

依頼総説

遺伝性脊髄小脳変性症の臨床における最近の進歩

矢部 一郎*

北海道大学大学院医学研究院神経病態学分野神経内科学

要旨：脊髄小脳変性症（spinocerebellar degeneration, 以下 SCD と略記）は、小脳性運動失調を主症状とし、パーキンソン症状、錐体路症状などの小脳系以外の多系統障害も呈することがある神経変性疾患である。現時点で根治療法は見いだされていない。SCD のうちの約 3 分の 1 は遺伝性 SCD（hSCD）で、残り 3 分の 2 は多系統萎縮症を含む孤発性疾患である。本稿では hSCD について、臨床像、新規治療法開発、バイオマーカー開発、ゲノム医療のそれぞれについて、現状と疾患克服に向けた展望について概説する。

Key words：遺伝性脊髄小脳変性症、バイオマーカー、発症前診断、ゲノム医療

はじめに

脊髄小脳変性症（spinocerebellar degeneration, 以下 SCD と略記）は、小脳性運動失調を主症状とし、パーキンソン症状、錐体路症状、末梢神経障害、認知機能障害、てんかんなどの様々な症状も呈することがある神経変性疾患である¹⁾。現時点で根治療法は見いだされていない。SCD は本邦では 18.6 人/10 万人程度の有病率といわれているが、そのうちの約 3 分の 1 は遺伝性で、残り 3 分の 2 は孤発性に該当し、その大部分は多系統萎縮症である²⁾。本稿ではこの中の遺伝性 SCD（hSCD）について、臨床像、新規治療法開発、バイオマーカー開発、ゲノム医療のそれぞれについて、現状と疾患克服に向けた展望について概説する。

hSCD の臨床像

hSCD のうちの多くは常染色体顕性遺伝（優性遺伝）SCD（AD-SCD）であり、常染色体潜性遺伝（劣性遺伝）SCD（AR-SCD）と X 連鎖性遺伝 SCD はまれとされる。2023 年 9 月までに報告されている hSCD を Table 1～3 に示す。その臨床像は小脳性運動失調のみを呈する純粋小脳型と、その他の系統障害も合併する多系統障害型に大別される。現時点で AD-SCD は 1 型から 50 型まで報告されているが、国や地域によって疾患構成は異なる。また、AD-SCD については一般的に spinocerebellar ataxia（SCA）として表記され、遺伝子座が明らかになった順に番号が割り当てられる（但し、SCA24 は例外で、潜性遺伝性疾患に SCA が使用されている）。日本においては、Machado-Joseph 病/脊髄小脳失調症 3 型（MJD/SCA3）、SCA6、歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症（Dentatorubral-pallidoluysian atrophy, 以下 DRPLA と略記）、SCA31 の頻度が高い（Fig. 1A）¹⁾。経時的に疾患構成は変化する可能性があり、北海道における継続的な調査では多系統障害型 hSCD の頻度が低下する傾向にある

（Fig. 1B）^{3)～5)}。各病型の臨床像の詳細を本稿で述べることは困難なため、Table 1～3 に記載されている Online Mendelian Inheritance in Man（OMIM）番号等から、それぞれの臨床像や遺伝学的特徴、病態機序については参照していただきたい（<https://www.omim.org/>）。

最近報告され本邦にも少なからず存在する hSCD として cerebellar ataxia with neuropathy and vestibular areflexia syndrome（CANVAS）と SCA27B がある。CANVAS は AR-SCD であり、RFC1 遺伝子に（AAGGG）_n、（ACAGG）_n、（AAAGG）₁₀₋₂₅（AAGGG）_n、（AAAGG）₁₀₋₂₅（AAGGG）_n（AAAGG）₄₋₆ という 5 塩基リピート伸長が見られる⁶⁾⁷⁾。臨床的には、小脳性運動失調症状のほか、前庭機能障害、起立性低血圧、足の冷感を主徴とする感覚性末梢神経障害、慢性咳嗽等を呈する。脳 MRI では小脳萎縮のほか、橋底部の十字徴候も認めることがある。SCA27B は、FGF14 遺伝子に 250 回以上の GAA リピート伸長を認める AD-SCD であり、中年期以降に発症し、緩徐進行性の小脳性運動失調を呈する⁸⁾。同遺伝子のミスセンス変異等に起因する SCA27A は比較的若年発症であるが、SCA27B は高齢発症であることが多く、垂直性眼振⁹⁾や末梢神経障害を合併する¹⁰⁾。250 回以下の GAA リピート伸長でも発症する可能性が指摘されており⁵⁾、SCA27B のリピート回数発症閾値については今後検討を要する。

なお、hSCD はどの病型でも病初期には純粋小脳型を呈する場合があることと、家族歴が明瞭でない例が存在することには留意しておく必要がある。特発性小脳失調症（idiopathic cerebellar ataxia, 以下 IDCA と略記）の診断基準には、孤発性、30 歳以上で発症の緩徐進行性小脳性運動失調、両側性小脳萎縮が IDCA 診断のための必須項目とされているが¹¹⁾、孤発例であっても hSCD を除外する必要性も述べられている。とくに SCA6 は明らかな家族歴が聴取できないこともあり注意を要する⁵⁾。

また、小脳性運動失調が前景に立たない非典型例の hSCD も

Table 1 Autosomal dominant spinocerebellar degeneration.						
Disease symbol	Locus	Gene	Mutation	Common signs except for cerebellar ataxia	OMIM	Case from Japan (yes or no)
SCA1	6p22-p23	ATXN1	unstable(CAG)n	hyperreflexia, neuropathy, external ophthalmoplegia	164400	y
SCA2	12q24.1	ATXN2	unstable(CAG)n	cognitive impairment, slow eye movement, hyporeflexia, neuropathy, parkinsonism	183090	y
MJD/SCA3	14q32.1	ATXN3	unstable(CAG)n	bulging eye, neuropathy, pyramidal/extrapyrarnidal sign	109150	y
SCA4#	16q22.1	ZFHX3	(GGC)n	hearing loss, sensory neuropathy, dysautonomia, motor neuron signs	600223	n
SCA5	11q13	SPTBN2	missense, in-frame deletion	—	600224	y
SCA6	19p13.1	CACNA1A	unstable(CAG)n	downbeat positioning nystagmus	183086	y
SCA7	3p12-p13	ATXN7	unstable(CAG)n	retinopathy	164500	y
SCA8	13q21	ATXN8	unstable(CTG)n ?	hyperreflexia	608768	y
SCA10	22q13.3	ATXN10	unstable(ATTCT)n	epilepsy	603516	y
SCA11	15q14-q21.3	TTBK2	insertion/deletion	—	604432	n
SCA12	5q31-q33	PPP2R2B	unstable(CAG)n	parkinsonism	604326	y
SCA13	19q13.3-q13.4	KCNK3	missense, nonsense	mental retardation	605259	n
SCA14	19q13.4-qter	PRKCG	missense, nonsense, deletion	myoclonus	605361	y
SCA15/16	3p26	ITPR1	missense, deletion	tremor	606658	y
SCA17	6q27	TBP	unstable(CAG)n	cognitive impairment, chorea, dystonia, myoclonus, epilepsy	607136	y
SCA18	7q22-q32	?	?	neuropathy, hyporeflexia	607458	n
SCA19/22	1p21-q21	KCND3	missense	cognitive impairment, myoclonus	607346	y
SCA20	11p13-q21	?	260-kb duplication	spasmodic dysphonia	608687	n
SCA21	1p36.33	TMEM240	missense	cognitive impairment	607454	y
SCA23	20p13-p12.2	PDYN	missense	pyramidal signs, deep sensory impairment	610245	y
SCA25	2p21-p13	?	?	sensory neuropathy	608703	n
SCA26	19p13.3	EEF2	missense	—	609306	n
SCA27A	13q33.1	FGF14	missense, nonsense	cognitive impairment, tremor, dyskinesia	193003	y
SCA27B	13q33.1	FGF14	(GAA)n	downbeat and horizontal nystagmus sensory neuropathy	620174	y
SCA28	18p11.22-q11.2	AFG3L2	frameshift, missense, partial deletion	ptosis, hyperreflexia	610246	y
SCA29	3p26	ITPR1	missense	learning disorder	117360	y
SCA30	4q34.3-q35.1	?	?	hyperreflexia	613371	n
SCA31	16q22.1	TK2/BEAN	inserted (TGGA)n	—	117210	y
SCA32	7q32-q33	?	?	cognitive impairment	613909	n
SCA34	6p14.1	ELOVL4	missense	skin lesion, hyporeflexia	133190	y

Table 1 continued.

Disease symbol	Locus	Gene	Mutation	Common signs except for cerebellar ataxia	OMIM	Case from Japan (yes or no)
SCA35	20p13	TGM6	missense	pyramidal sign	613908	n
SCA36	20p13	NOP56	(GGCCTG)n	tongue/muscle atrophy	614153	y
SCA37	1p32.2	DAB1	(ATTTC)n insertion	—	615945	n
SCA38	6p12.1	ELOVL5	missense	slow saccades, neuropathy	615957	n
SCA40	14q32.11-q32.12	CCDC88C	missense	hyperreflexia	616053	y
SCA41	4q27	TRPC3	missense	—	616410	n
SCA42	17q21.33	CACNA1G	missense	gaze-evoked horizontal nystagmus	616795	y
SCA43	3q25.2	MME	missense	tremor, hyporeflexia	617018	n
SCA44	6q24.3	GRM1	missense	hyperreflexia, spasticity	617691	n
SCA45	5q33.1	FAT2	missense	—	617769	n
SCA46	19q13.2	PLD3	missense	sensory ataxic neuropathy	617770	n
SCA47	1p35.2	PUM1	missense	—	617931	n
SCA48	16p13.3	STUB1	missense	cognitive impairment	618093	y
SCA49	7q21.2	SAMD9L	missense	gaze-evoked nystagmus, pyramidal sign, neuropathy	619806	n
SCA50	17q25.3	NPTX1	missense	nystagmus, tremor, myoclonus, chorea, dystonia, hearing loss, migraine	620158	n
DRPLA	12p13.31	ATN1	unstable(CAG)n	cognitive impairment, chorea, myoclonus, epilepsy	125370	y
ADCADN	19p13.2	DNMT1	missense	sensorineural deafness, narcolepsy, optic atrophy	604121	y
EA1	12p13.32	KCNA1	missense	myokymia	160120	y
EA2	19p13.2	CACNA1A	deletion, nonsense, splice variant	nystagmus, downbeat positioning nystagmus	108500	y
EA3	1q42	?	?	vertigo, tinnitus, interictal myokymia	606554	n
EA4	?	?	?	vertigo, diplopia	606552	n
EA5	2q23.3	CACNB4	missense	nystagmus, vertigo	613855	n
EA6	5p13.2	SLC1A3	missense	nystagmus	612656	y
EA7	19q13	?	?	—	611907	n
EA8	1p36.13-p34.3	?	?	nystagmus, myokymia	616055	n
EA9	2q24.3	SCN2A	?	generalized tonic-clonic seizures	618924	n
SPAX1	12p13.31	VAMP1	nonsense	lower limb spasticity	108600	n

EA9 is classified as an episodic ataxia caused by SCN2A variants in OMIM, but some papers refer to episodic ataxia caused by FGF14 variants as EA9 (Piarroux J, Riant F, Humbertclaude V, et al. Ann Clin Transl Neurol. 2020;7:565-572.). SCA, spinocerebellar ataxia; MJD, Machado-Joseph disease; DRPLA, dentatorubral-pallidoluysian atrophy; ADCADN, autosomal dominant cerebellar ataxia, deafness, and narcolepsy; EA, episodic ataxia; SPAX, spastic ataxia. Information on the presence or absence of cases from Japan was extracted from PubMed or academic conference presentations as of September 2023. # Recently, SCA4 variant was published (Wallenius J, Kafantari E, Jhaveri E, et al. Exonic trinucleotide repeat expansions in ZFX3 cause spinocerebellar ataxia type 4: A polyglycine disease. Am J Hum Genet. 2024;111:82-95.).

Table 2 Autosomal recessive spinocerebellar degeneration.

Disease symbol	Locus	Gene	Mutation	Common signs except for cerebellar ataxia	OMIM	Case from Japan (yes or no)
FRDA	9q21.11	<i>FXN</i>	unstable(GAA) _n	hyporeflexia, deep sensory impairment	229300	n
ARSACS (SPAX6)	13q12.12	<i>SACS</i>	deletion & point mutation	nystagmus, spasticity, mitral valve prolapse, retinal myelinated fiber hypertrophy	270550	y
AVED	8q12.3	<i>TTPA</i>	insertion & transversion	areflexia, loss of proprioception	277460	y
SCAR8 (ARCA1)	6q25.2	<i>SYNE1</i>	nonsense	hyperreflexia	610743	y
IOSCA	10q24.1	<i>C10orf2</i>	missense	athetosis, hyporeflexia, muscle hypotonia	271245	n
EAOH (AOA1)	9p21.1	<i>APTX</i>	insertion, deletion, missense	ocular apraxia, neuropathy	208920	y
SCAR1 (AOA2)	9q34.13	<i>SETX</i>	missense	intellectual disability	606002	y
SCAR2	9q34-qter	<i>PMPCA</i>	missense	mental retardation	213200	y
SCAR3	6p23-p21	?	?	blindness, deafness	271250	n
SCAR4 (SCA24) (SCASI)	1p36.22-p36.21	<i>VPS13D</i>	missense	pyramidal sign	608877	y
SCAR5	15q25.3	<i>ZNF592</i>	Missense	—	606937	n
SCAR6	20q11-q13	?	?	nystagmus, hyperreflexia, spasticity	608029	n
SCAR7	11p15.4	<i>TPP1</i>	frameshift	nystagmus, hyperreflexia	609270	n
SCAR8	6q25.1-q25.2	<i>SYNE1</i>	?	—	610743	y
SCAR10	3p22.1-p21.33	<i>ANO10</i>	missense, frameshift	nystagmus, hyperreflexia	613728	y
SCAR11	1q32.2	<i>SYT14</i>	missense	mental retardation	614229	y
SCAR12	16q23.1-q23.2	<i>WWOX</i>	missense	learning disturbance, epilepsy, nystagmus	614322	n
SCAR13	6q24.3	<i>GRM1</i>	missense	mental retardation	614831	n
SCAR14	11q13.2	<i>SPTBN2</i>	missense	cognitive impairment	615386	n
SCAR15	3q29	<i>RUBCN</i>	frameshift	hyporeflexia	615705	n
SCAR16	16p13.3	<i>STUB1</i>	missense	cognitive impairment, nystagmus, ophthalmoplegia, hyperreflexia	615768	n
SCAR17	10q24.31	<i>CWF19L1</i>	deletion	—	616127	n
SCAR18	4q22.1-q22.2	<i>GRID2</i>	deletion	pyramidal sign	616204	y
SCAR19	1p36.11	<i>SLC9A1</i>	frameshift	deafness	616291	n
SCAR20	6q14.3	<i>SNX14</i>	insertion, inversion, nonsense, deletion	hyporeflexia, apraxia, spasticity	616354	n
SCAR21	11q13.1	<i>SCYL1</i>	?	hyperreflexia, sensory loss, hepatosplenomegaly	616719	n
SCAR22	2q11.2	<i>VWA3B</i>	?	intellectual disability, pyramidal sign	616948	n
SCAR23	6p22.3	<i>TDP2</i>	missense, nonsense	epilepsy	616949	n
SCAR24	3q22.1	<i>UBA5</i>	missense, nonsense	nystagmus, cataracts	617133	n
SCAR25	6q21	<i>ATG5</i>	?	intellectual disability, nystagmus	617584	n
SCAR26	19q13.31	<i>XRCC1</i>	?	oculomotor apraxia, hyporeflexia, neuropathy	617633	n
SCAR27	1p12	<i>GDAP2</i>	?	pyramidal sign	618369	n

Table 2 continued.

Disease symbol	Locus	Gene	Mutation	Common signs except for cerebellar ataxia	OMIM	Case from Japan (yes or no)
SCAR28	5q33.3	THG1L	?	pyramidal sign	618800	n
SCAR29	7p14.1	VPS41	?	intellectual disability, spasticity	619389	n
SCAR30	10p15.2	PITRM1	?	intellectual disability	619405	n
SCAR31	3p25.3	ATG7	?	tremor, dyskinesia	619422	n
SCAR32	10q26.11	PRDX3	?	myoclonus, dystonia, tremor	619862	n
SCAR33	22q13.2	RNU12	?	learning difficulties	620208	n
PHARC	20p11.21	ABHD12	missense, nonsense	pes cavius, achilles tendon contractures	612674	y
ICRD	22q13.2	ACO2	missense	retinopathy, athetosis, seizure	614559	n
Cayman ataxia	19p13.3	ATCAY	missense	mental retardation	601238	y
CAMRQ1	9p24.2	VLDLR	missense	mental retardation	224050	n
CAMRQ2	17p13.3	WDR81	missense	mental retardation	610185	n
CAMRQ3	8q12.1	CA8	missensepyr	mental retardation	613227	n
CAMRQ4	13q12.13	ATP8A2	missense	mental retardation	615268	n
LKPAT	3q27.1	CLCN2	missense, nonsense	chorioretinopathy, visual field defects, optic neuropathy, headache	615651	y
AXPC1	1q32.3	FLVCR1	missense	sensory neuropathy	609033	y
PACA	10p12.2	PTF1A	frameshift	diabetes mellitus	609069	n
SCAN1	14q32.11	TDP1	missense	sensory neuropathy	607250	n
SeSAME syndrome	1q23.2	KCNJ10	missense	hearing loss, seizures	612780	y
SPAX2	17p13.2	KIF1C	missense, nonsense	spasticity, hyperreflexia	611302	n
SPAX3	2q33.1	MARS2	genomic rearrangements	spasticity, hyperreflexia	611390	n
SPAX4	10p11.23	MTFAP	missense	spasticity, hyperreflexia	613672	n
SPAX5	18p11.21	AFG3L2	missense	spasticity, myoclonic epilepsy	614487	n
SPAX8	10q26.3	NKX6-2	nonsense	spasticity, hyperreflexia	617560	y
Ataxia-telangiectasia	11q22.3	ATM	missense, frameshift	telangiectasia, immune defect	208900	y
Marinesco-Sjogren syndrome	5q31.2	SIL1	missense, frameshift	mental retardation, cataracts	248800	y
Refsum disease	10p13	PHYH	Missense	retinitis pigmentosa, neuropathy	266500	y
CoQ10 deficiency 1	4q21.23	COQ2	missense	learning disability	607426	y
CoQ10 deficiency 2	10p12.1	PDSS1	missense	deafness, mental retardation, neuropathy	614651	n
CoQ10 deficiency 3	6q21	PDSS2	missense	epilepsy	614652	n
CoQ10 deficiency 4(SCAR9)	1q42.13	ADCK3	missense	epilepsy	612016	y
CoQ10 deficiency 5	16q21	COQ9	nonsense	epilepsy	614654	n
CoQ10 deficiency 6	14q24.3	COQ6	missense, nonsense	renal failure, deafness	614650	n
CoQ10 deficiency 7	9q34.11	COQ4	missense	bradycardia, respiratory insufficiency	616276	n

Table 2 continued.						
Disease symbol	Locus	Gene	Mutation	Common signs except for cerebellar ataxia	OMIM	Case from Japan (yes or no)
CoQ10 deficiency 8	16p12.3	COQ7	missense, frameshift	growth retardation, multiorgan dysfunction	616733	n
CoQ10 deficiency 9	12q24.31	COQ5	?	intellectual disability, seizure	619028	n
CTX	2q35	CYP27A1	missense	mental retardation, pyramidal sign, tendon xanthomata	213700	y
CANVAS	4p14	RFC1	homozygous repeat expansion, compound heterozygous repeat expansion	vestibulopathy, neuropathy	614575	y

FRDA, Friedreich ataxia; ARSACS, autosomal recessive spastic ataxia of Charlevoix-Saguenay; AVED, ataxia with isolated vitamin E deficiency; SCAR, spinocerebellar ataxia, autosomal recessive; ARCA, autosomal-recessive cerebellar ataxias; IOSCA, infantile-onset spinocerebellar ataxia; EAOH, early-onset ataxia with ocular motor apraxia and hypoalbuminemia; AOA, ataxia with oculomotor apraxia; SCAS1, spinocerebellar ataxia with saccadic intrusions; PHARC, polyneuropathy, hearing loss, ataxia, retinitis pigmentosa, and cataract; ICRD, infantile cerebellar-retinal degeneration; CAIMRQ, cerebellar ataxia, mental retardation, and disequilibrium syndrome; LKPAT, leukoencephalopathy with ataxia; AXPC, ataxia, posterior column, with retinitis pigmentosa; PACA, pancreatic and cerebellar agenesis; SCAN, spinocerebellar ataxia, autosomal recessive with axonal neuropathy; SPAX, spastic ataxia; CTX, cerebrotendinous xanthomatosis; CANVAS, cerebellar ataxia with neuropathy and vestibular areflexia syndrome. Information on the presence or absence of cases from Japan was extracted from PubMed, academic conference presentations or personal communication as of September 2023.

Table 3 X-linked spinocerebellar degeneration.						
Disease symbol	Locus	Gene	Mutation	Common signs except for cerebellar ataxia	OMIM	Case from Japan (yes or no)
FXTAS	Xq27.3	FMR1	intermediate (CGG)n	tremor, parkinsonism, cognitive decline	300623	y
CASK related disorders	Xp11.4	CASK	nonsense	intellectual disability	300172	n
X-linked mental retardation with cerebellar hypoplasia and distinctive facial appearance	Xq12	OPHN1	frameshift, deletion	mental retardation	300486	n
MRXSCH	Xq26.3	SLC9A6	nonsense	intellectual disability, epilepsy	300243	n
SCAX1	Xp28	ATP2B3	missense	tremor, spasticity	302500	n
SCAX2	?	?	?	tremor, spasticity	302600	n
SCAX3	?	?	?	deafness, developmental delay, esotropia, optic atrophy	301790	n
SCAX4	?	?	?	cognitive impairment, pyramidal sign, tremor	301840	n
SCAX5	Xq25-q27.1	?	?	—	300703	n
ASAT	Xq13.3	ABCB7	missense	anemia	301310	n

FXTAS, fragile X tremor/ataxia syndrome; CASK, calcium/calmodulin-dependent serine protein kinase; MRXSCH, mental retardation, X-linked, syndromic, Christianson type; SCAX, spinocerebellar ataxia, X-linked; ASAT, anemia, sideroblastic, and spinocerebellar ataxia. Information on the presence or absence of cases from Japan was extracted from PubMed or academic conference presentations as of September 2023.

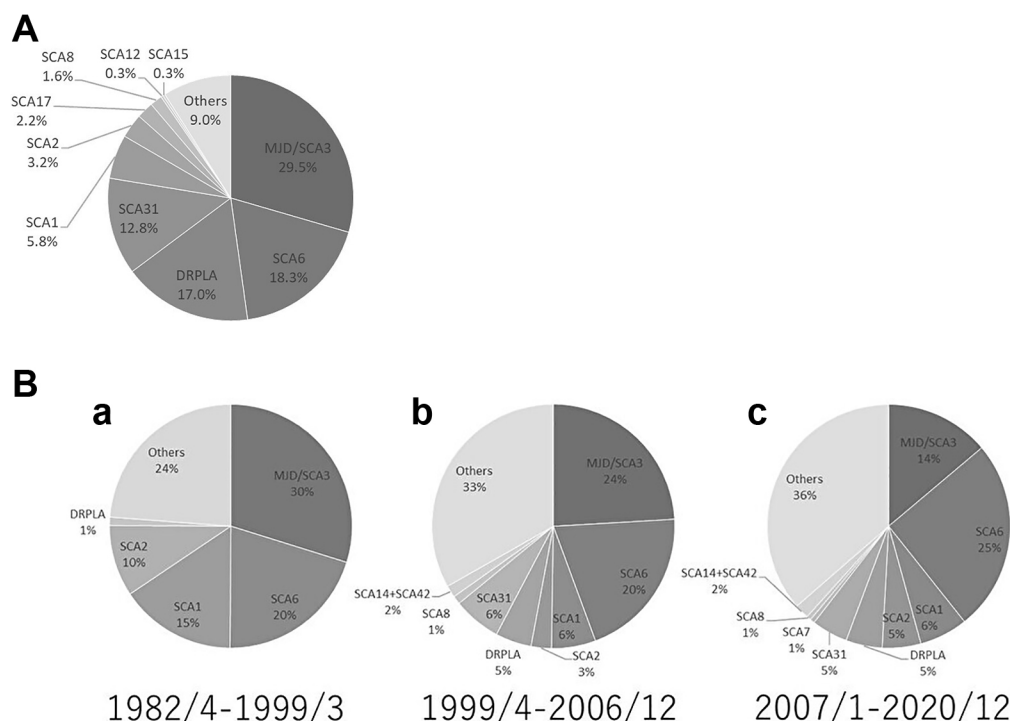


Fig. 1 Distribution of disease types in hSCD.

A: Prevalence of autosomal dominant spinocerebellar degeneration in Japan. Modified from reference 1. B: Changes in disease composition of hereditary spinocerebellar degeneration. The proportion of MJD/SCA3 is gradually decreasing, while that of SCA6 is increasing, and there are new diagnoses of SCA31, resulting in an increased proportion of pure cerebellar type cases. a; Modified from reference 3 (1982/4–1999/3). b; Modified from reference 4 (1999/4–2006/12). c; Modified from reference 5 (2007/1–2020/12).

たびたび報告されている。ミオクロヌスてんかんが主症状となる若年発症 DRPLA や¹²⁾、SCA2 や MJD/SCA3 でパーキンソニズムが前景に立つ型があることはかねてから知られていたが¹³⁾¹⁴⁾、MJD/SCA3 で立位振戦が主症状であったり¹⁵⁾、CANVAS や SCA27B 同様に感覚性末梢神経障害で発症した SCA2 症例も報告されている¹⁶⁾。MJD/SCA3 や神経核内封入体病でも感覚性末梢神経障害を伴うことが多いことが報告されており^{17)~19)}、末梢神経障害の鑑別診断には今後リピート病を含める必要がある。その他の注目すべきこととして、SCA2 と ALS との関連がある。ATXN2 遺伝子の CAG リピート伸長が 33 回以上は SCA2 を発症するが、29~32 回の中間型リピート伸長では ALS を発症し、両者を合併するという報告もある²⁰⁾。

hSCD の新規治療法開発の現状と展望

現在保険診療で SCD の適応があるのは、タルチレリン水和物の内服、あるいはプロチレリン酒石酸塩の筋肉内注射または静脈内注射である。この他に、SCD の症状進行抑制を期待する新規治療法として、これまで多くの治験が行われているので、その一部を紹介する。

L-アルギニンは、わが国の研究者によって細胞および動物モデルにおいてポリグルタミン凝集の抑制効果が確認されている²¹⁾。すでに SCA6 を対象に医師主導治験（第Ⅱ相試験）が実施されている（AJA030, jRCT2031200135）。

ロバチレリンは、タルチレリンやプロチレリンと同じく甲状腺

腺刺激ホルモン放出ホルモン誘導体であり、神経伝達物質の有利促進作用などで運動失調の改善や進行抑制効果が期待されていた。2 回にわたり第Ⅲ相試験（NCT01970098, NCT02889302）を行い、主要評価項目である Scale for the Assessment and Rating of Ataxia（SARA）スコアでは有意差はつかなかったものの、より重症度が高い患者を対象に事後解析を行うと、SARA スコアの悪化が抑制されるという結果が示された²²⁾。しかしながら、薬事承認申請を得ることができず、追加試験の可能性について検討することが公表されている²³⁾。

間葉系幹細胞（mesenchymal stem cell、以下 MSC と略記）の点滴静注療法は、神経栄養因子などへの調整作用の機序が想定され、日本や台湾で MJD/SCA3 および SCA6 を対象に第Ⅱ相試験が行われた。重篤な安全性の問題はなく、一部の患者で効果が認められる結果であった²⁴⁾。

ロバチレリンや MSC の治験では、重症度の低い患者群でプラセボ効果が大きく、試験結果に大きな影響を与えたと推察されている²²⁾。

この他、日本では遺伝学的診断例が確認されていない Friedreich 失調症について、心筋症を標的として遺伝子治療が行われている（NCT05445323）。このような遺伝子治療などの新規治療方法は、今後日本も含めて様々な病型の SCD に対して実現していくことが予想される。適切かつ円滑に治験を行っていくためには、遺伝学的検査を念頭に正確な診断を行った上で、適切なバイオマーカーで評価する必要がある。また、治験対象数が限

定されることから、各病型の自然歴を把握し、治験における対照データとして利用することも念頭においた基礎資料作成を考慮しておく必要がある²⁵⁾。

バイオマーカー開発の現状と展望 (Table 4)

バイオマーカーとは、疾病の存在や重症度を示す指標の総称である。一般的に前者を診断マーカー、後者を重症度マーカーあるいはサロゲートマーカーと称する。hSCD の場合、診断バイオマーカーは遺伝学的検査に勝るものはない。一方重症度マーカーは、新規薬剤候補が見出された時の臨床試験において、有効性の評価のために極めて重要な指標となる。

この重症度バイオマーカーには分子マーカー^{26)~31)} や、画像マーカー^{32)~34)} など様々な候補があるが、hSCD を始めとした運動失調症において明確なバイオマーカーは確立していない。そのため、臨床研究において、International Cooperative Ataxia Rating Scale (ICARS)³⁵⁾ や SARA³⁶⁾³⁷⁾ などの臨床評価スケールが主要評価項目として用いられている。

自然歴研究では、SARA などの臨床評価スケールを用いて自然歴評価がなされている。SCA6 においては、3 年間の自然歴を追跡し、SARA で年間 1.33 点悪化することが²⁵⁾、SCA31 においては 4 年間の経過で、SARA は年間 0.8 点悪化することが報告されている³⁸⁾。また、meta-analysis 研究では SARA スコアにして SCA1 は 1.83/年、SCA2 は 1.40/年、SCA3 は 1.41/年、SCA6 は 0.81/年悪化することが報告されている³⁹⁾。

これら自然歴データは臨床試験の基礎データとして重要であるが、治験に用いるためにはいくつか課題がある。最大の課題は自然歴収集期間の病期が一定していないことである。未発症の時期、発症早期の歩行可能な時期、歩行が徐々に困難となる時期、さらには歩行不可能となり日常生活動作全般に介護を要する時期のそれぞれの期間における症状の変化は様々ではない。既報における自然歴研究はこれらの時期をまたいで進行速度を推定しているため、治験の対象患者と一様に比較することが困難である。また、臨床試験の基礎データとして用いるためには、臨床試験を念頭に事前に計画された前向き試験において、Electronic Data Capture (EDC) 管理下で自然歴を集積していく必要がある。

また、もう一つの問題として先に述べたように臨床評価スケールが、プラセボ効果を受けやすいということがあげられる。先に紹介した口バチレリン治験では、SARA 15 点未満の軽症者においてプラセボ群、実薬群ともに SARA は 1 点改善している²²⁾。すなわち過去の自然歴のデータと比較して、両群ともに 1 年分の変動が出てしまったことになる。客観的かつ鋭敏な重症度バイオマーカーの開発が必須であることを強く示唆する事象といえる。hSCD における重症度バイオマーカーの開発状況は Table 4 に紹介する。そのなかで、わが国の研究者から生理学的バイオマーカーについて複数の報告がある。SARA などの臨床評価スケールの鋭敏性を比較した先行研究において、最も少ない患者数で進行抑制を検出し得た検査は、9-hole peg test であった⁴⁰⁾。これは、9 本のピンを 9 箇所の穴に立てて、戻すことにかかった時間を計るものであり、連続変数からなる結果が得られるものである。そのようなことを踏まえて、3 次元触

覚/力覚インターフェイスデバイスを用いた Geomagic Touch®を用いた評価や⁴¹⁾、小脳学習を用いたプリズム適応試験⁴²⁾ や、時間的統合を用いたタッピング課題⁴³⁾ がバイオマーカーとなり得る可能性について検討されている。われわれは、歩行障害は hSCD の初発症状であることが多く⁴⁴⁾、かつ、中核症状の一つとして日常生活障害に反映されやすいことから、3 次元加速度計を用いて hSCD の歩行状態を解析した。その結果、6 分間歩行における直進歩行時の左右平均振幅が SARA と有意に相関し⁴⁵⁾、経時変化において SARA よりも鋭敏であることを報告した⁴⁶⁾。この結果も踏まえて、SCA1 患者を対象に歩行解析を含めた臨床症状を前向きに評価し、EDC 下に集積することで、将来の治験の対照データとなるように自然歴を収集している。

重症度バイオマーカーは、それぞれ開発途上ではあるが、新規治療薬開発のために重要であり、今後の研究の進展が強く期待される。

ゲノム医療の現状と展望

ゲノム医療の動向

遺伝子解析技術の発展を受け、ヒト一人の全ゲノム解析にかかるコストが飛躍的に減少した。これにより、ゲノム情報に基づき診断・治療・予防を行うゲノム医療が発展している。現在、網羅的なゲノム解析が既知の単一遺伝子疾患のみならず未診断症例や多因子遺伝病にも実施されている。新規遺伝子の同定による発症機構の解明は治療法の開発にも大きく貢献しており、hSCD も例外でない。さらに、遺伝情報が持つ「不変性」という特性から、臨床現場で発症前検査を含む遺伝学的検査が検討される機会が増加している。

発症前検査

hSCD は神経変性疾患に含まれるが、その神経変性疾患領域においては、例えば脊髄性筋萎縮症に対する核酸医薬や遺伝子治療薬や、海外で承認されている家族性筋萎縮性側索硬化症に対するアンチセンス医薬などの薬剤も登場し、治療可能な疾患が増えつつある。治療を行う上では異常タンパク質の凝集等の変化が出現する発症早期または発症前から実施することが重要であり、治療薬の開発段階においても、発症前症例を対象としたコホート研究が計画される。このような背景から、治療薬の開発に伴い早期介入を目的とした発症前検査の需要が増加することが予想される。

全国遺伝子医療部門連絡会議維持機関会員施設 129 施設を対象とした調査によると、2014 年 4 月～2019 年 3 月までの期間中に成人発症の遺伝性神経筋疾患の発症前検査は 312 件（年間あたり 67.4 件）で実施されていた⁴⁷⁾。疾患別の内訳は、遺伝性 ATTR アミロイドーシスが 88 件と最も多く、検査実施率は 75.2%であった。hSCD は 76 件と遺伝性 ATTR アミロイドーシスに次いで多く、検査実施率は 37.1%であった。各施設の実施体制については、約 6 割の施設で発症前検査実施までの手順が独自に定められていたが内容には違いがみられた。欧米では、ハンチントン病を中心として、神経筋疾患の発症前検査を実施する際のガイドラインや推奨事項が報告されている⁴⁸⁾⁴⁹⁾。一方本邦では、“神経疾患の遺伝子診断ガイドライン 2009”によって

Table 4 Candidate biomarkers for SCAs.				
	対象疾患	代表的な報告	主要な結果	
生化学的 バイオマーカー	tau 蛋白 (脳脊髄液)	SCA2 Brouillette AM, et al. 2015 ²⁶⁾	SCA2 において髄液 tau が対照より有意に高値であった。	
		MJD/SA3 Garcia-Moreno H, et al. 2022 ²⁷⁾	MJD 発症前キャリアの方が対照よりも有意に高かった。	
	micro-RNA (脳脊髄液/血漿)	MJD/SCA3 Krauss S, et al. 2019 ²⁸⁾	MJD 患者のリンパ芽球様細胞において miR-32, miR-25 発現が有意に上昇した。	
	Neurofilament light chain (NFL) (血漿/髄液)	SCA1, SCA2, MJD/ SCA3, SCA7 など Coarelli G, et al. 2021 ²⁹⁾	SCA1, SCA2, MJD/SCA3, SCA7 において対照よりも血漿 NFL は高値であった。	
	Neurofilament heavy chain (血清/髄液)	MJD/SCA3 Wilke C, et al. 2020 ³⁰⁾	発症後 MJD/SCA3 でリン酸化 NFL が対照に比して有意に高かった。	
画像 バイオマーカー	遺伝子産物 (Ataxin-3 など) (末梢血単核細胞)	MJD/SCA3 Gonsior K, et al. 2021 ³¹⁾	ヒト末梢血単核球 (PMBC) において、全 ataxin-3 レベルが有意に低かった。	
	拡散テンソルイメージング	MJD/SCA3 Rezende TJR, et al. 2018 ³²⁾	両側上小脳脚、中小脳脚、下小脳脚、両側内側毛帯、皮質脊髄路、中脳、大脳脚、延髄で axonal diffusivity (AD) が上昇した。	
		SCA6 Falcon MI, et al. 2016 ³³⁾	上小脳脚の RD (radial Diffusivity) が減少し、重症化するに従い RD が増加した。 FA (fractional anisotropy) は発症前に増加し、重症化につれて減少した。	
		SCA1 Mascalchi M, et al. 1998 ³⁴⁾	大脳基底核における N-acetylaspartate/creatine 比 および正常コリン/クレアチン比が低下。	
	上肢機能評価 (Geomagic Touch®など)	SCA2, MJD/SCA3, SCA6, SCA31 Kishimoto Y, et al. 2022 ⁴¹⁾	Distortion index が SARA および ICARS 上肢スコアと有意に相関した。	
生理学的 バイオマーカー	小脳学習を用いたプリズム 適応試験	MJD/SCA3, SCA6, SCA31 Hashimoto Y, et al. 2015 ⁴²⁾	適応指数 (AI) が健常者と比して低下した。	
	時間的統合を用いたタッピング 課題	SCA6, SCA31 Matsuda S, et al. 2015 ⁴³⁾	小脳疾患患者では時間的統合の限界は正常人と比較し有意に短かった。	
	歩行解析 (3 次元加速度計, 遠赤外線カメラなど)	SCA6, SCA31 など Shirai S, et al. 2015 ⁴⁵⁾	直進歩行時の左右平均振幅が SARA と有意に相関した。	

SCA, spinocerebellar ataxia; MJD, Machado-Joseph Disease.

発症前検査を実施する上での条件が定められているものの、詳細な手順までは記載されていない⁵⁰⁾。発症前検査のニーズの増加に対応するために、検査の責任が担当者に一存されない基準となる手順書の作成が急務であり、日本神経学会内に組織された、遺伝医療に関する課題対策委員会によって取り組みが開始されている。

着床前検査

着床前遺伝学的検査（Preimplantation Genetic Testing for Monogenic/single gene defects, 以下 PGT-M と略記）に対する知識を整理しておく必要もある。PGT-M は、夫婦の両者またはいずれかが、重篤な遺伝性疾患児が出生する可能性のある遺伝子変異または染色体異常を保有する場合に限定される。重篤性は、2022 年 1 月に改定された着床前診断に関する見解/細則により、「原則、成人に達する以前に日常生活を強く損なう症状が出現したり、生存が危ぶまれる状況になり、現時点でそれを回避するために有効な治療法がないか、あるいは高度かつ侵襲度の高い治療を行う必要がある状態」と定義され、今回の改定により「原則」という言葉が追加された⁵¹⁾。これにより、従来の重篤性の基準に該当しない症例の申請があった場合、当該症例の専門学会より、医学的判断と PGT-M を希望する夫婦の立場・背景を含めた判断に関する意見書が作成される。神経筋疾患に関する意見書は、日本神経学会に組織された、脳神経疾患の着床前診断のあり方に関する検討 WG において作成されていたが、この取り組みについても、今後は遺伝医療に関する課題対策委員会に移行される。

PGT-M は、2022 年の見解改定以前より臨床研究として実施

されており、日本産科婦人科学会により適応の可否が審査されてきた。1999 年～2015 年の間に実施が許可された疾患については公開されており、神経疾患領域では、Duchenne 型筋ジストロフィー、筋強直性ジストロフィー、副腎白質ジストロフィー、Leigh 脳症、福山型筋ジストロフィー、脊髄性筋萎縮症、Pelizaeus-Merzbacher 病、先天性ミオパチーが該当している⁵²⁾。一方英国では、Human Fertilisation and Embryology Authority によって事前に承認された疾患でのみ適応されるが、現在承認されている疾患は 1,400 以上にわたり神経筋疾患も多く含まれている⁵³⁾。米国では、開始当初 American Society for Reproductive Medicine によって小児期に発症する重篤な遺伝性疾患を対象として推奨されたが、2013 年には、成人発症の疾患であっても疾患が重篤でありその疾患に対する既知の介入がない、または利用可能な介入が限定される場合にも正当化されると報告された。また、重篤性や浸透率の基準は生殖の自由の問題としてカップルの希望に委ねられることとなり、結果的に現在 PGT-M を規制する機関は存在せず、数多くの疾患で実施されている現状にある⁵⁴⁾。PGT-M については優生思想への反省を含めた各国の過去の歴史的背景や文化的背景、医療制度などにより対応が異なる可能性があり、わが国においても医療者や当事者が共同して検討を重ねることで、慎重かつ適切に対応することが求められる。

ゲノム医療の発展を見据えた将来展望

2023 年 6 月、「良質かつ適切なゲノム医療を国民が安心して受けられるようにするための施策の総合的かつ計画的な推進に関する法律」が成立した⁵⁵⁾。本法律には、ゲノム医療の推進に

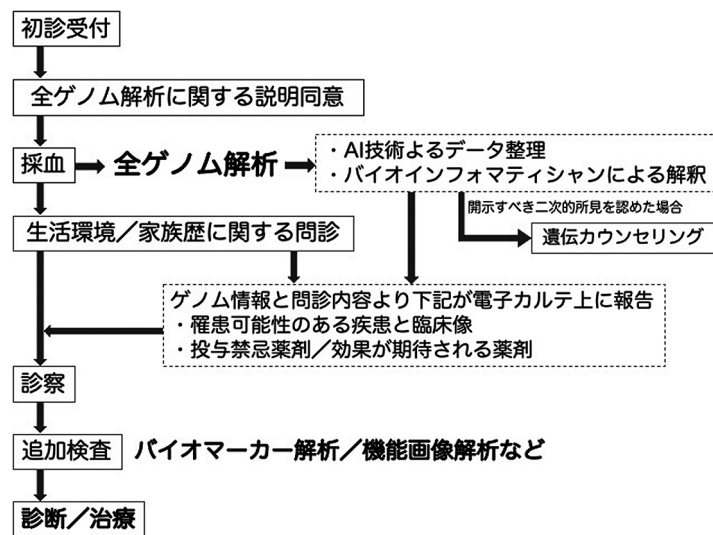


Fig. 2 近未来に予想されるゲノム医療の想像図。

筆者が想像する近未来のゲノム医療を図示した。医療機関を受診した患者は、初診受付の後、まず全ゲノム解析に関する説明同意を受ける。採血の後、次世代シーケンサーが進化した近未来シーケンサーによって深部イントロン領域も含めた全ゲノム解析が実施される。30 分後には解析が終了し、AI 技術によって整理されたゲノムデータをもとに、バイオインフォマティクスが詳細な解釈を加える。並行して生活環境と家族歴が聴取され、ゲノム情報と環境要因より推定される、罹患する可能性が高い疾患名一覧とその臨床像や副作用が現れる可能性が高い投与禁忌薬剤や効果が期待される薬剤のリストなどの情報が電子カルテ上に掲載される。これらの情報をもとに診察を行い、担当医の判断によりバイオマーカー解析や機能画像解析を追加した上で、診断・治療を開始する。全ゲノム解析によって開示すべきであると判断された二次的所見を認めた場合には、遺伝カウンセリングが実施される。

あたり、研究段階において生命倫理へ適切な配慮を行うことやゲノム情報による不当な差別などを防止することなども明記され、今後ますますゲノム医療が加速することが予想される。ゲノム医療の発展には、網羅的ゲノム解析によって得られた膨大なゲノム情報を整理・解釈するAI技術やバイオインフォマティクス技術が求められる。またゲノム医療を国民に適切に届けるために、遺伝カウンセリングを含めた臨床遺伝分野の発展も急務である。hSCDにおいても脳神経内科と臨床遺伝部門が連携し、臨床像に基づいたゲノム解析およびその他の解析を組み合わせることで、個別化医療を円滑に実装されるような時代になることが期待される (Fig. 2)。

おわりに

hSCDについて、臨床像、新規治療法開発状況、バイオマーカーについて現状と展望を概説した。また、ゲノム医療の現状について解説し、hSCDにおいても実装が期待される個別化医療について触れた。hSCDにおける多様な研究は着実に進歩を遂げており、他領域同様、今後疾患修飾療法が出現した際に、速やかに、かつ円滑に確実に社会実装できるよう、脳神経内科医として十分に備えておく必要がある。また、当事者である患者会とも連携し患者本人や介護者の声を patient reported outcome (PRO) として活用することも重要になるものと予測される。今後の進展に期待したい。

文 献

- 「脊髄小脳変性症・多系統萎縮症診療ガイドライン」作成委員会編。脊髄小脳変性症・多系統萎縮症診療ガイドライン 2018。東京：南江堂；2018。
- Tsuji S, Onodera O, Goto J, et al. Sporadic ataxias in Japan —a population-based epidemiological study. *Cerebellum* 2008; 7:189-197.
- Sasaki H, Yabe I, Yamashita I, et al. Prevalence of triplet repeat expansion in ataxia patients from Hokkaido, the northernmost island of Japan. *J Neurol Sci* 2000;175:45-51.
- Basri R, Yabe I, Soma H, et al. Spectrum and prevalence of autosomal dominant spinocerebellar ataxia in Hokkaido, the northern island of Japan: a study of 113 Japanese families. *J Hum Genet* 2007;52:848-855.
- Mizushima K, Shibata Y, Shirai S, et al. Prevalence of repeat expansions causing autosomal dominant spinocerebellar ataxias in Hokkaido, the northernmost island of Japan. *J Hum Genet Advance Publication*, 2023; <https://doi.org/10.1038/s10038-023-01200-x>.
- Miyatake S, Yoshida K, Koshimizu E, et al. Repeat conformation heterogeneity in cerebellar ataxia, neuropathy, vestibular areflexia syndrome. *Brain* 2022;145:1139-1150.
- Scriba CK, Beecroft SJ, Clayton JS, et al. A novel RFC1 repeat motif (ACAGG) in two Asia-Pacific CANVAS families. *Brain* 2020;143:2904-2910.
- Wirth T, Clément G, Delvallée C, et al. Natural history and phenotypic spectrum of GAA-FGF14 sporadic late-onset cerebellar ataxia (SCA27B). *Mov Disord* 2023;38:1950-1956.
- Shirai S, Mizushima K, Fujiwara K, et al. Case series: downbeat nystagmus in SCA27B. *J Neurol Sci* 2023;454:120849.
- Pellerin D, Wilke C, Träschütz A, et al. Intronic FGF14 GAA repeat expansions are a common cause of ataxia syndromes with neuropathy and bilateral vestibulopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry Advanced Publication*, 2023; <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp-2023-331490>.
- Yoshida K, Kuwabara S, Nakamura K, et al. Idiopathic cerebellar ataxia (IDCA): Diagnostic criteria and clinical analyses of 63 Japanese patients. *J Neurol Sci* 2018;384:30-35.
- Carroll LS, Massey TH, Wardle M, et al. Dentatorubral-pallidoluysian atrophy: an update. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)* 2018;8:577.
- Sun H, Satake W, Zhang C, et al. Genetic and clinical analysis in a Chinese parkinsonism-predominant spinocerebellar ataxia type 2 family. *J Hum Genet* 2011;56:330-334.
- Bettencourt C, Santos C, Coutinho P, et al. Parkinsonian phenotype in Machado-Joseph disease (MJD/SCA3): a two-case report. *BMC Neurol* 2011;11:131.
- Shirai S, Yabe I, Naganuma R, et al. Tremor during orthostatism as the initial symptom of Machado-Joseph disease. *Clin Neurol Neurosurg* 2018;173:173-175.
- Inada R, Hirano M, Oka N, et al. Phenotypic and molecular diversities of spinocerebellar ataxia type 2 in Japan. *J Neurol* 2021;268:2933-2942.
- C. França M J, D'Abreu A, Nucci A, et al. Prospective study of peripheral neuropathy in Machado-Joseph disease. *Muscle Nerve* 2009;40:1012-1018.
- Escorcio Bezerra ML, Pedrosa JL, Pinheiro DS, et al. Pattern of peripheral nerve involvement in Machado-Joseph disease: neuronopathy or distal axonopathy? A clinical and neurophysiological evaluation. *Eur Neurol* 2013;69:129-133.
- Sone J, Mori K, Inagaki T, et al. Clinicopathological features of adult-onset neuronal intranuclear inclusion disease. *Brain* 2016;139:3170-3186.
- Ghahremani Nezhad H, Franklin JP, Alix JJP, et al. Simultaneous ALS and SCA2 associated with an intermediate-length ATXN2 CAG-repeat expansion. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2021;22:579-582.
- Minakawa EN, Popiel HA, Tada M, et al. Arginine is a disease modifier for polyQ disease models that stabilizes polyQ protein conformation. *Brain* 2020;143:1811-1825.
- Nishizawa M, Onodera O, Hirakawa A, et al. Effect of rovatirelin in patients with cerebellar ataxia: two randomised double-blind placebo-controlled phase 3 trials. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020;91:254-262.
- キッセイ薬品工業株式会社。脊髄小脳変性症治療薬「ロパチレリン (KPS-0373)」の国内製造販売承認申請取り下げのお知らせ [Internet]. 2023. [Cited 2023 Sep 12]. Available from: <https://www.kissei.co.jp/news/uploaded/526b17109b8b48b4dfb3071512071ea6.pdf>.
- 株式会社リプロセル。事業進捗報告書 [Internet]. 2023. [Cited 2023 Sep 12]. Available from: <https://reprocell.co.jp/wp-content/uploads/2023/06/98572bd51ccd9d9da91e8a04bb202658.pdf>.
- Yasui K, Yabe I, Yoshida K, et al. A 3-year cohort study of the natural history of spinocerebellar ataxia type 6 in Japan. *Orphanet J Rare Dis* 2014;9:118.
- Brouillette AM, Öz G, Gomez CM. Cerebrospinal fluid

- biomarkers in spinocerebellar ataxia: a pilot study. *Dis Markers* 2015;2015:413098.
- 27) Garcia-Moreno H, Prudencio M, Thomas-Black G, et al. Tau and neurofilament light-chain as fluid biomarkers in spinocerebellar ataxia type 3. *Eur J Neurol* 2022;29:2439-2452.
- 28) Krauss S, Nalavade R, Weber S, et al. Upregulation of miR-25 and miR-181 family members correlates with reduced expression of ATXN3 in lymphocytes from SCA3 patients. *Microna* 2019; 8:76-85.
- 29) Coarelli G, Darios F, Petit E, et al. Plasma neurofilament light chain predicts cerebellar atrophy and clinical progression in spinocerebellar ataxia. *Neurobiol Dis* 2021;153:105311.
- 30) Wilke C, Haas E, Reetz K, et al. Neurofilaments in spinocerebellar ataxia type 3: blood biomarkers at the preataxic and ataxic stage in humans and mice. *EMBO Mol Med* 2020;12:e11803.
- 31) Gonsior K, Kaucher GA, Pelz P, et al. PolyQ-expanded ataxin-3 protein levels in peripheral blood mononuclear cells correlate with clinical parameters in SCA3: a pilot study. *J Neurol* 2021; 268:1304-1315.
- 32) Rezende TJR, de Paiva JLR, Martinez ARM, et al. Structural signature of SCA3: from presymptomatic to late disease stages. *Ann Neurol* 2018;84:401-408.
- 33) Falcon MI, Gomez CM, Chen EE, et al. Early Cerebellar Network shifting in spinocerebellar ataxia type 6. *Cereb Cortex* 2016;26:3205-3218.
- 34) Mascalchi M, Tosetti M, Plasmati R, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy in an Italian family with spinocerebellar ataxia type 1. *Ann Neurol* 1998;43:244-252.
- 35) Trouillas P, Takayanagi T, Hallett M, et al. International cooperative ataxia rating scale for pharmacological assessment of the cerebellar syndrome. The Ataxia Neuropharmacology Committee of the World Federation of Neurology. *J Neurol Sci* 1997;145:205-211.
- 36) Schmitz-Hubsch T, du Montcel ST, Baliko L, et al. Scale for the assessment and rating of ataxia: development of a new clinical scale. *Neurology* 2006;66:1717-1720.
- 37) 佐藤和則, 矢部一郎, 相馬広幸ら. 新しい小脳性運動失調の重症度評価スケール Scale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA) 日本語版の信頼性に関する検討. *Brain Nerve* 2009;61:591-595.
- 38) Nakamura K, Yoshida K, Matsushima A, et al. Natural history of spinocerebellar ataxia type 31: a 4-year prospective study. *Cerebellum* 2017;16:518-524.
- 39) Diallo A, Jacobi H, Tezenas du Montcel S, et al. Natural history of most common spinocerebellar ataxia: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol* 2021;268:2749-2756.
- 40) Schmitz-Hubsch T, Fimmers R, Rakowicz M, et al. Responsiveness of different rating instruments in spinocerebellar ataxia patients. *Neurology* 2010;74:678-684.
- 41) Kishimoto Y, Hashizume A, Imai Y, et al. Quantitative evaluation of upper limb ataxia in spinocerebellar ataxias. *Ann Clin Transl Neurol* 2022;9:529-539.
- 42) Hashimoto Y, Honda T, Matsumura K, et al. Quantitative evaluation of human cerebellum-dependent motor learning through prism adaptation of hand-reaching movement. *PLoS One* 2015;10:e0119376.
- 43) Matsuda S, Matsumoto H, Furubayashi T, et al. The 3-second rule in hereditary pure cerebellar ataxia: a synchronized tapping study. *PLoS One* 2015;10:e0118592.
- 44) Yabe I, Matsushima M, Yoshida K, et al. Rare frequency of downbeat positioning nystagmus in spinocerebellar ataxia type 31. *J Neurol Sci* 2015;350:90-92.
- 45) Shirai S, Yabe I, Matsushima M, et al. Quantitative evaluation of gait ataxia by accelerometers. *J Neurol Sci* 2015;358:253-258.
- 46) Shirai S, Yabe I, Takahashi-Iwata I, et al. The responsiveness of triaxial accelerometer measurement of gait ataxia is higher than that of the scale for the assessment and rating of ataxia in the early stages of spinocerebellar degeneration. *Cerebellum* 2019; 18:721-730.
- 47) 柴田有花, 松島理明, 加藤ももこら. 成人発症の遺伝性神経・筋疾患における発症前診断の全国調査 治療法確立時代の体制構築に向けて. *臨床神経* 2022;62:773-780.
- 48) America HsDSO. Huntington's Disease Society of America. GENETIC TESTING PROTOCOL FOR HUNTINGTON'S DISEASE [Internet]. [cited 2023 July 10]. Available from: <http://hdsa.org/wp-content/uploads/2015/02/HDSA-Gen-Testing-Protocol-for-HD.pdf>.
- 49) MacLeod R, Tibben A, Frontali M, et al. Recommendations for the predictive genetic test in Huntington's disease. *Clin Genet* 2013;83:221-231.
- 50) 「神経疾患の遺伝子診断ガイドライン」作成委員会編. 神経疾患の遺伝子診断ガイドライン 2009. 東京: 医学書院; 2009. p. 7-8.
- 51) 日本産科婦人科学会. 「重篤な遺伝性疾患を対象とした着床前遺伝学的検査」に関する見解/細則 [Internet]. 東京. [cited 2023 July 10]. Available from: <http://fa.kyorin.co.jp/jsog/readPDF.php?file=74/7/074070749.pdf>.
- 52) 榊原秀也, 久具宏司, 黒澤健司ら. 倫理委員会 着床前診断に関する審査小委員会報告 (1999~2015 年度分の着床前診断の認可状況および実施成績). *日本産科婦人科学会雑誌* 2017;69:1916-1920.
- 53) Human Fertilisation & Embryology Authority. Human Fertilisation & Embryology Authority. PGT-M conditions [Internet]. London. [Cited 2023 July 10]. Available from: <https://www.hfea.gov.uk/pgt-m-conditions>.
- 54) Ethics Committee of American Society for Reproductive Medicine. Use of preimplantation genetic diagnosis for serious adult onset conditions: a committee opinion. *Fertil Steril* 2013; 100:54-57.
- 55) デジタル庁. e-GOV 法令検索. 良質かつ適切なゲノム医療を国民が安心して受けられるようにするための施策の総合的かつ計画的な推進に関する法律 [Internet]. 東京. [Cited 2023 July 10]. Available from: https://elaws.e-gov.go.jp/document?lawid=505AC1000000057_20230616_00000000000000&keyword=%E8%89%AF%E8%B3%AA%E3%81%8B%E3%81%A4.

謝辞：本稿の執筆にあたり，北海道大学神経内科 松島理明先生，白井慎一先生，北海道大学病院臨床遺伝子診療部 柴田有花先生に多大な支援をいただきました。ここに感謝申し上げます。また，北大神経内科における運動失調症の研究については，厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業「運動失調症の医療水準，患者 QOL の向上に資する研究班（23FC1010）」の支援をいただいて実施している。

COI：著者に本論文に関連し，開示すべき COI 状態にある企業，組織，団体はいずれもありません。

***Corresponding author：**矢部一郎

北海道大学大学院医学研究院神経病態学分野神経内科学（〒 060-8638 札幌市北区北 15 条西 7 丁目）

Recent clinical advances in hereditary spinocerebellar degeneration

Ichiro Yabe, M.D., Ph.D.

Department of Neurology, Faculty of Medicine and Graduate School of Medicine, Hokkaido University

Abstract: Spinocerebellar degeneration (SCD) is a neurodegenerative disorder characterized by cerebellar ataxia and other multisystem manifestations, such as Parkinsonism and pyramidal tract symptoms. No effective treatment is available for SCD. Approximately one-third of the cases of SCD are inherited, and the remaining two-third are sporadic, including multiple system atrophy. This article provides an overview of hereditary SCD, its clinical features, recent treatment advances, biomarkers, role of genomic medicine, and future treatment prospects.

Key words: Hereditary spinocerebellar degeneration, biomarker, presymptomatic genetic testing, genomic medicine

Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2024;64:135-147

doi: 10.5692/clinicalneurol.cn-001931