

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[進行性核上性麻痺 (PSP)、大脳皮質基底核変性症 (CBS)]・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。共通および疾患毎の観察項目を設定し、電子カルテのデータを効率よく収集するための環境を整備する。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。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。

[2] 血漿・髄液等の生体試料を取得し、疾患特異的・疾患横断的(神経変性) BM を探索する。iTReND 登録情報を活用し、NCNP バイオバンクを活用した AMED 研究プロジェクト GAPFREE4 と連携して、神経変性疾患共通のバイオマーカー(BM)および各神経変性疾患特異的 BM を発見する。

【個別研究】

研究成果は iTReND に連結する。

[1] SCD: ① 厚生労働省難治性疾患政策研究班(失調班)と連携して J-CAT を継続し、網羅的ゲノム解析により分子疫学を解明し、新規原因遺伝子同定を目指す。

② 国際標準の Patient-reported outcome measure (PROM)である FARS-ADL (Friedreich's Ataxia Rating Scale - Activities of

Daily Living)を活用した前向き自然歴調査体制を構築する。より精緻な PROM である PROM-Ataxia の日本語訳を作成して活用する。

③ SCD の歩行リズム障害特性の臨床指標としての有用性を検証し、前向き自然歴研究に応用する。小脳性失調歩行に対して、リズム・音楽療法における歩行への影響、改善効果についても検証する。

④ 失調班と連携して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を行う。マウス小脳切片に患者血清を適用し、シナプス機能への効果を解明する。特に長期抑圧 LTD に対する患者血清の効果を調べる。

[2] ALS: ALS の原因遺伝子 ERBB4 の機能低下による運動神経細胞死のメカニズムを in vivo で解明する。タモキシフェン依存性の運動ニューロン (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。これにより、ERBB4 の機能低下が MN 死の原因となるかどうか、また 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。

[3] タウオパチー: 臨床診断が難しい PSP・CBS に関しては、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、診断精度向上に資する知見を得る。

[4] PD: ① 前班研究の腰曲がり治療プログラム MADI を継続し、PD/関連疾患 (PDRD) に伴う姿勢異常の治療法開発を継続する。レボドパ・カルビドパ持続経腸療法 (LCIG) やホスレボドパ・ホスカルビドパ持続皮下注製剤 (FOCS) の普及に有用な臨床情報を収集する。

② PD の非運動症状に着目し、臨床画像相関を明らかにする。

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>

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

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

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

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

鈴木 一平：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

坪内 綾香：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

中柴 淳：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

古川 晃大：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

佐藤 美紅：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

中村 有希：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

大場 興一郎：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

宮下 季世：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

高橋 奈保：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

清水 功一郎：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

久我 弘典：国立精神・神経医療研究センター CBT センター

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

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

板東 杏太：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

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

2. 研究成果

【全体研究】

[1]統合的疾患レジストリiTReNDを構築し、研究基盤を確立した。疾患共通・疾患特異的テンプレートを作成し、電子カルテに搭載して、効率よく臨床情報を収集する体制を整備した。JHにおける将来的な電子カルテデータ共有プロジェクトJASPERへの移行を見据えて、共通フォーマットであるFHIRシステムに準拠した形式を採用した。登録のハードルを下げるために、専属の心

理士が患者への説明同意補助を担当し、共通項目の心理検査を実施した。さらに、専属の入力補助者を配置して、欠測値のないDB入力を達成した。登録例は原則的に全例バイオバンクに登録し、血清・ゲノムDNAを集積するとともに、可能な限り髄液検体も収集して登録した。

2022年7月から登録を開始し、2023年年度中にのべ520例の登録を達成した。内訳は、パーキンソン病218例、多系統萎縮症81例、タウオパチー58例、SCD 46例、ALS 40例、病型未確定例77例であった。

さらに、ゲノムデータとの連結のためのシステム構築を行った。脳神経内科においてこれまで実施されてきた複数の網羅的ゲノム解析プロジェクトを、iTreNDと共通のIDを用いて横串で管理し、iTreNDの臨床情報と連結することにより、表現型・遺伝子型相関を分析可能なシステム構築を開始し、基本的なDB構成は完成した。

[2]神経変性疾患患者の血清・脳脊髄液を用いたオミックス解析を行い、複数の神経変性疾患共通BM候補を発見した。今後疾患の進行度との関連を分析予定である。また、MSAにおける有用な疾患特異的BM候補分子を発見し、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。そこで、候補分子のELISAによる測定を行い、オミックス解析の結果が検証された。

【個別研究】[1] SCD: ① J-CATにおいて頻度の高い原因遺伝子変異陰性であった1058例に関して、全ゲノム解析を行い、82例で超希少hSCDの診断を確定した。

②FARS-ADLスケールの日本語版を作成し、妥当性・信頼性を担保した上で、J-CATから抽出した病型確定かつ軽症 SCD患者128名において半年に1回のインタビューを開始し、100例においては1年間計3回のインタビューが完了した。さらに、より簡便にかつ安価に前向き自然歴研究を行うために、構造化電話インタビューの方式を実装したPC・スマートフォン対応アプリ「J-CAT ePRO」の開発に着手した。現在実用化に向けて動作環境等検証中である。SCD患者の自記式評価指標であるPROM-Ataxiaの順翻訳作業・逆翻訳作業が完了した。

③ 自作のフットセンサーを作成し、脊髄小脳変

性症 (SCD) 症例の歩行リズムを計測する系を確立した。上記のシステムを用いて、歩行リズムの変化率の分布がべき乗則と対数正規分布の線形和で表現され、健常者と比較してSCD症例はべき乗指数が減少することを見出した(現在論文投稿中)。個人の歩行リズムに合わせて音楽を変調するシステムを構築、実際にシングルケース研究 (ABデザイン) を実施した。3名に実施し、1名(中等度の歩行障害症例)において音楽療法が歩行リズムに及ぼす影響を観察できた。

④血清を効率よく活用してシナプス長期抑圧LTDを評価する系を確立し、長期抑圧LTDを阻害する小脳失調症症例が認められた。また、LTD誘導に必要な3分間の可塑性誘導刺激を1時間に短縮したところ、シナプス伝達の長期増強LTPというLTDとは逆のシナプス可塑性が誘導された。

[2] ALS: タモキシフェン投与による組換えによりErbb4をKOした。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割程度にまで減少した。表現型としては、cKOマウスにおいてclasping reflexの点数が有意に高くなり、神経系の障害が示唆された。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ところ、この時期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、KOマウスMN内TDP-43染色性の低下と核小体異常が観察された。

[3] タウオパチー: 当院におけるタウオパチーの臨床・病理診断との一致率については、Richardson症候群(RS)では正診例が多く、それ以外の病型では正診率が高くなかった。当院剖検例でMIBG心筋シンチグラフィ異常を示すPSP例の存在を確認した。病理所見として、心交感神経の脱落・タウ沈着を認めない例が存在し、機能異常(トランスポーター)等の他の要因が考慮された。正常圧水頭症様画像を呈するタウオパチー例の臨床的特徴を検討した。全例で姿勢反射障害を認め、病理学的にタウオパチーが確定した例の中に、生前にシャント術が一時的に有効な例が含まれていた。

[4] PD: ① 2017年にPDRDに伴う姿勢異常に対し、標準化した手順のリハビリテーション(手持ちマッサージ器による振動刺激と、立位での姿勢学習の組み合わせ)と、原因筋へのリドカイン注

射を統合した治療プログラム (Multidisciplinary Approach for Posture and Gait Disorders; MADI) を開発した。100例以上に実施したことから治療成績の解析に着手した。また、MADIのリハビリテーション部分のみを実施する群と、ストレッチや伸筋トレーニングなどを組み合わせた一般的なリハビリテーションを実施する群を比較する無作為化試験 (MADI-RCT) を開始、24名の患者に実施した。

当院の症例の解析からLCIGの経鼻空腸管による試験投薬の期間は2週間までが妥当であると確認した。LCIGの長期予後を調査し、日本人も既報の白人と同等の予後であることを確認した。

② PDの臨床画像相関について、主にパーキンソン病の精神症状について解析した。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。

まとめ

本研究期間内に統合的疾患レジストリ iTReNDを構築し、520例の症例を登録して構造化した臨床法とバイオリソースの蓄積を達成し、当初の計画以上の成果が得られた。今後の神経変性疾患研究の基盤となる体制が確立出来たと考える。引き続き次年度以降も登録を継続する予定である。またバイオバンクを活用したオミックス研究に関しても有用なデータが得られた。個別研究も順調に進捗しており、SCDではFARS-ADLの構造化電話インタビューによる前向き自然歴研究が順調に進捗し病型毎の特徴も明らかになってきている。自己免疫性小脳失調症についても測定系が確立したのみならず、その過程で新規治験が得られている。またリハビリテーションにおいても歩行リズムの数理学的分析により新規知見が得られた得られ、音楽療法も順調に開始されている。PDにおいてはMADI-RCTが順調に進捗し、LCIGも他施設に先駆けてリアルワールドデータが蓄積されている。精神症状と画像との関連についても新規知見が得られている。ALSについては動物モデルの研究が順調に進み、MN変性につながる知見が得られている。以上、期間内に順

調に研究は進捗し、当初の計画以上の成果が得られた。

研究成果 (原著論文、学会発表、政策提言)

論文発表

1. Miyata K, Kondo Y, Bando K, Hara T, Takahashi Y. Structural Validity of the Mini-Balance Evaluation Systems Test in Individuals With Spinocerebellar Ataxia: A Rasch Analysis Study. Arch Phys Med Rehabil. 2024.
2. Matsushita M, Nakamura Y, Hosokawa T, Takahashi Y, Mizusawa H, Arawaka S. [Spinocerebellar ataxia 2 develop lower motor neuron involvement as an initial symptom: a case report]. Rinsho Shinkeigaku. 2024;64(1):28-32.
3. 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. 2024;23(1):22-30.
4. Kanazawa T, Sato W, Raveney BJE, Takewaki D, Kimura A, Yamaguchi H, Yokoi Y, Saika R, Takahashi Y, Fujita T, Saiki S, Tamaoka A, Oki S, Yamamura T. Pathogenic Potential of Eomesodermin-Expressing T-Helper Cells in Neurodegenerative Diseases. Ann Neurol. 2024.
5. 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.
6. Togo H, Nakamura T, Wakasugi N, Takahashi Y, Hanakawa T. Interactions

- across emotional, cognitive and subcortical motor networks underlying freezing of gait. *Neuroimage Clin.* 2023;37:103342.
7. Omura Y, Togo H, Kaminishi K, Hasegawa T, Chiba R, Yozu A, Takakusaki K, Abe M, Takahashi Y, Hanakawa T, Ota J. Analysis of abnormal posture in patients with Parkinson's disease using a computational model considering muscle tones. *Front Comput Neurosci.* 2023;17:1218707.
 8. Nishikawa N, Iwaki H, Mukai Y, Takahashi Y. Classification of l-DOPA pharmacokinetics shapes and creating a predictive model. *Parkinsonism Relat Disord.* 2023;114:105798.
 9. Mitsui J, Matsukawa T, Uemura Y, Kawahara T, Chikada A, Porto KJL, Naruse H, Tanaka M, Ishiura H, Toda T, Kuzuyama H, Hirano M, Wada I, Ga T, Moritoyo T, Takahashi Y, Mizusawa H, Ishikawa K, Yokota T, Kuwabara S, Sawamoto N, Takahashi R, Abe K, Ishihara T, Onodera O, Matsuse D, Yamasaki R, Kira JI, Katsuno M, Hanajima R, Ogata K, Takashima H, Matsushima M, Yabe I, Sasaki H, Tsuji S. High-dose ubiquinol supplementation in multiple-system atrophy: a multicentre, randomised, double-blinded, placebo-controlled phase 2 trial. *EClinicalMedicine.* 2023;59:101920.
 10. Matsubara T, Murayama S, Tsukamoto T, Sano T, Mizutani M, Tanei ZI, Takahashi Y, Takao M, Saito Y. Parkinson's disease in a patient with olfactory hypoplasia: a model case of "body-first Lewy body disease" providing insights into the progression of alpha-synuclein accumulation. *J Neurol.* 2023;270(10):5090-3.
 11. 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.
 12. 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.
 13. 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.
 14. 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.
 15. 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.
16. Fujiwara Y, Kabuta C, Sano T, Murayama S, Saito Y, Kabuta T. Pathology-associated change in levels and localization of SIRT2 in postmortem brains of Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies patients. *Neurochem Int.* 2022 Jan;152:105243.
doi: 10.1016/j.neuint.2021.105243.
 17. Saitoh Y, Miyazaki M, Arai N, Takahashi Y. Pneumomediastinum while using mechanical insufflation-exsufflation after recovery from riluzole-induced interstitial lung disease. *eNeurologicalSci.* 2021;22:100326.
 18. 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.
 19. Tsuru A, Matsui K, Kimura A, Yoshiike T, Otsuki R, Nagao K, Hazumi M, Utsumi T, Fukumizu M, Mukai Y, Takahashi Y, Sakamoto T, Kuriyama K. Sleep disturbance and health-related quality of life in Parkinson's disease: A clear correlation between health-related quality of life and subjective sleep quality. *Parkinsonism Relat Disord.* 2022;98:86-91.
 20. Tsuru A, Matsui K, Kimura A, Yoshiike T, Otsuki R, Nagao K, Hazumi M, Utsumi T, Fukumizu M, Mukai Y, Takahashi Y, Sakamoto T, Kuriyama K. Sleep disturbance and health-related quality of life in Parkinson's disease: A clear correlation between health-related quality of life and subjective sleep quality. *Parkinsonism Relat Disord.* 2022;98:86-91.
 21. 脊髄小脳失調症を対象とした Balance Evaluation Systems Test 各セクションの Keyform 開発 近藤 夕騎, 宮田 一弘, 板東 杏太, 中村 拓也, 原 貴敏, 高橋 祐二. *神経学療法学* 2(1) 24-34 2023.
- 学会発表
1. 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・指導によって嚙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 口演
 2. 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 回日本神経学療法学会学術大会 大阪 2022.10.15 口演
 3. 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 回日本神経学療法学会学術大会 大阪 2022.10.15 口演
 4. 加藤太郎, 近藤夕騎, 板東杏太, 松永彩香, 小笠原悠, 原貴敏 脊髄小脳変性症患者に対する短期集中リハビリテーション治療内容に関する実態調査 日本小脳学会 東京 2023 年 3 月 25 日 口演
 5. 加藤 太郎, 板東 杏太, 近藤 夕騎, 勝田 若奈, 吉田純一郎, 原 貴敏, 中元ふみ子, 高橋 祐二, 武田 克彦, 水澤 英洋
Cerebellar cognitive affective syndrome

- scale 日本語版と既存の認知機能評価スケールの併存的妥当性の検証 第21回日本神経理学療法学会学術大会 横浜 2023年9月9日
6. 吉田純一郎, 板東 杏太, 宮崎 裕大, 高橋 祐二, 原 貴敏 脊髄小脳変性症における姿勢保持障害と静止立位制御 特性との関係性 第21回日本神経理学療法学会学術大会 横浜 2023年9月9日
 7. 近藤夕騎, 板東杏太, 有明陽佑, 勝田若奈, 轟 恭子, 加藤太郎, 坪内綾香, 小笠原悠, 松永彩香, 原 貴敏, 高橋祐二 集中リハビリテーションに複数回参加した模範的な脊髄小脳変性症者1症例: 自然経過予測モデルからみた長期効果の検討 第77回国立病院総合医学会 広島 2023/10 口演
 8. 加藤太郎, 近藤夕騎, 板東杏太, 有明陽佑, 松永彩香, 小笠原悠, 原 貴敏 脊髄小脳変性症患者に対する短期集中リハビリテーション治療内容に関する実態調査—第二報— 第77回国立病院総合医学会 広島 2023年10月21日 口演
 9. 向井 洋平, 岩田 恭幸, 鈴木 一平, 坪内綾香, 中柴 淳, 阿部 恭子, 中村 有希, 亀谷 柚月, 大場 興一郎, 齊藤 智之, 宮下 季世, 高橋 奈保, 水野 勝広, 高橋 祐二. パーキンソン病・関連疾患に伴う腰曲がりの治療法の検討. 第63回日本神経学会学術大会. 東京都. 2022.5.18, ポスター
 10. 吉田千晴, 向井洋平, 高橋祐二. レボドパ・カルビドパ持続経腸療法に関連したジストニアの特徴と対処法. 第63回日本神経学会学術大会. 東京都. 2022.5.19, ポスター
 11. 向井洋平, 三土修一郎, 黒澤亮二, 三森雅広, 栗原 堇, 新見淳, 山川徹, 石原資, 濱 由香, 小田真司, 滝澤歩武, 塚本忠, 高橋 祐二. レボドパ/カルビドパ配合経腸用液(LCIG)の経鼻空腸管による試験投与期間の検討. 第64回日本神経学会学術大会. 千葉県. 2023.6.3, ポスター
 12. 三土 修一郎, 向井 洋平, 三森 雅広, 栗原 堇, 黒澤 亮二, 新見 淳, 大岩 宏子, 山川 徹, 石原 資, 濱 由香, 小田 真司, 滝澤 歩武, 塚本 忠, 高橋 祐二. 当施設におけるレボドパ・カルビドパ経腸療法 of の長期予後. 第64回日本神経学会学術大会. 千葉県. 2023.6.3, ポスター
 13. Sano T, Saitoh Y, Nakayama Y, Mizutani M, Nakaya M, Sato N, Yamashita Y, Nishioka K, Hasegawa M, Takahashi Y, Takao M. An autopsy case report of a MAPT p.K298_H299insQ mutation. American Association of Neuropathologists, 98th Annual meeting. Bonita Springs, FL, USA. 2022.6.9-12. Poster.
 14. 石原 資, 佐野 輝典, 高尾 昌樹, 高橋 祐二, 当院におけるパーキンソン症候群・特発性正常圧水頭症(iNPH)合併例の臨床的特徴, 第64回神経学会総会, 千葉幕張メッセ, 2023年6月1日, ポスター発表
 15. 雑賀 玲子, 向井 洋平, 塚本 忠, 山本 敏之, 弓削田 晃弘, 高橋 祐二、The prevalence and characteristics of anxiety in the patients with Parkinson's disease、第62回日本神経学会学術大会、京都、2021年5月19日、ポスター発表
 16. Saika R, Mukai Y, Tsukamoto T, Yoko Shigemoto, Noriko Sato, Takahashi Y, Puramen caudate ratio in DAT SPECT were correlated with anxiety in PD patients、第63回日本神経学会学術大会、東京、2022年5月20日、ポスター発表
 17. 栗原 堇, 雑賀 玲子, 濱 由香, 小松 奏子, 竹脇 大貴, 宮崎 将行, 小田 真司, 山本 敏之, 高橋 祐二、HDLs の遺伝子型と臨床像との関連—自験例4例の比較検討—、第41回日本認知症学会学術集会 第37回日本老年精神医学会 合同開催、東京、2022年11月26日、ポスター発表

18. 雑賀 玲子, 向井 洋平, 常山 篤子, 中元 ふみ子, 小田 真司, 石原 資, 濱由香, 波多野 賢二, 株田 智弘, 山口和彦, 原 貴敏, 高尾 昌樹, 高橋 祐二, 前方視的な神経変性疾患臨床経過研究のための総合レジストリ iTreND の構築、第 64 回日本神経学会学術大会、千葉、2023 年 6 月 1 日、ポスター発表
19. 代田惇朗, 山口和彦, 一戸紀孝, マウス小脳における平行線維-プルキンエ細胞間シナプスの長期増強 LTP/長期抑圧 LTD は刺激回数に依存して変化する、日本小脳学会、東京、2021 年 3 月 13 日、口頭発表
20. 山口和彦, 代田惇朗, 高橋祐二, 一戸紀孝, マウス小脳プルキンエ細胞における刺激回数に依存した LTP から LTD への変化、第 100 回日本生理学会大会、京都、2023 年 3 月 15 日、ポスター発表
21. 山口和彦, 学習する神経回路網としての小脳皮質、第 21 回日本神経理学療法学会学術集会 シンポジウム、横浜、2023 年 9 月 10 日
22. 小田真司, 原田裕子, 水澤英洋, 高橋祐二. 「FAA-ADL (Friedreich's Ataxia Activities of Daily Living) 日本語訳とその妥当性の検証」. 第 63 回日本神経学会学術大会. 2022 年 5 月 20 日 ポスター発表
23. 小田真司, 高橋祐二, 芦澤哲夫, Schmahmann JD, 水澤英洋. 「PROM-Ataxia(Patient-Reported Outcome Measure of Ataxia)日本語版の作成」. 第 64 回日本神経学会学術大会. 2023 年 6 月 3 日 ポスター発表
24. 小田真司, 水澤英洋, 高橋祐二. 「FARS-ADL 日本語版の電話インタビュー追跡調査」. 第 65 回日本神経学会学術大会. (2024 年 5 月予定, ポスター発表)
25. 常山篤子ら,. 免疫介在性末梢神経疾患における感覚神経障害分布から見た病態解明の試み. 第 64 回日本神経学会学術大会. 2023.5 千葉
26. 波多野賢二、美代賢吾、三原直樹、平松治彦、野口貴史、渡辺浩、北村真吾、桜井理紗、星本弘之、向井まさみ、田中勝弥. ナショナルセンターにおける電子カルテ情報を活用したリアルワールドデータ収集・提供基盤の構築事業 (JASPEHR) 第 41 回医療情報学連合大会 2021 年 11 月. ポスター
27. 美代賢吾、波多野賢二、石井雅通、高橋光政、岡田靖士、滝沢一輝、垣内圭介、岡田昌史. 多施設臨床研究を加速する診療録共通基盤の進展 - FHIR Questionnaire による診療テンプレートの定義と JASPEHR -. 第 42 回医療情報学連合大会 2022 年 11 月. 口演
28. 熊谷千尋、桜井理紗、北村真吾、渡辺浩、星本弘之、波多野賢二、平松治彦、美代賢吾. データの利活用に向けたナショナルセンター (NC) の電子カルテ情報統合データベース構築におけるデータ整備の試み. 第 42 回医療情報学連合大会 2022 年 11 月. 口演
29. 木島かおり、原田裕子、石塚量見、波多野賢二、中村治雅、小居秀紀、レジストリデータ利活用に向けた、データ提供業務の体制整備. 第 44 回日本臨床薬理学会学術集会. 2023 年 12 月. ポスター

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：病院 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、い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り、症状の進行に伴い低下していくことがわかった。さらに同分子は、すでに多系統萎縮症の病勢との関連が示唆されている髄液中

Neurofilament light polypeptide よりも、他疾患との鑑別の精度が高いことも示唆された。

一方、血漿プロテオーム・メタボローム解析では、同分子は健常者や他疾患との相違は認められず、中枢神経系に特異的な変化を反映していることが示唆された。

【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思われる。同分子については追加検体の結果確認も含め、今後さらなる病態との関連を検討していく。また、他分子についても、疾患特異性のみでなく、神経系の障害部位による違いなど、多方面からの検討を行っていく予定である。

【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).

Chelban, et al. Neurofilament light levels predict clinical progression and death in multiple system atrophy. Brain. 145, 4398-4408 (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の LCIG トライアル期間の検討

分担研究者：向井洋平

所属：病院 脳神経内科診療部

【緒言】

①2017年にパーキンソン病（PD）や関連疾患に伴う姿勢異常に対し、標準化した手順のリハビリテーション（手持ちマッサージ器による振動刺激と、立位での姿勢学習の組み合わせ）と、原因筋へのリドカイン注射を統合した治療プログラム（Multidisciplinary Approach for Posture and Gait Disorders; MADI）を開発した。MADIのリハビリテーション部分のみを実施する群と、ストレッチや伸筋トレーニングなどを組み合わせた一般的なリハビリテーションを実施する群を比較する無作為化試験（MADI-RCT）を2020年に開始している（倫理委員会承認番号 A2020-053）。

②レボドパ/カルビドパ配合経腸用液（LCIG）は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、LCIG 試験投与）。本邦では LCIG 試験投与期間が1週間（途中から2週間に延長された）を超えると、トライアルで脱落した場合にコスト算定上病院が赤字になるという問題があり、1-2週間で胃瘻を作成して継続するか、中止するかを決定する必要があった。2週間の制限の中で十分に効果判定ができているのかという問題が残った。本研究の目的は、LCIG 試験投与の効果判定に最適な評価期間を明らかにすることである。

【方法】

①認知機能低下がなく（MMSE 26 点以上）、骨格変形を伴わないパーキンソン病の腰曲がり患者を対象とした。国立精神・神経医療研究センターの臨床研究支援システム（CR システム）を用いて年齢、腰曲がり罹病期間、腰曲がり角度により通常リハ群もしくは MADI リハ群へ被

験者の割り付けを行った。入院し15日間のリハビリテーションを行った。

②LCIG 試験投与の期間を予め定めず、患者が希望する限り継続可能として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、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。

【結果】

①2023年度は9例を新規に登録した。

②男性22例、女性13例が該当した。平均年齢 62.0 ± 8.4 歳、平均罹病期間 12.8 ± 4.9 年、WO の出現から平均 6.2 ± 3.3 年であった。LCIG 開始から効果判定終了までの平均期間は 13.1 ± 14.3 日であり、平均の薬剤変更回数は 8.7 ± 7.1 回であった。LCIG 試験投与の期間1-14日で23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1例が効果ありと判断された。

【考察】

①認知機能低下がなく、かつ骨格異常を伴わない腰曲がり患者は姿勢異常の患者の中では少数であり、被験者登録が進んでいない。

②20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、本人や家族の強い希望で導入した例も、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。

【結論】

①今後も MADI-RCT 研究へ被験者の登録を進めていく。

②約2週間あれば、LCIG 試験投与の効果判定は可能である。2週間を超えても LCIG の最適化ができない患者は、LCIG 療法に向いていないと判断できる。

【参考文献】

なし

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：病院 脳神経内科診療部

【緒言】筋萎縮性側索硬化症（amyotrophic lateral sclerosis：ALS）は多彩な臨床経過をとり、初発部位、上位あるいは下位運動ニューロン徴候の程度で分類されるが、非典型的な例も少なくなく、病因や病態も複合的な要素が考えられうる。総合的疾患レジストリ iTreND (inTegrated Registry for Neurodegenerative Disorders)における ALS の自然歴・臨床病型を前方視的に検討、診断基準に照らし合わせた分類を行い、生命予後に直結する呼吸不全に関して電気生理学的に検討した。

【方法】

2022 年 4 月～2023 年 12 月の間で、当院に入院歴のある ALS と診断された患者数 41 名のうち、iTReND に登録された 27 名を対象としたが、その中で GBS 後遺症 1 名、身体表現性障害合併 1 名、頸椎症 1 名の 3 名は最終的に ALS の診断ではなかったため、24 名が対象となった。また、生命予後に直結する呼吸不全に関して、呼吸機能検査と電気生理学的なデータの相関性を検証した。

【結果】

発症年齢の中央値は 67 歳（中央値 54-73 歳）で、13 名(54%)が男性であった。家族例を有するものは 1 例で、その他はすべて孤発性であった。球麻痺発症 3 名、頸髄発症 11 名、腰髄発症 10 名で、iTReND 登録時の罹病期間の平均は 23 か月、ALSFRS-R(The revised ALS Functional Rating Scale)の中央値は 38.5 だった。

既存の ALS の診断基準は、特異度が高いが感度が低いことが問題で、2020 年に発表された Gold Coast 基準は、上位運動ニューロン徴候がほぼ必須であった既存の Awaji 基準や改訂 El Escorial 基準と異なり、上位運動ニューロン徴候がなくても 2 領域以上の下位運動ニューロン

徴候があれば、ALS と診断できる点が大きく異なり、球発症、発症早期あるいは軽症、非典型的 ALS 症例で感度は高く、特異度の低下は少ないことが示されていた。当院では症例数が少ないため、感度・特異度の解析はできなかったが、既存の基準で診断基準を満たさなかった下位運動ニューロン徴候のみの 2 例が Gold Coast 基準には該当していた。

また、呼吸評価において、既存の呼吸機能検査と横隔膜の電気生理学的検査を行ったところ、球麻痺発症の ALS では%FVC (Forced Vital Capacity)と横隔膜の CMAP (compound motor action potential) 振幅に乖離が見られた一方で、脊髄発症の ALS では正の相関がみられた。

【考察】

ALS の診断における Gold Coast 基準の感度・特異度の有用性は当院では症例数が少ないため評価できなかった。

呼吸評価に関しては、口輪筋の筋力低下がある場合に実測値よりも低値となる可能性のある%FVC よりも、横隔膜の CMAP 振幅の方が実測値に近い可能性がある。

【結論】

ALS の早期診断につながる診断基準の妥当性の評価および正確な呼吸評価方法のさらなる検討が今後重要である。

【参考文献】

筋萎縮性側索硬化症(ALS)診療ガイドライン
2023 日本神経学会

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：病院 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ーの解析では、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

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：病院 脳神経内科診療部

【緒言】

SCD(Spinocerebellar degeneration)の評価指標はSARA(Scale for the assessment and rating of ataxia)がgold standardであるが、SARAは神経学的診察に立脚した臨床指標であり、熟練した専門家の対面での診察が必須であるという課題がある。FARS-ADL(Friedreich's ataxia activities of daily living)¹⁾は日常生活動作9項目の評価から成り立っており、自記式あるいはインタビュー形式でのスコアリングが可能である。すでに海外においてはREADISCA²⁾、EFACTS³⁾といった疾患レジストリを基盤とした前向き自然歴研究に活用されており、前回我々はFARS-ADL日本語版を作成し、その妥当性・信頼性を証明した。今回我々はFARS-ADL日本語版を活用した構造化電話インタビュー体制を構築し、SCDの前向き自然歴研究を実施したため報告する。

【方法】

運動失調症の患者登録レジストリであるJ-CAT (Japan Consortium of Ataxias) に2019年4月以降に登録された、登録時SARA15点以下の遺伝子診断確定例353例を抽出し、最終的に同意が得られたSCD患者128例(SCA31 49例、SCA3/MJD 34例、SCA6 30例、SCA2 5例、SCA1 4例、SCA36 3例、SCA8 2例、CANVAS 1例)を対象に、FARS-ADLの構造化電話インタビューを半年ごとに施行し、追跡した。

【結果】

SCD患者128例のFARS-ADL電話インタビュー初回施行時の年齢は 62.0 ± 11.5 歳(平均 $\pm$ 標準偏差)、発症から初回電話インタビューまでの罹病期間は 8.4 ± 6.2 年、J-CAT登録時SARAスコアは 9.3 ± 3.7 点、初回FARS-ADLスコア

は 10.4 ± 4.9 点だった。その後半年ごとに電話インタビューによるFARS-ADLスコアの追跡を行い、2023年12月時点で3回のインタビューが完了した。電話インタビューを3回とも追跡できているSCD患者100例における検討では、FARS-ADLベースライン得点は 10.3 ± 5.1 点、半年後得点は 10.5 ± 5.6 点、1年後得点は 12.5 ± 5.4 点と経時的に悪化傾向にあり、疾患の進行を反映しているものと考えられた。

MJD/SCA3、SCA6、SCA31の病型別データにおいても、それぞれのFARS-ADLスコアは概ね経時的に悪化を認めていた。

【考察・結論】

FARS-ADL電話インタビューはSCD前向き自然歴研究において簡便かつ有用な評価指標となる可能性がある。引き続き追跡調査を継続するとともに、我々は更なる調査対象候補51例(2022年6月以降J-CAT登録・病型確定例)を抽出し、調査を開始している。また現在PC・スマートフォン対応アプリ「J-CAT ePRO」を開発中であり、更なる自然歴収集の簡易化・悉皆化を図る予定である。また我々は、SCD患者における患者自記式の評価指標であるPROM-Ataxia (Patient-Reported Outcome Measure of Ataxia)⁴⁾の日本語版を作成したため、今後妥当性・信頼性の検証を行い、SCDの前向き自然歴研究における有用性について検討する予定である。

【参考文献】

- 1) Subramony SH, May W, Lynch D, et al. Measuring Friedreich ataxia: Interrater reliability of a neurologic rating scale. *Neurology* 2005;64:1261.
- 2) 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.
- 3) 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.

4) Schmahmann JD, Pierce S, MacMore J, L'Italien GJ. Development and Validation of a Patient-Reported Outcome Measure of Ataxia. *Mov Disord.* 2021 Oct;36(10):2367-2377.

研究課題名 脊髄小脳変性症の運動リズム障害の分析と治療

分担研究者：原貴敏

所属：病院 身体リハビリテーション部

研究協力者：板東杏太、大場興一郎、轟恭子

【緒言】

脊髄小脳変性症を含む、小脳性失調歩行に対して、歩行やリズムによる介入は、歩行機能の改善に寄与する可能性が、これまでの我々の研究により示唆された。しかしながら、その効果のメカニズムと、予後予測、どのようなリズムがより効果的かなど、十分に解明されていない部分が多い。本研究では、上記を検証する。また加えて、リズムのみならず、音楽療法における歩行への影響、改善効果についても検証する。

【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自作のフットセンサーを作成し、脊髄小脳変性症（SCD）症例の歩行リズムを計測する系作成し、歩行リズムの評価を行った。②3次元動作解析装置および加速度センサーを用いた歩行解析システムの系を確立した。ビデオカメラのデータから深層学習を使い、2次元座標データを算出する系を確立した。③個人の歩行リズムに合わせて音楽を変調するシステムを構築、実際にシングルケース研究（AB デザイン）を実施した。

【結果】

①に関して、健常者と比較して SCD 症例は歩行リズムがばらつくことを示した。本内容に関しては、現在論文投稿中である。②に関しては、症例集積中である。③に関しては、3名に実施し、1名（中等度の歩行障害症例）において音楽療法が歩行リズムに及ぼす影響を観察できた。

【考察】

国際的な脊髄小脳変性症の研究団体（Ataxia Global Initiative: AGI）のデジタル評価作成グループにおいても、2分間というこれまでに実施されてこなかった比較的長時間データの臨床応用可能性について議論が進んでいる。また、データの解析には分散や変動係数などの線形的なデー

タのばらつきに焦点が当てられている。我々の研究グループは、さらに長時間データ（歩数換算で600歩以上）のデータ計測を実施している。理由としては、データを非線形解析の観点から理解するためである。現在、SCD群と健常コントロール群における歩行リズムの群間差を非線形解析を用いて明らかにしている。また、シングルケース研究に関しても同様の解析を実施し、音楽療法の効果を多角的な視点から明らかにしていく予定である。

【結論】

本年度の研究成果にて、音楽療法が SCD 症例の歩行パラメーターに何らかの影響を与えることが明らかとなった。しかし、その影響の良し悪しは未だ不明である。これを次年度の課題とする。また、今回刺激として用いた音楽はメトロノームのような定常刺激であった可能性がある。今後、リズム自体にフラクタル性を追加するなどの工夫を行なっていく。

研究成果（原著論文、学会発表、政策提言）

【原著論文】

1. 脊髄小脳失調症を対象とした Balance Evaluation Systems Test 各セクションの Keyform 開発 近藤 夕騎, 宮田 一弘, 板東 杏太, 中村 拓也, 原 貴敏, 高橋 祐二 神経理学療法学 2(1) 24-34 2023.
2. Miyata K, Kondo Y, Bando K, Hara T, Takahashi Y. Structural Validity of the Mini-Balance Evaluation Systems Test in Individuals With Spinocerebellar Ataxia: A Rasch Analysis Study. Arch Phys Med Rehabil. 2024 Jan 11:S0003-9993(24)00032-7.

【学会発表】

1. 加藤太郎, 近藤夕騎, 板東杏太, 松永彩香, 小笠原悠, 原貴敏 脊髄小脳変性症患者に対する短期集中リハビリテーション治療内容に関する実態調査 日本小脳学会 東京 2023年3月25日
2. 加藤 太郎, 板東 杏太, 近藤 夕騎, 勝田 若奈, 吉田純一郎, 原 貴敏, 中元ふみ子, 高橋 祐二, 武田 克彦, 水澤 英洋

Cerebellar cognitive affective syndrome
scale 日本語版と既存の認知機能評価スケ
ールの 併存的妥当性の検証 第 21 回日本
神経理学療法学会学術大会 横浜 2023 年
9 月 9 日

3. 吉田純一郎, 板東 杏太, 宮崎 裕大, 高橋
祐二, 原 貴敏 脊髄小脳変性症における姿
勢保持障害と静止立位制御 特性との関係性
第 21 回日本神経理学療法学会学術大会 横
浜 2023 年 9 月 9 日
4. 近藤夕騎, 板東杏太, 有明陽佑, 勝田若奈,
轟 恭子, 加藤太郎, 坪内綾香, 小笠原悠,
松永彩香, 原 貴敏, 高橋祐二 集中リハビ
リテーションに複数回参加した模範的な脊
髄小脳変性症者 1 症例: 自然経過予測モデ
ルからみた長期効果の検討 第 77 回国立
病院総合医学会 広島 2023 年 10 月
5. 加藤太郎, 近藤夕騎, 板東杏太, 有明陽佑,
松永彩香, 小笠原悠, 原 貴敏 脊髄小脳変
性症患者に対する短期集中リハビリテーシ
ョン治療内容に関する実態調査ー第二報ー
第 77 回国立病院総合医学会 広島 2023
年 10 月 21 日

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

所属：病院 検査部病理

研究協力者：石原 資，水谷真志，佐野 輝典，

佐藤亮太，大平雅之，初田裕幸，美原盤，

【緒言】

- ① タウオパチーに分類される進行性核上性麻痺(PSP)や大脳皮質基底核変性症(CBD)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 MIBG 心筋シンチグラフィ (MIBG) はパーキンソン病/レビー小体型認知症と PSP との鑑別に有用である。通常 PSP は MIBG で正常所見を示すが、集積低下例も経験される。
- ③ iNPH と臨床診断されたが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り、PSP・CBD に iNPH 合併例が多いという報告がある。

【方法】

- ① タウオパチーの剖検例(2009~2020 年)を用いて、臨床・病理診断の対応関係や、臨床的・病理学的特徴を検討した
- ② 2013 年 1 月~2019 年 4 月の期間で入院時診断: PSP (MDS 基準(2017))のうち、MIBG 正常群と低下群の臨床的特徴を比較した。さらに、病理診断 PSP かつ MIBG 低下例の臨床的特徴・病理所見を検討した。
- ③ 2014 年 1 月~2020 年 8 月の期間で、当院へ入院したパーキンソン症候群 1426 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(PD/DLB 10 例、PSP 13 例、CBS 3 例)について、臨床情報を後方視的に検討した。

【結果】

- ① 臨床 PSP 12 例中、病理 PSP 7 例、病理 CBD 3 例、2 例は確定診断がつかなかった。一方、臨床 CBS (大脳皮質基底核症候群)5 例中、病理 CBD 2 例、病理 PSP が 3 例であった。Richardson 症候群(PSP-RS)では正診例が多く、それ以外の亜型(PSP-P、PSP-F)では一致しない例が多く、眼球運動障害や初回転倒が遅い(>3 年)点が特徴的であった。臨床 CBS・病理 PSP 3 例全てで臨床症状の左右差を認めていた。
- ② PSP かつ MIBG 低下群 12 例・MIBG 正常群 74 例あり。嗅覚検査・レム睡眠行動障害・起立性低血圧・排尿障害について、両群で有意差を認めなかった。また、病理診断 PSP かつ MIBG 低下 4 例のうち、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、AT8 染色は陰性であった。
- ③ iNPH+PSP(13/192例)の方がiNPH+PD合併例(10/878例)に比べて多かった(p<0.01)。また、病理学的にタウオパチーが確定した例の中に、生前にシャント術が一時的に有効な例が1例存在していた。iNPH 合併例でのシャント効果は限定的で持続しなかった。

【考察】

- ① 診断不一致例で、臨床症状・画像所見の左右差の有無が生前の臨床診断に影響を与えていた可能性があり、診断に際しての注意すべき点と考える。
- ② MIBG 異常を認める PSP 例で病理所見として心交感神経の脱落・タウ沈着を認めない例が存在し、機能異常(トランスポーター)等の他要因が考慮される。
- ③ PD 合併例に比べて、タウオパチー合併の iNPH でシャント術後の経過が悪いのは、原疾患(タウオパチー)の悪化の影響が大きいと考えられた。

【結論】

- ① PSP と CBS の臨床・病理診断の不一致例

では、典型的な PSP の経過ではない例が多く、症状の出現時期・経時的変化等の検討を今後進める。

- ② MIBG 異常を示す PSP の存在を確認した。背景病理に心交感神経脱落を伴わない例があり、MIBG 異常を解釈する際には、注意が必要である。
- ③ 当院の検討では PSP に iNPH 合併例が多かった。今後、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(タウ沈着等)を検討する。

【参考文献】

- 1) 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.* 2022/05/19, 2022;9(4):508-15, doi: 10.1002/mdc3.13442, 査読有.
- 2) 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.* 2022/04/14, 2022;269(9):5157-5161, doi:10.1007/s00415-022-11121-y, 査読有.

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 の機能低下による運動ニューロン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、運動ニューロン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・運動ニューロン特異的 *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、ERBB4 が運動ニューロン維持に必要であるかを明らかにする。また、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-ErbB4^{tm1Fej/Mmud} 系 統 お よ び B6;129-Chat^{tm1(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-ErbB4^{tm1Fej/Mmud} と B6-Chat^{tm1(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 cKO マウスを作出した。Choline O-acetyltransferase (CHAT) の免疫染色により運動ニューロン変性を解析した。また、TDP-43 などの免疫染色を行った。

【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 週齢にてマウスにタモキシフェンを投与し cKO マウスを作出した。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運動ニューロン数が有意に約 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、cKO 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運動ニューロン数が有意に約 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、KO マウス運動ニューロン内 TDP-43 染色性の低下と核小体の異常が観察された。

【考察・結論】

マウス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。また、核小体の異常が変性に関与している可能性がある。今後、骨格筋の萎縮、運動ニューロンにおける分子変動について解析を進める。

研究課題名

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

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】

自己免疫性小脳失調において、自己抗体により小脳の機能、特にシナプス機能がどのように阻害され、臨床症状が生じるか、の機序は解明が進んでいない。自己抗体がシナプス機能にどのような作用を及ぼすかを解明することは治療への洞察を得るためにも重要である。本研究ではマウス小脳スライスに患者血清を適用し、小脳の運動学習の基礎メカニズムと考えられる平行線維-プルキンエ細胞間シナプス伝達の可塑性である長期抑圧 LTD への効果を調べることであり、LTD と運動失調の因果関係について検討することを目的とした。

【方法】

バイオバンクより自己免疫性小脳失調症の患者4名の血清、および対照血清、各 1ml の供与を受けた。マウスを麻酔下で断頭、小脳摘出し、冷却後スライサーを用いて虫部の矢状スライスを厚さ 300 ミクロンで作製した。保温後、顕微鏡下でプルキンエ細胞よりパッチ電極を用いて、平行線維刺激により生じるシナプス電流を記録した。安定したところで希釈した血清を灌流投与し、さらに LTD 誘導刺激（平行線維バースト刺激+プルキンエ細胞脱分極刺激）を与え、LTD 誘導に対する患者血清の効果を検討した。

【結果】

血清の希釈は 40 倍とした。対照血清の灌流投与中には刺激により LTD が誘導された。一方、一部の患者血清には LTD 誘導を阻害する効果が認められた。流速 1ml/分、浸透のための時間は 10 分間とし、1 細胞で 10ml の希釈血清が必要であった。しかし同じ血清を用いた場合でも 60%の事例でしか LTD 阻害が認められず、10 分間の浸透時間では十分とは言えないことがわかった。今後、閉ループ式投与で浸透時間を延

長させる必要があるとが示唆された。

【考察】

自己免疫性小脳失調の患者血清が小脳神経回路機能を障害するメカニズムは不明で、患者血清を動物小脳スライスに適応しシナプス機能に及ぼす阻害効果を調べた研究は極めて少ない。今回は特に少量の患者血清を用いて、小脳運動学習に重要と考えられる LTD への効果を検討した。希釈濃度、浸透時間、流速等、試行錯誤を行い、一部の患者血清では確かに LTD を阻害することが観察された。しかし浸透時間が短いせいか、効果が安定せず、統計的検定には至らなかった。しかし一部の免疫性小脳失調患者の血清が LTD 阻害を起すことが見いだされた意義は大きい。

【結論】

本研究において、一部の免疫性小脳失調患者の血清には小脳の平行線維-プルキンエ細胞間シナプス伝達の長期抑圧 LTD を阻害する作用があることが示唆された。LTD は従来動物実験において、協調運動や運動学習の中心機構と考えられてきたが今回、自己免疫性小脳において患者血清が LTD を阻害したことから、LTD の阻害が小脳失調の原因の一つである可能性が示唆された。

【参考文献】

Daida et al., Different numbers of conjunctive stimuli induce LTP or LTD in mouse cerebellar Purkinje cell (投稿中)

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、さらなる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った。

【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 15 件)を設定し、データ入力を開始した。R5 年度まで 500 件余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 出力機能に加えて、個人情報を変名化した上でデータを一括自動出力するツールを開発した。

【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に貢献できたと考える。蓄積されたデータについては、別途クラウド上で開発されているデータベースに登録される予定であり、その運用についても今後サポートを継続する。

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とすることも構想している。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・精緻化を目指したい。

【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

[1] We developed an integrated disease registry iTReND and established a research infrastructure. We created a system for efficiently collecting clinical information by creating common and disease-specific clinical data templates and installing them in electronic medical records. In anticipation of the future transition to JASPER, an electronic medical record data sharing project at JH, we adopted a format compliant with the FHIR system, a common format. In order to lower the hurdles for registration, a dedicated psychologist was in charge of providing informed consent to patients and conducted psychological tests on common items. Additionally, a dedicated data entry assistant was assigned to ensure data entry without missing values. In principle, all iTReND cases were registered in the biobank, and serum and genomic DNA samples were collected, as well as cerebrospinal fluid specimens where possible.

Registration began in July 2022, and a total of 520 cases were registered by the end of 2023. The patients included 218 cases of Parkinson's disease, 81 cases of multiple system atrophy, 58 cases of

tauopathy, 46 cases of SCD, 40 cases of ALS, and 77 cases of undetermined disease type. Furthermore, we constructed a system for linking with genome data.

Multiple comprehensive genome analysis projects that have been carried out in the Department of Neurology will be managed horizontally using a common ID with iTReND, and by linking them with iTReND's clinical information, we will analyze the correlation between phenotypes and genotypes. We have started building a possible system and have completed the basic DB configuration.

[2] We performed omics analysis using serum and cerebrospinal fluid from patients with neurodegenerative diseases and discovered BM candidates common to multiple neurodegenerative diseases. We plan to analyze the relationship with the degree of disease progression in the future. We also discovered useful disease-specific BM candidate molecules in MSA and examined their relationship with clinical information. The candidate molecules were measured by ELISA and verified.

[Individual research] [1] SCD: ① Whole genome analysis was performed on 1058 cases that were negative for frequently occurring causative gene mutations in J-CAT, and the diagnosis of ultra-rare hSCD

was confirmed in 82 cases.

② We created a Japanese version of the FARS-ADL scale and confirmed its validity and reliability. We began conducting biannual interviews with 128 patients with confirmed disease type and mild SCD extracted from J-CAT. In 100 cases, a total of three interviews were completed over a period of one year. Furthermore, we developed an application called "J-CAT ePRO" that implements a structured telephone interview method. Forward and reverse translation of PROM-Ataxia, a self-reported evaluation index for SCD patients, has been completed.

③ We measured the walking rhythm of patients with spinocerebellar degeneration (SCD). Using the above system, we clarified the mathematical characteristics of walking rhythm. We built a system that modulates music to match an individual's walking rhythm, and conducted a single-case study (AB design) with three people. We were able to observe the effect of music therapy on gait rhythm in one patient (a case with moderate gait disorder). ④ We established a system to efficiently utilize serum to evaluate synaptic long-term depression LTD, and found cases of cerebellar ataxia that inhibited long-term depression LTD. Furthermore, when the 3-minute plasticity-inducing stimulus required to induce LTD was shortened to 1 minute, synaptic plasticity, which is the opposite of LTD, was induced in the form of long-term enhancement of synaptic

transmission (LTP).

[2] ALS: Erbb4 was knocked out by recombination by administration of tamoxifen. One year after administration, the number of MN significantly decreased to about 60% compared to the control. As for the phenotype, clasping reflex scores were significantly higher in cKO mice, suggesting a nervous system disorder. In order to identify the timing of the degeneration process, analysis was performed 1, 2, and 3 months after administration, and even during this period, the number of MNs significantly decreased to about 60% compared to the control. Furthermore, one month after administration of tamoxifen, decreased TDP-43 staining and nucleolar abnormalities in the MNs of KO mice were observed.

[3] Tauopathy: Regarding the concordance rate with the clinical and pathological diagnosis of tauopathy at our hospital, there were many cases of correct diagnosis for Richardson syndrome (RS), but the accuracy rate was not high for other disease types. We confirmed the existence of PSP cases showing abnormal MIBG myocardial scintigraphy in autopsy cases at our hospital. There were cases in which cardiac sympathetic nerve loss and tau deposition were not observed as pathological findings, and other factors such as functional abnormalities (transporters) were considered. We investigated the clinical characteristics of

tauopathy cases presenting with normal pressure hydrocephalus-like images. Postural reflex impairment was observed in all cases, and among the cases in which tauopathy was pathologically confirmed, there were cases in which shunt surgery was temporarily effective before death.

[4] PD: ① In 2017, we developed a treatment program (Multidisciplinary Approach for Posture and Gait Disorders; MADI) that integrates standardized rehabilitation procedures and lidocaine injections into the causative muscles for postural abnormalities associated with PDRD. Since the treatment was performed on more than 100 patients, we began analyzing the treatment results. In addition, we started a randomized trial (MADI-RCT) comparing a group that only implemented the rehabilitation part of MADI with a group that implemented general rehabilitation that combined stretching and extensor training, carried out. Based on the analysis of cases at our hospital, we confirmed that a period of up to 2 weeks is appropriate for test administration of LCIG via a nasojejunal tube. We investigated the long-term prognosis of LCIG and confirmed that Japanese patients have the same prognosis as previously reported Caucasians.

② Regarding the clinical image correlation of PD, we mainly analyzed the psychiatric symptoms of Parkinson's disease. Analysis of nigrostriatal scintigraphy showed that the accumulation ratio of dopamine

transporters in the putamen/caudate nucleus was significantly higher in PD patients with anxiety than in patients without anxiety.

Summary

During this research period, we constructed an integrated disease registry, iTReND, registered 520 cases, and achieved structured clinical methods and accumulation of bioresources, achieving results that exceeded our initial plans. We believe that we have established a system that will serve as the foundation for future neurodegenerative disease research. We plan to continue registration from next year onwards. We also obtained useful data regarding omics research using biobanks. Individual studies are also progressing smoothly, and in the case of SCD, a prospective natural history study using structured telephone interviews for FARS-ADL is progressing smoothly, and the characteristics of each disease type are becoming clearer. In addition, new knowledge has been obtained through mathematical analysis of walking rhythm in rehabilitation, and music therapy has started smoothly. MADI-RCT is progressing smoothly at PD, and LCIG is accumulating real-world data ahead of other facilities. New findings have also been obtained regarding the relationship between psychiatric symptoms and images. Research on animal models for ALS is progressing smoothly, and knowledge that

leads to MN degeneration has been obtained. As described above, the research progressed smoothly within the period and achieved results that exceeded the initial plan.