

別添 1

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患政策研究事業

運動失調症の医療水準，患者QOLの向上に資する研究班

令和2年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 小野寺 理

令和3（2021）年 5月

目 次

I. 総括研究報告	
運動失調症の医療水準, 患者QOLの向上に資する研究班 研究代表者 小野寺 理	----- 1
II. 分担研究報告	
DRPLAとMJD、SCA6の発症年齢とCAGリピート数の分布の比較	----- 11
多系統萎縮症の発症年齢の検討 小野寺 理	----- 13
脊髄小脳失調症1型の自然歴に関する研究	----- 15
多系統萎縮症の地域レジストリに関する研究 (HoRC-MSA) 矢部 一郎	----- 16
家族性脊髄小脳変性症の遺伝子解析 (宮城県) 青木 正志	----- 17
VR空間で計測可能な上肢運動失調評価システムの開発 池田 佳生	----- 23
脊髄小脳失調症6型 (SCA6) ・同31型 (SCA31) の自然歴解析 石川 欽也	----- 25
中小脳脚sT1w/T2w ratioはMSA-Cにおける早期変化を検出しよう 桑原 聡	----- 27
運動失調症患者登録・自然歴調査J-CAT 高橋 祐二	----- 28
日本人CANVAS症例の分子遺伝学的・臨床的特徴についての検討 戸田 達史	----- 31
脊髄小脳変性症における構音動態の検討 田中 章景	----- 33
多系統萎縮症の早期診断と突然死の予測システム開発 渡辺 宏久	----- 35
脊髄小脳変性症における上肢運動失調の定量評価に関する研究 勝野 雅央	----- 37
特発性小脳失調症の病態解明と治療へのアプローチ 下畑 享良	----- 41
特発性小脳失調症の診断基準における発症年齢の妥当性に関する検討 吉田 邦広	--- 42
脊髄小脳失調症における振戦治療の分子生理学的解析 丸山 博文	----- 44
気管切開施行後及び人工呼吸器装着後の多系統萎縮症患者の長期予後に関する研究 二村 直伸	----- 45

鳥取県の脊髄小脳変性症の病型分布の特徴と症状進行の把握 花島 律子	-----	46
徳島県における脊髄小脳変性症の病型分布 和泉 唯信	-----	47
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 高嶋 博	-----	48
運動失調症の医療基盤に関する調査研究 瀧山 嘉久	-----	52
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	----	53
小児期発症小脳性運動失調症の臨床的・遺伝的解析および脳画像学的研究 佐々木 征行	--	55
皮質基底核症候群を呈したヘモジデリン沈着症剖検例の臨床病理学的検討 高尾 昌樹	--	56
脊髄小脳変性症に対する短期集中リハビリテーションプログラムの調査 宮井 一郎	---	59
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	63

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

小児期に発症する脊髄小脳変性症の中で日本に比較的多い歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症 (DRPLA) について、長期予後を検討した。対象は 14 例あり、乳児期発症例 2 例、幼児期以降発症例は 12 例であった。け

いれん発症年齢、常時臥床状態になった年齢は、CAG リピート数と相関を認めた。小児期発症 DRPLA は臨床的に重篤で、予後が悪いことを確認した。

脊髄小脳失調症 1 型(SCA1)に対する遺伝子治療の医師主導治験は、稀少疾患であることから対象者組み入れが困難であると想定される。臨床試験を成功させるために、予め基礎資料となる SCA1 自然歴を明らかにすべく自然歴研究を開始した。7 名(平均年齢 51.6 歳)が登録し、2 名は 36 ヶ月目まで評価を完遂し、3 名は 30 ヶ月目まで評価を行った。登録時から 30 ヶ月目までに、SARA は 11.6 ± 1.1 から 12.8 ± 1.4 、6 分間歩行距離は 344.6 ± 57.5 m から 256.2 ± 133.2 m、6 分間歩行直進時の左右平均振幅は 0.0414 ± 0.0091 m から 0.0576 ± 0.027 m、9-hole peg test は 37.18 ± 9.21 秒から 46.59 ± 17.58 秒にそれぞれ悪化した。

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 2020 年 9 月に遺伝子解析した 160 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。

高齢化社会における SCD の病型分布や臨床的特徴を明らかにすることを目的とした。鳥取大学で 1998 年 4 月～2018 年の 20 年で診断された SCD の分布は 20 年前の調査と同様に SCA6 の頻度が最も高く SCA3 の頻度が低い。鳥取県主要な施設での SCD の有病率および病型別頻度の解析でも ADSCA の遺伝型別頻度は SCA6 が最も多く、SCA31 がそれに続き、この傾向は 1998 年と不変であり、高齢化を反映してやや増加していると考えられた。最も頻度の高い純粋小脳型 SCD (SCA6・SCA31・CCA)

の、非運動症状も含めた臨床症状の特徴を把握するために、純粋小脳型 SCD 患者が通院している県内の主要な病院へアンケート調査を行った。新型コロナの影響で患者来院が控えられており、集計が遅れているが、8割の施設から回答を得た。

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、徳島県の小脳失調症の患者 275 名において、SCA1、SCA2、SCA3、SCA6、SCA7、SCA8、SCA12、SCA14、SCA15、SCA16、SCA17、SCA31、SCA36、DRPLA のスクリーニングを行った。

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 FXTAS・SCA17 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 1395 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 340 例を除外した。陰性例を対象に、FXTAS (FMR1 遺伝子の CGG リピート: 55-200 回 premutation expansion) および SCA17(TBP 遺伝子の CAG/CAA リピート伸長、41 回以上) の変異解析を PCR-電気泳動法にて行った。リピート伸張例についてリピート数、発症年齢、表現型、画像所見など、臨床遺伝学的検討を行った。

成人発症の小脳性運動失調症を主徴とする日本人の未診断患者群に対して、RFC1 遺伝子の病的リピート伸長変異を検索し、Cerebellar ataxia with neuropathy and vestibular areflexia syndrome (CANVAS) の頻度、臨床的特徴を明らかにした。成人発症の小脳性運動失調症を主徴とする日本人の未診断患者群 (SCA1, 2, 6, 7, 8, 12, 17, 31, 36, MJD (SCA3), DRPLA, FXTAS は除外済) 298 例 (家族歴あり 70 例, 家族歴なし 228 例) を対象にして、RFC1 遺伝子のリピート配列の repeat-primed PCR、並びに flanking PCR を行って、RFC1 遺伝子の病的リピート伸長変異を検索した。

臨床的に皮質基底核症候群 (CBS) と診断されたヘモジデリン沈着症症例の神経病理学的変化について検討した。70 歳に発症、CBS の診断基準に合致、臨床的に CBS と診断、78 歳で死亡した女性症例において病理解剖を行い、形態的な変化について検討した。CBS を説明しうる解剖学的部位にへ

モジデリン沈着およびそれに伴う変性が強く、ヘモジデリン沈着症による CBS と判断した。既報告では同様の症例を 1 例のみ (Judit Bihari et al. J Neuropsychiatry Clin Neurosci; 2016) 認めるが、CBS の背景病理としてヘモジデリン沈着症も念頭に置く必要がある。

② 発症前診断、早期診断システムの確立

特発性小脳失調症 (idiopathic cerebellar ataxia ; IDCA) 診断基準の主要項目に含まれる発症年齢 (30 歳以上) について、その妥当性を検証した。2018 年 6 月より調査依頼を開始し、2020 年 11 月時点で、55 名 (男性 32 名、女性 23 名) の probable IDCA 患者が登録された。55 名の登録時年齢は 67.2 ± 13.2 歳 (mean \pm SD)、発症年齢は 53.4 ± 12.4 歳、罹病期間は 13.8 ± 7.0 年であった。一方、J-CAT に登録された孤発性失調症の中から 30 歳未満で発症し、かつ遺伝学的検査で遺伝性失調症が除外された患者は 43 名であった。このうち主要項目である「画像上、両側性の小脳萎縮が見られる」に該当しない患者を除くと 29 名 (67.4%) となった。29 名の発症年齢は 15.9 ± 9.6 歳であった (20 歳未満: 17 名、20 歳以上 12 名)。29 名の臨床像を見ると、probable IDCA 55 名と比較して、認知症 (おそらく精神発達遅滞を含む) ($41.3\% \text{ vs } 14.5\%$, $p = 0.014$)、下肢痙性 ($31.0\% \text{ vs } 1.8\%$, $p = 0.000$)、てんかん ($13.8\% \text{ vs } 0\%$, $p = 0.012$) の頻度が有意に高かった。また、低身長が 3 名 (10.3%)、顔貌異常 5 名 (17.2%)、視力障害 3 名 (10.3%) に見られた。29 名を 20 歳未満、20 歳以上に分けた場合、上記した神経症候の中で有意な群間差が見られるものはなかった。また、30 歳未満で発症し、かつ遺伝学的検査で遺伝性失調症が除外された患者 43 名のうち 14 名 (32.6%) は主治医の判断にて画像上の小脳萎縮が見られなかった。

臨床的に IDCA と診断した症例を対象として、自己抗体 (抗小脳抗体) の検索を行い、その臨床像を検討した。IDCA 47 例 (probable 5 例、possible 42 例) を対象とした。IDCA は、抗 VGCC 抗体、傍腫瘍性神経症候群関連抗体を測定し陽性例を事前に除外した。多系統萎縮症 (MSA-C) 20 例

(Gilman 分類で probable 17 例、possible 3 例)、遺伝性失調症 12 例 (SCA2 2 例、MJD/SCA3 4 例、SCA6 2 例、SCA31 3 例、DRPRA 2 例)、健常者 17 例を対照とした。これらの血清を用いて、ラット小脳未固定凍結切片を用いた免疫組織染色により、抗小脳抗体を検出した。また、既知の抗小脳抗体として、mGluR1、Neurochondrin、GluD2、Caspr2、IgLON5 を、cell-based assay により検出した。

③ 失調全般および疾患毎の症状評価方法の確立

我が国に多い脊髄小脳変性症について、その自然歴と重症度を治療候補薬の治験を行った際の判断指標にする観点で解析を行うことを目的とした。脊髄小脳変性症の自然歴と重症度の解析には、rating scale として Scale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA)を用い、機能評価スケールとして 3メートル Timed up and go (3mTUG), Barthel Index で評価、9 hole peg test(9HPT)を用いることが国際的な基準からも妥当と判断された。この結果を用いて試験的に 6 名の患者で評価を実施し、通常の診療の範囲内で自然歴や年間悪化率、重症度評価を行うことができる見通しが立った。

VR (Virtual Reality) を用いた計測手法により、運動失調を定量的に評価する方法を確立することを目的とした。群馬大学医学部附属病院脳神経内科に入院した神経変性疾患のうち、小脳性運動失調症 (遺伝性・孤発性脊髄小脳変性症と多系統萎縮症) およびパーキンソンリズムを主症状とする疾患 (パーキンソン病など) を対象とした。また明らかな上肢の運動障害を認めない患者も対照群として 3 群間で比較検討を行った。目標症例数は各群とも 30 例である。上肢の運動失調を評価するため、ヘッドマウントディスプレイである Oculus Rift®とハンドトラッキングデバイスである Leap Motion®を組み合わせた装置を用いて、SARA における評価項目である「指追い試験」と「鼻一指試験」を評価した。両デバイスを組み合わせることで、VR 空間における被検者と仮想検者の指先の動きを高精度かつ定量的に計測することを可能にした。ま

た手袋型デバイスである Hi5 VR Glove を用いて「手の回内・回外試験」を評価した。デバイスに内蔵されたセンサーにより空間上の手掌面の角度を測定することで、手の回内・回外運動のリズムや運動の規則性を定量的に計測した。上記のデバイスを用いた評価はいずれも、歩行障害が高度で移動困難な患者であってもベッドサイドで評価が可能であるため臨床上有用と考えた。

SCD 患者の構音動態を定量評価することで、その病態生理や神経基盤についての検討を行った。健常群は発話時に規則的で円滑な口唇開閉運動を呈したのに対し、SCD 群は口唇開閉運動が時間的・空間的に不規則であり、SCD 群でみられた頻回な発話運動の一時停止が、発話の円滑性を損なう一因である可能性が示唆された。運動失調性構音障害でみられる発話時間の延長は、単純な運動速度低下によるものではなく、構音器官の運動が空間的・時間的に不規則になることが原因の一つであると考えられた。このような運動パタンの異常が、日本語の特徴である“モーラ等時性”の破綻につながっていると考えられた。

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

SCA42 の振戦に対するゾニサミドの薬理効果を検討するため、変異型 CaV3.1 の電位依存性の異常に対するゾニサミドの影響を電気生理学的に解析した。ゾニサミドにより、変異型 CaV3.1 の活性化曲線は濃度依存性に過分極方向にシフトし、50%活性化電位は有意に減少し、野生型 CaV3.1 の 50%活性化電位と比較して有意差はなくなった。また、電流密度は野生型および変異型 CaV3.1 ともに有意な減少はなく、変異やゾニサミド投与の有無によって CaV3.1 の活性化曲線の傾きも変化しなかった。以上のことから、患者の内服用量に相当する

ゾニサミドは T 型 VDCC の阻害作用を介さず変異型 CaV3.1 の活性化曲線を過分極方向に平行にシフトさせ、野生型 CaV3.1 の活性化曲線に近づけてチャンネルの電位依存性を改善させることが示唆された。

SCD・MSA に対する短期集中リハビリテーションを普及させるために、治療プログラム（アプローチ内容、頻度、強度、期間）に関するタイムスタディーをおこなって、その具体的な治療内容を明らかにした。集中リハでは、運動失調や廃用症候群の機能障害に対するアプローチを中心に、ADL に対する目標指向型練習、自立支援を促すための環境整備によって構成される多面的リハビリテーションが実施されていた。約 5~6 週間、毎日 3 時間の介入量であった。

MSA 患者について TPPV 装着後の予後および死因について検討した。MSA の自然歴と比較すると気管切開施行および TPPV 装着により予後延長の可能性が考えられる。気管切開後および TPPV 装着後は感染症で死亡する割合が高い。ただ肺炎による死亡の割合は高くない。TPPV を装着しても突然死のリスクはある。本研究によって気管切開下陽圧人工呼吸器装着後の多系統萎縮症患者の経過や死因について患者や家族に十分な情報提供が可能となった。

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。

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たことから、現在、データクリーニングを実施中である。MSA については、早期診断における診断項目としてどの項目との関連性が高いか、人

工知能を用いたポイントワイズリニア法による解析を試みた。

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。セロトニントランスポーターの可視化については、全例において肉眼的に中脳から橋にかけて集積を確認できる条件設定が可能となった。また、高度にセロトニントランスポーターの集積が低下している症例を確認した。個別脳容積画像解析システム (iVAC) による検討では、MSA 53 例中 52 例 (98.1%) で橋/中小脳脚もしくは被殻において有意な萎縮を確認でき、T2 強調画像における MSA に特徴的な異常所見の出現頻度 69.8% に比して 28.3% の感度の向上が得られた。MSA-P と PD の鑑別では感度 95.0%、特異度 96.2% であった。

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。健常者と比し、中小脳脚 sT1w/T2w ratio は MSA-C で有意に低値であり、発症 2 年以内の MSA-C(MSA-CE)に限っても有意に低値であった。中小脳脚 sT1w/T2w ratio の MSA-CE と健常者の識別における AUC は 0.990 と高値であり、適切なカットオフ値を用いることで感度 94.1%、特異度 100% という高い識別能を示した。また、MSA-CE において中小脳脚 sT1w/T2w ratio 値と ICARS スコアに有意な負の相関がみられ、中小脳脚 sT1w/T2w ratio 値はオリブ橋小脳路の障害を反映する画像バイオマーカーの候補となりうることを示された。

⑦ 生体試料研究の基盤整備

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。2021 年 3 月時点で 1868 例の登録が得られ、DNA 1544 検体・Cell line 333 検体・血漿 125 検体の収集を達成し、1096 例で遺伝子検査（一次スクリーニング）が完了し、513 例(46.8%)で病型を確定した。遺伝子解析の結果は、

SCA31: 157 例(14.3%)、SCA6: 155 例(14.1%)、MJD/SCA3: 108 例(9.9%)、DRPLA:39例(3.6%)、SCA2: 17例(1.6%)、SCA1: 17例(1.6%)、SCA8: 12例(1.1%)、HD4 例(0.4%)、SCA36: 4 例(0.4%)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 200 例においては全エクソーム解析を施行した。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、前向き自然歴研究に活用した。血漿の収集体制を確立し、自己免疫性小脳失調症の診断支援の体制を構築した。

⑧ 既存レジストリーの拡充整備

北海道内の医療機関、患者、家族の協力のもと、MSA の地域レジストリ(HokkaidoRare-disease Consortium for MSA: HoRC-MSA)を構築した。2020 年 10 月末までに総計で 215 名の同意を取得し、201 名で MSA 診断基準の確認など概要調査を行った。全体の 54%が MSA-C で MSA-P は 28%であった。約半数は歩行困難である研究の実施経過：

① 小児例を含めた実態調査

小児期発症 DRPLA についてカルテの後方視的研究を行った。

SCA1 自然歴研究は、自立して 6 分間歩行が可能な遺伝学的に確定診断された SCA1 患者を登録し、12 ヶ月毎の脳 MRI・脳血流 SPECT、6 ヶ月毎の SARA、三次元加速度計を用いた歩行解析、9-hole peg test を行った。

約 9 割が宮城県内の医療機関からの検体で、家族性 117 件(全体の 74%)、孤発例 42 件(26%)であった。全 160 家系のうち、SCA6 が最多(19%)、ついで SCA31(13%)、SCA3(12%)、SCA1(8%)、そして DRPLA(4%)の順であった。

昨年度までの鳥取県内のアンケート調査で鳥取県での SCD の有病率および病型別頻度明らかにしてきているが、今年度は、最も頻度の高い純粋小脳型 SCD を対象として、臨床的な特徴を明らかにするための各種臨床スケールに関する調査をおこなった。対象は昨年度調査での回答をもとに純粋小脳型 SCD 患者を診療している 8 施設とし、31 人について回答が得られている。アンケート結果を集計継続中である。

経時的に Probable MSA は増加し、登録から 5 年経過した症例では 100%となった。平均 UMSARS part 4 の 5 年の変化は MSA-P で 3.7 から 4.7、MSA-C で 2.9 から 4.2 へと悪化した。レボドパ製剤使用頻度は 5 年で 40%から 73%に増加し、昇圧剤の使用頻度も 25%から 47%へ増加した。これまでの観察期間中に 11 例の MSA-C が MSA-P へ病型変化したが、MSA-P から MSA-C への変化はみられなかった。

Japan Spastic Paraplegia Research Consortium(JASPAC)を活用して、本邦の遺伝性痙性対麻痺 HSP 患者の診断支援、ゲノム DNA 収集、治療支援を継続した。021 年度までに JASPAC 登録施設数 321、index patients 872 まで登録例数を増やしている。登録症例について順次解析を行い、221 例については遺伝子診断を終了して、結果を各施設に報告した。また一部の病型や、症状を呈した疾患については論文発表を行った。

徳島県の小脳失調症の患者 275 名中、70 名において異常を認め、その内訳は、SCA1(3 名)、SCA2(1 名)、SCA3(17 名)、SCA6(33 名)、SCA14(1 名)、SCA15(3 名)、SCA31(1 名)、SCA36(3 名)、DRPLA(8 名)であった。

南九州地域における遺伝性運動失調症疑い症例のうち、FXTAS(FMR1 premutation)を 3 例(男 2、女 1)同定し、鹿児島県の有病率は 0.2 人/10 万人と推定された。3 例とも小脳失調および手指振戦、認知機能低下を認めた。男性 FXTAS の 2 例は、頭部 MRI にて特徴的な中小脳脚サイン(MCP sign)および著明な白質脳症を認めた。女性 FXTAS は、MCP sign や白質脳症は認めず、MSA-C 類似の表現型を呈していた。TBP 遺伝子のリピート伸張は 19 例(2.4%)で認めた。リピート数 49 回以上の異常伸張は 3 例、境界域伸張(41-48)は 16 例(その内、1 例は biallelic repeat expansion)であった。発症年齢は 17~79 歳(平均 54.7 歳)、神経症状は小脳失調が 19 例、認知症 6 例、パーキンソニズム 5 例、痙性 3 例、自律神経障害 7 例、舞踏運動 1 例で認めた。頭部 MRI では小脳萎縮だけでなく、大脳萎縮 5 例、脳幹萎縮 6 例(hot cross bun sign: 4 例、

中脳被蓋萎縮: 2例) で認めた。リピート数と発症年齢に明らかな相関はなかった。境界伸張における病的意義については、慎重に判断する必要がある。

成人発症の小脳性運動失調症を主徴とする日本人の未診断患者群 (SCA1, 2, 6, 7, 8, 12, 17, 31, 36, MJD (SCA3), DRPLA, FXTAS は除外済) 298例に対する RFC1 遺伝子の病的リピート伸長変異の検索を完了し、RFC1 遺伝子の病的リピート伸長変異を 2 アレルに有する 7 例を認め、臨床的特徴を明らかにした。

死亡時 78 歳、全経過 8 年のヘモジデリン沈着症の病理解剖を行い、病理学的な変化について検討した。病理学的に、両側小脳白質に帯状の陳旧性出血、尾状核尾部に陳旧性出血を認めた。小脳では、皮質や一部髄膜にもヘモジデリンを多数認め、三層変性を認め torpedo を伴った。大脳では、前頭葉、側頭葉、頭頂葉の皮質や、淡蒼球、側坐核にヘモジデリン沈着を認め、グリオーシスを伴っていた。側頭極皮質に小血管の集簇を認めた。髄膜血管にアミロイド血管症を散見したが、それに伴う血管の変性は軽度で、皮質内のアミロイド血管症はわずかで、halipohyalinosis とその周囲のヘモジデリン貪食増を数カ所認めた。側頭極の小血管の集簇は限局的であり、アミロイド血管症もそれほど強い変化でなく、側頭極や皮質の小さな低信号以外の広範囲のヘモジデリン沈着の主たる原因とは考えにくく、小脳出血が要因と判断した。

② 発症前診断、早期診断システムの確立

IDCA 診断基準にて probable IDCA の基準を満たす患者の臨床像を調査した。さらに、Japan Consortium of Ataxias (J-CAT) 事務局に協力を依頼して、J-CAT に登録された孤発性失調症の中から 30 歳未満で発症したことが理由で probable IDCA から除外された患者を抽出した。その両患者群の臨床像を比較することで 30 歳という線引きの妥当性を検討した。

免疫組織染色では 4 つの知見が得られた。1 つ目に、IDCA、MSA-C、遺伝性失調症、健常者における免疫組織染色での陽性率は、16/47 (34%)、2/20 (10%)、0/13 (0%)、1/18 (6%) であり、IDCA 群で有意に高率

であった (vs. MSA-C, $p = 0.037$; vs. 遺伝性失調症, $p = 0.010$; vs. 健常者, $p = 0.016$)。2 つ目に、抗小脳抗体陽性が示された IDCA 16 例は、いずれも既知の抗小脳抗体は陰性であり、新規の自己抗体である可能性が示唆された。3 つ目に、IDCA 患者において、脳血流シンチグラフィで非対称性の血流低下をきたす患者は、抗小脳抗体陽性 IDCA で 10 例中 5 例 (50%)、陰性例で 24 例中 3 例 (13%) であった ($p = 0.031$)。4 つ目に、抗小脳抗体陽性 IDCA 患者は、免疫組織学的に主に分子層の neuropil が染まる neuropil pattern と、プルキンエ細胞の細胞質が染まる intracellular pattern に分類された。

③ 失調全般および疾患毎の症状評価方法の確立

2021 年 3 月までに症例数を増やし、9HPT も実施した。さらに臨床試験としての倫理審査の申請準備に入った。2021 年 1 月の班会議で報告し、多施設共同での研究とする方針も発表した。

VR (Virtual Reality) を用いた計測手法は、「指追い試験」と「鼻一指試験」における被検者と仮想検者間の指尖間のずれ (距離) を測定障害の程度として評価可能である。また「手の回内・回外試験」については手の回内・回外の回数測定や手の角度の経時的変化をグラフ化することが可能である。今後は、臨床研究審査委員会 (IRB) への申請や対象者のリクルートを進めていく予定である。

SCD18 例を対象に motion capture system を用いた発話解析を施行した。SCD 群は健常群に比して、口唇運動の変位幅・運動周期のばらつき、運動一時停止回数が有意に大きいことが示された。SCD では、構音器官の運動パターンが時間的・空間的に不規則になり円滑性を欠いた結果、発話リズムの異常や音の歪みが生じると考えられた。今後さらに多角的解析を加えることで、その病態生理や神経基盤を明らかにしていく。

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

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

チャンネル阻害作用を介さず変異型CaV3.1の電位依存性の異常を改善させるというゾニサミドの新しい作用を明らかにした。

2020年1月～11月の期間に集中リハビリ治療目的にて入院した脊髄小脳変性症6例を対象とした。WHO-ICFの各構成要素（心身機能、活動と参加、環境因子、個人因子）に対するアプローチ内容の一覧表を事前に作成した。各療法士（PT：理学療法、OT：作業療法、ST：言語聴覚療法）は1回60分で提供した治療プログラムの詳細（アプローチ内容、実施時間、詳細内容、目的）を一覧表に基づいて日々の記録として記載した。記録から、各アプローチ内容の頻度、強度、期間実施時間の配分を集計した。

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に寄与するために研究を始めた。倫理審査ののち、当院の診療録からの情報抽出を行った。また既報告との比較・考察・論文作成に取りかかった。初年度は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。次年度はさらに多系統萎縮症患者さん全体に対象患者を増やすことを考えている。

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。

臨床調査個人票を用いた調査では、2004年度から2008年度までに国に報告のあったSCD 6,156例ならびに多系統萎縮症MSA 4,949例について病態疫学を明らかにした。また、SCDおよびMSAについては登録時から3年間での予後の推移について明らかにした。新たに、2009年度から2014年度に新たに登録された症例に関する情報を厚生労働省より提供を受けることができたことから、SCDについては7,500例の解析に着手したところである。

セロトニンの可視化については、一般診療で行われているドパミントランスポーター画像において、注射後3時間で撮像すること、TEW散乱線補正などを用いて分解能を高めること、画像フュージョンROIソフト（MIRADA DBx ver.1.1.1）を用いて3DROI(VOI)設定を行うことで定量化の試みも順調に進んでいる。

発症2年以内のMSA-CE 17例を含むMSA-C 28例と健常者28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、中小脳脚sT1w/T2w ratio値と臨床データの相関を検討した。

⑦ 生体試料研究の基盤整備

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。

⑧ 既存レジストリーの拡充整備

MSAレジストリ研究では、北海道内在住のMSA患者に各医療機関の担当医を通じて登録書類を配布し、返信のあった患者には書面にて同意を取得し、郵送調査票を用いて年1回臨床情報を収集した。

今年度は60例ほどの症例がJASPACに登録された。またこれまでに登録されている症例も含めて順次網羅的遺伝子解析を行い、診断結果を報告している。一部の病型や、症状を呈した家系においては臨床症状を収集し、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 DRPLA 症例の自然歴調査を行うことによって、今後新たに小児期に発症した DRPLA 症例の予後をできるだけ正確に予測できるだけでなく、今後治療研究が進展してきた際に治療効果の判定に用いることも可能となる。

SCA1 自然歴研究は、自立して 6 分間歩行が可能な遺伝学的に確定診断された SCA1 患者を登録し、12 ヶ月毎の脳 MRI・脳血流 SPECT、6 ヶ月毎の SARA、三次元加速度計を用いた歩行解析、9-hole peg test を行った。

今後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。

鳥取県の SCD の頻度や分布、合併症や非運動症状を加えた臨床症状の特徴を明らかとすることにより、国内での地域差の把握および高齢化社会における SCD の特徴を明らかにしていく。これは今後、高齢化する日本における SCD 診療の新しい注意点を明らかにするとともに、高齢純粋小脳型 SCD を対象とした介入試験を行う際に注意すべき点を提示することにもつながると考える。

徳島県では SCA6 が最多で SCA3 がそれに続いた。今後遺伝子治療の臨床試験などが実施される場合は該当者の抽出に活用する予定である。

FXTAS・SCA17 の変異スクリーニング結果を、脊髄小脳変性症患者の遺伝学的未診断例の診断確定に活用する。また、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。

② 発症前診断、早期診断システムの確立

IDCA の診断基準をより強固なものにするため引き続き診断基準に該当する患者の集積と解析、および除外項目の疾患には該当しないものの主要項目を満たさない（たとえば、今回の「発症年齢 30 歳未満」という理由で IDCA から除外される）患者群がどういう特徴を有するのかを検証して行く。診断基準により患者を限定的に集積・解析することは将来の新たな原因やバイオマーカーの同定につながる可能性がある。

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」を開始した（jRCT s031200250）。

③ 失調全般および疾患毎の症状評価方法の確立

R3 年度に当分担施設で運用を開始し、他の施設にも拡充するとともに、年間悪化率、自然歴、重症度評価を研究期間終了時点までに得る方向で進める。得られた結果は、根本治療候補薬の臨床試験にも活用される。

VR (Virtual Reality) を用いた計測手法を、これまで定量的評価が困難であった上肢の運動失調の新しい評価指標として活用することを目標とする。

SARA などの各種臨床指標との相関解析、各病型ごとの特徴抽出、Voxel-based morphometry などの画像解析を用いた病態解析、発語失行など、その他の発話障害との違いなどを検討することにより、SCD の運動失調性構音の特徴を明らかにし、疾患の早期診断につなげていく。

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

Cacnalg ノックインマウスを作成し、小脳失調症状やチャンネル異常の状況について解析を可能とする。

作成された治療プログラムをホームページなどでの公開やシンポジウムの開催などを通じて、広く療法士が利用できるようにする。

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。

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 は多施設共同基盤構築を進める予定である。

中小脳脚 sT1w/T2w ratio 値が、多系統萎縮症と症状が類似する他の脊髄小脳変性症との鑑別にも役立つかを検証する。さらに、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も検討している。

⑦ 生体試料研究の基盤整備

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。

⑧ 既存レジストリーの拡充整備

HoRC-MSA は、これまででない症例数と観察期間での MSA 前向きコホートデータを提示しており、今後もさらにデータを集積し治療法開発に資する基盤的資料を構築する。HSP の臨床・分子遺伝学的研究結果から臨床症状からの診断の確度を上げること、また遺伝子診断による患者の未来予測を立てやすくすることに貢献している。また脊髄小脳変性症ガイドラインの記載にも役立っている。

研究成果の刊行に関する一覧表：

1. Matsushima M, et al. Multiple system atrophy in Hokkaido, Japan: a prospective registry study of natural history and symptom assessment scales followed for 5 years. *BMJ Open* 2021;11(2):e045100
2. Nomura T, Iwata I, Harada T, Yabe I. Cerebellar rotation abnormalities observed in Machado-Joseph Disease. *Intern Med* 2020;59(24):3253-3254
3. Hirayanagi K, Ozaki H, Tsukagoshi S, Furuta N, Ikeda Y. Porphyrins ameliorate spinocerebellar ataxia type 36 GGCCTG repeat expansion-mediated cytotoxicity. *Neuroscience Research* 2021 (in press)
4. 東山雄一, 田中章景. 本年の動向 小脳と認知機能. 鈴木則宏編. *Annual Review 神経*. 中外医学社 東京 2020:91-98
5. Nakamura H et al. Long-read sequencing identifies the pathogenic nucleotide repeat expansion in RFC1 in a Japanese case of CANVAS. *J Hum Genet* 2020;65(5):475-480
6. Satoh S, Kondo Y, Ohara S, Yamaguchi T, Nakamura K, Yoshida K. Intrafamilial phenotypic variation in spinocerebellar ataxia type 23.

Cerebellum & Ataxias 2020;7:7

7. Sawada J, Katayama T, Tokashiki T, Kikuchi S, Kano K, Takahashi K, Saito T, Adachi Y, Okamoto Y, Yoshimura A, Takashima H, Hasebe N. The First Case of Spinocerebellar Ataxia Type 8 in Monozygotic Twins. *Intern Med* 2020;59(2):277-283
8. Yoshihisa Takiyama. Defining the clinical, molecular and imaging spectrum of adaptor protein complex 4-associated hereditary spastic paraplegia: a cross-sectional analysis of 156 patients. *Brain* 2020;143:2929-2944
9. Yoshihisa Takiyama. A novel mutation in the GBA2 gene in a Japanese patient with SPG46: a case report. *eNeurologicalSci* 2020;19:100238
10. Yoshihisa Takiyama. A Japanese SPG4 patient with a confirmed de novo mutation in the SPAST gene. *Intern Med* 2020;59:2311-2315
11. Yoshihisa Takiyama. RFC1 repeat expansion in Japanese patients with late-onset cerebellar ataxia. *J Hum Genet* 2020;65:1143-1147
12. Yoshihisa Takiyama. A case of late onset Chediak-Higashi syndrome with progressive gait disturbance and cognitive dysfunction caused by novel variant in LYST gene. *Neurology and Clinical Neuroscience* 2020;8:415-418
13. Yoshihisa Takiyama. Identification of a novel mutation in ATP13A2 associated with a complicated form of hereditary spastic paraplegia. *Neurol Genet* 2020;6:e514
14. Yoshihisa Takiyama. Spastic paraplegia with Paget's disease of bone due to a VCP gene mutation. *Intern Med* 2020;60:141-144
15. Yoshihisa Takiyama. A Nepalese family with an REEP2 mutation: clinical and genetic study. *J Hum Genet* 2020 (in press)
16. Yoshihisa Takiyama. SPG9A with the new occurrence of an ALDH18A1 mutation in a CMT1A family with PMP22 duplication: case report. *BMC Neurol* 2020;21:64

17. Yoshihisa Takiyama. Sympathetic nerve outflow to skin in a case with dentatorubral-pallidoluyasian atrophy. *J Clin Neurosci* 2020;87:80-83
18. 宮井一郎. 脊髄小脳変性症・多系統萎縮症診療ガイドライン. *Clinical Rehabilitation* 2020;29(6):584-589
19. 宮井一郎. ヒトにおける歩行と姿勢制御の脳内機構とリハビリテーション治療への適用. *リハビリテーション医学 (J Rehabil Med)* 2020;10(57):965-973
20. 平松佑一, 藤本宏明, 乙宗宏範, 畠中めぐみ, 矢倉一, 宮井一郎. SCD・MSA に対するリハビリテーションの実際. *難病と在宅ケア* 2020;26(3):10-13
21. 平松佑一, 宮井一郎. 運動失調の病態と臨床症状. *作業療法ジャーナル* 2020;54(10):1072-1077

研究成果による知的財産権の出願・取得状況：

1. 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
2. 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）

DRPLA と MJD、SCA6 の発症年齢と

CAG リピート数の分布の比較

小野寺 理¹⁾,

畠野雄也¹⁾,石原智彦¹⁾,廣川祥子²⁾

1) 新潟大学脳研究所神経内科, 2) 同 分子神経疾患資源解析学分野

研究要旨

本邦の遺伝性脊髄小脳変性症うち 60%以上が MJD、SCA6、DRPLA の 3 疾患である。これらは原因遺伝子内の CAG リピート配列の異常伸長を原因とし、いずれの疾患でも CAG リピート数と発症年齢は逆相関する。DRPLA、MJD はともに発症年齢や CAG リピート数が幅広く分布する一方で、SCA6 は、比較的高齢発症で、CAG リピート数も均一である。本研究の目的は、これらの疾患の発症年齢とリピート数分布について多数例で解析をし、3 疾患の相違点について改めて検討することである。当施設で遺伝子検査が行われた DRPLA 208 例、MJD 284 例、SCA6 322 例を対象とした。SCA6 に関しては、比較的高齢発症で CAG リピートも均一であった。MJD と比べ、DRPLA では発症年齢の分布に広がりあり、2 峰性の分布である点が特徴的であった。リピート数の分散は両者に差はない。DRPLA では 20 歳未満発症例とそれ以上の発症での比較で、リピート数と発症年齢の影響が異なることが示唆された。

A. 研究目的

本邦の遺伝性脊髄小脳変性症うち 60%以上が MJD、SCA6、DRPLA の 3 疾患である。これらの疾患は、原因遺伝子内の CAG リピート配列の異常伸長を原因とし、いずれの疾患でも CAG リピート数と発症年齢は逆相関する (Ikeuchi, et al. Ann neurol. 1995, Tezenas et al. Brain 2014)。DRPLA、MJD はともに発症年齢や CAG リピート数が幅広く分布している一方で、SCA6 については、比較的高齢発症で、CAG リピート数も均一である。本研究は、これらの疾患の発症年齢とリピート数分布について多数例で解析をし、3 疾患の相違点について改めて検討することを目的とした。

B. 研究方法

新潟大学脳研究所で遺伝子検査が行われた DRPLA 208 例、MJD 284 例、SCA6 321 例を対象とした。3 疾患の原因遺伝子の発症年齢と CAG リ

ピート数の分布を解析した。

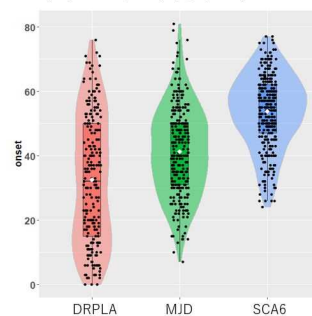
(倫理面への配慮)

本研究は新潟大学医学部倫理委員会の承認を得て行った。

C. 研究結果

MJD の発症年齢は 40 歳前後をピークとする単峰性の分布をとるが、DRPLA は 35 -50 歳と 10 歳台前半の二つのピークを認めた (図 1)。

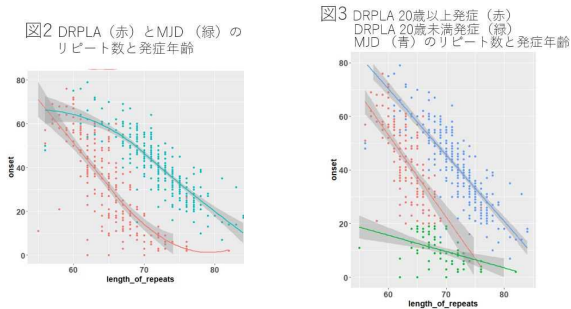
図1 発症年齢分布



3 疾患ともに CAG リピート数と発症年齢は逆相関した。リピート数に対する発症年齢の関係

を、局所加重多項式の近似曲線で表すと、MJDでは直線状ないしやや上に凸の近似曲線であったが、DRPLAでは下に凸の近似曲線であった(図2)。

さらに発症年齢 20 歳未満と 20 歳以上にわけて DRPLA で近似直線を求めると、その傾きはそれぞれ-0.90 と-3.13、MJD での近似直線の傾きは 2.49 であった(図3)。



D. 考察

本研究は MJD、SCA6、DRPLA 3 疾患の発症年齢と CAG リピート数の分布解析では渉猟した限りで最も多数例での検討である。

SCA6 に関しては、既報と同様に比較的高齢発症で CAG リピートも均一であった。一方で DRPLA では発症年齢の分布に広がりある点と 2 峰性のは MJD と比較して分布である点が特徴的であった。リピート数の分散は DRPLA と MJD で差がない。一方で、発症年齢が 20 歳以上の DRPLA では、リピート数の変化が発症年齢により影響している結果が得られ、これが同症の発症年齢の分布の広がりに影響している可能性がある。また発症年齢が 20 歳未満の DRPLA では、リピート数は比較的広く分布しており、10 歳台前半に発症年齢のピークを認める要因と考えられる。

E. 結論

SCA6 に関しては、比較的高齢発症で CAG リピートが比較的均一であった。MJD と比べ、DRPLA では発症年齢の分布に広がりある点と 2 峰性の分布である点が特徴的であった。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的所有権の取得状況 (予定を含む)

1. 特許取得

2. 実用新案登録

3. その他

特になし。

多系統萎縮症の発症年齢の検討

小野寺 理¹⁾、

荻根沢真也¹⁾、今野卓哉¹⁾、清水宏²⁾、他田真理²⁾、柿田明美²⁾

1) 新潟大学脳研究所脳神経内科、2) 同 病理学分野

研究要旨

多系統萎縮症（multiple system atrophy; MSA）の発症年齢が高齢化しているという仮説を立て、自験例をもとに検証することを目的とした。MSA 臨床診断例は 297 例（男性 180 例、女性 117 例）であった。発症年代毎の発症年齢（平均±標準誤差）は、54.0±1.3 歳（1970 年代発症、40 例）、55.6±1.0 歳（1980 年代発症、77 例）、57.8±1.2 歳（1990 年代発症、50 例）、60.6±1.0 歳（2000 年代発症、74 例）、61.5±1.1 歳（2010 年代発症、56 例）で、有意な群間差を認められた（ $p<0.0001$ ）。多重比較では、1970 年代発症群に比して 2010 年代発症群は有意に高齢発症化していた（ $p=0.0003$ ）。MSA 病理診断例は 81 例（男性 47 例、女性 34 例）であった。発症年代別発症年齢（平均±標準誤差）は、55.0±2.4 歳（1970 年代発症、9 例）、60.5±1.4 歳（1980 年代発症、28 例）、61.8±1.5 歳（1990 年代発症、24 例）、62.2±1.6 歳（2000 年代発症、20 例）で、高齢発症化の傾向はあるが有意な群間差を認めなかった（ $p=0.0738$ ）。

A. 研究目的

多系統萎縮症（multiple system atrophy; MSA）の平均発症年齢は 50 歳代とされてきたが、しばしば高齢発症例を経験する。本研究では、MSA の発症年齢が高齢化しているという仮説を立て、自験例をもとに検証することを目的とした。

B. 研究方法

1970 年 1 月から 2018 年 12 月までに当科に入院した MSA 臨床診断例と、1976 年 1 月から 2014 年 12 月まで当施設で病理解剖を行った MSA 病理診断例について、診療録から性別、発症年齢、臨床病型を抽出した。発症年代別の平均発症年齢を、一元配置分散分析で解析し、Tukey の HSD 検定を用いて多重比較を行った。また、1968 年から 2020 年に報告された MSA に関する論文のうち、10 例以上の症例数があり、診断基準を満たし、発症年齢に言及のある論文

について、報告年代と発症年齢の相関を分析した。

（倫理面への配慮）

本研究は新潟大学医学部倫理委員会の承認を得て行った。

C. 研究結果

MSA 臨床診断例は 297 例（男性 180 例、女性 117 例）であった。発症年代毎の発症年齢

（平均±標準誤差）は、

54.0±1.3 歳

（1970 年代発症、40 例）、

55.6±1.0 歳

（1980 年代発症、77 例）、

57.8±1.2 歳

（1990 年代発症、50 例）、

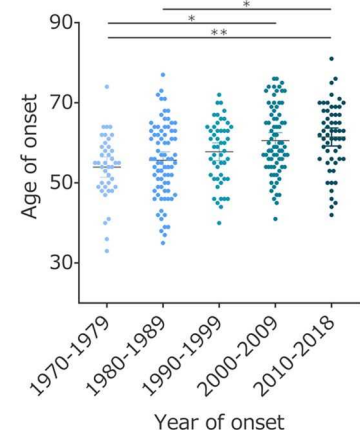


図1 * $p<0.005$, ** $p<0.0001$
one-way ANOVA, post hoc Tukey test

60.6±1.0 歳（2000 年代発症、74 例）、61.5±1.1 歳（2010 年代発症、56 例）で、有意な群間差を認めた（ $p<0.0001$ ）（図 1）。多重比較では、1970 年代発症群に比して 2010 年代発症群は有意に高齢発症化していた

（ $p=0.0003$ ）。臨床病型では、MSA-C の発症年齢が有意に高齢化していた（60.1±1.4 歳 [2010 年代発症] vs 54.2±1.6 歳 [1970 年代発症]、 $p=0.0447$ ）。

MSA 病理診断例は 81 例（男性 47 例、女性 34 例）であった。発症年代別発症年齢（平均±標準誤差）は、55.0±2.4 歳（1970 年代発症、9 例）、

60.5±1.4 歳（1980 年代発症、28 例）、

61.8±1.5 歳（1990 年代発症、24 例）、

62.2±1.6 歳（2000 年代発症、20 例）

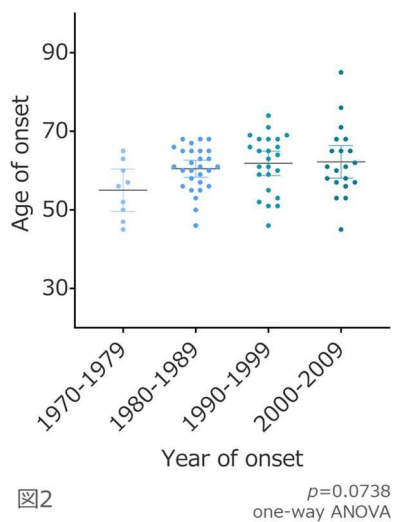


図2 $p=0.0738$ one-way ANOVA

で、高齢発症化の傾向はあるが有意な群間差を認めなかった（ $p=0.0738$ ）（図 2）。

文献的検討では、183 報が条件を満たした。報告年代と発症年齢に相関があり（ $r=0.3146$ 、 $p<0.0001$ ）、年代を経るに従い発症年齢が高齢化しており、自験例の検討と矛盾しない結果であった

（図 3）。臨床病型では、MSA-C、MSA-P ともに年代を経る

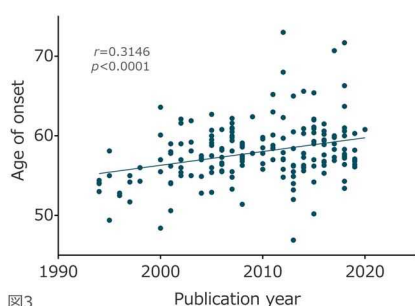


図3

に従い高齢化していた。

D. 考察

本邦の MSA の発症年齢は過去 50 年のうちに高齢化しており、現在の平均発症年齢は 60 歳代である。高齢発症化の一因として、人口の高齢化が寄与している可能性がある。一方で、発症年齢にピークがあることから、その他の環境因子、遺伝因子など、高齢化以外の要素が関与する可能性もある。神経変性疾患の発症年齢が高齢化している事実は、その成因を考えるうえで興味深い。

E. 結論

MSA の発症年齢は高齢化している。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 第 61 回日本神経学会学術大会（2020 年 8 月）
- 第 7 回国際多系統萎縮症コンgres（2021 年 2 月）
- 第 17 回アジア・オセアニア神経学会議（2021 年 4 月）

H. 知的所有権の取得状況（予定を含む）

- 1. 特許取得
- 2. 実用新案登録
- 3. その他

特になし。

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
運動失調症の医療水準，患者QOLの向上に資する研究班 分担研究報告書

脊髄小脳失調症1型の自然歴に関する研究

研究分担者 矢部 一郎 北海道大学神経内科

研究要旨

脊髄小脳失調症 1 型の治験を念頭に自然歴データの収集を開始し、SARA、歩行解析、9-hole peg test、脳血流 SPECT などのデータにて経時的な悪化を確認した。これらは臨床試験の対照データとして重要な資料となる。

A. 研究目的

我々は脊髄小脳失調症1型(SCA1)に対する遺伝子治療の医師主導治験を計画しているが、稀少疾患であり対象者組み入れ困難も想定される。臨床試験を成功させるために、予め基礎資料となるSCA1自然歴を明らかにすべく自然歴研究を開始した。

B. 研究方法

自立して6分間歩行が可能な遺伝学的に確定診断されたSCA1患者を登録し、36ヶ月間の自然歴追跡を行った。12ヶ月ごとの脳MRI・脳血流SPECT、6ヶ月ごとのSARA、三次元加速度計を用いた歩行解析、9-hole peg testを行った。

(倫理面への配慮)

本研究は北海道大学病院自主臨床研究審査委員会の承認を得て実施している。

C. 研究結果

7名(平均年齢51.6歳)が登録し、2名は36ヶ月目まで評価を完遂し、3名は30ヶ月目まで評価を行った。登録時から30ヶ月目までに、SARAは 11.6 ± 1.1 から 12.8 ± 1.4 、6分間歩行距離は 344.6 ± 57.5 mから 256.2 ± 133.2 m、6分間歩行直進時の左右平均振幅は 0.0414 ± 0.0091 mから 0.0576 ± 0.027 M、9-hole peg testは 37.18 ± 9.21 秒から 46.59 ± 17.58 秒にそれぞれ悪化した。脳血流も30ヶ月で減少傾向を認めた。

D. 考察

SCA1の評価指標はいずれも経時的に悪化がみ

られ、SCA1の自然歴としての対照データになりうると考えられた。

E. 結論

独歩可能なSCA1患者の脳MRIや脳血流SPECT、神経診察、三次元加速度計を用いた歩行解析などのデータを経時的に収集し、SCA1自然歴データベースを構築中である。得られたデータは臨床試験の基礎データ、対照データとなる他、優れた評価法を見出すためにも重要な資料となる。

G. 研究発表

1.論文発表

なし

2.学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1.特許取得

なし

2.実用新案登録

なし

3.その他

なし

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

運動失調症の医療水準，患者QOLの向上に資する研究班 分担研究報告書

多系統萎縮症の地域レジストリに関する研究（HoRC-MSA）

研究分担者 矢部 一郎 北海道大学神経内科

研究要旨

北海道における多系統萎縮症の地域レジストリを構築し、これまで5年間にわたって疫学的データを蓄積している。評価指標の経時的な悪化や薬剤使用頻度の増加などが示された傾向は、今後の治験に際しての基礎データとなり得る。

A. 研究目的

北海道内の医療機関、患者、家族の協力のもと、MSAの地域レジストリ(HokkaidoRare-disease Consortium for MSA: HoRC-MSA)を構築し、大規模かつ長期間にわたるMSAの自然歴を確認する。

B. 研究方法

北海道大学病院自主臨床研究審査の承認を得て2014年11月から患者登録を開始した。対象は北海道内在住のMSA患者で、各医療機関の担当医を通じて登録書類を配布し、返信のあった患者には書面にて同意を取得し、郵送調査票を用いて年1回臨床情報を収集した。

C. 研究結果

2020年10月末までに総計で215名の同意を取得し、201名でMSA診断基準の確認など概要調査を行った。全体の54%がMSA-CでMSA-Pは28%であった。約半数は歩行困難であった。経時的にProbable MSAは増加し、登録から5年経過した症例では100%となった。平均UMSARS part 4の5年の変化はMSA-Pで3.7から4.7、MSA-Cで2.9から4.2へと悪化した。レボドパ製剤使用頻度は5年で40%から73%に増加し、昇圧剤の使用頻度も25%から47%へ増加した。これまでの観察期間中に11例のMSA-CがMSA-Pへ病型変化したが、MSA-PからMSA-Cへの変化はみられなかった。

D. 考察

MSA-PはMSA-Cよりも重症であり、薬剤使用も

多い。経過中の病型変化は黒質線条体系の神経変性が遅れて生じる可能性を示唆すると考えられた。

E. 結論

HoRC-MSAは、これまでにない症例数と観察期間でのMSA前向きコホートデータを提示しており、疫学的な価値がある。今後もさらにデータを集積し治療法開発に資する基盤的資料を構築したい。

G. 研究発表

1.論文発表

Matsushima, et al. BMJ Open 11, e045100, 2021

2.学会発表

Matsushima, et al. 第61回日本神経学会学術大会(ポスター誌上発表)2020年8月

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1.特許取得

なし

2.実用新案登録

なし

3.その他

なし

家族性脊髄小脳変性症の遺伝子解析（宮城県）

研究分担者：青木 正志

研究協力者：割田 仁

東北大学大学院医学系研究科 神経内科学分野

研究要旨

脊髄小脳変性症（spinocerebellar degeneration, SCD）は中年期以降に多く発症し、進行性の小脳失調をきたす神経変性疾患であり、難治性疾患の代表である。根本的治療法は未確立なことから、その調査研究は厚生労働行政においてきわめて重要である。SCD 全体の約 30%を占める家族性 SCD は病型ごとの人種差や地域集積が知られ、本邦における頻度、臨床像、遺伝学的背景を明らかにする必要がある。宮城県における家族性 SCD の臨床情報と生体試料を継続的に収集し、自験 160 家系を対象に標的を絞った遺伝子解析をおこなった結果、その 56%において遺伝学的背景を明らかにした。

A. 研究目的

脊髄小脳変性症（SCD）は小脳および関連する神経経路が選択的に変性する、主として成人発症の神経変性疾患であり、その 30%は家族性に発症する（家族性 SCD）。現在まで 70 を超える家族性 SCD 原因遺伝子が国内外で同定されているが、本邦における頻度、臨床像、遺伝学的背景は十分解明されていない。本研究では宮城県における日本人家族性 SCD の遺伝学的背景を解明し、今後その臨床像を明らかにし治療法開発研究の礎とする。

B. 研究方法

2012 年 4 月から 2020 年 9 月まで 8.5 年間に研究分担者らの施設に遺伝子解析依頼のあった日本人家族性 SCD 160 家系を対象とした。本邦における家族性 SCD 病型の頻度および臨床像の特徴から spinocerebellar ataxia (SCA) 1~3, 6~8, 12, 17, 31, および歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症 (DRPLA) の疾患関連変異の有無を末梢血白血球由来 DNA 試料を対象とし常法に則った PCR 法に

て検索した。確認のために必要な場合サンガーシーケンスを加えた。

(倫理面への配慮)

本研究はヘルシンキ宣言、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針、およびヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に従って実施された。また、東北大学医学部・医学系研究科倫理委員会にて承認されている。

C. 研究結果

対象 160 家系の 91%が宮城県、6%が山形県の医療機関からの依頼検体で、ほとんどが宮城県内在住の患者由来であった。明らかな家族歴を有した家系は優性遺伝性が疑われ全体の 73%を占めた。

全 160 家系の 56%で既知遺伝子変異を同定した。SCA6 が最多 (19%)、ついで SCA31 (13%)、SCA3 (12%)、SCA1 (8%)、そして DRPLA (4%) の順であった。さらに、孤発 42 例の中でも 3 例が SCA6、1 例は SCA3

と判明した。以上の中で2例がロバチレリン KPS-0373 第 III 相臨床試験 2 に参加した。

D. 考察

優性遺伝性 SCD の病型内訳は、本邦既報の傾向と類似していた^{1,2)}。本研究の問題点として単施設の後ろ向き解析であること、網羅的解析ではないこと、選択バイアスの存在、劣性遺伝性 SCD の検索（依頼）に欠けること、そして結果的に未診断家系が約半数と多いことが挙げられた。

今後おこなわれると想定される臨床試験（治験）を考慮し、臨床像も含めた宮城県内の家族性 SCD の実態調査研究が必要と考えられた。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。

E. 結論

本調査研究により、日本人家族性 SCD の遺伝学的背景の一旦が明らかとなった。このような成果の蓄積により、本邦における運動失調症の診断・治療・療養および QOL の向上につなげる。

【参考文献】

- 1) 日本神経学会（監）下記ガイドライン作成委員会（編） 脊髄小脳変性症・多系統萎縮症診療ガイドライン 2018.
- 2) 他田正義，横関明男，小野寺 理. 本邦における遺伝性脊髄小脳変性症の全体像. *Brain Nerve* 2017.

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表 (2020/4/1～2021/3/31 発表)

1. 論文発表

Ono H, Suzuki N, Kanno SI, Kawahara G, Izumi R, Takahashi T, Kitajima Y, Osana S, Nakamura N, Akiyama T, Ikeda K, Shijo T, Mitsuzawa S, Nagatomi R, Araki N, Yasui A, Warita H, Hayashi YK, Miyake K, **Aoki M**. AMPK Complex Activation Promotes Sarcolemmal Repair in Dysferlinopathy. *Mol Ther* 2020; 28(4): 1133-1153.

Suzuki N, Akiyama T, Warita H, **Aoki M**. Omics Approach to Axonal Dysfunction of Motor Neurons in Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS). *Front Neurosci* 2020; 14: 194.

Li Y, Ikeda A, Yoshino H, Oyama G, Kitani M, Daida K, Hayashida A, Ogaki K, Yoshida K, Kimura T, Nakayama Y, Ito H, Sugeno N, **Aoki M**, Miyajima H, Kimura K, Ueda N, Watanabe M, Urabe T, Takanashi M, Funayama M, Nishioka K, Hattori N. Clinical characterization of patients with leucine-rich repeat kinase 2 genetic variants in Japan. *J Hum Genet* 2020; 65(9): 771-781.

Izumi R, Takahashi T, Suzuki N, Niihori T, Ono H, Nakamura N, Katada S, Kato M, Warita H, Tateyama M, Aoki Y, **Aoki M**. The genetic profile of dysferlinopathy in a cohort of 209 cases: Genotype-phenotype relationship and a hotspot on the inner DysF domain. *Hum Mutat* 2020; 41(9): 1540-1554.

Kakinuma K, Baba T, Ezura M, Endo K, Saito Y, Narita W, Iizuka O, Nishio Y, Kikuchi A, Hasegawa T, **Aoki M**, Suzuki K. Logopenic aphasia due to Lewy body disease dramatically improved with donepezil. *eNeurologicalSci* 2020; 19: 100241.

Leventoux N, Morimoto S, Hara K, Nakamura S, Ozawa F, Mitsuzawa S, Akiyama T, Nishiyama A, Suzuki N, Warita

H, [Aoki M](#), Okano H. Generation of an ALS human iPSC line KEIOi001-A from peripheral blood of a Charcot disease-affected patient carrying *TARDBP* p.N345K heterozygous SNP mutation. **Stem Cell Res** 2020; 47: 101896.

Shibuya K, Sawai S, Sugiyama A, Koide M, Nishiyama A, [Aoki M](#), Kuwabara S. Facial onset amyotrophic lateral sclerosis with K3E variant in the Cu/Zn superoxide dismutase gene. **Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener** 2020 Jul 30: 1-3.

Ishigaki S, Riku Y, Fujioka Y, Endo K, Iwade N, Kawai K, Ishibashi M, Yokoi S, Katsuno M, Watanabe H, Mori K, Akagi A, Yokota O, Terada S, Kawakami I, Suzuki N, Warita H, [Aoki M](#), Yoshida M, Sobue G. Aberrant interaction between FUS and SFPQ in neurons in a wide range of FTL spectrum diseases. **Brain** 2020; 143(8): 2398-2405.

Nakamura R, Tohnai G, Atsuta N, Nakatochi M, Hayashi N, Watanabe H, Yokoi D, Watanabe H, Katsuno M, Izumi Y, Taniguchi A, Kanai K, Morita M, Kano O, Kuwabara S, Oda M, Abe K, [Aoki M](#), Aiba I, Okamoto K, Mizoguchi K, Hattori N, Nakashima K, Kaji R, Sobue G; Japanese Consortium for Amyotrophic Lateral Sclerosis Research (JaCALS). Genetic and functional analysis of *KIF5A* variants in Japanese patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis. **Neurobiol Aging** 2021; 97: 147.e11-147.e17.

Watanabe Y, Nakagawa T, Akiyama T, Nakagawa M, Suzuki N, Warita H, [Aoki M](#), Nakayama K. An Amyotrophic Lateral Sclerosis-Associated Mutant of C21ORF2 Is Stabilized by NEK1-Mediated Hyperphosphorylation and the Inability to Bind FBXO3. **iScience** 2020; 23(9): 101491.

Nakamura R, Misawa K, Tohnai G, Nakatochi M, Furuhashi S, Atsuta N, Hayashi

N, Yokoi D, Watanabe H, Watanabe H, Katsuno M, Izumi Y, Kanai K, Hattori N, Morita M, Taniguchi A, Kano O, Oda M, Shibuya K, Kuwabara S, Suzuki N, [Aoki M](#), Ohta Y, Yamashita T, Abe K, Hashimoto R, Aiba I, Okamoto K, Mizoguchi K, Hasegawa K, Okada Y, Ishihara T, Onodera O, Nakashima K, Kaji R, Kamatani Y, Ikegawa S, Momozawa Y, Kubo M, Ishida N, Minegishi N, Nagasaki M, Sobue G. A multi-ethnic meta-analysis identifies novel genes, including ACSL5, associated with amyotrophic lateral sclerosis. **Commun Biol** 2020; 3(1): 526.

Kitajima Y, Suzuki N, Yoshioka K, Izumi R, Tateyama M, Tashiro Y, Takahashi R, [Aoki M](#), Ono Y. Inducible Rpt3, a Proteasome Component, Knockout in Adult Skeletal Muscle Results in Muscle Atrophy. **Front Cell Dev Biol** 2020; 8: 859.

Suzuki N, Soga T, Izumi R, Toyoshima M, Shibasaki M, Sato I, Kudo Y, [Aoki M](#), Kato M. Hybrid Assistive Limb[®] for sporadic inclusion body myositis: A case series. **J Clin Neurosci** 2020; 81: 92-94.

Oikawa Y, Izumi R, Koide M, Hagiwara Y, Kanzaki M, Suzuki N, Kikuchi K, Matsushashi T, Akiyama Y, Ichijo M, Watanabe S, Toyohara T, Suzuki T, Mishima E, Akiyama Y, Ogata Y, Suzuki C, Hayashi H, Kodama EN, Hayashi KI, Itoi E, [Aoki M](#), Kure S, Abe T. Mitochondrial dysfunction underlying sporadic inclusion body myositis is ameliorated by the mitochondrial homing drug MA-5. **PLoS One** 2020; 15(12): e0231064.

Amato AA, Hanna MG, Machado PM, Badrising UA, Chinoy H, Benveniste O, Karanam AK, Wu M, Tankó LB, Schubert-Tennigkeit AA, Papanicolaou DA, Lloyd TE, Needham M, Liang C, Reardon KA, de

Visser M, Ascherman DP, Barohn RJ, Dimachkie MM, Miller JAL, Kissel JT, Oskarsson B, Joyce NC, Van den Bergh P, Baets J, De Bleecker JL, Karam C, David WS, Mirabella M, Nations SP, Jung HH, Pegoraro E, Maggi L, Rodolico C, Filosto M, Shaibani AI, Sivakumar K, Goyal NA, Mori-Yoshimura M, Yamashita S, Suzuki N, **Aoki M**, Katsuno M, Morihata H, Murata K, Nodera H, Nishino I, Romano CD, Williams VSL, Vissing J, Zhang Auberson L; RESILIENT Study Extension Group. Efficacy and Safety of Bimagrumbin in Sporadic Inclusion Body Myositis: Long-term Extension of RESILIENT. *Neurology* 2021; 96(12): e1595-e1607.

Inoue-Shibui A, Niihori T, Kobayashi M, Suzuki N, Izumi R, Warita H, Hara K, Shirota M, Funayama R, Nakayama K, Nishino I, **Aoki M**, Aoki Y. A novel deletion in the C-terminal region of HSPB8 in a family with rimmed vacuolar myopathy. *J Hum Genet* 2021 Mar 20. doi: 10.1038/s10038-021-00916-y. Epub ahead of print.

鈴木 直輝, 井泉 瑠美子, **青木 正志**. 【筋炎の診断と治療の新たな展開】増えてきた封入体筋炎. *神経治療学* 2020; 37(2): 135-140.

青木 正志, 割田 仁. 【神経難病の治療開発 update】筋萎縮性側索硬化症(ALS)の治療薬開発の現状. *BIO Clinica* 2020; 35(8): 712-716.

山下 賢, **青木 正志**. 【エイジング】加齢と神経疾患 運動ニューロン疾患. *Clinical Neuroscience* 2021; 39(1): 91-94.

園生 雅弘, 北川 一夫, **青木 正志**. 脳神経疾患最新の治療 2021-2023. 南江堂 2021.2.

2. 学会発表

久原 真, 津田 笑子, 鈴木 秀一郎, 松村 晃寛, 石川 亜貴, 櫻井 晃洋, 西山 亜由美, 元池 育子, **青木 正志**, 青木 洋子, 下濱 俊. 異なる臨床病型を呈し母に FUS 遺伝子変異の mosaicism が示唆された家族性 ALS の親子例. 第 106 回日本神経学会北海道地方会 (札幌) 2020.9.5.

鈴木 直輝, 曾我 天馬, 井泉 瑠美子, 豊嶋 昌弥, 芝崎 美和子, 佐藤 いつみ, 工藤 悠, **青木 正志**, 加藤 昌昭. 封入体筋炎に対する HAL 治療の有効性について. 第 6 回日本筋学会学術集会 (名古屋) 2020.12.18~20.

曾我 天馬, 井泉 瑠美子, 鈴木 直輝, 川内 裕子, 加藤 健吾, 香取 幸夫, **青木 正志**, 加藤 昌昭. 当院における ALS 患者に対する誤嚥防止術 5 例の長期経過. 第 61 回日本神経学会学術大会 (岡山) 2020.8.31.~9.2.

松本 有史, 石橋 渚子, 関本 聖子, 遠藤 久美子, 鈴木 直輝, 加藤 昌昭, **青木 正志**, 永野 功. 在宅侵襲的人工呼吸器装着筋萎縮性側索硬化症患者の施設間情報共有の試み. 第 61 回日本神経学会学術大会 (岡山) 2020.8.31.~9.2.

鈴木 直輝, 芝崎 美和子, 佐藤 いつみ, 工藤 悠, 曾我 天馬, 井泉 瑠美子, **青木 正志**, 加藤 昌昭. 封入体筋炎に対する HAL 治療の有効性について. 第 61 回日本神経学会学術大会 (岡山) 2020.8.31.~9.2.

寒川 真, 中村 尚子, 平野 牧人, 森川 みゆき, 坂田 花美, 西野 一三, 井泉 瑠美子, 鈴木 直輝, 黒田 宙, 滋賀 健介, **青**

木 正志, 楠 進. PNPLA2 遺伝子関連中性脂肪蓄積病の臨床像. 第 61 回日本神経学会学術大会 (岡山) 2020.8.31.~9.2.

井泉 瑠美子, 高橋 俊明, 鈴木 直輝, 新堀 哲也, 小野 洋也, 中村 尚子, 堅田 慎一, 加藤 昌昭, 割田 仁, 堅山 真規, 青木 洋子, **青木 正志**. ジスフェルリン異常症 209 家系の臨床遺伝学的特徴. 第 61 回日本神経学会学術大会 (岡山) 2020.8.31.~9.2.

高橋 俊明, 井泉 瑠美子, 鈴木 直輝, 八木沼 智香子, 島倉 奈緒子, 大矢 寧, 佐橋 功, 小野 洋也, 大城 咲, 谷口 さやか, 下瀬川 康子, 馬場 徹, 大泉 英樹, 田中 洋康, 吉岡 勝, 割田 仁, 新堀 哲也, 武田 篤, 青木 洋子, **青木 正志**. 日本人一般集団に高頻度で見出される dysferlin 遺伝子の c.3725G>A(p.R1242H) の検討. 第 61 回日本神経学会学術大会 (岡山) 2020.8.31.~9.2.

林 直毅, 熱田 直樹, 横井 大知, 中村 亮一, 勝野 雅央, 和泉 唯信, 金井 数明, 服部 信孝, 谷口 彰, 森田 光哉, 狩野 修, 澁谷 和幹, 桑原 聡, 鈴木 直輝, **青木 正志**, 織田 雅也, 饗場 郁子, 梶 龍兒, 祖父江 元. 多施設共同前向きコホートでみた ALS 患者の非侵襲的人工換気療法に関する予後の検討. 第 61 回日本神経学会学術大会 (岡山) 2020.8.31.~9.2.

中村 亮一, 熱田 直樹, 藤内 玄規, 林 直毅, 勝野 雅央, 和泉 唯信, 金井 数明, 服部 信孝, 谷口 彰, 森田 光哉, 狩野 修, 澁谷 和幹, 桑原 聡, 鈴木 直輝, **青木 正志**, 阿部 康二, 石原 智彦, 小野寺 理, 梶 龍兒, 祖父江 元. 日本における SOD1 遺伝子変異陽性筋萎縮性側索硬化症患者の臨床的特徴. 第 61 回日本神経学

会学術大会 (岡山) 2020.8.31.~9.2.

加藤 昌昭, 鈴木 直輝, 井泉 瑠美子, 曾我 天馬, 川内 裕子, **青木 正志**. 入院終末期対応を行った ALS の現状と問題点について. 第 61 回日本神経学会学術大会 (岡山) 2020.8.31.~9.2.

青木 正志, 井泉 瑠美子, 鈴木 直輝. まるごと 2 時間封入体筋炎~up to date と pitfall~ 高齢化社会で重要性を増す封入体筋炎:疫学データを中心に. 第 61 回日本神経学会学術大会 (岡山) 2020.8.31.~9.2.

青木 正志, 鈴木 直輝, 井泉 瑠美子, 割田 仁, 森 まどか, 山下 賢, 橋口 昭大, 梶 龍兒, 村田 颯也, 杉江 和馬, 西野 一三. 知っておきたい!進化する難治性筋疾患の新展開 封入体筋炎の診断と新たな治療に向けて. 第 61 回日本神経学会学術大会 (岡山) 2020.8.31.~9.2.

青木 正志, 井泉 瑠美子, 高橋 俊明. 中国四国地域発で世界的に展開した学術業績 三好型遠位型筋ジストロフィー 原因遺伝子の発見後. 第 61 回日本神経学会学術大会 (岡山) 2020.8.31.~9.2.

青木 正志. ALS の新たな展開 ALS の病態および治療法の開発. 第 50 回 日本臨床神経生理学会学術大会・日本神経治療学会・日本神経学会との関連学会合同シンポジウム (京都) 2020.11.27.

小野 洋也, 鈴木 直輝, 菅野 新一郎, 川原 玄理, 割田 仁, 林 由起子, 三宅 克也, **青木 正志**. シンポジウム 2 「骨格筋疾患の動物モデルの実験的治療」 Dysferlinopathy に対する治療法の開発. 第 38 回神経治療学会 (新宿) 2020.10.28. ~30.

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

VR空間で計測可能な上肢運動失調評価システムの開発

研究分担者：池田佳生¹⁾、佐藤正行¹⁾、古田みのり¹⁾、平柳公利¹⁾、弓仲康史²⁾、五木田直樹²⁾、福田祥吾²⁾
所属 ¹⁾ 群馬大学大学院医学系研究科脳神経内科学分野、²⁾ 群馬大学大学院理工学府電子情報部門

研究要旨

軽量かつ小型で、ベッドサイドでも解析可能なデバイスであり、リハビリテーションの分野でも活用されているVR（Virtual Reality）を用いた計測手法により、上肢の運動失調を定量的に評価する方法を確立することを目的とする。小脳性運動失調症およびパーキンソニズムを主症状とする疾患を対象とし、明らかな上肢の運動障害を認めない患者も対照群として3群間で比較検討を行う予定である。ヘッドマウントディスプレイであるOculus RiftとハンドトラッキングデバイスであるLeap Motionを組み合わせた装置を用いてSARAにおける評価項目である「指追い試験」と「鼻一指試験」を評価する。また手袋型デバイスであるHi5 VR Gloveを用いて「手の回内・回外運動」を評価する。上記のデバイスを用いた評価はいずれも、歩行障害が高度で移動困難な患者であってもベッドサイドで評価が可能であるため臨床上有用と考えられる。

A. 研究目的

本研究では、軽量かつ小型で、ベッドサイドでも解析可能なデバイスであり、リハビリテーションの分野でも活用されているVR（Virtual Reality）を用いた計測手法により、上肢の運動失調を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

群馬大学大学院理工学府電子情報部門の協力を得て、上肢の運動失調を評価するために、ヘッドマウントディスプレイであるOculus Rift®とハンドトラッキングデバイスであるLeap Motion®を組み合わせた装置を作製した。Oculus Rift®は頭の動きに表示が追従するヘッドトラッキングを備えたVRに特化したデバイスである。またLeap Motion®は非接触ハンドトラッキングセンサーで、両手と10本の指をそれぞれ独立して同時かつ高精度に認識できるデバイスである。両者を組み合わせた装置を用いて、SARAにおける評価項目である「指追い試験」と「鼻一指試験」を評価する。「指追い試験」ではVR上に表示される仮想検者の指を被検者に指追いしてもらおう。「鼻一指試験」ではVR上に表示される被検者の鼻に相当する部分と仮想検者の指先の間を往復してもらおう。両者とも指先間のずれなどを定量的に測定することを目指している。また手袋型デバイスであるHi5 VR Gloveを用いて「手の回内・回外試験」を評価する。被検者にデバイスを手に装着してもらい、すばやく回内・回外運動を繰り返してもらおう。デバイスに

内蔵されたセンサーにより空間上の手掌面の角度を測定することで、手の回内・回外運動のリズムや運動の規則性を定量的に計測することを目指している。

また、既存の運動失調臨床評価スケール（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う。

患者の選定にあたっては、小脳性運動失調症（遺伝性・孤発性脊髄小脳変性症と多系統萎縮症）およびパーキンソニズムを主症状とする疾患（パーキンソン病など）を対象とし、また明らかな上肢の運動障害を認めない患者も対照群として3群間で比較検討を行う。

（倫理面への配慮）

本研究は、当院の臨床研究審査委員会（IRB）への申請を予定している。各デバイスを用いた計測は非侵襲的かつ安全に実施可能であり、VR上のデータのみを扱うため、個人を特定できる情報を採取せずに研究を行うことができる。

C. 研究結果

今後、前述した測定装置を用いて、小脳性運動失調症およびパーキンソニズムを主症状とする疾患を対象として評価を開始する予定である。また明らかな上肢の運動障害を認めない患者も対照群として評価をしていく予定である。

D. 考察

本研究においてVRを用いる利点として、各患者に対して同一の検査プログラムで測定を行うこと

で、患者間での差をなくし、また同じ患者の経時的評価にも有用と考えられる。また高精度のデバイスを用いることで、目視では測定困難なわずかなずれを測定できる。さらに測定画面の背景をシンプルにすることで、検査により集中でき、より質の高いデータを得ることが可能と考えられる。ヘッドマウントディスプレイを用いる場合はマーカレスとなり、上肢に余計な違和感や負担を与えることが無く、より質の高いデータを得られると考えられる。

E. 結論

これまで困難であった上肢の運動失調による障害程度の数値化・定量化に向けて、今後測定を開始し、定量的評価が難しかった運動失調の新しい臨床評価指標として活用することを目標とする。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1.論文発表

1: Hirayanagi K, Ozaki H, Tsukagoshi S, Furuta N, Ikeda Y. Porphyrins ameliorate spinocerebellar ataxia type 36 GGCCTG repeat expansion-mediated cytotoxicity. *Neurosci Res.* in press.

2.学会発表

該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1.特許取得

該当なし

2.実用新案登録

該当なし

3.その他

該当なし

脊髄小脳失調症 6 型（SCA6）・同 31 型（SCA31）の自然歴解析

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 石黒太郎，東 美和，西田陽一郎，三條伸夫，横田隆徳
東京医科歯科大学大学院脳神経病態学分野（脳神経内科）

研究要旨 我が国の脊髄小脳変性症においては自然歴と重症度の解明のための研究が進められ、成果が上がってきた。ただし、今後根本的治療の候補薬が出現したときに、その候補薬の有効性を確認する目的での自然歴や重症度の解析方法に耐えられる内容とは言いにくい。本研究では、我が国に多い脊髄小脳変性症について、その自然歴と重症度を治療候補薬の治験を行った際の判断指標にする観点で解析を行うことを目的とする。初年度はまず自施設内での運用を目指した。文献的な検索を踏まえ、また、検索すべき患者数を念頭に、1 年間の悪化度を確定する短期的自然歴解析として、歩行（3メートルの **timed up and go** 試験 2 回の合計タイム）、**9 hole peg test (9HPT)** と **SARA score**, **Barthel Index** を中心とする解析を試験的に行った。パイロット的に 6 名の SCA6 または SCA31 患者で検索したところ、十分通常の外来で評価することが可能で、両疾患合わせて 100 例以上の解析を行うことも可能と想定された。6 症例のうち、SARA score が 19 点で歩行の点数を 6 点とした症例では、歩行テストで転倒の危険性を認めたため、今後このレベルの症例では注意を要することも分かった。以上の研究結果から、第 2 年目に当施設での本格開始と、多施設での共同解析を想定して準備を進めることにした。

A. 研究目的

我が国の脊髄小脳変性症においては自然歴と重症度の解明のための研究が進められ、成果が上がってきた。ただし、今後根本的治療の候補薬が出現したときに、その候補薬の有効性を確認する目的での自然歴や重症度の解析方法に耐えられる内容とは言いにくい。具体的には、主観的評価が多く、1 年程度の治験期間内での改善度や自然悪化の度合いを表現できる内容には達していると言えない。このため本研究では、我が国に多い脊髄小脳変性症について、その自然歴と重症度を治療候補薬の治験を行った際の判断指標にする観点で解析を行うことを目的とする。初年度はまず自施設内での運用を目指した。

B. 研究方法

文献的な解析を行ったところ、特に欧州では 10 年程度の期間をかけて多施設共同研究がおこなわれ、脊髄小脳変性症の自然歴と重症度の解析には、**rating scale** として **Scale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA)**, **International Cooperative Ataxia Rating Scale**

(**ICARS**)を用い、客観的に患者の小脳機能の評価として (**Functional test**) 歩行テストと上肢機能検査を行うことが推奨されていた。歩行検査は研究によって異なっていたが、わが国の施設の実態に合わせ、3メートル往復歩行を採用することが妥当と考えられた。一方、上肢機能検査は **9 hole Peg test (9HPT)**, **Click test**, 言語検査などが採用されていた。本研究では **9HPT** を採用することにした。

以上の文献的な考察を踏まえ、遺伝子解析により診断が確定している SCA6, SCA31 患者において、本年度はパイロット的に試験を行い、実施の可能な内容であるかを確認することとした。

方法は、1 年間の悪化度を確定する短期的自然歴解析として、歩行（3メートルの **timed up and go** 試験 2 回の合計タイム）、**9 hole peg test (9HPT)** と **SARA score**, **Barthel Index** を中心とする。入院などで解析可能な患者においては、6 分間歩行などを実施することとした。

以上について、初年度は **feasibility** を確認する。また、1 年間ごとの観察を繰り返し行

える患者では2年、3年間の悪化度を解析してゆく計画とした。

C. 研究結果

2020年12月までの時点で、6例の患者においてSARA, 3メートルTimed up and go (3mTUG), Barthel Indexで評価を行った。その結果を表に示す。

結果

	年齢・性別	罹病期間	SARA (歩行の点数)	3m TUG 1回目→2回目	Barthel Index
SCA31	87歳・女	13年	16点(6点)	73秒→49秒	85点
SCA31	71歳・女	12年	13点(4点)	48秒→36秒	90点
SCA31	56歳・男	6年	7.5点(3点)	15秒→14秒	95点
SCA6	57歳・男	13年	11.5点(3点)	18秒→16秒	100点
SCA6	54歳・男	12年	18.5点(6点)	58秒→50秒	90点
SCA6	62歳・男	15年	19点(6点)	実施困難	70点

SARA 歩行の点数

5: 激しいふらつきがある。常に、1本杖か、片方の腕に軽い介助が必要。

6: しっかりとした介助があれば10mより長く歩ける。2本杖か歩行器か介助者が必要。

通常の診療・診察に加えて、経過観察を行うことを想定した場合に9HPTを加えたとしても外来で評価が可能であることが確認できた。

また、6症例のうち、SARA scoreが19点で歩行の点数を6点とした症例では、3mTUGで転倒しかかることがあった。歩行点数が6点とは、介助が必要なレベルであるため、本試験を安全に実施するためには介助が不要なレベルの患者での解析が必要と考えられた。介助が必要な患者を評価する場合は、検査者を2名に増やすなど、転倒に備えることが無難であることが示唆されたと考えた。

D. 考察

これまでの我が国における自然歴データでは、SCA6（文献1 Yasui K, et al. Orphanet J Rare Dis 2014; 9: 118. Nakamura K., et al. Cerebellum 2017; 16: 518-524.）、SCA31（文献2 Yasui K, et al. Orphanet J Rare Dis 2014; 9: 118. Nakamura K., et al. Cerebellum 2017; 16: 518-524.）のそれぞれで1年間での悪化率がSARAで（SCA6: 1.3点¹⁾、SCA31: 0.8点²⁾）と報告されており、それぞれ45名程度の患者での解析である。（Yasui K, et al. Orphanet J Rare Dis 2014; 9: 118. Nakamura K., et al. Cerebellum 2017; 16: 518-524.）これらの解析では、40名程度の患者で解析されている。これに対して、より多数の患者において多数の指標を解析するためには、簡便で短時間に実施できる評価項目を用いる必要がある。この考察からも、通常の診療で幅広く、標準的に用いられているSARAを採択するとともに、3mTUGと9HPTを用いるのが妥当と考えた。

今回の研究でfeasibilityはほぼ確認できたため、東京医科歯科大学内で最終的に臨床研究を立ち上げて、R3年度の開始と、他施設への拡大を計ってゆくことにする。

E. 結論

本邦で頻度の高い脊髄小脳変性症であるSCA6とSCA31を選択し、文献的な検索を経て、世界に通用する自然歴と重症度解析法を、SARA, 3mTUG, 9HPTに決定した。通常の外来診療で短時間に行えるうえ、簡便であるため多数の患者を、多施設で解析することも可能と考えた。本方法を基準に、自然歴評価を進める。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

該当なし

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

特になし

中小脳脚sT1w/T2w ratioはMSA-Cにおける早期変化を検出しよう

研究分担者 桑原 聡 千葉大学大学院医学研究院脳神経内科学

研究要旨 MSAの早期診断を目指し、ミエリンに鋭敏なMRIコントラストである標準化T1/T2比(sT1w/T2w ratio)を中小脳脚に用いてMSA-Cと健常者の鑑別における診断精度を検討し、中小脳脚sT1w/T2w ratioが発症2年以内と早期のMSA-Cにおいても鋭敏にその変性を反映し、健常者との識別に有用であり、画像バイオマーカーの候補となりうることを明らかにした。

A. 研究目的

MSA-Cにおいて中小脳脚の橋横走線維は早期にミエリン脱落やグリオシスといった変性を認める部位である。ミエリンに鋭敏なMRIコントラストである標準化T1/T2比(sT1w/T2w ratio)をMSA-Cの中小脳脚に用いることで、中小脳脚におけるT2強調像での高信号を評価するよりも、より鋭敏に中小脳脚の変性を検出可能か検討する。

B. 研究方法

発症2年以内のMSA-C(MSA-CE) 17例を含むMSA-C 28例と健常者 28例を対象に、撮像した頭部MRIのT1強調画像とT2強調画像を用いて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、中小脳脚sT1w/T2w ratio値と臨床データの相関を検討した。中小脳脚のT2強調画像での高信号についても視覚的な評価を行った。

（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

健常者と比して、中小脳脚sT1w/T2w ratio値はMSA-C、MSA-CEで有意に低値であった。中小脳脚sT1w/T2w ratio値のMSA-C、MSA-CEと健常者の識別におけるAUC値は0.994(感度 96.4%、特異度 100%)、0.990(感度 94.1%、特異度 100%)と高い識別能を示した。中小脳脚のT2強調像での高信号はMSA-C、MSA-CEと健常者の識別において、感度はそれぞれ89.3%、82.4%であり、特異度は100%であった。MSA-CEにおいて、中小脳脚sT1w/T2w ratio値とICARSスコアに有意な負の相関がみられた($r=-0.530$, $p=0.029$)。

D. 考察

中小脳脚sT1w/T2w ratioは早期のMSA-Cと健常者の識別に有用であり、オリブ橋小脳路の障害を反映する画像バイオマーカーの候補となりうる。

E. 結論

中小脳脚sT1w/T2w ratioはMSA-Cにおける早期変化を検出しよう。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表
なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

運動失調症の医療水準・患者QOLの向上に資する研究班
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⁾、水澤英洋²⁾、伊達英俊¹⁾、佐々木征行³⁾、池田佳生⁴⁾、石川欽也⁵⁾、勝野雅央⁶⁾、桑原聡⁷⁾、下畑享良⁸⁾、高嶋博⁹⁾、瀧山嘉久¹⁰⁾、田中章景¹¹⁾、戸田達史¹²⁾、花島律子¹³⁾、矢部一郎¹⁴⁾、吉田邦広¹⁵⁾、小野寺理¹⁶⁾

1)国立精神・神経医療研究センター・脳神経内科、2)国立精神・神経医療研究センター、3)国立精神・神経医療研究センター・小児神経科、4)群馬大学医学部神経内科学、5)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、6)名古屋大学大学院神経内科学、7)千葉大学医学部神経内科学、8)岐阜大学大学院脳神経内科学、9)鹿児島大学大学院神経内科・老年病学、10)山梨大学医学部神経内科学、11)横浜市立大学神経内科学・脳卒中医学、12)東京大学医学部附属病院脳神経内科、13)鳥取大学医学部脳神経内科学、14)北海道大学大学院神経内科学、15)鹿教湯三才山リハビリテーションセンター、16)新潟大学脳研究所神経内科学

研究要旨

運動失調症を対象とした患者登録システム J-CAT を構築し、臨床情報の収集、遺伝子検査による病型確定、病型別の前向き自然歴調査、新規原因遺伝子探索を行った。2021年3月時点で1868例の登録が得られ、DNA 1544検体・Cell line 333検体・血漿 125検体の収集を達成し、1096例で遺伝子検査（一次スクリーニング）が完了し、513例(46.8%)で病型を確定した。遺伝子解析の結果は、SCA31: 157例(14.3%)、SCA6: 155例(14.1%)、MJD/SCA3: 108例(9.9%)、DRPLA: 39例(3.6%)、SCA2: 17例(1.6%)、SCA1: 17例(1.6%)、SCA8: 12例(1.1%)、HD4 例(0.4%)、SCA36: 4例(0.4%)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 200例においては全エクソーム解析を施行した。孤発例 233例から登録情報を利用して IDCA の候補症例 16例を抽出し、前向き自然歴研究に活用した。血漿の収集体制を確立し、自己免疫性小脳失調症の診断支援の体制を構築した。このように J-CAT は発足後順調に進捗している。今後は、病原性変異未同定家系の遺伝子解析をさらに進め、診断精度向上・分子疫学解明・新規病因遺伝子同定を目指す。さらに、SCA31、IDCA などを代表とする重要な病型の前向き自然歴調査研究や自己免疫性小脳失調症の診断支援システムの基盤として J-CAT の運用を継続し活用する。

A. 研究目的

本研究では、運動失調症を対象に、クラウドサーバーを活用した患者登録システム J-CAT(Japan Consortium of ATaxia)を構築し、1) 必要な臨床情報を伴う患者登録、2) 遺伝子検査による診断精度の向上と分子疫学の解明、3) 重

要な病型の前向き自然歴研究、4) 病原性変異未同定例における新規原因遺伝子同定を中心とした分子遺伝学的研究 を達成することを目的としている。

B. 研究方法

運動失調症の患者登録・自然歴調査 J-CAT(Japan Consortium of ATaxias)を構築した。1)クラウドサーバーを用いた Web 患者登録システム、2)専任業者を活用した遺伝子検査検体ロジスティックス、3)各検査施設と連携した脊髄小脳変性症(SCD)の遺伝子検査体制を確立し患者登録を推進した。DNA・Cell line リソース収集を推進した。ホームページ(HP)を開設し広報を推進した。

登録された症例に関しては、全例において頻度の高い疾患(SCA1, SCA2, MJD/SCA3, SCA6, SCA7, SCA8, SCA12, SCA17, SCA31, SCA36, DRPLA,HD)のスクリーニングを行った。その結果を主治医に報告した。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。また本年度より血漿の収集体制も確立し、自己免疫性小脳失調症の診断支援体制を構築すると共に、バイオマーカー探索研究を行う体制を整備した。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

2021 年 3 月時点で 1868 例の登録が得られ、DNA 1544 検体・Cell line 333 検体・血漿 125 検体の収集を達成し、1096 例で遺伝子検査(一次スクリーニング)が完了し、513 例(46.8%)で病型を確定した。遺伝子解析の結果は、SCA31: 157 例(14.3%)、SCA6: 155 例(14.1%)、MJD/SCA3: 108 例(9.9%)、DRPLA:39 例(3.6%)、SCA2: 17 例(1.6%)、SCA1: 17 例(1.6%)、SCA8: 12 例(1.1%)、HD4 例(0.4%)、SCA36: 4 例(0.4%)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 200 例においては全エクソーム解析を施行した。

一方、J-CAT 登録情報を活用して、IDCA 候

補症例の抽出を行った。遺伝子解析済み症例において、①発症様式: 緩徐②経過: 進行性③診断: 孤発性脊髄小脳変性症・皮質性小脳萎縮症④小脳萎縮あり⑤脳幹萎縮・被殻外側 T2 高信号・橋十字サインなし⑥UMSARS Part1 起立性症状・排尿機能・腸機能・性機能 0 点⑦UMSARS Part3 起立症状無し、の検索条件に該当したのは 71 例であった。そのうち 23 例は遺伝子検査で病型確定し(SCA6 12 例、SCA31 8 例、MJD/SCA3 1 例、DRPLA 1 例、SCA8 1 例)、最終的に IDCA 疑い症例は 48 例であった。このうち 30 歳以上発症の Probable IDCA は 16 例であった。これらの症例の情報は IDCA の前向き自然歴研究に活用された。ただし、登録情報において抗 GAD 抗体、抗 TPO 抗体、抗グリアジン抗体、抗 mGluR1 抗体すべて測定されていた症例は 1 例もなかった。これらの分析に基づき、自己免疫性小脳失調症の診断支援の診断支援システムを構築した。

D. 考察

遺伝子解析を進めた結果、病型が確定された患者の登録数も増えてきている。代表的な病型については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ている。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の診断支援システムを運用し、診断精度向上に

貢献する。

E. 結論

J-CAT は運動失調症の全国網羅的な患者登録を達成した。運動失調症の診断精度向上・分子疫学解明と、病型別の前向き自然歴研究の基盤確立に貢献した。今後 J-CAT を活用して主要な病型の前向き自然歴研究を推進するとともに、病型未確定例に対する網羅的ゲノム解析による新規遺伝子探索を行う。さらに、小児期発症の運動失調症の実態把握や、希少病型の疫学調査・診断に資する臨床的特徴の抽出を進める。また、収集した血漿を活用して、自己免疫性小脳失調症の診断支援・自己抗体探索、バイオマーカー研究を行う。

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

小田真司、齊藤勇二、高橋祐二、水澤英洋、Japan Consortium of Ataxia. J-CAT を活用した特発性小脳失調症(IDCA)の臨床的検討. 第61回日本神経学会総会 岡山 2020年8月31日-9月2日

日本人 CANVAS 症例の分子遺伝学的・臨床的特徴についての検討

研究分担者 戸田達史, アルマンスール・アセム, 松川敬志, 三井純, 石浦浩之, 辻省次

研究要旨

成人発症の小脳性運動失調症を主徴とする日本人の未診断患者群（SCA1, 2, 6, 7, 8, 12, 17, 31, 36, MJD (SCA3), DRPLA, FXTAS は除外済）298 例を対象にして, RFC1 遺伝子のリピート配列の repeat-primed PCR, 並びに flanking PCR を行って, RFC1 遺伝子の病的リピート伸長変異を検索した.

その結果, RFC1 遺伝子の病的リピート伸長変異を 2 アレルに有する 7 例を認め, その臨床的特徴を明らかにした. 成人発症の小脳性運動失調症を主徴とする日本人の未診断患者群の 2.3% (7/298) に RFC1 遺伝子の病的リピート伸長変異を 2 アレルに有する症例を認めた. 成人発症の小脳性運動失調症を主徴とする日本人の未診断患者群においても一定頻度の CANVAS 症例がいることを明らかにした.

A. 研究目的

本研究は, 成人発症の小脳性運動失調症を主徴とする日本人の未診断患者群に対して, RFC1 遺伝子の病的リピート伸長変異を検索することで, Cerebellar ataxia with neuropathy and vestibular areflexia syndrome (CANVAS) の頻度, 臨床的特徴を明らかにすることを目的にした.

B. 研究方法

成人発症の小脳性運動失調症を主徴とする日本人の未診断患者群 (SCA1, 2, 6, 7, 8, 12, 17, 31, 36, MJD (SCA3), DRPLA, FXTAS は除外済) 298 例 (家族歴あり 70 例, 家族歴なし 228 例) を対象にして, RFC1 遺伝子のリピート配列の repeat-primed PCR, 並びに flanking PCR を行って, RFC1 遺伝子の病的リピート伸長変異を検索した. (倫理面への配慮)

研究は, 東京大学医学部倫理委員化に

承認を受けて実施し, すべての対象者は文書により説明を受けて同意を受けた.

C. 研究結果

RFC1 遺伝子の病的リピート伸長変異を 2 アレルに有する 7 例 ((AAGGG) リピート伸長ホモ接合 4 例, (ACAGG) リピート伸長ホモ接合 1 例, (AAGGG) リピート伸長と (ACAGG) リピート伸長の複合ヘテロ接合 2 例) を認めた. これまでに (ACAGG) リピート伸長のホモ接合性変異の CANVAS 患者は報告されていたが, (AAGGG) リピート伸長と (ACAGG) リピート伸長の複合ヘテロ接合性変異は初めて指摘された.

発症年齢は, 平均 62.5 歳 (47~70 歳), 小脳性運動失調は 7 例, 末梢神経障害は 6 例で認められた. CANVAS の主徴である両側前庭機能障害は 2 例で認められたが, 5 例では検索されていなかった.

D. 考察

成人発症の小脳性運動失調症を主徴とする日本人の未診断患者群の2.3% (7/298) に RFC1 遺伝子の病的リピート伸長変異を2アレルに有するCANVAS症例を認めた。

(AAGGG) リピート伸長と (ACAGG) リピート伸長の複合ヘテロ接合性変異を初めて同定し, (ACAGG) リピート伸長の病原性が支持された。

1例で末梢神経障害が指摘されなかったが, 罹病期間が5年と短いことが

関連したかもしれない。

E. 結論

成人発症の小脳性運動失調症を主徴とする日本人の未診断患者群においても一定頻度のCANVAS症例がいることから, 前提機能評価を含めた臨床的な検索, 遺伝学的な検索は重要である。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表 該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む) 該当なし

運動失調の医療水準、患者QOLの向上に資する研究班
分担研究報告書

脊髄小脳変性症における構音動態の検討

研究分担者 田中 章景 横浜市立大学医学研究科・教授

A. 研究目的

脊髄小脳変性症(SCD)では運動失調性構音を呈することが知られている。運動失調性構音障害では、一貫性をもたない母音・子音の脱落や歪み、不自然な音のつながりなどの構音の異常や、発話速度の低下やリズム・抑揚の乱れなどのプロソディ障害が特徴であり、断綴性言語 (scanning speech)、爆発性言語(explosive speech)などの用語も知られているが、その病態生理については不明な点が多い。そこで我々は、motion capture 技術を用い SCD 患者の構音動態を定量評価することで、その病態生理や神経基盤についての検討を行った。

B. 研究方法

SCD 16 例（男女各 8 例、46～82 歳）と健常成人 19 例（男 9 例、女 10 例、45～82 歳）を対象とした。発話サンプルは、口唇破裂音/p/を含む単音節「パ」、2 音節語「パイ」「パポ」を用い、出来るだけ早く繰り返し発話をさせた。上下口唇正中中部、左右口角部、おとがい正中中部と左右側、およびレファレンス点として鼻根部、額に反射マーカーを貼付し、モーションキャプチャーシステム (Oqus, Qualisys 社) を用いて各マーカーの動きの三次元記録を行った。データ解析には Matlab を用いた。各発話サンプルの 5 試行中の口唇の上下開閉運動での開閉の幅と速度を求め、また速度 20mm/s 未満が 70ms 以上持続する場合を運動の一時的停止と定義し、その回数を求めた。さらに口唇閉鎖時から次の閉鎖までを 1 周期として、周期のばらつきを評価した。統計はマンホイットニーU検定を用い、 $p < 0.05$ を有意とした。

（倫理面への配慮）

患者より文書による同意を得て研究を行った。

C. 研究結果

「パイ」について、健常群における口唇最大開大幅のばらつきの中央値は 1.48mm、運動停止回数の中央値は 0 回で、規則的で円滑な開閉運動を呈していた。患者群では、最大開大幅のばらつきの中央値は 2.38mm、運動停止回数の中央値は 26.5 回であり、健常群に比して有意に多かった。患者群での運動停止回数のうち、口唇閉鎖期の中央値は 15 回、開大期は 1 回で、開大期よりも閉鎖期に運動停止が起こりやすかった。周期のばらつきは健常群 8.22%、患者群 13.7%となり有意な差が観察された。これらの結果は他の発話課題でも同様の傾向であった。

D. 考察

健常群は発話時に規則的で円滑な口唇開閉運動を呈したのに対し、SCD 群は口唇開閉運動が時間的・空間的に不規則であり、SCD 群でみられた頻回な発話運動の一時停止が、発話の円滑性を損なう一因である可能性が示唆された。運動失調性構音障害でみられる発話時間の延長は、単純な運動速度低下によるものではなく、構音器官の運動が空間的・時間的に不規則になることが原因の一つであると考えられた。このような運動パタンの異常が、日本語の特徴である“モーラ等時性”の破綻につながっていると考えられた。

E. 結論

SCD18 例を対象に motion capture system を用いた発話解析を施行した。SCD 群は健常群に比して、口唇運動の変位幅・運動周期のばらつき、運動一時停止回数が有意に大きいことが示された。SCD では、構音器官の運動パターンが時間的・空間的に不規則になり円滑性を欠いた結果、発話リズムの異常や音の歪みが生じると考えられた。今後さらに多角的解析を加えることで、その病態生理や神経基盤を明らかにしていく。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1.論文発表

1. Nakamura H, Doi H, Mitsuhashi S, Miyatake S, Katoh K, Frith MC, Asano T, Kudo Y, Ikeda T, Kubota S, Kunii M, Kitazawa Y, Tada M, Okamoto M, Joki H, Takeuchi H, Matsumoto N, Tanaka F. Long-read sequencing identifies the pathogenic nucleotide repeat expansion in RFC1 in a Japanese case of CANVAS. J Hum Genet. 65(5):475-480, 2020

2. 東山 雄一, 田中 章景. 本年の動向 小脳と認知機能 Annual Review 神経 91-98,2020

2.学会発表

1. 田中 章景. 神経変性疾患の分子生物学的病態解明.第61回日本神経学会学術大会 2020.8.31-9.2. 岡山

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1.特許取得

なし

2.実用新案登録

なし

3.その他

なし

多系統萎縮症の早期診断と突然死の予測システム開発

研究分担者: 渡辺宏久

名古屋大学大学院医学系研究科 神経内科学

研究協力者: 長尾 龍之介¹⁾、水谷 泰彰¹⁾、伊藤 瑞規¹⁾、植田 晃広¹⁾、島 さゆり¹⁾、外山 宏²⁾、山下 典生³⁾、蝦名 潤哉⁴⁾、原 一洋⁵⁾、川畑 和也⁵⁾、勝野 雅央⁵⁾、祖父江 元⁶⁾

1) 藤田医科大学脳神経内科、2) 同放射線科、3) 岩手医科大学, 医歯薬総合研究所、4) 東邦大学脳神経内科、5) 名古屋大学脳神経内科、6) 愛知医科大学

研究要旨

多系統萎縮症 (MSA) においてドパミントランスポーターイメージングを応用した中脳から橋におけるセロトニントランスポーターの可視化に成功した。MSA 症例の中で同トランスポーターが高度に低下している症例も確認でき、今後、その臨床的意義を確認していく。また、個別解析可能な脳容積画像 (iVAC) を用い、多系統萎縮症の早期診断における有用性を検討したところ、MSA 53 例中 52 例 (98.1%) で橋/中小脳脚もしくは被殻において有意な萎縮を確認でき、T2 強調画像における MSA に特徴的な異常所見の出現頻度 69.8% に比して 28.3% の感度の向上が得られた。MSA-P と PD の鑑別では感度 95.0%、特異度 96.2% であった。今後、同手法の多施設における有用性を検討する。

A. 研究目的

系統萎縮症 (MSA) の早期診断は必ずしも容易ではない。また、突然死の予測は極めて困難である。我々は、早期診断では、MRI 個別脳容積画像の開発と普及を進めるとともに、突然死については、その欠乏が MSA における呼吸・循環系に影響を及ぼすことが推定されている 1) 脳幹のセロトニン可視化研究を進めることを目的とした。

B. 研究方法

MRI は健常者 189 例を用いて健常データベースを作成し、共同研究者の山下が開発した individual voxel-based morphometry adjusting covariates (iVAC) において年齢、性別、頭蓋内容積を共変量として採択し、これらの影響を考慮した個別脳容積画像を検討した。対象は、MSA 53 例と年齢、性別、

罹病期間をマッチさせたパーキンソン病 (PD) 53 例で、橋/中小脳脚と被殻における Z スコア 2 以上で、特徴的な形態を示す萎縮所見の頻度を算出した。また T2 強調画像における異常所見の頻度と比較・検討した。セロトニンの可視化については、一般診療で行われているドパミントランスポーター画像において、注射後 3 時間で撮像すること、半値幅を調整して分解能を高めること、更に撮像方法の最適化を重ねることなどにより安定したセロトニントランスポーターの可視化を試みるとともに、MSA における予備的検討を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は臨床研究に関する倫理指針、ヘルシンキ宣言に基づく倫理原則を遵守して実施した。研究開始前に同意説明文書を含む研

究計画書について藤田医科大学ならびに名古屋大学医学部倫理審査委員会の審査を受けた。また本研究において収集する各種臨床スコア、認知機能検査などの臨床情報、および頭部 MRI などは、医師など法律により守秘義務を課せられた職種のみが扱い保護される。

C. 研究結果

iVAC による検討では、MSA 53 例中 52 例 (98.1%) で橋/中小脳脚もしくは被殻において有意な萎縮を確認でき、T2 強調画像における MSA に特徴的な異常所見の出現頻度 69.8%に比して 28.3%の感度の向上が得られた。MSA-P と PD の鑑別では感度 95.0%、特異度 96.2%であった。セロトニントランスポーターの可視化については、全例において肉眼的に中脳から橋にかけて集積を確認できる条件設定が可能となった。また、MSA において高度にセロトニントランスポーターの集積が低下している症例を確認した。

D. 考察

iVAC は、通常は集団解析で行う脳容積画像を個別で検討することを可能にするとともに、個別解析をする上で問題となる脳容積の個人差、性別、年齢などを共変量として取り扱うことで、それらの影響を最小限に出来る点において VSRAD よりも優れていると考えられる手法である。本解析で大変良好な結果が得られたことから、今後、近年問題となっている高齢発症 MSA2) の調査を含め、多施設共同研究へと展開していく。またセロトニンイメージングについては、MRI 脳容積画像と併せてデータを取得することで関心領域の自動設定ならびに半定量方法開発への展開を図り、MSA における突然死との関係を前方向的に調べていく予定である。

E. 結論

iVAC は MSA の早期診断に有用となる可能性がある。セロトニントランスポーターの可視化に成功した。

[参考文献]

- 1) Riku Y, Watanabe H, Mimuro M, et al. Non-motor multiple system atrophy associated with sudden death: pathological observations of autonomic nuclei. *J Neurol.* 2017;264:2249-2257.
- 2) Lee YH, Ando T, Lee JJ, Baek MS, Lyoo CH, Kim SJ, Kim M, Cho JW, Sohn YH, Katsuno M, Watanabe H, Yoshida M, Lee PH. Later-Onset Multiple System Atrophy: A Multicenter Asian Study. *Mov Disord.* 2020 Jul 4. doi: 10.1002/mds.28177.

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

特になし。

2. 学会発表

長尾龍之介、前田利樹、水谷泰彰、島さゆり、植田晃広、武藤多津郎、渡辺宏久. 多系統萎縮症における髄液 5-HIAA と自律神経不全の重症度との関係. 第 14 回 パーキンソン病・運動障害疾患コンgres(2021.02)

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

特になし。

2. 実用新案登録

特になし。

3. その他

特になし。

脊髄小脳変性症における上肢運動失調の定量評価に関する研究

研究分担者：氏 名 勝野 雅央
所属：名古屋大学医学部医学系研究科 神経内科学

研究要旨

脊髄小脳変性症患者の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、蓄積したデータを解析し、いずれの指標が定量評価をする上で適当であるかを検討した。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る。

A. 研究目的

脊髄小脳変性症は確立された根本的治療の存在しない緩徐進行性の希少疾患群である。近年の研究により分子レベルの病態解明が進んでおり、病態を反映する客観的指標を同定し、各疾患・病型の自然歴を定量的に解析することが、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。本年度は新たな被験者を登録するとともに、過去に蓄積したデータを解析し、いずれの指標が臨床的バイオマーカーとして適当であるかを解析検討した。

B. 研究方法

令和2年4月から令和3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 11.0cm 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、左右のボタン間を往復するのにかかる軌跡長、時間、速度、軌跡のゆがみ（RMSE：root mean squared

error)、1往復毎の距離・時間・速度の変動係数を分析した。

被験者には図1に示す組み合わせで、各ボタン間を利き手と非利き手で、それぞれ9.5往復ずつ素早く押すように指示した。測定時の慣れの影響やエラーの影響を最小限にするため、9.5往復のうち初回1往復、最後0.5往復、最も時間を要した1往復を解析対象外とし、合計7往復を解析対象とした。また運動失調の左右差の影響を除くため、合計8タスクの平均値を解析対象とした。

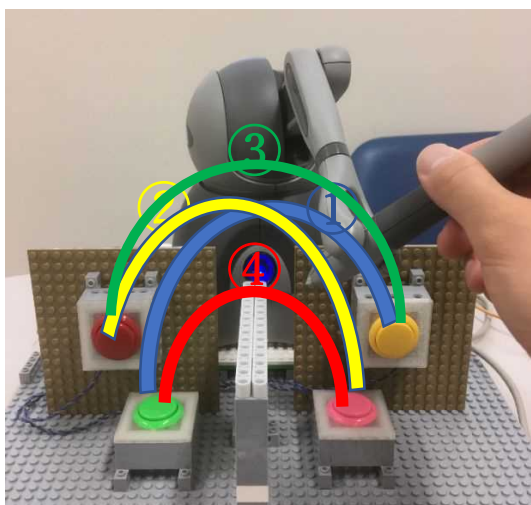


図1. Geomagic Touch®を用いた失調測定器

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った。また検査の信頼性確認目的に、同意の得られた少数の被験者を対象に、1~5週間後に再評価を行った。

(倫理面への配慮)

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

C. 研究結果

評価対象は、脊髄小脳変性症患者 42 例 (SCA2 1 例、MJD/SCA3 9 例、SCA6 10 例、SCA31 10 例、遺伝子検査未実施の遺伝性脊髄

小脳変性症 12 例)、及び健康被験者 33 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 16 例に対し、12ヶ月後にも同様の評価を実施した。

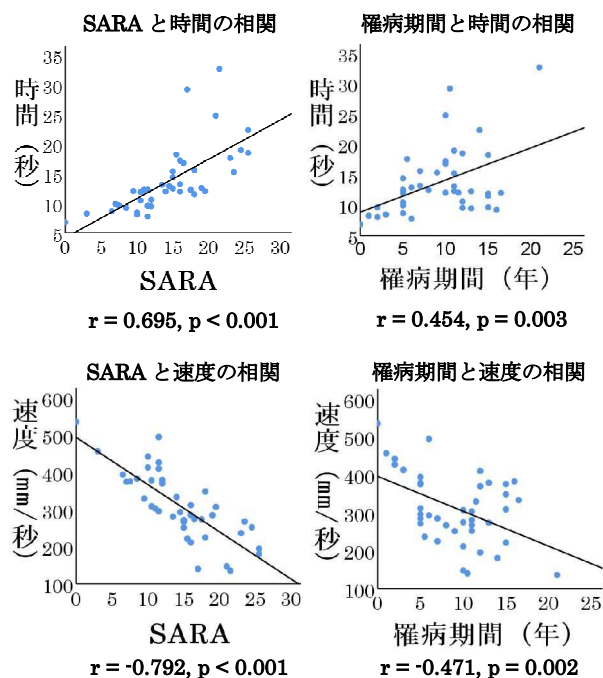
被験者の年齢は、脊髄小脳変性症患者 60.6 ± 10.7 歳、健康被験者 59.6 ± 11.6 歳であった。脊髄小脳変性症の罹病期間は 9.2 ± 4.8 年で SARA スコアは 14.4 ± 5.8 点であった。

失調測定器によるパラメータ (軌跡長・時間・速度・変動係数・RMSE) はいずれも健常群と比較して統計学的に有意な差を認めた (表1)。

表1. 各パラメータの患者群と健常群の比較

	SCD (n = 42)	HC (n = 33)	P 値
軌跡長 (mm)	3764 ± 294	3478 ± 182	<0.001
時間 (sec)	13.7 ± 5.6	7.1 ± 1.1	<0.001
速度 (mm/sec)	311 ± 93	510 ± 80	<0.001
軌跡長 変動係数	0.065 ± 0.016	0.045 ± 0.009	<0.001
時間 変動係数	0.097 ± 0.032	0.060 ± 0.020	<0.001
速度 変動係数	0.081 ± 0.021	0.053 ± 0.012	<0.001
RMSE	1.07 ± 0.33	0.55 ± 0.11	<0.001

罹病期間・既存の評価指標といずれも相関を認めたのは、時間・速度・RMSE であった (図2)。



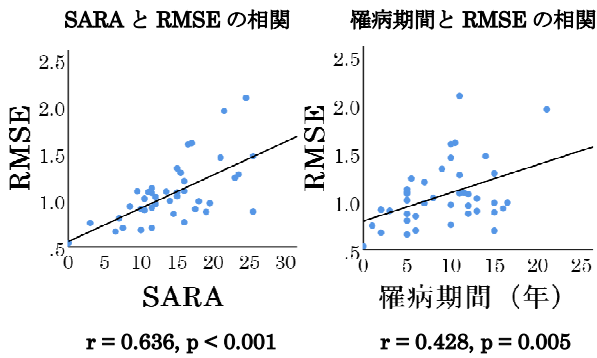


図 2. 各パラメータと重症度の相関

7人の被験者で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。変動係数以外のパラメータではいずれも非常に高い信頼性を認めた（軌跡長 ICC=0.967、時間 ICC=0.963、速度 ICC=0.972、RMSE ICC=0.984）。

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、9-hole peg testでは有意な変化を認めず、ICARS、4.6m歩行テスト、RMSEで有意な変化を認めた(図3)。

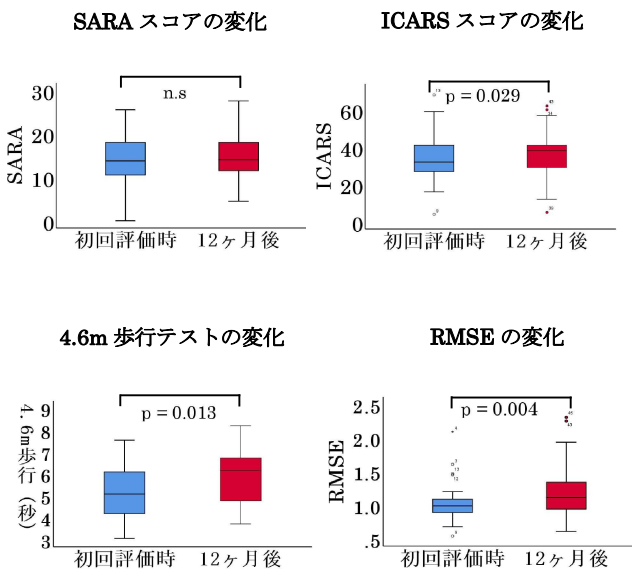


図 3. 測定結果の経時変化

12ヶ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715名、ICARS

では359名、4.6m歩行テストでは118名であったに対して、RMSEでは193名であった(図4)。このうち4.6m歩行テストは30名の患者中15例のみ実施可能であった。

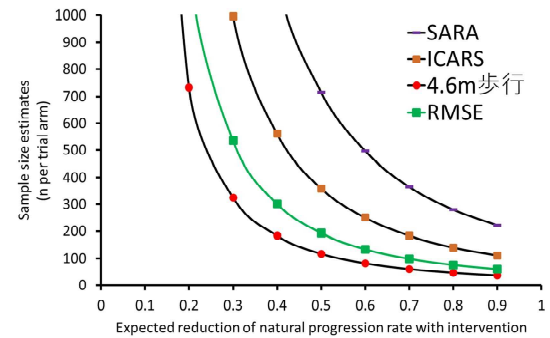


図 4. 12ヶ月における治療効果を確認するのに必要な症例数

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。本失調測定器を用いて評価可能なパラメータのうち、重症度・罹病期間とよく相関し、検査の信頼性も高く、また12ヶ月での変化を鋭敏に捉える事が可能なパラメータとして、RMSEが挙げられた。全身の総合的な評価が可能なICARSでも12ヶ月での変化を捉える事は可能であったが、RMSEではICARS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可能であった。また4.6m歩行テストではICARSやRMSEと比較して、12ヶ月での変化をより鋭敏に捉えることが可能であったが、検査実施可能な人数が限られる事と、健常群でも12ヶ月でスコアの

悪化を認める事から、汎用性としては本失調測定器による計測の方が優れていると考えた。本測定器による運動失調の測定は、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.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1.論文発表

なし

2.学会発表

1) Kishimoto Y, Hashizume A, Hijikata Y, Yamada S, Ito D, Katsuno M, Nagano Y, Fujimoto H, Nakatochi M. A novel device for quantitative evaluation of upper limb movements in the patients with SCD. 第61回日本神経学会学術大会. 2020年8月31日-9月2日, 岡山

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

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

運動失調症の医療水準，患者QOLの向上に資する研究班 分担研究報告書

特発性小脳失調症の病態解明と治療へのアプローチ

研究分担者 下畑 享良 岐阜大学大学院医学系研究科 脳神経内科学分野 教授

研究要旨

臨床的に診断された特発性小脳失調症患者の約3割の血清中に免疫病態を示す，抗小脳抗体が検出された．このような患者の臨床的特徴について明らかにし，さらに免疫療法の有効性と安全性を検証する臨床研究を開始した．

A. 研究目的

特発性小脳失調症 (idiopathic cerebellar ataxia ; IDCA) の臨床診断基準を満たした症例を対象として、小脳組織に対する自己抗体 (抗小脳抗体) の検索を行い陽性例における臨床像の特徴を検討する。

B. 研究方法

IDCA 47例、多系統萎縮症 (MSA-C) 20例、遺伝性失調症 12例、健常者 17例を対照とした。これらの血清を用いて、ラット小脳未固定凍結切片を用いた免疫組織染色により、抗小脳抗体を検出した。また、抗小脳抗体陽性IDCAに対して、既知の抗小脳抗体として、mGluR1、Neurochondrin、GluD2、Caspr2、IgLON5を、cell-based assayにより検出した。免疫組織染色で陽性を示した症例に対しては、全身性自己免疫疾患の自己抗体を検索した。(倫理面への配慮)

当施設において倫理審査を行った。

C. 研究結果

次の4つの知見が得られた。

- ① IDCA, MSA-C, 遺伝性失調症, 健常者における免疫組織染色での陽性率は, 16/47 (34%), 2/20 (10%), 0/13 (0%), 1/18 (6%) であった (vs. MSA-C, $p = 0.037$; vs. 遺伝性失調症, $p = 0.010$; vs. 健常者, $p = 0.016$) .
- ② 抗小脳抗体が陽性であったIDCA 16例は、いずれも既知の抗小脳抗体は陰性であった。
- ③ 脳血流シンチグラフィで非対称性の血流低下を示す患者は、抗小脳抗体陽性IDCAで10例中5例 (50%) , 陰性例で24例中3例 (13%) であった ($p = 0.031$) .
- ④ 抗小脳抗体陽性のIDCA患者16例の免疫組織染色パターンを検討したところ主に分子層のneuropilが染まる4例のneuropil patternと、プルキンエ細胞の細胞質が染まるintracellular patternの12例に分類された。

D. 考察

IDCAと臨床的に診断された患者のうち、34%で抗小脳抗体が陽性となった。既知の抗小脳抗体は陰性であり、新規の自己抗体が存在する可能性が示された。抗小脳抗体陽性IDCAは、純粋小脳失調症を呈する傾向があり、脳血流シンチグラフィで、左右非対称性に小脳の血流低下を示すという臨床的特徴を明らかにした。認識抗原の分布は、経過や治療反応性に影響する可能性も考えられた。

E. 結論

IDCAの診断基準を満たす患者の約3割に免疫病態の関連が示唆された。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1.論文発表

なし

2.学会発表

吉倉延亮、下畑享良. 第11回日本小脳学会 2021 (web)

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

令和 2 年度厚生労働科学補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

特発性小脳失調症の診断基準における発症年齢の妥当性に関する検討
分担研究者 吉田邦広 信州大学医学部神経難病学講座 特任教授

研究要旨 Japan Consortium of Ataxias (J-CAT) に集積された臨床情報をもとに 30 歳未満で発症し、かつ遺伝性失調症が除外された 43 名を抽出した。このうち画像上、小脳萎縮が見られない患者が 14 名 (32.6%)、小脳萎縮が見られた患者が 29 名 (67.4%) であった。後者の 29 名の臨床像を特発性小脳失調症 (probable IDCA) 患者 55 名の臨床像と比較検討した。若年発症群 29 名では、probable IDCA 患者 55 名と比較して、認知症 (41.3 % vs 14.5 %, $p = 0.014$)、下肢痙性 (31.0 % vs 1.8 %, $p = 0.000$)、てんかん (13.8 % vs 0 %, $p = 0.012$) の頻度が有意に高かった。若年発症群では高率に画像上の小脳萎縮が見られない患者があり、これらの患者は病理学的に皮質性小脳萎縮症の特徴であるプルキンエ細胞の変性・脱落とは異なる病態に起因する可能性がある。疾患頻度を考えても、IDCA の鑑別上、最も重要な疾患は多系統萎縮症である。多系統萎縮症のコンセンサス基準と発症年齢基準を揃えることは臨床的に両者の鑑別の重要性を意識づける意味でも十分に妥当性、合理性があると考えられる。

A. 研究目的

我々は、本研究班において神経病理学的な疾患概念である皮質性小脳萎縮症 (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⁾。IDCA の本態は小脳プルキンエ細胞を主たる標的とする原因不明の変性性の小脳失調症である。2018 年より本診断基準にて IDCA と診断される患者の実態を明らかにすることを目的に全国調査を開始した。今年度は、診断基準の主要項目に含まれる発症年齢 (30 歳以上) について、その妥当性を検証した。

B. 研究方法

IDCA 診断基準¹⁾にて probable IDCA の基準を満たす患者の臨床像を調査した。さらに、発症年齢 (30 歳以上) の妥当性を検証するためには、30 歳未満で発症したことが理由で probable IDCA から除外された患者の臨床像を調査する必要があると考えた。この目的のために Japan Consortium of Ataxias (J-CAT) 事務局に協力を依頼して、J-CAT に登録された患者の中から、30 歳未満で発症した孤発

性失調症患者を抽出し、その臨床データを活用した。

C. 研究結果

2020 年 11 月時点で、55 名 (男性 32 名、女性 23 名) の probable IDCA 患者が登録された。55 名の登録時年齢は 67.2 ± 13.2 歳 (mean \pm SD)、発症年齢は 53.4 ± 12.4 歳、罹病期間は 13.8 ± 7.0 年であった。一方、J-CAT に登録された孤発性失調症の中から 30 歳未満で発症し、かつ遺伝学的検査で遺伝性失調症が除外された患者は 43 名であった。このうち主要項目である「画像上、両側性の小脳萎縮が見られる」に該当しない患者を除くと 29 名となった。

29 名の発症年齢は 15.9 ± 9.6 歳であった (20 歳未満: 17 名、20 歳以上 12 名)。29 名の臨床像を見ると、probable IDCA 55 名と比較して、認知症 (おそらく精神発達遅滞を含む) (41.3 % vs 14.5 %, $p = 0.014$)、下肢痙性 (31.0 % vs 1.8 %, $p = 0.000$)、てんかん (13.8 % vs 0 %, $p = 0.012$) の頻度が有意に高かった。また、低身長が 3 名 (10.3 %)、顔貌異常 5 名 (17.2 %)、視力障害 3 名 (10.3 %) に見られた。29 名を 20 歳未満、20 歳以上に

分けた場合、上記した神経症候の中で有意な群間差が見られるものはなかった。

D. 考察

IDCA 診断基準の発症年齢「30 歳以上」は、小児期発症ではどうしても代謝異常などの二次性失調症が混在しやすいことを懸念して設定した。今回の検討では、若年発症ほど、認知症や下肢痙性などの小脳外症候の頻度が高くなる傾向が見られた。29 名のうち発症年齢を問わず主治医が CCA と判断した患者が 17 名あったが、この群でも認知症 (29.4 %)、下肢痙性 (29.4 %)、てんかん (11.8 %) と probable IDCA 群に比べて高頻度であった。過去に 14 歳、あるいは 25 歳で発症し、認知機能障害を伴い、病理学的に CCA と確定診断された患者が報告されてはいるが、臨床的に「30 歳以上」という IDCA の年齢基準は一定の妥当性があると考えられる。

また、30 歳未満で発症し、かつ遺伝学的検査で遺伝性失調症が除外された 43 名の患者の中で、14 名 (32.6%) には画像上の小脳萎縮が見られなかった点は興味深い。小脳萎縮はあくまで主治医の主観による判断ではあるが、この患者群は病理学的に CCA の特徴であるプルキンエ細胞の変性・脱落とは異なる病態に起因する可能性がある。発症年齢とともに「画像上の小脳萎縮」は主要項目として重要と考えられる。

E. 結論

IDCA 診断基準の主要項目における年齢基準 (30 歳以上) は IDCA との鑑別上、最も重要な多系統萎縮症のコンセンサス基準を意識したものでもある。臨床診断における両者の見極めは必ずしも容易ではないことを意識づける意味でも両者の年齢基準 (30 歳以上) を揃えることは妥当性・合理性がある。

F. 健康観察情報

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Yoshida K, Kuwabara S, Nakamura K, et al. Idiopathic cerebellar ataxia (IDCA): Diagnostic criteria and clinical analyses of 63 Japanese patients. *J Neurol Sci* 2018; 384: 30-35.

2) 吉田邦広. 皮質性小脳萎縮症の歴史と分類, 新たな診断基準. *BRAIN & NERVE* 2020; 72 (9): 923-930.

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

なし

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

運動失調症の医療水準，患者QOLの向上に資する研究班 分担研究報告書

脊髄小脳失調症における振戦治療の分子生理学的解析

研究分担者 丸山 博文 広島大学・医系科学研究科・教授

研究要旨

SCA42の原因遺伝子であるCACNA1Gの変異による電気生理学的特性の変化に対するゾニサミドの効果を検討し、チャンネル阻害作用を介さず変異型CaV3.1の電位依存性の異常を改善させるという新しい作用を明らかにした。

A. 研究目的

SCA42の原因遺伝子であるCACNA1Gの変異による電気生理学的特性の変化に対するゾニサミドの効果を検討する。

B. 研究方法

パッチクランプ法にてT型VDCCの電流を測定した。膜電位を一旦-100mVに過分極させたのち段階的に脱分極させることによりT型VDCCの電流を測定した。コントロール条件の電位依存性の記録に続いて、ゾニサミド投与下での電位依存性の変化を測定した。

C. 研究結果

ゾニサミドにより、変異型CaV3.1の活性化曲線は濃度依存性に過分極方向にシフトし、50%活性化電位は有意に減少し、野生型CaV3.1の50%活性化電位と比較して有意差はなくなった。また、電流密度は野生型および変異型CaV3.1ともに有意な減少はなく、変異やゾニサミド投与の有無によってCaV3.1の活性化曲線の傾きも変化しなかった。

D. 考察

患者の内服用量に相当するゾニサミドはT型VDCCの阻害作用を介さず変異型CaV3.1の活性化曲線を過分極方向に平行にシフトさせ、野生型CaV3.1

の活性化曲線に近づけてチャンネルの電位依存性を改善させることが示唆された。

E. 結論

これまでに知られているゾニサミドの作用とは異なり、チャンネル阻害作用を介さず変異型CaV3.1の電位依存性の異常を改善させるという新しい作用を明らかにした。今後は、本研究で得られた知見をもとにより詳細な病態機序を探っていく予定である。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1.論文発表

Hara N, et al. Mol Brain. 2020 Nov 26;13(1):163.

2.学会発表

該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

該当なし

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

運動失調症の医療水準、患者QOLの向上に資する研究班 分担研究報告書

気管切開施行後及び人工呼吸器装着後の多系統萎縮症患者の長期予後に関する研究

研究分担者 二村直伸 国立病院機構兵庫中央病院脳神経内科診療部長

研究要旨

運動失調症の一つである多系統萎縮症患者の気管切開後及び気管切開下陽圧人工呼吸器（TPPV）装着後の経過や死因についてはこれまで報告が少なかったが、本研究にて生命予後改善の可能性と同時に突然死リスクの残存が示唆された。

A. 研究目的

運動失調症の代表的疾患の一つである多系統萎縮症（以下MSA）の自然歴の経過や死因については多数の報告がみられる。しかしMSA患者の気管切開後及び気管切開下陽圧人工呼吸器（以下TPPV）装着後の経過や死因については報告が少ないため、TPPV装着後の予後について患者や家族に十分な情報提供ができない状況である。TPPV装着後の経過を明らかにするため、当科入院MSA患者についてTPPV装着後の予後および死因について検討した。

B. 研究方法

2015年4月1日から2020年10月31日までに当院に長期入院したMSA患者で Gilmanらのsecond consensus statement on diagnosis of MSAでprobableと診断された患者のうち、気管切開施行および人工呼吸器装着され同期中に死亡した患者13名を対象とした。

（倫理面への配慮）

当院倫理審査委員会の承認を得た。

C. 研究結果

気管切開を施行された症例13例のうち8例にTPPVが装着された。気管切開を施行されTPPVを装着されなかった症例の平均発症年齢は58歳で、発症から死亡までの平均期間は12年であった。死因は感染症が2例で、悪性腫瘍、心不全、突然死がそれぞれ1例であった。TPPVを装着された症例の平均発症年齢は55歳で、発症から死亡までの平均期間は16年であった。8例中6例は既に気管切開が施行されており、2例は人工呼吸器装着後に気管切開が施行された。TPPV導入に至った原因は慢性呼吸不全が8例中4例であった。また1例は当院入院前に

他院で既にTPPV管理となっていたが、夜間の繰り返すSpO₂低下が原因であった。死因は感染症が3例で、悪性腫瘍、ARDS、消化管出血、突然死がそれぞれ1例で、1例は診療録等からは原因が特定できなかった。

D. 考察 及び E. 結論

MSAの自然歴と比較すると気管切開施行およびTPPV装着により予後延長の可能性が考えられる。気管切開後およびTPPV装着後は感染症で死亡する割合が高い。ただ肺炎による死亡の割合は高くない。TPPVを装着しても突然死のリスクはある。今後生存例も含めた前向きな検討が必要である。

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

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1.特許取得 2.実用新案登録

該当なし

3.その他

該当なし

鳥取県の脊髄小脳変性症の病型分布の特徴と症状進行の把握
研究分担者 花島 律子
鳥取大学医学部・脳神経医科学講座脳神経内科分野・教授

研究要旨

脊髄小脳変性症（SCD）の遺伝型頻度に関して、鳥取県の脊髄小脳変性症の有病率、遺伝型頻度の特徴を把握し、20年前の調査と比較して高齢化の進む中で変化がないか検討した。中でも最も多い純粋小脳型 SCD の詳細な臨床的特徴を非運動症状も含めて明らかにすることを目的とした。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 20 年前の調査と同様に、鳥取県では全国に比較して SCA6 の頻度が最も高く SCA3 の頻度が低く、特に SCA6 とそれに続く SCA31 の有病率は 20 年前に比較して増加していた。鳥取県で多い純粋小脳型 SCD の臨床的特徴の詳細を明らかにするために、非運動症状も含めた臨床スケールについてのアンケート調査を加えた。現在新型コロナウイルスの影響で患者通院回数が減り集計に時間がかかっているが、順調に集計中である。

A.研究目的

脊髄小脳変性症（SCD）の遺伝型頻度には、遵守さがあり、日本国内でも地域差があることが知られている。鳥取県の脊髄小脳変性症の有病率、遺伝型頻度の特徴を把握し、20 年前の調査と比較して高齢化の進む中で変化がないか検討した。中でも最も多い純粋小脳型 SCD の詳細な臨床的特徴を非運動症状も含めて明らかにすることを目的とした。

B.研究方法

対象疾患は SCA6、SCA31、CCA とした。方法は鳥取県内および島根県西部地区の脳神経内科患者を診療している病院で昨年度アンケート調査に回答が得られ、SCA6・SCA31・CCA を診療している施設に対して行った。調査項目は、発症年齢、初発症状、合併症、現在の重症度（SARA・mRS）、認知機能（MMSE）、運動失調以外の症状の評価である Inventory of Non-Ataxia Signs (INAS)⁴⁾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

対象となる純粋小脳型の SCD（SCA6、SCA31、CCA）患者数は 47 人であり、そのうち 6 施設 31 人についての臨床症状のスコアの回答を得ている。

D.考察

前年までの調査で鳥取県の脊髄小脳変性症の有病

率は人口 10 万人あたり 20.3 人と計算された。ADSCA の中では SCA6 が最も多く、SCA31 がそれに続き、この傾向は 1998 年と不変であった。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。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り、高齢化・人口減少が進行した影響も考えられた。最も多い純粋小脳型の SCD に対して、更に臨床症状の特徴の調査を行った。運動機能の重症度の調査を行うとともに、認知機能、運動失調以外の症状の調査も加えている。パーキンソン病など他の神経変性疾患でも示唆されているように、高齢者での神経変性疾患は加齢の影響が加わり臨床病型が若年者と異なる可能性が考えられ、特に認知機能障害に注意が必要となると予想される。純粋型小脳型の SCD においても非運動症状の実状に把握することは、今後の高齢化社会における SCD の診療および進行度の予想を考える上で重要と考える。アンケートの回答が遅れているのは、本年度は新型コロナウイルス感染の影響で指定難病の更新も控えられ、通院が減っている影響と考えられる。

E.結論

最も多い純粋小脳型の SCD の臨床的特徴を非運動症状も含めて把握を進めていくのは、重要と考える。

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
運動失調症の医療水準，患者QOLの向上に資する研究班 分担研究報告書

徳島県における脊髄小脳変性症の病型分布

研究分担者 和泉 唯信（国立大学法人徳島大学 教授）

研究要旨

徳島大学を受診した脊髄小脳変性症患者の遺伝子解析を実施した。徳島県の脊髄小脳変性症では SCA6 が最多で SCA3 がそれに続いた。

A. 研究目的

徳島県における脊髄小脳変性症の実態を明らかにする。

B. 研究方法

徳島県の小脳失調症の患者275名において、SCA1、SCA2、SCA3、SCA6、SCA7、SCA8、SCA12、SCA14、SCA15、SCA16、SCA17、SCA31、SCA36、DRPLAのスクリーニングを行った。

（倫理面への配慮）

遺伝性診断の実施においては大学倫理委員会の承認を受け、各患者から書面による同意を得ている。

C. 研究結果

275名中、70名において異常を認め、その内訳は、SCA1(3名)、SCA2(1名)、SCA3(17名)、SCA6(33名)、SCA14(1名)、SCA15(3名)、SCA31(1名)、SCA36(3名)、DRPLA(8名)であった。

D. 考察

徳島県の分類では全国でも多いSCA6が最多であったが全国でも比較的稀なSCA14やSCA15の患者も認めた。

E. 結論

徳島県の脊髄小脳変性症の病型分類ではSCA6、SCA3が多かったが全国的にも稀なSCA14やSCA15も認めた。

G. 研究発表

1.論文発表

なし

2.学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1.特許取得

なし

2.実用新案登録

なし

3.その他

なし

脊髄小脳変性症の診断支援・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⁾, 吉村明子¹⁾, 谷口雄大¹⁾, 武井潤¹⁾, 安藤匡宏¹⁾, 崎山佑介¹⁾, 橋口昭大¹⁾, 岡本裕嗣¹⁾²⁾

1) 鹿児島大学大学院大学院 脳神経内科・老年病学講座

2) 鹿児島大学医学部保健学科基礎理学療法学講座

研究要旨

当科では 2000 年以降、主に南九州地域における遺伝性運動失調症疑い症例の包括的遺伝子解析を継続して実施してきたが、脆弱 X 随伴振戦／失調症候群(FXTAS: Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome)および SCA17 については未解析であった。本研究では原因未同定例 1395 例を対象に FXTAS・SCA17 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。FXTAS(*FMR1* premutation)を 3 例同定した。FXTAS の鹿児島県の有病率は 0.2 人/10 万人と推定され非常に稀であることが分かった。女性 FXTAS は、非典型的な表現型を呈していた。*TBP* 遺伝子のリピート伸張(SCA17)は 19 例(1.4%)で認めた。リピート数 49 回以上の異常伸張は 3 例、境界域伸張(41-48)は 16 例(その内、1 例は biallelic repeat expansion)であった。発症年齢は 17~79 歳(平均 54.7 歳)、表現型は小脳失調以外に認知機能障害、パーキンソニズム、痙性、自律神経障害、舞踏運動などで多彩であった。頭部 MRI では MSA や PSP に類似する所見を呈する症例が多かった。境界伸張における病的意義の検証が今後の課題である。

A. 研究目的

当科では 2000 年以降、主に南九州地域における遺伝性運動失調症疑い症例の包括的遺伝子解析を継続して実施してきたが、脆弱 X 随伴振戦／失調症候群(FXTAS: Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome)および SCA17 については未解析であった。本研究では原因未同定例を対象に FXTAS・SCA17 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。

B. 研究方法

【対象】主に南九州地域（鹿児島県、宮崎県、大分県、沖縄県）・愛媛県などに在住の遺伝性運動失調症疑い症例 1395 例について DNA を収集した。本研究では、1395 例に対し既知のリピート伸張異常である SCA1, SCA2, SCA3/MJD, SCA6, SCA7, SCA8, SCA12, SCA31, DRPLA および Gerstmann-Sträussler-Scheinker 病 (GSS) [PRNP, P102L 変異]の変異解析を行い、陽性例 340 例を除外し、陰性例 1055 例を対象とした。

【方法】FXTAS の原因遺伝子 *FMR1* の 5'UTR 領

域の CGG リピート伸張 (55-200 回/premutation expansion) および SCA17 の原因遺伝子 *TBP* の CAG/CAA リピート伸張 (41 回以上)の変異スクリーニングを PCR-電気泳動法にて行った。リピート数の正確なカウントはサンガー法にて実施した。両疾患のリピート異常伸張を有する症例についてリピート数、発症年齢、表現型、画像所見など、臨床遺伝学的検討を行った。

(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

① FXTAS(*FMR1* premutation)を 3 例(男 2、女 1)に同定した。3 例とも小脳失調および手指振戦、認知機能低下を認めた。男性 FXTAS の 2 例は、頭部 MRI にて特徴的な中小脳脚サイン(MCP sign)および著明な白質脳症を認めた。女性 FXTAS は、MCP sign や白質脳症は認めず、MSA-C 類似

の表現型を呈していた。

② *TBP* 遺伝子のリピート伸張は 19 例(1.4%)で認められた。リピート数 49 回以上の異常伸張は 3 例、境界域伸張(41~48 回)は 16 例(その内、1 例は **biallelic repeat expansion**)であった。発症年齢は 17~79 歳(平均 54.7 歳)、神経症状は小脳失調が 19 例、認知症 6 例、パーキンソンニズム 5 例、痙性 3 例、自律神経障害 7 例、舞踏運動 1 例、精神症状 4 例で認め、症例ごとに表現型の多様性を認めた。頭部 MRI では小脳萎縮だけでなく、大脳萎縮を 6 例、脳幹萎縮を 6 例 (**hot cross bun sign**: 4 例、中脳被蓋萎縮: 1 例) で認めた。リピート数と発症年齢に明らかな相関はなかった。

D. 考察

① FXTAS について：

日本では 2010 年に初めての FXTAS 症例が報告されたが、それ以後も症例報告は 10 例程度と少なく、神経内科医の認知度が低い。また、FXTAS は発症年齢や表現型、MRI 所見が SCD、MSA などに類似していることから誤診されやすく、J-CAT の遺伝子検査でも FXTAS はスクリーニングされていないため、臨床の現場では見逃されている可能性がある。今回、同定した 3 例の FXTAS 症例も遺伝子検査依頼時には鑑別診断にあげられていなかった。特に女性 FXTAS は特徴的な MRI 所見(MCP sign + 白質病変)を呈さず、臨床の現場では見逃される可能性があるため注意を要する。また、リピート数のカウントをサンガー法で確認したところ、**negative control** では、正確にカウントできたが、陽性例では波形の乱れが強く、正確なリピート数のカウントができなかった。GC 含有率が高いことが原因と考えられ、今後フラグメント解析にて正確なリピート数のカウントを行う予定である。

② SCA17 について：

本研究で同定された *TBP* 遺伝子の CAG リピート症例は 1395 例中 19 例(1.4%)であった。当科で診断した遺伝性運動失調症を病型別に見ると、SCA31(124 例)が最も多く、次いで SCA6(91 例)、SCA3(42 例)、DRPLA(32 例)、SCA2(27 例)の順であり、SCA17 は 6 番目に多い病型であった。Genotype-Phenotype Correlation の検証では **Low-range expansion**(41~43 回)の症例は、孤発性が多く、MSA-C や PSP-C 類似の表現型を呈する症例が多い傾向があり、**Long-range expansion**(49 回以上)の症例は 3 例とも家族歴があり、小脳失調と認知機能低下が主体であった。また、**Biallelic repeat expansion** の 1 例は、重症で進行が速い臨床経過であった。一方、SCA17 の遺伝子診断の問題点として、

病的リピート数のカットオフ値が明確にされていないことがあげられる。リピート数 25~40 回が正常のリピート数とされ、49 回以上が完全浸透で確実な病的伸張とされている。その境界領域である 41 回~48 回は浸透率が低く表現型も多様であるため、病的意義については、慎重に判断する必要がある。特に、リピート数 41 回と 42 回については、症例報告が蓄積されている一方で、健常者にも少数ながら保因者が存在するため、SCA17 が **over-diagnosis** になってしまう可能性があり、注意が必要である。**Low-range expansion** の病原性の検証のためには、さらなる症例の蓄積、保因者の自然史の追跡、低侵襲な病理学的診断法や生化学的・イメージングバイオマーカーの開発が求められる。

E. 結論

本研究では原因未同定症例 1395 例を対象に FXTAS・SCA17 の変異スクリーニングを行い、FXTAS (*FMR1* premutation)を 3 例(0.2%)、SCA17 (*TBP* の CAG/CAA リピート伸長例)を 19 例(1.4%)同定した。FXTAS の鹿児島県の有病率は 0.2 人/10 万人と推定され非常に稀であることが分かった。SCA17 は表現型が多様であることが分かり、遺伝子診断の重要性が強調される。境界伸張における病的意義の検証が今後の課題である。本研究で行う脊髄小脳変性症 (SCD) の診断支援、未診断疾患の原因同定に関する研究は、SCD 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。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1.論文発表

- 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 spino cerebellar ataxia with axonal neuropathy. *Brain*. 2018 Jun 1;141(6):1622-1636. doi: 10.1093/brain/awy104.PMID: 29718187
- Yoshimura A, Yuan JH, Hashiguchi A, Ando M, Higuchi Y, Nakamura T, Okamoto Y, Nakagawa M, Takashima H: Genetic pr

- ofile and onset features of 1005 patients with Charcot-Marie-Tooth disease in Japan. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018 Sep 26. pii: jnnp-2018-318839. doi: 10.1136. PMID: 30257968
3. ○Yoshimura M, Yuan JH, Higashi K, Yoshimura A, Arata H, Okubo R, Nakabeppu Y, Yoshiura T, Takashima H: Correlation between clinical and radiologic features of patients with Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome (Pro102Leu). *J Neurol Sci*. 2018 Aug 15;391:15-21. doi: 10.1016/j.jns.2018.05.012. Epub 2018 May 17. PMID: 30103963
 4. Miyabayashi T, Ochiai T, Suzuki N, Aoki M, Inui T, Okubo Y, Sato R, Togashi N, Takashima H, Ishiura H, Tsuji S, Koh K, Takayama Y, Haginoya K: A novel homozygous mutation of the TFG gene in a patient with early onset spastic paraplegia and later onset sensorimotor polyneuropathy. *J Hum Genet*. 2019 Feb;64(2):171-176. doi: 10.1038/s10038-018-0538-4. Epub 2018 Nov 22. PMID: 30467354
 5. Takanashi M, Funayama M, Matsuura E, Yoshino H, Li Y, Tsuyama S, Takashima H, Nishioka K, Hattori N: Isolated nigral degeneration without pathological protein aggregation in autopsied brains with LRRK2 p.R1441H homozygous and heterozygous mutations. *Acta Neuropathol Commun*. 2018 Oct 17;6(1):105. doi: 10.1186/s40478-018-0617-y. PMID: 30333048
 6. Nishikura N, Yamagata T, Morimune T, Matsui J, Sokoda T, Sawai C, Sakaue Y, Higuchi Y, Hashiguchi A, Takashima H, Takeuchi Y, Maruo Y: X-linked Charcot-Marie-Tooth disease type 5 with recurrent weakness after febrile illness. *Brain Dev*. 2019 Feb;41(2):201-204. doi: 10.1016/j.braindev.2018.08.006. Epub 2018 Aug 31. PMID: 30177296
 7. Sakiyama Y, Matsuura E, Maki Y, Yoshimura A, Ando M, Nomura M, Shinohara K, Saigo R, Nakamura T, Hashiguchi A, Takashima H: Peripheral neuropathy in a case with CADASIL: a case report. *BMC Neurol*. 2018 Aug 31;18(1):134. doi: 10.1186/s12883-018-1131-3. PMID: 30170552
 8. ○Yamaguchi M, Takashima H: Drosophila Charcot-Marie-Tooth Disease Models. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1076:97-117. doi: 10.1007/978-981-13-0529-0_7. Review. PMID: 29951817
 9. 竹丸 誠, 下江 豊, 佐藤 恒太, 橋口 昭大, 高嶋 博, 栗山 勝: 一過性の繰り返す大脳白質病変を示し, GJB1 遺伝子点変異ヘテロ接合体の X連鎖 Charcot-Marie-Tooth 病の女性例. *臨床神経学*. 2018 May 25;58(5):302-307. doi: 10.5692/clinicalneuro.cn-001138. Epub 2018 Apr 28. Review. Japanese. PMID: 29710024
 10. Fujisaki N, Suwazono S, Suehara M, Nakachi R, Kido M, Fujiwara Y, Oshiro S, Tokashiki T, Takashima H, Nakagawa M: The natural history of hereditary motor and sensory neuropathy with proximal dominant involvement (HMSN-P) in 97 Japanese patients. *Intractable Rare Dis Res*. 2018 Feb;7(1):7-12. doi: 10.5582/irdr.2017.01084. PMID: 29552439
 11. Dung VM, Suong DNA, Okamoto Y, Hiramatsu Y, Thao DTP, Yoshida H, Takashima H, Yamaguchi M: Neuron-specific knockdown of Drosophila PDHB induces reduction of lifespan, deficient locomotive ability, abnormal morphology of motor neuron terminals and photoreceptor axon targeting. *Exp Cell Res*. 2018 May 15;366(2):92-102. doi: 10.1016/j.yexcr.2018.02.035. Epub 2018 Mar 6. PMID: 29501567
 12. Tanabe H, Higuchi Y, Yuan JH, Hashiguchi A, Yoshimura A, Ishihara S, Nozuma S, Okamoto Y, Matsuura E, Ishiura H, Mitsui J, Takashima R, Kokubun N, Maeda K, Asano Y, Sunami Y, Kono Y, Ishigaki Y, Yanamoto S, Fukae J, Kida H, Morita M, Tsuji S, Takashima H: Clinical and genetic features of Charcot-Marie-Tooth disease 2F and hereditary motor neuropathy 2B in Japan. *J Peripher Nerv Syst*. 2018 Mar;23(1):40-48. doi: 10.1111/jns.12252. Epub 2018 Feb 14. PMID: 29381233
 13. Yuan JH, Hashiguchi A, Okamoto Y, Yoshimura A, Ando M, Shiomi K, Saito K, Takahashi M, Ichinose K, Ohmichi T, Ichikawa K, Tadashi A, Takigawa H, Shibayama H, Takashima H: Clinical and mutational spectrum of Japanese patients with recessive variants in SH3TC2. *J Hum Genet*. 2018 Mar;63(3):281-287. doi: 10.1038/s10038-017-0388-5. Epub 2018 Jan 10. PMID: 29321516

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）

運動失調症の医療水準、患者QOLの向上に資する研究班 分担研究報告書

運動失調症の医療基盤に関する調査研究

研究分担者 瀧山嘉久 山梨大学神経内科学教授

研究要旨

Japan Spastic Paraplegia Research Consortium(JASPAC)を活用して、本邦の遺伝性痙性対麻痺(HSP)患者の診断支援、治療支援を継続して行う。

A. 研究目的

遺伝性痙性対麻痺（HSP）についてJASPACにより、本邦HSPの詳細な分子疫学を明らかにすること、分子病態を明らかにすること、治療法の検証最適化を行うことが目的であり、オールジャパン体制で行うことが特色、独創的な点である

B. 研究方法

HSP症例の臨床症状およびゲノムDNAを収集し、大規模ゲノム解析を行い、遺伝子診断を支援する。遺伝子診断においては網羅的遺伝子解析、新規原因遺伝子の同定と分子機序の解明、ITB療法と機能的電気刺激を用いたリハビリテーションの治療の検証と最適化を検討する。

（倫理面への配慮）

連結可能匿名化を行い、個人情報の流出を予防する。

C. 研究結果

これまでに報告した症例を合わせて221例のHSPについて遺伝子診断を提供した。きわめて稀なHSPの原因遺伝子としてGBA2, AP4S1, VCP, ATP13A2, REEP2に関しては臨床症状の検討と合わせて論文発表を行った。

D. 考察

HSPは多様性のある疾患群の総称として認知されてきたが、網羅的な遺伝子解析によりそれを裏付ける結果となった。また、同一遺伝子の変異であっても表現型に多様性があることも改めて明らかになった。

E. 結論

本邦HSPの遺伝子診断、臨床情報を収集し、分子疫学の解明および自然歴の解明に寄与した。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1.論文発表

BMC Neurol. 2021 21: 64

J Hum Genet. 2021

doi: 10.1038/s10038-020-00882-x.

Neurol Genet. 2020 6: e514

Intern Med.2021 60: 141-144

J Hum Genet. 2020 65: 1143-1147

Intern Med. 2020 59: 2311-2315

eNeurologicalSci. 2020 19: 100238

2.学会発表

第61回日本神経学会学術大会

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

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 東海大学医学部臨床薬理学
 研究協力者：佐藤洋子

研究要旨

本邦における全国規模での脊髄小脳変性症に関する疫学調査は2002年度が最新である。しかしながら、当時は遺伝子診断の実施については、特定疾患治療研究事業における必須の調査項目とはなっていなかった。このため遺伝性と散発性の双方に起因する脊髄小脳変性症の疫学を更新させる必要がある。また、本疾患におけるCAGリピート数と予後の関係について明らかにするため発症年齢と予後について調査を進める。とりわけ、遺伝性の症例については、エンドポイントとして「歩行不能」を目的変数として予後因子を明らかにする。多系統萎縮症については、小脳性運動失調、パーキンソニズム、自律神経障害の三大徴候が時間経過とともに進行することで複雑な病勢を呈する。本研究では、MSAに対する将来的な医薬品開発に向けて、全国規模での長期に観察可能なデータベースを用いて、既存の指標の妥当性の検証を行う。

A. 研究目的

本研究では、特定疾患調査解析システムによって登録された全国規模で脊髄小脳変性症、多系統萎縮症患者のデータを用いて病態疫学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精査、予後評価に有用な生物学的指標の探索を行う。

B. 研究方法

特定疾患治療研究事業の対象患者で、厚生労働省・特定疾患調査解析システムに2004年度から2014年度間に登録された脊髄小脳変性症、多系統萎縮症を対象とした。データとして、[1]疾患分類、男女比、疾患別遺伝子検査、[2]発症年齢、[3]日常生活状況分布、[4]家族歴、[5]初発症状、[6]神経学的所見、[7]画像所見を用いた。国立精神神経医療研究センター倫理委員会(A2019-056、2019年9月10日)において承認を得て、厚生労働省より症例データの提供を受けた。

(倫理面への配慮)

「特定疾患治療研究事業における臨床調査個人票の研究目的利用に関する要綱」に従う。

C. 研究結果

C.1 脊髄小脳変性症について

2004～2014年度に登録のあった症例は41,829例あり、診断が1つに絞られているものは34,303例であった。内訳として、A. 孤発性(19,918例、58%)、B. 常染色体優性遺伝性(7,276例、21%)、C. 常染色体劣勢遺伝性(565例、1.7%)、D. その他の遺伝性(447例、1.3%)、E. 痙性対麻痺(3,169例、9.2%)、F. 不明(2,928例、8.5%)であった。A. 孤発性のうち、皮質性小脳萎縮症は16,625例(83.5%)、その他・不明 3,293例(16.5%)、B. 常染色体優性のうち、SCA3 1,321例(19.2%)、SCA6 1,506例(21.9%)、DRPLA 611例(8.9%)、SCA1 200例(2.8%)、SCA2 185例(2.5%)、SCA7 13例(0.2%)、純粋小脳失調型 1,481例(20.4%)、その他・不明1,959例(27.0%)、C. 常染色体劣性のうち、ビタミンE単独欠乏性失調症 19例(2.0%)、アブラタキシン欠損症 54例(5.6%)、Friedreich欠損症 193例(20%)、その他・不明 299例(31.1%)、E. 痙性対麻痺については、孤発性 1681例(53%)、常染色体優性 879例(27.7%)、常染色体劣性 299例(9.4%)、その他・不明 310例(9.8%)であった。

C.2 多系統萎縮症について

2004～2008年度に登録のあった4,949例を対象に、SND、SDS、OPCAと診断された症例を人工知能B3(日立製作所)によるpointwise linear法により解析を行い、これらの疾患の診断に最も相関する臨床徴候の上位5つを抽出し、3疾患群に共通する項目、2疾患群に共通する項目、各疾患に限定されるものの3つに区分できた(表1)

	SND	SDS	OPCA
1	Autonomic Neuropathy 0.876	Autonomic Neuropathy 0.876	Striate body Atrophy 0.798
2	Fainting Lightheadedness 0.788	Striate body Atrophy 0.798	Fainting Lightheadedness 0.798
3	Erectile dysfunction※ 0.766	Fainting Lightheadedness 0.788	Erectile dysfunction※ 0.773
4	Dysphagia 0.743	Respiratory disorder 0.785	Resting tremor 0.729
5	Parkinsonism 0.705	Erectile dysfunction※ 0.776	Parkinsonism 0.705

※ 男性のみ
 ■ 3病型に共通
 □ 2病型に共通
 □ 各病型に限定

表1 Pointwise linear法によるMSAの各病型別に相関の高い臨床徴候

D. 考察

D.1 脊髄小脳変性症について

2004～2014年度までの解析を行ったが、診断が2つにチェックされている症例が6,981例存在し、このうち6,283例がB.常染色体優性・その他であった。この内訳として、SCA3 1,943例、SCA6 2,687例、DRPLA 861例、SCA1 292例、SCA2 222例、SCA7 34例、SCA31 110例、孤発型55例、OPCA 68例、その他11例となっていることから、これらを加えた場合、A.孤発性 49.3%、B.常染色体優性 33.2%、C.常染色体劣性 1.4%、E.痙性対麻痺 7.8%となる。また、B.常染色体優性の区分としては、SCA6 31.2%、SCA3 24.3%、DRPLA 11%、SCA1 3.7%、SCA2 3.0%、SCA7 0.4%、SCA31 0.8%、純粋小脳失調型 11.5%、その他・不明 14.6%と補正された。2000年に実施された全国規模での調査では、常染色体優性ではSCA3 26.9%、SCA6 21.1%、DRPLA 9.7%となっており、今回の調査ではSCA6の比率が高い傾向が示された。診断区分が確定した後、これら遺伝性の疾患については、各病型別に臨床徴候、予後についての解析を進める。

D.2 多系統萎縮症について

本疾患については、小脳性運動失調、パーキンソンズム、自律神経障害のいずれかの徴候が組み合わされて出現することとなる。本研究では、確定診断を得た症例ごとに人工知能によるpointwise linear法を用いて、3病型の診断に最も相関の高い臨床徴候を数値的に求めることができた(表1)。表1は、ベン図に落とし込んだ場合、図1のよう

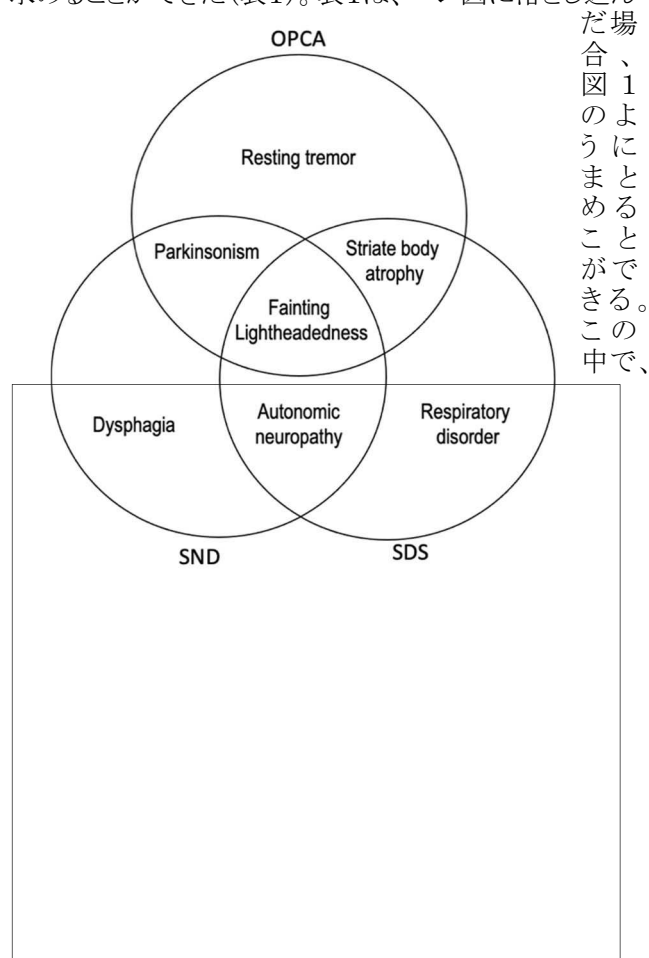


図1 多系統萎縮症の各病型と相関の高い徴候

OPCAでは静止振戦が、SDSでは呼吸障害が、SNDでは嚥下障害が特徴的な臨床徴候として示され、3病型で共通して“ふらつき”があげられた点については、今後の当該疾患の早期診断の指標としての妥当性が高い

いものと考えられた。本研究では、これまでの人工知能が不得手であった目的変数(診断)と説明変数(臨床徴候)の関係を、説明変数毎の重み付けを示すことで科学的なモデルにより診断の妥当性を示すことができた。

E. 結論

今年度は、2004～2014年度の運動失調症に関する病初期から最長10年間の予後を追跡できるデータを講師労働省より提供を受けることができた。現時点ではデータクレンジングの途上であり、さらなる病態疫学、予後解析については次年度以降の課題となった。なお、多系統萎縮症については、最新の人工知能を用いることで、診断基準を過去に登録された症例の解析から診断の妥当性を検証することが可能であることを示すことができた。これは、今後の希少な疾患を対象とした診断基準の構築にも有用であると考えている。今後は、長期の予後を解析可能なデータ提供を受けたことから、運動失調症の病勢を評価する国際基準の妥当性についても検証を試みる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Matsushima M, Yabe I, Sakushima K, Kanatani Y, Nishimoto N, Matsuoka T, Sawada J, Uesugi H, Sako K, Takei A, Tamakoshi A, Shimohama S, Sato N, Kikuchi S, Sasaki H. Multiple system atrophy in Hokkaido, Japan: a prospective registry study of natural history and symptom assessment scales followed for 5 years. *BMJ Open*. 2021 Feb 8;11(2).

2. 学会発表

- 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, Feb.26-27, 2021.
- 2) Sato Y, Kanatani Y. An analysis of Japanese Multiple System Atrophy surveillance: Association of gait disturbance and first symptom. Tokyo, Japan, Feb.26-27, 2021.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

研究要旨

DRPLA は表現促進現象を示す疾患の代表である。今回自験小児期発症例において、その実態を検討した。早期発症例ほど、CAG リピート数が長く、けいれん発症年齢、歩行不能年齢、および人工呼吸器装着年齢が早く、早期死亡が見られることが確認できた。

A. 研究目的

小児期に発症する小脳性運動失調症には多くの原因疾患があることが知られている。この中で小児期に発症する脊髄小脳変性症の自然経過はまだあまりよく知られていない。今回、日本に比較的多い歯状核赤核淡蒼球レイ体萎縮症（DRPLA）について長期予後を検討する。

B. 研究方法

2000年以降、当科で診療を行ったDRPLA小児期発症例について、発症年齢、主な臨床症状、必要となった医療ケア、常時臥床になった年齢、死亡年齢、CAGリピート数などについて診療録から後方視的に調査を行った。

（倫理面への配慮）診療録からの後方視的調査は当センター倫理委員会で承認された。

C. 研究結果

当科で診療を行い遺伝子検査で診断が確定した小児期発症DRPLA症例は14例あった。そのうち2例は1歳以前に発症した乳児重症型であった。

乳児重症型の2例は、いずれも生後6か月頃からジストニアが出現し、精神運動発達の停止あるいは退行を認め、1歳過ぎには常時臥床状態になった。2歳から3歳にかけて呼吸不全を呈し、気管切開および人工呼吸器管理を要した。6歳時、15歳時に重症感染症で死亡した。CAGリピート数はそれぞれ93、90であった。初発時両親には神経学的異常を認めていなかった。

幼児期以降発症例は12例あり、3歳から14歳までの間にけいれん発作で発症していた。全例けいれん発作が出現する前から言語発達の遅れや知的発達の遅れを指摘されていた。12例中10例は6歳から21歳までの間に常時臥床状態となっていた。4名が10歳から21歳までの間に気管切開を施行され、そのうち3名は人工呼吸器管理を受けていた。2例が27歳、34歳時に呼吸不全と重症感染症により死亡していた。

幼児期以降発症例のCAGリピート数は65から84の範囲であった。リピート数が60台の2例は、最終診察時10代後半でいずれも歩行可能であった。

けいれん発症年齢、常時臥床状態になった年齢は、CAGリピート数と相関を認めた。

D. E. 考察と結論

小児期発症DRPLAは臨床的に重篤で、非常に生命予後が悪いことが改めて確認できた。本症の自然歴を知ることは、予後を予測することだけでなく、特に新規治療法の開発に当たって効果比較をする際に重要な情報となる。今後は、国内外の小児期発症DRPLA症例の情報集積を行いたい。

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

なし

皮質基底核症候群を呈したヘモジデリン沈着症剖検例の臨床病理学的検討

研究分担者：高尾昌樹 国立精神・神経医療研究センター病院 臨床検査部
研究協力者：初田裕幸 はつた脳神経内科クリニック

研究要旨 皮質基底核症候群(CBS)の背景病理は多様である。CBS 症状がヘモジデリン沈着とそれに伴う変性と合致することを確認し、ヘモジデリン沈着症によるCBS がありうることを示した重要な報告である。特に、脳表ヘモジデリン沈着症(指定難病122)は、古典型、限局型型があり、前者だけが難病指定を受けているが、本症の病態を検討する上でも、非典型例の蓄積も重要である。

A. 研究目的

皮質基底核変性症(CBD)と臨床診断された症例(皮質基底核症候群;CBS)の背景病理は、CBD以外に様々な疾患があり多様である。ヘモジデリン沈着症においても、CBS を呈する症例が存在しうると判断され、検討した。

B. 研究方法

70歳に発症、CBSの診断基準に合致、臨床的にCBSと診断、78歳で死亡した女性症例において病理解剖を行い、形態的な変化について検討した。

(倫理面への配慮)

病理解剖および死後脳研究について御遺族の了承を得ている。ブレインバンクも倫理承認を受けている。

C. 研究結果

症例はX-2年(69歳頃)歩行障害で発症、70歳より倦怠感、意欲低下が出現した。X年1月、右手の不随意運動、巧緻運動障害出現、神経内科受診、仮面様顔貌、両側の観念運動性失行、右肢節運動失行ありHDSR 20、MMSE 23、RBMT 8/12、18/24、FAB 12/18であった。MRIでは、側脳室の拡大を主体とする大脳萎縮あり、小脳皮質に帯状、側頭極の脳表にT2低信号を認めた(図添付)。CBSと診断、パーキンソン症候群に対しL-Dopa投与も効果認めなかった。徐々に認知機能、パーキンソニズムが進行、X+4年無動無言状態、X+5年(78歳)死亡した。

病理学的には、両側小脳白質に帯状の陳旧性出血を認めた。皮質や一部髄膜にもヘモジデリンを多数認め、三層変性を認めtorpedoを伴った。大脳では、前頭葉、側頭葉、頭頂葉の皮質や、淡蒼球、側坐核にヘモジデリン沈着を認め、グリオースを伴っていた。局所的には小出血を散見したが、程度は小さく、広範囲のヘモジデリン沈着の主たる原因とは考えにくく、小脳出血が要因と判断した(図添付)。

D. 考察

臨床的にCBSを呈したが、それを説明しうる解剖学的部位にヘモジデリン沈着およびそれに伴う変性が強く、ヘモジデリン沈着症によるCBSと判断した。ヘモジデリン沈着症によるCBSは一例の既報告を認める。

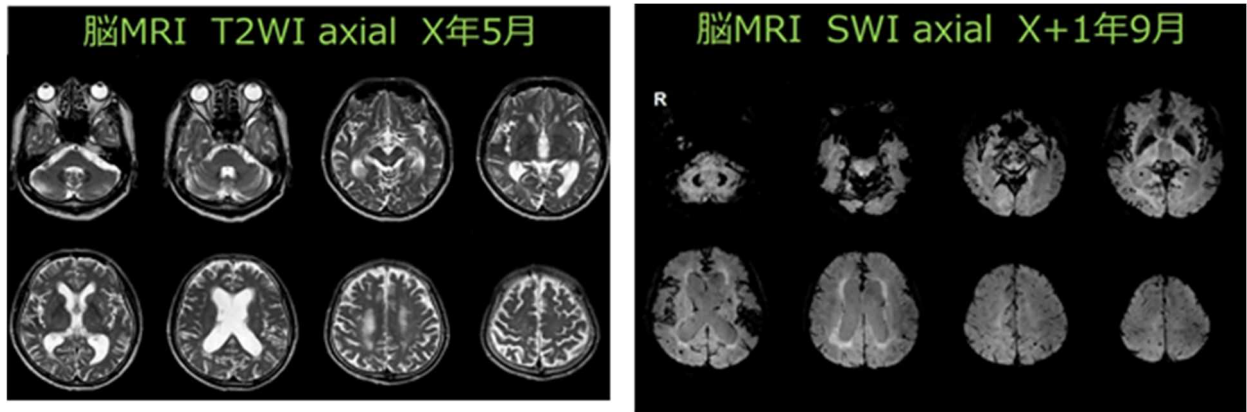
E. 結論

CBSの背景病理としてヘモジデリン沈着症も念頭に置く必要がある。特に、脳表ヘモジデリン沈着症(指定難病122)は、古典型、限局型型があり、前者だけが難病指定を受けているが、本症の病態を検討する上でも、非典型例の蓄積も重要である。

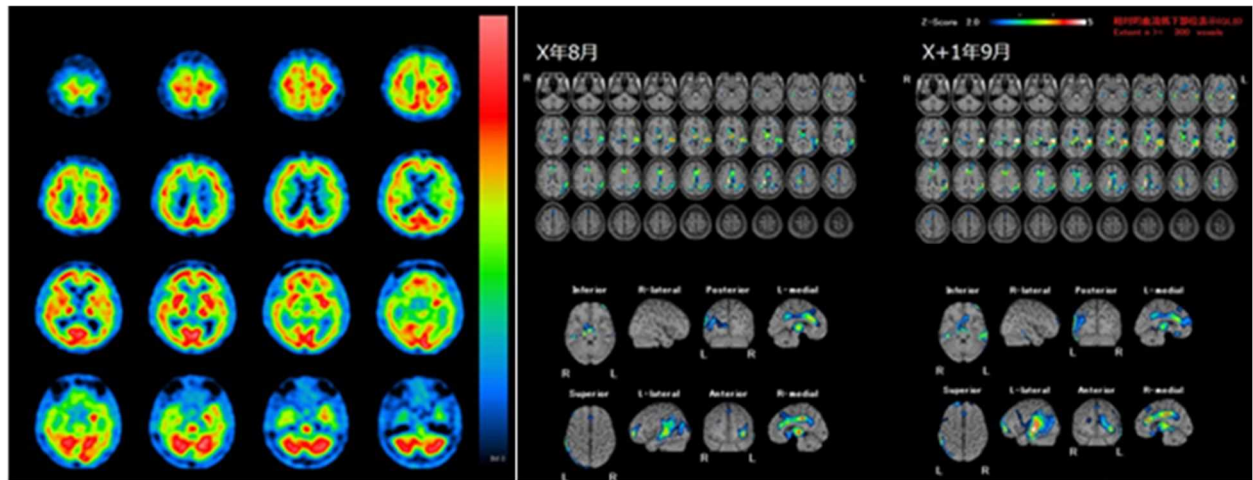
F. 健康危険情報

該当なし

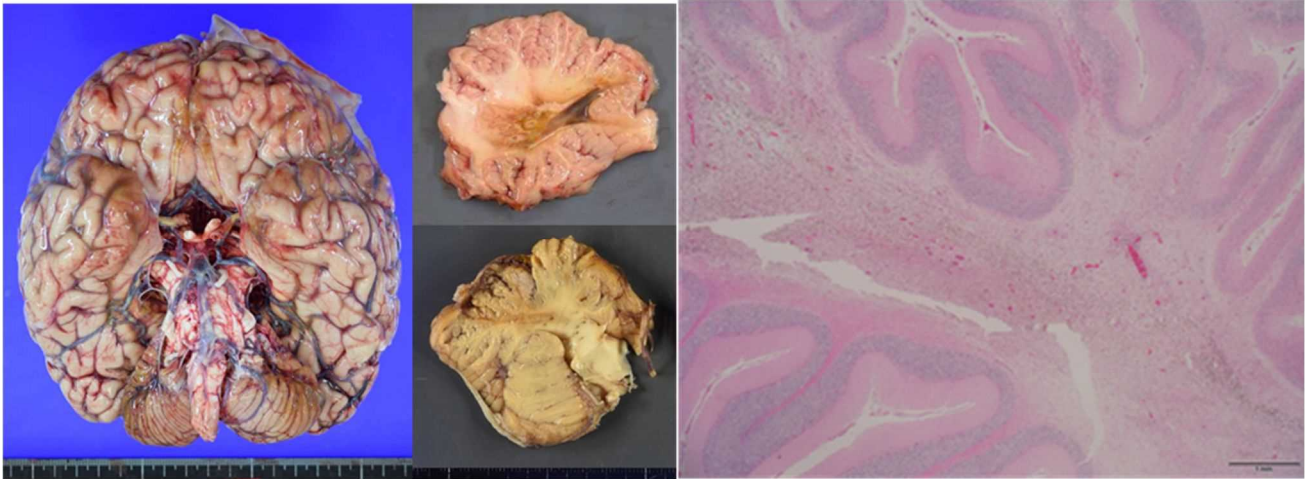
図



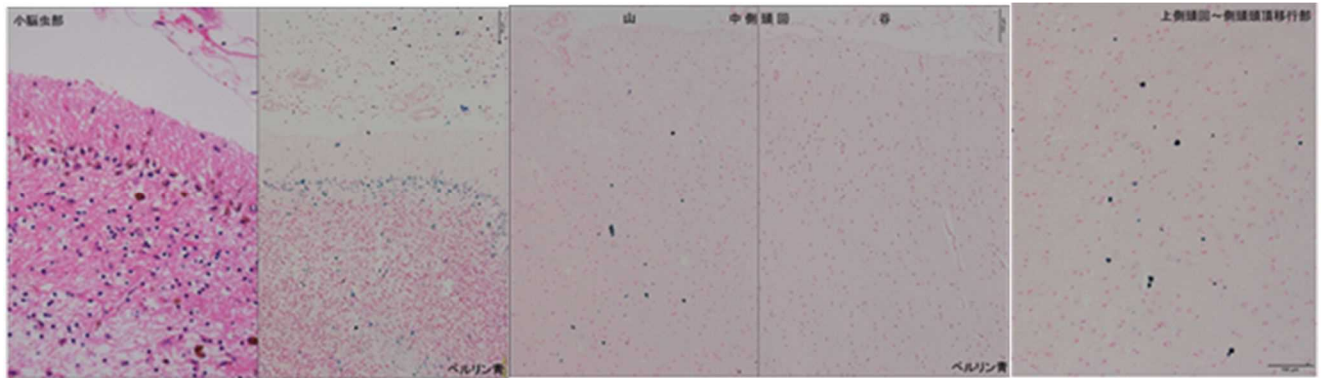
頭部 MRI : MRI では、側脳室の拡大を主体とする大脳萎縮あり、小脳皮質に帯状、また側頭極の脳表に SWI 低信号を認めた。小脳は歯状核というよりむしろ皮質に出血と判断される SWI 低信号を示した。大脳では、アミロイドアンギオパチーでしばしば認めるような皮質の SWI 低信号を散見した。



脳血流 Tc-ECD SPECT では、側頭頭頂葉移行部を中心として、帯状回や前頭極において血流低下を認めた。



病理学的に、両側小脳白質に帯状の陳旧性出血、尾状核尾部に陳旧性出血を認めた。



小脳では、皮質や一部髄膜にもヘモジデリンを多数認め、三層変性を認めtorpedoを伴った。大脳では、前頭葉、側頭葉、頭頂葉の皮質や、淡蒼球、側坐核にヘモジデリン沈着を認め、グリオースを伴っていた。側頭極皮質に小血管の集簇を認めた。髄膜血管にアミロイド血管症を散見したが、それに伴う血管の変性は軽度で、皮質内のアミロイド血管症はわずかで、halipohyalinosisとその周囲のヘモジデリン食食増を数カ所認めた。側頭極の小血管の集簇は限局的であり、アミロイド血管症もそれほど強い変化でなく、側頭極や皮質の小さな低信号以外の広範囲のヘモジデリン沈着の主たる原因とは考えにくく、小脳出血が要因と判断した。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

運動失調症の医療水準、患者QOLの向上に資する研究班

脊髄小脳変性症に対する短期集中リハビリテーションプログラムの調査

研究分担者：宮井 一郎

研究協力者：平松 佑一、藤本 宏明、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

脊髄小脳変性症に対する短期集中リハビリテーション（以下、集中リハ）における介入量（内容、頻度、強度、期間）を明らかにするために、各担当の療法士（理学療法、作業療法、言語聴覚療法）が提供したアプローチの詳細（内容、実施時間、詳細内容、目的）を前向きに調査した。集中リハは、約 5~6 週間、毎日 3 時間の介入量で実施されていた。内容としては、心身機能に対する実施時間割合が約 60~70%と最も多く、活動と参加に対して約 10~20%、環境因子に対して約 5~10%となっていた。集中リハでは、運動失調や廃用症候群の機能障害に対するアプローチを中心に、ADL に対する目標指向型練習、自立支援を促すための環境整備によって構成される多面的リハビリテーションが実施されていた。

A. 研究目的

脊髄小脳変性症（SCD）に対する短期集中リハビリテーション（以下、集中リハ）における介入量（内容、頻度、強度、期間）を明らかにすることを目的に前向き調査を実施した。

B. 研究方法

当院では集中リハ目的にて入院した SCD 患者に対して、1 日に各 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。我々の調査結果（運動失調研究班 2020）を参考にして、WHO-ICF（International Classification of Functioning, Disability and Health）の各構成要素（心身機能、活動と参加、環境因子、個人因子）に対するアプローチ内容の一覧表を事前に作成した。各担当の療法士（PT・OT・ST）は 1 回 60 分で提供したアプローチの詳細（内容、実施時間、詳細内容、目的）を一覧表の分類や用語に基づいて日々の記録として記載した。解析方法として、記載された診療録から介入量（各内容の実施時間配分、頻度、強度、期間）を集計した。

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

C. 研究結果

これまでに集積した症例は、6 例（CCA：2、MSA-P：1、EAOH/AOA1：2、不明：1 名）であった。

介入量として、頻度は週 7 回、強度は 1 日に合計 3 時間（各療法が 1 時間）、期間は約 5~6 週間（ 39.1 ± 9.7 日）であった。WHO-ICF の各構成要素に対する各アプローチの実施時間配分としては、心身機能に対して約 60~70%（PT：68%、OT：67%、ST：73%）と最も多く、活動と参加に対して約 10~20%（PT：21%、OT：19%、ST：16%）、環境因子に対して約 5~10%（PT：8%、OT：10%、ST：5%）であった。

各療法の各アプローチの詳細としては、PT ではバランス練習 (23%)、協調性運動 (22%)、屋内歩行 (15%)、関節可動域運動 (11%)、筋力維持・増強運動 (9%)、自主練習の指導 (3%)、全身持久力運動 (3%)、屋外歩行 (2%) などの順に多く、協調性や歩行に対するアプローチが中心に実施されていた。OT では関節可動域運動 (20%)、バランス練習 (16%)、筋力維持・増強運動 (12%)、協調性運動 (12%)、自主練習の指導 (8%)、屋内歩行 (4%)、食器洗い (4%)、全身持久力運動 (3%)、筋持久力運動 (2%)、姿勢調整 (2%)、書字・移乗・整容・食事 (1%) などの順に多く、協調性や廃用性症候群に加えてADL練習が中心に実施されていた。ST では、発声練習 (29%)、会話 (14%)、構音練習 (14%)、姿勢調整 (13%)、呼吸練習 (8%)、プロソディ練習 (5%)、自主練習の指導 (4%)、リラクゼーション (4%)、歌唱 (2%) などの順に多く、発声発語と会話に対するアプローチが実施されていた。

D. 考察

本研究結果から、SCD に対する集中リハは WHO-ICF の各構成要素に対する多面的リハビリテーションによって構成されていることが明らかとなった。この結果は、集中リハで提供したリハビリテーションプログラム内容について後ろ向きに調査した結果 (運動失調研究班 2020) と類似していた。今回は、1回 60 分の各療法で提供された各アプローチの実施時間配分を前向きに調査したことによって、新たに、各アプローチ内容の重みづけに関する知見が得られた。

多面的リハビリテーションでは、機能障害に対するアプローチが約 60~70% を占めており、最も重点的に実施されていた。なかでも、運動失調に対する協調性運動とバランス練習 (PT : 45%、OT : 28%) が最も多く、次いで、廃用症候群に対する関節可動域運動と筋力増強運動 (PT : 20%、OT : 32%) が実施されていた。このことから、機能障害に対しては、運動失調および廃用症候群に対するアプローチが実施されていると考えられる。言語障害に対しては、発話練習 (29%)、構音練習 (19%)、姿勢調整 (13%)、呼吸練習 (8%)、プロソディ練習 (5%) によって、発話の異常度や明瞭度を改善または代償する。これによって、話しづらさや聞き返しを減らすことに繋げていく。

活動と参加に対するアプローチは約 10~20% であった。PT は歩行 (屋内、屋外)、OT は ADL (屋内歩行、食器洗い、書字、移乗、整容、食事)、ST は会話と歌唱が中心となっていた。SCD 患者が最も困っていることに関するアンケート調査によると、歩行障害、言語障害、転倒、ADL 障害 (食事、更衣、洗面、入浴) が報告されている。このことから、集中リハでは個人の生活スタイルや主訴に基づいて目標指向型に動作練習が実施されている。

環境因子に対するアプローチは約 5~10% となっていた。詳細としては、自主練習の指導が最も多く実施されていた。集中リハ終了後にも、在宅での自主練習を継続すると機能改善を 1 年後まで維持できたことが報告されており、重症度の進行を予防するために欠かせないアプローチだと考えられる。次いで、物的環境へのアプローチとして、歩行補助具や病室内環境の設定・選定が行われていた。福祉用具の利用は自立支援において最も即効性が高いため、重症度に応じた環境設定は欠かせない。

E. 結論

SCD に対する集中リハは、約 1 ヶ月程度、毎日 3 時間の介入量で実施されている。内容としては、運動失調や廃用症候群の機能障害に対するアプローチを中心に、ADL に対する目標指向型練習、自立支援を促すための環境整備による多面的リハビリテーションが実施される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Yang N, An Q, Kogami H, Yoshida K, Yamakawa H, Tamura Y, Shimoda S, Yamasaki H, Sonoo M, Itkonen M, Alnajjar F, Hattori N, Kinomoto M, Takahashi K, Fujii T, Otomune H, Miyai I, Yamashita A, Asama H. Temporal muscle synergy features estimate effects of short-term rehabilitation in sit-to-stand of post-stroke patients. IEEE Robotics and Automation Letters.

2020;5(2):1796-1802.

2. Kawano T, Hattori N, Uno Y, Hatakenaka M, Yagura H, Fujimoto H, Yoshioka T, Nagasako M, Otomune H, Kitajo K, Miyai I. Electroencephalographic Phase Synchrony Index as a Biomarker of Post-Stroke Motor Impairment and Recovery. *Neurorehabilitation and Neural Repair*.2020;34(8):711-722.
3. Mihara M, Fujimoto H, Hattori N, Otomune H, Kajiyama Y, Konaka K, Watanabe Y, Hiramatsu Y, Sunada Y, Miyai I, Mochizuki H. Effect of Neurofeedback Facilitation on Post-stroke Gait and Balance Recovery: A Randomized Controlled Trial. *Neurology*.in press.
4. 宮井一郎.全国実態調査からみる 2020 年度診療報酬改定.回復期リハビリテーション. 2020;19(1):18-27.
5. 宮井一郎.脊髄小脳変性症・多系統萎縮症診療ガイドライン.Clinical Rehabilitation. 2020;29(6):584-589.
6. 平松佑一, 藤本宏明, 乙宗宏範, 畠中めぐみ, 矢倉一, 宮井一郎.SCD・MSA に対するリハビリテーションの実際.難病と在宅ケア. 2020;26(3):10-13.
7. 平松佑一, 宮井一郎.運動失調の病態と臨床症状.作業療法ジャーナル. 2020;54(10):1072-1077.
8. 宮井一郎. 回復期リハビリテーション病棟における「重症度, 医療・看護必要度」の活用と課題. 病院. 2020;79(10):762-768.
9. 宮井一郎. ヒトにおける歩行と姿勢制御の脳内機構とリハビリテーション治療への適用. リハビリテーション医学 (Jpn J Rehabil Med). 2020;10(57):965-973.
10. 宮井一郎. 回復期リハビリテーション病棟協会の報告書から.回復期のリハビリテーション医学・医療テキスト. 14-19. 医学書院. 2020 年 8 月.
11. 宮井一郎. 脳神経疾患のリハビリテーション 運動療法.脳神経疾患最新の治療 2021-2023. 313-316.南江堂. 2021 年 2 月.

2. 学会発表

1. 宮井一郎.脊髄小脳変性症のニューロリハビリテーション治療.第 57 回日本リハビリテーション医学会学術集会 教育講演. 2020 年 8 月 19 日. WEB 配信 (京都) .
2. 平松佑一, 宮井一郎.脊髄小脳変性症・多系統萎縮症に対する病期に応じたりハビリテーションプログラム.第 57 回日本リハビリテーション医学会学術集会 合同シンポジウム. 2020 年 8 月 20 日. WEB 配信 (京都) .
3. 宮井一郎.神経難病に対する入院リハビリテーション～脊髄小脳変性症を中心に.第 61 回日本神経学会学術大会 シンポジウム. 2020 年 9 月 1 日. WEB 配信 (岡山) .
4. 宮井一郎.神経リハビリテーション治療の歴史と今後.第 4 回日本リハビリテーション医学会秋季学術集会 生涯教育研修. 2020 年 11 月 20 日. WEB 配信 (ハイブリッド形式、兵庫) .
5. 宮井一郎.COVID-19 流行時の回復期リハビリテーション病棟運営～回復期リハビリテーション病棟協会緊急調査結果を中心に～.第 4 回日本リハビリテーション医学会秋季学術集会 シンポジウム. 2020 年 11 月 21 日. WEB 配信 (ハイブリッド形式、兵庫) .
6. 宮井一郎. 脳卒中後の運動障害に対するニューロリハビリテーションの進歩.International Joint Meeting 2020 in kansai シンポジウム. 2021 年 2 月 25 日～3 月 1 日. WEB 配信.
7. 宮井一郎.第 36 回リハ・ケア合同研究大会大会長講演.リハビリテーション・ケアの可視化.こころの形. 回復期リハビリテーション病棟協会 2020 年度研究発表会. 2021 年 3 月 1 日～31 日. WEB 配信.
8. 藤本宏明, 高井飛鳥, 野田智之, 寺前達也, 藤田暢一, 畠中めぐみ, 平松佑一, 神尾昭宏, 古川淳一郎, 矢倉一, 河野悌司, 乙宗宏範, 森本淳, 宮井一郎.Split-force BWS robot による脳卒中患者に対するトレッドミル訓練.第 57 回日本リハビリテーション医学会学術集会. 2020 年 8 月 19 日. 京都.
9. 平松佑一, 藤本宏明, 乙宗宏範, 畠中めぐみ, 矢倉一, 宮井一郎.脊髄小脳変性症に対する短

期集中リハビリテーションプログラム内容の調査.第 57 回日本リハビリテーション医学会 学術集会. 2020 年 8 月 21 日. 京都.

10. 河野悌司, 服部憲明, 宇野裕, 畠中めぐみ, 矢倉一, 藤本宏明, 長廻倫子, 乙宗宏範, 望月秀樹, 北城圭一, 宮井一郎.脳卒中病変の局在は同期的脳活動にどう影響するか?-脳波による解析-.第 61 回日本神経学会学術大会. 2020 年 8 月 31 日~9 月 2 日. WEB 配信 (岡山) .
11. 宮井一郎, 平松佑一, 藤本宏明, 畠中めぐみ, 矢倉一.脊髄小脳変性症に対する短期集中リハビリテーションプログラムの調査.厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業 「運動失調症の医療水準、患者 QOL の向上に資する研究班」 2020 年度研究報告会. 2021 年 1 月 8 日. WEB 開催.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
東山雄一 田中章景	本年の動向 小脳と認知機能	鈴木則宏編	Annual Review w 神経	中外医学 社	東京	2020	91-98
瀧山嘉久	痙性対麻痺	永井良三	今日の診断指 針第8版	医学書院	東京	2020	684-650

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
Minakawa EN et al.	Arginine is a disease modifier for polyQ disease models that stabilizes polyQ protein conformation	Brain	143	1811-1825	2020
Matsushima M, et al.	Multiple system a trophly in Hokkai do, Japan: a pros pective registry st udy of natural hi story and sympto m assessment sca les followed for 5 years.	BMJ Open	11(2)	e045100	2021
Nomura T, I wata I, Hara da T, Yabe I.	Cerebellar rotatio n abnormalities o bserved in Macha do-Joseph Diseas e.	Intern Med	59(24)	3253-3254	2020
Hirayanagi K, Ozaki H, Tsukagoshi S, Furuta N, Ikeda Y.	Porphyryns ameliorate spinocerebellar ataxia type 36 GGCCTG repeat expansion-mediate d cytotoxicity.	Neuroscience Research	in press		2021
Nakamura H et al.	Long-read sequencin g identifies the path t ogenic nucleotide rep eat expansion in RF C1 in a Japanese ca se of CANVAS.	J Hum Gene	65(5)	475-480	2020

Satoh S, Kondo Y, Ohara S, Yamaguchi T, Nakamura K, Yoshida K.	Intrafamilial phenotypic variation in spinocerebellar ataxia type 23.	Cerebellum & Ataxias	7	7	2020
Yoshihisa Takiyama	Defining the clinical, molecular and imaging spectrum of adaptor protein complex 4-associated hereditary spastic paraplegia: a cross-sectional analysis of 156 patients.	Brain	143	2929-2944	2020
Yoshihisa Takiyama	A novel mutation in the <i>GBA2</i> gene in a Japanese patient with SPG46: a case report.	Neurological Sci	19	100238	2020
Yoshihisa Takiyama	A Japanese SPG4 patient with a confirmed de novo mutation in the <i>SPAST</i> gene.	Intern Med.	59	2311-2315	2020
Yoshihisa Takiyama	<i>RFC1</i> repeat expansion in Japanese patients with late-onset cerebellar ataxia.	J Hum Gene	65	1143-1147	2020
Yoshihisa Takiyama	A case of late onset Chediak-Higashi syndrome with progressive gait disturbance and cognitive dysfunction caused by novel variant in <i>LYST</i> gene.	Neurology and Clinical Neuroscience	8	415-418	2020
Yoshihisa Takiyama	Identification of a novel mutation in <i>ATP13A2</i> associated with a complicated form of hereditary spastic paraplegia.	Neurol Genet.	6	E514	2020
Yoshihisa Takiyama	Spastic paraplegia with Paget's disease of bone due to a VCP gene mutation.	Intern Med	60	141-144	2020
Yoshihisa Takiyama	A Nepalese family with an <i>REEP2</i> mutation: clinical and genetic study.	J Hum Gene	Online ahead of print		2020

Yoshihisa Takiyama	SPG9A with the new occurrence of an <i>ALDH18A1</i> mutation in a <i>CMT1A</i> family with PMP22 duplication: case report.	BMC Neurol	21	64	2020
Yoshihisa Takiyama	Sympathetic nerve outflow to skin in a case with dentatorubral-pallidoluyisian atrophy.	J Clin Neurosci	87	80-83	2020
宮井一郎	脊髄小脳変性症・多系統萎縮症診療ガイドライン	Clinical Rehabilitation	29(6)	584-589	2020
宮井一郎	ヒトにおける歩行と姿勢制御の脳内機構とリハビリテーション治療への適用	リハビリテーション医学 (J Rehabil Med)	10(57)	965-973	2020
平松佑一, 藤本宏明, 乙宗宏範, 畠中めぐみ, 矢倉一, 宮井一郎	SCD・MSAに対するリハビリテーションの実践	難病と在宅ケア	26(3)	10-13	2020
平松佑一, 宮井一郎	運動失調の病態と臨床症状	作業療法ジャーナル	54(10)	1072-1077	2020