

### 3-4 疾患レジストリ・網羅的ゲノム解析を基盤とした神経変性疾患の融合的・双方向性研究

主任研究者 国立精神・神経医療研究センター病院  
高橋 祐二

総括研究報告

#### 1. 研究目的

【全体研究】 [1] 脊髄小脳変性症 (SCD) ・多系統萎縮症 (MSA) ・筋萎縮性側索硬化症 (ALS) ・タウオパチー・パーキンソン病 (PD) について、プレクリニカルから進行期まで網羅した統合的疾患レジストリ iTReND (Integrated Registry for Neurodegenerative Disorders) を構築し、研究基盤を確立する。電子カルテデータを効率よく活用し、高い拡張性・汎用性を有するシステム構築を目指す。網羅的ゲノム解析のデータベース (DB) を構築し、iTReND と連結する。多施設共同疾患レジストリ (J-CAT, JACALS, J-PPMI 等) と連携する。 [2] iTReND を活用した早期例の前方視的分析と、進行例・病理診断確定例の後方視的分析を組み合わせた双方向性研究により、疾患 Trajectory の全体像を明らかにし、病型別前向き自然歴・早期鑑別診断指標を確立する。 [3] 血漿・髄液等の生体試料を前向きに取得し、疾患特異的・疾患横断的 (神経変性) BM を探索する。

【個別研究】 研究成果は iTReND に連結する。①神経変性疾患のバイオマーカー探索、②パーキンソン病/関連疾患に伴う姿勢異常の治療法開発、③脊髄小脳変性症の運動リズム障害の分析と治療、④タウオパチー病理診断確定例の後方視的分析、⑤ErbB4 を基軸とした筋萎縮性側索硬化症の病態解明、⑥自己

免疫性小脳失調症の抗体探索及び神経生理学的分析。

#### 2. 研究組織

<主任研究者>

高橋 祐二：国立精神・神経医療研究センター病院 脳神経内科診療部

<分担研究者>

齊藤 祐二：国立精神・神経医療研究センター病院 脳神経内科診療部

向井 洋平：国立精神・神経医療研究センター病院 脳神経内科診療部

水野 勝広：国立精神・神経医療研究センター病院 身体リハビリテーション部

高尾 昌樹：国立精神・神経医療研究センター病院 臨床検査部

株田 智弘：国立精神・神経医療研究センター神経研究所 疾病研究第四部

山口 和彦：国立精神・神経医療研究センター神経研究所 微細構造研究部

波多野 賢二：国立精神・神経医療研究センター病院 臨床研究・教育研修部門情報管理・解析部 データマネジメント室

<研究協力者>

雑賀 玲子：国立精神・神経医療研究センター病院 脳神経内科診療部

小田 真司：国立精神・神経医療研究センター病院 脳神経内科診療部

濱 由香：国立精神・神経医療研究センター病院 脳神経内科診療部

石原 資：国立精神・神経医療研究センター病院 脳神経内科診療部

大岩 宏子：国立精神・神経医療研究センター病院 脳神経内科診療部

金井 郁子：国立精神・神経医療研究センター病院 脳神経内科診療部

西田 大輔：国立精神・神経医療研究センター病院 身体リハビリテーション部

橋出 秀清：国立精神・神経医療研究センター病院 身体リハビリテーション部

佐野 輝典：国立精神・神経医療研究センター病院 臨床検査部

水谷 真志：国立精神・神経医療研究センター病院 臨床検査部

初田 裕幸：脳神経内科はつたクリニック

佐藤 亮太：山口大学・医学部脳神経内科

美原 盤：公益財団法人脳血管研究所美原祈念病院

大平 雅之：国立精神・神経医療研究センター病院 臨床検査部

代田 惇朗：国立精神・神経医療研究センター神経研究所 微細構造研究部

### 3. 研究成果

【全体研究】[1] iTReNDと電子カルテの臨床情報との連携について、連携するデータ内容、データの入力方法、データの取得方法、データベース管理・運用について検討を行った。SCD・MSA・ALS・タウオパチー・PDについて、臨床上必要と考えられる項目をリストアップした。各疾患共通の項目を抽出し、基本情報として全症例において登録した上で、各疾患の必要項目を階層化して登録することにより、入力を簡便化しかつ疾患Trajectoryを登録項目の漏れなく追跡できるように、データ入力フォーマットを構造化した。検討内容に従いデータ入力テンプレートを作成した。

電子カルテシステムに付属するデータウェアハウス（データ二次利用のための専用システム）を利用しデータを自動取得するシステム

の開発に着手した。並行して、テンプレート入力を活用して電子カルテから抽出した臨床データを格納するデータベースの構築に着手した。既に精神科レジストリ等でも実績のある外部業者への業務委託を行い、データベースシステム構築を行った。

[3]疾患特異的・疾患縦断的なBMの探索を目的に、バイオバンクリソースを収集した。2021年においては、PD:85検体、DLB:27検体、MSA:50検体、SCD:19検体、ALS:24検体、タウオパチー:59検体を新たにバイオバンクに登録した。AMED研究GAPFREEと連携し、PD:52検体、MSA:47検体、SCD:17検体、ALS:25検体、タウオパチー:54検体の髄液検体のプロテオーム・メタボローム解析を開始した。重要バイオマーカーとしてNfL, a-SYN, TDP-43, Tau, Ab42/40, p-Tau181/231のSimoaを用いた解析のFeasibility検討を行い、コントロール・患者検体を用いたTDP-43の測定系の検証と測定範囲の確認を完了した。a-SYNについては長崎大学との共同研究でRT-QuICを行う体制を構築した。個別研究⑤と関連してErbB4のELISAを用いた測定系を確立した。

【個別研究】①神経筋疾患患者89名（男性38名／女性51名）を二重エネルギーX線吸収測定法（DXA法）と、より簡便な生体インピーダンス法（BIA法）の2つの方法で測定したSMIは、それぞれ男性 $6.6 \pm 1.0$ ,  $8.1 \pm 1.3$ , 女性 $5.4 \pm 0.7$ ,  $6.7 \pm 0.8$ であり、両者の相関係数は男性0.85, 女性0.55であった。筋量と疾患重症度の検証では、ALS患者のSMIとALSFRS-Rの相関係数は男性0.80, 女性0.81, PD患者のSMIとMDS-UPDRSの相関係数は男性 $-0.34$ , 女性 $-0.64$ であり、少数例での検証ではあるが、両者の間に相関傾向が認められた（少数例であり相関係数は参考値）。このことからBIA法で測定した筋量は簡便に重症度を予測する臨床バイオマーカーとなりうる。

②腰曲がり治療プログラムMADIを当院発の評価法・治療法を普及させるために、MADIのリハビリテーション（マッサージ器による振動

刺激と立位での姿勢学習を組み合わせたリハビリテーション) と一般的な従来のリハビリテーションを比較する無作為化試験 (MADIRECT) を開始し、2022年2月末までに8例を登録した。従来のMADIプログラム (MADIリハと、原因筋へのリドカイン注射を組み合わせた治療プログラム) は2017年8月の開始からすでに4年間にわたり実施しており、実施した症例数は100例を超えることから、治療成績の解析に着手した。男性57例、女性62例が該当した。平均年齢71.2歳、原疾患の平均罹病期間10.5年、姿勢異常の平均罹病期間4.3年であった。上腹部型92例、腰部型76例であった (49例が上腹部型と腰部型を合併)。26例はリドカイン注射を実施しなかった。入院時、退院時、1ヶ月後、3ヶ月後、6か月後の腰曲がり角度はそれぞれ上腹部型 $41.9 \pm 6.9^\circ$ 、 $38.0 \pm 7.0^\circ$ 、 $40.2 \pm 7.2^\circ$ 、 $39.0 \pm 7.4^\circ$ 、 $40.3 \pm 7.5^\circ$ 、腰部型 $54.7 \pm 14.5^\circ$ 、 $43.5 \pm 17.8^\circ$ 、 $49.6 \pm 17.1^\circ$ 、 $49.0 \pm 18.5^\circ$ 、 $51.4 \pm 18.9^\circ$  であった。

③市販の圧センサーと音楽ソフトを組み合わせて、歩行ステップの時間成分を算出するシステムを開発した。本システムにてSCD群17名、健常コントロール群5名の歩行計測を行った。歩行のばらつきの指標であるステップ時間変動係数を算出し、明らかにSCD群で変動係数が高値になることを示した。また、データ特性に関する数理的分析を行い、歩行リズムの変動がべき乗分布と対数正規分布の線形結合で表現されること、べき乗指数が鑑別に有用であること、べき乗分布と対数正規分布のパラメーターがそれぞれSARAの指標と関連していることを明らかにした。本成果の英文論文の1st draftを完成した。本システムは有線接続であり、記録用PCを被検者とともに移動させる必要があった。より簡便な測定のため、歩行のビデオ動画から踵接地のタイミングを算出する人工知能のプロトタイプを開発した。

④当院で病理学的タウオパチーの診断確定症例を用いて、臨床・病理診断の対応と臨床的・

病理学的特徴を検討した。病理診断タウオパチーは21例。臨床PSP 12例中、病理PSP 8例、病理CBD 2例、残り2例は診断つかず。一方、臨床CBS 6例中、病理PSPが3例、病理CBD 3例であった。3/21例は臨床診断 PD 1例、DLB 1例、FTLD 1例であった。タウオパチーの診断が容易ではないことが当院の実際の剖検例から判明した。病理診断PSPの症例の中に、MIBG心筋シンチグラムのSBR値の低下を示す一群が存在することが明らかになった。RS以外の非典型例を中心に、臨床・病理双方向から引き続き検討する。

⑤タモキシフェン投与により、任意のタイミングでコリン作動性ニューロン特異的 (主に脊髄運動ニューロン) にErbB4をノックアウトできるErbB4cK0マウスを作出した。初めにC57BL/6バックグラウンドへの交配F1世代を用いて実験を行なった。脊髄運動ニューロンの発達が完了したと考えられる8週齢にてErbB4cK0マウスにタモキシフェンを投与したところ、投与後脊髄運動ニューロン数が徐々に減少し、タモキシフェン投与後1年では、コントロールと比較して有意に6割程度にまで減少することがわかった。脊髄運動ニューロンでErbB4をノックアウトすると、運動ニューロンが脱落することがわかり、脊髄運動ニューロンの機能維持にErbB4が重要な役割を担っていることが示唆された。

⑥小脳皮質には多様なシナプス可塑性があり代償作用の基礎と考えられるが最終段のプルキンエ細胞長期抑圧 LTD 障害は代償できず失調をきたすと考えられる。免疫性小脳失調の患者血清が LTD を障害するか、マウス小脳スライスを用いて検証する実験条件を求めた。パッチクランプ法によりプルキンエ細胞より電気的神経活動を記録した。バイオバンクより供与を受けた免疫性小脳失調症患者の血清を人工脳脊髄液で40倍希釈し、小脳スライスに約10分間、灌流投与した。平行線維刺激に

よる興奮性シナプス電位，ペアドパルス刺激による伝達物質放出の短期可塑性，平行線維シナプスにおける長期抑圧 LTD に対する患者血清の効果を検討した結果、ブランク対照に対しては有意に LTD を阻害した。対照血清の効果は現在，検討中である。免疫性小脳失調患者血清はマウス小脳においてシナプス伝達長期抑圧 LTD を阻害する傾向が見られた。

#### まとめ

本年度は研究期間3年間の初年度である。全体研究としては、研究基盤を構築すると共に、リソースを収集し、バイオマーカー探索を開始した。統合的疾患レジストリ iTReND の構築を進め、テンプレートの電子カルテへの実装/インハウスデータベースの構築をほぼ完了した。一方、1年間で264検体を新たにバイオバンクに登録し、GAPFREE との連携によりオミックス解析・重要 BM 解析も開始した。以上、全体研究における初年度の目標は達成した。

個別研究としては、ALS の新たな BM として BIA 法の有用性を示した。MADI は COVID-19 の影響もありリクルートに難渋した一方で、姿勢異常のリドカイン注射の治療効果の分析は順調に進捗した。歩行リズムについても同様の理由でリクルートに難渋したが、より簡便な測定系の開発を進め、次年度以降の研究体制が整った。タウオパチーの臨床診断・病理診断の分析により診断の確度が明らかになった。ErbB4 cKO マウスにおいて脊髄運動ニューロン脱落が病理学的に確認された。自己免疫性小脳失調症の患者血清を用いた神経生理学的分析の測定系が確立した。以上、個別研究も当初の目標を上回る成果が達成された。

次年度は、iTReND を実際に運用して臨床情報の蓄積を推進する。臨床 DB とゲノム DB・バイ

オバンク DB との連結を実装し、臨床情報とゲノム・オミックス情報とを統合的に解析可能なシステムを構築する。個別研究において収集された臨床情報も iTReND に取り込み、臨床 DB の充実を図る。個別研究を引き続き推進すると共に、iTReND を活用して個別研究の特異的指標と臨床情報との関連を系統的に分析する。

## 神経変性疾患のバイオマーカー探索

分担研究者：齊藤 勇二

所属：国立精神・神経医療研究センター

脳神経内科診療部

### 緒言

アルツハイマー病やパーキンソン病 (PD), 脊髄小脳変性症, 筋萎縮性側索硬化症などの神経変性疾患の多くは病態が不明であり, 診断・治療法の開発は十分とは言えず, それを克服するための病態研究は重要である. 本研究が同定を目指す病態に関連するバイオマーカーは, 早期診断や予後予測因子になるだけでなく, 神経変性の進行を抑制するような治療ターゲットになることが期待される.

### 方法

本研究では各神経変性疾患のバイオマーカーの候補として, 特に神経変性疾患の運動障害に着目し, 運動の源になる筋肉量が運動症状の予測マーカーになるかを検証した. 体重減少は神経筋疾患の予後に関わる重要な因子であり, バイオマーカー候補に挙げられ, その主要因は筋量減少である. 筋量測定には二重エネルギーX線吸収測定法 (DXA 法) と, より簡便な生体インピーダンス法 (BIA 法) がある. 当該年度においては神経変性疾患患者の体組成測定にどちらが適しているかを検証し, 今後の前向き検証に用いる測定法の妥当性を検証した. 対象は立位保持が可能で DXA 法と BIA 法を同時期に測定した神経筋疾患患者 77 名 (筋萎縮性側索硬化症 ALS 10 名, PD 関連疾患 42 名, 脊髄小脳変性症 13 名, 筋疾患 12 名) とし, 筋量を反映するバイオマーカーとしてサルコペニアの定義に用いる skeletal mass index; SMI を採用し, DXA 法と BIA 法とで相関を検証した. また, 筋量と疾患の病勢

を検証する目的で, ALS・PD 患者における SMI と両疾患の重症度スケール (ALSFRS-R, MDS-UPDRS) との関連を少数例で検討した.

### 結果

神経筋疾患患者 89 名 (男性 38 名 / 女性 51 名) で DXA 法と BIA 法の 2 つの方法で測定した SMI は, それぞれ男性  $6.6 \pm 1.0$ ,  $8.1 \pm 1.3$ , 女性  $5.4 \pm 0.7$ ,  $6.7 \pm 0.8$  であり, 両者の相関係数は男性 0.85, 女性 0.55 であった. 筋量と疾患重症度の検証では, ALS 患者の SMI と ALSFRS-R の相関係数は男性 0.80, 女性 0.81, PD 患者の SMI と MDS-UPDRS の相関係数は男性  $-0.34$ , 女性  $-0.64$  であり, 少数例での検証ではあるが, 両者の間に相関傾向が認められた (少数例であり相関係数は参考値).

### 考察

神経筋疾患患者の筋量バイオマーカーとしての SMI は DXA 法と BIA 法とで相関を認め, BIA 法は簡便な体組成測定法として有用であり, かつ ALS・PD 患者では SMI は疾患重症度と相関していた. 今後, 筋量バイオマーカーを指標として各種疾患多数例で検証し, 保存した血液試料において筋量とともに変動する液性分子を同定する. 筋量減少を抑制する因子の同定は, 疾患重症度およびその進行を軽減する治療薬のシーズになる可能性がある.

### 結論

神経変性疾患において, BIA 法で測定した筋量は簡便に重症度を予測する臨床バイオマーカーとなりうる.

### 参考文献

なし

## ①パーキンソン病の姿勢異常の病態 説明および治療法の確立／②ジスト ニア CBT 研究の準備

分担研究者：向井洋平

所属：国立精神・神経医療研究センター

脳神経内科診療部

### 緒言

①パーキンソン病・関連疾患（PDRD）には姿勢異常（首下がり，腰曲がり，Pisa 症候群）が合併することがある。我々は PDRD に伴う姿勢異常の治療法として，手順を統一した治療プログラム（Multidisciplinary Approach for Posture and Gait Disorders; MADI）を開発した。MADI はリハビリテーション（市販のバイブレーターを用いた振動刺激による筋トーン緩和と，姿勢学習から成る）と原因筋へのリドカイン連日注射で構成される。MADI プログラム開発から 2021 年 7 月までに実施した MADI の治療成績の解析を行った。また MADI のエビデンスレベルを高めるため，MADI のリハビリテーション部分と一般的なリハによる姿勢異常治療効果を比較する無作為化試験（以後、MADI-RCT）を開始した。

②ジストニア患者を対象とした認知行動療法（CBT）研究再開に向け，臨床心理士の仕事量や外来ブースの制限から何人くらいまでなら CBT が実施可能か確認する必要がある。

### 方法

①MADI の治療成績解析について：2017 年 8 月から 2021 年 7 月までの間に，当院へ入院し MADI による腰曲がり治療を行った PDRD 患者を対象とした。全身写真（側面）とレントゲンにて屈曲部位が胸腰椎移行部の

上腹部型腰曲がり（上腹部型）と，股関節部の腰部型腰曲がり（腰部型）に分類した。側面写真で C7 と L5 を通る基準線と，L5 と外踝を通る直線がなす角度を総腰曲がり角度（T 角）とした。基準線と平行かつ背中の輪郭に接する直線をひき、その接点（FC 点）と L5 を通る直線と，FC と C7 を通る直線がなす角を上腹部型腰曲がり角度（U 角）と定めた。腰部型は T 角，上腹部型は U 角で評価した。両角とも専用の角度測定アプリを用いて測定した<sup>1)</sup>。仰臥位で体幹が伸展しない，立位保持困難，腰部型で T 角 30 度未満，上腹部型で U 角 30 度未満の症例は除外した。入院時，退院時，1 ヶ月後，3 ヶ月後，6 ヶ月後に撮影した側面写真で角度測定を行った。

MADI-RCT について：MADI（振動刺激と姿勢学習から成る）と従来型リハ（ストレッチ，背筋トレーニング，エルゴメーターなど）を比較する無作為化試験を開始した。

②一般臨床として外来患者を対象とした書齋患者に CBT を実施した。

### 結果

①MADI の治療成績解析について：男性 57 例，女性 62 例が該当した。平均年齢 71.2 歳，原疾患の平均罹病期間 10.5 年，姿勢異常の平均罹病期間 4.3 年であった。上腹部型 92 例，腰部型 76 例であった（49 例が上腹部型と腰部型を合併）。26 例はリドカイン注射を実施しなかった。入院時，退院時，1 ヶ月後，3 ヶ月後，6 か月後の腰曲がり角度はそれぞれ上腹部型  $41.9 \pm 6.9^\circ$ ,  $38.0 \pm 7.0^\circ$ ,  $40.2 \pm 7.2^\circ$ ,  $39.0 \pm 7.4^\circ$ ,  $40.3 \pm 7.5^\circ$ ，腰部型  $54.7 \pm 14.5^\circ$ ,  $43.5 \pm 17.8^\circ$ ,  $49.6 \pm 17.1^\circ$ ,  $49.0 \pm 18.5^\circ$ ,  $51.4 \pm 18.9^\circ$ であった。

MADI-RCT について：2021 年 4 月 1 日から  
2022 年 2 月末までに MADI-RCT は 8 例を  
登録した（2 月末で 3 例は介入前）。

②書痙患者 3 名に外来で CBT を実施した。

### 考察

①MADI により上腹部型，腰部型とも改善し  
た。腰部型は腰曲がり罹病期間が長く脊柱病  
変があると治療効果が乏しい傾向にあった。

MADI-RCT の登録者数が少ない理由とし  
て，コロナ禍の影響，エントリー条件のうち  
「骨格異常がない」「認知症がない」の条件  
を満たさない患者が多いことが考えられた。

②3-4 名程度までならば CBT を実施できる  
ことを確認した。

### 結論

①2017 年 8 月から 2021 年 7 月までの間  
に，当院で PDRD の腰曲がりに対し実施し  
た MADI の治療成績を解析した。MADI-  
RCT を開始した。

②外来でジストニア患者を対象とした CBT  
を行った。

### 参考文献

1) Nils G Margraf, et al. Consensus for the  
measurement of the camptocormia angle in  
the standing patient. Parkinsonism Relat  
Disord. 2018; 52: 1-5.

# 小脳性失調歩行における簡易型歩行リズム計測システムの有用性について

分担研究者：板東杏太  
大場興一郎  
水野勝広

所属 国立精神・神経医療研究センター  
身体リハビリテーション部

## 緒言

小脳性失調歩行 (ataxic gait ; AG) の特徴として、歩行リズムの変動増加が挙げられる。解析には最低でも 400 歩程度の歩行データが必要とされている<sup>1)</sup>。解析に用いられるデータの計測には加速度計やフットスイッチが用いられる。しかし、既存システムは高価であり汎用性が高いとはいえない。我々は音楽ソフトと MIDI 楽器を改良し、安価な歩行リズム計測システムを開発した。本研究では、AG 群と健常コントロール (HC) 群の歩行データを解析し、本システムの有用性を検討する。

## 方法

自立歩行可能な AG 群 14 名 (SCA31=7 名、SCA6=3 名、SCA3/MJD=2、DRPLA=1 名、CCA=1 名) と HC 群 5 名を解析対象とした。計測は屋外の約 360m のトラックを至適歩行速度で一周とした。また、HC 群において計測データ不備のため 1 名解析から除外した。歩行リズムの変動指標には先行研究で最も用いられている変動係数 (CV) = ステップ時間の標準偏差 / 平均ステップ時間を用いた。統計処理は Welch two sample t-test を実施した。

## 結果

CV は AG 群 (中央値=0.09、25%値=0.07、75%値=0.12)、HC 群 (中央値=0.03、25%値=0.02、75%値=0.06)。統計結果は (p 値=0.0003、95%信頼区間 -0.078 to -0.029) となり、AG 群が有意に歩行リズムの変動が大きい結果となった。

## 考察

先行研究でも明らかにされているように、AG 群における CV 増大は本システムで計測したデータでも観察された。よって、先行研究で用いられているような高価なシステムの代用として本システムは有用である。

## 結論

最後に、本システムは安価であり汎用性が高いが、有線接続であることなど、改良すべき部分が多くある。今後、さらに多くの臨床施設で歩行データが計測されるように工夫が必要である。

## 参考文献

- 1) Ilg, W. *et al.* Real-life gait assessment in degenerative cerebellar ataxia: Toward ecologically valid biomarkers. *Neurology* **95**, e1199-e1210 (2020).

## タウオパチー病理診断確定例の後方視的分析

分担研究者：高尾昌樹

所属 国立精神・神経医療研究センター

臨床検査部

研究協力者：石原資，水谷真志，佐野輝典，大平雅之（所属 国立精神・神経医療研究センター病院），佐藤亮太（所属 山口大学医学部脳神経内科），初田裕幸（脳神経内科はつたクリニック），美原盤（公益財団法人脳血管研究所美原記念病院）

### 緒言

① 進行性核上性麻痺(PSP)や大脳皮質基底核変性症(CBD)はタウオパチーで，臨床診断と病理診断の一致が難しい．両者の臨床的・病理学的特徴を明らかにすることがタウオパチーの早期診断につながる．

② MIBG 心筋シンチグラフィ (MIBG) はパーキンソン病(PD)と PSP との鑑別に有用である．PSP で集積低下例が経験されることがある．PD/DLB における MIBG 低下は嗅覚障害・自律神経障害(OH, 排尿障害)・RBD との関連が示唆されるが，PSP かつ MIBG 低下例の特徴は知られていない．

### 方法

① 当院で病理学的タウオパチーの診断確定症例を用いて，臨床・病理診断の対応と臨床的・病理学的特徴を検討した．

② 2013年1月～2019年4月入院時診断：PSP (MDS 基準 2017)のうち，歩行可能な症例を後方視的に調査し，MIBG 正常群と低下群の臨床的特徴を比較した．病理診断 PSP の MIBG 低下例で臨床的特徴・病理所見を検討した．

### 結果

- ① 病理診断タウオパチーは 21 例．臨床 PSP 12 例中，病理 PSP 8 例，病理 CBD 2 例，残り 2 例は診断つかず．一方，臨床 CBS 6 例中，病理 PSP が 3 例，病理 CBD 3 例であった．3/21 例は臨床診断 PD 1 例，DLB 1 例，FTLD 1 例であった．
- ② MIBG 低下群 12 例，MIBG 正常群 74 例．PSP 亜型で両群の差はなく，嗅覚検査，RBD，排尿障害，起立性低血圧の検査所見も両群で有意差を認めなかった．病理診断 PSP 4 例について，2 例は心交感神経の脱落があり MIBG 低下の背景病理と考えられたが，2 例は心交感神経の脱落を認めず，また AT8 染色陰性であった．

### 考察

- ・ PSP で典型的な Richardson 症候群(PSP-RS)ではない亜型では臨床・病理で診断が一致しないケースが多い．パーキンソニズムを来す疾患（パーキンソン病，CBD）の特徴をとらえた検査や理学所見が重要と考える．
- ・ 臨床的には PSP・MIBG 低下例の共通する特徴は現時点では明らかではないが，少なくとも PD/DLB・MIBG 低下例で見られる身体所見・検査所見は目立たなかった．一方，病理診断 PSP・MIBG 低下例で背景病理が不明である症例については，機能異常(トランスポーター)等の他の要因が考慮される．

### 結論

- ① タウオパチーの診断が容易ではないこと当院の実際の剖検例から判明した．RS 以外の非典型例を中心に，臨床・病理双方向から引き続き検討する．
- ② PSP の中に MIBG 低下を示す一群があり，病理学的に心交感神経脱落を認めない症例が存在することが明らかになった．今後更なる症例を蓄積して検討する．

## ErbB4 を基軸とした筋萎縮性側索硬化症の病態解明

分担研究者：株田 智弘  
所属 神経研究所 疾病研究第四部

### 緒言

筋萎縮性側索硬化症 (ALS) は運動ニューロン (MN)変性により平均 2~4 年で全身の筋力を喪失する疾患であり、根本的治療法はない。共同研究者高橋は以前家族性 ALS の原因遺伝子 ERBB4 を同定し、ErbB4 の機能低下による MN 変性機構を発見した。また孤発性 ALS の剖検脊髄組織を用いて、MN における発症早期からの ErbB4 発現低下を明らかにした。本研究では、タモキシフェン依存性 MN 特異的 Erbb4 コンディショナルノックアウトマウス (cKO マウス) を作製・解析することにより、cKO マウスの孤発性 ALS モデル動物としての妥当性を検証する。

### 方法

B6;129-Erbb4tm1Fej/Mmud 系統および B6;129-Chatm1(cre/ERT)Nat/J 系統を C57BL/6J 系統と 8 世代以上交配させ、遺伝的背景を C57BL/6J 純系とした系統を作出した。その後、B6-Erbb4tm1Fej/Mmud と B6-Chatm1(cre/ERT)Nat/J を交配させることで、タモキシフェン投与により、任意のタイミングでコリン作動性ニューロン特異的 (主に脊髄運動ニューロン) に ErbB4 をノックアウトできるコンディショナルノックアウトマウス (以下 ErbB4cKO マウス) を作出した。Choline O-acetyltransferase (CHAT) の免疫染色により MN 変性を解析した。

### 結果

脊髄運動ニューロンの発達が完了したと考えられる 8 週齢にて ErbB4cKO マウスにタモキシフェンを投与したところ、タモキシフェン投与後 1 年では、コントロールと比較して MN 数が有意に約 6 割程度にまで減少することがわかった。表現型としては、ErbB4cKO マウスにおいて Clasp reflex の点数が有意に高くなり、中枢神経系の障害を示唆する結果が得られた。変性過程の時期を特定するため、投与後 1, 2, 3 ヶ月後の解析を進め、今年度は 3 ヶ月後の MN 変性の解析を完了した。結果、投与後 3 ヶ月においてもコントロールと比較して MN 数が有意に約 6 割程度にまで減少した。

### 考察

これまでの結果から、脊髄運動ニューロンで ErbB4 をノックアウトすると、運動ニューロンが脱落することがわかり、脊髄運動ニューロンの機能維持に ErbB4 が重要な役割を担っていることが示唆された。孤発性 ALS の脊髄運動ニューロンにおける ErbB4 の発現低下は、運動ニューロン変性に促進的に働くことが考えられ、変性の重要な分子メカニズムを担っていることが示唆された。

### 結論

脊髄運動ニューロンで ErbB4 をノックアウトすると、運動ニューロンが脱落する。脊髄運動ニューロンの機能維持に ErbB4 が必要である。ErbB4cKO マウスは新規の孤発性 ALS モデル動物となり得る。

### 参考文献

なし

## 自己免疫性小脳失調症の神経生理学的分析

分担研究者：山口 和彦

所属：神経研究所 微細構造研究部

### 緒言

自己免疫性脳炎の抗体検索は主に生化学的方法で行われるが、症状の原因とは考えにくい抗原に対する抗体も検出されうる（核内タンパク質に対する抗体等）。症状との因果関係のある抗体の検索には、脳機能に対する抗体の効果を生理学的に検討することが重要である。本課題ではマウス小脳スライスに患者血清を投与し、シナプス伝達、シナプス可塑性に及ぼす効果を検討している。

### 方法

マウス小脳スライスを作製し、パッチクランプ法によりプルキンエ細胞より電氣的神経活動を記録した。バイオバンクより供与を受けた免疫性小脳失調症患者の血清を人工脳脊髄液で40倍希釈し、小脳スライスに約10分間、灌流投与した。平行線維刺激による興奮性シナプス電位、ペアドパルス刺激による伝達物質放出の短期可塑性、平行線維シナプスにおける長期抑圧LTDに対する患者血清の効果を検討した。

### 結果

実験は2022年1月から開始され現在進行中であり今回の報告は中間報告である。4名の小脳失調の方の血清とマッチした対照血清4名分、各1.0mlずつの供与を受けた。

(1) シナプス伝達への影響：グルタミン酸受容体に対する自己抗体が含まれていた場合、シナプス伝達への阻害効果が見られるはずである。現在の調べた3例の患者血清、1例の対照血清ではシナプス伝達自

体への顕著な効果は見られていない。

(2) 伝達物質放出短期可塑性への影響：シナプス前の電位ゲート性Caチャンネル(VGCC)に抗体が作用する場合、シナプス伝達の阻害と合わせて、ペアドパルス刺激に対する1発目と2発目の応答比に影響が出る。現在測定している限りではこのペアドパルス比に対する影響は見られていない。

(3) シナプス伝達長期抑圧(LTD)への効果：小脳におけるLTD形成は運動学習の基礎であり、小脳失調の主原因はLTDの阻害との仮説が提案されている。血清のLTDへの効果を検討したところ、ブランク対照に対しては有意にLTDを阻害した。対照血清の効果は現在、検討中である。

### 考察

同様の実験について先行研究では200・g/mlのIgG濃度で実験を行っているが、今回は推定2-4・・g/mlのIgG濃度であり効果が薄いと思われる。また理想的には1検体あたり最大4細胞の結果が得られるはずだが実際は記録中に細胞死や電極閉塞が生じ記録不能になる場合があり、統計に必要なデータ数を集めることに困難があった。それにもかかわらず免疫性小脳失調患者血清にはLTDへの阻害傾向が見られた。

### 結論

免疫性小脳失調患者血清はマウス小脳においてシナプス伝達長期抑圧LTDを阻害する傾向が見られた。

参考文献： Mitoma, Honnorat, Yamaguchi, Manto. Cerebellar long-term depression and auto-immune target of auto-antibodies: the concept of LTDopathies. *Molecular Biomedicine* 2:2 (2021)

## 統合的疾患レジストリ iTReND の構築

分担研究者：波多野 賢二

所属 国立精神・神経医療研究センター  
情報管理・解析部/医療情報室

### 緒言

電子カルテデータをリアルワールドデータとして収集し、疾患研究・医薬品開発への活用が期待されている(1)。NCNP 病院(当院)の神経変性疾患の患者を対象とした統合的疾患レジストリ iTReND (Integrated Registry for Neurodegenerative Disorders)において、電子カルテシステムと連携し、医師が日常診療のカルテ記録の中でデータ収集を可能とするシステム構築を目的に研究開発を実施する。合わせて、バイオバンクや他のレジストリデータベース等との情報連携を可能とする環境整備を行う。

### 方法

令和3年度においては、iTReND のデータ入力システム開発を目的に、脳神経内科医師の協力を受けて、対象の神経変性疾患症例に関して、共通および疾患特異的なデータ収集項目を設定する。データ入力は、当院の電子カルテシステムの中で稼働している文書管理システム (DocuMaker) を使用し、医師のカルテ記録の中でレジストリデータ入力を可能とする。令和4年度以降に iTReND への症例データ登録および前向き臨床情報収集を開始する。さらに、バイオリソースデータベースおよび、疾患レジストリ研究とのデータ連携について検討し、可能であれば連携の実装を行う予定である。

### 結果

当院の脳神経内科医師の協力により、iTReND データ収集項目に関する情報提供を受け、データ入力テンプレートの画面設計を実施し

た。当院で稼働中の文書管理システムでは、JH (国立高度専門医療研究センター医療研究連携推進本部) の構造化診療録データ収集基盤開発事業として、テンプレートによるデータ収集システムの新規開発が実施されている。そのシステムに iTReND データ入力用テンプレートを実装する作業を進めている。入力データを HL7 FHIR 規格に準拠した標準形式で出力するシステムも併せて開発中であり、令和3年度に稼働予定である。

### 考察

疾患レジストリでは、参加施設の電子カルテシステム端末から直接データ登録が可能な「診療録直結型レジストリ」が増えている。この形では、医師が日常診療のカルテ記録の中でレジストリデータの登録が可能であること・電子カルテの診療データを引用することで効率的なデータ入力が可能であること・レジストリデータがカルテ記録としても保存されること等の利点がある。当院で開発するシステムでは、次世代の医療情報交換の標準規約と期待されている HL7 FHIR 規格に準拠した形式でデータが出力される予定である。標準形式に準拠することにより、外部データベースへの取り込みが容易になり、レジストリシステム構築に向けて利点となると考えている。

### 結論

病院電子カルテと連携した神経変性疾患の統合的疾患レジストリに向けたシステム構築および疾患情報入力用のテンプレート作成作業を実施した。

### 参考文献

1) 波多野賢二. 電子カルテ情報を活用したリアルワールドデータ収集. 精神科 40 巻 2 号. p235-241.

## Integrated and bidirectional research on neurodegenerative diseases based on disease registry and comprehensive genome analysis

National Center Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry (NCNP)

Yuji Takahashi <sup>1)</sup>,

Y Saito<sup>1)</sup>, Y Mukai<sup>1)</sup>, K Mizuno<sup>2)</sup>, M Takao<sup>3)</sup>, T Kabuta<sup>4)</sup>, K Yamaguchi<sup>4)</sup>, K Hatano<sup>6)</sup>

Department of Neurology<sup>1)</sup>, Physical Rehabilitation<sup>2)</sup>, Clinical Laboratory<sup>3)</sup>, National Institute of Neuroscience<sup>4)</sup>, Clinical Research Information Management<sup>5)</sup>,

National Center of Neurology and Psychiatry, NCNP

This year is the first year of the research period of 3 years. As a whole research, we built a research base, collected resources, and started a biomarker search. We proceeded with the construction of the integrated disease registry iTReND, and almost completed the implementation of the template in the electronic medical record and the construction of the in-house database. On the other hand, 264 samples were newly registered in the BioBank in one year, and omics analysis and important BM analysis were started in cooperation with GAPFREE. As mentioned above, the goal of the first year in the overall research has been achieved.

As individual studies, we showed the usefulness of the BIA method as a new BM for ALS. While MADi had difficulty in recruiting due to the influence of COVID-19, the analysis of the therapeutic effect of lidocaine injection for postural abnormalities progressed smoothly. Although it was difficult to recruit walking rhythms for the same reason, we proceeded with the development of a simpler measurement system and established a research system for the next fiscal year and thereafter. In tauopathies, the accuracy of the diagnosis was clarified by the analysis of clinical diagnosis and pathological diagnosis. Spinal motor neuron degeneration was pathologically confirmed in ErbB4 cKO mice. A measurement system for neurophysiological analysis using serum from patients with autoimmune cerebellar ataxia has been established. As mentioned above, the results of individual research exceeded the initial goal.