

参加費
無料



日本小脳学会 第12回 学術集会 総会

日時：2022. **3.11** (金)

会場：完全web開催

公式ウェブサイト <https://sites.google.com/view/cerebellum2022/>

[登録いただいた方に3.10(木)までにzoom URLをお知らせします]

一般講演締切：2.17 (木) 12:00 (正午)

[参加登録時に演題と抄録800字以内を入力]

[大会長]

小野寺 理 (新潟大学)

[特別招待講演]

杉原 泉 (東京医科歯科大学)

[教育講演]

長谷川 成人 (東京都医学総合研究所)

[シンポジウム]

石原智彦 (新潟大学) 辻省次 (東京大学)、Tetsuo Ashizawa (Houston Methodist Research Institute)、白井慎一 (北海道大学)、石川 太郎 (東京慈恵会医科大学)、田中 敬子 (KIST)、渡邊 将 (岐阜大学) 他



日本小脳学会 第12回学術集会・総会

2021. 3. 11 Fri. 9:25-17:20

Web開催(zoom)

Webサイト：<https://sites.google.com/view/cerebellum2022>

大会長：小野寺理 (新潟大学)

Registration 9:00 - 9:25

9:25- 9:30

開会の挨拶

小野寺 理 (新潟大学)

9:30- 11:01

Session I 失調症の治験から学ぶ シンポジウム

[座長：小野寺 理 (新潟大)]

9:30-9:42 石原 智彦 (新潟大学)

ポリグルタミン病に対する蛋白質凝集阻害薬の第II相試験

9:42-9:54 白井 慎一 (北海道大学)

脊髄小脳失調症1型における遺伝子治療医師主導治験実施にむけて

9:54-10:06 辻 省次 (東京大学)

多系統萎縮症に対する疾患修飾薬の実現に向けて

10:06-10:31 芦澤 哲夫 (Houston Methodist Research Institute)

脊髄小脳失調症の治験に関する、米国での取り組み

10:31-10:45 Discussion

一般演題：

10:45-11:53 [S1.1] 畠野 雄也 (新潟大学)

機械学習を用いたDRPLAの発症年齢の予測

10:53-11:01 [S1.2] 東山 雄一 (横浜市立大学)

小脳障害によるPoggendorff錯視の知覚変化についての検討

Break 11:01 - 11:05

11:05- 11:55

教育講演

長谷川 成人 (東京都医学総合研究所)

α シヌクレインの構造と伝播

[座長：小野寺 理 (新潟大)]

Lunch 11:55- 12:35

12:35- 13:35

Session II 小脳リハビリテーション研究セッション企画シンポジウム

[座長：菊地 豊 (美原記念病院)]

一般演題：

12:35-12:50 [S2.1] 松木 明好 (四條畷学園大学)

**direct current stimulationがcerebellar ataxiaに及ぼす
短期効果に関するメタ分析**

12:50-13:05 [S2.2] 奥山 翔太郎 (美原記念病院)

**Sensory electrical stimulationの脊髄小脳変性症患者の
立位姿勢制御に対する効果**

13:05-13:20 [S2.3] 加藤 広夢 (美原記念病院)

脊髄小脳変性症・多系統萎縮症患者の言語障害と脳構造の関連

13:20-13:35 [S2.4] 有明 陽佑 (国立精神・神経医療研究センター)

脊髄小脳変性症に対する集中リハビリテーションの費用効果分析の検討

13:35-14:35

特別講演

杉原 泉 (東京医科歯科大学)

プルキンエ細胞集団の不均一性の機能的意義

[座長：石川 享宏 (東京都医学総合研究所)]

Break 14:35 - 14:45

14:45-16:30

Session III 小脳システム研究セッション企画シンポジウム

[座長：志牟田 美佐(東京慈恵会医科大学)、
津田 佐知子(埼玉大学)]

14:45-15:15 田中 敬子 (KIST)

小脳生後発達における顆粒細胞の役割

15:15-15:45 渡邊 将 (岐阜大学)

成熟小脳プルキンエ細胞で γ 型プロテインキナーゼCは
複雑スパイクの波形と協調運動を制御する

15:45-16:15 石川 太郎 (東京慈恵会医科大学)

小脳における感覚信号の統合

一般演題：

16:15-16:30 [S3.1] 鴻巣 暁 (東京大学)

予測的姿勢制御における小脳虫部の役割
ーラットにおける実験課題の構築と数理シミュレーションー

16:30-16:45

患者会・患者さんからのメッセージ [座長：水澤 英洋 (NCNP)]

全国SCD・MSA友の会 中村 元子

CureDRPLA 塩沢 淳子

16:45-17:15

評議員会 / 総 会 [座長：小野寺 理 (新潟大)]

17:15-17:20

閉会の挨拶 水澤 英洋 (NCNP)

注意事項：Zoomにご参加の際に、お名前を表記ください。セミナー中はご発言の時以外はマイクをミュートにしてください。セミナーは録画します。録画録音、動画URLの無断共有、チャットでの誹謗中傷、参加者の情報公開は固く禁止させていただきます。発見された場合は直ちにご退場いただきます。



日本小脳学会 会員募集

詳細は日本小脳学会公式Webサイト：<https://www.cerebellum-jp.org>まで。

教育講演

長谷川 成人

公益財団法人東京都医学総合研究所

α シヌクレインの構造と伝播

パーキンソン病(PD)、レビー小体型認知症(DLB)、多系統萎縮症(MSA)はシヌクレイノパチーと総称される神経変性疾患である。患者の脳細胞内には線維化し、部分的にリン酸化やユビキチン化された α シヌクレインの凝集体が観察される。病変の広がりや症状の相関がみられることから、 α シヌクレインの構造変化や蓄積が神経変性の原因と考えられている。 α シヌクレインは140アミノ酸からなる明瞭な構造をとらないシナプス関連タンパク質とされているが、患者脳では直径約10nmのアミロイド様線維構造をとって細胞体や突起内に蓄積する。大腸菌に発現、精製したりコンビナント α シヌクレインも一定条件下でアミロイド様線維を形成し、培養細胞やマウス脳に導入すると、感染因子プリオンと同じように、正常型 α シヌクレインを異常型(アミロイド様線維)に変換する。近年、クライオ電顕解析の著しい進歩により、神経変性疾患の原因と考えられる線維化タンパク質の構造解明も大きく進展した。今回、日本ブレインバンクネットなどに保管されていた患者剖検脳から α シヌクレイン線維を単離し、クライオ電顕解析を実施した結果、MSA脳の α シヌクレイン線維は2つの異なるプロトフィラメントにより構成される2種類の線維で構成されていることが明らかとなった。プロトフィラメントの界面には非タンパク質性分子が存在しており、このコファクターが線維の構造に大きく影響していると考えられた。一方、DLBから単離した α シヌクレイン線維は直線状の構造をとっており、MSAの線維とは明らかに異なっていた。 α シヌクレインはPDやDLBでは主に神経細胞に蓄積するが、MSAでは主にオリゴデンドロサイトに蓄積することから、細胞内環境の違いが構造の違いを生み出していると考えられる。しかしながら、なぜMSAで、本来 α シヌクレインを発現していないオリゴデンドロサイトに病変が形成されるのかは謎であり、今後新しいアプローチの研究が望まれる。

特別講演

杉原 泉

東京医科歯科大学

プルキンエ細胞集団の不均一性の機能的意義

小脳皮質のプルキンエ細胞には、特定の分子の発現が大きく異なる集団が存在する。そのような分子の代表例は、ゼブリンとも呼ばれる酵素タンパク質、アルドラーゼC (Aldoc)であり、プルキンエ細胞には大まかにAldoc陽性(Z+)、または、Aldoc陰性 (Z-) のものに分類される。それらは、小脳皮質において、ゼブリンパタンと呼ばれる複雑な縦縞状の領域に交互に分布する。ラットとマウスのゼブリンパタンはほとんど同一でよく研究されているが、霊長類（マーモセット）にも類似のパタンが存在する。ゼブリンパタンの縦縞領域ごとにプルキンエ細胞軸索と登上線維軸索が特異的な部位対応的投射を示すことが、このパタンの一つの基本的な意義である。小脳の各小葉でのゼブリンパタンは一様ではなく、I～VIa、HVIIbおよびHVIII小葉等、体性感覚運動制御に主として関わる小葉ではZ-の縞が幅広いのに対し、VIb-c、VII小葉、第I脚（霊長類では第I～II脚）および傍片葉等、視運動機能や非運動機能に主として関わる小葉ではZ+の縞の幅が広い。その機能的意義を理解するため、Z+とZ-のプルキンエ細胞間での生理的特性の違いを検討したところ、Z-プルキンエ細胞の方が、興奮性入力に対してよりダイナミックな発火頻度変化の応答を示し、さらに、SKチャンネルの下方制御が関わってより顕著な興奮応答の可塑性を示すことを見出した。プルキンエ細胞の興奮性・活動性を、その存在領域の機能に適合させていることを示唆する。また、発達過程の分析では、プルキンエ細胞集団は、まず、虫部、外側突出虫部、傍虫部、半球部、片葉部等の大まかな領域の集団に分かれ、その後、それぞれの領域内でZ+、Z-集団が区別されてくることを見出した。以上より、Aldoc発現の有無は小脳の構造と機能をより精緻にするためのプルキンエ細胞の二次的な分化であると思われる。

Session I

失調症の治験から学ぶ シンポジウム

石原 智彦

新潟大学 脳研究所 脳神経内科

池中健介 [大阪大学 大学院医学系研究科 神経内科学]

高橋祐二 [国立精神・神経医療研究センター 脳神経内科診療部]

横田 隆徳 [京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科認知行動医学講座 脳神経病態学分野]

石川 欽也 [国立大学法人東京医科歯科大学 東京医科歯科大学病院 長寿・健康人生推進センター]

平野 牧人 [近畿大学 医学部 脳神経内科]

永井 義隆 [近畿大学 医学部 脳神経内科]

小野寺 理 [新潟大学 脳研究所 脳神経内科]

ポリグルタミン病に対する蛋白質凝集阻害薬の第Ⅱ相試験

【背景・目的】実施中の医師主導治験：ポリグルタミン病に対するL-アルギニンの有効性と安全性を評価する第Ⅱ相治験（AJA030-002）について報告する。ポリグルタミン病は、原因遺伝子中のCAGリピート異常伸長由来のポリグルタミン鎖により引き起こされる。同蛋白質は単量体から構造変化を起こし、不溶性の重合体を形成する。この蛋白質の構造変化に影響を与え、ネイティブ構造の蛋白質を安定させる低分子を化学シャペロンとよぶ。我々はアッセイ系による網羅的なスクリーニングおよび動物実験を通じて、化学シャペロン作用による治療候補薬としてL-アルギニンを見出した（Minakawa EN. et al. Brain. 2020）。令和2年度AMED難治性疾患実用化研究事業の採択を受け、令和2年度より本治験を開始している。

【対象・方法】治験デザインはプラセボ対照二重盲検無作為化群間比較試験（医師主導治験）であり、新潟大学、大阪大学、東京医科歯科大学、国立精神・神経医療研究センター、近畿大学の5施設で実施している。対象は症例数の確保が比較的容易、かつ患者ごとの症状の変動の少ない脊髄小脳失調症6型（SCA6）の成人例とした。プラセボ効果を軽減させるため、SARA合計スコア10点以上、歩行可能な参加基準を設けた。治験薬実薬は製薬会社より購入した。症例数は医師主導治験で実施可能な範囲で有効性評価を検討するため、被験薬群20例、対照薬群20例とした。投与量は実薬群でL-アルギニンとして0.38 g/kg/日で、投与期間は48週間（観察期間52週）である。主要評価項目は48週後のSARA合計スコアのベースラインからの変化量である。【結果】2020年9月9日から2021年9月30日の症例登録期間中に40例のエントリーが終了し、うち12例については2022年1月時点で観察期間終了となっている。【考察・結論】治験実施期間中に全症例の観察期間を終了し、統計解析を進める予定である。本プログラムでは医師主導治験の計画、実施についての経験を含め報告する。

白井 慎一

北海道大学神経内科

矢部一郎 [北海道大学神経内科]

林 宏至 [北海道大学病院臨床研究開発センター]

手嶋 剛 [株式会社遺伝子治療研究所]

浅井克仁 [株式会社遺伝子治療研究所]

村松慎一 [自治医科大学神経遺伝子治療]

岡澤 均 [東京医科歯科大学難治疾患研究所/脳統合機能研究センター]

脊髄小脳失調症1型における遺伝子治療医師主導治験実施にむけて

脊髄小脳失調症1型(SCA1)で減少するDNA構造調節タンパク質HMBG-1のAAV補正がモデル動物で治療効果を持つとの岡澤らの知見を元に、現在、われわれは、村松らが開発した効率よく神経細胞に遺伝導入可能なアデノ随伴ウイルス（AAV）ベクターにHMGB1を搭載した、AAV.GTX-HMGB-1を遺伝子治療製品として単回髄腔内投与する医師主導治験を計画している。

本治験計画は、2018年4月にAMED難治性疾患実用化研究事業(Step1)（代表者 岡澤均）に採択されることで開始され、現在Step2へと進んでいる。計画開始以降、2021年1月にPMDAにカルタヘナ第一種使用規程承認申請に係る事前審査前相談を実施した。Research Questionを検討の上、品質管理計画書を作成し、治験を行う上でのリスク分析、プロトコル骨子を作成し、2021年3月にはPMDA RS戦略相談(事前面談)を実施した。そして、2021年6月に医師主導治験治験実施計画書案の作成に至っている。

SCA1は稀少疾患であるため、治験組み入れと有効性評価について特に配慮している。本治験の比較対照として自然歴を用いることを考慮し、事前に収集を開始した。2017年からSARAの他に歩行分析（下肢体幹機能）、9-hole-peg-test（上肢機能）を6ヶ月毎に収集している。したがって、本治験の対象者は歩行可能な程度の重症度の患者を想定している。また、本自然歴観察研究参加者から治験参加者を募る予定であり、円滑な組み入れが期待される。さらに、疾患重症度と紐付いた生体試料を定期的に蓄積しており、重症度バイオマーカーを探索していく予定でもある。

難治性疾患であるSCA1において世界初の病態修飾療法となることを目指して、本治験計画を進捗させており、本講演ではその一端を紹介したい。

辻 省次

東京大学大学院医学研究科

三井 純 [東京大学大学院医学研究科]

多系統萎縮症に対する疾患修飾薬の実現に向けて

神経疾患に対する治療法は、症状の改善を目指す対症療法、症状進行を抑制する疾患修飾療法の2つに分けることができる。近年、神経疾患の発症機構の解明が進み、発症機構に直接介入する疾患修飾薬の開発が進んでいる。多系統萎縮症について、私達は、頻度は稀であるが、多発家系の存在を見出し、COQ2遺伝子に2アレル変異を有する家系があることを見出した。さらに、孤発性多系統萎縮症においても、COQ2変異が、多系統萎縮症発症のリスクになっていることを見出した。COQ2はコエンザイムQ10の合成系酵素の一つをコードしていること、さらに、COQ2変異を有していない患者でも、血中、脳脊髄液中、小脳のコエンザイムQ10の低下が見出されたことから、高用量のコエンザイムQ10が、症状進行を抑制する疾患修飾薬になるのではないかと考えて、医師主導治験を進めている。その経験から、治験を実施する上で考慮すべき点として、患者のリクルート、治験プロトコルの設計、適切な評価スケールの選択、という3点を指摘したい。患者のリクルートについては、患者背景（臨床病型、重症度など）に基づき適切な組み入れを行うこと、遺伝子型で層別化する場合は、あらかじめ遺伝子検査が必要になることから、患者レジストリが重要な役割を果たす。治験プロトコルについては、必要な症例数、主要評価項目などの検討を行う必要がある。評価スケールとして、UMSARS (Unified Multiple System Atrophy)が広く用いられているが、病型によって様々な症状を呈する疾患であることから、UMSARSが最適な評価スケールであるかどうかについても検討を要する。有効性評価については、例えば、歩行不能になる時期を延長できるかどうかなど、臨床的に意味のある評価が重要と考えられ、UMSARSスコアが、自然歴とどのように相関するか、という点が重要となる。

脊髄小脳失調症の治験に関する、米国での取り組み

脊髄小脳失調症（SCA）は、小脳および遠心性・求心性神経接続を侵すまれな常染色体優性遺伝の疾患群である。SCAの主な症状は進行性の小脳失調症であるが、他の神経障害も患者の障害に加わる。SCAのうち、1、2、3、6、7型はCAGの伸長を原因変異としており、その発症機序は広く研究されている。そのため、これらのポリグルタミン病は治療介入に適したターゲットであり、いくつかの疾患では前臨床動物実験が行われている。今年は、ハンチントン病の治療を目的としたアンチセンスオリゴヌクレオチド（ASO）の第III相試験であるGENERATION-HD1が残念な結果に終わったものの、毒性mRNAのサイレンシングに焦点を当てた第I相臨床試験が間もなく計画されている。SCA17やDRPLA（dentatorubral-pallidoluysian atrophy）など、他のポリグルタミン病についても、同様のアプローチの臨床試験を行う機会があると思われる。一方、SCA8、SCA10、SCA12、SCA31、SCA36、SCA37を含む非コード反復配列拡大型の治療開発は遅れている。しかし、ASO、microRNA、CRISPR-CAS13a、DNAzymeなどのRNAサイレンシングアプローチは、これらの疾患の治療に有用である可能性がある。また、非反復拡大変異による他のSCAも、RNAサイレンシングの技術によって標的となる可能性がある。

前臨床分野でのこれらの進歩により、臨床試験の準備態勢を確立することが、これらの実験的治療薬の臨床試験を成功させるための重要なステップとなる。SCAは稀な疾患であるため、SCA患者やリスクのある被験者の大規模なコホートを特定し、自然史データを取得する必要がある。臨床結果評価指標は、米国食品医薬品局（FDA）の資格基準を満たす必要があり、特に、心理測定学的特性に加えて、患者の日常生活との関連性を重要視している。バイオマーカーは、治療薬の標的への関与、疾患の進行、リスクのある親族における疾患の発症予測、副作用、コホートの層別化、疾患の重症度の修飾因子などを評価するのに有用である。サンプルサイズが小さい臨床試験では、最適な臨床試験デザインを特定することが重要である。米国では、READISCAとCRC-SCAの研究が、Ataxia Global Initiative（AGI）およびCritical Path to Therapeutics of the Ataxia（CPTA）との協力のもと、これらの問題に取り組んでいる。

Spinocerebellar ataxias (SCAs) are a group of rare autosomal dominant disorders affecting the cerebellum and efferent and/or afferent connections. The core manifestation of SCAs is progressive cerebellar ataxia although other neurological deficits add to patients' disabilities. Among almost 50 SCAs with determined genetic mutations or loci, SCAs 1, 2, 3, 6, and 7 share the expansion of coding CAG repeat as the causative mutation, and their pathogenic mechanisms have been extensively studied. Therefore, these polyQ expansion disorders are preferred targets for therapeutic interventions, and solid preclinical animal studies have been conducted in some of these diseases. Phase I clinical trials are imminently planned for this year, focusing on silencing toxic mRNA despite the disappointing result of GENERATION-HD1, a phase III trial of an antisense oligonucleotide (ASO) for treatment of Huntington's disease. There will be an opportunity for clinical trials of similar approaches for additional polyQ expansion SCAs, such as SCA17 and dentatorubral pallidoluysian atrophy (DRPLA). Therapeutic development of non-coding repeat expansion SCAs, including SCA8, SCA10, SCA12, SCA31, SCA36 and SCA37, are lagging. However, RNA silencing approaches, including ASO, microRNA, CRISPR-CAS13a and

DNAzyme, may be useful in treatment of these disorders. The remaining SCAs caused by non-repeat expansion mutations could also be targeted by technologies of RNA silencing.

With these advances in preclinical fields, establishing clinical trial readiness has become a critical step toward successful clinical trials of these experimental therapeutics. Since SCAs are rare disorders, we must identify large enough cohorts of SCA patients and at-risk subjects and obtain natural history data. Clinical outcome assessment measures must meet the qualification criteria of the U.S. Food and Drug Administration (FDA), which particularly emphasizes the importance of the relevance to the patients' daily life in addition to psychometric properties. Biomarkers are useful for assessing target engagement of therapeutics, disease progression, the disease onset prediction in at-risk relatives, adverse effects, stratification of the cohort, and the modifiers of disease severity. For clinical trials of the small sample size, identifying the optimal clinical trial design is essential. In the US, the READISCA and the CRC-SCA studies address these issues in collaborations with the Ataxia Global Initiative (AGI) and the Critical Path to Therapeutics of the Ataxia (CPTA).

Session III

小脳システム研究セクション企画シンポジウム

田中（山本）敬子

Brain Science Institute (BSI), Korea Institute of Science and Technology (KIST)
研究職

Heeyoun Park [BSI, KIST],

Soyoung Jun [BSI, KIST],

山本幸男 [BSI, KIST]

小脳生後発達における顆粒細胞の役割

小脳顆粒細胞は出生後に、前駆細胞の分裂、分裂周期からの脱出、未分化細胞の移動、神経細胞への分化といった過程を経て成熟する興奮性神経細胞である。マウスでは生後3週間でほぼ全ての顆粒細胞が成熟するが、この生後発達過程において特徴的な事象として、顆粒細胞の軸索である平行線維が分子層の内側から外側に向けて順に作られることが挙げられる。顆粒細胞の発達が、バグマングリアやプルキンエ細胞といった小脳内の他の細胞に支えられている一方で、発達過程にある顆粒細胞も小脳の発達に影響を与えて、小脳全体の構造や神経回路形成を調節している。私たちは、以前開発したGABA受容体 $\alpha 6$ サブユニットプロモーターを持つアデノ随伴ウィルスベクターを用いて、生後発達中に平行線維からの神経伝達物質放出を部分的に抑制すること、すなわち、平行線維からの出力のバランスを崩すことに成功し、このバランス崩壊が小脳神経回路発達にどのように影響するかを調べた。その結果、異なる部位の平行線維を抑制することにより、程度の異なる発達異常が引き起こされることがわかった。特に、中間層にある平行線維を抑制した際に、最も重度の発達異常が見られた。また、発達中に抑制された平行線維出力が成体において回復した後でも、小脳神経回路異常と、これに伴う運動機能障害が観察された。これらの結果から、生後発達過程において順次形成される平行線維からのバランスの取れた神経伝達物質放出が、正常な小脳神経回路形成と運動協調機能に重要であるという結論に至った。さらに最近、私たちは、顆粒細胞の発達過程後期において発現量が増加する分子の、時期特異的な小脳神経回路発達への役割を見出しているため、本発表で報告する予定である。

渡邊 将

岐阜大学

高橋 伸卓[群馬大学大学院医学系研究科],
細井 延武[群馬大学大学院医学系研究科],
今野 歩[群馬大学大学院医学系研究科],
山本 光[群馬大学大学院医学系研究科],
安井宏有貴[群馬大学大学院医学系研究科],
河内 美香[群馬大学大学院医学系研究科],
堀居拓郎[群馬大学大学院医学系研究科],
松崎 泰教[群馬大学大学院医学系研究科],
畑田 出穂[群馬大学大学院医学系研究科],
平井 宏和[群馬大学大学院医学系研究科]

成熟小脳プルキンエ細胞で γ 型プロテインキナーゼCは複雑スパイクの波形と協調運動を制御する

小脳において、 γ 型プロテインキナーゼC (PKC γ) はプルキンエ細胞 (PC) にのみ発現している。PKC γ 欠損 (KO) マウスを用いた研究から、PKC γ が協調運動を制御すること (Chen et al., 1997) や、幼若期でPKC γ が登上線維 (CF) -PCシナプスの刈り込みを制御する (Kano et al., 1997) ことが明らかになっている。PKC γ -KOマウスでは成熟期には刈り込みの異常と「成熟小脳での (未知の) PKC γ の機能」が混在することが原因で、成熟小脳でのPKC γ の生理的機能は不明であった。この点を解決するため、われわれはアデノ随伴ウイルスを用いて、時期特異的にPKC γ の発現を制御した。具体的に、幼若期にはPKC γ が発現するが成熟PCでは欠損しているPKC γ -cKOマウスと、幼若期にPKC γ が欠損しており成熟期には発現しているPKC γ -Resマウスを作製した。これらのマウスと、野生型およびPKC γ -KOマウスを比較し、成熟小脳におけるPKC γ の役割を検討した。

まず、PKC γ -KO, cKOマウスでは協調運動が障害されていた。これに対し、PKC γ -Resマウスでは、協調運動が回復していた。つまり、成熟PCのPKC γ が、協調運動の制御に必要であると考えられた。そこで、小脳スライスで、成熟PCからホールセル記録を行った。すると、PKC γ -KO, Resマウスでは、CF-PCシナプスの刈り込みが障害されていた。さらに、PKC γ -cKOマウスでは刈り込みが正常であった。そのため、成熟期でPKC γ が協調運動を制御するときには、刈り込みとは別の要因が関与すると考えられた。

ここで、PKC γ -KOマウスのPCでは、Ca依存性Kチャネルの一種であるBKチャネルを介した電流が増大していた。その影響で、KOマウスやcKOマウスではPCで細胞膜の抵抗が低下し、CF由来の信号が樹状突起を伝わる間に減衰した結果、最終的な複雑スパイクの形状が変化することが明らかになった。これらの異常は、BKチャネルを薬理的に阻害した条件や、PKC γ -Resマウスでは野生型と同程度に回復した。本研究から、PKC γ はBKチャネルを抑制する機能を持ち、それを通じてPCからの出力を制御することで、最終的には協調運動を制御することが示唆された。

石川 太郎

東京慈恵会医科大学

小脳における感覚信号の統合

小脳は末梢の触覚、深部感覚、視覚、聴覚、前庭感覚などの様々感覚器から入力線維を受けており、さらに大脳皮質からも橋核を介して膨大な数の入力線維を受けている。これらの入力線維の多くは苔状線維として顆粒細胞にシナプス入力を与え、また、一部は登上線維としてプルキンエ細胞に強力なシナプス入力を与えている。これらの、入力がどのように統合されるのかという問題については様々な研究があるが、入力の第一層である顆粒細胞での統合については未知なことが多い。これまでに、私たちは、複数の感覚種（触覚、視覚、聴覚）の信号が収束的に入力する顆粒細胞があることを見出した。さらに、大脳皮質体性感覚野（S1）を光遺伝学的方法で抑制する方法を用いて、小脳皮質のcrus II領域においては、約半数の顆粒細胞が末梢から直接的な触覚刺激信号とS1を経由した間接的な入力を受けることを見出した。このような収束的な入力を受ける顆粒細胞はcrus IIの5a-から7+までのアルドラーゼCコンパートメントにわたって存在していた。一方、プルキンエ細胞では、登上線維入力により引き起こされる複雑スパイクがS1の活動に大きく依存していることが示された。これは感覚誘発性の応答のみならず、自発性の複雑スパイクについても同様であった。これらの結果は、個々の顆粒細胞が末梢と新皮質からの収束入力を結合してプルキンエ細胞に出力を送り、プルキンエ細胞はそれらの信号を新皮質からの登上線維の信号と統合していることを示している。

一般演題抄録

Session I

失調症の治験から学ぶ シンポジウム

[S1.1] **畠野 雄也** 新潟大学脳研究所脳神経内科 医師

石原智彦[新潟大学脳研究所脳神経内科],
廣川祥子[新潟大学脳研究所脳神経内科],
小野寺理[新潟大学脳研究所脳神経内科]

機械学習を用いたDRPLAの発症年齢の予測

【目的】脊髄小脳変性症3型などでは、伸長アレルの長さから生存解析を用いて発症年齢を推定することが試みられている(Peng L, et al. Neurology. 2021)が、歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症(DRPLA)では行われていない。また、ポリグルタミン病でパラメトリック生存解析およびKaplan-meier法以外の、いわゆるmodernな機械学習による生存解析を用いて発症年齢を予測した研究は渉猟の範囲で存在しない。我々は、DRPLAにおいて機械学習法も含めた複数の方法で生存解析を実施し、発症年齢を予測した。

【方法】当施設で遺伝子検査による診断が行われた症例のうち発症年齢の記載があるDRPLAの患者203例を対象とした。7つのパラメトリック生存解析(weibul, exponential, gaussian, log-normal, logistic, loglogistic, loggaussian)および2つの機械学習法 (Random survival forest (RSF), DeepSurv)でCAGリピート長からの発症年齢の推定値を評価した。Leave-one-out法で性能の評価を行い、RMSE (root mean squared error), MAE (mean absolute error), Integrated brier scoreを検証指標とした。

【結果】RSFがいずれの検証指標でも最も有用と判断された。RSF による解析で各リピート数における、ある年齢時での発症確率を計算し得た。【結論】DRPLAの発症年齢予測でも生存解析は有用である。また、ポリグルタミン病の生存解析による発症年齢の予測では、RSFをはじめとしたmodernな機械学習法を含めて検討することが望ましい。

黒木美百 [横浜市立大学 大学院医学研究科 神経内科学・脳卒中医学],
森原啓介 [横浜市立大学 大学院医学研究科 神経内科学・脳卒中医学],
木村活生 [横浜市立大学 附属市民総合医療センター 脳神経内科],
宮地洋輔 [横浜市立大学 大学院医学研究科 神経内科学・脳卒中医学],
上木英人 [横浜市立大学 大学院医学研究科 神経内科学・脳卒中医学],
岸田日帯 [横浜市立大学 附属市民総合医療センター 神経内科],
竹内英之 [横浜市立大学 大学院医学研究科 神経内科学・脳卒中医学],
土井宏 [横浜市立大学 大学院医学研究科 神経内科学・脳卒中医学],
上田直久 [横浜市立大学 附属市民総合医療センター 脳神経内科],
田中章景 [横浜市立大学 大学院医学研究科 神経内科学・脳卒中医学]

小脳障害によるPoggendorff錯視の知覚変化についての検討

【背景・目的】 小脳損傷により遂行・言語・空間認知・情動障害が生じることがCerebellar Cognitive Affective Syndromeとして報告されており、小脳と高次脳機能との関連が近年注目されている。一方で、斜線を垂直な障害物で遮蔽した際に斜線がずれているように見える錯覚現象であるPoggendorff図形などのいくつかの錯視図形の知覚は、生活環境における視覚情報から経験的に修得されるとの仮説があり、Itoらの提唱する内部モデルの中核とされる小脳が錯視形成に関与している可能性がある。そこで我々は、小脳損傷がPoggendorff図形の錯視知覚に与える影響について検討を行った。

【対象・方法】 小脳のみ有病巣をもつ脳卒中 (CS)28例 (出血4例、梗塞24例、平均70歳)、小脳変性症 (CD)20例 (SCA6 7例、SCA31 7例、CCA 6例、平均69歳)、非小脳脳卒中 (NS)27例 (出血10例、梗塞17例、平均66歳)、健常者 (NC)24例 (平均68歳)の4群を対象に、Poggendorff図形を用いた錯視課題 (9課題)、非錯視図形を用いたcontrol課題 (12課題)を施行し、錯視率を算出し各群で統計比較を行った。さらにCS群18例についてビデオ眼振計を用いた衝動性・滑動性眼球運動の定量評価を行い、錯視率との統計比較を行った。最後に錯視の知覚変化と関連する病巣局在を検索するため、CS・NS群について錯視率を目的変数としたvoxel-based lesion symptom mapping (VLSM)解析を行った。

【結果】 control課題では群間に有意差は認めなかったが、Poggendorff図形を用いた錯視率はCS、CD、NS、NC群それぞれ、平均74.6%、66.7%、90.5%、89.8%と小脳損傷群で有意に低値であった。一方で、各種眼球運動指標と錯視率の間に有意な相関は認めなかった。CS、NS群で病巣体積に有意差は認めなかったが、VLSMの結果、錯視率変化と小脳後内側病巣との関連が示唆された。

【考察・結論】 以上より、変性疾患を含む小脳損傷例では錯覚が生じにくく幾何学的に正しい選択肢を選ぶ傾向が明らかとなった。また錯視率はcontrol課題の成績や眼球運動指標と関連していないことから、錯視知覚の変化は眼球運動や低次視機能障害によるものではないと考察した。運動学習に重要とされる小脳だが、本検討より錯視図形の知覚にも関与している可能性が示唆された。

Session II

小脳リハビリテーション研究セッション企画シンポジウム

[S2.1] 松木 明好 四條畷学園大学リハビリテーション学部

direct current stimulationがcerebellar ataxiaに及ぼす短期効果に関するメタ分析

Non-invasive brain stimulation法の一つであるdirect current stimulation (DCS) が小脳性運動失調に及ぼす効果について検討したrandomized control trialが5つ報告されている。これらについて、interventionを1-2週間(5回/週)のDCS(1-2mA, 20分/session)、outcomeをScale for assessment and rating of ataxia(SARA)の総合スコアとしてメタ分析すると、Mean differenceが -4.01 [95%CI: $-4.64 \sim -3.38$]となる。対照群ではSARAスコアはほとんど変わらないので、この統合された効果量は、2週間程度、毎日DCSを行うだけでSARAスコアが4ポイントも改善する可能性を示唆する。また、介入には、(1)後頭部（小脳）に陽極、肩に陰極を置く方法（Benussi 2015, 2017）、(2)後頭部（小脳）に陽極、腰部（脊髄）に陰極を置く方法（Benussi 2018, 2021）、(3)C3/C4(運動野)に陽極、Pf2/Pf1(前頭前野)に陰極を置く方法（Barretto 2019）のように差異があるが、後発である脊髄刺激を組み合わせる方法は効果増大に寄与する可能性はある。小脳刺激を目的としてよく用いられる後頭部+肩の電極配置でもelectric fieldは小脳外、つまり脳幹、脊髄にも広く分布するため、脊髄刺激単独の効果検討も行い、小脳刺激との組み合わせの必要性について検討する必要がある。また、これらのDCS介入の効果はリハビリテーション介入とは独立した効果であるため、運動療法+DCSの効果検証は必要である。

[S2.2] 奥山 翔太郎

公益財団法人脳血管研究所附属美原記念病院 神経難病リハビリテーション課

菊地 豊 [公益財団法人脳血管研究所 附属美原記念病院 神経難病リハビリテーション課],
奥田 悠太 [公益財団法人脳血管研究所 附属美原記念病院 神経難病リハビリテーション課],
清水 裕斗 [公益財団法人脳血管研究所 附属美原記念病院 神経難病リハビリテーション課],
森 武志 [公益財団法人脳血管研究所 附属美原記念病院 神経難病リハビリテーション課],
近藤 和加奈 [公益財団法人脳血管研究所 附属美原記念病院 神経難病リハビリテーション課],
美原 盤 [公益財団法人脳血管研究所 附属美原記念病院 脳神経内科]

Sensory electrical stimulationの脊髄小脳変性症患者の立位姿勢制御に対する効果

[はじめに]Sensory electrical stimulation(SES)は経皮的電気刺激により末梢感覚神経を刺激するneuromodulation手法である。SESにより高齢者や脳卒中患者の立位バランスの改善が報告され、様々な立位姿勢制御障害への応用が期待されている。SESの脊髄小脳変性症（SCD）患者の立位姿勢制御に対する効果について検討した。

[方法]対象はSCD患者5名(SCA6：1名、CCA：1名、病型未確定3名、年齢 64.4 ± 16.6 歳、罹病期間 15.8 ± 3.0 年)とした。全例立位姿勢保持時に前脛骨筋と下腿三頭筋の同時収縮を認めた。SESは両側前脛骨筋を刺激部位とし、刺激強度は感覚閾値下とした。30秒間の立位重心動揺計測を開・閉眼、二重課題（計算課題）の有無の条件下で、SESの効果について、重心動揺の空間パラメーター（95%信頼楕円面積、総軌跡長）と時間パラメーター（移動速度、パワースペクトル密度）を検討した。本発表に対象者より同意を得ており、情報の使用には個人が特定できないように配慮した。

[結果]開眼条件はSESの実施による変化をみとめなかった。閉眼条件、開眼二重課題条件、閉眼二重課題条件はSES実施により95%信頼楕円面積、総軌跡長、移動速度の減少、パワースペクトル密度の中および高周波成分の減少を示した。

[考察]SESの実施により重心動揺の空間パラメーターと時間パラメーターに即時的な改善を認められた。また、SESにより二重課題条件の重心動揺が減少したことは、SESは立位姿勢制御における認知負荷を軽減させている可能性が示唆される。SESはSCD患者の立位バランス改善を目的としたneuromodulation手法として有用と思われる。

[S2.3] 加藤 広夢

公益財団法人脳血管研究所 附属美原記念病院 神経難病リハビリテーション課

菊地 豊[公益財団法人脳血管研究所 附属美原記念病院 神経難病リハビリテーション課],
星 圭[公益財団法人脳血管研究所 附属美原記念病院 神経難病リハビリテーション課],
金井 光康[公益財団法人脳血管研究所 附属美原記念病院 脳神経内科],
古井 啓[公益財団法人脳血管研究所 附属美原記念病院 脳神経内科],
針谷 康夫[公益財団法人脳血管研究所 附属美原記念病院 脳神経内科],
濱田 裕幸[東京大学 大学院工学系研究科 精密工学専攻]
本多 武尊[東京都立医学総合研究所 基盤技術支援センター],
中谷 裕教[東海大学 情報通信学部],
池田 佳生[群馬大学大学院医学系研究科 脳神経内科学],
美原 盤[公益財団法人脳血管研究所 附属美原記念病院 脳神経内科]

脊髄小脳変性症・多系統萎縮症患者の言語障害と脳構造の関連

[はじめに]脊髄小脳変性症(SCD)・多系統萎縮症(MSA)患者の言語障害について構文文法の観点から検討した。

[方法]対象は2021年2月から2022年1月までに当院外来リハビリまたはリハビリ目的入院を利用したSCD、あるいはMSA患者15例(MSA-C:4名、CCA:2名、SCA31:2名、SCA6:2名、病型未確定5名、年齢 61.7 ± 10.6 歳、罹病期間 12.4 ± 7.8 年、SARA 17.8 ± 5.2)を対象とした。構音機能評価として旭式構音障害評価(AMSD)、神経心理学的評価としてMMSE、FAB、小脳認知情動スケール、失語症構文検査(STA)を実施した。さらに、MRIによるVoxel-based morphometry(VBM)を用い、小脳および言語関連領域の構造変化について検討した。本発表に対象者より同意を得ており、情報の使用には個人が特定できないように配慮した。

[結果]全症例において、失調性構音障害による発話明瞭度は低下していたが、明らかな認知機能低下は認められなかった。構文文法の観点から15例に動詞生成障害がみられ、そのうち8例で態変換のエラーがみられた。VBMを評価できた症例の検討では態変換エラーの有無による小脳容積の減少に差はなかった。また、エラー有の症例においては左BA20~21(下・中側頭回)、左BA38(側頭極)、右尾状核、右視床下核の容積がエラー無しの症例と比較し増大していたが、運動言語野の左BA44~45に差は認められなかった。

[考察]全例に動詞生成障害、半数に能動文と受動文の態変換障害がみられた、SCD、MSA患者の言語障害における動詞運用に関して小脳の機能障害が関連していると思われる。さらに、態変換エラー例で語の流暢性に関わる尾状核と視床下核の増大、語の認知に関わる下・中側頭回の容積の増大は、言語に関わる小脳機能の低下に対する代償機転である可能性が示唆された。

脊髄小脳変性症に対する集中リハビリテーションの費用効果分析の検討

【目的】脊髄小脳変性症に対する症状改善治療として集中的なリハビリテーション（以下、集中リハ）の効果が示されている。主な報告は4週間入院であるため就労者などは参加できないという課題があった。当院で2週間の短縮版集中リハ実施したところ、4週間には劣るものの改善効果が確認された。本研究の目的は4週間と2週間の意思決定するために必要な費用効果分析を行うこととした。

【方法】本研究は後ろ向き症例対照研究である。観察期間は2020年4月1日から2021年9月30日で、対象と曝露は当院において実施されている2週間と4週間の集中リハを受けた脊髄小脳変性症患者である。アウトカムは集中リハ実施前と実施後6ヶ月後に測定した効果（運動失調症状、バランス能力、QOL）で入院中の直接医療費を用いて公的医療の立場で費用効果分析の検討を行った。本研究は当院及び国際医療福祉大学それぞれの倫理委員会の承認を得て行った。

【結果】観察期間内に集中リハを受けた53名の内5名が脱落した。2週間は29名（男性16名、平均年齢 60.1 ± 8.3 歳、平均罹病期間6.8年、就労者17名）、4週間は19名（男性11名、平均年齢 62.8 ± 12.0 歳、平均罹病期間8.8年、就労者5名）参加した。集中リハ前と6ヶ月後のアウトカム変化はいずれも臨床的、統計学的な差が確認できなかった。そのため費用効果分析は費用最小化分析を行い、一人当たりの平均費用は2週間で717,420円、4週間で1,123,650円であった。その差の主因はリハビリテーション料と入院基本料であった。

【考察】集中リハの期間別で比較を行ったため、費用は入院日数に比例する項目によって差が生じていた。検査や薬剤費では有意な差が無かったため、アウトカムに影響を及ぼす要因としてリハビリテーションの量が考えられ、4週間でアウトカムの変化量が多い傾向があったものの有意な差はなかった。よって入院期間が短い2週間の集中リハが費用対効果に優れていたと考えられる。

Session III

小脳システム研究セクション企画シンポジウム

[S3.1] 鴻巣 暁 東京大学大学院総合文化研究科

船戸 徹郎 [電気通信大学大学院情報理工学研究科],

松木 勇磨 [電気通信大学大学院情報理工学研究科],

酒井 隆太郎 [東京大学大学院総合文化研究科],

柳原 大 [東京大学大学院総合文化研究科]

予測的姿勢制御における小脳虫部の役割 —ラットにおける実験課題の構築と数理シミュレーション—

日常生活やスポーツにおける素早く円滑な運動のためには、身体へ加わる外乱や神経伝達のノイズや遅延に起因する内乱に対して予測的に姿勢を制御することが不可欠である。本研究では、外乱に対する予測的姿勢制御の神経機構を解明することを目的として、ラットにおける新規の姿勢制御課題を構築するとともに、数理シミュレーションを行った。本研究は東京大学動物実験委員会の承認を得て東京大学動物実施規則に則り行った。実験では、後肢により直立立位姿勢を維持するラット（Wistar系、雄性）に対して光刺激を与え、その一定時間後に床面を後方傾斜させるパラダイムを構築し、繰り返し経験させた。初期の試行では傾斜外乱により重心の後方移動や後肢の後方回転を伴う大きな姿勢変動が誘発されたが、傾斜試行を連続して経験させることでこの変動は徐々に低下した。経験試行数と姿勢変動の関係に指数回帰を行うことで学習速度を定量化すると、小脳虫部V-VII葉を局所的に吸引除去した障害群（n=6）は健常群（n=6）と比べて学習速度が有意に小さかった。シミュレーション研究では、ラットの直立姿勢制御を「モデル予測制御」を用いた倒立振子によりモデル化した。「モデル予測制御」は、一定時間未来までの時間区間（予測ホライズン）において目標軌道に自身の軌道が一致するよう運動出力を決定する制御方法である。健常群の学習後の重心角度データとシミュレーションが一致するよう予測および生理学的パラメータを最適化したところ、予測ホライズンは実験パラダイムにおける光刺激から傾斜外乱までの時間と概ね一致した。以上の結果から、ラットが学習によって感覚刺激のタイミングを基に外乱下の自身の姿勢変動を予測するようになったこと、小脳虫部V-VII葉が外乱に対するフィードフォワード制御の獲得に重要な役割を果たすことが示唆された。

大会長

小野寺理(新潟大学)

運営委員

小野寺理(新潟大学)

水澤英洋(NCNP)

花島律子(鳥取大学)

高橋祐二(NCNP)

杉原泉(東京医科歯科大学)

津田佐知子(埼玉大学)

菊地豊(美原記念病院)

本多武尊(都医学研)

プログラム委員

小野寺理(新潟大学)

菊地豊(美原記念病院)

板東杏太(NCNP)

近藤夕騎(NCNP)

本多武尊(都医学研)

石川太郎(東京慈恵会医科大学)

津田佐知子(埼玉大学)

中谷裕教(東海大学)

志牟田美佐(東京慈恵会医科大学)

山口和彦(NCNP)

大会運営

小野寺理(新潟大学)

本多武尊(都医学研)

板東杏太(NCNP)

水澤英洋(NCNP)

事務局:cerebellum.jp@gmail.com

本多武尊(都医学研)

高橋祐二(NCNP)