

# 信州大学 神経難病学講座

(キッセイ薬品工業寄附講座)

年度報

第9号

平成30年度

(2018年4月 ~ 2019年3月)

信州大学 医学部 神経難病学講座

分子病理学(神経病理学)部門・分子遺伝学(神経遺伝学)部門

2019年5月

# 目次

平成 30 年度の活動の概要	2
I. 分子病理学（神経病理学）部門	
1. ヒト脳神経系病理診断	3
2. 信州ブレインリソースネット	4
3. 研究活動	6
4. 競争的外部資金	9
5. 学会活動・学術雑誌編集	9
6. 教育・講義	10
7. 社会活動	10
II. 分子遺伝学（神経遺伝学）部門	
1. 神経疾患の遺伝子診断サービス	11
2. 研究活動	11
3. 教育・講義	17
III. 名簿	18

## 平成 30 年度の活動の概要

当講座は平成 22 年（2010 年）4 月 1 日にキッセイ薬品工業（株）の寄附講座として発足し、平成 27 年 4 月 1 日から 5 年間の予定で第 2 期がスタートしました。ここに平成 30 年度の活動概要をお届けいたします。

分子病理学（神経病理学）部門では、脊髄小脳変性症の研究を推進しており、特に多系統萎縮症の剖検例を対象にグリア胞体内封入体を指標とする病期ステージ分類の確立を目指しています。ヒト脳神経疾患の病理診断は、信州大学ならびにその関連施設、および県外施設から生検例・剖検例の検索依頼を受け、病理診断報告書を発行すると共に臨床病理検討会を行い、若手臨床医・病理医の育成に携わっています。近年、こうした検索依頼が増加しており、当部門の重要性が増していることが実感されます。信州ブレインリソースネット（発足 2010 年）の登録症例は 872 と順調に増加しており、脊髄小脳変性症、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、軸索ジストロフィーなどの共同研究が行われています。

分子遺伝学（神経遺伝学）部門（吉田邦広）では、信州大学脳神経内科、リウマチ・膠原病内科および遺伝医学講座、信州大学繊維学部、他大学（横浜市立大学、など）、県内関連病院と共同で主として脊髄小脳変性症の臨床・分子遺伝学的な研究を進めています。特に今年度は特発性小脳失調症の全国調査、3 軸加速度計を用いた失調性歩行の定量的評価、繊維学部で開発されたロボテックウェア curara<sup>®</sup>を用いたリハビリテーション研究に多くの時間を費やしました。これらの臨床研究を進める一方で、個人的にはゲノム編集技術を用いたノックインマウスの作製と解析も大いに興味を持っています。遺伝学的検査は脊髄小脳変性症、白質脳症を中心に県内外から年間 35 名の依頼がありました。脊髄小脳変性症の遺伝学的検査に関しては、運動失調症調査研究班で管理・運営される Japan Consortium of Ataxias (J-CAT)への移行を進めています。また、2012 年から取り組んできた白質脳症の CSFIR 検査も現時点で 150 例を超えました。平成 31 年度中にはこれまでの CSFIR 検査を総括したいと考えています。遺伝学的検査にご支援頂いた第三内科の長崎園望さん、野村絵水さんにはこの場を借りて感謝申し上げます。

ご関連の皆様におかれましては平成 30 年度の当講座の活動業績を厳しくご批評頂き、今後のご指導とご協力をよろしくお願い申し上げます。

令和元（2019）年 5 月 山田 光則，吉田 邦広

## I. 分子病理学（神経病理学）部門

### 1. ヒト脳神経系病理診断

#### (1) 生検標本診断

	依頼元施設	期日	臨床診断	神経病理学的診断
1	伊那中央病院 神経内科	2018年6月	悪性リンパ腫疑い	脳炎？
2	諏訪赤十字病院 神経内科	2018年7月	悪性リンパ腫疑い	脳炎？ グリオーマ？
3	長野赤十字病院 神経内科	2019年2月	神経核内封入体病	神経核内封入体病
4	長野赤十字病院 神経内科	2019年3月	神経核内封入体病	神経核内封入体病

#### (2) 剖検標本診断

	依頼元施設	期日	臨床診断	神経病理学的診断
1	平塚市民病院 脳神経内科	2018年4月	Langerhans cell histiocytosis	Langerhans cell histiocytosis (CPC 済)
2	信州大学 脳神経内科	2018年5月	Parkinson 病疑い	検索中
3	信州大学 脳神経内科	2018年5月	家族性パーキンソン 病	家族性パーキンソン 病 (CPC 済)
4	富士見高原病院 内科	2018年7月	進行性核上性麻痺	進行性核上性麻痺 (報告済)
5	信州大学 脳神経内科	2019年1月	多系統萎縮症	検索中
6	信州大学 脳神経内科	2019年3月	進行性核上性麻痺疑 い	検索中

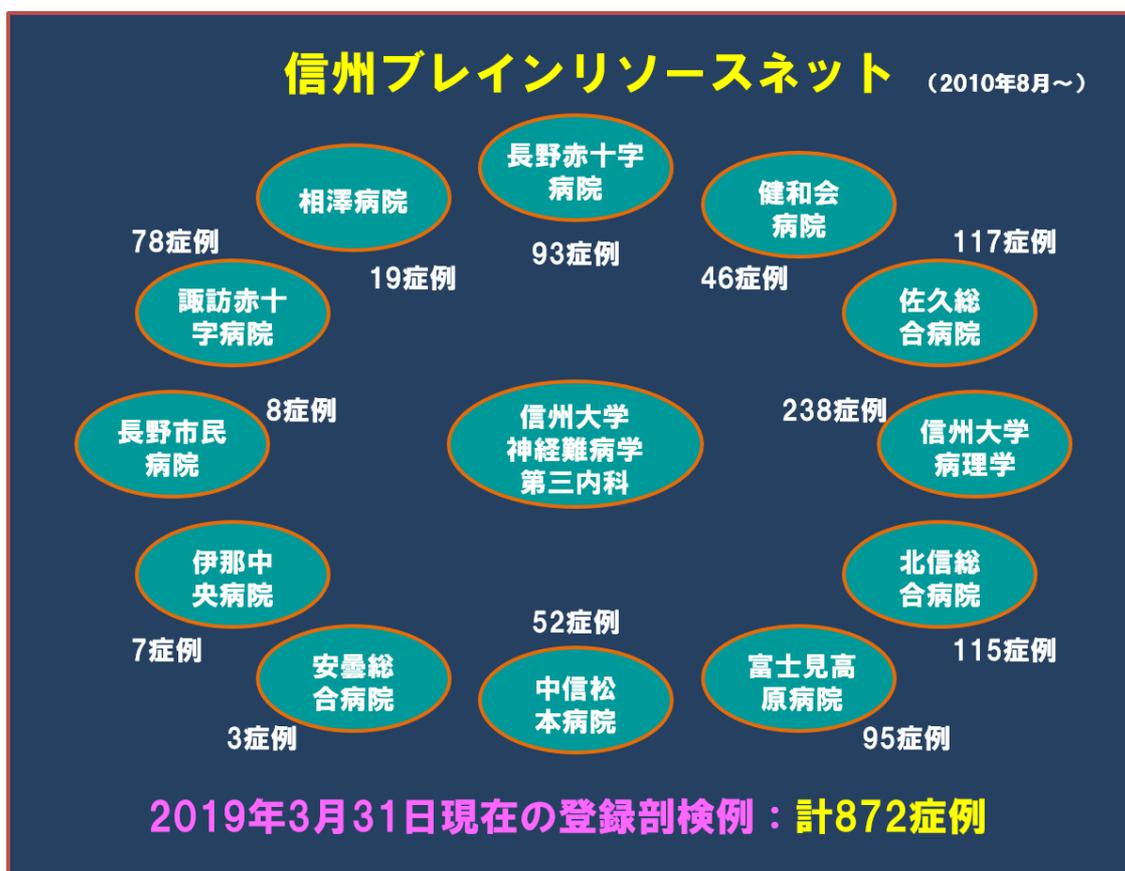
#### (3) 生検例，剖検例，末梢神経・筋コンサルテーション等：40件程度

## 2. 信州ブレインリソースネット

「信州ブレインリソースネット」は、信州大学第三内科（脳神経内科，リウマチ・膠原病内科）関連病院の剖検症例をリストアップし，関係医師に公開して情報を共有して，剖検材料を相互に活用し合うことによる共同研究を推進することと，下記する信州 NeuroCPC への症例呈示をして頂くことを目的として設立した。信州大学医学部の倫理審査を経て，2010年7月に発足した。2015年8月，信州大学医学部倫理審査委員会へ研究継続を申請し，承認された（承認番号3223）。2019年3月31日時点での登録症例は合計872例である。

登録症例：

孤発性筋萎縮性側索硬化症（ALS）	75 症例
家族性 ALS	9 症例
パーキンソン病	41 症例
脊髄小脳変性症（多系統萎縮症を除く）	19 症例
シトルリン血症	4 症例
無セルロプラスミン血症	2 症例， など



## 「信州ブレインリソースネット」登録剖検症例を用いた共同研究

	共同研究施設	テーマ	発表/現況
1	新潟大学脳研究所-さいがた医療センター- 信大神経難病学	多系統萎縮症のステージ分類確立：グリア封入体を基盤とする分子病理学的解析	研究継続中
2	新潟大学脳研究所-さいがた医療センター- 信大神経難病学	Machado-Joseph 病と Parkinson 病との疾患関連性	研究継続中
3	信大脳神経内科-さいがた医療センター-信 大神経難病学	アミロイド脳血管症における“double barrel” artery の形性機序	Neurology 87: 773-781, 2016, 研究継続中
4	信大脳神経内科-信大神経難病学- 国内諸 研究機関	軸索ジストロフィー	Brain Pathol 27: 748-769, 2017 研究継続中
5	信大脳神経内科-中信松本病院 - 長野赤十 字病院 - 北信総合病院 - 健和会病院 - 松 代総合病院 - 諏訪赤十字病院 - 信大神経 難病学- 国内諸研究機関	筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 運動ニュー ロンのリボゾーム RNA とリン酸化 TDP-43	研究継続中
6	信大脳神経内科-中信松本病院 - 長野赤十 字病院 - 北信総合病院 - 健和会病院 - 松 代総合病院 - 諏訪赤十字病院 - 信大神経 難病学- 国内諸研究機関	ALS 運動ニューロンの mTOR について	日本神経病理学会 発表 (2014 年), 研究継続中
7	信大脳神経内科-伊那中央病院 - 北信総合 病院 - 中信松本病院 - 相澤病院 - 長野赤 十字病院 - 松代総合病院 - 諏訪赤十字病 院 - 諏訪中央病院- 信大神経難病学- 国内 諸研究機関	ALS 運動ニューロンの軸索中のリン酸化 TDP-43	日本神経病理学会 発表 (2014 年), Neuropathol Appl Neurobiol 42: 561-572, 2016, 研究継続中
8	信大病理 - 信大神経難病学 - キッセイ薬 品工業	ALS の包括的遺伝子 発現解析	研究継続中
9	健和会病院-長野赤十字病院-飯田市立病院- 信大神経難病学	L106V 遺伝子変異家 族性 ALS の臨床病理 学的検討	臨床神経学 56: 69-76, 2016, 研究 継続中
10	北信総合病院-中信松本病院-信大脳神経内 科-信大神経難病学	アルツハイマー病脳 の老人斑におけるミ クログリア	研究継続中
11	佐久総合病院-信大脳神経内科-伊那中央病 院-信大神経難病学	進行性多巣性白質脳 症	信州医誌 60:55-56, 2012, 研 究継続中
12	平塚市民病院-信大神経難病学	脳病変を有する Langerhans cell histiocytosis	研究継続中

### 3. 研究活動

#### (1) 内容

1. **多系統萎縮症のステージ分類確立：グリア封入体を基盤とする分子病理学的解析**（信州大脳神経内科，新潟大学脳研究所，さいがた医療センターと共同）

多系統萎縮症（Multiple system atrophy, MSA）は孤発性脊髄小脳変性症のなかで最多の疾患であり，グリア細胞に形成される封入体（glial cytoplasmic inclusion, GCI）が診断価値の高い病理学的分子マーカーとして認識されている。近年，MSA 症例で GCI のイメージングが成功し，GCI による MSA の画像診断法が開発中であるが，その精度や感度の検証に必要な GCI の分子病態マップは剖検脳で確立されていない。本研究は病期の異なる剖検脳を対象に GCI の空間的・量的変化を解析し，GCI を基盤とする MSA のステージ分類を確立することを目的とする。

予備的研究では，線条体黒質変性症と臨床診断される症例群の GCI は，臨床経過を通じて下図のような変遷パターンをとることが示唆された（第 52 回日本神経学会学術大会，教育講演で発表，2011，名古屋）。この結果は，GCI が高精度に画像描出された場合，GCI による MSA の確定診断，病型分類，臨床経過の予測，治療効果の判定などが可能になることを示している。本研究では，各施設に保管・管理されている MSA 剖検例を大規模に検索することで GCI の変遷パターンをより正確に同定し，これを基盤に MSA の各病型（線条体黒質変性症，オリーブ橋小脳萎縮症，Shy-Drager 症候群）について，ステージ分類を病理学的に確立する。

2. **Machado-Joseph 病と Parkinson 病との疾患関連性**（新潟大学脳研究所，さいがた医療センターと共同）

Machado-Joseph 病/spinocerebellar ataxia type 3 (MJD/SCA3) はポリグルタミン病の 1 種であり，本邦における常染色体優性遺伝形式をとる脊髄小脳変性症の中で最多の病型である。これまで，20 例余りの MJD 剖検例の検索過程で，黒質・青斑核に Lewy 小体が出現している症例を 4 例経験し，Parkinson 病の合併が考えられた。両疾患の有病率を考慮した場合，この頻度は両疾患が偶然合併する確率を遙かに凌駕しており，両疾患の間に何らかの因果関係が存在している可能性を示唆している。MJD は遺伝子疾患であり，その病態は胎児あるいは生後早くから神経系に影響を及ぼしていると考えられることから，MJD の病態が Parkinson 病の誘因あるいは危険因子になっている可能性がある。Lewy 小体の認められない他の MJD 剖検例について， $\alpha$ -synuclein 免疫染色による解析を行うと共に，共存した Parkinson 病の病理学的特徴を解析している。

3. **アミロイド脳血管症における“double barrel” artery の形性機序**（信州大脳神経内科，さいがた医療センターと共同）

アミロイドβの沈着によるアミロイド脳血管症では、血管壁が二重化した動脈(“double barrel” artery)の出現が知られている。これは、中膜～外膜へのアミロイドβの沈着により中膜が変性し空隙が生じることによる。一方、家族性アミロイドーシスでも原因蛋白であるトランスサイレチンが髄膜血管へ沈着し、double barrel arteryが形性される。後者の形性機序は未解明であることから、剖検例を対象に病理学的解析を進めている。

4. 視神経脊髄炎の病態解析(新潟大学脳研究所と共同)

視神経脊髄炎の病態解析を進めている。今回、視神経脊髄炎における網膜と視神経病変について、多発性硬化症と比較しその臨床病理学的な特徴を解析した(Hokari M, et al. *Ann Neurol* 79: 605-624, 2016)。

5. アルツハイマー病脳におけるガングリオシド変化(国立シンガポール大学、さいがた医療センターと共同)

コリン作動性神経細胞のマーカーである Chol-1αガングリオシドがアルツハイマー病脳において発現が増加していることを明らかにした(Fumai Y. et al. *Curr Alzheimer Res.* 14: 1-6, 2017)。

6. 筋萎縮性側索硬化症(ALS)とグアム島のパーキンソン認知症(PDC)の発症メカニズムに関する研究(新潟大学脳研究所病理学, 日本医科大学, 産業医科大学, 滋賀県立総合病院, ユトレヒト大学(オランダ)などと共同): (1) 孤発性ALS

の脊髄前角細胞で粗面小胞体(ニッスル物質)が異常に増生した所見を見出し、粗面小胞体ストレスの所見である可能性を報告した(Shintaku M, Oyanagi K et al. *Clinical Neuropathology* 2018)。(2) グアム島のパーキンソン認知症のニューロン

では細胞内蛋白質の質的なチェック機構が破綻している可能性を指摘した

(Verheijen BM, Oyanagi K, et al. *Frontiers in Neurology* 2018)。グアム島のパーキンソン認知症と筋萎縮性側索硬化症の脳脊髄におけるリン酸化タウの進展様式は4段階に分けられること、それは大脳皮質と基底核から発して脳幹に達し、アルツハイマー病のリン酸化タウの進展様式とは全く異なっていることを発表した

(Oyanagi K, Hashimoto T, et al. *International Congress of Neuropathology* 2018)。

7. 遺伝性大脳白質変性症の研究(信州大学医学部脳神経内科, 大吾病院, 愛知医科大学加齢医科学研究所, その他国内多数機関との共同研究): 腫大軸索(スフェ

ロイド)を伴う優性遺伝性白質脳症(HDLS)の大脳白質ではIba1陽性のミクログリアが減少する一方、CD163陽性のM2ミクログリアとCSF1R陽性のミクログリアが増加していることを見出し発表した(Oyanagi K, et al. *International Congress of Neuropathology* 2018)。

8. ガラクトシアリドーシスの遺伝子変異と病理学的所見に関する研究(新潟大学脳研究所病理学と共同): CTSA変異により発症するガラクトシアリドーシス4剖検

例を病理学的に検索し、病理学的所見と臨床症状が変異遺伝子座によって異なることを見出し発表した (Shimizu H, Oyanagi K, et al. *International Congress of Neuropathology* 2018)。

9. 脊髄小脳失調症に関する研究 (信州大学神経難病学講座分子遺伝学部門等との共同研究) : 脊髄小脳失調症 31 型 (SCA31) の小脳プルキンエ細胞の変性機序に関し、その病態解析を分子遺伝学部門と共同で推進中である。
10. パーキンソン病の新規治療法開発に関する研究 (東京都医学総合研究所と共同) : in vivo パーキンソン病モデルであるアルファシヌクレイン遺伝子組換えマウスへの Mg-L-スレオネート投与、および神経毒 MPTP 注射マウスへの Mg 投与による予防・治療実験を推進中である。

## (2) 研究論文, 学会発表など

### 【原著論文】

1. Yahikozawa H, Miyatake S, Sakai T, Uehara T, Yamada M, Hanyu N, Futatsugi Y, Doi H, Koyano S, Tanaka F, Suzuki A, Matsumoto N, Yoshida K. A Japanese Family of Spinocerebellar Ataxia Type 21: Clinical and Neuropathological Studies. *Cerebellum*. 17(5):525-530, 2018
2. Ito K, Yamada M, Horiuchi T, Hongo K. Appropriate surgical procedures for Chiari type 1 malformation and associated syrinx based on radiological characteristics of the craniovertebral junction. *Neurosurg Rev*. 2019 Jan 25. doi: 10.1007/s10143-019-01079-3. [Epub ahead of print]
3. Verheijen BM, Oyanagi K, van Leeuwen FW: Dysfunction of protein quality control in parkinsonism-dementia complex of Guam. *Frontiers in Neurology* 9: 173, 2018 doi: 10.3389/fneur.2018.00173
4. Kobayashi M, Sakai Y, Kariya S, Sakai H, Hineno A, Oyanagi K, Kanno Y: First pathological report of a denovo CD5-positive diffuse large B-cell lymphoma patient presenting with Guillain-Barré syndrome-like neuropathy due to neurolymphomatosis. *Neuropathology* 38: 417-421, 2018
5. Shintaku M, Kaneda D, Oyanagi K: Atypical lower motor neuron disease with enlargement of Nissl substance: report of an autopsy case. *Clinical Neuropathology* 37: 74-81, 2018

### 【総説・著書等】

1. 小柳清光: 疾患特異的蛋白はシナプスを越えるのか: 筋萎縮性側索硬化症の TDP-43 を中心に. *細胞* 50: 336-339, 2018

2. 小柳清光，木下通亨: Nasu-Hakola 病：ミクログリアと破骨細胞異常による脳白質病変と骨病変. 神経内科 89: 91-98, 2018

#### 【学会発表等】

1. 網膜色素変性症と皮膚白斑を伴った家族性若年性パーキンソンニズムの1例. 池田淳司，美谷島真洋，吉長恒明，山口智美，信岡恵実，山田光則，関島良樹. 第44回上信越神経病理懇談会（日本神経病理学会上信越地方会），平成30年12月1日，前橋
2. Beta-propeller protein-associated neurodegeneration (BPAN)の一例. 山田光則，樋口真也，豊島靖子，小澤哲夫，巻淵隆夫，下村登規夫. 第44回上信越神経病理懇談会（日本神経病理学会上信越地方会），平成30年12月1日，前橋

#### (3) 特別講演・招待講演など

1. 山田光則. パーキンソン症状を伴う認知症の脳病理. 富士見高原病院 臨床講義 2018年6月29日 富士見
2. 山田光則. Stages of glial inclusion pathology in multiple system atrophy. 第12回バイオメディカル研究所国際シンポジウム Neurological diseases -from synapse to behavior, from pathology to treatment 平成31年1月21日 松本
3. 山田光則. 神経核内封入体病5例の皮膚生検所見. 教育講演 第27回 Nagano Neurology Conference 平成31年2月16日 松本

#### 4. 競争的外部資金

「多系統萎縮症のステージ分類確立：グリア封入体を基盤とする分子病理学的解析」

（代表：山田光則）（科学研究費補助金 基盤研究（B），平成28～30年度）

「グアム島のパーキンソン認知症と筋萎縮性側索硬化症：リン酸化 TDP-43 とリン酸化タウの脳内進展様式の解明」（代表：小柳清光）（新潟大学脳研究所共同研究費，平成30年度）

「神経変性疾患：特異的異常蛋白はシナプスを越えるのか」（代表：小柳清光）（科学研究費補助金 基盤研究（C），平成27～30年度）

#### 5. 学会活動・学術雑誌編集

##### (1) 学会の役職

山田光則

日本神経病理学会：監事，ブレインバンク委員会委員

国際神経病理学会 2018 学術企画委員

小柳清光

日本神経病理学会：国際神経病理学会 2018 実行委員会委員

国際交流委員会委員

## (2) 学術雑誌編集

山田光則

信州医学雑誌

編集委員

小柳清光

信州医学雑誌

編集委員

The Scientific World Journal

Editorial Board

## 6. 教育・講義

### (1) 信州大学医学部 3 年生 (山田光則)

病理学演習・実習病理学各論「神経病理学」

2018 年 11 月 7 日

### (2) 信州大学医学部 4 年生 (山田光則)

ユニット講義 (神経)

2018 年 4 月 10 日

### (3) 信州大学医学部 5 年生 (山田光則)

内科学第三講座臨床実習「神経病理学」

4-5 人グループへ隔週計 17 回

## 7. 社会活動

### (1) 兼任

山田光則

国立病院機構さいがた医療センター

客員臨床研究員

新潟大学脳研究所

非常勤講師

小柳清光

日本神経病理学会

名誉会員

(財)すかいらくフードサイエンス研究所

評議員

認知症サポート医

厚生労働省

認知症かかりつけ医

千葉県

## II. 分子遺伝（神経遺伝）学部門

### 1. 神経疾患の遺伝子診断サービス（2018年4月～2019年3月）

2018年4月～2019年3月の期間に信州大学病院をはじめとする県内の医療機関、および県外の医療機関から遺伝子検査を依頼された35名に対して93件の遺伝子検査を行った。このうち9名が確定診断に至った。その内訳は表1の通りである。

表1 遺伝学的検査のまとめ

疾患	検査件数	診断確定例（名）
脊髄小脳変性症（SCA）	72（14名）	5
SCA1	7	0
SCA2	7	0
MJD/SCA3	7	0
SCA6	7	1
SCA7	5	0
SCA12	7	0
SCA17	7	0
DRPLA	12	2
SCA31	6	2
SCA8	7	0
Hereditary diffuse leukoencephalopathy with axonal spheroids (HDLS)	18（18名）	3
無セルロプラスミン血症	1（1名）	1
遺伝性ジストニア（DYT1）	2（2名）	0
計	93（35名）	9

### 2. 研究活動

#### (1) 研究課題

以下の2疾患を主たる研究対象としている。

#### I. 脊髄小脳失調症

## II. 神経軸索腫大（スフェロイド）を伴う遺伝性びまん性白質脳症（hereditary diffuse leukoencephalopathy with axonal spheroids, HDLS）

### I. 脊髄小脳失調症

#### I-1. 長野県における常染色体優性遺伝性脊髄小脳失調症の病型頻度の調査

これまでに集積した長野県在住の常染色体優性遺伝性脊髄小脳失調症（ADCA）264家系の病型頻度は下図に示す通りである（2019年3月31日現在）。「運動失調症の医療基盤に関する調査研究班」では全国から脊髄小脳失調症患者を登録して遺伝学的検査と前向きな自然歴調査を行なう Japan Consortium of ATaxias (J-CAT)を立ち上げ、順調に登録数を伸ばしている。現在は脊髄小脳変性症の病型診断は原則として当科では行わず、J-CATへ依頼している。

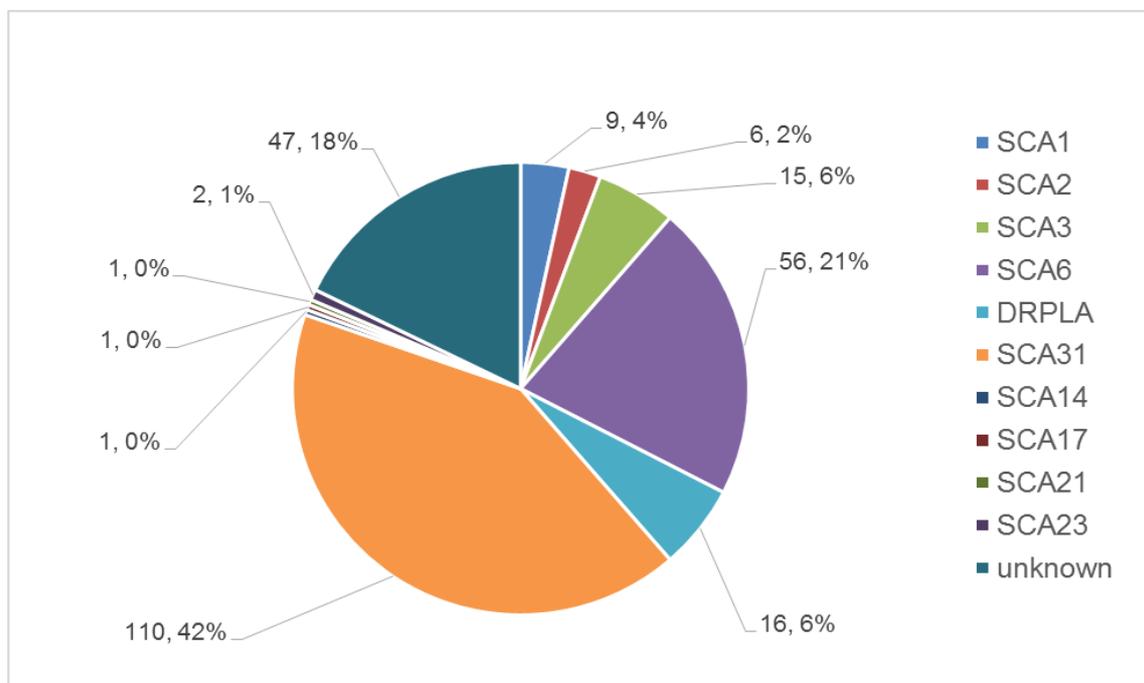


図 1 長野県の常染色体優性遺伝性脊髄小脳失調症の病型頻度（n = 264）

文献上、SCA23は本邦で2家系目と思われるが、既報にない新規変異であるため、その病原性を確認するために変異PDYN蛋白の発現実験を行っている。

#### I-2. 特発性小脳失調症（idiopathic cerebellar ataxia, IDCA）の全国調査

「運動失調症の医療基盤に関する調査研究班」において、策定した特発性小脳失調症（idiopathic cerebellar ataxia, IDCA）の診断基準に基づいて、2018年6月から probable IDCAの基準を満たす患者を対象とした全国的な臨床調査を開始した。上記のJ-CATに登録された孤発性小脳失調症患者の調査、および個別的な主治医へのアプローチに

より現時点(2019年3月)で全国から38名(男性21名,女性17名)のprobable IDCA患者が集積された。今後も患者の集積を進め, IDCAの臨床経過, 神経症状・症候, 画像所見や臨床検査の実施状況などを調査する。

これまでに集積されたprobable IDCA患者を検討すると免疫介在性失調症の除外は必ずしも十分とは言えない。免疫介在性失調症は元々, 頻度が低いため, 臨床現場では検査する必然性が乏しいとも考えられるが, 免疫介在性失調症のスクリーニング対象やその手法の確立など, 孤発性失調症患者の診断ワークフローを標準化することが今後の課題と考えられる(孤発性失調症患者の血清中の自己抗体の検出に関しては, 信州大学病院遺伝子医療研究センターの中村勝哉先生を中心に岐阜大学大学院医学系研究科神経内科・老年学分野 下畑享良教授の研究グループとの共同研究が進捗中である)。

I-3. 原因遺伝子未同定の遺伝性脊髄小脳失調症の病因探索(信州大学病院脳神経内科, リウマチ・膠原病内科, 横浜市立大学大学院医学研究科遺伝学教室, 信州大学医学部遺伝医学教室, 遺伝子医療研究センターとの共同研究)

上記したように長野県内の常染色体優性遺伝性の脊髄小脳失調症家系の約18%は原因遺伝子未同定である。これらの家系, および劣性遺伝性家系に対して, 従来から横浜市立大学(松本直通教授), 信州大学医学部遺伝医学教室, 遺伝子医療研究センター(福嶋義光前教授, 古庄知己教授)との共同研究として原因遺伝子の探索に当たっている。

I-4. SCAR11 (*SYT14* 異常症, MIM #614229) の分子病態の解明(信州大学病院脳神経内科, リウマチ・膠原病内科, 信州大学基盤研究センターとの共同研究)

以前に長野県の劣性遺伝性家系において*SYT14*変異を見出だした(Doi H, et al. *Am J Hum Genet* 89:320-327,2011)。*SYT14*がコードするシナプトタグミン14は小脳プルキンエ細胞に高発現し, 分泌顆粒からの神経伝達物質の放出に関連する蛋白であるが, シナプトタグミン family の遺伝子異常が原因となる小脳失調症は他に報告がない。その後, SCAR11は報告がなく, 現時点では我々の報告した1家系のみに残っている。*SYT14*変異が小脳失調症の真の病因となり得るのか, という疑問に答えるために信州大学基盤研究センター吉沢隆浩先生の協力を得てCRISPR-Cas9によるゲノム編集技術を用いてSCAR11モデルマウス(ヒト変異を導入したノックインマウス)の作出を試みている。現在, オフターゲットの可能性を極力軽減するために近交系との戻し交配を続けながら, 変異ホモマウスの表現型の解析も行っている。

I-5. 脊髄小脳失調症の3軸加速度計を用いた自然史調査(信州大学病院脳神経内科,

リウマチ・膠原病内科，および JA 長野厚生連鹿教湯三才山リハビリテーションセンター鹿教湯病院神経内科，キッセイコムテック(株)との共同研究)

従来から JA 厚生連鹿教湯病院神経内科 松嶋聡先生，キッセイコムテック(株) (源野広和さん) との共同研究として，3 軸加速度計 (熟大メイト<sup>®</sup>) を用いて，脊髄小脳変性症・多系統萎縮症患者の起立・歩行障害の客観的，定量的な解析に取り組んできた (Matsushima A et al. *Cerebellum & Ataxias* 2:9,2015; Matsushima A et al. *J NeuroEng Rehabil* 14:37,2017)。今年度は主として，比較的頻度の高い SCA6, SCA31, IDCA, MSA-C 群を対象に，3 軸加速度計から得られた時系列データの検討を行った。多変量の歩行パラメータの統合・縮約である主成分得点値 (principal component score, PCS) はそれぞれの病型で-0.22/年，-0.17/年，-0.08/年，-1.16/年と変化した。これは 6 ヶ月間での健常対照者の経時変化量 (0.01) と比べて有意な差異であった。この変化量は単一の歩行パラメータ以上に SARA スコアの変化量との相関も高く ( $p = -0.678$ )，PCS は失調性歩行の経時的変化を定量的に捉えるバイオマーカーとして活用できる可能性がある。

I-6. 神経疾患に対する移動支援ロボティックウェア curara<sup>®</sup>の実用化研究 (信州大学繊維学部，AssistMotion(株)，信州大学バイオメディカル研究所，信州大学医学部附属病院臨床研究支援センター，JA 長野厚生連鹿教湯三才山リハビリテーションセンター鹿教湯病院，キッセイコムテック(株)との共同研究)

この研究は平成 29 年度の日本医療研究開発機構 (AMED) の平成 29 年度 医療機器開発推進研究事業の二次公募に採択された「脳卒中、神経難病患者に対するロボティックウェア (衣服一体型) curara<sup>®</sup>の実用化研究」として行っている。鹿教湯病院の全面的な協力を得て，2018 年 10 月から，脳卒中，および脊髄小脳変性症患者に対して curara<sup>®</sup>実装によるリハビリテーション研究を開始した。脳卒中は計 40 名の無作為化並行群間比較試験 (各群 20 名)，および脊髄小脳変性症は 20 名の単群試験である。2020 年 3 月までの研究期間内に上記の目標人数を完遂することを目指している。

II. 神経軸索腫大 (スフェロイド) を伴う遺伝性びまん性白質脳症 (hereditary diffuse leukoencephalopathy with axonal spheroids, HDLS) (信州大学病院脳神経内科，リウマチ・膠原病内科，長野市民病院 近藤恭史先生，および JA 長野厚生連鹿教湯三才山リハビリテーションセンター鹿教湯病院 松嶋聡先生との共同研究)

2012 年 1 月～現在までに国内外からの依頼を受け，原因不明の白質異常症患者に対して，本症の原因遺伝子コロニー刺激因子 1 受容体 (colony stimulating factor 1 receptor) 遺伝子 (CSF1R) の解析を行ってきた。所定の臨床情報シートにより臨床データが集積できた 125 名のうち CSF1R 27 名が変異陽性，98 名が変異陰性であった。これらの

患者データをもとに解析した結果，*CSFIR* 変異陽性を予測する要因として若年発症，パーキンソニズム，MRI での脳梁萎縮と信号異常の存在，MRI 拡散強調画像での高信号病変の存在が抽出された。一方，不随意運動，MRI での脳幹・小脳萎縮は *CSFIR* 変異陰性を予測する要因であった（論文投稿中）。

## (2) 研究論文・学会発表

### 【学会発表】

1. 高曾根健，近藤恭史，長崎園望，松嶋聡，関島良樹，吉田邦広，池田修一．白質脳症の *CSFIR* 解析と HDLS 診断基準の検討．第 59 回日本神経学会学術大会，2018.5.23 (23-26)，札幌（さっぽろ芸術文化の館）．
2. 矢彦沢裕之，宮武聡子，酒井寿明，上原剛，山田光則，羽生憲直，二木保博，土井宏，児矢野繁，田中章景，鈴木厚，松本直通，吉田邦広．SCA21 家系の臨床的特徴と病理所見．第 59 回日本神経学会学術大会，2018.5.23 (23-26)，札幌（ロイトン札幌）．
3. 近藤恭史，佐藤俊一，大原慎司，鈴木絵美，宮崎大吾，中村勝哉，山口智美，石川真澄，涌井敬子，古庄知己，福嶋義光，関島良樹，吉田邦広．新規 *PDYN* 変異が見出された脊髄小脳変性症 23 型 2 家系の臨床的，細胞生物学的検討．第 59 回日本神経学会学術大会，2018.5.23 (23-26)，札幌（ロイトン札幌）．
4. Matsushima A, Yoshida K, Genno H. Quantitative measurement of ataxic gait with a triaxial accelerometer: for clinical application. 第 59 回日本神経学会学術大会，2018.5.23 (23-26)，札幌（ロイトン札幌）．
5. 赤川優美，望月裕介，牧下英夫，山寄正志，吉田邦広．30 代より頸部の捻転ジストニアをきたし頭部 MRI 検査にて両側視床の対称性病変を認めた 46 歳男性．第 26 回 Nagano Neurology Conference，2018.9.15，松本（松本駅前会館）．
6. 近藤恭史，佐藤俊一，大原慎司，鈴木絵美，中村勝哉，宮崎大吾，山口智美，石川真澄，涌井敬子，古庄知己，福嶋義光，関島良樹，吉田邦広．新規 *PDYN* 変異が見出された脊髄小脳変性症 23 型 2 家系の臨床的，細胞生物学的検討．日本人類遺伝学会第 63 回大会，2018.10.11 (10-13)，横浜（パシフィコ横浜）．
7. 高曾根健，近藤恭史，松嶋聡，長崎園望，関島良樹，吉田邦広，池田修一．ロジステ

イック回帰による CSF1R 変異陽性確率予測モデル式の検討. 第 37 回日本認知症学会学術集会, 2018.10.12 (12-14), 札幌 (ロイトン札幌) .

8. 松嶋聡, 吉田邦広, 源野広和. 歩行能力に注目した SCA6, SCA31, MSA-C における経時変化と予後予測. 第 36 回日本神経治療学会学術集会, 2018.11.25 (23-25), 東京 (東京ファッションタウンビル) .

### 【原著論文】

1. Yoshida K, Kuwabara S, Nakamura K, Abe R, Matsushima A, Beppu M, Yamanaka Y, Takahashi Y, Sasaki H, Mizusawa H, on behalf of The Research Group on Ataxic Disorders. Idiopathic cerebellar ataxia (IDCA): diagnostic criteria and clinical analyses of 63 Japanese patients. *J Neurol Sci* 384: 30-35, 2018. (doi:10.1016/j.jns.2017.11.008)
2. Hashimoto T, Muralidharan A, Yoshida K, Goto T, Yako T, Baker KB, Vitek JL. Neuronal activity and outcomes from thalamic surgery for spinocerebellar ataxia. *Ann Clin Translation Neurol* 5(1): 52-63, 2018. (doi: 10.1002/acn3.508)
3. Konno T, Yoshida K, Mizuta I, Mizuno T, Kawarai T, Tada M, Nozaki H, Ikeda S-I, Onodera O, Wszolek ZK, Ikeuchi T. Diagnostic Criteria for adult-onset leukoencephalopathy with axonal spheroids and pigmented glia due to CSF1R mutation. *Eur J Neurol* 25: 142-147, 2018. (doi: 10.1111/ene.13464)
4. Yahikozawa H, Miyatake S, Sakai T, Uehara T, Yamada M, Hanyu N, Futatsugi Y, Doi H, Koyano S, Tanaka F, Suzuki A, Matsumoto N, Yoshida K. A Japanese family of spinocerebellar ataxia type 21: clinical and neuropathological studies. *Cerebellum* 17:525-530, 2018. (doi: 10.1007/s12311-018-0941-6)
5. Mizukami N, Takeuchi S, Tetsuya M, Tsukahara A, Hashimoto M, Yoshida K, Matsushima A, Maruyama Y, Tako K. Effect of the synchronization-based control of a wearable robot having a non-exoskeletal structure on the hemiplegic gait of stroke patients. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng* 26 (5): 1011-1016, 2018. (doi: 10.1109/TNSRE.2018.2817647)
6. Tsukahara A, Yoshida K, Matsushima A, Ajima K, Kuroda C, Mizukami N, Hashimoto M. Effects of gait support in patients with spinocerebellar degeneration by a wearable robot

based on synchronization control. *J NeuroEng Rehabil* 15: 84, 2018. (doi: org/10.1186/s12984-018-0425-4)

### 【総説・著書】

1. 吉田邦広. 臨床的に診断されている皮質性小脳萎縮症とは何か (特集①: SCD の最新の治療と研究). *難病と在宅ケア* 24 (9): 17-20, 2018.

### (3) 特別講演・招待講演など

1. 吉田邦広. 運動失調症の診察法と補助診断. SCD・MSA の診断と療養指導 (EC-17, 教育コース 17) . 2018.5.25 (23-26). 札幌 (札幌市教育文化会館) .
2. 吉田邦広. 家族性の脊髄小脳変性症について. 長野県脊髄小脳変性症・多系統萎縮症友の会 第 27 回交流会・定期総会. 30 周年記念講演会. 2018.7.22. 松本 (浅間温泉みやま荘) .

### 3. 教育・講義

1. 信州大学医学部 4 年生  
ユニット講義「神経」「脊髄小脳変性症と多系統萎縮症」 2018 年 4 月 17 日
2. 信州大学医学部 5 年生  
臨床実習「中枢神経系の神経変性疾患」 4-5 人グループへ隔週 1 回

### III. 名簿 (平成 31 (2019) 年 3 月現在)

#### 1. 分子病理学 (神経病理学) 部門

##### スタッフ

特任教授	山田 光則
特任教授 (非常勤)	小柳 清光
委嘱講師	渡部 和彦 (杏林大学)
委嘱講師	小野里 知哉 (キッセイ薬品工業)

#### 2. 分子遺伝学 (神経遺伝学) 部門

##### スタッフ

特任教授	吉田 邦広
------	-------

#### 3. 神経難病学講座

##### スタッフ

技能補佐員	根津 美鈴
事務補佐員	水落 千賀子

---

---

信州大学 神経難病学講座 年度報

第9号

平成30年度

(2018年4月～2019年3月)

発行

信州大学医学部神経難病学講座

分子病理学（神経病理学）部門，分子遺伝学（神経遺伝学）部門

390-8621 長野県松本市旭 3-1-1

電話：0263-37-3185

---

---