

難治性疾患克服研究の対象となっている 1 2 1 疾患について

主任研究者； 西澤 正豊

疾 患 名； 脊髄小脳変性

1. 初代研究班発足から現在までの間の研究成果について（特定疾患の研究班が独自に解明・開発し、本研究事業として公表したもの。なお、原則他の研究事業等に依存していないもの。）

（ 1 ）原因究明について（画期的又は著しく成果のあったもの）

	時期 及び 班長名（当時）	内容	備考
1	平成 3 年度 平山恵造	連鎖解析により SCA1 の遺伝子座の位置を確定した。	
2	平成 5 年度 金澤一郎	連鎖解析により Machado-Joseph 病の遺伝子座を世界で最初に決定した。Takiyama et al. The gene for Machado-Joseph disease maps to human chromosome 14q. Nature Genet. 4:300-304, 1993	
3	平成 6 年度 金澤一郎	歯状核赤核・淡蒼球ルイ体萎縮症の病因遺伝子を世界に先駆けて発見した。Koide et al. Unstable expansion of CAG repeat in hereditary dentatorubral-pallidoluysian atrophy (DRPLA). Nature Genet. 6:9-13, 1994	
4	平成 8 年度 金澤一郎	SCA2 の病因遺伝子を世界に先駆けて発見した。Sanpei et al. Identification of the spinocerebellar ataxia type 2 gene using a direct identification of repeat expansion and cloning technique, DIRECT. Nature Genet. 14:277-284, 1996	
5	平成 12 年度 辻 省次	SCA14 の遺伝子座を決定した。Yamashita et al. A novel locus for dominant cerebellar ataxia (SCA14) maps to a 10.2-cM interval flanked by D19S206 and D19S605 on chromosome 19q13.4-qter. Ann Neurol 48: 156-63, 2000	
6	平成 13 年度 辻 省次	アプラタキシン欠損症の原因遺伝子の解明（未来開拓事業で遺伝子研究を推進したが、症例の蓄積などにおいて本研究班の中での共同研究がその成功の鍵となった）Date et al. Early-onset ataxia with ocular motor apraxia and hypoalbuminemia is caused by mutations in a new HIT superfamily gene. Nature Genetics 29: 184-188, 2001	

7	平成 15 年度 辻 省次	SCA15 の遺伝子座の位置を確定した Hara et al. Japanese SCA families with a distinct phenotype linked to a locus overlapping with SCA15 locus. <i>Neurol.</i> 62: 648-651, 2004	
8	平成 16 年度 辻 省次	16qADCA type III の遺伝子候補領域を 1.25MB まで縮めた。	

他の研究事業と分離不可の場合は、不可としその理由を簡単に記載してください。

(2) 発生機序の解明について (画期的又は著しく成果のあったもの)

	時期 及び 班長名 (当時)	内容	備考
1	平成 6 年 金澤一郎	DRPLA 遺伝子産物の同定 Yazawa., I. et al. Abnormal gene product identified in hereditary dentatorubral-pallidolusian atrophy (DRPLA) brain. <i>Nat Genet</i> 10: 99-103, 1995	
2	平成 12 年 辻 省次	DRPLA における転写障害を明らかにした。Shimohata et al. Expanded polyglutamine stretches associated with CAG repeat diseases interact with TAFII130, interfering with CREB-dependent transcription. <i>Nature Genet.</i> 26:29-35, 2000	
3	平成 15 年 辻 省次	多系統萎縮症のオリゴデンドロサイトに蓄積するシヌクレインの分解酵素としてニューロシンを同定 Iwata, A. et al. Alpha-synuclein degradation by serine protease neurosin: implication for pathogenesis of synucleinopathies. <i>Hum Mol Genet</i> 12: 2625-35, 2003	

他の研究事業と分離不可の場合は、不可としその理由を簡単に記載してください。

(3) 治療法 (予防法を含む) の開発について

ア 発症を予防し、効果があったもの

	時期 及び 班長名 (当時)	内容	備考
1			
2			
3			

他の研究事業と分離不可の場合は、不可としその理由を簡単に記載してください。

イ 完治に至らしめることはできないが、進行を阻止し、効果があったもの

	時期 及び 班長名(当時)	内容	備考
1	昭和 50 年 ~ 昭和 55 年 祖父江逸郎	酒石酸プロチレリン注射薬による脊髄小脳変性症治療薬の開発	
2	平成 10 年 金澤一郎	SCA6 に対するアセタゾラミドの効果を検討し、短期間ではあるが運動失調の改善に一過性の効果があることを報告した。	
3	平成 13 年 辻 省次	MJD のジストニア痛に塩酸メキシレチンが有用であることを報告した。	
4	平成 13 年 辻 省次	MJD のジストニア痛にエクサゾラムが有用であることを報告した。	

他の研究事業と分離不可の場合は、不可としその理由を簡単に記載してください。

ウ その他根本治療の開発について

	時期 及び 班長名(当時)	内容	備考
1			
2			
3			

他の研究事業と分離不可の場合は、不可としその理由を簡単に記載してください。

2. 「1」以外で、国内、国外を問わず、研究成果の現在の主な状況について
 (1) 原因究明について(画期的又は著しく成果のあったもの)

	時期	内容	文献
1	1974年	SCA1 病因遺伝子座の発見	Yakura et al. Hereditary ataxia and HL-A. New Eng J Med 291: 154-155, 1974
2	1993年	SCA1 病因遺伝子の発見	Nat Genet 4:221-226, 1993
3	1994年	Machado-Joseph 病の病因遺伝子の発見	Nat Genet 8:221-228, 1994
4	1995年	AVED (Ataxia with isolated vitamin E deficiency) の 病因遺伝子 -tocopherol transfer protein 遺伝子の発見	Nature Genet. 9: 141-145, 1995
5	1996年	Friedreich 失調症の病因遺伝子の発見	Science 271: 1423-1427, 1996
6	1997年	SCA6 病因遺伝子の発見	Nat Genet 15:62-69, 1997
7	1997年	SCA7 病因遺伝子の発見	Nat Genet 17:65-70, 1997
8	1999年	SCA8 病因遺伝子の発見	Nat Genet 26:191-194, 2000
9	1999年	SCA12 病因遺伝子の発見	Nat Genet 23:391-392, 1999
10	2000年	SCA10 病因遺伝子の発見	Nat Genet 26:191-194, 2000
11	2002年	Spinocerebellar ataxia with axonal neuropathy 1(SCAN1) の 病 因 遺 伝 子 TDP1(Tyrosyl-DNA phosphodiesterase1)遺伝子の発見	Nature Genet. 32: 267-272, 2002
12	2004年	AOA2 病因遺伝子の発見	Nature Genet. 36: 225-227, 2004.

(2) 発生機序の解明について (画期的又は著しく成果のあったもの)

	時期	内容	文献
1	1989年	多系統萎縮症における特徴的な封入体 (glial cytoplasmic inclusions) の発見	J Neurol Sci 94:79, 1989 J Neuropathol Exp Neurol 49:521, 1990
2	1998年	GCIの主成分として α -synuclein が同定された	Neurosci Lett 249:180-182, 1998
3	2002年	GCIにおける α -synuclein の異常リン酸化の発見	Nat Cell Biol 4:160-4, 2002

(3) 治療法 (予防法を含む) の開発について

ア 発症を予防し、効果があったもの

	時期	内容	文献
1			
2			
3			

イ 完治に至らしめることはできないが、進行を阻止し、効果があったもの

	時期	内容	文献
1	1985年	酒石酸プロチレリン注射薬の承認	
2	2000年	塩酸タルチレリンの承認	
3			

ウ その他根本治療の開発について

	時期	内容	文献
1			
2			
3			

3 .現時点において、次の事項について残された主要な課題及び今後の研究スケジュールについて

(1) 原因の解明について

	課 題	解決の可能性	今後の研究スケジュール
1	孤発性脊髄小脳変性症の病因の解明	まれに存在する家族性多系統萎縮症が手がかりとなる。一方で、大規模ゲノム解析の発展が望まれる	次期研究班において推進する
2	遺伝性脊髄小脳変性症（約 20-30%が病因遺伝子未解明で残されている）	ゲノム解析研究の進展により、病因遺伝子の解明が進むと期待される。	次期研究班において推進する
3			

(2) 発生機序の解明について

	課 題	解決の可能性	今後の研究スケジュール
1	遺伝性脊髄小脳変性症の神経変性機構の解明	病因遺伝子が同定されており、病態機序の解明が進むと期待される。	次期研究班において推進する
2			
3			

(3) 治療法 (予防法を含む) の開発

	課 題	解決の可能性	今後の研究スケジュール
1	病因の解明された脊髄小脳変性症、中でもポリグルタミン病の治療法開発	病態の解明、治療研究が進んでいること、治療開発に適したモデル動物が本研究班で開発されており、解決の可能性は充分にある。	次期研究班において推進する
2	治療法開発のためのモデル動物の作成	それぞれの疾患に対してモデル動物の開発が求められている。いくつかは、わが国の研究者によっても研究が進められているが、すべての疾患をカバーできる状況にない点が今後の課題となる。	次期研究班において推進する
3	常染色体劣性遺伝性脊髄小脳変性症の病態機序解明と治療法開発	病態機序の解明とモデル動物の作成は現在研究が進められている。	次期研究班において推進する
4	遺伝性脊髄小脳変性症の臨床治験を実施する	細胞レベル、あるいは動物モデルの研究は着実に進んでいる。どの段階で臨床治験に進むべきかについての検討が必要。	動物モデルを用いた研究と、遺伝性脊髄小脳変性症の自然歴に関する詳細な基礎データの充実が必要。次期研究班において推進する

4. 重症化防止対策について

大多数の患者に対して外来通院によって症状のコントロールが可能な治療法（重症化防止のための治療法）の確立

	重症化防止のための治療法確立について解決すべき課題	5年以内に解決できる可能性	解決不可能な場合の理由	左記理由を解決していくスケジュール
1				
2				
3				

上記のカテゴリーには入りませんが、疫学研究の実績は特筆すべきものがあり、書かせて頂きます。

平山恵造班長 平成6年

本研究班において行った全国疫学調査の成果

Hirayama, K., Takayanagi, T., Nakamura, R., Yanagisawa, N., Hattori, T., Kita, K., Yanagimoto, S., Fujita, M., Nagaoka, M., Satomura, Y. Spinocerebellar degenerations in Japan: a nationwide epidemiological and clinical study. *Acta Neurologica Scandinavica Supplementum* **153**: 1-22, 1994