別添３

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
運動失調の医療水準、患者 QOL の向上に資する研究班　総括研究報告書

小野寺　理 [1],
新潟大学脳研究所神経内科

研究の目的：

変性機序による運動失調症とくに脊髄小脳変性症・多系統萎縮症・脳表ヘモジデリン沈着症について、オールジャパン体制で、①小児例を含めた実態調査、②発症前診断、早期診断システムの確立、③失調全般および疾患毎の症状評価方法の確立、④欧米研究組織との連携強化と、国際治験推進の基盤作り、⑤既存の薬物療法、リハビリテーション療法、進行期治療方法の標準化、⑥早期診断もしくは重症度の判定に資するバイオマーカー研究の推進、⑦生体試料研究の基盤整備、⑧既存レジストリの拡充整備、を実施する。①、②の成果は、遺伝性疾患の核酸、遺伝子治療に於ける、発症前診断等の倫理的問題や、経済や社会的諸問題に対処する上でのプロトタイプとなり、厚生労働行政に、治療体制整備、疾患のスクリーニング体制、治療前後でのカウンセリング体制などにおいて提言を与える。①、③、④、⑥、⑦、⑧の成果は、企業治験を推進する波及効果が望まれる。また⑤の成果は、希少疾患に対するリハビリテーションのエビデンス作成に資する。既存レジストリの拡充により、平等な医療機会を与える体制が整備され、難病施策を平等に広めるプロトタイプとなりうる。小児から成人までを対象とするため、難病の移行期医療提供体制についても成果の活用が期待される。これらの研究を通じて、医療基盤の構築と医療水準ならびに患者 QOL を向上することを目的とする。

研究結果の概要：

①小児例を含めた実態調査

2010 年以降、当科（NCNP）で診断を行った小児期に発症した小脳性運動失調症状を呈した症例について、発症年齢、主な臨床症状、頭部 MRI 画像所見、診断確定法などについて診療録から後方視的に調査を行った。小児期発症の小脳性運動失調症状を呈した 50 症例のうち、家族歴があったのは 1 例だけで、残りは孤発例であった。小脳性運動失調症状以外に、知的障害・退行、てんかん、不随意運動など多彩な症状を伴っている例が少なくなかった。このうち原因診断が確定したのは 32 例であった。

組織球症にともなう二次性の運動失調症を呈した 28 歳男性例を報告した。組織球症の診断に必須な、生検組織における組織球の確認は得られず、最終的に同疾患に特徴的な BRAF 遺伝子の遺伝子変異を検査したところ、確定診断が得られた。

宮城県内の家族性脊髄小脳変性症家系を集積し、その遺伝学的背景を明らかにした。2012 年 4 月から 2021 年 9 月に遺伝子解析

した 174 家系を対象とした。臨床表現型と本邦における頻度を考慮した上で疑われる標的遺伝子を絞り、常法通り末梢血白血球由来 DNA 試料を用いて PCR 法および必要時サンガー法を加えて疾患関連変異の有無を検索した。

徳島県における脊髄小脳変性症の実態を明らかにするため、Cerebellar ataxia, neuropathy, vestibular areflexia syndrome（CANVAS）例を調査した。

南九州地域における遺伝性運動失調症疑い症例の原因未同定例を対象に CANVAS の変異スクリーニングを行い、臨床的・遺伝学的検討を行った。遺伝性運動失調症疑い症例 1291 例について、SCA1, 2, 3, 6, 7, 8, 12, 31, DRPLA および GSS（PRNP, P102L 変異）の変異解析を行い、陽性例 333 例を除外した。陰性例を対象に、RFC1 遺伝子の解析を行なった。病的と報告のある(AAGGG)exp, (ACAGG)exp と良性と報告のある(AAAAG)exp, (AAAGG)exp を対象とし、repeat-primed PCR にて行なった。ホモ接合性の異常伸長を認めた症例については発症年齢、表現方型、画像所見などについて臨床遺伝学的検討を行なった。

脳ヘモジデリン沈着症の本邦における治療実態を中心に調査した。先行するアンケート調査から得られた治療実態と剖検例との比較を行った。

Japan Spastic Paraplegia Research Consortium(JASPAC)登録症例を活用して、本邦における SPG31 の臨床・分子遺伝学的特徴を検討した。JASPAC 登録家系から REEP1 遺伝子変異を持つ家系について追加調査を行い、15 家系 25 人（男性 17 人、女性 8 人）を同定した。

②発症前診断、早期診断システムの確立

免疫介在性小脳性運動失調症の原因となりえる Sez6l2 抗体について、既知の小脳性運動失調症が否定された小脳性運動失調症 146 例の血清と、コントロールとして健常者血清と変性疾患患者血清 50 例を対象に検討した。Sez6l2 を HEK293T 細胞に過剰発現し、fixed microscopic CBA 法にて、血清を 200 倍希釈して測定した。さらに免疫沈降法を用いて精製した Sez6l2 タンパク質を用い、血清を 500 倍希釈した免疫ブロット法も併用して陽性例を確認した。

Sporadic adult-onset ataxia of unknown etiology（SAOA）の臨床診断基準（Giordano, et al. Neurology 2017）を満たした 67 名の患者, 30 名の多系統萎縮症患者（MSA-C）, 20 名の遺伝性脊髄小脳変性症患者, 18 名の健常者を対象として，ラット小脳凍結切片を用いた免疫組織染色により，患者血清中の抗神経抗体の検索を行った．染色パターンにより，SAOA 患者を 1）小脳分子層の neuropil が染色される群（neuropil 抗体陽性群），2）神経細胞内が染色される群（intracellular 抗体陽性群），3）染色されない群（抗体陰性患者群）の 3 群に分類し，それぞれの臨床像を比較し，neuropil 抗体陽性群の臨床的特徴を検討した．

③失調全般および疾患毎の症状評価方法の確立

特発性小脳失調症（idiopathic cerebellar ataxia ; IDCA）の診断のために、IDCA との鑑別が問題になる多系統萎縮症（MSA-C）9 名、遺伝性失調症 24 名に対して予備調査を行った。10 項目のアンケートを対象に施

行した因子分析では、⑩最近の転倒数と、それ以外の 9 項目が統合された 2 つの因子が抽出された。比較的患者数の多い MSA-C 群（9 名）と脊髄小脳失調症 31 型（SCA31）群（10 名）の群間比較では、罹病期間は SCA31（9.4 ± 7.1 年）と比較し、MSA-C 群（3.8 ± 1.7 年）が有意に短いにも関わらず、本アンケート合計値は 16.1 ± 4.9 と、SCA31 群（9.4 ± 4.2）と比較し有意（$p < 0.01$）に高かった。一方、SARA では有意な群間差は認めなかった。

CANVAS における fasciculation の病態と運動神経障害、および遺伝変異型との関連を検討した。遺伝子検査で診断された CANVAS 例で、針筋電図を施行し得た 6 例につき、後方視的に検討した。

④欧米研究組織との連携を強化し、国際治験推進の基盤作り

DRAPLA, 劣性遺伝性脊髄小脳変性症, については、各々国際研究推進について検討した。またメイヨークリニックとの国際共同研究で、SCA3 のバイオマーカーに関する共同研究を推進した。

⑤既存の薬物療法、リハビリテーション療法、進行期治療方法の標準化

CaV3.1 をコードする *CACNA1G* 遺伝子変異により発症する SCA42 の振戦にはゾニサミドが著効する。その薬理効果を検討するため、*CACNA1G* 変異がシナプス形成に及ぼす影響を検討した。神経系培養細胞である Neuro 2a に野生型および変異型 CACNA1G を発現させ、シナプス形成の指標である PSD-95 や VGluT1 , synaptophysin などを生化学的および免疫細胞化学的に評価した。*CACNA1G* 変異により、シナプス形成過程における PSD-95 の細胞内輸送に障害が起こる可能性が示唆され、γ-tubulin や KIF5A などの免疫細胞染色を行い、それらの細胞内局在を解析した。

脊髄小脳失調症 36 型（SCA36）は、Nucleolar protein 56（NOP56）遺伝子のイントロン 1 における、GGCCTG hexanucleotide repeat（HNR）の病的伸長に起因する。SCA36 細胞モデルにおいて神経毒性軽減効果が期待される化合物を検討した。

（東大 : 戸田）重度の角膜障害を合併し，角膜内皮移植に至った歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症の症例について、眼科的な精査と，歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症の角膜障害について検討を行った。

脊髄小脳変性症における運動失調および ADL の改善に特異的に寄与するリハビリテーションプログラムの解明に向けて、短期集中リハビリテーションによる改善効果と介入量（アプローチ内容、実施時間）の関連性について調査した。その結果、多面的リハビリテーションプログラムにおける組み合わせ練習（協調性運動、バランス練習、歩行練習）と FIM 改善度には相関関係を認めた。一方で、SARA 改善度と関連性を認めるリハビリテーションプログラムは見いだせなかった。

人工呼吸器を使用した MSA 患者の突然死の影響を評価した。2000 年 1 月 1 日から 2021 年 9 月 1 日までに死亡した長期入院例かつ気管切開・人工呼吸器治療を行った definite または probable MSA 患者 36 例を対象とし、診療録から後方視的に検討した。

⑥早期診断、もしくは重症度の判定に資するバイオマーカー研究の推進

脊髄小脳変性症患者の運動機能を新規デバイスにより定量的に評価し、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した。脊髄小脳変性症患者・健康被験者の患者登録を行い、臨床情報・新規デバイスによるデータを収集し解析を行った。上肢の失調をより鋭敏に反映する測定方法の検討を行い、過去のデータも検討し、経時的な変化が認められるか解析を行った。

多系統萎縮症における自律神経障害のバイオマーカーとして発汗低下が選択されうるが、同機能検査は煩雑で客観的評価も困難である。近年開発された簡便かつ非侵襲的な皮膚発汗機能検査を用いて、多系統萎縮症を含む脊髄小脳変性症患者の皮膚発汗機能を評価し、臨床応用の可能性について検討した。

臨床調査個人票を用いた全国規模でのSCD、MSAの病態疫学を明らかにするとともに、予後因子ならびに予後と相関する新たな評価指標を探索した。MSAとSCDの病態疫学については、2021年3月に厚生労働省よりデータの提供を受け、2004年~2014年度までの新規登録例の解析を行った。

MSAにおいて、髄液5-HIAAとドパミントランスポーターイメージングを応用したセロトニンイメージングの予後との関連を検討した。また、個別解析可能な脳容積画像を用い、多系統萎縮症の早期診断における有用性を併せて検討した。髄液5-HIAAについては、MSA 58例、コントロール30例を対象として測定したところMSA群で有意に低下していた（P<0.001)。セロトニントランスポーターの可視化については、半定量化手法の開発を進めた。個別脳容積画像解析システム（iVAC）による検討では、学術誌に報告し、現在、Splink Inc.と共同で社会実装へ向けて進めている。

MSA-Cの早期診断に中小脳脚sT1w/T2w ratio値が有用であるかどうかを検討した。疾患対象群（SCA3、SCA6）や健常者と比し、中小脳脚sT1w/T2w ratioはMSA-Cで有意に低値であった。中小脳脚sT1w/T2w ratioのMSA-Cと疾患対照群、健常者の識別におけるAUCはいずれも＞0.9と高値であった。MSA-CとSCA3、SCA6との鑑別において、中小脳脚sT1w/T2w ratioの診断精度は、ホットクロスバンサインや中小脳脚T2強調画像高信号の視覚的評価と比較して、同等以上であった。

⑦生体試料研究の基盤整備

運動失調症に対するバイオマーカー研究基盤整備として、生体試料研究基盤の整備、早期診断、もしくは重症度の判定に資するバイオマーカー研究の推進を行った。

⑧既存レジストリの拡充整備

運動失調症を対象とした患者登録システムJ-CAT(Japan Consortium of ATaxias)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。2022年3月時点で2207例の登録が得られ、DNA 1659検体・Cell line 334検体・血漿429検体の収集を達成し、1659例で遺伝子検査（一次スクリーニング）が完了し、779例(47.0%)で

病型を確定した。遺伝子解析の結果は、SCA31: 255 例(15.4%)、SCA6: 222 例(13.4%)、MJD/SCA3: 148 例(8.9%)、DRPLA:56 例(3.4%)、SCA2: 28 例(1.7%)、SCA1: 24 例(1.4%)、SCA8: 14 例(0.8%)、SCA36: 13 例(0.8%)、HD10 例(0.6%)であった。病原性変異未同定の症例のうち、家族歴陽性例・若年発症例を中心に 718 例においては全エクソーム解析を施行し、28 例(9%)に病原性変異を認めた。内訳は、SCAR8 (SYNE1): 10 例、EA2 (CACNA1A): 9 例、SCA42 (CACNA1G) : 6 例、Hypotonia, ataxia, developmental delay and tooth enamel defect syndrome (CTBP1) : 1 例、GM2 gangliosidosis (HEXA): 1 例、Developmental and epileptic encephalopathy 32 (KCNA2): 1 例であった（括弧内は原因遺伝子）。また 7 例で CANVAS の原因遺伝子 RFC1 のリピート伸長変異の（AAGGG）n の両アリル変異に矛盾しない結果が得られた。以上全体で 814 例(49.1%)において病型が確定した。

研究の実施経過：

①小児例を含めた実態調査

小児期発症の小脳性運動失調症は多くが孤発性であり、家族歴から診断することはほぼ不可能である。特に純粋な小脳性運動失調症を主症状とする場合は、診断が困難である。

組織球症による進行性運動失調症は、神経内科領域では十分に周知されていない。診療ガイドラインにおいても、二次性運動失調症の鑑別疾患の中に加え、情報を十分普及させる必要がある。

また SCA31 や SCA6 などの自然歴前向き調査・臨床症候の評価も進めた。SCA31 に関する病態研究を報告した。

東北大学の調査では約 9 割が宮城県内の医療機関からの検体で、家族性 128 件（全体の 74%）のうち、97 家系（56%）で原因遺伝子を同定した。頻度は SCA6 が最多（18%）、ついで SCA31（14%）、SCA3（11%）、SCA1（8%）、そして DRPLA（5%）の順であった。

徳島県において CANVAS 例を調査し、2 家系 4 名の患者を認めた。四国地方の脊髄小脳変性症患者の確定診断を行って病型の頻度分布を確認している。

南九州地域における遺伝性運動失調症疑い症例のうち、RFC1 遺伝子の異常伸長を 17 症例で同定した。リピートモチーフは (AAGGG)exp / (AAGGG)exp 8 症例、(ACAGG)exp / (ACAGG) exp 4 症例、(AAGGG)exp / (ACAGG)exp 4 症例、(AAGGG)exp / (AAAGG) 10-25 (AAAGG)exp 1 症例であった。地域分布は鹿児島 8 症例、愛媛 3 症例、沖縄 2 症例、大分・宮崎・福岡・島根 1 症例で、地域的な集積はないと考えられた。発症年齢は 50.5±17 歳で、既報告のとおり高齢発症であった。表現型は CANVAS (小脳失調, ニューロパチー, 前庭障害)以外に小脳失調+感覚ニューロパチー、純粋小脳型、小脳失調+Parkinsonism、 小脳失調+認知機能障害などが見られた。頭部 MRI では小脳萎縮のみの症例や脳幹萎縮 (hot cross bun sign, MCP sign も共に陽性)を認める症例も認めた。

脳ヘモジデリン沈着症の本邦における治療実態調査、剖検例との比較を行った。剖検

例との比較により、今回の実態調査結果の正確性が確認できた。

SPG31 家系は日本全国に分布しており，地域的な偏りはなかった。また見出された REEP1 変異は 14 個で、missense 変異が 5 個、nonsense 変異が 3 個、frameshift 変異が 4 個、splice site 変異と large deletion 変異がそれぞれ 1 つずつであり、13 個が新規変異であった。発症年齢は平均 22.4 歳で 10 歳以下での発症が半数あり，発症年齢は 10 歳以下と 41-50 歳に peak をもつ二峰性の分布であった。男女別では統計学的な有意差は示せなかったものの、男性が 19.6 歳（n=15）、女性が 32.8 歳（n=5）と男性で発症年齢が早い傾向にあった。

②発症前診断、早期診断システムの確立

Sez6l2 抗体について、小脳性運動失調症 146 例中 2 例で陽性と判定した。正常コントロールと変性疾患例では全例で陰性であることが確認された。陽性 2 例の臨床像は、ともに男性であり、1 例は 55 歳時に亜急性の小脳性運動失調症で発症し、髄液中の細胞数と蛋白の上昇を認めているが OCB は陰性であった。もう 1 例は亜急性の経過で 65 歳で発症し、髄液細胞数と蛋白の上昇は認めておらず、OCB は未測定であった。

免疫組織染色の結果、SAOA では、neuropil 抗体陽性群に該当する患者数が、その他の疾患・健常者と比較し有意に多かった｛SAOA : 12 名（18%），MSA-C : 1 名（3%），遺伝性脊髄小脳変性症患者：0 名，健常者：0 名｝。また neuropil 抗体陽性の SAOA 患者は、純粋小脳失調症を呈し、錐体路徴候の合併が少ないことを明らかにした。さらに免疫療法が施行された neuropil 抗体陽性 SAOA 患者 4 名の血清を用い免疫細胞染色を行い、neuropil 抗体が，神経細胞膜表面抗原を認識する抗体であることを確認した。また，免疫療法の効果に関しては、4 名中 2 名に明らかな治療反応性をみとめた。臨床診断基準を満たす緩徐進行性の孤発性成人発症型小脳性運動失調症患者の中には、免疫療法の効果が期待できる、神経細胞膜表面抗体を有する患者が存在する可能性が示唆された。

③失調全般および疾患毎の症状評価方法の確立

probable IDCA の自然歴を前向きに調査するために、全国的に調査協力が得られやすいシステムを構築した。すなわち、(1) 小脳失調の重症度のみならず、日常生活の自立度を調査することを兼ね備えた、10 項目のアンケート調査（①歩行、②立位保持、③診察台に腰かける動作、④移乗、⑤階段昇降、⑥靴下をはく動作、⑦日常会話、⑧食事摂取、⑨排尿コントロール、⑩最近の転倒歴）を考案した。また (2) 信州大学病院臨床研究支援センターをデータセンターとする electronic data capture (EDC)システムを立ち上げた。

CANVAS の ACAGG リピート延長例では fasciculation がみられた。その病態は真の fasciculation であるものと、contraction fasciculation によるものが混在している可能性が示唆された。一方で AAGGG リピート延長を伴う 4 例では fasciculation を含め臨床的な運動神経の障害はみられず、電気生理学的検査でも異常を認めなかった。

④欧米研究組織との連携を強化し、国際治

験推進の基盤作り

DRAPLA, 劣性遺伝性脊髄小脳変性症, については、各々国際研究推進について検討した。コロナ禍で、リアルの会議は困難であったが、研究代表者の小野寺が、ZOOM による国際会議で日本の現状を発表し、また国際治験に向けての、今秋の国際学会でのシンポジウムへの取り組みを討議し、決定した。アジア情勢が不透明な中、どのように国際研究体制を構築していくかが、課題としてあげられた。またメイヨークリニックとの国際共同研究で、SCA3 を髄液、血清で測定することを可能とし、その、治験に向けて大きな成果となった。

⑤既存の薬物療法、リハビリテーション療法、進行期治療方法の標準化

SCA42 の振戦にゾニサミドが著効する機序を検討した。変異型 CACNA1G 発現細胞ではシナプスのスキャフォールドタンパク質である PSD-95 の細胞内局在に異常が認められた。PSD-95 の細胞内輸送には KIF5A が関与すると考えられていることから，その輸送過程におけるカルシウム濃度依存性を検討している。

SCA36 細胞モデルにおいて sodium copper chlorophyllin(SCC) 、 hemin chloride(HC)は伸長 GGCCUG リピート RNA を介した細胞毒性を低減した。SCC と HC は既に臨床適用されている化合物であり、それらの安全性、副作用に関するデータは十分に蓄積されている。ドラッグリポジショニングの観点から、これらの化合物は SCA36 に対する治療候補化合物として有望と考えられた。

白内障に対する手術後に角膜浮腫が増悪し、角膜内皮移植に至った DRPLA の症例を経験した。同症では、潜在的に角膜障害を合併している可能性があり、眼科的評価を積極的に行う必要がある

脊髄小脳変性症 16 例に対する短期集中リハビリテーションを実施した。各療法（理学療法、作業療法、言語聴覚療法）が提供したリハビリテーションプログラムの介入量について調査し、短期集中リハビリテーションにおける運動失調と ADL の改善と多面的リハビリテーションプログラム介入量の関連性について検討した。

気管切開 22 例、人工呼吸器治療を行った 14 例の MSA 患者で、突然死は人工呼吸器装着群で有意に少ない結果であった（7.7% vs 45.5%, P = 0.02）。また，人工呼吸器を装着した MSA 患者では、気管切開のみの場合と比較して平均生存期間が有意に延長していた（15.0 年 vs 9.3 年, P = 0.03）。

⑥早期診断、もしくは重症度の判定に資するバイオマーカー研究の推進

脊髄小脳変性症患者の患者登録・健康被験者の患者登録を行い、臨床情報の収集と新規デバイスによる上肢運動機能評価を経時的に行った。臨床情報と新規デバイスによるデータを縦断的に解析した。

MSA の発汗低下について MSA 8 名(MSA-C 5 名、MSA-P 3 名)、遺伝性脊髄小脳変性症 7 名（MJD/SCA3 1 名、SCA6 3 名、SCA31 3 名)、純粋自律神経不全症(PAF) 3 名、健常人(HC) 7 名にて、SUDOSCAN(Impeto Medical 社製)を用いて、electrochemical skin conductance (ESC；単位 μS) を測定値として皮膚発汗機能を測定した。その結果、手掌の ESC は、

MSA 群で 48.3±10.1(SD)、SCA 群で 66.6±15.4(SD)、PAF 群で 16.8±5.2(SD)、HC 群で 67.6±9.0(SD)であり、MSA 群で SCA 群および HC 群と比べて有意に低下していた。本法は脊髄小脳変性症の皮膚発汗機能を客観的に評価することが可能であり、MSA と SCA の鑑別に有用である可能性が示唆された。

臨床調査個人票を用いた調査では、2004 年度から 2014 年度までに国に報告のあった SCD 35,61 例ならびに多系統萎縮症のうち OPCA 17,275 例について病態疫学を明らかにした。また MSA については人工知能を用いた解析により、SND、SDS、OPCA の診断において、いかなる項目が大きく関与するかについて明らかにした。

髄液 5-HIAA の測定は順調に症例を蓄積し、現在論文を作成中である。セロトニン画像は、後頭葉の自動 ROI 設定に基づく Specific to nonspecific binding ratios(SBR)画像作成に成功し、現在解析を進めている。iVAC については、企業との連携に成功した。

（千葉：桑原）MSA-C 32 例、SCA3 8 例、SCA6 16 例、健常者 17 例を対象に、撮像した頭部 MRI の T1 強調画像と T2 強調画像から sT1w/T2w ratio マップを作成し、中小脳脚 sT1w/T2w ratio 値を算出した。ROC 解析により診断能を評価するとともに、ホットクロスバンサインや中小脳脚 T2 強調画像高信号の視覚的評価の診断能と比較した。

⑦生体試料研究の基盤整備

検体収集に関し、近畿大学病院および近畿大学脳神経内科における実施体制の構築を行った。ナショナルセンター病院等の実施手順を参考にして、採血・遠心・保存条件の策定を行った。また、検体保管場所の整備、検体データベース管理、倫理申請を進めた。

⑧既存レジストリの拡充整備

運動失調症の患者登録・自然歴調査のためのコンソーシアム J-CAT を構築し、必要な臨床情報を伴う患者登録、遺伝子検査による診断精度の向上、重要な病型の前向き自然歴研究、遺伝子診断未確定における分子遺伝学的研究を行った

新規の症例の JASPAC 登録を進めるとともに、注目すべき疾患に焦点を当てて追加調査を行っている。未だ分子疫学が明らかでない疾患や、治療法の開発に結び付くことが期待できる疾患に着目して分子遺伝学的検討を加え論文発表を行っている。

研究により得られた成果の今後の活用・提供：

①小児例を含めた実態調査

小児期発症の小脳性運動失調症は多くが孤発性であり、非常に稀少な原因遺伝子が見いだされることも少なくないことから、小脳性運動失調症においては全エクソーム解析が診断のために第一選択の検査となることを見出した。

（医科歯科：石川）診療ガイドラインでは CQ5-2「二次性の小脳性運動失調症」において、組織球症に由来する小脳失調症を記して臨床医の注意を喚起する必要がある。

今後も新たな試料と正確な臨床情報の収

集を継続することで、本邦における家族性SCD の遺伝学的背景と遺伝子型－表現型関連、地域集積性の解明に寄与することが期待される。

四国地方の脊髄小脳変性症の病型分布を、新規治療薬治験などに活用する。

今後は CANVAS 症例でのリピート数の解析や、他疾患における RFC1 遺伝子解析を行う。脊髄小脳変性症患者の遺伝学的未診断例の診断確定、 脊髄小脳変性の病態の解明および治療法開発に応用する。

脳ヘモジデリン沈着症の邦における治療実態調査を、診療ガイドライン作成の代替として､神経治療学会学会誌において(2021年 38 巻 2 号）報告した。

HSP の臨床・分子遺伝学的研究結果により、臨床症状を踏まえて行うべき遺伝子診断の優先順序、および遺伝子診断による HSP 患者の今後の診療計画を立てやすくすることに貢献している。

②発症前診断、早期診断システムの確立

本邦の免疫介在性小脳性運動失調症例の一部で Sez6l2 抗体が陽性である。IDCA の診断には免疫介在性運動失調症を鑑別することが必須であり、亜急性の臨床経過を辿る小脳性運動失調症の場合には、免疫介在性小脳性運動失調症を考慮し Sez6l2 抗体の測定を検討すべきである。

抗小脳抗体を伴う IDCA 患者を対象とした多施設共同医師主導治験,「特発性小脳失調症に対する免疫療法の有効性および安全性を検証するランダム化並行群間試験免疫療法」（jRCT s031200250）を継続する。

③失調全般および疾患毎の症状評価方法の確立

EDC システムを用いた IDCA の前向き自然歴調査を､全国的に展開していく｡これにより IDCA のみならず、同症と鑑別が問題になる多系統萎縮症（MSA-C)､遺伝性失調症（脊髄小脳失調症 6 型、31 型）における、日常生活動作に密着した自然歴を把握することができる。

CANVAS 例における fasciculation の病態と運動神経の障害について症例の蓄積を継続する。

④欧米研究組織との連携を強化し、国際治験推進の基盤作り

⑤既存の薬物療法、リハビリテーション療法、進行期治療方法の標準化

SCA42 の Cacna1g ノックインマウスは患者と同様の小脳失調症状を呈しており，チャネル異常に起因する SCA モデルとして提供可能である.

SCA36 細胞モデルで治療候補化合物として同定された､SCC および HC について、患者由来の iPS 細胞や、動物モデルなど、より SCA36 の病態を忠実に再現したモデルへの活用が想定される。さらに同様の病態機序が推定される他の神経変性疾患（C9orf72-ALS/FTD, FXTAS など）への活用を目標とする。

本年度は死亡例に焦点をあてて気管切開を実施した多系統萎縮症患者の長期予後を検討した。次年度は現在生存している多系統萎縮症患者にも対象を広げて増やすことを考えている。運動失調症の終末期医療の実態把握と今後のこの分野の医療の発展のために本研究成果を提供する（論文作成中)。

⑥早期診断、もしくは重症度の判定に資するバイオマーカー研究の推進

脊髄小脳変性症患者における運動失調定量化の試みは、失調の重症度を客観的かつ鋭敏に測定できる臨床的バイオマーカーとして活用する。

SUDOSCAN を用いた皮膚発汗機能評価は MSA のバイオマーカーとして利用できる可能性がある。臨床経過との対応を観察するため、経時的な変化についても検討していく。

既存の臨床調査個人票から得られた結果を踏まえて、診断基準および予後評価指標の妥当性を検証することで、今後の臨床試験の評価軸への導入を目指す。

iVAC は企業との連携を進める。

中小脳脚 sT1w/T2w ratio 値を実際の臨床現場で簡便に活用できるようなソフトウェア開発を検討している。

⑦生体試料研究の基盤整備

R3 年度に構築した検体収集体制により、R4 年度より検体収集を開始する。

⑧既存レジストリの拡充整備

運動失調症患者登録・自然歴調査 J-CAT は、運動失調症の診断精度向上・遺伝学的未診断例の診断確定・自己免疫性小脳失調症の診断支援・重要な病型の自然歴の解明・新規原因遺伝子同定に活用する。

研究成果の刊行に関する一覧表

別添５のとおり

研究成果による知的財産権の出願・取得状況

・遺伝子改変非ヒト動物及び脊髄小脳変性症の治療薬又は予防薬のスクリーニング法、特許出願、特願 2018-031706、出願日：平成 30 年 8 月 29 日、国立大学法人広島大学、発明者：川上秀史、森野豊之、松田由喜子

・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: 髙嶋博、樋口雄二郎）