

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、[5] ErbB4 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 勇二：国立精神・神経医療研究センター病院 脳神経内科診療部

中元 ふみ子：国立精神・神経医療研究センター病院 脳神経内科診療部

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

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

常山 篤子：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

原 貴敏：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>

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】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。

ナショナルセンター病院では、2019年度より、電子カルテテンプレートから臨床情報を収集する環境の国内標準化を目指して、JASPEHRプロジェクトが進められている。本プロジェクトでは、医療情報交換の最新の国際規格であるHL7-FHIRに準拠した形式でテンプレートを定義し、異なるシステムでも同じ仕組みでデータ収集が可能になることが期待される。NCNPにおいても、その成果を取り入れ、標準規格による汎用的なデータ入出力環境の整備を行い、臨床データ収集の効率化・精緻化を目指している。iTReNDにおいてもJASPEHRプロジェクトとの互換性を念頭に置いてシステムを構築した。

2022年7月より登録を開始し、2022年度末までに345名の登録を達成した。内訳は、パーキンソン病 143例、多系統萎縮症 58例、進行性核上性麻痺/大脳皮質基底核変性症 31例、脊髄小脳変性症 28例、筋萎縮性側索硬化症 16例、病型未確定 69例であった。

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。2022年においては、iTReNDに関連して151検体を新たにバイオバンクに登録した。内訳は、PD:46検体、DLB:11検体、MSA:24検体、SCD:14検体、ALS:31検体、タウオパチー:25検体であった。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・血漿検体のプロテオーム解

析ならびに髄液検体のメタボローム解析を完了し、多系統萎縮症の早期診断バイオマーカー候補を同定した。同分子は軽症例・病初期に特に高値を呈することが示され、早期診断バイオマーカーとしての有用性が示された。a-SYNについては長崎大学との共同研究でRT-QuICによる早期鑑別診断の系を構築した。

【個別研究】[1]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、2021年度からMADIのリハビリテーション部分

(以降、MADIリハ) と一般的なりハビリテーション(ストレッチ、背筋トレーニング、エルゴメーターなど) と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)を開始しており2022年度も継続した。

MADI-RCTについて:2022年4月1日から2023年3月末までにMADI-RCTは15人の患者から参加同意を取得した。うち2例は入院前にパーキンソン病の運動症状が悪化し本試験に参加ができなくなった。別の1例は原因不明の入院キャンセルにより参加しなかった。2021年度中に同意を得ていた3例を加え2022年度は15例に実施した。

[2]レボドパ/カルビドパ持続経腸療法(LCIG療法)は進行期パーキンソン病治療法の一つである。LCIG療法は胃瘻を作成する必要があるが、胃瘻作成前に経鼻空腸管(NJチューブ)を留置し、試験投薬を行うことができる(以後、試験投与)。本邦では保険診療の制約から試験投与は2週間以内に終了されるが、試験投与期間が2週間で十分なのかは検討されていない。試験投与の効果判定に必要な評価期間を検討した。男性19例、女性13例が該当した。平均年齢 62.7 ± 7.9 歳、パーキンソン病平均罹病期間 12.7 ± 4.8 年、ウェアリングオフの出現から平均 6.1 ± 3.4 年であった。試験投与開始から効果判定終了までの平均期間は 13.3 ± 14.9 日

あり、平均の薬剤変更回数は 8.4 ± 7.4 回であった。試験投与期間1-14日間で19例がLCIGの効果あり(胃瘻適応あり)と判断され、15-19日の間にさらに2例が効果ありと判断された。薬剤最適化に41日、51日を要した2例は、患者・家族の強い希望で胃瘻を作成したが、胃瘻作成後3年以内にトラブルサムジスキネジアや精神状態でLCIG治療継続が困難と判断されていた。試験投与中に不安や焦燥感などで脱落したのは4例であり、全例がLCIG開始から8日以内に脱落していた。LCIG効果なしと判断された5例はいずれも中止の判断が下されるまで20日以上を要した。

[3]当院に入院歴のあるALSの患者の自然歴、病像の多様性、それらに影響する因子を、電子カルテや各種検査データから広く情報収集し、統合的疾患レジストリ iTReND (Integrated Registry for Neurodegenerative Disorders)に登録し、データベース化した。

臨床像、発症部位、ALSFRS-R (The revised ALS Functional Rating Scale) score、電気生理学的検査(筋電図検査)、頭部MRI、脳血流SPECT、呼吸機能検査などを前向きに登録した。また、過去の23名のALS患者のバイオバンクを活用し、Gapfree研究の一環として、髄液中のNeurofilament light (NfL)、Neurofilament heavy (NfH)を利用した。すなわち、疾患の進行度(disease progression rate: DPR)を(48-データ収集時のALSFRS-R score)/罹病期間と定義し、NfL、NfHとの相関を検討した。髄液中のNfLはDPRと正の相関を示した($r = 0.64$)。また、ALSFRS-R scoreと軽度の相関を示した($r = -0.48$)。これは、髄液中のNfLの値が、ALSにおける臨床的な重症度、病勢を反映することが示唆された。髄液中のNfLはすでに様々な変性疾患、末梢神経疾患などで上昇を

認めることが明らかになっており、疾患の特異度は低いと言わざるを得ない。しかしながら、このNFLを一端として、生体資料を前向きに評価することで、疾患特異的なバイオマーカーの候補となる蛋白を探索することが現実的に可能となる可能性が示唆された。

[4]PD患者の臨床徴候、検査データを蓄積し、特に非運動症状の有病率、増悪因子、治療方法を解析した。ブラッシュアップ入院をしたPD患者135例において、うつのある有病率は21.5%である一方、不安の有病率は64.4%~67.4%と高かった。うつを有するPD患者はほとんど全例が不安を合併しており、うつを伴わない不安も高頻度に見られた。PD患者の不安には年齢、罹病期間、運動合併症との関連は見られなかったが、不安を持つPD患者はすくみ足がある頻度が高かった。

黒質線条体シンチグラフィの解析では、ドパミントランスポーターの被殻/尾状核への集積比が不安を有するPD患者において不安のない患者に比べて有意に高かった。パーキンソン病患者に合併するうつ症状の背景に不安の存在があることが示唆された。不安症状の改善がうつやすくみ足の改善に有効である可能性がある。また尾状核と被殻の線条体ドパミンシステムの不均衡がPDの不安症状と関連していることが示された。

[5]2016年に運動失調症の患者登録レジストリであるJ-CAT (Japan Consortium of Ataxias)が発足して以降は順調にAD-SCDの診断確定例が蓄積されており、SCD患者の自然歴追跡を行う基盤が整いつつある。SCD自然歴研究における臨床指標のゴールドスタンダードはSARAスコアだが、より多角的に疾患の進行を評価するため、海外ではREDISCA、EFACTSといった前向き自然歴研究

においてFARS-ADL (Friedreich's Ataxia Rating Scale - Activities of Daily Living)という患者自記式の臨床評価スケールが活用されている。

今回我々はFARS-ADLの日本語訳と妥当性の検証を行い、更にFARS-ADLの構造化インタビュー体制を構築し、J-CATから抽出したSCD患者を対象に前向き自然歴研究を実施した。医師による対面評価では、当院に入院したSCD患者30例を対象にSARAスコアとFARS-ADL日本語版スケールを評価しその相関をみた。両者のpearsonの相関係数は $r=0.81$ であり強い正の相関を認め、以上を2022年に行われた第63回日本神経学会学術大会において報告した。

またCRC2名による電話インタビュー評価では、当院のSCD患者30例を対象とし、CRC2名が短期間(2-4週間)に2回、FARS-ADLの構造化電話インタビューを行った。その結果、検者間一致度は $ICC=0.982$ と高い一致度を示し、SARAとFARS-ADLの相関係数 $r=0.77$ と良好な相関を示した。Cronbachの α 係数は0.892であり、内的整合性も高かった。以上、双方の検証においてFARS-ADLの妥当性が担保された。

FARS-ADL日本語版の妥当性が担保されたことを受け、J-CATから抽出したSCD患者136例を対象にFARS-ADLの構造化電話インタビューを行った。発症から電話インタビューまでの罹病期間は平均 8.5 ± 6.2 年、FARS-ADLスコアは平均 10.6 ± 5.0 点だった。以上の様に、構造化電話インタビューの実施体制を確立し、J-CATデータベースから抽出した病型確定かつ軽症SCD例を対象に半年に一度の前向き自然歴研究を開始した。

[6]脊髄小脳変性症(以下:SCD)における歩行

障害の特徴として、歩行リズムのばらつき増大が挙げられる。この症状を改善する方法として音楽療法がある。しかし、音楽療法の効果を量的・質的な側面から検討した研究はない。今回予備的に①フットセンサーを用いた歩行リズム解析プログラムの作成②テーラーメイド型の音楽療法用ミュージックデータの作成③混合研究に向けた質的インタビューデータの大規模言語モデル（以下：LLM）を用いた文字起こし解析以上のシステムを構築した。SCDにおける音楽療法の①個別最適歩行リズムの計測②最適歩行リズムに合わせた音楽の提供③全身運動を用いたテーラーメイド型の音楽療法実践プログラム開発④効果判定に使用する混合データ解析手法の準備が整った。

[7] 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。当院でタウオパチーと病理学的に確定した症例を用いて、臨床・病理診断の対応関係と臨床的・病理学的特徴を検討した。本年度は、病理確定されたタウオパチーのうち、臨床・病理の診断が不一致になる例について検討した。臨床PSP・病理CBD 3例、臨床CBS・病理CBD 3例が該当した。これらの症例は、PSPの特徴とされる易転倒性・眼球運動制限の出現が遅い傾向があるものの、失行・失語・症状の左右差や脳MRI・脳血流SPECT所見についてはPSP・CBS両者の特徴が混在していた。タウ病理については、左右差のある病理PSP例、左右差のない病理CBD例や、上小脳脚・視床下核の萎縮を認める病理CBD例が含まれていた。さらに、2014年1月～2020年8月の期間に、パーキンソン症候群で当院へ入院した1426例（パーキンソン病/レビー小体型認知症(PD/DLB) 878例、PSP 192例、大脳皮質基底核変性症候群(CBS) 72例、多系統萎縮症(MSA) 284例)のうち、Evans index>0.3、くも膜下腔の不均衡な拡大を伴う水頭症(DES)を満たすiNPH合併26例について臨床情報を後方視的に検討した。iNPHを合併するパーキンソン症候群は、PD/DLB 10例、

PSP 13例、CBS 3例、MSA 0例であった。PSP合併の9例がMDS基準でprobable PSPを満たし、CBS合併全例がArmstrong基準のprobable CBSを満たした。剖検例は2例存在し、臨床診断：PSP-P+iNPH、病理診断：iNPHと、臨床診断：PSP-RS+iNPH、病理診断：CBD+iNPHであり、後者はシャント術で一時的な歩行改善があった。

[8] 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、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、ErbB4cK0マウスにおいてClasping 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た。結果、投与後1、2、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。また、タモキシフェン投与後1ヶ月において、K0マウス運動ニューロン内TDP-43染色性の低下が観察された。

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。ErbB4cK0マウスは新規の孤発性ALSモデル動物となり得る。

[9] 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 阻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 を阻害するか、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。使用する血清量を最小限にする目的で、通常は 3 分間の LTD 誘導刺激を 1 分間に短縮した。その結果、予想外にシナプス電流の長期増強 LTP が生じた。この LTP は一酸化窒素を介した受容体増加によるものだった。さらに一酸化窒素を阻害すると、PKC 依存性の LTD が誘導され。論文を投稿し、現在、改訂作業中である。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 2 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。iTReND には 345 名を登録して構造化された臨床情報・バイオバンクの連結したデータベースを構築した。一方、1 年間で 151 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も継続した。髄液・血漿プロテオームならびに髄液メタボロームの解析を完了し、多系統萎縮症の早期鑑別診断マーカー候補分子を同定した。以上、全体研究における 2 年度の目標は達成した。

個別研究としては、パーキンソン病・関連疾患の姿勢異常治療 MADI-RCT も順調にリクルートが進展した。ALS において NFL と臨床情報との関連を分析した。パーキンソン病における不安・うつ症状の実態解明と画像関連の分析も進んだ。FARS-ADL を活用した構造化電話インタビューによる運動失調症の前向き自然歴研究体制が確立し、初年度は 136 名の半年ごとの調査を開始した。歩行リズムについても多面的な解析手法を実装して、個別化音楽療法の評価実施体制を確立した。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り、診断困難例の特徴、正常圧水頭症合併例の病学的特徴が明らかになった。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、ErbB4 が運動ニューロンの生存に必須の分子であることを *in vivo* で証明した。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、繁樹条件による LTD/LTP の新たな特性を見出した。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 の全体像、すなわち臨床 DB とゲノム DB・バイオバンク DB との統合データベースを完成し、臨床情報とゲノム・オミックス情報とを統合的に解析する。iTReND を運用してさらなる臨床情報の蓄積を推進するとともに、登録情報を活用した疾患特異的・疾患横断的分析を推進する。特に全ゲノムデータを有効に活用して臨床との関連を探る。個別研究を引き続き推進し、診療に資するエビデンス構築・バイオマーカー探索・病態解明・治療シイズ探索を継続する。

研究成果（原著論文、学会発表、政策提言）
論文発表

1. Matsukawa T, Porto KJL, Mitsui J, Chikada A, Ishiura H, Takahashi Y, Nakamoto FK, Seki T, Shiio Y, Toda T, Tsuji S. Clinical and Genetic Features of Multiplex Families with Multiple System Atrophy and Parkinson's Disease. *Cerebellum*. Online ahead of print.
2. Takahashi Y, Date H, Oi H, Adachi T, Imanishi N, Kimura E, Takizawa H, Kosugi S, Matsumoto N, Kosaki K, Matsubara Y, Consortium I, Mizusawa H. Six years' accomplishment of the Initiative on Rare and Undiagnosed Diseases: nationwide project in Japan to discover causes, mechanisms, and cures. *J Hum Genet*. 2022;67(9):505-13.
3. Saitoh Y, Imabayashi E, Mizutani M, Tsukamoto T, Hasegawa M, Saito Y, Matsuda H, Takahashi Y. (18)F-THK5351 PET for visualizing predominant lesions of pathologically confirmed corticobasal degeneration presenting with frontal behavioral-spatial syndrome. *J Neurol*. 2022;269(9):5157-61.
4. 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.
5. Nishikawa N, Murata M, Hatano T, Mukai Y, Saitoh Y, Sakamoto T, Hanakawa T, Kamei Y, Tachimori H, Hatano K, Matsuda H, Taruno Y, Sawamoto N, Kajiyama Y, Ikenaka K, Kawabata K, Nakamura T, Iwaki H, Kadotani H, Sumi Y, Inoue Y, Hayashi T, Ikeuchi T, Shimo Y, Mochizuki H, Watanabe H, Hattori N, Takahashi Y, Takahashi R, Japan Parkinson's Progression Markers Initiative study g. Idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder in Japan: An observational study. *Parkinsonism Relat Disord*. 2022;103:129-35.
6. Saitoh Y, Iwasaki M, Mizutani M, Kimura Y, Hasegawa M, Sato N, Takao M, Takahashi Y. Pathologically Verified Corticobasal Degeneration Mimicking Richardson's Syndrome Coexisting with Clinically and Radiologically Shunt-Responsive Normal Pressure Hydrocephalus. *Mov Disord Clin Pract*. 2022;9(4):508-15.
7. Hama Y, Saitoh Y, Imabayashi E, Morimoto Y, Tsukamoto T, Sato K, Kitamoto T, Mizusawa H, Matsuda H, Takahashi Y. (18)F-THK5351 positron emission tomography imaging for Gerstmann-Straussler-Scheinker disease. *Journal of the neurological sciences*. 2022;441:120379.
8. Kondo Y, Mizuno K, Bando K, Suzuki I, Nakamura T, Hashide S, Kadone H, Suzuki K. Measurement Accuracy of Freezing of Gait Scoring Based on Videos. *Front Hum Neurosci*. 2022 May 19; 16: 828355.

学会発表

1. Yuji Takahashi, Hidetoshi Date, Yuka Hama, Hideki Oi, Shinji Kosugi, Naomichi Matsumoto, Kenjiro Kosaki, Yoichi Matsubara, IRUD Consortium, Hidehiro Mizusawa. Genes associated with ataxia in Initiative on Rare and Undiagnosed diseases (IRUD). International Congress of Ataxia Research 2022. Dallas, Texas, USA. 2022. 11. 1-4.
2. Yuji Takahashi, Hidetoshi Date, Yuka Hama, Shinji Oda, Kinya Ishikawa, Yoshio Ikeda, Masahisa Katsuno, Satoshi Kuwabara, Takayoshi Shimohata, Hiroshi Takashima, Yoshihisa Takiyama, Fumiaki Tanaka, Tatsushi Toda, Yoshitaka Nagai, Ritsuko Hanajima, Ichiro Yabe, Kunihiro Yoshida, Osamu Onodera, Hidehiro Mizusawa. Japan Consortium of Ataxias (J-CAT): a nation-wide web-based registry for ataxias. Ataxia Global Conference 2022. Dallas, Texas, USA. 2022. 11. 4-5.
3. 高橋祐二, 水澤英洋: 脊髄小脳変性症の分子遺伝学. 特別講演. 日本小脳学会第13回学術集会・総会. 東京, 2023. 3. 25
4. 高橋祐二. Prodromal LBD J-PPMI から見えてくるもの. 第16回パーキンソン病・運動障害疾患カンファレンス (2022. 07 2022): 72.
5. 加藤太郎, 板東杏太, 近藤夕騎, 吉田純一郎, 勝田若奈, 水野勝広, 高橋祐二, 中元ふみ子, 武田克彦, 水澤英洋
Cerebellar cognitive affective syndrome scale 日本語版 (CCAS-J) の信頼性検証 第20回日本神経理学療法学会学術大会 大阪 2022. 10. 15
6. 板東杏太, 加藤太郎, 有明陽佑, 勝田若奈,

近藤夕騎, 小笠原悠, 原貴敏, 高橋祐二 クラスタ分析を用いた脊髄小脳変性症患者の集中リハビリテーション効果特性の分類: 後方視的研究 第20回日本神経理学療法学会学術大会 大阪 2022. 10. 15

分担研究報告

研究課題名 神経変性疾患のバイオマーカー探索
分担研究者：中元 ふみ子
所属：脳神経内科診療部

緒言

神経変性疾患の病態はいまだ不明なものが多く、治療法も未確立である。将来治療法が見いだされた際には病初期からの介入が望ましく、バイオマーカー探索をはじめとした早期診断法の確立が重要である。

神経変性疾患のバイオマーカー探索は国内外を問わず行われており、いくつかの疾患でバイオマーカー候補分子が報告されている。例えば、アルツハイマー病における脳脊髄液中のアミロイドβやタウ蛋白は診断に有用なバイオマーカーとして実臨床で広く用いられている。一方で、筋萎縮性側索硬化症、パーキンソン病、脊髄小脳変性症などといった、そのほかの神経変性疾患については、血液や脳脊髄液などの生体検体における疾患特異的バイオマーカーは未確立である。

本研究では、上記のようなまだバイオマーカーが未確立の神経変性疾患の疾患特異的バイオマーカーを発見することを目的とする。そのために、患者の血液や脳脊髄液に含まれる物質の網羅的な定量解析を行う。またバイオマーカー候補分子と各患者の臨床情報を照合し、症状や他の検査結果との関連の比較をすることで、得られたバイオマーカー候補分子と病態との関連を検討する。

方法

神経変性疾患患者の血漿・脳脊髄液検体におけるプロテオーム・メタボローム解析を行い、得られたデータと臨床データとを照合した。

結果

神経変性疾患患者の脳脊髄液を用いたプロテオーム・メタボローム解析を行い、多系統萎縮症における有用な疾患特異的バイオマーカー候補分子を得られた。臨床情報との比較の結果、この分子は、多系統萎縮症の病初期に特に高値となることが示唆された。

血漿プロテオーム・メタボローム解析も完了しており、今後結果を確認予定である。

考察

今回見出された多系統萎縮症特異的バイオマーカー候補分子は、健常者や他の神経変性疾患患者の値との差が大きく、実臨床で有用なマーカーとなりうる可能性が示唆された。また、特に罹病期間が短い患者において高値であり、罹病期間が長くなるにつれて低下する傾向が示唆されたことから、病初期の診断に有用となる可能性や、多系統萎縮症の発症機序にも関係する可能性が示唆された。

今後、さらに神経変性疾患患者の血漿・脳脊髄液検体におけるプロテオーム・メタボローム解析を継続し、臨床データとの照合を進める予定である。

結論

神経変性疾患のバイオマーカー探索は、早期診断や病態解明、治療法の開発の足掛かりとなり得る。

参考文献

Horie, K. et al. CSF tau microtubule-binding region identifies pathological changes in primary tauopathies. *Nat. Med.* 28, 2547-2554 (2022).

研究課題名 ①パーキンソン病/関連疾患に伴う姿勢異常の治療法開発/②レボドパ持続経腸療法導入手順の検証/③ジストニア患者を対象とした認知行動療法

分担研究者：向井 洋平
所属：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 のエビデンスレベルを高めるため、2021 年度から MADI のリハビリテーション部分（以降、MADI リハ）と一般的なりハビリテーション（ストレッチ、背筋トレーニング、エルゴメーターなど）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）を開始しており 2022 年度も継続した。

②レボドパ/カルビドパ持続経腸療法（LCIG 療法）は進行期パーキンソン病治療法の一つである。LCIG 療法は胃瘻を作成する必要があるが、胃瘻作成前に経鼻空腸管（NJ チューブ）を留置し、試験投薬を行うことができる（以後、試験投与）。本邦では保険診療の制約から試験投与は 2 週間以内に終了されるが、試験投与期間が 2 週間で十分なのかは検討されていない。試験投与の効果判定に必要な評価期間を検討した。

③当施設からのジストニア患者を対象とした認知行動療法（CBT）の論文¹⁾ではジストニアの型に偏りがある、対象群をおいていない、症例数が少ないといった課題が残っていたため、研究再開に向け準備を進めた。

方法

①パーキンソン病/関連疾患に姿勢異常を伴っている者のうち、立位保持と歩行が可能、迂り症や圧迫骨折などの骨格異常がない、認知機能低下がない患者を対象とした。HOPE eACResSS を用いて、以下の 2 群に無作為に割り振った。MADI リハ群：ハンディマッサージャーにて全身の筋トーンを下げた後、セラピストの言葉によるフィードバックで姿勢認識を修正し、立位や歩行で姿勢が悪化したら言葉による指摘や徒手的に姿勢を修正する。一般的なりハビリテーション群：ストレッチ、背筋トレーニング、エルゴメーターなど。ハンディマッサージャーは用いてはならない。いずれの群もリハビリテーションは 1 回あたり 40 分、合計 15 回実施した。リハビリテーション前と退院時の腰曲がり角度の変化量を primary endpoint とした。介入前、リハビリ実施後、1, 3, 6 か月後に評価を行った。

②LCIG の試用期間を予め定めず、患者が希望する限り継続可能として試験投与を実施した症例を対象とした。LCIG の最適化までに要した日数、薬剤変更の回数とタイミング、LCIG 投与量の推移、脱落例の中止理由、導入症例の予後について診療録から後方視的に情報収集した。

③過去に実施されたジストニアに対する CBT の情報を収集し、研究計画書の作成に着手した。

結果

①MADI-RCTについて：2022年4月1日から2023年3月末までにMADI-RCTは15人の患者から参加同意を取得した。うち2例は入院前にパーキンソン病の運動症状が悪化し本試験に参加ができなくなった。別の1例は原因不明の入院キャンセルにより参加しなかった。2021年度中に同意を得ていた3例を加え2022年度は15例に実施した。

②男性19例，女性13例が該当した。平均年齢62.7±7.9歳，パーキンソン病平均罹病期間12.7±4.8年，ウェアリングオフの出現から平均6.1±3.4年であった。試験投与開始から効果判定終了までの平均期間は13.3±14.9日であり，平均の薬剤変更回数は8.4±7.4回であった。試験投与期間1-14日間で19例がLCIGの効果あり（胃瘻適応あり）と判断され，15-19日の間にさらに2例が効果ありと判断された。薬剤最適化に41日，51日を要した2例は，患者・家族の強い希望で胃瘻を作成したが，胃瘻作成後3年以内にトラブルサムジスキネジアや精神症状でLCIG治療継続が困難と判断されていた。試験投与中に不安や焦燥感などで脱落したのは4例であり，全例がLCIG開始から8日以内に脱落していた。LCIG効果なしと判断された5例はいずれも中止の判断が下されるまで20日以上を要した。

③研究デザイン，対象とするジストニアの型など研究計画について検討した。

考察

①MADIリハ群，一般的なリハビリテーション群とも70例を組み入れ予定であり，症例数を増やす必要がある。

②試験投与の期間が約2週間あれば，LCIGの効果判定は可能である。20日未満で最適化できなかった症例は薬剤調整に難渋し脱落する例が多く，導入例も後日トラブルサムジスキネジアや精神症状によりLCIGでの治療継続が困難になった。

③研究計画作成を進めた。

結論

①MADI-RCTの被験者組み入れを継続中である。

②LCIGの試験投与期間は14日程度が望ましいと考えられる。

③ジストニアに対しCBT介入群/非介入群を比較する試験の計画を作成中である。

参考文献

1) Kei Kobayashi, Takashi Sakamoto, Kazushi Maruo, Issei Shinmei, Yohei Mukai, Yuji Takahashi, Masaru Horikoshi: A Pilot Study on Efficacy and Tolerability of Cognitive Behavioral Therapy (CBT-FD) for Japanese Patients with Focal Dystonia. *Neurology and Clinical Neuroscience*, <https://doi.org/10.1111/ncn3.12344>, 2019

研究課題名 パーキンソン病・症候群の臨床データベース構築と活用

分担研究者：雑賀 玲子

所属：脳神経内科診療部

緒言

パーキンソン病 (Parkinson's disease : PD) は振戦・筋強剛・寡動の運動症状と、うつ・不安・痛みなどの非運動症状を特徴とする神経変性疾患である。PD の運動症状についてはよく解析されているが、非運動症状についてはまだ不明な点が多い。

PD のうつ症状の治療においては抗うつ薬によりパーキンソン症状が悪化するリスクがあり、また抗うつ薬と併用禁忌の抗 PD 薬があることから治療選択肢が限定される。またうつ・不安・痛みなどの非運動症状が強いと運動症状に対する治療効果も得られにくい。従って PD における非運動症状、特にうつ・不安・痛みに対して安全で効果の高い治療法の開発が切望されてきた。

この研究は PD 患者の臨床徴候、検査データを蓄積し、特に非運動症状の有病率、増悪因子、治療方法を解析することを目的とした。

方法

当院脳神経内科では一般保険診療の一環として PD およびパーキンソン症候群の患者を対象とした評価・リハビリテーションプログラムを実施している（以下、ブラッシュアップ入院）。ブラッシュアップ入院のデータから PD およびパーキンソン症候群患者の臨床情報データベースを網羅的および継続的に構築してきた（倫理委員会承認番号 A2010-014 パーキンソン病およびパーキンソン症候群のコホート研究のためのデータベース構築）。

このデータベースを用いて PD 患者の運動症状および非運動症状を評価した。具体的には運動症状は MDS-UPDRS、非運動症状のうちうつ症状は HAM-D、不安症状は STAI で評価した。また画像検査も行った。

上記を統計学的に解析し、運動症状、非運動症状の関連を検討した。

結果

ブラッシュアップ入院をした PD 患者 135 例において、うつの有病率は 21.5%である一方、不安の有病率は 64.4%~67.4%と高かった。うつを有する PD 患者はほとんど全例が不安を合併しており、うつを伴わない不安も高頻度に見られた。PD 患者の不安には年齢、罹病期間、運動合併症との関連は見られなかったが、不安を持つ PD 患者はすくみ足がある頻度が高かった。

黒質線条体シンチグラフィの解析では、ドパミントランスポーターの被殻/尾状核への集積比が不安を有する PD 患者において不安のない患者に比べて有意に高かった。

考察

本研究からパーキンソン病患者に合併するうつ症状の背景に不安の存在があることが示唆された。不安症状の改善がうつやすくみ足の改善に有効である可能性がある。

また尾状核と被殻の線条体ドパミンシステムの不均衡が PD の不安症状と関連していることが示された。

結論

PD 患者は高頻度に不安症状を有しており、不安症状の解析・治療が患者の QOL 改善に有効である可能性がある。

参考文献

Barone P et al. Mov Disord 2009

研究課題名 ALS の臨床データベース構築と活用

分担研究者：常山 篤子
所属：脳神経内科診療部

緒言

筋萎縮性側索硬化症 (ALS: amyotrophic lateral sclerosis) は、上位運動ニューロンと下位運動ニューロンの進行性に変性脱落する神経変性疾患であり、根治治療法がない。臨床像は多岐にわたり、上位運動ニューロン徴候が目立つ例、下位運動ニューロン徴候が目立つ例、あるいはどちらかを欠く例など様々であり、経過や進行速度も様々である。当院における ALS 患者をデータベース化し、臨床像の多様性、進行速度、バイオマーカー探索を行った。

方法

当院に入院歴のある ALS の患者の自然歴、病像の多様性、それらに影響する因子を、電子カルテや各種検査データから広く情報収集し、統合的疾患レジストリ iTReND (Integrated Registry for Neurodegenerative Disorders) に登録し、データベース化した。

臨床像、発症部位、ALSFRS-R (The revised ALS Functional Rating Scale) score、電気生理学的検査 (筋電図検査)、頭部 MRI、脳血流 SPECT、呼吸機能検査などを前向きに登録した。また、過去の 23 名の ALS 患者のバイオバンクを活用し、Gapfree 研究の一環として、髄液中の Neurofilament light (NfL)、Neurofilament heavy (NfH) を利用した。すなわち、疾患の進行度 (disease progression rate: DPR) を (48-データ収集時の ALSFRS-R score) / 罹病期間と定義し、NfL、NfH との相関を検討した。

結果

髄液中の NfL は DPR と正の相関を示した ($r = 0.64$)。また、ALSFRS-R score と軽度の相関を示した ($r = -0.48$)。これは、髄液中の NfL の値が、ALS における臨床的な重症度、病勢を反映することが示唆された。

考察

髄液中の NfL はすでに様々な変性疾患、末梢神経疾患などで上昇を認めることが明らかになっており、疾患の特異度は低いと言わざるを得ない。しかしながら、この NfL を一端として、生体資料を前向きに評価することで、疾患特異的なバイオマーカーの候補となる蛋白を探索することが現実的に可能となる可能性が示唆された。

結論

より詳細な自然歴の取得や生命予後に直結する影響因子をプレクリニカルから解析することが重要である。また、研究所と病院が相互に協力することで、臨床的なデータやバイオリソースの収集と、in vivo での病態解明を相補的に進めることで ALS の発症、経過や予後に関連する遺伝子、分子、バイオマーカーの探索が進み、すみやかな治療開発につながるため、肝要である。

参考文献

Serum Neurofilament Light Chain Levels May Be a Marker of Lower Motor Neuron Damage in Amyotrophic Lateral Sclerosis.
Zhang L.
Front Neurol. 2022 Feb 23;13:833507.

研究課題名 運動失調症の臨床データベース構築と活用

分担研究者：小田真司
所属：脳神経内科診療部

緒言

脊髄小脳変性症 (spinocerebellar degeneration : SCD)は運動失調を中核とする神経変性疾患の総称であり、孤発性 SCD が全体の 2/3、遺伝性 SCD が 1/3 を占めるとされる。遺伝性 SCD における autosomal dominant SCD (AD-SCD)の中でも本邦では SCA3、SCA6、SCA31、DRPLA の頻度が高いが、それらの疾患における国内の前向き自然歴研究が少ないことが課題であった。しかし 2016 年に運動失調症の患者登録レジストリである J-CAT (Japan Consortium of Ataxias)が発足して以降は順調に AD-SCD の診断確定例が蓄積されており、SCD 患者の自然歴追跡を行う基盤が整いつつある。SCD 自然歴研究における臨床指標のゴールドスタンダードは SARA スコアだが、より多角的に疾患の進行を評価するため、海外では REDISCA¹⁾、EFACTS²⁾といった前向き自然歴研究において FARS-ADL³⁾ (Friedreich's Ataxia Rating Scale - Activities of Daily Living)という患者自記式の臨床評価スケールが活用されている。今回我々は FARS-ADL の日本語訳と妥当性の検証を行い、更に FARS-ADL の構造化インタビュー体制を構築し、J-CAT から抽出した SCD 患者を対象に前向き自然歴研究を実施した。

方法

1) FARS-ADL 日本語版の作成

FARS-ADL 原文の順翻訳作業と逆翻訳作業を、著作権元の許可を得た上で、SCD 診療に精通する複数の医師で行い、完成した日本語版を基に FARS-ADL 構造化インタビューも作成した。

2) FARS-ADL 日本語版の妥当性検証

医師による対面評価 (SCD 患者 30 例対象) ならびに CRC2 名による電話インタビュー評価 (SCD 患者

30 例対象) でそれぞれ妥当性の検証を行った。

3) 構造化電話インタビューによる前向き自然歴研究 FARS-ADL 日本語版の妥当性が担保された後に施行した構造化電話インタビューでは、J-CAT から抽出した SCD 患者 (2019 年 4 月以降に遺伝子診断が確定した、登録時 SARA15 点以下の患者) 289 人に協力を依頼し、最終的に同意を得られた 136 人を対象にインタビューを施行した。

結果

1) FARS-ADL 日本語版の作成

最終的に FARS の代表者である Ms. Jennifer Farmer に承認を頂き、日本語訳最終版が完成した。

2) FARS-ADL 日本語版の妥当性検証

医師による対面評価では、当院に入院した SCD 患者 30 例を対象に SARA スコアと FARS-ADL 日本語版スケールを評価しその相関をみた。両者の pearson の相関係数は $r=0.81$ であり強い正の相関を認め、以上を 2022 年に行われた第 63 回日本神経学会学術大会において報告した。

また CRC2 名による電話インタビュー評価では、当院の SCD 患者 30 例を対象とし、CRC2 名が短期間 (2-4 週間) に 2 回、FARS-ADL の構造化電話インタビューを行った。その結果、検者間一致度は $ICC=0.982$ と高い一致度を示し、SARA と FARS-ADL の相関係数 $r=0.77$ と良好な相関を示した。Cronbach の α 係数は 0.892 であり、内的整合性も高かった。以上、双方の検証において FARS-ADL の妥当性が担保された。

3) 構造化電話インタビューによる前向き自然歴研究

FARS-ADL 日本語版の妥当性が担保されたことを受け、J-CAT から抽出した SCD 患者 136 例を対象に FARS-ADL の構造化電話インタビューを行った。発症から電話インタビューまでの罹病期間は平均 8.5 ± 6.2 年、FARS-ADL スコアは平均 10.6 ± 5.0 点だった。

考察

我々はSCDの新たな評価スケールであるFARS-ADLの日本語版を作成し、その妥当性の担保を行った。FARS-ADLはインタビュー形式でのスコアリングが短時間で可能であり、患者ADLやQOLを直接反映する指標である。SARAスコアと組み合わせることで、SCD患者の自然歴がより多角的に評価できることが期待される。我々は今後も半年に一度のFARS-ADL聴取による前向き自然歴研究を行うとともに、FARS-ADL電話インタビューのアプリ版であるJ-CAT eProを構築し、より大規模なデータ蓄積を行い、活用する予定である。

また運動失調症患者の自記式評価指標であるPROM-Ataxia (Patient-Reported Outcome Measure of Ataxia)の翻訳作業も進行しており、今後日本語版最終版を完成する予定である。PROM-Ataxiaは身体面、日常生活動作、精神面の3つの領域から成る計70項目(280点満点)の質問票であり、SCD患者における自然歴の推移をより機微に捉えうる指標となることが期待される。

また我々が今回構築した統合的疾患レジストリ (inTegrated Registry for Neurodegenerative Disorders ; iTReND)のデータベースにおいても順調にSCD患者のデータが蓄積されており、今後SCD患者のdemographic dataの解析ならびに、FARS-ADLやPROM-Ataxiaを含めた自然歴追跡を行いたい。

結論

- ・SCDの新たな評価スケールであるFARS-ADLの日本語版を作成した。
- ・医師による対面評価によるFARS-ADL、ならびに構造化電話インタビューにおけるFARS-ADLの双方において、妥当性・信頼性を示すことができた。
- ・構造化電話インタビューの実施体制を確立し、J-CATデータベースから抽出した病型確定かつ軽症SCD例を対象に半年に一度の前向き自然歴研究を開始した。

参考文献

- 1) Lin C-C, Ashizawa T, Kuo S-H. Collaborative Efforts for Spinocerebellar Ataxia Research in the United States: CRC-SCA and READISCA. *Frontiers in neurology* 2020;11:902-902.
- 2) Reetz K, Dogan I, Hilgers RD, et al. Progression characteristics of the European Friedreich's Ataxia Consortium for Translational Studies (EFACTS): a 4-year cohort study. *Lancet neurology* 2021;20:362-372.
- 3) Subramony SH, May W, Lynch D, et al. Measuring Friedreich ataxia: Interrater reliability of a neurologic rating scale. *Neurology* 2005;64:1261.

研究課題名 脊髄小脳変性症患者における音楽療法の取り組みと効果判定方法の確立

分担研究者：原貴敏、板東杏太、大場興一郎
所属：身体リハビリテーション部

緒言

脊髄小脳変性症（以下：SCD）における歩行障害の特徴として、歩行リズムのばらつき増大が挙げられる。この症状を改善する方法として音楽療法がある。しかし、音楽療法の効果を量的・質的な側面から検討した研究はない。今回予備的に①フットセンサーを用いた歩行リズム解析プログラムの作成②テーラーメイド型の音楽療法用ミュージックデータの作成③混合研究に向けた質的インタビューデータの大規模言語モデル（以下：LLM）を用いた文字起こし解析を実施したので報告する。

方法

対象者は本センターにリハビリテーション目的で入院したSCD症例である。①に関してMATLABを用いたプログラムを自作した。左右の踵に設置したフットセンサーデータからステップ時間の抽出、ステップ時間のばらつき、ポアンカレプロットを用いた二次元楕円面積を自動算出できるようにした。②に関して、各症例のステップ時間と同速度のミュージックデータを作成した。今回は馴染みのある行進曲を課題曲とし、Ableton Liveを使用して速度の編集を行った。

③に関しては、臨床心理士と協力し、リハビリテーション介入後の半構造化インタビューを実施し、OpenAIの音声認識モデル「Whisper」で文字起こしを実施した。

結果

①に関して、本研究班で初期に開発したシステムは有線であり自由度が低い問題があった。しかし、今回のシステムは無線でありより自然な歩行を計測できるようになった。②に関して、各症例のステップ時間と同速度のデータはすべて正確に作成し利用できた。また、今回はテンプレートを用意したことで、

作成にかかる時間を5分程度まで短縮し簡便に実施することができた。

③に関して、質的データの解析手法としてテキストマイニングがあるが、これまで音声の文字起こしは精度が低く、臨床で質的データを評価項目として扱うことは大きな苦労があった。しかし、LLMの発達により相当な精度の文字起こしを素早く実施できるようになった。

考察

①に関して、今までの有線システムでは自由度の問題もありほぼ直線での歩行計測に限定されていた。今回、室内でのカーブがある環境で計測を実施したところ、バランス障害が重度の患者でステップ時間度数分布の分離（直線時とカーブ時）が起こってしまうケースを経験した。歩行不安定性の評価として、このような相分離現象は興味深い。今後、計測環境の考察が必要である。②に関して、今回は馴染みのある行進曲を課題曲として使用した。実際に多くの症例が聞き慣れていたが、年齢や嗜好によっては歩き難さを感じる可能性がある。聞き慣れていた場合であっても、速度を大幅に変更することで本来の曲調が変化することも起こり得る。ばらつきの収束や主観的な歩き易さに適した楽曲の選定も重要と考えられる。③に関して、今後、音楽療法が与える影響を量的なデータに加えて質的なデータとの混合で考察していく必要がある。

結論

本年の研究成果として、SCDにおける音楽療法の①個別最適歩行リズムの計測②最適歩行リズムに合わせた音楽の提供③全身運動を用いたテーラーメイド型の音楽療法実践プログラム開発④効果判定に使用する混合データ解析手法の準備が整った。

研究成果（原著論文、学会発表、政策提言）

学会発表

1. 板東 杏太 教育講演VII「運動麻痺I」運動障害に関連する脳領域の画像形態
第20回日本神経理学療法学会学術大会 大阪

2022. 10. 15

2. 板東 杏太 “公募シンポジウム：脊髄小脳変性症の理学療法を一步進めるために我々が為すべき事は何か「希少疾患における介入研究デザイン（サンプルサイズの壁をいかにして越えるか）」” 第 20 回日本神経理学療法学会学術大会 大阪 2022. 10. 15
3. 近藤 夕騎 “公募シンポジウム：脊髄小脳変性症の理学療法を一步進めるために我々が為すべき事は何か「脊髄小脳変性症の運動障害評価における問題点と我々が取り組むべき課題」” 第 20 回日本神経理学療法学会学術大会 大阪 2022. 10. 15
4. 坂巻 拓実, 中山 慧悟, 原 貴敏 脊髄小脳変性症に対する集中言語リハビリテーション中の声の衛生管理・指導によって嗄声の改善を認めた症例の報告 第 76 回国立病院総合医学会熊本 2022. 10. 8
5. 加藤太郎, 板東杏太, 近藤夕騎, 吉田純一郎, 勝田若奈, 水野勝広, 高橋祐二, 中元ふみ子, 武田克彦, 水澤英洋 Cerebellar cognitive affective syndrome scale 日本語版 (CCAS-J) の信頼性検証 第 20 回日本神経理学療法学会学術大会 大阪 2022. 10. 15

6. 板東杏太, 加藤太郎, 有明陽佑, 勝田若奈, 近藤夕騎, 小笠原悠, 原貴敏, 高橋祐二 クラスター分析を用いた脊髄小脳変性症患者の集中リハビリテーション効果特性の分類: 後方視的研究 第 20 回日本神経理学療法学会学術大会 大阪 2022. 10. 15

論文発表

1. Kondo Y, Mizuno K, Bando K, Suzuki I, Nakamura T, Hashide S, Kadone H, Suzuki K. Measurement Accuracy of Freezing of Gait Scoring Based on Videos. *Front Hum Neurosci.* 2022 May 19; 16: 828355.
2. Matsugi A, Nishishita S, Yoshida N, Tanaka H, Douchi S, Bando K, Tsujimoto K, Honda T, Kikuchi Y, Shimizu Y, Odagaki M, Nakano H, Okada Y, Mori N, Hosomi K, Saitoh Y. Impact of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation to the Cerebellum on Performance of a Ballistic Targeting Movement. *Cerebellum.* 2022 Jul 4.

研究課題名 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, 石原 資, 佐野 輝典, 水谷真志, 佐藤亮太, 大平雅之, 初田裕幸, 美原盤

緒言

① 進行性核上性麻痺 (PSP) や大脳皮質基底核変性症 (CBD) はタウオパチーに分類される。タウオパチーは臨床診断と病理診断の一致が難しい。両者を鑑別する臨床的・病理学的特徴を明らかにすることは、タウオパチーの早期診断につながる。

② 臨床的に iNPH と診断された患者で、治療効果が持続せず別の変性疾患と最終診断される例がある。パーキンソン症候群では、進行性核上性麻痺 (PSP) や大脳皮質基底核変性症 (CBD) のタウオパチーに iNPH 合併例が多いという報告がある。

方法

① 当院でタウオパチーと病理学的に確定した症例を用いて、臨床・病理診断の対応関係と臨床的・病理学的特徴を検討した。

② 2014年1月～2020年8月の期間に、パーキンソン症候群で当院へ入院した1426例(パーキンソン病/レビー小体型認知症 (PD/DLB) 878例, PSP 192例, 大脳皮質基底核変性症候群 (CBS) 72例, 多系統萎縮症 (MSA) 284例)のうち, Evans index > 0.3, くも膜下腔の不均衡な拡大を伴う水頭症 (DESH) を満たす iNPH 合併 26例について臨床情報を後方視的に検討した。

結果

① 本年度は、病理確定されたタウオパチーのうち、臨床・病理の診断が不一致になる例について検討した。臨床 PSP・病理 CBD 3例, 臨床 CBS・病理 CBD 3例が該当した。これらの症例は、PSP の特徴とされる易転倒性・眼球運動制限の出現が遅い傾向があるものの、失行・失語・症状の左右差や脳 MRI・脳血流 SPECT 所見については PSP・CBS 両者の

特徴が混在していた。タウ病理については、左右差のある病理 PSP 例, 左右差のない病理 CBD 例や、上小脳脚・視床下核の萎縮を認める病理 CBD 例が含まれていた。

② iNPHを合併するパーキンソン症候群は、PD/DLB 10例, PSP 13例, CBS 3例, MSA 0例であった。PSP合併の9例がMDS基準でprobable PSPを満たし、CBS合併全例がArmstrong基準のprobable CBSを満たした。

剖検例は2例存在し、臨床診断: PSP-P+iNPH, 病理診断: iNPHと、臨床診断: PSP-RS+iNPH, 病理診断: CBD+iNPHであり、後者はシャント術で一時的な歩行改善があった。

考察

① PSP・CBDの臨床・病理診断の不一致例では、臨床症状・画像所見のいずれも両者の特徴的な所見が混在しており、両者の鑑別を困難にさせていた。

② iNPHとタウオパチーとの合併例が一定数存在し、シャント術が一時的に有効な例があった。併存疾患が進行性である点に留置した上で、シャント実施を考慮する必要がある。

結論

① 臨床・病理診断の一致に難渋する例を中心に、臨床・病理双方向から引き続き検討する。臨床側からは、神経症状・画像所見の経時的な変化を検討する。病理側からは、特に発症早期例の剖検例を用いて、タウ病理所見の分布・程度を評価する。

② iNPHとタウオパチー合併例の存在を確認した。今後の検討課題として、非合併例との比較で、臨床的な症状・所見に差がないかを検討する。また、iNPH・タウオパチー合併の剖検例を用いて、脳室周囲の病理学的検索を今後検討する。

研究課題名 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 (cK0 マウス) を作製・解析することにより、cK0 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-Erb4tm1Fej/Mmud 系統および B6;129-Chat1(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-Erb4tm1Fej/Mmud と B6-Chat1(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 ErbB4cK0 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 ErbB4cK0 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、ErbB4cK0 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た。結果、投与後 1, 2, 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。また、タモキシフェン投与後 1 ヶ月において、K0 マウス運動ニューロン内 TDP-43 染色性の低下が観察された。

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。ErbB4cK0 マウスは新規の孤発性 ALS モデル動物となり得る。

研究課題名 自己免疫性小脳失調症の自己抗体探索・機能解析

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

小脳失調症の原因は遺伝的原因以外に自己免疫である比率も高い。また自己免疫性小脳失調症で検出される自己抗体の種類は辺縁系脳炎等で見られる自己抗体と異なり独特であるが、これらの独特な抗体は平行線維-プルキンエ細胞間シナプス伝達の長期抑圧 LTD というシナプス可塑性が阻害される可能性が高く、マウス小脳に患者抗体を適用し実験的に確かめる必要がある。また新たな自己抗体が機能的解析から見いだされる可能性もある。動物小脳を用いた生理学的実験と個別患者の症状との対応関係を検討し、診断、治療への基礎医学的根拠を得ることを目的とする。

方法

患者血清 4 名分と対照血清 4 名分は NCNP バイオバンクより提供を受けた。生理学的実験にはマウス小脳スライスを用いた。人工脳性髄液で灌流しながら顕微鏡下でパッチクランプ法による電気生理学的測定を行った。プルキンエ細胞から全細胞記録法により平行線維シナプス電流を記録した。ベースラインの安定後、細胞体脱分極刺激と平行線維刺激をおこないシナプス長期抑圧 LTD を誘導した。患者血清は 40 倍に希釈して投与し、シナプス伝達、LTD に及ぼす効果を検討した。

結果

条件検討実験：使用する血清量を最小限にする目的で、通常は 3 分間の LTD 誘導刺激を 1 分間に短縮した。その結果、予想外にシナプス電流の長期増強 LTP が生じた。この LTP は一酸化窒素を介した受容体増加によるものだった。さらに一酸化窒素を阻害すると、PKC 依存性の LTD が誘導され。論文を投稿し、現在、改訂作業中である。

患者血清の効果：一部の患者抗体の投与により、

LTD 阻害が観察されているが、統計的な有意に至らず、小脳組織への浸透時間を長くするなど条件検討を続けている。

考察

LTD 誘導刺激回数の減弱により LTD から LTP に変化するという報告は初めてである。LTD から LTP への変化には刺激中の細胞内 Ca イオン濃度が関与している可能性があり、高濃度の Ca イオンは CaMKII を経て PKC を持続的に活性化し LTD を生じるが、低濃度では DAG リパーゼのみが活性化され LTP が誘導されると考えられる。LTD/LTP の刺激回数依存性はリハビリにおける運動学習プログラムに示唆を与え得ると思われる。

自己免疫性小脳失調患者の血清が何例かにおいて LTD 誘導を阻害することが観察されたことから、運動失調に LTD 阻害が関わっていることが示唆された。今後、実験条件を検討し実験を重ね例数を増やしていく。

結論

LTD /LTP の選択的誘導には刺激回数が関与していることが結論された。

自己免疫性小脳失調症では抗体による LTD 阻害が原因である可能性が示唆された。

参考文献

Mitoma H, Yamaguchi K, Hommorat, Manto. The Clinical Concept of LTDopathy: Is Dysregulated LTD Responsible for Prodromal Cerebellar Symptoms? *Brain Sci* (2022) 12:303.

研究課題名 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：病院医療情報室

緒言

統合的疾患レジストリ iTreND (Integrated Registry for Neurodegenerative Disorders) は、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する疾患レジストリであり、診断基準を満たす以前からの臨床診断の変遷 (疾患 Trajectory) 情報を前向きに収集し、データ活用により、前向き自然歴・早期鑑別指標・診断基準の確立につながり、診断精度向上・ガイドライン改訂・治療研究への活用が期待されている。

センター病院脳神経内科においてプログラム入院による系統的かつ計画的な臨床情報収集・試料採取を行い、収集されたデータを集約したレジストリが構築される予定である。本分担研究では、センター病院の電子カルテシステムに iTreND データ収集環境を構築し、効率的かつ精緻な臨床データ収集の実現および、課題抽出と将来に向けた改善の検討を行う。

方法

当センターの電子カルテシステムにおいて、レジストリデータ収集環境を以下の手順で構築する。①脳神経内科医師の協力の下、対象の神経変性疾患の共通および疾患特異的な観察項目を設定する。②電子カルテシステム内でデータを効率よく収集するためのシステム・ツールを選定し、データ入力・抽出の環境を構築する。③それと同時に、データの出力の環境を整備する。④症例データ登録を開始し前向き臨床情報収集を実施する。⑤データ収集の実施を通じて、課題抽出および改善に向けた対応の検討を行う。

結果

R3 年度において、脳神経内科医師の協力を得て、対象の神経変性疾患の共通および疾患特異的な観察項目の洗い出しを行った。電子カルテシステム内のデータ収集ツールとして、文書管理システムのテンプレート (定型入力) 機能を利用することとし、システム内に入力用のテンプレート画面 (基本情報画面お

よび、疾患別画面 10 数件) を設定し、データ入力を開始した。R4 年度まで約 300 件の症例データが登録されている。データ出力は、文書管理システムが標準で備える CSV 出力機能により対応した。

考察

日常の診療業務に多忙な医師が、レジストリ登録用のデータ入力に対応することは容易ではない、診療に使用する電子カルテシステム内にレジストリ登録用のテンプレートを設置し、日常診療の一環としてデータ入力を実施できるようにすることにより、レジストリ登録の促進および入力データの診療記録としての活用が可能になったと考える。蓄積されたデータの出力はシステムの標準機能を使用しているが、手作業が必要で効率に欠けるため、出力の自動化を検討している。

ナショナルセンター病院では、2019 年度より、電子カルテテンプレートから臨床情報を収集する環境の国内標準化を目指して、JASPEHR プロジェクトが進められている (文献 1)。本プロジェクトでは、医療情報交換の最新の国際規格である HL7-FHIR に準拠した形式でテンプレートを定義し、異なるシステムでも同じ仕組みでデータ収集が可能になることが期待される。NCNP においても、その成果を取り入れ、標準規格による汎用的なデータ入出力環境の整備を行い、臨床データ収集の効率化・精緻化を目指している。

結論

臨床情報を効率よく抽出し活用するため、電子カルテシステム内に iTreND レジストリデータ収集用のテンプレートを整備し、併せて入力データを二次利用可能な環境を構築した。解決すべき課題と、将来の標準化に向けたナショナルセンターの取り組みについて考察した。

参考文献

1. 石井雅通、波多野賢二。FHIR を用いた診療テンプレート情報標準化への取り組み。新医療。2022 年 6 月

英文概要

This year is the second year of the three-year research period. As a general study, we constructed a research base, collected resources, and started searching for biomarkers. We proceeded with the construction of an integrated disease registry iTReND, and completed the implementation of templates into electronic medical records and the construction of an in-house database. We registered 345 patients in iTReND and 151 specimens in the Biobank. Omics analysis was continued in cooperation with GAPFREE and identified candidate molecules for early differential diagnosis of multiple system atrophy.

As for individual research, the MADI-RCT for the treatment of postural abnormalities in Parkinson's disease and related diseases has made steady progress in recruiting. We analyzed the association between NfL and clinical information in ALS. Elucidation of the actual conditions of anxiety and depressive symptoms in Parkinson's disease and analysis of image correlation have progressed. A prospective natural history study system for ataxia using structured telephone interviews using the FARS-ADL was established, and a semi-annual survey of 136 people was started in the first year. We also implemented a multifaceted analysis method for walking rhythm and established an evaluation

implementation system for individualized music therapy. Analysis of clinical and pathological diagnoses of tauopathy clarified the accuracy of the diagnosis, and clarified the characteristics of difficult-to-diagnose cases and the clinical characteristics of cases with normal pressure hydrocephalus. Spinal motor neuron loss was pathologically confirmed in ErbB4 cKO mice, demonstrating in vivo that ErbB4 is an essential molecule for motor neuron survival. A measurement system for neurophysiological analysis using serum from patients with autoimmune cerebellar ataxia was established, and new characteristics of LTD/LTP depending were discovered.

In the next fiscal year, we will complete the overall architecture of iTReND, that is, the integrated database of the clinical DB, the genome DB, and the biobank DB, and analyze the clinical information and the genome/omics information in an integrated manner. We will operate iTReND to promote further accumulation of clinical information, and promote disease-specific and cross-disciplinary analysis using registered information. We will continue to promote individual research, building evidence that contributes to clinical practice, searching for biomarkers, elucidating pathologies, and searching for treatment seeds.