

令和4年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）  
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

- 1) ポリグルタミン病に対する蛋白質凝集阻害薬の第Ⅱ相試験
- 2) 機械学習法を用いたポリグルタミン病発症予測

研究分担者 小野寺 理 新潟大学 脳研究所 脳神経内科  
研究協力者 畠野雄也、石原 智彦 同上

#### 研究要旨

- 1) ポリグルタミン病に対する L-アルギニンの有効性と安全性を評価する第Ⅱ相試験（AJA030-002）を実施した。試験薬 L-アルギニン投与群ではプラセボ群と比較して主要評価項目「48 週後の SARA 合計スコアのベースラインからの変化量」にて有意ではないものの傾向差が得られた（ $P=0.0582$ ）。
- 2) 機械学習法を用いたポリグルタミン病発症予測を行った。機械学習法では従来法よりも高い精度の発症予測が可能となった。

#### A. 研究目的

1) ポリグルタミン病は、原因遺伝子中のCAGリピート異常伸長由来のポリグルタミン鎖により引き起こされる。同蛋白質は単量体から構造変化を起こし、不溶性の重合体を形成する（図）。この蛋白質の構造変化に影響を与え、ネイティブ構造の蛋白質を安定させる低分子を化学シャペロンとよぶ。我々はアッセイ系による網羅的なスクリーニングおよび動物実験を通じて、化学シャペロン作用による治療候補薬としてL-アルギニンを見出した（Minakawa EN. et al. Brain. 2020）。

本研究ではポリグルタミン病に対する医師主導試験を実施し、同疾患に対する試験薬の有効性、安全性を検討する。

2) ポリグルタミン病の発症年齢はそのCAGリピート数と強い相関を示す。従来は生存解析法による発症年齢予測が行われてきた。我々はより正確な予測を行うために機械学習法を用いた発症年齢予測を実施した。

#### B. 研究方法

1) 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デザインはプラセボ対照二重盲検無作為化群間比較試験（医師主導、第Ⅱ相試験）であり、新潟大学、大阪大学、東京医科歯科大学、国立精神・神経医療研究センター、近畿大学の5施設で実施している。対象は脊髄小脳失調症6型（SCA6）の成人例である。症例数は被験薬群20例、対照薬群20例である。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）である。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である。

2) 当科にて遺伝子検査を実施したSCA3 292例、DEPLA 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。（倫理面への配慮）

1) 本試験は、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則に留意し、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律、同施行令、同施行規則、GCP省令、GCP省令に関連する通知、試験実施計画書を遵守して実施している。また本試験の実施に先立ち、本学試験審査委員会による審査を受けている。

2) 本研究は遺伝子倫理審査委員会による審査を受けている。

#### C. 研究結果

1) 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。また、経過中、一貫して実薬群におけるベースラインからの変化量はプラセボを上回った（図1）。

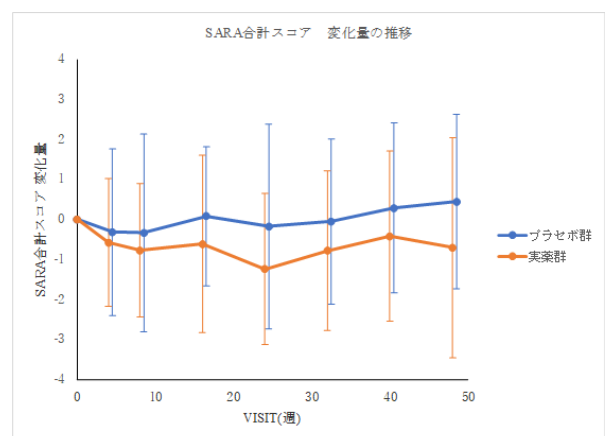


図1 48週を通じたSARA合計スコアの変化量 (FAS)

2) 従来のパラメトリック生存解析法と比較して、機械学習法 (RSF) による発症年齢予測は、複数の評価スケール (RMSE、MAE、Integrated brier score) において高精度であった。解析により、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 (図2 in press)。

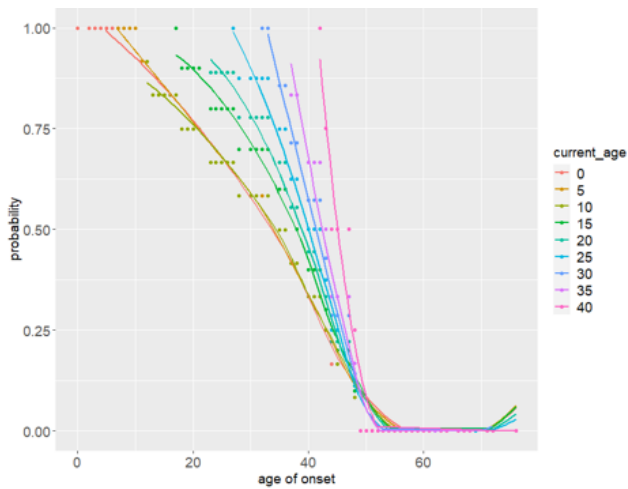


図2：発症確率予測グラフ

#### D. 考察

1) 本治験はポリグルタミン病の病態機序に着目した新たな治療法の開発を目的としている。本治験は医師主導治験であり、限られた症例数で効果判定を行う必要があることから、本邦での症例数が比較的多く、症例の重症度の差異が少ないSCA6を対象とした。

本治験では有意差の獲得に至らなかったものの、症例数を増やした次相の治験にて良好な結果がえられる可能性がある。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%とすると、各群41例であった。

L-アルギニンには既に他疾患において臨床使用されているものである。このため開発費、安全性の検

討面において優位性がある (ドラッグリポジショニング)。また想定される機序は、ポリグルタミン蛋白の構造変化に対する化学シャペロン効果である。このことは、治療効果がSCA6にとどまらず、広くポリグルタミン病全般を対象としうることを意味する。実際、マウスを用いた実験では、脊髄小脳変性症1型、DRPLAといった、SCA6以外の脊髄小脳変性症モデルに対し、有効性が確認されている。

2) SCA3、DRPLAに対する機械学習法を用いて、発症年齢予測を実施した。現在の年齢からの正確な発症年齢予測は、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への応用が期待される。本解析の精度をより高めるためには、国内外のデータベースと協力し、解析症例数を増やしていくことが重要となる。

#### E. 結論

1) 治験実施期間中に全症例の観察期間を終了し、統計解析を実施した。L-アルギニンの有用性が示唆される結果を得ており、第Ⅲ相治験の実施にむけ、企業との交渉を続ける。

2) 脊髄小脳変性症の正確な発症予測は、保因者の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。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. A machine learning approach for prediction of the age-specific probability of SCA3 and DRPLA by survival curve analysis, Yuya Hatano, Tomohiko Ishihara, Sachiko Hirokawa, and Osamu Onodera. *Neurology genetics* (In Press)

##### 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 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

Sez6l2抗体を中心とした自己免疫性小脳失調症に関する研究

研究分担者 矢部一郎 北海道大学大学院医学研究院 神経病態学分野 神経内科学教室

研究要旨

われわれは2014年に自己免疫性小脳失調症（autoimmune cerebellar ataxia：ACA）例でSez6l2抗体を同定し、2018年にその病原性機序を示した。現在本邦よりの依頼検体の測定を行っており、新たに1例を同定とした。また現在本邦におけるACAのレジストリ作成を試みている。

A. 研究目的

われわれは2014年に自己免疫性小脳失調症（autoimmune cerebellar ataxia：ACA）例でSez6l2抗体を同定し、2018年にその病原性機序を示した。2020年にDalmauらは、Sez6l2抗体はIgG1とIgG4分画に含まれることと、既知抗体未同定の自己免疫性小脳失調症のなかに同抗体陽性例が4.2%存在することを報告し、“Sez6l2 autoimmunity”という疾患概念を提唱した。近年海外から、Sez6l2抗体陽性を根拠としてリツキシマブを含む免疫治療を実施した症例報告が蓄積されつつある。われわれは昨年の本会議において、本邦でさらに2例のSez6l2抗体陽性例を見出したことを報告した。2022年にACA診断基準案を提唱し、Sez6l2抗体もその診断基準案に包含されている。本年は、①新たに同定されたSez6l2抗体陽性例の報告、②ACAレジストリ構築の基礎資料とすべく、単一施設におけるACAの頻度の検討、③既知の抗体陰性例検体を用いた新規抗原同定の試み、の3点に関して現時点での進捗を報告とする。

B. 研究方法

①本年もSez6l2抗体測定依頼を継続し、現在までACA疑い171例とコントロール115例をfixed CBA法を用いて測定した。また、②北海道大学神経内科における2002年4月～2022年3月の20年間におけるACAの頻度を後方視的に検討した。

（倫理面への配慮）

北海道大学病院倫理審査承認(019-0261, 022-0254)

C. 研究結果

①新規にSez6l2抗体陽性例を1例同定した。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症例である。小脳性運動失調は発症後3ヶ月で著明に増悪した。また錐体外路症状も伴っていた。脳MRI

では軽度の小脳萎縮を認めるのみで、DaTSCAN<sup>®</sup>や心筋MIBGシンチグラフィは正常であった。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。②北海道大学神経内科において、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例だった。③VGCC抗体を含む既知抗体陰性で、免疫療法に反応した免疫介在性小脳性運動失調症例からCACNA1Aを新規抗原として同定した。

D. 考察

本邦において4例目のSez6l2抗体陽性例を同定した。その病原性機序について今後さらに検討する。また、単一施設での免疫介在性小脳性運動失調症は20年間で15例と稀であったが、Sez6l2抗体を含め数多の病原性自己抗体が存在することもあり、免疫介在性小脳性運動失調症の診断は困難であることが多いことから、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。また、IgGクラス4分画と考えられる抗体に関しては生物製剤の使用の検討も今後視野にいった臨床研究が実施されることが求められる。これらの実現と伴に、迅速な診断と治療介入を行うために網羅的な抗体同定・スクリーニング方法の開発も急がれる状況にある。

E. 結論

本邦におけるSez6l2抗体陽性を含む自己免疫性小脳失調症の診断基準確立が望まれる。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

・矢口、矢部 Sez6l2抗体と小脳性運動失調症 第63回神経学会学術大会 シンポジウム

・矢口、矢部 治療可能な神経疾患としての自己免疫性小脳失調症～早期診断・早期治療を目指して  
～ 第40回日本神経治療学会学術集会

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
3. その他  
なし

多系統萎縮症の新診断基準 MDS criteriaについての検討

研究分担者 矢部一郎 北海道大学大学院医学研究院 神経病態学分野 神経内科学教室

研究要旨

2022年に提案された多系統萎縮症の新診断基準の有用性を検討した。北海道で継続しているレジストリ研究 HoRC-MSA のデータを活用し、新診断基準への適合性を調査したところ、旧基準と比較して新基準は発症初期、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。今後の臨床試験での対象選択等において有用性が高いと考えられた。

A. 研究目的

2022年に Wenningらによって多系統萎縮症(MSA)の新たな診断基準(MDS criteria)が提案された。MDS criteriaにおいては、Clinically Established MSAが設定されたことにより特異度が上がるとともに、Clinically Probableが設定されたことで感度も上がるといわれている。北海道では2014年からHokkaido Rare-disease Consortium for MSA(HoRC-MSA)が稼働し、年1回縦断的に従来の診断基準であるMSA second consensus statement(旧基準)や症状評価スケールなどの臨床情報を記録集積している。今回われわれはHoRC-MSA患者臨床情報を用いてMDS criteriaの有用性について検討した。

B. 研究方法

HoRC-MSAに登録されているMSA患者のうち、MRIや継続して臨床症状評価などの追加情報が集積された症例を抽出した。また対照群として、MSAの類似疾患(PD、DLB、PSP)の患者のうち、自律神経症状や小脳症状を伴っている患者の臨床情報を用いた。これらにおいて、旧基準とMDS criteriaについて、その感度と特異度を比較検討した。なお、本研究では旧基準においてprobable MSAもしくはpossible MSAに該当する患者で、かつMSAとして典型的画像所見を伴い、他疾患を否定できるものをMSA確定診断例と定義した。MDS criteriaについては、Clinically Established、Clinically Probable、Possible Prodromalまでを含めて評価した。

(倫理面への配慮)

北海道大学病院自主臨床研究（自013-0208）

C. 研究結果

2014年11月から2022年10月までにHoRC-MSAに登録された累計234名の診断基準に関する臨床情報や日常生活動作等の基本情報を確認した。このうち追加情報を確認可能であった65名と対照群25名について各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。これはMDS criteriaで起立性低血圧の基準が緩和されたことによる。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。また直近時の評価を用いると、感度95.4%、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のほうが特異度が高かった( $p=0.027$ ,  $\chi^2=4.9$ )。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。

D. 考察

MDS criteriaでは旧基準よりも多くの臨床情報の確認が必要となるが、PossibleからClinically Establishedへ診断確実度が上がる症例も多い。一方で、Possible Prodromalの基準に関して、検査アクセスの向上やバイオマーカーの検証が必要である。

E. 結論

旧基準と比較して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い、むしろ特異度は上昇することから、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られる。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

Masaaki Matsushima, et al. Epidemiological study of multiple system atrophy in Hokkaido: data from HoRC-MSA project 2014-2021. 第63回日本神経学会学術大会（東京）. 2022年5月18日

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

## CANVAS 一家系の臨床遺伝学的解析

研究分担者 青木正志 東北大学大学院医学系研究科 神経内科学分野

研究協力者 割田 仁, 鈴木直輝 同上

井泉瑠美子, 新堀哲也, 青木洋子 東北大学病院 遺伝科

大矢 寧 国立精神神経医療研究センター病院 脳神経内科

中野美佐 市立吹田市民病院 脳神経内科

### 研究要旨

多系統障害型脊髄小脳変性症として近年疾患概念が確立された CANVAS (cerebellar ataxia, neuropathy, vestibular areflexia syndrome) は、多彩な臨床症状を呈しうる神経変性疾患であることから未診断例も相当程度見込まれる中、その多様性の全容は明らかとなっていない。本研究では、CANVAS が疑われる1家系において ACAGG のホモ接合性伸長を確認し、リピート構造の安定性および運動ニューロン疾患としての側面を明らかにした。

### A. 研究目的

小脳性運動失調、末梢神経障害、および前庭反射消失を三徴とする常染色体潜性遺伝性疾患の原因が近年明らかとなり、CANVAS として疾患概念が確立された (Cortese A ら, *Nat Genet.* 2019)。当科にて新たに CANVAS の診断に至った1家系について、その臨床・病理・遺伝学的特徴を明らかにする。

### B. 研究方法

有痛性筋痙攣にて発症した後、発作性乾性咳嗽、小脳失調、感覚性軸索性末梢神経障害を呈した1家系同胞3例（いずれも罹患者）を対象とする。

(1) 罹患者3名、家系内非罹患者5名に協力を得て、末梢血単核球由来 DNA 試料を用いてエクソーム解析、RFC1 遺伝子リピート領域の short-flanking PCR、repeat-primed PCR、サザンブロット、Sanger 法にて CANVAS 関連リピート伸長の有無を判定した。

(2) 同一リピートを呈する既報と本罹患者3名の臨床病理学的特徴を比較検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」制定前に東北大学大学院医学系研究科倫理委員会にて承認を得ており、旧指針すなわち「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」および「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を順守して実施された。

### C. 研究結果

エクソーム解析では罹患者に共通する疾患関連レアバリエントが抽出されなかった。RFC1 遺伝子 intron 2 の short-flanking PCR では罹患者3名のみ増幅がなされなかった。また repeat-primed PCR では、AAGGG の伸長はなく、ACAGG の伸長が確認され、long PCR による Sanger 法でも同配列を確認できた。以上より、罹患者3名に ACAGG のホモ接合性伸長

を見出した。サザンブロットにて罹患者3名及び、家系内ヘテロ接合性変異保有者2名における、同配列伸長はいずれも約 1000 リピート長で、アレル間・世代間・同胞間でほぼ一定と易伸張性は確認されなかった。

罹患者3名の経過および臨床症状は近似しており、初発症状は有痛性筋痙攣（20-40代 下腿・体幹部）、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）が続く。55-59歳時の診察においては（以下、3例中）、眼振（2例）、構音障害（1例）、遠位筋萎縮（2例）、姿勢時手指振戦（2例）、Romberg 徴候（2例）、腱反射減弱～消失（3例）、遠位優位感覚障害（3例）、線維束性収縮（1例）、睡眠時無呼吸（2例）を認め、認知機能障害、内耳関連徴候は認めなかった。感覚神経活動電位と体性感覚誘発電位は、3例とも導出困難で、腓腹神経生検にて大径線維を中心に有髄線維が著減する（1,420-2,253/mm<sup>2</sup>）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（150-600 IU/L）しており生検骨格筋では慢性神経原性変化を認めていた。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。

長期追跡可能であった1名においては、約20年の臨床経過の中途において、初期症状の増悪に加え、下肢遠位浮腫・うっ滞性皮膚炎・潰瘍・凍瘡、便秘、排尿障害などの多岐に及ぶ自律神経障害や両下肢痙攣の出現がみられている。神経伝導検査において複合運動活動電位は正常でありながら、F波の導出率の低下を認め、脊髄前角細胞や錐体路レベルでの障害が示唆される。

### D. 考察

ACAGG リピートによる CANVAS はアジア人に比較的多く報告されており (Scriba CK ら, *Brain.*

2020 ; Miyatake S ら, *Brain*. 2022) 、AAGGG リピートに比して運動ニューロン障害は高頻度である。既報と比較すると、本家系は比較的若年期に有痛性筋痙攣で発症している点に特徴があり、遠位筋萎縮、線維束性収縮、骨格筋神経原性変化、F 波導出率低下、長期経過における錐体路徴候より、運動ニューロン疾患としての側面を有する。

同胞 3 名において観察された臨床病理所見は均一で、リピート長は比較的安定して伝達されている。両アレルにリピートを有する場合の浸透率は高く推測されるが、ヘテロ接合性変異保有者が無症候であるか、軽度の運動ニューロン障害を呈する可能性があるか、追加の臨床遺伝学的解析を要する。

## E. 結論

CANVAS の診断に至った 1 家系について、その臨床・病理・遺伝学的特徴の一端が明らかとなった。今後、当該リピート異常伸長が多系統の神経障害を惹き起こす機序や運動ニューロンに対する病的意義を明らかとするため、さらなる解析を加え病態説明をめざす。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Shijo T, Suzuki N, Warita H, Kawauchi Y, Mitsuzawa S, Ikeda K, Izumi R, Ono R, Ohno A, Toyoshima M, Harada R, Kuroda H, Kato M, **Aoki M**. Patients with lower limb-onset ALS who have a longer duration from onset to diagnosis have a better prognosis. *Neurol Clin Neurosci* 2022; 10: 239- 244.

Ishigakii K, Ikeda R, Suzuki J, Hirano-Kawamoto A, Ohta J, Kato K, Izumi R, Suzuki N, **Aoki M**, Kawase T, Katori Y. Patulous Eustachian Tube Patients With Oculopharyngeal Muscular Dystrophy. *Otol Neurotol* 2022; 43(4): e442-e445.

Akaishi T, Himori N, Takeshita T, Misu T, Takahashi T, Takai Y, Nishiyama S, Kaneko K, Fujimori J, Ishii T, **Aoki M**, Fujihara K, Nakazawa T, Nakashima I. Follow-up of retinal thickness and optic MRI after optic neuritis in anti-MOG antibody-associated disease and anti-AQP4 antibody-positive NMOSD. *J Neurol Sci* 2022; 437: 120269.

Mitsui S, Otomo A, Sato K, Ishiyama M, Shimakura K, Okada-Yamaguchi C, Warabi E, Yanagawa T, **Aoki M**, Shang HF, Hadano S. SQSTM1, a protective factor of SOD1-linked motor neuron disease, regulates the accumulation and distribution of ubiquitinated protein aggregates in neuron. *Neurochem Int* 2022; 158: 105364.

Kubota T, Sugeno N, Sano H, Murakami K, Ikeda K, Misu T, **Aoki M**. The Immediate Onset of Isolated and Unilateral Abducens Nerve Palsy Associated with COVID-19 Infection: A Case Report and Literature Review. *Intern Med* 2022; 61(11): 1761-1765.

Suzuki N, Nishiyama A, Warita H, **Aoki M**. Genetics of amyotrophic lateral sclerosis: seeking therapeutic targets in the era of gene therapy. *J Hum Genet* 2023; 68(3): 131-152.

Akaishi T, Ishii T, **Aoki M**, Nakashima I. Calculating and Comparing the Annualized Relapse Rate and Estimating the Confidence Interval in Relapsing Neurological Diseases. *Front Neurol* 2022; 13: 875456.

Takahashi T, Li Y, Chen W, Nyasha MR, Ogawa K, Suzuki K, Koide M, Hagiwara Y, Itoi E, Aizawa T, Tsuchiya M, Suzuki N, **Aoki M**, Kanzaki M. RSPO3 is a novel contraction-inducible factor identified in an "in vitro exercise model" using primary human myotubes. *Sci Rep* 2022; 12(1): 14291.

Nishiyama S, Wright AE, Lotan I, Mikami T, Paul F, **Aoki M**, Levy M. Upregulated complement receptors correlate with Fc gamma receptor 3A-positive natural killer and natural killer-T cells in neuromyelitis optica spectrum disorder. *J Neuroinflammation* 2022; 19(1): 296.

Genge A, Pattee GL, Sobue G, **Aoki M**, Yoshino H, Couratier P, Lunetta C, Petri S, Selness D, Bidani S, Hirai M, Sakata T, Salah A, Apple S, Wamil A, Kalin A, Jackson CE. Oral edaravone demonstrated a favorable safety profile in patients with amyotrophic lateral sclerosis after 48 weeks of treatment. *Muscle Nerve* 2023; 67(2): 124-129.

Akaishi T, Ishii T, Nakaya N, Nakamura T, Kogure M, Hatanaka R, Itabashi F, Kanno I, **Aoki M**, Hozawa A. White blood cell count profile in patients with physical complaints without known causes. *SAGE Open Med* 2022; 10: 20503121221105328.

Shinohara M, Yokoi K, Hirayama K, Kanno S, Hosokai Y, Nishio Y, Ishioka T, Otsuki M, Takeda A, Baba T, **Aoki M**, Hasegawa T, Kikuchi A, Narita W, Mori E, Suzuki K. Mirror writing and cortical hypometabolism in Parkinson's disease. *PLoS One* 2022; 17(12): e0279007.

- Yamamoto N, Ikenouchi H, Takai Y, Endo K, **Aoki M**. Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody-Associated Disease With False-Positive Results in SARS-CoV-2 Antigen Tests: A Case Report. *Cureus* 2022; 14(11): e31514.
- Ohyama-Tamagake A, Kaneko K, Itami R, Nakano M, Namioka Y, Izumi R, Sato H, Suzuki H, Takeda A, Okazaki Y, Yatsuka Y, Abe T, Murayama K, Sugeno N, Misu T, **Aoki M**. Adult-onset Leigh Syndrome with a m.9176 T>C Mutation Manifested as Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndrome. *Intern Med* 2022 Dec 21. doi: 10.2169/internalmedicine.0773-22. *Epub ahead of print*.
- Sandhya P, Akaishi T, Fujihara K, **Aoki M**. A novel association of osmotic demyelination in Sjögren's syndrome prompts revisiting role of aquaporins in CNS demyelinating diseases: A literature review. *Mult Scler Relat Disord* 2023; 69: 104466.
- Kubota T, Hosaka T, Ando D, Ikeda K, Izumi R, Misu T, Warita H, **Aoki M**. Spinal Cord Infarction in an Adolescent with Protein S Deficiency: A Case Report and Literature Review. *Intern Med* 2023 Jan 12. doi: 10.2169/internalmedicine.0153-22. *Epub ahead of print*.
- Shijo T, Ikeda R, Suzuki N, Ohta J, Suzuki J, Hirano-Kawamoto A, Kato K, Ikeda K, Izumi R, Mitsuzawa S, Warita H, Kato M, **Aoki M**, Katori Y. Videofluoroscopic Dysphagia Scale as an Additional Indicator of Gastrostomy in Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis with Dysphagia. *Tohoku J Exp Med* 2023 Jan 26. doi: 10.1620/tjem.2023.J005. *Epub ahead of print*.
- Nyasha MR, Chen W, Wang H, Yaoita F, **Aoki M**, Nagatomi R, Kanzaki M. Effects of CX3CR1 and CXCR2 antagonists on running-dependent intramuscular neutrophil recruitments and myokine upregulation. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2023 Mar 1. doi: 10.1152/ajpendo.00196.2022. *Epub ahead of print*.
- Yamazaki N, Hasegawa T, Ikeda K, Miyata A, Osawa SI, Niizuma K, Kanno S, Tominaga T, **Aoki M**. Olfactory Dysfunction, an Often Neglected Symptom of Hydrocephalus: Experience from a Case of Late-Onset Idiopathic Aqueductal Stenosis. *Case Rep Neurol* 2023; 15(1): 41-47.
- Minamiyama S, Sakai M, Yamaguchi Y, Kusui M, Wada H, Hikiami R, Tamaki Y, Asada-Utsugi M, Shodai A, Makino A, Fujiwara N, Ayaki T, Maki T, Warita H, **Aoki M**, Tomonaga K, Takahashi R, Urushitani M. Efficacy of oligodendrocyte precursor cells as delivery vehicles for single-chain variable fragment to misfolded SOD1 in ALS rat model. *Mol Ther Methods Clin Dev* 2023; 28: 312-329.
- Umezawa G, Hasegawa T, Ikeda K, Saito G, **Aoki M**. Dramatic Responses to Low-Dose Pramipexole in Painful Legs and Moving Toes Syndrome. *Cureus* 2023; 15(2): e34763.
- 望月秀樹, **青木正志**, 池中建介, 井上治久, 岩坪威, 宇川義一, 岡澤 均, 小野賢二郎, 小野寺理, 北川一夫, 齊藤祐子, 下畑享良, 高橋良輔, 戸田達史, 中原 仁, 松本理器, 水澤英洋, 三井 純, 村山繁雄, 勝野雅央, 日本神経学会将来構想委員会. 脳神経疾患克服に向けた研究推進の提言 2020、各論(方法論別) 臨床神経学 2022; 62(6): 429-442.
- 望月秀樹, **青木正志**, 池中建介, 井上治久, 岩坪威, 宇川義一, 岡澤 均, 小野賢二郎, 小野寺理, 北川一夫, 齊藤祐子, 下畑享良, 高橋良輔, 戸田達史, 中原 仁, 松本理器, 水澤英洋, 三井 純, 村山繁雄, 勝野雅央, 日本神経学会将来構想委員会. 脳神経疾患克服に向けた研究推進の提言 2020、各論(疾患群別). 臨床神経学 2022; 62(6): 443-457.
- 青木正志**. 難治性疾患(難病)を学ぶ 筋萎縮性側索硬化症(ALS). 遺伝子医学 2022; 12(3): 114-121
- 青木正志**, 高橋俊明. 【遺伝性神経・筋疾患-診療と研究の最前線】 ミオパチー,筋ジストロフィーの病態・診断・治療法開発 Dysferlin 遺伝子異常に伴う筋ジストロフィー Dysferlinopathy. 医学のあゆみ 2022; 283(10): 983-987.
- 割田 仁, **青木正志**. 【革新脳と関連プロジェクトから見えてきた新しい脳科学】 ヒト疾患研究 b)神経変性疾患 iPS 細胞技術を用いた ALS の病態解析. 生体の科学 2022; 73(5): 474-475.
- 井泉瑠美子, 鈴木直輝, **青木正志**. 【炎症性筋疾患に関する最新の知見】 封入体筋炎. 臨床免疫・アレルギー科 2022; 78(4): 430-437.



金子仁彦, 浪岡靖弘, 大山綾音, 高井良樹, 檜森紀子, 中澤 徹, 三須建郎, **青木正志**. 再発後早期に eculizumab を導入した抗アクアポリン 4 抗体陽性視神経脊髄炎の 2 例. 神経治療学 2022; 39(4): 731-735.

高井良樹, 三須建郎, 藤原一男, **青木正志**. 多発性硬化症・視神経脊髄炎の治療トレンド最前線 Myelin oligodendrocyte glycoprotein 抗体関連疾患の治療 現状と課題. 神経治療学 2022; 39(3): 282-288.

**青木正志**, 高橋俊明. 【日本発の神経疾患-発見の歴史からのメッセージ】 遺伝性疾患 三好型遠位型筋ジストロフィー 原因究明の歴史. Clinical Neuroscience 2023; 41(1): 119-121.

鈴木直輝, 割田 仁, **青木正志**. 【骨格筋のすべて-メカニズムからサルコペニアまで】 筋症状を伴う疾患 筋萎縮性側索硬化症-骨格筋の症状と分子病態. Clinical Neuroscience 2023; 41(2): 256-259.

**青木正志**, 西山亜由美, 割田 仁. 【ALS ーどこまでわかり, どこまで治るか】 原因と発症機序 SOD1. Clinical Neuroscience 2023; 41(3): 334-337.

## 2. 学会発表

池田謙輔, 四條友望, 鈴木直輝, 割田 仁, 川内裕子, 光澤志緒, 井泉瑠美子, 黒田 宙, 加藤昌昭, **青木正志**. ALS 発症から診断までの期間は疾患進行の予測因子となりうる. 第 63 回日本神経学会学術大会 (東京) 2022 年 5 月 18~21 日.

千田圭二, 高田博仁, **青木正志**, 豊島 至, 鈴木義広, 松田 希, 久留 聡. 東北地区スモン患者群における 10 年前と比較した異常知覚の程度の変化. 同上.

齋藤由扶子, 久留 聡, 鷺見幸彦, 島田裕之, 鳥居 剛, **青木正志**, 溝口功一, 南山 誠, 千田圭二, 中嶋秀人, 豊岡圭子, 高橋美枝. スモン検診患者における MCI(Mild cognitive impairment 軽度認知障害)の特徴. 同上.

中村亮一, 中朽昌弘, 熱田直樹, 藤内玄規, 伊藤大輔, 和泉唯信, 橋本里奈, 饗場郁子, 溝口功一, 金井教明, **青木正志**, 柴田 俊, 伊藤千弘, 湯淺知子, 徳井啓介, 川頭祐一, 丹羽淳一, 道勇 学,

勝野雅央, 祖父江元. SOD1-G93S 変異陽性筋萎縮性側索硬化症患者の臨床遺伝学的特徴. 同上.

渡辺源也, 高井良樹, 長根百合子, 久保田智哉, 鶴沢頭之, 川口直樹, 増田眞之, 紺野晋吾, 南尚哉, 寒川 真, 鈴木靖士, 高橋正紀, 鈴木重明, **青木正志**, 槍澤公明. 重症筋無力症における多施設レジストリーデータによる治療目標標準化に向けた検討. 同上.

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, 戸恒智子, 杉村容子, 谷口さやか, 下瀬川 康子, 吉岡 勝, 馬場徹, 大泉英樹, 田中洋康, 割田 仁, 新堀哲也, 武田 篤, 青木洋子, **青木正志**. 病的バリエーションと確定しがたい dysferlin 遺伝子の c.3725G>A(p.R1242H)の検討. 同上.

**青木正志**. ALS 治療の現状とこれから 改訂中のガイドラインについて. 同上.

此松和俊, 神 一敬, 石田 誠, 佐藤志帆, 森下陽平, 曾我天馬, 柿坂庸介, 菅野彰剛, 麦倉俊司, **青木正志**, 中里信和. 扁桃腫大を伴う側頭葉てんかん患者における脳磁図所見の特徴. 第 37 回日本生体磁気学会大会 (札幌) 2022 年 6 月 14~15 日.

菅野直人, 長谷川隆文, 中村貴彬, 石山 駿, 吉田 隼, 武田 篤, **青木正志**. 遺伝性ジストニア DYT28 の口腔粘膜由来ヒストン修飾. 第 16 回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres (東京) 2022 年 7 月 21~23 日.

菊池昭夫, 米田 誠, 長谷川隆文, 松永晶子, 井川正道, 中村貴彬, 江面道典, 馬場 徹, 菅野直人, 石山 駿, 中本安成, 武田 篤, **青木正志**. 多系統萎縮症における血清抗 N 末端  $\alpha$ -エノラーゼ抗体の検討. 同上.

中村貴彬, 菅野直人, 池田健祥, 長谷川隆文, 石山 駿, 吉田 隼, 武田 篤, **青木正志**. Alpha-synuclein affects transcriptome through interacting with BAF complex. 同上.

石山 駿, 長谷川隆文, 小林潤平, 菅野直人, 吉田 隼, 中村貴彬, 江面道典, 菊池昭夫, 武田 篤, **青木正志**. Comprehensive screening and

identification of membrane-associated receptor for  $\alpha$ -synuclein fibrils. 同上.

Zohora Khatun, 小野寺一成, 山口真一, 岡田梨奈, 伊藤卓治, Rashid Muhammad Irfanur, 井上治久, **青木正志**, 岡野栄之, 道勇 学, 岡田洋平. フィーダーフリーの疾患特異的 iPSC を使用した ALS のより効率的な疾患モデルの確立. 第 33 回日本末梢神経学会学術集会 (東京) 2022 年 9 月 9~10 日.

**青木正志**. 希少疾病(難病)患者への薬局薬剤師の関わり 難病診療の課題および治療法の開発. 第 55 回日本薬剤師会学術大会 (仙台) 2022 年 10 月 9~10 日.

高井良樹, 三須建郎, 生田目千尋, 松本勇貴, 小野紘彦, 金子仁彦, 藤原一男, **青木正志**. 腫瘍様炎症性脱髄疾患における病理組織学的分類. 第 34 回日本神経免疫学会学術集会 (長崎) 2022 年 10 月 20~21 日.

黒田 宙, 高井良樹, 金子公彦, 松本勇貴, 生田目千尋, 高橋利幸, 三須建郎, 藤原一男, **青木正志**. 多発性硬化症と MOG 抗体関連疾患における MRI 造影パターンの差異. 同上.

松本勇貴, 三須建郎, 生田目知尋, 高井良樹, 黒田 宙, 藤原一男, **青木正志**. 帯状疱疹症と視神経脊髄炎との関連性の検討. 同上.

生田目知尋, 三須建郎, 阿部陽一郎, 松本勇貴, 高井良樹, 安井正人, **青木正志**. ヒト化 AQP4 発現ラットを用いた NMO-IgG によるアストロサイトパチーの再現. 同上.

小林道雄, 小原講二, 阿部エリカ, 和田千鶴, 芋田 強, 横山絵里子, 原 賢寿, 井上 彩, 島倉奈緒子, 井泉瑠美子, 鈴木直輝, **青木正志**, 西野一三, 石原傳幸, 豊島 至. HSPB8 変異による縁取り空胞を伴うミオパチーの臨床的特徴. 第 9 回筋ジストロフィー医療研究会学術集会 (旭川) 2022 年 10 月 21~22 日.

高橋慎一, 森本 悟, 伊東大介, 伊達悠岳, 岡田健佑, Chyi Muh Chai, 西山亜由美, 鈴木直輝, 平井美和, 加部泰明, 末松 誠, 陣崎雅弘, **青木正志**, 佐藤泰憲, 中原 仁, 鈴木則宏, 岡野栄之. 大

規模レジストリデータベースを活用した ALS 治療(ROPALS 試験)におけるロピニロール塩酸塩の有効性の検証. 第 65 回日本脳循環代謝学会学術集会 (甲府) 2022 年 10 月 28~29 日.

**青木正志**. ALS および希少筋疾患に対する治療法の開発. 日本神経治療学会学術集会 (郡山) 2022 年 11 月 2~4 日.

菅野直人, 長谷川隆文, 中村貴彬, 石山駿, 吉田隼, 佐藤一輝, **青木正志**. 遺伝性ジストニア DYT28 における非侵襲的ヒストン修飾検出法の検討. 同上.

生田目知尋, 三須建郎, 松本勇貴, 小野紘彦, 金子仁彦, 高井良樹, 高橋利幸, 藤原一男, **青木正志**. 抗 myelin oligodendrocyte glycoprotein 抗体関連疾患急性期治療後の経時的障害度と予後の検討. 同上.

松本勇貴, たら澤邦男, 三須建郎, 生田目知尋, 高井良樹, 黒田 宙, 藤原一男, 藤森研司, 伏見清秀, **青木正志**. 多発性硬化症及び視神経脊髄炎患者における入院数及び重症度の経時的変化. 同上.

金子仁彦, 生田目知尋, 松本勇貴, 高井良樹, 三須建郎, 青木正志. COVID19 ワクチン後神経合併症の治療. 同上.

高井良樹, 三須建郎, 生田目知尋, 松本勇貴, 金子仁彦, 高橋利幸, 藤原一男, **青木正志**. 視神経脊髄炎関連疾患の脊髄病変における後根神経障害に対する IL-6 の影響. 同上.

高井良樹, 三須建郎, 藤原一男, **青木正志**. MOG 抗体関連疾患(MOGAD)の臨床と病態 MOGAD の病理と病態. 同上.

渡辺源也, 高井良樹, 長根百合子, 久保田智哉, 鶴沢顕之, 川口直樹, 増田眞之, 紺野晋吾, 南尚哉, 寒川 真, 鈴木靖士, 高橋正紀, 鈴木重明, **青木正志**, 槍沢公明. 重症筋無力症の新たな治療戦略 Minimal Manifestations とは 治療目標の標準化に向けて. 同上.

森本 悟, 高橋慎一, 伊東大介, 伊達悠岳, 岡田健佑, Chai Muh Chy, 西山亜由美, 鈴木直輝, 平井

美和, 加部泰明, 末松 誠, 陣崎雅弘, 青木正志, 佐藤泰憲, 中原 仁, 鈴木則宏, 岡野栄之. 大規模レジストリデータベース(PRO-ACT)を活用した ALS に対するロピニロール塩酸塩の有効性の検証. 同上.

関本聖子, 遠藤久美子, 遠藤 恵, 石橋渚子, 山内悦子, 松本有史, 鈴木直輝, 加藤昌昭, 割田仁, 青木正志. 東北大学病院難病医療連携センターについて. 第 10 回日本難病医療ネットワーク学会学術集会 (東京) 2022 年 11 月 18~19 日.

板橋 泉, 浅黄 優, 四條友望, 鈴木直輝, 坂本美佳, 佐藤貴文, 小澤鹿子, 青木正志, 三木 俊, 中里信和. 筋萎縮性側索硬化症では片側のみで正中神経刺激巨大体性感覚誘発電位を認めることがある. 第 52 回日本臨床神経生理学会学術大会

(京都) 2022 年 11 月 24~26 日.

此松和俊, 神 一敬, 曾我天馬, 柿坂庸介, 青木正志, 中里信和. 発作後心静止を呈したてんかん患者の臨床的特徴. 同上.

曾我天馬, 神一敬, 此松和俊, 柿坂庸介, 青木正志, 中里信和. 光突発反応を呈する焦点てんかん患者の臨床的特徴. 同上.

#### 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

診断基準を満たさない初期のMSA-Cを疑うために有用な画像特徴の検討

研究分担者 池田佳生 群馬大学大学院医学系研究科脳神経内科学分野

#### 研究要旨

小脳失調のみを呈する初期MSA-Cを疑うため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群と、MSA以外の小脳失調症からなるnon-MSA-pc群、パーキンソン病患者からなる対照群と比較した。頭部MRI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面積が小さく、MCP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rCBF値低下を認め、小脳血流の左右差とMCP幅の左右差は有意な正の相関を示した。以上より、発症初期における小脳への求心性回路の解剖学的および機能的左右差がMSA-pcに特徴的な所見であることが示された。これらの神経画像上の特徴は、診断基準を満たさないMSA-C疑いの患者において、早期介入を促す上で臨床的に有用であると考えた。

#### A. 研究目的

多系統萎縮症（MSA）では診断に有用なバイオマーカーが確立していないため、発症初期においては、他のパーキンソン症候群や小脳失調を来す疾患との鑑別が困難な場合がある。MSAの診断に用いられる特徴的な頭部MRI所見はあるものの、自律神経障害やパーキンソニズムを呈していない初期（小脳失調のみの段階）のMSA-C患者においてはこれらの所見が確認できないことがある。小脳失調のみを呈する初期MSA-Cを疑うため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。

#### B. 研究方法

初診時に小脳失調のみを呈し、後に自律神経障害を生じて最終的にGilmanらのconsensus criteriaでprobableまたはpossible MSA-Cの診断基準を満たした7名の患者を登録した（MSA-pc）。比較対照として3年以上自律神経障害を認めなかった脊髄小脳失調症6型患者2名と特発性小脳失調症患者3名を登録した（non-MSA-pc）。また、小脳に病変のない疾患対照として7名のパーキンソン病患者を登録した。ImageJを用いて、頭部MRI正中矢状断画像で橋の面積を測定し、水平断画像で左右の中小脳脚（MCP）幅を測定した。橋面積、MCP幅、MCP幅の左右差をMSA-pc、non-MSA-pc、対照群間で比較した。脳血流ECD-SPECTでは、自動関心領域（ROI）解析プログラム FineSRTを用いて小脳、橋の局所脳血流量（rCBF）値を算出した。小脳と橋のrCBF値、小脳rCBF値の左右差をMSA-pc、non-MSA-pc、対照群間で比較した。

（倫理面への配慮）

本研究は、当院の人を対象とする医学系研究倫

理審査委員会へ申請し承認を得ている。本研究は人体から取得された試料を用いずに診療記録のみを用いた後方視的研究であり、既に当院受診が終了した患者も多く、本研究の実施事項についての説明が困難である。そのため本研究では各自から同意を得る代わりに研究についての情報公開を行った。対象者から同意の撤回が示された場合、直ちに当該対象者の診療情報を解析対象から除外し、本研究に使用しないこととした。

#### C. 研究結果

頭部MRI解析では、MSA-pcはnon-MSA-pcおよび対照群と比較して、有意に橋の面積が小さく、MCP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rCBF値低下を認め、小脳血流の左右差とMCP幅の左右差は正の相関を示した。

#### D. 考察

小脳失調のみを呈し、MSAの診断基準を満たしていない段階のMSA-C患者においても、既に橋の萎縮とMCP幅の左右差を認めることが明らかになった。橋の血流低下が、特発性小脳失調症を含む他の小脳失調症からMSA-Cを鑑別する際に有用であることが明らかになった。また、MSA-pcでは小脳血流の左右差とMCP幅の左右差に有意な正の相関を認め、発症初期における小脳への求心性回路の解剖学的および機能的左右差がMSA-pcに特徴的な所見であることが示された。

#### E. 結論

以上の神経画像上の特徴は、診断基準を満たさないMSA-C疑いの患者において、早期介入を促す上で臨床的に有用であると考えた。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Furuta M, Sato M, Tsukagoshi S, Tsushima Y, Ikeda Y. Criteria-unfulfilled multiple system atrophy at an initial stage exhibits laterality of

middle cerebellar peduncles. *J Neurol Sci* 2022;  
438:120281.

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

純粋小脳型脊髄小脳失調症の遺伝子解析と自然歴解析

研究分担者 東京医科歯科大学 東京医科歯科大学病院長寿・健康人生推進センター 石川欽也

研究要旨

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ことが多いが、前者もさらに異なった疾患と経過を呈するため、脊髄小脳変性症の診療を複雑にしている。本研究では当施設における純粋小脳型小脳失調症について遺伝子変異に基づく疾患頻度と臨床経過を整理した。また、その中で初めての病理報告をすることができた SCA15/SCA29 患者を見出したので報告する。

A. 研究目的

脊髄小脳変性症の正確な診断による疾患頻度と重症度を明らかにすることは本班の主要な責務の一つである。脊髄小脳変性症は、臨床的には小脳障害が主要な臨床症候であるが、疾患（病型）によっては小脳障害以外の神経症候（「小脳外症候」）を様々な程度に示す。また同一患者でも経過の途中から小脳外症候を呈することがある。

「純粋小脳型」の脊髄小脳変性症と臨床診断した場合でも、どのような小脳外症候を、どの時期に現すかが不明であり、自然歴においてこれらを明らかにする必要がある。

本研究者は、我が国に多い脊髄小脳変性症の自然歴解析と重症度解析を分担してきたことから、本研究では純粋小脳型の脊髄小脳失調症と臨床診断した症例群について、その病型頻度と小脳外症候の内容や出現頻度について解析する。

B. 研究方法

2022年に当科外来を受診し、純粋小脳型・常染色体顕性（優性）遺伝性の脊髄小脳変性症と診断した44名を対象とした。年齢は29歳から89歳で、性別は男性19名、女性25名であった。当院での経過観察は1年から15年で、後方視的に神経障害を小脳性・小脳外の症候に分けて再解析した。なお、これらの患者においては、以前より前向き研究として臨床徴候の推移を調査してきた患者も含まれている。

（倫理面への配慮）

本研究に関する遺伝子検査と臨床徴候の調査は当施設における遺伝子解析研究に関する倫理委員会において申請し、承認された研究であり、書面と口頭での説明の後、対象患者において同意を得て行った。

C. 研究結果

遺伝子解析による本研究における病型別頻度：  
病型ではSCA31が15例（34%）で、次いで

SCA6が12例（27.3%）、Machado-Joseph(MJD)が2例（4.5%）であり、他にSCA36, SCA15が1例ずつであった（図1）。様々な理由から患者本人の意思により遺伝子検査を実施していないために分子診断がついていない症例と、遺伝子診断は実施し、わが国において頻度が高いSCA6, SCA31, MJD, DRPLA, SCA1やSCA2などのリピート病は除外されているが、原因となる変異はまだ確認されていない患者が全体の3割（29.5%; Unknown）を占めていた。

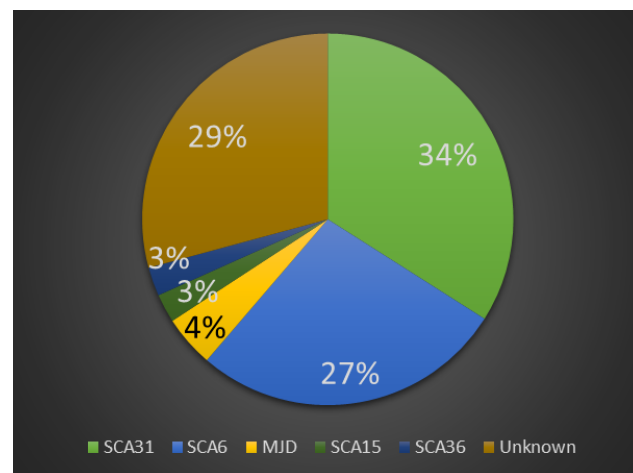


図1：常染色体顕性（優性）遺伝型純粋小脳型脊髄小脳変性症の病型別頻度

自然歴解析：

SCA31患者では、これまでに報告（Am J Hum Genet. 2009; 85(5):544-57; Cerebellum. 2017;16(2):518-524）

されている通り小脳外症候は少なかったが、外側注視時に複視を自覚し、軽度の外眼筋麻痺や輻輳の障害を確認する症例が15例中4例に見られた。これらはいずれも比較的初期（発症後5年以内）の発症年齢が若い症例であった。ただ、MJDなど明確な外眼筋麻痺を表す疾患と異なり、

SCA31 の症例では非進行性のことが多かった。

SCA6 患者での小脳外症候として従来記載された所見 (Orphanet J Rare Dis. 2014;9:118.) 以外では、外側注視時の複視と軽度の外眼筋麻痺 (2 例;16.7%) がみられ、下肢の軽い痙縮 (2 例; 16.7%) もリポート数が 27 等と大きい患者に見られた。

MJD でも経過観察中、特に発症して 5 年以内までの間に明確な小脳外症候を示さないという患者が 2 例存在した。これらの患者における初期診断は、SCA6 であった。この 2 例のうち、1 例では遠位筋に限らないやせ・体重減少が病初期に見られた。

SCA36 の症例は、観察 9 年後でも舌萎縮などの所見は明確ではなかったが、腱反射の亢進、下肢振動覚低下、やせが認められた。

また、SCA31 患者において 6 か月から 1 年などの期間ごとに SARA や歩行などの状態を追跡調査した。その結果、全体としては図 2 のように、年齢と共に小脳症候が悪化してゆく様子が確認された。

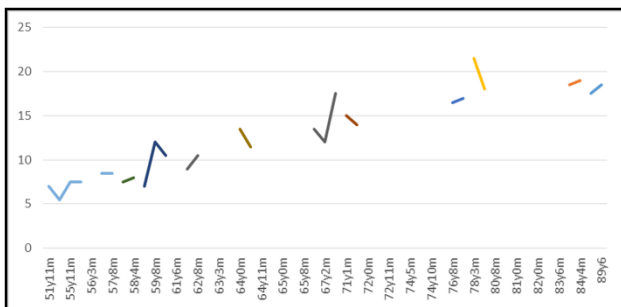


図 2 : SCA31 患者 12 名における SARA の変化。直線で結んだ部分は同一の患者での推移を示している。

その他の特筆すべき研究成果 :

この観察期間において、1 症例が腹部臓器の悪性腫瘍で死亡し、病理解剖の機会が与えられた。当該患者は、常染色体顕性 (優性) 遺伝形式で緩徐進行性の純粋小脳失調症を呈する患者で、その同胞も当施設で診療しているが、きわめて類似の症候を呈している。

頭部 MRI では、小脳に全般性の萎縮が見られたのに対して脳幹の体積はよく保たれていた (図 3)。

当該患者は 71 歳時に死亡。神経病理学的に、純粋小脳失調症の臨床徴候や頭部 MRI での小脳に限局した脳萎縮所見に合致して、小脳に強調された神経細胞脱落が認められた。特に、小脳皮質の Purkinje 細胞が高度に脱落し、ほとんど残存する細胞が見当たらないほどであった。一方、顆粒細胞は正常数ではないものの、まだ減少の度合いは Purkinje 細胞に比較すると軽度であった。

当該家系において全エクソンシーケンスを行い、Sanger 法でも確認したが、ITPR1 遺伝子に新規

のミスセンス変異をヘテロ接合性に認めた。この領域は種を超えて保存されている機能的に重要な部位であり、ITPR1 遺伝子変異による脊髄小脳絵失調症 (SCA15/SCA29) であると考えた。SCA15/SCA29 の病理報告は極めて少なく、我々の知る限り最初の症例であると考えられた。

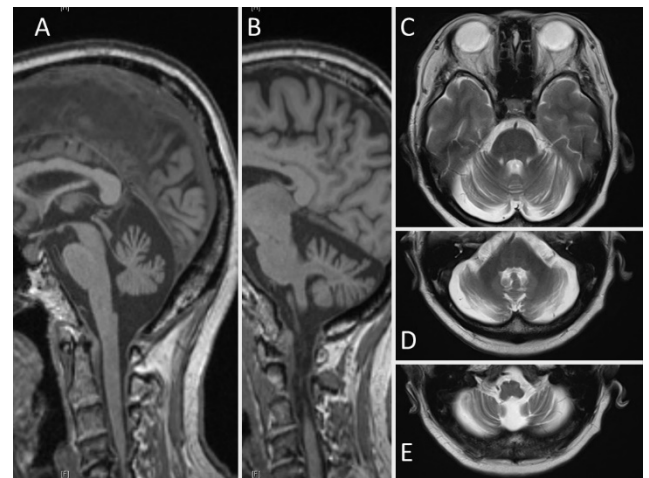


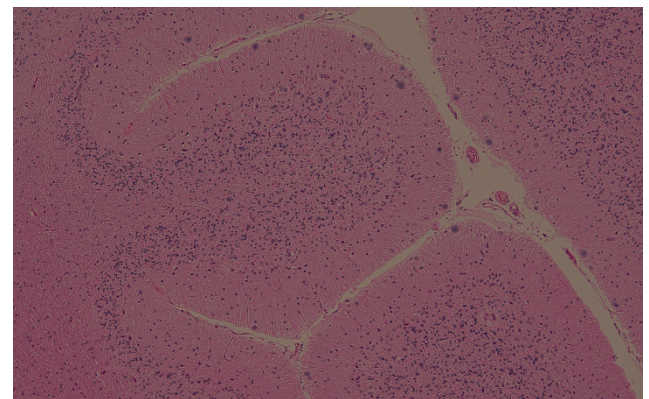
図 3. ITPR1 遺伝子変異を有した患者の頭部 MRI。

撮像時 64 歳。A, B は T1 強調画像矢状断像、C ~ E は T2 強調画像軸位像。

図 4. 同症例の小脳皮質組織所見 (H&E 染色)。極めて強い Purkinje 細胞脱落を認める。

D. 考察

本研究班で我々は 3 年間にわたり純粋小脳型



SCA の自然歴について調査した。その結果、SCA31 において個々の症例では、変動はあるものの、全体としては緩やかに進行する像が確認された。今後、治療薬の評価に資する自然歴を得るには、より定量的な結果が必要であることも裏付けられたと考えられ、動作の収録や歩行距離の測定などを行い詳細な解析結果を得るようにしている。

症候面では、これまで誌上发表された SCA31 の症例をすべて検索して総説を記したが (研究発表 論文発表の #2)、その中でも SCA31 での

複視、外眼筋麻痺は注目されていなかった。また、診療ガイドラインにも記載されておらず、この程度の眼球運動障害は純粋小脳失調症とする範疇にも認められることとして改訂の際に追加を行いたい。

疾患別頻度については、分子診断がついていないケースが多数存在している。今回 SCA15/SCA29 について稀少な病理報告も行った。引き続き新たな原因遺伝子の解明が必要である。

#### E. 結論

脊髄小脳変性症の臨床診断では、症候の面で純粋小脳型かどうかの鑑別を行うことが一般的である。現在の診療ガイドラインにおいて SCA31 での複視、輻輳障害は記載されていないが、今後再現性が確認されれば改訂の際に追加を要する。

分子診断がついていないケースが多数存在しており、新たな原因遺伝子の解明が必要である。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Shiwaku H, Katayama S, Gao M, Kondo K, Nakano Y, Motokawa Y, Toyoda S, Yoshida F, Hori H, Kubota T, Ishikawa K, Kunugi H, Ikegaya Y, Okazawa H, Takahashi H. Analyzing schizophrenia-related phenotypes in mice caused by autoantibodies against NRXN1 $\alpha$  in schizophrenia. *Brain Behav Immun*. 2023 Mar 31;111:32-45. doi: 10.1016/j.bbi.2023.03.028.
2. Saucier J, Al-Qadi M, Amor MB, Ishikawa K, Chamard-Witkowski L. Spinocerebellar ataxia type 31: A clinical and radiological literature review. *J Neurol Sci*. 2023 Jan 15;444:120527. doi: 10.1016/j.jns.2022.120527.
3. Ishikawa K. Spinocerebellar ataxia type 31 (SCA31). *J Hum Genet*. 2023 Mar;68(3):153-156.

doi: 10.1038/s10038-022-01091-4.

4. Zeniya S, Sanjo N, Kuwahara H, Ishikawa K, Higashi M, Matsunaga A, Yoneda M, Mizusawa H, Yokota T. Spinocerebellar Ataxia Type 31 Exacerbated by Anti-amino Terminal of Alpha-enolase Autoantibodies. *Intern Med*. 2022;61(18):2793-2796. doi: 10.2169/internalmedicine.8883-21.
5. Winklehner M, Bauer J, Endmayr V, Schwaiger C, Ricken G, Motomura M, Yoshimura S, Shintaku H, Ishikawa K, Tsuura Y, Iizuka T, Yokota T, Irioka T, Höftberger R. Paraneoplastic cerebellar degeneration with P/Q-VGCC vs Yo autoantibodies. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2022 Jul 7;9(4):e200006.
6. Shiwaku H, Katayama S, Kondo K, Nakano Y, Tanaka H, Yoshioka Y, Fujita K, Tamaki H, Takebayashi H, Terasaki O, Nagase Y, Nagase T, Kubota T, Ishikawa K, Okazawa H, Takahashi H. Autoantibodies against NCAM1 from patients with schizophrenia cause schizophrenia-related behavior and changes in synapses in mice. *Cell Rep Med*. 2022 Apr 19;3(4):100597. doi: 10.1016/j.xcrm.2022.100597.

##### 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。



多系統萎縮症の病名告知における困難～医師対象の大規模オンラインアンケート調査研究～

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

日本国内で多系統萎縮症告知に関わる専門医を対象に、大規模オンラインアンケート調査を行い、多系統萎縮症告知における困難と実態と、告知の困難感に関連する因子の探索を行った。80%以上の医師が告知を困難に感じるとともに、突然死リスクの説明を困難に感じており、告知に関する更なる議論と指針の必要性が浮かび上がった。多くの医師が患者・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が重要と考えられた。

A. 研究目的

多系統萎縮症の告知において、診断の不確かさの問題があり、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。一方で多系統萎縮症の告知に関する研究はほとんど行われていない。このためアンケート調査で、多系統萎縮症の病名告知における困難の実態と、困難感に関連する実態の探索を明らかにする。

B. 研究方法

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。アンケートの構成は、難病告知ガイドラインなどのガイドライン達成度を含めた選択・自由記述の計50問とした。

（倫理面への配慮）

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

C. 研究結果

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、回答者の平均年齢は51.5歳であった。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た。告知困難感と相関する変数として、「多系統萎縮症の鑑別診断を困難に感じる」「突然死リスク説明の困難感」などが見出された。

D. 考察

多系統萎縮症の病名告知において、多くの医師がこれを困難に感じており、突然死リスクの説明にも困難を感じていることが明らかとなった。告知の困難の背景として、多系統萎縮症の鑑別診断が困難で、早期には診断が確実でないことや、突然死リスクの

説明という患者・家族にとってショッキングな内容を伝えることへの配慮と説明責任の間での葛藤があると考えられた。

E. 結論

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。

G. 研究発表

1. 論文発表

Wang J, Sugiyama A, Yokota H, et al. Diagnostic efficacy of the magnetic resonance T1w/T2w ratio for the middle cerebellar peduncle in multiple system atrophy and spinocerebellar ataxia: A preliminary study. PLoS One 2022;17(4):e0267024.

Sugiyama A, Yokota H, Hirano S, et al. Association between cognitive impairment and hippocampal subfield volumes in multiple system atrophy. Parkinson's disease 2023;2023:8888255.

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

## 運動失調症の患者レジストリ J-CAT の運用と活用

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。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。病原性変異未同定の症例のうち、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。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。J-CAT の利活用申請2件を運営委員会で承認した。このように J-CAT は発足後順調に進捗し、利活用も進んでいる。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、産学官連携研究の基盤として J-CAT の運用を継続し活用する。

### A. 研究目的

本研究では、運動失調症を対象に、クラウドサーバーを活用した患者登録システム J-CAT (Japan Consortium of ATaxia) を構築し、1) 必要な臨床情報を伴う患者登録、2) 遺伝子検査による診断精度の向上と分子疫学の解明、3) 重要な病型の前向き自然歴研究、4) 病原性変異未同定例における新規原因遺伝子同定を中心とした分子遺伝学的研究を達成することを目的としている。

### B. 研究方法

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

登録された症例に関しては、全例において頻度の高い疾患 (SCA1, SCA2, MJD/SCA3, SCA6, 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・成人発症・複数世代に発症なし、の条件を満たす症例においては CANVAS の原因遺伝子 *RFC1* のレポート伸長変異のスクリーニングを行った。AMED 難治性疾患実用化研究事業「難病のゲノム医療推進に向けた全ゲノム解析基盤に関する研究開発 (全ゲノム等解析実行計画班)」と連携して、全ゲノム解析 (WGS) を含めた追加解析を行った。自己免疫性小脳失調症の診断支援体制を確立した。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。J-CAT 運営委員会の承認を経て利活用を行う体制を確立し運用を開始した。

(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

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。病原性変異未同定の症例のうち、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・HADDS・HMSN-P・Marinesco-Sjogren syndrome・NE SCAVS・SMALEF2A/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。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。

#### D. 考察

J-CATは発足後順調に進捗している。本年度は網羅的ゲノム解析を推し進め、本邦における希少SCDの分子疫学を明らかにした。今後は、病原性変異未同定家系の全ゲノム解析をさらに進め、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。病型確定例については、広範な病型に対する電話インタビュー等を活用した前向き自然歴研究と、SCA31、SCA6に対する薬事法にも対応しうるより精緻な前向き自然歴調査研究を並行して実施しており、治療研究の基盤整備が進捗している。さらに、多系統萎縮例早期例や特発性小脳失調症候補例の追跡、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。

#### E. 結論

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。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Hama Y, Date H, Fujimoto A, Matsui A, Ishiura H, Mitsui J, Yamamoto T, Tsuji S, Mizusawa H, Takahashi Y. A Novel de novo KIF1A Mutation in a Patient with Ataxia, Intellectual Disability and Mild Foot Deformity. *Cerebellum*. Online ahead of print.

##### 2. 学会発表

1. 小田 真, 原田 裕, 水澤 英, 高橋 祐. FAA-ADL(Friedreich's ataxia activities of daily living)邦訳とその妥当性の検証. 第 63 回日本神経学会学術大会. 2022.5.18-21、東京。

#### 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

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の臨床的、遺伝的特徴の検討

研究分担者 戸田達史 東京大学大学院医学系研究科脳神経医学専攻神経内科学  
研究協力者 松川敬志 東京大学大学院医学系研究科脳神経医学専攻神経内科学

研究要旨： 同一家系内に多系統萎縮症の症例とパーキンソン病の症例が存在する家系も報告されている。我々がこれまで経験した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、遺伝的特徴を解析を行い、頻度は高くないものの、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ることが分かり、MSAとPD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。

#### A. 研究目的

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、PDの遺伝的な危険因子として、*GBA*の病原性のvariantsが知られており、さらに、*COQ2*の機能障害性のvariantsがPDと関連する可能性についても示唆されている。

本研究では、我々がこれまで経験した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、遺伝的特徴を解析することを目的とした

#### B. 研究方法

臨床情報とDNAを取得しており、Gilmanの診断基準でdefinite, probable, possible MSAと診断された672例のMSA症例の中で、第一度近親者にPD症例を認める12家系を対象とした。これらの家系患者における臨床的特徴を詳細に解析するとともに、*COQ2*, *GBA*の全exonについてサンガーシーケンス解析を行い、変異の有無についての解析を行った。

（倫理面への配慮）

解析に際して当施設の倫理委員会で承認を受けている。

#### C. 研究結果

12のMSA, PD家系におけるMSA症例の中で、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。

#### D. 考察

PDは、比較的頻度の高い疾患であることから、その臨床遺伝学的意義については、さらに多数例の検討を要する。MSA, PD家系の中で*COQ2*, *GBA*のvariantsが同定されたのは一部であり、今後、未解明となっているMSA, PDに共通の遺伝的な危険因子を解明する必要があると考える。

#### E. 結論

今回の研究において、頻度は高くないものの、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ることが分かり、MSAとPD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。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Matsukawa T, et al. Clinical and Genetic Features of Multiplex Families with Multiple System Atrophy and Parkinson's Disease. *Cerebellum*. 2022. Online ahead of print.

##### 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

## CANVASの病理学的検討

研究分担者 田中 章景 横浜市立大学医学研究科

### 研究要旨

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。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。両症例に共通する所見として、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。また遺伝学的に診断されたCANVAS症例としては初めて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に由来することを示すものと考えられた。さらに、ACAGG症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。

### A. 研究目的

Cerebellar ataxia with neuropathy and vestibular areflexia syndrome (CANVAS) は小脳失調、末梢神経由来の感覚障害、前庭神経障害を三主徴とする常染色体潜性（劣性）遺伝性疾患で、近年、*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ことが報告されている。CANVASの病理は2014年に初めて報告されており、その特徴として小脳虫部優位のプルキンエ細胞の脱落とバークマングリアの増生、脊髄後索の変性や後根神経節の脱落の他、脳幹では下オリーブ核の変性、聴神経の前庭神経成分の萎縮が報告されている。本研究では、遺伝学的に確定診断されたCANVASの病理学的特徴を評価し、リピート配列特異的な病理所見の有無について比較・検討することを目的とする。

### B. 研究方法

本研究では、両アレル性AAGGGリピートの異常伸長を有した症例および両アレル性ACAGGリピートの異常伸長を有した症例の計2症例を対象とした。AAGGGリピート伸長例は86歳女性で、66歳から、歩行の不安定性、手指の震え、めまい症状が緩徐に進行した。80歳代で幻視、幻聴が出現し、失神を伴う血圧変動を呈した。86歳時に誤嚥性肺炎により死亡し、経過を通じCANVASの典型的な三主徴を呈していた。一方、ACAGGリピート伸長例は83歳女性で、51歳から、四肢のしびれ感、手指の震え、歩行の不安定性、筋力低下、こむら返りが緩徐に進行し、83歳時に尿路感染により死亡した。三主徴に加え臨床的に運動神経障害を認めていた点が特徴であった。これらの2剖検例を対象とし、脳、脊髄、後根神経節、末梢神経を含めた病理学的検討を行った。

（倫理面への配慮）

本研究は、横浜市立大学医学部倫理委員会の承認の下、施行された。

### C. 研究結果

両症例に共通する所見として、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。また遺伝学的に診断されたCANVAS症例としては初めて後根神経節の神経細胞の脱落とNageotte結節が確認された。前庭神経核の変性はAAGGGリピートを持つ症例でより顕著である一方、クラーク柱と下オリーブ核の変性はACAGGリピートを持つ症例でより重度であるなど、一部の神経細胞においては、両症例間で障害部位の差が認められた。もっとも顕著な相違点として、ACAGGリピートを持つ症例でのみ前根の萎縮と前角運動神経細胞の脱落が観察された。また、幻視や自律神経障害所見を呈したAAGGGリピート伸長例では、青斑核や黒質でレビー小体の存在を認め、迷走神経背側核、扁桃核、嗅球などでリン酸化 $\alpha$ シヌクレインの沈着を認め、脳幹優位型のLewy小体病理と考えられた。一方、ACAGGリピート伸長例ではこれらの所見は認められなかった。

### D. 考察

CANVASの剖検例は、これまでに7例が報告されており、うち遺伝子診断がなされた症例はAAGGG例が3例、ACAGG例は1例のみである。AAGGG例、ACAGG例では脊髄後索の障害、前庭神経核の障害、小脳の脱落は以前から報告されており、そのほか、ACAGGリピート伸長例で見られたクラーク柱の障害や下オリーブ核で見られた所見も既報告と一致していた。

一方、本研究では両症例の後根神経節で神経細胞の脱落やNageotte結節が認められた。後根神経節での神経細胞の脱落は遺伝子診断がなされた例では報告されておらず、Nageotte結節は本報告が初めてである。末梢神経、脊髄神経根の病理所見と考え併せると、この病理所見はCANVASの感覚障害がneuronopathyに由来することを示すものと考えられた。

さらに、ACAGG症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。

次に昨年我々が報告した、CANVASにおける針

筋電図所見との関係を考察した。現在、我々が遺伝学的にCANVASと診断し、針筋電図を施行したのは8例であり、うちAAGGGリピート伸長例が3例、ACAGGリピート伸長例が5例である。AAGGGでリピート伸長例は運動症状を認めず、針筋電図上も正常であったのに対して、ACAGGリピート伸長例では5例全例で何らかの運動症状を認め、針筋電図上で神経原性変化を認めていた。このような運動ニューロン障害の臨床所見についてのリピートモチーフに起因する差異が本研究で病理学的に証明できたと考えられた。

## E. 結論

CANVASにおける感覚障害は後根神経節神経細胞障害に由来することが確認された。さらに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。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Higashiyama Y, Kuroki M, Kudo Y, Hamada T, Morihara K, Saito A, Miyaji Y, Kimura K, Joki H, Kishida H, Doi H, Ueda N, Takeuchi H, Johkura K, Tanaka F. Reduced likelihood of the Poggendorff illusion in cerebellar strokes: A clinical and neuroimaging study. *Brain Commun.* 5(2):fcad053, 2023

Ylikotila P, Sipilä J, Alapirtti T, Ahmasalo R, Koshimizu E, Miyatake S, Hurme-Niiranen A, Siitonen A, Doi H, Tanaka F, Matsumoto N, Majamaa K, Kytövuori L. Association of biallelic RFC1 expansion with early-onset Parkinson's disease. *Eur J Neurol.* 30(5):1256-1261, 2023

Miyatake S, Koshimizu E, Fujita A, Doi H, Okubo M, Wada T, Hamanaka K, Ueda N, Kishida H, Minase G, Matsuno A, Kodaira M, Ogata K, Kato R, Sugiyama A, Sasaki A, Miyama T, Satoh M, Uchiyama Y, Tsuchida N, Hamanoue H, Misawa K, Hayasaka K, Sekijima Y, Adachi H, Yoshida K, Tanaka F, Mizuguchi T, Matsumoto N. Rapid and comprehensive diagnostic method for repeat expansion diseases using nanopore sequencing. *NPJ Genom Med.* 7(1):62, 2022

Wada T, Higashiyama Y, Kunii M, Jono T, Kobayashi T, Kubota S, Tada M, Hara M, Kimura A, Doi H, Takeuchi H, Tanaka F. Ocular flutter as the presenting manifestation of autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy. *Clin Neurol Neurosurg.* 219:107307, 2022

Ueda N, Higashiyama Y, Saito A, Kimura K, Nakae Y, Endo M, Joki H, Kugimoto C, Kishida H, Doi H, Takeuchi H, Koyano S, Tanaka F. Relationship between motor learning and gambling propensity in Parkinson's disease. *J Clin Exp*

*Neuropsychol.* 44(1):50-61, 2022

Koyano S, Yagishita S, Tada M, Doi H, Uchiyama T, Tanaka F. Parallel Appearance of Polyglutamine and Transactivation-Responsive DNA-Binding Protein 43 and Their Complementary Subcellular Localization in Brains of Patients With Spinocerebellar Ataxia Type 2. *J Neuropathol Exp Neurol.* 81(7):535-544, 2022

Miyatake S, Yoshida K, Koshimizu E, Doi H, Yamada M, Miyaji Y, Ueda N, Tsuyuzaki J, Kodaira M, Onoue H, Taguri M, Imamura S, Fukuda H, Hamanaka K, Fujita A, Satoh M, Miyama T, Watanabe N, Kurita Y, Okubo M, Tanaka K, Kishida H, Koyano S, Takahashi T, Ono Y, Higashida K, Yoshikura N, Ogata K, Kato R, Tsuchida N, Uchiyama Y, Miyake N, Shimohata T, Tanaka F, Mizuguchi T, Matsumoto N. Repeat conformation heterogeneity in cerebellar ataxia, neuropathy, vestibular areflexia syndrome. *Brain.* 145(3):1139-1150, 2022

Kytövuori L, Sipilä J, Doi H, Hurme-Niiranen A, Siitonen A, Koshimizu E, Miyatake S, Matsumoto N, Tanaka F, Majamaa K. Biallelic expansion in RFC1 as a rare cause of Parkinson's disease. *NPJ Parkinsons Dis.* 8(1):6, 2022

宮地 洋輔, 土井 宏, 田中 章景. 【RFC1 遺伝子関連スペクトラム障害】 RFC1 遺伝子関連スペクトラム障害における運動ニューロン障害 BRAIN and NERVE: 神経研究の進歩 74(11): 1287-1291, 2022

土井 宏, 田中 章景 【RFC1 遺伝子関連スペクトラム障害】 慢性咳嗽と機序 BRAIN and NERVE: 神経研究の進歩 74(11): 1267-1271, 2022

### 2. 学会発表

宮地 洋輔, 土井 宏, 宮武 聡子, 伊東 毅, 林 紀子, 東山 雄一, 木村 活生, 岸田 日帯, 竹内 英之, 松本 直通, 上田 直久, 田中 章景 Cerebellar ataxia with neuropathy and vestibular areflexia syndromeにおける線維束性収縮と運動ニューロン障害 第59回日本臨床神経生理学会 2022.11, 京都

宮地 洋輔, 土井 宏, 宮武 聡子, 林 紀子, 東山 雄一, 木村 活生, 上木 英人, 岸田 日帯, 竹内 英之, 松本 直通, 上田 直久, 田中 章景 CANVASにおける線維束性収縮と運動ニューロン障害 第63回日本神経学会学術大会 2022.5, 東京

上田 直久, 森原 啓介, 林 紀子, 東山 雄一, 宮地 洋輔, 木村 活生, 上木 英人, 土井 宏, 岸田 日帯, 竹内 英之, 児矢野 繁, 田中 章景 3Dモーションキャプチャーによる軽微な小脳性運

動失調の解析 第63回日本神経学会学術大会

2022.5, 東京

大久保 正紀, 土井 宏, 橋口 俊太, 高橋 慶太, 田中 健一, 竹内 英之, 石川 太郎, 田中 章景 S  
CA42モデルマウスに対するエトサクシミドの  
治療効果 第40回日本神経治療学会学術集会  
2022.11, 郡山

Okubo M, Doi H, Hashiguchi S, Kunii M, Takahashi K, Tada M, Tanaka K, Takeuchi H, Ishikawa T, Tanaka F. Ethosuximide i

mproves clinical and pathological phenotypes of SCA42 mouse model. 第45回日本神経科学大会 2022.6-7, 沖縄

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 藤田医科大学医学部脳神経内科学  
研究協力者 長尾龍之介、伊藤瑞規、水谷泰彰 藤田医科大学医学部脳神経内科学  
外山宏、市原隆、尚 聡 藤田医科大学医学部放射線医学  
吉田眞理、陸雄一 愛知医科大学加齢医科学研究所

研究要旨

多系統萎縮症(MSA)では、セロトニン代謝物である5-HIAAが有意に低下し、ADLや自律神経機能と相関することを見出した。また、SPECTを用いたセロトニントランスポーターの可視化に成功し、その集積は病理所見と相同性を示し、臨床像と相関する可能性を見出した。また、個別解析可能な脳容積画像(iVAC)は、有用性を確認するため、藤田医科大学、名古屋大学、Innsbruck大学で共同研究を開始するとともに、社会実装を進めている。

A. 研究目的

多系統萎縮症(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社会実装を進めることを目的とし、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脳幹のセロトニン神経細胞脱落の病態を明らかにするため、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。

B. 研究方法

個別脳容積画像(Individual voxel-based morphometry adjusting covariates, iVAC)は、我々の解析したシステムの有用性を海外および国内の施設で検証するとともに、企業と共同して社会実装する体制構築を試みた。髄液5-HIAAは、MSA 32例、コントロール33例で測定し、MSAでは、髄液5-HIAA値とMSAの国際的な重症度指標であるUMSARSとの相関を検討した。また、SPECTによるSERT画像(SERT\_SPECT)の開発では、GCA-9300Rを用い(FOV: 220mm, マトリックス 128X128)、開口補正と散乱線補正を行い、さらにCTを用いた位置合わせを実施した上で、SPECT画像を取得した。MIRADAを用いて、CTの位置合わせ画像に加え、MRI画像との位置合わせも行うことで、画素毎のspecific binding ratio (SBR)の算出を試みた。昨年度のSBR画像の検討において、健常者における1画素の最大SBRは約1.6であったことから、その50%である0.8を超える画素を対象として可視化した。一方、SPECTの解像度の限界で、本来の分布より広い集積分布となるものの、その総和はその部位内における集積総量に等しいと考えられるため、関心領域の平均値と体積の積を算出し、脳幹のvoxel of interestの下限値は0.08(5%水準)、後頭葉は50%で設定し、SBR総量という指標を新たに開発し、脳幹全体、中脳、橋に分けて検討した。さらに、MSAの剖検例においてSERTの発現を調べた。(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。

C. 研究結果

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、健常に比してMSAで有意に低下していた( $19.60 \pm 6.01$  ng/ml vs.  $10.65 \pm 6.11$  ng/ml,  $p < 0.0001$ )。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。SERT SPECTは12例のMSAと30例の健常者で比較検討した。SBR画像では、MSA、健常者ともに脳幹に明瞭な集積を確認できた。SBR総量において、脳幹ではMSAと健常者で有意差は無かったが、MSAで高値の傾向があり、橋では有意に増加していた。MSAにおけるSBR総量と髄液5-HIAAは、相関する傾向を示し、脳幹におけるSBR総量は、UMSARS Part IVと有意な負の相関を示し、Part I、Part IIとも相関する傾向を示した。病理学的な検討では、MSAは、比較的早期期では脳幹被蓋核におけるSERTの発現が上昇し、経過が長くなると発現は低下する傾向を認め、SERT\_SPECT所見と合致していた。

D. 考察

MSAでは延髄の縫線核や腹外側核の神経細胞脱落、特に延髄弓状核と延髄腹側のセロトニン神経細胞脱落が顕著で、呼吸障害をはじめとする自律神経不全に関与する可能性が考えられている。また、突然死を起こした症例では延髄の縫線核や腹外側核のセロトニン神経細胞脱落が顕著であるとの報告がある。一方、選択的セロトニン再取り込み阻害剤はMSAで認める声帯開大障害やADLの改善に有益である可能性も報告されている。今回の検討により、MSAではセロトニン代謝物である5-HIAAが髄液で低下しており、その低下は、運動症状や自律神経不全の悪化に関連する可能性が示された。さらに、M



SAのSERT\_SPECTも進行に関与していることが示唆された。初期にはSERT-SPECTの集積はむしろ上昇していることから、代償機転として働いている可能性も考えられる。

#### E. 結論

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

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。

DATイメージングを応用したセロトニンイメージングの開発とMSAの病態解析では、SERT\_SPECTを開発に成功し、5-HIAA、臨床スコア、病理所見との関係を見出した。MSAでは、セロトニン神経細胞脱落が生じる一方で、セロトニントランスポーターは初期には代償的に発現が上昇しており、ADLや重症度と関連している可能性を見出した。現在、症例数を増やして検討中である。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Watanabe H, Shima S, Mizutani Y, Ueda A, Ito M. Multiple System Atrophy: Advances in Diagnosis and Therapy. J Mov Disord. 2023 Jan;16(1):13-21.  
Ebina J, Hara K, Watanabe H, Kawabata K, Yamashita F, Kawaguchi A, Yoshida Y, Kato T, Ogura A, Masuda M, Ohdake R, Mori D, Maesawa S, Katsuno M, Kano O, Sobue G. Individual voxel-based morphometry adjusting covariates in multiple system atrophy. Parkinsonism Relat Disord. 2021 Sep;90:114-119.  
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 Sep;35(9):1692-1693.

##### 2. 学会発表

Hirohisa Watanabe. Multiple System Atrophy: What's New? ICKMDS 2021. 2021/12/11. Seoul

Hirohisa Watanabe. Multiple System Atrophy: Challenges for an Early and Clinically Definitive Diagnosis. 2021 5th Taiwan International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders. 2021/01/16. Taipei

Hirohisa Watanabe. Diagnostic Approach to Ataxias. MDS Virtual Congress 2021. 2021/09/19

Hirohisa Watanabe. Pain and Autonomic Dysfunction. 2021 VIRTUAL AOPMC. 2021/6/6

長尾 龍之介、水谷 泰彰、伊藤 瑞規、辻村 優次、江坂 好加、林 和孝、加藤 邦尚、坂野 文彦、東 篤宏、菊池 洸一、村手 健一郎、廣田 政古、島 さゆり、植田 晃広、伊藤 信二、外山 宏、渡辺 宏久  
多系統萎縮症における髄液5HIAAと臨床所見との関連 第63回日本神経学会学術大会(東京) 2022.05

##### 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

iVACをSplink社と社会実装へ向けて共同開発中。

脊髄小脳変性症患者に対するHAL®腰タイプを用いた在宅運動療法に関する研究

研究分担者 勝野 雅央 名古屋大学大学院医学系研究科 神経内科学

研究要旨

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、我々は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。

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。症状の進行に伴い体幹失調や転倒リスクが悪化し自力歩行が困難となり、QOLが著しく低下する。近年脊髄小脳変性症患者に対する集約的運動療法の有効性が脚光をあびているが、基本的に入院で実施される運動療法であり、患者が長期に渡り継続的に実施していくことは困難である。

この課題を解決するためには、脊髄小脳変性症患者が在宅で、安全かつ効率的に実施可能な運動療法を確立することが重要である。近年、ロボットスーツHAL®による運動療法が、緩徐進行性の神経・筋疾患患者に対して従来の運動療法よりも有効であることが示されている。また、従来のロボットスーツHAL®と比較して、より簡便に患者又は介護者が在宅で装着・使用可能なHAL®腰タイプが開発されている。

本研究の最終目的は、脊髄小脳変性症患者に対する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することである。本年度は臨床研究プロトコルを作成するとともに、認定臨床研究審査委員会の承認を取得し、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、被験者の組み入れを行った。

B. 研究方法

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。その他副次評価項目として、SARA、10m歩行テスト、Berg Balance Scale、CCAS scale、腰痛VAS、四肢痛VAS、Clinical global impressionsの変化量を評価する。またHAL®腰タイプに内在するセンサにより取得可能な、

体幹の角度情報、脊柱起立筋の生体電位信号、機器からのアシスト情報を解析する（図1）。

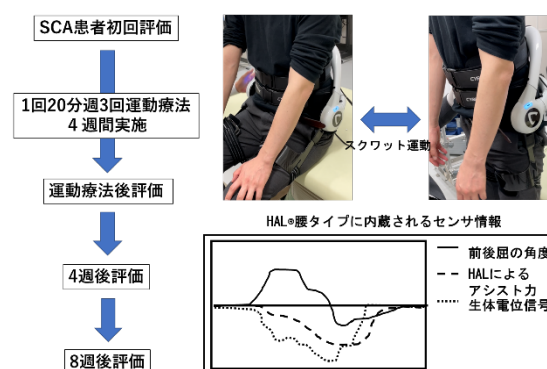


図1 臨床試験デザイン・HAL®腰タイプによる運動療法

HAL®腰タイプは、付属のiPad®を利用したHALモニターと呼ばれる機能を用いることで、内在するセンサ情報をリアルタイムでiPad®の画面に表示することが可能である。本試験ではHALモニターを患者自身が視覚的に確認するだけでなく、遠隔モニター者が患者の運動とHALモニターを同時に確認し指導を実施する。具体的には、運動療法開始前に運動とモニター確認の直接指導を行い、運動療法開始後1週目と3週目に遠隔モニタリングによる再指導を行うことで、より適切な運動療法の実施を目標とする。

（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認定臨床研究審査委員会の承認を受け実施した。また臨床研究等提出・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

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ルを作成した。R5年2月から被験者の組み入れを開始し、R5年3月末までで、合計5例の組み入れと登録を実施した。

#### D. 考察

HAL®腰タイプによる運動療法の、脊髄小脳変性症患者に対する有効性の報告はないが、フレイル患者やパーキンソン病患者で歩行速度が改善した既報告がある。またHAL®による運動療法は、脳・脊髄・運動神経・HAL®・筋骨格系・感覚神経を介したinteractive biofeedback を利用し、脳・神経系への運動学習を促すことで、筋の協働収縮能の改善が得られるとの報告がある。脊髄小脳変性症では、複数筋の協働収縮不能が生じ、運動障害に深く関与している。そのため、HAL®腰タイプによる運動療法は、協働収縮能を改善し、脊髄小脳変性症患者に対して有効である可能性が示唆される。

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きたいと考えている。

#### E. 結論

脊髄小脳変性症患者に対する、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する探索的臨床試験を立案・計画した。本年度は合計5例の被験者の組み入れと登録を実施した。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Kishimoto Y, Hashizume A, Imai Y, Nakatochi M, Yamada S, Ito D, Torii R, Nagano Y, Fujimoto H, Katsuno M. Quantitative evaluation of upper limb ataxia in spinocerebellar ataxias. *Annals of Clinical and Translational Neurology*. 2022; 9(4): 529-539

##### 2. 学会発表

- 1) Kishimoto Y, Hashizume A, Yamada S, Ito D, Torii R, Nakatochi M, Imai Y, Nagano Y, Fujimoto H, Katsuno M. Quantitative evaluation of upper limb ataxia in the patients with spinocerebellar degeneration. 第63回日本神経学会学術大会. 2022年5月18日-5月21日, 東京

#### H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

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

小脳性運動失調症における自己免疫病態の解明と治療法の確立

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

Idiopathic sporadic ataxia (ISA) と診断される患者の約45%に、抗小脳抗体が存在し、一部は膜表面抗体を有し、病的意義を持つ可能性がある。本邦ではISAと臨床的な疾患概念が類似した疾患として特発性小脳失調症がある。現在、抗小脳抗体を有する特発性小脳失調症を対象にした臨床試験を行っている。

A. 研究目的

孤発性で成人以降に発症し、緩徐な経過をたどる、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た。これらは、多系統萎縮症、遺伝性失調症、二次性失調症の除外を必須とする。しかし実際には、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。今回、我々は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。

B. 研究方法

小脳性運動失調症を呈する310名から、欧州で提唱された成人発症の孤発性脊髄小脳変性症の患者レジストリーである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。また、多系統萎縮症 (MSA-C) 30例 (Gilman分類でprobable 23例、possible 7例)、遺伝性失調症 20例 (SCA2 2例、MJD/SCA3 5例、SCA6 1例、SCA31 9例、DRPRA 3例)、健常者 18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、陽性率を各群で比較した。次いで、免疫組織染色の結果から認識抗原の分布を元に、抗小脳抗体陽性ISAをneuropil patternとintracellular pattern、さらに陰性群に分類し、臨床的特徴を検討した。

(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3つの知見が得られた。

①: ISAにおける抗小脳抗体陽性率は、他群に比較して有意に高値である。具体的には、ISA、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、30/67 (44.8%)、3/30 (10%)、0/20 (0%)、1/18 (5.6%)であった ( $p < 0.001$ )。また、neuropil patternを示す割合は、12/67 (17.9%)、1/30 (3.3%)であった ( $p < 0.05$ )。

②: neuropil patternを示すISAは純粋小脳失調症を

呈する。具体的には、neuropil pattern、intracellular pattern、陰性群を比較すると、小脳外症候を伴う患者の割合は、それぞれ2/12 (16.7%)、12/18 (66.7%)、23/37 (62.2%)であった ( $p < 0.013$ )。

③: 抗小脳抗体陽性ISAでは治療反応性が期待できる。8例の抗小脳抗体陽性ISA (neuropil pattern 4例、intracellular pattern 4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。

D. 考察

ISAと臨床的に診断された患者のうち、約45%で抗小脳抗体が陽性となり、少数例において治療反応性が示された。このような病態の患者に対する治療法の確立が必要と考え、我々は2021年1月から抗小脳抗体を伴うIDCA患者20例を対象とした「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」を実施することにした。先治療群 (1、3週目に介入)と後治療群 (5、7週目に介入)に1:1で割付し、2回のステロイドパルス療法を施行する。主要評価項目は「2群間の、ベースラインから4週目までのSARA scoreの変化量の差」とした。登録期間は2021年1月4日～2023年11月31日とした。すでに数例が試験を終了した。

E. 結論

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を進めている。

G. 研究発表

1. 論文発表

Takekoshi A, Takayoshi A et al. Clinical Features and Neuroimaging Findings of Neuropil Antibody-Positive Idiopathic Sporadic Ataxia of Unknown Etiology. *Cerebellum*. 2022

2. 学会発表

第63回日本神経学会学術大会 (2022/5、東京)

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

特発性小脳失調症の自然歴の解明に関する研究  
研究分担者 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

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。2022年度から多施設共同の前向き調査を開始した（UMIN 試験 ID: UMIN000047133、登録日：2022年3月9日）。

#### A. 研究目的

本研究の目的は全国的にも診断基準に該当する症例が少ない特発性小脳失調症（idiopathic cerebellar ataxia, IDCA）の自然歴を明らかにすることである。

#### B. 研究方法

対象は IDCA、および臨床的に IDCA との鑑別が問題になる MSA-C、SCA6、SCA31 とした。IDCA、MSA-C は診断基準において probable、または possible と診断された症例を、SCA6、および SCA31 は遺伝学的に確定された症例を対象とした。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。担当医には本アンケート調査を6ヶ月おきに実施し、Electronic Data Capture システムを介してデータ入力を依頼した。データマネジメントは信州大学医学部附属病院臨床研究支援センターに依頼した。

（倫理面への配慮）

人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針等を遵守し研究計画を作成し、信州大学医学部倫理委員会にて承認された。被験者は主治医により匿名化され、対応表も主治医が作成・保管した。

#### C. 研究結果

2022年12月末時点での登録数は9施設52名（IDCA: 12名、MSA-C: 13名、SCA6: 10名、SCA31: 7名）。登録・初回調査の後、31名で6ヶ月後、16名で12ヶ月後の調査が完了した。登録時の疾患群ごとの年齢／罹病期間／アンケート合計値（平均 ± 標準偏差）は、IDCA: 73.0 ± 13.5 歳／11.4 ± 8.0 年／9.0 ± 5.8、MSA-C: 61.5 ± 10.6歳／5.0 ± 2.0 年／16.3 ± 5.3、SCA6: 57.2 ± 12.9 歳／11.0

± 7.6 年／9.4 ± 7.2、SCA31: 71.8 ± 6.1 歳／13.4 ± 7.5 年／9.1 ± 5.5であった。IDCA群とSCA31群は年齢が高く、MSA-C群では他群と比較し罹病期間が短く、アンケート合計値が高い傾向が見られた。初回調査時52名中39名では同時にSARAも評価されており、アンケート合計値と強い相関が認められた（相関係数 0.830、 $p < 0.001$ ）。時系列データをもとに一般化線形混合モデルを用いて推定した自然歴アンケート合計値の変化量の年次平均推定値（平均 ± 標準誤差）はIDCA（6ヶ月後調査6名、12ヶ月後調査1名） $2.4 \pm 2.0$ （ $p = 0.239$ ）、MSA-C（6ヶ月後調査6名、12ヶ月後調査6名） $3.2 \pm 1.5$ （ $p = 0.049$ ）、SCA6（6ヶ月後調査5名、12ヶ月後調査4名） $0.5 \pm 0.8$ （ $p = 0.530$ ）、SCA31（6ヶ月後調査14名、12ヶ月後調査5名） $1.6 \pm 0.3$ （ $p < 0.001$ ）であった。

#### D. 考察

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。そのような限界を踏まえた上でも、MSA-Cでは同じく有意な変化量を示したSCA31に比較して悪化速度が速い、ことが捉えられた。また、SCA31は時系列データが多いことも影響してか、アンケート合計値の年次変化量の推定値の標準誤差は最も小さく、IDCAやSCA6に比して患者間の進行度のばらつきが少ない、と言えるかもしれない。

#### E. 結論

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。

#### 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

CACNA1G変異がシナプス可塑性に及ぼす影響の検討

研究分担者 丸山 博文 広島大学大学院医系科学研究科  
研究協力者 森野 豊之 徳島大学大学院医歯薬学研究部

研究要旨

われわれは脊髄小脳変性症42型（SCA42）の原因遺伝子としてCACNA1Gを同定し、SCA42患者の振戦にゾニサミドが有効であることを報告した。本研究では、CACNA1G変異による病態にシナプス形成異常が関与しているとの仮説のもと、培養細胞を用いた解析で、変異型Ca<sub>v</sub>3.1によりシナプスのスキヤフォールドタンパク質であるPSD-95の細胞内局在が変化することと、ゾニサミドやミベフラジルを加えることでこの変化が改善することを明らかにした。

A. 研究目的

われわれは脊髄小脳変性症42型（SCA42）の原因遺伝子として、T型カルシウムチャンネルCa<sub>v</sub>3.1をコードするCACNA1Gを同定した。SCA42には特徴的な振戦を認める症例が存在し、臨床的にゾニサミドが著効することを報告した。本研究ではSCA42モデルマウスおよび培養細胞を用いて、変異型Ca<sub>v</sub>3.1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うことを目的とする。

B. 研究方法

これまでの検討で、モデルマウスにおける病態の再現と変異型Ca<sub>v</sub>3.1に対するゾニサミドの新しい作用を明らかにした。その結果をもとに、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で検討を行っている。今年度は、神経系培養細胞であるNeuro 2aに野生型および変異型Ca<sub>v</sub>3.1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チャンネルを阻害する薬剤を添加し、その変化を比較した。

（倫理面への配慮）

動物実験等の実施に関して広島大学の倫理委員会の承認を受け法令を遵守して行っている。

C. 研究結果

免疫細胞化学的解析の結果、変異型Ca<sub>v</sub>3.1を発現させると、PSD-95が核周囲に偏在しlarge punctaを形成するといった細胞内局在の変化が見られることが明らかになった。T型Caチャンネル阻害作用を有するゾニサミド、ミベフラジルを添加したところ、変異型Ca<sub>v</sub>3.1によるPSD-95の核周囲の局在が野生型と同様の分布に改善し、large punctaの形成も減少した。

D. 考察

PSD-95はKIF5Aなどのモータータンパク質によって微小管に沿って輸送される。微小管に沿った細胞内輸送の一部はカルシウム濃度に依存すると言われており、本検討ではそれを支持する結果となった。今後、今回観察されたPSD-95の細胞内局在変化

がカルシウム依存性に引き起こされているかを解析する予定である。

E. 結論

変異型Ca<sub>v</sub>3.1により、シナプス関連タンパク質であるPSD-95の細胞内局在が変化することが明らかになった。また、この変化はゾニサミドやミベフラジルといったT型Caチャンネル阻害剤によって改善した。今後は、変異型Ca<sub>v</sub>3.1によるより詳細な病態機序を明らかにするとともに、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をスクリーニングする系を構築する予定である。

G. 研究発表

1. 論文発表

Hara N, Morino H, Matsuda Y, Satoh K, Hashimoto K, Maruyama H, Kawakami H. Zonisamide can ameliorate the voltage-dependence alteration of the T-type calcium channel Cav3.1 caused by a mutation responsible for spinocerebellar ataxia. Mol Brain. 2020 Nov 26;13(1):163.

2. 学会発表

Zonisamide can ameliorate the conduction of the mutant Cav3.1 that causes spinocerebellar ataxia. 原直之, 森野豊之, 松田由喜子, 佐藤健一, 橋本浩一, 丸山博文, 川上秀史. 第62回日本神経学会学術大会（優秀演題）, 京都

Transcriptomic analysis using model mice of spinocerebellar ataxia 42. 松田由喜子, 森野豊之, 外丸祐介, 倉重毅志, 丸山博文, 川上秀史. 第62回日本神経学会学術大会, 京都

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. 実用新案登録

なし。

3. その他

なし。

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人工呼吸器装着後の長期的な経過や死因についてはこれまで報告が少なかった。本研究において生命予後改善の可能性が示唆されたが、同時に突然死リスクの残存およびQOLに関する倫理的な問題点も明らかとなった。

A. 研究目的

我々はこれまでの班会議で、人工呼吸器を装着した多系統萎縮症（Multiple system atrophy : MSA）患者の死因および当院で人工呼吸器を装着して死亡したMSA患者の生存期間を報告した。死因は感染症が最も多かった。突然死は1例のみであり、MSA患者では人工呼吸器装着により突然死のリスクが減少すると考えられた。また、人工呼吸器装着群は気管切開のみを施行した群と比較して平均生存期間が有意に延長していた。人工呼吸器を装着したMSA患者の生存期間に関する報告はこれまでほとんどない。昨年度報告した死亡例に加え現在入院中の患者も含めて人工呼吸器治療による生存期間への影響を評価した。

B. 研究方法

2000年1月1日から2021年9月1日までに当院神経難病病棟に入院し気管切開・人工呼吸器治療を行ったdefiniteまたはprobable MSA患者を対象とした。診療録から人工呼吸器を含む侵襲的処置を行った時期を後方視的に調査し、生存期間について検討した。人工呼吸器を装着した場合は装着時のADLをUMSARS part IVを用いて評価した。

（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

詳細な臨床情報評価が困難な症例を除いた139例のMSA患者を対象とした。全患者の発症年齢の平均は61.3歳で、平均生存期間は9.0年だった。53例で気管切開が実施され、その中の21例が人工呼吸器を装着した。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,  $p = 0.023$ ）。

D. 考察 および E. 結論

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り、慎重な判断が必要である。

G. 研究発表

1. 論文発表

Nishida K, Sakashita K, Yamasaki H, Futamura N. Impact of tracheostomy invasive ventilation on survival in Japanese patients with multiple system atrophy. Parkinsonism Relat Disord. 2022;97:107-111.

気管切開後および人工呼吸器装着後の多系統萎縮症患者の長期予後. 坂下建人, 西田勝也, 二村直伸. 難病と在宅ケア 27 (7), 58-60

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

SUDOSCANを用いた多系統萎縮症の発汗機能評価

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学分野

研究要旨

発汗機能を簡便かつ客観的に測定することができる新しい検査法（SUDOSCAN）を用いて、多系統萎縮症における発汗機能を測定した。多系統萎縮症においては遺伝性脊髄小脳変性症と比較して有意に発汗機能が低下しており、感度92.9%、特異度90.0%で鑑別が可能であった。また、従来の診断基準に採用されている起立性低血圧、排尿障害を認めない症例でも発汗機能低下を認め、疾患早期での自律神経障害検出に有用である可能性が示唆された。

A. 研究目的

多系統萎縮症（MSA）では自律神経障害が診断に大きな意味をもつ。近年、MSAでは皮膚交感神経線維への $\alpha$ シヌクレイン沈着を背景とした末梢性の発汗低下が生じると報告されているが、従来の発汗機能検査は手技の煩雑さや定量評価の難しさから、臨床の場で評価されることが少ない。我々は、簡便かつ定量的な新しい発汗検査（SUDOSCAN）を用いて、MSAを含む脊髄小脳変性症患者の発汗機能を評価し、鑑別診断やバイオマーカーとしての応用可能性を検討した。

B. 研究方法

対象は、MSA 14名（MSA-C 9名、MSA-P 5名）、遺伝性脊髄小脳変性症（SCA）10名（MJD/SCA 3 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。SUDOSCAN（Impero Medical社製）を用いて手掌と足底の発汗機能を測定した。SUDOSCANは、ステンレススチール電極に被験者の両手掌・両足底を載せた状態で、4V未満の低電圧をかけることで、引きつけられた汗腺の塩素イオンと電極のニッケルとの間で電気化学反応が起こる現象を利用して、発汗機能をelectrochemical skin conductance（ESC；単位 $\mu$ S）と呼ばれる数値で測定できる。評価項目として1）疾患の鑑別に有用か？（測定した手掌・足底のESCに疾患群間の差があるか、ROC曲線を用いた検査精度の検討）2）MSAのバイオマーカーとなるか？（各種臨床指標とESCの相関解析）を設定した。（倫理面への配慮）

鳥取大学医学部倫理委員会にて承認を受けている。参加者には書面を用いて説明・同意を得た。

C. 研究結果

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。またPAF群ではSCA群・MSA群・HC群のいずれと比べても有意にESCが低かった。SCA群とHC群の間に明らかな差を認めなかった。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。

疾患の重症度（UMSARS part I+II）と足底のESCには負の相関を認めた。起立性低血圧の程度や排尿障害の程度と発汗機能には明らかな相関は認めなかった。起立性低血圧や排尿障害を認めない症例の中に発汗が低下している症例が存在した。

D. 考察

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。

E. 結論

SUDOSCANを用いた発汗機能検査はMSAの診断やバイオマーカーとして利用し得る。

G. 研究発表

1. 論文発表  
該当なし
2. 学会発表  
1) 清水崇宏, 守安正太郎, 種田建太, 本田誠, 宇川義一, 花島律子. 非侵襲的皮膚発汗機能検査を用いた多系統萎縮症患者における定量的発汗機能評価の試み. 第52回日本臨床神経生理学学会学術大会. 2022年11月24日, 京都. 口演.

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  
特記事項無し



重度の低リン血症をきたし、リン補充に反応を示した常染色体潜性脊髄小脳失調症9型についての症例報告

研究分担者 和泉 唯信 徳島大学大学院医歯薬学研究部臨床神経科学分野

#### 研究要旨

【症例】73歳男性【家族歴】両親はいとこ婚で生来健康な姉がいる【現病歴】生下時の発達は正常であったが、幼少期より疲れやすく運動や学業は苦手であった。40歳時に急性に下肢脱力感が生じ、運動後や気温の低い時期に強まる傾向を認めた。60歳時に当科を受診し、四肢・体幹の失調、断続性言語を認めた。ものを見る際に頭部を回旋し、瞬時に眼球は動くが、すぐに戻っていた。頭部MRIで小脳の萎縮を、IMP-SPECTで小脳の血流低下を認めた。70歳時にADCK3遺伝子の変異を認め、常染色体潜性遺伝性小脳失調症2型(ARCA2)と診断した。coenzymeQ10の投与により、小脳失調や注視持続時間は軽度改善した。外来で経過観察中に慢性的な低リン血症(1.7-2.4mg/dl)を認め、リンの腎排泄過多と腎性糖尿、正常範囲のintact PTH・FGF23から、不全型Fanconi症候群が疑われた。【考察】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)では潜在性に筋力低下や骨代謝異常を呈するため、臨床的に症状が明らかでなくとも治療が推奨される。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。我々が調べた限り、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。

#### A. 研究目的

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常染色体潜性脊髄小脳失調症9型(SCAR9)の症例を経験した。

#### B. 研究方法

重度の低リン血症を合併した常染色体潜性脊髄小脳失調症9型(SCAR9)の患者に対し、リンの補充を行った。

(倫理面への配慮)

文書を用いて患者本人に説明し、症例報告に同意いただいた。

#### C. 研究結果

リン補充により症状の部分的な改善を認めた。

#### D. 考察

本来治療が困難とされる遺伝性小脳失調症において、SCAR9はCoQ10に一部治療反応性を示す症例があるため、臨床家の注目を集めている。本症例ではSCAR9に重度の低リン血症を合併し、リン補充により症状の改善を認めた。低リン血症とSCAR9の関係性については不明であるが、遺伝性小脳失調症の中には一部治療可能な症状が隠れている可能性があ

る。

#### E. 結論

本例では低リン血症を合併し、リン補充による症状の部分的な改善を認めた。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Haji S, Izumi Y et al., Neurology Genetics, in publication.

##### 2. 学会発表

土師正太郎、和泉唯信ら. 低リン血症を合併した常染色体劣性遺伝性小脳失調症2型の1例. 第39回神経治療学会、ポスター、2021年10月28-30日

#### H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし

小脳失調を含めた遺伝性神経疾患におけるRFC1遺伝子解析

分担研究員：高嶋 博<sup>1)</sup>，

研究協力者；安藤匡宏<sup>1)</sup>，樋口雄二郎<sup>1)</sup>，崎山佑介<sup>1)</sup>，袁 軍輝<sup>1)</sup>，吉村明子<sup>1)</sup>，武井 潤<sup>1)</sup>，平松 有<sup>1)</sup>，橋口昭大<sup>1)</sup>，岡本裕嗣<sup>1) 2)</sup>，松浦英治<sup>1)</sup>

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

当科では昨年度に小脳失調症に対する *RFC1* 遺伝子解析について途中経過を報告した。今年度は原因未同定かつ常染色体優性遺伝形式をとらない 840 症例を対象に *RFC1* 遺伝子の異常伸長について解析を行い、臨床的・遺伝学的検討を行った。結果、異常伸長を 15 症例同定した。また同様に *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) 1476 名、遺伝性感覚ニューロパチー (HSN) 79 症例に行い、それぞれ 18 症例と 20 症例に病的リピート異常伸張を同定した。同定したリピートモチーフは全世界的にみられる (AAGGG)exp と、アジア太平洋地域でみられる (ACAGG)exp、マオリ族などで報告された (AAAGG)10-25(AAGGG)exp であった。リピートモチーフによる表現型の違いは明らかではなかったが、(AAGGG)exp/(AAGGG)exp を有する症例ではやや若年発症の傾向を認めた。

A. 研究目的

当科では 2000 年以降、主に南九州地域(鹿児島、宮崎、大分、沖縄)・愛媛県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 [SCA1, 2, 3, 6, 7, 8, 12, 17, 31, DRPLA, FXTAS, GSS] を継続して実施している。2019 年に CANVAS (Cerebellar ataxia with neuropathy and vestibular areflexia syndrome)の原因遺伝子として *RFC1* 遺伝子のイントロンにおけるホモ接合性の AAGGG リピート伸張異常が報告され、本邦を含めて世界各国から追報がなされているが、当科では未解析であった。本研究では原因未同定例(明らかな常染色体顕性遺伝を除く)を対象に *RFC1* 遺伝子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。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。

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1289例についてDNAを収集した。本研究では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, 17, 31, DRPLA, FXTASおよびGSS (PRNP, P102L変異) の変異解析ならびに一部の症例に対しては全エクソームを行い、陽性例330例を除外した。また常染色体優性を示唆する家族歴を有する116症例を除外した840症例を対象とした。同様に遺伝子未診断のCMT 1476症例やHSN 79症例も対象とした。

【方法】まず、*RFC1*遺伝子のリピート伸張異常の

有無をPCR-電気泳動法にて行った。次に、リピート伸張の配列を確認するために、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にておこなった。両アレル性の異常伸長を認めた症例については発症年齢、表現型、画像所見などについて臨床遺伝学的検討を行なった。

(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

小脳性運動失調症における解析では*RFC1*遺伝子の異常伸長を15症例同定した。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)15(AAAGG)exp 1症例であった。地域分布は鹿児島7症例、愛媛2症例、沖縄2症例、大分・宮崎・福岡・島根1症例であった。陽性者数と検査者数はおおむね相関しており、地域的な集積はなく普遍的に存在していると考えられた。臨床症状の解析において発症年齢は49.7±17歳で、既報告のとおり高齢発症であったが、(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

ト異常伸張が見られた。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, (ACA GG)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張が見られ、最も頻度の高い原因遺伝子であった。

#### D. 考察

2019年にCANVASの原因として*RFC1*遺伝子のイントロンにおけるホモ接合性リピートが報告され、本邦を含めて追報がなされている。*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。今回我々は*RFC1*遺伝子関連スペクトラム障害の臨床的、遺伝的特徴を明らかにするため、小脳失調症、CMT, HSNに対して*RFC1*遺伝子解析を行なった。小脳失調、感覚ニューロパチー、前庭障害以外に慢性咳嗽、錐体路障害、錐体外路障害、認知機能低下、不随意運動、自律神経障害、筋痙攣など様々で、これらの症状が単一もしくは様々な組み合わせで認められる。主症状（小脳失調、感覚障害、前庭機能不全）ではいずれの表現型でも感覚障害が高い頻度でみられ、主症状以外では自律神経障害が最も高い頻度でみられた。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。

#### E. 結論

本研究では原因未同定症例 840 例を対象に*RFC1* 遺伝子リピート異常伸長の解析を行い、15 症例 (1.8%)を同定した。*RFC1* 遺伝子関連疾患は表現型が多様であり、CANVAS 以外の表現型においても、遺伝子解析を行うことが重要である。また本邦では(AAGGG)exp, (ACAGG)exp, (AAAGG)10-25(AAGGG)exp が存在し、種々のリピートモチーフに対する遺伝子解析が必要である。

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。

#### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

1. Ando M, Higuchi Y, Yuan JH, Yoshimura A, Higashi S, Takeuchi M, Hobara T, Kojima F, Noguchi Y, Takei J, Hiramatsu Y, Nozuma S, Sakiyama Y, Hashiguchi A, Matsuura E, Okamoto Y, Nagai M, Takashima H. Genetic and clinical features of cerebellar ataxia with *RFC1*biallelic repeat expansions in Japan. *Front Neurol.* 2022 Aug 10;13:952493.
2. Ando M, Higuchi Y, Yuan J, Yoshimura A, Taniguchi T, Kojima F, Noguchi Y, Hobara T, Takeuchi M, Takei J, Hiramatsu Y, Sakiyama Y, Hashiguchi A, Okamoto Y, Mitsui J, Ishiura H, Tsuji S, Takashima H. Comprehensive Genetic Analyses of Inherited Peripheral Neuropathies in Japan: Making Early Diagnosis Possible. *Biomedicines.* 2022 Jun 29;10(7):1546.
3. Yuan JH, Higuchi Y, Ando M, Matsuura E, Hashiguchi A, Yoshimura A, Nakamura T, Sakiyama Y, Mitsui J, Ishiura H, Tsuji S, Takashima H. Multi-type *RFC1* repeat expansions as the most common cause of hereditary sensory and autonomic neuropathy. *Front Neurol.* 2022 Aug 17;13:986504.

#### 2. 学会発表

1. 安藤匡宏, 樋口雄二郎, 吉村明子, 袁 軍輝, 穂原貴裕, 竹内美佳, 武井潤, 平松 有, 崎山佑介, 橋口昭大, 岡本裕嗣, 松浦英治, 高嶋博, 南九州地域を中心とした小脳性運動失調症における*RFC1*遺伝子解析. 第63回日本神経学会学術大会, 2022年5月.

#### 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

## 研究要旨

*Ubp1* 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。

### A. 研究目的

我々は、2019年、*Ubp1* (*Ubiquitin associated protein 1*) 遺伝子変異により若年発症純粋型の常染色体優性遺伝性痙性対麻痺 (SPG80) が生じることを、欧米とは独立してはじめて見出した。その後、SPG80の表現型を再現できたはじめてのモデル動物 (*Ubp1* ノックインマウス) を作成したが、今回、このノックインマウスを用いて SPG80 の治療法開発を目的として研究を行なった。

### B. 研究方法

我々が報告した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 *Ubp1*<sup>+E176Efx23</sup> 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。なお、薬剤Xは1,000mg/kg/dayを2ヶ月齢から1ヶ月間経口投与して、2ヶ月齢~6ヶ月齢を観察した。さらに、薬剤Xを500mg/kg/day (低容量群: n=4, 1,000mg/kg/day (高容量群: n=4)、野生型マウス (WT) (n=10)、プラセボ投与ノックインマウス (P-KI) (n=5) に分け、ロータロッドテストにてノックインマウスが棒から落下するまでの時間を計測した。

### C. 研究結果

*Ubp1*<sup>+E176Efx23</sup> ノックインマウスは、出生時は正常であったが、3~4ヶ月後 (中央値 約100日) にSPG80と同様に歩行障害 (進行性の後肢機能障害) を呈した。2ヶ月齢、4ヶ月齢、6ヶ月齢マウスの *beam walking test* でのスリップ回数の平均値は、それぞれWT: 0.05 (0~0.67), 1.05 (0~3.3), 0.84 (0~3), non-KI: 0.52 (0~2.3), 7.38 (3.3~10), 9.23 (5~10), X-KI: 0.67 (0.3~1), 1.11 (0.3~2), 3.39 (1~10), P-KI: 1.5 (1~2), 10 (10~10), 10 (10~10) であり、X-KIではnon X-KIに比し4ヶ月齢、6ヶ月齢マウスで有意にスリップ回数が減少していた。(Mann-Whit-

ney U test: p<0.01)

また、6~7ヶ月齢ノックインマウスに対する薬剤Xの低用量群と高用量群の比較においては、落下時間の平均値はそれぞれWT: 172.8秒 (124.7~207)、P-KI: 105.75秒 (63.5~136.5)、X (Low-dose)-KI: 115.2秒 (103.6~128)、X (high-dose)-KI: 159.45秒 (139~176) であり、薬剤Xの高用量投与群において有意な改善が見られた。(Mann-Whitney U test: p<0.05)

### D. 考察

本研究により、薬剤Xの経口投与が *Ubp1* ノックインマウスの歩行障害を改善させることを初めて示すことができた。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と考えられる。

### E. 結論

今後、マウスのデータを更に蓄積して遺伝性痙性対麻痺の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と考えている。

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

Shimozono K, Nan H, Hata T, Saito K, Kim Y-J, Nagatomo H, Ohtsuka T, Koizumi S, Takiyama Y. UBAP1 knock-in mice reproduced the phenotype of SPG80. *J Hum Genet.* 2022 Aug 12.

doi: 10.1038-022-01073-6. PMID: 35962060.

#### 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

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 東海大学医学部医学科基盤診療学系 臨床薬理学  
研究協力者 佐藤洋子 静岡社会健康医学大学院大学 社会健康医学研究科

研究要旨

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年から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。

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

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、多系統萎縮症を対象とした。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、2021年1月に厚生労働省より追加のデータ提供を受けた。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。

（倫理面への配慮）

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。「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

2003年度から2014年度に登録された67,392例のうち、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、SCA2 289例、SCA3 870例、SCA6 1309例が該当した。孤発性CCAの平均発症年齢は64.5歳（SD, 10.77）、孤発性OPCAの平均発症年齢は64.0歳（8.83）だった。遺伝性症例の平均申請時年齢は低い順に、DRPLA

で47.3歳（SD 17.6）、SCA1で49.9歳（SD15.5）、SCA3で50.4歳（SD 14.4）、SCA2で54.1歳（SD 17.3）、SCA6で60.4歳（SD 12.0）だった。遺伝性症例における解析起点の臨床所見については、認知機能障害(52.5%)はDRPLAで最も高い頻度で認められた。バビンスキー兆候陽性（21.4%）、核上性垂直眼球運動麻痺(6.3%)、持続性注視方向性眼振(53.9%)はSCA3で最も高い頻度で認められた。また、画像所見については、DRPLAでは大脳萎縮（30.6%）、大脳白質病変（36.2%）と他の病型と比して顕著な異常が認められた。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。遺伝性症例において、性別、申請時年齢、申請時臨床所見・画像所見・投薬を予後因子候補とした解析をしたところ、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。

D. 考察

本研究では、Cox比例ハザード分析を用いて、散発性または優性遺伝性SCDの補助なし歩行および立位のアウトカムに対する要因の影響を検討した。散発性SCDでは、CCAとMSA-Cの両方で発症年齢が影響することが示され、発症年齢が高くなるにつれて介助なしで歩行または起立できないリスクが増加する傾向が示された。自律神経障害を伴う発症率はCCAで0.5%、MSA-Cで5.3%であり、発症時に自律神経障害を伴う症例の、歩行・起立不能のリスクはMSA-Cで有意に高いことが認められた。発症時の自律神経障害は、これまでMSA-Cにおいて生命予後を悪化させることが報告されており、本研究の結果においても、自立歩行困難が危険因子であることが示された。一方、CCAでは自律神経障害は自立歩行困難の危険因子として同定されなかった。優性遺伝

性SCDに関して、自立歩行困難の危険因子としてSCA6では発症時の高齢が、DRPLAとSCA3では認知障害が、SCA1では脳幹萎縮と大脳萎縮が危険因子と考えられた。

治療に関しては、タルチレリンやプロティレリンなどのTRHアナログの使用によるリスク低減効果は認められなかった。また、散発性SCDではほぼ全例にTRHアナログが使用されていたため、CCAおよびMSA-Cに対するTRHアナログの有効性を検討することはできなかった。さらに、抗パーキンソン病薬の使用はSCA1における高リスク因子であることが判明した(HR 34.41)。その他、ロンベルグテスト陽性、バビンスキー徴候陽性、小脳性構音障害は、それぞれDRPLA、SCA3、SCA6のリスク因子となることが示唆された。

本研究にはいくつかの限界がある。遺伝子解析検査は保険適応外であることからCAGリピート数の報告を求めていなかったこと。この研究は専門医による診断に基づいていることから、疑い症例も登録の対象とされた。このため、遺伝子解析が行われなかった症例も含まれる。なお、孤発性SCD2,793例と優性遺伝性SCD1,537例を人工知能で機械学習したところ、予測精度はそれぞれ0.95 (SD 0.07)、0.86 (SD 0.30) となり、データとしては十分に信頼できるものと考えられた。

本研究は、欧米のコホート研究よりも母数が多く、期間も長い。また、発症初期から症例を追跡できたことで、異なるタイプのSCDにおいて、患者が歩行や自立ができなくなる時点を特定することができた。本研究で得られた自然経過は、未だ有効な治療法がない中、患者さんやそのご家族の介護支援の計画を立てる上で有用であり、予後予測因子の特定は、臨床試験のデザインに必要な包含基準の確立に大きく貢献するものと考えられる。

## E. 結論

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。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Kanatani Y, Sato Y, Nemoto S, Ichikawa M, Onodera O. Improving the Accuracy of Diagnosis for Multiple-System Atrophy Using Deep Learning-Based Method. *Biology (Basel)*. 2022;11(7):951. P1-16.  
doi: 10.3390/biology11070951.

### 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

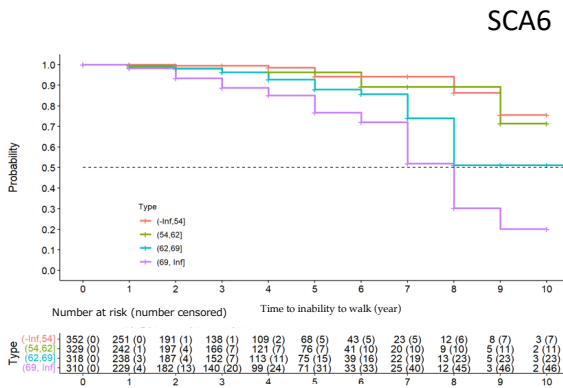
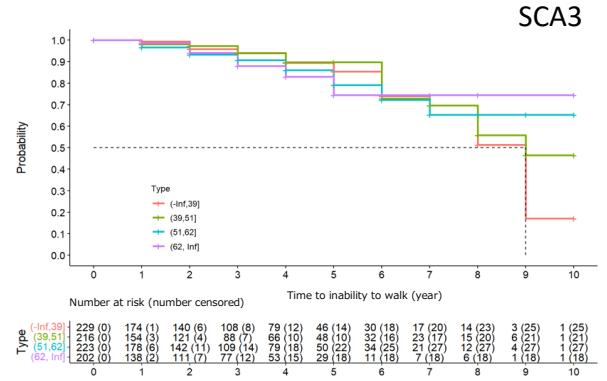
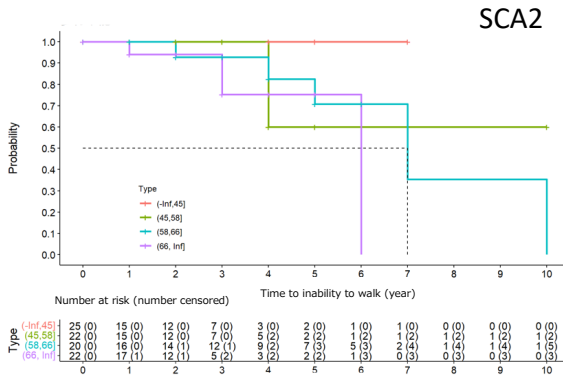
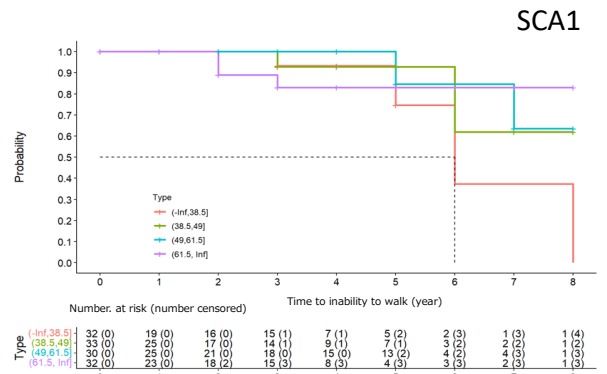
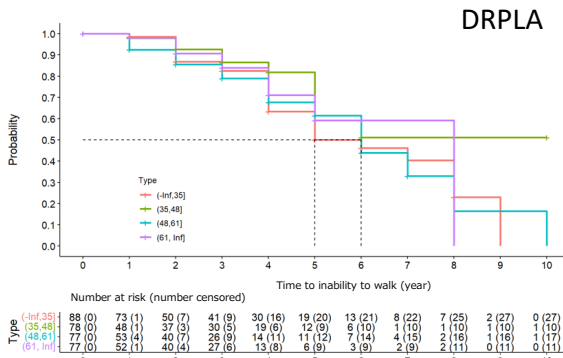
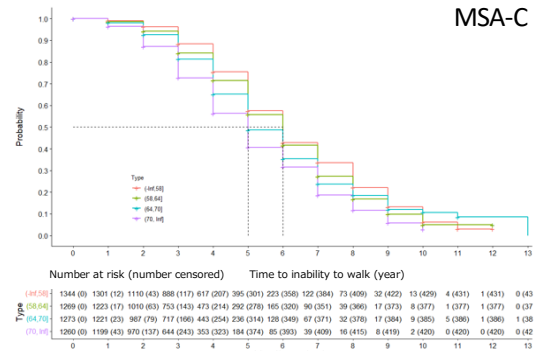
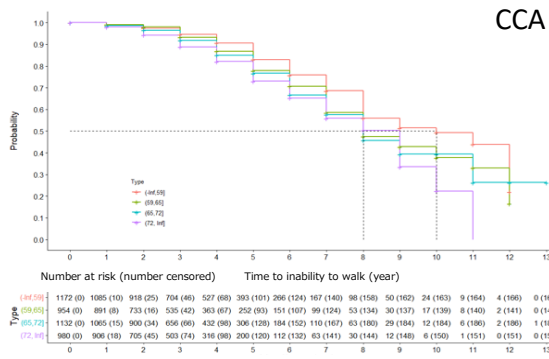
なし

### 3. その他

なし

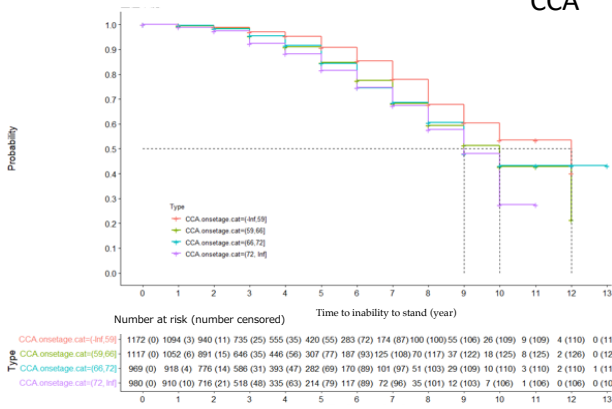
補足資料

各病型別の歩行不能までの期間

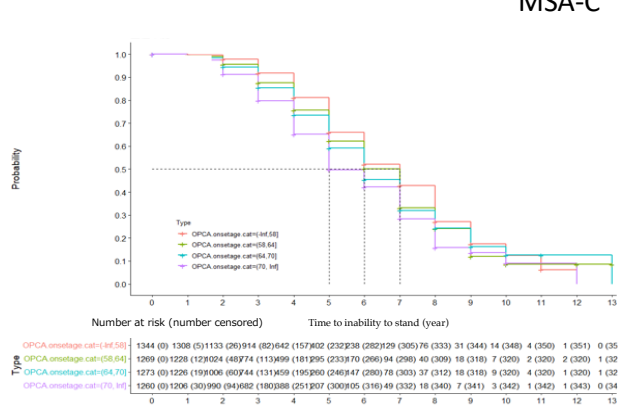


# 各病型別の自立不能までの期間

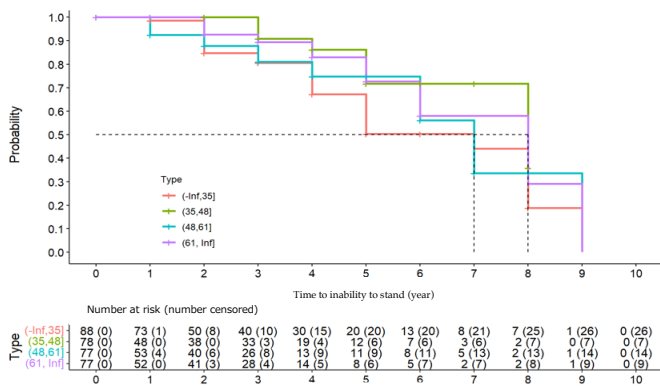
## CCA



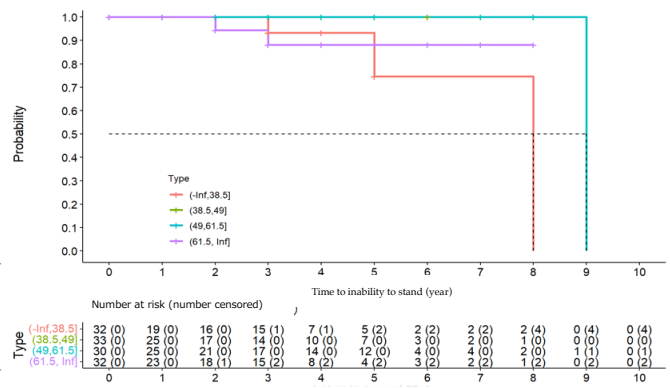
## MSA-C



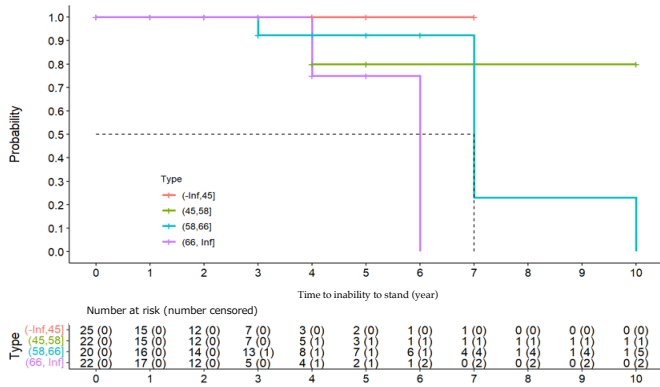
## DRPLA



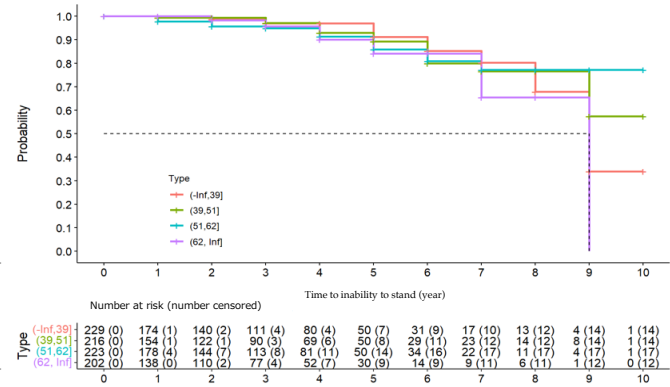
## SCA1



## SCA2

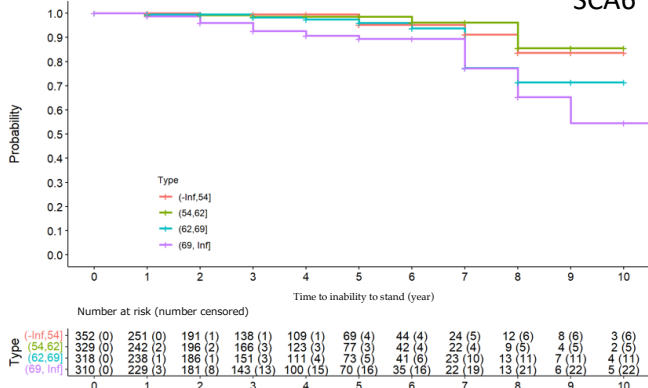


## SCA3



## 立位不能

## SCA6





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

研究分担者 佐々木征行 国立精神・神経医療研究センター病院

研究要旨

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。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。

A. 研究目的

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。

B. 研究方法

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<sup>1)</sup>。バリエーションが見出された場合、臨床症状を改めて検討した。

（倫理面への配慮）

本研究は、当センターおよび横浜市大の倫理委員会で承認された。患者家族には文書で説明して同意をいただいた。

C. 研究結果

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*APT X* (2家系)、*KCNK3* (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<sup>2)</sup>であった。

D. 考察

小児の小脳低形成あるいは小脳萎縮の病因遺伝子が多数存在することが改めて確認された。臨床症状と頭部MRIだけでは、低形成か萎縮か判別が困難であることが多く、正確な診断のためにも予後予測するためにも全エクソーム解析は強力な検査法となっている。今後は一般的な検査になっていくことが望ましいと考える。

E. 結論

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。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Sakamoto M, Iwama K, Sasaki M, Ishiyama A, Komaki H, Saito T, Takeshita E, Shimizu-Motohashi Y, Haginoya K, Kobayashi T, Goto T, Tsuyusaki Y, Iai M, Kurosawa K, Osaka H, Tohyama J, Kobayashi Y, Okamoto N, Suzuki Y, Kumada S, Inoue K, Mashimo H, Arisaka A, Kuki I, Saijo H, Yokochi K, Kato M, Inaba Y, Gomi Y, Saitoh S, Shirai K, Morimoto M, Izumi Y, Watanabe Y, Nagamitsu SI, Sakai Y, Fukumura S, Muramatsu K, Ogata T, Yamada K, Ishigaki K, Hirasawa K, Shimoda K, Akasaka M, Kohashi K, Sakakibara T, Ikuno M, Sugino N, Yonekawa T, Gürsoy S, Cinleti T, Kim CA, Teik KW, Yan CM, Haniffa M, Ohba C, Ito S, Saitsu H, Saida K, Tsuchida N, Uchiyama Y, Koshimizu E, Fujita A, Hamanaka K, Misawa K, Miyatake S, Mizuguchi T, Miyake N, Matsumoto N. Genetic and clinical landscape of childhood cerebellar hypoplasia and atrophy. *Genet Med*. 2022;24:2453-2463.

2) Kobayashi Y, Tohyama J, Akiyama T, Magara S, Kawashima H, Akasaka N, Nakashima M, Saitsu H, Matsumoto N. Severe leukoencephalopathy with cortical involvement and peripheral neuropathy due to *FOLR1* deficiency. *Brain Dev*. 2017;39:266-270.

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

脳表ヘモジデリン沈着症の診断基準の構築の実態調査

研究分担者 高尾昌樹 国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター臨床検査部

研究要旨

本邦における脳表ヘモジデリン沈着症の実態を明らかにするために平成23年度の脳表ヘモジデリン沈着症の研究班による調査研究の結果を参考に診断指針を作成、本疾患が指定難病に指定された。その後本疾患への認知度も上昇したと予想されたため、平成29年度に日本神経学会会員の認定施設792施設に対して、平成30年度には日本神経学会認定専門医に対して、それぞれアンケート調査を実施し、本邦における本疾患の特徴および治療の実態を把握することができた。その後本疾患の剖検例と比較・検討を行い、従前の実態調査結果の正確性をある程度確認できたところであった。今回、本疾患の認知および治療実態を把握するため最終のアンケートから5年を経過した本年度に日本神経学会を中心とした関連学会における医療機関を対象としたアンケート調査を改めて行った。その結果、本報告書執筆時点で302の医療機関から回答を得た。その結果、回答した医療機関のうち、51%で何等かの治療を行い、56%で介護保険等の社会的資源の活用を行い、39%で難病申請を行ったとの回答を得た。過去2回の調査により、順次臨床的特徴が明らかになるとともに、本疾患の認知度が上昇した結果、治療法の未確立という制限された状況にもかかわらず、本邦の神経内科専門医が本疾患の患者に対して積極的に患者のサポートに取り組んでいる現状が明らかとなった。

A. 研究目的

本邦における脳表ヘモジデリン沈着症の実態を明らかにするために平成23年度と同疾患に関する研究班による調査研究において日本神経学会などの認定施設を対象にアンケート調査を施行し、その結果を参考に診断指針を作成、本疾患が指定難病に指定された。平成29年度に再度本邦における実態を調査し、診断方法や治療方法の試みなどを明らかにするために医療機関に対してアンケート調査を実施したところ、本邦内の多数の施設において本疾患の患者が把握されていることが判明した。特に本疾患には確立された治療法が存在しないにも関わらず、本疾患患者を把握している施設のうち61%がなんらかの治療が行われていた。本疾患の治療実態および介護保険制度や難病申請の有無など社会的資源の利用を含めた本疾患患者のケアの実態を把握することを目的とし、患者の具体的なケア内容を知る個別の神経内科専門医に対して平成30年にアンケート調査を行ったところ、19.2%の専門医が本疾患患者を診察しており、患者総数は149名であった。具体的な治療内容としては止血剤の投与が最も多く（32%）、止血剤が多かったが本邦では未承認の鉄キレート剤も使用している症例も7例あった。外科的治療も21例で施行され、現場の医師らは様々な方法で本疾患の治療を試みている現状が明らかとなったが、これらの実態調査では、特定疾患制度の利用など、社会的資源の利用が不十分であることが示されていた。前回の調査から5年を経過し、本疾患について、認知度も上昇したと期待されるどころ、実態を把握し、改善傾向を確認する必要が認められていた。

B. 研究方法

脳表ヘモジデリン沈着症について、その治療および患者サポートの最新の実態を把握するため、日

本神経学会を中心とした関連学会における医療機関を対象としたアンケート調査を改めて行った。（倫理面への配慮）

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

C. 研究結果

令和4年9月、新たなアンケート調査につき国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター病院倫理委員会の認可を得た。アンケートの内容としては、今回3回目であること、および患者の個人情報に対する配慮、担当医への負担を可能な限り軽減し、多くの医療機関からの返信を促すことを目的に簡潔なものとした。具体的には、本疾患の各病型（古典型、限局型、非典型）の患者数、治療の有無および内容、介護保険および難病申請の有無、介護保険申請済の場合にはその等級などである。本内容にて12月中にアンケートを全国の神経学会認定施設830病院に郵送した。

2023年時点で302病院からアンケートの返送がなされた。このうち、82施設から本疾患の患者を診察中との回答を得た。82施設のうち、26施設は大学病院であった。また、患者を診療している標榜科としては脳神経内科が81施設と大半を占めており、その他は脳卒中センターが1施設、脳血管内科が1施設であった。

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。ただ、古典型については

「把握できず不明」「5～10例」という回答が1施設ずつあり、限局型については「約70」「多数」などの回答が4施設ずつあった。

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治験に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。

#### D. 考察

脳表へモジデリン沈着症は、鉄（ヘモジデリン）が脳表、脳実質に沈着し、神経障害を来す疾患である。診断基準の策定などに伴い、本疾患の本邦における臨床的特徴が明らかになるとともに、平成29年、30年度の医療機関に対するアンケート調査では治療法の未確立という制限された状況にもかかわらず、本邦の神経内科専門医が本疾患の患者に対して積極的に患者の治療に取り組んでいる現状が確認されていた。しかし、治療効果は限局的かつ未確立であるため、介護保険、難病申請などの社会的資源による患者サポートも重要である。さらに本疾患の認知度を深め、本疾患患者の診療実態を改善すべく、診療ガイドライン作成の代替として、神経治療学会学会誌において脳表へモジデリン沈着症の特集号を作成していただいた（2021年38巻2号）ところであり、今回、5年ぶりに本邦の実態調査を行った。病型などの本疾患の分布自体の変化はないものの、手術および内服、リハビリなどの積極的な治療を行っている医療機関が数多く確認することができ、また特に難病申請を行っている施設の増加傾向が認められた。今後は鉄キレート剤などの有効な治療法の開発が期待されるところであるが、本疾患の進行性という実態からは、これを待たずに様々な患者サポートを行うことが不可欠である。

例えば、本アンケートを通じて、本疾患の治療を行っている医療機関につき質問を複数回受けており、診療している施設によっては、本疾患へのサポートが必要と思われる。今後も全国の医師へのこれらのサポートツールの充実、更なる包括的な実態調査および継続的な調査に基づく包括的な情報提供体制の充実が必要である。

#### E. 結論

難病指摘および診断指針の公表により本疾患の認知は確実に高まっている。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。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- Okamoto K, Takeda A, Hatsuta H, Sano T, Takao M, Ohsawa M, Miki Y, Nakamichi K, Itoh Y. An autopsy case of progressive multifocal leukoencephalopathy with massive iron deposition in juxtacortical lesions. *Neuropathology*. 2023 Feb 27. doi: 10.1111/neup.12898.

##### 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

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の病型別効果に関する調査研究

研究代表者：宮井 一郎

研究分担者：平松 佑一、藤本 宏明、瀬川 翔太、小川 拓也、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。純粋小脳型（SCA6、SCA31）に比べて、多系統障害型（SCA3）では運動失調の改善度が小さかったが、ADL の改善度はほぼ同等の治療効果が得られる可能性を示した。本研究によって病型による異なった周辺症状や小脳神経回路の変性部位によって短期集中リハビリテーション治療効果が異なることを示唆する知見を得た。

A. 研究目的

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。

B. 研究方法

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。

対象は短期集中リハビリテーション目的で当院に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）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。効果指標には運動失調（SARA）とADL（FIM）を用いて、利得（SARA、FIM：退院時－入院時）および相対利得（SARA：利得／入院時、FIM：利得／91－入院時）を改善度として算出した。加えて、体幹・四肢失調以外の周辺症状（構音障害、眼球運動障害、錐体路兆候、錐体外路兆候、腱反射異常、自律神経障害）の有無を集計した。

統計解析として、（1）各病型における短期集中リハビリテーション前後での改善度（Wilcoxon signed-rank test）、（2）各病型における改善度の比較（Kruskal-Wallis test）、（3）各病型における周辺症状が改善度にもたらす影響（Multiple linear regression analysis）、（4）各病型における重症度と改善度の関連性（Simple linear regression analysis）を実施した。

（倫理面への配慮）

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

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。

全ての病型に共通して最も出現頻度の高い周辺症状は構音障害と眼球運動障害であった。これらに加えて、SCA6では自律神経障害と腱反射異常（亢進）と錐体路兆候、SCA3では腱反射異常（亢進、減弱）と錐体路兆候と自律神経障害と末梢神経障害と錐体外路兆候の順に出現頻度が高かった。SARA改善度には腱反射異常（減弱）と構音障害が、FIM-Mには腱反射異常（亢進、減弱）と錐体路症状と病型が影響していた。

各指標の改善度と重症度の関連性として、SARAではSCA6（ $y = -0.07x + -1.40$ ）とSCA31（ $y = -0.08x + -1.35$ ）に比べてSCA3（ $y = -0.02x + -1.36$ ）で、FIMではSCA3（ $y = 0.31x + 4.53$ ）とSCA6（ $y = 0.57x + -1.18$ ）に比べてSCA31（ $y = 0.07x + 2.75$ ）で重症化による影響が小さくなる傾向を認めた。

D. 考察

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。

運動失調の改善度には各病型における周辺症状や小脳神経回路の障害の違いが影響することが想定される。純粋小脳型 (SCA6、SCA31) がプルキンエ細胞の変性による内部モデル本体の障害が主体となるのに対して、多系統障害型 (SCA3) では加えて歯状核からの出力障害や大脳からの入力障害や感覚系からのフィードバック情報の障害によって運動学習や運動制御に影響する。各病型におけるMRI構造画像の特徴としては、(1) SCA6では小脳皮質や歯状核の萎縮の程度とSARA重症度が関連していた、(2) SCA3では広範な病理のために小脳皮質や歯状核とSARA重症度との関連性が確認できなかった可能性、(3) SCA3に比べてSCA6で小脳皮質および歯状核の萎縮が大きかったことが報告されている。これらの知見を鑑みると、本研究においてSCA3で運動失調の改善度が小さかった背景には、大脳や末梢からの入力障害や周辺症状が主体となって影響した可能性がある。実際、本研究においてSARA重症度に腱反射の減弱が関連していたことは末梢神経障害などによるフィードバック情報の障害が存在した可能性を示唆している。この仮説を支持する報告として、SCA3では腱反射の減弱がSARA重症度に関連することが確認されており、腱反射の減弱が多発性神経障害の程度を反映することから、関連する背景として固有感覚障害の存在が推測されている。さらに、短期集中リハビリテーション治療において小脳性失調群に比べて求心性失調群で治療効果が小さかったことは本研究の結果と類似する点も多い。

ADLについてはSCA3やSCA6に比べてSCA31で改善度が小さくなることを確認したが、この結果には各病型における異なった患者特性がセレクションバイアスとして影響した可能性が高い。SCA31の患者特性として、(1) 入院時のFIM-MはSCA6と同等であった、(2) 他病型と比較して症例数が少ない、(3) SARA15点程度の患者が大多数であったことが挙げられる。過去の研究(運動失調研究班報告書2018)において、SARAが重症化するにつれてFIM-Mの改善度は大きくなることを確認している。実際、本研究においてもSARAが20点を越えた場合にはFIM-Mの改善度が高い傾向にあった。これらの事実は、SCA31における重症度を揃えた場合には他病型と同等のFIM-Mの改善度となることが予想される。加えて、FIM-Mは多数の機能障害および背景要因(環境因子、個人因子)に関する代償的手段で改善が見込めるため、各病型における短期集中リハビリテーション治療の効果が生じにくい可能性が考えられる。

## E. 結論

短期集中リハビリテーション治療は病型に関わ

らず効果的であったが、運動失調では純粋小脳型 (SCA6、SCA31) と比べて多系統障害型 (SCA3) で効果が小さくなり、ADLではほぼ同等となる可能性を示した。病型による治療効果の違いは、周辺症状や小脳神経回路の障害部位の特異性が影響するのかもしれない。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. 春山幸志郎, 川上途行, 宮井一郎, 藤原俊之. COVID-19 パンデミックが脊髄小脳変性症および多系統萎縮症患者の心身機能・活動・参加に及ぼす影響. *Jpn J Rehabil Med.* 2022;59(7):714-724.
2. Funato T, Hattori N, Yozu A, An Q, Oya T, Shirafuji S, Jino A, Miura K, Martino G, Berger D, Miyai I, Ota J, Ivanenko Y, Avella A, Seki K. Muscle synergy analysis yields an efficient and physiologically relevant method of assessing stroke. *Brain Communications.* 2022;4(4):fcac200.
3. Haruyama K, Kawakami M, Miyai I, Nojiri S, Fujiwara T. COVID-19 pandemic and the international classification of functioning in multiple system atrophy: a cross-sectional, nationwide survey in Japan. *Scientific Reports.* 2022;12(1):14163.

### 2. 学会発表

1. 宮井一郎. 神経難病に対する神経リハビリテーション～脊髄小脳変性症を中心に. 第47回日本リハビリテーション医学会 中国・四国地方会 専門医・認定臨床医生涯教育研修会. 2022年7月10日. WEB開催.
2. 宮井一郎. 脊髄小脳変性症・多系統萎縮症の標準リハビリテーションプログラムの実践とその理論的背景. 第2回小脳リハビリテーション研究セッションセミナー. 2022年8月13日. WEB開催.
3. 宮井一郎. 脳卒中のリハビリテーション治療戦略. リハビリテーション・ケア合同研究大会 苫小牧2022 特別講演. 2022年10月1日. 北海道.
4. 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: 現状と展望. 第40回日本神経治療学会. 2022年11月2日. 福島.
5. 宮井一郎. ニューロリハビリテーション治療と再生治療. 第6回日本リハビリテーション医学会秋季学術集会. 2022年11月5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

特になし。

運動失調症のバイオマーカーの開発  
研究分担者 永井義隆 近畿大学医学部脳神経内科

研究要旨

本研究では、運動失調症に対するバイオマーカーの研究基盤整備を行う。具体的には、(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う。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。

A. 研究目的

本研究では、運動失調症に対するバイオマーカー研究基盤整備を行う。脊髄小脳変性症を含めた多くの神経変性疾患において発症分子機序が明らかになりつつあり、それらを標的とした分子標的治療薬の開発研究が進んでいる。これらの治療薬候補の薬効評価のためには、緩徐進行性の臨床症状を指標とするだけでなく、短期間での薬効評価に適した客観的で定量性に優れた病態バイオマーカーの開発が必須である。特定の測定機器を必要とする脳画像や生理学的なバイオマーカーに比べて、比較的検体採取が容易な血液、脳脊髄液、尿などの体液を用いた生化学的バイオマーカーは、汎用性が高いという利点がある。

私たちのグループはタンパク質凝集を防ぐ分子シャペロンが細胞からエクソソームと呼ばれる細胞外小胞により分泌され、末梢組織から神経変性抑制効果を発揮することを見出しており (Takeuchi et al. PNAS 2015)、末梢血エクソソーム内の分子変動が神経変性病態を反映する生化学的バイオマーカーとして有力な候補になると考えている。エクソソームはRNAやタンパク質などを含有し、細胞から分泌されるため細胞内の環境を反映しており、血液、脳脊髄液、尿などで検出可能である。

本分担研究では、二項目の分担研究、すなわち「(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」を行う。

B. 研究方法

分担研究(1)に関し、近畿大学病院および近畿大学脳神経内科において、患者検体の収集、保存、データ管理等の体制を整備する。分担研究(2)に関し、バイオマーカー開発のための予備検討として、血液エクソソームの単離、精製、内容物組成解析を行う。

(倫理面への配慮)

本研究に関する検体収集および検体解析については近畿大学医学部遺伝子倫理委員会により承認済みである。

C. 研究結果

分担研究(1)に関し、前年度に引き続き、患者検体の収集、保存、管理に関する体制整備を進めた。分担研究(2)に関しては、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。興味深いことに、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。

D. 考察、およびE. 結論

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。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Zhang X, Takeuchi T, Takeda A, Mochizuki H, Nagai Y: Comparison of serum and plasma as a source of blood EVs: elevated levels of platelet-derived particles in serum confer difference from plasma. PLoS One 2022;17(6): e0270634. doi: 10.1371/journal.pone.0270634.

2. Takeuchi T, Nagai Y: Emerging roles of extracellular vesicles in polyglutamine diseases: mutant protein transmission, therapeutic potential, and diagnostics. Neurochem Int. 2022;157: 105357. doi: 10.1016/j.neuint.2022.105357.

2. 学会発表

1. 永井義隆: 脊髄小脳失調症のバイオマーカー開発をめざして. 第40回日本神経治療学会. 福島. 2022.11.2-4. 口頭

2. Takeuchi T, Minakawa EN, Ueda K, Saitoh Y, Takahashi Y, Seki K, Nagai Y: Blood biomarkers using extracellular vesicles for polyglutamine diseases. 第63回日本神経学会学術大会. 東京. 2022.5.18-21. ポスター

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