754, p = 0.0004$  と有意に相関することを確認した (図 1)。

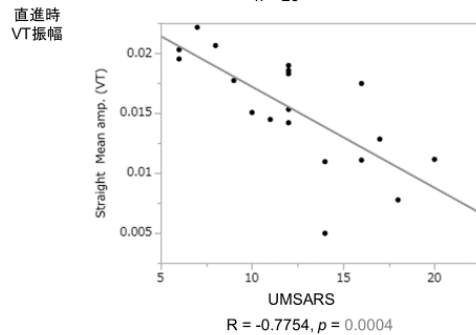


図 1 MSA 患者の VT と UMSARS の相関

歩行距離とは、 $R=0.9035, p < 0.0001$  と前回 ( $R = 0.8285, p = 0.0005$ ) よりもさらに強い正の相関となった (図 2)。

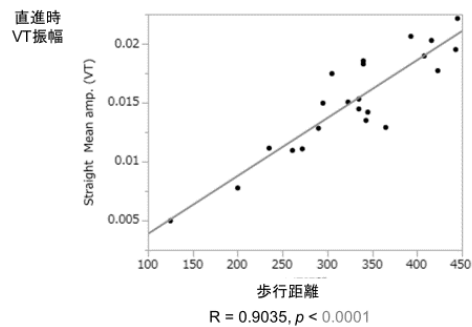


図 2 MSA 患者の VT と歩行距離の相関

また、MSA-C 12 名と MSA-P 7 名を比較した。それぞれの病型ごとのプロフィールは表 1 の通りである。

	MSA-C (n = 12)	MSA-P (n = 7)	p
Sex (M/F)	6/6	1/6	
発症年齢	$59.8 \pm 10.8$	$53.9 \pm 16.9$	0.59
罹病期間	$1.8 \pm 0.9$	$1.8 \pm 1.1$	0.71

Average  $\pm$  standard deviation

表 1 MSA-C 患者と MSA-P 患者のプロファイル

UMSARS 下位項目を表 2 のように分類し、比較した。UMSARS は MSA-P の方が有意に高く (Ave 11.50 vs 15.00,  $p = 0.0385$ )、VT は MSA-P の方が有意に低かった (Ave 0.16 vs 0.12,  $p = 0.0451$ )。下位項目を比較すると Ataxia の要素では差はなく、パーキンソン症状の要素で MSA-P がより重症となっていた (表 3)。

Items of UMSARS part II	Pism①	ataxia①	Pism②	ataxia②	Pism③	ataxia③
表情						
言語						
眼球運動障害						
静止時振戦						
姿勢時振戦						
筋トーン						
手の反復拮抗運動						
手指タッピング						
下肢敏捷性						
踵膝屈試験						
椅子からの立ち上がり						
姿勢						
体幹動揺						
歩行						

表 2 UMSARS 下位項目

	MSAC (n=12)	MSAP (n=6)	p
Gait distance (m)	347 ± 68.4	277 ± 88.6	0.0335
UMSARS total	11.50 ± 3.5	15.0 ± 2.9	0.0385
Part II			
Pism①	8.3 ± 3.5	12.6 ± 3.5	0.0192
ataxia①	10.8 ± 2.8	11.6 ± 2.1	0.5558
Pism②	0.6 ± 0.9	3.4 ± 1.0	<.0001
ataxia②	3.25 ± 1.13	2.4 ± 1.0	0.1294
Pism③	4.3 ± 2.0	7.0 ± 2.8	0.0266
ataxia③	5.7 ± 1.8	6.6 ± 2.4	0.3629
The average amplitude of VT (straight)	0.0161 ± 0.0040	0.0120 ± 0.004	0.0451
The average amplitude of VT (turn)	0.0125 ± 0.0030	0.0080 ± 0.002	0.0122

Average ± standard deviation

表 3 MSA-C と MSA-P の比較

次に、3ヶ月ごとに経時変化を検討した。3ヶ月時点で8名中2名が歩行不可となり、6ヶ月時点で5名中2名が、9ヶ月時点で4名中2名が脱落し、12ヶ月時点で追跡している全員が6分間歩行不能となった(図3)。

初回評価	3月後	6月後	9月後	12月後
9名	8名 2名脱落	5名 2名脱落	4名 2名脱落	1名 1名脱落



図 3 経時評価

歩行距離、UMSARS は経時的に悪化した(図4, 5)が、VT は Linear な悪化を認めなかった(図6)。

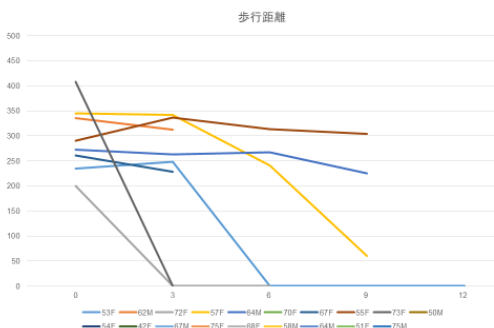


図 4 歩行距離の経時変化

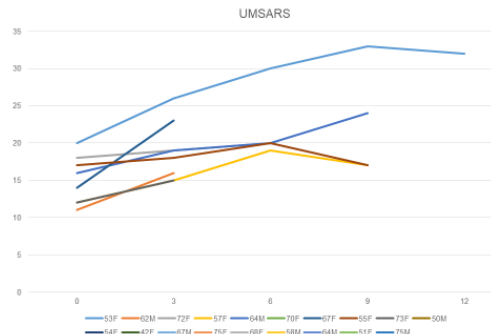


図 5 UMSARS の経時変化

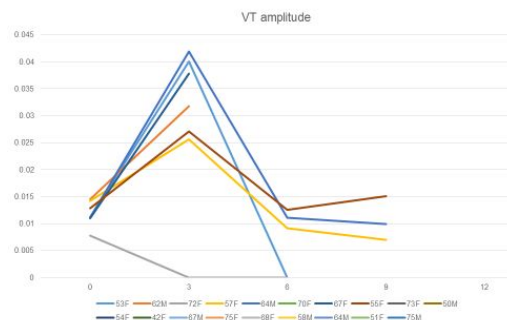


図 6 VT の経時変化

また、歩行不可能になるまでの期間を比較すると MSA-P, MSA-C で差を認めなかった(図7)

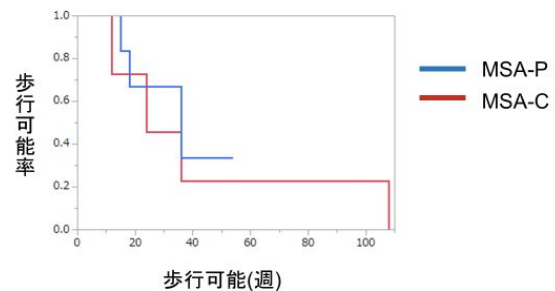


図 7 病型ごとの歩行状態比較

#### 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、我々も過去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。

今回も MSA において VT は歩行距離、UMSARS 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。

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。

今回、直進歩行時の VT は Linear な悪化を示さなかった。リハビリによる代償の他、歩行悪化について、パーキンソン症状や小脳性運動失調の他、錐体路徴候や自律神経症状などが影響している可能性がある。(図 8)

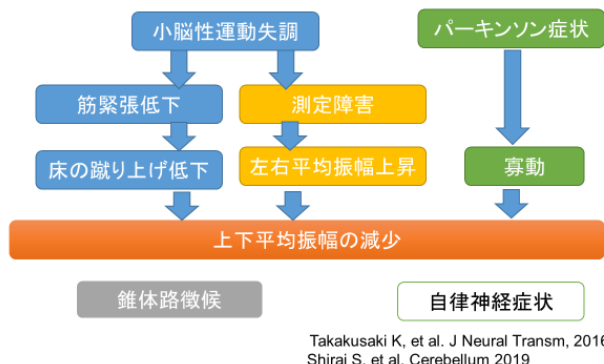


図 8 MSA における歩行障害の機序仮説

## E. 結論

- 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した。
- 経時変化の追跡において、歩行解析測定値は Linear な悪化を示さず、歩行障害については小脳症状や錐体外路症状の他の要素も考慮する。
- 研究エントリー時に MSA-P の方がより

重症であった。鑑別に時間を要している可能性がある。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 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* 18: 721-730, 2019

### 2. 学会発表

- Sato C, Shirai S, Matsushima M, Yabe I, Sasaki H. Quantitative evaluation of gait ataxia of Multiple System Atrophy patients. 第 60 回日本神経学会学術大会. 2019 年 5 月 22 日-25 日, 大阪
- Sato C, Shirai S, Matsushima M, Yabe I, Sasaki H. Quantitative evaluation of gait ataxia of Multiple System Atrophy patients. 23rd International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Sept 22-26, 2019, Nice, France

## 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

## 小児期発症孤発性小脳性運動失調症の遺伝学的解析と小脳萎縮について

研究分担者： 佐々木征行<sup>1)</sup>、竹下絵里<sup>1)</sup>、本橋裕子<sup>1)</sup>、松本直通<sup>2)</sup>  
1) 国立精神・神経医療研究センター病院小児神経科、2) 横浜市立大遺伝学

### 研究要旨

小児期発症の小脳性運動失調症を呈し診断が確定しなかった孤発例 32 名について次世代シーケンサーによる遺伝学的解析 (WES) を施行した。19 例 (59%) で遺伝子診断が可能であった。顕性遺伝性疾患が 11 例、潜性遺伝性疾患が 7 例、X 染色体連鎖性が 1 例であった。このうち小脳萎縮を認めない例を 2 例認め、残りは軽度小脳萎縮を認めた。一方遺伝子変異を認めなかった 13 例では、小脳萎縮の強い例が 5 例あり、小脳萎縮を認めなかったのは 2 例、残り 7 例は軽微な小脳萎縮を認めた。強い小脳萎縮を認めても必ずしも WES で診断確定するわけではなく、逆に小脳萎縮がなくても遺伝子異常が 4 例確認され、小脳萎縮の有無は WES 実施の指標にはならない。

### A. 研究目的

小児期に小脳性運動失調症を呈す患者は多くはないが、原因疾患が多種存在するため、確定診断には難渋する。近年は次世代シーケンサーにより診断確定を行う機会が増えている。小児期に小脳性運動失調症を呈す患児の中から、確定診断のために網羅的遺伝子解析を実施する対象者を効率的に選ぶことは臨床において重要である。今回は、小児期発症の小脳性運動失調症患児のうち、原因遺伝子確定例と非確定例で小脳萎縮に差異があるかどうか検討した。

### B. 研究方法

2011 年以降に国立精神・神経医療研究センター病院小児神経科を受診し、家族歴なく、15 歳以前に非進行性あるいは緩徐進行性の小脳性運動失調症を呈し、一般的に行われている中枢神経画像検査や血液検査などで診断確定ができず、次世代シーケンサーによる遺伝学的解析 (WES) を受け

た患者 32 名を対象とした。

### (倫理面への配慮)

本研究は国立精神・神経医療研究センター倫理委員会により承認された。遺伝学的検査は、文書による同意を得て両親と患者本人から血液を採取した。

### C. 研究結果

WES で遺伝子異常が確定したのは 19 名 (59%) で、確定しなかったのは 13 名であった。確定例では優性 (顕性) 遺伝性が多く、11 例 (*ITPR1* 1)3 例、*CACNA1A* 3 例、*TUBB4A*、*SPTBN2*、*KCNC3*、*ATP1A3*、*NKX2-1* 変異例が 1 例ずつ) であった。このうち *CACNA1A* 変異の 1 例と *NKX2-1* 変異例では頭部 MRI で小脳萎縮を認めず、それ以外では軽度の小脳皮質萎縮を認めた。*TUBB4A* 変異例は小脳萎縮に加え大脳萎縮と大脳白質異常信号を認めた<sup>2)</sup>。劣性 (潜性) 遺伝性は 7 例 (*AHI1* 2 例、



*POLR3B*<sup>3)</sup>、*SEPSECS*<sup>4)</sup>、*APTX*、*NUS1*、*MSTO1* 変異が 1 例ずつ)であった。*POLR3B* 変異例では小脳萎縮が強く大脳白質異常信号も伴っていた<sup>3)</sup>。*AHI1* 変異の 1 例と *NUS1* 変異例では小脳萎縮を認めず、他の 4 例は軽度小脳萎縮を呈した。X-linked は *THOC2* 変異 1 例で軽度小脳萎縮を認めた。

一方遺伝子変異を認めなかった 13 例では、小脳萎縮の強い例が 5 例あり、小脳萎縮を認めなかったのは 2 例、残り 7 例は軽微な小脳萎縮を認めた。

#### D. 考察

遺伝子異常確定例 19 例のうち強い小脳萎縮を認めたのは 1 例だけであった。顕性遺伝性疾患ではいずれも小脳萎縮はあっても軽度であった。一方原因遺伝子が確定しなかった 13 例中 5 例では強い小脳萎縮を認めていた。強い小脳萎縮を認めても必ずしも WES で診断確定するわけではない。逆に小脳萎縮がなくても遺伝子異常が 4 例で確認され、小脳萎縮の有無は WES 実施の指標にはならなさそうである。

#### E. 結論

小児期発症小脳性運動失調症症例においては、原因疾患不明の場合には、小脳萎縮の程度にかかわらず積極的に WES を利用した原因遺伝子の診断が重要と考えられた。

#### [参考文献]

- 1) Sasaki M, Ohba C, Iai M, Hirabayashi S, Osaka H, Hiraide T, Saitsu H, Matsumoto N. Sporadic infantile-onset spinocerebellar ataxia caused by missense mutations of the inositol 1,4,5-triphosphate receptor type 1 gene. *J Neurol*. 2015; 262: 1278-84.
- 2) Miyatake S, Osaka H, Shiina M, Sasaki M, Takanashi JI, Haginoya K, Wada T,

Morimoto M, Ando N, Ikuta Y, Nakashima M, Tsurusaki Y, Miyake N, Ogata K, Matsumoto N, Saitsu H. Expanding the phenotypic spectrum of *TUBB4A*-associated hypomyelinating leukoencephalopathies. *Neurology*. 2014; 82: 2230-7.

- 3) Saitsu H, Osaka H, Sasaki M, Takanashi J, Hamada K, Yamashita A, Shibayama H, Shiina M, Kondo Y, Nishiyama K, Tsurusaki Y, Miyake N, Doi H, Ogata K, Inoue K, Matsumoto N. Mutations in *POLR3A* and *POLR3B* encoding RNA polymerase III subunits cause an autosomal-recessive hypomyelinating leukoencephalopathy. *Am J Hum Genet* 2011; 89: 644-51.
- 4) Iwama K, Sasaki M, Hirabayashi S, Ohba C, Iwabuchi E, Miyatake S, Nakashima M, Miyake N, Ito S, Saitsu H, Matsumoto N. Milder progressive cerebellar atrophy caused by biallelic *SEPSECS* mutations. *J Hum Genet*. 2016; 61: 527-31.

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) 佐々木征行、水澤英洋．脊髄小脳変性症．小児科．2019; 60: 923-932.
- 2) Ono H, Shimizu-Motohashi Y, Maruo K, Takeshita E, Ishiyama A, Saito T, Komaki H, Nakagawa E, Sasaki M. Childhood-onset cerebellar ataxia in Japan: A questionnaire-based survey. *Brain Behav*. 2019; 9: e01392.

##### 2. 学会発表

発表者名. 題名. 学会名. 発表地, 発表日.

## 脳表ヘモジデリン沈着症の診断基準の構築の実態調査

研究分担者 高尾昌樹<sup>1)</sup>

研究協力者 大平雅之<sup>1)</sup>

所属：1) 埼玉医科大学国際医療センター神経内科・脳卒中内科

### 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 年度の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。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% がなんらかの治療が行われていた。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平成30年にアンケート調査を行った。

## B. 研究方法

平成29年および平成30年度に実施したアンケート調査結果につき整理、検討を行った。

### (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た。アンケートにより収集する情報には、患者の指名など患者個人を特定可能な情報は含まれず、プライバシーおよび個人情報に対する配慮を十分に行った。

## C. 研究結果

平成30年度のアンケートの結果、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。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、平成30年度の調査ではなんらかの治療が73例(50.3%)に施行され、病型別では古典型の66例、限局型5例、非典型型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。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。これらの症状からは本疾患を診療・把握している当該科としては脳神経内科以外にも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考えられるが、今回は神経学会のみを介しての調査であったため、本邦のすべての患者を把握しているとは言い難い。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。

本邦で多様な治療が試みられていたものの、いずれもエビデンスが十分であるとは言い難い。このような環境の下、難病指定による患者の社会的資源によるサポートは重要であると言わざるを得ない。しかし、古典型のうち難病申請が行われていたのは平成30年度の調査でも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。

## E. 結論

難病指摘および診断指針の公表により本疾患の認知は確実に高まっているが、さらなる周知により患者へのサポート充実が必要である。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1.論文発表

- 1) Ohira M, Takao M. Nationwide epidemiological survey of superficial hemosiderosis in Japan. *J Neurol Sci.* 15; 404: 106-111. 2019.
- 2) 高尾昌樹. 脳表へモジデリン沈着症(古典型). 新薬と臨牀. 67(8). 982-986. 2018.
- 3) 大平雅之, 高尾昌樹. 脳表へモジデリン沈着症. *BRAIN and NERVE:神経研究の進歩.* 70(10). 1107-1113. 2018.
- 4) 大平雅之, 高尾昌樹. 脳表へモジデリン沈着症. *Clinical Neuroscience.* 37(3) 310-315. 2019.

## 2.学会発表

- 1) 大平雅之, 高尾昌樹. 脳表へモジデリン沈着症診療と治療に関する実態調査. 第38回日本神経治療学会. 横浜. 2019年11月5日~11月28日.

## H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

### 1.特許取得

なし

### 2.実用新案登録

なし

### 3.その他

なし

## 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<sup>1)</sup>, 安藤匡宏<sup>1)</sup>, 崎山佑介<sup>1)</sup>, 橋口昭大<sup>1)</sup>, 吉村明子<sup>1)</sup>, 岡本裕嗣<sup>1)</sup>, 松浦英治<sup>1)</sup>, 中川正法<sup>2)</sup>, 石浦浩之<sup>3)</sup>, 三井 純<sup>3)</sup>, 戸田 達史<sup>3)</sup>, 辻 省次<sup>3)</sup>, 村山 圭<sup>4)</sup>, 原 太一<sup>5)</sup>, 山口政光<sup>6)</sup>

1) 鹿児島大学病院神経内科

2) 京都府立医科大学附属北部医療センター神経内科

3) 東京大学医学部附属病院 神経内科

4) 千葉県こども病院代謝科

5) 早稲田大学人間科学学術院 健康福祉科学科 細胞制御学

6) 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

平成 30 年度に同定した軸索型ニューロパチーと伴う脊髄小脳変性症の新規原因遺伝子 *COA7* (Cytochrome c oxidase assembly factor 7) 変異を有する症例を蓄積し、その臨床的・遺伝学的検討を行った。*COA7* 遺伝子変異を有する症例(累計 7 例)の臨床的検討を行い、小脳失調症以外に軸索型ニューロパチーおよび錐体外路障害、痙性、認知機能障害、ミオパチーなど多系統の障害をきたすことを明らかにした。また原因未同定の脊髄小脳変性症を対象に次世代シーケンサーを用いた網羅的遺伝解析(全エクソーム解析)を行い診断支援を行った。リピート伸張変異のスクリーニングを行い、異常の検出できなかった原因未同定の小脳失調症の症例の中から累計 96 例を対象に全エクソーム解析を実施し、既報告の病的変異 10 例(10%)、新規の病的変異 18 例(19%)を同定し、脊髄小脳変性症の包括的な遺伝子診断支援を行った。

### A. 研究目的

平成 30 年度、我々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 *COA7* (Cytochrome c oxidase assembly factor 7) を同定し、4 家系の臨床的特徴から spinocerebellar ataxia with axonal neuropathy type 3 (SCAN3) と命名し報告した<sup>1)</sup>。その後も症例が蓄積されたので、その臨床的特徴を明らかにする。また当施設にて以前より実施している遺伝性小脳失調症の包括的遺伝子解析を継続して行う。またリピート伸張異常を同定できない症例に対しては全エクソーム解析(whole exome sequencing; WES)を実施し、個々の症例の遺伝子異常およびその頻度などを明らかにする。

### B. 研究方法

当科で同定した *COA7* 変異の既報告 4 症例 (Patient 1-4) に加え、新規に同定した 2 症例 (Patient 5、6) および海外からの症例報告 1 例 (Patient 7) を含む計 7 例の臨床的特徴を臨床経過、神経所見、神経画像所見、電気生理学的所見、病理学的所見などから詳細に検討した。これまでに当施設に遺伝子検査依頼のあった遺伝性小脳失調症患者の症例(1406 例)の中から SCA1、2、3、6、7、8、12、31、DRPLA のリピート伸張異常を認めず、またプリオン遺伝子(*PRNP*)に異常を認めなかった症例の中から家族歴の有無や血族婚の有無、臨床経過などにより遺伝性小脳失調症の可能性が強く示唆される 96 症例を選出・対象とし、次世代シーケンサー (Ion Proton) を用いた全エクソーム

解析を行った。得られた変異は既報告の変異と新規変異に分類し、新規変異に関しては ACMG ガイドラインにそって Pathogenic もしくは likely pathogenic 変異を選出した。

#### (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 変異症例 7 例全例とも軸索型ニューロパチーを呈していた。6 例で小脳失調および軽度の小脳萎縮を認めたが、1 例は認めなかった。興味深いことに、新規に同定した 2 症例 (Patient 5、6) では、パーキンソニズムやジストニアなどの錐体外路症状も呈しており、L-dopa が有効であった。1 例 (Patient 5) ではダツスキャンでは著明な集積低下を認め脳深部刺激療法が有効であった。認知機能面では 3 例で障害を認め、MRI でも大脳深部白質病変を認めた。また 2 例で脊髄萎縮を認めた。血液検査では、6 例で CK もしくは乳酸・ピルビン酸の上昇を認め、筋生検 (Patient 1) では少数の ragged-red fiber および CCO 欠損線維を認め、subclinical mitochondrial myopathy を示唆する所見を認めた。遺伝性小脳失調症 96 症例の全エクソーム解析においては、10 例 (10.4%) に既報告の病的変異を、18 例 (18.8%) に新規変異を認めた。既報告の病的変異は、*CACNA1A*、*KCND3*、*GRID2*、*DNMT1*、*PEX10*、*NOTCH3*、*KIF5A*、*PMP22* (deletion)、*SH3TC2* であり、新規変異は *ELOVL4*、*TMEM240*、*CACNA1A*、*CCDC88C*、*KCNA1*、*SPG7*、*SPG21*、*SPAST*、*KIF1A*、*AP5Z1*、*GRM1*、*ERCC6*、*ANO10*、*SYNE1*、*PTRH2* であった。

### D. 考察

COA7 タンパクはミトコンドリア呼吸鎖複合体のアセンブリ (集合) に重要な役割をもち、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および末梢神経系に発現していることが分かっている。本研究では、COA7 異常によりニューロパチーおよび小脳失調症以外に錐体外路症状、痙性、認知機能障害、ミオパチーなど、多系統の障害をきたすことが分かった。COA7 異常症の病態解明は、遺伝性ニューロパチー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さらなる病態解明および今後の治療開発に貢献するものと思われる。

また、96 例の全エクソーム解析で同定された病的変異は全体で 28 例 (29%) であった。同定した遺伝子の中には、Charcot-Marie-Tooth 病の原因遺伝子 (*SH3TC2*) や遺伝性痙性対麻痺の原因遺伝子 (*SPAST*、*SPG7*、*SPG21*、*KIF5A*、*KIF1A*、*AP5Z1*) など、脊髄小脳変性症以外の遺伝子変異も複数同定された。これらの遺伝子の変異では小脳失調を呈する表現型も報告されていることから、遺伝性失調症と鑑別を要する疾患は多岐にわたると考えられる。したがって、網羅的な遺伝子解析には、全エクソーム解析が非常に有用であった。一方、原因未同定の遺伝性小脳失調症がまだ多数存在し、今後は新規原因遺伝子の探索を進める。

### E. 結論

COA7 異常は小脳失調、ニューロパチー、錐体外路徴候、痙性、認知機能障害、ミオパチーなど多系統の障害を引き起こすことが明らかになった。COA7 異常症の病態解明は、遺伝性ニューロパチー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さらなる病態解明および今後の治療開発に貢献するものと思われる。リピート伸長異常が同定されない遺伝性小脳失調症においては、引き続き全エクソーム解析を継続して実施し、今後は新規原因遺伝子の探索を進める。

### 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, Takayama Y, 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*. 2019 Feb;64(2):171-176. doi: 10.1038/s10038-018-0538-4. Epub 2018 Nov 22. 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*. 2019 Feb;41(2):201-204. doi: 10.1016/j.braindev.2018.08.006. Epub 2018 Aug 31. 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/clinicalneurolog.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

## 2.学会発表

- 1) ○樋口雄二郎<sup>1)</sup>、橋口昭大<sup>1)</sup>、袁 軍輝<sup>1)</sup>、吉村 明子<sup>1)</sup>、岡本裕嗣<sup>1)</sup>、松浦英治<sup>1)</sup>、上田 健博<sup>2)</sup>、石浦浩之<sup>3)</sup>、三井 純<sup>3)</sup>、戸田 達史<sup>2)3)</sup>、辻 省次<sup>2)</sup>、高嶋 博<sup>1)</sup> *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。
- 2) ○樋口雄二郎、橋口昭大、袁 軍輝、吉村明子、岡本裕嗣、松浦英治、高嶋 博 遺伝性ニューロパチーの 2 つの新規遺伝子 *MME* と *COA7* の同定、第 60 回日本神経学会学術大会、2019 年 5 月。
- 3) ○Yujiro Higuchi, Akihiro Hashiguchi, Akiko Yoshimura, Yuji Okamoto, Eiji Matsuura, Hiroshi Takashima, *COA7* cause spinocerebellar ataxia with axonal neuropathy. The American Society of Human Genetics 2019 Annual Meeting, Houston, USA, 2019

## 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



### 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<sup>1)</sup>，一瀬佑太<sup>1)</sup>，高紀信<sup>1)</sup>，石浦浩之<sup>2)</sup>，戸田達史<sup>2)</sup>，辻省次<sup>3)</sup>，JASPAC<sup>4)</sup>

所属 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 9 例と未導入例 14 名の計 23 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 療法の治療効果を検証し、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、2019 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 14 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<sup>1)</sup>。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<sup>2)</sup>。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)

個人情報について管理を行なった取り扱いについて、山梨大学個人情報保護規定に従って管理を行った。

### C. 研究結果

2019 年 12 月までに計 23 例を評価した。ITB 療法導入例は 9 例(男性 7 名、女性 2 名、導入までの平均罹病期間 16 年、ITB 療法平均治療期間 3 年 9 ヶ月)、未導入例は 14 名(男性 8 名、女性 6 名、平均罹病期間 18 年)、平均年齢は ITB 療法導入例 54 歳、未導入例 49 歳であった。SPRS の総点は ITB 療法導入例 17.8 点、未導入例 19.4 点で有意差なく、各 13 項目の得点のうち、膀胱直腸障害に関する 1 項目は ITB 療法導入例において優位に点数が低かった。残る 12 項目はいずれも有意差はなかったが、痙縮に関わる 2 項目、筋力に関わる 2 項目、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 0.52m/s、未導入例で 0.53m/s と差は認めなかった。SF-36v2 は、8 つの下位尺度のうち、体の痛み、活力、社会生活機能の 3 項目で ITB 療法導入例において満足感が高い傾向、残る 5 項目は ITB 療法未導入例において満足感が高い傾向であったが、優位差を認めた項目はなかった。症状自己評価票の結果からは、全体的な満足感において ITB 療法導入例において優位に自己評価が良かった ( $p < 0.05$ )。昨年 ITB 療法を導入した 49 歳女性例は、発症から 39 年時点での導入であった。導

入前はロフトランドクラッチ杖二本での片足歩行(関節の拘縮と左大腿屈筋群の痙縮による左膝の伸展制限によって左足は着地不可能であった)が、導入直後から左膝の伸展制限が軽減され両足での着地が可能になった。起居動作が楽になったと満足されていた。SPRS は 32 点から 22 点に優位に改善、症状自己評価スケールも 24 点から 13 点に優位に改善した。別の症例は 37 歳男性で、発症から 1 年時点での導入であった。もともと自立歩行可能な病状であったが、ITB 療法により痙縮が緩和され、SPRS は 8 点から 6 点に改善、症状自己評価スケールは 10 点から 1 点に優位な改善を得た。SF-36v2 では役割・社会的側面に関するサマリースコアが 11 点から 39 点に優位に改善した。

### D. 考察

記述した 2 症例のように、我々の経験では、ITB 療法によって患者の ADL、QOL の改善を得ることができると考えている。しかし、本研究において、現時点では全体として有意な効果を証明できていない。各評価スケールにおいて一部に良い傾向が反映されていたが、現在のところ実臨床での実感と解析データには乖離がある。そこには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り、さらに評価症例を増やして検討を続ける必要があると考えている。

### 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 なし

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<sup>1)</sup>、江面道典<sup>2)</sup>、菊池昭夫<sup>2)</sup>、岡村信行<sup>3)</sup>、原田龍一<sup>4)</sup>、長谷川隆文<sup>2)</sup>、  
菅野直人<sup>2)</sup>、吉田 隼<sup>2)</sup>、小林潤平<sup>2)</sup>、荒井啓行<sup>5)</sup>、谷内一彦<sup>4)</sup>、岩田練<sup>6)</sup>、古本祥三<sup>6)</sup>、  
工藤幸司<sup>7)</sup>、青木正志<sup>2)</sup>
- 所属 1)国立病院機構仙台西多賀病院脳神経内科、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教室、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

反応性アストロサイトは、多系統萎縮症(MSA)における神経炎症において、病態の進展に重要な役割を果たしている。モノアミン酸化酵素B(MAO-B)はアストロサイトに発現しており、神経炎症に伴って発現が増加する。MAO-Bに選択的に結合するトレーサーであるSMBT1を用いてMSA患者の凍結脳切片でオートラジオグラフィ(ARG)による結合性の評価を行なった。ARGにおけるMSA患者凍結脳切片では、<sup>18</sup>F-SMBT1の集積パターンはMAO-Bの免疫染色パターンに類似し、MAO-B阻害剤による結合阻害では<sup>18</sup>F-SMBT1の結合はほぼすべて置換された。<sup>18</sup>F-SMBT1はMAO-Bへの選択性が高く、*in vitro*において、MAO-Bへ結合することが示された。<sup>18</sup>F-SMBT1は選択的MAO-B PETトレーサーと考えられ、生体脳内のアストログリオシスをモニターリングできることが示唆された。

### A. 研究目的

神経炎症は、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、多系統萎縮症(MSA)、進行性核上性麻痺など様々な神経変性疾患の病態で重要な役割を果たし、グリアの活性化は病態進展に関連している。中枢神経系に損傷が起こると、反応性アストロサイトが増生し、それに伴い、GFAP、モノアミン酸化酵素B(MAO-B)等が増加する<sup>1)</sup>。MAO-Bは神経炎症を捉える画像標的分子として重要で、MSA患者の剖検脳を用いた検討では、被殻、黒質でMAO-Bの発現が増加し病変部位と一致していることが報告されている<sup>2)</sup>。今回、MAO-Bとタウ凝集体に結合するPETトレーサー

である<sup>18</sup>F-THK5351<sup>3)</sup>を改良して、MAO-Bに選択的に結合するトレーサーとして開発された<sup>18</sup>F-SMBT1を使用してMSA患者の剖検脳でオートラジオグラフィ(ARG)を行うことによって、SMBT1がMAO-Bの検出に有用であるかを検討した。

### B. 研究方法

臨床診断はMSA-Pで、病理学的検討において小脳及び基底核にα-シヌクレインの蓄積が確認された68歳女性MSA患者の凍結脳(小脳)を使用した。クリオスタットを使用し、12μmの脳切片を作成した。ARGは、370kBq/mLの<sup>18</sup>F-

SMBT1 を用いて結合評価を行なった。<sup>18</sup>F-SMBT1 のみを加えた切片の他に、1 μM の SMBT1 と MAO-B 阻害剤である lazabemide で結合阻害を行なった。ARG を行なった切片の隣接切片に対して、MAO-B および α-シヌクレインの免疫染色を行なった。

(倫理面への配慮)

マウスにおける薬物動態の検討については、動物実験計画書の承認を受けており、動物実験等に関する規定に基づき実験を行なった。また、患者凍結脳切片のオートラジオグラフィに関しては、倫理委員会の審査済みである。今回の結果を踏まえて次年度以降、患者を対象とした PET 研究を予定しており新たに倫理委員会に申請する予定である。

### C. 研究結果

<sup>18</sup>F-SMBT1 の集積パターンは MAO-B の免疫染色パターンに類似していた。また、SMBT1 による self block では、大部分の集積が消失した。MAO-B 阻害剤である lazabemide による結合阻害においても <sup>18</sup>F-SMBT1 の結合は大部分が阻害されていた。

### D. 考察

以前の検討で、正常健常人の脳、アルツハイマー病患者脳において ARG で <sup>18</sup>F-SMBT1 は MAO-B を検出できていた。今回は、MSA 患者脳において、同様の検討を行い、<sup>18</sup>F-SMBT1 が MAO-B を検出できることが確認できた。Cold 体の SMBT1 を用いた self block で結合の大部分が消滅したことから非特異的結合が少なく、また、MAO-B 阻害剤による結合阻害でも集積が著しく低下したことから、<sup>18</sup>F-SMBT1 は、集積 MAO-B に特異性の高いトレーサーであると考えられた。

MAO-B とタウ凝集体に結合する PET トレーサーである <sup>18</sup>F-THK5351 を使用して、MSA 患

者の検討が行われており、MSA-C は橋、小脳白質の集積が有意に高集積であり、橋、小脳白質の集積は MSA 患者の症状に相関するとの報告がある<sup>4)</sup>。MSA に <sup>18</sup>F-SMBT1 を用いることにより、<sup>18</sup>F-THK5351 よりも、パーキンソン病等の他疾患との鑑別や、トレーサー集積から MSA の重症度の類推等に使用できる可能性がある。

### E. 結論

<sup>18</sup>F-SMBT1 は MAO-B 選択的な PET トレーサーと考えられ、生体脳内のアストログリオーシスを観察することができる可能性がある。今後、<sup>18</sup>F-SMBT1 PET 検査を実際の MSA 患者で撮影する予定である。

### [参考文献]

- 1) Schain M, Kreisl WC. Neuroinflammation in Neurodegenerative Disorders-a Review. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2017; 17(3): 25.
- 2) Tong J, Rathitharan G, Meyer JH, et al. Brain monoamine oxidase B and A in human parkinsonian dopamine deficiency. *Brain.* 2017; 140:2460-2467.
- 3) Kikuchi A, Okamura N, Hasegawa T, et al. In vivo visualization of tau deposits in corticobasal syndrome by <sup>18</sup>F-THK5351 PET. *Neurology.* 2016; 87:2309-2316.
- 4) Schönecker S, Brendel M, Palleis C, et al. PET imaging of astrogliosis and tau facilitates diagnosis of Parkinsonian syndromes. *Front Aging Neurosci.* 2019; 11: 249.

### F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1.論文発表

- 1) Ezura M, Kikuchi A, Ishiki A, Okamura, Hasegawa T, Harada R, Watanuki S, Funaki Y, Hiraoka K, Baba T, Sugeno N, Oshima R, Yoshida S, Kobayashi J, Kobayashi M, Tano O, Nakashima I, Mugikura S, Iwata R, Taki Y, Furukawa K, Arai H, Furumoto S, Tashiro M, Yanai K, Kudo Y, Takeda A, Aoki M. Longitudinal changes in <sup>18</sup>F-THK5351 positron emission tomography in corticobasal syndrome. Eur J Neurol. 2019; 26: 1205-1211.
- 2) Kobayashi J, Hasegawa T, Sugeno N, Yoshida S, Akiyama T, Fujimori K, Hatakeyama H, Miki Y, Tomiyama A, Kawata Y, Fukuda M, Kawahata I, Yamakuni T, Ezura M, Kikuchi A, Baba T, Takeda A, Kanzaki M, Wakabayashi K, Okano H, Aoki M. Extracellular  $\alpha$ -synuclein enters dopaminergic cells by modulating flotillin-1-assisted dopamine transporter endocytosis. FASEB J. 2019; 33: 10240-10256.
- 3) Gang M, Baba T, Hosokai Y, Nishio Y, Kikuchi A, Hirayama K, Hasegawa T,

Aoki M, Takeda A, Mori E, Suzuki K. Clinical and Cerebral Metabolic Changes in Parkinson's Disease With Basal Forebrain Atrophy. Mov Disord. 2020 doi: 10.1002/mds.27988

### 2.学会発表

- 1) Ezura M, Kikuchi A, Okamura N, Hasegawa T, Ishiki A, Harada R, Taki Y, Arai H, Yanai K, Furumoto S, Tashiro M, Kudo Y, Takeda A, Aoki M. Evaluation of differential diagnosis of tauopathies by <sup>18</sup>F-THK5351 PET. 第 60 回日本神経学会 学術大会 (大阪: 2019.5.22)

(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

## 運動失調症における軽微な失調症状の解析

研究分担者 田中 章景（横浜市立大学大学院医学研究科 神経内科学・脳卒中医学）

### 研究要旨

脊髄小脳変性症（SCD）における小脳性四肢運動失調は、病期の極初期の四肢失調の同定は必ずしも容易ではなく、実際に脳神経専門外の医師やレジデントでは鑑別に窮する場面が多い。本研究では 3D 運動解析を用い、SCD 患者、パーキンソン病(PD)患者、健常者（HC）の指鼻指試験を比較することにより極初期の運動失調の特徴を明らかにする事を目的とした。j 上肢に明らかな運動失調やパーキンソニズムの存在を確認できない純粋小脳型 SCD8 例、PD8 例、HC 8 例で解析を行った。指鼻指試験を 3D モーションキャプチャーで指の軌跡を捉え解析した。目標物に対する指の相対速度に関して指-目標間での最高速度に達する位置を同定し、指-目標間の前 1/3、中間 1/3、後 1/3 部位における平均速度をそれぞれ算出した。この結果、SCD 患者では、PD 患者、HC に比して最高速度に達する位置がやや後方に位置する傾向がみられた。また、SCD 患者では、PD 患者、HC に比して後 1/3 における平均速度が速い傾向がみられた。診察上明らかでなくても、モーションキャプチャーにより軽微な測定障害を捉えられることが示唆された。

### A. 研究目的

脊髄小脳変性症（SCD）における小脳性四肢運動失調は、ある程度進行し運動分解や測定障害が明らかになれば同定することは容易である。しかしながら病期の極初期の四肢失調の同定は必ずしも容易ではない。例えば、ベッドサイドにおける四肢運動失調検査のみでは、SCDとパーキンソン病(PD)の運動障害の特徴を鑑別することは困難な場合もある。実際に脳神経専門外の医師やレジデントでは鑑別に窮する場面が多い。本研究では 3D運動解析を用い、SCD患者、PD患者、健常者（HC）の指鼻指試験を比較することにより極初期の運動失調の特徴を明らかにする事を目的と

### B. 研究方法

SCD 患者 30 名、PD 患者 30 名、HC30 名を対象目標症例数とする研究であるが、本年度は純粋小脳型 SCD8 例（CCA6 例、SCA6 1 例、SCA31 1 例）、PD8 例、HC 8 例で解析を行った。SCD 患者、PD 患者において、事前に神経内科専門医 2 名が指鼻指試験を観察し、明らかな運動失調やパーキンソニズムの存在を確認できず、正常範囲内～軽微な運動障害と判断した症例を選択した。SCD 患者では SARA を用いた評価も行った。参加者の示指および目標物にマーカーを装着後、指鼻指試験を行い、3D モーションキャプチャーである Optitrack V120 Trio を用いて指の軌跡を捉え解析した。目標物に対する指の相対速度に関して 指 - 目標間での最高速度に達する位置を同

定し、指 - 目標間の前 1/3、中間 1/3、後 1/3 部位における平均速度をそれぞれ算出した。 に関して対象群間で比較検討した。

(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

SCD患者では、PD患者、HCに比して最高速度に達する位置がやや後方に位置する傾向がみられた。

SCD患者では、PD患者、HCに比して後1/3における平均速度が速い傾向がみられた。

最高速度位置や平均速度とSARAとの相関はみられなかった。

### D. 考察

SCDとPDの運動障害を比較する研究は、振戦<sup>1)</sup>、上肢運動<sup>2)</sup>、歩行<sup>3)</sup>に関する報告などがある。これらは進行した症例での比較であり、軽微な症状において検討した報告はみられない。現時点での予備的検討結果では、SCD患者は他の参加者群よりもやや後半に最高速度に達し、その後も速度が保たれる傾向がみられた。これらのパラメーターはSARA上肢項目との相関はみられなかったが、通常の観察では捉えにくい軽微な測定障害などの存在が結果に影響している可能性が考えられた。そこで、測定障害と目標物に対する指の相対速度の関係を明らかにするために、臨床上、上肢に明らかな測定障害を有するSCD患者4名と有さない3名について追加検討を行った。この結果、測定障害を有する場合、やはり後1/3における平均速度が速いことが確認された。

### E. 結論

診察上あきらかでなくても、モーションキャプチャーにより軽微な測定障害を捉えられることが示唆された。今後は症例数を増やし、他のパラメ

ーターでの検討も行うことで、軽微な運動失調やパーキンソニズムの上肢運動の特徴を明らかにしたい。

### 【参考文献】

- 1) Machowska et al. Analysis of selected parameters of tremor recorded by a biaxial accelerometer in patients with parkinsonian tremor, essential tremor and cerebellar tremor. *Neurol Neurochir Pol* 2007; 41:241-250.
- 2) Spencer RMC et al. Comparison of patients with Parkinson's disease or cerebellar lesions in the production of periodic movements involving event-based or emergent timing. *Brain Cog* 2005; 58:84-93.
- 3) Serrao M et al. Identification of specific gait patterns in patients with cerebellar ataxia, spastic paraplegia, and Parkinson's disease. *Hum Mov Sci* 2018; 57:267-279.

### F. 健康危険情報

なし

### G. 研究発表

#### 1.論文発表

- 1) Nakamura H, Doi H, Mitsuhashi S, Miyatake S, Katoh K, Frith MC, Asano T, Kudo Y, Ikeda T, Kubota S, Kunii M, Kitazawa Y, Tada M, Okamoto M, Joki H, Takeuchi H, Matsumoto N, Tanaka F. Long-read sequencing identifies the pathogenic nucleotide repeat expansion in RFC1 in a Japanese case of CANVAS. *J Hum Genet.* in press



2) Hashiguchi S, Doi H, Kunii M, Nakamura Y, Shimuta M, Suzuki E, Koyano S, Okubo M, Kishida H, Shiina M, Ogata K, Hirashima F, Inoue Y, Kubota S, Hayashi N, Nakamura H, Takahashi K, Katsumoto A, Tada M, Tanaka K, Sasaoka T, Miyatake S, Miyake N, Saito H, Sato N, Ozaki K, Ohta K, Yokota T, Mizusawa H, Mitsui J, Ishiura H, Yoshimura J, Morishita S, Tsuji S, Takeuchi H, Ishikawa K, Matsumoto N, Ishikawa T, Tanaka F. Ataxic phenotype with altered CaV3.1 channel property in a mouse model for spinocerebellar ataxia 42. *Neurobiol Dis.* 130:104516, 2019

3) 浜田 智哉, 東山 雄一, 田中 章景. 前頭葉-脳の司令塔 読み書き障害. *Clinical Neuroscience* 38 (2) 206-210, 2020

した。

土井 宏, 橋口 俊太, 中村 行宏, 石川 太郎, 田中 章景. 研究者の最新動向 脊髄小脳失調症新規モデルマウスを用いた病態解析. *Precision Medicine* 2 (13) 1260-1266, 2019

4) 土井 宏, 田中 章景. 小脳系の変性疾患. 改訂第9版内科学書(神経)p443-449, 2019 中山書店 東京

## 2.学会発表

上田 直久, 北澤 悠, 東山 雄一, 木村 活生, 岡本 光生, 上木 英人, 土井 宏, 岸田 日帯, 竹内 英之, 児矢野 繁, 田中 章景. パーキンソン病における運動および知的学習の転移効果. 第60回日本神経学会学術大会 大阪 2019年5月

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)なし

## 多系統萎縮症の患者登録・自然歴調査

研究分担者 近田彩香<sup>1)</sup>, 松川 敬志<sup>2)</sup>, 三井 純<sup>2)</sup>, 辻 省次<sup>2)</sup>

所属 1) 東京大学医学部附属病院神経内科、2) 東京大学医学部附属病院分子神経学

### 研究要旨

多系統萎縮症に対して、多施設共同の患者レジストリーを構築し、**2016年8月**より症例登録を開始した。臨床評価スケールの **UMSARS** 日本語版の標準化、日本の多系統萎縮症患者の自然歴の記述統計を行い、自然歴と関連する臨床因子を明らかにすることを目的にレジストリーを運用している。**2020年3月末**時点で **448** 例の累積登録数を達成した。前向きに、**6ヶ月に1回**の電話インタビューによる **ADL** 評価 (**UMSARS part 1**)、**12ヶ月に1回**の運動機能評価 (**UMSARS part 2**) の評価を継続している。**UMSARS** 日本語版の標準化に関する論文、自然歴の記述統計に関する論文を準備している。

### A. 研究目的

本研究では、臨床評価スケールの **UMSARS** 日本語版の標準化し、多系統萎縮症に対して、多施設共同の患者レジストリーを構築し、日本の多系統萎縮症患者の自然歴の記述統計を行い、自然歴と関連する臨床因子を明らかにすることを目的にしている。

### B. 研究方法

前向きに、**6ヶ月に1回**の電話インタビューによる **ADL** 評価 (**UMSARS part 1**)、**12ヶ月に1回**の運動機能評価 (**UMSARS part 2**) の評価を継続している。

#### (倫理面への配慮)

多系統萎縮症患者レジストリーの研究計画について倫理申請を行い、全ての参加施設の倫理委員会による承認を得た。

### C. 研究結果

**2016年8月**より症例登録を開始し、**2020年3月末**時点で今年度 **30** 例、累積で **448** 例の登録数を達成した。臨床データの入力、欠損データの照会、インタビューなどの業務を開発業務受託機関に委託して、試験の品質管理を行うことで、品質を保証している。**UMSARS** 日本語版の標準化に関する論文、自然歴の記述統計に関する論文を準備している。

### D. 考察

**448** 例の累積登録数を達成し、多系統萎縮症患者を対象としたレジストリー、前向き観察研究として、世界最大規模である。欧米以外からの多系統萎縮症の自然歴に関する前向きの報告は乏しく、本レジストリーのデータは、今後の多系統萎縮症の臨床研究の基盤となるだろう。

## E. 結論

多系統萎縮症患者レジストリーは、多系統萎縮症の疫学研究、自然歴確立に有用である。今後さらに多系統萎縮症患者レジストリーを進展させ、臨床研究の基盤を整備していく。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1.論文発表

- 1) **Stankovic I, Quinn N, Vignatelli L, Antonini A, Berg D, Coon E, Cortelli P, Fanciulli A, Ferreira JJ, Freeman R, Halliday G, Höglinger GU, Iodice V, Kaufmann H, Klockgether T, Kostic V, Krismer F, Lang A, Levin J, Low P, Mathias C, Meissner WG, Kaufmann LN, Palma JA, Panicker JN, Pellecchia MT, Sakakibara R, Schmahmann J, Scholz SW, Singer W, Stamelou M, Tolosa E, Tsuji S, Seppi K, Poewe W, Wenning GK; Movement Disorder Society Multiple System Atrophy Study Group. A critique of the second consensus criteria for multiple system atrophy. *Mov Disord.* 2019 Jul;34(7):975-984. doi: 10.1002/mds.27701.**
- 2) 三井 純 . 睡眠と疾患 : 多系統萎縮症 . **CLINICAL NEUROSCIENCE 2019;37(7): 842-845**
- 3) 佐々木 秀直、伊藤 瑞規、勝野 雅央、桑原 聡、佐々木 秀直、辻 省次、高橋 祐二、原 一洋、水澤 英洋 . わが国の指定難

病の診断基準 - 現行基準の課題と展望 .

**CLINICAL NEUROSCIENCE . 2019; 37(9):1113-1116**

- 4) 三井 純, 近田 彩香, 辻 省次 . ユビキノーブルによる治験 . **CLINICAL NEUROSCIENCE . 2019; 37(9):1135-1137**
- 5) 三井 純 . MSA-P と MSA-C は同じ疾患か . **MDSJ letters . 2019; 12(2):1-3**

### 2.学会発表

発表者名, 題名, 学会名, 発表地, 発表日.

- 1) 近田 彩香, 松川敬志, 三井純, 辻省次, 戸田達史, 多系統萎縮症の革新的治療法の創出を目指した研究班. 多系統萎縮症患者の自然歴調査 . 第60回日本神経学会学術大会 . 大阪 . **2019/5/23 .**
- 2) 近田 彩香, 松川 敬志, 三井 純, 尾方克久, 辻 省次, 戸田 達史 . 統一多系統萎縮症評価尺度の日本語版の作成と信頼性・妥当性について . 第13回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres . 東京 . **2019/7/27 .**
- 3) 三井 純 . MSA-P と MSA-C は同じ疾患か . 第13回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres . 東京 . **2019/7/27 .**
- 4) 辻 省次, 三井 純 . 多系統萎縮症に対する医師主導治験 . 第37回日本神経治療学会 . 横浜 . **2019/11/7 .**
- 5) 和田育江、平野麻理、葛山晴子、何 俊郎、三井 純、辻 省次、森豊隆志 . 医師主導治験における患者レジストリーからの被験者リクルート . 第40回日本臨床薬理学会学術総会 . 東京 . **2019/12/5 .**

## 鳥取県における脊髄小脳変性症の臨床疫学調査

研究分担者 花島 律子  
鳥取大学医学部・脳神経医科学講座脳神経内科分野・教授

### 研究要旨

脊髄小脳変性症 (SCD) の遺伝型頻度に関して、鳥取県の脊髄小脳変性症の有病率、遺伝型頻度について高齢化が進む中で変化がないか、鳥取県全域・島根県東部の主要な医療機関 (脳神経内科) を対象にアンケート調査を行った。

その結果、脊髄小脳変性症の有病率は人口 10 万人あたり約 20.3 人であった。孤発例は 58.6%、ADSCA37.8%、ARSCA3.6%であり、ADSCA の遺伝型別頻度は SCA6 が最も多く次に SCA31 という傾向は 1998 年と不変であった。有病率 SCA6 3.1 人、SCA31 1.6 人であり、1998 年の調査と比較すると微増しており、高齢化・人口減少が進行の影響も考えられた。MJD/SCA3 は存在せず、全国データと比較し SCA3 が少ないことは鳥取県の特徴のひとつと考えられた。

### A. 研究目的

脊髄小脳変性症 (SCD) の遺伝型頻度に関して、地域疫学調査に基づいた報告は少ない。当施設では、1998 年に地域悉皆調査に基づき、鳥取県における SCD の遺伝型頻度を調査・報告したが、すでに約 20 年が経過しており、高齢化が進む中で脊髄小脳変性症の病型別頻度に変化がないか明らかにする。

### B. 研究方法

鳥取県全域・島根県東部の主要な医療機関 (脳神経内科) を対象にアンケート用紙を送付し回答を得た

現在診療中の鳥取県に住民票のある脊髄小脳変性症患者について 病型 : CCA, MSA-C, SCA (遺伝型が分かれば明記), SCAR、年齢、性別について回答を得た。除外基準として、感染症、中毒、腫瘍、栄養素の欠乏、奇形、血管障害又は自己免疫性疾患の患者、診療録から収集したデータを

用いることに対して拒否の申し出があった患者とした。

### (倫理面への配慮)

鳥取大学倫理審査委員会の承認を得ている

### C. 研究結果

20/20 施設 (回収率 100%) からの回答では患者数 113 例であり、脊髄小脳変性症の有病率は人口 10 万人あたり 20.3 人と計算された。孤発例は 58.6%、ADSCA37.8%、ARSCA3.6%であった。ADSCA の遺伝型別頻度は SCA6 40.5%、SCA3121.4%、SCA8 7.1% DRPLA 4.8%であった。MJD/SCA3 は存在せず、分類不能が 26.2%であった。

### D. 考察

脊髄小脳変性症の有病率は人口 10 万人あたり 20.3 人と計算された。ADSCA の中では SCA6

が最も多く、SCA31 がそれに続き、この傾向は1998年と不変であった。有病率はSCA6 3.1人、SCA31 1.6人(いずれも人口10万人あたり)であり、1998年と比較してやや大きい値であった。高齢化・人口減少が進行した影響も考えられた。今回の調査では鳥取県にMJD/SCA3は存在しなかった。全国データと比較してSCA3が少ないことは鳥取県の特徴のひとつと考えられた。分類不能が26.2%と多かった。

## E. 結論

1998年と比較して高齢化・人口減少が進行し、SCA6・SCA31の有病率は微増していた。全国データと比較してSCA3が少ないことは鳥取県の特徴のひとつと考えられた。今後、更に特徴的な臨床症状や合併症などの調査も必要である。

## [参考文献]

- 1) Tsuji S et al. Sporadic ataxias in Japan--a population-based epidemiological study. *Cerebellum*. 2008;7(2):189-97.
- 2) Obayashi M et al Prevalence of inositol 1, 4, 5-triphosphate receptor type 1 gene deletion, the mutation for spinocerebellar ataxia type 15, in Japan screened by gene dosage. *J Hum Genet*. 2012;57(3):202-6.
- 3) Nozaki H et al. Clinical and genetic characterizations of 16q-linked autosomal dominant spinocerebellar ataxia (AD-SCA) and frequency analysis of AD-SCA in the Japanese population. *Mov Disord*. 2007 ;22(6):857-62.
- 4) Mori M, et al. A genetic epidemiological study of spinocerebellar ataxias in Tottori prefecture, Japan. *Neuroepidemiology*

2001; 20:144-149.

- 5) Hayashi M, et al. Clinical and genetic epidemiological study of 16q22.1-linked autosomal dominant cerebellar ataxia in western Japan. *Acta Neurol Scand*. 2007;116:123-127.

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1.論文発表

- 1) Tanaka N, Tsutsumi R, Shirota Y, Shimizu T, Ohminami S, Terao Y, Ugawa Y, Tsuji S, Hanajima R. Effects of L-DOPA on quadripulse magnetic stimulation-induced long-term potentiation in older adults. *Neurobiol Aging*. 2019; 84: 217-224.
- 2) Shimizu T, Hanajima R, Shirota Y, Tsutsumi R, Tanaka N, Terao Y, Hamada M, Ugawa Y. Plasticity induction in the pre-supplementary motor area (pre-SMA) and SMA-proper differentially affects visuomotor sequence learning. *Brain Stimul*. 2020;13(1):229-238
- 3) 花島律子 検査からみる神経疾患 プリズム順応検査 *Clinical Neuroscience* 中外医学社 2019年37巻7号 876-879頁

### 2.学会発表

清水崇宏. 小脳機能の色々なとらえかた: プリズム順応を用いた少脳機能障害の検出. 第49回日本臨床神経生理学学会学術大会, 2019年11月28日, 福島. (シンポジウム)

## 脊髄小脳変性症に対する短期集中リハビリテーションの標準化プログラム作成の試み

研究代表者：宮井 一郎

研究分担者：平松 佑一、藤本 宏明、乙宗 宏範、畠中 めぐみ、矢倉 一

所属： 社会医療法人大道会 森之宮病院 神経リハビリテーション研究部

### 研究要旨

SCD に対する標準的リハビリテーションプログラムの作成に向けて、約 4~6 週間の短期集中リハビリテーションにおいて提供された介入プログラム（理学療法、作業療法、言語聴覚療法）について書面調査した。心身機能に対しては 1) 運動失調の改善を目的とした協調性運動とバランス練習、2) 廃用症候群の改善を目的とした関節可動域運動や筋力増強運動や全身持久力運動、活動と参加に対しては 3) 病期に応じて生活機能を最適化するための ADL 練習、環境因子や個人因子に対しては 4) 転倒や廃用予防のための自主練習指導、5) 福祉用具の選定や居住環境と在宅サービスの確認が行われていた。SCD に対する標準的リハビリテーションプログラムは ICF における生活機能や背景因子に対する多面的なアプローチによって構成される必要があると考えられた。

### A. 研究目的

本研究では、1) SCD に対する標準的リハビリテーションプログラムを明らかにすること、2) 調査結果に基づいて標準的リハビリテーションプログラムを作成することを目的とした。

### B. 研究方法

約 4~6 週間の短期集中リハビリテーション目的に当院に入院した SCD 患者に対して、1 日各 1 時間の理学療法 (PT)、作業療法 (OT)、言語聴覚療法 (ST) を提供している。各担当のセラピストが提供したリハビリテーションプログラムについて書面調査を行った。調査項目は ICF (International Classification of Functioning, Disability and Health, WHO, 2001) に基づいて、心身機能・身体構造、活動と参加、環境因子・個人因子、自主練習とした。各項目は、運動療法の

種類と内容、対象とした身体部位、実施姿勢に集計・類型化した。重症度別 (SARA 歩行: 2-7) のリハビリプログラムについても検討した。各調査項目の実施頻度について療法毎に割合 (%) で算出した。加えて、調査結果に基づいて重症度別のリハビリプログラム案を作成した。

### (倫理面への配慮)

当院倫理委員会で承認済みの SCD・MSA に対する短期集中リハビリテーションプロトコールに従って評価・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にて同意を得た。

### C. 研究結果

これまでに SCD40 例 (SCA3 : 6 SCA6 : 10、SCA17 : 1、DRPLA : 2、CCA : 3、不明 : 18 例)

が集積された。**SCD** に対する短期集中リハビリテーションプログラムを標準化するための要素として、**1)** 運動療法の種類と内容・身体部位・実施姿勢、**2)** **ADL** の種類、**3)** 環境因子・個人因子、**4)** 重症度、に関して以下の点が見いだされた。

運動療法として、入院リハでは運動失調に対する協調性運動 (**PT** : **47%**、**OT** : **56%**) とバランス練習 (**PT** : **24%**、**OT** : **9%**) が約 **6~7** 割と重点的に取り組まれていた。残りの約 **2~3** 割として、関節可動域運動 (**PT** : **21%**、**OT** : **23%**)、筋力増強運動 (**PT** : **7%**、**OT** : **10%**) が廃用症候群に対するリハプログラムとして実施された。一方で、自主練習における運動療法では、運動失調に対するものが約 **4** 割、廃用症候群に対するものが約 **4** 割、動作練習が約 **2** 割と入院リハとは実施頻度の割り当てが異なることを確認した。**ST** では発声練習、呼吸練習、構音練習、プロソディ練習、姿勢調整などが偏りなく入院リハ・自主練習ともに実施されていた。

身体部位については、体幹部を対象とすることが入院リハ (**PT** : **25%**、**OT** : **31%**) ・自主練習 (**PT** : **20%**、**OT** : **28%**) とともに多かった。次いで、**PT** では全身や下肢、**OT** では全身と上肢を対象としていた。**ST** では入院リハ・自主練習ともに頸部 - 体幹 - 口腔、頸部 - 体幹、体幹、口腔が対象としていた。

実施姿勢については、入院リハでは **PT・OT** とともに座位や立位で約 **6** 割、臥位で約 **3** 割を占めていた。一方で、自主練習では **PT・OT** とともに臥位が約 **5** 割、座位・立位・歩行で約 **5** 割と安全面が重視されていることが伺えた。**ST** については入院リハ・自主練習ともに座位での実施が **9** 割以上を占めていた。重症度の影響は実施姿勢においてのみ確認されたが、**PT** では重症化すると立位が難しくなることに対応して、**OT** では座位での行為が難しくなることに対応して実施姿勢が変更されていた。

活動と参加として、**PT** では屋外歩行 (**31%**)、屋内歩行 (**33%**)、階段昇降 (**10%**)、立ち上がり (**6%**)、床上動作 (**5%**)、移乗動作 (**4%**) など移動に関する項目、**OT** では立ち上がり (**10%**)、床上動作 (**10%**)、屋内歩行 (**6%**)、配膳 (**5%**)、トイレ動作 (**6%**)、入浴 (**6%**)、調理 (**5%**)、書字 (**4%**) などのセルフケアや家事動作に関する項目、**ST** では会話 (**62%**)、音読 (**11%**)、姿勢調整 (**10%**)、電話 (**6%**)、摂食・嚥下 (**6%**) などのコミュニケーションに関する項目に対するアプローチが実施されていた。

環境因子における物的環境については、**PT** では歩行器・車椅子の選定や家具の配置の提案、**OT** では食事・調理・移乗・入浴方法の提案、生活動線やベッドの配置の提案、買い物・通勤経路の相談、**ST** では摂食嚥下に関する補助具や食形態や姿勢についての指導が行われていた。社会的環境として在宅サービスの確認が行われていた。個人因子については転倒予防や廃用予防のための情報提供・自主練習指導が行われていた。

#### D. 考察

**SCD** に対する標準的リハビリテーションプログラムには、**1)** 運動失調の改善を目的とした協調性運動とバランス練習、**2)** 廃用症候群の改善を目的とした関節可動域運動や筋力増強運動や全身持久力運動、**3)** 病期に応じて生活機能を最適化するための **ADL** 練習、**4)** 転倒や廃用予防のための自主練習指導、**5)** 福祉用具の選定や居住環境と在宅サービスの確認が含まれていた。

#### E. 結論

**SCD** に対する標準的リハビリテーションプログラムには **ICF** において定義された生活機能と背景因子の各構成要素に対する多面的なアプローチが含まれる必要があることが明らかとなった。今後は、リハビリテーションプログラムについて実施時間から検討することによって、機能改善に寄与する特異的なリハビリテーションプロ

グラムを明らかにしていくことを予定している。

#### [参考文献]

1. Miyai I, Ito M, Hattori N, et al. Cerebellar ataxia rehabilitation trial in degenerative cerebellar diseases. *Neurorehabil Neural Repair* 2012; 26(5): 515-22.

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1.論文発表

###### 【書籍】

- 1) 宮井一郎. 神経の可塑性 - 機能回復を理解する. 高木誠, 正門由久編. 脳卒中 基礎知識から最新リハビリテーションまで. 484-488. 医師薬出版. 2019/6/1.

###### 【雑誌】

- 1) Yamasaki HR, An Q, Kinomoto M, Takahashi K, Fujii T, Kogami H, Yang N, Yamakawa H, Tamura Y, Itkonen M, Sonoo M, Alnajjar FSK, Yamashita A, Otomune H, Hattori N, Asama H, Miyai I, Shimoda S. Organization of functional modularity in sitting balance response and gait performance after stroke. *Clinical Biomechanics*. 2019;67(3):61-69.
- 2) Kokura Y, Nishioka S, Okamoto T, Takayama M, Miyai I. Weight gain is associated with improvement in activities of daily living in underweight rehabilitation inpatients: a nationwide survey. *Eur J Clin Nutr* 2019; 73(12): 1601-4.
- 3) Nishioka S, Kokura Y, Okamoto T, Takayama M, Miyai I. Assignment of

**Registered Dietitians and Other Healthcare Professionals Positively Affects Weight Change of Underweight Patients in Convalescent (Kaifukuki) Rehabilitation Wards: A Secondary Analysis of a Nationwide Survey. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology*. 2019;65(5):435-442.**

- 4) Yang N, An Q, Kogami H, Yamakawa H, Tamura Y, Takahashi K, Kinomoto M, Yamasaki H, Itkonen M, Shibata-Alnajjar F, Shimoda S, Hattori N, Fujii T, Otomune H, Miyai I, Yamashita A, Asama H. Temporal Features of Muscle Synergies in Sit-to-Stand Motion Reflect the Motor Impairment of Post-Stroke Patients. *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering*. 2019;27(10):2118-2127.
- 5) 藤本宏明, 宮井一郎. 歩行制御の神経機構とリハビリテーション治療の可能性. *Medical Rehabilitation*. 2019;235 9-15.
- 6) 宮井一郎. 実態調査の活用 ~ 2018. 回復期リハビリテーション. 2019;18(2):41-46.
- 7) 藤本宏明, 三原雅史, 宮井一郎. NIRS : 機能回復. *Clinical Rehabilitation*. 2019;28(13):1238-1243.
- 8) 小久保香江, 矢倉一, 宮井一郎. 中脳・橋梗塞により行動障害と前頭葉機能障害を呈した1例. 神戸学院大学心理学研究 2019年. 2019;2(1):9-14.

##### 2.学会発表

発表者名, 題名, 学会名, 発表地, 発表日.

- 1) Kawano T, Hattori N, Uno Y, Hatakenaka M, Yagura H, Fujimoto H, Yoshioka T, Nagasako M, Otomune H, Mochizuki H, Kitajo K, Miyai I.



- Phase Synchrony Index as a Biomarker for Functional Recovery after Stroke. ISPRM2019. 2019/6/10, Kobe.**
- 2) **An Q , Yang N , Kogami H , Shimoda S , Yamakawa H , Tamura Y , Yamasaki H , Itkonen M , Alnajjar FSK , Kinomoto M , Takahashi K , Fujii T , Otomune H , Hattori N , Yamashita A , Miyai I , Asama H. Synergy Patterns of Paretic Limb as a Biomarker for Functional Recovery after Stroke. ISPRM2019. 2019/6/10, Kobe.**
  - 3) **Hatakenaka M , Furukawa J , Teramae T , Jino A , Hiramatsu Y , Fujimoto H , Otomune H , Kawano T , Hattori N , Yagura H , Noda T , Morimoto J , Miyai I. Optimizing shoulder flexion practice using an exoskeleton robot in patients with hemiparetic stroke. ISPRM2019. 2019/6/10, Kobe.**
  - 4) **Fujimoto H , Takai A , Fujita N , Hatakenaka M , Noda T , Teramae T , Furukawa J , Nakano N , Jino A , Hiramatsu Y , Otomune H , Kawano T , Yagura H , Hattori N , Morimoto J , Miyai. Intelligent-BWS:a novel robot for separate body weight support treadmill training in poststroke gait disorder-a preliminary case study. ISPRM2019. 2019/6/10, Kobe.**
  - 5) **Hiramatsu Y , Fujimoto H , Otomune H , Hatakenaka M , Yagura H , Hattori N , Miyai I. Use of Goal Attainment Scaling to Measure Short-Term Intensive Rehabilitation Effect in Degenerative Cerebellar Disease. ISPRM2019. 2019/6/10, Kobe.**
  - 6) **Okamoto T , Sonoda S , Miyai I. "Kaifukuki Rehabilitation Ward" in Japan. ISPRM2019. 2019/6/12, Kobe.**
  - 7) **Kogami H, An Q, Yamakawa H, Yang N, Tamura Y, Yamasaki H, Shibata-Alnajjar F, Shimoda S, Kinomoto M, Hattori N, Takahashi K, Fujii T, Otomune H, Miyai I, Ishiguro S, Saigusa T, Nozaki Y, Maruyama H, Yamashita A, Asama H. Assistive Chair to Support Hip Rising of Elderly People Improves Body Movement of Sit-to-Stand Motion. Joint 12th IFAC Conference on Control Applications in Marine Systems, Robotics, and Vehicles 1st IFAC Workshop on Robot Control. 2019/9/19, Daejeon, Korea**
  - 8) **Fujimoto H, Teramae T, Noda T, Takai A, Fujita N, Hatakenaka M, Hiramatsu Y, Jino A, Furukawa J, Yagura H, Kawano T, Otomune H, Morimoto J, Miyai I. A robot for split-force body weight-supported treadmill training modulates gait patterns of patients with hemiparetic stroke: case studies. 2019 Annual Meeting of American Society of Neurorehabilitation, 2019/10/17, Chicago, USA**
  - 9) **Kawano T, Hattori N, Uno Y, Hatakenaka M, Yagura H, Fujimoto H, Yoshioka T, Nagasako M, Otomune H, Mochizuki H, Kitajo K, Miyai I. Electroencehalographic synchrony measure reflects recovery of post-stroke aphasia. 49th annual meeting of society for neuroscience, 2019/10/20, Chicago, USA**
  - 10) **Fujimoto H , Teramae T, Noda T, Takai A, Fujita N, Hatakenaka M, Hiramatsu Y, Jino A, Furukawa J, Yagura H, Kawano T, Otomune H, Morimoto J, Miyai I. A**

- novel robot for separate body weight supported treadmill training to modulate gait patterns in patients with hemiparetic stroke. 49th annual meeting of society for neuroscience, 2019/10/21, Chicago, USA**
- 11) Mihara M , Inazumi S , Otomune H , Miyai I , Sunada Y. Effects of concurrent cognitive task difficulty on cortical activation and network in a cognitive postural dual task: A functional near-infrared spectroscopic study. 49th annual meeting of society for neuroscience, 2019/10/23, Chicago, USA**
- 12) Kawano T ,Hattori N ,Uno Y ,Hatakenaka M , Yagura H , Fujimoto H , Yoshioka T , Nagasako M , Otomune H , Mochizuki H , Kitajo K , Miyai I. Longitudinal change of EEG biomarker associates with post-stroke aphasia recovery. 第 60 回日本神経学会学術大会. 2019 年 5 月 23 日. 大阪**
- 13) 宮井一郎. 脳からみた脳卒中後の運動機能回復. 第 56 回日本リハビリテーション医学会学術集会. 2019 年 6 月 14 日. 兵庫.**
- 14) 宮井一郎. 脊髄小脳変性症に対するニューロリハビリテーション. 第 56 回日本リハビリテーション医学会学術集会. 2019 年 6 月 16 日. 兵庫.**
- 15) 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. 脳卒中後の上肢運動機能回復に伴う脳波バイオマーカーの変化. 第 56 回日本リハビリテーション医学会学術集会. 2019 年 6 月 14 日. 兵庫.**
- 16) 田中恵子, 矢倉一, 博野信次, 宮井一郎. 頭部外傷後に場所の重複記憶錯誤を伴う健忘症候群を呈した一例. 第 43 回日本神経心理学会学術集会. 2019 年 8 月 26 日. 新潟.**
- 17) Qi An, 山川博司, 楊濤嘉, 湖上碩樹, 吉田和憲, 山下淳, 石黒周, 下田真吾, 山崎弘嗣, 園尾萌香, Fady S. Alnajjar, 木野本誠, 服部憲明, 高橋幸治, 藤井崇典, 乙宗宏範, 宮井一郎, 浅間一. 片麻痺患者の起立動作における手すりにかかる力を用いた筋シナジーの推定. 第 37 回日本ロボット学会学術講演会. 2019 年 9 月 5 日. 東京**
- 18) 宮井一郎. ヒトにおける歩行と姿勢制御の神経機構とリハビリテーション介入への適用. 第 3 回日本リハビリテーション医学会秋季学術集会. 2019 年 11 月 17 日. 静岡.**

## 特発性小脳失調症患者の全国調査

研究分担者：吉田邦広<sup>1)</sup>、桑原聡<sup>2)</sup>、高橋祐二<sup>3)</sup>、佐々木秀直<sup>4)</sup>、水澤英洋<sup>3)</sup>、  
所属 1) 信州大学医学部神経難病学講座、2) 千葉大学医学部神経内科学、  
3) 国立精神・神経医療研究センター病院、4) 北海道大学大学院神経内科学

### 研究要旨

本研究班で策定した‘特発性小脳失調症’ (**idiopathic cerebellar ataxia, IDCA**) の診断基準を満たす患者を全国的に集計し、その臨床像、診療実態の調査を行った。2020年1月時点で **probable IDCA** 患者 51名 (男性 29名、女性 22名) の臨床情報を収集した。発症年齢  $53.0 \pm 12.7$  歳、評価時年齢  $66.4 \pm 13.4$  歳、罹病期間  $13.4 \pm 6.9$  年の患者群であった。神経症候・所見としては、小脳失調性歩行 **98.0%**、構音障害 **78.4%**、眼球運動障害 **56.9%**、眼振 **45.1%** に認められた一方、小脳外徴候は海外から **sporadic adult-onset ataxia (SAOA)** として報告された患者群と比較して総体的に低かった。ただし、本 **probable IDCA** 患者群は多系統萎縮症、遺伝性失調症はかなり慎重に除外されているが、二次性失調症の鑑別は必ずしも十分にはなされていなかった。今後、**IDCA** 診断基準の改訂に際しての課題として、二次性失調症の鑑別フローチャートをどこまで踏み込んで書き込むか、が上げられる。同時に二次性失調症、特に自己免疫性小脳失調症に対する診断支援体制の構築を図る必要がある。

### A. 研究目的

我々は、本研究班において皮質性小脳萎縮症 (**cortical cerebellar atrophy, 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<sup>1)</sup>。本研究の目的はこの診断基準に基づいて **IDCA** 患者の臨床像や診療実態を明らかにすることである。

### B. 研究方法

**IDCA** 診断基準<sup>1)</sup> 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、**Japan**

**Consortium of ATaxias (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)

本研究計画は信州大学医倫理委員会による承認を得た (試験番号 4050)。

### C. 研究結果

2018年6月から **IDCA** の全国調査を開始し

た。2020年1月時点で多系統萎縮症が除外された IDCA 候補 112 名が集積され、そのうち **probable IDCA 61 名**、**possible IDCA** (罹病期間 5 年未満にて **possible** と判定された) 18 名がリストアップされた。**probable IDCA 61 名**のうち **J-CAT** 登録の 10 名については主治医から本調査研究への協力が得られなかった。なお、**J-CAT** 登録の孤発例のうち 18 名(約 35%)が遺伝学的検査で陽性であり、IDCA から除外された。

結果的に 2020 年 1 月時点で全国から 51 名(男性 29 名、女性 22 名)の **probable IDCA** 患者の臨床情報が集積された。発症年齢は  $53.0 \pm 12.7$  歳であり、評価時年齢は  $66.4 \pm 13.4$  歳、罹病期間は  $13.4 \pm 6.9$  年であった。神経症候・所見としては、小脳失調性歩行 98.0%、構音障害 78.4%、眼球運動障害 56.9%、眼振 45.1%に認められた。小脳外徴候としては、アキレス腱反射の低下・消失 27.4%、深部感覚障害 17.6%、不随意運動 13.7%、嚥下障害 11.8%、認知症 9.8%、Babinski 徴候陽性 5.9%などであった。また、多系統萎縮症 (**multiple system atrophy, MSA**) の診断基準を満たさない程度の排尿障害は 9.8%に見られ、起立試験 (**Schellong** 試験) は 25.5%で実施されていた。明らかな舌萎縮、筋力低下、筋強剛、表在感覚低下を認めた患者はいなかった。二次性失調症の鑑別に関しては、甲状腺ホルモンは 70.6%、抗甲状腺抗体は 60.8%の患者で検査され、次いで抗 **GAD** 抗体、血中ビタミンはともに 37.3%で検査されていた。一方、抗神経細胞抗体は 7.8%、抗グリアジン抗体は 2.0%と検査実施率が低かった。髄液検査は 31.4%で実施されていたが、髄液乳酸・ピルビン酸は 11.8%の実施率にとどまった。

#### D. 考察

海外で報告されている **sporadic adult-onset ataxia (SAOA)** と比較すると<sup>2)</sup>、本調査の **probable IDCA** 患者では総体的に小脳外徴候の頻度が低く、特に錐体路徴候を伴う頻度が低かつ

た。すなわち、より純粋な小脳型失調症の患者群であると言える。ただし、本 IDCA 患者群では **MSA-C** や遺伝性失調症はかなり慎重に除外されているが、二次性失調症の鑑別は必ずしも十分とは言えない実態が明らかになった。これには実臨床における必然性、検査のアクセシビリティや検査費用などが影響していると思われる。今後、学術的な意味での診断基準の精度向上のためには、二次性失調症の鑑別、特に自己免疫学的な検査をどのように体系づけて診断基準に組み入れるか、また同時にそのための診断支援体制をどのように構築するか、が課題である。

本調査の最も重要な点はある時点での単発的な調査にとどまらず、追跡調査を行ない、随時診断の見直しを図ることにある。特に罹病期間 5 年未満の **possible IDCA** 患者に対しての追跡調査は必須である。その観点から 2018 年 12 月までに登録された 33 名 (**probable IDCA** 患者 30 名、**possible IDCA** 患者 3 名)には文書にて追跡調査依頼を送付した。その結果、罹病期間 37 年の **probable IDCA** 患者で新たに抗 **TPO** 抗体異常高値が判明した。また、罹病期間 3 年の **possible IDCA** 患者 1 名で **MSA-C** への移行が疑われた。

#### E. 結論

指定難病として集積された **CCA** には初期の多系統萎縮症や未検査、未同定の遺伝性失調症や二次性失調症が混在していることは明らかである。今後、さらに IDCA 症例を蓄積するとともに、本調査結果を学会や論文等により公表し、孤発性小脳失調症の診療において IDCA の診断に至るには他疾患の除外が重要であることを啓蒙して行く必要がある。

#### [参考文献]

- 1) Yoshida K, Kuwabara S, Nakamura K, Abe R, Matsushima A, Beppu M, Yamanaka Y, Takahashi Y, Sasaki H,

**Mizusawa H, on behalf of The Research Group on Ataxic Disorders. Idiopathic cerebellar ataxia (IDCA): Diagnostic criteria and clinical analyses of 63 Japanese patients. *J Neurol Sci* 2018; 384: 30-35.**

- 2) Klockgether T. Sporadic adult-onset
- 3) ataxia. *Handb Clin Neurol* 2018; 155: 217-225.

#### **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, et al. Idiopathic cerebellar ataxia (IDCA): Diagnostic criteria and clinical analyses of 63 Japanese patients. *J Neurol Sci* 2018; 384: 30-35.**
- 2) 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(特集 :SCD の最新の治療と研究). *難病と在宅ケア* 2018; 24 (9): 17-20.

##### **2.学会発表**

発表者名.題名.学会名.発表地,発表日.

- 1) **Matsushima A, Yoshida K. Statistical models for precise prognosis prediction of gait function in patients with SCA6 and SCA31. 第 60 回日本神経学会学術大会, 大阪, 2019.5.23.**
- 2) **Nakamura K, Biyajima M, Kodaira M, Yoshida K, Yamaguchi T, Kosho T, Sekijima Y. Clinical features of kinesins superfamily proteins related multiple system neurodegeneration. 第 60 回日本神経学会学術大会, 大阪, 2019.5.23.**
- 3) 松嶋聡, 吉田邦広. 3 軸加速度計を用いた SCD 患者の歩行機能予後予測: 非線形数理モデルによる検討. 第 37 回日本神経治療学会学術集会, 横浜, 2019.11.7.



## 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<sup>1)</sup>、佐藤 洋子<sup>2)</sup>

所属 1) 東海大学医学部・臨床薬理学、2) 防衛医科大学校・防衛医学研究センター

### 研究要旨

運動失調症の病態解明に向けて全国規模でのサーベイランスは不可欠である。一方で、これら希少難治性疾患の診断は難しく、最終的には遺伝子検査により診断が明らかになる。本研究では、運動失調症として国に登録のあった症例を対象として、疫学、病態、予後の推移を把握することで疾病の実態を明らかにするとともに、診断精度の向上に向けた調査項目の妥当性の検証、将来的な臨床試験に向けた生物指標を明らかにする。

### A. 研究目的

本研究では、指定難病（2014年度末までは特定疾患治療研究事業）の対象として国に登録のあった症例を対象に疫学、病態、予後の推移を把握することで、疾病の実態を把握するとともに今後の診断精度の向上に寄与することを目指す。

### B. 研究方法

2004～08年度まで厚生労働省特定疾患調査解析システムに登録のあった脊髄小脳変性症(SCA)の新規登録症例7,073例、多系統萎縮症(MSA)の新規登録症例4,957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。今年度においては、2009～2014年度分のデータを新たに国に申請を行い、2004～2014年度における疾患の全容を明らかにする。

#### (倫理面への配慮)

「指定難病患者データベースシステムの運用に係る臨床調査個人票の取扱要領について(平成31年3月27日健難発0327第1号厚生労働省健康局難病対策課長通知)」に従い、2009年度以降のデータの申請を行った。

### C. 研究結果

厚生労働省・特定疾患調査解析システムより提供されたデータ(2004～2008年度)では、SCAの

発症率(人口10万人対)は0.56～0.93、男女比1:0.92と男性にやや多いことが示され、病型別では孤発性、常染色体優性遺伝性、痙性対麻痺、常染色体劣性遺伝性の順に多いことが示された。また、MSAの年齢調整発症率(人口10万人対)は、0.45～0.53、男女比は1:0.85と男性に多い傾向を示した。病型別には、オリブ橋小脳変性症(OPCA)、線条体黒質変性症(SDN)、シャイ・ドレーガー症候群(SDS)の順に多い傾向を示した。

### D. 考察

MSA及びSCAの解析に介して、解析に適さない症例が、MSAで4,949例中1372例、SCAで7,073例中2,241例が認められる等、欠損値の補正が今後の課題である。2008～2014年度のデータを追加することで、より長期の予後を評価するとともに、SCAについては2009～2014年度における常劣性及び他遺伝性の症例を加えることで診断の精度向上を図る。追加症例については、国にデータ提供を申請した。

### E. 結論

全国規模で集められた疾患情報に基づき、運臨床調査個人票に記載する登録項目の見直し、予後評価指標を用いた重症度基準の見直し等への情報提供を行う。

## [参考文献]

- 1) Kanatani Y, Tomita N, Sato Y, Eto A, Omoe H, Mizushima H. National Registry of Designated Intractable Diseases in Japan: Present Status and Future Prospects. *Neurol Med Chir.* 2017 57(1): 1-7.

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1.論文発表

- 1) Sato Y, Kazumata K, Nakatani E, Houkin K,

Kanatani Y. Characteristics of Moyamoya Disease Based on National Registry Data in Japan. *Stroke.* 2019 50(8): 1973-1980.

## 2.学会発表

発表者名.題名.学会名.発表地,発表日.

- 1) Kanatani Y, Sato Y. Improving the accuracy of diagnosis for Multiple System Atrophy with artificial intelligence. The 7th International Congress of Multiple System Atrophy. Tokyo, Japan, Mar.20-22, 2020.



## J-CATを活用した自然歴研究における欠測データの取り扱いについての考察

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、登録データを活用した自然歴研究の検討が進んでいる。J-CAT 自然歴研究においては、SARA score をアウトカムとし、繰り返し測定データに基づく分析が想定されるが、観察研究の場合、十分な研究プロトコルの検討を行っても、患者背景要因も含めた未検査や脱落など予定しないデータ欠測が発生しうる。これまでの欠測値の取り扱いに関しては、欠測値を含む対象のデータを削除して分析する簡易な方法が適用されていたが、近年、欠測値を補完するモデルを用いて欠測値の補完を行い、欠測値が埋められた完全データを複数作成し、完全データに対して予定された解析を行い、得られた複数の結果を併合する手法である多重補完法 (multiple imputation; MI)が行われるようになった。MI 法は、平均値補完など単一の値を埋めて解析する手法と比較して、バラツキの過少評価を防ぐことができるため、欠測値を伴ったデータに対する手法として主要な手法の一つとなっている。今回は、本方法の今後の J-CAT 自然歴研究への応用が期待できる。

### A. 研究目的

J-CAT の登録数が順調に増え、登録データを活用した自然歴研究が予定されている。観察研究の場合、十分な研究プロトコルの検討を行っても、患者背景要因も含めた未検査や脱落など予定しないデータ欠測が発生しうることから、本研究班での欠測データ取り扱いの可能性について検討する。

### B. 研究方法

欠測データ発生メカニズムとその対処方法についての方法論について利点と欠点などについてまとめ、J-CAT 自然歴研究における収集される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

観察研究の場合、十分な研究プロトコルの検討を行っても、患者背景要因も含めた未検査や脱落

など予定しないデータ欠測が発生しうる。

これまでの欠測値の取り扱いに関しては、欠測値を含む対象のデータを削除して分析する簡易な方法が適用されていたが、近年、欠測値を補完する統計モデルを用いて欠測値の補完を行い、欠測値が埋められた完全データを複数作成し、完全データに対して予定された解析を行い、得られた複数の結果を併合する手法である多重補完法 (multiple imputation; MI)が行われるようになった<sup>1)</sup>。MI 法は、平均値補完など単一の値を埋めて解析する手法と比較して、バラツキの過少評価を防ぐことができるため、欠測値を伴ったデータに対する手法として主要な手法の一つとなっている。

データの欠測メカニズムとしては、完全にランダムな欠測 Missing Completely At Random (MCAR)、ランダムな欠測 Missing At Random (MAR)、ランダムでない欠測 Not Missing At Random (NMAR, MNAR)の 3 種類が知られている。MCAR とは、欠測が完全にランダムに発生しており、モデリングの対象となる変数および関連する変数に依存しない場合であり、MAR は欠測す

るかどうかの確率が観測値には依存するが、欠測値には依存しない場合、NMAR は欠測するかどうかの確率が欠測値にのみ依存する場合である。

また、欠測データへの対処法としては、完全ケース分析 (listwise deletion; LD 法)、利用可能なケースによる分析 (pairwise deletion; PD 法)、完全情報最尤法 (full information maximum likelihood method; FIML 法)、代入法の 4 種類が知られており、データ欠測のメカニズムによって、用いる対処方法も異なる。欠測データが MCAR の場合は、LD, PD は適用可能であるが、推定精度が落ちることが知られており、完全情報最尤法 (FIML) や多重代入法だとこの問題を解決できると考えられる。MAR の場合は、LD, PD はバイアスが生じるので適用不可であり、FIML や多重代入を適用する必要がある。NMAR の場合は、欠測メカニズムの同定は一般に困難であり、限界はあるが MAR として分析を行うという選択となり、ベストな解決策がないのが現状である。

代入法には、単一代入法と多重代入法があるが、単一代入法としては平均値代入、回帰代入、確率的回帰代入、マッチングの 4 種類が知られている。平均値代入法とは、観測データ部分における平均値をそのまま代入値として採用する方法であり、結果にバイアスが含まれることが明らかとなっており推奨されない方法となっている。回帰代入は、欠測が起きていない変数で欠測値を予測する回帰モデルから得られた予測値を代入する方法であり、確率的回帰代入は、さらに変数が連続変数の場合には誤差項を考慮し、カテゴリーの場合は所属予測確率を使用する方法である。また、マッチングは、欠測している個体と欠測していない個体のマッチングを行い、欠測していない個体の値を代入する (傾向スコアマッチング) 方法である。しかし、単一代入法ではデータ自体の影響を受けやすいことや、単一値を代入することによる精度の課題もある。そこで、単一代入法を複数回繰り返して疑似完全データを作成し、疑似完全データごとに計算した複数の推定値の統合を行う多重代入法が近年注目されている。

多重代入の具体的な手順としては、一般的に「代入ステージ」、「解析ステージ」、「統合ステージ」の 3 つのステージからなる。代入ステージにおいては、単一代入法で利用されている欠測値の代入

法のいずれか、またはデータ拡大アルゴリズムなどを利用して  $D(2)$  個の疑似完全データを作成する。解析ステージでは、作成された  $D$  個の疑似完全データから  $D$  個の推定値を得る。最後の統合ステージにおいては、得られた  $D$  個の推定値を統合することになる。

#### D. 考察

多重代入法の利点は、欠測データメカニズムの考慮や補助変数等の設定は代入実施者が行えばよく、欠測の取り扱いを解析者が行わなくてもよいという利便性と、代入モデルと解析モデルが必ずしも同じモデルである必要がないという柔軟性である。一方で欠点としては、代入モデルやそこでの推定法が誤っていれば、解析モデルが正しくても一致性のある推定量が得られない可能性があること、代入モデルとしてマッチングなどのノンパラメトリックな代入法を用いた場合の「統合された推定量」の数理的な性質が不明確であること、代入モデルでのみ説明力のある共変量を利用する場合などを除き、推定の効率性 (推定量の標準誤差の小ささ) という点では Rubin 流の多重代入法よりも「直接尤度を最大化する最尤推定」の方が良いこと、Rubin のルールを利用した推定量の標準誤差の計算はデータセット  $D$  が小さいときにバイアスが存在することはソフトウェア開発者にはまだ浸透しておらず、多くのソフトウェアでそのまま出力されてしまうことなどが挙げられる。これらの利点、欠点を念頭においた上で多重代入法を適用する必要があると考えられる。

本研究班での J-CAT 自然歴研究では、SARA score を含む追跡データが脱落等によって欠損となる可能性があること、また特発性小脳失調症 (IDCA) の調査において、主治医ごとに除外診断の検査実施に違いがあり、欠測が発生する可能性が考えられ、推定結果に無視できないバイアスを含むことがないように、適切な欠測の取り扱いが必要になる。したがって、今回検討を行った多重代入法は一つの解決策として検討の余地があると考えられる。また、代入するデータの推定精度を検討する上では、完全データからランダムに欠測を発生させるシミュレーションを行うなどの検討も必要になると考えられた。

## E. 結論

J-CAT の自然歴研究や除外診断が中心となる IDCA の臨床背景および自然歴研究においては、欠測値が発生する可能性が十分考えられる。欠測値を適切に処理しない分析は推定結果に無視できないバイアスが生じることから、多重代入法は一つの解決策として検討の余地があり、J-CAT 自然歴研究への応用も期待できる。ただし、欠損のメカニズムによっては必ずしも期待される効果が得られない可能性も念頭に置く必要がある。

### [参考文献]

- 1) Scheuren F. Multiple imputation: How it began and continues. The American

Statistician 2005; 59: 315-319.

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

なし

### 1.論文発表

なし

### 2.学会発表

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<sup>1)</sup>、石川 欽也<sup>2)</sup>、宇川 義一<sup>3)</sup>、吉良 潤一<sup>4)</sup>、桑原 聡<sup>5)</sup>、佐々木 秀直<sup>6)</sup>、勝野 雅央<sup>7)</sup>、高嶋 博<sup>8)</sup>、瀧山 嘉久<sup>9)</sup>、辻 省次<sup>10)</sup>、花島 律子<sup>11)</sup>、小野寺 理<sup>12)</sup>、吉田 邦広<sup>13)</sup>、阿部 康二<sup>14)</sup>、池田 佳生<sup>15)</sup>、田中 章景<sup>16)</sup>、水澤 英洋<sup>1)</sup>

所属 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、16) 横浜市立大学医学部神経内科

#### 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。2020 年 3 月時点で 1460 例の登録が得られ、1165 検体の DNA・Cell line 収集を達成し、809 例で遺伝子検査（一次スクリーニング）が完了し、363 例で病型を確定した。遺伝子解析の結果は、SCA31: 118 例(12.4%)、SCA6: 109 例(12.3%)、MJD/SCA3: 74 例(10.0%)、DRPLA: 25 例(3.3%)、SCA2: 15 例(1.7%)、SCA1: 11 例(1.5%)、SCA8: 6 例、HD4 例、SCA36: 1 例であった。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、SCAR8: 15 例、SCA5: 2 例、EA2: 2 例を同定した。合計で 382 例(47.2%)において病型を確定した。孤発例 233 例から登録情報を利用して IDCA の候補症例 16 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や自己免疫性小脳失調症の診断支援システムの基盤として J-CAT の運用を継続し活用する。

#### 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 ATaxia)を構築し、1) 必要な臨床情報を伴う患者登録、2) 遺伝子検査による診断精度の向上と分子疫学の解明、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ックス、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 6 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

2020年3月31日現在、全国から合計1460名の登録が得られた。1165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46033ユーザー、97402ページビューを達成した。事務局へのメール連絡件数は1355件、診療に関連するメール相談で事務局担当医師が回答した件数は77件であった。

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。809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6ヶ月以内を達成した。809例で遺伝子検査(一次スクリーニング)が完了し、363例で病型を確定した。遺伝子解析の結果は、SCA31: 118例(12.4%)、SCA6: 109例(12.3%)、MJD/SCA3: 74例(10.0%)、DRPLA: 25例(3.3%)、SCA2: 15例(1.7%)、SCA1: 11例(1.5%)、SCA8: 6例、HD4例、SCA36: 1例であった。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、SCA8: 15例、SCA5: 2例、EA2: 2例を同定した。合計で382例(47.2%)において病型を確定した。

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 232 例中、自律神経障害・脳幹萎縮あり(162 例)、遺伝子変異あり(23 例、SCA6: 12 例、SCA31: 8 例、MJD/SCA3: 1 例、DRPLA: 1 例、SCA8: 1 例)を除いた16例(7%)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、DRPLA 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。

一方で、全体の半数以上は病原性変異未同定である。家族例については引き続き WES を進め、より網羅的かつ精緻な分子

疫学を解明し、原因未確定例に関しては新規原因遺伝子探索を積極的に進めることにより、遺伝性 SCD の全容解明を進める。孤発例に関しては多系統萎縮症早期例、遺伝性 SCD、自己免疫性小脳失調症その他の二次性失調症の鑑別をさらに進め、IDCA の調査研究に貢献する。多系統萎縮症早期例疑いについては追跡調査により、MSA 早期臨床像を明らかにする。自己免疫小脳失調症については J-CAT の検体ロジスティクスを活用して血漿等の臨床試料を収集し、診断支援システムを構築する。

## 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。自己免疫性小脳失調症の診断支援システムを構築して治療可能な二次性失調症の診断精度向上・治療指針の策定を目指す。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

#### 【雑誌】

- 1) Ozaki K, Ansai A, Nobuhara K, Araki T, Kubodera T, Ishii T, Higashi M, Sato N, Soga K, Mizusawa H, Ishikawa K, Yokota T: Prevalence and clinicoradiological features of spinocerebellar ataxia type 34 in a Japanese ataxia cohort. *Parkinsonism Relat Disord.* 2019 Jun; 70(3): 937-952.
- 2) Hashiguchi S, Doi H, Kunii M, Nakamura Y, Shimuta M, Suzuki E, Koyano S, Okubo M, Kishida H, Shiina M, Ogata K, Hirashima F, Inoue Y, Kubota S, Hayashi N, Nakamura H, Takahashi K, Katsumoto A, Tada M, Tanaka K, Sasaoka T, Miyatake S, Miyake N, Saitsu H, Sato N, Ozaki K, Ohta K, Yokota T, Mizusawa H, Mitsui J, Ishiura H, Yoshimura J, Morishita S, Tsuji S, Takeuchi H, Ishikawa K, Matsumoto N, Ishikawa T, Tanaka F.: Ataxic phenotype with altered Cav3.1 channel property in a mouse model for spinocerebellar ataxia 42. *Neurobiol Dis.* 2019 Oct; 130:104516.
- 3) Bando K, Honda T, Ishikawa K, Takahashi Y, Mizusawa H, Hanakawa T: Impaired adaptive motor learning is correlated with cerebellar hemispheric gray matter atrophy in spinocerebellar ataxia patients: A voxel-based morphometry study. *Front Neurol.* 2019 Nov 14. 10:1183.
- 4) Honda T, Mitoma H, Yoshida H, K, Bando K, Terashi H, Takeshi, Taguchi T, Miyata Y, Kumada S, Hanakawa T, Aizawa H, Yano S, Kondo T, Mizusawa H, Manto M, Kakei S: Assessment and rating of motor cerebellar ataxias with the kinect v2 depth Sensor: Extending our appraisal. *Front Neurol.* published: 11 March 2020.
- 5) 佐々木征行、水澤英洋: 4. 脊髄小脳変性

- 症. 小児科, 金原出版, 60(6): 923-932, 2019.5
- 6) 水澤英洋: 2 脊髄小脳変性症 (多系統萎縮症を除く) [指定難病 18]. 指定難病ペディア 2019, 日本医師会, 148(特別号 1): 75-76, 2019.6.15
- 7) 水澤英洋: 26 脳表ヘモジデリン沈着症[指定難病 122]. 指定難病ペディア 2019, 日本医師会, 148(特別号 1): 104, 2019.6.15
- 8) 高橋祐二、水澤英洋: 脊髄小脳変性症・多系統萎縮症診療ガイドライン update\*. 脳神経内科, 科学評論社, 9(1): 15-21, 2019.7.9.
- 9) 坂東杏太、水澤英洋: プリズム順応を使った小脳障害の定量化. Clinical Neuroscience, 中外医学社, 37(8):985-988, 2019.8.1
- 10) 水澤英洋: 多系統萎縮症 新たな展開. Clinical Neuroscience, 中外医学社, 37(9): 1053, 2019.9.1
- 11) 佐々木秀直、水澤英洋: 国際コンセンサス基準とその問題点. Clinical Neuroscience, 中外医学社, 37(9): 1110-1112, 2019.9.1
- 12) 佐々木秀直、伊藤瑞規、勝野雅央、桑原聡、辻省次、高橋祐二、原一洋、水澤英洋: わが国の指定難病の診断基準 (案) 現行基準の課題と展望. Clinical Neuroscience, 中外医学社, 37(9): 1113-1116, 2019.9.1
- 13) 近藤夕騎、板東杏太、水澤英洋: MSA のリハビリテーション. Clinical Neuroscience, 中外医学社, 37(9): 1131-1134, 2019.9.1
- 14) 高橋祐二、水澤英洋: 脊髄小脳変性症の患者レジストリ: J-CAT. 脳神経内科, 科学評論社, 92(3): 294-300, 2020.3.25
- 【書籍】**
- 1) 水澤英洋: 6 神経変性疾患大脳変性疾患 (Alzheimer 病他). 改定第 9 版内科学書, 中山書店, 408-423, 2019.8.30
- 2) 高橋祐二、水澤英洋: 8 脊髄小脳変性症・多系統萎縮症. 診療ガイドライン UP-TO-DATE 2020-2021, メディカルレビュー社, 566-570, 2020.2.29
- 2.学会発表**
- 1) Hama Y, Date H, Takahashi Y, Mizusawa H and J-CAT (Japan Consortium of Ataxias). Molecular epidemiology of spinocerebellar degeneration: J-CAT study. 60<sup>th</sup> Annual Meeting of the Japan Society of Neurology. Osaka, Japan, May 22-25, 2019
- 1) Oda S, Saitoh Y, Takahashi Y, Mizusawa H, Japan Consortium of Ataxias. Exploration of Evaluation Tool for ADL by Historical Review in Hereditary SCD Patients. 60<sup>th</sup> Annual Meeting of the Japan Society of Neurology. Osaka, Japan, May 22-25, 2019
- 2) 水澤英洋: 日本における難病の現状と課題 国会議員向け朝食勉強会 難病の日 (5月23日) 米国研究製薬工業協会、日本難病・疾病団体協議会、東京、2019.5.2
- 3) 久保田智哉、高橋正紀、石川欽也、杉浦嘉泰、高橋祐二、水澤英洋: 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. 第 60 回日本神経学会学術大会、大阪、2019.5.22
- 4) 尾崎 心、安斉綾香、延原幸嗣、荒木俊彦、久保寺隆行、石井 俊、東 美和、佐藤 望、曾我一将、水澤英洋、石川欽也、横田隆徳: SCA34 の遺伝疫学. 第 60 回日本神経学会学術大会、大阪、2019.5.25
- 5) 東 美和、尾崎 心、服部高明、佐藤 望、富田 誠、水澤英洋、石川欽也、横田隆徳: 橋 MRI を用いた脊髄小脳変性症の診断方法の樹立. 第 60 回日本神経学会学術大会、大阪、2019.5.25
- 6) Mizusawa H: Autoimmune Cerebellitis. The 2nd China Neuroimmunology Congress The 5<sup>th</sup> International Neuroimmunology, Neuroinfection and Cerebroinfection and Cerebrovascular Diseases Summit, Beijing China, 2019.8.10
- 7) Mizusawa H: Diagnosis of SCA Clinical practice and a new quantitative test. National Continuing Medical Education Project, Lanzhou China, 2019.8.16
- 8) Mizusawa H: The Clinical Approach to Patients with Ataxia. Symposium, International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Nice France, 2019.9.23
- 9) 水澤英洋: .神経疾患 .精神疾患. 東京医科歯科大学データ関連人材育成プログラム, 東京, 2019.10.2

**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

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	6 神経変性疾患 大脳変性疾患 (Alzheimer病他).	南学正臣	改定第9版内科学書	中山書店	東京	2019	410-423
高橋祐二、 水澤英洋	8. 脊髄小脳変性症・多系統萎縮症.	門脇 孝、小室一成、宮地良樹	診療ガイドラインUP-TO-DATE 2020-2021	メディカルレビュー社	東京	2019	566-570
高尾昌樹、 大平雅之.	脳表ヘモジデリン沈着症.	鈴木則宏 荒木信夫 宇川義一 桑原 聡 塩川芳昭	Annual Review 神経.	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
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 -	内田章義	脳神経内科 (神経内科)	科学評論社	東京	2017	155-160
樋口雄二郎、 高嶋 博	Charcot-Marie-Tooth病の新規遺伝子 MME	内田章義	脳神経内科 (神経内科)	科学評論社	東京	2018	175-182
瀧山嘉久	遺伝性痙性対麻痺	矢崎義雄 小室一成	内科学	朝倉書店	東京	印刷中	
馬場徹、 武田 篤	6. 症状からみたレビー小体型認知症 9) 嗅覚障害	山田正仁、小野賢二郎	レビー小体型認知症 診療ハンドブック	フジメディカル出版	大阪	2019	60-61

田中洋康、武田篤	Part E 非運動症状 [認知] 5 パーキンソン病におけるアセチルコリンと認知機能・嗅覚障害	山本光利	パーキンソン病 200年—James Parkinsonの夢	中外医学社	東京	2020	240-247
土井 宏 田中 章景	脊髄小脳変性症	田中 章景	改訂第9版 内科学書 (神経)	中山書店	東京	2019	443-449
宮井一郎	神経の可塑性 - 機能回復を理解する	高木 誠・正門由久	脳卒中 基礎知識から最新リハビリテーションまで	医師薬出版	東京	2019	484-488.
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
金谷泰宏	難病	平野かよ子	ナーシング・グラフィカ 健康支援と社会保障 公衆衛生	メディカ出版	大阪	2020	184-192

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ozaki K, Ansai A, Nobuhara K, Araki T, Kubo T, Iwadera T, Ishii T, Higashi M, Sato N, Soga K, Mizusawa H, Ishikawa K, Yokota T	Prevalence and clinicoradiological features of spinocerebellar ataxia type 34 in a Japanese ataxia cohort.	Parkinsonism Relat Disord.	Jun; 70(3)	937-952	2019

Hashiguchi S, Doi H, Kunii M, Nakamura Y, Shimuta M, Suzuki E, Koyano S, Okubo M, Kishida H, Shiina M, Ogata K, Hirashima F, Inoue Y, Kubota S, Hayashi N, Nakamura H, Takahashi K, Katsunoto A, Tada M, Tanaka K, Sasaoka T, Miyatake S, Miyake N, Saito H, Sato N, Ozaki K, Ohta K, Yokota T, Mizusawa H, Mitsui J, Ishiura H, Yoshimura J, Morishita S, Tsuji S, Takeuchi H, Ishikawa K, Matsumoto N, Ishikawa T, Tanaka F.	Ataxic phenotype with altered Cav3.1 channel property in a mouse model for spinocerebellar ataxia 42.	Neurobiol Dis.	130	104516.	2019
Bando K, Honda T, Ishikawa K, Takahashi Y, Mizusawa H, Hanakawa T.	Impaired adaptive motor learning is correlated with cerebellar hemispheric gray matter atrophy in spinocerebellar ataxia patients: A voxel-based morphometry study.	Front Neurol	10	1183	2019
Honda T, Mitoma H, Yoshida H, K, Bando K, Terashi H, Takeshi, Taguchi T, Miyata Y, Kumada S, Hanakawa T, Aizawa H, Yano S, Kondo T, Mizusawa H, Manto M, Kakei S.	Assessment and rating of motor cerebellar ataxias with the Kinect v2 depth Sensor: Extending our appraisal.	Front Neurol			2019
水澤英洋	2脊髄小脳変性症（多系統萎縮症を除く）[指定難病18]	指定難病ペディア2019	148(特別号1)	75-76	2019
水澤英洋	26脳表ヘモジデリン沈着症 [指定難病122]	指定難病ペディア2019	148(特別号1)	104	2019
水澤英洋、高橋祐二	髄小脳変性症・多系統萎縮症診療ガイドライン update. 特集 神経疾患診療ガイドラインupdate.	NEUROLOGY 脳神経内科	91(1)	15-21	2019
佐々木征行、水澤英洋	4.脊髄小脳変性症.	小児科	60(6)	923-932	2019
水澤英洋、板東杏太	プリズム順応を使った小脳障害の定量化 機能障害と治療	Clin Neurosci.	37(8)	985-988	2019

水澤英洋	多系統萎縮症 新たな展開	Mein Theme Cl in Neurosci.	37(9)	1053	
水澤英洋、佐々木秀直	MSA国際コンセンサス基準とその 問題点	Clin Neurosci.	37(9)	1110-111 2	2019
佐々木秀直, 伊藤瑞規, 勝野雅央, 桑原 聡, 辻 省次, 高橋祐二, 原 一洋, 水澤英洋	わが国の指定難病の診断基準(案) 現行基準の課題と展望 臨床検査 と診断	Clin Neurosci.	37(9)	1113-111 6	2019
近藤夕騎, 板東杏太, 水澤 英洋	MSAのリハビリテーション. 治療	Clin Neurosci.	37(9)	1131-113 4	2019
高橋祐二、水澤英洋	脊髄小脳変性症の患者レジストリ: J-CAT.	脳神経内科	92(3)	294-300	2019
太田康之 阿部康二	SCA36の臨床	脳神経内科 (科学評論社)	91巻4号	423-429	2019
Tsukagoshi S, Furuta M, Hirayanagi K, Fu ruta N, Nakazato S, Fujii M, Yumi naka Y, Ikeda Y.	Noninvasive and quantitative evaluation of movement disorder disability using an infrared depth sensor.	Journal of Cl inical Neu rosciense	71	135-140	2020
Furuta N, Tsukagoshi S, Hirayanagi K, Ikeda Y.	Suppression of the yeast elongation factor Spt4 ortholog reduces expanded SCA36 GGCCUG repeat aggregation an d cytotoxicity.	Brain Res.	1711	29-40	2019
*Ishikawa K, Nagai Y.	Molecular mechanisms and futu re therapeutics for spinocerebell ar ataxia type 31 (SCA31).	Neurotherapeuti cs.	16(4)	1106-111 4	2019
Bando K, Honda T, Is hikawa K, Takahashi Y, Mizusawa H, Hanak awa T.	Impaired adaptive motor learni ng is correlated with cerebellar hemispheric gray matter atroph y in spinocerebellar ataxia patie nts: a voxel-based morphometry study.	Front. Neurol.	10	1183	2019
Ozaki K, Ansai A, Nob uhara K, Araki T, Kub odera T, Ishii T, Higas hi M, Sato N, Soga K, Mizusawa H, Ishikawa K*, Yokota T.	Prevalence and clinicoradiologic al features of spinocerebellar at axia type 34 in a Japanese ata xia cohort.	Parkinsonism R elat Disord.	65	238-242.	2019

Furukawa F, <u>Ishikawa K</u> , Yokota T, Sanjo N.	Cross-Sectional Area Analysis of the Head of the Caudate Nucleus in Huntington's Disease	Eur Neurol.	81(1-2)	13-18	2019
Guo L, Bertola DR, Tanaka A, Saito A, Segawa Y, Yokota T, Ishibashi S, Nishida Y, Yamamoto GL, Franco JFDS, Honjo RS, Kim CA, Musso CM, Timmons M, Pizzino A, Taft RJ, Lajoie B, Knight MA, Fischbeck KH, Singleton AB, Ferreira CR, Wang Z, Yan L, Garbern JY, Simsek-Kiper PO, Ohashi H, Robey PG, Boyde A, Matsumoto N, Miyake N, Spranger J, Schiffmann R, Vanderver A, Nishimura G, Passos-Bueno MRD S, Simons C, <u>Ishikawa K</u> , Ikegawa S.	Bi-allelic CSF1R Mutations Cause Skeletal Dysplasia of Dysostosis Pyle Disease Spectrum and Degenerative Encephalopathy with Brain Malformation.	Am J Hum Genet.	104(5)	925-935	2019
Winnugroho Wiratman, Shunsuke Kobayashi, Fang-Yu Chang, Kohei Asano, <u>Yoshikazu Ugawa</u>	Assessment of Cognitive and Motor Skills in Parkinson's Disease by A Robotic Object Hitting Game	Frontiers in Neurology	doi: 10.3389/fneur.2019.00019		2019
Shirota Y, Hanajima R, Ohminami S, Tsutsumi R, <u>Ugawa Y</u> , Terao Y	Supplementary motor area plays a causal role in automatic inhibition of motor responses.	Brain Stimul	12(4)	1020-1026	2019
Shirota Y, Ohminami S, Tsutsumi R, Terao Y, <u>Ugawa Y</u> , Tsuji S, Hanajima R	Increased facilitation of the primary motor cortex in de novo Parkinson's disease.	Parkinsonism and Related Disorders	66:	125-129	2019
Shimizu T, Hanajima R, Shirota Y, Tsutsumi R, Tanaka N, Terao Y, Hamada M, <u>Ugawa Y</u>	Plasticity induction in the pre-supplementary motor area (pre-SMA) and SMA-proper differentially affects visuomotor sequence learning	Brain Stimul	13	229-238,	2020
Terao Y, Tokushige S, Inomata-Terada S, Fukuda H, Yugeta A, <u>Ugawa Y</u> .	Differentiating early Parkinson's disease and multiple system atrophy with parkinsonism by saccade velocity profiles.	Clin Neurophysiol	130(12)	2203-2215	2019

Kawabata K, Hara K, Watanabe H, Bagarinao E, Ogura A, Masuda M, Yokoi T, Kato T, Ohdake R, Ito M, <u>Katsuno M</u> , Sobue G.	Alterations in Cognition-Related Cerebello-Cerebral Networks in Multiple System Atrophy.	Cerebellum	18	770-780	2019
Matsuse D, Yamasaki R, Maimaitijiang G, Yamaguchi H, Masaki K, Isoe N, Matsushita T, <u>Kira J</u> .	Early decrease of intermediate monocytes in peripheral blood is characteristic of multiple system atrophy-cerebellar type.	投稿中			
Yamamoto T, Yamanka Y, Sugiyama A, Hirano S, Uchiyama T, Asahina M, Sakakibara R, <u>Kuwabara S</u> .	The severity of motor dysfunction and urinary dysfunction is not correlated in multiple system atrophy.	J Neurol Sci	400	25-29	2019
Sugiyama A, Sato N, Kimura Y, Shigemoto Y, Suzuki F, Morimoto E, Takahashi Y, Matsuda H, <u>Kuwabara S</u> .	Exploring the frequency and clinical background of the "zebra sign" in amyotrophic lateral sclerosis and multiple system atrophy.	J Neurol Sci	401	90-94	2019
Sugiyama A, Sato N, Kimura Y, Fujii H, Maikusa N, Shigemoto Y, Suzuki F, Morimoto E, Koide K, Takahashi Y, Matsuda H, <u>Kuwabara S</u> .	Quantifying iron deposition in the cerebellar subtype of multiple system atrophy and spinocerebellar ataxia type 6 by quantitative susceptibility mapping.	J Neurol Sci	407	116525	2019
Shirai S, Yabe I, Takahashi-Iwata I, Matsushima M, Ito YM, 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	18	721-730	2019
Uwatoko H, Hama Y, Takahashi-Iwata I, Shirai S, Matsushima M, Yabe I, Utsumi J, <u>Sasaki H</u> .	Identification of plasma microRNA expression changes in multiple system atrophy and Parkinson's disease.	Mol. Brain.	12	49	2019
Nishizawa M, Onodera O, Hirakawa A, Shimizu Y, Yamada M, <u>Rovatiirelin Study Group</u> .	Effect of rovatirelin in patients with cerebellar ataxia: two randomised double-blind placebo-controlled phase 3 trials.	J Neurol Neurosurg Psychiatry	91	254-262	2020
佐々木征行、水澤英洋 .	脊髄小脳変性症 .	小児科	60	923-932	2019

Ono H, Shimizu-Motohashi Y, Maruo K, Takeshita E, Ishiyama A, Saito T, Komaki H, Nakagawa E, <u>Sasaki M.</u>	Childhood-onset cerebellar ataxia in Japan: A questionnaire-based survey.	Brain Behav.	9	e01392	2019
Ohira M, <u>Takao M</u>	Nationwide epidemiological survey of superficial hemosiderosis in Japan.	J Neurol Sci.	15(404)	106-111.	2019
<u>高尾昌樹</u>	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, <u>高尾昌樹</u>	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
大平雅之, <u>高尾昌樹</u>	脳表ヘモジデリン沈着症.	Clin Neurosci.	37(3)	310-315.	2019
Higuchi Y, Okunishi R, Hara T, Hashiguchi A, Yuan J, Yoshimura A, Murayama K, Ohatake 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, Saito K, Nakagawa M, Yamaguchi M, Tsuji S, <u>Takashima H.</u>	Mutations in COA7 cause spinocerebellar ataxia with axonal neuropathy.	Brain.	1;141(6)	1622-1636	2018
高 紀信、南 海天、一瀬佑太、石浦浩之、辻 省次、瀧山嘉久	遺伝性痙性対麻痺の新規治療ターゲット探求のための原因遺伝子探索	Precision Medicine	2 (13)	1247-1253	2019
Nan H, Ichinose Y, Tanaka M, Koh K, Ishiura H, Mitsui J, Mizukami H, Morimoto M, Hamada S, Ohtsuka T, Tsuji S, and <u>Takiyama Y.</u>	UBAP1 mutations causejuvenileonset hereditaryspastic paraplegia (SPG80) and impair UBAP1targeting to endosome	J Hum Genet	64 (11)	1055-1065	2019



Koh K, Ishiura H, Shimazaki H, Tsutsumiuchi M, Ichinose Y, Naniwa H, Hamada S, Ohtsuka T, Tsuji S, and Takayama Y	VPS13D-related disorders presenting as a pure and complicated form of hereditary spastic paraplegia	Molecular Genetics & Genomic Medicine	Dec 26	e1108	2019
水野美邦、武田篤、神田隆	【鼎談】パーキンソン病の過去・現在・未来	BRAIN and NERVE	71(8)	839-846	2019
武田篤	パーキンソン病の初期治療を改めて考える—私見を交えた新規ガイドラインの解説	BRAIN and NERVE	71(8)	857-867	2019
Ezura M, Kikuchi A, Ishiki A, Okamura, Hasegawa T, Harada R, Watanuki S, Funaki Y, Hiraoka K, Baba T, Sugeno N, Oshima R, Yoshida S, Kobayashi J, Kobayashi M, Tano O, Nakashima I, Mugiura S, Iwata R, Taki Y, Furukawa K, Arai H, Furumoto S, Tashiro M, Yanai K, Kudo Y, Takeda A, Aoki M	Longitudinal changes in <sup>18</sup> F-THK5351 positron emission tomography in corticobasal syndrome	Eur J Neurol	26(9)	1205-1211	2019
Kobayashi J, Hasegawa T, Sugeno N, Yoshida S, Akiyama T, Fujimori K, Hatakeyama H, Miki Y, Tomiyama A, Kawata Y, Fukuda M, Kawahata I, Yamakuni T, Ezura M, Kikuchi A, Baba T, Takeda A, Kanzaki M, Wakabayashi K, Okano H, Aoki M	Extracellular $\alpha$ -synuclein enters dopaminergic cells by modulating flotillin-1-assisted dopamine transporter endocytosis	FASEB J	33(9)	10240-10256	2019
Gang M, Baba T, Hosokai Y, Nishio Y, Kikuchi A, Hirayama K, Hasegawa T, Aoki M, Takeda A, Mori E, Suzuki K	Clinical and Cerebral Metabolic Changes in Parkinson's Disease With Basal Forebrain Atrophy	Mov Disord		doi: 10.1002/mds.27988	2020

Nakamura H, Doi H, Mitsuhashi S, Miyatake S, Katoh K, Frith MC, Asano T, Kudo Y, Ikeda T, Kubota S, Kunii M, Kitazawa Y, Tada M, Okamoto M, Joki H, Takeuchi H, Matsumoto N, <u>Tanaka F.</u>	Long-read sequencing identifies the pathogenic nucleotide repeat expansion in RFC1 in a Japanese case of CANVAS.	J Hum Genet	in press	in press	2020
Hashiguchi S, Doi H, Kunii M, Nakamura Y, Shimuta M, Suzuki E, Koyano S, Okubo M, Kishida H, Shiina M, Ogata K, Hirashima F, Inoue Y, Kubota S, Hayashi N, Nakamura H, Takahashi K, Katsumoto A, Tada M, Tanaka K, Sasaoka T, Miyatake S, Miyake N, Saito H, Sato N, Ozaki K, Ohta K, Yokota T, Mizusawa H, Mitsui J, Ishiura H, Yoshimura J, Morishita S, Tsuji S, Takeuchi H, Ishikawa K, Matsumoto N, Ishikawa T, <u>Tanaka F.</u>	Ataxic phenotype with altered CaV3.1 channel property in a mouse model for spinocerebellar ataxia 42.	Neurobiol Dis	130	104516	2019
浜田 智哉、東山 雄一、 田中 章景	前頭葉-脳の司令塔 読み書き障害	Clin Neurosci.	38	206-210	2020
土井 宏、橋口 俊太、 村 行宏、石川 太郎、 中 章景	研究者の最新動向 脊髄小脳失調症新規モデルマウスを用いた病態解析	Precision Medicine	2	1260-1266	2019

Stankovic I, Quinn N, Vignatelli L, Antonini A, Berg D, Coon E, Cortelli P, Fanciulli A, Ferreira JJ, Freeman R, Halliday G, Höglinger GU, Iodice V, Kaufmann H, Klockgether T, Kostic V, Krismer F, Lang A, Levin J, Low P, Mathias C, Meissner WG, Kaufmann LN, Palma JA, Panicker JN, Pellecchia MT, Sakakibara R, Schmahmann J, Scholz SW, Singer W, Stamelou M, Tolosa E, <u>Tsuji S</u> , Seppi K, Poewe W, Wenning GK; Movement Disorder Society Multiple System Atrophy Study Group.	A critique of the second consensus criteria for multiple system atrophy.	Mov Disord.	34(7)	975-98	2019
三井 純	睡眠と疾患：多系統萎縮症.	Clin Neurosci.	37(7)	842-845	2019
三井 純, 近田 彩香, 辻 省次.	ユビキノールによる治験.	Clin Neurosci.	37(9)	1135-1137	2019
三井 純	MSA-PとMSA-Cは同じ疾患か.	MDSJ letters .	12(2)	1-3	2019
Tanaka N, Tsutsumi R, Shirota Y, Shimizu T, Ohminami S, Terao Y, <u>Ugawa Y</u> , <u>Tsuji S</u> , <u>Hanajima R</u> .	Effects of L-DOPA on quadripulse magnetic stimulation-induced long-term potentiation in older adults.	Neurobiol Aging	84	217-224	2019
Shimizu T, <u>Hanajima R</u> , Shirota Y, Tsutsumi R, Tanaka N, Terao Y, Hamada M, <u>Ugawa Y</u>	Plasticity induction in the pre-supplementary motor area (pre-SMA) and SMA-proper differentially affects visuomotor sequence learning.	Brain Stimul.	13	229-238	2020
<u>花島律子</u>	検査からみる神経疾患 プリズム順応検査	Clin Neurosci.	37	876-879	2019

Yamasaki HR , An Q , Kinomoto M , Takahashi K , Fujii T , Kogami H , Yang N , Yamakawa H , Tamura Y , Itkonen M , Sonoo M , Alnajjar FSK , Yamashita A , Otomune H , Hattori N , Asama H , Miyai I , Shimoda S.	Organization of functional modularity in sitting balance response and gait performance after stroke	Clinical Biomechanics	67(3)	61-69	2019
Kokura Y, Nishioka S, Okamoto T, Takayama M, <u>Miyai I</u>	Weight gain is associated with improvement in activities of daily living in underweight rehabilitation inpatients: a nationwide survey	Eur J Clin Nutr	73(12)	1601-4	2019
Nishioka S, Kokura Y, Okamoto T, Takayama M, <u>Miyai I</u>	Assignment of Registered Dietitians and Other Healthcare Professionals Positively Affects Weight Change of Underweight Patients in Convalescent (Kaifukukai) Rehabilitation Wards: A Secondary Analysis of a Nationwide Survey	Journal of Nutritional Science and Vitaminology	65(5)	435-442	2019
Yang N, An Q, Kogami H, Yamakawa H, Tamura Y, Takahashi K, Kinomoto M, Yamasaki H, Itkonen M, Shibata-Alnajjar F, Shimoda S, Hattori N, Fujii T, Otomune H, <u>Miyai I</u> , Yamashita A, Asama H	Temporal Features of Muscle Synergies in Sit-to-Stand Motion Reflect the Motor Impairment of Post-Stroke Patients	IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering	27(10)	2118-2127	2019
藤本宏明 , 宮井一郎	歩行制御の神経機構とリハビリテーション治療の可能性	Medical Rehabilitation	235	9-15	2019
宮井一郎	実態調査の活用～2018	回復期リハビリテーション	18(2)	41-46	2019
藤本宏明 , 三原雅史 , 宮井一郎	NIRS : 機能回復	Clinical Rehabilitation	28(13)	1238-1243	2019
小久保香江 , 矢倉一 , 宮井一郎	中脳・橋梗塞により行動障害と前頭葉機能障害を呈した1例	神戸学院大学心理学研究	2(1)	9-14	2019
吉田邦広	SCA31の臨床	脳神経内科	91(4)	416-422	2019
Sato Y, Kazumata K, Nakatani E, Houkin K, <u>Kanatani Y</u> .	Characteristics of Moyamoya Disease Based on National Registry Data in Japan	Stroke	50	1973-80	



. 研究報告会・分科会・小脳研究会プログラム

## 運動失調症の医療基盤に関する調査研究班

### 小脳高次機能分科会 議事次第

日時：令和2年1月9日(木) 10:30 - 12:30

場所：砂防会館(シェーンバッハ・サポー)別館B 蔵王会議室

〒102-0073 東京都千代田区平河町2-7-4

TEL:(03)3261-8386 FAX:(03)3261-5449

出席：水澤英洋、武田克彦、田中章景、板東杏太、高橋祐二

(順不同、敬称略)

#### 資料

1. 小脳と高次機能(スライド原稿)
2. CCAS スケール日本語訳

#### 議事

1. 小脳の高次機能と小脳疾患におけるその障害
2. 簡易型小脳性認知・情動症候群スケール[cerebellar cognitive affective/syndrome scale(Schmahmann)]
3. その他

2019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（シェーンバウハ・サボア）別館1階「木曾」

1日目：2020年1月9日（木） 13時00分～17時45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	国立保健医療科学院・厚生労働省大臣官房厚生科学課	武村 真治
I. 疫学・診断基準		座長：田中 章景		
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	花島 律子	鳥取県における脊髄小脳変性症の臨床疫学調査	清水 崇宏
13:45	1-3	武田 克彦	小脳疾患における高次脳機能障害の評価について	武田 克彦
14:00	1-4	高尾 昌樹	脳表へ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. レジストリ・自然歴		座長：瀧山 嘉久		
14:15	1-5	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
14:30	1-6	吉田 邦広	特発性小脳失調症（idiopathic cerebellar ataxia, IDCA）の全国調査 —第2報—	吉田 邦広
14:45	1-7	大西 浩文	J-CATを活用した自然歴研究における欠測データの取り扱いについての考察	大西 浩文
15:00	1-8	辻 省次	DRPLAに対する治験を目的としたnatural history研究及び臨床評価スケールの開発	山口 奈々香
15:15	1-9	辻 省次	多系統萎縮症の前向き自然歴調査	近田 彩香
15:30-15:45		コーヒーブレイク		
III. 運動失調評価法(1)		座長：吉田 邦広		
15:45	1-10	田中 章景	3Dモーションキャプチャーによる軽微な小脳性運動失調の解析	上田 直久
16:00	1-11	宇川 義一	脊髄小脳変性症など神経変性疾患での眼と手の協調関係	寺田 さとみ
16:15	1-12	勝野 雅央	脊髄小脳変性症の上肢運動機能解析による失調の定量的評価	岸本 祥之
IV. 治療・リハビリテーション		座長：池田 佳生		
16:30	1-13	小野寺 理	ゲノム編集による遺伝子サイレンシングを用いたDRPLA治療戦略研究	安藤 昭一郎
16:45	1-14	瀧山 嘉久	痙性対麻痺のITB療法に関する全国多施設共同研究	一瀬 佑太



17:00	1-15	宮井 一郎	脊髄小脳変性症に対する短期集中リハビリテーションの標準化プログラム作成の試み	平松 佑一
17:15-17:45 「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 : 2020年1月10日(金) 9時00分～12時05分

時間	演題番号	研究者氏名	演題名	発表者
V. 遺伝子 座長：小野寺 理				
9:00	2-1	阿部 康二	表現促進現象を認めたAsidan (SCA36) の1家系	表 芳夫
9:15	2-2	石川 欽也	後索性失調と前庭機能低下を伴う小脳失調症の1例について	石川 欽也
9:30	2-3	高嶋 博	脊髄小脳変性症の臨床的・遺伝学的検討 -COA7遺伝子異常による臨床的多様性を中心に-	樋口 雄二郎
9:45	2-4	佐々木 征行	小児期発症孤発性小脳性運動失調症の遺伝学的解析と小脳萎縮について	佐々木 征行
VI. 運動失調評価法(2) 座長：桑原 聡				
10:00	2-5	水澤 英洋	プリズム順応を用いた小脳機能検査PAT (Prism Adaptation Test) の多施設共同研究と深度センサーによるdigital SARA	水澤 英洋 本多 武尊
10:15	2-6	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3報-	塚越 設貴
10:30	2-7	佐々木 秀直	多系統萎縮症における歩行解析	白井 慎一
10:45-11:00 コーヒーブレイク				
VII. 診断・バイオマーカー 座長：勝野 雅央				
11:00	2-8	下畑 享良	二次性運動失調症の鑑別 -自己免疫性小脳失調症の検討-	下畑 享良
11:15	2-9	桑原 聡	MSA-Ciにおいて“Hot cross bun” signは起立性低血圧よりも早期に出現する	杉山 淳比古
11:30	2-10	武田 篤	MAO-B選択的PETトレーサーの多系統萎縮症患者での検討	江面 道典
11:45	2-11	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
12:00-12:05	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			

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：2020年1月9日（木）18：00\*～19：00

\* 班員会議（17：15～17：45）が終わり次第、同じ会場で開始の予定です。

場所：砂防会館（シェーンバッハ・サボー）別館1階「木曾」

〒102-0073 東京都千代田区平河町2-7-4

TEL：（03）3261-8386 FAX：（03）3261-5449

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

水野勝弘 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  
部部長

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  
部理学療法士

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  
長

欠席：なし

（順不同、敬称略）

資料

- （1）前回議事要旨
- （2）アンケート結果
- （3）推奨メニュー案

議事

- （1）前回の議事要旨
- （2）アンケートの結果

推奨メニュー

## 運動失調症の医療基盤に関する調査研究班

### 自然歴等個別疾患研究分科会 議事次第

日時：令和2年1月10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、表芳夫、池田佳生、石川欽也、小野寺理、勝野雅央、  
松瀬 大（吉良潤一、代理）、佐々木秀直、高嶋博、瀧山嘉久、  
田中章景、辻省次、花島律子、吉田邦広、下畑享良、石浦浩之、  
山口奈々香、高橋祐二  
（順不同、敬称略）

#### 議事

##### 1．前回議事要旨

##### 2．進捗状況

SCA1

SCA31

DRPLA

MSA

IDCA/CCA

二次性運動失調症

自己免疫性小脳失調症

SCA global

ARCA global

##### 3．その他

## 第10回小脳研究会 学術集会・総会

日時：2020年2月15日(土) 13:00~17:10

会場：国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター  
研究所3号館1階セミナールーム

センターへのアクセス：<https://www.ncnp.go.jp/access/index.html>

センター内マップ：<https://www.ncnp.go.jp/map/index.html>

### プログラム

13:00~14:00 小脳システム研究会合同シンポジウム(別紙参照)

14:00~14:30 脳の形作りにおけるリーリンの機能 -大脳皮質発生を例として-  
慶応義塾大学医学部解剖学  
仲嶋一範

14:30~15:00 小脳機能の基礎研究：現状と展望  
国立精神・神経医療研究センター神経研究所微細構造研究部  
山口和彦

15:00~15:30 小脳の疾患・障害-とくに変性疾患について-  
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  
石川欽也

15:30~15:45 休憩

15:45~16:15 小脳疾患・障害の診断と治療  
新潟大学脳研究所臨床神経科学部門神経内科学  
小野寺理

16:15~16:45 小脳研究会の経緯と独立化  
国立精神・神経医療研究センター  
水澤英洋

16:45~17:10 総会

連絡先：和田圭司、村上美和子(事務担当)

〒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、FAX：042-346-1741

e-mail：wada@ncnp.go.jp; murakami@ncnp.go.jp

### 後援

運動失調症の医療基盤に関する調査研究班  
(厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業)

(別紙)

## 小脳システム研究会合同シンポジウム 小脳基礎研究の最前線

13:00~13:05 挨拶

13:05~13:25 小脳の神経生理学から見た運動の制御・学習とその異常のメカニズム  
東京都医学総合研究所  
石川享宏

13:25~13:45 大規模イメージングで解き明かす小脳のリズムと情報表現  
理化学研究所光量子工学研究センター  
道川貴章

13:45~14:00 基礎と臨床のスクランブルスクエアを目指したクロストーク  
司会 本多武尊 (東京都医学総合研究所)

座長 菊地 豊 (脳血管研究所附属美原記念病院)

パネリスト

石川享宏 (東京都医学総合研究所)

道川貴章 (理化学研究所光量子工学研究センター)

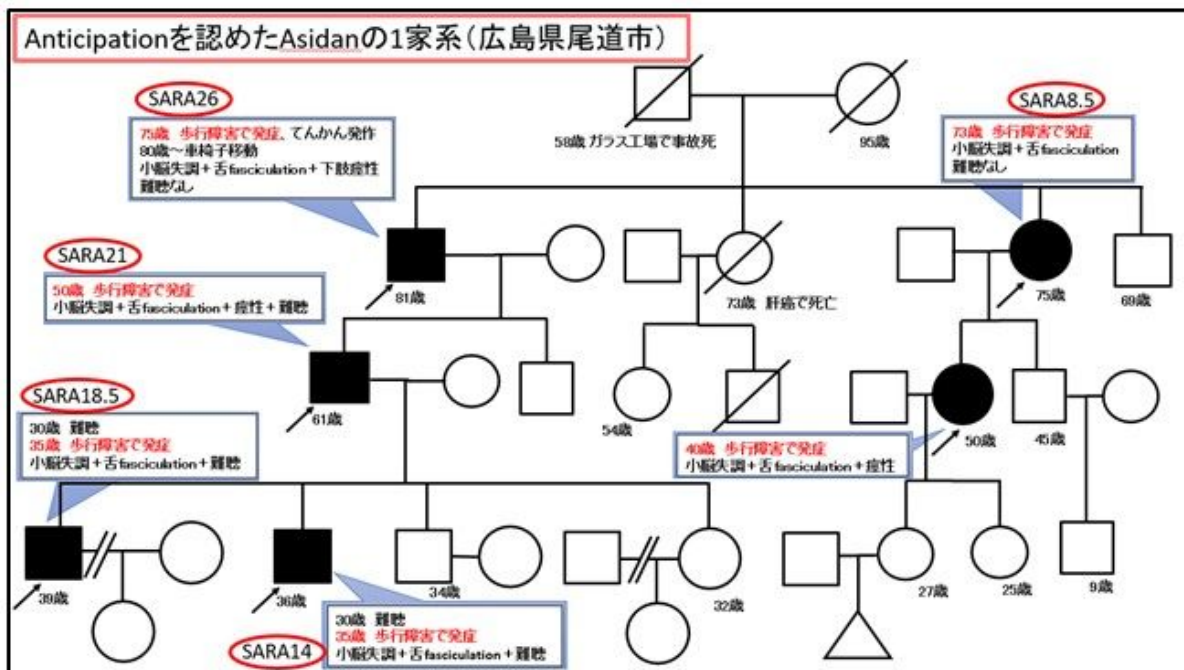
松木 明好 (四條畷学園大学)

# 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の診断支援を行い、新しい3家系を発見した。  
うち1家系でanticipationを認めた。



## 【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、1例に造血幹細胞移植を実施した。

移植1年後に慢性GVHDと考えられる慢性気管支炎を発症したがステロイド内服により軽快した。現在、1例が骨髄移植の待機中である。

## 【生体試料収集】

J-CAT、JASPAC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】

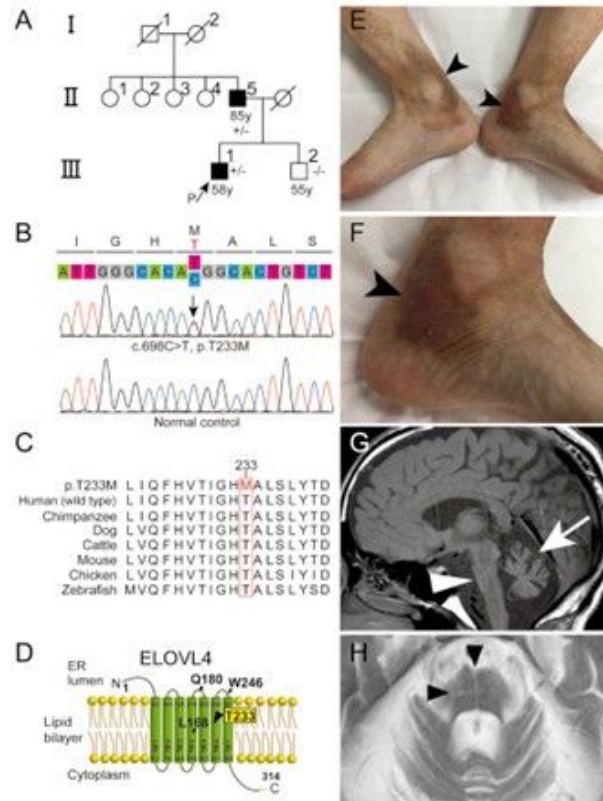
- ・対象者の登録と本装置による測定を行い、25名の測定を終了した。
- ・運動失調症の重症度を反映する、評価指標についての検討を行った。
- ・運動失調症における失調性歩行の定量化が可能となり、疾患の重症度を反映する結果が得られ、その成果が英文学術誌に採択された。

# 特徴的な臨床徴候・画像所見を呈するSCA34

研究分担者: 石川欽也(東京医科歯科大学)、

研究協力者: 尾崎 心、東 美和、石黒太郎、曾我一将、佐藤 望、横田隆徳

図1 新しい  
SCA34家系



Ozaki K., et al. Parkinsonism & Related Disorders  
Volume 65, August 2019, Pages 238-242より

## 【目的】

- ①特徴的な臨床徴候と画像所見を呈するとされているSCA34について、疾患頻度、診断基準と重症度を再検証すること。
- ②成果を用いて診断支援を進めること。

## 【成果】

1. 2019年度新しい家系を見出した(図1 A)。この家系は新しい変異を有していた(図1 B~D)。
2. 皮膚症状を伴う家系であり、注意することで診断の補助になることが分かった(図1 E、F)。
3. 特徴的な画像所見は、この家系においても確認でき、これまでの診断基準が妥当であることを追認した。

2019.12.10



# 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

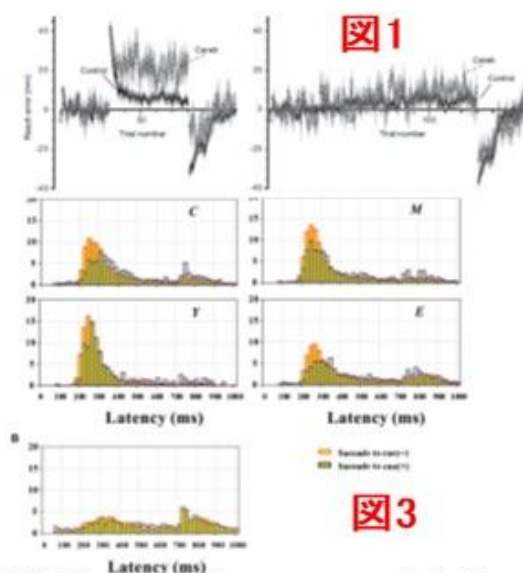


図3

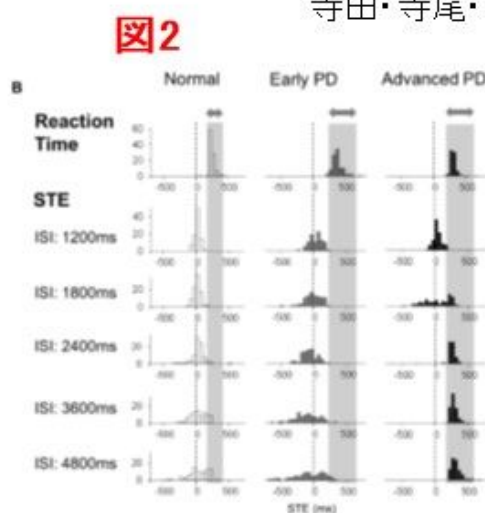


図2

【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論文として発表(図1)

②多施設共同でのタッピング解析について論文として発表(図2)

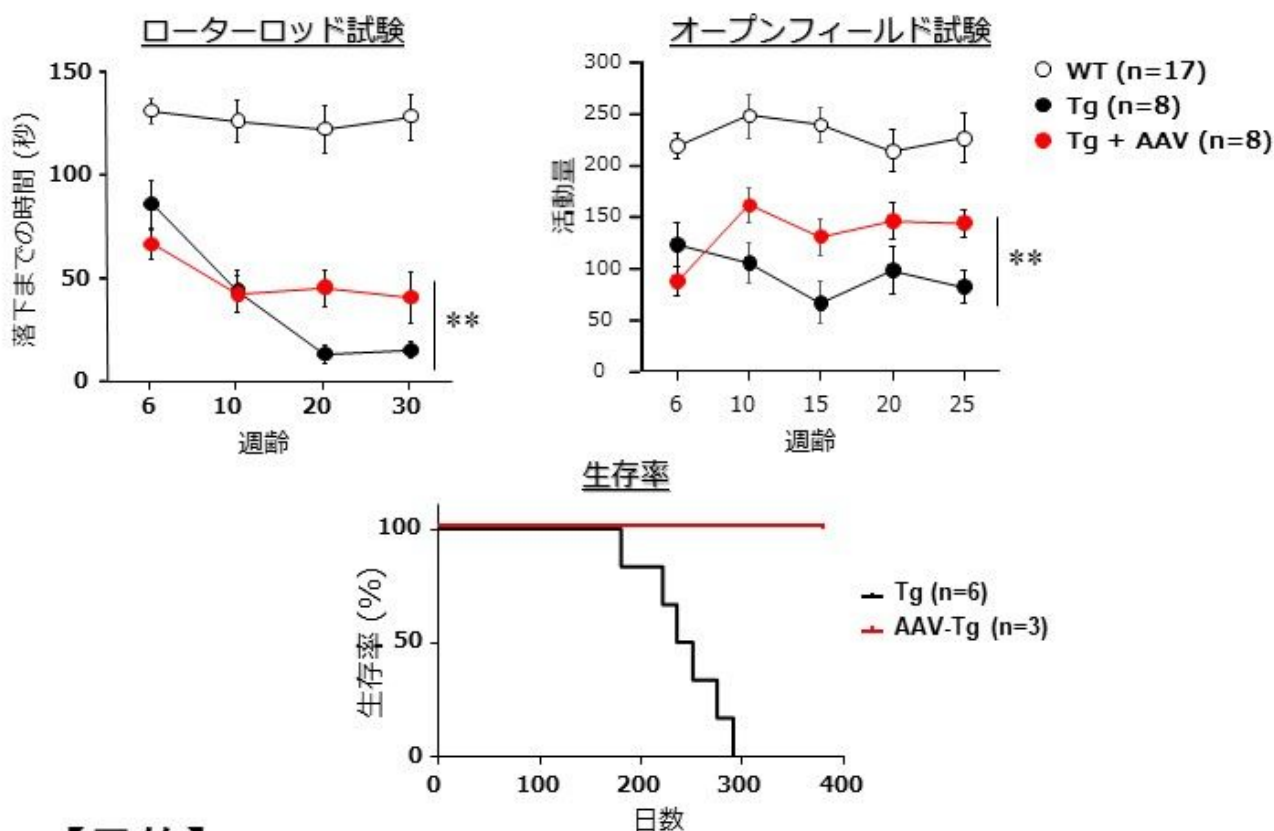
③眼球運動の患者症例を解析

④眼と手の協働運動の解析を評価方法の一つとし提案(図3)

# ゲノム編集を用いたDRPLA治療のためのAAVベクターの開発

研究分担者：小野寺 理 (新潟大学脳研究所・神経内科学分野)、  
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】

- ①ATN1遺伝子サイレンシング用のAAVベクターの開発
- ②AAVベクター投与によるDRPLAモデルTgマウスの疾患病態軽減効果の確認

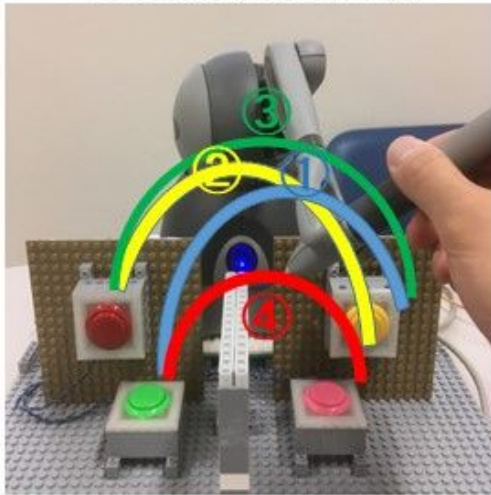
## 【成果】

1. ATN1遺伝子の発現サイレンシング用のAAVベクターを開発した
2. 上記AAVベクターを病態発症後のモデルTgマウスに投与することによりTgマウスの病態(運動失調・活動量の低下)の進行を抑制可能であることを確認した
3. AAVベクターの投与によりモデルTgマウスの生存を延長可能であることを確認した

# 新規デバイスを利用した上肢失調の定量評価

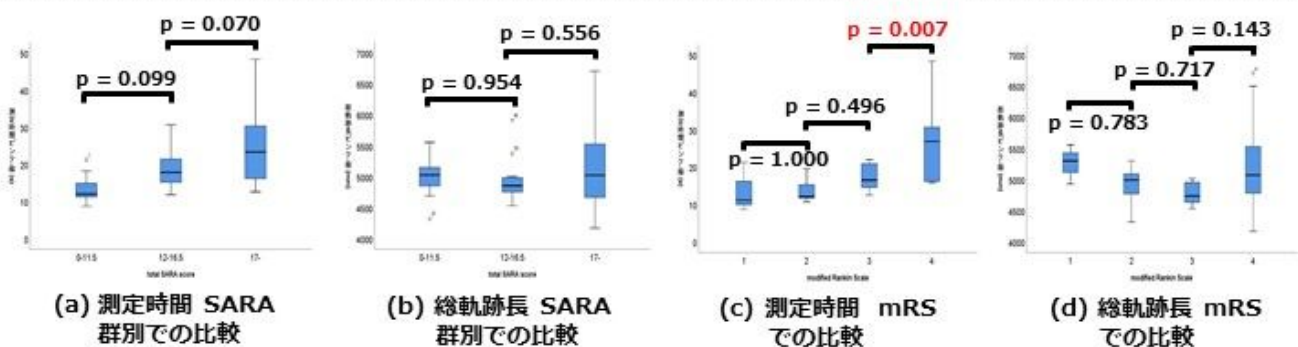
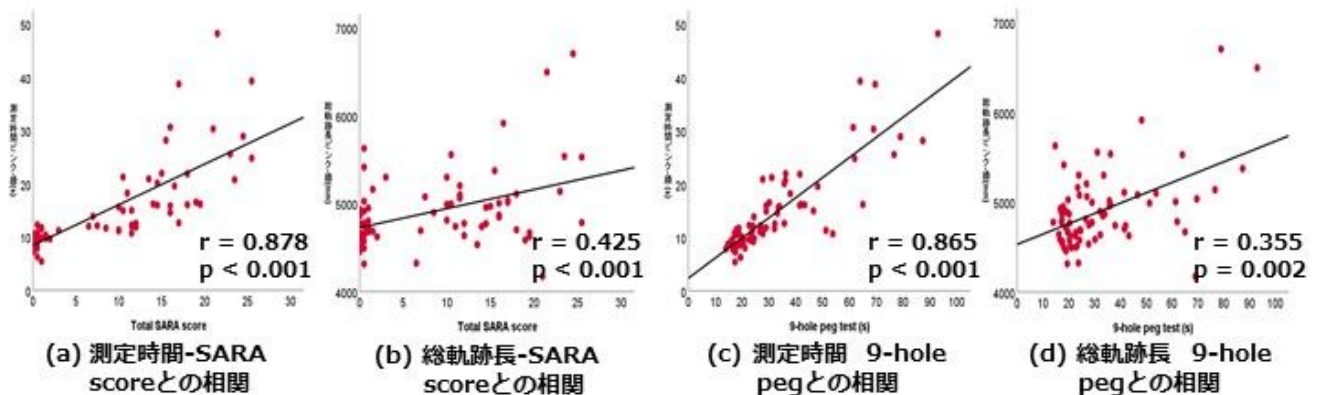
研究分担者：勝野雅央  
(名古屋大学大学院医学系研究科神経内科学)

## Geomagic Touch®



・ Geomagic Touch®を使用しペンの先端の位置座標を10ms毎に測定。

・ 左図の①～④の運動を施行し座標データを元に「軌跡長・速度・測定時間」を評価。



- ・ 新規デバイスにより上肢機能の定量的解析を行った。
- ・ 失調の重症度評価には軌跡長よりも測定時間の方が有用と考えられた。

# 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 CD62L+/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。

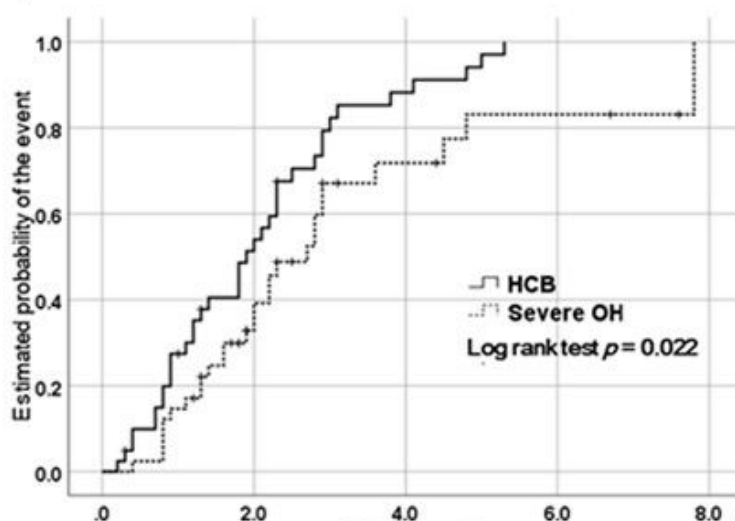
# MSA-Cにおいて“Hot cross bun” signは起立性低血圧よりも早期に出現する

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）

表1 “Hot cross bun” sign (HCB)と起立性低血圧

	発症2年以内	全体
<b>HCB</b>	21/24 (87.5%)	37/41 (90.2%)
<b>OH</b>	15/25 (60.0%)	23/35 (65.7%)

図1 Kaplan-Meier curve



## 【目的】

- ① MSA-CにおいてHCBとOHのどちらが早期に出現するかを明らかにする
- ② MSA-CとSCA3におけるHCBの頻度・発症時期の違いを明らかにする

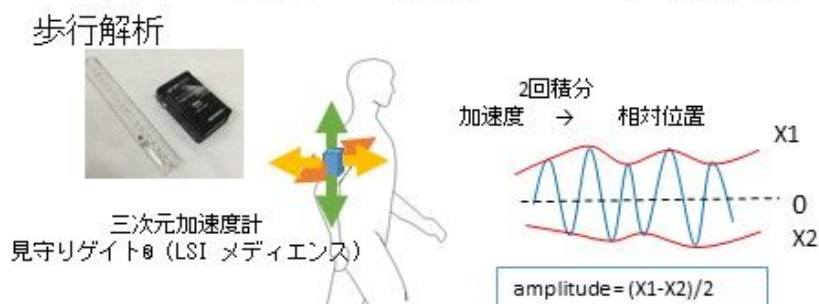
## 【成果】

1. MSA-CにおいてHCBは発症2年以内の早期でも感度が高く、OHよりも早期に出現することを明らかにした。
2. 発症3年以内に出現するgrade 2のHCBはMSA-CとMJD/SCA3の鑑別において、MSA-Cに特異的な所見である

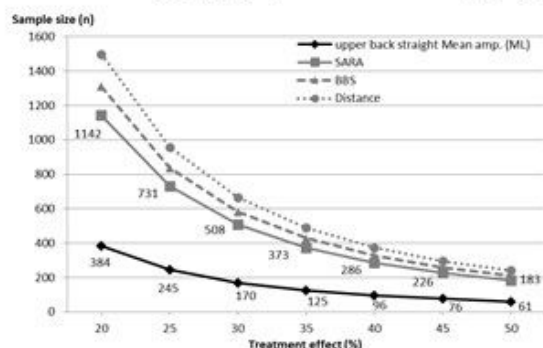
# 三次元加速度計を用いた 脊髄小脳変性症・多系統萎縮症の重症度評価

研究分担者: 佐々木 秀直 (北海道大学)

## 図1 三次元加速度計による歩行解析



## 図2 18ヵ月期間における鋭敏性の検証



### 【目的】

純粋小脳型脊髄小脳変性症および多系統萎縮症において、より鋭敏に重症度を評価することが可能な生理学的バイオマーカーの開発

### 【成果】

1. 18ヵ月間隔であれば歩行解析測定値の方がSARAなどの他の評価よりも鋭敏に重症度を評価できることを明らかにし、Cerebellum誌に掲載された。(図2)
2. MSAにおいても重症度スケールに相関することを見出しつつある。現在、3ヶ月間隔で経時評価を継続中である。

2019.12.4

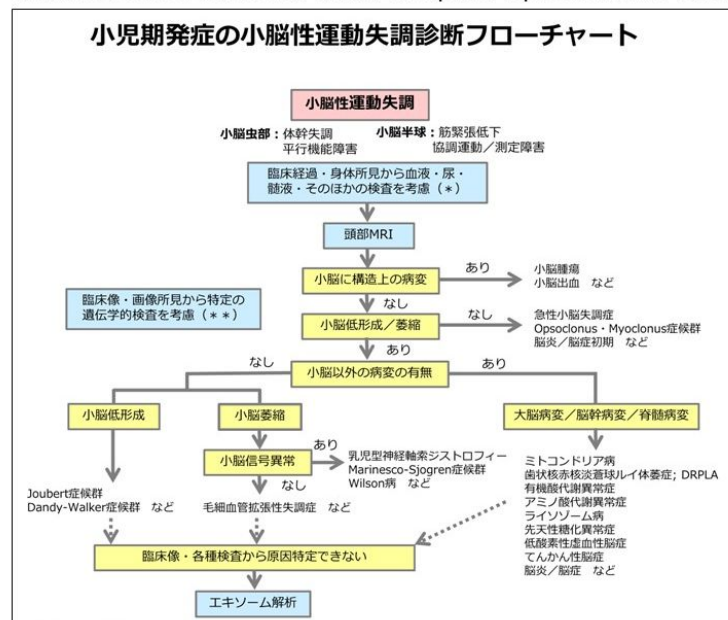
# 小児期発症小脳性運動失調症の診断ガイドライン作成

研究分担者：佐々木征行（国立精神・神経医療研究センター病院小児神経科）  
研究協力者：同上 本橋裕子、竹下絵里、小野博也

## 小児期発症の小脳性運動失調症の疫学調査（2014～2017）

診断名	患者数	割合 (%)	診断名	患者数	割合 (%)
DRPLA	30	18	MERRF	3	2
Joubert 症候群(related)	14	8	PDHC 欠損症	3	2
Ataxia-telangiectasia	13	8	CACNA1変異	3	2
小脳炎	10	6	H-ABC	3	2
AOA1/EAOH	5	3	SCA5	2	1
Leigh脳症	5	3	MELAS	2	1
ミトコンドリア病	5	3	Peroxisomal biogenesis disorders	2	1
Dandy Walker (variant)	5	3	GLUT1 欠損症	2	1
SCA29 (ITPR1変異)	4	2	SEPSECS変異	2	1
CASK変異	4	2	PHT中毒	2	1
KIF1A変異	4	2	その他	38	22
Opsoclonus-myoclonus	4	2	計	171	100
Glycosylation異常症	3	2			
SCD	3	2			

Ono H, Shimizu-Motohashi Y, Maruo K, Takeshita E, Ishiyama A, Saito T, Komaki H, Nakagawa E, Sasaki M. Childhood-onset cerebellar ataxia in Japan: A questionnaire-based survey. Brain Behav. 2019 Oct;9(10):e01392.



### 【目的】

- ①小児期発症小脳性運動失調症の疫学調査を行う。
- ②小児期発症小脳性運動失調症の診断ガイドラインを作成する。

### 【成果】

- ①小児期発症小脳性運動失調症の疫学調査を行い、論文発表した。
- ②小児期発症小脳性運動失調症の診断フローチャートを作成した。

2019.12.9

# 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)

図1 介護申請の現状

(古典型)

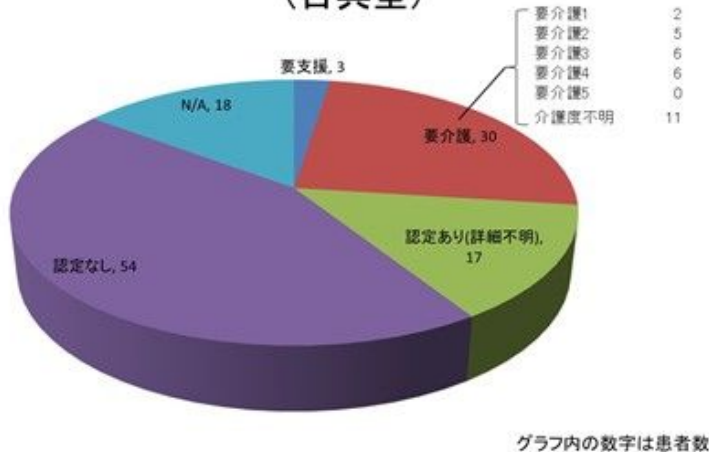
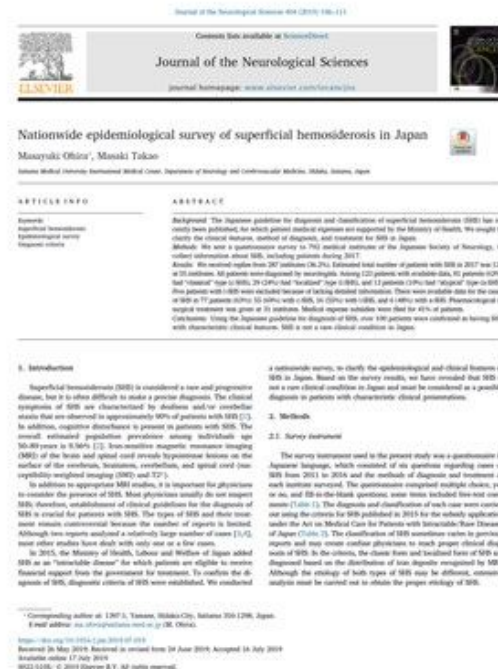


図2



## 【目的】

- ① 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
- ② 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調査を行い、整理、集計し、本邦における各病型の比率や原因疾患、治療内容(使用薬剤、術式など)について明らかにした。
2. 特に介護保険の認定状況などを明らかにし、担当医らが社会的資源を含めた患者サポートを行っている現状が示された(図1)。
3. 基本的な本邦における実態につき、英語論文にて発表を行った(図2)。

2019.12.3



# 脊髄小脳変性症の臨床的・遺伝学的検討 - COA7遺伝子異常による臨床的多様性を中心に -

研究分担者 高嶋博, 樋口雄二郎, 吉村明子, 安藤匡宏  
崎山佑介, 岡本裕嗣, 松浦英治 (鹿児島大学)

図1

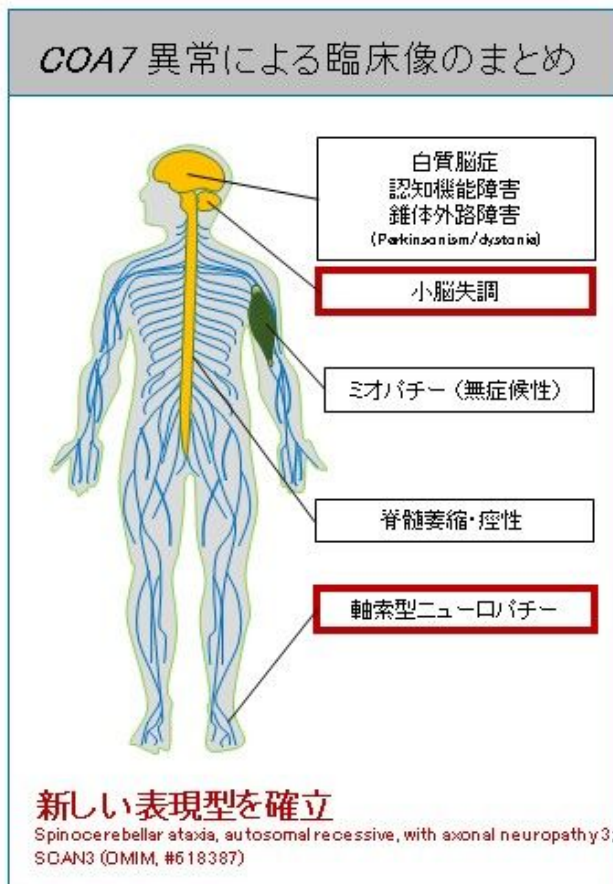
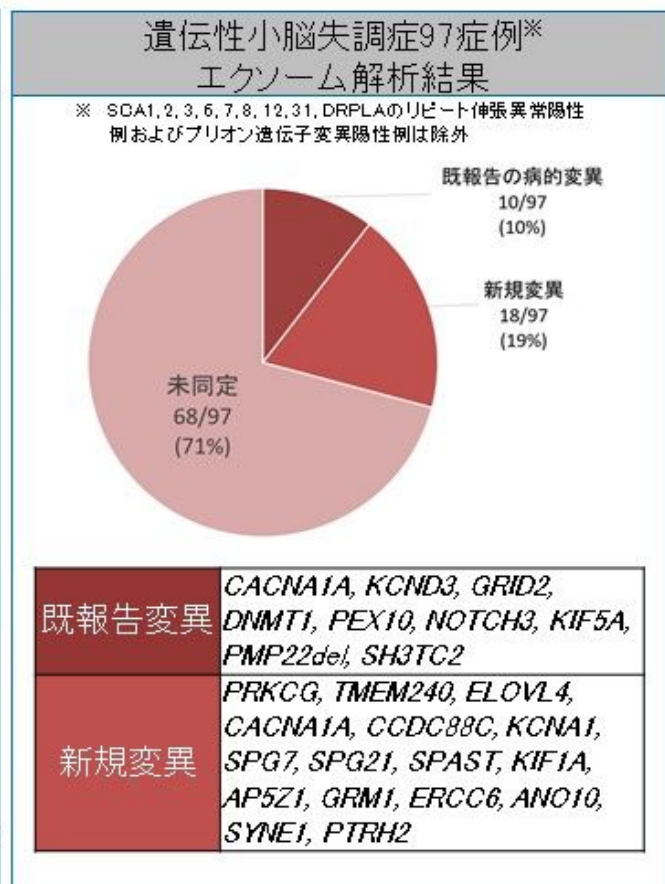


図2



## 【目的】

平成30年度に新規に同定した原因遺伝子COA7(Cytochrome c oxidase assembly factor 7)変異家系の臨床的特徴および病態を明らかにする。また原因未同定の脊髄小脳変性症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継続して実施する

## 【成果】

1. COA7遺伝子異常により小脳失調症以外に軸索型ニューロパチーおよび錐体外路障害、痙性、認知機能障害、ミオパチーなど多系統の障害をきたすことが明らかになった(図1)。
2. 原因未同定症例を対象(累計96例)にしたエクソーム解析では、*KIF5A*、*SH3TC2*などの既報告の病的変異、*GRM1*、*PTRH2*、*ANO10*、*SYNE1*などの新規変異を同定した(図2)。

# 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)

全国47都道府県 302施設  
登録済み家系 922  
HSP遺伝子診断 298  
(R1.11.28現在)

図1

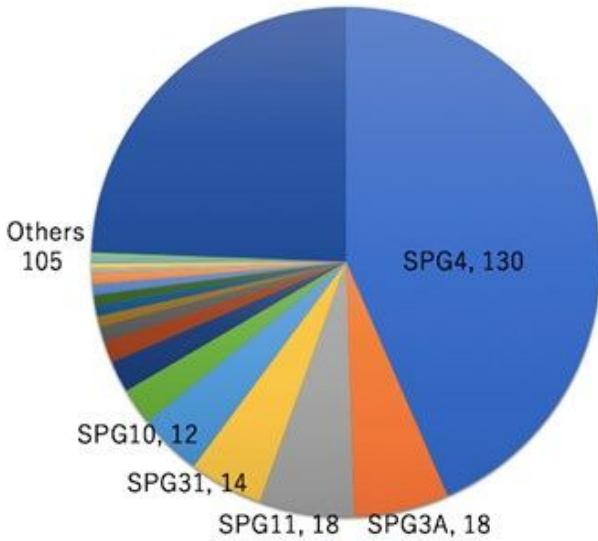
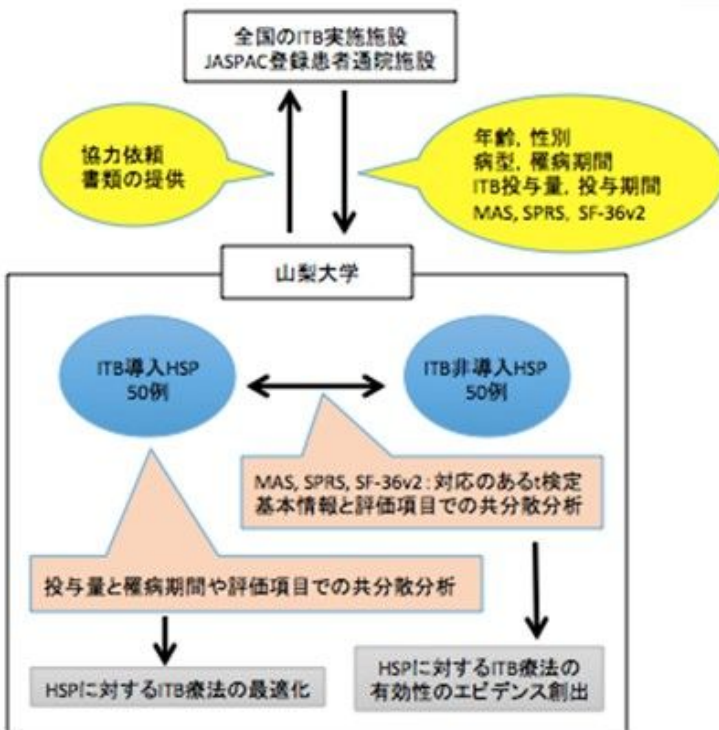


図2



### 【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922家系の臨床情報を収集し、298例の遺伝子診断が終了した。SPG4, SPG3A, SPG11, SPG31, SPG10に加え、他56病型の遺伝子を同定した(図1)。
- 2018年7月からHSPに対するITB療法の全国多施設共同研究(図2)を開始し、予定数には及ばなかったが、2019年内にITB導入HSP11例・ITB非導入HSP13例の評価を終える予定である。

# MAO-B選択的PETトレーサーの多系統萎縮症患者での検討

研究分担者: 武田 篤(国立病院機構仙台西多賀病院)

## 【背景】

- ①モノアミン酸化酵素B(MAO-B)は神経炎症のマーカーの1つである
- ②THK-5351はMAO-Bとタウ両方に結合したが、SMBT-1はMAO-B特異的に結合するPETトレーサーとして開発された

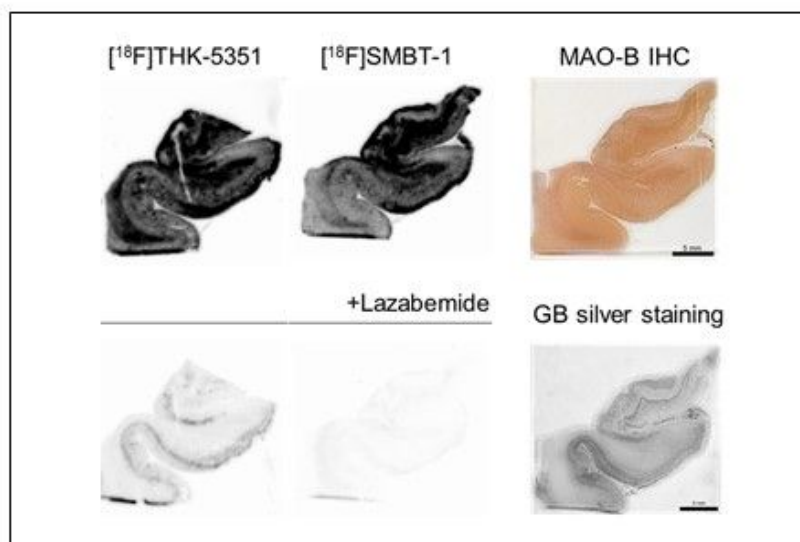


図. アルツハイマー病脳切片における、競合的オートラジオグラフィ（ARG）と免疫染色像

## 【目的】

SMBT-1を使用して、多系統萎縮症患者(MSA)の凍結脳切片を用いてトレーサーの有用性を評価する

## 【成果】

1. MAO-Bを検出するSMBT-1を用いてMSA患者検体でARGを行い、SMBT-1の有用性を確認した。
2. 2019年12月現在、MSA患者でのSMBT-1 PET検査施行に向けて準備を進めている段階である

2019.12.4

# 3Dモーションキャプチャーによる軽微な小脳性運動失調の解析

研究分担者: 田中 章景 (横浜市立大学)

## 【目的】

脊髄小脳変性症(SCD)において、SARAなどの評価では捉えにくい極軽微な上肢小脳性運動失調を検出する

図1



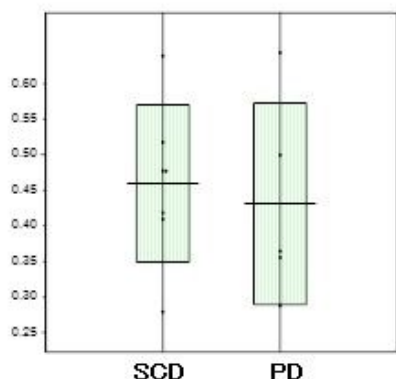
・指鼻試験(FNT)において、

$$\leftarrow \frac{\text{各地点の平均速度}}{\text{全体平均速度}}$$

← 最速点が全行程のどの位置か

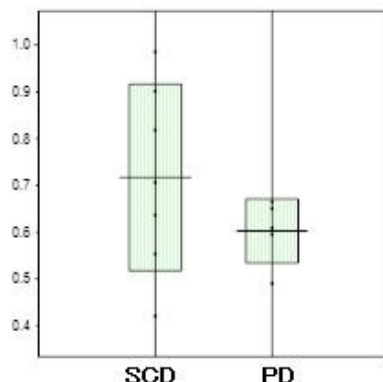
## 【成果】

図2 最速点の位置



SCDではPDに比して最速点が後方に位置する傾向

図3 後方1/3地点での平均速度 / 全平均速度



SCDでは後半でもスピードが

SCD 上肢SARA=0  
PD 上肢に明らかなパーキンソンニズムなし

FNTの速度の経過を捉えることで軽微な小脳性運動失調と他の軽微な運動障害を鑑別できる可能性

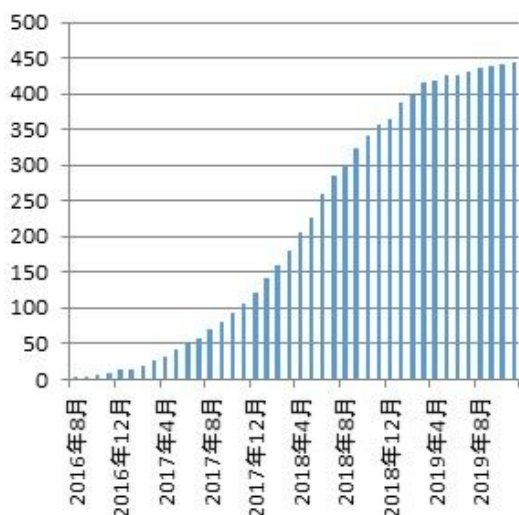
症例数が少なく有意差がついていないので、今後症例を増やして検討

# 多系統萎縮症の患者登録・自然歴調査

研究分担者: 辻省次, 松川敬志, 三井 純, 近田彩香(東京大学)  
多系統萎縮症レジストリー\*

\* 佐々木 秀直, 小野寺 理, 水澤 英洋, 横田 隆徳, 尾方 克久, 桑原 聡, 勝野 雅央, 高橋 良輔, 花島 律子, 阿部 康二, 吉良 潤一, 高嶋 博

MSAレジストリー <https://msajp.or.jp>  
累積登録件数



UMSARS  
信頼性と妥当性の検討

	UMSARS Part Iの 検者間信頼性評価 の 対象者	UMSARS Part IとPart IIの 内部整合性・妥当性と UMSARS Part IIの検者間 信頼性評価の対象者
人数	56	70
性別(男性/女性)	44/12	42/28
病型(MSA-P/C)	10/46	26/44
診断(possible/probable)	24/32	26/44
発症年齢 (平均±標準偏差, 年)	55.8±8.0	57.5±9.7
登録時の発症後経過年数 (平均±標準偏差, 年)	3.8±1.9	2.8±2.0

UMSARS Part Iの検者間信頼性:  
2人の神経内科医が4週間以内に同一の参加者に対して  
UMSARS Part Iを用いて対面で評価。  
UMSARS Part IIの検者間信頼性:  
2人の神経内科医が同一日に同一の参加者に対して  
UMSARS Part IIを用いて対面で評価。

UMSARSの内部整合性:  
UMSARS Part IIの検者間信頼性評価を行った2人の神経内  
科医の内の1人が同じ参加者に対してさらにUMSARS Part I  
の評価を行った。

UMSARSの妥当性:  
1人の神経内科医がUMSARS Part I, Part IIの評価を行った  
患者に対して, Barthel Index, Schwab and England  
Activities of Daily Living Scale, Functional Independence  
Measureの評価を行い, MSA-Pの場合はMDS-UPDRS,  
MSA-Cの場合はICARSの評価を行った。

- ①前向き自然歴調査
- ②治験, 臨床試験のリクルート促進
- ③生体試料(ゲノムDNA)の収集,  
難病バンクへの寄託

## 【成果】

1. 2019年11月時点でMSAレジストリーは443例の登録を達成
2. MSAレジストリーをリクルートに用いて, 治験の目標エントリーを達成  
(UMIN000031771)
3. 日本語版UMSARSの信頼性・妥当性の検討を達成
4. 自然歴調査を継続している

# 鳥取県における脊髄小脳変性症の臨床疫学調査

研究分担者: 花島 律子(鳥取大学医学部脳神経内科学分野)

図1 遺伝形式別頻度  
(累積新規発症)

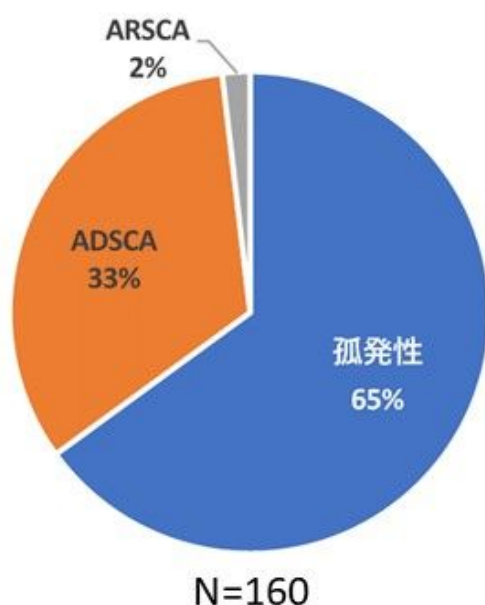
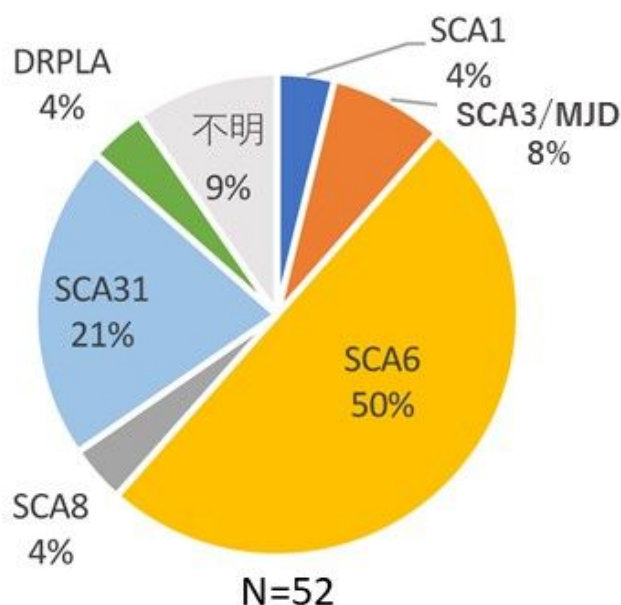


図2 ADSCAの遺伝型別頻度  
(累積新規発症)



## 【目的】

- ①鳥取県全域を調査し脊髄小脳変性症の有病率を明らかにする
- ②脊髄小脳変性症の病型別頻度・遺伝型別頻度の地域性を明らかにする
- ③1998年の調査結果との比較を行い、高齢化社会における脊髄小脳変性症の疾病構造の変化や今後の対策に関する手がかりを得る

## 【成果】

1. 鳥取大学において直近20年間に新規診断された脊髄小脳変性症の病型別頻度を調査し、その地域特性を明らかにした (図1・2)。
2. 鳥取県全域・島根県東部の医療機関を対象に横断的調査を行い、脊髄小脳変性症の有病率および病型別頻度につき解析中である

2019.12.04



## 特発性小脳失調症 (IDCA) の全国実態調査 – 第2報 –

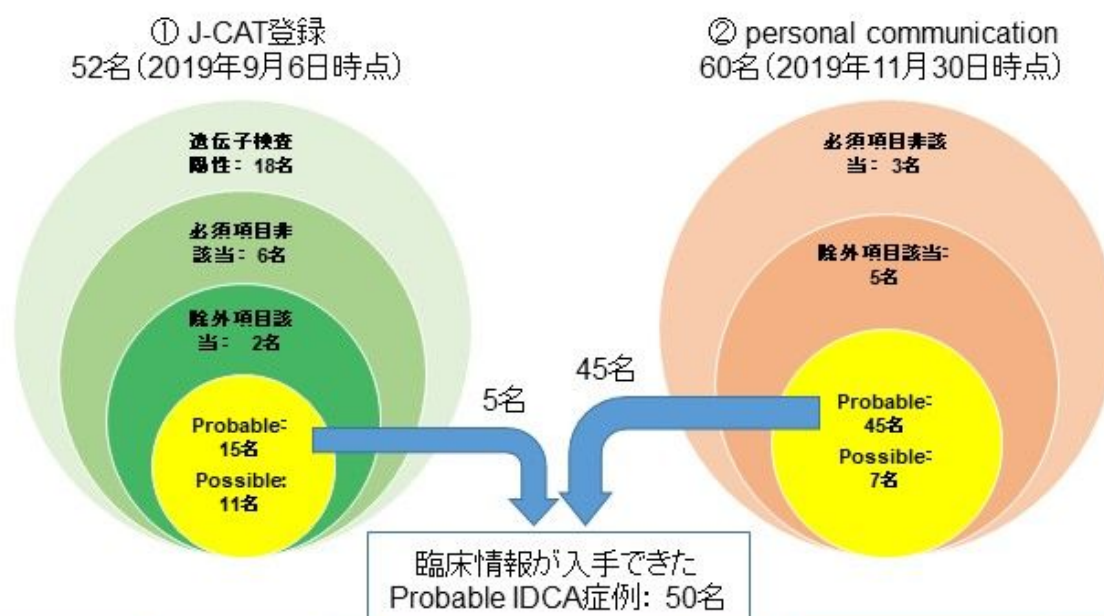
研究分担者: 吉田邦広, 桑原 聡, 高橋祐二, 佐々木秀直, 水澤英洋

【目的】 特発性小脳失調症 (idiopathic cerebellar ataxia, IDCA) の臨床診断基準に基づいた, 全国的な実態調査

【方法】

- 2018年度に引き続き, ①J-CAT登録症例の活用, および②personal communication (吉田邦広) を通して, 全国からIDCA候補患者に関する臨床情報を集積した.
- 情報提供には所定の臨床調査シートを用いた.

【成果】 2019年12月時点で, 全国から112例 (J-CAT由来52名) がリストアップされた. このうちpossible IDCAと判断されたのは60名、罹病期間5年未満に該当し, possibleと判断されたのが18例であった.



患者背景 (50名)		神経所見	名 (%)	検査実施	名 (%)
男:女	29:21	小脳失調性歩行	49 (98)	甲状腺ホルモン	35 (70)
発症年齢(歳)	53.0 ± 12.8	構音障害	39 (78)	抗甲状腺抗体	30 (60)
評価時年齢(歳)	66.4 ± 13.5	眼球運動障害	28 (56)	抗神経細胞抗体	3 (6)
罹病期間(年)	13.4 ± 6.9	眼振	22 (44)	抗GAD抗体*	18 (36)
		アキレス腱反射低下→消失	14 (28)	抗グリアジン抗体	1 (2)
		深部感覚障害	9 (18)	血中ビタミン	19 (38)
		不随意運動	7 (14)	一般髄液	16 (32)
		認知症	5 (10)	髄液乳酸・ピルビン酸	6 (12)
		嚥下障害	5 (10)		
		Babinski徴候陽性	3 (6)		
		Schellong試験実施	13 (26)		

\*GAD: glutamic acid decarboxylase



# 歩行機能の変化を中心としたSCA6・SCA31・MSA-Cの自然史

研究分担者: 吉田邦広, 松嶋 聡, 中村勝哉, 関島良樹

【目的】 SCA/MSA-C患者群を対象に, 3軸加速度計による失調性歩行の加速度データを縦断的に解析し, 歩行機能の変化を中心とした自然史を明らかにする。

【方法】 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得た。パラメータとして歩行速度, ステップ長, Cadence, 歩行規則性, 対称性, 動揺性を加速度データから算出した。おおむね6ヶ月ごとに同一患者を計測することで得られた時系列データは線形混合効果モデルを用いて解析し, 年次の変化量を推定した。さらに, 各病型の初回計測データの罹病期間と計測パラメータとの関係を非線形モデルを用いて解析し, 罹病期間に応じたパラメータの変化量を推定した。

【成果】 2019年11月時点で, 95名の患者に初回計測を終了, うち54名に対して複数回の計測を行った(表1)。SCA6, SCA31, MSA-Cでは, 歩行速度はそれぞれ1年当たり平均して $-0.02\text{m/s}$ ,  $-0.04\text{m/s}$ ,  $-0.17\text{m/s}$ の低下を認めた(図1)。罹病期間に対して, SCA6, SCA31(いずれも歩行速度は非線形(2次関数的)に変化するが, SCA6では病初期に比較的悪化スピードが早い一方, SCA31では病初期の変化量はわずかで, 発症後10年前後から悪化スピードが加速した(図2)。3軸加速度計を用いることで, 簡便に直接的な歩行機能の変化を定量化できる。

表1 計測対象者の内訳

疾患名	人数	初回計測 (n = 95)		複数回計測 (n = 54)	
		罹病期間 (年)	人数	計測期間 (月)	
SCA6	19	14.3 ± 10.3	11	5.4 ~ 57.9	
SCA31	24	7.1 ± 4.0	15	5.4 ~ 58.5	
MSA-C	18	1.5 ± 1.1	16	6.0 ~ 27.6	
IDCA	19	7.4 ± 6.8	7	6.1 ~ 53.6	
その他	15		5		

図1 初回計測時からの歩行速度の変化

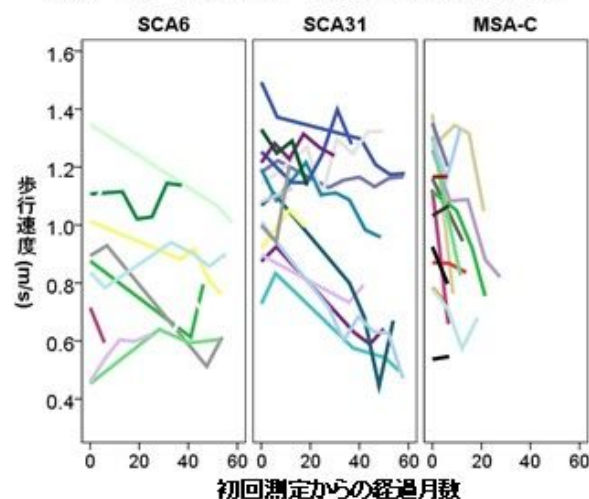
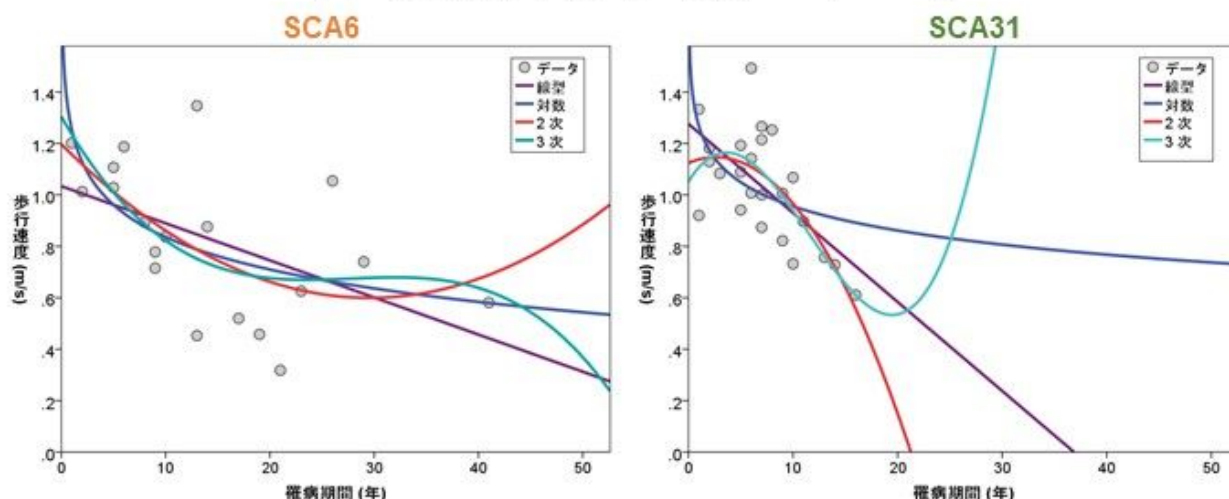


図2 罹病期間と歩行速度の関係 (SCA6, SCA31)

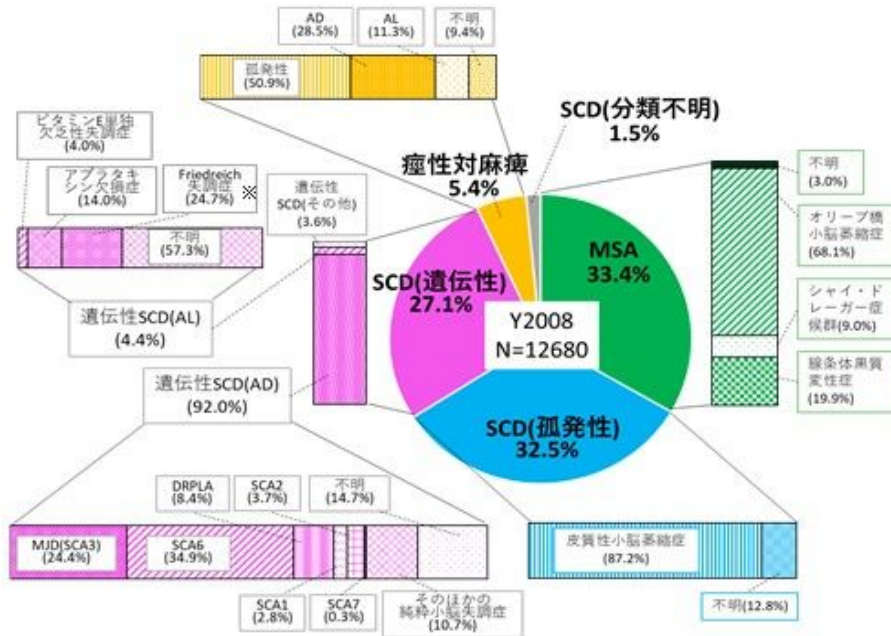


# 特定疾患治療研究事業により登録された運動失調症の症例解析について

研究分担者: 金谷泰宏<sup>1</sup> 研究協力者: 佐藤洋子<sup>2</sup>  
 (1 東海大学医学部, 2 防衛医科大学校)

図1 運動失調症の疫学調査

2008年に申請(新規および更新)され電子データ化された脊髄小脳変性症と多系統萎縮症の臨床個人調査票(17,010件)のうち、両疾患に共通項目でかつ主要な項目のデータがそろっている12,680件を対象に解析を行った。



※ 臨床調査個人票(2004~2008年度)の記載内容をそのまま解析していることから登録時の診断名を用いた。

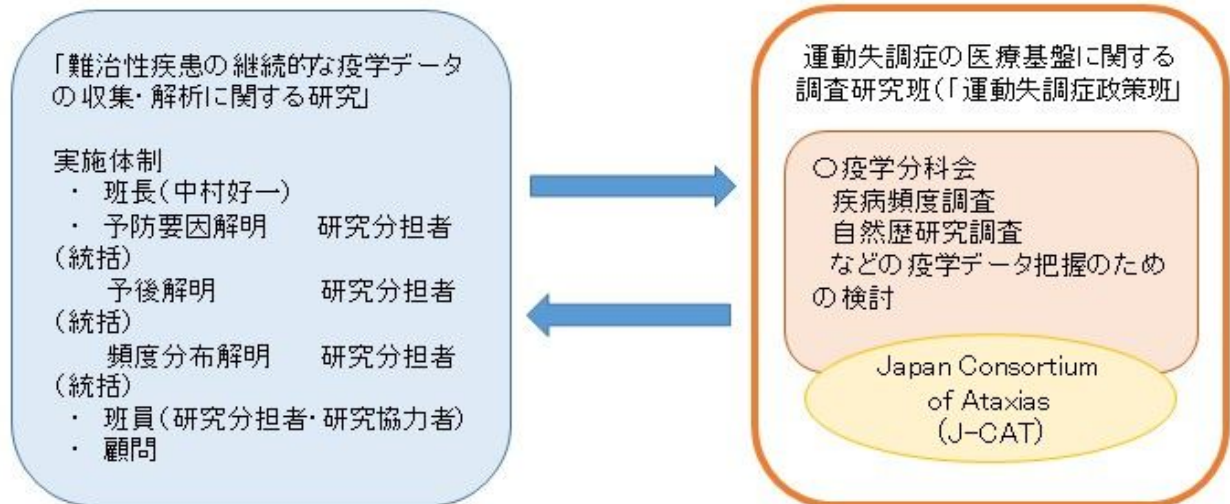
表1 機械学習によるSCD解析

2008年に申請(新規および更新)され電子データ化された脊髄小脳変性症の臨床個人調査票(7,073件)のうち、データの欠落が認められなかった4,782件を機械学習させ、各10例を用いて診断一致率を比較した。とりわけ、常染色体劣性SCDのほぼ全例が、孤発性、常染色体陽性、癱性対麻痺に区分された。

専門医による 診断結果		人工知能による診断結果				
		孤発性 SCD	常染色体優性 SCD	常染色体劣性 SCD	その他 SCD	癱性 対麻痺
孤発性SCD	n=10	0.95 ± 0.07	0.04 ± 0.06	0.00	0.00	0.00
常染色体優性 SCD	n=10	0.09 ± 0.26	0.86 ± 0.30	0.01 ± 0.03	0.02 ± 0.01	0.00 ± 0.04
常染色体劣性 SCD	n=10	0.30 ± 0.34	0.38 ± 0.22	0.04 ± 0.07	0.04 ± 0.03	0.19 ± 0.23
その他SCD	n=10	0.34 ± 0.39	0.60 ± 0.35	0.03 ± 0.03	0.03 ± 0.02	0.00 ± 0.06
癱性対麻痺	n=10	0.09 ± 0.21	0.07 ± 0.19	0.00 ± 0.03	0.00 ± 0.02	0.83 ± 0.31

# 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】①必要な臨床情報を伴う患者登録 ②遺伝子検査による診断精度の向上 ③重要な病型の前向き自然歴研究 ④遺伝子異常未確定例における分子遺伝学的研究

図1 累積登録件数

2020年3月時点 1460例

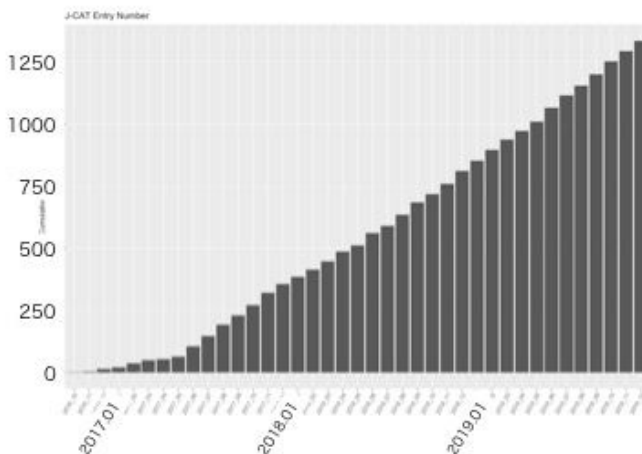


図2 遺伝子検査結果 (809例)

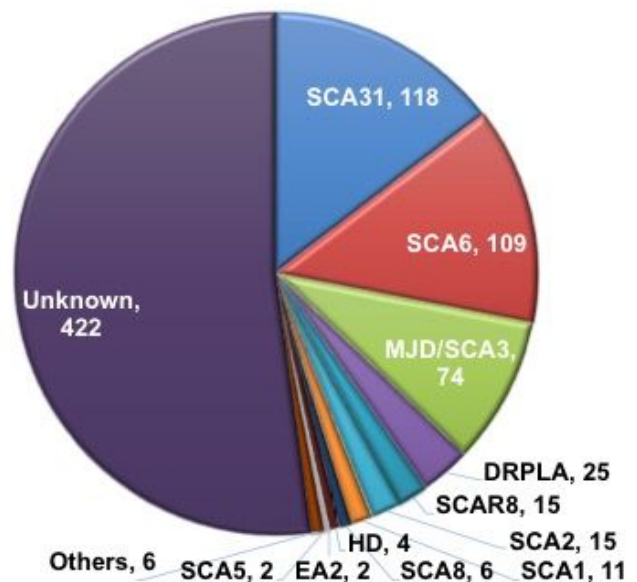
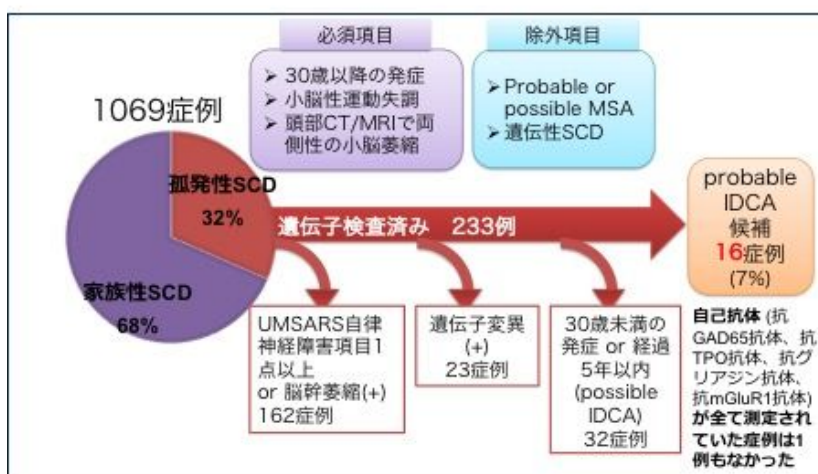


図3 J-CAT活用例

特発性失調症(IDCA)症例の抽出



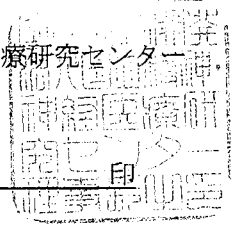
## 【成果】

- 2020年3月時点で1460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、48%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)。

令和 2 年 3 月 11 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



次の職員の令和元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 checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (内容: 関係する法人からの業務委託等に関与する際、必要性を吟味し契約手続きの透明性、公正性等十分に留意すること。)

(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。

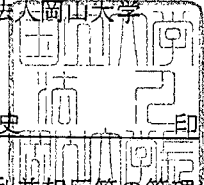
令和2年3月10日

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



次の職員の令和元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) 大学院医歯薬学総合研究科・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。

令和 2 年 3 月 9 日

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 浩士 印

次の職員の令和元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。

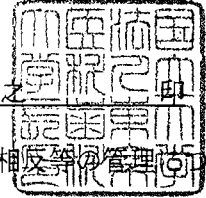
令和2年 3月 31日

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



次の職員の令和元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・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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	東京医科歯科大学	<input checked="" 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)

未審査の理由: 将来必要性が生じる可能性があるが、現時点ではヒトゲノムの倫理指針で十分と考えているから

(※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。



令和2年3月6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 印

次の職員の令和元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。

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 牛木 辰男 印

次の職員の令和元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) 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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	新潟大学	<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

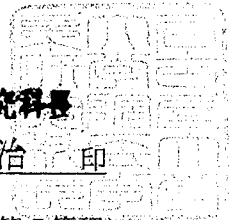
当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はそ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

令和 2年 3 月 19 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**



次の職員のと令和元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 神経内科学 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 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"/>	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"/>
-------------	---

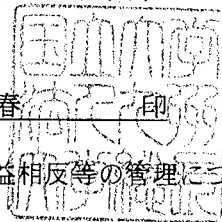
6. 利益相反の管理

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。

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



次の職員の令和元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) 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。

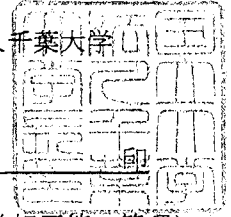
令和2年 3月 4日

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



次の職員の令和元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: )

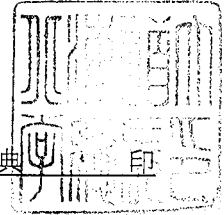
(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

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



次の職員の令和元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・名誉教授(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	<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: )

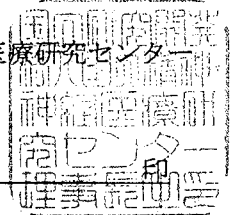
(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 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



次の職員の令和元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班
3. 研究者名 (所属部局・職名) 国立精神・神経医療研究センター病院 小児神経診療部・部長  
(氏名・フリガナ) 佐々木征行・ササキマサユキ

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"/>	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。

令和2年 3月 10日

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



次の職員の令和元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・神経内科・脳卒中内科 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。



令和 2 年 3 月 13 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人鹿児島大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 佐野 輝 印

次の職員の令和元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。

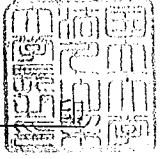
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 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



次の職員の令和元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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	山梨大学	<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。

令和2年 3月 23日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 仙台西多賀病院

所属研究機関長 職名 院長

氏名 武田 篤 印

次の職員の令和元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) 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	<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

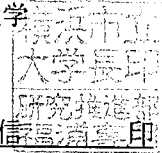
当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はそ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

令和 2 年 3 月 16 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



次の職員の令和元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 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。

令和2年6月11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 印

次の職員の令和元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 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: )

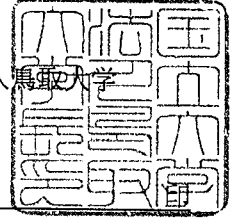
(留意事項) ・該当する口にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和2年3月18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 中島 廣光



次の職員の令和元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・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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	鳥取大学	<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 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



次の職員の令和元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） 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。

令和 2年 3月 19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

次の職員の令和元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・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	<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。



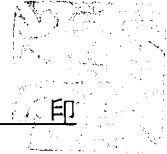
2020年 2 月 28 日

厚生労働大臣 殿

機関名 東海大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 山田 清志



次の職員の令和元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・教授  
(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

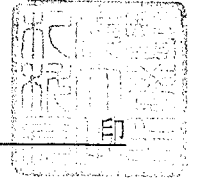
当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はそ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

令和2年3月9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



次の職員の令和元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・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

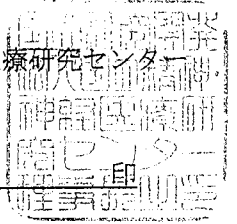
当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はそ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

令和 2 年 3 月 11 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



次の職員の令和元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。