

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

小野寺 理¹⁾，
新潟大学脳研究所 脳神経内科

研究の目的：

運動失調症は、遺伝性脊髄小脳変性症、孤発性（特発性小脳失調症（IDCA）、多系統萎縮症（MSA）、遺伝性痙性対麻痺など多くの疾患が含まれる。病態、症状が各々異なり、個別の対応が必要である。本研究班では、実態や自然歴の解明、診断基準、重症度、診療ガイドラインの整備、疾患レジストリー体制の整備、企業治験、医師主導治験および複数のAMED研究を実施してきた。本研究では、これらの成果をさらに発展させる。特に広汎型のポリグルタミン病や、潜性遺伝性脊髄小脳変性症は、遺伝子治療、核酸治療の時代となっている。それ故、治療に伴う諸問題への対策が喫緊の課題である。研究期間に、次の8項目について推進する。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を強化し、国際治験推進の基盤を作る、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既存レジストリーの拡充整備である。研究は3年に亘り継続して行い、各項目間の連携を図りながら、関連するAMED研究班との連携を強化し推進する。

研究結果の概要：

①小児例を含めた実態調査

小児の小脳低形成と小脳萎縮は鑑別困難なことが多く、その原因も多岐にわたることが知られている。遺伝学的解析により診断確定できれば低形成か萎縮かの鑑別に役立つことが期待され、また予後改善に有用となる可能性がある。小児期発症の小脳低形成あるいは小脳萎縮をもつ患者のいる176家系について全エクソーム解析を施行した。

脊髄小脳失調症は臨床徴候から純粋小脳型と多系統障害型に分けられる。純粋小脳型の中にも複数の疾患が混在しており、診療を複雑にしている。東京医科歯科大学において、純粋小脳型44症例の遺伝子変異に基づく疾患頻度と臨床経過の調査を行った。

東北大学にて、常染色体潜性（劣性）遺伝性疾患 Cerebellar ataxia with neuropathy and vestibular areflexia syndrome (CANVAS) の新規家系において、同胞3例の罹患者、および非罹患者について遺伝学的検査を行い、診断を確定し、臨床・病理・遺伝学的特徴を検討した。

また CANVAS は RFC1 イントロン領域の AAGGG または ACAGG リピート配列の両アレル性異常伸長により発症する疾患である。本研究では各々のリピート配列伸長を有する剖検例の病理学的検討を行った。

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 CANVAS の変異スクリーニングを行い、臨床的・遺伝学的検討を行った。遺伝性運動失調症疑い症例1289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 330 例を除外した。陰性例を対象に、RFC1 遺伝子の解析を行なった。病的と報告のある(AAGGG)exp, (ACAGG)exp と良性と報告のある(AAAAG)exp, (AAAGG)exp を対象とし、repeat-primed PCR にて行なった。ホモ接合性の異常伸長を認めた症例については発症年齢、表現方型、画像所見などについて臨床遺伝学的検討を行なった。また RFC1 遺伝子関連スペクトラム障害の臨床像を明らかにするために Charcot-Marie-Tooth 病 (CMT), 遺伝性感覚ニューロパチー (HSN) 症例に対しても同様に解析を行なった。

多系統萎縮症 (MSA) は孤発性疾患と考えられてきたが、家系内に複数の発症者が存在する MSA 家系の報告が散見される。さらに、同一家系内に MSA 症例とパーキンソン病 (PD) 症例が存在する家系も報告されている。

MSA の遺伝的な危険因子として、COQ2 の機能障害性の variants やゴーシェ病の原因遺伝子である GBA の病原性の variants が報告されている。一方でこれらの因子は、PD の遺伝的な危険因子、あるいはその可能性があることが知られている。同一家系内に多系統萎縮症とパーキンソン病を認める家系 (MSA, PD 家系) について、その臨床的、遺伝的特徴の解析を行った。

多系統萎縮症の告知において、診断の不確実さの問題があり、また悪い予後、突然死のリスクを伝える必要があることから、患者への配慮と説明責任の間で葛藤が生じていることが予想される。この点を明らかにするために、日本国内で多系統萎縮症の病名告知に関わる専門医を対象に、オンラインアンケート調査を行った。

脳ヘモジデリン沈着症の本邦における治

療実態を中心に調査した。アンケート調査を改めて行い、過去の治療実態との比較を行った。

②発症前診断、早期診断システムの確立

自己免疫性小脳性運動失調症 (autoimmune cerebellar ataxia : ACA) の原因となりえる Sez612 抗体について、既知の小脳性運動失調症が否定された小脳性運動失調症のべ 171 例の血清と、コントロールとして健常者血清と変性疾患患者血清 115 例を対象に検討した。Sez612 を HEK293T 細胞に過剰発現し、fixed microscopic CBA 法にて確認した。また ACA の頻度について後方視的な解析を行った。

孤発性、成人発症で、緩徐進行性の原因不明の小脳性運動失調に対して、国際的には Idiopathic sporadic ataxia (ISA) という病名が使用される。これに近い病名として、本邦では 2018 年に、特発性小脳失調症 (idiopathic cerebellar ataxia ; IDCA) の診断基準が提唱されているが、自己免疫性小脳性運動失調症の除外は十分になされているとは言い難い。国際基準に則り ISA 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。

SCA3 292 例、DRPLA 203 例を対象として、機械学習法の random survival forest (RSF) 法にて、CAG リピート数と発症年齢についての解析を行った。予測精度について、従来のパラメトリック生存解析法と比較した。

③失調全般および疾患毎の症状評価方法の確立

特発性小脳失調症 (idiopathic cerebellar ataxia, IDCA) の自然歴を明らかにするために独自のアンケート調査法を考案し、かつ

Electronic Data Capture システムを介したデータ収集法を確立した。アンケート調査は、日常生活に関する問診を重視し、補足的な診察は立位・座位で可能なものとした（①屋外の歩行、②立位保持、③診察台に腰かける、④移乗、⑤日常会話、⑥階段昇降、⑦食事摂取、⑧靴下をはく、⑨排尿コントロール、⑩最近の転倒数の 10 項目）とした。

また常染色体潜性脊髄小脳失調症 9 型 (ARCA2) の 1 症例で、重度の低リン血症を合併し、リン補充によって症状の一部改善を認めた例を経験した。

④欧米研究組織との連携を強化し、国際治験推進の基盤作り

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

⑤既存の薬物療法、リハビリテーション療法、進行期治療方法の標準化

CaV3.1 をコードする CACNA1G 遺伝子変異により発症する SCA42 の振戦にはゾニサミドが著効する。SCA42 モデルマウスおよび培養細胞を用いて、変異型 Cav3.1 による病態機序およびそれをターゲットにした治療について検討を行った。

入院症例を対象として、脊髄小脳変性症に対する短期集中リハビリテーション治療による運動失調および ADL の改善効果が病型によって異なるかどうかを検証した。

遺伝性脊髄小脳変性症患者に対する、HAL® (Hybrid Assistive Limb®) 腰タイプを用いた在宅運動療法の有効性と安全性を評価することを目的に、探索的臨床試験を立案・計画した。本年度は臨床研究プロトコ-

ルの作成、認定臨床研究審査委員会の承認、臨床研究等提出・公開システム (jRCT) への登録と公開を実施し、被験者の組み入れと評価を実施した。

人工呼吸器を使用した MSA 患者の突然死の影響を評価した。2000 年 1 月 1 日から 2021 年 9 月 1 日までに死亡した長期入院例かつ気管切開・人工呼吸器治療を行った definite または probable MSA 患者 139 例を対象とし、診療録から後方視的に検討した。

ポリグルタミン病に対して、L-アルギニンが、その化学シャペロン作用により治療候補薬となっている (Minakawa EN. et al. Brain. 2020)。SCA6 に対する医師主導治験 (AJA-030 治験) を実施し、同疾患に対する治験薬の有効性、安全性を検討した。参加症例数は被験薬群 20 例、対照薬群 20 例、投与量は実薬群で L-アルギニンとして 0.38 g/kg/日 (内服量として 0.5g/kg/日) で、投与期間は 48 週間 (観察期間 52 週)、主要評価項目は 48 週後の SARA 合計スコアのベースラインからの変化量とした。

Ubap1 遺伝子変異を原因とする遺伝性痙性対麻痺 SPG80 について、モデル動物の作成を行い、治療法開発を目的とした研究を行った。

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

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

脊髄小脳変性症は、有効な治療法がない神

経疾患群であるが、新たな治療法の開発が進められており、いくつかの臨床試験が計画されている。一方で、臨床試験の実施に際して、対照群を設けにくい希少難病については、昨今、リアルワールドデータ (RWD) の活用が期待されている。本研究では、当該疾患群に対して 2003 から 2014 年度まで厚生労働省が全国規模で収集を行ってきた RWD を解析することで、発症から長期の自然経過を病型別に明らかにすることで、臨床試験の妥当性の向上、予後推計のためのベースラインを構築する。

多系統萎縮症の早期診断や、経過中の突然死の予測は困難である。早期診断では、MRI 個別脳容積画像の開発と社会実装を進めることを目的とし研究を行った。また突然死については、セロトニンの代謝物である 5-HIAA を髄液で測定するとともに、セロトニントランスポーター (SERT) の可視を進めることを目的とした。脳幹のセロトニン神経細胞脱落が 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ためである。

小脳失調のみを呈する初期 MSA-C の診断に有用な画像の特徴を明らかにすべく、頭部 MRI および脳血流 ECD-SPECT を用いて臨床的・神経放射線学的解析を行った。初期に小脳失調のみを呈し、後に MSA と確定診断した MSA-pc 群 7 例と、MSA 以外の小脳失調症からなる non-MSA-pc 群 5 例、パーキンソン病患者からなる対照群 7 例で比較した。

⑦生体試料研究の基盤整備

運動失調症に対するバイオマーカー研究基盤整備として、(1)生体試料研究基盤の整備、(2)早期診断、もしくは重症度の判定に資するバイオマーカー研究の推進を行った。R4 年

度は(1)に関し検体収集の体制整備を進めるとともに、(2)に関してバイオマーカー研究に資する血液エクソソームの予備試験を行った。

⑧既存レジストリの拡充整備

2023 年 3 月時点で 2618 例の登録が得られ、DNA 2164 検体・Cell line 334 検体・血漿 730 検体の収集を達成し、2033 例で遺伝子検査 (一次スクリーニング) が完了し、910 例(44.8%)で病型を確定した。遺伝子解析の結果は、SCA31: 294 例(14.3%)、SCA6: 255 例(12.5%)、MJD/SCA3: 171 例(8.4%)、DRPLA:68 例(3.3%)、SCA2: 33 例(1.6%)、SCA1: 29 例(1.4%)、SCA36: 16 例(0.8%)、SCA8: 15 例(0.7%)、HD: 12 例(0.6%)、CANVAS: 9 例(0.4%)、SCA17: 5 例(0.2%)、SCA7:3 例(0.1%)であった。病原性変異未定の症例のうち、1058 例の網羅的ゲノム解析を実施し、838 例の解析データを取得し、59 例(7%)に既知病原性変異を認めた。内訳は、EA2: 13 例、SCA42: 8 例、SCAR8: 8 例、SCA5・SCA13・SCA25・GSS: 各 3 例、DEE32・GLUT1DS2: 各 2 例、SCA11・SCA14・SPG8・DEDSM・familial Alzheimer disease・GM2-gangliosidosis・HADDTS・HMSN-P・Marinesco-Sjogren syndrome・NESCAVS・SMALF2A/B: 各 1 例であった。以上全体で 969 例(47.6%)において病型が確定した。自己免疫性小脳失調症疑いの血漿検体 29 検体の自己抗体測定を行った。

2014 年から北海道でレジストリ研究 Hokkaido Rare-disease Consortium for MSA(HoRC-MSA)が稼働している。同レジストリの臨床情報を基に、多系統萎縮症 (MSA)の新規診断基準、MSA criteria と従来の診断基準である MSA second consensus statement との有用性を比較した。

研究の実施経過：

①小児例を含めた実態調査

176 家系中 96 家系から疾患の病因となる遺伝子バリエーションが見出された(54.5%)。小脳低形成としては、Joubert 症候群の病因遺伝子バリエーションが 11 家系、橋小脳低形成が 6 家系、チュブリノパチーが 3 家系などであった。一方、小脳萎縮を来す疾患としてバリエーションが多かった遺伝子は CACNA1A (8 家系)、KIF1A (8 家系)、ITPR1 (6 家系) であった。他に APTX (2 家系)、KCNC3 (2 家系)、他にも多数の遺伝子バリエーションが見出された。特筆すべきは、ARG1 と FOLR1 のバリエーションを持つ患者には治療法があったので、すぐに治療を開始し予後改善に役立ったことであった。

東京医科歯科大学での純粋小脳型 44 症例の遺伝子検査では、SCA31 が 15 例 (34%) で、SCA6 が 12 例 (27.3%)、Machado-Joseph(MJD : SCA3)が 2 例 (4.5%)、他に SCA36, SCA15/SCA29 が 1 例ずつ、原因未特定が 13 例 (29.5%)であった。変異に基づく疾患頻度と臨床経過の調査を行った。SCA31 症例では従来の報告と異なり、軽度の複視、外眼筋麻痺を 4 例で伴った。また SCA15/SCA29 では剖検が得られ、きわめて希少な例となった。

東北大学での新規 CANVAS 例はいずれも、ACAGG のホモ接合性伸長が確認された。3 名とも初発症状は有痛性筋痙攣 (20-40 代下腿・体幹部)で、ついで発作性乾性咳嗽 (35-55 歳)、歩行不安定 (48-54 歳)、感覚障害 (45-54 歳)が続いた。55-59 歳時の診察においては全例で腱反射減弱～消失、遠位優位感覚障害を認めるが、認知機能障害、内耳関連徴候は伴わなかった。腓腹神経生検では大径線維を中心に有髄線維が著減し、慢性の軸

索変性を来していた。また、血清 CK 値は正常～軽度上昇し、筋生検では慢性神経原性変化を認めた。MRI では頸胸髄に際立つ小脳・脳幹・脊髄の系統的萎縮を認めた。

横浜市立大学での CANVAS 2 症例に共通する病理所見として、Purkinje 細胞の消失、後索の変性、腓腹神経の大小有髄線維の消失、大腿神経の小線維を主体とする有髄線維の消失を認めた。また後根神経節の神経細胞の脱落と Nageotte 結節が確認され、CANVAS の感覚障害が neuronopathy に由来することが示唆された。さらに ACAGG 伸長例では運動症状に一致した前根の萎縮や脊髄前角細胞の脱落を認めており、筋萎縮や線維性収縮、針筋電図上での神経原性変化は病理学的に下位運動ニューロンに由来することを明らかにした。

南九州地域における遺伝性運動失調症疑い症例のうち、RFC1 遺伝子の異常伸長を 15 症例で同定した。リピートモチーフは (AAGGG)_{exp} / (AAGGG)_{exp} 7 症例、(ACAGG)_{exp} / (ACAGG)_{exp} 3 症例、(AAGGG)_{exp} / (ACAGG)_{exp} 4 症例、(AAGGG)_{exp} / (AAAGG)₁₀₋₂₅ (AAAGG)_{exp} 1 症例であった。地域分布は鹿児島 7 症例、愛媛 32 症例、沖縄 2 症例、大分・宮崎・福岡・島根 1 症例で、地域的な集積はないと考えられた。発症年齢は 49.7±17 歳で、(AAGGG)_{exp}/(AAGGG)_{exp} の症例でやや発症年齢が低い傾向があった。同様の解析を CMT 1476 症例に対して行なったところ、18 症例に病的リピート異常伸長が見られた。小脳失調と同様に地域的集積はなく、さまざまな地域で (AAGGG)_{exp}、(ACAGG)_{exp} の病的リピートモチーフが同定された。また HSN における解析では 20/79 症例に病的リピート異常伸長が見られ、最も頻度の高い原因遺伝子であった。

MSA, PD12 家系において、MSA-P は 9 家系に認め、MSA-C は 3 家系に認めた。6 家系において同胞内に MSA 症例と PD 症例が存在し、5 家系において MSA 症例と PD 症例は親子関係にあり、1 家系においては、MSA 症例の同胞と父親が PD 症例であった。これらの症例の遺伝子解析では、GBA の病原性の variants は、解析が可能であった 12 名の MSA 症例の内 1 名、7 名の PD 症例の内 2 名で同定された。COQ2 の機能障害性の variants は、MSA 症例 12 名の内 2 名と 7 名の PD 症例の内 2 名で同定された。1 家系で、GBA の病原性の variant である G202R が、MSA, PD 症例で共有されていた。

多系統萎縮症の告知について、オンラインアンケート調査を行った。194 名に送付し、166 名から回答を得た（回収率 85.5%）。有効回答は 144 名で、83%の医師が病名告知を困難に感じており、90%の医師が突然死リスクの説明を困難に感じている実態が明らかとなった。

脳表へモジデリン沈着症について、82 施設から本疾患の患者を診察中との回答を得た。各病型としては、古典型 97 症例、限局型 32 症例、非限局型 12 症例であり、これらの分布については平成 29 年度、平成 30 年度のいずれの調査と比較しておおむね同様の傾向であった。治療の有無については、38 施設（51%）の施設においてなんらかの治療を行っているとの回答を得た。具体的な内容としては外科的手術、リハビリ、止血剤の内服がいずれも 10 施設～12 施設とほぼ同頻度であり、一部の医療機関ではキレート剤の治験に組み込んだとの回答も認められた。介護保険などの社会的資源の活用の有無については 46 施設（56%）が行っていると回答し、31 施設では難病申請も行なっているとの回答であった。

②発症前診断、早期診断システムの確立

Sez612 抗体について、新規に 1 例で陽性と判定した。陽性例の臨床像は、同例は 35 歳男性であり、認知機能低下が先行し、その後小脳性運動失調症が顕在化した。ステロイドパルス療法が施行されたが効果は限定的であった。また北海道大学神経内科における、2002 年 4 月 1 日～2022 年 3 月 31 日までの間に入院精査を行った新規の小脳性運動失調症例は 335 例で、そのうち免疫介在性小脳性運動失調症は 15 例であった。

小脳性運動失調症を呈する 310 名から、SPORTAX 基準を用いて、ISA 67 例を抽出した。これらは、既知の抗神経抗体 (mGluR1, IgLON5, GAD, VGCC, neurochondrin, GluD2, Caspr2)、傍腫瘍性神経症候群関連抗体を測定し、陰性であることを確認した。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 30/67 例（44.8%）で抗小脳抗体が陽性となった。抗小脳抗体陽性 ISA 8 例に、免疫療法 (IVMP 単独 5 例、IVMP・IVIg 併用 2 例、IVIg 単独 1 例) が施行され、4 例（各 2 例ずつ）において、mRS で 1 以上の改善が認められた。

SCA3 292 例、DRPLA 203 例を対象とした、random survival forest (RSF) 法にて、CAG リピート数と発症年齢についての解析では、従来のパラメトリック生存解析法と比較し、RSF 法は複数の評価スケール (RMSE、MAE、Integrated brier score) において、より予測精度が高いと判定された。これにより、SCA3、DRPLA の各年齢と CAG リピート数に対応した発症確率予測が可能となった。

③失調全般および疾患毎の症状評価方法の確立

特発性小脳失調症 (idiopathic cerebellar ataxia, IDCA) の自然歴を明らかにするためのアンケート調査法を IDCA: 12 名、MSA-C: 13 名、SCA6: 10 名、SCA31: 17 名に実施した。現時点で 12 ヶ月後の調査を終えた患者は 16 名に留まっており、病型間の比較を行うに十分なデータが得られていないが、MSA-C では SCA31 に比較して悪化速度が速い傾向が捉えられた。

ADCK3 遺伝子変異から常染色体潜性脊髄小脳失調症 9 型(ARCA2)と診断された 1 症例で、リンの腎排泄過多による重度の低リン血症を合併し、リン補充によって症状の一部改善を認めた。

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

DRPLA, 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。メイヨークリニックとの国際共同研究で、SCA3 を髄液、血清で測定することを可能とし、その治験に向けて大きな成果となった。

⑤既存の薬物療法、リハビリテーション療法、進行期治療方法の標準化

SCA42 病態における電気生理学的特性変化の背景にシナプス形成異常が関与しているとの仮説に対し検討を行った。神経系培養細胞である Neuro 2a に野生型および変異型 Cav3.1 を発現させ、シナプス関連タンパク質の挙動および局在を免疫細胞化学的に検討すると同時に、Ca チャネルを阻害する薬剤を添加し、その変化を比較した。その結果、変異型 Cav3.1 を発現させると、シナプスのスキヤフォールドタンパク質である PSD-95 が核周囲に偏在し large puncta を形成すること、T 型 Ca チャネル阻害作用を有するゾニサミド、ミベフラジルにてこの現象が抑制

されることが明らかになった。

脊髄小脳変性症患者 (SCA3、SCA6、SCA31) を対象にして短期集中リハビリテーション治療による運動失調および ADL の改善度を病型別に比較した。また、各病型における周辺症状と重症度 (SARA、FIM) が短期集中リハビリテーション治療の運動失調と ADL の改善度に与える影響についても検討した。短期集中リハビリテーション目的で入院した脊髄小脳変性症のべ 77 例 (SCA3 : 28、SCA6 : 38、SCA31 : 11 名、平均年齢 : 57.8 ± 12.8 歳、罹患年数 : 10.4 ± 4.7 年、MMSE : 29.0 ± 1.8 点、FAB : 16.4 ± 1.3 点、SARA : 16.0 ± 5.6 点、FIM-M : 69.9 ± 14.2 点) を対象とした。介入量は、頻度が週 6-7 回、強度は 1 日に合計 3 時間 (理学療法、作業療法、言語聴覚療法)、期間は約 4-6 週間 (37.2 ± 10.1 日) であった。SCA31 における FIM-M を除いて、各病型で短期集中リハビリテーション治療後には SARA (-1 / -2 / -4 点) および FIM-M (+14 / +5.5 / +5.0 点) の有意な改善を認めた。各病型における改善度 (%) を比較したところ、SARA では SCA6 と SCA31 に比べて SCA3 で、FIM-M では SCA3 と SCA6 に比べて SCA31 で有意に小さくなった。

脊髄小脳変性症患者に対する HAL®腰タイプと遠隔モニタリングを用いた在宅運動療法を実施する特定臨床研究プロトコールを作成した。遺伝学的検査で診断の確定した脊髄小脳失調症 3 型・6 型・31 型患者合計 20 例に対し、HAL®腰タイプを用いた在宅運動療法を、1 回 20 分、1 週 3 回、4 週間、合計 12 回実施する。主要評価項目は、Timed Up and Go Test に設定した。R5 年 2 月から被験者の組み入れを開始し、R5 年 3 月末まで、合計 5 例の組み入れと登録を実施した。

MSA 患者 139 例において、気管切開 53

例、うち 21 例で人工呼吸器治療が施行された。人工呼吸器装着群は、気管切開のみを行った群と比較して発症年齢が有意に若かった (58.7 歳 vs 64.1 歳, $p = 0.005$)。人工呼吸器を装着した MSA 患者の装着時の UMSARS part IV はすべて 5 (Totally dependent and helpless, bedridden) だった。人工呼吸器を装着した MSA 患者は、気管切開のみの場合と比較して平均生存期間が有意に延長していた (17.8 年 vs. 9.2 年, $p = 0.023$)。

AJA030 治験 (AMED 研究課題) にて SCA6 に対する L-アルギニンの有効性、安全性を検討した。予定期間中に全症例での観察期間を終了した。全 40 例のうち中止例は 3 例 (実薬群 2 例 (肺炎、肝障害)、プラセボ群 1 例 (同意撤回)) であった。重篤な副作用は、実薬群で 2 例 2 件 (肺炎が 1 例 (5.0%) 1 件 (実薬群、投与中止、死亡)、肝機能障害が 1 例 (5.0%) 1 件 (実薬群、休薬、軽快)) であった。主要評価項目の「48 週投与後の SARA 「合計」スコアの変化量」は、実薬群とプラセボ群との差が -1.52 (95% CI: -3.101 ~ 0.055, $P=0.0582$) と、有意ではないものの、実薬群の方が低い傾向を示した。有意差を得るための必要症例数を本治験に基づいて算出すると、両群の SARA スコアの差を -1.52、SE 0.549、有意水準 5% (両側)、検出力 80% として、各群 41 例であった。

SPG80 家系の変異 (c.535G>T, p.E179*) と分子遺伝学的に類似した変異マウスを作成し、新規 Ubap1+/E176Efx23 ノックインマウスを得た。野生型マウス (WT) (n=16)、薬剤 X 非投与ノックインマウス (non X-KI) (n=13)、薬剤 X 投与ノックインマウス (X-KI) (n=5)、プラセボ投与ノックインマウス (P-KI) (n=2) について beam walking test を行い、計 3 回歩行でのスリップ回数を測定

した。薬剤 X の経口投与にて Ubap1 ノックインマウスの歩行障害を有意な改善が見られた。しかし本試験は、歩行障害発症前と思われる月齢の浅いマウスにおける薬剤投与であり、今後、歩行障害発症後のノックインマウスに対する効果や、長期投与による効果のチェックが必要である。

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

MSA の発汗低下について MSA14 名 (MSA-C 9 名、MSA-P 5 名)、遺伝性脊髄小脳変性症 10 名 (MJD/SCA3 1 名、SCA6 5 名、SCA31 4 名)、純粋自律神経不全症 (PAF) 3 名、健常人 (HC) 10 名にて、SUDOSCAN (Impeto Medical 社製) を用いて、electrochemical skin conductance (ESC; 単位 μS) を測定値として皮膚発汗機能を測定した。手掌の ESC は、MSA 群で SCA 群および HC 群と比べて有意に低値だった。一方、足底の ESC は MSA・SCA・HC の 3 群の間には優位な差を認めなかったが、PAF 群では他の 3 群のいずれと比べても有意に ESC が低値であった。ROC 曲線を用いた検討では、手掌の ESC のカットオフ値を $60.13 \mu S$ とすると感度 92.9%、特異度 90.0%、AUC 0.907 (95% CI: 0.7455-1.000) で MSA と SCA を区別することができた。

厚生労働省・特定疾患調査解析システムに 2003 年度から 2014 年度間に登録された脊髄小脳変性症、多系統萎縮症のうち、診断基準や解析基準に関する情報を満たした 12,099 例を解析対象とした。孤発性 CCA 5,146 例、孤発性 OPCA 4,238 例、DRPLA 320 例、SCA1 127 例、SCA289 例、SCA3 870 例、SCA6 1309 例が該当した。孤発性 CCA および孤発性 OPCA は解析起点を発症時とし、発症から個票申請までの期間が 3 年

未満の症例を除外した。遺伝性症例 (DRPLA、SCA1、SCA2、SCA3、SCA6) は解析起点を個票申請時とし、解析起点時で歩行不能かつ自立立位不能症例を除外した。アウトカムを歩行不能、立位不能までの時間とした Cox 比例ハザード解析にて予後因子を探索した。孤発性 CCA、孤発性 OPCA において、性別、発症時年齢、初発時の自律神経障害を予後因子候補とした解析したところ、孤発性 OPCA では歩行不能、立位不能いずれのアウトカムにおいても発症年齢 (高齢) と自律神経障害 (あり) が予後因子として同定された。孤発性 CCA では歩行不能、立位不能いずれのアウトカムにおいても発症年齢 (高齢) が予後因子として同定された。DRPLA および SCA3 では歩行不能、立位不能いずれのアウトカムにおいても認知機能障害が予後因子として同定された。SCA1 では歩行不能アウトカムとして脳幹萎縮、大脳萎縮が、SCA6 では歩行不能、立位不能いずれのアウトカムにおいても年齢 (高齢) および小脳性構音障害が予後因子として同定された。

個別脳容積画像 (Individual voxel-based morphometry adjusting covariates, iVAC) は、名古屋大学、Innsbruck 大学、藤田医科大学で共同研究に着手した。また、Splink 社と社会実装へ向けた共同開発を進めることに成功した。髄液 5-HIAA は、MSA 32 例、コントロール 33 例で測定し、コントロールに比して MSA 症例で有意に低下していた ($p < 0.0001$)。また、MSA における髄液 5-HIAA は UMSARS Part I ($r = -0.4823$, $p = 0.0052$)、Part II ($r = -0.5756$, $p = 0.0096$)、Part IV ($r = -0.4798$, $p = 0.0054$) と有意な負の相関を示した。運動症状では、振戦や体幹の運動障害と関連する下位項目と有意な負の相関を認めた。

小脳失調のみを呈する初期 MSA-C の診断

に有用な画像的特徴の検討では、MSA-*pc* は non-MSA-*pc* および対照群と比較して、有意に橋の面積が小さく、中小脳脚幅の左右差を示した。脳血流 ECD-SPECT 解析では、MSA-*pc* は non-MSA-*pc* および対照群と比較して、有意に橋の局所脳血流量値低下を認め、小脳血流の左右差と中小脳脚幅の左右差は正の相関を示した。

⑦生体試料研究の基盤整備

検体収集に関し、近畿大学病院および近畿大学脳神経内科における実施体制の構築を行った。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としては、超遠心法により血液エクソソームを効率よく単離・精製できることを確認した。血清から得られたエクソソーム画分には、血液凝固の過程で放出されたと考えられる血小板由来小胞が多く混入することが明らかとなった。血清と血漿の違いが血液エクソソームの解析結果に影響を与える可能性が示唆された。

⑧既存レジストリの拡充整備

運動失調症の患者登録・自然歴調査のためのコンソーシアム J-CAT を構築し、必要な臨床情報を伴う患者登録、遺伝子検査による診断精度の向上、重要な病型の前向き自然歴研究、遺伝子診断未確定における分子遺伝学的研究を行った。AMED 難治性疾患実用化事業と連携して、J-CAT 登録診断確定例 140 例に対する電話インタビューによる前向き自然歴調査を開始した。J-CAT 登録 SCA6・SCA31 症例に対する連携産学官前向き自然歴研究 J-CAT PRIME を開始した。

Hokkaido Rare-disease Consortium for MSA(HoRC-MSA)の登録症例のうち、MSA criteria の追加情報が確認可能であった 65

名と対照群 25 名について新旧診断基準項目を検討した。旧基準で Possible の判定であった症例のうち 33%は、MDS criteria ではより確実度の高い Clinically Established に該当した。初回評価時点の臨床情報を用いると、MDS criteria では感度 92.3%、特異度 96.0%、陽性的中率 98.3%であった。旧基準においては、感度 100.0%、特異度 76.0%、陽性的中率 91.5%であり、有意差をもって MDS criteria のほうで特異度が高かった($p=0.027$, $\chi^2=4.9$)。一方、MDS criteria の支持的所見を欠いた症例や、自律神経障害が目立たない症例では MDS criteria を満たさない例も散見された。

研究により得られた成果の今後の活用・提供：

①小児例を含めた実態調査

小児期発症の小脳失調症状を呈する場合、小脳低形成か小脳萎縮かが画像診断だけでは判断困難なことが多い。遺伝子解析によって、半数以上で原因診断可能となった。予後予測だけでなく、治療に直結することもあるので、積極的な遺伝子解析を行うべきである。また臨床医が遺伝子解析にアクセスしやすくなるように検査体制を整えるべきである。

純粋小脳型の脊髄小脳変性症には遺伝学的にも診断のつかない例を含めて複数の疾患が含まれる。多数例を占める SCA31 においては、従来注目されていない、複視、外眼筋麻痺が認められた。この点は今後の診療ガイドライン改定時に反映を行いたい。

東北大学にて新規に同定した CANVAS 例は、既報と比較して前庭反射消失を伴わない一方で運動ニューロン疾患としての側面が強調された。また横浜市立大学での CANVAS 剖検例検討でも、ACAGG リピートを持つ症例では運動神経細胞脱落が認め

られることが明らかとなった。CANVAS における運動ニューロン障害の病的意義や早期症状としての重要性に注意していく必要性がある。

RFC1 遺伝子の病的リピート異常伸張に伴う遺伝性神経疾患は非常に多様であり、CANVAS や小脳失調症以外にも感覚ニューロパチーや慢性咳嗽などが見られ、それらを包括して RFC1 遺伝子関連スペクトラム障害という名称が使用されるようになってきている。小脳失調症と CMT においては (AAGGG)_{exp}/(AAGGG)_{exp} の症例で発症年齢が低い傾向を認めた。また表現型とリピートモチーフの解析ではリピートモチーフが表現型を決定する因子ではないことが推測された。これらの知見は 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である。

MSA 症例の第一度近親者に PD 症例が存在する家系が見出され、両疾患の遺伝的な危険因子の共通基盤が存在する可能性が示唆された。

多系統萎縮症の告知について、多くの医師が多系統萎縮症の病名告知や突然死リスクの説明に困難を感じており、告知に関する更なる議論や指針が必要である。患者・家族への配慮と説明責任の間で葛藤を感じており、医師のストレスコーピングや倫理的議論の成熟も重要である。

脳へモジデリン沈着症の難病指摘および診断指針の公表により本疾患の認知は確実に高まっている。各患者への診療体制の充実が期待されているが、未だ不十分なところもあり、さらなる本疾患の周知により患者へのサポート充実が必要である。

②発症前診断、早期診断システムの確立 本邦の免疫介在性小脳性運動失調症例の

一部で Sez6l2 抗体が陽性である。免疫介在性小脳性運動失調症 (ACA) の頻度は後方視的検査では稀であったが、診断困難例も多いと考えられる。診断方法や診断基準の確立や、自然歴や治療効果の情報を収集することを目的としたレジストリ構築が望まれる。

ISA や IDCA と診断される患者において、自己免疫病態を有する患者がいることを示した。これらの患者を対象にした臨床試験「特発性小脳失調症に対する免疫療法の有効性及び安全性を検証するランダム化並行群間試験」を進めている。

機械学習法 (RSF 法) による、CAG リピート数と発症年齢予測は、従来法よりも高い精度で未発症者の発症予測を可能とした。これは遺伝カウンセリングや、未発症キャリアに対する治験介入に有用と期待される。

③失調全般および疾患毎の症状評価方法の確立

IDCA、SCA6、SCA31、MSA-C の 4 病型を対象に問診を重視したアンケートによる多施設共同の前向き自然歴調査を開始した。データの収集と解析を続けていく。

ARCA2 に低リン血症を合併した 1 例を経験した。低リン血症は種々の疾患で予後不良因子として知られ、重症例 (<2.0mg/dl) では、潜行性に筋力低下や骨代謝以上を呈するため、臨床的に症状が明らかでなくとも治療が推奨される。低リン血症を合併した ARCA2 は今までに報告がなく、本例は ADCK3 遺伝子異常による臨床症状の新たな側面を示唆する可能性がある。治療困難な疾患群として知られる遺伝性小脳失調症において、部分的に治療可能な ARCA2 は臨床医にとって重要な疾患である。

④欧米研究組織との連携を強化し、国際治験推進の基盤作り

DRPLA, 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。メイヨークリニックとの国際共同研究で、SCA3 を髄液、血清で測定することを可能とし、その治験に向けて大きな成果となった。

⑤既存の薬物療法、リハビリテーション療法、進行期治療方法の標準化

SCA42 の病態機序解明を進めている。シナプス形成異常や電気生理学的異常を改善させる候補薬剤のスクリーニング系を構築する予定である。

短期集中リハビリテーション治療によって運動失調や ADL が改善することは数多く報告されているが、各病型で治療効果が異なるかどうかは不明であった。本研究は、短期集中リハビリテーション治療によって各病型で運動失調の改善度は異なるが、ADL の改善度はほぼ同等となる可能性を示した。

本試験で HAL®腰タイプを用いた在宅運動療法の有効性と安全性を評価し、今後さらに効率的な在宅運動療法に向けた基盤を構築していく。

MSA 患者において、人工呼吸器治療は突然死のリスクを減少させ、生存期間を延長させる可能性が示唆された。一方で、人工呼吸器を装着する際の ADL は大きく低下しており、突然死も完全には予防できない。人工呼吸器治療は、延命効果だけではなく QOL や ADL も含めた倫理的な観点からも検討すべきである。

AJA030 治験では、主要評価項目である SARA「合計」スコアの変化量において、有意ではなかったが傾向差が認められ、脊髄小脳変性症に対する被験薬 (AJA030 実薬) 投与の有効性が示唆された。ただし、実薬群

に重篤な副作用が発現していることから、被験薬（AJA030 実薬）の投与においては安全性には充分注意する必要がある。次相の治験に向けた準備を進めていく。

遺伝性痙性対麻痺モデルマウスのデータを更に蓄積して病態メカニズムの解明や、治療法の開発に繋げたい。また本試験で用いた薬剤 X は、すでにヒトでの安全性や薬物動態の試験が済んでいる薬剤であるため、**drug repositioning** としてヒトでの臨床試験を行いたい。

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

SUDOSCAN は MSA と SCA の鑑別に有用であることが示唆された。他の自律神経障害がない患者でも発汗低下があり、従来の自律神経評価に発汗検査を加えることで、より早期から MSA の自律神経障害を検出できる可能性がある。また、足底 ESC は MSA のバイオマーカーとして利用できる可能性があり、経時的な変化について検討していく予定である。

脊髄小脳変性症の病型別の予後を明らかにすることは、今後の新たな治療薬の評価、介護計画を立案する上で極めて重要である。本研究は、全国規模で集積された症例を用いて登録から最長 10 年間の予後を評価できるデータベースを用いて病型別に歩行不能をアウトカムとして、予後因子を明らかにし得た。

MSA の早期診断に資する個別解析可能な脳容積画像方法の開発では、iVAC を軸として企業連携を進め、国際共同研究の準備に入った。また MSA における髄液 5-HIAA (セロトニン代謝物) と病態の関連を検討では、5-HIAA の低下が、自律神経不全、ADL の低下、振戦、体幹症状と関連する可能性を示し

た。

診断基準を満たさず、小脳失調のみを呈する初期 MSA-C の診断において、中小脳脚幅の左右差と橋の局所脳血流量値低下は、早期介入を促す上で臨床的に有用であると考えられる。

⑦生体試料研究の基盤整備

これまでに構築した検体収集体制に則り、運動失調症患者の検体収集を進める。また、患者検体を用いた血液エクソソームの解析を進める。

⑧既存レジストリの拡充整備

J-CAT は運動失調症の分子疫学解明・病型別前向き自然歴確立・早期鑑別診断指標の抽出・自己免疫性小脳失調症の診断支援に有効に活用されている。今後 J-CAT を基盤として運動失調症の医療水準、患者 QOL の向上に資する研究を推進する。

HoRC-MSA の解析では、MDS criteria は発症初期、進行期においても大きく感度や特異度が低下することはなく、むしろ特異度は上昇した。これからの病態修飾療法の臨床試験での対象選択等において有用性の高い診断基準であると考ええる。同レジストリの運営を継続していく。

研究成果の刊行に関する一覧表
別添 5 のとおり

研究成果による知的財産権の出願・取得状況
該当なし