

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

平成 29 年度～令和元年度 総合研究報告書

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. 総合研究報告書	
運動失調症の医療基盤に関する調査研究	1
水澤 英洋 (国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター)	
II. 分担研究報告書	
1. 常染色体劣性遺伝性小脳変性症 (ARCA) の原因遺伝子同定に向けた当科の取り組み	29
Spinocerebellar ataxia type 36 (Asidan病) の病態解明に向けて	31
表現促進現象を認めたAsidan (SCA36) の1家系	33
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	35
池田 佳生 (群馬大学大学院医学系研究科)	
3. SCA34 の遺伝疫学的調査	38
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. 眼球運動と手の動きを用いた小脳症状のバイオマーカーの確立	41
宇川 義一 (福島県立医科大学医学部)	
5. iPad による視標追跡課題を用いた小脳性運動失調の定量的評価	45
[1] SCD 患者における自然歴評価と治療効果判定	
[2] 短期集中的な上肢視標追跡課題訓練による上肢協調性の変化	
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	50
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	54
吉良 潤一 (九州大学大学院医学研究院)	
8. 多系統萎縮症の診断における適正な起立性低血圧判定基準の策定と早期診断における "Hot cross bun" signの有用性	58
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バイオマーカー探索研究～歩行解析と miRNA 分析～	62
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	69
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	71
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	74
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	79
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	82
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高次脳機能、運動・非運動症状の解析	87
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	91
辻 省次 (東京大学医学部附属病院)	
17. 山陰地方における脊髄小脳変性症の臨床疫学調査	94
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	98
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、および3軸加速度計を用いた失調性歩行の 定量的評価	108
吉田 邦広 (信州大学医学部)	
20. 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	114
金谷 泰宏 (国立保健医療科学院 健康危機管理研究部)	
21. 運動失調症研究班におけるデータ分析方法の検討	116
大西 浩文 (札幌医科大学医学部公衆衛生学講座)	
22. 運動失調症患者登録・自然歴調査 J-CAT	121
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	126
IV. 研究報告会・小脳研究会・分科会プログラム	153
V. 特筆業績	175

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
総合研究報告書

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（個票）のデータ収集・分析による疫学解明、患者レジストリを活用した自然歴研究・診断支援・生体試料収集による診療・研究基盤および病型別自然歴確立と確定診断・病態解明、バイオマーカー開発による定量評価指標確立、治療法・リハビリテーション法の最適化と普及による診療支援を達成し、運動失調症の医療基盤を確立することである。本研究の平成 29(2017)年度～令和元(2019)年度の成果は以下の通りである。(1)診断基準・重症度分類：「特発性小脳失調症(IDCA)」の診断基準案に基づく全国調査を推進し、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。小脳障害における錯視知覚を検討した。脳表ヘモジゲ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：評価調整委員・統括委員・外部評価委員の査読およびパブリックコメントを経て2018年5月に診療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。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じてWeb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 MSA レジストリー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。SCD の新規原因遺伝子 *COA7* を同定し SCAN3 と命名し、変異陽性症例の臨床・筋病理学的特徴を明らかにした。全エクソーム解析による分子疫学解明を推進した。若年性 SCD における脂肪酸分析を行った。**(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、iPatax、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¹⁸F-SMBT1 を開発し MSA に応用した。患者血清等の生体試料を用いた末梢血単球、miRNA の分析を行いバイオマーカー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。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共に、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、国際的にも連携を進めた。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。(水澤、佐々木、辻、桑原、勝野、高橋、ほか)

Gilman 基準の probable MSA を満たしてから 1 年以上の経過観察を行った MSA (gold standard MSA cohort) 117 例 (MSA-C : MSA-P = 76 : 41、男 : 女 = 66 : 51、年齢 64 ± 7.2 歳、診断確定 : 発症 2.8 ± 1.3 年)、MDS 診断基準における probable PD 184 例 (男 : 女 = 91 : 93、年齢 65 ± 9.5 歳) および IDCA 診断基準における possible または probable IDCA 13 例 (男 : 女 = 5 : 8、年齢 64 ± 14 歳)、当院初診時 (MSA

罹病期間 2.4 ± 1.3 年、PD 罹病期間 2.6 ± 1.9 年、IDCA 罹病期間 5.6 ± 4.4 年) に実施した起立試験の結果から、以下の解析を行った。

1.起立試験における血圧低下

2.「30mmHg-OH」「20mmHg-OH」の感度(年齢別分類も含む)

3.MSA 群の ROC 解析(疾患対照群:PD・IDCA)

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。
(桑原)

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)

錯視知覚：小脳のみ有病巣をもつ脳卒中 (CS)24 例(出血 4 例、梗塞 20 例、平均 73 歳)、小脳変性症(CD)20 例(SCA6 7 例、SCA31 7 例、CCA 6 例、平均 69 歳)、非小脳脳卒中(NS)31 例(出血 13 例、梗塞 20 例、平均 67 歳)、健常者(NC)18 例(平均 64 歳)の 4 群 93 例を対象に、Poggendorff 図形を用いた錯視課題(9 課題)を施行し、錯視率(%)を算出し各群で統計比較を行っ

た。また、錯視の知覚変化と関連する病巣局在を検索するため、CS・NS 群について錯視率を目的変数とした voxel-based lesion symptom mapping (VLSM)解析を行った。(田中)

脳表ヘモジデリン沈着症：本邦における脳表ヘモジデリン沈着症に関して、平成 29 年に日本神経学会認定施設に対して、平成 30 年度に日本神経学会認定神経内科専門医に対してそれぞれアンケート調査結果を実施した。これらの結果を平成 31 年度に総合的に整理、検討を行った。(高尾、水澤)

2) 診療ガイドライン(GL)

評価調整委員・統括委員・外部評価委員の査読およびパブリックコメントを経て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(SCD)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

運動失調症の患者登録・自然歴調査のコンソーシアム J-CAT 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 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：UMSARS に対して、ISPOR タスクフォースによるガイドラインに基づき、2 つの独立した日本語訳の統合、逆翻訳、原著者によるレビューと調和、認知デブリーフィングとレビューを経て、統一された日本語訳を完成させ、信頼性と妥当性の検証を行った。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、自然歴を調査している。(辻)

自然歴分析手法：患者数推計に関する国内外の先行研究の事例を集積することに加えて、現在わが国で利用できるデータとその分析によって得られる結果からわが国の脊髄小脳変性症の全体像

の推計の可能性について検討を行った。また J-CAT において現在患者レジストリが行われており、そのデータの活用の可能性について検討を行うとともに、今後行われる自然歴調査について追跡方法、登録内容、脱落率減少のための検討、さらには欠測値の取扱い方法についてまとめ、今後の応用の可能性を考察した。(大西)

地域別分子疫学： 1) 鳥取大学における脊髄小脳変性症の遺伝型 鳥取大学における脊髄小脳変性症の遺伝型別頻度を調べるため、平成 10 年 4 月～平成 30 年 10 月の 20 年間に鳥取大学脳神経内科にて新規に脊髄小脳変性症と診断された患者を抽出し、臨床情報、松江医療センター神経内科での遺伝子解析結果と照合し病型を判別し調査を行った。

2) 鳥取県における脊髄小脳変性症の臨床疫学調査 鳥取県における脊髄小脳変性症の臨床疫学調査は、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) SCA36(6 家系 11 人)において、dopamine transporter single photon emission computed tomography (DAT-SPECT) および ¹²³I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) 心筋交感神経シンチグラフィを施行し、臨床所見との対比を行う。表現促進現象についても検討する。(阿部)

エクソーム解析：SCD および IPN の新規候補遺伝子を同定するため、遺伝性ニューロパチーもしくは SCD が疑われた症例 1369 例の DNA 検体を収集し、既知遺伝子異常のない原因未同定の症例を選出し、その一部を対象に WES を行った。大量の WES データから効率よく候補遺伝子を同定するために、ESVD システム(exome-based shared variants detection system)という解析ソフトを独自に開発し、*COA7* 遺伝子を同定した。*COA7* 変異症例は最終的に 7 家系(自験例 6 例、海外症例 1 例)され、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。また、*COA7* 変異の病的意義および病態メカニズムを検証するために、患者由来の皮膚組織から培養した線維芽細胞を用いて、ミトコンドリア呼吸鎖複合体(MRC complexes)の酵素活性を測定した。また HeLa 細胞を用いて *COA7* 変異体の細胞内での発現解析を行った。また、*dCOA7* をノックダウンしたショウジョウバエの疾患モデルを作成し、運動機能解析や神経筋接合部のシナプス形態へ及ぼす影響を評価した。

一方、SCD の網羅的遺伝子解析では、これまでに当該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、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を選出した。そ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 WES 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)

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

脂肪酸分析：若年発症(40 歳未満での発症)で AR もしくは孤発例と思われた脊髄小脳変性症患者計 13 例に対してペルオキシソーム病のスクリーニング検査である以下の脂肪酸分析を行った。飽和極長鎖脂肪酸：C24:0/C22:0、C25:0/C22:0、C26:0/C22:0、フィタン酸：Phytanic acid/C16:0、プラスマローゲン：C16:0 dimethyl acetal(DMA)/C16:0、DHA：docosahexanoic acid(DHA)/C16:0 (阿部)

5) 診断支援

J-CAT、JASPAC登録例のなかで検体提出が完了した全例において頻度の高い疾患の遺伝子検査を行った。事務局において患者・医師からの遺伝子検査に関する相談に対応した。(水澤、班員

全員)

6) バイオマーカー

赤外線深度センサー：25 名の運動失調症患者と 25 名の歩行障害を認めないコントロール群の解析を施行した。評価項目として、1. 歩幅(踵同士の間隔の距離)、2. 足幅(左右の足幅の横軸の距離)、3. 歩行のリズム(一歩行毎の時間の間隔)、4. 頸部点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)

iPatax：[1] SCD 患者の自然歴の評価(各評価法の比較検討)：マチャド・ジョセフ病(MJD) 9 例、遺伝性脊髄小脳失調症 6 型(SCA6) 4 例、皮質性小脳萎縮症(CCA) 5 例(全 18 例)を対象に、SARA、iPatax 検査の各変数(速度の変動係数、運動学習効率)、重心動揺検査(総軌跡長、矩形面積)、Timed Up & Go Test のデータを 24～48 週間収集した。iPatax 検査では、直線上を等速で反復移動する視標を被験者が利き指で 1

分間追跡する視標追跡課題の測定値を解析した。

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

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

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：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。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。(佐々木秀直)

モーションキャプチャー：上肢において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。

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。(田中)

3 軸加速度計：失調性歩行の重症度評価に関しては、10m 歩行における加速度データから、歩行速度・ステップ長・ケイデンスに加えて上下・前後方向の歩行規則性と対称性、ならびに上下・左右・前後方向の動揺の程度を算出した³⁾。初回計測に加え、一部の患者群では約 6 ヶ月ごとに複数回計測データを得た。患者群の初回計測データを用いて主成分分析を行うことにより、失調性歩行の重症度評価に有用な主成分、ならびにそれをもとにした主成分得点値を得た。時系列データの解析から、計測した各歩行パラメータの平均年時変化量を算出した。(吉田)

MAO-B 特異的 PET：(1) マウスにおける薬物動態 ^{18}F -SMBT1 をマウスの尾静脈より投与し、静注 2 分、10 分、30 分、60 分、120 分後の脳、血液、骨組織濃度を、組織 1g 当たりの投与量に対する集積率 (%ID/g) で算出した。また、マウスにおける脳、血液中の ^{18}F -SMBT1 の代謝物の検討を行なった。

(2) MAO-B および脳ホモジェネートを使用した競合結合試験 THK5351 を改良した SMBT1、THK5351、Ro43-0463、lazabemide (MAO-B 阻害剤)、rasagiline (MAO-B 阻害剤) の MAO-B に対する結合性を ^3H -THK5351 との競合結合実験によって評価した。また、SMBT1 の MAO-A に対する結合性を ^{18}F -Fluoroethyl harmine と

の競合結合実験により行った。同様に AD 脳を使用して SMBT1 のアミロイドとの結合性を ^3H -PiB との競合結合実験により、タウとの結合性を ^3H -MK6240 との競合結合実験により評価した。

(3) MAO-B に対する飽和結合実験 濃度の異なる ^{18}F -SMBT1 をリン酸バッファ (PBS) で溶解した MAO-B に結合させた。結合した標識化合物量を算出し、結合解離定数 K_d を GraphPad Prism5 で算出した。

(4) オートラジオグラフィー (ARG) クリオスタットを用いて、正常健常人、AD 患者、PSP 患者、MSA 患者の厚さ $12\mu\text{m}$ の凍結脳切片を作成した。 5nM の ^{18}F -SMBT-1 を用いて ARG を行なった。併せて、 $1\mu\text{M}$ の lazabemide による結合阻害実験も行った。(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⁺⁺CD16⁻)、Intermediate (CD14⁺⁺CD16⁺)、Non-classical (CD14⁺CD16⁺⁺) それぞれの単球の比率を比較する。また、Classical、Intermediate、Non-classical それぞれの単球で表面マーカー (CX3CR1, CCR2, CD62L, CD64) を発現している比率を比較する。さらに患者の臨床データ (性別、発症年齢、採血時年齢、罹病期間) と、フローサイトメーターで得られた患者末梢血単球の解析結果との関連性を検討した。前年度から症例をさらに追加し、合計健常人 (HC) 17 例、hSCD 11 例、MSA-C 23 例に対し、計測を実施した。(吉良)

MicroRNA：MSA 患者の血漿における microRNA (miRNA) 発現量の変化を microarray 法、qPCR 法を用いて検討した。Microarray 法

では 1720 種の miRNA の発現量を比較検討した。次に健常コントロール、MSA (MSA-C 群、MSA-P 群)、疾患コントロール群 (パーキンソン病群) を対象とし、microarray 法で同定された up-regulated miRNA、down-regulated miRNA のうち各 5 種の miRNA を qPCR で半定量的に測定し、群間比較をおこなった。qPCR では、血漿中より抽出した total RNA 1 ng を逆転写し、miScript® SYBR Green PCR Kit を用いて qPCR を行い、Ct 法を用いて対象 miRNA の発現量を群間比較した。(佐々木秀直)

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、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。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。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)

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・MSA 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。病期に応じて生活機能を最適化することを集中リハの効果として、ICF (International Classification of Functioning, Disability and Health, WHO, 2001) における生活機能 (心身機能・身体構造、活動、参加) と背景因子 (環境因子、個人因子) の観点から様々な検証を進めている。1) 各重症度における集中リハの効果と機能低下の特徴、2) GAS (Goal Attainment Scale) の目標設定ツールとしての有用性、3) 集中リハプログラムの現状調査と標準リハプログラム案の作成を実施する。(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. 3年間の研究成果

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 ± 12.7 歳であり、評価時年齢は 66.4 ± 13.4 歳、罹病期間は 13.4 ± 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。(吉田、桑原、水澤)

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

30mmHg-OHを満たす症例はMSA 52例(44%)、PD 29例(16%)、IDCA 0例(0%)、20mmHg-OHを満たす症例はMSA 76例(65%)、PD 51例(28%)、IDCA 0例(0%)であった。

PD群を対照群とするMSA群のROC解析では、AUCは Δ SBP：0.72、 Δ DBP:0.69であった。 Δ SBPにおける感度、特異度は30mmHg-OHでは感度31%、特異度90%、20mmHg-OHでは感度51%、特異度80%であった。ICDA群を対照群とするMSA群のROC解析ではAUCは Δ SBP：0.88、 Δ DBP:0.82であった。 Δ SBPにおける感度、特異度は30mmHg-OHでは感度31%、特異度100%、20mmHg-OHでは感度51%、特異度100%であった。

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%)に認められたが、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($p=0.022$)。(桑原)

以上の分析に基づき分科会でMSA早期診断基準案を検討した。(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・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 まで完了した。(水澤、田中、高橋、ほか 武田克彦 研究協力者)

錯視知覚: Poggendorff 図形を用いた錯視率は脳卒中、小脳変性症、非小脳脳卒中、健常者群それぞれ、平均 67.6%、66.7%、87.1%、89.5%と小脳損傷群で有意に低値であった。一方で、各種眼球運動指標と錯視率の間に有意な相関は認めなかった。VSLM の結果、錯視率変化と小脳後内側病巣との関連が示唆された。(田中)

脳表ヘモジデリン沈着症: 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。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。(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、SCD 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、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SCD232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：国際的に標準とされる、多系統萎縮症統一臨床評価尺度(United Multiple System Atrophy Rating Scale, UMSARS)の日本語訳を完成させ、信頼性と妥当性の検証を行った。統一日本語版UMSARSを

用いて、自然歴調査を継続している。2016年8月より症例登録を開始し、2020年3月末時点で448例の累積登録数を達成した。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：1)患者数の推計方法の検討

全国調査としては、1994年に報告された全国疫学調査がある。全国6,148診療科を対象とし回答率60.3%のデータに基づく結果としてSCDの有病率は4.5/100,000人であった。その後、臨床調査個人票に基づく結果が2008年に報告されている。2002年度の23,483名の申請があった中で11,691名の登録データの分析結果では、SCDの有病率18.5/100,000人であった。また、地域疫学研究として、鳥取県での悉皆調査の結果、年齢・性での調整後のSCDの有病率は12.6/100,000人と報告され、北陸地方で行われた調査では、常染色体優性遺伝の有病率が12.6/100,000人と報告されている。

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

2)自然歴研究における分析方法の検討

先行研究としては、EUROSCAにおいてSCA1,2,3,6患者を対象にSARA scoreをアウトカムとした病態進展予後について報告されている。欧州の17の運動失調センターから、2005年7月1日から2006年8月31日までに18歳以上のSCA1、SCA2、SCA3、SCA6の患者526名が登録され、少

なくとも 1 回以上の追跡がある 462 名が解析対象となっている。患者は登録後 3 年までは 1 年毎(±3 ヶ月まで許容)の受診、その後は不定期な間隔での受診を許容した。SARA score の経年変化は全ての genotype において線形回帰モデルが最も適合していたことから、線形混合効果モデルが用いられている。各 genotype の SARA score の経年変化は、SCA で 2.11/年、SCA 2 で 1.49/年、SCA3 で 1.56/年、SCA6 で 0.80/年であった。(大西)

地域別分子疫学：1) 鳥取大学における脊髄小脳変性症の遺伝型別頻度 SCD 患者数 160 例であった。孤発例は 65%、ADSCA33%、ARSCA2%であった。ADSCA の遺伝型別頻度は SCA6：50%、SCA31：21%、SCA8：4%、DRPLA：4%、MJD/SCA3：8%、SCA1：4%、不明：9%であった。

2) 鳥取県における脊髄小脳変性症の臨床疫学調査 20/20 施設(回収率 100%)からの回答では SCD 患者数 113 例であり、SCD 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* 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 患者においては、DAT-SPECT での線条体取り込み低下を 60%(10 人中 6 人)に認めしたが、MIBG の集積は正常であった。1 家系について発端者の発症が 35 歳、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：新規原因遺伝子探索では、WES データと ESVD システムを用いて COA7 を同定した。COA7 変異症例の臨床的検討では、小脳失調症と軸索型ニューロパチーが主要徴候であり、一部の症例で錐体外路症状(ジストニア/パーキンソニズム)、認知機能障害、白質脳症、脊髄萎縮、痙性、ミオパチーを認め、COA7 異常により多系統の障害が引き起こされることが明らかになった。末梢神経病理では慢性の軸索変性所見を呈しており、筋病理では ragged red fiber や CCO 欠損線維を認め、mitochondrial myopathy に矛盾しない所見を呈していた。HeLa 細胞を用いた解析では、COA7 蛋白はミトコンドリア内に局在していることを明らかにした。また変異 COA7 タンパク質の細胞内局在への明らかな影響は認められなかった。生化学的解析では、患者由来の皮膚線維芽細胞ではミトコンドリア呼吸鎖複合体である complex I もしくは complex IV の酵素活性ないし発現低下を認めた。ショウジョウバエ疾患モデルでは、複眼の形態異常や運動機能の低下、寿命の短縮、神経筋接合部のシナプス形態異常が誘導されることを明らかにした。

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)

エクソーム解析の結果、色素性乾皮症 F 型 (Xeroderma pigmentosum type F: XP-F) の原因遺伝子 *ERCC4* のホモ接合性または複合ヘテロ接合性変異を同定した。緩徐進行性の小脳失調が主徴であり、全例で軽度の舞踏運動と錐体路症状を認めた。また、1 例を除いて認知機能障害を認めた。脳 MRI では全例で小脳、脳幹に加え、大脳の萎縮を認めた。幼少時の日焼けのエピソード、日光性色素斑の存在が確認された。さらに、UVB 照射による最小紅斑量試験で軽度の光線過敏が確認され、また患者培養線維芽細胞で、紫外線照射後の不定期 DNA 合成能の低下が認められた。(田中)

脂肪酸分析：13 例中 1 例で極長鎖脂肪酸、1 例でフィタン酸の増加を認めた。後者の 1 名は食事の影響も考慮して、食前食後で採血をして脂肪酸分析を行ったところフィタン酸を含め全て正常値であった。一方、前者は類症である兄弟が 2 名とも亡くなっており、本人のみ遺伝子採血と皮膚生検を施行。今後、皮膚線維芽細胞の抗 catalase 抗体染色で異常所見があれば、whole genome sequence を行う予定としている。(阿部)

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)

サッカー解析・眼と指の協働関係：サッカー解析：SCA では潜時の延長、振幅のばらつき(変動係数)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カー

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)

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

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

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

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

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

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

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。12カ月の経時変化をもとに、80%の検出力のもと 50%の治療効果を確認するのに必要な症例数を算出した。結果、SARA スコアでは 2027名、

ICARS では 1768名、9-hole peg test では 4948名であったのに対し、総軌跡長では 113名であった。(勝野)

立位・歩行解析: 加速度計の装着部位: 予め身体各所に装着して検討した結果、失調性歩行の評価に最適なレコーダー装着部位は腰背部と胸背部であることを明らかにした。次に測定部位の計測値を比較した。その結果、健常対照群の歩行解析では上下と右方向の変動係数は胸背部が、前後方向は腰背部での測定にばらつきが小さく、よりコントロールされていると考えられた。

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, $p = 0.0451$)。(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)

3軸加速度計: 2019年末の時点で初回計測データの解析対象となったのは健常群 58名と患者群 103名(SCA31: 24名、SCA6: 19名、MSA-C: 18名、IDCA (probable 例と possible 例の合計): 19名、その他: 23名)であった。SCA6: 11名、SCA31: 15名、MSA-C: 16名の時系列データを収集し、最長フォローアップ

期間はそれぞれ 4.8 年、4.9 年、2.3 年であった。初回計測データを用いた主成分分析では、健常群のデータからは既報に沿ったパラメータと同様に歩行速度、ステップ長・ケイデンス・規則性・対称性の 4 つの独立した主成分が得られた。一方、患者群のデータからは 2 つの独立した主成分が得られ、そのうち 1 つの主成分における主成分負荷量と患者群に属する各被験者の歩行パラメータから個別に計算される主成分得点値は、SARA や罹病期間と有意に強い相関を示し、失調性歩行の特徴を表す主成分と考えられた。その主成分負荷量から、歩行速度が低いほど、ステップ長が短いほど、規則性が低いほど、そして動揺性では左右方向の動揺性が相対的に大きいほど、失調性歩行は重度であると評価でき、主成分得点値は連続変数による失調性歩行の重症度評価指標の 1 つになると考えられた。

時系列データについては、フォローアップできた患者群の数から SCA6、SCA31、MSA-C を中心に解析した。各歩行パラメータの初回計測値と、初回計測日からの経過年数を固定効果とし、被験者要因を変量効果とした線形混合モデルを用いて各歩行パラメータの平均年次変化量を推定した。歩行速度は 1 年あたり、SCA6 群で -0.02m/s、SCA31 群で -0.04m/s、MSA-C 群で -0.14m/s であった。MSA-C 群では他の 2 つの病型と比較して有意に歩行速度の変化量は多く、病型ごとの進行速度の差異を表していると考えられた。さらに、SCA6 群では有意なケイデンスの年次変化量が得られた (-1.0 steps/min) のに対し、SCA31 群ではケイデンスの年次変化量は統計学的に有意ではなかった一方、ステップ長の年次変化量は有意であった (-0.02m)。(吉田)

MAO-B 選択的 PET : (1) マウスにおける薬物動態 ^{18}F -SMBT1 は投与後 2 分で %ID/g で 8% と脳への移行性は良好であった。また、10 分後の時点で 2% まで低下し、Brain uptake ratio は 4 とクリアランスも良好であった。また、血液中にも滞留せず、骨にも取り込みが少なく、脱フッ素による骨への集積を認めなかった。また、血

液中には放射性のある ^{18}F -SMBT1 の代謝物がみられたが、脳においては放射性のある代謝物は非常に少なかった。

(2) MAO-B および脳ホモジェネートを使用した競合結合試験 ^3H -THK5351 に対する IC_{50} は SMBT1 が 4.2 nM、THK5351 が 7.3 nM、Ro43-0463 が 10.5 nM、lazabemide が 2.6 nM、rasagiline が 3.6 nM であった。また、SMBT1 他の分子への結合性であるが、MAO-A には、 IC_{50} が 713 nM、アミロイドおよびタウに対しては IC_{50} がいずれも 1000 nM 以上であった。

SMBT1 は MAO-B に対しては、 IC_{50} が 5 nM 程度と高い親和性を示す一方、MAO-A、アミロイド、タウに対しては、500 nM 以下の低い親和性を示し、MAO-B に特異性が高いトレーサーであることが示唆された。

(3) MAO-B に対する飽和結合実験 MAO-B に対する ^{18}F -SMBT1 の K_d 値は 3.7 nM と 10 nM 以下であり高い親和性を示した。

(4) オートラジオグラフィー (ARG) 正常健常人、AD 患者、PSP 患者、MSA 患者においては、 ^{18}F -SMBT1 の集積は、MAO-B 阻害薬である lazabemide によりほぼすべて置換されていた。更に、AD 患者、MSA 患者においては、ARG を行なった隣接切片に対して MAO-B の免疫染色を行ない、この染色パターンは、 ^{18}F -SMBT1 の集積パターンに類似していた。また、MSA 患者に関しては、cold 体の SMBT1 で self block も行ない、こちらもほぼすべての集積が置換され、非特異的結合が非常に少ないことが示された。

以上より、 ^{18}F -SMBT1 は、MAO-B に選択性が高いトレーサーであることが示唆された。(武田)

末梢血単球 : Intermediate (Intermediate (CD14⁺⁺CD16⁺) 単球の割合の割合は、HC (n=17)、hSCD (n=11)、MSA-C (n=23) でそれぞ

れ $5.7 \pm 1.0\%$, $6.9 \pm 1.7\%$, $3.0 \pm 0.3\%$ と、MSA-C で有意に低下していた (vs HC: $p < 0.05$, vs SCD: $p < 0.01$)。CD62L+/Classical 単球の割合は、HC、hSCD、MSA-C において、それぞれ $50.4 \pm 7.9\%$, $30.1 \pm 6.4\%$, $20.4 \pm 5.1\%$ 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+/Intermediate 単球の割合は、HC、hSCD、MSA-C において、それぞれ $34.9 \pm 5.2\%$, $17.8 \pm 2.2\%$, $13.4 \pm 4.2\%$ 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++CD16+) 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)

MicroRNA : Microarray 法では、健常コントロール群、MSA-C 群間での 1720 種の血漿中 miRNA 発現量を比較検討し、up-regulated miRNA 8 種、down-regulated miRNA 129 種が選定された。これらのうち 16 種の miRNA を qPCR で解析し、健常コントロール群、MSA-C 群、MSA-P 群、パーキンソン病 (PD) 群間で比較検討した。hsa-miR-19b-3p の発現量は、PD 群で他群と比較し有意に上昇しており、hsa-miR-24-3p は PD 群で MSA-C 群より有意に発現が上昇していた。hsa-miR-671-5p は健常コントロール群、MSA-C 群に対して MSA-P 群、PD 群で有意な低下を認めた。また、hsa-miR-19b-3p hsa-miR-24-3p の発現量には強い相関が認められた。Enrichment 解析を行い、これらの miRNA と関与のある GO process を検索したところ、hsa-miR-19b-3p および hsa-miR-24-3p がドパミン、カテコラミンのシナプス伝達や平

滑筋収縮に関連すること、hsa-miR-671-5p が神経分化や神経発達に関与している可能性が示された。(佐々木秀直)

7) 治療支援

ITB 療法 : 2020 年 3 月までに計 26 例 (導入前と導入後をともに評価し得た 3 症例を含むため、延べ数である) を評価した。ITB 療法導入例は 10 例 (男性 8 名、女性 2 名、導入までの平均罹病期間 21 年、ITB 療法平均治療期間 3 年 5 ヶ月)、未導入例は 16 名 (男性 8 名、女性 8 名、平均罹病期間 18 年)、平均年齢は両群ともに 52 歳であった。SPRS の総点は ITB 療法導入例 19.1 点、未導入例 20 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点数が低かった ($p = 0.01$)。残る 12 項目はいずれも有意差はなかったが、下肢痙縮の程度、股関節外転筋力、関節拘縮に関わる項目は ITB 療法導入例で点数が低い傾向にあった。一方、階段昇降と痙縮による痛みに関する項目は、ITB 療法未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 0.48m/s 、未導入例で 0.51m/s と差は認めなかった。SF-36v2 は、8 つの下位尺度全てがほぼ同等で差のない結果であった。症状自己評価票の結果からは、いずれの項目も有意差はないものの、全体的な満足感は ITB 療法導入例の方が良い傾向にあり、一方で日々の気分については ITB 療法導入例の方が良い傾向にあった。(瀧山、水澤ほか)

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)。

病期に応じて効果やアプローチを焦点化する

べきポイントは異なっていた。集中リハは SARA (Scale for Assessment and Rating of Ataxia) による運動失調および FIM (Functional Independence Measure) による ADL を各重症度で改善させた。SCD と MSA において改善効果の差は確認されなかった。一方で、SCD・MSA ともに重症度による改善効果の差は確認された。重症化すると運動失調に比べて ADL の改善度が大きくなった。各重症度で運動失調や ADL に改善効果は得られるが、アプローチを焦点化すべきリハプログラム内容は異なることを明らかにした。

病期に応じて生活機能や QOL を最大限に高めるために GAS を用いた目標設定と効果判定は有用なツールであった。GAS によって設定された個人の生活機能や希望に基づいた参加・活動レベルの ADL は、PT・OT・ST ともに改善させることができている。各目標について ICF コードを用いて評価したところ、PT では運動・移動、OT では運動・移動に加えて、セルフケアや家庭生活、ST ではコミュニケーションやコミュニティライフに関して改善が確認された。病期に応じて生活機能を最適化するためには明確な目標設定に基づいた(目標指向型)リハプログラムの作成が必要となることを明らかにした。

集中リハプログラムでは ICF に基づいた包括的なリハビリテーションが提供されていた。調査結果を要約すると 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実施されていた。SCD に対する集中リハでは ICF における各構成要素に対する多面的なアプローチが必要となると考えられた。(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。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。(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)

錯視知覚 : 変性疾患を含む小脳損傷例では錯覚が生じにくく幾何学的に正しい選択肢を選ぶ傾向が明らかとなった。運動学習に重要とされる小脳だが、本検討より錯視図形の知覚にも関与している可能性が示唆された。田中)

脳表ヘモジデリン沈着症 : 脳表ヘモジデリン沈着症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。しかし、今回の一連の調査は神経学会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。(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SCDの解析に関して、解析に適さない症例が、MSAで4,949例中1372例、SCD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。(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：UMSARSの日本語訳を統一化・標準化し、自然歴調査や治験に使用できるようになった。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：本研究班において平成29年度疫学分科会が設置され、今後の患者数推計の

方法の検討およびJ-CATのデータ分析および自然歴調査での分析方法について検討を行った。

有病率の推定に関しては、今後は臨床調査個人票の活用は難しい可能性が高く、J-CAT の遺伝子検査を含めた全国疫学調査などの代替方法を検討する必要があると考えられた。また自然歴研究に関しては、アウトカムによって追跡プロトコルの設定を行い、それに合わせた統計解析方法の選択が重要になること、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、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と考えられた。(大西)

地域別分子疫学：鳥取大学神経内科においてこの20年間に新規診断したSCDの病型は1998年の鳥取県での調査と同様の傾向を示した。鳥取県における脊髄小脳変性症の臨床疫学調査では、SCD 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、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。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。(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つた。

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ともに頻度は低いが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患者の60%は、ドパミン神経系においても、潜在的にシナプス前ニューロンの脱落が示された。これらの所見を Declined DAT Without Evident Parkinsonism (DWEPE)と命名し病態を解析中である。一方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。(高嶋)

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

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

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、英文誌に発表した。今後さらに歩行解析研究を発展させ、定量的評価が難しかった失調性歩行の新しい指標として活用することを目標とする。また、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)

iPatax: [1] 解析した SCD 患者 18 例の SARA 合計スコアの年変化量/変化率は、既報と同程度の値を示した。SCD 患者の自然歴の評価および治療効果判定において、iPatax 視標追跡検査における速度の変動係数は、SARA 合計スコアと同様の経時変化を示し、かつ数値のばらつきも小さいことがわかった。

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

自然歴の評価や治療効果判定はいくつかの評価法を組み合わせる必要があるが、連続変数を用いた定量的評価法である iPatax 視標追跡検査も簡便で有用な方法であると考えられた。また、小脳性運動失調患者に対する上肢視標追跡課題訓練は、少なくとも短期的には上肢の協調性やパフォーマンスの改善に有効であると考えられた。(小野寺)

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：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。(田中)

3 軸加速度計：3 軸加速度計による失調性歩行の重症度評価に関しては、連続変数を用いた評価指標として主成分得点値は 1 つの評価指標とはなり得るが、SARA よりも鋭敏な評価指標であるかどうかは検証必要である。主成分得点値は幅広い運動失調症において、失調性歩行に関する平均的な一定の評価指標となりうる可能性は高いが、各病型に特化したものとは言い難く、目的に応じた評価指標としての性能評価は必要と思われた。一方、本研究で推定した各歩行パラメータの平均年次変化量は、例えば歩行速度の平均年次変化量を検討すると、MSA-C 群で有意に低下速度が速く、病型ごとの失調性歩行の進行速度の違いを表現していると考えられた。これまで、自然史研究でも歩行速度をはじめとした歩行機能を直接的に計測した報告は乏しく、今後はこのような視点からの自然史評価も重要と考えられた。本研究で得られた成果はそのために基礎的なデータとなり得ると考えられた。(吉田)

MAO-B 選択的 PET：¹⁸F-SMBT1 の放射性の代謝物は脳に入らず、脱フッ素を示唆する骨への

集積も少なく、良好な薬物動態を示した。

¹⁸F-SMBT1 は、 K_d 値が 3.7 nM と MAO-B に対して高い親和性を示しており、更に、MAO-A、アミロイド、タウといった他の分子に対して低い親和性を示し、MAO-B に対して特異的に高い結合親和性を示していた。

MAO-B への特異性の高さは ARG においても同様で、AD 患者、MSA 患者では、MAO-B の免疫染色パターンに近い集積像が得られ、非特異的な結合が低く MAO-B 特異的であることが示唆された。

以上より、¹⁸F-SMBT1 は、優れた薬物動態を示し、MAO-B 特異的に高い結合親和性を持つトレーサーであることが示唆され、MSA 患者をはじめとする様々な疾患において MAO-B を検出できる有用なトレーサーであると考えられた。

また、MAO-B とタウ凝集体に結合する PET トレーサーである ¹⁸F-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。MSA に ¹⁸F-SMBT1 を用いることにより、¹⁸F-THK5351 よりも、パーキンソン病等他疾患との鑑別や、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++CD16+)単球の比率は、健常者に比べMSA-C患者では低い傾向であった。また、Intermediate (CD14++CD16+)単球の割合が罹病期間と正の相関を認めた。CD62L+ 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)

MicroRNA : 本研究では血漿中の複数のmiRNAの発現量が、健常コントロール、MSA-C群、MSA-P群、パーキンソン病群で異なることが示された。hsa-miR-19b-3pとhsa-miR-24-3pは、MSA患者の血清内、髄液内で発現が変動することが既に報告されており、血漿中でも変動を認めたことより、バイオマーカーとしての有用性や病態機序への関与の可能性があると考えられた。

hsa-miR-671-5pの発現量が神経変性疾患で変

動することはこれまで報告されておらず、新規の指標候補になり得ると考えられる。これらのmiRNAはPDやMSAの病態や反映している可能性がある。(佐々木秀直)

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る。

現時点で有意差を持ってITB療法の効果を示しているのはSPRSでの膀胱直腸障害の項目であるが、これはITB療法によって導入前よりもトイレに間に合うようになったことが反映されているものと考えている。ITB療法導入例で良い傾向にあった下肢痙縮の程度、股関節外転筋力、関節拘縮についてはITB療法の効果の現れであるが、未導入者に病状の軽い症例が比較的多いことが有意差を得ない一つの要因であると推測している。痙縮による痛みの項目については、全26例中ITB導入済の1名のみが最も悪い4点であり、他25症例はITB未導入例で皆2点以下、ITB導入例においては皆1点以下であることから、この1例による対象者バイアスが強く影響していることが推測される。本来、ITB療法によって痙縮による痛みは緩和されるはずであり、それは本症例を除いた25例の素点からは、前述の通り、ITB療法導入患者の方が痛みは軽い傾向

を示している。

また、症状自己評価スケールの気分の項目についても同様である。ITB 療法の有無によらず、多くの対象者が皆 0～2 点であるが、ITB 療法導入例の 3 例のみが 3～4 点であり、いずれも非常に神経質な性格の症例である。ここにも性格に基づいた対象者バイアスが影響しているものと考えられる。

他の自己評価項目については、社会生活機能における満足感や、病状に関する全体的な満足感に ITB 療法が寄与している傾向が示されている。

客観的なデータの十分な集積と、自己評価における対象者バイアスの軽減を図るため、今後も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)

リハビリテーション:SSCD 患者が病期に応じた生活機能や QOL を最大限に高めて機能予後を延伸するためには、運動失調や廃用症候群による機能低下の改善に加えて、生活スタイルの提案や生活における役割の確保によって活動性を維持していくためのリハビリプログラムが必要になると考えられる。今後は、機能改善に寄与する特異的なリハビリプログラムについて重みづけを検討していく必要がある。(宮井) 今後、わが国の SCD・MSA リハビリテーションの現状を明らかにすると共に、統一メニューの普及に努める。(水澤、宮井、高橋、ほか板東杏太・水野勝広 研究協力者)

E. 結論

本研究班では、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。

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

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

所属： 1) 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科脳神経内科学
2) 岐阜大学生命科学総合研究支援センター ゲノム研究分野

研究要旨

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

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

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

A. 研究目的

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

B. 研究方法

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

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

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

C. 研究結果

脂肪酸分析の結果、13 例中 1 例で極長鎖脂肪酸、1 例でフィタン酸の増加を認めた。後者の 1 名は食事の影響も考慮して、食前食後で採血をして脂肪酸分析を行ったところ

フィタン酸を含め全て正常値であった。一方、前者は類症である兄弟が 2 名とも亡くなっており、本人のみ遺伝子採血と皮膚生検を施行。今後、皮膚線維芽細胞の抗 catalase 抗体染色で異常所見があれば、whole genome sequence を行う予定としている。

D. 考察

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

E. 結論

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

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

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

2. 学会発表

該当なし

(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

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

研究分担者：阿部康二, 佐藤恒太, 山下徹, 武本麻美, 菱川望, 商敬偉, 太田康之

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。岡山大学神経内科では、新規の Asidan 6 家系の 11 人の患者の臨床的特徴をまとめて報告しているが、軽度の筋強剛と起立性低血圧の合併を 1 人の高齢患者 (83 歳) に認めたが、他の患者では Parkinson 症状および自律神経障害を認めなかった。Asidan の多系統への神経変性の拡がり进行评估するため、dopamine transporter single photon emission computed tomography (DAT-SPECT) および ¹²³I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) 心筋交感神経シンチグラフィーで Asidan 患者を評価したところ、Parkinson 症状および自律神経障害を臨床的に認めないのにも関わらず、60%の Asidan 患者において、DAT-SPECT での線条体取り込み低下と正常範囲の MIBG 取り込みを認めた。これを我々は Declined DAT Without Evident Parkinsonism (DWEP) と命名し、Asidan の病態解明に向けてさらなる解析を検討中である。

A. 研究目的

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

B. 研究方法

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

(倫理面への配慮)

当院倫理委員会の承認を得て施行している (#777)

C. 研究結果

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

D. 考察

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

E. 結論

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

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1.論文発表

Ohta Y, Yamashita T, Hishikawa N, Sato K, Matsuzono K, Tsunoda K, Hatanaka N, Tkemoto M, Takemi T, Takamatsu K, Abe K. Potential multisystem degeneration in Asidan patients. J Neurol Sci. 2017;373:216-222.

Abe K. An early history of Japanese amyotrophic lateral sclerosis (ALS)-related diseases and the current development. Rinsho Shinkeigaku. 2018 Mar 28;58(3):141-165.

2.学会発表

該当なし

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1.特許取得

該当なし

2.実用新案登録

該当なし

3.その他

該当なし

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。

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 家系について初めて報告する。

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 GGCCTG 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¹⁾、塚越設貴¹⁾、古田みのり¹⁾、平柳公利¹⁾、古田夏海¹⁾、弓仲康史²⁾

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た。特に「歩幅のばらつき」、「足幅の平均値」の項目においては、コントロール群との鑑別が可能で、SARA・ICARS スコアとも有意な相関をもつ結果となり、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。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。運動失調症患者群では有意差($p<0.001$)をもって、歩幅が小さく、1歩毎の歩幅の変動が大きいことがわかった。歩幅の変動係数

と SARA・ICARS には有意な正の相関を認めた (SARA・ICARS とともに $r=0.43$, $p=0.03$)。また、運動失調症患者群では有意差 ($p<0.001$) をもって足幅が拡大し、SARA・ICARS スコアともに有意な正の相関を認めた (SARA: $r=0.46$, $p=0.02$, ICARS: $r=0.59$, $p=0.002$)。歩行のリズムの平均では両群に有意差を認めなかったが、変動係数は運動失調症患者群で有意差 ($p<0.001$) をもって高値を示した。歩行の動揺度については、失調症患者群では比の平均値、施行回毎のばらつき (標準偏差) とともに有意差 ($p<0.001$) をもって高値を示した。また、標準偏差と SARA スコアとの間には有意な正の相関を認めた ($r=0.45$, $p=0.02$)。SARA スコアや ICARS スコアと有意な相関を認めた評価項目については、SARA 歩行サブスコアや ICARS 歩行サブスコアを対象に同様の解析を行ったが、いずれの項目も total スコアと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 のように進行が緩徐で 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ていた。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。

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。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評価指標として活用することを目標とする。また、将来的には治療開発研究における治療効果判定指標として活用することを目標としていく。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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.
- 3) Yabe I, Yaguchi H, Kato Y, Miki Y, Takahashi H, Tanikawa S, Shirai S, Takahashi I, Kimura M, Hama Y, Matsushima M, Fujioka S, Kano T, Watanabe M, Nakagawa S, Kunieda Y, Ikeda Y, Hasegawa M, Nishihara H, Ohtsuka T, Tanaka S, Tsuboi Y, Hatakeyama S, Wakabayashi K, Sasaki H. Mutations in bassoon in individuals with familial and sporadic progressive supranuclear palsy-like syndrome. *Sci Rep.* 2018; 8: 819.
- 4) Kikuchi Y, Shibata M, Hirayanagi K, Nagashima K, Mihara B, Ikeda Y. Putaminal iron deposition precedes MSA-P onset by 2 years. *Neurology.* 2018; 90: 1071-1072.
- 5) Hirayanagi K, Ikeda Y. Response to the letter to the editor regarding an article "Bilateral striatal necrosis caused by a founder mitochondrial 14459G>A mutation in two independent Japanese families". *J Neurol Sci.* 2017; 380: 283-284.
- 6) Hirayanagi K, Okamoto Y, Takai E, Ishizawa K, Makioka K, Fujita Y, Kaneko Y, Tanaka M, Takashima H, Ikeda Y. Bilateral striatal necrosis caused by a founder mitochondrial 14459G>A mutation in two independent Japanese families. *J Neurol Sci.* 2017; 378: 177-181.

- 7) Harigaya Y, Matsukawa T, Fujita Y, Mizushima K, Ishiura H, Mitsui J, Morishita S, Shoji M, Ikeda Y, Tsuji S. Novel GBE1 mutation in a Japanese family with adult polyglucosan body disease. *Neurol Genet.* 2017; 3: e138.
- 8) Iwama K, Mizuguchi T, Takanashi JI, Shibayama H, Shichiji M, Ito S, Oguni H, Yamamoto T, Sekine A, Nagamine S, Ikeda Y, Nishida H, Kumada S, Yoshida T, Awaya T, Tanaka R, Chikuchi R, Niwa H, Oka YI, Miyatake S, Nakashima M, Takata A, Miyake N, Ito S, Saito H, Matsumoto N. Identification of novel SNORD118 mutations in seven patients with leukoencephalopathy with brain calcifications and cysts. *Clin Genet.* 2017; 92: 180-187.

2.学会発表

- 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.

- 3) 塚越設貴,古田みのり,平柳公利,古田夏海,弓仲康史,池田佳生. 赤外線深度センサーを用いた定量的運動失調評価法の検討. 第 59 回日本神経学会学術大会. 札幌. 2018.5.26.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1.特許取得

なし

2.実用新案登録

なし

3.その他

なし

SCA34の遺伝疫学的調査

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

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

1)東京医科歯科大学大学院脳神経病態学分野(神経内科)

2)国立精神・神経医療研究センター

研究要旨

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

A. 研究目的

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

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

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

これまで遺伝疫学的な報告がされておらず、疾患頻度や mutation spectrum の点について

未知な部分が多い。

本研究では本邦において SCA34 の頻度を調査することを目的とした。

B. 研究方法

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

(倫理面への配慮)

本研究は東京医科歯科大学倫理委員会の承認を経て行われた。

C. 研究結果

1例において *ELOVL4* に英系加入一例に報告されていたミスセンス変異 (c.698C>T, p.T233M) をヘテロ接合性に認めた。従って、疾患の頻度は、頻度の多い SCA を除外した集団の中でも 0.67% と非常に低いことが分かった。

これらの症例について、神経症候をまとめた表を提示する。

表 1

	発端者 58 歳男性	父親 85 歳男性
発症年齢	39 歳	60 歳代
主訴	歩行失調	歩行失調
進行程度	発症 14 年で杖歩行 発症 18 年で歩行器使用	発症 20 年程度で、軽～中等量の介助で歩行
神経学的所見	眼球上転制限 水平方向注視眼振 構音障害 四肢体幹失調 (下肢優位) 下肢腱反射亢進・病的反射陽性 下肢痙性 下肢遠位での振動覚低下 膀胱直腸障害はなく、シェロング陰性	認知機能低下 (記銘力低下・易怒性) 上転優位の垂直方向眼球運動制限 水平方向注視眼振 構音障害 四肢体幹失調 (下肢優位) 下肢腱反射亢進・病的反射陽性 下肢痙性 下肢遠位での振動覚低下

		尿失禁あり。シェロング陰性
MRI	橋小脳萎縮・橋十字サイン	大脳・橋小脳萎縮・橋十字サイン
皮膚病変	内果後方などに 紅斑角皮症	明らかには認めず

太字は重要な共通症候。

以上の比較から、今回の 1 家系 2 症例は、歩行失調で発症し、進行は比較的緩徐で、神経学的には、垂直方向を中心にした眼球運動制限、腱反射亢進・下肢痙縮、頭部 MRI での橋底部の十字サイン、脳幹萎縮が共通することが分かった。これらの臨床的特徴は、これまで報告された SCA 34 の家系の臨床徴候と複数の点で共通する所見であり、遺伝子レベルでも神経徴候の点からも今回の家系は SCA 34 であると考えられた。

D. 考察

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

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

E. 結論

SCA34 は本邦に頻度は低いものの患者・家系

が存在する。頭部MRIで橋底部の十字サインや萎縮が見られた場合は特に本疾患を疑う必要がある。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1.論文発表

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

Ataxia Type 31 with Blepharospasm.
Intern Med. 2018 Jun 1;57(11):1651-1654.

2.学会発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1.特許取得

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 .

2.実用新案登録

該当なし

3.その他

特になし

眼球運動と手の動きを用いた小脳症状のバイオマーカーの確立

研究分担者： 宇川 義一

所属 福島県立医科大学神経再生医療学

研究要旨

小脳は他の神経構造と共働して運動の調節に関与するが、眼球運動についても同様である。しかしヒト小脳疾患での眼球運動に関する報告は数少なく、異常についての一致した意見がない。純粋小脳型の遺伝性脊髄小脳変性症と健常者について、衝動性眼球運動(サッケード)をビデオ式アイトラッキングシステムで計測し、また標的に対して指で reaching 動作をするときの指の動きを、タッチパネルを用いて眼と同時計測を行い、各パラメーター(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、眼と指が動きはじめる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。

眼球あるいは指の運動の各パラメーター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、各パラメーターを健常者(NC)と比較し、臨床症状との対応を検討する。小脳障害に伴う眼球運動の特徴を抽出し、病態の定量的評価に有用な指標を検討する。さらに標的に対して reaching 動作をしているときの、眼と指の動きの同時計測を行い、指の動きに対する眼の協働関係を探り、小脳障害による変化を検討する。

B. 研究方法

サッケード解析:対象は純粋小脳型の SCA 20 例 (SCA6 と SCA31)、PD10 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、標的を中央固視点より 8 方向 10° または 20° の位置にランダムに LED 点灯を行う形で呈示し、中央固視点消灯後最初のサッケードの各パラメーターを比較した。

眼と指の協働運動:対象は純粋小脳型の SCA 8 例 (SCA6 と SCA31)、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承認を得て行った。

C. 研究結果

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

眼と指の協働関係: SCAではNCに比べて指が最終到達点に到達するまでの時間が有意に長く、特に指の動きにかかる時間が延長していた。VGR課題では、眼の動き of 最終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。パーキンソン病ではNCに近い結果を認めた。

D. 考察

latency の延長

小脳は加速と減速の調整を担っていると言われるが、サッケード開始についての役割は明らかではない。今回の結果より、サッケードの開始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

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での小脳皮質(purkinje細胞)・室頂核への病変の拡大の可能性を考えた。

加速時間の短縮・減速時間の延長

小脳皮質からの抑制低下により、加速が増加・減速が障害されたと考えた。

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

方向による差異

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

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特に指の動きにかかる時間が延長していた。特に視覚誘導性課題では、眼の動きの最終地点と指標との距離が近いほど指の動きの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ではその関係が弱かった。NC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、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。

E. 結論

サッケードのパラメーターの中で臨床症状との相関を認める項目が検出された。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、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ることによって、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. Differentiating early Parkinson's disease and multiple system atrophy with parkinsonism by saccade velocity profiles. *Clin Neurophysiol* 2019;130(12):2203-2215.
- 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) 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.
- 3) 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.
- 4) 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. Neruoscience 2018, San Diego, November 5, 2018.
- 5) 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.
- 6) 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.

iPad による視標追跡課題を用いた小脳性運動失調の定量的評価

- [1] SCD 患者における自然歴評価と治療効果判定
- [2] 短期集中的な上肢視標追跡課題訓練による上肢協調性の変化

研究分担者：小野寺理¹⁾、他田正義¹⁾³⁾、永井貴大¹⁾、田畑智²⁾、徳永純¹⁾

所属

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

研究要旨

鋭敏で安定性の高い小脳性運動失調の定量化法の開発を目的に、iPad を用いた上肢運動機能評価システム、通称 iPatax (iPad Application for Evaluating Ataxia) を開発した。H28 年度までの検討において、(1) iPatax 視標追跡検査における指の速度の変動係数が小脳性運動失調の臨床重症度 SARA (Scale for the assessment and rating of ataxia) を反映する (高い正の相関を示す) こと、(2) 1 分間の課題遂行における運動学習の効率性は SARA 重症度と負の相関を示すことを明らかにした。

本研究では、[1] 運動失調の長期経時的変化 (自然歴) の評価や治療効果判定における iPatax 検査システムの有用性を検証した。その結果、自然歴の評価および治療効果判定の両者において、iPatax 視標追跡検査における速度の変動係数は SARA 合計スコアに類似した変化の推移を示し、測定値のばらつき (変動係数) も小さく、定量化法として有用であることを明らかにした (H29 年度)。

[2] 多系統萎縮症・小脳型 (MSA-C) 患者に対する集中的な視標追跡課題訓練が上肢協調性に及ぼす影響を検討した。対象は当院に入院した MSA-C 患者 9 名。視標追跡課題訓練では、TraceCoder™ (system network 社) を使用し、タブレット PC 画面上の単純な図形を右示指で追跡する課題を 1 日 10 分、10 日間実施した。評価指標は、Scale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA) と iPatax (iPad Application for Evaluating Ataxia) の等速直線検査と等速曲線検査、および簡易上肢機能検査 (STEF) を使用し、訓練前後で評価した。10 日間の訓練により、iPatax の速度の変動係数が有意に減少し、STEF 総時間も有意に短縮した。小脳性運動失調患者に対する上肢視標追跡課題訓練は、少なくとも短期的には上肢の協調性やパフォーマンスの改善に有効であると考えられた。また、iPatax は、SARA には反映されない症状の微小な変化をより鋭敏に検出可能であり、自然歴評価や治療効果判定にも有用と考えられた (H30 年度)。

A. 研究目的

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

本研究では、[1] 運動失調症状の自然歴や治療効果の評価における iPatax 視標追跡検査の有用性を検証した。

[2] 従来、SCD 患者の小脳性運動失調に対する上肢協調性訓練では、小脳への感覚入力を強化して運動学習を促す介入が実践されてきた。しかし、上肢協調性を定量的に評価することが困難であったため、効果の検証が十分にできないことが課題であった。また、これまでに SCD 患者に対して視標追跡課題によるリハビリ効果を示した報告はない。そこで本研究では、評価指標として iPatax を用い、SCD 患者に対する集中的な上肢の視標追跡課題訓練が上肢動作に及ぼす影響を検討した (H30 年度)。

B. 研究方法

[1] SCD 患者の自然歴の評価 (各評価法の比較

検討): マチャド・ジョセフ病 (MJD) 9 例、遺伝性脊髄小脳失調症 6 型 (SCA6) 4 例、皮質性小脳萎縮症 (CCA) 5 例 (全 18 例) を対象に、SARA、iPatax 検査の各変数 (速度の変動係数、運動学習効率)、重心動揺検査 (総軌跡長、矩形面積)、Timed Up & Go Test のデータを 24~48 週間収集した。iPatax 検査では、直線上を等速で反復移動する視標を被験者が利き指で 1 分間追跡する視標追跡課題の測定値を解析した。

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

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

(倫理面への配慮)

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

C. 研究結果

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

治療介入試験における効果判定(図 3): この SCD 患者 18 例に varenicline(Champix®) 2mg または 0.5mg を 20 週間経口投与した時点のベースラインからの変化量/変化率は、SARA 合計スコアが-1.14/-10.6% (マイナスが改善) 速度の変動係数が-1.41/-2.22%で、いずれも治療による数値の改善を認めた。測定値のばらつき (変動係数) は SARA 合計スコアが-1.29、速度の変動係数が-3.00 で、他の検査項目 (重心動揺検査の矩形面積 -15.6%) に比して低値であった。

[2] iPatax の速度の CV : 等速直線検査および等速曲線検査ともに、訓練後に速度の CV が有意に低下した (直線検査の速度の %CV : 訓練前 69.6 ± 11.3 / 訓練後 59.0 ± 8.5 , $p < 0.01$ 、曲線検査の速度の %CV : 訓練前 55.7 ± 12.6 / 訓練後 46.9 ± 8.0 , $p < 0.01$)。9 例全例で訓練後に速度の CV が低下した(図 4A)。

STEF 総時間の変化 : STEF 総時間は訓練後に有意に低下した (訓練前 182.1 ± 74.0 秒 / 訓練後 162.2 ± 69.1 秒 , $p < 0.05$)。6 秒から 113 秒の範囲でばらつきがあるが、全例で時間短縮が認められた(図 4B)。

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

D. 考察

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

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

今回実施した訓練後には、評価者の観察からは上肢の巧緻性が向上している場面がみられたが、SARA による評価では、合計スコアと上肢機能スコアは訓練の前後で変化は認められなかった。一方、iPatax では速度の変動係数が有意に低下し、STEF では総時間が有意に低下した。したがって、連続変数による定量評価の長所として、iPatax と STEF は SARA に反映されない微小な症状の変化を検出することが可能と考えられた。

E. 結論

自然歴の評価や治療効果判定はいくつかの評価法を組み合わせる必要があるが、連続変数を用いた定量的評価法である iPatax 視標

追跡検査も簡便で有用な方法であると考えられた。また、小脳性運動失調患者に対する上肢視標追跡課題訓練は、少なくとも短期的には上肢の協調性やパフォーマンスの改善に有効であると考えられた。

【参考文献】

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

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表（2017/4/1～2020/3/31 発表）

1.論文発表

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

Shimohata T. Predictors of cognitive impairment in multiple system atrophy. J Neurol Sci 2018;388:128-132.

- 6) Saito R, Tada M, Toyoshima Y, Nishizawa M, Onodera O, Takahashi H, Kakita A. Loss of Motor Neurons Innervating Cervical Muscles in Patients With Multiple System Atrophy and Dropped Head. J Neuropathol Exp Neurol 2018;77:317-324.
- 7) Saito N, Ishihara T, Kasuga K, Nishida M, Ishiguro T, Nozaki H, Shimohata T, Onodera O, Nishizawa M. Case Report: A patient with spinocerebellar ataxia type 31 and sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. Prion 2018;12:147-149.

2.学会発表

発表者名.題名.学会名.発表地,発表日.

- 1) Takahiro Nagai, Masayoshi Tada, Jun Tokunaga, Osamu Onodera. iPatax: iPad Application Software for Evaluating Ataxia. WCN 2017. Kyoto, Japan Sept. 16-21, 2017.
- 2) 横関明男, 他田正義, 小野寺理. 本邦における常染色体劣性遺伝、X 染色体連鎖性の失調症. 第 59 回日本神経学会学術大会 札幌 2018 年 5 月
- 3) 永井貴大, 他田正義, 徳永純, 西澤正豊, 小野寺理. 視標追跡課題を用いた脊髄小脳変性症患者の自然歴評価と治療効果判定. 第 59 回日本神経学会学術大会 札幌 2018 年 5 月.
- 4) 永井貴大, 他田正義, 徳永純, 西澤正豊, 小野寺理. iPad を用いた小脳性運動失調の定量評価法の開発: 脊髄小脳変性症患者の自然歴評価と治療効果判定. 第 36 回日本神経治療学会総会 2018 年 11 月.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む.)

なし

1.特許取得

なし

2.実用新案登録

なし

3.その他

なし

脊髄小脳変性症における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を目的に、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てきた。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)**を使用し評価した。本年度は、新たな被験者を登録するとともに、これまで蓄積してきた測定データを解析し、本新規評価法の有用性を検討した。Geomagic Touch®による評価は、**SARA**などの既存の評価法では検出できない微小な変化をより鋭敏に検出することが可能であり、自然歴の確立、治験における評価指標等への応用が期待できると考えられた。

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。近年の研究により分子レベルの病態解明が進んでおり、病態を反映する客観的指標を同定し、各疾患・病型の自然歴を定量的に解析することが、病態修飾治療法の開発に向けて重要となってきた¹⁾²⁾。しかし、比較的研究が進んでいる多系統萎縮症を除き、脊髄小脳変性のバイオマーカーや自然歴に関する詳細な検討を行った研究は少ない³⁾⁴⁾。

本研究の最終目的は、脊髄小脳変性症患者の運動機能を定量的に評価し、その重症度を適切に反映する臨床的バイオマーカーを開発することである。本研究ではデータを横断的および縦断的に解析し、既存の評価指標と比較して新規評価法が有用であるかを検討した。

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ため、左右のボタン間を **9.5**往復するのにかかる時間、軌跡、速度を分析した。

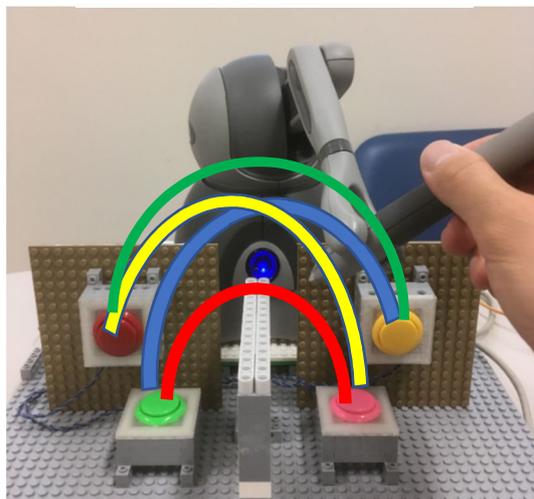


図 1 . Geomagic Touch®を用いた失調測定器

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 (SCA21 例、MJD/SCA36 例、SCA66 例、SCA317 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 例と健康被験者 15 例に対し、12 ヶ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。

いずれのボタン間の運動でも、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(図 2)。

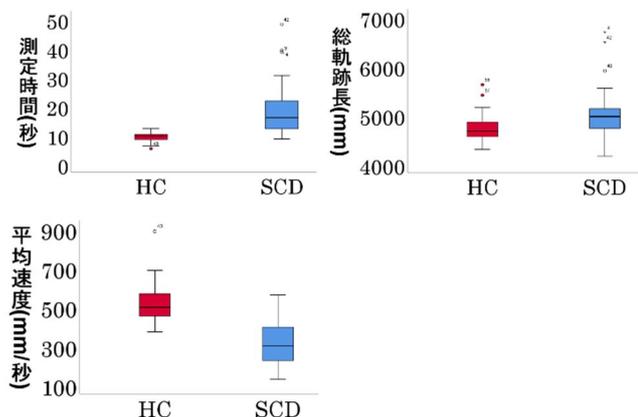


図 2 . 健常群と患者群との比較

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。既存の評価指標との相関をみた結果、測定結果のうち SARA スコアおよび SARA 上肢機能と最も強く相関したのは、速度であった(図 3)。

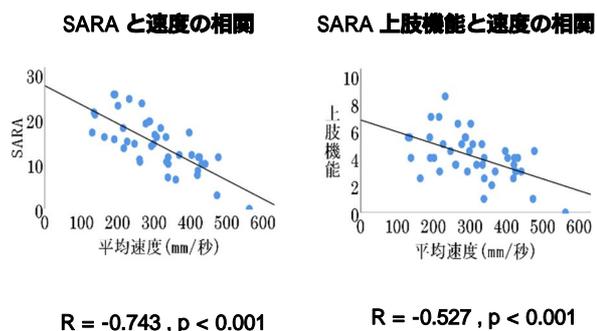


図 3 . SARA スコアと速度との相関

また、検査の信頼性を検討する目的で、6 人の被験者を対象に 1 週間後から 5 週間後に再検査を行い、両検査間での級内相関係数を求めた。測定時間は $R=0.863$, $p=0.12$ 、総軌跡長は $R=0.923$, $p=0.003$ 、速度は $R=0.862$, $p=0.013$ といずれも強い相関を認めた。

経時的な変化に関して、30 名の患者群で 12 ヶ月後に再検したところ、SARA、ICARS、9-

hole peg test、**4.6m** 歩行テストでは有意な変化を認めなかったのに対し、総軌跡長では有意差のある変化を認めた（図 4）。

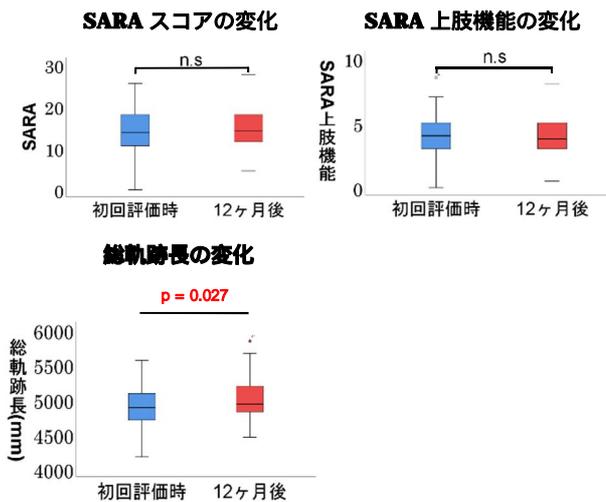


図 4 . 測定結果の経時変化

12 か月の経時変化をもとに、**80%**の検出力のもと **50%**の治療効果を確認するのに必要な症例数を算出した。結果、**SARA** スコアでは **2027** 名、**ICARS** では **1768** 名、**9-hole peg test** では **4948** 名であったのに対し、総軌跡長では **113** 名であった（図 5）。

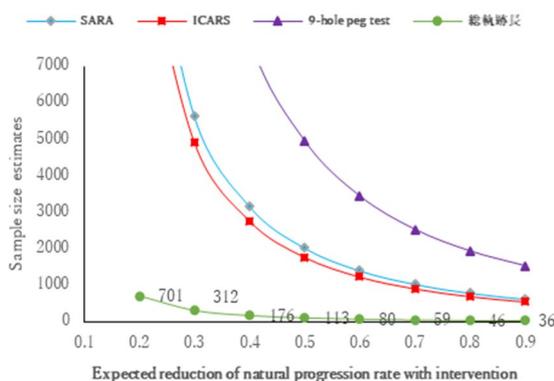


図 5 .12 か月における治療効果を確認するのに必要な症例数

D. 考察

現在脊髄小脳変性症の重症度を評価する際

には **SARA**、**ICARS**、**UMSARS** などの臨床評価尺度が用いられるが、これらの評価尺度の限界として、評価者間・評価者内誤差が生じうる可能性や **3~6** カ月間の限られた試験期間の変化を鋭敏に捉えることができないことが指摘されている。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。

E. 結論

Geomagic Touch®による失調の定量的評価は **SARA** や **ICARS** などの既存の評価指標では反映されない微小な変化を検出する事が可能であり、今後自然歴評価や治療効果判定に有用であると考えられた。

【参考文献】

- 1) Nakamura K, Yoshida K, Matsushima A, Shimizu Y, Sato S, Yahikozawa H, Ohara S, Yazawa M, Ushiyama M, Sato M, Morita H, Inoue A, Ikeda 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) Ashley M. Brouillette, Gülin Öz, Christopher M. Gomez. Cerebrospinal Fluid Biomarkers in Spinocerebellar Ataxia: A Pilot Study. Dis Markers. 2015: 413098.**
- 4) Maas RP, van Gaalen J, Klockgether T, van de Warrenbrug BP. The preclinical stage of spinocerebellar ataxias. Neurology. 2015 7; 85: 96-103.**

3.その他

なし

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) Hashizume A, Hijikata Y, Yamada S, Ito D, Katsuno M. Quantitative analysis of ataxia using a novel evaluation device in the patients with SCD. 第 59 回日本神経学会学術大会. 2018 年 5 月 23 日-26 日, 札幌**
- 2) 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

多系統萎縮症の病態形成における自然免疫の関与とバイオマーカーの探索

研究分担者 吉良 潤一¹⁾

研究協力者 松瀬 大¹⁾, 山口 浩雄¹⁾, グザリアイ ママティジャン¹⁾, 山崎 亮¹⁾

所属: 1) 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ため、両者の鑑別は治療計画の立案や予後予測の面で重要である。近年の報告では、MSA の病態生理におけるグリア炎症の関与が指摘されている。私たちはすでに、MSA および hSCD 両疾患の鑑別および疾患進行度を反映するバイオマーカーを探索するため、MSA および hSCD における髄液サイトカインレベルと、罹病期間や脳萎縮等の疾患進行度とを比較検討した。その結果、MSA-C 群では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⁺⁺CD16⁺)単球の割合の割合は、HC (n=17)、hSCD (n=11)、MSA-C (n=23) でそれぞれ $5.7 \pm 1.0\%$ 、 $6.9 \pm 1.7\%$ 、 $3.0 \pm 0.3\%$ と、MSA-C で有意に低下していた (vs HC: $p < 0.05$, vs SCD: $p < 0.01$)。CD62L⁺ 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⁺⁺CD16⁺)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⁺⁺CD16⁻)、Intermediate (CD14⁺⁺CD16⁺)、Non-classical (CD14⁺CD16⁺⁺)それぞれの単球の比率を比較する。また、Classical、Intermediate、Non-classicalそれぞれの単球で表面マーカー(CX3CR1, CCR2, CD62L, CD64)を発現している比率を比較する。さらに患者の臨床データ(性別、発症年齢、採血時年齢、罹病期間)と、フローサイトメーターで得られた患者末梢血単球の解析結果との関連性を検討した。健常者(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⁺⁺CD16⁺)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⁺/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⁺/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⁺⁺CD16⁺)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)。

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(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。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⁺/Intermediate (CD14⁺⁺CD16⁺)単球の比率は、健常者に比べ MSA-C 患者では低い傾向であった。また、Intermediate (CD14⁺⁺CD16⁺)単球の割合が罹病期間と正の相関を認めた。CD62L は細胞接着分子で、発現細胞を炎症部位へ遊走させる。また、IL-1 β 、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⁺ 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。 α 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 pontocerebellar afferent system. *Neuropathology*, 2007. **27**(4): p. 375-7.
- 3) Yamasaki, R., et al., Early strong intrathecal inflammation in cerebellar type multiple system atrophy by cerebrospinal fluid cytokine/chemokine profiles: a case control study. *J Neuroinflammation*, 2017. **14**(1): p. 89.
- 4) 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

- 1) Yamasaki R, Yamaguchi H, Matsushita T, Fujii T, Hiwatashi A, Kira J. Early strong intrathecal inflammation in cerebellar type multiple system atrophy by cerebrospinal fluid cytokine/chemokine profiles: a case control study. J Neuroinflammation. 2017 Apr 24;14(1):89. doi: 10.1186/s12974-017-0863-0.
- 2) 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) 吉良 潤一, 松瀬 大, 山口 浩雄, グザリアイ ママティジャン, 山崎 亮, 樋渡 昭雄, 松下 拓也. 多系統萎縮症の病態形成における自然免疫の関与とバイオマ

カーの探索. 平成 28 年度運動失調班合同研究報告会. 東京. 2018 年 1 月 11-12 日.

- 2) 松瀬 大, 山口 浩雄, Maimaitijiang Guzailiayi, 樋渡 昭雄, 松下 拓也, 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探索. 第 59 回日本神経学会学術大会. 札幌. 2018 年 5 月 23-26 日.
- 3) 吉良 潤一, 松瀬 大, 山口 浩雄, グザリアイ ママティジャン, 山崎 亮, 樋渡 昭雄, 松下 拓也. 多系統萎縮症の病態形成における自然免疫の関与とバイオマーカーの探索. 平成 28 年度運動失調班合同研究報告会. 東京. 2019 年 1 月 10-11 日.
- 4) 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探索. 第 60 回日本神経学会学術大会. 大阪. 2019 年 5 月 22-25 日.
- 5) 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

多系統萎縮症の診断における適正な起立性低血圧判定基準の策定と
早期診断における”Hot cross bun” signの有用性

研究分担者 桑原 聡 千葉大学大学院医学研究院脳神経内科学

研究要旨

Gilman らの多系統萎縮症 (**MSA**) 診断基準における起立性低血圧 (**OH**) の判定基準 (**30mmHg-OH**) は、他の神経変性疾患における **OH** 診断基準 (**20mmHg-OH**) より厳格であり、**MSA** の早期診断が難しい原因の一つと考えられる。我々は **MSA**117 例、および疾患対象集団としてパーキンソン病 (**PD**) 184 例、および特発性小脳失調症 (**IDCA**) 13 例を対象とし、初診時における **OH** 診断基準の精度 (感度・特異度) を検討した。起立試験における **30mmHg-OH** を満たす症例は **MSA**52 例 (**44%**)、**PD**29 例 (**16%**)、**IDCA** 群 0 例 (**0%**)、**20mmHg-OH** を満たす症例は **MSA**76 例 (**65%**)、**PD**51 例 (**28%**)、**IDCA** 群 0 例 (**0%**) であった。**PD** 群を対象群とする **MSA** 群の **ROC** 解析では **OH** 診断基準を緩和することで **SBP** における感度は **31%** から **51%** と大きく上昇する一方で、特異度の低下は **90%** から **80%** に留まった。**IDCA** 群を対照群とする **MSA** 群の **ROC** 解析では **20mmHg-OH** でも特異度 **100%** であった。**MSA** では進行期に入ってからのはじめて **30mmHg-OH** の基準を満たす症例も多く、**MSA** の **OH** 基準を **20mmHg-OH** に緩和しても **PD**・**IDCA** との鑑別には大きな影響は与えないと思われる。**MSA** 診断における **OH** 判定基準の緩和は診断精度を向上させると考えられた。

また、**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 **OH** 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、**OH** 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**)の診断において、自律神経機能評価は膀胱直腸障害と心循環系自律神経機能で行う。**Gilman** らの **MSA** 診断基準では、排尿障害 (性機能障害を含む) は「尿失禁」「陰萎」のみで規定され具体的な数値設定がないのに対し、起立性低血圧(**OH**)の判定は「起立試験の収縮期血圧変化 **30mmHg** 以上、あるいは拡張期血圧変化 **15mmHg** 以上(**30mmHg-OH**)」と厳格な数値化された基準であり、この基準を満

たす **possible/probable MSA-C** は初診時で **32%**、全観察期間でも **64%**程度にとどまるとされる。

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

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

1 つ目の研究における対象は Gilman 基準の probable MSA を満たしてから 1 年以上の経過観察を行った MSA (gold standard MSA cohort) 117 例 (MSA-C : MSA-P = 76 : 41、男 : 女 = 66 : 51、年齢 64±7.2 歳、診断確定 : 発症 2.8±1.3 年) MDS 診断基準における probable PD 184 例 (男 : 女 = 91 : 93、年齢 65±9.5 歳) および IDCA 診断基準における possible または probable IDCA 13 例 (男 : 女 = 5 : 8、年齢 64±14 歳)。当院初診時 (MSA 罹病期間 2.4±1.3 年、PD 罹病期間 2.6±1.9 年、IDCA 罹病期間 5.6±4.4 年) に実施した起立試験の結果から、以下の解析を行った。

1. 起立試験における血圧低下

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

3. MSA 群の ROC 解析 (疾患対照群 : PD・IDCA)

2 つ目の研究では、Gilman の診断基準で proba-

ble 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-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

1 つ目の研究の結果は以下のようである。

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

30mmHg-OH を満たす症例は MSA 52 例 (44%)、PD 29 例 (16%)、IDCA 0 例 (0%)、20mmHg-OH を満たす症例は MSA 76 例 (65%)、PD 51 例 (28%)、IDCA 0 例 (0%) であった。

PD 群を対照群とする MSA 群の ROC 解析では、AUC は Δ SBP : 0.72、 Δ DBP : 0.69 であった。 Δ SBP における感度、特異度は 30mmHg-OH では感度 31%、特異度 90%、20mmHg-OH では感度 51%、特異度 80% であった。IDCA 群を対照群とする MSA 群の R

OC解析ではAUCは Δ SBP: **0.88**、 Δ DBP:0.82であった。 Δ SBPにおける感度、特異度は**30mmHg-OH**では感度**31%**、特異度**100%**、**20mmHg-OH**では感度**51%**、特異度**100%**であった。

2つ目の研究の結果は以下のようである。

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

1つ目の研究の考察は以下のようである。

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

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

われる。

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

2つ目の研究の考察は以下のようである。

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

1.MSA診断における**OH**判定基準の緩和は診断精度を向上させる。

2.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 frequency 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.

2. 学会発表

Yoshitaka Yamanaka, Minako Beppu, Nobuyuki Araki, Akira Katagiri, Yoshikatsu Fujinuma, Atsuhiko Sugiyama, Tatsuya Yamamoto, Shigeki Hirano, Satoshi

Kuwabara. Proposal of modified autonomic failure criteria for the diagnosis of multiple system atrophy(second report). 第 59 回日本神経学会学術集会 . 札幌 . 2018/5/24
(臨床神経学 2018 ; 第58巻別冊 : S384)

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

多系統萎縮症におけるバイオマーカー探索研究
～歩行解析と miRNA 分析～

研究分担者 佐々木秀直
研究協力者 白井慎一、上床 尚、佐藤智香、浜 結香、岩田育子、松島理明、矢部一郎、
内海 潤
所属 北海道大学大学院医学研究院神経病態学分野神経内科学教室

研究要旨

多系統萎縮症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、臨床試験に必要である。我々は、歩行解析と miRNA 分析をこの 3 年間施行した。

過去に我々、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, $p = 0.0451$)。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。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。

また、血漿内 microRNA (miRNA) の発現量を microarray 法および quantitative polymerase chain reaction (qPCR) で検討した。Microarray 解析(健常コントロール 6 例、MSA 症例 13 例)を施行し、MSA における up-regulated miRNA 8 種、down-regulated miRNA 129 種を同定した。これらの miRNA より up-regulated miRNAs 8 種、down-regulated miRNAs 8 種を選択し、RT-qPCR 法を用いた miRNA 発現量の比較定量を行った。RT-qPCR は MSA-C 28 例、MSA-P 30 例、PD 28 例、健常コントロール 28 例を対象として施行した。RT-qPCR では、hsa-miR-19b-3p の発現量が PD 群で他群と比べ有意に上昇しており、血漿中 hsa-miR-24-3p の発現量が PD 群で MSA-C 群より上昇していた。また、hsa-miR-19b-3p と hsa-miR-24-3p の発現量には強い相関が見られ、共通の遺伝子やプロセスに関与している可能性が示唆された。さらに、hsa-miR-671-5p は MSA-P 群、PD 群で他群と比べ発現の有意な低下を認めた。Enrichment 解析を行い、これらの miRNA と関与のある GO process を検索したところ、hsa-miR-19b-3p および hsa-miR-24-3p がドパミン、カテコラミンのシナプス伝達や平滑筋収縮に関連すること、hsa-miR-671-5p が神経分化や神経発達に関与している可能性が示された。

A. 研究目的

来る臨床試験のため、MSA のバイオマーカー開発は急務である。過去に我々、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。

また、MSA 患者の血漿における microRNA

(miRNA)発現量の変化を比較検討した。

B. 研究方法

1)歩行解析

歩行解析装置として三次元加速度計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。重心動揺の測定は開閉眼立位で各1分間と、6分間で30mの距離を反復歩行することで行った（6分間歩行）。加速度信号を2回積分して歩行運動の相対軌道を求めた。そして、立位時、直進時および方向転換（ターン）時における各方向の軌道振幅の平均値と変動係数（**coefficient of variation: CV**）を計算した。これらの指標と臨床症状の重症度{**UMSARS**および歩行距離}との相関を検討した。

対象は独歩可能な**MSA**患者とし初回評価の後、可能な患者は3ヶ月間隔で1年間にわたり定期的に進行度を測定した。

（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、対象者からは文書にて説明し同意を得た。

2)miRNA分析

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

次に健常コントロール、**MSA (MSA-C**群、**MSA-P**群)、疾患コントロール群（パーキンソン病群）を対象とし、**microarray**法で同定された**up-regulated miRNA**、**down-regulated miRNA**のう

ち各**5**種の**miRNA**を**qPCR**で半定量的に測定し、群間比較をおこなった。**qPCR**では、血漿中より抽出した**total RNA 1 ng**を逆転写し、**miScript® SYBR Green PCR Kit**を用いて**qPCR**を行い、

Ct法を用いて対象**miRNA**の発現量を群間比較した。

さらに**Enrichment**解析を行い、これらの**miRNA**と関与のある**GO process**を検索した

（倫理面への配慮）

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

C. 研究結果

1)歩行解析

加速度計の装着部位：予め身体各所に装着して検討した結果、失調性歩行の評価に最適なレコーダー装着部位は腰背部と胸背部であることを明らかにした。



図 1.加速度計の装着部位

次に測定部位の計測値を比較した。その結果、健常対照群の歩行解析では上下と右方向の変動係数は胸背部が、前後方向は腰背部での測定にばらつきが小さく、よりコントロールされていると考えられた。（図 1. Shirai S, et al. *J Neurol Sci* 2015 に発表）。

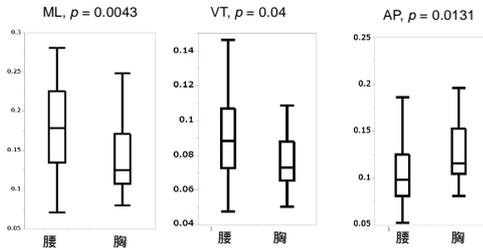


図 2.装着部位と加速度計測値

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 ± 10.1 (平均 \pm S.D. 以下同様)、罹病期間 2.3 ± 1.8 、UMSARS part II 12.2 ± 4.0 、歩行距離 329 ± 79.7 であった。

純粹小脳型 SCD においては直進歩行時の左右平均振幅がその重症度スケールである SARA と最もよく相関し、1.5 年で鋭敏性が SARA よりも高かった。しかしながら、MSA においてその重症度スケールである UMSARS part II にもっともよく相関したのは直進歩行時の上下平均振幅 VT であった。(図 3, $R = -0.8213$, $p = 0.0006$)

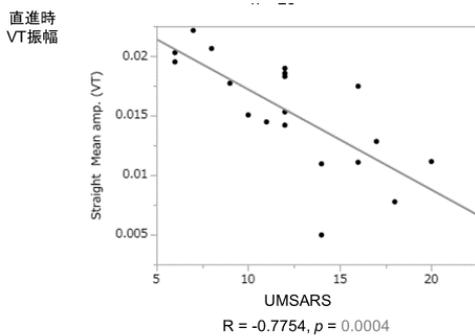


図 3 MSA 患者の VT と UMSARS の相関

また歩行距離とも有意な相関を認めた(図 4, $R = 0.9035$, $p < 0.0001$)

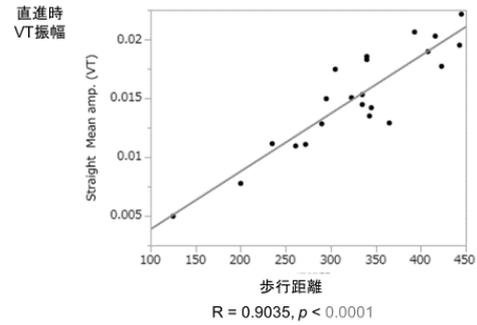


図 4 MSA 患者の VT と歩行距離の相関

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 ± 10.8	53.9 ± 16.9	0.59
罹病期間	1.8 ± 0.9	1.8 ± 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、て比較した。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
PartII			
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5)。

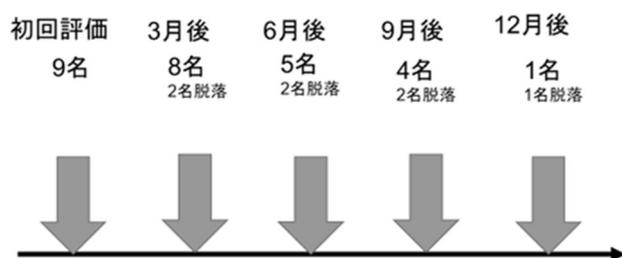


図 3 経時評価

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

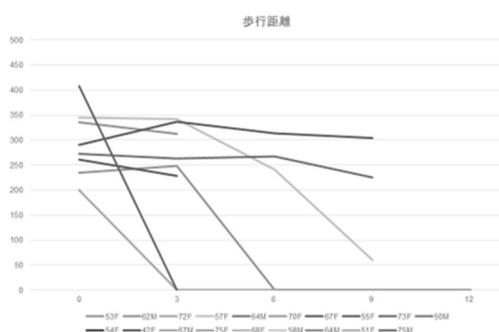


図 4 歩行距離の経時変化

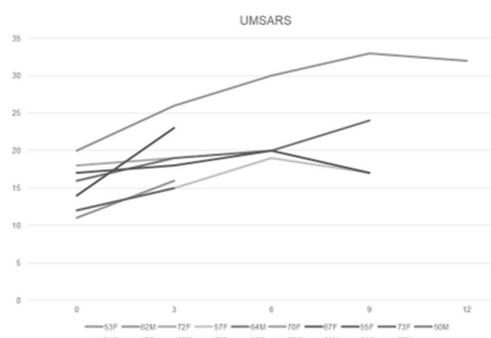


図 6 UMSARS の経時変化

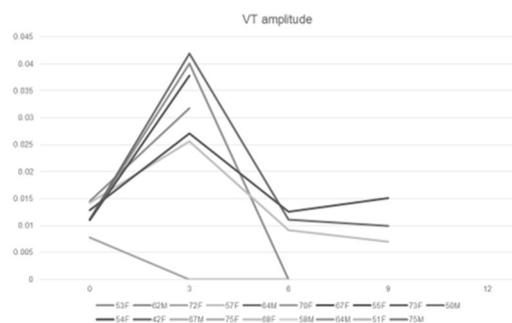


図 7 VT の経時変化

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。

2)miRNA 分析

Microarray 解析(健常コントロール 6 例、MSA 症例 13 例)を施行し、MSA における up-regulated miRNA 8 種、down-regulated miRNA 129 種を同定した。これらの miRNA より up-regulated miRNAs 8 種、down-regulated miRNAs 8 種を選択し、RT-qPCR 法を用いた miRNA 発現量の比較定量を行った。RT-qPCR は MSA-C 28 例、MSA-P 30 例、PD 28 例、健常コントロール 28 例を対象として施行した。RT-qPCR では、hsa-miR-19b-3p の発現量が PD 群で他群と比べ有意に上昇しており、血漿中 hsa-miR-24-3p の発現量が PD 群で MSA-C 群より上昇していた(図 8a,b)。

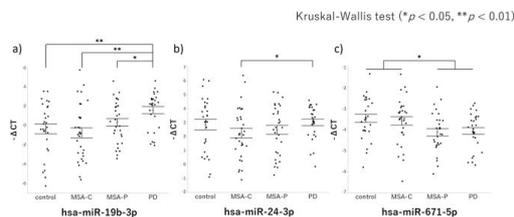


図 8 a) hsa-miR-19b-3p, b) hsa-miR-24-3p, c) hsa-miR-671-5p の健常コントロール、MSA-C、MSA-P、PD における比較

また、**hsa-miR-19b-3p** と **hsa-miR-24-3p** の発現量には強い相関が見られ、共通の遺伝子やプロセスに参与している可能性が示唆された(図 9)。

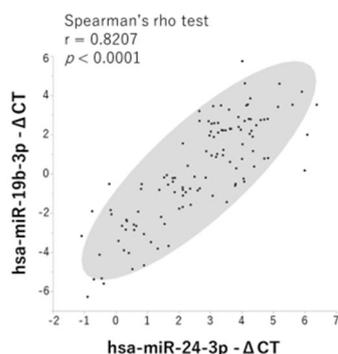


図 9 hsa-miR-19b-3p と hsa-miR-24-3p の発現量

さらに、**hsa-miR-671-5p** は **MSA-P** 群、**PD** 群で他群と比べ発現の有意な低下を認めた。(図 8c)

Enrichment 解析を行い、これらの **miRNA** と関与のある **GO process** を検索したところ、**hsa-miR-19b-3p** および **hsa-miR-24-3p** がドパミン、カテコラミンのシナプス伝達や平滑筋収縮に関連すること、**hsa-miR-671-5p** が神経分化や神経発達に参与している可能性が示された。

D. 考察

今回 **MSA** において純粋小脳型 **SCD** において有用性を報告した左右平均振幅ではなく **VT** が歩

行距離、**UMSARS** と非常に高い相関を示した。これはパーキンソン病でも純粋小脳型 **SCD** でも健康人に比べて低値を示すことを我々は報告している。これには二つ可能性がある。一つは、筋緊張の低下により、床の蹴り上げが低くなっている可能性がある。小脳性運動失調では測定障害や協調運動障害を呈することは良く知られているが、筋緊張も低下する。(Takakusaki K, et al. *J Neural Transm (Vienna)* 2016 123 695)

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

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。

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

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

hsa-miR-671-5p の発現量が神経変性疾患で変動することはこれまで報告されておらず、新規の指標候補になり得ると考えられる。

E. 結論

- 1) 多系統萎縮症において歩行の定量的評価では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

- 2) 本研究で同定された複数の **miRNA** によって **MSA** の病態解析や、**MSA-P** とパーキンソン病との鑑別診断を行うことができる可能性が示唆された。

F. 研究発表

1.論文発表

英文論文

- 1) Shirai S, Yabe I, Naganuma R, Sato C, Takahashi I, Matsushima M, Kano T, Sasaki H; Tremor during orthostatism as the initial symptom of Machado-Joseph disease. Clin Neurol Neurosurg 173:173-175, 2018
- 2) Yoshida K, Kuwabara S, Nakamura K, Abe R, Matsushima A, Beppu M, Yamanaka Y, Takahashi Y, Sasaki H, Mizusawa H; Research Group on Ataxic Disorders; Idiopathic cerebellar ataxia (IDCA): Diagnostic criteria and clinical analyses of 63 Japanese patients. J Neurol Sci 384:30-35, 2018
- 3) Shirai S, Yabe I, Takahashi-Iwata I, Matsushima M, Ito M Y, Takakusaki K, Sasaki H: The responsiveness of triaxial accelerometer measurement of gait ataxia is higher than that of the Scale for the Assessment and Rating of Ataxia in the early stages of spinocerebellar ataxia. Cerebellum 18: 721-730, 2019
- 4) Uwatoko H, Hama Y, Takahashi-Iwata I, Shirai S, Matsushima M, Yabe I, Utsumi J, Sasaki H: Identification of plasma microRNA expression changes in multiple system atrophy and Parkinson ' s disease.

Mol. Brain. 12: 49, 2019

2.学会発表

全国学会

- 1) 白井慎一 . シンポジウム 運動失調性歩行の定量解析とその可能性- 第 35 回日本神経治療学会総会 . 2017 年 11 月 16 日-18 日 , 大宮
- 2) Shirai S, Matsushima M, Yabe I, Sasaki H. Quantitative Evaluation of Multiple System Atrophy by Triaxial Accelerometers. 第 59 回日本神経学会学術大会. 2018 年 5 月 22 日-25 日
- 3) 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

国際学会

- 1) Uwatoko H, Hama Y, Takahashi I, Matsushima M, Kanoh H, Yabe I, Sasaki H: A search for plasma microRNAs as diagnostic biomarkers of multiple system atrophy.23rd World Congress of Neurology, Kyoto, Japan,Sep16-21, 2017
- 2) Shirai S, Matsushima M, Yabe I, Sasaki H: Quantitative evaluation of spinocerebellar degeneration by triaxial accelerometers and 9-hole peg test. 23rd World Congress of Neurology, Sep 16-21, 2017, Kyoto, Japan
- 3) Shirai S, Yabe I, Matsushima M, Ito Y, Yoneyama M, Sasaki H: Quantitative evaluation of gait ataxia by triaxial accelerometers is more sensitive than SARA within 1.5 Years. 21st International Congress of Parkinson ' s Disease and

Movement Disorders, Jun4-7, 2017, Vancouver, Canada

- 4) **Shirai S, Yabe I, Matsushima M, Ito Y, Yoneyama M, Sasaki H. A comparison of relative displacement by double integration with root mean square in the quantitative evaluation of gait ataxia by triaxial accelerometers. 22nd International Congress of Parkinson ' s Disease and Movement Disorders, Oct 5-9, 2019, Hong Kong, China**
- 5) **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

G. 知的財産の出願・登録状況

- 1.特許取得
該当なし
- 2.実用新案登録
該当なし
- 3.その他
該当なし

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¹⁾、竹下絵里¹⁾、本橋裕子¹⁾、松本直通²⁾
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²⁾。劣性 (潜性) 遺伝性は 7 例 (*AHI1* 2 例、*POLR3B*³⁾、*SEPSECS*⁴⁾、*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³⁾。*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 1)高尾昌樹

研究協力者 1)大平雅之, 2)百島祐貴, 3)山脇健盛

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, 2) 慶應義塾大学予防医療センター,
3) 広島市民病院脳神経内科

研究要旨

脳表ヘモジデリン沈着症につき、本邦における実態を調査し、診断方法や治療方法の試みなどを明らかにするため、平成 29 年度に日本神経学会会員の認定施設 792 施設に対してアンケート調査を実施した。回収された 287 施設 (36.2%) からの結果により、総数 129 例の症例が確認された。古典型 81 例、限局 34 例、非典型 13 例であり、平均発症年齢 64.6 歳、平均罹病期間約 7 年であった。初発症状としては感音性難聴が最も多く (44%)、次いで小脳失調が多かった (35%)。mRS は 1~3 が多く、古典型と限局型ではその分布に大きな差異は認めなかった。治療は全施設のうち 61% で試みられていた。そのため、具体的な治療方法や患者サポートの試みの具体的内容を明らかにするため、平成 30 年度に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。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。一連の調査により、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。

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。これにより認知度も上昇したと考えられるところ、本年度に再度本邦における実態を調査し、診断方法や治療方法の試みなどを明らかにするため、医療機関および各個別の医師に対してアンケート調査を実施した。

B. 研究方法

本邦における脳表ヘモジデリン沈着症に関して、平成29年に日本神経学会認定施設に対して、平成30年度に日本神経学会認定神経内科専門医に対してそれぞれアンケート調査結果を実施した。これらの結果を平成31年度に総合的に整理、検討を行った。

(倫理面への配慮)

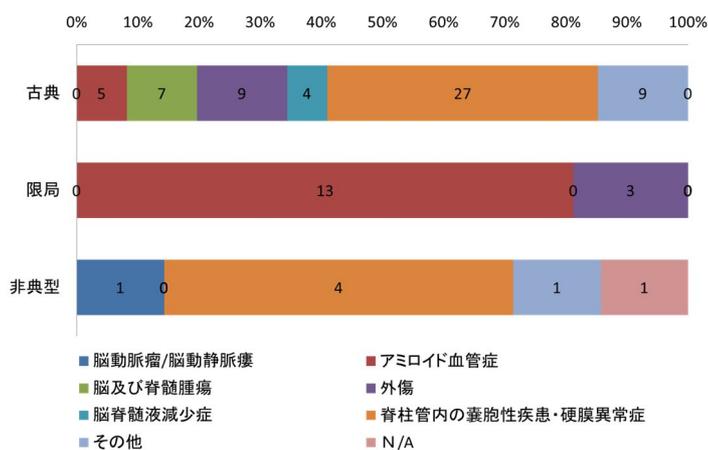
研究分担者所属の倫理委員会に事前に申請の上で同委員会の許可を得た。アンケートにより収集する情報には、患者の指名など患者個人を特定可能な情報は含まれず、プライバシーおよび個人情報に対する配慮を十分に行った。

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(右図)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



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。しかし、今回の一連の調査は神経学会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. 脳表ヘモジデリン沈着症(古典型). 新薬と臨牀. 67(8). 982-986. 2018.
- 3) 大平雅之, 高尾昌樹. 脳表ヘモジデリン沈着症. BRAIN and NERVE:神経研究の進歩. 70(10). 1107-1113. 2018.
- 4) 大平雅之, 高尾昌樹. 脳表ヘモジデリン沈着症. Clinical Neuroscience. 37(3) 310-315. 2019.

2.学会発表

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

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1.特許取得

なし

2.実用新案登録

なし

3.その他

なし

脊髄小脳変性症の診断支援・未診断疾患の原因同定に関する研究

研究分担者: 高嶋 博 鹿児島大学大学院 脳神経内科・老年病学講座

研究協力者: 樋口雄二郎¹⁾, 安藤匡宏¹⁾, 崎山佑介¹⁾, 橋口昭大¹⁾, 吉村明子¹⁾, 岡本裕嗣¹⁾, 松浦英治¹⁾, 中川正法²⁾, 石浦浩之³⁾, 三井 純³⁾, 戸田 達史³⁾, 辻 省次³⁾, 村山 圭⁴⁾, 原 太一⁵⁾, 山口政光⁶⁾

- 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

大規模な原因未同定の遺伝性ニューロパチーおよび脊髄小脳変性症(SCD)症例を対象にエクソーム解析を実施しSCDの新規原因遺伝子 *COA7* (Cytochrome C Oxidase Assembly Factor 7) を同定した。*COA7* はミトコンドリア呼吸鎖複合体アッセムブリに關与し、*COA7* 変異 7 症例の臨床的検討にて小脳失調症以外に軸索型ニューロパチー、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、spinocerebellar ataxia with axonal neuropathy type 3 (SCAN3) と命名し新しい臨床病型を確立した。また、生化学的および細胞生物学的解析、ショウジョウバエ疾患モデルを用いた機能解析を行い、*COA7* 異常はミトコンドリア機能障害に起因してさまざまな病態を引き起こすことを解明した。一方、SCD の網羅的遺伝子解析では、既知のリピート伸張異常陰性の原因未同定 SCD96 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、SCD の包括的な遺伝子診断支援を行った。

A. 研究目的

当研究班の対象疾患である脊髄小脳変性症(SCD)の新規原因遺伝子探索および診断支援を行う。新規原因遺伝子に関しては、SCD および遺伝性ニューロパチー(IPN)患者の遺伝子検査を行い、原因未同定の症例を対象に全エクソーム解析を実施し、新規候補遺伝子を探索し、その病態および臨床的特徴などを明らかにする。診断支援については、第一に既知のSCDのリピート

伸張異常を行い、陰性例では次世代シーケンサーを用いた(whole exome sequencing; WES)を行い包括的な診断支援を行い、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

SCD および IPN の新規候補遺伝子を同定するため、IPN もしくは SCD が疑われた症例 1369 例の DNA 検体を収集し、次世代シーケンサーを

用いた遺伝子解析を行った。既知遺伝子異常のない原因未同定の症例を選出し、その一部を対象に WES を行った。大量の WES データから効率よく候補遺伝子を同定するために、ESVD システム (exome-based shared variants detection system) という解析ソフトを独自に開発した。このシステムを用いて、大量の WES データの中からミスセンス変異やナンセンス変異、スプライス部位変異など蛋白機能に強い影響を与えると予想される変異を選択的に抽出し、さらに複数の症例間で共有する変異を抽出することで、*COA7* 遺伝子を同定した。*COA7* 変異症例は最終的に 7 家系 (自験例 6 例、海外症例 1 例) され、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。また、*COA7* 変異の病的意義および病態メカニズムを検証するために、生化学的および細胞生物学的解析、ショウジョウバエ疾患モデルを用いた機能解析を行った。具体的には、患者由来の皮膚組織から培養した線維芽細胞を用いて、ミトコンドリア呼吸鎖複合体 (MRC complexes) の酵素活性を測定した。また HeLa 細胞を用いて *COA7* 変異体の細胞内での発現解析を行った。また、*dCOA7* をノックダウンしたショウジョウバエの疾患モデルを作成し、運動機能解析や神経筋接合部のシナプス形態へ及ぼす影響を評価した。

一方、SCD の網羅的遺伝子解析では、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、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を選出した。そ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 WES 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

新規原因遺伝子探索では、WES データと ESVD システムを用いて *COA7* を同定した。*COA7* 変異症例の臨床的検討では、小脳失調症と軸索型ニューロパチーが主要徴候であり、一部の症例で錐体外路症状 (ジストニア/パーキンソニズム)、認知機能障害、白質脳症、脊髄萎縮、痙性、ミオパチーを認め、*COA7* 異常により多系統の障害が引き起こされることが明らかになった。末梢神経病理では慢性の軸索変性所見を呈しており、筋病理では ragged red fiber や CCO 欠損線維を認め、mitochondrial myopathy に矛盾しない所見を呈していた。HeLa 細胞を用いた解析では、*COA7* 蛋白はミトコンドリア内に局在していることを明らかにした。また変異 *COA7* タンパク質の細胞内局在への明らかな影響は認められなかった。生化学的解析では、患者由来の皮膚線維芽細胞ではミトコンドリア呼吸鎖複合体である complex I もしくは complex IV の酵素活性ないし発現低下を認めた。ショウジョウバエ疾患モデルでは、複眼の形態異常や運動機能の低下、寿命の短縮、神経筋接合部のシナプス形態異常が誘導されることを明らかにした。

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。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。リポ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, Takiyama 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 LRR K2 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/clinicalneuro.cn-001138. Epub 2018 Apr 28. Review. Japanese. PMID: 29710024
- 10) Fujisaki N, Suwazono S, Suehara M, Nakachi R, Kido M, Fujiwara Y, Oshiro S, Tokashiki T, Takashima H, Nakagawa M: The natural history of hereditary motor and sensory neuropathy with proximal dominant involvement (HMSN-P) in 97 Japanese patients. *Intractable Rare Dis Res.* 2018 Feb;7(1):7-12. doi: 10.5582/irdr.2017.01084. PMID: 29552439
- 11) Dung VM, Suong DNA, Okamaoto Y, Hiramatsu Y, Thao DTP, Yoshida H, Takashima H, Yamaguchi M: Neuron-specific knockdown of Drosophila PDHB induces reduction of lifespan, deficient locomotive ability, abnormal morphology of motor neuron terminals and photoreceptor axon targeting. *Exp Cell Res.* 2018 May 15;366(2):92-102. doi: 10.1016/j.yexcr.2018.02.035. Epub 2018 Mar 6. PMID: 29501567
- 12) Tanabe H, Higuchi Y, Yuan JH, Hashiguchi A, Yoshimura A, Ishihara S, Nozuma S, Okamoto Y, Matsuura E, Ishiura H, Mitsui J, Takashima R, Kokubun N, Maeda K, Asano Y,

- Sunami Y, Kono Y, Ishigaki Y, Yanamoto S, Fukae J, Kida H, Morita M, Tsuji S, Takashima H: Clinical and genetic features of Charcot-Marie-Tooth disease 2F and hereditary motor neuropathy 2B in Japan. *J Peripher Nerv Syst.* 2018 Mar;23(1):40-48. doi: 10.1111/jns.12252. Epub 2018 Feb 14. PMID: 29381233
- 13) Yuan JH, Hashiguchi A, Okamoto Y, Yoshimura A, Ando M, Shiomi K, Saito K, Takahashi M, Ichinose K, Ohmichi T, Ichikawa K, Tadashi A, Takigawa H, Shibayama H, Takashima H: Clinical and mutational spectrum of Japanese patients with recessive variants in SH3TC2. *J Hum Genet.* 2018 Mar;63(3):281-287. doi: 10.1038/s10038-017-0388-5. Epub 2018 Jan 10. PMID: 29321516
- 14) 浜田 恭輔, 武井 藍, 崎山 佑介, 森山 宏遠, 橋口 昭大, 高嶋 博: 広範な脳萎縮と髄液 IL-6 上昇を伴いインフリキシマブを使用した慢性進行型神経ペーチェット病の 1 例. *臨床神経学.* 2018 Jan 26;58(1):30-34. doi: 10.5692/clinicalneurology-001086. Epub 2017 Dec 22. Japanese. PMID: 29269695
- 15) Minami K, Takahashi S, Nihei Y, Oki K, Suzuki S, Ito D, Takashima H, Suzuki N: The First Report of a Japanese Case of Seipinopathy with a BSCL2 N88S Mutation. *Intern Med.* 2018 Feb 15;57(4):613-615. doi: 10.2169/internalmedicine.8765-16. Epub 2017 Dec 21. PMID: 29269637
- 16) Hikiami R, Yamashita H, Koita N, Jingami N, Sawamoto N, Furukawa K, Kawai H, Terashima T, Oka N, Hashiguchi A, Takashima H, Urushitani M, Takahashi R: Charcot-Marie-Tooth disease type 2A with an autosomal-recessive inheritance: the first

report of an adult-onset disease. *J Hum Genet.* 2018 Jan;63(1):89-92. doi: 10.1038/s10038-017-0353-3. Epub 2017 Nov 13. PMID: 29215088

2.学会発表

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

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班 分担研究報告書
本邦の痙性対麻痺のITB療法に関する全国多施設共同研究

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

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、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。3年間で ITB 療法導入例 10 例と未導入例 16 名の計 26 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、病状の満足感について、ITB 療法導入例で良い傾向にあることが判明した。本研究は、多施設共同研究として今後の症例蓄積による検討が必要である。

A. 研究目的

痙性対麻痺の ITB 療法に関するまとまった臨床評価はこれまで成されておらず、治療効果のエビデンスに乏しい。我々は新規 ITB 導入患者の全国臨床評価を研究班内で試みたが、患者のリクルートに至らなかった。2008 年の ITB 療法認可以来、導入患者は 220 例以上存在しているが、新規導入患者を調査対象としたことがリクルート困難であった要因であると思われる。そこで今回我々は、既に ITB 療法を導入された患者と未だ導入していない患者の臨床データの比較研究について研究班内施設を中心に全国十数施設での評価を開始した。痙性対麻痺に対する ITB 療法の治療効果を実証し、本邦初のエビデンスデータとすること、治療ガイドラインの作成へ繋げることを目的に研究を進めている。今回、2017 年 4 月 1 日から 2020 年 3 月 13 日時点までに評価し得た、ITB 導入患者 10 名、未導入患者 16 名の解析結果を報告する。

B. 研究方法

全国で対象患者をリクルートし、ITB 療法導入済痙性対麻痺患者 50 例と未導入痙性対麻痺患者 50 例において、我々が作成した Spastic Paraplegia Rating Scale (SPRS) 日本語版と症状自己評価票、加えて SF-36v2 の3つをスコアリングして比較評価することを目標とした。SPRS 日本語版は、10 メートル歩行機能と Modified Ashworth Scale (MAS) に加え、階段昇降、椅子からの立ち上がり、筋力、痙縮による痛み、排尿障害など計 13 項目の評価スケールとしているが、そのスコアと罹病期間や重症度との相関は既に報告されている¹⁾。SF-36v2 は健康関連 QOL の国際的評価尺度であり、どのような疾病においても科学的な信頼性と妥当性を持った QOL 評価が可能である²⁾。本研究では、サブ解析として各スコアと罹病期間や ITB 療法投与量の関連、病型毎の比較などを行った。また、症状自己評価票と SF-36v2 の相関の有無についても解析し、自己評価票の有用性を検討した。

(倫理面への配慮)

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

C. 研究結果

2020年3月までに計26例(導入前と導入後をともに評価し得た3症例を含むため、延べ数である)を評価した。ITB療法導入例は10例(男性8名、女性2名、導入までの平均罹病期間21年、ITB療法平均治療期間3年5ヶ月)、未導入例は16名(男性8名、女性8名、平均罹病期間18年)、平均年齢は両群ともに52歳であった。SPRSの総点はITB療法導入例19.1点、未導入例20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点数が低かった($p=0.01$)。残る12項目はいずれも有意差はなかったが、下肢痙縮の程度、股関節外転筋力、関節拘縮に関わる項目はITB療法導入例で点数が低い傾向にあった。一方、階段昇降と痙縮による痛みに関する項目は、ITB療法未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0.48m/s、未導入例で0.51m/sと差は認めなかった。SF-36v2は、8つの下位尺度全てがほぼ同等で差のない結果であった。症状自己評価票の結果からは、いずれの項目も有意差はないものの、全体的な満足感はITB療法導入例の方が良い傾向にあり、一方で日々の気分についてはITB療法導入例の方が良い傾向にあった。

D. 考察

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る。

現時点で有意差を持ってITB療法の効果を示しているのはSPRSでの膀胱直腸障害の項目であるが、これはITB療法によって導入前よりもトイレに間に合うようになったことが反映されているものと考えている。ITB療法導入例で良い傾向にあった下肢痙縮の程度、股関節外転筋力、関節拘縮についてはITB療法の効果の現れであるが、未導入者に病状の軽い症例が比較的多いことが有意差を得ない一つの要因であると推測している。痙縮による痛みの項目については、全26例中ITB導入済の1名のみが最も悪い4点であり、他25症例はITB未導入例で皆2点以下、ITB導入例においては皆1点以下であることから、この1例による対象者バイアスが強く影響していることが推測される。その症例は、精神疾患合併患者であり、性格上自己評価が非常に悪い症例である。本来、ITB療法によって痙縮による痛みは緩和されるはずであり、それは本症例を除いた25例の素点からは、前述の通り、ITB療法導入患者の方が痛みは軽い傾向を示している。

また、症状自己評価スケールの気分の項目についても同様である。ITB療法の有無によらず、多くの対象者が皆0~2点であるが、ITB療法導入例の3例のみが3~4点であり、いずれも非常に神経質な性格の症例である。ここにも性格に基づいた対象者バイアスが影響しているものと考えられる。

他の自己評価項目については、社会生活機能における満足感や、病状に関する全体的な満足感にITB療法が寄与している傾向が示されている。

客観的なデータの十分な集積と、自己評価における対象者バイアスの軽減を図るため、今後

も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 26 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¹⁾、江面道典²⁾、菊池昭夫²⁾、岡村信行³⁾、原田龍一⁴⁾、長谷川隆文²⁾、菅野直人²⁾、吉田 隼²⁾、小林潤平²⁾、荒井啓行⁵⁾、谷内一彦⁴⁾、岩田練⁶⁾、古本祥三⁶⁾、工藤幸司⁷⁾、青木正志²⁾

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、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、アルツハイマー病（AD）、筋萎縮性側索硬化症、多系統萎縮症（MSA）といった神経変性疾患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。神経炎症に伴うアストログリオシスにより、アストロサイトに発現しているモノアミン酸化酵素 B（MAO-B）は増加するため、分子イメージングの標的分子として有用と考えられる。MAO-B とタウ凝集体に結合する PET トレーサーである THK5351 を改善した MAO-B 選択的な PET トレーサーである SMBT1 を開発し、MSA 患者の検体でトレーサーの有用性を評価した。初めに ¹⁸F-SMBT1 を用いて、マウスにおける薬物動態を検討し、患者脳を使用して binding assay やオートラジオグラフィ（ARG）で結合性を検討した。マウスにおいて ¹⁸F-SMBT1 は脳へ速やかに移行しクリアランスも良好で、優れた薬物動態を示した。ヒトの脳を使用した結合性の検討では、正常健常人、AD 患者、進行性核上性麻痺患者、MSA 患者において MAO-B を検出できた。¹⁸F-SMBT1 は選択性の高い MAO-B PET トレーサーと考えられ、MAO-B を観察することにより、生体脳内のアストログリオシスを質的にモニターリング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（AD）、筋萎縮性側索硬化症、多系統萎縮症（MSA）、進行性核上性麻痺（PSP）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 等が増加する¹⁾。MAO-B は神経炎症を捉える画像標的分子として重要であり、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²⁾。今回、MAO-B とタウ凝集体に結合する PET トレーサーである ¹⁸F-THK5351³⁾を改良して、MAO-B に選択的に結合する ¹⁸F-SMBT1 を開発し、マウスにおける薬物動態、正常健常人、AD、PSP、MSA 患者の剖検脳を用いて結合性を検討した。SMBT1 が MAO-B の検出に有用であるかを検討し、最終的には MSA 患者の PET 検査に応用しサロゲートマーカーとしての有効かどうか検証することを目的とする。

B. 研究方法

(1) マウスにおける薬物動態

^{18}F -SMBT1 をマウスの尾静脈より投与し、静注 2 分、10 分、30 分、60 分、120 分後の脳、血液、骨組織濃度を、組織 1g 当たりの投与量に対する集積率 (%ID/g) で算出した。また、マウスにおける脳、血液中の ^{18}F -SMBT1 の代謝物の検討を行なった。

(2) MAO-B および脳ホモジェネートを使用した競合結合試験

THK5351 を改良した SMBT1、THK5351、Ro43-0463、lazabemide (MAO-B 阻害剤)、rasagiline (MAO-B 阻害剤) の MAO-B に対する結合性を ^3H -THK5351 との競合結合実験によって評価した。また、SMBT1 の MAO-A に対する結合性を ^{18}F -Fluoroethyl harmine との競合結合実験により行った。同様に AD 脳を使用して SMBT1 のアミロイドとの結合性を ^3H -PiB との競合結合実験により、タウとの結合性を ^3H -MK6240 との競合結合実験により評価した。

(3) MAO-B に対する飽和結合実験

濃度の異なる ^{18}F -SMBT1 をリン酸バッファー (PBS) で溶解した MAO-B に結合させた。結合した標識化合物量を算出し、結合解離定数 K_d を GraphPad Prism5 で算出した。

(4) オートラジオグラフィー (ARG)

クリオスタットを用いて、正常健常人、AD 患者、PSP 患者、MSA 患者の厚さ $12\mu\text{m}$ の凍結脳切片を作成した。 5nM の ^{18}F -SMBT-1 を用いて ARG を行なった。併せて、 $1\mu\text{M}$ の lazabemide による結合阻害実験も行なった。

(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ーに関しては、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

(1) マウスにおける薬物動態

^{18}F -SMBT1 は投与後 2 分で %ID/g で 8% と脳への移行性は良好であった。また、10 分後の時点で 2% まで低下し、Brain uptake ratio は 4 とクリアランスも良好であった。また、血液中にも滞留せず、骨にも取り込みが少なく、脱フッ素による骨への集積を認めなかった。また、血液中には放射性のある ^{18}F -SMBT1 の代謝物がみられたが、脳においては放射性のある代謝物は非常に少なかった。

(2) MAO-B および脳ホモジェネートを使用した競合結合試験

^3H -THK5351 に対する IC_{50} は SMBT1 が 4.2 nM 、THK5351 が 7.3 nM 、Ro43-0463 が 10.5 nM 、lazabemide が 2.6 nM 、rasagiline が 3.6 nM であった。また、SMBT1 他の分子への結合性であるが、MAO-A には、 IC_{50} が 713 nM 、アミロイドおよびタウに対しては IC_{50} がいずれも 1000 nM 以上であった。

SMBT1 は MAO-B に対しては、 IC_{50} が 5 nM 程度と高い親和性を示す一方、MAO-A、アミロイド、タウに対しては、 500 nM 以下の低い親和性を示し、MAO-B に特異性が高いトレーサーであることが示唆された。

(3) MAO-B に対する飽和結合実験

MAO-B に対する ^{18}F -SMBT1 の K_d 値は 3.7 nM と 10 nM 以下であり高い親和性を示した。

(4) オートラジオグラフィー (ARG)

正常健常人、AD 患者、PSP 患者、MSA 患者においては、 ^{18}F -SMBT1 の集積は、MAO-B 阻害薬である lazabemide によりほぼすべて置換されていた。更に、AD 患者、MSA 患者においては、ARG を行なった隣接切片に対して MAO-B の免疫染色を行ない、この染色パターンは、 ^{18}F -SMBT1 の集積パターンに類似していた。ま

た、MSA 患者に関しては、cold 体の SMBT1 で self block も行ない、こちらもほぼすべての集積が置換され、非特異的結合が非常に少ないことが示された。

以上より、 ^{18}F -SMBT1 は、MAO-B に選択性が高いトレーサーであることが示唆された。

D. 考察

^{18}F -SMBT1 の薬物動態であるが、マウスでの検討では%ID/g が 8%と脳への取り込みが良好かつ速やかにクリアランスされることが示された。放射性の代謝物は脳に入らず、脱フッ素を示唆する骨への集積も少なく、良好な薬物動態を示した。

^{18}F -SMBT1 の結合性の強さであるが、飽和結合実験において、 K_d 値が 3.7 nM と MAO-B に対して高い親和性を示しており、更に、MAO-A、アミロイド、タウといった他の分子に対して低い親和性を示し、MAO-B に対して特異的に高い結合親和性を示していた。

MAO-B への特異性の高さは ARG においても同様で、AD 患者、MSA 患者では、MAO-B の免疫染色パターンに近い集積像が得られ、非特異的な結合が低く MAO-B 特異的であることが示唆された。

以上より、 ^{18}F -SMBT1 は、優れた薬物動態を示し、MAO-B 特異的に高い結合親和性を持つトレーサーであることが示唆され、MSA 患者をはじめとする様々な疾患において MAO-B を検出できる有用なトレーサーであると考えられた。

また、MAO-B とタウ凝集体に結合する PET トレーサーである ^{18}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⁴⁾。MSA に ^{18}F -SMBT1 を用いることにより、 ^{18}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

^{18}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アーシスを観察することができる可能性がある。今後、 ^{18}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, Kreis 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 ^{18}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) Takeda A, Perlmutter JS, Striatal molecular imaging of presynaptic markers: Ready, fire, aim. *Neurology.* 2017; 88: 1388-1389.
- 2) Baba T, Hosokai Y, Nishio Y, Kikuchi A, Hirayama K, Suzuki K, Hasegawa T, Aoki M, Takeda A, Mori E. Longitudinal study of

- cognitive and cerebral metabolic changes in Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 2017; 372: 288-293.
- 3) Nishio Y, Yokoi K, Uchiyama M, Mamiya Y, Watanabe H, Gang M, Baba T, Takeda A, Hirayama K, Mori E. Deconstructing psychosis and misperception symptoms in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2017; 88: 722-729.
 - 4) Yoshida S, Hasegawa T, Suzuki M, Sugeno N, Kobayashi J, Ueyama M, Fukuda M, Ido-Fujibayashi A, Sekiguchi K, Ezura M, Kikuchi A, Baba T, Takeda A, Mochizuki H, Nagai Y, Aoki M. Parkinson's disease-linked DNAJC13 mutation aggravates alpha-synuclein-induced neurotoxicity through perturbation of endosomal trafficking. *Hum Mol Genet.* 2018; 27: 823-836.
 - 5) Nomoto M, Nagai M, Nishikawa N, Ando R, Kagamiishi Y, Yano K, Saito S, Takeda A. Pharmacokinetics and safety/efficacy of levodopa pro-drug ONO-2160/carbidopa for Parkinson's disease. *eNeurologicalSci.* 2018; 13: 8-13.
 - 6) Nishio Y, Yokoi K, Hirayama K, Ishioka T, Hosokai Y, Gang M, Uchiyama M, Baba T, Suzuki K, Takeda A, Mori E. Defining visual illusions in Parkinson's disease: Kinetopsia and object misidentification illusions. *Parkinsonism Relat Disord.* 2018; 55: 111-116.
 - 7) Abe N, Kawasaki I, Hosokawa H, Baba T, Takeda A. Do Patients With Parkinson's Disease Exhibit Reduced Cheating Behavior? A Neuropsychological Study. *Front Neurol.* 2018; 9: 378.
 - 8) Watanabe H, Nishio Y, Mamiya Y, Narita W, Iizuka O, Baba T, Takeda A, Shimomura T, Mori E. Negative mood invites psychotic false perception in dementia. *PLoS One.* 2018; 13: e0197968.
 - 9) Hattori N, Takeda A, Takeda S, Nishimura A, Kato M, Mochizuki H, Nagai M, Takahashi R. Efficacy and safety of adjunctive rasagiline in Japanese Parkinson's disease patients with wearing-off phenomena: A phase 2/3, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *Parkinsonism Relat Disord.* 2018; 53: 21-27.
 - 10) Yoshida S, Hasegawa T, Suzuki M, Sugeno N, Kobayashi J, Ueyama M, Fukuda M, Ido-Fujibayashi A, Sekiguchi K, Ezura M, Kikuchi A, Baba T, Takeda A, Mochizuki H, Nagai Y, Aoki M. Parkinson's disease-linked DNAJC13 mutation aggravates alpha-synuclein-induced neurotoxicity through perturbation of endosomal trafficking. *Hum Mol Genet.* 2018; 27: 823-836.
 - 11) 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 ¹⁸F-THK5351 positron emission tomography in corticobasal syndrome. *Eur J Neurol.* 2019; 26: 1205-1211.
 - 12) 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 α -synuclein enters dopaminergic cells by modulating flotillin-1-assisted dopamine transporter endocytosis. *FASEB J.* 2019; 33: 10240-10256.

- 13) 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) Kikuchi A, Okamura N, Hasegawa T, Ezura M, Baba T, Sugeno N, Yoshida S, Kobayashi J, Arai H, Furumoto S, Tashiro M, Yanai K, Kudo Y, Takeda A, Aoki M. ^{18}F -THK5351 PET in corticobasal syndrome. XXIII World Congress of Neurology (Kyoto: September 19, 2017)
- 2) 菊池昭夫、江面道典、岡村信行、長谷川隆文、石木愛子、原田龍一、菅野直人、吉田隼、小林潤平、荒井啓行、谷内一彦、古本祥三、田代学、工藤幸司、武田篤、青木正志. 大脳皮質基底核症候群における ^{18}F -THK5351

PET の経時的変化. 第 59 回日本神経学会学術大会 (札幌: 2018.5.23)

- 3) 江面道典、菊池昭夫、岡村信行、吉田隼、小林潤平、菅野直人、長谷川隆文、石木愛子、原田龍一、荒井啓行、谷内一彦、古本祥三、田代学、工藤幸司、武田篤、青木正志. ^{18}F -THK5351 PET によるタウオパチーにおける鑑別診断の検討. 第 59 回日本神経学会学術大会 (札幌: 2018.5.23)
- 4) 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 ^{18}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高次脳機能、運動・非運動症状の解析

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

本研究では、小脳疾患において、見過ごされやすい軽微な運動機能障害や認知・高次脳機能障害、また非中枢神経系の障害を鋭敏に捉えることを目的とした。まず、遺伝学的手法を用いて、小脳失調、認知機能障害、舞蹈運動を呈する 3 家系 4 名の患者において、全エクソーム解析による原因遺伝子の同定を行なったところ、色素性乾皮症のうち XP-F の責任遺伝子として知られている ERCC4 に変異を同定した。患者では皮膚症状が極めて軽微で、ほぼ脊髄小脳変性症に限局する表現型を呈しており、これらの早期診断は、皮膚がん発症予防の観点から重要な臨床的意義を有すると考えられた。次に、Poggendorff 図形を用いた錯視課題を脊髄小脳変性症(SCD)を含む小脳損傷疾患に施行したところ、錯視率が健常者に比して有意に低いことが明らかとなった。また、VSLM による画像解析の結果、錯視率変化と小脳後内側病巣との関連が示唆された。さらに、上肢において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 SCD とパーキンソン病、健常者で指鼻指試験を行い、3D モーションキャプチャーを用い、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。SCD では後 1/3 における平均速度が速い傾向がみられ、軽微な測定障害の存在が結果に影響している可能性が考えられた。

A. 研究目的

本研究では、小脳疾患において、見過ごされやすい軽微な運動機能障害や認知・高次脳機能障害、また非中枢神経系の障害を遺伝学的・神経心理学的・生理学的手法を用い、鋭敏に捉えることを目標とした。まず、遺伝学的手法を用いて、常染色体劣性遺伝性脊髄小脳失調症の原因遺伝子を同定することで、軽微な非中枢神経系障害に着目した早期診断が患者の予後にとって非常に重要な常染色体劣性遺伝性脊髄小脳失調症例を見いだしたので、その臨床的特徴を明らかにすることを目的とした（研究 1）。次に、小脳損傷により遂行・言語・空間認知・情動障害が生じることが Cerebellar Cognitive Affective Syndrome として報告されているが、通常気づ

かれない軽微な症状である錯視知覚について、小脳損傷による影響を明らかにすることを目指した（研究 2）。脊髄小脳変性症（SCD）の極初期の軽微な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。そこで 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した（研究 3）。

B. 研究方法

研究 1: 25 歳～43 歳発症の緩徐進行性の小脳失調、認知機能障害、舞蹈運動を呈する 3 家系 4

名の患者において、全エクソーム解析による原因遺伝子の同定を行なった。また、患者培養線維芽細胞を用い、紫外線照射後の不定期 DNA 合成能を測定した。

研究 2: 小脳のみ有病巣をもつ脳卒中(CS)24 例(出血 4 例、梗塞 20 例、平均 73 歳)、小脳変性症(CD)20 例(SCA6 7 例、SCA31 7 例、CCA 6 例、平均 69 歳)、非小脳脳卒中(NS)31 例(出血 13 例、梗塞 20 例、平均 67 歳)、健常者(NC)18 例(平均 64 歳)の 4 群 93 例を対象に、Poggendorff 図形を用いた錯視課題(9 課題)を施行し、錯視率(%)を算出し各群で統計比較を行った。また、錯視の知覚変化と関連する病巣局在を検索するため、CS・NS 群について錯視率を目的変数とした voxel-based lesion symptom mapping (VLSM) 解析を行った。

研究 3: 上肢において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。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。

(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。遺伝子解析については、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に基づき、文書による同意を得て行った。

C. 研究結果

研究 1: エクソーム解析の結果、*ERCC4* のホモ接合性 (p.Glu239Gln および p.Arg799Trp) または複合ヘテロ接合性変異

(p.Trp193Glyfs*6/p.Arg799Trp) を同定した。*ERCC4* は色素性乾皮症のうちヌクレオチド除去修復欠損型 F 群(XP-F)、の責任遺伝子として知られている。しかし解析した患者では皮膚症状ではなく緩徐進行性の小脳失調が主徴であり、4 例中全例で軽度の舞踏運動と錐体路症状を認めた。また、3 例では認知機能障害が存在した。脳 MRI では全例で小脳、脳幹に加え、大脳の萎縮を認めた。詳細に病歴を聴取すると、幼少時の日焼けのエピソードが得られ、ごく軽度の日光性色素斑の存在が確認された。さらに、UVB 照射による最小紅斑量試験を実施したところ、軽度の光線過敏が確認され、また患者培養線維芽細胞を用い、紫外線照射後の不定期 DNA 合成能を測定したところ、低下が認められた。

研究 2: Poggendorff 図形を用いた錯視率は CS、CD、NS、NC 群それぞれ、平均 67.6%、66.7%、87.1%、89.5%と小脳損傷群で有意に低値であった。一方で、各種眼球運動指標と錯視率の間に有意な相関は認めなかった。VLSM の結果、錯視率変化と小脳後内側病巣との関連が示唆された。研究 3: 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

研究 1: 色素性乾皮症の中でも、XP-F は白人に比べ日本人に多いことより、本邦においても、軽微な皮膚症状に気づかれていない XP-F で脊髄小脳失調症の表現型が前景に立つ患者が多く存在する可能性がある。これらの患者では、皮膚がん発症のリスクが高いため、紫外線防御を厳重に行う必要があり、早期診断の重要性が極めて高い。特に、小脳失調に加え、認知機能障害、舞踏運動を呈する脊髄小脳失調症では、XP-F を念

頭に置き、患者の訴えがなくとも軽微な皮膚所見を見逃さないことが重要である。

研究 2: 変性疾患を含む小脳損傷例では錯覚が生じにくく幾何学的に正しい選択肢を選ぶ傾向が明らかとなった。運動学習に重要とされる小脳だが、本検討より錯視図形の知覚にも関与している可能性が示唆された。

研究3: 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。

E. 結論

皮膚症状が極めて軽微で、臨床上、ほぼ脊髄小脳変性症に限局する表現型を呈する *ERCC4* 変異例が存在し、これらの患者の早期診断は、皮膚がん発症予防の観点から重要な臨床的意義を有する。また、変性疾患を含む小脳損傷例では錯覚が生じにくく、錯視率変化と小脳後内側病巣との関連が示唆された。SCDにおいて、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。

F. 研究発表

1.論文発表

- 1) Nakamura H, Doi H, Mitsunashi 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, 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.* 130:104516, 2019

- 3) Doi H, Koyano S, Miyatake S, Nakajima S, Nakazawa Y, Kunii M, Tomita-Katsumoto A, Oda K, Yamaguchi Y, Fukai R, Ikeda S, Kato R, Ogata K, Kubota S, Hayashi N, Takahashi K, Tada M, Tanaka K, Nakashima M, Tsurusaki Y, Miyake N, Saitsu H, Ogi T, Aihara M, Takeuchi H, Matsumoto N, Tanaka F. Cerebellar ataxia-dominant phenotype in patients with ERCC4 mutations. *J Hum Genet.* 63: 417-423, 2018
- 4) 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
- 5) 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
- 6) 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
- 7) 岡本 光生, 土井 宏, 田中 章景. SCD の最新の治療と研究 治るかもしれない二次性

小脳失調症 鑑別診断の重要性. 難病と在宅ケア 24 (9) 21-25, 2018

2.学会発表

- 1) 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
- 2) 浅野 史織, 東山 雄一, 森原 啓介, 高橋 慶太, 田中 健一, 上木 英人, 竹内 英之, 田中 章景. 純粹運動失調を呈したランバート・イトン症候群の 67 歳男性例. 第 224 回日本神経学会関東・甲信越地方会 東京 2018 年 3 月
- 3) Doi H, Koyano S, Kunii M, Miyatake S,

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

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

多系統萎縮症の患者登録・自然歴調査

研究分担者 近田彩香¹⁾，松川 敬志²⁾，三井 純²⁾，辻 省次²⁾

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、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。2020年3月末時点で448例の累積登録数を達成した。臨床評価スケールのUMSARS日本語版の統一化・標準化を達成した。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。

A. 研究目的

多系統萎縮症 (multiple system atrophy, MSA) は、進行性で原因不明の神経変性疾患であり、病態の進行そのものを抑止する有効な治療法が見つかっておらず、新たな治療法の開発が強く望まれている。我々は、CoQ10 補充療法が MSA の病態進行抑制に有効であるという仮説に基づく医師主導治験を計画しており、それを背景にして、患者レジストリーの運用、臨床評価尺度の標準化、自然歴の調査を行った。

B. 研究方法

- ・ UMSARS に対して、ISPOR タスクフォースによるガイドラインに基づき、2つの独立した日本語訳の統合、逆翻訳、原著者によるレビューと調和、認知デブリーフィングとレビューを経て、統一された日本語訳を完成させ、信頼性と妥当性の検証を行った。
- ・ 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、自然歴を調査している。

(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

- ・ 国際的に標準とされる、多系統萎縮症統一臨床評価尺度 (United Multiple System Atrophy Rating Scale, UMSARS) の日本語訳を完成させ、信頼性と妥当性の検証を行った。
- ・ 統一日本語版 UMSARS を用いて、自然歴調査を継続している。
- ・ 2016年8月より症例登録を開始し、2020年3月末時点で448例の累積登録数を達成した。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

・UMSARS の日本語訳を統一化・標準化し、自然歴調査や治験に使用できるようになった。
・448 例の累積登録数を達成した。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) Walsh RR, Krismer F, Galpern WR, Wenning GK, Low PA, Halliday G, Koroshetz WJ, Holton J, Quinn NP, Rascol O, Shaw LM, Eidelberg D, Bower P, Cummings JL, Ablner V, Biedenharn J, Bitan G, Brooks DJ, Brundin P, Fernandez H, Fortier P, Freeman R,

Gasser T, Hewitt A, Höglinger GU, Huentelman MJ, Jensen PH, Jeromin A, Kang UJ, Kaufmann H, Kellerman L, Khurana V, Klockgether T, Kim WS, Langer C, LeWitt P, Masliah E, Meissner W, Melki R, Ostrowitzki S, Piantadosi S, Poewe W, Robertson D, Roemer C, Schenk D, Schlossmacher M, Schmahmann JD, Seppi K, Shih L, Siderowf A, Stebbins GT, Stefanova N, Tsuji S, Sutton S, Zhang J. Recommendations of the Global Multiple System Atrophy Research Roadmap Meeting. *Neurology*. 2018 Jan 9;90(2):74-82.

- 3) Tsuji S, Mitsui J. Letter re: A genome-wide association study in multiple system atrophy. *Neurology*. 2017 Mar 28;88(13):1296.
- 4) Mitsui J, Koguchi K, Momose T, Takahashi M, Matsukawa T, Yasuda T, Tokushige SI, Ishiura H, Goto J, Nakazaki S, Kondo T, Ito H, Yamamoto Y, Tsuji S. Three-Year Follow-Up of High-Dose Ubiquinol Supplementation in a Case of Familial Multiple System Atrophy with Compound Heterozygous COQ2 Mutations. *Cerebellum*. 2017 Jun;16(3):664-672.
- 5) 三井 純 . 睡眠と疾患 : 多系統萎縮症 . *CLINICAL NEUROSCIENCE* 2019;37(7): 842-845
- 6) 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
- 7) 三井 純 , 近田 彩香 , 辻 省次 . ユビキノールによる治験 . *CLINICAL NEUROSCIENCE* . 2019; 37(9):1135-1137
- 8) 三井 純 MSA-P と MSA-C は同じ疾患か . *MDSJ letters* . 2019; 12(2):1-3
- 9) 三井 純 . 多系統萎縮症の新しい遺伝子 . *神経内科* . 2017; 87(2): 161-165

2. 学会発表

発表者名.題名.学会名.発表地.発表日.

- 1) 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.
- 2) 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.
- 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) 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.
- 5) 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.
- 6) 近田 彩香,松川 敬志,三井 純,尾方克久,戸田 達史,辻 省次.日本語版統一多系統萎縮症評価尺度の信頼性・妥当性について.第59回日本神経学会学術大会.札幌.2018/5/24.
- 7) 近田彩香,松川敬志,三井純,辻省次.多系統萎縮症の自然歴・予後解析のための単施設後ろ向き調査.第11回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres.東京.2017/10/28.

山陰地方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

山陰地方の脊髄小脳変性症（SCD）の遺伝型頻度の特性に関する調査をおこなった。前回調査後 20 年間の当施設における SCD の遺伝型頻度について後ろ向きに再調査を行い、令和元年には、鳥取県における脊髄小脳変性症の臨床疫学調査を、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。鳥取大学においてこの 20 年間に新規診断した SCD の遺伝型別頻度は、ADSCA では遺伝型別頻度は SCA6 が最も多く次に SCA31 で MJD/SCA が少ないという傾向がみられた。鳥取県における脊髄小脳変性症の臨床疫学調査では、有病率は人口 10 万人あたり約 20.0 人であった。孤発例は 58.6%、ADSCA 37.8%、ARSCA 3.6% 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。SCA6 と SCA31 の有病率は 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. 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・報告している。今回、山陰地方の SCD の遺伝型頻度および有病率を再調査し、全国調査との比較を行うとともに、高齢化が進むこの 20 年間で SCD の病型別頻度に変化がないか明らかにする。

B. 研究方法

1) 鳥取大学における脊髄小脳変性症の遺伝型

鳥取大学における脊髄小脳変性症の遺伝型別頻度を調べるため、平成 10 年 4 月～平成 30 年 10 月の 20 年間に鳥取大学脳神経内科にて新規に脊髄小脳変性症と診断された患者を抽出し、臨床情報、松江医療センター神経内科での遺伝子解析結果と照合し病型を判別し調査を行った。

2) 鳥取県における脊髄小脳変性症の臨床疫学調

査

鳥取県における脊髄小脳変性症の臨床疫学調査は、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

1) 鳥取大学における脊髄小脳変性症の遺伝型別頻度

SCD 患者数 160 例であった。孤発例は 65%、

ADSCA33%、ARSCA2%であった。ADSCA の遺伝型別頻度は SCA6 50%、SCA31 21%、SCA8 4% DRPLA 4%、MJD/SCA3 8%、SCA1 4% 不明 9%であった。

2) 鳥取県における脊髄小脳変性症の臨床疫学調査

20/20 施設 (回収率 100%) からの回答では SCD 患者数 113 例であり、SCD 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

鳥取大学神経内科においてこの 20 年間に新規診断した SCD の病型は 1998 年の鳥取県での調査と同様の傾向を示した。

鳥取県における脊髄小脳変性症の臨床疫学調査では、SCD 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、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。

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) 花島律子 プリズム順応でわかること 運動失調のみかた、考えかた 小脳と脊髄小脳変性症
宇川義一編 中外医学社 2017年

- 2) 花島律子 運動失調の薬物治療 *Clinical neuroscience* 35 巻9号 1089-1091 頁
2017年
- 3) 清水 崇宏, 花島 律子 【神経生理検査
update:大脳基底核疾患・小脳疾患における
最新知見】 *プリズム順応. 神経内科*, 86巻3
号290-294, 2017年
- 4) Hanajima R, Tanaka N, Tsutsumi R,
Enomoto H, Abe M, Nakamura K,
Kobayashi S, Hamada M, Shimizu T,
Terao Y, Ugawa Y. The effect of age on
the homotopic motor cortical long-term
potentiation-like effect induced by
quadripulse stimulation. *Exp Brain Res.*
2017; 235(7):2103-2108.
- 5) 花島律子 協調運動 *内科* 122巻6号1121-
1125
2018年
- 6) Hanajima R, Tanaka N, Tsutsumi R,
Shirota Y, Shimizu T, Terao Y, Ugawa Y.
Effect of caffeine on long-term
potentiation-like effects induced by
quadripulse transcranial magnetic
stimulation. *Exp Brain Res.* 2019 ;
237(3):647-651
- 7) 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
- 8) 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.
- 9) 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
2. 学会発表
- 1) Shimizu T, Hanajima R, Tsutsumi R,
Shimizu K, Tominaga N, Ugawa Y,
Nishiyama K. Effects of TRH therapy on
the prism adaptation task in patients with
spinocerebellar degeneration. The 21st
International Congress of Parkinson's
Disease and Movement Disorders, Jun 7,
2017, Vancouver. (Poster presentation)
- 2) Shimizu T, Hanajima R, Tsutsumi R,
Shimizu K, Tominaga N, Ugawa Y,
Nishiyama K. Effects of TRH therapy on
the prism adaptation task in patients with
spinocerebellar degeneration. The XXIII
World Congress of Neurology (WCN 2017),
Sep 19, 2017, Kyoto. (Oral presentation)
- 3) 清水崇宏、花島律子、堤涼介、清水和敬、富
永奈保美、宇川義一、西山和利. 脊髄小脳変
性症患者に対するTRH療法がプリズム順応
課題に与える影響. 第12回パーキンソン病・
運動障害疾患コンgres, 2018年7月5日, 京
都. (ポスター)
- 4) Shimizu T, Hanajima R, Tsutsumi R,
Tominaga N, Ugawa Y, Nishiyama K.
Dissociative effects of thyrotropin releasing
hormone on classical cerebellar ataxic signs
and cerebellar adaptation in patients with
spinocerebellar degeneration. 22nd
International Congress of Parkinson's
Disease and Movement Disorders. Oct 7,
2018, Hong Kong. (Poster presentation)
- 5) 清水崇宏, 富永奈保美, 宇川義一, 西山和利,
花島律子. 脊髄小脳変性症患者に対するTR

H療法がプリズム順応課題に与える影響. 第48回日本臨床神経生理学会学術大会, 2018年11月9日, 東京. (ポスター)

- 6) 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 に対する短期集中リハビリテーション（以下、集中リハ）における標準的リハビリテーションプログラム（以下、リハプログラム）の作成に向けて、各重症度での集中リハの効果と機能低下の特徴、病期に応じた集中リハを立案するための目標設定ツールの検討、集中リハプログラムの現状調査を実施した。**1**)各重症度における集中リハの有効性、**2**)重症化に応じた機能低下の特徴、**3**)リハプログラムを立案するための目標設定ツールの有用性、**3**)集中リハプログラムに含まれるべき構成要素についての知見を得た。**SCD** に対する標準的リハプログラムには病期に応じて生活機能を最適化することを目的とした包括的なアプローチが含まれる必要があると考えられた。

A. 研究目的

本研究では、脊髄小脳変性症（**SCD**）を対象に**1**)各重症度における短期集中リハビリテーション（以下、集中リハ）の効果と機能低下の特徴、**2**)病期に応じたリハビリテーションプログラム（リハプログラム）を立案するための目標設定ツールの検討、**3**)集中リハプログラムの現状調査を実施することによって、標準的リハビリテーションプログラムを作成するための構成要素を明らかにする。

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・MSA** 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。病期に応じて生活機能を最適化することを集中リハの効果とし

て、**ICF**（**International Classification of Functioning, Disability and Health, WHO, 2001**）における生活機能（心身機能・身体構造、活動、参加）と背景因子（環境因子、個人因子）の観点から様々な検証を進めている。**1**)各重症度における集中リハの効果と機能低下の特徴、**2**)**GAS**（**Goal Attainment Scale**）の目標設定ツールとしての有用性、**3**)集中リハプログラムの現状調査と標準リハプログラム案の作成を実施する。

(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

第1に、病期に応じて効果やアプローチを焦点化するべきポイントは異なっていた。集中リハは **SARA (Scale for Assessment and Rating of Ataxia)** による運動失調および **FIM (Functional Independence Measure)** による **ADL** を各重症度で改善させた。**SCD** と **MSA** において改善効果の差は確認されなかった。一方で、**SCD・MSA** ともに重症度による改善効果の差は確認された。重症化すると運動失調に比べて **ADL** の改善度が大きくなった。**SCD・MSA** ともに **SARA5-12** 点では **ADL** はほぼ自立、**SARA13-18** 点では何らかの **ADL** に支障が生じる、**SARA19-30** では尿便意や認知能力を除くほとんどの **ADL** に介助が必要となる。各重症度で運動失調や **ADL** に改善効果は得られるが、アプローチを焦点化するべきリハプログラム内容は異なることを明らかにした。

第2に、病期に応じて生活機能や **QOL** を最大限に高めるために **GAS** を用いた目標設定と効果判定は有用なツールであった。**GAS** によって設定された個人の生活機能や希望に基づいた参加・活動レベルの **ADL** は、**PT・OT・ST** ともに改善させることができていた。各目標について **ICF** コードを用いて評価したところ、**PT** では運動・移動、**OT** では運動・移動に加えて、セルフケアや家庭生活、**ST** ではコミュニケーションやコミュニティライフに関して改善が確認された。病期に応じて生活機能を最適化するためには明確な目標設定に基づいた（目標指向型）リハプログラムの作成が必要となることを明らかにした。

第3に、集中リハプログラムでは **ICF** に基づいた包括的なリハビリテーションが提供されていた。調査結果を要約すると 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実施されていた。**SCD** に対する集中リハでは **ICF** における各構成要素に対する多面的なアプローチが必要となると考えられた。

D. 考察

SCD 患者が病期に応じて生活機能や **QOL** を最大限に高めて機能予後を延伸するためには、運動失調や廃用症候群による機能低下の改善に加えて、生活スタイルの提案や生活における役割の確保によって活動性を維持していくためのリハプログラムが必要になると考えられる。今後は、機能改善に寄与する特異的なリハプログラムについて重みづけを検討していく必要がある。

E. 結論

SCD に対する集中リハの標準化には、病期に応じて生活機能を最適化することを目的とした包括的なアプローチが構成要素として含まれたリハプログラムの作成する必要がある。

[参考文献]

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

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 宮井一郎. 神経疾患の治療法 運動療法・リハビリテーション 次世代型リハビリテーション. 辻省次, 祖父江元編. 神経疾患治療ストラテジー 既存の治療・新規治療・今後の治療と考

- え方 187-194.中山書店.2017年6月.
- 2) 服部憲明,宮井一郎. 小脳疾患の治療戦略 リハビリテーション. 宇川義一編.運動失調のみかた,考えかた -小脳と脊髄小脳変性症-. 321-331.中外医学社.2017年9月宮井一郎編著.脳卒中の神経リハビリテーション 新しいロジックと実践. 中外医学社.2017年9月.
 - 3) 宮井一郎. リハビリテーション・福祉サービス. 日本神経学会・厚生労働省「運動失調症の医療基盤に関する調査研究班」編. 脊髄小脳変性症・多系統萎縮症 診療ガイドライン 2018. 257-275.南江堂. 2018/6/5.
 - 4) 宮井一郎. トレッドミルを用いたリハビリテーションとは? 林明人編. パーキンソン病の医学的リハビリテーション. 53-58. 日本医事新報社. 2018/11/24
 - 5) 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.
 - 6) Hatakenaka M, Yagura H, Fujimoto H, Yoshioka T, Nagasako M, Otomune H, Miyai I. Large-Scale Phase Synchrony Reflects Clinical Status After Stroke: An EEG Study. *Neurorehabilitation and Neural Repair*. 2017;31(6) 561– 570.
 - 7) Fujimoto H, Mihara M, Hattori N, Hatakenaka M, Yagura H ,Kawano T, Miyai I, Mochizuki H. Neurofeedback-induced facilitation of the supplementary motor area affects postural stability. *Neurophotonics*. 2017;4(4):045003.
 - 8) Yang N, An Q, Yamakawa H, Tamura Y, Yamashita A, Takahashi K, Kinomoto M, Yamasaki H, Itkonen M, Alnajjar FS, Shimoda S, Asama H, Hattori N, Miyai I. Clarification of muscle synergy structure during standing-up motion of healthy young, elderly and post-stroke patients. *IEEE International Conference on Rehabilitation Robotics*. 2017; 19-24.
 - 9) 乙宗宏範,三原雅史,宮井一郎. パーキンソン病診療 Q&A Paradoxical gait の機序とリハビリテーション. *Frontiers in Parkinson Disease*. 2017;10(2):104-106.
 - 10) 宮井一郎. ニューロモデュレーションを用いたリハビリテーション. *Clinical Neuroscience*. 2017;35(5):593-595.
 - 11) 畠中めぐみ,矢倉 一,宮井一郎. どうする? リハビリテーションにおける DVT リハビリテーション病院における深部静脈血栓対策 森之宮病院. *Journal of CLINICAL REHABILITATION*. 2017;26(4):352-358.
 - 12) 宮井一郎. 運動失調のリハビリテーション. *Clinical Neuroscience*. 2017;35(9):1092-1096.
 - 13) 藤本宏明,三原雅史,宮井一郎. 歩行再建とニューロモジュレーション. *理学療法ジャーナル*. 2017;51(10) 913-920.
 - 14) Houkin K, Shichinohe H, Abe K, Arato T, Dezawa M, Honmou O, Horie N, Katayama Y, Kudo K, Kuroda S, Matsuyama T, Miyai I, Nagata I, Niizuma K, Sakushima K, Sasaki M, Sato N, Sawanobori K, Suda S, Taguchi A, Tominaga T, Yamamoto H, Yamashita T, Yoshimine T. Accelerating Cell Therapy for Stroke in Japan : Regulatory Framework and Guidelines on Development of Cell-Based Products. *Stroke* 2018;49(4):145-152
 - 15) Kogami H, An Q, Yang N, Yamakawa H, Tamura Y, Yamashita A, Asama H, Shimoda S, Yamasaki H, Itkonen M, Alnajjar FS, Hattori N, Kinomoto M, Takahashi K, Fujii T, Otomune H, Miyai I. Effect of Physical Therapy on Muscle Synergy Structure During Standing-Up Motion of Hemiplegic Patients. *IEEE Robotics and Automation Letters* 2018;3(3): 2229-2236
 - 16) Takayama M, Nishioka S, Okamoto T, Urushihara M, Kiriya Y, Shintani K, Nakagomi H, Hijioka S, Watanabe M, Sugawara H, Ishikawa M, Miyai I, Sonoda S. Multicenter survey of dysphagia and nutritional status of stroke patients in Kaifukuki (convalescent) rehabilitation wards. *Japanese Journal of Comprehensive Rehabilitation Science*. 2018;9:11-21

- 17) 畠中めぐみ, 宮井一郎. 脳卒中リハビリテーション. **Medical Rehabilitation** 2018;222 42-47
- 18) 藤本宏明, 宮井一郎. 片麻痺歩行練習における課題指向型リハビリテーション. **J Clinical Rehabilitation** 2018;28(5) 532-537.
- 19) 服部憲明, 宮井一郎. 脳卒中の病巣解析による予後予測の動向. 総合リハビリテーション. 2018;46(7):601-607
- 20) 三浦教一, 畠中めぐみ, 乙宗宏範, 藤本宏明, 平松佑一, 服部憲明, 宮井一郎. 在宅生活に活かすための短期入院集中リハビリテーション. 難病と在宅ケア. 2018;24(9):26-30.
- 21) 服部憲明, 宮井一郎. イメージングを活用したニューロリハビリテーションの現在と展望. **BIO Clinica** 2018;33(14):30-34
- 22) 河野悌司, 宮井一郎. 脳波バイオマーカーによる脳卒中患者の ADL 評価. **J Clinical Rehabilitation** 2019;28(1):81-84
- 23) 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;3(67):61-69.
- 24) 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.
- 25) 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.
- 26) 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.
- 27) 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.
- 28) 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.
- 29) 藤本宏明, 三原雅史, 宮井一郎. NIRS : 機能回復 . **Clinical Rehabilitation**. 2019;28(13):1238-1243.
- 30) 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) Hattori N, Otomune H, Fujimoto H, Hatakenaka M, Yagura H, Mihara M, Mochizuki H, Miyai I. Correlation between progression of ataxia and cerebellar degeneration detected by mr spectroscopy in spinocerebellar degeneration. 23th World Congress of Neurology, Sep 17, 2017, Kyoto,

Japan.

- 2) **Hatakenaka M, Furukawa J, Teramae T , Jino A, Hiramatsu Y, Hattori1 N, Kawano T, Otomune H, Fujimoto H, Yagura H, Gloger M, Noda T, Miyai I, Morimoto J. Optimizing neurorehabilitation for stroke using an exoskeleton robot. 23th World Congress of Neurology, Sep 17, 2018, Kyoto, Japan**
- 3) **Kawano T, Hattori N, Uno Y, Hatakenaka M, Yagura H, Fujimoto H, Yoshioka T, Nagasako M, Otomune H, Kitajo K, Miyai I. Electroencephalogram phase synchrony correlates with post-stroke upper limb motor impairment. 23th World Congress of Neurology, Sep 17, 2018, Kyoto, Japan.**
- 4) **Otomune H, Hattori N, jimoto H, Nagasako M, Yoshioka T, Hatakenaka H, Yagura H, Mihara M, Miyai I, Omori T, Mochizuki H. Comparing and approximating the data of kinect and 3d motion capture analysis for gait. 23th World Congress of Neurology, Sep 19, 2018, Kyoto, Japan.**
- 5) **Kawano T, Hattori N, Uno Y, Hatakenak M, Yagura H, Fujimoto H, Yohioka T, Nagasako M, Kitajo K, Otomune H, Miyai I. Electroencephalogram phase synchrony reflects the clinical status of the post stroke aphasia. 47th Society for Neuroscience, Nov 11, 2017, Washington DC, USA.**
- 6) **Hattori N, Shibata K, Hatakenaka M, Kawano T, Yagura H, Sasaki Y, Watanabe T, Kawato M, Mochizuki H, Miyai I. Decoding neurofeedback training to improve hemiparesis after stroke-a pilot study. Real-time functional imaging and neurofeedback conference (rtFIN2017). Nov 27, Nara,**

Japan.

- 7) **Kawano T, Hattori N, Uno Y, Hatakenak M, Yagura H, Fujimoto H, Yoshioka T, Nagasako M, Otomune H, Kitajo K, Miyai I. Assessments of post-stroke aphasia and recovery with the resting state EEG phase synchrony index. Real-time functional imaging and neurofeedback conference (rtFIN2017). Nov 30, Nara, Japan.**
- 8) **Fujimoto H, Mihara M, Hattori N, Otomune H, Hiramatsu Y, Hatakenaka M, Yagura H, Kawano T, Yoshioka T, Nagasako M, Mochizuki H, Miyai I. fNIRS-mediated neurofeedback for cerebella ataxia: potential for augmenting rehabilitation outcome. Real-time functional imaging and neurofeedback conference (rtFIN2017). Dec 1, Nara, Japan**
- 9) **Kogami H, An Q, Yang N, Yamakawa H, Tamura Y, Yamashita A, , Asama H, Shimoda S, Yamasaki H, Itkonen M, Alnajjar FS, Hattori N, Kinomoto M, Takahashi K, Fujii T, Otomune H, Miyai I. Effect of Physical Therapy on Muscle Synergy Structure during Standing-up Motion of Hemiplegic Patients. International Conference on Robotics and Automation, Brisbane, Australia, 2018/5/22**
- 10) **Kogami H, An Q, Yang N, Yamakawa H, Tamura Y, Yamashita A, Asama H, Shimoda S, Yamasaki H, Itkonen M, Alnajjar F, Hattori N, Kinomoto M, Takahashi K, Fujii T, Otomune H, Miyai I. Muscle Activity Analysis of Physical Therapist Intervention during Standing-up Motion of Hemiplegic**

Patients. CogRob-CoRo Joint Workshop, Brisbane, Australia, 2018/5/22

- 11) Kawano T, Hattori N, Uno Y, K, Hatakenaka M, Yagura H, Fujimoto H, Yoshioka T, Nagasako M, Otomune H, Kitajo K, Miyai I. Comparison of EEG synchrony measures for post-stroke neurorehabilitation. IEEE SMC conference 2018, Miyazaki, 2018/10/7
- 12) Miyai I. Asian Attitude of Neurorehabilitation from Medical Viewpoint International conference on neurorehabilitation 2018, Pisa, Italy, 2018/10/16
- 13) Mihara M, Fujimoto H, Otomune H, Hattori N, Watanabe Y, Kawano T, Hatakenaka M, Yagura H, Miyai I, Mochizuki H "Effect of the Gait Imagery Related Supplementary Motor Area Facilitation Using Functional Near Infrared Spectroscopy Mediated Neurofeedback on Post Stroke Balance and Upper Limb Function. 2018 American society of neurorehabilitation annual meeting, San Diego 2018/11/2
- 14) Okazaki Y, Hattori N, Kawano T, Hatakenaka M, Miyai I, Kitajo K. Flexible brain networks during stroke recovery. 48th annual meeting of society for neuroscience, San Diego 2018/11/3
- 15) Kawano T, Hattori N, Uno Y, Hatakenaka M, Yagura H, Fujimoto H, Yoshioka T, Nagasako M, Otomune H, Mochizuki H, Kitajo K, Otomune H, Miyai I. Assessment of neural networks related to post-stroke aphasia with the EEG phase synchrony index. 48th annual meeting of society for neuroscience, San Diego, 2018/11/7
- 16) Kogami H, Yang N, An Q, Yamakawa H, Tamura Y, Yamasaki H, Itkonen M, Alnajjar FS., Shimoda S, Hattori N, Kinomoto M, Takahashi K, Fujii T, Otomune H, Miyai I, Yamashita A, Asama H. Effect of Physical Therapy on the Joint Angle during Standing-up Motion of Hemiplegic Patients. The 2nd International Symposium on Embodied-Brain Systems Science (EmboSS 2018), Osaka, 2018/12/6
- 17) An Q, Kogami H, Yang N, Yamakawa H, Tamura Y, Yamasaki H, Itkonen M, Shibata-Alnajjar F, Shimoda S, Hattori N, Kinomoto M, Takahashi K, Fujii T, Otomune H, Miyai I, Yamashita A, Asama H. Rehabilitation Intervention of Physical Therapists Improves Muscle Synergy during Standing-up Motion of Stroke Patients. The 2nd International Symposium on Embodied-Brain Systems Science (EmboSS 2018), Osaka, 2018/12/6
- 18) 宮井一郎. 脳卒中後の運動機能回復における **Neuromodulation** の役割. 第 9 回日本ニューロリハビリテーション学会学術集会, 盛岡, 2018/5/12.
- 19) 平松佑一、服部憲明、藤本宏明、乙宗宏範、畠中めぐみ、矢倉一、宮井一郎. 脊髄小脳変性症における重症度の違いが短期集中リハビリテーションに与える影響. 第 9 回日本ニューロリハビリテーション学会学術集会. 2018 年 5 月 12 日. 盛岡.
- 20) 河野悌司, 服部憲明, 畠中めぐみ, 宇野裕, 矢倉一, 藤本宏明, 乙宗宏範, 北城圭一, 宮井一郎. 脳卒中後の失語症評価における脳波位同期の有用性. 第 9 回日本ニューロリハビリ

- ーション学会学術集会. **2018年5月12日**. 盛岡.
- 21)** 宮井一郎. 脳卒中後の運動機能回復促進に対する生体信号の活用. 第**59**回日本神経学会学術大会, 札幌, **2018/5/25**
- 22)** 河野悌司, 服部憲明, 畠中めぐみ, 宇野裕, 矢倉一, 藤本宏明, 吉岡知美, 長廻倫子, 乙宗宏範, 北城圭一, 宮井一郎. 脳波位相同期による脳卒中後の失語症評価. 第**59**回日本神経学会学術大会. **2018年5月25日**. 札幌.
- 23)** 畠中めぐみ, 古川淳一郎, 寺前達也, 神尾昭宏, 平松佑一, 服部憲明, 乙宗宏範, 藤本宏明, 河野悌司, 河原田倫子, 吉岡知美, 矢倉一, 野田智之, 宮井一郎, 森本淳. 脳卒中患者に対する上肢外骨格ロボット端末適用の臨床的検証. 第**55**回日本リハビリテーション医学会学術集会, 福岡, **2018/6/28**
- 24)** 宮井一郎. 脳卒中後の機能回復のバイオマーカーとそのモデレーション. 第**55**回日本リハビリテーション医学会学術集会, 福岡, **2018/6/30**
- 25)** 河野悌司, 服部憲明, 畠中めぐみ, 宇野裕, 矢倉一, 藤本宏明, 吉岡知美, 長廻倫子, 北城圭一, 宮井一郎. 脳卒中後の運動回復における脳波位相同期指数の有用性に関する検討. 第**55**回日本リハビリテーション医学会学術集会. **2018年6月29日**. 福岡.
- 26)** 平松佑一, 服部憲明, 乙宗宏範, 藤本宏明, 畠中めぐみ, 矢倉一, 宮井一郎. 脊髄小脳変性症・多系統萎縮症に対する短期集中リハビリ効果の重症度別検討. 第**55**回日本リハビリテーション医学会学術集会. **2018年6月29日**. 福岡.
- 27)** 矢倉一, 宮井一郎, 畠中めぐみ, 河野悌司, 藤本宏明, 吉岡知美, 長廻倫子, 乙宗宏範. 回復期リハビリテーション病棟へ入院した脳卒中患者の再発例の転帰. 第**55**回日本リハビリテーション医学会学術集会. **2018年6月30日**. 福岡.
- 28)** 宮井一郎. 脳卒中の回復期リハビリテーション. 大阪脳卒中ネットワーク **10**周年記念市民公開講座、大阪 **2018/10/28**
- 29)** 宮井一郎. ニューロリハビリテーションは機能回復の生物学的運命を変えることができるか. ニューロリハビリテーション シンポジウム **2018**「介入研究のフロンティア」. **2018年11月17日**. 東京.
- 30)** 宮井一郎. 神経リハビリテーションの現状と課題. 滋賀脳神経疾患治療研究会, 滋賀, **2018/12/7**
- 31)** 河野悌司, 服部憲明, 宇野裕, 畠中めぐみ, 矢倉一, 藤本宏明, 吉岡知美, 長廻倫子, 乙宗宏範, 望月秀樹, 北城圭一, 宮井一郎. 脳波位相同期指数による脳卒中後の失語症評価. 第**45**回日本リハビリテーション医学会近畿地方会学術集会 **2019年3月9日**大阪
- 32)** 藤本宏明, 乙宗宏範, 畠中めぐみ, 平松佑一, 河野悌司, 矢倉一, 服部憲明, 宮井一郎. 脊髄小脳変性症患者に対するリハビリテーション治療による上肢巧緻運動障害の評価法についての検討. 第**45**回日本リハビリテーション医学会 近畿地方会学術集会. **2019年3月9日** 大阪
- 33)** 平松佑一, 藤本宏明, 乙宗宏範, 畠中めぐみ, 矢倉一, 服部憲明, 宮井一郎. 脊髄小脳変性症・多系統萎縮症に対する短期集中リハビリテーションが活動や参加に与える効果. 第**45**回日本リハビリテーション医学会 近畿地方会学術集会 **2019年3月9日** 大阪
- 34)** 三浦教一, 畠中めぐみ, 藤本宏明, 平松佑一,

- 乙宗宏範, 河野悌司, 矢倉一, 服部憲明, 宮井一郎. **Goal Attainment Scale(GAS)**をリハビリテーション目標設定に導入した脊髄小脳変性症の1例. 第45回日本リハビリテーション医学会 近畿地方会学術集会 2019年3月9日大阪
- 35) 森和実, 平松佑一, 藤本宏明, 乙宗宏範, 畠中めぐみ, 高橋幸治, 服部憲明, 宮井一郎. **Goal Attainment Scale(GAS)**を歩容の改善の定量化に活用した脊髄小脳変性症患者の1例. 第45回日本リハビリテーション医学会 近畿地方会学術集会 2019年3月9日大阪
- 36) 藤田暢一, 藤本宏明, 乙宗宏範, 平松佑一, 畠中めぐみ, 服部憲明, 宮井一郎. 短期集中リハビリテーション治療と自宅訪問指導によって、転倒が長期に予防できた脊髄小脳変性症の一例 第45回日本リハビリテーション医学会 近畿地方会学術集会 2019年3月9日大阪
- 37) 神尾昭宏, 畠中めぐみ, 服部憲明, 宮井一郎. 脳卒中後片麻痺に対する随意運動介助型電気刺激装置(IVES)併用下課題指向型アプローチの経験. 第45回日本リハビリテーション医学会 近畿地方会学術集会. 2019年3月9日大阪
- 38) 宮井一郎. 脳機能計測と脳卒中リハのパラダイムシフト. 高崎健康福祉大学 公開講座 脳機能計測とニューロリハビリテーション - 神経科学の最新の知見と研究の進むべき道 -. 2019年3月14日. 群馬.
- 39) 服部憲明, 小久保香江, 平松佑一, 藤本宏明, 河野悌司, 畠中めぐみ, 矢倉一, 望月秀樹, 宮井一郎. 脳梗塞患者の心理特性と片麻痺回復の関連について 第44回日本脳卒中学会学術集会 2019年3月23日 神奈川.
- 40) 宮井一郎. 脳卒中リハビリテーションにおけるバイオマーカーの活用. 第44回日本脳卒中学会学術集会 シンポジウム「脳の可塑性から考える脳卒中リハビリテーション」. 2019年3月22日. 神奈川.
- 41) 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.**
- 42) 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.**
- 43) 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.**
- 44) 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.**
- 45) 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.
- 46) Okamoto T , Sonoda S , Miyai I. "Kaifukuki
Rehabilitation Ward" in Japan. ISPRM2019.
2019/6/12, Kobe.
- 47) 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
- 48) 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
- 49) Kawano T, Hattori N, Uno Y, Hatakenaka M,
Yagura H, Fujimoto H, Yoshioka T,
Nagasako M, Otomune H, Mochizuki H,
Kitajo K, Miyai I. Electroencephalographic
synchorny measure reflects recovery of
post-stroke aphasia. 49th annual meeting of
society for neuroscience, 2019/10/20,
Chicago, USA
- 50) 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
- 51) 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
- 52) 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
- 53) 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.
- 54) 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.
- 55) 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.
- 56) 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.

- 57) 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, 淺間一. 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

- 58) 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、および3軸加速度計を用いた失調性歩行の定量的評価

研究分担者：吉田邦広¹⁾、桑原聡²⁾、高橋祐二³⁾、佐々木秀直⁴⁾、水澤英洋³⁾、松嶋聡^{5),6)}

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、5) 信州大学医学部内科学第三講座、6) JA 厚生連鹿教湯三才山リハビリテーションセンター鹿教湯病院脳神経内科

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 ± 12.7 歳、評価時年齢 66.4 ± 13.4 歳、罹病期間 13.4 ± 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い。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。

3軸加速度計を用い、10m歩行における加速度データから得られた、歩行速度・ステップ長・ケイデンス、規則性と対称性、ならびに動揺の程度を基本的な歩行パラメータとして失調性歩行の評価を行った。2019年末の時点で初回計測データの解析対象となったのは健常群58名と患者群103名(SCA31:24名、SCA6:19名、MSA-C:18名、IDCA(probable例とpossible例の合計):19名、その:23名)であった。また、SCA6:11名、SCA31:15名、MSA-C:16名の時系列データを収集し、最長フォローアップ期間はそれぞれ4.8年、4.9年、2.3年であった。患者群の初回計測データを用いて主成分分析を行うことにより、失調性歩行を特徴づける主成分を得ることができ、その主成分負荷量と各被験者の歩行パラメータから、失調性歩行の重症度評価法としての主成分得点値を計算が可能となった。また時系列データの解析から、計測した各歩行パラメータの平均年時変化量を算出した。その変化量は歩行速度で1年あたり、SCA6群で -0.02m/s 、SCA31群で -0.04m/s 、MSA-C群で -0.14m/s であった。MSA-C群では他の病型と比して有意に歩行速度の低下は速く、病型間の差異を定量化することができた。歩行機能に注目した自然史の検討はこれまでほとんどなく、基本的な歩行パラメータの平均年次変化量はそのための重要なデータとなり得る。

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¹⁾。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。

並行して、3軸加速度計を用いて、脊髄小脳変性症・多系統萎縮症患者における失調性歩行の特徴の解明と重症度評価法の開発を行う。

B. 研究方法

IDCA 診断基準¹⁾にて probable IDCA の基準を満たす患者を対象とした。本研究班の班員を中心に、小脳失調症患者の診療を行っている脳神経内科医に調査を依頼した。加えて、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)。

3軸加速度計による失調性歩行の重症度評価に関しては、10m 歩行における加速度データから、歩行速度・ステップ長・ケイデンスに加えて上下・前後方向の歩行規則性と対称性、ならびに上下・左右・前後方向の動揺の程度を算出した³⁾。初回計測に加え、一部の患者群では約 6 ヶ月ごとに複数回計測データを得た。患者群の初回計測データを用いて主成分分析を行うことにより、失調性歩行の重症度評価に有用な主成分、ならびにそれをもとにした主成分得点値を得た⁴⁾。時系列データの解析から、計測した各歩行パラメータの平均年時変化量を算出した。

(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 2667)。

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(特定の遺伝性病型)と判明し、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 ± 12.7 歳であり、評価時年齢は 66.4 ± 13.4 歳、罹病期間は 13.4 ± 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。

3軸加速度計による失調性歩行の重症度評価に関しては、2019 年末の時点で初回計測データの解析対象となったのは健常群 58 名と患者群 103 名(SCA31: 24 名、SCA6: 19 名、MSA-C: 18 名、IDCA (probable 例と possible 例の合計): 19 名、その他: 23 名)であった。SCA6: 11 名、SCA31: 15 名、MSA-C: 16 名の時系列

データを収集し、最長フォローアップ期間はそれぞれ 4.8 年、4.9 年、2.3 年であった。初回計測データを用いた主成分分析では、健常群のデータからは既報に沿ったパラメータと同様に歩行速度、ステップ長を中心とした主成分、ケイデンスを中心とした主成分、規則性を中心とした主成分、そして対称性を中心とした主成分の 4 つの独立した主成分が得られた⁴⁾。一方、患者群のデータからは 2 つの独立した主成分が得られ、そのうち 1 つの主成分における主成分負荷量と患者群に属する各被験者の歩行パラメータから個別に計算される主成分得点値は、SARA や罹病期間と有意に強い相関を示し、失調性歩行の特徴を表す主成分と考えられた⁴⁾。その主成分負荷量から、歩行速度が低いほど、ステップ長が短いほど、規則性が低いほど、そして動揺性では左右方向の動揺性が相対的に大きいほど、失調性歩行は重度であると評価でき、主成分得点値は連続変数による失調性歩行の重症度評価指標の 1 つになると考えられた。

時系列データについては、フォローアップできた患者群の数から SCA6、SCA31、MSA-C を中心に解析した。各歩行パラメータの初回計測値と、初回計測日からの経過年数を固定効果とし、被験者要因を変量効果とした線形混合モデルを用いて各歩行パラメータの平均年次変化量を推定した。歩行速度は 1 年あたり、SCA6 群で-0.02m/s、SCA31 群で-0.04m/s、MSA-C 群で-0.14m/s であった。MSA-C 群では他の 2 つの病型と比較して有意に歩行速度の変化量は多く、病型ごとの進行速度の差異を表していると考えられた。さらに、SCA6 群では有意なケイデンスの年次変化量が得られた (-1.0 steps/min) のに対し、SCA31 群ではケイデンスの年次変化量は統計学的に有意ではなかった一方、ステップ長の年次変化量は有意であった (-0.02m)。

D. 考察

海外で報告されている sporadic adult-onset ataxia (SAOA) と比較すると²⁾、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。

3 軸加速度計による失調性歩行の重症度評価に関しては、連続変数を用いた評価指標として主成分得点値は 1 つの評価指標とはなり得るが、SARA よりも鋭敏な評価指標であるかどうかは検証必要である。しかし、これにはかなりまとまった数の患者群における検証が必要であり、平均年次変化量の病型ごとの相違 (SCA6 ではケイデンスが有意に変化するが、SCA31 ではそれほどはっきりした変化ではない) も考えると、そもそも SCA6 と SCA31 の間でさえ、鋭敏さという点のみに主眼を置くと同一の評価指標でよいのかという疑問もある。実際、本研究で得られた失調性歩行を特徴づける主成分においても、主成分負荷量の値をみると cadence の寄与は相対的に低いため、主成分得点値を用いた経時変化を追う際も SCA31 群では比較的直線的な変化を示した一方、SCA6 群では単一のパラメータ、特にケイデンスと比較して主成分得点値の優位性を示すことは困難であった。これらから、主成分

得点値は幅広い運動失調症において、失調性歩行に関する平均的な一定の評価指標となりうる可能性は高いが、各病型に特化したものとは言い難く、目的に応じた評価指標としての性能評価は必要と思われた。一方、本研究で推定した各歩行パラメータの平均年次変化量は、患者群内の各被験者における初回計測データを加味しているため、被験者ごとに異なる身体的な条件や初回測定時点での罹病期間といった条件もある程度調整した上での値と言える。それを踏まえて、例えば歩行速度の平均年次変化量を検討すると、MSA-C 群で有意に低下速度が速く、病型ごとの失調性歩行の進行速度の違いを表現していると考えられた。これまで、自然史研究でも歩行速度をはじめとした歩行機能を直接的に計測した報告は乏しく、今後はこのような視点からの自然史評価も重要と考えられた。本研究で得られた成果はそのために基礎的なデータとなり得ると考えられた。

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。

3 軸加速度計による失調性歩行の重症度評価に関しては、主成分分析により失調性歩行に特徴的な主成分が得られたことは、多変量として得られる歩行パラメータを統一的に理解し、連続変数を用いた失調性歩行の重症度評価指標となり得る。各種計測パラメータの平均年時変化量は、対象となった疾患群における歩行機能に着目した自然史という点で有用な情報となる。

[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 Sic* 2018; 384: 30-35.

- 2) Klockgether T. Sporadic adult-onset ataxia. *Handb Clin Neurol* 2018; 155: 217-225.
- 3) Matsushima A, Yoshida K, Genno H, Murata A, Matsuzawa S, Nakamura K, Nakamura A, Ikeda SI. Clinical assessment of standing and gait in ataxic patients using a triaxial accelerometer. *Cerebellum Ataxias* 2015; 2: 9.
- 4) Matsushima A, Yoshida K, Genno H, Ikeda SI. Principal component analysis for ataxic gait using a triaxial accelerometer. *J Neuroeng Rehabil* 2017; 14(1): 37.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Nakamura K, Yoshida K, Matsushima A, Shimizu Y, Sato S, Yahikozawa H, Ohara S, Yazawa M, Ushiyama M, Sato M, Morita H, Inoue A, Ikeda S. Natural history of spinocerebellar ataxia type 31: a 4-year prospective study. *Cerebellum* 16(2): 518-524, 2017.
- 2) Satake T, Yamashita K, Hayashi K, Miyatake S, Tamura-Nakano M, Doi H, Furuta Y, Shioi G, Miura E, Takeo YH, Yoshida K, Yahikozawa H, Matsumoto N, Yuzaki M, Suzuki A. MTCL1 plays an essential role in maintaining Purkinje

- neuron axon initial segment. *EMBO J* 36(9):1227-1242, 2017.
- 3) Matsushima A, Yoshida K, Genno H, Ikeda S. Principal component analysis for ataxic gait using a triaxial accelerometer. *J NeuroEng Rehabil* 14: 37, 2017.
 - 4) Yoshida K, Matsushima A, Nakamura K. Inter-generational instability of inserted repeats during transmission in spinocerebellar ataxia type 31. *J Hum Genet* 62(10):923-925, 2017.
 - 5) Yoshinaga T, Nakamura K, Ishikawa M, Yamaguchi T, Takano K, Wakui K, Kosho T, Yoshida K, Fukushima Y, Sekijima Y. A novel frameshift mutation of *SYNE1* in a Japanese family with autosomal recessive cerebellar ataxia type 8. *Hum Genome Variat* 4: 17052, 2017.
 - 6) Yoshida K, Kuwabara S, Nakamura K, Abe R, Matsushima A, Beppu M, Yamanaka Y, Takahashi Y, Sasaki H, Mizusawa H, on behalf of The Research Group on Ataxic Disorders. Idiopathic cerebellar ataxia (IDCA): Diagnostic criteria and clinical analyses of 63 Japanese patients. *J Neurol Sci* 384: 30-35, 2018.
 - 7) 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* 24 (9): 17-20, 2018.
 - 8) Hashimoto T, Muralidharan A, Yoshida K, Goto T, Yako T, Baker KB, Vitek JL. Neuronal activity and outcomes from thalamic surgery for spinocerebellar ataxia. *Ann Clin Translation Neurol* 5(1): 52-63, 2018.
 - 9) Yahikozawa H, Miyatake S, Sakai T, Uehara T, Yamada M, Hanyu N, Futatsugi Y, Doi H, Koyano S, Tanaka F, Suzuki A, Matsumoto N, Yoshida K. A Japanese family of spinocerebellar ataxia type 21: clinical and neuropathological studies. *Cerebellum* 17:525-530, 2018.
 - 10) Tsukahara A, Yoshida K, Matsushima A, Ajima K, Kuroda C, Mizukami N, Hashimoto M. Effects of gait support in patients with spinocerebellar degeneration by a wearable robot based on synchronization control. *J NeuroEng Rehabil* 15: 84, 2018.

2.学会発表

発表者名.題名.学会名.発表地,発表日.

- 1) Hashimoto T, Yoshida K, Goto T, Yako T, Muralidharan A, Baker KB, Vitek JL. Comparison of the effect of thalamic DBS/coagulation on tremor and thalamic neuronal activity in spinocerebellar ataxia and essential tremor. 21st INTERNATIONAL CONGRESS OF PARKINSON'S DISEASE AND MOVEMENT DISORDERS. Vancouver, 2017.6.7.
- 2) Tsukahara A, Yoshida K, Matsushima A, Ajima K, Kuroda C, Mizukami N, Hashimoto M. Evaluation of walking smoothness using wearable robotic system curara® for spinocerebellar degeneration patients. 15th International Conference on Rehabilitation Robotics 2017 (ICORR2017), London, 2017.7.19.
- 3) Matsushima A, Yoshida K, Genno H, Ikeda S. Gait analysis in SCA6 and SCA31 with a triaxial accelerometer. XXIII World

- Congress of Neurology. Kyoto, 2017.9.17.
- 4) Kondo Y, Miyazaki D, Nakamura K, Sato S, Ohara S, Yamaguchi T, Ishikawa M, Wakui K, Kosho T, Fukushima Y, Sekijima Y, Yoshida K. Clinical and molecular analyses on two Japanese families with spinocerebellar ataxia type 23. XXIII World Congress of Neurology. Kyoto, 2017.9.17.
 - 5) Yoshinaga T, Hineno A, Nakamura K, Yamaguchi T, Yoshida K, Kosho T, Sekijima Y. The broad symptoms with genetically identified episodic ataxia type 2 in a family. XXIII World Congress of Neurology. Kyoto, 2017.9.17.
 - 6) Takahashi Y, Ishikawa K, Ugawa Y, Onodera O, Kira J, Kuwabara S, Sasaki H, Sobue G, Takashima H, Takiyama Y, Takeda A, Tsuji S, Nakashima K, Miyai I, Yoshida K, Mizusawa H. Japan Consortium of Ataxias (J-CAT): a cloud-based national registry for degenerative ataxias providing framework for genetic diagnosis and prospective natural history researches. XXIII World Congress of Neurology. Kyoto, 2017.9.17.
 - 7) 吉田邦広. 皮質性小脳萎縮症とは何か. 第 35 回日本神経治療学会総会. 大宮, 2017.11.16.
 - 8) 矢彦沢裕之, 宮武聡子, 酒井寿明, 上原剛, 山田光則, 羽生憲直, 二木保博, 土井宏, 児矢野繁, 田中章景, 鈴木厚, 松本直通, 吉田邦広. SCA21 家系の臨床的特徴と病理所見. 第 59 回日本神経学会学術大会. 札幌, 2018.5.23.
 - 9) Matsushima A, Yoshida K, Genno H. Quantitative measurement of ataxic gait with a triaxial accelerometer: for clinical application. 第 59 回日本神経学会学術大会. 札幌, 2018.5.23.
 - 10) 吉田邦広. 運動失調症の診察法と補助診断. SCD・MSA の診断と療養指導 (EC-17, 教育コース 17). 第 59 回日本神経学会学術大会. 札幌, 2018.5.25.
 - 11) 近藤恭史, 佐藤俊一, 大原慎司, 鈴木絵美, 中村勝哉, 宮崎大吾, 山口智美, 石川真澄, 涌井敬子, 古庄知己, 福嶋義光, 関島良樹, 吉田邦広. 新規 PDYN 変異が見出された脊髄小脳変性症 23 型 2 家系の臨床的、細胞生物学的検討. 日本人類遺伝学会第 63 回大会. 横浜, 2018.10.11.
 - 12) 松嶋聡, 吉田邦広, 源野広和. 歩行能力に注目した SCA6, SCA31, MSA-C における経時変化と予後予測. 第 36 回日本神経治療学会学術集会. 東京, 2018.11.25.
 - 13) 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.
 - 14) 吉田邦広. 神経疾患に対するロボティックウェア curara® の実用化研究. 神経リハビリテーションにおける神経可塑性とその誘導法 (シンポジウム 33). 第 60 回日本神経学会学術大会. 大阪, 2019.5.25.
 - 15) 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: 非線形数値モデルによる検討. 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¹⁾、佐藤 洋子²⁾

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) Sato Y, Kanatani Y. A comparative analysis of demographic information among 12 neural intractable diseases in a national registry of a rare disease in Japan. *J Genet Syndr Gene Ther.* 2018, 9: p47.
- 3) Kanatani Y, Tomita N, Sato Y, Eto A, Omoe H, Mizushima H. National Registry of Designated Intractable Diseases in Japan: Present Status and Future Prospects. *Neurologia medico-chirurgica*, 2017; 57(1): p1-7.

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.

運動失調症研究班におけるデータ分析方法の検討

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

わが国における難病対策を進める上で、患者数や臨床像、自然歴などの疫学的情報を明らかにすることは極めて重要である。本研究班においては、平成 29 年に疫学分科会が設置され、今後の患者数推計の方法の検討および J-CAT を基盤とする自然歴調査でのデータ分析方法について検討を行った。

有病率の推定に関しては、これまで用いられた臨床調査個人票の活用は難しい可能性が高く、J-CAT の遺伝子検査を含めた全国疫学調査などの代替方法を検討する必要があると考えられた。また自然歴研究に関しては、アウトカムによって追跡プロトコルの設定を行い、それに合わせた統計解析方法の選択が重要になること、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、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と考えられた。

A. 研究目的

わが国における難病対策を進める上で、患者数や臨床像、自然歴などの疫学的情報を明らかにすることは極めて重要である。本邦における脊髄小脳変性症（SCD）の有病率は人口 10 万人あたり 18.5 人と推定され、内訳としては遺伝性が約 1/3、孤発性が約 2/3 を占めるとされる¹⁾。本研究班としては今後も有病率の推定や自然歴等の最新の疫学的データの把握を定期的に行っていく必要があると考えられる。

運動失調症の患者登録・自然歴調査 J-CAT(Japan Consortium of ATaxias)においては、2016 年 12 月より登録数が順調に増え、重要な病型については分科会が設置され、今後自然歴研究が予定されている。有病率の推定や自然歴に関する先行研究の結果に基づき、本研究班で検討される疫学的データ分析への応用の可能性について考察したので報告する。

B. 研究方法

患者数推計に関する国内外の先行研究の事例を集積することに加えて、現在わが国で利用できるデータとその分析によって得られる結果からわが国の脊髄小脳変性症の全体像の推計の可能性について検討を行った。また J-CAT において現在患者レジストリが行われており、そのデータの活用の可能性について検討を行うとともに、今後行われる自然歴調査について追跡方法、登録内容、脱落率減少のための検討、さらには欠測値の取扱い方法についてまとめ、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

1) 患者数の推計方法の検討

わが国における運動失調症の患者数推計の先行研究としては、大きく全国調査と地域疫学研究に分けられる。全国調査としては、1994年に報告された全国疫学調査がある。全国6,148診療科を対象とし回答率60.3%のデータに基づく結果としてSCDの有病率は4.5/100,000人であった²⁾。その後、臨床調査個人票に基づく結果が2008年に報告されている¹⁾。2002年度の23,483名の申請があった中で11,691名の登録データの分析結果では、SCAの有病率18.5/100,000人であった。また、地域疫学研究として、鳥取県での悉皆調査の結果、年齢・性での調整後のSCAの有病率は12.6/100,000人と報告され³⁾、北陸地方で行われた調査では、常染色体優性遺伝の有病率が12.6/100,000人と報告されている⁴⁾。

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

2) 自然歴研究における分析方法の検討

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

同じくEUROSCAのデータで、各病型の生命予後に関する検討も報告されている⁷⁾。17の運動失調センターから登録されたSCA1,SCA2,SCA3,SCA6の患者計525名を対象に、総死亡をエンドポイントとして最大10年間の追跡が行われている。各genotypeの10年累積生存率をKaplan-Meier曲線で示し、Cox比例ハザードモデルを用いて各genotypeにおける生命予後規定要因の検討を行っている。SCA1では初年度年齢、嚥下障害の有無とSARA scoreが、SCA2では初年度年齢、CAGリピート長とSARA scoreが、SCA3では初年度年齢、ジストニア有、CAG長、SARA scoreと年齢とCAG長の交互作用項が、SCA6では初年度年齢とSARA scoreが生命予後の規定要因であった。また、ノモグラムに基づく予後予測スコアの作成も行われていた。

3) 欠測定の取扱い方法の検討

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⁸⁾。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多く用いられるようになってきている。

D. 考察

1) 患者数の推計方法について

疫学分科会としての活動内容として、現在、国立保健医療科学院で2004年～2010年の臨床調査個人票に基づくSCDの有病率・罹患率の推定を行っている。臨床調査個人票は、難病法に基づいて国が指定した難病(指定難病)に対して医療費の公費負担が行われており、その受給者数は有病患者数の一指標である。ただし、いくつか解釈の上での注意点がある。一つは、後期高齢者医療制度や障害者医療費助成制度などの利用で難病患者がすべて特定疾患医療受給制度による医療を受給しているわけではない点である。また、都道府県により医療受給者証の交付基準が一律ではない点にも注意が必要である。さらに平成27年1月以降において新たに指定難病として特定医療の対象となる症例については、運動失調症の重症度基準として「Modified Rankin Scale, 食事・栄養, 呼吸のいずれかが3度以上」を満たす必要が生じたことから、この基準を満たす症例のデータのみが登録されることとなり、従来のように診断がついた全ての症例を把握することはできないという課題がある。

他に全国疫学調査という方法があるが、患者数推計の妥当性が高い結果が得られる一方で、脊髄小脳変性症を診療している全ての医療機関で遺伝子検査が行われているわけではないため、郵送による二次調査では詳細な病型についての情報が得られにくい可能性があること、調査者の作業負担が大きいこと、作業委託を考慮する場合の費用的負担が大きいことが課題となっている。

本研究班で行われている運動失調症の患者

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

2) 自然歴研究における分析方法について

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

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

3) 欠測定の取扱い方法の検討

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などが挙げられ、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

本研究班において平成 29 年度疫学分科会

が設置され、今後の患者数推計の方法の検討およびJ-CATのデータ分析および自然歴調査での分析方法について検討を行った。

有病率の推定に関しては、今後は臨床調査個人票の活用は難しい可能性が高く、J-CATの遺伝子検査を含めた全国疫学調査などの代替方法を検討する必要があると考えられた。また自然歴研究に関しては、アウトカムによって追跡プロトコルの設定を行い、それに合わせた統計解析方法の選択が重要になること、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、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と考えられた。

【参考文献】

- 1) Tsuji S, Onodera O, Goto J, et al. Sporadic ataxias in Japan--a population-based epidemiological study. *Cerebellum* 2008; 7: 189-197
- 2) Hirayama K, Takayanagi T, Nakamura R, et al. Spinocerebellar degenerations in Japan: a nationwide epidemiological and clinical study. *Acta Neurol Scand* 1994; 153: 1-22.
- 3) Mori M, Adachi Y, Kusumi M, et al. A genetic epidemiological study of spinocerebellar ataxias in Tottori prefecture, Japan. *Neuroepidemiology* 2001; 20: 144-149.
- 4) Shibata-Hamaguchi A, Ishida C, Iwasa K, et al. Prevalence of spinocerebellar degenerations in the Hokuriku district in Japan. *Neuroepidemiology* 2009; 32: 176-183.
- 5) Ruado L, Melo C, Silva MC, et al. The global epidemiology of hereditary ataxia and spastic paraplegia: a systematic review of prevalence studies. *Neuroepidemiology* 2014; 42: 174-83.
- 6) Jacobi H, du Montcel ST, Bauer P, et al. Long-term disease progression in spinocerebellar ataxia types 1, 2, 3, and 6: a longitudinal cohort study. *Lancet Neurol*. 2015; 14: 1101-8. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00202-1.
- 7) Diallo A, Jacobi H, Cook A, et al. Survival in patients with spinocerebellar ataxia types 1, 2, 3, and 6 (EUROSCA): a longitudinal cohort study. *Lancet Neurol*. 2018; 17: 327-334. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30042-5.
- 8) 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

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班 分担研究報告書

運動失調症患者登録・自然歴調査 J-CAT

研究分担者 高橋 祐二¹⁾、石川 欽也²⁾、宇川 義一³⁾、吉良 潤一⁴⁾、桑原 聡⁵⁾、佐々木 秀直⁶⁾、勝野 雅央⁷⁾、高嶋 博⁸⁾、瀧山 嘉久⁹⁾、辻 省次¹⁰⁾、花島 律子¹¹⁾、小野寺 理¹²⁾、吉田 邦広¹³⁾、阿部 康二¹⁴⁾、池田 佳生¹⁵⁾、田中 章景¹⁶⁾、水澤 英洋¹⁾

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 例から登録情報を活用して 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、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SCD232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, 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.* 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) 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
 - 6) 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
 - 7) 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
 - 8) 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
 - 9) 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.
 - 10) 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
 - 11) 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
 - 12) 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
 - 13) 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
 - 14) 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
 - 15) Yoshida K, Kuwabara S, Nakamura K, Abe R, Matsushima A, Beppu M, Yamanaka Y, Takahashi Y, Sasaki H, Mizusawa H. Idiopathic cerebellar ataxia (IDCA): Diagnostic criteria and clinical analyses of 63 Japanese patients. *J Neurol Sci.* 384; 30-35, 2018
 - 16) 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.* 387; 187-195, 2018
 - 17) 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 USA*, 115(28); 7428-7433, 2018
 - 18) Yoshida K, Kuwabara S, Nakamura K, Abe R, Matsushima A, Beppu M, Yamanaka Y, Takahashi Y, Sasaki H, Mizusawa H. Idiopathic cerebellar ataxia (IDCA): Diagnostic criteria and clinical analyses of 63 Japanese patients. *J Neurol Sci.*, 384; 30-35, 2018
 - 19) Zesiewicz TA, Wilmot G, Kuo SH, Perlman S, Greenstein PE, Ying SH, Ashizawa T, Subramony SH, Schmahmann JD, Figueroa KP, Mizusawa H, Schöls L, Shaw JD, Dubinsky RM, Armstrong MJ, Gronseth GS, Sullivan KL, Comprehensive systematic review summary: Treatment of cerebellar motor dysfunction and ataxia: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 90(10); 464-471, 2018
 - 20) 佐々木秀直、水澤英洋: 脊髄小脳変性症・多系統萎縮症診療ガイドライン 2018, 難病と在宅ケア, 日本プランニングセンター, 24(9); 9-11, 2018
 - 21) Hu Y, Hashimoto Y, Ishii T, Rayle M, Soga K, Sato N, Okita M, Higashi M, Ozaki K, Mizusawa H, Ishikawa K, Yokota T, Sequence configuration of spinocerebellar ataxia type 8 repeat expansions in a Japanese cohort of 797 ataxia subjects. *J Neurol Sci.* 382; 87-90,

2017

- 22) Aikawa T, Watanabe T, Miyazaki T, Mikuni T, Wakamori M, Sakurai M, Aizawa H, Ishizu N, Watanabe M, Kano M, Mizusawa H, Watase K, Alternative splicing in the C-terminal tail of Cav2.1 is essential for preventing a neurological disease in mice. *Hum Mol Genet.* 26(16); 3094-3104, 2017
- 23) Ishiguro T, Sato N, Ueyama M, Fujikake N, Sellier C, Kanegami A, Tokuda E, Zamiri B, Gall-Duncan T, Mirceta M, Furukawa Y, Yokota T, Wada K, Taylor JP, Pearson CE, Charlet-Berguerand N, Mizusawa H, Nagai Y, Ishikawa K, Regulatory Role of RNA Chaperone TDP-43 for RNA Misfolding and Repeat-Associated Translation in SCA31. *Neuron*, 94(1); 108-124.e7, 2017
- 24) Soga K, Ishikawa K, Furuya T, Iida T, Yamada T, Ando N, Ota K, Kanno-Okada H, Tanaka S, Shintaku M, Eishi Y, Mizusawa H, Yokota T, Gene dosage effect in spinocerebellar ataxia type 6 homozygotes: A clinical and neuropathological study. *J Neurol Sci*, 373; 321-328, 2017
- 25) 水澤英洋:基礎知識 脊髄小脳変性症とその分類. *Clin Neurosci*, 中外医学社, 35(9);1050-1052, 2017
- 26) 水澤英洋: (3)遺伝性脊髄小脳失調症, 内科学第11版 2017, 朝倉書店; 2158-2163, 2017
- 27) 水澤英洋: (4)家族性痙性対麻痺. 内科学第11版 2017, 朝倉書店; 2163, 2017
- 28) 水澤英洋: (5)Unverricht-Lundborg 病. 内科学第11版 2017, 朝倉書店; 2163, 2017
- 29) 水澤英洋: 451e 脊髄小脳失調症の分類. *ハリソン内科学* 第5版, *メディカル・サイエンス・インターナショナル*, 2(7); 2688-2693, 2017

【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
 - 3) 脊髄小脳変性症・多系統萎縮症診療ガイドライン作成委員会 (委員長 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 2018. 南江堂, 2018
 - 4) 高橋祐二, 水澤英洋: 11.脊髄小脳変性症. 神経変性疾患ハンドブック- 神経難病へのエキスパート・アプローチ, 南江堂; 187-200, 2018
 - 5) Kobayashi A, Kitamoto T, Mizusawa H: Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease. *Human Prion Disease. Handb Clini Neurol*, Elsevier BV; 207-218, 2018
 - 6) 高橋祐二, 水澤英洋: 5変性疾患. *Annual Review 神経* 2018, 中外医学社; 216-221, 2018
 - 7) 高橋祐二, 水澤英洋: 29.脊髄小脳変性症. *神経疾患最新の治療* 2018-2020, 南江堂; 196-199, 2018
 - 8) 高橋祐二, 水澤英洋: -1 遺伝子解析からわかってきたこと・わからないこと (小脳疾患における分子遺伝学の成果と課題). *運動失調症のみかた、考えかた-小脳と脊髄小脳変性症*, 中外医学社; 218-227, 2017
- ## 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. 60th Annual Meeting of the Japan Society of Neurology. Osaka, Japan, May 22-25, 2019
 - 1) Oda S, Saitoh Y, Yuji Takahashi Y, Mizusawa H, Japan Consortium of Ataxias. Exploration of Evaluation Tool for ADL by Historical Review in Hereditary SCD Patients. 60th 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 5th International Neuroimmunology, Neuroinfection and Cerebroinfection and Cerebrovascular Disease 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. 東科大学データ関連人材育成プログラム, 東京, 2019.10.2
 - 10) Oda S, Saitoh Y, Watanabe S, Takahashi Y, Mizusawa H, Japan Consortium of Ataxias. Availability of J-CAT for Nation-Wide Prospective Cohort Studies of Spinocerebellar Degeneration. 59th Annual Meeting of the Japan Society of Neurology. Sapporo, Japan, May 23-26, 2018
 - 11) SCD・MSA の診断と療育指導「遺伝性脊髄小脳変性症 Generic Spinocerebellar Degeneration(gSCD). 第 59 回日本神経学会学術大会, 札幌市, 2018.5.25
 - 12) Mizusawa H: Update on Ataxia. Teaching Course I-3: What's New in the Diagnosis of Movement Disorders 2. 16th Asian Oceanian Congress of Neurology (AOCN2018) Seoul Korea 2018.11.8
 - 13) Mizusawa H: Prism Adaptation Test (PAT)-A new quantitative test of cerebellar motor learning. 1th International Conference on Neuroscience, Neuroinformatics, Neurotechnology and Neuro-Psychopharmacology Bucharest Romania 2018.11.1
 - 14) Honda T, Bando K, Ypshida H, Yodu A, Kondo T, Yokota T, Ishikawa K, Mizusawa H, Nagao S, Hanakawa T, Kakei S: Relation of motor control with cerebellar motor learning in cerebellar degeneration. 第 41 回日本神経科学大会 神戸コンベンションセンター 神戸市 2018.7.26-29
 - 15) Mizusawa H: SCA31 -Is there any relation to ALS ?-. Department of Neurology Seminar. Shin Kong WHS Memorial Hospital, Taipei, 2017.5.20
 - 16) 水澤英洋: 脊髄小脳変性症 31 型 (SCA31) の発生機序について. 第 125 回ニューロサイエンス談話会. 札幌市, 2017.7.10
 - 17) Mizusawa H: Measuring cerebellar function: Development of objective evaluation methods for cerebellar function. Educational. Symposium, 第 40 回日本神経科学大会, 千葉市, 2017.7.21
 - 18) 水澤英洋: 運動失調症の克服 - プリズム順応テスト (PAT) と SCD・MSA 診断ガイドライン. 第 60 回神経内科懇話会, 東京, 2017.8.5
 - 19) 水澤英洋: 遺伝性脊髄小脳変性症の最近の知見. 特別講演, 第 14 回遺伝性神経難病ケア, 大阪市, 2017.8.19
 - 20) 水澤英洋: 昔難病、現在は治療可能 神経難病に挑む -明るい未来に向けて-. 市民公開講座, 第 58 回日本神経学会学術大会, 第 23 回世界神経学会議, 京都, 2017.9.3
 - 21) Mizusawa H: ALS-TOP43 may be cured with SCA31 related RNA repeats. 142nd annual meeting of the American Neurological Association. San Diego, America 2017.10.16
 - 22) 高橋祐二、水澤英洋: Plenary Lecture2 ガイドライン 髄液小脳変性症・多系統萎縮症診療ガイドライン 第 11 回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres 東京 2017.10.26
 - 23) Mizusawa H: ALS-TOP43 may be cured with SCA31 related RNA repeats. 142nd annual meeting of the American Neurological Association. San Diego, America 2017.10.16
 - 24) Mizusawa H: SCA31 and its pathomechanism. The 7th Xiangya International clinical and Research of Neurodegenerative Disorders. Chngsha, China 2017.11.25
 - 25) 水澤英洋: 代表的な疾患に関する診断、治療等に係る講演 (脊髄小脳変性症). 平成 29 年度第 3 回東京都難病指定医の指定に係る研修. 東京都福祉保健局保険政策疾病対策課, 東京, 2018.1.21
 - 26) 水澤英洋: SCD・MSA 診療ガイドラインのめざす処. 特別講演, 大阪神経内科コロキウム, 大阪市, 2018.2.1
 - 27) 水澤英洋: .未診断疾患 (IRUD) .神経疾患 (特に孤発性疾患). 東京医科歯科大学データ関連人材育成プログラム, 東京, 2018.2.14

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U-P-TO-DATE 2020-2021	メディカルレビュー社	東京	2019	566-570
脊髄小脳変性症・多系統萎縮症診療ガイドライン作成委員会 (委員長 水澤英洋)		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2018	南江堂	東京	2018	
高橋祐二、水澤英洋	第 章疾患各論 B 小脳 11.脊髄小脳変性症	水澤英洋	神経変性疾患ハンドブック-神経難病へのエキスパート・アプローチ	南江堂	東京	2018	187-200
Kobayashi A, Kitamoto T, Mizusawa H	Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease Human Prion Disease	Pocchiari M, Manson J	Handb Clini Neurol	Elsevier BV	Amsterdam	2018	207-218
高橋祐二、水澤英洋	各種疾患 3.脊髄小脳変性症・多系統萎縮症診療ガイドライン 5変性疾患	鈴木則宏, 荒木信夫, 宇川義一, 桑原聡, 塩川芳昭	Annual Review 神経2018	中外医学社	東京	2018	216-221
高橋祐二、水澤英洋	29.脊髄小脳変性症	水澤英洋, 山口修平, 園生雅弘	神経疾患最新の治療2018-2020	南江堂	東京	2018	196-199
高橋祐二、水澤英洋	-1 遺伝子解析からわかってきたこと・わからないこと (小脳疾患における分子遺伝学の成果と課題)	宇川義一	運動失調症のみかた、考えかた-小脳と脊髄小脳変性症-2017	中外医学社	東京	2017	218-227

安藤昭一朗, 他田正義, 小野寺理	【小脳疾患の分子病態】遺伝性脊髄小脳変性症の分子病態	宇川義一	運動失調のみかた、考え方 -小脳と脊髄小脳変性症	中外医学社	東京	2017	228-241
他田正義, 小野寺理	【小脳疾患の治療戦略】薬物療法	宇川義一	運動失調のみかた、考え方 -小脳と脊髄小脳変性症	中外医学社	東京	2017	310-320
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	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	
瀧山嘉久	Baclofen 髄注療法	水澤英洋	神経疾患最新の治療 2018-2020	南江堂	東京	2018	74-76
瀧山嘉久	痙性対麻痺	水澤英洋	神経変性疾患ハンドブック -神経難病へのエキスパートアプローチ-	南江堂	東京	2018	237-251
瀧山嘉久	遺伝性痙性対麻痺	脊髄小脳変性症・多系統萎縮症診療ガイドライン作成委員会	脊髄小脳変性症・多系統萎縮症診療ガイドライン2018	南江堂	東京	2018	295-117, 22-235
武田篤	レストレスレッグス症候群（下肢静止不能症候群）	福井次矢、高木誠、小室一成	「今日の治療指針：私はこう治療している 2017」	医学書院	東京	2017	930-931
武田篤			パーキンソン病実践診療マニュアル 第2版	中外医学社	東京	2018	

武田篤, 柏原健一, 織茂智之			実践!パーキンソン病治療薬をどう使いこなすか?	南江堂	東京	2018	
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20年—James Parkinsonの夢	中外医学社	東京	2020	240-247
土井 宏 田中 章景	小脳系の変性疾患	田中 章景	改訂第9版 内科学書 (神経)	中山書店	東京	2019	443-449
花島律子	プリズム順応でわかること	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	2017	
宮井一郎	運動療法・リハビリテーション 次世代型リハビリテーション	辻省次, 祖父江元	神経疾患治療ストラテジー 既存の治療・新規治療・今後の治療と考え方	中山書店	東京	2017	187-194
服部憲明, 宮井一郎	小脳疾患の治療戦略リハビリテーション	宇川義一	運動失調のみかた、考えかた-小脳と脊髄小脳変性症-	中外医学社	東京	2017	321-331
宮井一郎	脳卒中の神経リハビリテーション 新しいロジック	宮井一郎	脳卒中の神経リハビリテーション 新しいロジックと実践	中外医学社	東京	2017	1-29
宮井一郎	リハビリテーション・福祉サービス	日本神経学会・厚生労働省「運動失調症の医療基盤に関する調査研究班」編	脊髄小脳変性症・多系統萎縮症 診療ガイドライン2018	南江堂	東京	2018	257-275
宮井一郎	トレッドミルを用いたリハビリテーションとは?	林明人	パーキンソン病の医学的リハビリテーション. 53-58. 日本医事新報社	日本医事新報社	東京	2018	53-58
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
------	---------------	------	----------------------------	-------	----	------	---------

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, Kubodera T, Ishii T, Higashi M, Sato N, Soga K, Mizusawa H, <u>Ishikawa K</u> , 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, 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, <u>Tanaka F</u>	Ataxic phenotype with altered CaV3.1 channel property in a mouse model for spinocerebellar ataxia 42.	Neurobiol Dis.	Oct; 130	104516	2019
<u>Bando K</u> , Honda T, Ishikawa K, <u>Takahashi Y</u> , <u>Mizusawa H</u> , 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, <u>Bando K</u> , Terashi H, Takeshi, Taguchi T, Miyata Y, Kumada S, Hanakawa T, Aizawa H, Yano S, Kondo T, <u>Mizusawa H</u> , Manto M, Kakei S.	Assessment and rating of motor cerebellar ataxias with the kinect v2 depth Sensor: Extending our appraisal.	Front Neurol			2019

<u>Yoshida K</u> , <u>Kuwabara S</u> , Nakamura K, Abe R, Matsushima A, Beppu M, Yamanaka Y, <u>Takahashi Y</u> , <u>Sasaki H</u> , <u>Mizusawa H</u> .	Idiopathic cerebellar ataxia (IDCA): Diagnostic criteria and clinical analyses of 63 Japanese patients.	J Neurol Sci.	384	30-35	2018
Higashi M, Ozaki K, Hattori T, Ishii T, Soga K, Sato N, Tomita M, <u>Mizusawa H</u> , <u>Ishikawa K</u> , Yokota T	A diagnostic decision tree for adult cerebellar ataxia based on pontine magnetic resonance imaging.	J Neurol Sci.	Apr; 387	187-195	2018
<u>Honda T</u> , Nagao S, Hashimoto Y, <u>Ishikawa K</u> , Yokota T, <u>Mizusawa H</u> , Ito M	Tandem internal models execute motor learning in the cerebellum.	Proc Natl Acad Sci U S A.	Jul; 115(28)	7428-7433	2018
<u>Yoshida K</u> , <u>Kuwabara S</u> , Nakamura K, Abe R, Matsushima A, Beppu M, Yamanaka Y, <u>Takahashi Y</u> , <u>Sasaki H</u> , <u>Mizusawa H</u>	Idiopathic cerebellar ataxia (IDCA): Diagnostic criteria and clinical analyses of 63 Japanese patients.	J Neurol Sci.	384	30-35	2018
Zesiewicz TA, Wilmot G, Kuo SH, Perlman S, Greenstein PE, Ying SH, Ashizawa T, Subramony SH, Schmahmann JD, Figueroa KP, <u>Mizusawa H</u> , Schöls L, Shaw JD, Dubinsky RM, Armstrong MJ, Gronseth GS, Sullivan KL	Comprehensive systematic review summary: Treatment of cerebellar motor dysfunction and ataxia: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology.	Neurology	90(10)	464-471	2018
Hu Y, Hashimoto Y, Ishii T, Rayle M, Soga K, Sato N, Okita M, Higashi M, Ozaki K, <u>Mizusawa H</u> , <u>Ishikawa K</u> , Yokota T	Sequence configuration of spinocerebellar ataxia type 8 repeat expansions in a Japanese cohort of 797 ataxia subjects.	J Neurol Sci.	382	87-90	2017
Aikawa T, Watanabe T, Miyazaki T, Mikuni T, Wakamori M, Sakurai M, Aizawa H, Ishizu N, Watanabe M, Kano M, <u>Mizusawa H</u> , Watase K	Alternative splicing in the C-terminal tail of Cavt.2.1 is essential for preventing a neurological disease in mice.	Hum Mol Gene	26(16)	3094-3104	2017

Ishiguro T, Sato N, Ueyama M, Fujikake N, Sellier C, Kanegami A, Tokuda E, Zamiri B, Gall-Duncan T, Mirceta M, Furukawa Y, Yokota T, Wada K, Taylor JP, Pearson CE, Charlet-Berguerand N, Mizusawa H, Nagai Y, Ishikawa K	Regulatory Role of RNA Chaperone TDP-43 for RNA Misfolding and Repeat-Associated Translation in SCA31.	Neuron.	94(1)	108-124.e7.	2017
Soga K, Ishikawa K, Furuya T, Iida T, Yamada T, Ando N, Ota K, Kanno-Okada H, Tanaka S, Shintaku M, Eishi Y, Mizusawa H, Yokota T	Gene dosage effect in spinocerebellar ataxia type 6 homozygotes: A clinical and neuropathological study.	J Neurol Sci.	373	321-328	2017
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	2020
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	指定難病ペディア2019	148(特別号1)	104	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
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.	NEUROLOGY 脳神経内科	91(1)	15-21	2019
板東杏太、水澤英洋	プリズム順応を使った小脳障害の定量化	Clin Neurosci.	37(8)	985-988	2019
水澤英洋	多系統萎縮症 新たな展開	Clin Neurosci.	37(9)	1053	
佐々木秀直、水澤英洋	MSA国際コンセンサス基準とその問題点	Clin Neurosci.	37(9)	1110-1112	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)	1113-1116	2019

近藤夕騎, 板東杏太, <u>水澤英洋</u>	MSAのリハビリテーション	Clin Neurosci.	37(9)	1131-1134	2019
佐々木秀直, <u>水澤英洋</u>	脊髄小脳変性症・多系統萎縮症診療ガイドライン2018 特集1 SCDの最新の治療と研究[第1部]	難病と在宅ケア	12月 24(9)	9-11	2018
<u>水澤英洋</u>	基礎知識 脊髄小脳変性症とその分類	Clin Neurosci.	35:9		2017
<u>水澤英洋</u>	(3) 遺伝性脊髄小脳失調症	内科学第11版 2017		2158-2163	2017
<u>水澤英洋</u>	(4) 家族性痙性対麻痺	内科学第11版 2017		2163	2017
<u>水澤英洋</u>	(5) Unverricht-Lundborg病	内科学第11版 2017		2163	2017
<u>水澤英洋</u>	451e 脊髄小脳失調症の分類	ハリソン内科学 第5版	VOLUME 2. Part17	2688-2693	2017
Yamashita T, Mitsui J, Shimozawa N, Takashima S, Umemura H, Sato K, Takemoto M, Hishikawa N, Ohta Y, Matsukawa T, Ishiura H, Yoshimura J, Doi K, Morishita S, <u>Tsuji S.</u> <u>Abe K</u>	Ataxic form of autosomal recessive PEX10-related peroxisome biogenesis disorders with a novel compound heterozygous gene mutation and characteristic clinical phenotype.	J Neurol Sci	375	424-429	2017
<u>Abe K.</u>	An early history of Japanese amyotrophic lateral sclerosis (ALS)- related diseases and the current development	Rinsho Shinkeigaku.	58	141-165	2018
太田康之, <u>阿部康二</u>	SCA36の臨床	脳神経内科	91巻4号	423-429	2019

Tsukagoshi S, Furuta M, Hirayanagi K, Furuta N, Kazato S, Fujii M, Inaka Y, <u>Ikeda Y.</u>	Noninvasive and quantitative evaluation of movement disorder disability using an infrared depth sensor.	J Clin Neurosci.	71	135-140	2020
Furuta N, Tsukagoshi S, Hirayanagi K, <u>Ikeda Y.</u>	Suppression of the yeast elongation factor Spt4 ortholog reduces expanded SCA36 GGCCUG repeat aggregation and cytotoxicity.	Brain Res.	1711	29-40	2019
Yabe I, Yaguchi H, Kato Y, Miki Y, Takahashi H, Tanikawa S, Shirai S, Takahashi I, Kimura M, Hama Y, Matsushima M, Fujioka S, Kano T, Watanabe M, Nakagawa S, Kunieda Y, <u>Ikeda Y.</u> , Hasegawa M, Nishihara H, Ohtsuka T, Tanaka S, Tsuboi Y, Hatakeyama S, Wakabayashi K, Sasaki H.	Mutations in bassoon in individuals with familial and sporadic progressive supranuclear palsy-like syndrome.	Sci Rep.	8	819	2018
Kikuchi Y, Shibata M, Hirayanagi K, Nagashima K, Mihara B, <u>Ikeda Y.</u>	Putaminal iron deposition precedes MSA-P onset by 2 years.	Neurology.	90	1071-1072	2018
Hirayanagi K, <u>Ikeda Y.</u>	Response to the letter to the editor regarding an article "Bilateral striatal necrosis caused by a founder mitochondrial 14459G>A mutation in two independent Japanese families".	J Neurol Sci.	380	283-284	2017
Hirayanagi K, Okamoto Y, Takai E, Ishizawa K, Makioka K, Fujita Y, Kaneko Y, Tanaka M, Takashima H, <u>Ikeda Y.</u>	Bilateral striatal necrosis caused by a founder mitochondrial 14459G>A mutation in two independent Japanese families.	J Neurol Sci.	378	177-181	2017
Harigaya Y, Matsukawa T, Fujita Y, Mizushima K, Ishihara H, Mitsui J, Morishita S, Shoji M, <u>Ikeda Y.</u> , Tsuji S.	Novel GBE1 mutation in a Japanese family with adult polyglucosan body disease.	Neurol Genet.	3	e138	2017

Iwama K, Mizuguchi T, Takanashi JI, Shibayama H, Shichiiji M, Ito S, Oguni H, Yamamoto T, Sekine A, Nagamine S, Ikeda Y, Nishida H, Kumada S, Yoshida T, Awaya T, Tanaka R, Chikuchi R, Niwa H, Oka YI, Miyatake S, Nakashima M, Takata A, Miyake N, Ito S, Saitsu H, Matsumoto N.	Identification of novel SORD118 mutations in seven patients with leukoencephalopathy with brain calcifications and cysts.	Clin Genet.	92	180-187	2017
Higashi M, Ozaki K, Hattori T, Ishii T, Soga K, Sato N, Tomita M, Mizusawa H, <u>Ishikawa K</u> , Yokota T.	A diagnostic decision tree for adult cerebellar ataxia based on pontine magnetic resonance imaging.	J Neurol Sci.	Apr 15;387	187-195.	2018.
Honda T, Nagao S, Hashimoto Y, <u>Ishikawa K</u> , Yokota T, Mizusawa H, Ito M.	Tandem internal models execute motor learning in the cerebellum.	Proc Natl Acad Sci U S A.	Jul 10;115(28)	7428-7433.	2018.
Itaya S, Kobayashi Z, Ozaki K, Sato N, Numasawa Y, <u>Ishikawa K</u> , Yokota T, Matsuda H, Shintani S.	Spinocerebellar ataxia type 31 with blepharospasm.	Intern Med.	Jun 1;57(11)	1651-1654.	2018.
* <u>Ishikawa K</u> , Nagai Y.	Molecular mechanisms and future therapeutics for spinocerebellar ataxia type 31 (SCA31).	Neurotherapeutics.	16(4)	1106-1114	2019
Bando K, Honda T, <u>Ishikawa K</u> , 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

Hashiguchi S, Doi H, Kunii M, Nakamura Y, Shimuta M, Suzuki E, Koyano S, Okubo M, Kishida H, Shiina M, Oga ta K, Hirashima F, Inoue Y, Kubota S, Hayashi N, Nakamura H, Takahashi K, Katsumoto A, Tada M, Tanaka K, Sa saoka T, Miyatake S, Miyake N, Saitsu H, Sato N, Ozaki K, Ohta K, Yokota T, Mizusa wa H, Mitsui J, Ishiura H, Y oshimura J, Morishita S, Tsuj i S, Takeuchi H, <u>Ishikawa K</u> , Matsumoto N, Ishikawa T, Ta naka F.	Ataxic phenotype with altered Cav3.1 channel property in a mouse model for spinocerebellar ataxia 42.	Neurobiol Dis.	130	104516.	2019
Ozaki K, Ansai A, Nobuhara K, Araki T, Kubodera T, Ishii T, Higashi M, Sato N, Soga K, Mizusawa H, <u>Ishikawa K</u> *, Yokota T.	Prevalence and clinicoradiological features of spinocerebellar ataxia type 34 in a Japanese ataxia cohort.	Parkinsonism Relat 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, Takanohashi A, Saito A, Segawa Y, Yokota T, Ishibashi S, Nishida Y, Yamamoto GL, Franco JF, DS, Honjo RS, Kim CA, Muss o CM, Timmons M, Pizzino A, Taft RJ, Lajoie B, Knight M A, Fischbeck KH, Singleton A B, 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, <u>Ishikawa K</u> , Ikegawa S.	Bi-allelic CSF1R Mutations Cause Skeletal Dysplasia of Dysosteosclerosis-Pyle Disease Spectrum and Degenerative Encephalopathy with Brain Malformation.	Am J Hum Genet.	104(5)	925-935	2019
石川欽也	特徴的なめまいを示す脊髄小脳変性症SCA6.	Equilibrium Repts	78	55-60	2019
石川欽也, 石黒太郎, 佐藤 望, 永井義隆	RNA結合蛋白と病態機序 . 特集 . 非翻訳領域の繰り返し配列伸長変異による神経疾患の臨床および病態機序 .	脳神経内科	91(4)	458-464	2019

Winnugroho Wiratman, Shunsuke Kobayashi, Fang-Yu Chang, Kohei Asano, Yoshikazu Ugawa	Assessment of Cognitive and Motor Skills in Parkinson's Disease by A Robotic Object Hitting Game	Frontiers in Neurology	28 January		2019
Shirota Y, Hanajima R, Ohminami S, Tsutsumi R, Ugawa Y, 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, Ugawa Y, 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, Ugawa Y	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, Ugawa Y.	Differentiating early Parkinson's disease and multiple system atrophy with parkinsonism by saccade velocity profiles.	Clin Neurophysiol	130(12)	2203-2215	2019
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	129(11)	2421-2432	2018
Inomata-Terada S, Tokushige S, Matsuda S, Hamada M, Tsuji S, Ugawa Y, Terao Y.	Eye-hand coordination in hereditary spinocerebellar degeneration.	Clin Neurophysiol	129(Suppl 1)	e201-201	2018
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	(133)		2018
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	128(9)	e176	2017
Terao Y, Fukuda H, Tokushige S, Inomata-Terada S, Ugawa Y.	How Saccade Intrusions Affect Subsequent Motor and Oculomotor Actions?	Front Neurosci	12(10)	608	2017

Terao Y, Fukuda H, Tokushige S, Inomata-Terada S, Hamada M, <u>Ugawa Y.</u>	Saccades abnormalities in posterior cortical atrophy - A case report.	Clin Neurophysiol	128(2)	349-350	2017
Terao Y, Fukuda H, Tokushige S, Inomata-Terada S, Yugeta A, Hamada M, <u>Ugawa Y.</u>	Distinguishing spinocerebellar ataxia with pure cerebellar manifestation from multiple system atrophy (MSA-C) through saccade profiles.	Clin Neurophysiol	128(1)	31-43	2017
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
Watanabe H, Riku Y, Hara K, Kawabata K, Nakamura T, Ito M, Hirayama M, Yoshida M, <u>Katsuno M</u> , Sobue G	Clinical and Imaging Features of Multiple System Atrophy: Challenges for an Early and Clinically Definitive Diagnosis.	J Mov Disord.	11	107-120	2018
Hara K, Watanabe H, Bagarinao E, Kawabata K, Yoneyama N, Ohdake R, Imai K, Masuda M, Yokoi T, Ogura A, Tsuboi T, Ito M, Atsuta N, Niwa H, Taoka T, Maesawa S, Naganawa S, <u>Katsuno M</u> , Sobue G	Corpus callosal involvement is correlated with cognitive impairment in multiple system atrophy.	J Neurol.	265	2079-2087	2018
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
Yamamoto T, Yamanaka 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 a myotrophic 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
他田正義、横関明男、小野寺理	【遺伝性脊髄小脳失調症の病態と治療展望】本邦における遺伝性脊髄小脳変性症の全体像	Brain Nerve	69	879-890	2017
他田正義、小野寺理	脊髄小脳変性症(SCD)-最新診療マニュアル】治療と介護の現状 パーキンソニズム	Clinical Neuroscience	35	1097-1100	2017
Hatakeyama M, Sato T, Takahashi T, Kanazawa M, <u>Onodera O</u> , Nishizawa M, Shimohata T.	Predictors of cognitive impairment in multiple system atrophy	J Neurol Sci	388	128-132	2018
Saito R, Tada M, Toyoshima Y, Nishizawa M, <u>Onodera O</u> , Takahashi H, Kakita A.	Neurons Innervating Cervical Muscles in Patients With Multiple System Atrophy and Dropped Head	Neuropathol Exp Neurol	77	317-324	2018
Saito N, Ishihara T, Kasuga K, Nishida M, Ishiguro T, Nozaki H, Shimohata T, <u>Onodera O</u> , Nishizawa M.	Case Report: A patient with spinocerebellar ataxia type 31 and sporadic Creutzfeldt-Jakob disease.	Prion	12	147-149	2018
Yamasaki R, Yamaguchi H, Matsushita T, Fujii T, Hiwatashi A, <u>Kira J</u>	Early strong intrathecal inflammation in cerebellar type multiple system atrophy by cerebrospinal fluid cytokine/chemokine profiles: a case control study.	J Neuroinflammation	14	89	2017
Matsuse D, Yamasaki R, Maimaitijiang G, Yamaguchi H, Masaki K, Isobe 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			

佐々木秀直	特集1/多系統萎縮症の新しい道[第2部] 指定難病としての診断基準の課題	難病と在宅ケア	未定	(印刷中)	2017
矢部 一郎、佐々木秀直	薬物療法の現状と最近の試み ~Friedreich失調症とMachado-Joseph病を中心に	BRAIN and NEUROLOGY	69	913-924	2017
Hama Y, Katsu M, Takigawa I, Yabe I, Matsushima M, Takahashi I, Katayama T, Utsumi J, <u>Sasaki H.</u>	Genomic copy number variation analysis in multiple system atrophy.	Mol Brain	10	54	2017
Shirai S, Yabe I, Takahashi-Iwata I, Matsushima M, Ito Y M, Takakusaki K, <u>Sasaki H.</u>	The responsiveness of triaxial accelerometer measurement of gait ataxia is higher than that of the Scale for the Assessment and Rating of Ataxia in the early stages of spinocerebellar ataxia.	Cerebellum	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
Shirai S, Yabe I, Naganuma R, Sato C, Takahashi I, Matsushima M, Kano T, <u>Sasaki H.</u>	Tremor during orthostatism as the initial symptom of Machado-Joseph disease.	Clin Neurol Neurosurg	173	173-175	2018
高尾昌樹	脳表ヘモジデリン沈着症(古典型)	新薬と臨牀.	67(8)	982-986	2018
大平雅之, 高尾昌樹	脳表ヘモジデリン沈着症.	BRAIN and NEUROLOGY:神経研究の進歩.	70(10)	1107-1113	2018
大平雅之, 高尾昌樹	脳表ヘモジデリン沈着症.	Clin Neurosci.	37(3)	310-315	2019

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, <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、 <u>瀧山嘉久</u>	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 cause juvenile onset hereditary spastic paraplegia (SPG80) and impair UBAP1 targeting to endosomes.	J Hum Genet	64 (11)	1055-1065	2019
Koh K, Ishiura H, Shimazaki H, Tsutsumiuchi M, Ichinose Y, Nan H, Hamada S, Ohtsuka T, Tsuji S, and <u>Takiyama Y</u> .	VPS13D-related disorders presenting as a pure and complicated form of hereditary spastic paraplegia	Molecular Genetics & Genomic Medicine	Dec 26	e1108	2019
Tsuchiya M, Koh K, Ishida A, Ichinose Y, Shindo K, and <u>Takiyama Y</u> .	A Japanese family with a novel nonsense mutation in the <i>spastin</i> gene associated with both cerebellar ataxia and cognitive impairment.	J Neurol Sci	397 (2)	114-116	2019
Miyabayashi T, Ochiai T, Suzuki N, Aoki M, Inui T, Okubo Y, Sato R, Togashi N, Takashima H, Ishiura H, Tsuji S, Koh K, <u>Takiyama Y</u> , and Hagiinoya K.	A novel homozygous mutation of the <i>TFG</i> gene in a patient with early onset spastic paraplegia and later onset sensorimotor polyneuropathy.	J Hum Genet	64 (2)	171-176	2019

Koh K, Tsuchiya M, Nagasaka T, Shindo K, and <u>Takiyama Y.</u>	Decreasing ¹²³ I-ioflupane SPECT accumulation and ¹²³ I-MIBG myocardial scintigraphy uptake in a patient with a novel homozygous mutation in the <i>ZFYVE26</i> gene.	Neurol Sci	40 (2)	429-431	2019
Koh K, Ichinose Y, Ishiura H, Nan H, Mitsui J, Takahashi J, Sato W, Itoh Y, Hoshino K, Tsuji S, <u>Takiyama Y.</u> and JAS PAC.	PLA2G6-associated neurodegeneration presenting as a complicated form of hereditary spastic paraplegia.	J Hum Genet	64 (1)	55-59	2019
Nan H, Shimozono K, Ichinose Y, Tsuchiya M, Koh K, Hirai M, and <u>Takiyama Y.</u>	Exome sequencing reveals a novel homozygous frameshift mutation in the <i>CYP7B1</i> gene in a Japanese patient with SPG5.	Intern Med	58 (5)	719-722	2019
下園啓介、一瀬佑太、南海天、諏訪裕美、佐竹紅音、佐藤統子、羽田貴礼、土屋舞、高紀信、長坂高村、 <u>瀧山嘉久</u>	新規REEP1遺伝子変異を認めたSPG31の一例.	山梨医科学雑誌	33 (2)	63-68	2018
Mukai M, Koh K, Ohnuki Y, Nagata E, <u>Takiyama Y.</u> Takizawa S.	Novel SPG11 mutations in a patient with symptoms mimicking multiple sclerosis.	Intern Med	57 (2)	3183-3186	2018
Koh K, Ishiura H, Beppu M, Shimazaki H, Ichinose Y, Mitsui J, Kuwabara S, Tsuji S, <u>Takiyama Y.</u> and JAS PAC.	Novel mutations in the <i>ALDH18A1</i> gene in complicated hereditary spastic paraplegia with cerebellar ataxia and cognitive impairment.	J Hum Genet 2018	63 (9)	1009-1013	2018
吉岡勝、 <u>武田篤</u>	基底核と小脳-その相違と関連】基底核（辺縁系皮質下核）の非運動症状	Clin Neurosci.	3	90-93	2017
谷口さやか、 <u>武田篤</u>	【パーキンソン病-基礎・臨床の最新情報-】パーキンソン病の治療パーキンソン病の非運動症状とその対応 嗅覚障害	日本臨床	75	119-123	2017
田中洋康、 <u>武田篤</u>	【パーキンソン病と疼痛】パーキンソン病と腰痛	臨床整形外科	52	835-838	2017
<u>武田篤</u>	パーキンソン病のうつ症状に抗うつ薬は有用か: Yesの立場から	MDSJ Letters	10	1-3	2017

杉村容子、武田篤	デュオドーパ配合経腸用液 (空腸投与用レボドパ・カル ビドパ水和物配合剤)	診断と治療	105	804-807	2017
Takeda A, Perlmutter JS.	Striatal molecular imagi ng of presynaptic marke rs: Ready, fire, aim.	Neurology	88	1388-138 9	2017
Baba T, Hosokai Y, Nishio Y, Kikuchi A, Hirayama K, Suz uki K, Hasegawa T, Aoki M, Takeda A, Mori E.	Longitudinal study of co gnitive and cerebral met abolic changes in Parkin son's disease.	J Neurol Sci	372	288-293	2017
Nishio Y, Yokoi K, Uchiyama M, Mamiya Y, Watanabe H, Gang M, Baba T, Takeda A, Hirayama K, Mori E.	Deconstructing psychosis and misperception sympt oms in Parkinson's disea se.	J Neurol Neuro surg Psychiatry	88	722-729	2017
Yoshida S, Hasegawa T, Suzu ki M, Sugeno N, Kobayashi J, Ueyama M, Fukuda M, Ido -Fujibayashi A, Sekiguchi K, Ezura M, Kikuchi A, Baba T, Takeda A, Mochizuki H, Nag ai Y, Aoki M.	Parkinson's disease-link ed DNAJC13 mutation ag gravates alpha-synuclein- induced neurotoxicity thr ough perturbation of end osomal trafficking.	Hum Mol Gene t.	27	823-836	2017
杉村容子、武田篤	Duodenal levodopa infusi on治療と多職種連携	神経内科	89	579-584	2018
Nomoto M, Nagai M, Nishika wa N, Ando R, Kagamiishi Y, Yano K, Saito S, Takeda A.	Pharmacokinetics and sa fety/efficacy of levodopa pro-drug ONO-2160/carbi dopa for Parkinson's dis ease.	eNeurologicalSc i.	13	8-13	2018
Nishio Y, Yokoi K, Hirayama K, Ishioka T, Hosokai Y, Gan g M, Uchiyama M, Baba T, S uzuki K, Takeda A, Mori E.	Defining visual illusions in Parkinson's disease: Kinetopsia and object mi sidentification illusions.	Parkinsonism R elat Disord.	55	111-116	2018
Abe N, Kawasaki I, Hosokaw a H, Baba T, Takeda A.	Do Patients With Parkin son's Disease Exhibit Re duced Cheating Behavior ? A Neuropsychological Study.	Front Neurol.	9	378	2018

Watanabe H, Nishio Y, Mamiya Y, Narita W, Iizuka O, Baba T, <u>Takeda A</u> , Shimomura T, Mori E.	Negative mood invites psychotic false perception in dementia.	PLoS One.	13	e0197968	2018
Hattori N, <u>Takeda A</u> , Takeda S, Nishimura A, Kato M, Mochizuki H, Nagai M, Takahashi R.	Efficacy and safety of adjunctive rasagiline in Japanese Parkinson's disease patients with wearing-off phenomena: A phase 2/3, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study.	Parkinsonism Relat Disord.	53	21-27	2018
Yoshida S, Hasegawa T, Suzuki M, Sugeno N, Kobayashi J, Ueyama M, Fukuda M, Ido-Fujibayashi A, Sekiguchi K, Ezura M, Kikuchi A, Baba T, <u>Takeda A</u> , Mochizuki H, Nagai Y, Aoki M.	Parkinson's disease-linked DNAJC13 mutation aggravates alpha-synuclein-induced neurotoxicity through perturbation of endosomal trafficking.	Hum Mol Genet.	27	823-836	2018
水野美邦、 <u>武田篤</u> 、神田隆	【鼎談】パーキンソン病の過去・現在・未来	BRAIN and NERVE	71	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	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, Mugikura S, Iwata R, Taki Y, Furukawa K, Arai H, Furumoto S, Tashiro M, Yanai K, Kudo Y, <u>Takeda A</u> , Aoki M	Longitudinal changes in ¹⁸ F-THK5351 positron emission tomography in corticobasal syndrome	Eur J Neurol	26	1205-1211	2019

<p>Kobayashi J, Hasegawa T, Sugenomoto 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, <u>Takeda A</u>, Kanzaki M, Wakabayashi K, Okano H, Aoki M</p>	<p>Extracellular α-synuclein enters dopaminergic cells by modulating flotillin-1-assisted dopamine transporter endocytosis</p>	<p>FASEB J</p>	<p>33</p>	<p>10240-10256</p>	<p>2019</p>
<p>Gang M, Baba T, Hosokai Y, Nishio Y, Kikuchi A, Hirayama K, Hasegawa T, Aoki M, <u>Takeda A</u>, Mori E, Suzuki K</p>	<p>Clinical and Cerebral Metabolic Changes in Parkinson's Disease With Basal Forebrain Atrophy</p>	<p>Mov Disord</p>		<p>doi: 10.1002/mds.27988</p>	<p>2020</p>
<p>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>.</p>	<p>Long-read sequencing identifies the pathogenic nucleotide repeat expansion in RFC1 in a Japanese case of CANVAS.</p>	<p>J Hum Genet</p>	<p>in press</p>	<p>in press</p>	<p>2020</p>
<p>Hashiguchi S, Doi H, Kunii M, Nakamura Y, Shimuta M, Suzuki E, Koyano S, Okubota 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, Sasaka 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, <u>Tanaka F</u>.</p>	<p>Ataxic phenotype with altered CaV3.1 channel property in a mouse model for spinocerebellar ataxia 42.</p>	<p>Neurobiol Dis</p>	<p>130</p>	<p>104516</p>	<p>2019</p>

Doi H, Koyano S, Miyatake S, Nakajima S, Nakazawa Y, Kunii M, Tomita-Katsumoto A, Oda K, Yamaguchi Y, Fukai R, Ikeda S, Kato R, Ogata K, Kubota S, Hayashi N, Takahashi K, Tada M, Tanaka K, Nakashima M, Tsurusaki Y, Miyake N, Saitsu H, Ogi T, Aihara M, Takeuchi H, Matsu moto N, <u>Tanaka F.</u>	Cerebellar ataxia-dominant phenotype in patients with ERCC4 mutations.	J Hum Genet	63	417-423	2018
浜田 智哉, 東山 雄一, <u>田中 章景</u>	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, 中村 行宏, 石川 太郎, <u>田中 章景</u>	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
岡本 光生, 土井 宏, <u>田中 章景</u>	SCDの最新の治療と研究 治るかもしれない二次性小脳失調症 鑑別診断の重要性	難病と在宅ケア	24	21-25	2018
Stankovic I, Quinn N, Vignatelli L, Antonini A, Berg D, Cicon 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

Walsh RR, Krismer F, Galpern WR, Wenning GK, Low PA, Halliday G, Koroshetz WJ, Holton J, Quinn NP, Rascol O, Shaw LM, Eidelberg D, Bower P, Cummings JL, Abler V, Biedenharn J, Bitan G, Brooks DJ, Brundin P, Fernandez H, Fortier P, Freeman R, Gasser T, Hewitt A, Höglinger GU, Huentelman MJ, Jensen PH, Jeromin A, Kang UJ, Kaufmann H, Kellerman L, Khurana V, Klockgether T, Kim WS, Langer C, LeWitt P, Malsiah E, Meissner W, Melki R, Ostrowitzki S, Piantadosi S, Poewe W, Robertson D, Roemer C, Schenk D, Schlossmacher M, Schmahmann JD, Seppi K, Shih L, Siderowf A, Stebbins GT, Stefanova N, <u>Tsuji S</u> , Sutton S, Zhang J.	Recommendations of the Global Multiple System Atrophy Research Roadmap Meeting.	Neurology	90	74-82	2018
<u>Tsuji S</u> , Mitsui J.	Letter re: A genome-wide association study in multiple system atrophy.	Neurology	88	1296	2017
Mitsui J, Koguchi K, Momose T, Takahashi M, Matsukawa T, Yasuda T, Tokushige SI, Ishiura H, Goto J, Nakazaki S, Kondo T, Ito H, Yamamoto Y, <u>Tsuji S</u> .	Three-Year Follow-Up of High-Dose Ubiquinol Supplementation in a Case of Familial Multiple System Atrophy with Compound Heterozygous COQ2 Mutations.	Cerebellum	16	664-972	2017
三井 純	睡眠と疾患：多系統萎縮症	Clin Neurosci.	37(7)	842-845	2019
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 .	Clin Neurosci.	37(9)	1113-1116	2019
三井 純, 近田 彩香, 辻 省次	コピ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

三井 純	多系統萎縮症の新しい遺伝子	神経内科	87(2)	161-165	2017
花島律子	運動失調の薬物治療	Clin Neurosci.	35巻9号	1089-1091	2017
Hanajima R, Tanaka N, Tsutsumi R, Enomoto H, Abe M, Nakamura K, Kobayashi S, Hamada M, Shimizu T, Terao Y, Ugawa Y.	The effect of age on the homotopic motor cortical long-term potentiation-like effect induced by quadrupulse stimulation.	Exp Brain Res.	235	2103-2108	2017
花島律子	協調運動	内科	122巻6号	1121-1125	2018
Hanajima R, Tanaka N, Tsutsumi R, Shirota Y, Shimizu T, Terao Y, Ugawa Y.	Effect of caffeine on long-term potentiation-like effects induced by quadrupulse transcranial magnetic stimulation.	Exp Brain Res.	237	647-651	2019
Tanaka N, Tsutsumi R, Shirota Y, Shimizu T, Ohminami S, Terao Y, Ugawa Y, Tsujii S, Hanajima R.	Effects of L-DOPA on quadrupulse magnetic stimulation-induced long-term potentiation in older adults.	Neurobiol Aging	84	217-224	2019
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.	13	229-238	2020
花島律子	検査からみる神経疾患 プリズム順応検査	Clin Neurosci.	37	876-879	2019
Kawano T, Hattori N, Uno Y, Kitajo K, Hatakenaka M, Yagura H, Fujimoto H, Yoshioka T, Nagasako M, Otomune H, Miyai I.	Large-Scale Phase Synchrony Reflects Clinical Status After Stroke: An EEG Study.	Neurorehabilitation and Neural Repair	31(5)	561-570	2017
Fujimoto H, Mihara M, Hattori N, Hatakenaka M, Yagura H, Kawano T, Miyai I, Mochizuki H.	Neurofeedback-induced facilitation of the supplementary motor area affects postural stability.	Neurophotonics	4(4)	045003	2017

Yang N, An Q, Yamakawa H, Tamura Y, Yamashita A, Takahashi K, Kinomoto M, Yamasaki H, Itkonen M, Alnajjar FS, Shimoda S, Asama H, Hattori N, <u>Miyai I.</u>	Clarification of muscle synergy structure during standing-up motion of healthy young, elderly and post-stroke patients.	IEEE International Conference on Rehabilitation Robotics	1(1)	19-24	2017
乙宗宏範,三原雅史,宮井一郎	パーキンソン病診療Q&A Paradoxical gaitの機序とリハビリテーション	Frontiers in Parkinson Disease	10(2)	104-106	2017
宮井一郎	ニューロモデュレーションを用いたリハビリテーション	Clin Neurosci.	35(5)	593-597	2017
畠中めぐみ,矢倉 一,宮井一郎	どうする？ リハビリテーションにおけるDVT リハビリテーション病院における深部静脈血栓対策 森之宮病院	Journal of Clinical Rehabilitation	26(4)	352-358	2017
宮井一郎	運動失調のリハビリテーション	Clin Neurosci.	35(9)	593-597	2017
藤本宏明,三原雅史,宮井一郎	歩行再建とニューロモジュレーション	理学療法ジャーナル	51(10)	913-920.	2017
Houkin K, Shichinohe H, Abe K, Arato T, Dezawa M, Honmou O, Horie N, Katayama Y, Kudo K, Kuroda S, Matsuyama T, <u>Miyai I</u> , Nagata I, Niizuma K, Sakushima K, Sasaki M, Sato N, Sawanobori K, Suda S, Taguchi A, Tominaga T, Yamamoto H, Yamashita T, Yoshimine T	Accelerating Cell Therapy for Stroke in Japan : Regulatory Framework and Guidelines on Development of Cell-Based Products	Stroke	49(4)	145-152	2018
Kogami H, An Q, Yang N, Yamakawa H, Tamura Y, Yamashita A, Asama H, Shimoda S, Yamasaki H, Itkonen M, Alnajjar FS, Hattori N, Kinomoto M, Takahashi K, Fujii T, Otomune H, <u>Miyai I</u>	Effect of Physical Therapy on Muscle Synergy Structure During Standing-Up Motion of Hemiplegic Patients	IEEE Robotics and Automation Letters	3(3)	2229-2236	2018

Takayama M, Nishioka S, Okamoto T, Urushihara M, Kiriyama Y, Shintani K, Nakagomi H, Hijioka S, Watanabe M, Sugawara H, Ishikawa M, <u>Miyai I</u> , Sonoda S	Multicenter survey of dysphagia and nutritional status of stroke patients in Kaifukuki (convalescent) rehabilitation wards	Japanese Journal of Comprehensive Rehabilitation Science	9	11-21	2018
畠中めぐみ, <u>宮井一郎</u>	脳卒中リハビリテーション	Medical Rehabilitation	222	42-47	2018
藤本宏明, <u>宮井一郎</u>	片麻痺歩行練習における課題指向型リハビリテーション	J Clinical Rehabilitation	28(5)	532-537	2018
服部憲明, <u>宮井一郎</u>	脳卒中の病巣解析による予後予測の動向	総合リハビリテーション	46(7)	601-607	2018
服部憲明, <u>宮井一郎</u>	イメージングを活用したニューロリハビリテーションの現在と展望	BIO Clinica	33(14)	30-34	2018
三浦教一, 畠中めぐみ, 乙宗宏範, 藤本宏明, 平松佑一, 服部憲明, <u>宮井一郎</u>	在宅生活に活かすための短期入院集中リハビリテーション	難病と在宅ケア	24(9)	26-30	2018
河野悌司, <u>宮井一郎</u>	脳波バイオマーカーによる脳卒中患者のADL評価	J Clinical Rehabilitation	28(1)	81-84	2019
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, <u>Miyai I</u> , 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 (Kaifukuki) Rehabilitation Wards: A Secondary Analysis of a Nationwide Survey	J. Nutr. Sci. Vitaminol.	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, <u>宮井一郎</u>	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
<u>宮井一郎</u>	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, <u>宮井一郎</u>	NIRS: 機能回復	Clinical Rehabilitation	28(13)	1238-1243	2019
小久保香江, 矢倉一, <u>宮井一郎</u>	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
Nakamura K, <u>Yoshida K</u> , Matsushima A, Shimizu Y, Sato S, Yahikozawa H, Ohara S, Yazawa M, Ushiyama M, Sato M, Morita H, Inoue A, Ikeda S.	Natural history of spinocerebellar ataxia type 31: a 4-year prospective study.	Cerebellum	16(2)	518-524	2017
Satake T, Yamashita K, Hayashi K, Miyatake S, Tamura-Nakano M, Doi H, Furuta Y, Shioi G, Miura E, Takeo YH, <u>Yoshida K</u> , Yahikozawa H, Matsumoto N, Yuzaki M, Suzuki A.	MTCL1 plays an essential role in maintaining Purkinje neuron axon initial segment.	EMBO J	36(9)	1227-1242	2017
Matsushima A, <u>Yoshida K</u> , Genno H, Ikeda S.	Principal component analysis for ataxic gait using a triaxial accelerometer.	J NeuroEng Rehabil	14	37	2017

Yoshida K, Matsushima A, Nakamura K.	Inter-generational instability of inserted repeats during transmission in spinocerebellar ataxia type 31.	J Hum Genet	62(10)	923-925	2017
Yoshinaga T, Nakamura K, Ishikawa M, Yamaguchi T, Takano K, Wakui K, Kosho T, Yoshida K, Fukushima Y, Sekijima Y.	A novel frameshift mutation of <i>SYNE1</i> in a Japanese family with autosomal recessive cerebellar ataxia type 8.	Hum Genome Variat	4	17052	2017

. 研究報告会・小脳研究会・分科会プログラム

運動失調症の医療基盤に関する調査研究班
疫学分科会 議事次第

日時：平成 29 年 10 月 24 日（火）11:30-15:00

場所：八重洲倶楽部 第 8 会議室

東京都中央区八重洲 2 丁目 1 番 八重洲地下街地下 2 階

TEL：03-3275-0801

出席：水澤 英洋 国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター 理事長
金谷 泰宏 国立保健医療科学院健康危機管理研究部 部長
大西 浩文 札幌医科大学医学部公衆衛生学講座 准教授
佐藤 洋子 防衛医科大学校防衛医学研究センター 助教
欠席：高橋 祐二 国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター病院神経内科 部長

議事

1. 研究代表者挨拶
2. 日本および世界における脊髄小脳変性症、多系統萎縮症の疫学的実態
3. 当研究班における調査研究の方針
4. その他

運動失調症の医療基盤に関する調査研究班
MSA 診断基準分科会 議事次第

日時：平成 29 年 10 月 30 日（月）9:00-11:00

場所：WTC コンファレンスセンター RoomG

〒105-6103 東京都港区浜松町 2 丁目 4 番 1 号 世界貿易センタービル 3 階

TEL:03-3435-3801

出席：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 理事長
桑原 聡 千葉大学大学院医学研究院 教授
佐々木秀直 北海道大学 特任教授
伊藤 瑞規 名古屋大学大学院医学系研究科神経内科学 講師
高橋 祐二 国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター病院神経内科 部長

議事

2. 研究代表者挨拶
3. 多系統萎縮症の指定難病の診断基準の検討
4. その他

資料

脊髄小脳変性症（痙性対麻痺を含む）および多系統萎縮症に関する指定難病の現診断基準

「運動失調症の医療基盤に関する調査研究」

研究報告会

1日目 : 平成 30 年 1 月 11 日(木) 13 時 00 分 ~ 17 時 00 分

時間	演題番号	研究者氏名	演題名	発表者
13:00		研究代表者 挨拶	国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター 水澤 英洋	
13:05-13:15		来賓 挨拶	厚生労働省健康局難病対策課 ・ 国立保健医療科学院 FA 事務局	
		. 疫学・診断基準 座長 : 桑原 聡		
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	大西 浩文	運動失調症医療基盤班疫学分科会の立ち上げと今後の活動について	大西 浩文
13:45	1-3	吉田 邦広	特発性小脳失調症 (idiopathic cerebellar ataxia, IDCA) 63 名の follow up	吉田 邦広
13:55	1-4	高尾 昌樹	脳表ヘモジデリン沈着症の診断基準の構築の実態調査	大平 雅之
		. ガイドライン・患者登録 座長 : 吉田 邦広		
14:10	1-5	水澤 英洋	脊髄小脳変性症(SCD)・多系統萎縮症(MSA)診療ガイドラインの普及	水澤 英洋
14:25	1-6	宮井 一郎	脊髄小脳変性症・多系統萎縮症における病期の違いが短期集中リハ効果に与える影響	平松 佑一
14:40	1-7	高橋 祐二	運動失調症患者登録・自然歴調査 J-CAT	高橋 祐二
14:55	1-8	瀧山 嘉久	本邦の遺伝性痙性対麻痺の ITB 療法に関する全国多施設共同研究	一瀬 佑太
15:10-15:30		コーヒーブレイク		
		III. 遺伝子 座長 : 小野寺 理		
15:30	1-9	石川 欽也	小脳失調症患者 797 症例における脊髄小脳失調症 8 型 (SCA8) の疾患頻度と内部リピート配列の解析	石川 欽也
15:45	1-10	阿部 康二	常染色体劣性遺伝性小脳変性症 (ARCA) の原因遺伝子同定に向けた当科の取り組み	山下 徹
16:00	1-11	田中 章景	脊髄小脳失調症を主徴とする ERCC4 変異例の臨床像	田中 章景

16:15	1-12	高嶋 博	小脳失調症の網羅的遺伝子診断	安藤 匡宏
-------	------	------	----------------	-------

16:30-17:00 「運動失調症の医療基盤に関する調査研究」 研究者会議				
---	--	--	--	--

2日目：平成30年1月12日(金) 9時00分～16時00分

時間	演題番号	研究者氏名	演題名	発表者
IV. 生理学的解析(1) 座長：田中 章景				
9:00	2-1	吉田 邦広	臨床応用に向けた3軸加速度計による失調性歩行の定量的評価法の構築	松嶋 聡
9:10	2-2	勝野 雅央	脊髄小脳変性症の運動機能解析による客観的指標の開発	橋詰 淳
9:25	2-3	佐々木 秀直	脊髄小脳変性症における歩行解析(第四報)	白井 慎一
V. 生理学的解析(2) 座長：花島 律子				
9:35	2-4	小野寺 理	iPadによる視標追跡課題を用いた小脳性運動失調の定量的評価～SCD患者における自然歴評価と治療効果判定～	他田 正義
9:50	2-5	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	塚越 設貴
10:05	2-6	宇川 義一	脊髄小脳変性症の眼球運動_定量的評価を目指す試み	寺田 さとみ
10:20-10:40 コーヒーブレイク				
VI. 多系統萎縮症(1) 座長：池田 佳生				
10:40	2-7	辻 省次	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	近田 彩香
10:55	2-8	桑原 聡	MSA診断に適切な自律神経機能評価(第2報)	山中 義崇
11:10	2-9	武田 篤	多系統萎縮症における認知機能評価	菊池 昭夫
VII. 多系統萎縮症(2) 座長：勝野 雅央				
11:25	2-10	花島 律子	多系統萎縮症患者におけるレム睡眠行動障害の特徴	野村 哲志
11:40	2-11	佐々木 秀直	多系統萎縮症における血漿 microRNA 発現量変化の検討	上床 尚
11:50	2-12	吉良 潤一	多系統萎縮症の病態形成における自然免疫の関与とバイオマーカーの探索	松瀬 大

12:05-13:00 昼 食

「運動失調症の医療基盤に関する調査研究」研究者会議

全国 SCD・MSA 友の会 挨拶

13:00 ~ 16:00

第 8 回小脳研究会 学術集会・総会

8. 想定症例数：SCA31 100 例以上を目標としたい。見通しを立てるために 2018 年 8 月までに SCA31 患者、他疾患患者数を集計したい。
9. 倫理審査：医科歯科で承認を得たのち、皆様の施設にてお願いします。
10. その他・自由討議
 - 分科会の名称
 - 参加者の最終決定：ロードマップに記す時期までに決定。
 - 班員の施設以外から JCAT に登録されている対象疾患の患者さんをどう扱うか

平成 29 (2017) 年度 第 8 回小脳研究会 学術集会・総会

日時：2018 年 1 月 12 日 (金) 13:00~17:00

会場：砂防会館 (シェンバッハ・サボー) 別館1階「木曾」

[運動失調症班会議会場と同じ]

〒102-0093 東京都千代田区平河町2-7-4

TEL:03-3261-8386

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

プログラム

- | | | |
|-------------|---|------|
| 13:00~13:05 | 小脳研究会の目的と歩み
国立精神・神経医療研究センター | 水澤英洋 |
| 13:05~13:55 | 小脳の高次機能：オーバービュー
のぞみ病院高次脳機能研究所 | 永雄総一 |
| 13:55~14:45 | 小脳と言語
東京大学大学院総合文化研究科 関連基礎科学系 | 酒井邦嘉 |
| 14:45~15:00 | 休憩 | |
| 15:00~15:25 | Ataxia with oculomotor apraxia type 1 (AOA1)
新潟大学脳研究所臨床神経科学部門神経内科学分野 | 小野寺理 |
| 15:25~15:50 | Ataxia with vitamin E deficiency (AVED)
東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科
認知行動医学講座 脳神経病態学 | 横田隆徳 |
| 15:50~16:15 | 常染色体劣性シャルルヴォア・サグネ型痙性運動失調症
(ARSACS)
山梨大学医学部神経内科学講座 | 瀧山嘉久 |
| 16:15~16:40 | 脆弱 X 関連振戦・運動失調症候群 (FXTAS)
順天堂大学医学部神経学講座 | 服部信孝 |
| 16:40~17:00 | 総会 | |

発起人：佐々木秀直、祖父江元、辻 省次、西澤正豊、水澤英洋

狩野方伸、川人光男、北澤 茂、杉原 泉、三品昌美

顧問：伊藤正男、篠田義一、御子柴克彦

連絡先：和田圭司

〒187-8551 東京都小平市小川東町 4-1-1

国立精神・神経医療研究センター

トランスレーショナル・メディカルセンター

電話：042-346-2124 FAX：042-346-2164

e-mail：wada@ncnp.go.jp

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

運動失調症の医療基盤に関する調査研究班
リハビリテーション分科会 議事次第

日時：2018年11月19日(月)16:30~19:30

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

東京都中央区八重洲2丁目1番八重洲地下街地下2階

TEL：03-3275-0801

出席：水澤 英洋 国立精神・神経医療研究センター 理事長

宮井 一郎 社会医療法人大道会森之宮病院 法人副理事長・院長代理

早乙女貴子 国立精神・神経医療研究センター病院 身体リハビリテーション部

板東 杏太 国立精神・神経医療研究センター病院 身体リハビリテーション部

高橋 祐二 国立精神・神経医療研究センター病院 脳神経内科診療部 部長

議題：

(1) リハビリテーションが有効な運動失調症

脊髄小脳変性症

多系統萎縮症

痙性対麻痺

(2) 運動失調症に対するリハビリテーション

具体的なメニュー

入院リハビリテーション

外来リハビリテーション

自宅でのリハビリテーション

(3) 運動失調症に対するリハビリテーションの現状

(4) 運動失調症に対するリハビリテーションの推進

その他

平成30年度 厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)
「運動失調症の医療基盤に関する調査研究」
研究報告会

会場：砂防会館(シェーンパッハ・サボー)別館1階「木曾」

1日目：平成31年1月10日(木) 13時00分～17時35分

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

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

運動失調症の医療基盤に関する調査研究班
第3回 MSA 分科会 議事次第

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

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

欠席：勝野雅央

（敬称略、順不同）

資料：

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

議題：

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

運動失調症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：平成 31 年 1 月 11 日（金）7:30 - 8:45

場所：都市センターホテル 6 階 603 号室
〒102-0093 東京都千代田区平河町2-4-1
TEL：（03）3265-8211 FAX：（03）3262-1705

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

欠席：吉良潤一、高嶋 博（順不同、敬称略）

議事

1．前回議事要旨

2．進捗状況報告
SCA31：石川委員
IDCA：吉田委員

3．今後の方針

4．その他

平成 30(2018)年度 第 9 回小脳研究会 学術集会・総会

日時：2019 年 1 月 11 日（金）13：00～16：00

会場：砂防会館（シェーンバッハ・サボー）別館1階「木曾」

[運動失調症班会議会場と同じ]

〒102-0093 東京都千代田区平河町2-7-4

TEL:03-3261-8386

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

プログラム

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

発起人：佐々木秀直、祖父江元、辻 省次、西澤正豊、水澤英洋
狩野方伸、川人光男、北澤 茂、杉原 泉、三品昌美

顧問：伊藤正男、篠田義一、御子柴克彦

連絡先：和田圭司

〒187-8551 東京都小平市小川東町 4-1-1

国立精神・神経医療研究センター

神経研究所

電話：042-346-1711 FAX：042-346-1741

e-mail：wada@ncnp.go.jp

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

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・サボー）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	脳表ヘモジデリン沈着症の診断基準の構築の実態調査	大平 雅之
		II. 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		コーヒープレイク		
		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・サポー）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

- （5）前回の議事要旨
- （6）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)

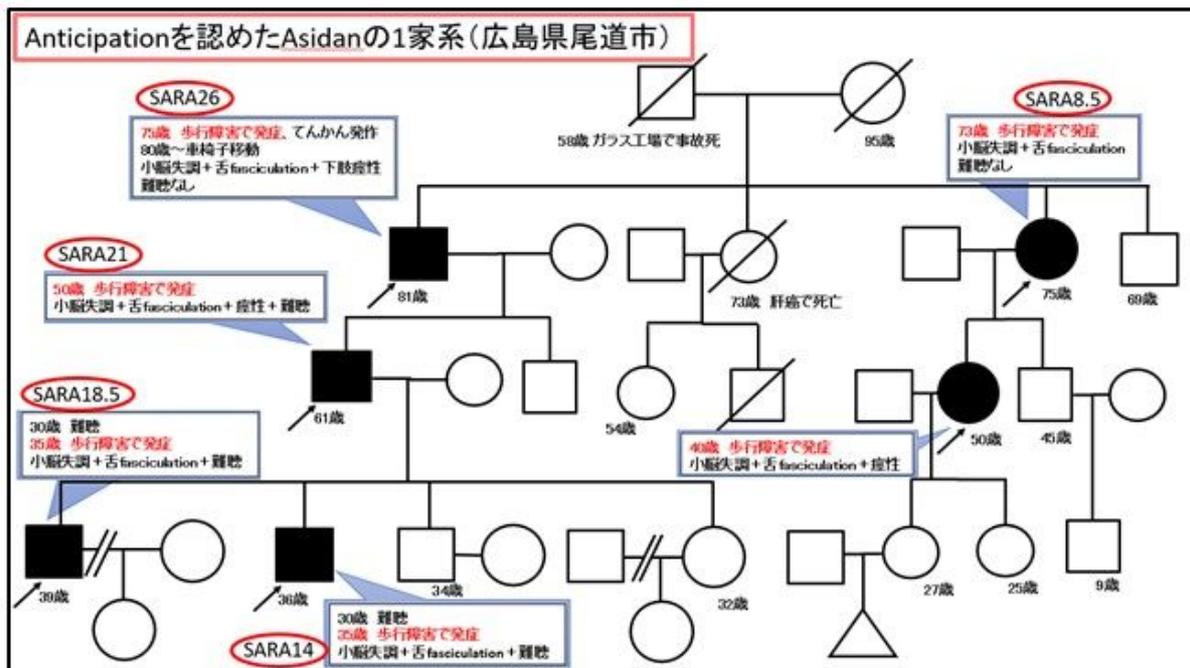
松木 明好 (四條畷学園大学)

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】

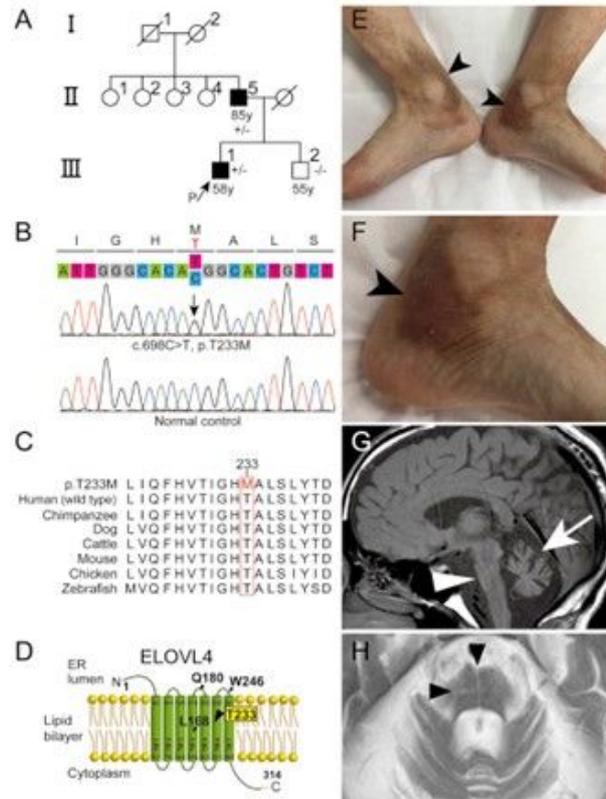
- ・対象者の登録と本装置による測定を行い、25名の測定を終了した。
- ・運動失調症の重症度を反映する、評価指標についての検討を行った。
- ・運動失調症における失調性歩行の定量化が可能となり、疾患の重症度を反映する結果が得られ、その成果が英文学術誌に採択された。

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

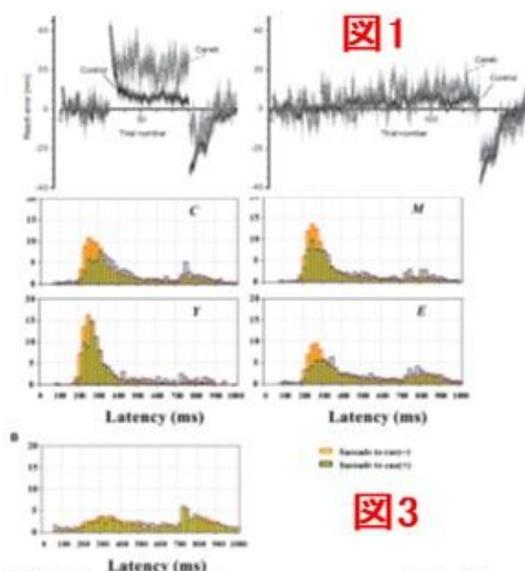
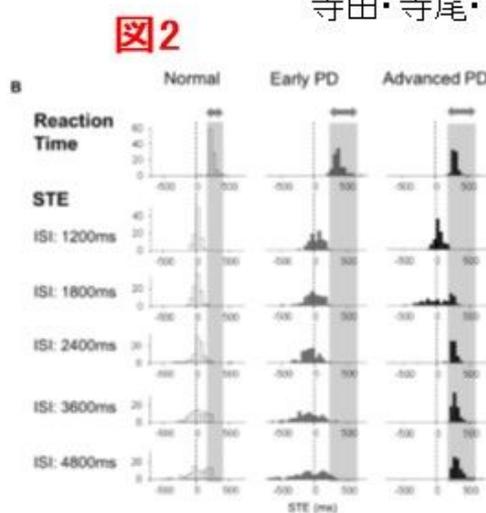


図3



【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)

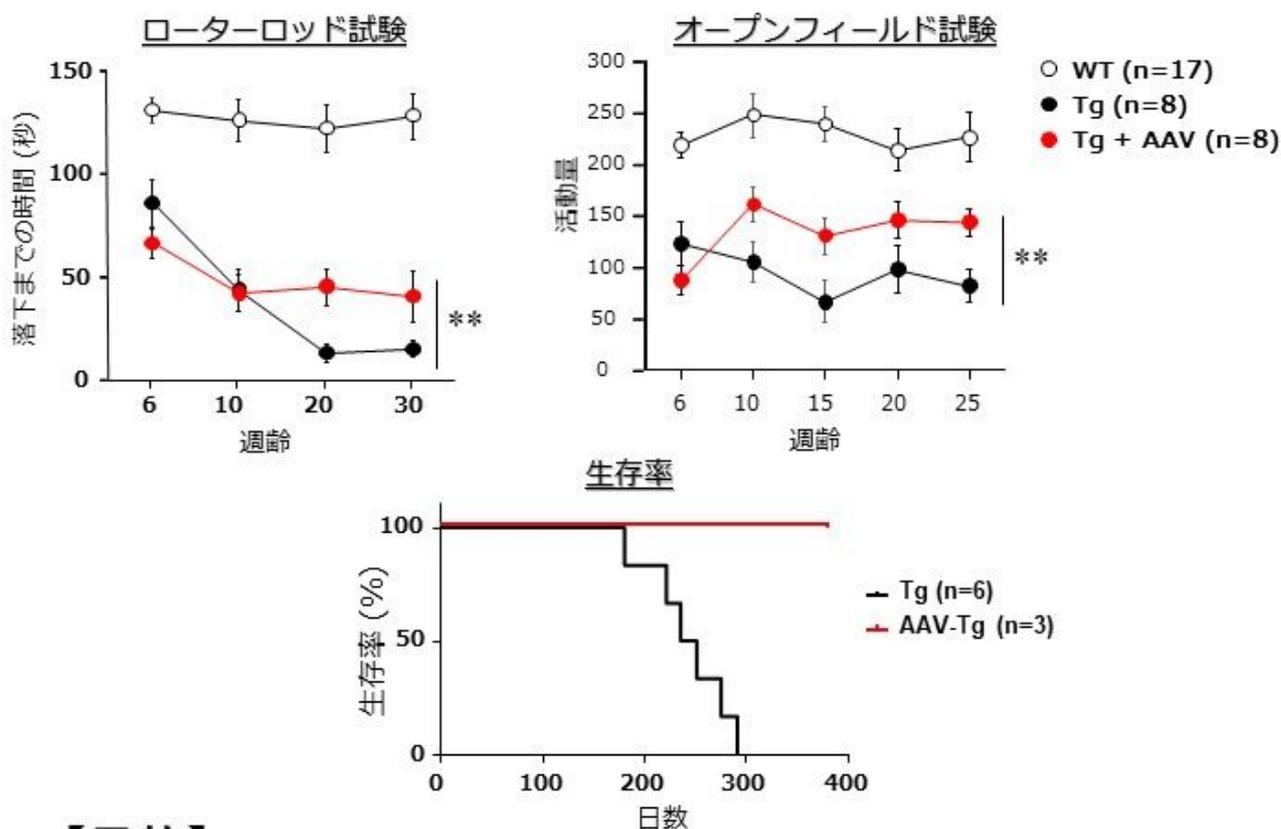
③眼球運動の患者症例を解析

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

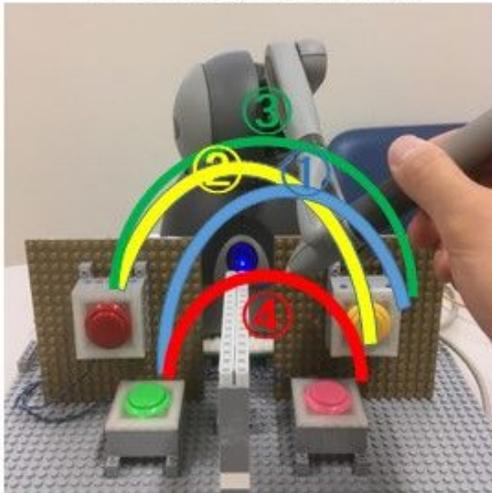
【成果】

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

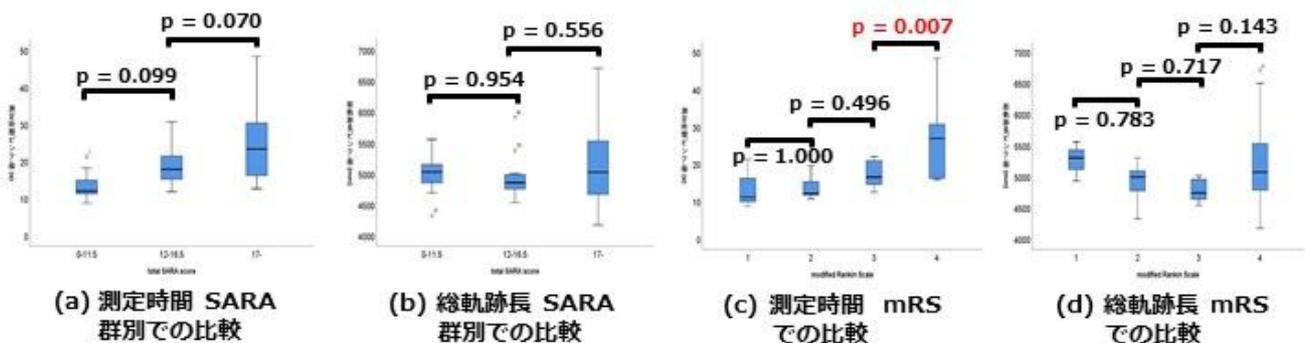
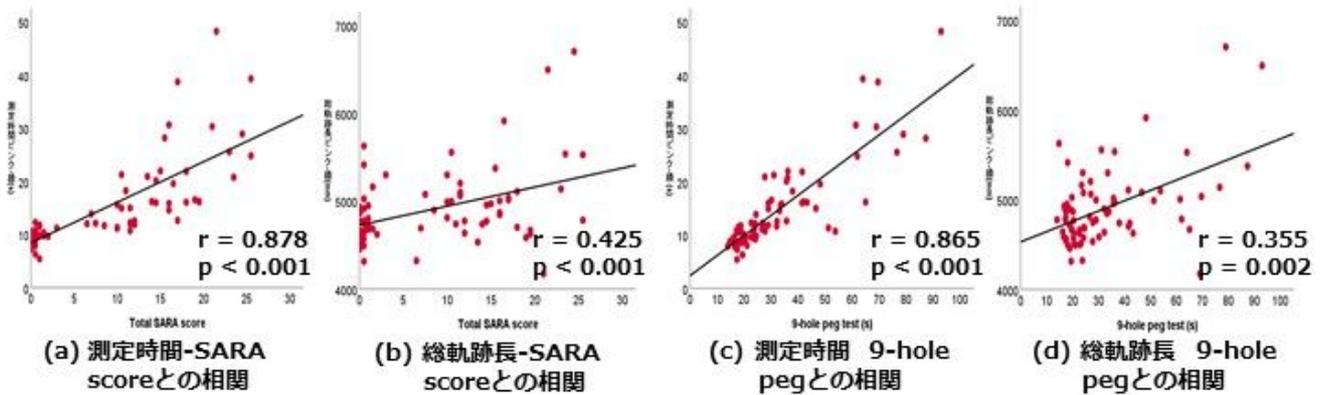
研究分担者：勝野雅央
(名古屋大学大学院医学系研究科神経内科学)

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。

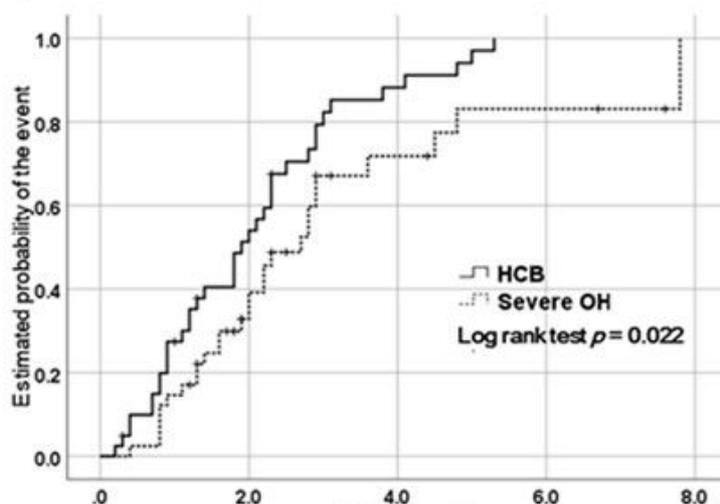
MSA-Cにおいて“Hot cross bun” signは起立性低血圧よりも早期に出現する

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
HCB	21/24 (87.5%)	37/41 (90.2%)
OH	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

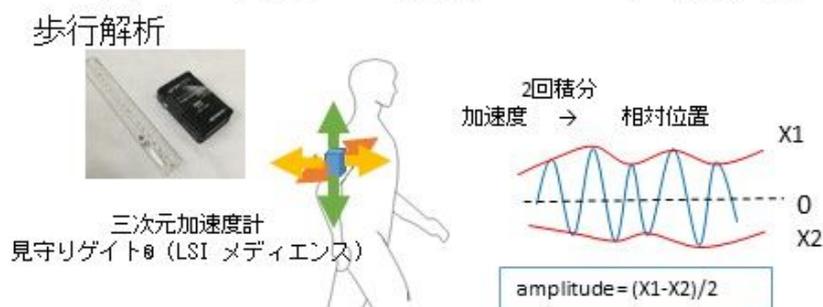
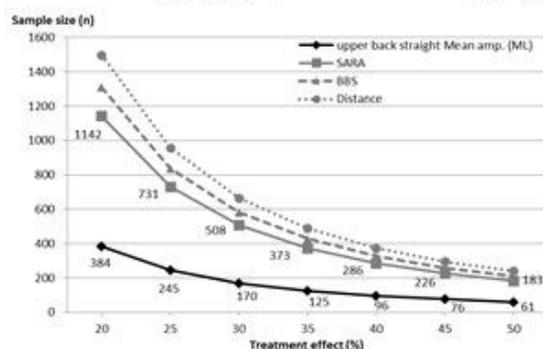


図2 18ヵ月期間における鋭敏性の検証



【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

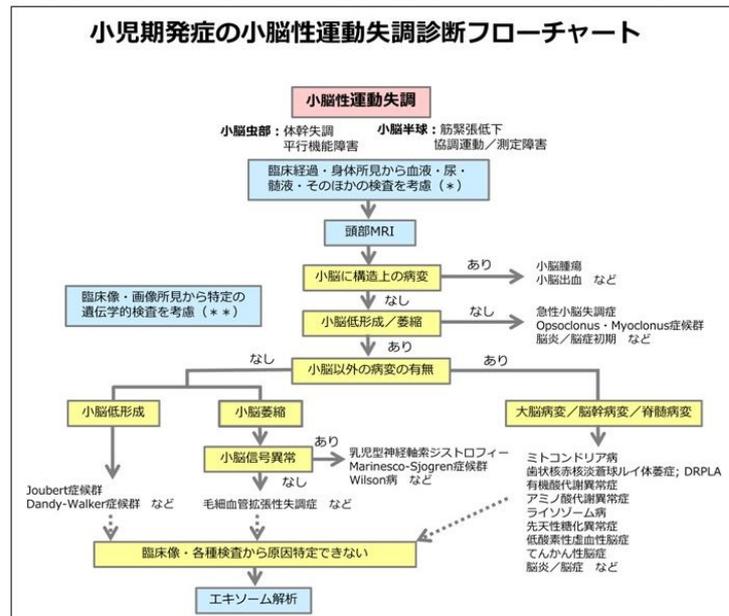
小児期発症小脳性運動失調症の診断ガイドライン作成

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

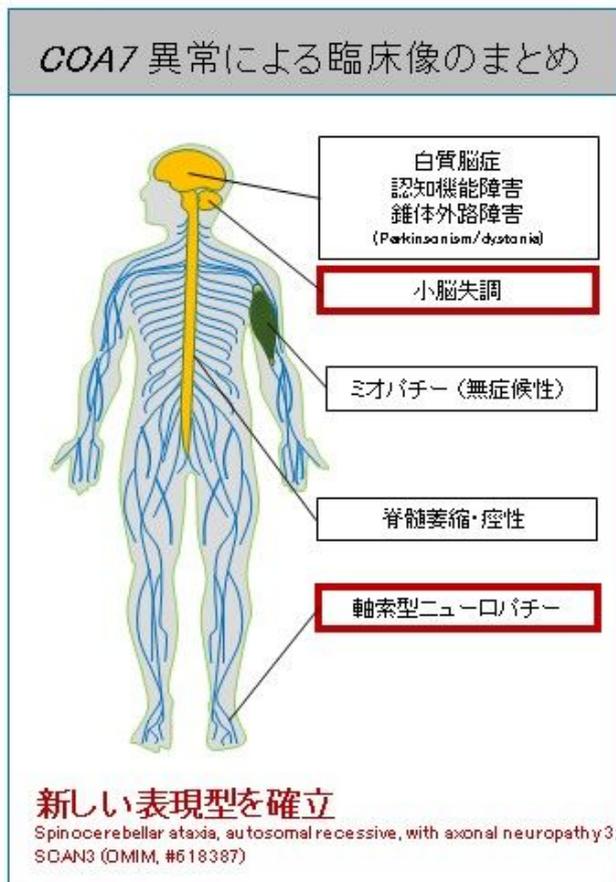
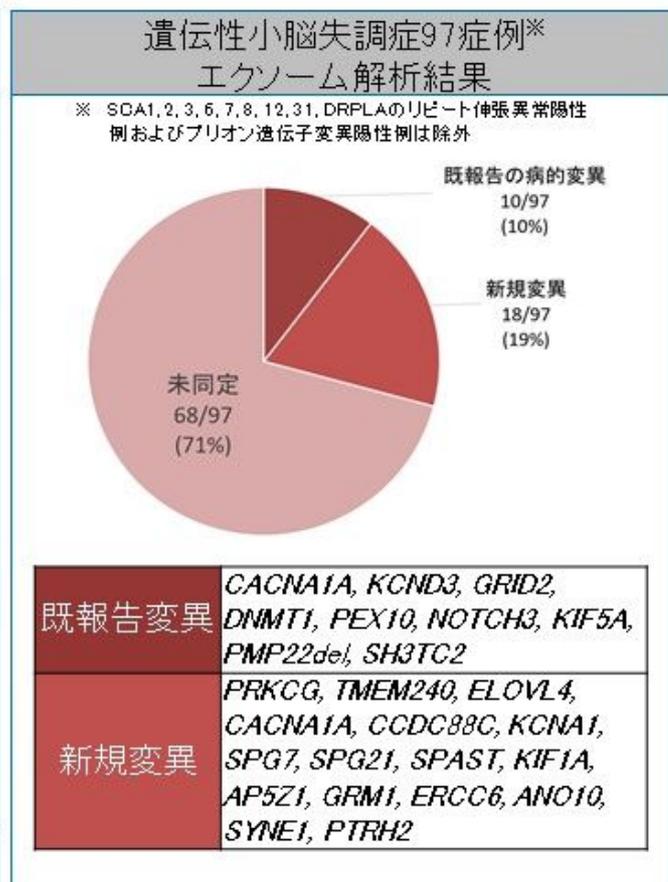


図2



【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

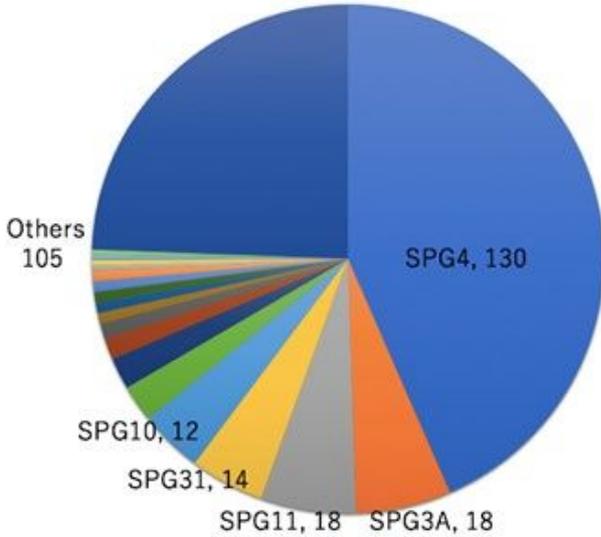
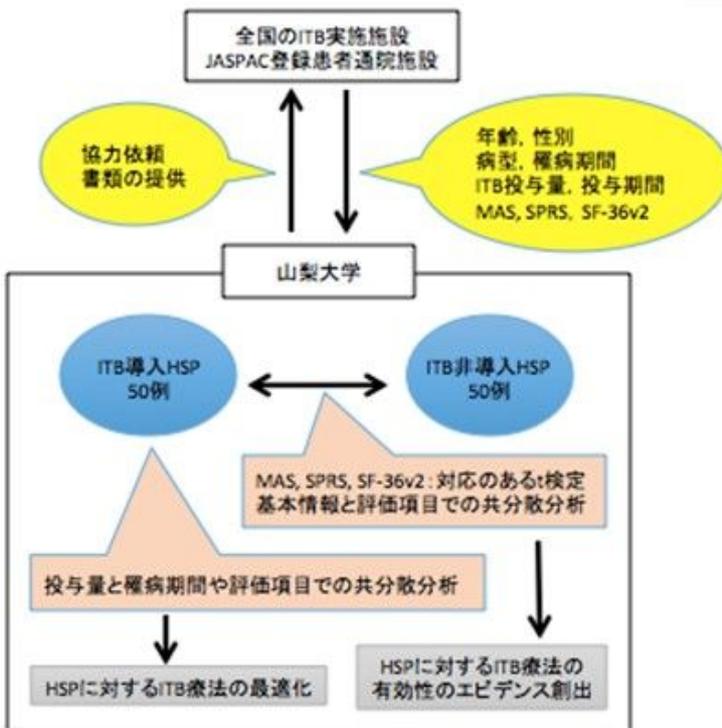


図2



【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

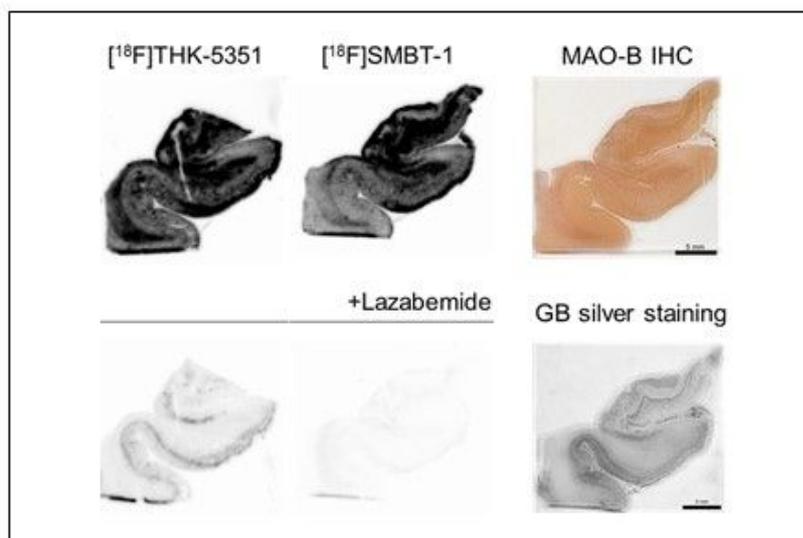


図. アルツハイマー病脳切片における、競合的オートラジオグラフィ（ARG）と免疫染色像

【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



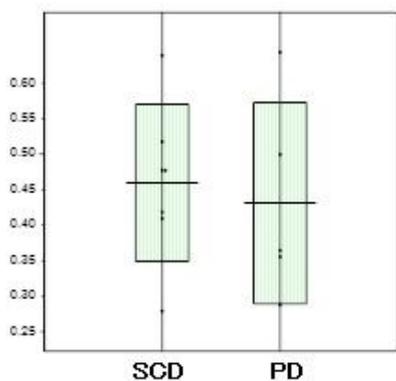
・指鼻試験(FNT)において、

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

← 最速点が全行程のどの位置か

【成果】

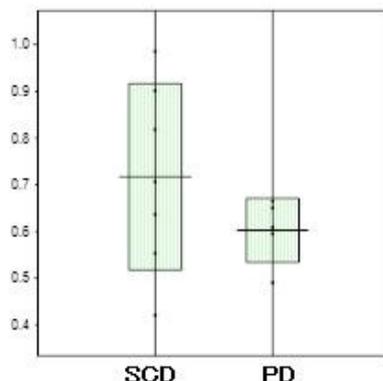
図2 最速点の位置



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

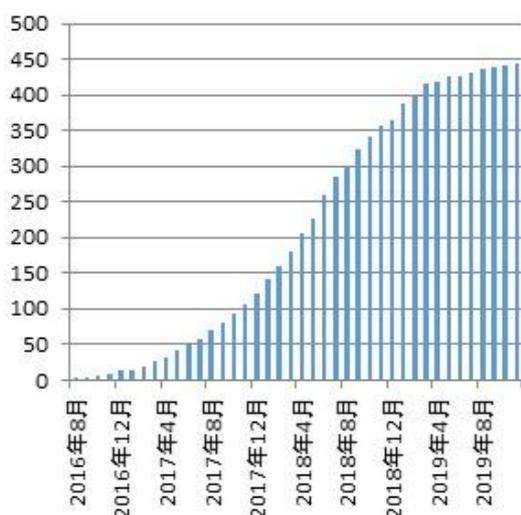
症例数が少なく有意差がついていないので、今後症例を増やして検討

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)

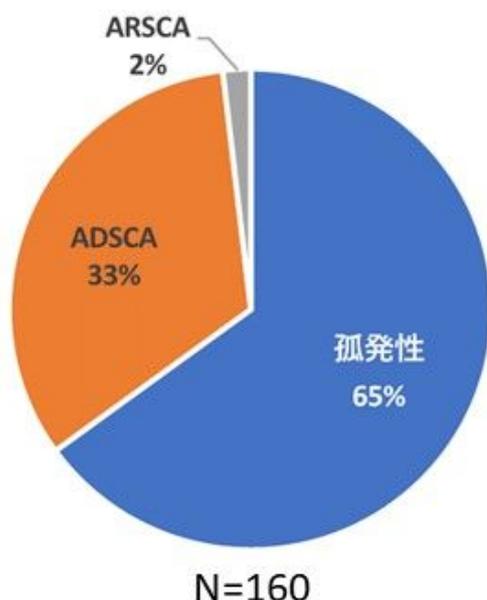
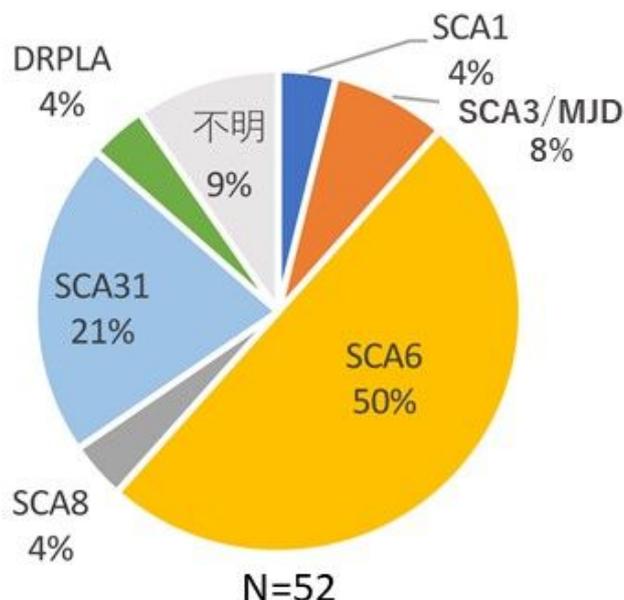


図2 ADSCAの遺伝型別頻度
(累積新規発症)



【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

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

※ 厚生労働省神経-脳疾患調査研究用(運動失調症)によるリハビリテーション介入メニュー	【軽程度】SARA(Gait):0-1 正常歩行またはやや不安定	【軽度】SARA(Gait):2-4 明らかにふらつきがあるが 合助は必要ない	【中等度】SARA(Gait):5-6 物的または人的な合助があれば10mより長く歩ける	【重度】SARA(Gait):7 物的または人的な合助があっても10mを歩けない	【最重度】SARA(Gait):8 合助があっても歩けない
運動の姿勢: 歩位 歩位 歩位 歩位 歩行					
＜協調性・バランス練習＞					
歩位保持(歩位・腕・膝・腰・肩・足指の運動)					
歩位ついで(歩位・腕・膝・腰・肩・足指)位保持					
膝立ち位保持					
腰立ち位保持					
腕立ち位保持					
つま先立ち位保持					
ステップ位保持					
ダンゴムシ位保持					
片脚立ち位保持					
歩位での上肢・下肢運動					
歩位での上肢・下肢の反復運動					
歩位での腕・膝運動					
歩位での腕・腰運動					
歩位での腕・足指運動					
不安定な支持面での歩位保持やまっ歩					
歩位ついで(歩位・腕・膝・腰・肩・足指)位での歩位運動					
膝立ち位での歩位運動					
腰立ち位での歩位運動					
腕立ち位での歩位運動					
つま先立ち位での歩位運動					
ステップ位での歩位運動					
不安定な支持面での歩位保持やまっ歩					
ステップの位置					
つま先立ち、膝立ち					
360°回転運動					
ダンゴムシ歩行					
クロスステップ					
足元へのステップ運動					
歩位での予振ボール操作					
赤丸トレーニング					
二重課題					
障害物回避歩行、狭小スペース歩行					
※ 厚生労働省神経-脳疾患調査研究用(運動失調症)によるリハビリテーション介入メニュー					
運動の姿勢: 歩位 歩位 歩位 歩位 歩行					
＜閉鎖可動域運動(ストレッチ、モビライゼーション)＞					
肩の上下運動(肩関節)					
腕を広げる運動(胸郭/肩甲骨/海狗)					
下腿を伸ばる運動(股関節)					
又首を回す運動(頸関節)					
＜筋力維持-増進運動＞					
ヒップアップ					
フロントアップ					
サイドアップ					
股関節運動					
フローイン					
レッグレイズ					
レッグツイスト					
コア運動					
スクワット					
ヒールレイズ					
＜リラクゼーション＞					
感覚覚醒位への腕力の直線上げ					
閉鎖可動域運動					
マッサージ					
肩甲骨位と運動座位の協調運動					
＜持久力運動＞					
エルゴメーター					
屋外・屋外歩行					
田舎STTトレッドミル					
＜日常生活動作練習＞					
起居動作、歩位保持					
立ち上がり、立位保持、移乗動作					
歩行、ま行					
階段昇降					
食事、着脱、更衣、更衣やパソコン操作					
トイレ動作、入浴動作					
料理、掃除、洗濯					
買い物					
公共交通機関の利用					
※ 厚生労働省神経-脳疾患調査研究用(運動失調症)によるリハビリテーション介入メニュー					
運動の姿勢: 歩位 歩位 歩位 歩位 歩行					
＜閉鎖可動域運動(ストレッチ、モビライゼーション)＞					
肩の上下運動(肩関節)					
腕を広げる運動(胸郭/肩甲骨/海狗)					
下腿を伸ばる運動(股関節)					
又首を回す運動(頸関節)					
＜筋力維持-増進運動＞					
ヒップアップ					
フロントアップ					
サイドアップ					
股関節運動					
フローイン					
レッグレイズ					
レッグツイスト					
コア運動					
スクワット					
ヒールレイズ					
＜リラクゼーション＞					
感覚覚醒位への腕力の直線上げ					
閉鎖可動域運動					
マッサージ					
肩甲骨位と運動座位の協調運動					
＜持久力運動＞					
エルゴメーター					
屋外・屋外歩行					
田舎STTトレッドミル					
＜日常生活動作練習＞					
起居動作、歩位保持					
立ち上がり、立位保持、移乗動作					
歩行、ま行					
階段昇降					
食事、着脱、更衣、更衣やパソコン操作					
トイレ動作、入浴動作					
料理、掃除、洗濯					
買い物					
公共交通機関の利用					

研究分担者
森之宮病院
宮井一郎
研究協力者
森之宮病院
平松佑一
藤本宏明
乙宗宏範
畠中めぐみ
矢倉一

【目的】

全国の病院で短期集中リハビリテーションを普及させるためのリハビリテーションプログラムの標準化

【成果】

療法士への調査結果に基づいて標準化の足場となるリハビリプログラム案を作成した。

特発性小脳失調症 (IDCA) の全国実態調査 – 第2報 –

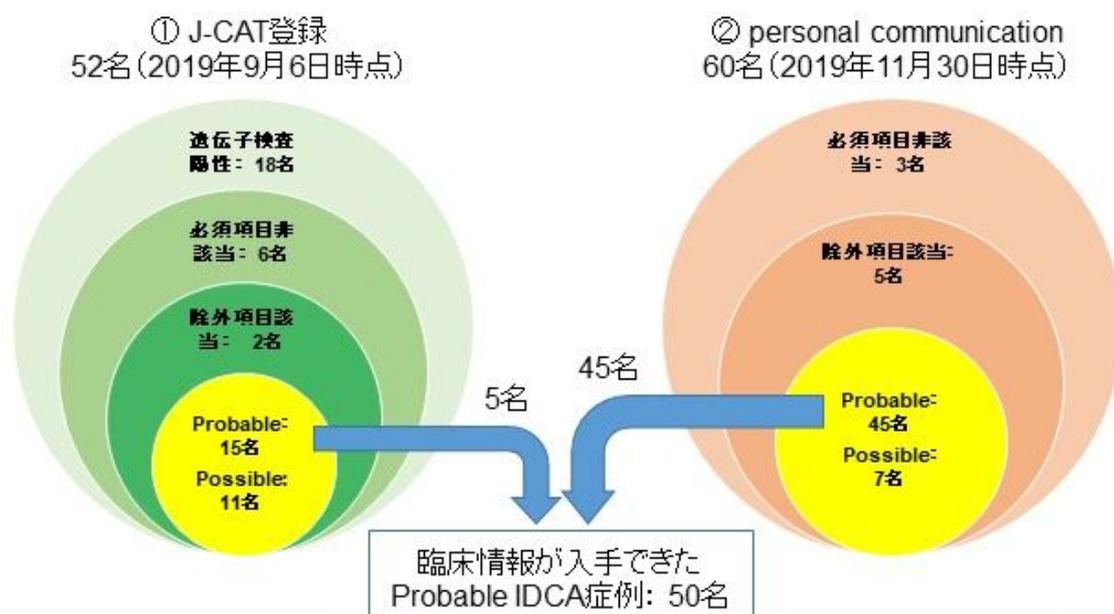
研究分担者: 吉田邦広, 桑原 聡, 高橋祐二, 佐々木秀直, 水澤英洋

【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 -0.02m/s , -0.04m/s , -0.17m/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	初回計測 (n = 95)		複数回計測 (n = 54)	
	人数	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

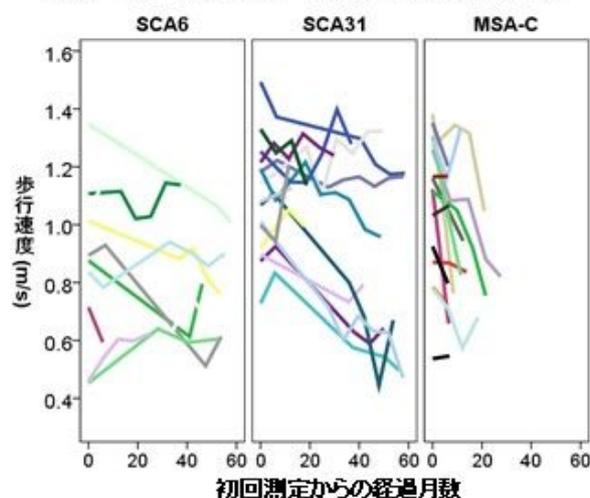
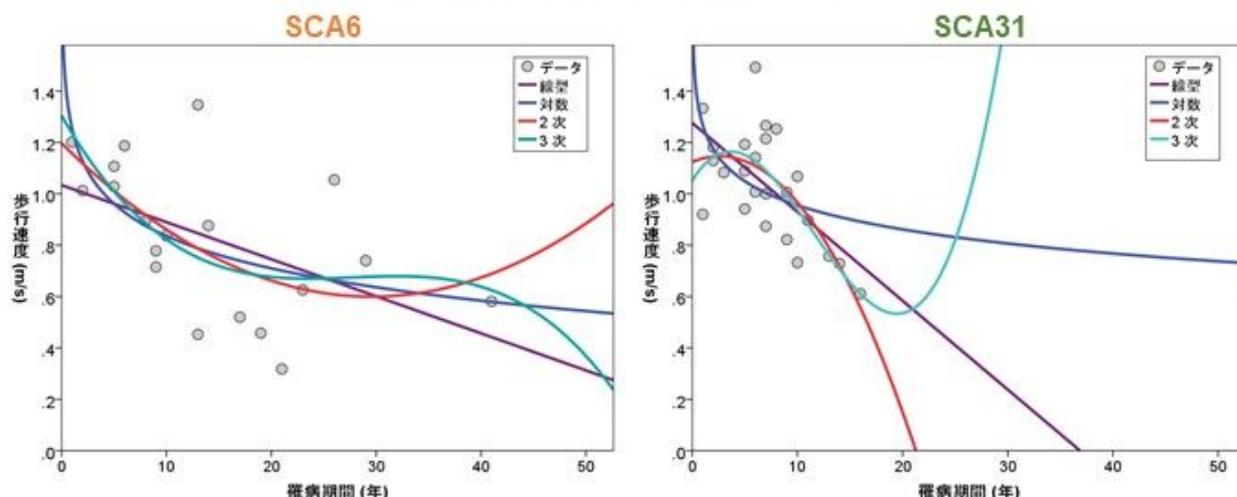


図2 罹病期間と歩行速度の関係(SCA6, SCA31)

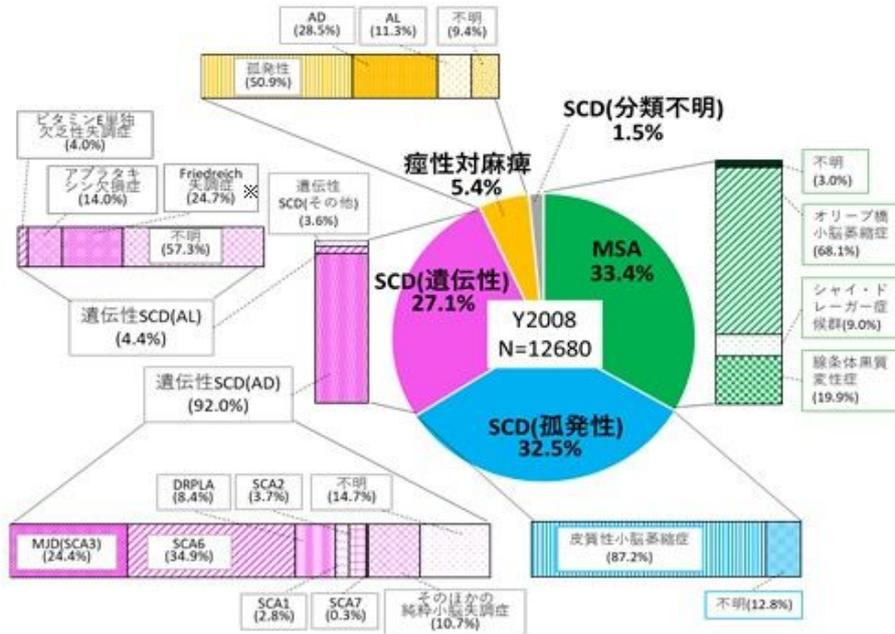


特定疾患治療研究事業により登録された運動失調症の症例解析について

研究分担者: 金谷泰宏¹ 研究協力者: 佐藤洋子²
 (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。

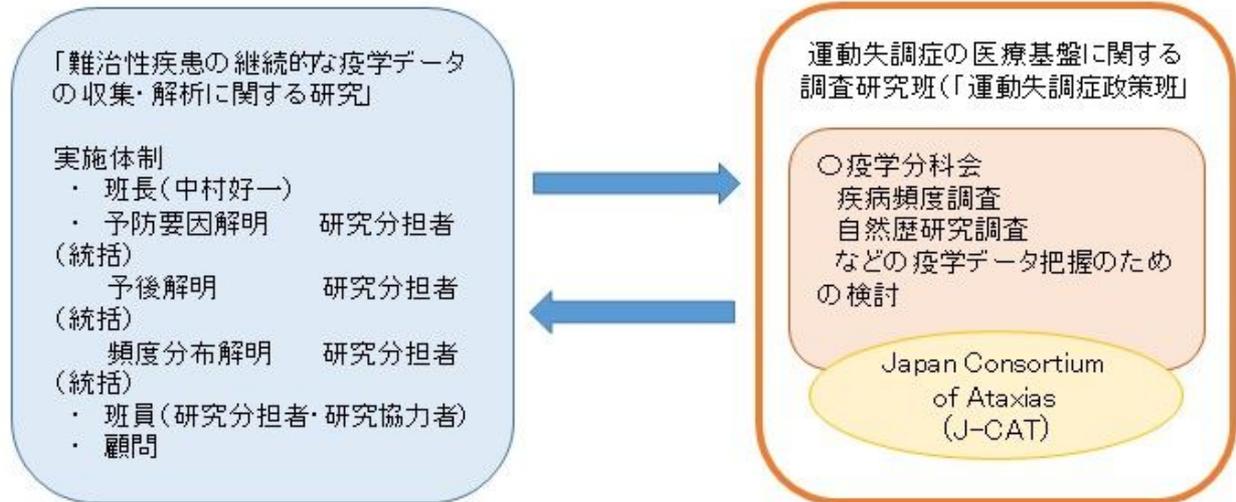
表1 機械学習によるSCD解析

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

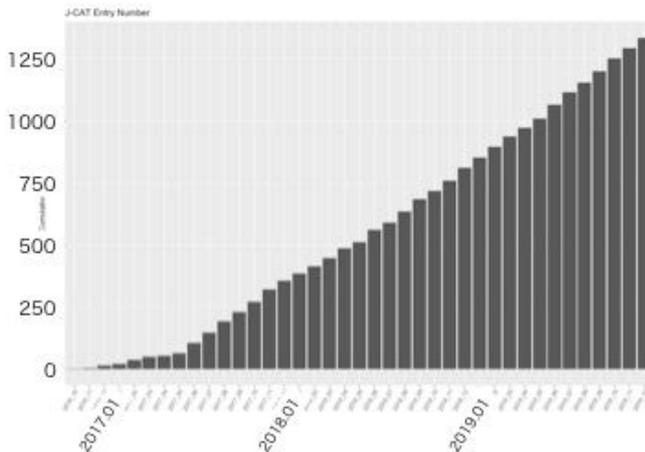


図2 遺伝子検査結果 (809例)

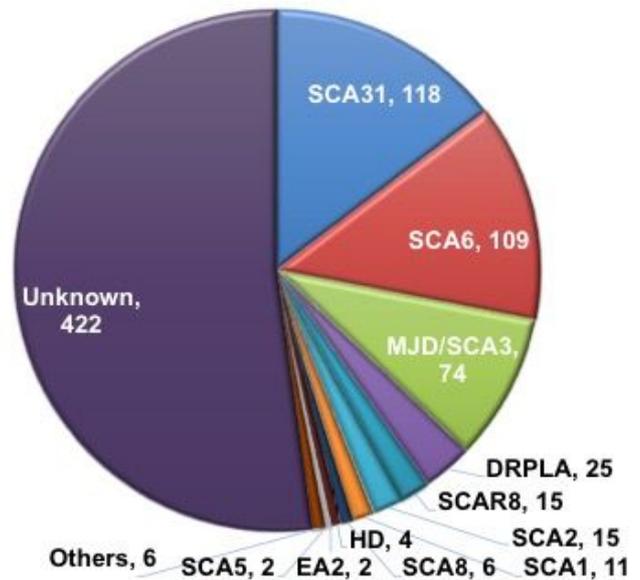
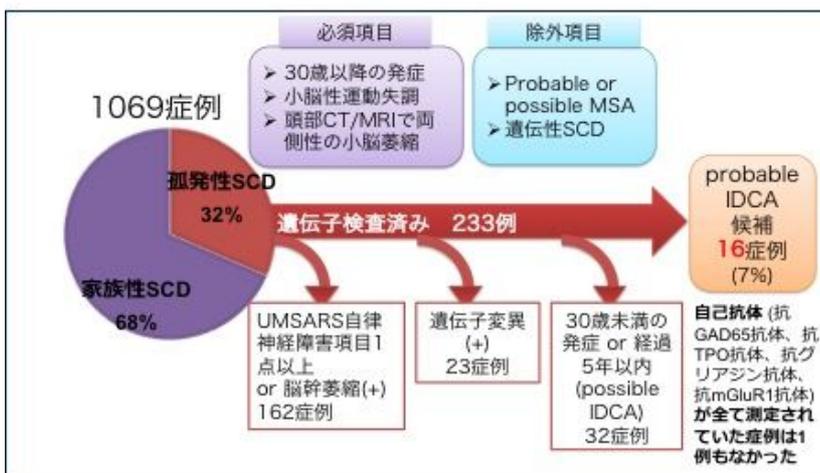


図3 J-CAT活用例

特発性失調症(IDCA)症例の抽出



【成果】

1. 2020年3月時点で1460例の登録を達成した(図1)。
2. 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)。
3. 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)。